

HPV Dna Test e screening per il cervicocarcinoma: report di un caso clinico di adenocarcinoma cervicale microinvasivo

M.C. Tufi, P. Barbarino, S.H. Mousavinasab^{^^}, A.M. Passarelli[°], P. Scirpa*, M. Confortini^{oo}

UOC Screening e Prevenzione- ASL RM G - P.O. Tivoli - Roma

* Centro PreGio – UCSC - Roma

^{^^} Anatomia Patologica ed Istocitopatologia P.O. Colferro ASL RM G Roma

[°] Laboratorio Analisi e Medicina di Laboratorio – P.O. Tivoli Roma

^{oo} U.O. Citologia Analitica e Biomolecolare - ISPO Firenze

La Colposcopia in Italia Anno XXII – N. 2 pagg. 13-15

Introduzione

Nel 2007 sono stati pubblicati i risultati di due trial randomizzati controllati che hanno paragonato la performance del test per l'HPV a quella del Pap test tradizionale per la diagnosi precoce del cervicocarcinoma. Lo studio Olandese (Bulkman e coll) ha dimostrato che il test per l'HPV ha maggiore capacità diagnostica per lesioni CIN3+ (70% in più rispetto al Pap test), mentre dopo 5 anni da un test HPV negativo, si osserva una riduzione delle stesse lesioni del 55% rispetto alle donne con precedente Pap test negativo (1). Il secondo studio Svedese (Naucler e coll) riporta un incremento di sensibilità per lesioni CIN2+ del 51% all'arruolamento e, dopo 4 anni da un test HPV negativo, una riduzione di lesioni CIN2+ del 42% e di CIN3+ del 47% (2,3).

In Italia si sta concludendo il più grande trial multicentrico sino ad ora mai eseguito sulla performance dell'HPV Dna Test (NTTC)(4,5), i primi dati confermano quelli dei trial già citati sull'aumentata sensibilità del test rispetto al Pap test e sulla maggiore protezione in termini di tempo per le donne HPV – HR negative.

Il protocollo adottato nella nostra Unità di Screening ha previsto per tutte le donne in età target (25-64 anni) contestualmente al prelievo in biologia molecolare per l'effettuazione del test virale, uno striscio convenzionale per il triage dei casi positivi al virus (vengono infatti inviate in lettura solo le citologie delle positive). Alle donne con test negativo e citologia negativa è stata inviata una lettera di risposta con l'indicazione di un nuovo appuntamento di screening a tre anni. Alle donne con citologia negativa e positività al test HPV-HR+ é

stato attribuito un nuovo appuntamento per il controllo ad un anno. Attualmente i follow-up sono in fase di ultimazione relativamente alla valutazione e validazione dei dati (Tabella 1).

Le donne con HPV-HR+ e citologia ASCUS+ sono state

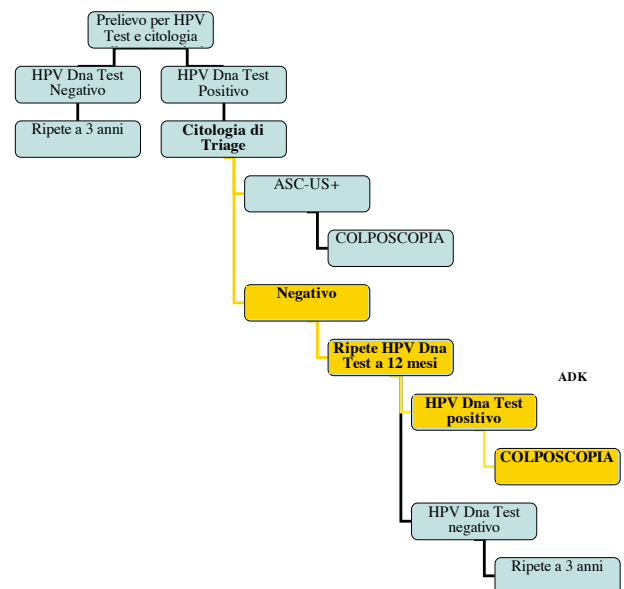


Tabella 1. – Trial multicentrico HPV Dna Test (4,5). Protocollo UOC Screening e Prevenzione ASL RM G - P.O. Tivoli

inviata all'approfondimento colposcopico di II livello. Riportiamo di seguito l'iter del percorso diagnostico terapeutico di una donna di 30 anni afferente al Programma di screening della ASL Rm G (HPV test - triage citologico).

Case report

Paziente di anni 30, nullipara, reclutata nell'ambito del primo round di screening (Progetto Pilota sul Comune di Guidonia / HPV test primario), non fumatrice, non altri fattori di rischio. Nel settembre 2007 HPV Dna Test e prelievo in citologia convenzionale. L'HPV Dna test è risultato positivo ai ceppi ad alto/medio rischio (HPV M/HR+) e la relativa citologia è risultata negativa per lesioni intraepiteliali.

Secondo il nostro protocollo la donna è stata invitata a ripetere HPV Dna Test e citologia con un richiamo ad un anno. L'esito del follow-up ad Ottobre 2008 è stato sovrapponibile a quello dell'anno precedente, per cui la paziente è stata inviata ad approfondimento colposcopico di II livello. La colposcopia ha evidenziato: GE e pareti vaginali indenni, GSC visibile escervicale, quadro colposcopico anormale con presenza di condiloma florido (h 4 e T.A. 2 da H6 a H8) con interessamento ed estensione della lesione al canale cervicale (Figure 1,2).

La paziente è stata quindi sottoposta ad asportazione



Figura 1. – Quadro colposcopio dopo acido acetico

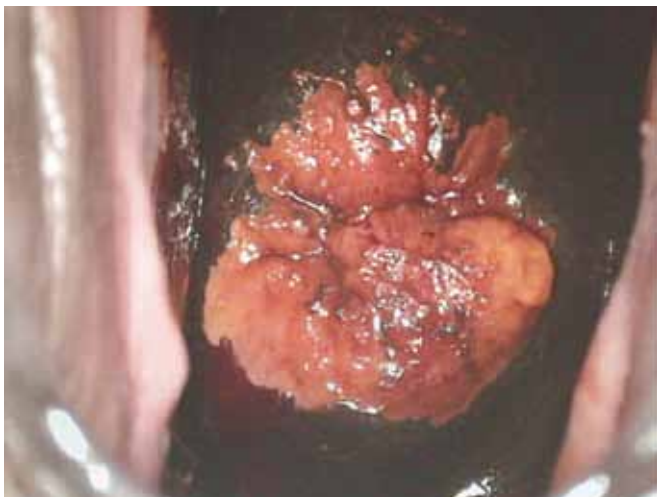


Figura 2. – Quadro colposcopio dopo Test di Schiller

del condiloma florido ed a biopsie escissionali della portio e del canale cervicale, con ansa diatermica da 1.0 (Figura 3). L'esito delle biopsie è risultato: "frustoli di mu-



Figura 3. – Asportazione del condiloma florido

cosa cervicale con displasia moderata (CIN2) estesa ad alcune cripte ghiandolari, la componente endocervicale prelevata è in parte sede di strutture ghiandolari atipiche fortemente sospette per adenocarcinoma".

Sulla base dell'esame biptico la paziente è stata inviata a trattamento mediante LEEP ambulatoriale allargata al canale cervicale per la conferma diagnostica e la valutazione dello stadio di invasività. L'analisi del cono cervicale ha evidenziato: (Figure 4,5) "area di adenocarcinoma mi-

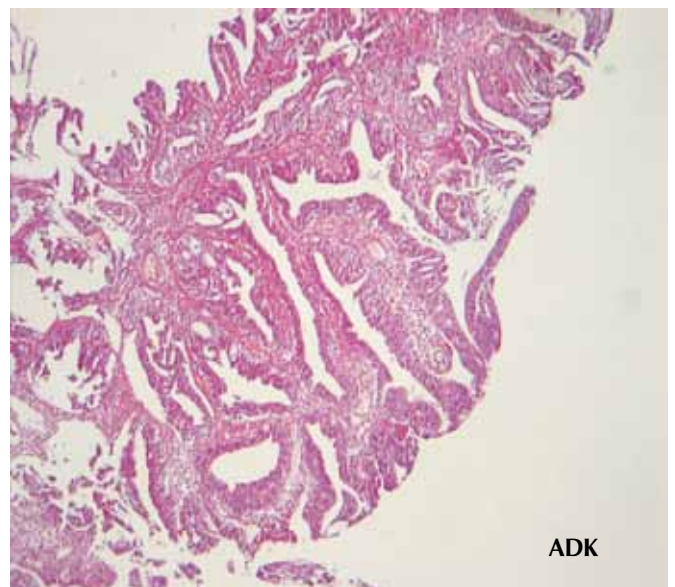


Figura 4. – Cono cervicale: area di adenocarcinoma microinvasivo (MIA) con estensione massima di 3 mm per un massimo di 1 mm (FIGO IA1)

croinvasivo (MIA) con estensione massima di 3 mm per un massimo di 1 mm (FIGO IA1) con aree di neoplasia ghiandolare in situ (AIS), nei restanti quadranti del cono sono presenti aree di displasia moderata (CIN2)".

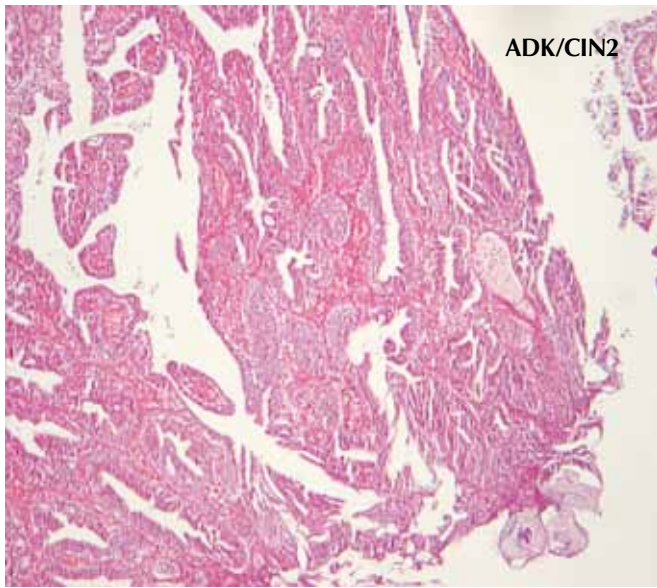


Figura 5. – **Diagnosi istologica definitiva: Adenocarcinoma microinvasivo mucinoso endocervicale associato ad HSIL (FIGO IA1)**

La diagnosi istologica definitiva è risultata essere: “*Adenocarcinoma microinvasivo mucinoso endocervicale associato ad HSIL*” (Figura 5) (FIGO IA1).

Conclusioni

Dai dati in letteratura è noto che le forme di AIS e MIA siano meno frequenti rispetto alle lesioni squamose (rapporto AIS+/CIN3 varia tra 1:25 e 1:237 nelle varie casistiche). L'incremento di tali patologie, in aumento percentuale negli ultimi anni, è stato messo in relazione a:

- migliori capacità di identificazione delle lesioni;
- diffusione degli HPV ad alto rischio (HPV16-18 e non solo);
- uso dei contraccettivi orali (6).

Dalla letteratura attuale, emerge ormai la necessità di una reale riflessione, legata anche alla creazione di percorsi sinergici con la strategia vaccinale: lo screening citologico deve essere integrato, trattandosi di screening di popolazione, con il test per l'individuazione dello Human Papilloma Virus, allo scopo di incrementare la “predittività stessa” di tali attività, salvaguardando comunque il ruolo fondamentale della valutazione morfologica nell'ambito della citologia di triage (7).

Bibliografia

1. Bulkman N, Berkhof J, Rozendaal L, van Kemenade F, Boeke A, Bulk S, Voorhorst F, Verheijen R, van Groningen K, Boon M, Ruitinga W, van Ballegooijen M, Snijders P, Meijer C. Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade and cancer: 5-year follow-up of a randomised controlled implementation trial. *Lancet*. 2007 Oct.
2. Naucner P, Ryd W, Törnberg S, et al. Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007;357:1589-1597.
3. Madeleine N.M., Daling J.R., Schwartz S.M., Shere K., G.C., Critchlow C.W., Mc Human papilloma virus and long term oral contraceptive use increase the risk of adenocarcinoma in situ of the cervix. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2001;10:171.
4. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Dalla Palma P, Del Mistro A, De Marco L, De Lillo M, Naldoni C, Pierotti P, Rizzolo R, Segnan N, Schincaglia P, Zorzi M, Confortini M, Cuzick J and the New Technologies for Cervical Cancer screening (NTCC) Working Group. Human papillomavirus testing and liquid-based cytology in primary screening of women younger than 35 years: results at recruitment for a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006;7:545-53.
5. Ronco G, Segnan N, Giorgi-Rossi P, Zappa M, Casadei GP, Carozzi F, Dalla Palma P, Del Mistro A, Folicaldi S, Gillio-Tos A, Nardo G, Naldoni C, Schincaglia P, Zorzi M, Confortini M, Cuzick J and the NTCC Working Group. Human Papillomavirus testing and liquid-based cytology in primary cervical screening: results at recruitment from the New Technologies for Cervical Cancer randomized controlled trial. *JNCI* 2006;98:765-74.4. Cuzick J, Mayrand MH, Ronco G, Snijders P, Wardle J. Chapter 10: New dimensions in cervical cancer screening. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 3:S90-7.
6. Kim JJ, Wright TC, Goldie SJ. Cost-effectiveness of Human Papilloma Virus DNA testing in the United Kingdom, The Netherlands, France and Italy. *J Natl Cancer Inst*. 2005; 97 (12): 888-895.
7. Naucner P, Ryd W, Törnberg S, Strand A, Wadell G, Elfgrén K, Rådberg T, Strander B, Forslund O, Hansson BG, Hagmar B, Johansson B, Rylander E, Dillner J. Efficacy of HPV DNA testing with cytology triage and/or repeat HPV DNA testing in primary cervical cancer screening. *J Natl Cancer Inst*. 2009 Jan 21;101(2):88-99. Epub 2009 Jan 13.