

# ***LO SCREENING DEL CANCRO DEL COLLO DELL'UTERO NEL MONDO***

- ***Dr. Omar Anis***

sensibilità della citologia convenzionale ~ 70-80% mentre la specificità ~ 70-90%(1,2)

sensibilità dell'HPV test su lesioni CIN3 o peggiori ha sensibilità paragonabile a quella del

ogni caso il maggior rilevamento di CIN non porta a riduzione assoluta dell'incidenza dei

vasivi data l'elevata probabilità di non progressione (3)

p test + HPV test > sensibilità rispetto alla citologia



ntata sensibilità riflette l'inclusione di lesioni regressive e non implica che possa ridurre la mortalità per

vicale)

umentare il rilevamento di CIN non fa altro che  
crementare le sovradiagnosi

a 10 aa le CIN 1 e 2 regrediscono in misura rispettivamente  
ll'87,7% e dell'82,9%;

altro canto le CIN 1 e 2 progrediscono ad una lesione  
ggiore rispettivamente nel 9,9% e nel 32% (4)



4000 nuovi casi K cervice/anno con circa 16000 morti/anno  
International Agency for Research on Cancer (**IARC 2005**) Pa  
est effettuati **ogni 3-5 anni riducono l'incidenza** del K  
cervicale dell' **80%**: pertanto il Pap test è attualmente il **test**  
**standard raccomandato** per lo screening cervicale.

o **screening è "organizzato"** nei paesi nordici, nel regno  
nito, in Olanda, in alcune parti dell'Italia : "**opportunistico** "  
ei restanti paesi ( scarso rapporto costo-efficacia : donne  
ovrascrenate e donne sottoscrenate)

consiglio dell'UE (che rappresenta 27 stati membri)

raccomanda

<b>Età</b>	<b>Metodo e intervalli</b>
Inizio screening tra i 20 e i 30 anni	Pap test
Fine screening a 60-65 anni	ogni 3-5 anni

hanno ancora dato inizio all'implementazione organizzata a livello nazionale (5,6)

## GERMANIA

Programma di screening (non organizzato) : Pap test/annuale : potenzialmente prevenire oltre il 98% dei casi di cancro cervicale e più del 99% delle morti premature. Lo screening biennale stessissimi risultati nell'aspettativa di vita. I comportamenti variano molto a discrezione del medico

<b>Età</b>	<b>Metodo e intervalli</b>
>20 anni	Ogni anno

copertura e intorno al 90% della popolazione (5).

## FRANCIA

Campagne screening per 4 comuni Ca: mammella, prostata, cervice, colon-retto. **Test gratuiti in determinati gruppi d'età.** Pap test gratuito tra i 25 e i 65 anni. Primi 2 test devono essere eseguiti a distanza di un anno l'uno dall'altro e poi ogni 3 anni se risultati negativi (6,7)

<b>Età</b>	<b>Metodo e intervalli</b>
< 25 anni	No screening
25-65 anni	Pap test ogni 3 anni (dopo due risultati negativi consecutivi annuali)

creening **non organizzato** seppure condotto in accordo con le raccomandazioni nazionali e internazionali. Generalmente è raccomandato ogni 3 anni dai 30 ai 39 anni, ogni 5 anni dai 40 ai 69 anni (6,26).

<b>Eta</b>	<b>Metodo e intervalli</b>
< 30 anni	No screening
30-39 anni	Pap test ogni 3 anni
40-69 anni	Pap test ogni 5 anni
> 70 anni	No screening

## PORTOGALLO

Programma **non organizzato** ma coerente con le raccomandazioni europee, secondo lo schema (6,8):

<b>Eta</b>	<b>Metodo e intervalli</b>
< 25 anni	No screening
25-64 anni	Pap test ogni 3 anni (dopo due risultati negativi consecutivi annuali)
> 64 anni	No screening

a 3.500 casi di cancro cervicale/anno, con circa 1.100 decessi.

**Ministero della Salute**, raccomanda un **Pap test ogni 3 anni dai 25 ai 64 anni** (quindi all'interno delle raccomandazioni europee), con l'auspicio di raggiungere almeno l'**85%** della popolazione bersaglio.

Le Regioni applicano strategie differenti di screening con **attivazione totale** (programmi di screening (Piemonte, Valle d'Aosta, Veneto, Trentino, Alto Adige, Friuli-Venezia Giulia, Emilia-Romagna, Toscana, Umbria, Abruzzo Molise, Marche, Campania), **parziale** (per esempio in Lombardia: ASL di Lodi, Mantova, Pavia, Cremona, Milano I, Bergamo, Brescia, Valle Camonica-Sebino), o **delegato alle** **Province**. Lo screening opportunistico e molto diffuso (9,10,11).

<b>Età</b>	<b>Metodo e intervalli</b>
<25 anni	No screening
25-64 anni	Pap test ogni 3 anni
>65 anni	No screening

GI (Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma) consiglia l'utilizzo  
di PV test solo per i ceppi ad alto rischio nel  
caso delle **ASC-US**;  
il triage delle L-SIL ma solo nelle donne con più di 35 anni;  
il **follow-up** dopo trattamento delle lesioni CIN 2-3 (12).



In Italia, la **copertura totale** degli screening (organizzati e opportunistici) è  
resta intorno al **73%**.

## REGNO UNITO

screening cervicale e in accordo con le linee guida europee ma viene  
comandata la **citologia su strato sottile**, secondo il seguente schem

o screening mediante **HPV test**, da solo o in  
combinazione con il Pap test, **non è**  
**raccomandato**. Il triage con HPV test è  
raccomandato per donne di età > 25 anni con  
risultati citologici anormali in alcune circostanze  
(6,13).

Età	Metodo e intervalli
<25 anni	No screening
25-49 anni	Pap test ogni 3 anni (su strato sottile)
50-64 anni	Pap test ogni 5 anni (su strato sottile)
> 65 anni	screening solo per pazienti non sottoposte a screening dopo i 50 anni o oppure in caso di recenti risultati anormali del test

## LUSSEMBURGO

programma non organizzato, senza lettera di invito. Ad ogni donna che viene  
in Lussemburgo viene semplicemente **offerto un consulto gratuito**  
annuale (6).

Età	Metodo e intervalli
≥ 15 anni	Ogni anno

# OLANDA

l'landa **si differenzia** dalle linee guida europee, dando credito allo **screening primario con HPV test**, secondo i seguenti algoritmi (6,14):  
L'HPV test ha senso se viene effettuato esclusivamente per i tipi virali oncogeni, all'interno degli intervalli raccomandati.

Se viene impiegato il **Pap test**, le linee guida olandesi raccomandano il **screening con HPV test** solo per le donne di età maggiore o uguale a 30 anni e, in alcune circostanze, abbiano un **risultato citologico anormale**.

<b>Età</b>	<b>Metodo e intervalli</b>
< 30 anni	No screening
30-40 anni	HPV test (HPV ad alto rischio) ogni 5 anni
40-60 anni	HPV test (HPV ad alto rischio) ogni 10 anni
> 60 anni	No screening

mandazioni seguono quelle europee, secondo lo schema (6,15,16):

Età	Metodo e intervalli
<25 anni	No screening
25-65 anni	Pap test ogni 3 anni
> 65 anni	No screening

## *INFEZIONE DA HPV IN EUROPA*

Prevalenza ceppi **HPV ad alto rischio** in Europa varia dal **3%** (Spagna e Italia) ad oltre il **15%** (Francia, Irlanda, Regno Unito, Belgio e Danimarca).

**HPV 16** rappresenta circa il **30%** di tutti i tipi virali ad alto rischio, l'HPV 18 il **12%**.

**Picco di prevalenza** è ovunque fra **25 e 30 anni**. Gli HPV 16 e/o 18 sono rilevati nel **52%**, **61%** e **76%** rispettivamente delle lesioni di alto grado istologicamente rilevate, delle CIN 2-3 istologicamente confermate e dei tumori invasivi (17).

*E nel resto del continente.....*

## ISLANDA

Programmi nazionali basati sulla citologia sono iniziati negli anni '60 (6,49)

Età	Metodo e intervalli
< 20 anni	No screening
20-39 anni	Pap test ogni 2 anni
40-69	Pap test ogni 4 anni
> 69 anni	No screening

## SVIZZERA

Confederazione Elvetica raccomanda genericamente un **Pap test** ogni 3 anni per tutte le donne. La Società Svizzera di Ginecologia e Ostetricia (SSGO) suggerisce un Pap test annuale a partire da un anno dopo l'inizio dell'attività sessuale. Lo **screening è opportunistico** (6).

Età	Metodo e intervalli
Non specificata	Pap test ogni 3 anni

# FEDERAZIONE RUSSA

ora la **seconda causa di morte** per cancro nelle donne.

0% di tutti i cancri sono **diagnosticati in stadi avanzati o molto avanzati**

ne in **Bulgaria e Romania, no programma di screening organizzato**

Ministero della Salute raccomanda lo screening secondo gli standard EUSO e dell'UE.

**copertura scarsissima: ~ 30% delle donne (25% delle pz sottoposte a screening non viene informata dei risultati del test!!!) (19).**

Prevalenza di HPV ad alto rischio nel 13% delle donne, con riscontro di lesioni citologiche in circa il 10% delle donne (20).

# STATI UNITI

...e guida più articolate

**raccomandazioni** hanno un "**Grading**" a 5 gradi ("A" quando beneficio è elevato, "B" quando moderato, "C" quando basso, "D" quando gli svantaggi superano i vantaggi, "I" quando le evidenze scientifiche non sono ancora sufficienti per determinare l'equilibrio fra benefici e danni) ed una **qualità dell'evidenza a 3 livelli** ("elevata", "moderata", "bassa").

...raccomandazioni sono condivise dall'*American Cancer Society (ACS)*, *American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP)*, *American Society for Clinical Pathology (ASCP)*.

**-test** (Pap test + HPV test) viene proposto solo nelle donne di età compresa fra **30 e 65 anni**, a patto che venga rispettato l'intervallo di re-screening di 5 aa.

comparate 10 differenti strategie di screening  
 quelle più attraenti dal punto di vista dell'analisi "benefici" versus "danni"  
 sono risultate le quattro strategie che prevedevano l'uso dell'HPV test con  
 genotipizzazione per HPV16/18 (due delle quali in **co-test con il Pap**)  
 La prevalenza globale in USA degli HPV ad alto rischio è di circa il 23%.  
 La prevalenza per gruppi di età è risultata: 35% fra 14 e 19 anni, 29% fra 20  
 e 29, 13% fra 30 e 39, 11% fra 40 e 49, 6.3% fra 50 e 65 (21).

	Metodo
Donne 21-29 anni (opzione D)	No screening (in caso di esito Pap test ASC-US: non fare HPV test)
Donne 30-39 anni (opzione A)	Pap test ogni 3 anni Attenzione: - Se ASC-US HPV positivo o Pap > LSIL: inviare a colposcopia (tranne che fra 21 e 24 anni, dove è raccomandato Pap test dopo 1 anno) - Se Pap negativo o ASC-US HPV negativo: ripetere Pap test dopo 3 anni
Donne 40-49 anni (opzione A) (per le donne che desiderano controlli)	Co-test (cioè Pap test + HPV DNA test) ogni 5 anni Attenzione: - Se ASC-US HPV negativo: ripetere co-test dopo 3 anni - Se ASC-US HPV positivo o Pap > LSIL: inviare a colposcopia - Se HPV positivo con Pap negativo: co-test dopo 1 anno; se dopo 1 anno co-test negativo: ripetere co-test dopo 3 anni - Se Pap > ASC-US o HPV positivo: inviare a colposcopia In alternativa: genotipizzazione per HPV 16 o 16/18 (se negativi ripetere co-test dopo 1 anno; se positivi inviare a colposcopia) - Se co-test negativo: ripetere co-test dopo 5 anni
Donne 50-59 anni (opzione A) (per le donne che preferiscono controlli)	Pap test ogni 3 anni Attenzione: - Se ASC-US HPV positivo o Pap > LSIL: inviare a colposcopia - Se Pap negativo o ASC-US HPV negativo: ripetere Pap test dopo 3 anni
Donne 60-69 anni (opzione D)	No screening, in presenza di pregresso screening adeguato (cioè almeno due risultati negativi negli ultimi 10 anni, con almeno uno negli ultimi 5) Nelle donne con anamnesi positiva per lesioni CIN 2 o peggiori: continuare screening di routine per almeno 20 anni
Donne 70 anni e oltre (opzione D) (per le donne con isterectomia totale)	No screening (si deve intendere: donne senza cervice uterina e senza una storia di lesioni CIN 2 o peggiori negli ultimi 20 anni, o senza storia di cancro da sempre)
	Raccomandazioni in base all'età

**incidenza e mortalità elevata (6,22).**

In molti paesi, anche dopo l'introduzione dei programmi di screening, **l'incidenza e mortalità non si sono modificate**, perchè la **copertura** dello screening nelle aree rurali è **inadeguata**.

Per esempio, in Messico, per esempio nelle aree rurali **meno del 30%** delle donne sono sottoposte a screening.

In Colombia, il programma nazionale partito nel 1991 mira ad offrire il Pap test a più del 60% delle donne e a garantire il follow-up al 90% delle donne sottoposte.

In Cuba, il prelievo del Pap test viene eseguito da un'infermiera nello studio medico di famiglia. Anche qui **non è stata però osservata una riduzione dell'incidenza e della mortalità** per cancro della cervice uterina. L'uso di test di biologia molecolare a minori intervalli di re-screening e l'uso di vaccini contro i più frequenti ceppi di HPV (Embricare prevenzione primaria e prevenzione secondaria) soluzione?

(anno d'inizio)	Età	Metodo e intervalli
Argentina (1997)	35-64 anni	Pap test ogni 3 anni (dopo due risultati negativi consecutivi annuali)
Australia (1968)	25-49 anni	Pap test ogni 3 anni (dopo due risultati negativi consecutivi annuali)
Canada (1968)	25-59 anni	Pap test ogni 3 anni (dopo due risultati negativi consecutivi annuali)
Canada (1967)	25-64 anni	Pap test ogni 3 anni
Chile (1991)	25-69 anni	Pap test ogni 3 anni (dopo due risultati negativi consecutivi annuali)
Costa Rica (1995)	> 20 anni	Pap test ogni 2 anni
Costa Rica (1968)	25-59 anni	Pap test ogni 3 anni
Repubblica Dominicana (1993)	25-59 anni	Pap test ogni anno (dopo due risultati negativi consecutivi semestrali)
Finlandia (1995)	35-64 anni	Pap test ogni 5 anni
Francia (2002)	30-59 anni	Pap test ogni 2 anni
Germania (2004)	25-49 anni	Pap test ogni 3-5 anni (dopo tre risultati negativi consecutivi annuali)
Giamaica	Nessun programma di screening	
Giamaica (?)	25-59 anni	Pap test ogni anno
Giamaica	Nessun programma di screening	
Giamaica (1974)	25-64 anni	Pap test ogni 3 anni (dopo due risultati negativi consecutivi annuali)
Giamaica (2003)	25-59 anni	Pap test ogni 3 anni (dopo tre risultati negativi consecutivi annuali)
Giamaica (?)	>15 anni	Pap test ogni 3 anni
Giamaica (2000)	25-69 anni	Pap test ogni 3 anni (dopo tre risultati negativi consecutivi annuali)
Giamaica (2000)	30-49 anni	Pap test ogni 3 anni
Giamaica (1960)	>15 anni	Pap test (intervallo non specificata)
Giamaica e Tobago (?)	20-59 anni	Pap test ogni 3 anni (dopo due risultati negativi consecutivi annuali)
Giamaica (1994)		

comandazioni molto **semplici ed efficaci**.

Il primo **Pap test** viene proposto fra i **18 e 20 anni**, oppure 1-2 anni dopo l'inizio dell'attività sessuale

<b>Età</b>	<b>Metodo e intervalli</b>
<b>20-69 anni</b>	<b>Pap test ogni 2 anni</b>
<b>&gt; 70 anni</b>	<b>No screening</b> <b>(a discrezione del curante, se i risultati precedenti sono normali)</b>

Lo **screening mediante HPV test**, da solo o in

combinazione con il Pap test, **non è raccomandato**. In uno studio mirato a determinare la frequenza dei tipi di HPV in donne che avevano un Pap test normale, i **genotipi prevalenti** sono risultati **l'HPV 16 (35.1%)**, l'HPV 31 (11.1%), l'HPV 51 (11.1%), l'HPV 52 (9.9%) e l'HPV 18 (8.5%).

## INDIA

Il maggior numero di pz con Ca cervicale al mondo (**una donna su 5 con Ca cervicale nel mondo è indiana**).

Nonostante l'esistenza di linee guida nazionali, la **copertura** dello screening è **estremamente bassa**, con grandi disuguaglianze socio-economico-culturali. Lo screening è **opportunistico** e l'opera della prevenzione è sulle spalle delle

# CINA

**ellenti** programmi per lo screening **nelle grandi città**, ma riguardando una minima parte dell'intera popolazione.

raggiungere una riduzione significativa dell'incidenza **con un approccio enazionale, occorrerebbero almeno 20 anni** per istituire le infrastrutture e preparare un numero sufficiente di tecnici.

**ndi si implementano le nuove tecnologie**, per consentire lo screening casuale ad almeno un terzo della popolazione bersaglio nel minor tempo possibile (23).

Ministero della Salute e del Welfare Giapponese, raccomanda i seguenti programmi di screening:

Endoscopia gastrofluorografia per il cancro dello stomaco  
Ricerca del sangue occulta nelle feci, per il cancro coloretto  
Radiografia del torace ed esame citologico dell'espettorato (nei fumatori), per il cancro del polmone  
Pap test, per il cancro della cervice uterina  
Esame clinico e mammografia, per il cancro della mammella  
Markers per i virus dell'epatite, per il carcinoma epatocellulare

Le raccomandazioni hanno un "Grading" a 5 gradi come in USA, lo screening del K cervice mediante l'uso dell'HPV test da solo o in associazione al Pap test, non è raccomandato nello screening di massa. Dallo scorso anno 2003, lo screening in Giappone è così effettuato:

Età	Metodo e intervalli
> 20 anni	Pap test ogni 2 anni

Lo studio retrospettivo su 3.804 donne di età > 20 anni seguite per 5 anni

**Al di sotto dei 40 anni** circa il **5%** delle donne aveva un risultato anormale al Pap test, circa il **3%** una CIN e lo **0.5%** sviluppava una CIN entro due anni.  
**Le donne di età compresa fra 40 e 49 anni**, meno del **4%** aveva un'anomalia citologica entro due anni e circa il **5%** entro tre anni.  
**Il gruppo fra 50 e 59 anni**, meno del **2%** aveva un'anomalia citologica entro due anni e circa il **3%** entro tre anni.(24)

<b>Età</b>	<b>Metodo e intervalli</b>
<b>20-40 anni</b>	<b>Pap test ogni 2 anni</b>
<b>40-59</b>	<b>Pap test ogni 2-3 anni</b>
<b>&gt;60 anni</b>	<b>Pap test ogni 5 anni</b>

Le guide giapponesi saranno revisionate nel 2015.

ca una donna su 41 svilupperà questa forma di cancro nel corso della propria vita.

**Alcuni esempi di programmi di screening in paesi meno sviluppati. Il successo di questi programmi dipende da un buon tasso di adesione da parte delle donne a rischio.**

**Il miglior fattore predittivo dell'alto rischio è l'età. L'OMS supporta il concetto di ridurre il numero di Pap test per donna nella vita, a favore di più donne nella popolazione, con meno Pap test.**

**Le linee guida nazionali in Sudafrica offrono tre Pap test gratuiti nel corso di una vita, con un intervallo di 10 anni fra l'uno e l'altro, a partire da non prima dei 35 anni.**

**Un solo Pap test prima volta a 55 anni o oltre, solo un test se il primo è risultato normale. Per una donna richiede più di tre test, il costo deve essere sostenuto da lei.**

**Un'alternativa a basso costo, poiché lo screening tradizionale per il cancro cervicale mediante Pap test è spesso costoso → ispezione con acido acetico (*VIA = visual inspection with acetic acid*) o con soluzione di Lugol (*VILI = visual inspection with lugol's iodine*), è una possibile alternativa di screening.**

vede uso dei **telefoni cellulari** di ultima generazione. Grant di 100.000 dollari

**In Tanzania il 93%** delle donne circa non ha mai ricevuto un **Pap test**.

Il metodo usato attualmente è il **VIA**:

La **"cervicografia"** è invece una metodica che unisce il metodo VIA con la cervicografia: l'upload **dell'immagine su schermo consente l'ingrandimento di tutti i dettagli e permette di formulare una diagnosi di sospetto** (26%)  
La tecnica utilizzata negli Stati Uniti e in Gran Bretagna a partire dagli anni '70 è quella della Yeates e stata proprio quella di **coniugare il metodo VIA con la cervicografia ottenuta tramite un telefono cellulare** dotato di macchina fotografica di buona qualità.

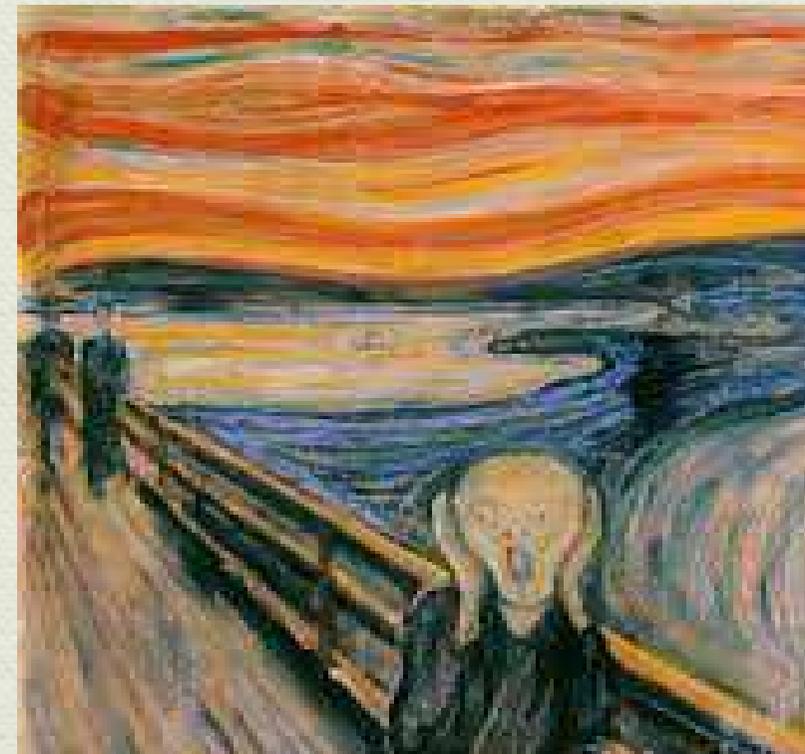
Un operatore applica alla foto un numero identificativo e lo invia via SMS contemporaneamente al medico esperto, che risponderà se quella cervice è normale o anormale.



...ning sia organizzata (o non opportunistic) e  
...nere un'elevata qualità in tutte le fasi del programma (invito, screening,  
...si, trattamento delle lesioni, follow-up post-trattamento).  
...e test inutili e potenzialmente dannosi, che portano ad enormi aume  
...anitari e ad ansietà nella popolazione.

**Donna HPV positiva con Pap test negativo** dovrebbe ripetere entro  
**meno di un anno. In realtà** l'esperienza clinica quotidiana mostra come t  
...o le pazienti siano inviate ad **esame colposcopico immediato** In ta  
...one i **sanitari hanno il dovere di informare le pazienti sulla natura**  
...o **regressiva** di uno stato HPV positivo, **ma allo stesso tempo essi**  
...dicendo alla donna che:

...etta con un virus oncogenico  
...atta di un tipo virale ad "alto rischio"  
...ci sono lesioni visibili  
...esiste una cura  
...virus sessualmente trasmesso.



re impiegate nell'implementazione di strategie vaccinali contro i più  
uenti ceppi di HPV, che sono tuttora sottoutilizzate e che potrebbero  
udere anche i maschi oltre alle donne

dici sono i controllori principali che decidono quando,  
me e quali servizi sanitari erogare

*So he never thinks straight 'B  
shape that he's in  
But it ain't him to blame  
He's only a pawn in theirga  
Only a pawn in their game  
The Times They Are a-Changin' (B  
1964)*

