

Il ruolo della colposcopia nel follow-up delle lesioni della portio di basso grado (L-SIL)

G. PULVIRENTI, F. SINATRA, I.A. LIZZIO, A. GIRGENTI, G. MAMMANA

RIASSUNTO: Il ruolo della colposcopia nel follow-up delle lesioni della portio di basso grado (L-SIL).

G. PULVIRENTI, F. SINATRA, I.A. LIZZIO, A. GIRGENTI, G. MAMMANA

L'esame colposcopico oggi viene considerato come indispensabile e deve precedere la diagnosi istologica definitiva di neoplasia intraepiteliale cervicale o di neoplasia microinvasiva, in quanto è il mezzo che permette di dare suggerimenti definitivi su come attuare il prelievo biotico. La colposcopia dovrebbe quindi rappresentare una tappa obbligatoria dopo che il Pap-test ha dato esito positivo o dubbio e nei casi nei quali l'esame citologico è stato negativo ma l'aspetto macroscopico del collo è sospetto. La situazione ottimale è quella di un Centro nel quale Pap-test e colposcopia vengono praticati in ogni caso; purtroppo, questo sistematico controllo ha un costo elevato e difficilmente attuabile. Durante il nostro studio di tipo retrospettivo, è emerso che per il follow-up delle donne con lesioni squamose intraepiteliali di basso grado (L-SIL) trattate, la sola citologia ha un'alta sensibilità e, quindi, fatta eccezione dei casi, per fortuna rari, di progressione verso H-SIL o di persistente atipia dell'esame citologico dopo il trattamento del L-SIL, la colposcopia dovrebbe essere considerata un esame di 2° scelta, effettuato da esperti colposcopisti, riservando alla donna il solo esame citologico, che da solo mostra di avere un'elevata attendibilità.

SUMMARY: The role of the colposcopy in the follow-up of L-SIL.

G. PULVIRENTI, F. SINATRA, I.A. LIZZIO, A. GIRGENTI, G. MAMMANA

The colposcopy follow by biopsy, is the best method for the histological definitive diagnosis of cervical intraepithelial neoplasm or microinvasive neoplasm. The colposcopy is an obligatory step after the positive or uncertain Pap-test, and also in case of negative cytological sample, but dubious macroscopic cervical appearance. The gold standard would be perform both of Pap-test and colposcopy; unfortunately it is too expensive and hard to put it into practice. However in our retrospective study we have realized that the cytological examination is highly sensitive and predictive in treated women affect by intraepithelial squamous lesions (L-SIL). Thus, unless for the rare cases of progression into H-SIL and persistent atypic cytological sample after L-SIL treatment, the colposcopy has to be considered as a second choice test.

KEY WORDS: Colposcopia - Follow-up - L-SIL.
Colposcopy - Follow-up - L-SIL.

Introduzione

Il protocollo per il follow-up delle lesioni squamose intraepiteliali di basso grado (L-SIL), dettato dalla nostra esperienza, prevede l'esecuzione, a distanza di 3-6 mesi dal trattamento, dell'esame citologico associato ad una colposcopia. Questa serie di esami colposcopici rappresenta sia una significativa mole di lavoro, aggiunta ai test eseguiti routinaria-

mente, sia un grosso onere in termini di spesa sanitaria. Inoltre, per le pazienti, la colposcopia è un esame sgradevole che comporta spesso molta ansia e disagio.

Durante l'esecuzione dei numerosi follow-up, è stato osservato che la lesione presenta un basso rischio di progressione verso la malignità. Inoltre, in letteratura, nessuno studio specifico offre un chiaro indirizzo sulla gestione della L-SIL. Pertanto, noi ipotizziamo che l'esecuzione della sola citologia possa costituire un ottimo metodo, in termini sia di sensibilità che di sicurezza. I dati raccolti in letteratura concordano nel dichiarare che, nel follow-up delle lesioni non ci sono differenze nel numero dei falsi negativi, tra l'utilizzo della citologia associata

Università degli Studi di Catania
Dipartimento di Scienze Microbiologiche e Scienze Ginecologiche
Sezione di Ginecologia
(Direttore: A. Cianci)

Pervenuto in Redazione: ottobre 2005
© Copyright 2006, CIC Edizioni Internazionali, Roma

alla colposcopia e l'utilizzo della citologia da sola. Il nostro studio, di tipo retrospettivo, realizzato analizzando le lesioni persistenti, ha lo scopo di dimostrare che l'utilizzo della citologia, per la gestione del follow-up della L-SIL, rappresenta un metodo sicuro ed efficace, e che l'associazione dell'esame colposcopico, come esecuzione routinaria, aggiunge solo un piccolo beneficio supplementare.

Materiali e metodi

La nostra analisi retrospettiva prende in rassegna le donne afferenti al servizio di colposcopia, presso l'Ospedale S. Bambino di Catania, in un periodo di 3 anni, dal 2000 al 2003. Sono state incluse nello studio tutte le pazienti che, all'esame citologico, presentavano una lesione di basso-grado e diagnosi istologica di L-SIL, che avevano subito un trattamento locale ablativo. Dopo un periodo di 3-6 mesi dalla terapia, tali pazienti sono state sottoposte al follow-up combinato colposcopico e citologico.

Il protocollo di diagnosi e cura del nostro Istituto prevede, in seguito ad un trattamento per L-SIL, l'esecuzione di un esame colposcopico a distanza di 3-6 mesi e di un esame citologico, nella stessa seduta. Se entrambi sono normali, la paziente è congedata e invitata ad eseguire una citologia dopo 6 mesi, seguita poi da un controllo ogni 2 anni, in presenza di risultati sempre normali.

Mediamente, le donne che presentano lesioni di diversa natura vengono sottoposte ad un numero di circa 4 visite, in un periodo di 23 mesi. Mentre tutti i ginecologi possono eseguire un esame citologico, la colposcopia deve essere effettuata dallo specialista in colposcopia ben addestrato. La colposcopia rappresenta l'esame di secondo livello, con una sensibilità di circa il 90% ed una specificità dell'85%. Il limite è rappresentato dalle lesioni endocervicali, poiché la giunzione squamo-colonnare (GSC), visibile in età fertile in circa l'80-90% dei casi, diventa raramente osservabile nella post-menopausa.

Raccolti i dati, le citologie anormali, l'istologia della lesione biopsiata e le modalità di trattamento effettuato, è stata eseguita un'analisi descrittiva.

Risultati

Sul totale di 135 donne con L-SIL, solo 120 erano idonee a partecipare allo studio. L'età media era 29,8 anni (16-60 anni).

I trattamenti eseguiti sono stati:

- diatermocoagulazione (48%);
- ablazione con il laser (50%);
- conizzazione (2%).

Dopo il primo trattamento, sono state individuate anomalie in 15 donne (12,5%). I referti citologici anormali ritrovati, dovuti molto spesso a fenomeni infiammatori, sono rappresentati da CIN, discheratosi da HPV, cellule ghiandolari atipiche (AGUS) o cellule squamose di significato incerto (ASCUS). Alla colposcopia, le anomalie consistono nell'evidenza di zone di epitelio aceto-bianco, alterazioni vascolari ed ectopie cervicali.

Di questo gruppo, 6 donne (5%) avevano istologicamente una L-SIL persistente o una H-SIL (lesione intraepiteliale di alto grado). Delle 2 pazienti che avevano una H-SIL, solamente una (0,8%) con malattia persistente, accertata mediante esame istologico, è stata individuata tramite l'indagine colposcopica, che indicava un quadro atipico, anche se in presenza di una citologia normale.

Il trattamento ablativo è stato necessario solo per 3 donne con malattia persistente o ricorrente, mentre nei restanti 3 casi si è avuta una remissione spontanea.

Discussione

La gestione clinica del Pap-test con anomalie minori, L-SIL ed ASCUS, è uno degli argomenti più rilevanti nell'ambito della patologia del basso tratto genitale femminile. Il management della L-SIL, di frequente riscontro durante lo screening, rappresenta un importante investimento sia di tempo che di risorse economiche. Sebbene la scelta della terapia in presenza di L-SIL sia ancora controversa, e nonostante il piccolo beneficio clinico, molte donne che presentano all'esame citologico anomalie di basso grado, sono generalmente invitate all'esecuzione di una colposcopia. Il trattamento delle lesioni viene effettuato nel caso di persistenza della malattia, per esplicita richiesta della paziente, o per l'impossibilità di eseguire un adeguato follow-up.

Nel nostro studio, il grado di fallimento del primo trattamento è del 5%, paragonabile, quindi, ai dati riscontrati in letteratura. La sensibilità della sola citologia nella scoperta dei fallimenti è dell'82%, e raggiunge il 91% se associata all'esecuzione della colposcopia. In letteratura, la più alta sensibilità della citologia è stata riscontrata da Flannelly, sebbene non venga fatta discriminazione di trattamento tra lesioni di alto e di basso grado. Altri studi hanno mostrato una sensibilità della citologia per la L-SIL, confrontata con l'istologia, variabile dal 38 all'89%. La scarsa sensibilità della colposcopia da sola per il follow-up delle lesioni, riportata da A. Lopes è dovuta, probabilmente, all'alta incidenza di fenomeni riparativi conseguenti al trattamento, alla scarsa correlazione tra colposcopia e istologia nella scoperta della L-SIL

ed alla variabilità di interpretazione dei quadri colposcopic. Nello studio, alcune anomalie citologiche e colposcopiche sono regredite al susseguente esame colposcopic. I due casi di fallimento del trattamento, entrambi L-SIL, non scoperti inizialmente dalla citologia, sarebbero stati probabilmente diagnosticati successivamente con l'esame citologico nel follow-up, senza l'esecuzione della colposcopia. Le altre due pazienti, nelle quali la persistenza della malattia era rappresentata dall'evoluzione in una lesione di alto grado, poiché il seguente esame istologico aveva indicato la presenza di una HSIL, erano state trattate con la diatermocoagulazione. Noi riteniamo che la recidiva di H-SIL sia estremamente rara, laddove questa sia stata eliminata con l'esecuzione di un adeguato trattamento. Una revisione dei dati in letteratura, suggerisce che il rischio di evoluzione verso la malignità di una lesione di basso grado non trattata è molto piccolo, probabilmente dell'ordine di 1 caso ogni 1.800 donne.

Nonostante il nostro piccolo studio retrospettivo rappresenti solo l'esperienza di un centro, è stata comunque dimostrata l'alta sensibilità della sola citologia. A titolo di completezza va detto che la semplice ripetizione della citologia non risulta né economicamente conveniente, poiché sono troppo poche le colposcopie risparmiate rispetto al numero di visite di follow-up e di citologie richieste, né clinicamente sicuro, dal momento che i pochi casi di carcinoma invasivo, segnalati in letteratura in studi sulla storia naturale delle anomalie citologiche minori, si riferiscono a pazienti perse al follow-up solo citologico.

Con l'utilizzo di entrambi gli esami, e tenendo in considerazione la soggettività interpretativa dei vari quadri, si può ottenere un ulteriore beneficio dall'esecuzione dell'indagine colposcopic, variabile tra i vari Istituti. In Italia la colposcopia è molto diffusa, grazie

anche ad un costo relativamente ridotto, se paragonato a quello presente in altri Paesi, come gli Stati Uniti, ed al vasto numero di esperti colposcopisti. La colposcopia, esame cardine nella gestione del Pap-test anormale e nel management della paziente con patologia della cervice uterina, è infatti un'indagine specifica di II livello, la cui esecuzione deve essere affidata a personale qualificato e ben addestrato.

A conti fatti, se fossero state inviate al servizio di colposcopia solamente quelle donne con persistente atipia del citologico, dopo il trattamento della L-SIL, si sarebbe notevolmente ridotto il carico di lavoro dell'ambulatorio, e avremmo evitato di far vivere un'esperienza sgradevole e fastidiosa alle nostre pazienti, senza comunque nuocere alla loro sicurezza. Noi suggeriamo che nelle pazienti con L-SIL trattate, nel caso in cui la H-SIL sia stata esclusa con una biopsia escissionale, nel follow-up, in presenza di citologia atipica, l'esecuzione della colposcopia, effettuata da personale specializzato, dovrebbe essere considerata un esame di II livello, da utilizzare solo in casi particolari, riservando alla maggior parte delle donne il semplice esame citologico, che da solo mostra di avere un'elevata attendibilità.

Di notevole interesse è, invece, l'individuazione dell'infezione da HPV (papilloma virus umano), poiché la colposcopia può sicuramente offrire una buona sensibilità. Ma poiché per la sua identificazione è necessario effettuare la ricerca del DNA virale, che ancora presenta elevati costi, la sua valutazione sarà fatta in seguito. Attualmente, in Italia, la metodica convenzionale è sempre più sostituita dall'utilizzo della citologia su strato sottile, che consente di effettuare l'HPV-test in caso di citologia dubbia o di basso grado, senza la necessità di ripetere il prelievo. Probabilmente, questa nuova tecnica ci permetterà di avere anche un più favorevole rapporto costo-beneficio, ampliandone così l'utilizzo nella routine clinica.

Bibliografia

1. BOSCH F.X., LORINEZ A., MUNOZ N., MEIJER C.J., SHAAHK V.: *The casual relation between human papillomavirus and cervical cancer*. J Clin Pathol 55:244-265, 2002.
2. COSTE J., COCHAND-PRIOU B., LE GALES C. et al.: *Cross sectional study of conventional cervical smear monolayer cytology, and human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening*. Br Med J. 326: 733-738, 2003.
3. FLANNELLY G., LANGHAN H., JANDIAL L., MANN E., CAMPBELL M., KITCHENER H.: *A study of treatment failures following large loop excision of the transformation zone for treatment of cervical intraepithelial neoplasia*. Br J Obstet Gynaecol. 104:718-722, 1997.
4. HULMAN G., PICKLES C.J., GIE C.A., DOWLING F.M., STOCKS P.J., DIXON R.: *Frequency of cervical intraepithelial neoplasia following large loop excision of the transformation zone*. J Clin Pathol. 51: 375-377, 1998.
5. LOPES A., MOR-YOSEF S., PEARSON S., IRELAND D., MONAGHAN J.: *Is routine colposcopic Assessment necessary following laser ablation of cervical intraepithelial Neoplasia*. Br J Obstet Gynaecol. 97: 175-177, 1990.
6. MARTEAU T.M., WALKER P., GILES J., SMIL M.: *Anxieties in women undergoing colposcopy*. Br J Obstet Gynaecol. 97: 859-861, 1990.
7. MELNIKOW J., NUOVO J., WILLAN A.R., CHAN B.K., HOWELL L.P.: *Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis*. Obstet Gynecol. 92: 727-735, 1998.
8. NATIONAL HEALTH AND MEDICAL RESEARCH COUNCIL: *When does quality assurance in health care require independent ethical review?* Updated 3 Apr 2004, cited 1 Jan 2004.
9. SOCIETÀ ITALIANA DI COLPOSCOPIA E PATOLOGIA CERVICO VAGINALE (SIPCV): *Gestione della paziente con Pap Test anormale. Linee guida*. Edizione 2002.