

Significato della coilocitosi riscontrata al Pap test

U. Indraccolo*, C. Bracalenti**, S. R. Indraccolo ***

* Istituto di Ostetricia e Ginecologia, Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Università di Foggia.

** Servizio di Anatomia Patologica e Fisiopatologia. ASUR 9, Macerata.

*** Dipartimento di Ginecologia, Perinatologia e Puericoltura. Il Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università di Roma "La Sapienza".

La Colposcopia in Italia Anno XXII – N. 2 pagg. 16-18

Introduzione

La coilocitosi è l'aspetto istologico e citologico presoché patognomonico di infezione da HPV (1). Il *coilocita* presenta generalmente un ingrandimento del nucleo, cromatina densa e talvolta grossolanamente granulare, ipercromasia nucleare, irregolarità della membrana nucleare e, soprattutto, condensazione periferica del citoplasma con produzione di caratteristico alone perinucleare. In epoche passate la coilocitosi era considerata un segno citologico poco riproducibile (1,2) di infezione attiva da HPV, con produzione di molte particelle virali, ed a prognosi complessivamente favorevole. Infatti, sarebbero le infezioni latenti, con scarsa produzione di particelle virali, quelle più suscettibili di persistenza ed evoluzione in senso neoplastico (3,4,5,6). Con l'avvento del tampone per la ricerca dell'HPV attraverso metodiche molecolari (7), il valore pratico della coilocitosi citologica nella diagnosi di infezione virale sembra complessivamente marginale, così come il suo valore prognostico, a causa della sua scarsa riproducibilità. In un recente pronunciamento, la SICPCV (8) sottolinea la necessità di refertare tutti i Pap test con evidenza di coilocitosi come L-SIL, a prescindere dalla presenza o assenza di altre anomalie morfologiche che, escludendo il caratteristico alone perinucleare del coilocita, consentono di per sé di inquadrare un Pap test come anormale. Tale studio si propone di sottolineare il ruolo diagnostico della coilocitosi nell'inquadramento di pazienti con infezione da HPV.

Pazienti e Metodi

È stato scelto un campione di 71 pazienti che avevano eseguito un tampone HPV per motivi diversi (pregressa displasia cervicale, Pap test anomalo aspecifico, infezioni croniche recidivanti) e che avevano eseguito un Pap test di screening o di follow-up presso i centri di citologia di Macerata o di Camerino non prima di due mesi dall'esecuzione del tampone HPV. Tali vetrini sono stati rivisti e refertati come anormali o normali sulla base della terminologia del sistema di Bethesda 2001 (9). Tuttavia, per la diagnosi di anormalità, sono state ricercate solo alterazioni morfologiche nucleari e nell'indice nucleo/citoplasmatico sospette a giudizio del citologo, prescindendo dalla presenza o assenza dell'alone perinucleare dei coilociti, talora riscontrabili in alcune cellule. Quindi, tutti i vetrini sono stati rivalutati attentamente per riconoscere in qualche cellula la presenza dell'alone perinucleare del coilocita. Sulla base di tali criteri i Pap test sono stati considerati negativi senza coilocitosi, negativi con coilocitosi, anormali senza coilocitosi, anormali con coilocitosi. Sono stati calcolati: sensibilità, specificità, valore predittivo positivo e negativo, likelihood ratio per test positivo e negativo del dato *coilocitosi*, contro il gold standard del tampone per ricerca HPV. Successivamente, sono stati calcolati sensibilità, specificità, valore predittivo positivo e negativo, likelihood ratio per test positivo e negativo per Pap test anormale senza coilocitosi, del Pap test anormale con coilocitosi e del Pap test negativo con coilocitosi. I valori di tali frequenze sono stati quindi confrontati con test di Fisher, con $\alpha \leq 0.05$ come minimo di significatività.

Risultati

Su 71 casi, il Pap test è risultato negativo per coilocitosi in 46. Fra questi casi, 9 Pap test sono stati refertati come ASCUS, 1 come AGC, 2 come L-SIL. Il tampone HPV è risultato positivo in soli 2 casi (entrambi con ASCUS al Pap-test).

Fra i 25 casi di Pap test positivo per coilocitosi, 4 sono stati refertati come ASCUS, 3 come L-SIL, 1 come H-SIL. Il tampone HPV è risultato positivo in 13 di questi casi (fra cui un Pap test era stato refertato come ASCUS, 2 come L-SIL, 1 come H-SIL).

La sensibilità del dato *coilocitosi* rispetto all'infezione da HPV risulta dell'86,7%, la specificità del 78,6%, il valore predittivo positivo del 52%, il valore predittivo negativo del 95,6%, la likelihood ratio per test positivo di 4,05 e la likelihood ratio per test negativo di 0,17.

La sensibilità, specificità, valore predittivo positivo e negativo, likelihood ratio per test positivo e negativo sono riassunti in Tabella 1 per Pap test anomalo senza coilocitosi, anomalo con coilocitosi, e negativo con coilocitosi.

Discussione

È tuttora dibattuto quale test di screening per il cancro del collo dell'utero utilizzare sulla popolazione alla luce del possibile impiego del tampone per la ricerca dell'HPV. Da una parte, il Pap test ha il difetto di avere una bassa sensibilità, mancando di identificare alcune pazienti con displasia, dall'altra il tampone per la ricerca HPV ha lo svantaggio di non poter identificare le pazienti con displasia, ma di identificare solo pazienti infette da HPV. Ne deriva che se si utilizza il Pap test come screening, c'è necessità di doverlo ripetere a cadenze stabilite e di migliorare la qualità della refertazione per migliorarne la sensibilità; mentre se ci si affida al tampone per la ricerca dell'HPV, si avviano ad indagine colposcopica pazienti che non ne avrebbero bisogno, perché infette da HPV ma senza alcuna evidenza di lesioni preneoplastiche (10,11).

Limitatamente al dato citologico della coilocitosi, alla luce di quanto qui riportato, sembra giusto evidenziare che esso appare altamente predittivo di infezione virale da HPV. Una discreta parte di lesioni citologiche diverse dalla coilocitosi che hanno comportato diagnosi di Pap test anormali non corrisponde infatti ad infezione virale dopo tampone per ricerca dell'HPV, mentre molte coilocitosi con Pap test altrimenti normale corrispondono effettivamente ad un'infezione virale. Da questo punto di vista, il dato della presenza o assenza di coilocitosi sembra ricalcare il dato della presenza o assenza del DNA dell'HPV ricavabile con il tampone.

È stato riportato tuttavia che la presenza della sola coilocitosi come unica anomalia al Pap test non sia in relazione con una minore frequenza di CIN istologicamente confermata (12) e che la quantità di cellule anomale ad un Pap test refertato come L-SIL non sia in grado di predire la possibilità di manifestazione di una lesione nel contesto di una biopsia di follow-up (12). Ciò è spiegabile alla luce del fatto che è tanto più probabile che un Pap test sia anomalo quanto più alta è la carica virale dell'HPV (13), lasciando intendere che le anomalie del Pap test siano riscontrabili quando c'è una intensa replicazione virale, a prescindere dalla presenza o assenza di una displasia. D'altra parte la probabilità di sviluppo di displasia e cancro non dipenderebbe tanto dalla carica virale quanto dalla durata dell'infezione (3,4,5,6). Tutto questo comporta che il reperto di sporadici coilociti è un dato predittivo di infezione virale che non altera la gestione di una paziente con Pap test anormale specifico (in particolare L-SIL o H-SIL), ma che consente di far acquisire, se ricercato con cura, maggiore sensibilità al Pap test di screening e maggiore specificità nei quadri aspecifici (ASCUS, ASC-H, AGC). Ciò consentirebbe di evitare una certa quota di tamponi per la ricerca dell'HPV effettuati per inquadrare le classi di Pap test anomalo aspecifico.

È pertanto da raccomandare, alla luce della necessità di migliorare le qualità di refertazione dei Pap test, la ricerca attenta dell'alone perinucleare dei coilociti in tutti i Pap test di screening.

Tabella 1. - Risultati del Pap test in 71 pazienti

	Pap test anomalo a prescindere dalla coilocitosi	Pap test anomalo con coilocitosi	Pap test negativo, con coilocitosi.	P
Sensibilità	40%	66,7%	100%	N.S.
Specificità	75%	71,4%	80%	N.S.
Valore predittivo positivo	30%	50%	52,9%	N.S.
Valore predittivo negativo	82,3%	83,3%	100%	N.S.
Likelihood ratio +	1,6	2,33	5,23	
Likelihood ratio -	0,8	0,47	0	

Bibliografia

- Ambros RA, Kurman RJ. Current concepts in the relationship of human papillomavirus infection to the pathogenesis and classification of precancerous squamous lesions of the uterine cervix. *Semin Diagn Pathol.* 1990; 7 (3): 158-172.
- Kruse AJ, Baak JP, Helliesen T, Kjellefold KH, Robboy SJ. Prognostic value and reproducibility of koilocytosis in cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Pathol.* 2003; 22 (3): 236-239.
- Steenbergen RD, de Wilde J, Wilting SM, Brink AA, Snijders PJ, Meijer CJ. HPV-mediated transformation of the anogenital tract. *J Clin Virol.* 2005; 32 (Suppl 1): S25-S33.
- Schlecht NF, Kulaga S, Robitaille J, Ferreira S, Santos M, Miyamura RA, Durate-Franco E, Rohan TE, Ferenczy A, Villa LL, Franco EL. Persistent human papillomavirus infection as a predictor of cervical intraepithelial neoplasia. *JAMA.* 2001; 286 (24): 3106-3114.
- Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet.* 2007; 370 (9590): 890-907.
- Butler D, Collins C, Mabruk M, Barry Walsh C, Leader MB, Kay EW. Deletion of the FHIT gene in neoplastic and invasive cervical lesions is related to high-risk HPV infection but is independent of histopathological features. *J Pathol.* 2000; 192 (4): 502-510.
- Molijn A, Kleter B, Quint W, van Doorn LJ. Molecular diagnosis of human papillomavirus (HPV) infections. *J Clin Virol.* 2005 ; 32 (Suppl 1) : S43-51.
- SICPCV. Gestione della paziente con Pap test anormale. *La Colposcopia in Italia.* Dicembre 2006, Anno XXI, pp. 3-26.
- Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, Raab S, Sherman M, Wilbur D, Wright T Jr, Young N. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA.* 2002; 287 (16): 2120-2129.
- Damasus-Awatai G, Freeman-Wang T. Human papilloma virus and cervical screening. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2003; 15 (6): 473-477.
- Gray W, Bayer-Pietsch E, Chieco P, Cochand Priollet B, Desai M, Drijkoningen M, Griffin M, Hagmar B, Kapila K, Kloboves-Prevodnik V, Kobayashi T, Krogerus L, Majak B, Mihailovici M, Olaszewski W, Schenck U, Schmitt F, Shabalova I, Shapiro N, Smith J, Tani E, Totsch M, Vass L, Wiener H, Herbert A. The future of cytopathology in Europe. Will the wider use of HPV testing have an impact on the provision of cervical screening? *Cytopathology.* 2007; 18 (5): 278-282.
- Lee KR, Minter LJ, Crum CP. Koilocytotic atypia in Papanicolaou smears. Reproducibility and biopsy correlations. *Cancer.* 1997; 28 (1): 10-15.
- Bigras G, de Marval F. The probability for a Pap test to be abnormal is directly proportional to HPV viral load: results from a Swiss study comparing HPV testing and liquid-based cytology to detect cervical cancer precursors in 13,842 women. *Br J Cancer.* 2005; 93 (5): 575-581.