

## Screening del cancro cervicale in gravidanza

A.G. WAXMAN, M.M. ZSEMLYE

Mentre di per sé non aumenta il rischio di una donna di sviluppare un cancro cervicale, la gravidanza offre la probabilità di valutare se una paziente ha praticato il Pap test agli intervalli di tempo raccomandati.

Circa il 42% dei cancri cervicali vengono diagnosticati in età riproduttiva (15-44 anni) (3). Non deve quindi sorprendere che nei grandi centri di riferimento il cancro cervicale invasivo sia stato riscontrato fin nello 0,1% delle pazienti nel periodo prenatale. L'incidenza di CIN 3 (*Cervical Intraepithelial Neoplasia*) preinvasiva è molto maggiore (4). La maggior parte delle donne affette da cancro cervicale non sono state sottoposte a Pap test nei 5 anni precedenti, se mai lo hanno eseguito (5).

### Il Pap test durante la gravidanza

Ogni donna deve eseguire un Pap test quale parte dell'assistenza prenatale? Chiaramente, la storia dei Pap test deve essere oggetto di attento esame in ogni nuova paziente in periodo prenatale. Se questa non ha praticato il Pap test agli intervalli di tempo raccomandati in base alla sua storia e all'età, l'esame iniziale prenatale è il momento ideale per eseguirlo. D'altro canto, se una donna non si trovasse alla scadenza prevista per il Pap test qualora non fosse gravida, aggiungere un esame citologico a questo punto fa poco per prevenire il cancro cervicale. Non esistono valide prove che la gravidanza aumenti il rischio di sviluppo di lesioni cervicali nelle donne HPV (*Human Papillomavirus*)-positive, né che una esistente di-

splasia progredisca più rapidamente durante la gravidanza (6).

L'*American College of Obstetricians and Gynecologists* e l'*American Cancer Society* sono concordi nel sostenere che una donna dovrebbe eseguire il suo primo Pap test all'età di 21 anni o 3 mesi dopo l'inizio dei rapporti sessuali vaginali (7, 8). Lo screening dovrebbe continuare con cadenza annuale fino all'età di 30 anni. Tuttavia, se si usa la citologia *in fase liquida*, l'*American Cancer* permette che in questo periodo i Pap test vengano praticati ogni due anni. Dopo i 30 anni, se i tre Pap test precedenti sono risultati negativi per lesione intraepiteliale o neoplasia, l'intervallo tra i test può essere esteso a 2-3 anni. A 30 anni, allo screening con Pap test può essere aggiunta la determinazione del DNA dell'HPV (7, 8). Come notato sopra, non ci sono elementi che inducano a modificare gli intervalli tra questi screening durante la gravidanza.

La tecnica di esecuzione del Pap test in gravidanza non è differente da quella nella paziente non gravida, sebbene sia opportuna un po' più di delicatezza, poiché è probabile che il tessuto sanguigni più facilmente. Sia le spatole che la spatola di Ayre con *cytobrush* possono essere usate in sicurezza (9), ma va evitato il tamponcino umido di cotone, che è meno sensibile delle prime due (4).

È bene avvertire l'istopatologo della gravidanza della vostra paziente, annotandolo sulla richiesta dell'esame citologico, perché altrimenti numerosi reperti citologici tipici della gravidanza potrebbero essere scambiati erroneamente per anomalie neoplastiche. Ad esempio, cellule deciduali degenerate e gruppi di cellule del citotrofoblasto potrebbero simulare lesioni intraepiteliali squamose di alto grado (HSIL, *High-grade Squamous Intraepithelial Lesions*). Anche le cellule del sincizio trofoblasto con cavitazione perinucleare e atipia del nucleo sono a volte erroneamente prese per modificazioni da HPV, e la reazione di Arias-Stella può produrre cellule di aspetto simile a quelle di un adenocarcinoma (4).

## Gestione dei Pap test anormali in gravidanza

L'impiego clinico diffuso del test dell'HPV e recenti ricerche su HPV e cancro cervicale hanno portato alla formulazione di nuove linee-guida di trattamento basate sulle prove. Queste sono state sviluppate nel settembre 2006 in una Consensus Conference sponsorizzata dall'*American Society for Colposcopy and Cervical Pathology* (ASCCP) e in cui erano rappresentate 29 organizzazioni professionali (10). Questa revisione delle linee-guida di consenso dell'ASCCP del 2001 ha avuto un notevole impatto sulla gestione delle gestanti con citologia cervicale anormale.

### Le gravide: una "popolazione speciale"

Le donne gravide sono considerate dalle linee-guida ASCCP del 2006 una popolazione speciale (10). Quelle con citologia cervicale che mostra cellule squamose anormali di significato non determinato (ASC-US, *Abnormal Squamous Cells of Undetermined Significance*) vanno gestite allo stesso modo delle non-gravide con ASC-US. I tre metodi di follow-up accettabili nelle pazienti di età superiore a 20 anni sono:

- 1) ripetere il test dopo 6 mesi,
- 2) ricercare l'eventuale presenza di un HPV ad alto rischio, oppure
- 3) provvedere all'immediato triage per la colposcopia.

Una ripetizione del Pap test che mostri un ASC-US o peggio, oppure un test HPV positivo, deve attivare l'invio alla colposcopia. Oltre i tre quarti delle donne in età riproduttiva con segni citologici di lesioni intraepiteliali squamose di basso grado (LSIL, *Low-grade Squamous Intraepithelial Lesions*) risulteranno positive ai test per gli HPV ad alto rischio (11). Pertanto, nelle gestanti la determinazione del DNA dell'HPV non è costo-efficace né clinicamente utile quale test di triage per l'LSIL.

Mentre la colposcopia è l'opzione preferibile nelle gestanti di età >20 anni con ASC-US o LSIL HPV-positiva, è anche accettabile differire la colposcopia fino a 6 o più settimane dopo il parto. Tutte le donne con un risultato del Pap test di ASC-H (cellule squamose atipiche non possono escludere una lesione epiteliale squamosa di alto grado) devono essere valutate colposcopicamente.

### Le adolescenti: un'altra "popolazione speciale"

Anche le adolescenti, gravide o no, sono considerate una popolazione speciale. Il loro rischio di cancro cervicale invasivo è estremamente basso, dello 0,1 per

100.000 (3). D'altro canto, la prevalenza dell'HPV è molto alta nelle giovani donne sessualmente attive, come molto alte sono le probabilità di acquisire nuove infezioni da HPV. Pertanto, il riscontro di un test HPV-DNA positivo prima dell'età di 21 anni è di scarsa utilità clinica, per cui questo esame non va prescritto. Ma se questo test viene inavvertitamente prescritto e trovato positivo, non si deve tener conto del risultato. Inoltre, in questo gruppo di età la maggior parte delle displasie regrediscono spontaneamente col tempo (12, 13).

Considerando i dati, i recenti reperti di aumentati rischi di prematurità nelle donne che rimangono incinte dopo essere state trattate per displasia (14, 15), le Linee-Guida di Consenso 2006, raccomandano una strategia assai conservativa per i Pap test anormali in questo gruppo di età. (Per un algoritmo che delinea questi passi, si vedano: Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, et al. 2006 Consensus Guidelines for the Management of Women with Abnormal Cervical Screening Tests. *J Low Genit Tract Dis.* 2007;11:201-22)

Le adolescenti, gravide e non-gravide, con ASC-US o LSIL devono essere semplicemente seguite con esami citologici cervicali ripetuti ogni anno per due anni. La colposcopia non va eseguita, a meno che il primo di questi Pap test ripetuti non evidenzii un HSIL o peggio, oppure il risultato del secondo di tali test, eseguito un anno più tardi, sia un ASC-US o peggio. Ciò permette, in condizioni di sicurezza, all'infezione da HPV e alla displasia di regredire spontaneamente senza necessità di test eccessivi e di ipertrattamento. Nello stesso tempo, la strategia consente una diagnosi tempestiva, quando le lesioni di alto grado persistono.

Un risultato citologico di HSIL in una gestante di qualsiasi età deve attivare l'invio alla colposcopia (Fig. 1). L'ideale è eseguire questa colposcopia solo se si è esperti nell'uso di questa tecnica in pazienti in stato di gravidanza. La biopsia di lesioni apparentemente compatibili con una HSIL o un cancro è preferibile, ma anche quella di altre lesioni è accettabile. Rassicurate le pazienti che non vi sono prove che la colposcopia, con o senza biopsia, sia pericolosa in gravidanza. In gravidanza non è invece accettabile il curettage endocervicale (Tab. 1). A meno che alla colposcopia non abbiate diagnosticato una CIN 2 o peggio, il follow-up citologico e colposcopico va sconsigliato prima della sesta settimana dopo il parto.

Se, d'altro canto, diagnosticate CIN2 o 3 durante la gravidanza, citologia e colposcopia possono essere ripetute, ma non più spesso che ogni 12 settimane. È opportuno ripetere la biopsia solo se alla ripetizione dell'esame colposcopico la lesione appare peggiorata o se il Pap test iniziale è sospetto per un cancro invasivo. Durante la gravidanza vanno evitate procedure di

escissione diagnostica [LEEP (*Loop Electrosurgical Excision Procedure*) o conizzazione con bisturi a freddo], a meno che non si sospetti un cancro invasivo. Analogamente, non vanno trattate lesioni cervicali a meno che la diagnosi non sia quella di cancro invasivo (16).

È opportuno gestire una diagnosi Pap di cellule ghiandolari atipiche (AGC, *Atypical Glandular Cells*) in gravidanza allo stesso modo che in una paziente non gravida, con la sola eccezione che il curettage endocervicale è controindicato (10). Ciò è alquanto problematico, poiché quella che interessa è la malattia nel canale endocervicale. La colposcopia non è affidabile per diagnosticare l'adenocarcinoma *in situ* (AIS, *Adenocarcinoma in situ*) della cervice. D'altro canto, la maggior parte delle lesioni non identificate dal Pap test sono AGC squamose. Esse sono in genere localizzate in vicinanza della giunzione squamo-colonnare, e quindi devono essere diagnosticate alla biopsia. L'AIS documentato biopiticamente in gravidanza può essere gestito allo stesso modo di una displasia squamosa di alto grado (CIN 2, 3). Pur essendo di solito permesso il parto vaginale a termine, è consigliabile consultare un oncologo ginecologo.

Dopo il parto è stata osservata regressione spontanea della displasia di alto grado. Un gruppo di ricercatori ha seguito 153 donne, 82 delle quali con CIN 2 alla biopsia prima del parto e 71 con CIN 3 (17). All'esame post-partum, circa il 68% di quelle con CIN 2 e il 70% di quelle con CIN 3 erano regredite a CIN 1 o si erano negativizzate. Soltanto il 7% di quelle con CIN 2 erano progredite a CIN3, e nessuna aveva sviluppato un cancro. L'entità della regressione era la stessa

TABELLA 1 - COLPOSCOPIA IN GRAVIDANZA.

- Va eseguita solo da un esperto colposcopista.
- Non basatevi sulla vostra impressione colposcopica.
- La colposcopia è preferibile nei casi di ASC-US o LSIL HPV-positivi, ma può essere differita fino al postpartum.
- In caso di HSIL, attendere almeno 12 settimane prima di ripetere la colposcopia, e poi eseguire la biopsia solo se la lesione appare peggiore.
- NON eseguire il curettage endocervicale in gravidanza (controindicato).
- Tranne che in caso di cancro, rinviare il trattamento fino a dopo la valutazione post-partum.

*ASC-US - cellule squamose atipiche di significato non determinato*

*(Atypical Squamous cells of Undetermined Significance)*

*LSIL - lesioni intraepiteliali squamose di basso grado (Low-grade Squamous Intraepithelial Lesions)*

*HSIL - lesioni intraepiteliali squamose di alto grado (High-grade Squamous Intraepithelial Lesions)*

sa nelle donne che avevano partorito con cesareo e per via vaginale.

Altri autori hanno riportato un'incidenza di regressione postpartum del 34,2% in 55 donne con carcinoma *in situ* (CIN 3) in gravidanza. Due pazienti svilupparono un carcinoma microinvasivo (18). Un accurato esame colposcopico deve pertanto precedere il trattamento post-partum. L'esame va rinviato almeno fino alla sesta settimana dopo il parto, per permettere alle modificazioni cervicali della gravidanza di regredire.

In conclusione, poiché le età comuni delle nuove diagnosi di cancro cervicale si sovrappongono a quelle

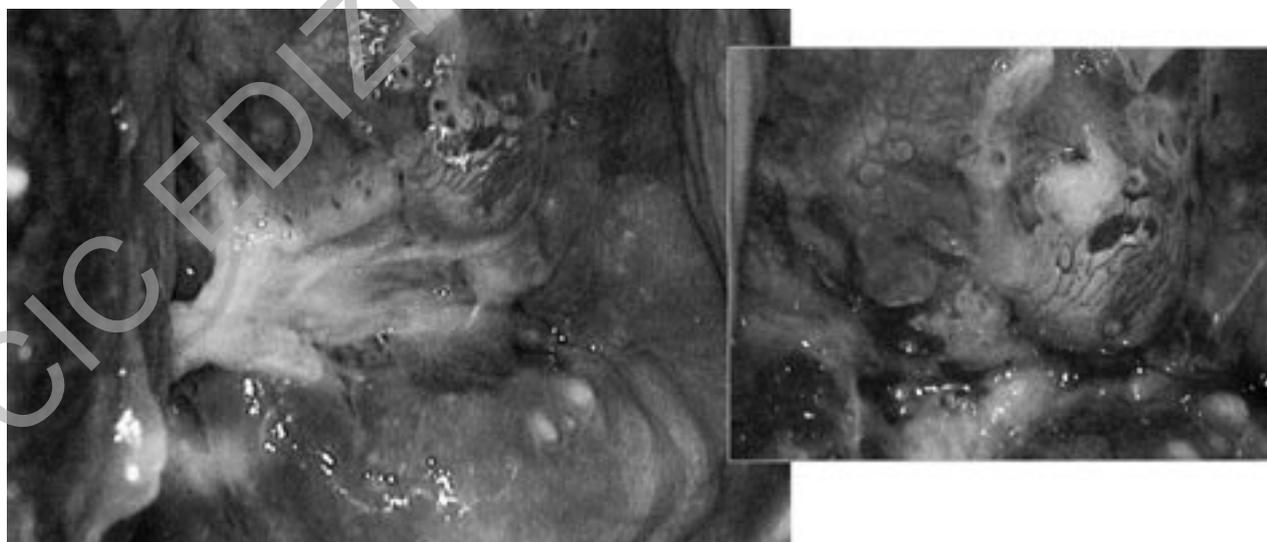


Fig. 1 - Colpofotografia, eseguita dopo applicazione di acido acetico 5%, che mostra la cervice di una donna di 31 anni, G3, P2, alla 20a settimana di una gravidanza gemellare. Il risultato del Pap test della paziente era di HSIL. La gestante fumava mezzo pacchetto di sigarette al giorno ed era HIV-negativa. Si noti l'epitelio aceto bianco con neovascolarizzazione dovuta sia alla displasia che alla gravidanza. È presente un quadro di grossolano mosaico con vasi atipici. Una biopsia della zona del riquadro (a destra) mostrava soltanto CIN 2. La paziente partorì prematuramente alla 29a settimana di gestazione. Una procedura di escissione chirurgica ad ansa (LEEP, *Loop Electrosurgical Excision Procedure*), eseguita dopo 3 mesi, risultò negativa per displasia.

TABELLA 2 - ACCORTEZZE PER ESEGUIRE LA COLPOSCOPIA IN GRAVIDANZA.

- Usate lo speculum più grande che possa essere tranquillamente inserito.
- Evitate di oscurare le pareti vaginali con un divaricatore o con un condom sopra lo speculum.
- Usate acido acetico 5% per favorire la coagulazione del muco oscurante.
- Usate la pinza ad anelli per rimuovere delicatamente parte del muco (i tentativi eccessivamente aggressivi provocheranno sanguinamento).
- Esaminate con cura ogni quadrante della cervice. Quando questa è ingrandita, è facile che possano sfuggire modificazioni molto piccole.
- Ricordate che una pinza ad anelli funziona da eccellente speculum endocervicale.
- Se si sospetta una lesione di alto grado, eseguire la biopsia: l'impressione colposcopica non è sensibile; senza biopsia il cancro può sfuggire.
- Le biopsie sono sicure, e si può ridurre al minimo il sanguinamento usando una tecnica con due mani: la biopsia con una, e un piccolo batuffolo di cotone imbevuto in soluzione di Monsel pronto nell'altra mano.

in cui le donne concepiscono, il timing dello screening Pap in gravidanza non differisce da quello dello stato non-gravidico. Una volta riscontrata un'anomalia citologica, tuttavia, è necessario modificare il trattamento per ridurre al minimo la morbosità, e al tempo stesso aumentare al massimo l'opportunità di una diagnosi tempestiva di cancro e di alterazioni precancerose. Potete ritardare tranquillamente il trattamento di tutte le lesioni fino a dopo l'espletamento del parto a termine, ad eccezione del cancro francamente invasivo. Se que-

### TECNICA DELLA COLPOSCOPIA IN GRAVIDANZA

Le modificazioni fisiologiche della cervice col progredire della gravidanza possono rendere la colposcopia impegnativa anche per gli operatori più esperti (Tabb. 1 e 2).

- ▶ La cervice diventa sempre più grande, soffice ed elastica. Gli elevati livelli di estrogeni provocano l'eversione dell'endocervice. Ciò può costituire un vantaggio pratico quando l'esame colposcopico non è soddisfacente. Se la paziente è all'inizio della sua gravidanza, la ripetizione dell'esame entro 4-6 settimane espone in genere l'intera giunzione squamo colonnare.
- ▶ Insieme con la crescente eversione della cervice vengono la proliferazione e l'iperplasia delle papille endocervicali. Le punte di queste papille vanno frequentemente incontro a metaplasia e a comparsa di epitelio acetobianco.
- ▶ Le cisti nabothiiane proliferano.
- ▶ I tessuti endocervicali iperplastici secernono quantità crescenti di muco tenace e scuro.
- ▶ Le pareti vaginali sempre più elastiche possono disturbare il campo visivo del colposcopista.
- ▶ In gravidanza, l'impressione colposcopia è meno affidabile. La neovascolarizzazione è aumentata e produce un quadro assai evidente a mosaico e punteggiato, che può annunciare solo una displasia di basso grado. La decidualizzazione dello stroma cervicale può produrre noduli che vengono scambiati per cancro.

sto viene diagnosticato, sia l'oncologo ginecologico che lo specialista in medicina materno-fetale devono essere coinvolti nella discussione su quando e come deve aver luogo il parto.

## Bibliografia

1. WAXMAN AG. *Guidelines for cervical cancer screening: history and scientific rationale*. Clin Obstet Gynecol. 2005;48:77-97.
2. TAYLOR ES. *The Management of Pregnancy*. In: *Beck's Obstetric Practice*. 8<sup>th</sup> ed. Baltimore, Md: Williams & Wilkins; 1966:126-143.
3. REIS LAG, MELBERT D, KRAPCHO M, et al. *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2005, National Cancer Institute*. Bethesda MD, [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2005/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2005/), based on November 2007 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2008
4. BROWN D, BERRAN P, KAPLAN KJ, et al. *Special situations: abnormal cervical cytology during pregnancy*. Clin Obstet Gynecol. 2005;48:178-185.
5. SAWAYA GF, GRIMES DA. *New technologies in cervical cytology screening: a word of caution*. Obstet Gynecol. 1999;94:307-310.
6. MULLER CY, SMITH HO. *Cervical neoplasia complicating pregnancy*. Obstet Gynecol Clin N Am. 2005;32:533-546.
7. ACOG Practice Bulletin. *Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists*. Cervical cytology screening. American College of Obstetrics and Gynecologist. Number 45, August 2003.
8. SASLOW D, RUNOWICZ CD, SOLOMON D, et al. *American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer*. CA Cancer J Clin. 2002;52: 342-362.
9. STILLSON T, KNIGHT AL, ELSWICK RK JR. *The effectiveness and safety of two cervical cytology techniques during pregnancy*. J Fam Pract. 1997;45:159-163.
10. WRIGHT TC JR, MASSAD LS, DUNTON CJ, et al. *2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests*. Am J Obstet Gynecol. 2007;197:346-355.
11. ARBYN M, SASIENI P, MEIJER CJ, et al. *Chapter 9: Clinical applications of HPV testing: a summary of meta-analyses*. Vac-

- cine. 2006;24(suppl 3):S78-S89.
12. MOSCICKI AB, SHIBOSKI S, HILLS N, et al. *Regression of low-grade squamous intraepithelial lesions in young women.* Lancet. 2004;364:1678-1683.
  13. FUCHS K, WEITZEN S, WU L, et al. *Management of cervical intraepithelial neoplasia 2 in adolescent and young women.* J Pediatr Adolesc Gynecol. 2007;20:269-274.
  14. SAMSON SA, BENTLEY JR, FAHEY TJ, et al. *The effect of loop electrosurgical excision procedure on future pregnancy outcome.* Obstet Gynecol. 2005;105:325-332.
  15. JAKOBSSON M, GISSIER M, SAINIO S, et al. *Preterm delivery after surgical treatment for cervical intraepithelial neoplasia.* Obstet Gynecol. 2007;109:309-313.
  16. WRIGHT TC, MASSAD LS, DUNTON CJ, et al. *2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ.* Am J Obstet Gynecol. 2007;2007; 197:340-345.
  17. YOST NP, SANTOSO JT, MCINTIRE OD, et al. *Post-partum regression rates of antepartum cervical intraepithelial neoplasia II and III lesions.* Obstet Gynecol. 1999;93: 359-362.
  18. ACKERMANN S, GEHRSTZ C, MEHIHORN G, et al. *Management and course of histologically verified cervical carcinoma in situ during pregnancy.* Acta Obstet Gynecol Scand. 2006;85:1134-1137.
- 
- (Da Contemporary Ob/Gyn giugno 2008, pp. 34-39. © Copyright 2008 Advanstar Communications)