

## L'HPV DNA test nelle donne in post-menopausa con citologia ASCUS

L. GEREMIA, M. CARIOLA, M.C. PANDOLFO, M. CIRAMI, P. SCIUTO, D. CAVALLARO, V. FAVA, F. SALERNO, D. CRAPIO, E. CASELLA, C. SALVAGGIO, M.T. BRUNO

**RIASSUNTO:** L'HPV DNA test nelle donne in post-menopausa con citologia ASCUS.

L. GEREMIA, M. CARIOLA, M.C. PANDOLFO, M. CIRAMI, P. SCIUTO, D. CAVALLARO, V. FAVA, F. SALERNO, D. CRAPIO, E. CASELLA, C. SALVAGGIO, M.T. BRUNO

Scopo dello studio. *Scopo dello studio è quello di verificare l'utilità della positività dell'HPV DNA test nelle donne in post-menopausa con PAP test ASCUS e colposcopia insoddisfacente, al fine di sottoporre a terapia estrogenica solo quelle donne, con citologia ASCUS, positive all'HPV DNA test.*

Materiali e metodi. *Un campione di 87 donne in post-menopausa da almeno un anno, con citologia di tipo ASCUS, è stato sottoposto ad HPV DNA test e colposcopia. In un secondo momento tutte le pazienti hanno effettuato un ciclo di terapia con estrogeni locali alla fine del quale hanno ripetuto PAP test, colposcopia e biopsia mirata laddove fosse necessario.*

Risultati. *Nella fase iniziale l'HPV DNA test è risultato negativo in 69 casi su 87 (79.3%) e positivo nei restanti 18 casi (20.7%). Dopo terapia estrogenica vaginale in 74 casi (85%), il secondo PAP test è risultato normale e la colposcopia, risultata soddisfacente, ha dato esito negativo; in 13 casi (15%) il secondo PAP test invece è risultato positivo per lesioni da HPV e in particolare in 10 casi è risultato LSIL (11.5%), in 2 casi AGUS (2.3%) e in 1 caso HSIL (1.2%). Tali quadri citologici sono stati confermati dalla colposcopia, risultata soddisfacente e positiva, e dalle biopsie che hanno corredato quest'ultima.*

**Conclusioni.** *I risultati del nostro studio suggeriscono la possibilità di sottoporre le pazienti in post-menopausa, con ASCUS al PAP test, direttamente ad HPV DNA test. Si evita così di sottoporre a terapia estrogenica ogni donna in post-menopausa con citologia ASCUS, sottoponendovi solo quelle positive all'HPV DNA test.*

**SUMMARY:** The HPV DNA test in post-menopausal women with ASCUS.

L. GEREMIA, M. CARIOLA, M.C. PANDOLFO, M. CIRAMI, P. SCIUTO, D. CAVALLARO, V. FAVA, F. SALERNO, D. CRAPIO, E. CASELLA, C. SALVAGGIO, M.T. BRUNO

Objective. *The aim of this study is to test the utility of HPV DNA testing in postmenopausal women with abnormal PAP smears and colposcopy unsatisfactory, in order to be subjected to estrogen therapy only those women with ASCUS, and positive HPV DNA testing.*

Materials and Methods. *A sample of 87 women in post-menopausal for at least a year, with ASCUS cytology type, was subjected to HPV DNA testing and colposcopy. In a second time all patients underwent a cycle of local estrogen therapy after which they have repeated Papanicolaou smear, colposcopy and targeted biopsy where necessary.*

Results. *In the initial stage, the HPV DNA test was negative in 69 cases out of 87 (79.3%) and positive in the remaining 18 cases (20.7%). After vaginal estrogen therapy in 74 cases (85%) the second Papanicolaou smear was normal, and colposcopy, proved satisfactory, was negative; in 13 cases (15%) however the second Papanicolaou smear was positive for HPV lesions and in particular in 10 cases it was LSIL (11.5%), in 2 cases AGUS (2.3%) and in 1 case HSIL (1.2%).*

*These cytologic results have been confirmed by colposcopy, cytology, proved satisfactory and positive, and biopsies that have accompanied it.*

**Conclusions.** *The results of our study suggest the possibility of subjecting the postmenopausal patients with ASCUS the PAP test directly to HPV DNA testing. This avoids subjecting each women in post-menopausal, with ASCUS, to estrogen therapy; subjecting only those women positive to HPV DNA tests.*

KEY WORDS: ASCUS in post-menopausa - HPV DNA test in post-menopausa - Colposcopia in post-menopausa.  
ASCUS in postmenopausal women - HPV DNA testing in postmenopause - Colposcopy in postmenopause.

## Introduzione

Attualmente la gestione clinica delle donne con citologia di tipo ASCUS in post-menopausa rappresenta un problema, poiché PAP test e colposcopia presentano in quest'epoca notevoli limiti. L'ipoestrogenismo post-menopausale infatti determina alterazioni del normale trofismo della mucosa cervicale che interferiscono con la corretta esecuzione delle suddette indagini diagnostiche, influenzando l'interpretazione dei risultati cito-istologici. La risalita della giunzione squamocolumnare (GSC) verso il canale cervicale, come avviene tipicamente in post-menopausa, può pregiudicare la realizzazione di un esame colposcopico soddisfacente che, insieme ad una minore adesione delle donne ai programmi di screening in quest'epoca della vita, fa aumentare l'incidenza di carcinoma cervicale invasivo.

Secondo il *Bethesda System* si fa diagnosi di ASCUS quando sono presenti una o due delle anomalie nucleari che caratterizzano una SIL (ingrandimento del nucleo, ipercromasia nucleare, irregolarità della membrana nucleare). In post-menopausa, un lieve ingrandimento del nucleo, una scalanatura della membrana nucleare e una debole ipercromasia nucleare sono relativamente comuni ma raramente associati con anomalie istologiche significative; essi sono piuttosto imputabili alle modificazioni atrofiche della cervice (1).

Questo giustificerebbe il consistente numero di ASCUS nelle donne in post-menopausa rispetto alle donne in età fertile (2).

In queste pazienti pertanto si rende necessaria un'integrazione diagnostica con accurato studio del canale cervicale. Un ausilio in questi casi giunge al clinico dalla somministrazione di estriolo per via vaginale che nell'arco di qualche mese è capace di modificare l'aspetto della cervice uterina sino alla esteriorizzazione della giunzione squamocolumnare che diventa esplorabile. Ciò rende l'esame colposcopico, in queste pazienti, soddisfacente (3-4) e aumenta l'accuratezza del PAP test, modificandone i parametri di valutazione (5).

Nel nostro studio abbiamo sottoposto un campione di 87 donne in post-menopausa, con diagnosi citologica di ASCUS, ad HPV DNA test e ad esame colposcopico. In un secondo momento le pazienti hanno effettuato una terapia con estriolo locale, al termine della quale sono state nuovamente sottoposte a PAP test ed esame colposcopico. I risultati citologici sono stati dunque correlati con i rispettivi quadri colposcopici.

Lo scopo dello studio è quello di verificare l'efficacia dell'HPV DNA test nelle donne in post-menopausa che, a causa della fisiologica atrofia post-menopausale, vedono inficiati gli accertamenti diagnostici loro

eseguiti, presentando ASCUS al PAP test e colposcopia insoddisfacente.

In particolare lo studio vuole dimostrare come la positività all'HPV DNA test ci indichi i casi di citologia ASCUS in post-menopausa da sottoporre a ricolloquio citologico per approfondimento diagnostico dopo terapia con estriolo. Si evita così di sottoporre a terapia estrogenica ogni donna in post-menopausa con citologia ASCUS, sottoponendovi solo quelle positive all'HPV DNA test.

## Materiali e metodi

Lo studio è stato condotto presso l'Ambulatorio di Colposcopia e Malattie a Trasmissione Sessuale della Clinica Ostetrica e Ginecologica del Policlinico "G. Rodolico" di Catania.

Ottantasette donne in post-menopausa da almeno un anno, con citologia di tipo ASCUS, che si sono rivolte al nostro ambulatorio per approfondimenti diagnostici, sono state reclutate dopo aver illustrato loro il progetto del nostro studio. Sono state escluse dallo studio pazienti con precedenti tumori, con patologie croniche o autoimmunitarie e in terapia sostitutiva con HRT.

Nella prima fase di arruolamento allo studio, ciascuna donna pervenuta con citologia di tipo ASCUS, è stata sottoposta ad HPV DNA test e colposcopia. In un secondo momento tutte le pazienti hanno effettuato un ciclo di terapia con estriolo vaginale per un periodo pari a 30 giorni, alla fine del quale hanno ripetuto PAP test, colposcopia e biopsia mirata laddove fosse necessario.

## Risultati

Nella fase iniziale, di arruolamento allo studio, i risultati relativi alle 87 pazienti reclutate con citologia ASCUS sono stati i seguenti: in 69 casi su 87 (79.3%) l'HPV DNA test è risultato negativo, nei restanti 18 casi (20.7%) invece l'HPV DNA test ha dato esito positivo.

In tutti i casi il quadro colposcopico è stato refertato come non soddisfacente, a riprova del fatto che l'ipoestrogenismo post-menopausale interferisce con la corretta esecuzione di un esame colposcopico soddisfacente (Fig. 1).

Dopo averle sottoposte ad un ciclo di terapia con estrogeni locali, tutte le pazienti sono state rivalutate attraverso un secondo PAP test, una rivalutazione colposcopia e, laddove fosse necessaria, una biopsia mirata. Da queste indagini diagnostiche abbiamo ottenuto i seguenti risultati: in 74 casi (85%) il secondo

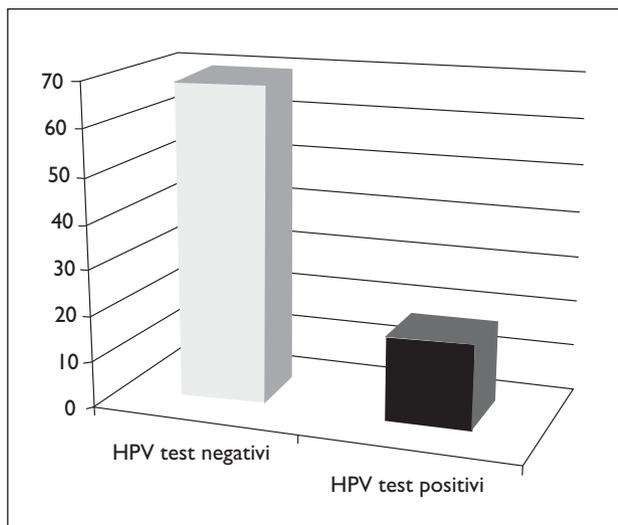


Fig. 1 - Risultati dell'HPV test all'arruolamento.

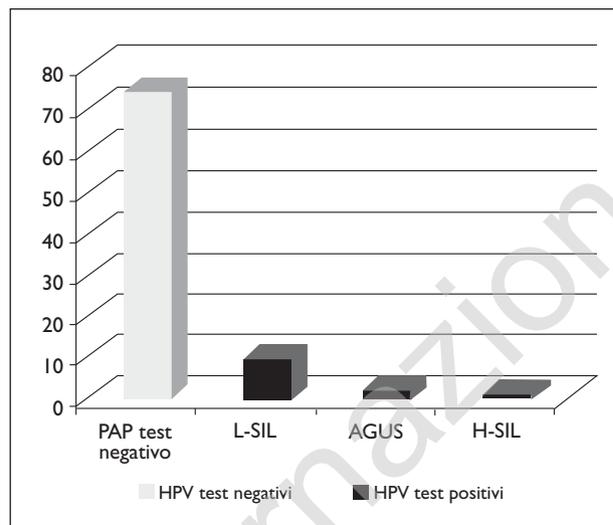


Fig. 2 - Risultati del PAP test dopo terapia.

PAP test è risultato normale e la colposcopia, risultata soddisfacente, ha dato esito negativo; in 13 casi (15%) il secondo PAP test invece è risultato positivo per lesioni da HPV e in particolare in 10 casi è risultato LSIL (11,5%), in 2 casi AGUS (2,3%) e in 1 caso HSIL (1,2%). Tali quadri citologici sono stati confermati dalla colposcopia, risultata soddisfacente e positiva, e dalle biopsie che hanno corredato quest'ultima (Fig. 2).

Da questi risultati si ottiene che l'HPV DNA test, in questo campione, ha un VPP (valore predittivo positivo) pari al 72,2% e un VPN (valore predittivo negativo) pari al 100%, con una sensibilità del 100% e una specificità del 93,2%, considerando che il campione è selezionato.

I risultati complessivi dello studio sono riportati nella Tabella 1.

## Discussione

I risultati che abbiamo ottenuto mettono in evidenza come l'HPV DNA test aiuti il clinico nel caso di donne con citologia ASCUS in post-menopausa, epoca in cui sia il PAP test che la colposcopia non sono di valido aiuto per lo stato di ipoestrogenismo che caratterizza tale periodo della vita della donna (1).

L'ipoestrogenismo determina infatti una regressione verso il canale cervicale della GSC che risulta sempre più difficilmente visualizzabile con il progredire del-

TABELLA 1 - RISULTATI CITOLOGICI E COLPOSCOPICI PRIMA E DOPO TERAPIA CON ESTRIOLO.

All'arruolamento 87 donne			Dopo terapia con estriolo	
Citologia	Colposcopia	HPV DNA test	Citologia	Colposcopia
87 casi ASCUS	87 casi non soddisfacente	69 casi negativi (79,3%)	69 casi normali (79,3%)	74 casi soddisfacente, negativa (85%)
			5 casi normali (5,7%)	
		18 casi positivi (20,7%)	10 casi LSIL (11,5%)	13 casi soddisfacente, positiva (15%)
			2 casi AGUS (2,3%)	
			1 caso HSIL (1,2%)	

l'età post-menopausale. L'atrofia delle cellule cervicali indotte dall'ipoestrogenismo e le conseguenti alterazioni dell'ecosistema vaginale aumentano la probabilità di alterata lettura degli esami citologici e dell'inadeguatezza degli esami colposcopici. La SICPCV (Società italiana di Colposcopia e Patologia Cervico Vaginale) afferma che "nelle donne in post-menopausa con ASCUS, senza controindicazioni, può essere utile un controllo dopo trattamento estrogenico topico". L'estriolo per via vaginale può essere di aiuto nell'aumentare l'accuratezza del PAP test e nell'evidenziare la giunzione squamo-colonnare nelle donne in post-menopausa. Esso, infatti, favorisce la dilatazione dell'orifizio uterino esterno e la possibilità di comprendere nelle biopsie la GSC, anche nelle donne in post-menopausa.

Le donne a rischio, per le quali i risultati citologici o colposcopici in fase ipoestrogenica sono dubbi, vanno trattate, prima del secondo prelievo, per almeno tre settimane con estriolo depot in ovuli, somministrato 2 volte a settimana (3-4).

Nel nostro studio la maggior parte dei casi ASCUS (85%) non è associata all'evidenza di lesioni displastiche ma sembra correlata alle modificazioni atrofiche indotte dall'ipoestrogenismo e come tale sembra regredire dopo terapia estrogenica locale.

In post-menopausa, quindi, una citologia ASCUS ha un basso indice predittivo positivo per lesioni neoplastiche, mentre l'HPV DNA test mantiene anche in questa epoca un alto indice predittivo negativo (1).

Anche l'esame colposcopico è inficiato dall'ipoestrogenismo; infatti il deficit ormonale determina una colposcopia non soddisfacente per una GSC non visibile. La ricerca del DNA HPV è possibile anche nelle cellule distrofiche della post-menopausa tanto che la

negatività di tale test si accompagna ad una elevata negatività per patologia displastica, mentre la sua positività sembra essere correlata con un maggior rischio di lesioni displastiche anche nella donna in post-menopausa. La positività per l'HPV è, dunque, un indice di rischio per lo sviluppo di lesioni precancerose in tali pazienti, al pari di quanto avvenga nelle donne in giovane età (6).

## Conclusioni

I risultati del nostro studio suggeriscono la possibilità di sottoporre le pazienti in post-menopausa con ASCUS al PAP test direttamente ad HPV DNA test. Mantenendo infatti anche in post-menopausa un altissimo valore predittivo negativo, questo test ci permette di selezionare quei casi ASCUS che mostrando positività per la presenza del virus devono essere sottoposti a ricontrollo citologico dopo terapia con estriolo; nella nostra casistica in particolare abbiamo selezionato 18 casi su 87 (pari circa al 20%). Si evita così di sottoporre a terapia estrogenica ogni donna in post-menopausa con citologia ASCUS, sottoponendovi solo quelle positive all'HPV DNA test. Nelle donne risultate negative all'HPV DNA test (che nel nostro studio sono quasi l'80% del campione) possiamo escludere infatti che la citologia ASCUS sia l'espressione di una patologia displastica.

L'età post-menopausale, quindi, è quella in cui l'HPV DNA test può essere utilizzato come prima possibilità diagnostica nei casi di citologia ASCUS, permettendoci un vantaggioso risparmio di risorse e tempi diagnostici più rapidi.

## Bibliografia

1. Johnston EI, Logani S. Cytologic diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance in perimenopausal and postmenopausal women: lessons learned from human Papillomavirus DNA testing. *Cancer* 2007;111(3):160-5.
2. Flynn K, Rimm DL. Diagnosis of "ASCUS" in women over age 50 is less likely to be associated with dysplasia. *Diagn Cytopathol* 2001;24(2):132-6.
3. Piccoli R, Mandato VD, Lavitola G, et al. Atypical squamous cells and low squamous intraepithelial lesions in postmenopausal women: implications for management. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;140(2):269-74.
4. Dresang LT. Colposcopy: an evidence-based update. *J Am Board Fam Pract* 2005;18(5):383-92.
5. Chuery AC, Speck NM, de Moura KE, et al. Efficacy of vaginal use of topical estriol in postmenopausal women with urogenital atrophy. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2011;38(2):143-5.
6. Liman AK, Giampoli EJ, Bonfiglio TA. Should women with atypical squamous cells, cannot exclude high-grade squamousintraepithelial lesion, receive reflex human papillomavirus-DNA testing? *Cancer* 2005;105(6):457-60.