

Neoplasia e HPV: trattamento, recidive e follow up

C. A. Liverani

Servizio di Ginecologia
Preventiva
Dipartimento di Ostetricia
e Ginecologia
Presidio Mangiagalli
Regina Elena
Istituti Clinici di
Perfezionamento di Milano

Il carcinoma della cervice uterina è la seconda neoplasia maligna che interessa la donna ed è causato da un agente trasmesso sessualmente, il papillomavirus umano (HPV), unitamente ad altri fattori (immunitari, genetici, etc.). L'HPV è responsabile anche di lesioni preneoplastiche e neoplastiche a livello degli epiteli di vagina, vulva, ano e pene. La terminologia correntemente utilizzata è quella di neoplasia intraepiteliale cervicale (CIN), vaginale (VAIN), vulvare (VIN), anale (AIN) e peniena (PIN). Il superamento della membrana basale porta ai corrispondenti carcinomi microinvasivi e invasivi.

Il Pap test è il metodo più utilizzato per lo screening del tumore della cervice uterina. La sua introduzione nella clinica ha radicalmente modificato l'approccio diagnostico di questa patologia, rendendola identificabile fin dalle sue fasi più precoci. I limiti di questa metodica sono dovuti però all'alto tasso di falsi negativi. Lo sviluppo successivo a queste evidenze ha portato a tentare di aumentare l'efficacia del Pap

test, migliorando le tecniche di campionamento e allestimento dei preparati, introducendo criteri di controllo di qualità nei laboratori di citologia e supportando la lettura con metodiche automatizzate, ma ha anche incentivato la ricerca di metodiche diagnostiche da affiancare alla citologia. Fra queste indubbiamente il ruolo più importante è riservato ai test per la tipizzazione dell'HPV.

L'effetto dell'infezione da HPV sullo sviluppo di lesioni intraepiteliali è altamente influenzato dalla carica virale, che risulta molto efficace nel predire sia la gravità istologica che la grandezza delle lesioni cervicali.

Trattamento delle lesioni cervicali

Di fronte ad un esito citologico anormale o alla positività del test per l'HPV, il primo approccio diagnostico è l'effettuazione di un esame colposcopico. Mediante la colposcopia è possibile visualizzare le lesioni cervicali ed eseguire una o più biopsie: l'esame istologico è infatti considerato il



gold standard per questo tipo di patologia. La visione in acido acetico al 5% permette di evidenziare le lesioni, scrutandone gli aspetti più intimi. Per questo motivo è spesso preferibile eseguire un eventuale prelievo biotipico proprio in questa fase dell'esame. La visione in soluzione di Lugol forte permette di tracciare la geografia dell'area, delimitando le zone precedentemente osservate ed offrendo contemporaneamente la possibilità di esprimere un giudizio sulla maturità degli epitelii.

Descrivere gli "epitelii bianchi" tentando di differenziarne il grado di atipia, risulta molto utile al colposcopista per correlare il proprio sospetto diagnostico con l'esito dell'esame istologico. Un epitelio segnalato come "lievemente atipico" ma seguito da una diagnosi istologica di carcinoma in situ (CIS), impone una più attenta rivalutazione colposcopica, alla ricerca di eventuali aree possibilmente sfuggite alla prima osservazione (canale cervicale, fornicie vaginali, pareti vaginali, etc.). Viceversa un epitelio segnalato come "francamente atipico" ma seguito da una diagnosi istologica di semplice alterazione virale di basso grado, impone una rivalutazione a breve distanza di tempo, al fine di verificare se il quadro colposcopico era stato sovrastadiato (ad esempio per la coesistenza di una flogosi intensa) o se la biopsia era stata correttamente mirata sull'area più sospetta. Risulta evidente come una segnalazione colposcopica di semplice "epitelio bianco" non accompagnata dalla descrizione più dettagliata del quadro, non consenta di effettuare simili valutazioni.

La visualizzazione della giunzione squamo-colonnare è il prerequisite essenziale per considerare adeguato un esame colposcopico.

Sulla base del referto colposcopico successivo all'esame citologico, suffragato dall'eventuale esito istologico, è possibile prevedere differenti scenari.

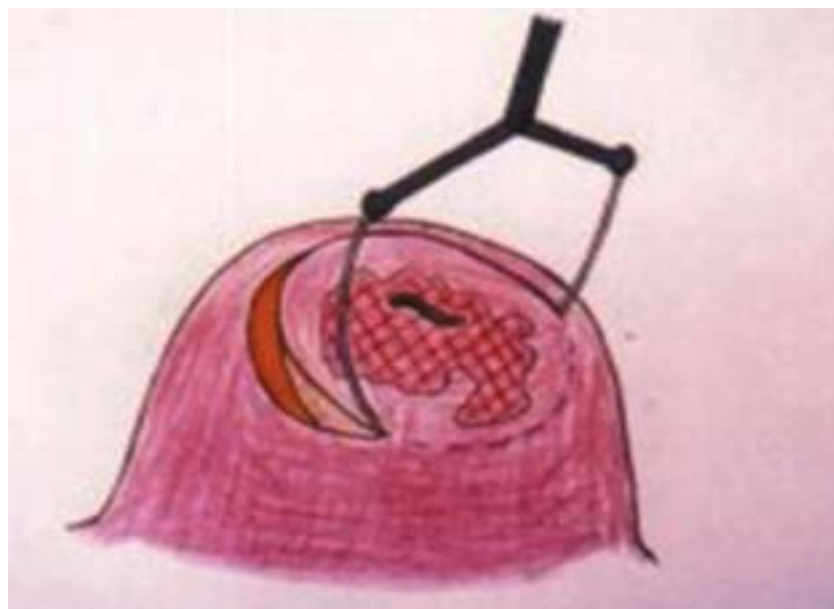
Lesioni squamose di basso grado (HPV e CIN 1) rilevate inizialmente con il Pap test, vengono semplicemente ricontrollate a 6 mesi di distanza in caso di conferma istologica per basso grado o di negatività colposcopica e/o istologica. Questa condotta è

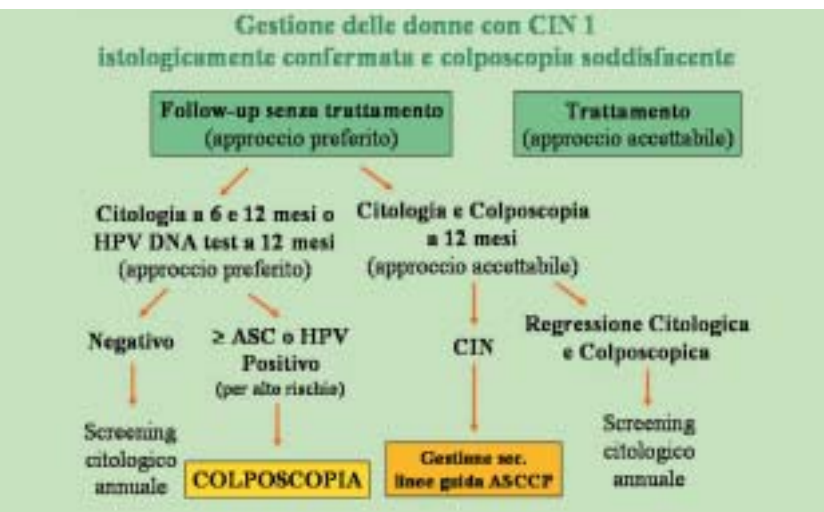
giustificata dall'elevato tasso di regressione spontanea delle lesioni virali. La non visualizzazione della giunzione squamo-colonnare necessita però di una valutazione del canale cervicale, mediante endocervicoscopia o curettage.

Lesioni squamose di alto grado (CIN 2 e CIN 3) rilevate inizialmente con il Pap test, vengono ricontrollate a distanza di 3 mesi solo in caso di biopsia negativa; se positiva per CIN 1 è possibile optare per un trattamento escissionale immediato o il ricontrollo a 3 mesi. Viceversa in tutti i casi di conferma istologica per alto grado, si deve procedere ad escissione della lesione mediante conizzazione con ansa termica (LEEP – Fig. 1) o laser (riservando l'intervento con bisturi a lama fredda in casi selezionati).

Le atipie ghiandolari della cervice uterina (AGC) necessitano di una attenta valutazione sia endocervicale che endometriale. Lo studio del canale cervicale può essere effettuato mediante citologia (cytobrush), istologia (curettage), endocervicoscopia ed eventualmente microcolpoisteroscopia. Per lo studio della cavità endometriale, il primo esame diagnostico deve oggi essere riservato all'ecografia transvaginale con eventuale sonoisterografia: i reperti ottenuti con queste metodiche suggeriranno o meno il ricorso a indagini più invasive

Fig. 1

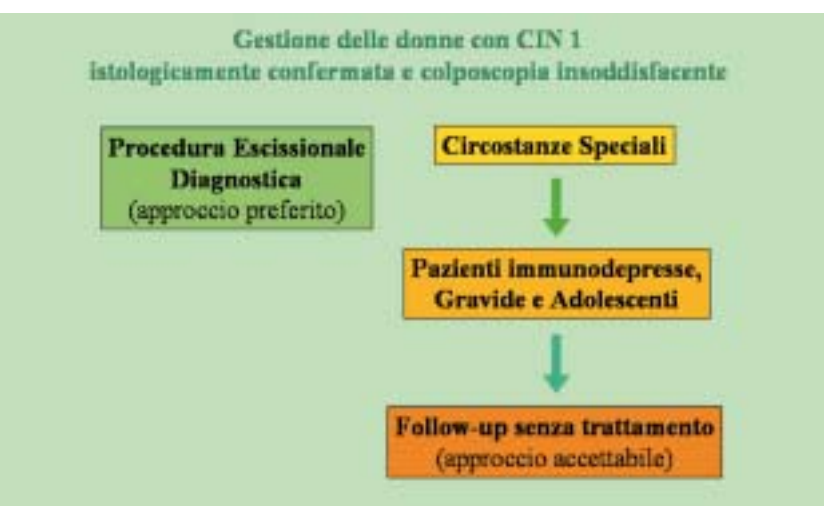




Tab. 1a



Tab. 1b



Tab. 2

(VABRA o isteroscopia). La negatività di tutti questi esami con colposcopia normale, impone comunque un controllo colposcopico e colpocitologico a distanza di 6 mesi. La positività istologica per lesione di basso grado fa consigliare in questi casi un controllo a 3 mesi invece che a 6, ma a patto che la giunzione squamo-colonnare sia completamente visibile. Una giunzione non visibile o la positività per CIN 2, CIN 3, o adenocarcinoma in situ (AIS), impone il trattamento escissionale diagnostico.

In tutti i casi di esito istologico positivo per neoplasie invasive squamose o ghiandolari, la paziente sarà indirizzata ai relativi protocolli oncologici.

Nelle tabelle 1-3 viene riportato l'algoritmo proposto dalla Società Americana di Colposcopia e Patologia Cervicale (ASCCP) per il trattamento delle lesioni cervicali.

Recidive

Circa il 10-15% di tutte le donne trattate in precedenza per CIN presenta persistenza o ricorrenza della malattia.

L'incidenza del cancro cervicale invasivo nelle donne sottoposte a conizzazione per CIN 3 è di circa 3 casi ogni mille donne per anno. Tutti gli studi fin qui condotti concordano che nelle CIN persistenti o ricorrenti il test per i virus ad alto rischio ha una sensibilità maggiore rispetto all'esame citologico. Quindi, soprattutto nei casi in cui il test virale risulta negativo, si può personalizzare il follow-up procrastinando i controlli successivi (dato l'elevato valore predittivo negativo del test), con grande beneficio psicologico in particolare per la paziente.

I fattori di rischio condizionanti la persistenza o la recidiva dopo conizzazione cervicale possono essere di vario tipo.

A) Fattori morfologici:

- malattia residua sui margini e soprattutto sull'apice del cono
- eventuale estensione vaginale o endocervicale delle lesioni
- eventuali lesioni ghiandolari associate a quelle squamose
- grado istologico della CIN
- multifocalità delle lesioni

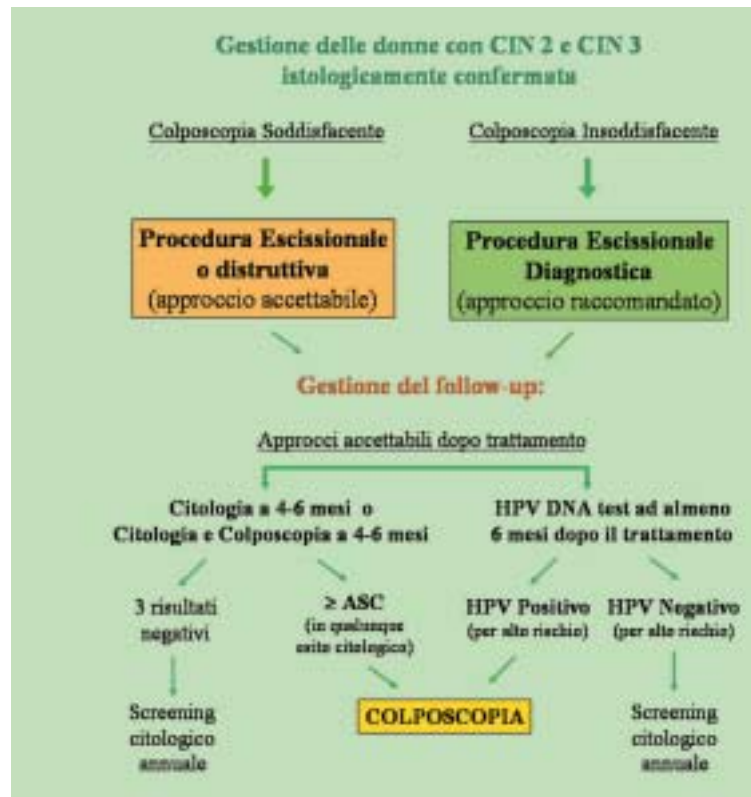
- B) Scarsa affidabilità delle metodiche in uso per la valutazione del canale cervicale (cytobrush, curettage endocervicale, endocervicoscopia)
- C) Modalità del trattamento (metodiche escissionali versus distruttive, esperienza dell'operatore)
- D) Persistenza dell'infezione da HPV.

Esistono ormai in letteratura numerosi lavori che attestano l'utilità del test per l'identificazione dei sottotipi di HPV proprio nella gestione delle pazienti in precedenza trattate per displasie di alto grado. La positività dell'HPV test per i tipi virali ad alto rischio, indipendentemente dal risultato del Pap test e dall'eventuale interessamento dei margini, costituisce un importante fattore di rischio per il fallimento della terapia.

Poiché il fattore immunologico è fondamentale nell'espore le pazienti alle recidive, un discorso a parte va fatto nelle donne immunodepresse (sieropositive per HIV, trapiantate in trattamento con farmaci immunosoppressori, in terapia cortisonica, chemioterapica, o affette da malattie autoimmuni). Il fumo di sigaretta e le infezioni associate da *Chlamydia Trachomatis* costituiscono un ulteriore fattore prognostico negativo. Nelle pazienti sieropositive per HIV che non sono in terapia antiretrovirale altamente efficace, sono descritte in letteratura recidive anche oltre il 50%. Indipendentemente dalla terapia antiretrovirale, in questi soggetti il numero dei linfociti CD4 rappresenta il principale elemento di rischio. Pertanto tutte le pazienti HIV positive devono essere sottoposte a monitoraggio colposcopico e vulvoscopico (con controllo in sede anale e perianale).

Follow up

Il controllo nel tempo sia della paziente non trattata ma portatrice di lesioni di basso grado, sia in quella trattata per lesioni di alto grado, è di fondamentale importanza nel ridurre il rischio di lesioni evolutive nel primo caso e nel consentire una diagnosi tempestiva di eventuali recidive nel secondo caso. Possono essere adottati differenti comportamenti sulla



base delle varie linee-guida nazionali.

Tab. 3

In Italia l'esame ritenuto cardine per seguire nel tempo le donne trattate per displasia di alto grado è la colposcopia con esame citologico e all'occorrenza istologico, anche se – come già detto in precedenza – viene ultimamente attribuita sempre maggior importanza all'identificazione delle pazienti a rischio mediante i test per la tipizzazione virale.

Dopo trattamento escissionale si programma solitamente un primo controllo colposcopico e colpocitologico a distanza di circa 3 mesi dall'intervento e successivamente ogni 6 mesi per due anni. In caso di normalità, è consigliabile un controllo colposcopico e colpocitologico annuale per i successivi 5 anni. È appunto in questo ambito che l'impiego dei test per la tipizzazione virale può essere utile ai fini di una maggiore personalizzazione del follow up. Si è dimostrato infatti che donne con infezione persistente da HPV dopo conizzazione per CIN 3 sono risultate ad aumentato rischio di sviluppare ricorrenza della malattia (45,5% dei casi), laddove nessuna

delle pazienti persistentemente negative al test ha sviluppato malattia. *Un HPV test eseguito 6 mesi dopo trattamento per CIN che risulti positivo per i tipi ad alto rischio è più predittivo per recidiva di CIN 2/CIN 3 rispetto al Pap test (sensibilità del 90% contro il 62% ed analoga specificità)*. A 6 mesi di distanza il valore predittivo negativo del test virale con citologia normale è risultato del 99%. Le donne con immunodepressione devono sempre essere sottoposte a colposcopia, indipendentemente dal valore dei CD 4, dalla carica virale, o dalla terapia antiretrovirale. La cadenza dei controlli dipenderà ovviamente dall'esito degli esami fin qui descritti.

Conclusioni

L'esecuzione annuale del Pap test è valida per diagnosticare le lesioni cervicali neoplastiche preinvasive e il cancro cervicale nei suoi stadi più precoci. Nonostante le prospettive di utilizzo dell'HPV test siano sempre più incoraggianti, ritengo comunque che in Italia non si possa prescindere dall'impiego della colposcopia, data la grande tradizione che il nostro paese ha in

questo settore e il costo ancora relativamente basso; si confida però che i controlli di qualità e l'accreditamento sia dei centri che degli operatori consegnino questa metodica nelle mani di colposcopisti sempre più altamente qualificati.

Oggi l'avvento di nuove metodiche sia nell'ambito della diagnostica (HPV test, determinazione degli oncogeni E6/E7, iperespressione della proteina p16), sia nell'ambito della terapia (tecniche escissionali a radiofrequenza, con ansa come la LEEP, o con ago sottile come la NWETZ), hanno fatto fare un salto di qualità nella diagnosi precoce e nel trattamento delle lesioni preneoplastiche del tratto genitale inferiore e quindi nella prevenzione del cancro. Ciononostante ancora oggi non si può considerare debellato il cancro del collo dell'utero, soprattutto nei paesi in via di sviluppo. Inoltre bisogna notare che si è registrato un significativo incremento delle forme neoplastiche vulvari ed anali.

L'avvento di strategie vaccinali su vasta scala rappresenta indubbiamente la principale risposta alla parziale risoluzione di questi problemi.

1. Beutner KR et al. Human Papillomavirus and Human Disease. *Am J Med* 1997; 102(5A):9-15.
2. Centers for Disease Control and Prevention. 1998 Guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. *MMWR* 1998; 47(No. RR-1):88-95.
3. Cuzick J et al. Management of women who test positive for high-risk types of human papillomavirus: the HART study. *Lancet* 2003; 362:1871-76.
4. European Society for Infectious Diseases in Obstetrics and Gynaecology. Recommendations for the diagnosis and treatment of HPV infections of the female tract. *ESIDOG Journal* vol. 4+5 - Supplement 2/2001.
5. Gestione della paziente con Pap test anormale. Linee Guida della Società Italiana di Colposcopia e Patologia Cervico Vaginale (SICPCV) Ed. 2002. In: "La Colposcopia in Italia" Anno XIX - N. 1 - Dicembre 2002.
6. Kjellberg L, Wadell G et al. Regular disappearance of the human papillomavirus genome after conization of cervical dysplasia by carbon dioxide laser. *Am J Obstet Gynecol* 2000 Nov; 183(5):1238-42.
7. Krogh G von, Lacey CfN, Gross G et al. European course on HPV associated pathology: guidelines for primary care physicians for the diagnosis and management of anogenital warts. *Sexually transmitted Infections* 2000; 76: 162-168.
8. Livengood Ch, Hoyme UB. *IDSOG Task Team Report: Management of genital human papillomavirus (HPV) infection*. 2000.
9. Lin CT, Tseng CJ et al. Value of human papillomavirus deoxyribonucleic acid testing after conization in the prediction of residual disease in the subsequent hysterectomy specimen. *Am J Obstet Gynecol* 2001 Apr; 184(5): 940-5.
10. Lorincz AT, Castle PE, Sherman ME et al. Viral load of human papillomavirus and risk of CIN3 or cervical cancer. *Lancet* 2002 Jul 20;360(9328):228-9.
11. Manos MM et al. Identifying women with cervical neoplasia using human papillomavirus DNA testing for equivocal Papanicolaou results. *JAMA* May 1999 - Kaiser Permanente.
12. Nagai Y, Maehama T et al. Persistence of human papillomavirus infection after therapeutic conization for CIN 3: is it an alarm for disease recurrence? *Gynecol Oncol* 2000 Nov; 79(2):294-9.
13. Nobbenhuis MA, Meijer CJ et al. Addition of high-risk HPV testing improves the current guidelines on follow-up after treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Cancer* 2001 Mar 23; 84(6):796-801.
14. Ostör AG. Natural history of CIN: A critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993; 12:186-192.
15. Sherman ME, Lorincz AT et al. Baseline cytology, human papillomavirus testing, and risk for cervical neoplasia: a 10-year cohort analysis. *J Natl Cancer Inst* 2003 Jan 1; 95(1):46-52.
16. The 2001 Bethesda System: Terminology for Reporting Results of Cervical Cytology. *JAMA* 2002; 287:2114-2119.
17. Van der Graaf Y, Molijn A, Doornwaard H et al. Human papillomavirus and the long-term risk of cervical neoplasia. *Am J Epidemiol* 2002 Jul 15; 156(2):158-64.
18. Wright TC, Cox JT, Massad LS, Twiggs LB, Wilkinson EJ. 2001 consensus guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities and cervical cancer precursors: Part I: Cytological abnormalities. *JAMA* 2002;284.
19. Wright TC, Cox JT, Massad LS et al. for the 2001 ASCCP-sponsored Consensus Conference. American Society of Colposcopy and Cervical Pathology. Consensus Guidelines: Guidelines Management of Women with Cytological Abnormalities. *JAMA* 2002; 287:2120-2129.
20. Wright TC, Cox JT, Massad LS et al. 2001 Consensus Guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189:295-304.