

Il trattamento dell'AIS e delle lesioni ghiandolari microinvasive

Dr F Sopracordevole – SOC di Ginecologia Oncologica – CRO di Aviano

1 - l'AIS

Il trattamento dell'adenocarcinoma in situ si basa sulla sua storia naturale. Dobbiamo considerare che quello che noi chiamiamo AIS è costituito da diversi istotipi, correlati o meno all'infezione da HPV e che hanno una diversa storia naturale.

histotypes of AIS	HPV
usual type (80-90%)	pos
endometrioid	neg-pos
intestinal	neg
tubal type	neg
others	neg

L'istotipo endocervicale classico rappresenta oltre il 90 % degli AIS, insorge da cellule di riserva della giunzione squamo colonnare committed in senso ghiandolare e infettate da HPV di tipo oncogeno. Per questo oltre il 90% di questi AIS si localizzano a ridosso della giunzione, da qui si estendono cranialmente nel canale, a sempre a livello della giunzione avviene solitamente l'iniziale processo di invasione. La quasi totalità dei casi è compresa entro i primi 10-15 mm di canale dalla giunzione. Su ciò si basa la possibilità di eseguire un trattamento conservativo nelle donne in età fertile che abbiano un forte desiderio di prole nelle quali sia stato diagnosticato un AIS endocervicale classico in un cono con apice e margini liberi, e che accettino il rischio residuo legato alle difficoltà del follow-up, considerando la scarsa sensibilità del pap test per le lesioni ghiandolari, la scarsa sensibilità del curettage del canale cervicale, il fatto che la colposcopia è un metodo cieco per identificare le lesioni ghiandolari, e che l'uso dell'HPV test non è ancora stato accettato come evidence based medicine nella diagnostica e nel follow-up delle lesioni ghiandolari.

Management of AIS, usual type

- ◆ 90% rise close to the SCJ
- ◆ 10 -15 %,→25% of multifocal disease
(Dedecker F et al., Gynecol Obstet Fertil 2008)
- ◆ > 90% extending into the cervical canal up to no more than 18 – 20 mm from the SCJ (no more than 10 mm if age < 36 years)
(Nicklin JL et al, Aust NZ J Ob Gyn 1991)

**CONE BIOPSY, CLEAR MARGINS,
MAY BE ADQUATE IN FERTILE-AGE
IF FOLLOW-UP IS GUARANTEED**

HISTERECTOMY
- OUT OF FERTILE-AGE
- Not guaranteed follow-up

<i>Bull-Phelps SL et al, Gynecol Oncol 2007</i>	<i>Dalrymple C et al, Int J Gyn Cancer 2008</i>
<i>Dedecker F et al, Gyn Ob Fertil 2008</i>	<i>Young JL et al, Am J Ob Gyn 2007</i>
<i>Andersen ES, Gynecol Oncol 2002</i>	<i>Shin CH, Gynecol Oncol 2000</i>
<i>Krivak TC, Obstet Gynecol Surv 2001</i>	<i>Kennedy AW, Gynecol Oncol 2002</i>
<i>Ostor AG, Gynecol Oncol 2000</i>	<i>Bryson P, Gynecol Oncol 2004</i>
<i>Soutter WP, BJOG 2001</i>	<i>Culter JB, Gynecol Oncol 2000</i>
<i>Akiba Y, J Obstet Gynec Res 2005</i>	<i>El-Ghobashy AA, Int J Gyn Cancer 2005</i>
<i>Dalrymple C, Int J Gyn Cancer 2007- Sopracordevole F and SICPCV, XX National Congr, 2005</i>	

Le esperienze riportate in letteratura sono molte, anche se a causa della scarsa affidabilità dei mezzi diagnostici il trattamento definitivo dell'AIS resta l'isterectomia semplice, da eseguirsi nei casi in cui non ci

siano esigenze riproduttive o quando il percorso riproduttivo sia terminato. A differenza di quanto avviene per le lesioni squamose per poter eseguire un trattamento conservativo è necessario che il cono sia a margini liberi; la presenza di margini interessati comporta l'impossibilità di identificare un eventuale adenocarcinoma invasivo già presente nel canale residuo e comporta un'elevata percentuale di persistenza e di recidiva, come qui possiamo vedere.

THE STATUS OF MARGINS IN THE CONE BIOPSY DIAGNOSTIC FOR AIS

Positive histology on second surgery:

18% if negative margins

46% if positive margins

Dedeker F et al., Gynecol Obstet Fertil 2008

25% if negative margins

48% if positive margins

435 pz; review

modified data from Dalrymple C et al, Int J Gynecol Cancer 2008

17% if negative margins (1 invasive disease)

48% if positive margins (4 invasive diseases)

Kim JH et al., E J Ob Gyn Rep Biol 2009

Review of 33 clinical studies – 1278 AIS

-Second surgery in 607 pz : RR 4.01 for residual disease
if positive margins

Salani R et al., Am J Obstet Gynecol 2009

Ciò comporta che in presenza di un cono con apice positivo per AIS sia indicato il re-cono, sia se la paziente desidera un trattamento conservativo che se la paziente richiede un trattamento demolitivo: la seconda conizzazione serve per poter escludere la persistenza di malattia invasiva e quindi per eseguire un trattamento chirurgico definitivo che sia adeguato.

Treatment of AIS

**CONE BIOPSY, CLEAR MARGINS, MAY BE ADEQUATE IN FERTILE-AGE
IF FOLLOW-UP IS GUARANTEED**

Review of 33 clinical studies – 1278 AIS

Second surgery in 607 pz : RR 4.01 for residual disease if positive margins

Salani R et al., Am J Obstet Gynecol 2009

PAP Sensitivity for AIS : 38 – 79 % (45% Sopracordevole – SICPCV 2005)

European guidelines for cervical cancer screening – 2008 - Chapter 6.5.4.2.

Management options in case of glandular lesions:

*.....Cold Knife excision is recommended in order
to avoid destruction of the margins....*

*A review of the relevant literature indicates that the rate of positive margin ...
was not different from the cold knife, LEEP or laser procedures*

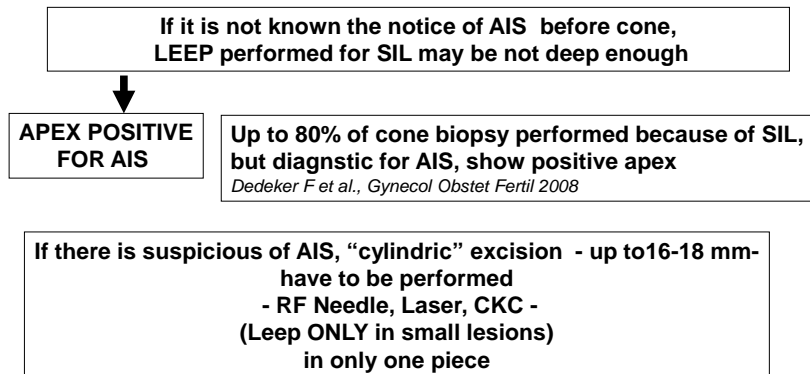
Hiramatsu, EJGRB 2013

Un grosso dibattito sta nella tecnica di esecuzione della conizzazione; l'importanza dello stato dei margini e quindi della loro lettura da parte dell'anatomopatologo ha fatto propendere molte società scientifiche ad emanare raccomandazioni per l'esecuzione della conizzazione con la tecnica a lama fredda.

What technique for cone biopsy ?

Up to 22% of AIS were diagnosed in a cone biopsy already performed for CIN, without cytology or biopsy suspicious for glandular lesions

Sopracordevole F and SICPCV, XX SICPCV National Congress, 2005



F. Sopracordevole – CRO Aviano Italy

In realtà in molti casi il reperto ghiandolare è occasionale in una conizzazione eseguita con qualsiasi tecnica per una lesione squamosa. E' evidente che le diverse tecniche possono comportare diversa percentuale di margini positivi, e la LEEP (soprattutto quando eseguita per una lesione squamosa) presenterebbe la più alta percentuale di apice positivo. E' anche vero che la gran parte degli studi è retrospettiva, e parte dalla diagnosi di AIS sul cono già eseguito, e addirittura vengono riportate selezioni preoperatorie delle pazienti (ad es.: selezione colposcopica: pazienti con lesioni piccole sottoposte a LEEP, pazienti con lesioni grandi sottoposte a conizzazione a lama fredda).

Treatment of AIS: technique of cone biopsy and no clear apex

Author	year	CKC	A+(%)	LEEP	A+(%)	Laser	A+(%)
Bull-Phelps	2007	69	28	32	47.6		
Ostor	2000	80	25				
Costales	2013	110	35	62	55.6		
Akiba	2005					15	0
Andersen	2002					60	25
Dalrympe	2008	38	(no difference in A+)			44	
Azodi	1999	25	24	8	75	8	57
DeSimone	2011			41	49		
Kim	2009			78	40		
Bryson	2004			31	22.5		
Van Hanegem	2012	58	21	54	27 (<30y – colposcopic selection))		
Sopracordevole	NP	(23 AIS – 14 pT1A MIAC)				37	16.2

F. Sopracordevole – CRO Aviano Italy

Nella nostra casistica di laserchirurgia la percentuale di apice positivo è risultata più che accettabile, attestandosi al 16%.

Più che la tecnica ciò che emerge essere importante è la clearance tra l'AIS e l'apice libero del cono. A seconda dei diversi Autori è stato affermato che una clearance tra 3 e 10 mm sarebbe indice di scarsa possibilità di lesioni satelliti residue nel canale residuo. E' inoltre evidente che se un cono molto alto diventa garanzia di negatività dei margini e di scarsa probabilità di persistenza di malattia, è evidente che ciò comporterà una elevata percentuale di complicanze, tra cui le stenosi, e potenziali effetti negativi sulla fertilità futura (parto prematuro, rottura prematura delle membrane, messi in relazione all'altezza delle conizzazioni) proprio quando, con il trattamento conservativo, miriamo a preservare la fertilità stessa. Nei casi trattati con sola conizzazione a margini liberi il follow-up prevede allo stato attuale delle conoscenze l'uso del PT, della citologia endocervicale con brush, della colposcopia, del curettage del canale cervicale. Come già detto non è chiaro il ruolo predittivo positivo e negativo dell'HPV test nell'ambito delle lesioni ghiandolari. Si raccomanda l'isterectomia semplice alla fine del percorso riproduttivo.

2- l' Adenocarcinoma microinvasivo (MIAC)

Il trattamento conservativo del MIAC è più problematico della sua controparte squamosa, in quanto non sono presenti casistiche importanti in letteratura e sussistono problemi sull'affidabilità della stadiazione. Nel caso di MIAC di tipo endocervicale classico ben differenziato allo stadio IA1 senza infiltrazione degli spazi vascolari può essere presa in considerazione il trattamento conservativo solo in donne giovani fortemente motivate alla gravidanza e che esprimano un consenso informato che contempli il rischio residuo di tale scelta. E' raccomandabile che questi casi vengano seguiti presso centri di terzo livello. Negli altri casi in questo stadio è indicata l'isterectomia semplice, con studio linfonodale in caso di infiltrazione degli spazi linfovascolari. In tutti gli altri casi (stadio IA2, altri istotipi, infiltrazione degli spazi linfovascolari, grading istologico elevato) non ci sono dati a sostegno della possibilità di trattamento conservativo. In letteratura i dati sono sempre più a favore dell'uso dell'isterectomia semplice, eventualmente associata a linfadenectomia, Non sembra importante la rimozione dei parametri, che in un recente lavoro di Hou sono risultati essere positivi solo in un caso su 373.

MICROINVASIVE ADENOCARCINOMA: CONE BIOPSY AS CONSERVATIVE TREATMENT

Author	pz	IA1	IA2	Rec	Death
Bisseling, 2007	18	16	2	0	0
Mc Hale, 2001	4	4		0	0
Ceballos, 2006	1	1		0	0
Yahata, 2010	10	10		0	0
Poynor, 2006	3	2	1	0	0
Schorge, 2000	5	5	0	0	0
Sopracordevole, 2012	5	4	1	1(AIS)	0
Total	46	42	4	1	0