

## Valutazione della sensibilità e della specificità degli esami citopatologico e colposcopico in relazione all'esame istologico nell'identificazione delle lesioni intra-epiteliali cervicali

G. PULVIRENTI, A. FIORITO, G. MAMMANA, F. SINATRA, C. PETTINATO, L. GIUFFRIDA, A. CIANCI

**RIASSUNTO:** Valutazione della sensibilità e della specificità degli esami citopatologico e colposcopico in relazione all'esame istologico nell'identificazione delle lesioni intra-epiteliali cervicali.

G. PULVIRENTI, A. FIORITO, G. MAMMANA, F. SINATRA, C. PETTINATO, L. GIUFFRIDA, A. CIANCI

*Le infezioni virali del tratto genitale femminile inferiore risultano in aumento e sembrano interessare fasce di età sempre più basse (donne al di sotto dei 18 anni). I dati internazionali sulla prevalenza per età dell'infezione da HPV dimostrano un picco tra i 20 e i 30 anni. Si registra, poi, un declino progressivo della prevalenza di HPV con il crescere dell'età. All'aumento delle infezioni virali da HPV non è coinciso un aumento corrispondente dell'incidenza di cancro invasivo. Questo risultato trova una spiegazione logica nell'applicazione dello screening di massa tramite l'esecuzione del Pap-test. Per evidenziare meglio i rapporti fra HPV e lesioni precancerose e cancerose del collo dell'utero, abbiamo preso in esame gli esami colpocitopatologici eseguiti presso il nostro servizio di Colposcopia dell'Ospedale S. Bambino nel periodo che va dal 2000 al 2005. L'obiettivo del nostro lavoro è quello di valutare l'accuratezza dell'associazione degli esami citologico e colposcopico nell'individuare le lesioni squamose intraepiteliali. Le 3000 pazienti arruolate nello studio presentavano un esame citologico (eseguito precedentemente o contemporaneamente) anomalo, alterazioni dei genitali esterni e anamnesi positiva per infezioni da HPV o altre malattie sessualmente trasmissibili (MST); sono state da noi sottoposte ad esame colposcopico. Dai risultati emersi dal nostro studio, riteniamo che l'associazione degli esami cito-colpo-istologici sia di fondamentale importanza sia nell'identificare le categorie di maggiore difficoltà diagnostica, sia nel personalizzare il tipo di trattamento da eseguire riducendo, in definitiva, la mortalità associata al carcinoma del collo dell'utero.*

**SUMMARY:** Sensibility and specificity evaluation of cytopathological and colposcopic exams with reference to histological exam to identify intra-epithelial cervix lesions.

G. PULVIRENTI, A. FIORITO, G. MAMMANA, F. SINATRA, C. PETTINATO, L. GIUFFRIDA, A. CIANCI

*Viral infections of lower women genital feature are increasing, and they seem to interest women younger than 18 years old. International data about age prevalence of HPV infection, show a peak between 20 and 30 years old. It seems that by the age's growing, there is a progressive decline of the HPV prevalence. As a result of HPV infections increase, there isn't a correspondent increase of invasive cancer incidence. We can explain this kind of result by the mass screening application through Pap-test. We examined colpo-cytopathologic exams, performed in our Colposcopic ambulatory of Santo Bambino Hospital, in the period between 2000 and 2005, in order to emphasize the relationships between HPV infections and pre-cancerous and cancerous lesions of cervix. Our purpose is to evaluate the association between cytological and colposcopic exams to identify intraepithelial squamous lesions. We enrolled in our study 3000 women; they had an anomalous cytological exam (performed previously or at the same time) affected external genitals and positive personal history of HPV infection or other sexually transmissible diseases (STD); they performed a colposcopic exam. As a results of our study, we believe that the association between cyto-colpo-histological exams is very important either to identify cases of greater diagnostic difficulty, or to personalize the treatment for each patient. In this way we could reduce mortality associated with uterus neck cancer.*

**KEY WORDS:** Infezioni da HPV - Tumori del collo dell'utero - Screening - Pap-test - Colposcopia.  
HPV infections - Cervix cancer - Screening - Pap-test - Colposcopy.

### Introduzione

Le infezioni virali con le relative alterazioni del tratto genitale inferiore risultano in aumento, specialmente nei Paesi in via di sviluppo; tale tendenza sembra interessare fasce di età sempre più basse (donne al di sotto dei 18 anni), dato questo che è compatibile con il

cambiamento delle abitudini sessuali in tali aree geografiche. In Italia i condilomi sono una delle patologie più frequentemente diagnosticate (28.3%) presso i Centri di Malattie Sessualmente Trasmesse (1), seppure con variazioni da una regione all'altra e in rapporto al sierotipo preso in considerazione. I dati internazionali sulla prevalenza per età dell'infezione da HPV dimostrano un picco tra i 20 e i 30 anni, quindi immediatamente successivo al debutto sessuale. Si registra, poi, un declino progressivo della prevalenza di HPV con il crescere dell'età (2). Tutti gli studi epidemiologici presi in considerazione concordano sul fatto che l'attività sessuale precoce e la promiscuità sessuale comportano un rischio più elevato di malattie sessualmente trasmissibili. Si calcola che il 75% degli adulti sessualmente attivi abbia contratto l'HPV nel corso della propria vita; nel 50% dei casi tra 20 e 24 anni. Prendendo in esame la letteratura dell'ultimo ventennio, si può notare che donne la cui vita sessuale predispone all'acquisizione di MST (sifilide, gonorrea, *trichomonas* e *clamydia*) costituiscono un gruppo ad alto rischio per le lesioni precancerose e cancerose del collo dell'utero (3).

Verso la fine degli anni '70 diversi ricercatori, fra cui Meisels e coll., focalizzarono l'attenzione sull'HPV e attualmente si è giunti alla conclusione che esiste una forte correlazione fra HPV (nelle varianti ad alto rischio) e cancro della cervice, tanto da attribuire al virus il ruolo di responsabile dell'insorgenza di tale neoplasia; tale affermazione è peraltro confermata dal riscontro dell'HPV-Dna nel 99.7% dei cervico-carcinomi studiati (4). In realtà, la trasmissione sessuale del papillomavirus genitale non conduce invariabilmente al cancro. Ulteriori fattori possono essere coinvolti, fra questi: il sierotipo virale (ad alto o a basso rischio), la suscettibilità individuale, lo stato immunologico, le condizioni ormonali. È oramai noto che la storia naturale dell'infezione da HPV è fortemente condizionata dall'equilibrio che si instaura fra ospite ed agente infettante. Esistono tre possibilità di evoluzione dell'infezione da HPV: regressione, persistenza e progressione. Ciò dipende da numerosi fattori, come ad esempio l'età. Si è notato infatti che in donne giovani fino a 25 anni di età, le lesioni tendono a regredire nel 70% dei casi circa. Ruolo senz'altro più importante svolge in tal senso il sierotipo virale coinvolto nell'infezione stessa. La persistenza virale, fino all'integrazione, rappresenta l'eccezione e non la regola e si aggira intorno al 30%, mentre la progressione, che sembra essere più probabile nel caso di sierotipi ad alto rischio, attorno al 10-15% (5).

Contrariamente a quanto ci si potrebbe aspettare, all'aumento delle infezioni virali da HPV non è coinciso un aumento corrispondente dell'incidenza di cancro invasivo. Questo risultato trova una spiegazione logica nell'applicazione dello screening di massa tramite

l'esecuzione del Pap-test. Per evidenziare meglio i rapporti fra HPV e lesioni precancerose e cancerose del collo dell'utero, abbiamo preso in considerazione gli esami colpocitopatologici eseguiti presso il nostro servizio di Colposcopia dell'Ospedale S. Bambino nel periodo che va dal 2000 al 2005. L'obiettivo del nostro lavoro è quello di valutare l'accuratezza dell'associazione degli esami citologico e colposcopico nell'individuare le lesioni squamose intraepiteliali. L'esame istologico, ottenuto mediante biopsia, delle pazienti selezionate attraverso esame colposcopico, è stato utilizzato come indicatore definitivo della presenza o assenza di lesione cervicale.

## Materiali e metodi

Lo studio è stato eseguito presso l'Ospedale S. Bambino di Catania tra il Gennaio 2000 e il Marzo 2005. Di tutte le pazienti seguite presso il nostro Ambulatorio di Colposcopia e Patologia Cervico-vaginale in questo arco di tempo, sono state sottoposte a esame colposcopico le donne che presentavano un esame citologico (eseguito precedentemente o contemporaneamente) anomalo, alterazioni dei genitali esterni e anamnesi positiva per infezioni da HPV o altre malattie sessualmente trasmissibili (MST). Le pazienti che soddisfacevano questi criteri, e pertanto incluse nel nostro studio, erano un totale di 3000; l'età era compresa fra 14 e 68 anni, in media 30.2 ( $\pm 10.9$ ) anni. Di queste, 900 erano nullipare, 810 primipare e 1290 multipare (da 2 a 6 gestazioni). Dopo aver individuato il suddetto gruppo di studio, abbiamo eseguito gli esami citopatologici e ne abbiamo esaminato le caratteristiche, seguendo la classificazione di Bethesda attualmente in vigore. I risultati ottenuti sono stati classificati in: negativi, positivi con alterazioni reattive, lesioni di basso grado e lesioni di alto grado. Le pazienti con risultato positivo per lesioni di basso e di alto grado al Pap-test sono state sottoposte, dopo circa 60 giorni, ad esame colposcopico.

Inoltre, per una maggiore accuratezza diagnostica nei casi in cui venivano identificate lesioni all'esame colposcopico, è stata eseguita una biopsia, per identificare istologicamente il tipo di lesione, e ottenere la diagnosi definitiva.

Sono stati poi calcolati la sensibilità, la specificità, il valore predittivo positivo (VPP) e quello negativo (VPN), rispettivamente per gli esami citologico, colposcopico e per l'associazione dei due.

## Risultati

I risultati sono riportati nelle Tabelle 1, 2, 3 e 4.

*Valutazione della sensibilità e della specificità degli esami citopatologico e colposcopico in relazione all'esame istologico*

TABELLA 1 - CORRELAZIONE TRA LA CITOLOGIA CERVICO-VAGINALE E L'ISTOLOGIA ESEGUITA MEDIANTE BIOPSIA. CAMPIONE DI 3000 PAZIENTI.

CITOLOGIA	ISTOLOGIA		Negativo	Totale
	Alto grado	Basso grado		
Alto grado	412 (78.62%)	0 (0%)	112 (21.3%)	524
Basso grado	150 (28.30%)	230 (42%)	150 (28.30%)	530
Negativo	263 (13.52%)	782 (40%)	900 (46.2%)	1945
Totale	825	1012	1163	3000

TABELLA 2 - CORRELAZIONE TRA LA COLPOSCOPIA E L'ISTOLOGIA ESEGUITA MEDIANTE BIOPSIA. CAMPIONE DI 3000 PAZIENTI.

COLPOSCOPIA	ISTOLOGIA		Negativo	Totale
	Alto grado	Basso grado		
Alto grado	412 (68.78%)	75 (13%)	112 (18.69%)	599
Basso grado	375 (17.85%)	900 (43%)	825 (39.28%)	2100
Negativo	37 (12.54%)	37 (12%)	225 (75.25%)	299
Totale	825	1012	1163	3000

TABELLA 3 - CORRELAZIONE TRA L'ASSOCIAZIONE DEGLI ESAMI CITOLOGICO, COLPOSCOPICO E ISTOLOGICO, CONSIDERANDO LA PRESENZA O L'ASSENZA DI LESIONI. CAMPIONE DI 3000 PAZIENTI.

CITOLOGIA E COLPOSCOPIA	ISTOLOGIA		Totale
	Presenza di lesione	Assenza di lesione	
Presenza di lesione	1874 (65.80%)	974 (34%)	2848
Assenza di lesione	37 (25%)	112 (75%)	149
Totale	1912	1087	3000

## Discussione

Le forme clinicamente evidenti di infezione genitale da Papillomavirus sono i condilomi acuminati, che possono interessare indifferentemente cervice, vulva, perineo e ano ed essere isolate o multiple, diffuse e talora confluenti, tanto da configurare un quadro di condilomatosi generale genitale o ano-genitale (6). Le forme sub-cliniche sono rappresentate dai condilomi piani che interessano solitamente la portio e sono messe in evidenza dalla colposcopia dopo applicazione di acido acetico. Le lesioni da HPV sono abitualmente asinto-

TABELLA 4 - SENSIBILITÀ, SPECIFICITÀ, VPP E VPN DEGLI ESAMI CITOLOGICO E COLPOSCOPICO.

	Citologia %	Colposcopia %
Sensibilità	70	100
Specificità	83	19
VPP	95	83
VPN	35	75

matiche, sia a livello vulvare che vaginale o cervicale. Solo il prurito anale può essere rivelatore di condilomi perianali o endo-canalicolari (7). Il più frequente riscontro di lesioni localizzate in tali regioni è certamente attribuibile ad una maggiore attenzione nella diagnosi, legata in modo particolare al diffondersi delle metodiche di screening per la prevenzione delle malattie a trasmissione sessuale. La presenza di lesioni nella regione vulvare o ano-genitale impone sempre un attento esame con speculum per escludere eventuali lesioni vaginali o cervicali. L'esame citologico mediante il Pap-test rappresenta un metodo d'orientamento pratico ed economico ma valido solo come test di screening, in quanto non permette di stabilire una diagnosi certa di infezione da HPV. Il Pap-test è stato, e rimane, il primo esame usato su larga scala per la diagnosi precoce dei tumori del collo dell'utero. Esso seleziona all'interno della popolazione bersaglio (età compresa tra i 25 e i 64 anni) donne asintomatiche, al fine di diagnosticare precocemente la malattia, prima della comparsa dei sintomi, e di avviare tempestivamente il trattamento terapeutico (8). Nel corso degli anni sono state utilizzate diverse classificazioni; l'ultima ad essere introdotta, e attualmente seguita, è la classificazione citologica del Bethesda System (1998, poi revisionata nel 2001). Essa definisce due livelli di alterazione: le lesioni squamose (dall'inglese *Squamous Intraepithelial Lesion*) di basso (LSIL) ed alto grado (HSIL). Le lesioni di basso grado includono la coilocitosi e le alterazioni associate all'infezione da HPV; inoltre le anomalie a carico delle cellule squamose (cellule squamose atipiche) vengono denominate ASC, distinte in ASC-US (di significato indeterminato) e ASC-H (non è possibile escludere HSIL). Essa è divenuta il sistema di classificazione standard per tutti i laboratori (9).

La sensibilità dell'esame citologico nell'infezione da HPV viene stimata, allo stato attuale, del 60-70% circa e la specificità intorno all'85%; il VPP è del 95% e il VPN del 35% circa.

Nel nostro studio tutte le pazienti con diagnosi citologica anormale sono state sottoposte ad esame di secondo livello, cioè a colposcopia. Essa permette di localizzare in modo preciso la lesione e di decidere il trattamento più adeguato. La sensibilità della colposcopia si aggira attorno al 95% e la specificità al 20%. Il VPP risulta del 65%, il VPN del 75%. Tuttavia, come dimostrato dal nostro studio, l'associazione degli esami colposcopico e citologico è particolarmente efficace nell'identificazione delle alterazioni neoplastiche del collo dell'utero; in tale maniera, infatti, la sensibilità e la specificità si avvicinano al 100%, venendosi a ridurre l'elevata percentuale di falsi negativi relativa al Pap-test (20-25%). Inoltre, riteniamo che l'associazione degli esami cito-colpo-istologici sia di fondamentale importanza nell'identificare le categorie di maggiore difficoltà diagnostica, come ad esempio le lesioni di basso grado. La colposcopia deve, pertanto, essere sempre eseguita ogni qual volta vi sia anche un minimo sospetto di lesione pre-neoplastica. Inoltre, nel caso in cui, anche in seguito ad associazione degli esami citologico e colposcopico, siano ancora presenti dei dubbi diagnostici, di fondamentale importanza, per il raggiungimento di una diagnosi di certezza, è l'esecuzione dell'esame biptico mirato. È solo questo tipo di esame, eseguito sotto guida colposcopica, che ci permette, infatti, di personalizzare il tipo di trattamento da eseguire e di ridurre, in definitiva, la mortalità associata al carcinoma del collo dell'utero.

## Bibliografia

1. SULIGOI B., GIULIANI M. ed i responsabili dei Centri della Sorveglianza Nazionale MST Reparto AIDS e malattie sessualmente trasmesse, Istituto superiore di Sanità Roma MST: *Quale epidemiologia?* Convegno Percorsi Diagnostico-Terapeutici in Ginecologia Oncologica e Preventiva, 1999.
2. JABOBS M.V., WALBOOMERS J.M., SNIJDERS P.J. et al.: *Distribution of 30 mucosotropic HPV types in women with cytologically normal cervical smears: the age-related patterns for high-risk and low-risk types*. Int J Cancer 2000;87:221-227. CDR Weekly 2001.
3. CLIFFORD G.M., GALLUS S., HERRERO R. et al.: *Worldwide distribution of Human Papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis*. Lancet 2005;17-23:366(9490):991-998.
4. ZUR HAUSEN H. *Papillomavirus infections - a major cause of human cancers*. Biochim Biophys Acta 1996;1288:F55-78.
5. HEBNER C.M., LAIMINS L.A.: *Human papillomaviruses: basic mechanisms of pathogenesis and oncogenicity*. Rev Med Virol 2005.
6. ERON L.J.: *Human papillomaviruses and anogenital disease*. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR, eds. 'infectious Diseases'. Philadelphia, PA:WB Saunders Co;1992;852-856.
7. MAYMON R., BEKERMAN A., WERCHOW M., MAIMON B.B.-S., SENEGAL R., FACTOR J.H.: *Clinical and subclinical condyloma: rates among male sexual partners of women with genital human papillomavirus infection*. J Reprod Med 1995;40:31-36.
8. HANSELAAR A., task force n°12: *Features of successful organized screening programs*, International Consensus Conference on Fight Against Cervical Cancer. Chicago, 2000;18-22.
9. LEE K.R. et al.: *Comparison of conventional Papanicolaou smears and a fluid based; Thin layer system for cervical cancer screening*. Obstet Gynecol 1997;90:278-284.