

6

Cervicocarcinoma, Pap test e HPV test: un'adeguata diagnosi per un adeguato trattamento

**Francesco
Sopracordevole**

S.O.C. di Ginecologia
Oncologica
Centro di Riferimento
Oncologico di Aviano

Introduzione

In patologia cervico-vaginale, come in tutti gli altri aspetti della medicina, per non creare danni alla paziente ed evitare guai giudiziari, è necessario essere preparati ed aggiornati. È necessario conoscere a fondo possibilità e soprattutto i limiti di ogni esame clinico, strumentale e di laboratorio, e tener presente che danni e guai non sono solo il frutto di "omissioni" ma anche dell'uso improprio di metodiche diagnostiche o terapeutiche. È necessario fare riferimento alle linee guida, soprattutto quelle nazionali, che riflettono conoscenze e disponibilità tecniche della realtà in cui si vive e si lavora, e che sono espressione dell'elaborazione di molti esperti della materia (1).

Altro aspetto generale è che ogni nostro atto deve seguire standard di qualità (che sono ben definiti a livello internazionale) ed essere sottoposto a controllo. La Società Italiana di Colposcopia e Patologia Cervico-Vaginale (SICPCV) ha fatto propri gli standard di qualità del NHS Cervical Screening Programme (NHSCSP) britannico (2) per l'attività colposcopica, ed esistono standard di qualità per la citologia, l'istologia, i test virali, etc.

Poiché però la medicina non è una scienza esatta, ciò che abbiamo precedentemente detto serve solo a minimizzare il rischio di "danni" e "guai". Il danno alla paziente, anche in patologia cervico-vaginale, può comunque essere causato e per minimizzare i "guai" è fondamentale curare il rapporto medico-paziente, anche mediante un adeguato counselling.

Sempre nell'ottica di limitare i danni e i guai, è necessario nella comune pratica clinica ricorrere solo a quanto è validato dalla Evidence-Based Medicine (EBM), lasciando altri comportamenti diagnostico-terapeutici solo all'interno degli studi clinici controllati.

Lo screening del cervicocarcinoma

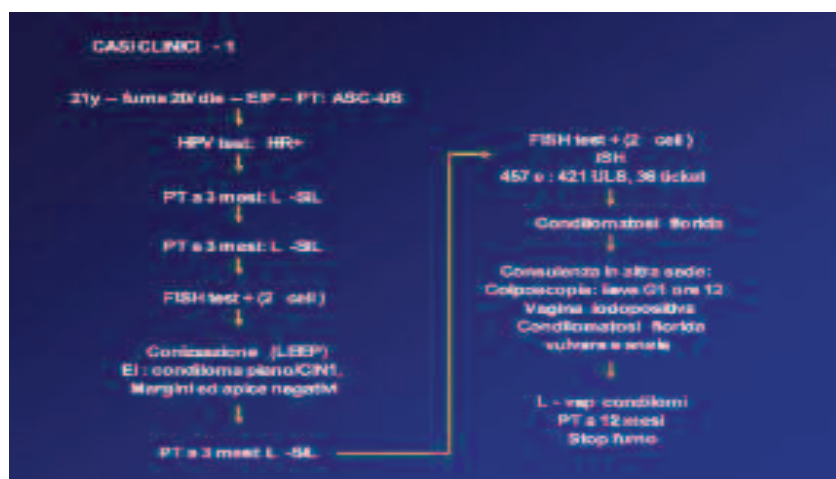
L'incidenza del cervicocarcinoma in Italia è di circa 6.2-11 x 100.000 donne/anno, a seconda delle regioni, grazie alla attuale copertura dello screening (spontaneo o programmato) me-

dante Pap test (attualmente l'unico test di primo livello riconosciuto dalla legislazione italiana in quest'ambito) e mediante la gestione delle donne con Pap test anormale (3). Per confronto si ricorda che l'incidenza del carcinoma ovarico è di circa 40 x 100.000 donne/anno. La mortalità in Italia oggi si aggira su 1.7 x 100.000 donne/anno. Complessivamente si può dire che è raro per un ginecologo non oncologo incontrare una donna con cancro cervicale invasivo. Per il ginecologo e per la donna deve essere chiaro che screening e diagnosi precoce servono per diminuire la mortalità da carcinoma della cervice uterina, e per questo si focalizza sulle lesioni a potenzialità evolutiva.

Il pap test: significato, timing e gestione

La sensibilità del Pap test (PT), quando eseguito in tutte le sue tappe (prelievo-fissazione-transporto-colorazione-lettura-refertazione-ritorno dell'informazione al prelevatore e alla donna) sotto controllo di qualità, in centri che leggano un adeguato numero (25.000) di vetrini l'anno, è alta. In queste condizioni, con un timing triennale tra i 25 e i 64 anni, nell'ambito dei programmi di screening organizzato, il rischio di mortalità da carcinoma cervicale diminuisce di oltre il 90%. Sensibilità e affidabilità diagnostica diminuiranno in condizioni non ideali, e quindi il timing del PT potrà essere più frequente, fino alla cadenza annuale. In condizioni ideali l'aumento di frequenza del test (es. PT annuale) comporta un incremento esponenziale dei costi e solo un aumento marginale dell'efficacia. A questo scopo è necessario ricordare (e comunicare alla paziente) che il PT **non è** lo strumento di screening o diagnosi precoce delle lesioni ghiandolari, e che oggi circa il 20% dei tumori della cervice uterina sono adenocarcinomi. Solo una parte di questi potranno essere identificati, solitamente mediante lesioni squamose sentinella, dal PT (4). Una donna avvisata non banalizzerà eventuali sintomi (perdite ematiche atipiche, soprattutto postcoitali) anche se da poco ha avuto un PT negativo, e si eviteranno contenziosi sul fatto che dopo un test

Figura 1: caso clinico 1



negativo sia stato individuato un adenocarcinoma cervicale.

Ugualmente va precisato che un PT negativo **non ha** VPN del 100% neppure per le lesioni squamose: i carcinomi “intervallo”, seppur rari se lo screening è di qualità, potrebbero insorgere da aree metaplastiche al fondo di cripte pseudoghiandolari endocervicali che potrebbero sfuggire alla raccolta mediante brush. In caso di ASC-US è previsto il triage con l’HPV test (1), in tutti gli altri casi la donna va a colposcopia (1).

I test virali

I test virali possono essere una grande fonte di “danni” e “guai” quando eseguiti al di fuori delle indicazioni date dalle Società scientifiche.

Ad oggi il test virale ha indicazione nel triage delle ASC-US e nel follow-up dopo trattamento. Il triage della citologia equivoca con HPV test serve a non inviare a colposcopia donne che non risultano affette da HR-HPV, e si fa con la ricerca dei soli ceppi ad alto rischio; non c’è alcuna indicazione alla ricerca dei ceppi a basso rischio. Le donne ASC-US HR-HPV+ andranno a colposcopia, quelle HR-HPV- ritorneranno al loro abituale timing dello screening.

L’HPV test non ha significato nella citologia AGC (4), ci sono adenocarcinomi HPV negativi!

Nel follow-up dopo trattamento il test negativo esprime l’eliminazione dell’infezione, e quindi l’assenza di lesioni HPV correlate. Va eseguito idealmente dopo 12 mesi, prima potrei trovare donne che hanno ancora l’infezione, ma la stanno eliminando, e non hanno lesione. Se negativo ci dice che la donna può tornare al suo abituale screening. Se HPV test e PT sono negativi, rifare PT e HPV test ogni 6 mesi o ogni anno dopo un trattamento, per anni, non è solo uno scempio economico ma è fonte di ansie e può essere fonte di interventi inutili ulteriori.

Attualmente l’HPV test in Italia non viene utilizzato nello screening primario, se non all’interno degli studi pilota, e sempre solo nelle donne al di sopra dei 30-35 anni, con un timing ogni 5 anni, e pap test solo nei casi positivi. Questo va ricordato, perché eseguire a tappeto HPV test

in donne giovani, magari associandolo al PT, e con follow-up stretti, può indurre a comportamenti a rischio di “danni” e di “guai” (**vedi in figura il caso clinico 1**). Altri test virali (mRNA, FISH test etc) non hanno un ruolo validato dall’EBM nella normale pratica clinica.

Case report

Interessante a proposito il caso clinico 1: in una giovane donna di 21 anni, forte fumatrice, il pap test rivela un ASC-US.

Viene eseguito un HPV test (a 21 anni è di fatto inutile, in quanto la prevalenza di infezione da HPV è alta, e fino al 70% si tratta di HR-HPV); una colposcopia segnala un reperto G1, coerente con l’espressione cervicale dell’infezione da HPV. La ragazza dovrebbe essere inviata a controllo dopo un anno, tenendo anche conto che il rischio di cancro invasivo al di sotto dei 25 anni in Italia è meno di 0.2 x 100.000 donne/anno, di fatto inesistente (3), ma un “eccesso di zelo” consiglia PT di controllo a tre mesi, che ovviamente segnalerà la persistenza dell’infezione da HPV (la clearance dell’infezione può richiedere da 4-6 mesi fino a 2-4 anni). Il collega, preoccupato da una possibile evoluzione della malattia (da ASC-US a L-SIL, di fatto ripetiamo solo espressione dell’infezione), richiede un’ulteriore PT a tre mesi, che ovviamente non cambia la diagnosi e che probabilmente aumenta lo stato di ansia della ragazza e la confusione del professionista. Nel dubbio (solo suo) di una possibile lesione evolutiva (L-SIL persistente, HR-HPV+), dimenticando l’età della donna, le prescrive un FISH test. Questo test esprime l’attivazione della telomerasi, e quindi la possibile presenza di un processo di trasformazione.

Il test attualmente **non ha** una localizzazione riconosciuta nell’ambito del management della donna con pap test anormale, il suo risulta-

Figura 2: relazione tra quadri colposcopici ed istologia

Correlation between colposcopic pictures and histology		
Minor change	Thin acetowhite epithelium	Abnormal histology about 10%
	Fine mosaic	
	Fine punctuation	
	Partially iodine-positive area	
Major change	Thick acetowhite epithelium	Abnormal histology up to 80%
	Coarse mosaic	
	Coarse punctuation	
	Iodine-negative area	
	Atypical vessels	

Nulla cambia in pochi mesi, si deve avere il coraggio (e le conoscenze) di saper aspettare, di eseguire, quando non altrimenti indicato, follow-up lunghi

to positivo va interpretato prima di poterlo usare nell'albero decisionale che porta ai trattamenti. Il FISH test positivo ha indotto il collega a sottoporre la donna ad una inutile conizzazione, che ovviamente all'istologia ha dimostrato ciò che già si sapeva: CIN1/ condiloma piano. Ancora il collega, per essere prudente (!), dopo il cono prescrive il PT di follow-up a tre mesi. È evidente che l'infezione è presente anche nei tessuti residui, e ovviamente il PT, come atteso, dimostrava ancora L-SIL: allora il collega ha fatto ripetere il FISH test, che ancora ovviamente è risultato positivo. Nulla cambia in pochi mesi, si deve avere il coraggio e le conoscenze di saper aspettare, di eseguire, quando non altrimenti indicato, follow-up lunghi. Il collega ha infine consigliato una seconda conizzazione (non si sa mai...), e ha riscontrato anche un condiloma vulvare. Prima di eseguire la seconda LE-EP la ragazza arriva alla mia osservazione: alla colposcopia solo una piccola area G1, la vagina è iodopositiva, è presente condilomatosi florida alla vulva e all'ano. Eseguo vaporizzazione dei condilomi floridi, invito la ragazza a non fumare, e le programmo un PT di controllo ad un anno, dopo aver impiegato più di mezz'ora per un adeguato counselling sull'infezione da HPV, e per convincerla a fatica che non aveva bisogno di null'altro. Il collega non ha avuto "guai" ma la giovane donna e l'agguerrita madre non erano molto contente.

La colposcopia

In presenza di un Pap test anormale è necessario valutare colposcopicamente tutto il basso tratto genitale femminile (BTG) mediante colposcopia, evitando di focalizzarsi solo sulla cervice. La gran parte delle lesioni preinvasive ed invasive del BTG femminile sono HPV correlate, e l'infezione da HPV può essere presente in

tutti i suoi settori.

Non è raro riscontrare donne con citologia anomala ripetuta e colposcopia negativa che sono state sottoposte a una o più conizzazioni, ed in cui in realtà la lesione non era occulta nell'endocervice ma chiaramente evidente sulla parete vaginale, trattandosi spesso di una VaIN di alto grado, alle volte sincrona ma anche isolata, anche in donne giovani (5).

Ricordiamoci che la colposcopia è aspecifica, che i quadri colposcopici sono solo probabilisticamente correlati ad una alterazione istologica, che soprattutto nelle donne giovani la frequenza di quadri G1 è alta, e che solo nel 10% questi quadri corrisponderanno ad una CIN, che nel 90% dei casi sarà di basso grado (**Figura 2**). Questo è il motivo per cui la colposcopia è un esame di secondo livello: in assenza di un Pap test positivo, rischiamo di essere indotti a fare biopsie inutili, che poi possono indurre in trattamenti inutili, fino a configurarsi possibili "danni" e "guai".

Il quadro colposcopico deve poi essere complessivamente valutato per indirizzare adeguatamente la biopsia. Una donna di 32 anni con ASC-H al PT aveva biopsie CIN1 ripetutamente: il quadro colposcopico dava un quadro G1 per mosaico regolare in periferia, ma verso l'endocervice era presente un puntato regolare che entrava nel canale. La difficoltà di eseguire la biopsia portava in realtà a biopsiare il quadro meno preoccupante, e solo una piccola biopsia con ansa diatermica dell'area di puntato è poi riuscita ad identificare correttamente un CIN3+ AIS, che è stato successivamente adeguatamente trattato. L'istologia è il gold standard, ma tutto dipende da come e dove è stata eseguita la biopsia.

I trattamenti

Ogni trattamento può avere effetti collaterali, e quindi essere fonte di "danni" alla donna (sia nell'immediato, eventi postchirurgici - infezioni, emorragie, etc - sia a distanza sulla fertilità) e "guai" per noi. Vanno eseguiti trattamenti solo quando indicati, e solo trattamenti adeguati. Oggi i trattamenti vengono eseguiti in anestesia locale, in regime ambulatoriale o di day surgery. Paradossalmente, una volta esclusa l'allergia all'anestetico locale con adeguata anamnesi, i trattamenti in anestesia generale, eseguiti in sala operatoria, sono quelli che re-



stano più a rischio per la paziente. Non fosse altro che perché in molti casi non vengono eseguiti su guida colposcopica.

Si deve sapere esattamente cosa si tratta: in genere è necessaria una diagnosi istologica prechirurgica (1). In ogni caso la scelta di trattare una lesione va presa integrando tutte le informazioni relative alla paziente, citologiche, istologiche, colposcopiche e anamnestiche.

Si deve considerare l'età: un cono per CIN1 persistente e GSC non completamente visibile a 48 anni è doveroso, mentre un trattamento distruttivo per CIN1 persistente in una ragazza di 20 anni è un sovratrattamento inutile e sovente dannoso.

Non ci sono indicazioni ad eseguire trattamenti solo sulla base dei test virali. Si osservano invece sempre più di frequente casi di donne sottoposte a conizzazione solo sulla base della positività ai test virali. Si tratta di un atteggiamento che può essere sicuramente fonte di "danni" e di "guai".

Si veda il caso clinico 3 (Figura 3): una nullipara di 34 anni, dopo PT negativi, ha un ASC-US HPV+, con colposcopia soddisfacente e negativa; a sei mesi l'HPV test è ancora positivo, e allora viene consigliata una LEEP, sulla base del solo HPV test, con EI negativo. Al follow-up dopo tre mesi l'HPV test è ancora positivo, il PT negativo, ed il collega, avendo già fatto una conizzazione, propone una vaporizzazione della zona di trasformazione; la donna cerca figli, ma le vie-

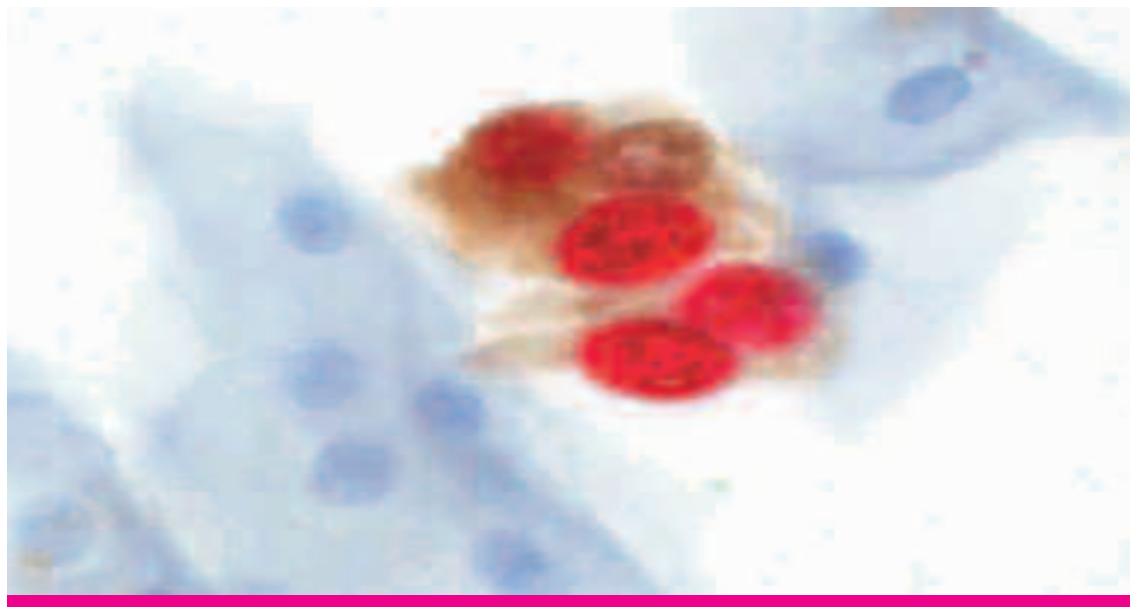
ne detto di attendere la "risoluzione del problema". La donna decide di cambiare, viene nel nostro centro dove si conferma una NTZ alla colposcopia, ma con una diffusa colpita HPV, e si consiglia solo PT ad un anno: nel frattempo cerchi pure la gravidanza (l'infezione da HPV, come pure le lesioni di basso grado, non sono una controindicazione alla gravidanza, mentre quelle di alto grado, se note, vanno trattate prima della stessa!).

Un trattamento distruttivo è indicato solo in presenza di concordanza cito-isto-colposcopica e con lesione interamente visibile in colpo-

Figura 3



Molti e gravi "danni" per la salute della donna (e conseguenti "guai" importanti per il ginecologo) insorgono perché il trattamento escissionale non viene eseguito in modo ottimale



scopia, e per la quale si possa presumere che il campionamento bioptico sia stato rappresentativo, con diagnosi di CIN1. Se eseguito troppo superficialmente con DTC ci può essere il sequestro di nidi di cellule displastiche al di sotto della cicatrice e del tessuto di riparazione neofornato, soprattutto in residui di sfondati pseudoghiandolari, con lo sviluppo a distanza di anni di un carcinoma che resterà occulto fino a quando non raggiungerà la superficie della mucosa. Il trattamento del CIN1 in donne giovani va evitato: è espressione dell'infezione da HPV, ha un'alta frequenza di risoluzione spontanea (fino al 60-70% in un tempo che può arrivare anche a 2-4 anni, e anche in caso di infezioni con HPV ad alto rischio), dopo un trattamento è alta la frequenza di recidive legata alla persistenza dell'infezione nel resto del BTG. Fino ai 30-35 anni è raccomandato solo il follow-up, con trattamento solo dei casi persistenti - intendendosi questi per almeno 2 anni, di più se si tratta di donne molto giovani, anche se non esiste un accordo in letteratura su per quanto tempo si possano tenere in follow-up i CIN1 (6). Controlli frequenti in queste donne inducono ansia nelle stesse, nei famigliari, e soprattutto nel curante, che sarà indotto a considerare troppo presto la "persistenza" della lesione e quindi sarà indotto ad utilizzare impropriamente i test virali e ad eseguire impropri trattamenti.

Nell'affrontare un trattamento escissionale "danni" e "guai" possono essere determinati da molti aspetti.

a) **il timing dell'intervento:** tutti gli interventi sulla cervice vanno eseguiti nella prima fase

del ciclo, se si eseguono dopo c'è il rischio sia di non poter identificare adeguatamente una complicanza emorragica che di causare un'endometriosi del collo, la quale può comportare anche stenosi ed ematometra anche in donne giovani (7)

b) **l'altezza dell'escissione:** più alta è l'escissione, maggiore è la possibilità di stenosi successiva, con difficoltà al follow-up, e di complicanze ostetriche (8,9): l'escissione va calibrata sulla reale estensione della lesione cervicale da asportare

c) **la tecnica di escissione:** un trattamento eseguito senza guida colposcopica tende ad escindere molto tessuto sano; l'escissione a lama fredda è la metodica che più influenza in negativo il futuro gestazionale della donna, l'apposizione di punti alla Sturmdorf comporta stenosi e quasi sempre la risalita della GSC, che non è più accessibile al follow-up

d) **le modalità di escissione:** usando il laser o l'elettrochirurgia si deve evitare di trasmettere calore inopportuno ai tessuti sani residui, che potrebbe determinare oltre alla coagulazione cicatrizzazione e stenosi. La coagulazione andrà fatta usando elettrodi piccoli, portando alta energia solo a livello del vaso sanguinante. Ovviamente non andrà coagulato tutto il letto chirurgico! Anche in questi casi possono essere osservate stenosi anche con conseguente ematometra, che necessitano di ricanalizzazione. Attenzione, se non si è più che esperti, nell'uso del laser: dovrà essere utilizzata alta energia di emissione (almeno 35watt/cm2 in emissione continua, 14-18 watt in superplusato) con uno spot molto sottile, idealmente fino a 0.1 mm

evitare di sequestrare nella cicatrice della cupola aree displastiche, che potrebbero poi portare a carcinomi occulti (5): in presenza di VaIN recidivante alla cupola il rischio sussiste, e si consiglia di inviare la paziente in centri esperti nel trattamento della VaIN.

Una chiara esemplificazione di “danni” e “guai” è esemplificato dal caso clinico 3 (Figura 4), proveniente dal profondo Nord Est. Dopo un PT con H-SIL e una colposcopia G2 in cui si descrive un aspetto lardaceo della lesione (sospetto per invasivo quindi!), con biopsia CIN3, in una donna di 47 anni una LEEP eseguita in 4 frammenti da all'EI: CIN3, margini non valutabili, infiltrazione non valutabile (se è vero che CIN3 con margini positivi non necessita di reconizzazione ma va a follow-up, qui il sospetto di invasione e l'esito istologico imponevano il recono). Al follow-up a 4 mesi ancora ASC-H, G1 alla colposcopia; viene ripetuta la conizzazione, questa volta in due pezzi, con istologia “CIS, non si esclude infiltrazione, margini positivi” (ancora andrebbe ripetuto il cono, per cercare la malattia invasiva che non si riesce ad escludere!). Il collega, allarmato, invia la donna ad isterectomia semplice: ma il cancro invasivo c'è, è nella parte alta del canale cervicale, infila a tutto spessore la cervice e l'istmo; l'utero è friabile, si rompe durante l'isterectomia eseguita da altri due colleghi, con materiale neoplastico che si spande in addome, la stadiazione ancora non è affidabile, poiché l'utero viene asportato a pezzi. Il referto istologico viene consegnato alla paziente da un altro medico ancora (il quarto!), senza indicazioni per eventuali trattamenti complemen-

tari. Al controllo postoperatorio eseguito da un quinto professionista, 4 mesi dopo, un PT segnala H-SIL, e viene posta diagnosi di VaIN. Allora la paziente viene riferita per il trattamento della VaIN.

Vedo la paziente prima di programmare il trattamento della VaIN, è presente una colata neoplastica che coinvolge la cupola e il terzo superiore della vagina, e una massa centropelvica sinistra. Dopo conferma istologica la donna è stata inviata a radiochemioterapia, e successivamente è stata eseguita pelvectomy. I “danni” per questa donna, causati dagli errori in serie dei diversi professionisti, sono stati particolarmente pesanti: malgrado interventi, radiochemioterapia, e tanta sofferenza, le probabilità di sopravvivenza a 5 anni sono attorno al 20-30%. Va ricordato che tra la prima conizzazione e l'isterectomia semplice sono passati 7 mesi, e altri 5 mesi sono passati dall'isterectomia semplice alla diagnosi di persistenza che ha portato al primo intervento oncologico (la radiochemioterapia). Una conizzazione/ reconizzazione eseguita bene all'inizio del percorso avrebbe potuto dimostrare una malattia allo stadio 1B1, la donna avrebbe fatto una isterectomia radicale, la sua storia e la sua aspettativa di vita sarebbero state nettamente migliori. Tra gli errori, quello per cui nessun professionista ha seguito questo caso difficile, tenendo le fila di quanto stava avvenendo. Ciò non solo ha portato ad ulteriori errori, ma ha dilatato i tempi e probabilmente segnato il destino di questa donna. Ad oggi non ci sono stati “guai” per i professionisti. Ma non credo che questo sia stato un bene.

PER SAPERNE DI PIÙ

1. Gestione della paziente con pap test anormale. Linee Guida SICPCV edizione 2006. www.colposcopiainitalia.it
2. Standards and quality in Colposcopy. NHSCPS publication N° 2, D Lusley Ed, 1996
3. Italian Network of Cancer Registries Work Group. Report 2006. Incidence, mortality and estimates. Epidemiol Prev 2006;30:1-130
4. Sopracordevole F et al. Adenocarcinoma in situ e microinvasivo: problemi di diagnosi e terapia La Colposcopia in Italia 2005;XX (2):5-11
- 5) Sopracordevole F. Diagnosi e trattamento della VaIN. La colposcopia in Italia 2008;XXI(3):12-20
6. Arbyn M et al. European Guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Luxembourg:Office for voficial publications of the European Communities, 2008
7. Sopracordevole F. CIN: trattamento con laser CO2. In: Chirurgia ambulatoriale e day surgery. Piccoli R e Boselli F Editori, Mediacom Ed, Casinalbo, 2006 p 133-38
8. Liverani CA et al. Conizzazione e rischio di parto pretermine. La Colposcopia in Italia 2011;XXIV(1):11-14
9. Noehr B et al. Depth of cervical cone removed by loop electrosurgical excision procedures and subsequent risk of spontaneous preterm delivery. Obstet Gynecol 2009;114(6):1232-8
10. Sopracordevole F et al. Surgical approach and clinical outcome of patients with microinvasive carcinoma of the uterine cervix: the experience of 4 italian centres. Anticancer Res 2012 (in press)
11. Wright JD et al. Fertility conserving surgery for young women with stage IA1 cervical cancer: safety and access. Obstet Gynecol 2010;115(3):585-90