

## Criteri di prevenzione oncologica dell'apparato genitale femminile. GR Montanari, CPO Piemonte

La prevenzione oncologica ha come obiettivo la diminuzione dell'incidenza e della mortalità per cancro; tale riduzione è legata ad iniziative di prevenzione, ma anche al miglioramento delle condizioni economiche ed igienico-sanitarie della popolazione. La prevenzione può essere primaria, secondaria e terziaria,.

La prevenzione primaria è in rapporto alla conoscenza dei fattori eziologici e dei fattori di rischio della malattia; circa il 50% di tutte le neoplasie maligne riconosce la propria eziologia in un ampio ventaglio di fattori ambientali (individuali, sociali, culturali) non tutti chiaramente identificabili; è quindi un'area di grande rilevanza nell'ambito della salute pubblica.

La prevenzione secondaria comprende la diagnosi precoce, cioè la conoscenza dei sintomi e dei segni della malattia oncologica, che va integrata dallo screening, cioè dalla diagnosi nel paziente asintomatico.

La prevenzione terziaria riguarda la terapia delle neoplasie (quando possibile) come malattie croniche.

Lo screening consente quindi la presunta identificazione di una malattia non sintomatica o di una condizione di rischio, mediante l'applicazione di un test, di un esame o di un'altra procedura di rapido impiego. Esso distingue dunque le persone che probabilmente hanno la malattia, in questo caso oncologica, da quelle che probabilmente non l'hanno; cambia la relazione fra medico e paziente poichè non è il paziente che ricerca il medico, ma è il medico (o la struttura sanitaria) che, con evidenti risvolti etici, ricerca chi ha bisogno della sua assistenza.

I requisiti più importanti per avviare un programma di screening sono (1-2-3-4):

- 1) Che la patologia studiata sia una causa frequente di morbilità e mortalità ed abbia un'alta rilevanza (anche se questo requisito è preferibile ma non indispensabile: fra gli screening di maggior successo vi sono quelli per le patologie neonatali, come la fenilchetonuria, a frequenza intorno 1/10.000);
- 2) Che abbia una fase pre-clinica ben individuabile con i tests impiegati;
- 3) Che sia disponibile un test di primo (o unico) livello con un alto valore predittivo positivo (o che almeno il test di secondo livello abbia un alto valore predittivo positivo). Tale test deve essere semplice, innocuo e poco costoso oltre che accurato;
- 4) Che sia dimostrato che l'anticipo diagnostico modifichi in positivo la storia naturale della malattia;
- 5) Che esista un trattamento efficace ed accettabile, che riduca l'incidenza e la mortalità per la malattia;
- 6) Che danni fisici e psicologici recati dal test e dal trattamento siano minori dei benefici arrecati dagli stessi;
- 7) Che vi sia un favorevole rapporto costo/efficacia.

Nell'ambito della prevenzione oncologica dell'apparato genitale femminile, tali requisiti non sono presenti per uno screening per il carcinoma della vulva e della vagina ed i loro precursori, per il carcinoma dell'ovaio e del corpo uterino, mentre esistono per il carcinoma mammario, in cui lo screening è una diagnosi precoce poiché sono comunque evidenziabili solo carcinomi in fase precoce, mentre per il carcinoma del collo uterino sono diagnosticabili i precursori, prima che la malattia si evidenzi (screening vero e proprio).

L'incidenza del cancro in Italia per il sesso femminile, standardizzata sulla popolazione mondiale per 100.000 donne /anno (5), è del 71,3 per il carcinoma della mammella; è del 36,8% per i tumori maligni della cute, compresi i melanomi; del 18,4 per il carcinoma del colon; di 11,5 per il carcinoma dell'endometrio; del 10,5 per il carcinoma del polmone; del 6,1 per il carcinoma della vescica; e solo del 6,2 per il carcinoma del collo uterino.

Nonostante l'incidenza relativamente bassa del carcinoma del collo dell'utero in Italia, la prevenzione di tale tumore è un esempio di rispetto per le condizioni succitate, per le quali uno screening in oncologia viene considerato efficiente ed efficace.

C'è da rilevare che, tuttavia, nel mondo, il cancro della cervice uterina continua ad essere una delle maggiori cause di morte delle donne, soprattutto nei paesi sottosviluppati: è infatti il secondo cancro a più alta incidenza, dopo il carcinoma mammario, nella popolazione femminile mondiale (6). Ogni anno vengono diagnosticati circa 500.000 nuovi casi; nei paesi sviluppati le donne vengono "educate" ad aderire a programmi di screening mediante Pap-test, con diminuzione della mortalità del 60-80%. Nei paesi sviluppati, nelle donne non aderenti (popolazione non screenata), l'incidenza della neoplasia cervicale uterina è massima sui 50 anni ed è di 30-50 casi su 100.000 donne, mentre nell'Africa sub-sahariana, nell'Africa Centrale, nel Sudafrica e nell'India l'incidenza è di 3-5 volte superiore. In Europa l'incidenza più alta di cancro cervicale attualmente osservata è in Portogallo (19 su 100.000) e la più bassa è in Lussemburgo (4 su 100.000). La mortalità più alta si riscontra in Danimarca, Austria e Portogallo (6-7 su 100.000) mentre la più bassa si registra in Lussemburgo e in Finlandia (1 su 100.000).

In Italia, ogni anno, sono comunque diagnosticati circa 3.600 nuovi casi e almeno 1.700 morti per cervicocarcinoma (7). I dati più recenti per l'Italia (1993-1998) (5) evidenziano un'incidenza per il carcinoma cervicale di 6,2/100.000 donne ed una mortalità di 1,4/100.000 Donne. Tale dato è da prendere, a tutt'oggi, con beneficio d'inventario, anche se la rilevazione è molto migliorata, visto che non è facile separare i casi di mortalità per carcinoma del collo-corpo uterino (i cosiddetti carcinomi dell'utero NAS, cioè non altrimenti specificati).

Sono da ribadire le ragioni per le quali lo screening per il carcinoma del collo uterino rispetta tutte le condizioni (1) per essere uno screening efficiente ed efficace in oncologia:

- ✓ E' ben riconoscibile lo stadio preinvasivo del carcinoma del collo uterino (di ,unga durata)

- ✓ E' disponibile un semplice, innocuo, poco costoso ed accurato test di screening: il Pap test, che è in vigore fin dagli anni '40
- ✓ Sono possibili il Controllo di Qualità e la garanzia dei risultati a tutti i livelli del processo di screening (esame di I° e II° livello)
- ✓ E' in atto una relativa facilità di trattamento: le lesioni precancerose cervicali uterine sono trattabili in modo conservativo, con preservazione della fertilità
- ✓ E' applicabile il principio etico della "benevolenza e non malevolenza" ossia "primum non nocere".

Il Pap test può essere:

- Diagnostico, in pazienti sintomatiche
- Orientativo (che invia cioè al II° livello, rappresentato in Italia per lo più dalla colposcopia), in donne asintomatiche

Lo screening per cervicocarcinoma si avvale del Pap test orientativo come test di I° livello.

Lo screening per cervicocarcinoma può essere spontaneo (opportunistico), in cui l'esecuzione del Pap test viene decisa dalla donna, su sollecitazione alla popolazione; tale tipo di screening non è coordinato nè valutato, per cui il test deve essere molto sensibile. Può invece essere organizzato, coordinato da un unico centro che raccoglie i dati e valuta i risultati: la popolazione in oggetto è definita e contattata con inviti personali e sollecitazioni alle donne non rispondenti; i test di screening vengono tutti sottoposti a controllo di qualità.

Come campagna di dépistage si intende invece l'offerta di un Pap test gratuito "una tantum" alle donne di una popolazione.

Lo screening può essere, anche, integrato, spontaneo e organizzato insieme, mediante unificazione territoriale degli archivi citologici o cito-istologici delle donne (8).

I programmi organizzati di screening esistono in Europa, ma la popolazione obbiettivo, le età coinvolte e gli intervalli del Pap test variano: in Italia, la Gazzetta Ufficiale (6), detta una popolazione obbiettivo di donne tra 25-64 anni con intervalli triennali del Pap test, con copertura dell'85%; la colposcopia è il test di II° livello.

E' indubbio che il Pap-test è un semplice, innocuo ed accurato test di screening. A tutt'oggi Hakama (9) afferma che il Pap-test, come test di primo livello nello screening per cervico-carcinoma, può portare al 70% di riduzione dell'incidenza e della mortalità, che potrebbe arrivare al 90%, se tutte le donne tra i 25 e i 64 anni si sottoponessero al test di screening e se tutte le lesioni evidenziate fossero correttamente trattate e seguite con un adeguato follow-up. Tuttavia negli ultimi anni sono stati evidenziati Falsi Negativi e Falsi Positivi del Pap test (circa il 20%) (10). Tale percentuale tende ad annullarsi se il Pap-test viene ripetuto periodicamente (ogni tre anni), avendo il carcinoma del collo dell'utero una lunga fase preinvasiva, e se viene sottoposto a un sistematico Controllo di Qualità, necessario peraltro a tutte le procedure di un programma di screening. Al momento attuale le procedure di Controllo di Qualità Interno ed Esterno per la citologia cervico-vaginale sono codificate. (11)

Il Controllo di Qualità in citologia cervico-vaginale, oltre ad aumentare la riproducibilità della diagnosi citologica e di conseguenza la sua sensibilità e la sua specificità (12) ha una funzione di formazione continua del personale coinvolto, il cui lavoro viene sottoposto a verifica "non fiscale", ma tendente a favorire il lavoro di gruppo e la corresponsabilità, nell'esprimere una diagnosi, di tutto il "team diagnostico". La tendenza attuale in citologia diagnostica è di usare, anche nel Controllo di Qualità, tecniche alternative come l'automazione o l'evidenziazione di positività o meno ai test molecolari per il virus del Papilloma umano (HPV), ma che sono ancora da valutare.

La particolare attenzione che, in questi ultimi anni, è stata data al Controllo di Qualità del Pap test è legata anche a ripercussioni medico legali. E' noto (13) che negli Stati Uniti la maggior parte (76,6%) dei risarcimenti per controversie legali in Anatomia Patologica è legata ad errori in citologia cervico-vaginale, nonostante solo un terzo di tutte le cause intentate nella branca anatomopatologica siano per errori del Pap test.

Infatti, la citologia cervicale (Pap test) è sempre stato un test diagnostico un po' "schizofrenico", E' l'unico, o almeno il più importante, test diagnostico usato nello screening che abbia fatto diminuire definitivamente l'incidenza di una forma di cancro. D'altra parte, è un test di screening altamente imperfetto vista la sua sensibilità. E' stato stimato che la sensibilità del Pap test a rilevare la neoplasia intraepiteliale cervicale è solo di circa 75-80% ed alcuni Autori sostengono che sia ancora minore.

Migliorando prelievo e fissazione, applicando il controllo di qualità di ogni fase della colorazione e lettura del preparato, usando nuove tecnologie, i falsi negativi possono diventare al massimo il 5%, al di sotto del quale non si può andare.

Per ovviare agli "errori del Pap test", è necessario evidenziare che:

- Con le attuali tecniche convenzionali di screening (Pap test), esiste un tasso di falsi negativi ineliminabile dovuto allo screening stesso, che si aggira attorno al 5-10%.
- Un'adeguata formazione del personale, un'efficace controllo di qualità e programmi di garanzia della qualità e ragionevoli carichi di lavoro sono necessari per limitare gli errori dovuti allo screening.
- A tutt'oggi negli screening organizzati il Pap test è il test di I° livello, mentre la colposcopia è il test di II° livello. Altre tecnologie come lo screening dell'HPV, la cervicografia, ecc., dovrebbero essere considerati come una parte o come alternative ai tradizionali programmi di screening, se si verifica la loro efficacia ed il loro costo effettivo.
- Peraltro le nuove tecnologie sembrerebbero ridurre il tasso dei falsi negativi del Pap test, ma in apparenza si moltiplicano di giorno in giorno ed hanno costi rilevanti.
- Chi propone ed applica lo screening per carcinoma cervicale deve tenere in considerazione tutti i problemi sociali, culturali, economici e tecnici che lo screening comporta, prima di metterlo in atto.
- I correnti sistemi di classificazione sono probabilmente rilevanti dal punto di vista clinico ma dovrebbero essere sottoposti a revisioni periodiche per includere al loro interno le conoscenze più attuali.

Infine con l' *International Consensus Conference on the Fight Against Cervical Cancer* (Chicago 18-22 Marzo 2000) ricordiamo che nessun programma di screening può garantire una protezione del 100% della malattia; le attese da parte dell'utenza per quanto riguarda la perfezione diagnostica non possono per ora essere realizzate; non è realistico aspettarsi che difficoltà ed errori non avvengano mai; tuttavia occorre poter dimostrare di aver messo in atto tutto il possibile per evitarli.

Il Pap test è impiegato come mezzo di screening del carcinoma della cervice uterina fin dagli anni 40. Recentemente sono stati proposti metodi alternativi, tra cui la citologia in strato sottile, sui quali esistono ancora delle controversie. Si spera che queste nuove tecnologie non aumentino il numero di falsi positivi e migliorino la produttività del laboratorio di citologia, senza aumentare sostanzialmente i costi (14). Bucchi L. (15), a tal proposito, ricorda che la sfiducia nella sensibilità del Pap test è un fatto storico e consolidato: nel corso dei decenni il Pap test è stato sottoposto a vari "trattamenti", spesso contemporaneamente, per aumentarne la sensibilità; tali espedienti consistono in:

- ✓ Aumentare la frequenza di screening
- ✓ Usare due o più test in parallelo
- ✓ Abbassare la "soglia" di positività
- ✓ Migliorare tecnologicamente il test;

Tuttavia le implicazioni sono: una perdita di specificità del test, un aumento del tasso di richiamo e una perdita di valore predittivo con un richiamo al I I° livello (colposcopia) di Pazienti con bassa probabilità di biopsia. I casi di cancro con precedenti Pap test positivi e follow-up incompleto sono più frequenti di quelli con Pap test erroneamente interpretato come normale (16).

## **Bibliografia**

- 1) Wilson JM, Jungner YG. Principles and practice of mass screening for disease; Bol Oficina Sanit Panam. 1968 Oct;65(4):281-393.
- 2) Paley PJ. Screening for the major malignancies affecting women: Current guidelines. Am J Obstet Gynecol; 184: 1021, 2001.
- 3) Boyle P, Maisonneuve P, Autier P. Update on cancer control in women. Int J Gynaecol Obstet; 70:263, 2000.
- 4) US Preventive Service Task Force. Guide to clinical preventive services: report of the US Preventive Service Task Force. 2nd Ed. Intern Medical Alexandria (VA) 1996.
- 5) Zanetti R, Gafà L, Pannelli F, Conti E, Rosso S (eds.), Il Cancro in Italia. I dati di incidenza dei registri tumori: 1993-1998. Il Pensiero Scientifico Editore, 2002.
- 6) Hanselaar A, Task force n°12, Features of successful organized screening programs, International Consensus Conference on Fight Against Cervical Cancer. Chicago, march 18-22, 2000.

- 7) Linee Guida su prevenzione, diagnostica ed assistenza in oncologia. GU n° 102,2 Maggio 2001.
- 8) Amadori A, De Lillo M, Caprara S, Cortecchia S, Bondi A, II ThinPrep Pap test nello screening di popolazione. *Pathol*, 94:276,2002.
- 9) Hakama M. Trends in the incidence of cervical cancer in the Nordic countries. In Magnus K, ed. *Trends in cancer incidence*. Washington: Hemisphere publishing, 1984.
- 10) Jiménez - Ayala M, Task force n°4: Screening, Screening errors and reporting, International Consensus Conference on Fight Against Cervical Cancer. Chicago, march 18-22, 2000.
- 11) Mody DR, Davey DD, Branca M, Raab SS, Schenk UG, Stanley MW, Wright RG, Arbyn M, Beccati D, Bishop JW, Callaço LM, Cramer SF, Fitzgerald P, Heinrich J, Jhala NC, Montanari G, Kapla K, Naryshkin S, Suprun HZ: Quality Assurance and Risk Reduction Guidelines. *Acta Cytol* 44: 496, 2000.
- 12) Cocchi V, Sintoni C, Carretti D, Sama D, Chiari U, Segala V, Delazer AL, Grilli N, Papaleo R, Ghirardini C, Bucchi L: External quality assurance in cervical vaginal cytology: International agreement in the Emilia Romagna region of Italy. *Acta Cytol* 40: 480, 1996.
- 13) Kaminsky DB: Irreducible error rate. The Pap smear scenario. National Patient safety Foundation, Chicago, 1999.
- 14) Nuovo J, Melnikow J, Howell LP: New tests for cervical cancer screening. *Am Fam Physician*, 2001; 64:780.
- 15) Bucchi L, Zani J, Pierri C et al: Cervical screening behavior of women with atypical cells of undetermined significance (ASCUS). *Diagn Cytopathol*. 2001; 24: 21.
- 16) Janerich DT, Hadjimichael O, Schwartz PE et al: The screening histories of women with invasive cervical cancer, Connecticut. *Am J Public Health* 1995; 85:791.