

## Valore diagnostico delle alterazioni citologiche associate a lesioni preneoplastiche della cervice uterina rilevabili al Pap-test: la nostra esperienza

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

**RIASSUNTO:** Valore diagnostico delle alterazioni citologiche associate a lesioni preneoplastiche della cervice uterina rilevabili al Pap-test: la nostra esperienza.

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

*Il cervico-carcinoma rappresenta ancora oggi la seconda neoplasia più frequente nel sesso femminile a livello mondiale, preceduta solo dal carcinoma della mammella. Nonostante la diffusione del Pap-test come mezzo di screening abbia consentito, nell'ultimo ventennio, una riduzione dei tassi di incidenza e mortalità per cervico-carcinoma, la mortalità è ancora oggi estremamente elevata. Inoltre, le infezioni virali da HPV, con le relative alterazioni del tratto genitale femminile inferiore, risultano in aumento, specialmente nei Paesi in via di sviluppo; e ciò è da attribuirsi al cambiamento delle abitudini sessuali. Nel nostro studio abbiamo fatto riferimento all'associazione fra l'infezione da Papillomavirus (HPV) e la genesi del carcinoma cervicale, evidenziando le alterazioni apprezzabili al Pap-test, considerate oggi come marcatori citologici dell'infezione da HPV, quali la collocitosi e la discheratosi. Tra Febbraio 2000 e Giugno 2003 abbiamo arruolato 2.000 pazienti, asintomatiche, fra i 15 e i 65 anni e le abbiamo sottoposte ad esame citopatologico. Abbiamo analizzato poi i dati raccolti e calcolato la percentuale dei casi in cui la discheratosi era realmente associata ad infezione da HPV, al fine di valutare se questa alterazione possa essere considerata patognomonica di lesione virale. Pertanto nelle pazienti in cui al Pap-test era presente discheratosi, abbiamo eseguito esame colposcopico in associazione a biopsia; se l'infezione veniva accertata, veniva eseguito il trattamento ablativo della lesione.*

**SUMMARY:** Diagnostic value of cytological alterations associated with pre-neoplastic lesions of cervix revealed at Pap-test: our experience.

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

*Cervical neoplasia is the second most frequent neoplasia in the women, after breast cancer. Although there was a diffusion of Pap-tests in the last 20 years as a screening instrument which reduced the incidence of and mortality from cervical cancer, mortality is still very high. Moreover, as a result of changes in the lower female genital tract, HPV infections are increasing, above all in developing countries; this is because of the changes of sexual customs. We studied the association between HPV infections and the origin of cancerous lesions of cervix, emphasizing Pap-test alterations, like koilocytosis and dyskeratosis, and considering these changes as cytological markers of HPV infection. In this study which lasted from February 2000 to June 2003, 2.000 women who were not symptomatic and between 15 and 65 years of age were enrolled for a cytological exam. All data assembled were analysed and all cases of dyskeratosis associated with HPV infection were estimated to determine whether this alteration is distinctive of viral infections. In patients with dyskeratosis a colposcopic exam associated with biopsy was performed. After these two tests, if HPV infection was positive, a local surgical therapy was performed.*

KEY WORDS: Discheratosi - Collocitosi - Infezione da HPV - Pap-test - Colposcopia.  
Dyskeratosis - Koilocytosis - HPV infection - Pap-test - Colposcopy.

### Introduzione

Negli ultimi 50 anni, la conoscenza sull'eziologia e la patogenesi delle neoplasie del basso tratto genitale

femminile si sono enormemente accresciute, in particolar modo grazie alle acquisizioni degli eventi biomolecolari coinvolti. Il cervico-carcinoma rappresenta ancora oggi la seconda neoplasia più frequente nel sesso femminile a livello mondiale, preceduta solo dal carcinoma della mammella. Secondo i dati dell'OMS, ogni anno vengono diagnosticati circa 500.000 nuovi casi e la mortalità è di 200.000 donne all'anno, pur con notevoli variazioni in rapporto all'area geografica (1). Tutto ciò nonostante la diffusione del Pap-test co-

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

© Copyright 2007, CIC Edizioni Internazionali, Roma

me mezzo di screening nell'ultimo ventennio, abbia consentito una riduzione dei tassi di incidenza per cervico-carcinoma del 75% e di mortalità del 50%, almeno nel mondo occidentale (2). Un impulso notevole è stato dato alla ricerca dall'elaborazione ed applicazione delle tecnologie molecolari allo studio dei precursori del carcinoma cervicale e dalla pubblicazione da parte di Meisels e coll. del riconoscimento dell'*Human Papillomavirus* (HPV) nelle lesioni pre-neoplastiche. Le infezioni virali da HPV, con le relative alterazioni del tratto genitale femminile inferiore, risultano in aumento, specialmente nei Paesi in via di sviluppo. Tale tendenza sembra interessare fasce di età sempre più basse, dato, questo, compatibile con il cambiamento delle abitudini sessuali; numerosi studi hanno infatti dimostrato che la precocità e la promiscuità sessuale comportano un rischio più elevato per la diffusione delle malattie sessualmente trasmissibili (3). Prendendo in esame la letteratura dell'ultimo ventennio, si è potuto evidenziare uno stretto rapporto tra le malattie a trasmissione sessuale (sifilide, gonorrea, *trichomonas*, *clamydia*) e le lesioni precancerose del collo dell'utero. Nel nostro studio abbiamo fatto riferimento prevalentemente all'associazione fra l'infezione da Papillomavirus (HPV) e la genesi del carcinoma cervicale. Si calcola che circa il 75% della popolazione adulta sessualmente attiva è infettata nel corso della vita da uno o più tipi di HPV, con un picco tra i 20 e 25 anni di età, ma solo l'1% sviluppa le classiche lesioni floride condilomatose, mentre gran parte delle lesioni sono sub-cliniche. Le forme clinicamente apparenti dell'infezione genitale da HPV sono i condilomi acuminati, a localizzazione ano-genitale (4). Generalmente l'infezione clinica è svelata con la semplice ispezione clinica, l'infezione sub-clinica con l'ausilio del colposcopio, mentre la lesione latente è confermata solo con la ricerca dell'HPV-DNA, in quanto colposcopia, citologia ed istologia sono negative.

L'esame citologico mediante Pap-test rappresenta un metodo di orientamento pratico ed economico, valido come test di screening, e applicabile come tale, in quanto fornisce solo delle indicazioni, senza avere la pretesa di stabilire una diagnosi certa di HPV. Per questo si utilizzano metodiche di secondo livello, quali la colposcopia e, per ottenere una diagnosi di certezza, l'esame istologico (5).

Le alterazioni apprezzabili al Pap-test, e considerate oggi come marcatori citologici dell'infezione da HPV, sono la coilocitosi e la discheratosi.

## Materiali e metodi

Lo studio è stato eseguito presso l'Ambulatorio di Colposcopia dell'Ospedale Santo Bambino di Catania

tra Febbraio 2000 e Giugno 2003. Abbiamo arruolato 2.000 pazienti, asintomatiche, dell'età compresa fra i 15 e i 65 anni e le abbiamo sottoposte ad esame citopatologico. Già dal 1976 Meisels e Fortin hanno proposto la coilocitosi e la discheratosi come espressione morfologica citologica dell'equivalente cervicale del condiloma acuminato. Nel nostro studio abbiamo analizzato i dati raccolti e calcolato la percentuale dei casi in cui la discheratosi era realmente associata ad infezione da HPV, al fine di valutare se questa alterazione possa essere considerata patognomonica di lesione virale. Pertanto nelle pazienti in cui al Pap-test era presente discheratosi, abbiamo eseguito esame colposcopico in associazione a biopsia; se l'infezione veniva accertata, abbiamo eseguito il trattamento ablativo della lesione.

## Risultati

Esponiamo i risultati nelle seguente Tabelle.

TABELLA 1

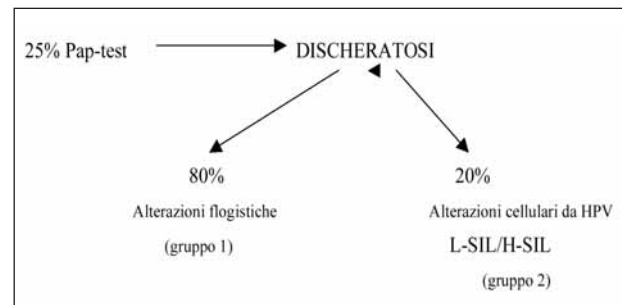


TABELLA 2

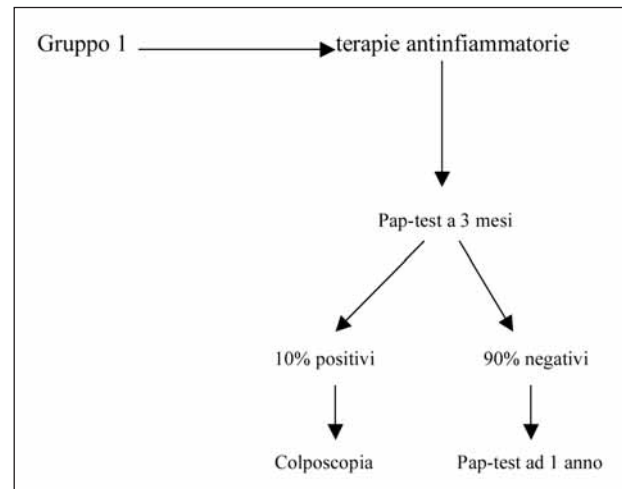
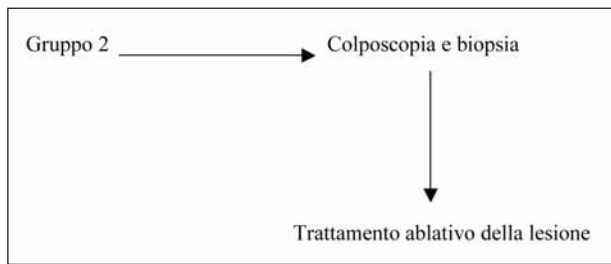


TABELLA 3



## Discussione

Le infezioni genitali da HPV rappresentano importanti malattie sessualmente trasmesse, sia per la loro ampia diffusione in tutti i Paesi del mondo, sia perché correlate al rischio di insorgenza di alcune forme tumorali. Da qualche anno si assiste ad un costante aumento di queste lesioni, prevalentemente in sede anogenitale, che, soprattutto nelle giovani donne, risultano non di rado associate a lesioni precancerose del collo dell'utero (6). Rispetto ad altri tumori, il cervicocarcinoma ha il vantaggio di essere del tutto prevenibile e comunque ben curabile se rilevato precocemente. Il modello oncogenetico proposto da Berenblum nel 1941 (*Multistep Carcinogenesis*) prevede un processo multifattoriale, gradualmente evolventesi, in cui uno o più fattori (HPV) agirebbero su un substrato favorevole, determinando alterazioni cellulari via via ingravescenti, che, secondo un'evoluzione a più tappe, condurrebbero a lesioni intraepiteliali di tipo displastico e, infine, al cancro invasivo. È questo particolare andamento evolutivo che permette, nella maggior parte dei casi, una diagnosi precoce, a partire dalle iniziali alterazioni citologiche della mucosa di rivestimento del collo. In seguito all'infezione da HPV, all'interno delle cellule si verificano delle alterazioni, che possono essere rilevate citologicamente e istologicamente (7).

La prima segnalazione di quello che poi è diventato uno dei marcatori di infezione da HPV, la coilocitosi, risale al 1956. Le cellule appaiono rigonfie, con citoplasma addensato alla membrana cellulare e nucleo collassato, morfologicamente atipico (nucleo a stella). È presente un vasto alone perinucleare, otticamente vuoto e con membrane citoplasmatiche aumentate di spessore. Dopo più di 20 anni, nel dicembre 1976, si propose di considerare la coilocitosi come espressione evidente di citopatia di origine virale, e, quindi, come corrispondente citologico del condiloma acuminato. Nella classificazione citologica attualmente adottata, e cioè il sistema Bethesda del 2001, la presenza di effetti citopatici da virus HPV viene assimilata alla LSIL. La discheratosi consiste invece in un'alterazione della cheratinizzazione cellulare. La cellula è aumentata di

diametro, si osserva ipercromia del nucleo, con distribuzione atipica e irregolare della cromatina nucleare e margini nucleari atipici. Vi è inversione del rapporto nucleo/citoplasma. Allo stesso modo, istologicamente l'infezione da HPV può manifestarsi con: acantosi, discheratosi, multinucleazione dei cheratinociti e coilocitosi (8).

Vari studi confermerebbero la coilocitosi e discheratosi come alterazioni patognomoniche da infezione da HPV sia all'esame citologico che istologico.

Come abbiamo potuto valutare nel nostro studio, dall'analisi dei risultati raccolti, nell'80% dei casi la discheratosi si associava ad alterazioni flogistiche (*Candida*, *Trichomonas*, *Gardnerella*), che nel TSB vengono considerate come alterazioni cellulari reattive (ACR) riferite come normali. Nel restante 20% dei Pap-test esaminati, la percentuale di discheratosi si correlava ad alterazioni cellulari riferibili ad infezione da HPV, oppure a LSIL o HSIL. Nei casi in cui la discheratosi era solamente associata a flogosi, abbiamo prescritto terapia medica antinfiammatoria e ripetizione di Pap-test a 3 mesi. Nel 90% dei casi, il quadro si risolveva e la paziente veniva congedata con un controllo ad 1 anno. Solo nel 10% dei casi si è evidenziata la persistenza della discheratosi; in questi casi le pazienti venivano sottoposte ad esame colposcopico. Infine, nei casi in cui la discheratosi si associava ad alterazioni cellulari da HPV, LSIL o HSIL (lesioni precancerose), le pazienti sono state subito sottoposte a colposcopia e biopsia mirata; sulla base dei risultati si è valutato l'eventuale trattamento ablativo della lesione. Concludendo, possiamo affermare che, come dimostrato da studi precedenti, il Pap-test è fondamentale nello screening del carcinoma del collo dell'utero; con tale esame è possibile infatti rilevare alterazioni, quali la coilocitosi e la discheratosi, considerate da tempo marcatori di infezione cellulare da HPV. È tuttavia importante ribadire che tale test, seppure indispensabile, deve essere considerato solamente un mezzo di screening, e non come esame definitivo (9). Anche quando, infatti, si evidenzino alterazioni cellulari, quali appunto la coilocitosi e la discheratosi, suggestive di infezione da HPV, nella gran parte dei casi esse sono manifestazioni di episodi flogistici. Solo in una piccola percentuale di casi c'è una reale associazione con lesioni preneoplastiche (LSIL/HSIL). È pertanto fondamentale, in presenza di un esame citologico cervico-vaginale anomalo, affidarsi all'ausilio di esami di secondo livello, quali la colposcopia associata a biopsia, che, non solo ci forniscono una diagnosi di certezza di infezione da HPV, ma sono un ausilio indispensabile per la localizzazione e la delimitazione dei precursori della neoplasia cervicale, fornendoci informazioni indispensabili ai fini di un eventuale approccio terapeutico più corretto e razionale.

## Bibliografia

1. SYRJANEN K, HAKAMA M, SAARIKOSKI S, et al. *Prevalence, incidence and estimated life-time risk of cervical human papillomavirus infections in non selected Finnish female population*. Sex Transm. Dis. 1990;17(1):15-19.
2. HANSELAAR A, TASK FORCE N°12. *Features of successful organized screening programs, International Consensus Conference on Fight Against Cervical Cancer*. Chicago, march 18-22,2000.
3. KREBS H-B, HELKAMP BF. *Treatment failure of genital condylomata acuminata in women; role of the male sexual partner*. Am J Obstet Gynecol. 1991;165:337-340.
4. LOWY DR, KIRNBAUER R, SCHILLER JT. *Genital human papillomavirus infection*. Proc Natl Acad Sci USA. 1994;91: 2436-2440.
5. NOORANI HZ, BROWN A, SKIDMORE B, STUART GCE. *Liquid-based cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening*. Technology report no 40. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment; 2003.
6. ERON LJ. *Human papillomaviruses and anogenital disease*. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR, eds. *Infectious Diseases*. Philadelphia, PA:WB Saunders Co;1992;852-856.
7. RASSU M, BERTOLONI G, MENGOLI C, PERON A, BENEDETTI P, PALÙ G. *HPV genotype prevalence in cervical specimens with abnormal cytology: a report from north-east Italy*. Scandinavian Journal of Infectious Diseases 2005;37(6-7): 476-81.
8. CAROZZI FM, CONFORTINI M, CECCHINI S, et al. *Triage with Human Papillomavirus testing of women with cytologic abnormalities prompting referral for colposcopy assessment*. Cancer 2005;105:2-7.
9. RONCO G, GIUBILATO P, NALDONI C, ZORZI M, et al. *Livello di attivazione ed indicatori di processo dei programmi organizzati di screening dei tumori del collo dell'utero in Italia*. In: Osservatorio Nazionale Screening, Quarto rapporto. Novembre 2005.