

# Ruolo della colposcopia nella diagnosi delle lesioni cervicali in donne con infezione da HIV

C. Pavia, M. Peroni, P. Piselli, G. Pisani\*, P. Di Folco, A. Navarra, L.R. Grillo\*\*, G. Migliore\*\*, S. Barzoni Secchia, G. Ippolito, D. Serraino

Dipartimento di Epidemiologia – INMI “Lazzaro Spallanzani” IRCCS, Roma

\*Clinica Ostetrica e Ginecologica - Azienda Ospedaliera San Camillo, Roma

\*\*Anatomia Istologia Patologica e Citologia Diagnostica - Azienda Ospedaliera San Camillo, Roma

La Colposcopia in Italia Anno XX – N. 1 pagg. 17-20

## Riassunto

**L**e donne HIV-positive sono ad aumentato rischio di cancro invasivo della cervice e delle lesioni pre-neoplastiche. È quindi necessario che, per una appropriata prevenzione di queste patologie in tali donne, i controlli citologici e colposcopici vengano ottimizzati. Questo studio ha analizzato i quadri cervicali citologici, colposcopici ed istologici in donne HIV-positive al fine di valutare il ruolo della colposcopia nella diagnosi delle lesioni cervicali. Centonovantatré donne HIV-positive afferenti all'Ambulatorio di Ginecologia dell'INMI “Lazzaro Spallanzani” sono state sottoposte a Pap-test e colposcopia: in 36 donne è stato effettuato un prelievo biotipico mirato.

A confronto con l'esame istologico, la sensibilità, la specificità, il valore predittivo positivo (VPP) e il valore predittivo negativo (VPN) del Pap-test sono risultati del 70%, 83%, 95% e 35%, rispettivamente. Il valore dell'esame colposcopico ha rivelato una sensibilità del 100% e un VPP dell'83%.

In considerazione dell'alto rischio di lesioni precancerose che si riscontra nelle donne HIV-positive, i risultati di questo studio suggeriscono che lo screening colposcopico contribuisca ad ottenere una appropriata diagnosi precoce delle lesioni displastiche della cervice uterine nelle donne HIV-positive.

## Summary

*HIV-positive women are at increased risk for cervical neoplasia and preneoplastic lesions. It is thus necessary, for this women, that cytologic and colposcopic exams are optimised for the prevention of these conditions.*

*This study evaluated the cytologic, colposcopic and histologic findings in HIV-positive women to assess the role of colposcopy in the diagnosis of cervical lesions. 193 HIV-positive women from the gynaecological outpatient clinic of the National Institute of Infectious Disease “Lazzaro Spallanzani”, Rome, were studied. All patients underwent colposcopy and cytopathological examinations: for 36 of them (18.6%), an histological examination was carried on.*

*When compared with histology, the sensibility, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) of cytology were 70%, 83%, 95% and 35%. Colposcopy showed a sensibility of 100% and a PPV of 83%.*

*Taking into account the elevated risk of precancerous lesions of HIV-positive women, these results showed that the colposcopic screening increased the diagnostic accuracy of cervical cancer precursor lesions.*

## Introduzione

La colposcopia riveste un ruolo importante nei programmi di screening per il Carcinoma Invasivo della Cervice (CIC) dal momento che costituisce l'indagine di riferimento per la valutazione di secondo livello dei Pap-test anormali. In presenza di un esame citologico anormale, prima di adottare la terapia, è necessario localizzare la lesione dove eseguire la biopsia per l'esame istologico e la valutazione dell'estensione. La colposcopia, quindi, è considerata un importante ausilio per la localizzazione e la delimitazione dei precursori del cancro invasivo e microinvasivo della cervice. Numerose indagini sono state effettuate per valutare il ruolo che tale esame svolge nella diagnostica delle lesioni pre-neoplastiche nelle pazienti HIV-positive, che presentano un rischio aumentato di insorgenza di CIC e dei suoi precursori. Per tale motivo, dal 1993 i Centers for Disease Control (CDC) di

Atlanta hanno incluso il CIC tra i criteri di definizione di caso di AIDS<sup>1</sup>.

Negli Stati Uniti, le linee-guida emanate dai CDC per proteggere le donne HIV-positive dal cancro della cervice, stabiliscono la necessità della visita ginecologica e del Pap-test. Se il primo Pap-test è negativo, bisogna ripetere l'esame dopo sei mesi e successivamente ogni 12 mesi. Tuttavia numerosi Autori hanno messo in discussione l'uso del Pap-test come metodo di screening per la neoplasia cervicale nelle donne HIV-positive, sottolineando l'importanza dell'esecuzione sistematica della colposcopia. La questione chiave è se il Pap-test sia in grado di rivelare tutte le anomalie cervicali individuabili invece con la colposcopia.

Robinson et al.<sup>2</sup>, studiando 32 pazienti HIV-positive con esame istologico positivo per Neoplasia Intraepiteliale Cervicale (CIN), ne trovarono 10 con Pap-test normale. Maimman et al.<sup>3</sup>, in uno studio del 1991, valutando l'importanza dell'esame colposcopico nello screening cervicale delle donne HIV-positive, hanno messo a confronto i dati citologici, istologici e colposcopici di circa 32 donne HIV-positive. È emerso un alto grado di falsi negativi (41%) nello screening citologico; il che suggerisce pertanto di associare sempre al Pap-test l'esame colposcopico e quello istologico della biopsia mirata. Anche Fink et al. nel 1994<sup>4</sup>, reclutando 51 donne HIV-positive hanno confermato la necessità di sottoporre tali donne anche all'esame colposcopico, oltre a quello citologico.

Uno studio di Branca et al.<sup>5</sup> del 2001, ha confrontato l'esame citologico e colposcopico di 37 HIV-positive e 21 HIV-negative con l'esame istologico. I risultati di questo studio hanno sottolineato l'importanza della citologia cervicale per l'alto valore predittivo, rimanendo il Pap-test sempre la tecnica più valida ed efficace per lo screening delle lesioni preneoplastiche e neoplastiche. Esistono, quindi, ancora molti argomenti controversi ed il dibattito si fa più acceso quando si tratta di stabilire se la colposcopia debba essere intesa come una metodica di secondo livello al Pap-test o se invece è opportuno eseguire routinariamente la colposcopia a tutte le pazienti HIV-positive che affluiscono ad un ambulatorio di ginecologia.

Questo studio è consistito nell'analisi dei quadri cervicali citologici, colposcopici ed istologici in donne HIV-positive al fine di valutare il ruolo della colposcopia nella diagnosi delle lesioni cervicali.

## Materiali e metodi

Centonovantatré donne HIV-positive afferite presso il nostro ambulatorio, sono state sottoposte a Pap-test per

scraping della esocervice con spatola di Aire e con un cotton-fioc a livello endocervicale e i risultati sono stati classificati secondo il Bethesda System. Tutte le donne sono state sottoposte ad esame colposcopico, e per la descrizione dei quadri è stata applicata la classificazione internazionale. Su indicazione colposcopica, nei casi sospetti veniva eseguita una biopsia mirata della portio. Il materiale citologico e istologico è stato valutato presso il Laboratorio di Anatomia Patologica dell'Ospedale Forlanini, Roma.

Sui 36 casi che hanno effettuato tutti e tre i test, è stata calcolata la sensibilità, la specificità, il Valore Predittivo Positivo (VPP) e Valore Predittivo Negativo (VPN) del Pap-test e la sensibilità e VPP della colposcopia in relazione al quadro istologico.

## Risultati

L'età media delle 193 donne che hanno partecipato allo studio era di 35 anni (range interquartile: 31-39 anni). Sono stati effettuati 193 esami colposcopici e 212 esami citologici (19 donne hanno ripetuto gli esami 2 volte).

Tra queste donne, il 33% (64 casi) presentava un Pap-test alterato (11 ASCUS, 38 LSIL e 15 HGSIL); il 53% (103 casi) quadri colposcopici anomali (85 TA1, 17 TA2 e 1 sospetta neoplasia); il 25% (48 casi) presentava entrambi gli esami positivi e il 38% (74 casi) entrambi gli esami negativi, quindi con una concordanza in 122 casi (63%). Trentasei pazienti sono state sottoposte a biopsia cervicale per conferma istologica delle anomalie colposcopiche e/o citologiche.

Dei 30 (83%) reperti istologici risultati anomali (22 CIN1, 7 CIN2/3 e 1 CA), solo 22 (73%) mostravano una anomalia citologica, mentre quella colposcopica era presente in tutte le pazienti. D'altra parte, è risultato comunque un quadro colposcopico positivo e istologico negativo in 6 casi (5 casi di TA1; 1 caso di TA2).

La sensibilità dello screening citologico nel diagnosticare una lesione cervicale non eccede il 70% nel nostro studio contro il 100% della colposcopia, con un VPP del 95% contro l'83% dell'esame colposcopico (Tabella 1).

**Tabella 1** - Sensibilità, specificità, VPP e VPN dell'esame citologico e colposcopico

|             | Citologia % | Colposcopia % |
|-------------|-------------|---------------|
| Sensibilità | 70          | 100           |
| Specificità | 83          |               |
| VPP         | 95          | 83            |
| VPN         | 35          |               |

Nelle Tabelle 2, 3, 4 sono riportate le varie correlazioni tra reperto citologico ed istologico, ed isto-colposcopico.

**Tabella 2** - Distribuzione dei risultati degli esami citologici e colposcopici

| Colposcopia   | Diagnosi Citologica |          |           |          |              |
|---------------|---------------------|----------|-----------|----------|--------------|
|               | Negativo            | ASCUS    | LSIL      | HSIL     | Ca.microinv. |
| Negativa      | 6                   |          | 3         | 2        |              |
| TA1           | 6                   | 1        | 7         | 2        |              |
| TA2           | 3                   |          | 2         | 3        |              |
| Sosp.Ca       |                     |          |           |          | 1            |
| <b>Totale</b> | <b>15</b>           | <b>1</b> | <b>12</b> | <b>7</b> | <b>1</b>     |

**Tabella 3** - Distribuzione dei risultati degli esami istologici e citologici

| Istologia     | Citologia |          |           |          |              |
|---------------|-----------|----------|-----------|----------|--------------|
|               | Negativa  | ASCUS    | LSIL      | HSIL     | Ca.microinv. |
| Negativa      | 5         | 1        |           |          |              |
| CIN1/HPV      | 9         |          | 9         | 4        |              |
| CIN2/3        |           | 1        | 4         | 2        |              |
| Sosp.Ca       |           |          |           |          | 1            |
| <b>Totale</b> | <b>14</b> | <b>2</b> | <b>13</b> | <b>6</b> | <b>1</b>     |

**Tabella 4** - Distribuzione dei risultati degli esami istologici e citologici

| Istologia     | Colposcopia |           |           |          |
|---------------|-------------|-----------|-----------|----------|
|               | Negativa    | TA1       | TA2       | Sosp.Ca  |
| Negativa      |             | 3         | 3         |          |
| CIN1/HPV      |             | 16        | 6         |          |
| CIN2/3        |             | 4         | 3         |          |
| Ca microinv.  |             |           |           | 1        |
| <b>Totale</b> |             | <b>23</b> | <b>12</b> | <b>1</b> |

## Conclusioni

I risultati di questo studio confermano la validità e la necessità di un esame colposcopico nelle donne HIV-positivo che sono a maggior rischio di alterazioni preneoplastiche cervicali e di CIC. La valutazione della correlazione cito-isto-colposcopica ha dimostrato una sensibilità del 70% della citologia ed una maggiore VPP se comparata con i dati colposcopici. Non essendo in discussione l'utilità e il valore dell'esame citologico quale strumento di screening, questi risultati suggeriscono che le donne HIV-positivo debbano sottoporsi ad uno screening iniziale mediante l'esecuzione di un'esame colposcopico, in quanto efficace strumento di prevenzione, e di un Pap-test. L'uso combinato di colposcopia e colpocitologia è indispensabile per eliminare le quote di falsi negativi del Pap-test, permettendo dei prelievi mirati completati con esame colposcopico.

I vantaggi della esecuzione di routine della colposcopia sarebbero rappresentati anche dalla possibilità di diagnosticare lesioni vulvari, vaginali e perianali, particolarmente frequenti nelle donne HIV-positivo, da una diagnosi più rapida delle lesioni displastiche con la possibilità di iniziare più precocemente la terapia, e di identificare le lesioni anche in quelle donne perse al follow-up (circa il 30%). La proposta di inviare ad un secondo livello (colposcopico e bioptico) le pazienti HIV-positivo contrasta spesso con la scarsa disponibilità delle pazienti ad eseguire un iter razionale e ben programmato che esige costanza. La paziente HIV-positivo, anche in considerazione degli aspetti epidemiologici che la caratterizzano, si configura quindi come un soggetto particolarmente esposto alle patologie neoplastiche del tratto genitale, richiedendo una maggiore attenzione diagnostica nella prevenzione di esse.

## Bibliografia

1. CDC: 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR* 1992, 41:1-19.
2. Robinson W.R., Barnes S.E., Adams S.: Histology/cytology discrepancies in HIV-infected obstetric patients with normal pap-smears. *Gynecol.Oncol.* 1997, 65:430-433.
3. Maiman M., Tarricone N., Vieira J., Suarez J., Serur E., Boyce J.G.: Colposcopic evaluation of Human Immunodeficiency Virus-Seropositive Women. *Obstet. Gynecol.* 1991, 78 (1):84-88.
4. Fink M.J., Fruchter R.G., Maiman M., Kelly P., Sedlis A., Webber C., Chen P.: The Adequacy of Cytology and Colposcopy in Diagnosing Cervical Neoplasia in HIV-Seropositive Women. *Gynecol.Oncol.* 1994, 55: 133-137.
5. Branca M., Rossi E., Alderisio M., Migliore G., Morosini P.L., Vecchione A., Sopracordevole F., Mudu P., Leoncini L., Syrjanen K.: Performance of cytology and colposcopy in diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) in HIV-positive and HIV-negative women. *Cytopathology* 2001, 12: 84-93.