

# ASCUS E AGC che fare?

*La rapida evoluzione delle conoscenze, in particolare i rapporti fra HPV e cancro cervicale e la recente disponibilità del vaccino HPV, rendono ancor più pressante la necessità di percorsi diagnostici e clinici condivisi e coerenti con le conoscenze scientifiche ma anche attenti ad esigenze di economia sanitaria*

**Roberto Piccoli,  
Alessandra Bertrando,  
Nicoletta De Rosa,  
Giada Lavitola**

Dipartimento di Ostetricia,  
Ginecologia e Fisiopatologia  
della Riproduzione Umana -  
Azienda Ospedaliera  
Universitaria "Federico II"  
Napoli

**Il programma di screening** per il cervicocarcinoma costituisce un importante modello di medicina preventiva e di integrazione tra molteplici figure professionali, consentendo non solo di ridurre efficacemente la mortalità, ma anche di raccogliere dati di assoluta rilevanza dalla cui analisi possono derivare nuove soluzioni per risolvere le problematiche emergenti. Nella realizzazione dei programmi di screening organizzato sul territorio, i ginecologi sono chiamati alla gestione del II livello (colposcopia, biopsia mirata, terapia, follow-up clinico) e a partecipare agli approfondimenti dei richiami o dei casi positivi. La rapida evoluzione delle conoscenze, in particolare i rapporti fra HPV e cancro cervicale e la recente disponibilità del vaccino HPV, rendono ancor più pressante la necessità di per-

corsi diagnostici e clinici condivisi e coerenti con le conoscenze scientifiche, ma anche attenti ad esigenze di economia sanitaria.

**Il sistema di classificazione Bethesda**, standardizzato nel 1991 e aggiornato nel 2001, è il sistema di refertazione citologica attualmente in uso a livello mondiale e riconosce come anormali le seguenti categorie: ASCUS, ASC-H, AGC, LSIL, HSIL, AIS, carcinoma squamoso, adenocarcinoma. È innegabile che il sistema Bethesda abbia contribuito, in alcuni Paesi, ad unificare delle terminologie quanto mai varie (classi, sottoclassi, categorie di probabilità/possibilità/compatibilità diagnostica) e ha migliorato così la comunicazione fra citologo e clinico (1). Tuttavia, la soggettività di giudizio e i casi con criteri sfumati sono caratteristiche intrinseche

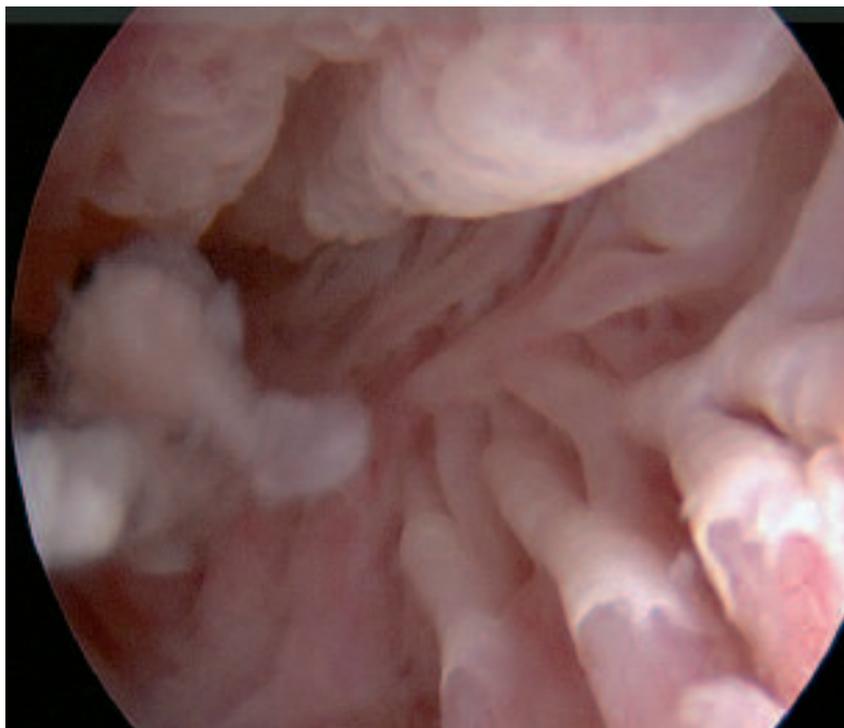
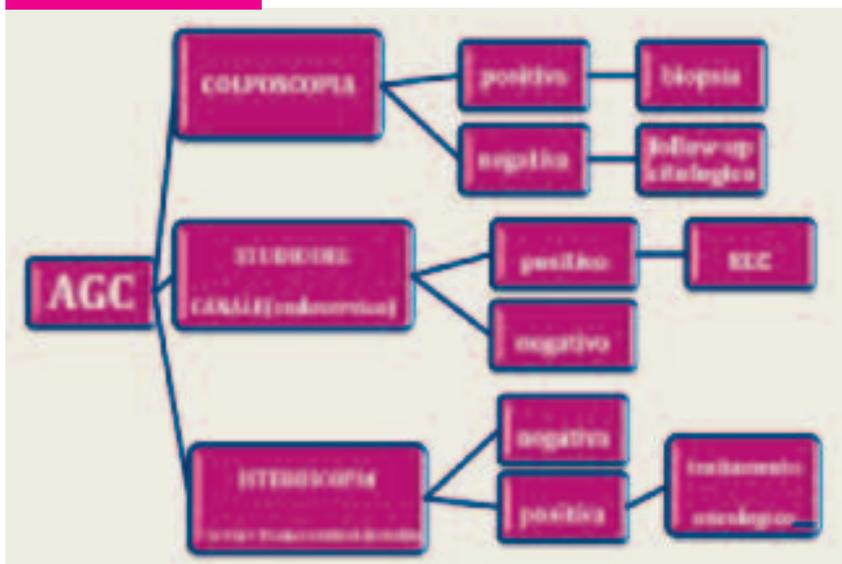


FIGURA 1



**Indicazioni alla colposcopia, allo studio del canale cervicale e all'isteroscopia**

della citologia (e dell'istologia) ed è dubbio che la sola applicazione di una nomenclatura possa riuscire a cancellare queste prerogative. La **citologia borderline**, infatti, costituisce una problematica ancora attuale ed importante dello Screening del cervico-carcinoma, rappresentando il più comune risultato di un pap-test "anomalo" per cui si richiedono approfondimenti diagnostici: costi alti quantizzabili, pubblici e privati - visite, pap-test ripetuti, colposcopie, biopsie - e non quantizzabili, per la

paura, lo stress, l'ansia quando non l'angoscia, per la donna.

**Problema e gestione**

Per "citologia borderline" si intendono le categorie AGC (0,1-1%) e ASC (1-10%) riconosciute dalla classificazione Bethesda del 2001.

**Nella categoria AGC** rientrano tutte le alterazioni delle cellule ghiandolari, endocervicali o endometriali, che non sono francamente benigne o reattive tipiche, ma neppure presentano quelle alterazioni cellulari sufficienti per una diagnosi di neoplasia.

**Nella classe ASC** rientrano invece alterazioni delle cellule squamose quantitativamente e qualitativamente ancora insufficienti per una diagnosi definitiva di displasia; ASC non descrive infatti una vera e propria entità diagnostica, ma comprende uno spettro ampio di alterazioni cellulari che possono avere patogenesi infettiva, flogistica, reattiva, metaplastica e anche neoplastica. All'interno di questa categoria si rilevano due sottoclassi: ASC-US "cellule squamose atipiche dal significato indeterminato" e ASC-H "cellule squamose atipiche senza possibilità di escludere una lesione di alto grado".

Il VPP (valore predittivo positivo) delle AGC 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), ma uno studio recente riporta un VPP complessivo per lesioni ghiandolari e squamose (almeno HSIL) del 72% (55,7% per le sole lesioni squamose) (2).

Una correlazione così alta con quadri patologici sottostanti più gravi, giustifica un iter diagnostico completo ed imprescindibile che prevede colposcopia, studio del canale cervicale ed isteroscopia (Figura 1).

Tale step trova concordi i diversi autori e le linee guida della SICPCV (Società Italiana di Colposcopia e Patologia Cervico Vaginale), della ASCCP (American Society for Colposcopy and Cervical Pathology) e della NCCN (National Comprehensive Cancer Network) (3-5).

**L'invio a colposcopia** ha la sua base razionale non solo sulla possibilità di identificare le lesioni squamose che possono aver indotto anomalie in cellule ghiandolari e lesioni squamose coesistenti in quanto derivate dalle stesse cellule di riserva totipotenti, ma anche sulla frequente localizzazione a ridosso della GSC delle alterazioni ghiandolari e soprattutto dell'AIS (2).

L'endocervice potrà essere studiata con metodiche cieche (curettaggio del canale cervicale ECC) o con metodiche che cercano di individuare topograficamente l'eventuale lesione, (endocervicoscopia), o con l'escissione cilindrica diagnostica (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.

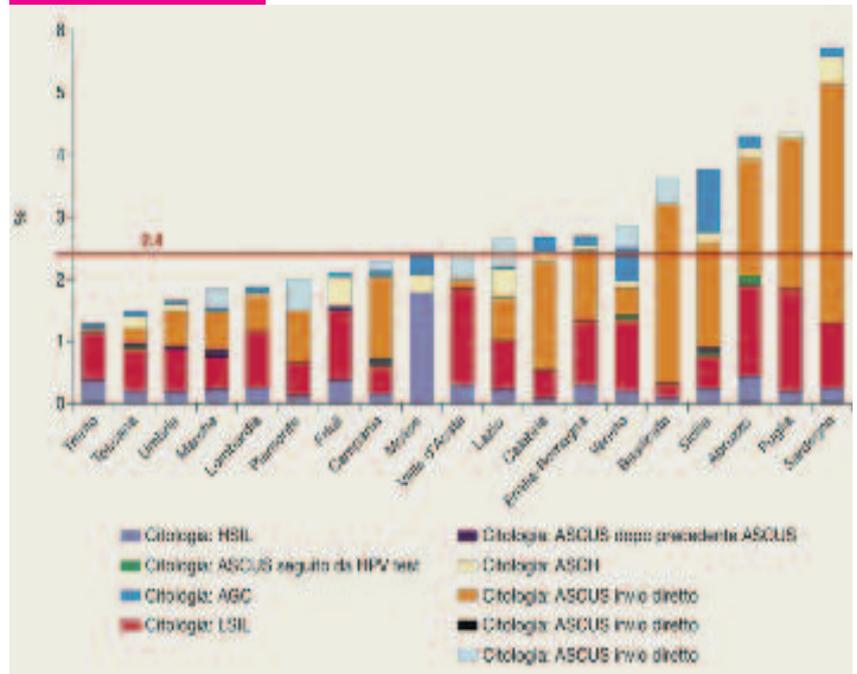
Per lo studio del canale cervicale è nostra consuetudine associare al tradizionale curettage cervicale l'esecuzione dell'endocervicoscopia, una tecnica perfezionata anche nei nostri ambulatori che consente di visualizzare la Giunzione Squamo-Colonnare nel caso non fosse colposcopicamente visibile e di valutare la presenza e l'estensione di un'eventuale lesione endocervicale su cui effettuare un prelievo "guidato" (6). **L'isteroscopia è indicata** in caso di pazienti con età  $\geq 35$  anni o in presenza di fattori di rischio per carcinoma endometriale (5).

Per le pazienti con citologia ASC-US, la previsione di avere una diagnosi istologica di CIN 2+ è di circa il 5-17%; l'eventualità di giungere ad una diagnosi istologica di carcinoma è di circa dello 0.2% (7). D'altro canto, per la dimensione della categoria ASC-US, anche se associata ad un basso VPP, il numero assoluto di CIN 2+ non è trascurabile. Infatti, nonostante i programmi di screening pongano al 5% la percentuale di ASC-US quale "indicatore di qualità", tale percentuale è, nella realtà, di gran lunga superiore, e rappresenta il 50% dei richiami per pap-test "positivo" (Fig.2 Survey su attività GISCI 2007). Una diagnosi di ASCUS superiore a questi limiti riflette una sovrastima di modificazioni cellulari benigne o infiammatorie, dovuta, in parte, anche all'assenza di criteri citologici ben codificati. Altre situazioni, infatti, in cui ASC-US può essere una diagnosi "appropriata" comprendono alterazioni cellulari a carico del nucleo indicative ma non patogenomiche di infezione da HPV, metaplasia squamosa atipica, fenomeni riparativi atipici, strisci atrofici e paracheratosi atipica (8). È dimostrato che la citologia ASC-US è, per sua natura, difficilmente riproducibile, anche tra citologi esperti.

**L'invio ad accertamento colposcopico** di tutte le ASC-US è pertanto sconsigliato poiché comporterebbe accertamenti inutili in oltre il 90% dei casi. Perciò il gold standard della gestione dell'ASC-US sarebbe l'individuazione delle CIN 2+ e la stratificazione degli ASC-US sulla base della presenza di fattori di rischio per la progressione verso il cervicocarcinoma.

La **diagnosi ASC-US**, inoltre, trova un picco di prevalenza nella fascia d'età compresa tra i 49 ed i 54 anni con ulteriore riduzione del VPP per le lesioni di alto grado rispetto all'età fertile (9). La carenza estrogenica che insorge in questa fase della vita non significa solo modificazione del pH, alterazione dell'ecosistema urogenitale e

FIGURA 2



invasioni batteriche; l'aspetto critico, conseguente all'atrofia progressiva della mucosa cervicale e vaginale, include modificazioni in grado di alterare in modo significativo la composizione e l'interpretazione del reperto colpo-citologico, che possono giustificare l'aumento di prevalenza.

Sebbene esista un consenso generale riguardo la gestione delle lesioni intraepiteliali di alto grado HSIL e dell'ASC-H che vengono indirizzate alla valutazione colposcopica e istologica, non è disponibile un altrettanto condiviso management dei Pap-test che presentano anomalie citologiche ASC-US e che costituiscono la più frequente causa di anormalità in ambito di screening per il carcinoma cervicale.

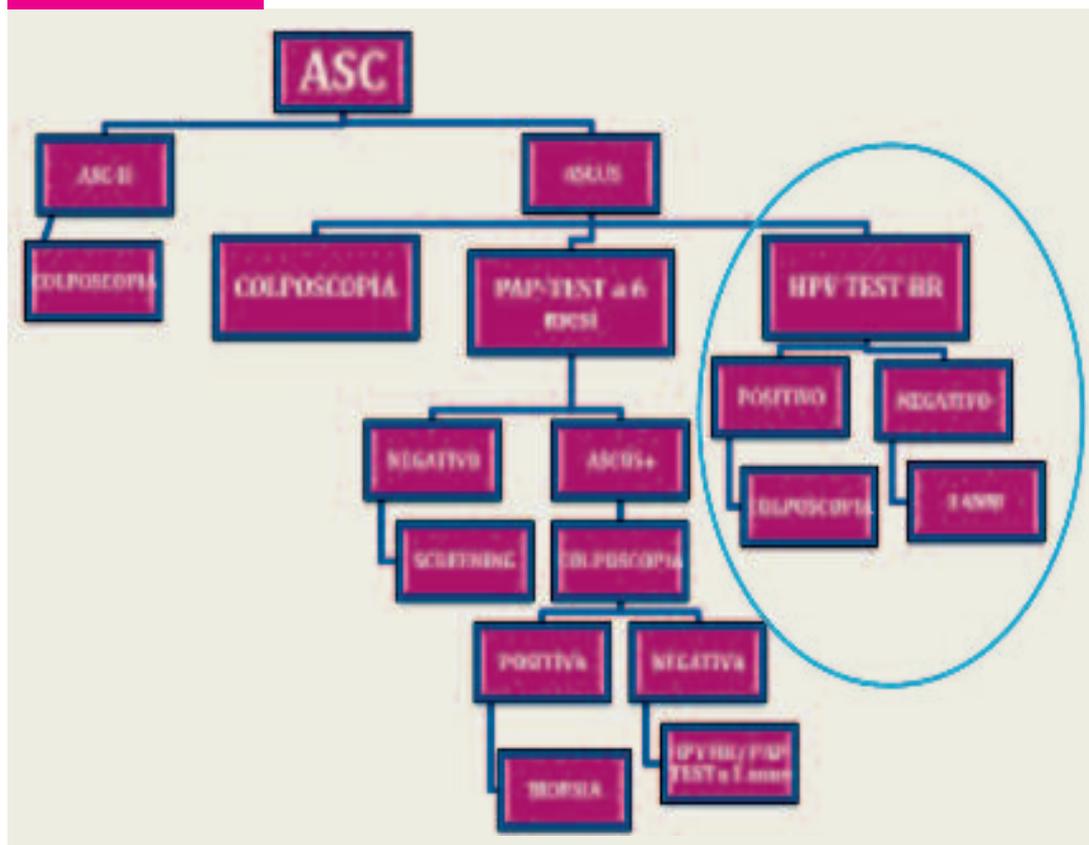
A questo proposito è indispensabile fare riferimento allo studio ALTS, che ha rappresentato la chiave di volta in questo ambito: tale studio multicentrico, randomizzato, sponsorizzato dal National Cancer Institute, ha previsto il confronto, in termini di sensibilità/specificità, delle tre opzioni terapeutiche: colposcopia, citologia ripetuta e HPV test (10).

La colposcopia immediata è stata identificata come l'opzione più sicura, ma con lo svantaggio dei costi elevati e della potenziale sovrastima dei trattamenti necessari.

La **citologia ripetuta** è stata proposta al fine di ovviare alla sensibilità relativamente bassa di una singola tornata di citologia convenzionale. Infatti la singola ripetizione del pap-test, pur trovando una spiegazione nel fatto che parte

**Proporzione di donne inviate in colposcopia (referral rate) per causa. Survey su attività 2007. Distribuzione tra le Regioni (Fonte GISCI 2007)**

FIGURA 3



**Le pazienti con citologia ASC-US che risultano negative all'HPV DNA test possono essere inviate a un follow-up citologico annuale; quelle che risultano positive dovrebbero essere gestite alla stessa stregua dei casi L-SIL e inviate all'esame colposcopico**

della categoria ASC-US sottende una infezione transiente da HPV che solo in una minoranza di casi persisterà al controllo a sei mesi, comporta, pur migliorando il VPP, una flessione della sensibilità, con mancata diagnosi di circa un 20 % di CIN 2+ (3).

L'utilizzo dell'HPV test risulta essere la soluzione più vantaggiosa per il triage della citologia ASC-US, evidenziando una sensibilità nei confronti delle lesioni CIN2+ che oscilla tra l'83% e il 100%. Va tuttavia ricordato come il test per l'HPV presenti una minore specificità rispetto alla citologia, evidenziando anche infezioni latenti e/o transitorie che non hanno ancora prodotto alterazioni citologiche o che potrebbero non determinarle mai. Pertanto, l'utilizzo di HPV test non indicato nei protocolli routinari nello screening primario, può invece essere utile applicato nel triage di lesioni ASC-US identificando le donne che richiedono un più serrato follow-up. Le pazienti con citologia ASC-US che risultano negative all'HPV DNA test possono essere inviate a un follow-up citologico annuale; quelle che risultano invece positive dovrebbero essere gestite alla stessa stregua dei casi L-SIL e inviate all'esame colposcopico (Figura 3).

L'HPV DNA test non dovrebbe essere eseguito a intervalli inferiori a 12 mesi tra 2 test. In questo modo si otterrebbe uno snellimento delle pro-

cedure diagnostiche e si porrebbe rimedio al sovraffollamento dei centri di colposcopia. In questo contesto, l'adozione di test "intermedi", come il test HPV, in grado di selezionare le pazienti a rischio per lesioni di alto grado da inviare alla colposcopia, offrirebbe notevoli benefici clinici, organizzativi ed economici connessi alla considerevole riduzione dei costi di gestione della "citologia borderline" (11).

L'utilizzo dell'HPV è ancora più utile nella gestione dell'ASC-US in età peri- e post-menopausale. In tale fase della vita della donna, di pari passo alla ridotta incidenza di infezione da HPV, si assiste a modificazioni dell'epitelio cervico-vaginale che causano aumento della prevalenza degli ASC-US "inutili", dovuti a modi-

ficazioni menopausali con conseguente riduzione dell'accuratezza diagnostica ed incremento degli esami. È stato infatti dimostrato un picco di prevalenza di ASCUS in tale fase della vita (2%), con valori più che doppi rispetto all'età fertile (0,9%), con ulteriore riduzione del VPP per le lesioni di alto grado (12). Se alla base di tutto questo incremento di ASCUS, approfondimenti e costi vi è l'atrofia menopausale, è conseguente pensare che una terapia estrogenica locale possa costituire l'elemento in grado di modificare i fattori predisponenti alla sovrastima diagnostica.

La terapia estrogenica locale sembra costituire un'alternativa economica e costruttiva alla colposcopia nelle donne con ASCUS e atrofia epiteliale menopausale; risulta infatti meno costosa della ripetizione di visite, pap-test e colposcopia e, oltre a ridurre i sintomi associati alla atrofia stessa, modula in modo positivo l'obiettività clinica e colposcopica, con un miglioramento della salute vaginale e vescicale a lungo termine (13). Consente inoltre, di ottimizzare le risorse umane in termini di tempo speso per i controlli ripetuti e di stress e ansia che può insorgere nelle pazienti a causa di una diagnosi così frequente e così poco riproducibile e indicativa di una reale patologia.

## Conclusioni

In un programma di screening l'adozione di Linee Guida comportamentali condivise favorisce la ricerca del miglior comportamento possibile; per quanto riguarda la gestione della citologia borderline, in particolare dell'ASC-US, tale risultato auspicabile non rappresenta l'unica strategia da attuare.

In prima battuta, vanno sicuramente adottate opportune procedure di verifica e miglioramento della qualità nella lettura citologica, che deve essere in grado di monitorare e migliorare la riproducibilità e il livello di accuratezza in termini di sensibilità, specificità e valore predittivo.

È essenziale adottare controlli di qualità interni basati sul monitoraggio delle diagnosi (quantità e qualità), sulla predittività delle classi diagnostiche e sulla revisione dei falsi negativi. Inoltre, il citologo, nonostante le difficoltà derivate dalla definizione propria di ASC-US, dovrà attenersi alle "regole", rispettare i protocolli e gli standard di qualità evitando le diagnosi di ASC-US che derivano dalla pratica della citologia difensiva, volta ad evitare, quanto più è possibile, il falso negativo diagnostico, che spesso è l'innescò per azioni legali di rivalsa.

È necessario, altresì, lo studio costo-beneficio per formulare una modalità nuova di impostazione dello screening che, pur non aumentando eccessivamente i costi, possa cogliere il beneficio di una migliore diagnosi precoce. Riconosciuto il valore dell'iter diagnostico completo in caso di citologia AGC, a proposito della citologia ASC-US l'adozione di test "intermedi", come il test HPV, in grado di selezionare le donne a rischio per lesioni di alto grado da inviare alla colposcopia, offrirebbe notevoli benefici clinici, organizzativi ed economici connessi alla considerevole riduzione dei costi di gestione della "citologia borderline". Infatti si tratterebbe di inviare a colposcopia ed eventuale biopsia mirata solo le donne che risultano HPV positive, cioè poco più del 30% di tutte le ASCUS. In questo modo si otterrebbe uno snellimento delle procedure diagnostiche e si porrebbe rimedio al sovraffollamento dei centri di colposcopia.

Il triage con HPV Test, più accurato rispetto alla ripetizione della citologia nella gestione della citologia ASC-US, è particolarmente indicato nelle realtà che utilizzano la citologia in fase liquida, in quanto non richiedendo la ripetizione dell'esame, tale test aumenterebbe non solo la compliance all'HPV, ma rappresenterebbe anche per il citologo uno strumento diagnostico aggiuntivo utile, probabilmente dirimente, nell'identificazione di alterazioni cellulari "non più ASC-US".

## PER SAPERNE DI PIÙ

- Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002; 287: 2114-9
- Sopracordevole F et al. Percorso diagnostico-terapeutico delle pazienti con lesioni ghiandolari. *La Colposcopia in Italia Anno XIX - (3): 5-11*
- Linee Guida della Società Italiana di Colposcopia e Patologia Cervico Vaginale (SICPCV) 2006. Gestione della paziente con Pap-test anormale. Anno XXI - (1) Dicembre 2006
- Consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical screening tests. ASCCP-Wright 2007
- Cervical Cancer Screening. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines TM) 2011
- Bifulco G, Piccoli R, Lavitola G, Di Spiezio Sardo A, Spinelli M, Cavallaro A, Nappi C. Endocervicoscopy: a new technique for the diagnostic work-up of cervical intraepithelial neoplasia allowing a tailored excisional therapy in young fertile women. *Fertil Steril* 2010 Dec; 94(7):2726-31. Epub 2010 May 7
- Boselli F. Colposcopia e gestione della paziente con pap-test anormale. *Riv It Ost Gin* 2008; (19) Sp. pag. 908
- Kurman RJ, Solomon D. The Bethesda system for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses. Definitions, criteria and planatory notes for terminology and specimen adequacy". Springer Verlag, New York, 1994: 30-43
- Caprara L, Monari F, Sassoli De Bianchi P, Amadori A, Bondi A. ASCUS in screening. *Pathologica* 2001;93:645-650
- Solomon D, Schiffman M, Tarone R. ALTS Study group. Comparison of three management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance: baseline results from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 293-299
- Triage ASCUS con HPV. Riflessioni e analisi comparativa della esperienza di Firenze e Trento nel triage di ASCUS con test HPV Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma GISCI
- Costa S. Gestione del Pap-test borderline in menopausa". Aggiornamento in *Medicina Ginecologia* 2004;6:1-5
- Piccoli R, Mandato VD, Lavitola G, Acunzo G, Bifulco G, Tommaselli GA, Attianese W, Nappi C. Atypical squamous cells and low squamous intraepithelial lesions in postmenopausal women: Implications for management. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2008;140: 269-274