

PROGRAMMI DI SCREENING PER IL CERVICOCARCINOMA IN ITALIA

Paolo Dalla Palma

Segretario GISCI e Anatomia Patologica e Citodiagnostica Ospedale S. Chiara Trento

Indirizzo per corrispondenza: Prof Paolo Dalla Palma

Segretario GISCI e Anatomia Patologica e Citodiagnostica Ospedale S. Chiara Trento

Largo Medaglie d'oro 3, 38100 Trento (TN) Italia

tel: +39 046 1903457; fax: +39 046 1903389; e-mail: paolo.dallapalma@apss.tn.it

ABSTRACT

The situation of organized Italian screening of the cervical cancer is presented as appears in the annual GISCI surveys.

Key words: *screening; cervical cancer*

RIASSUNTO

Viene proposta una fotografia dello stato degli screening organizzati in Italia così come risultano dalle survey annuali del GISCI.

Parole chiave: *screening; cervicocarcinoma*

Lo screening per il cervicocarcinoma è attivo in Italia fin dagli anni 70. Il metodo allora usato era il pap test tradizionale ottenuto per lo più con spatola di Ayre e i casi erano classificati secondo il classico Sistema di Papanicolaou in cinque classi. Le donne dall'età di inizio dell'attività sessuale si presentavano spontaneamente ai vari consultori familiari oppure ai loro ginecologi di fiducia.

La ripetizione dell'esame negativo veniva attraverso "timing" i più svariati. La raccomandazione più frequente era la ripetizione annuale in occasione di visite ginecologiche di controllo.

Purtroppo non vi era nessun controllo di qualità e nessuno poteva avere dati certi e raffrontabili. Ciò nonostante il numero dei pap test effettuati in un anno in Italia non era trascurabile ed era stimato in circa 4.000.000. Calcolando che la popolazione femminile italiana in età di screening, vale a dire tra i 25 ed i 64 anni, era in quel periodo di circa 16.000.000 di donne, vi era la possibilità, almeno teorica di poter controllare circa 3/4 della popolazione target ogni tre anni.

La realtà però era diversa e accanto ad una popolazione iper-controllata ve n'era un'altra, specialmente al centro-sud d'Italia, che non eseguiva mai un pap test nell'arco della vita e specialmente in questa popolazione il numero dei cervicocarcinomi (sia come incidenza sia come mortalità) era ancora consistente.

Furono queste considerazioni a far sì che anche in Italia s'iniziasse a parlare di screening organizzati su chiamata della popolazione di una data età residente in un'area ben definita. In alcune nazioni (Inghilterra, Olanda, Finlandia, Svezia ecc.) lo screening organizzato era rivolto all'intera popolazione "target" ed era già attivo da anni, mentre in Italia vi erano solo alcune esperienze locali in Piemonte (la città di Torino) e in Toscana (l'area di Firenze).

Il Piano Sanitario Nazionale degli anni '94-97 (1) prevedeva però che lo screening per il cervicocarcinoma fosse esteso a tutto il territorio

nazionale in età compresa tra i 25 ed i 64 anni.

Vi era allora un po' di confusione sul protocollo da seguire e si cercava d'essere anche iper-protettivi. A Trento ad esempio si era partiti fin dal 1993 su tutto il territorio Provinciale con il protocollo Walton che prevedeva un doppio controllo all'inizio a 20 anni e poi controlli triennali fino a 35 anni e quinquennali dopo tal età fino ai 65 anni con un totale di 13 controlli.

Dopo la metà degli anni '90 furono pubblicate le prime raccomandazioni sullo screening del carcinoma della cervice e s'iniziò a fare un po' di chiarezza fissando, anche in conformità a quanto era già stato fatto da altri stati d'Europa, linee guida che prevedevano un inizio a 25 anni e una cadenza triennale fino ai 64 anni, con 14 controlli programmati. Non vi erano però controlli su quanto ciascun programma prevedeva. Un notevole passo avanti fu nel 1996 un'iniziativa spontanea sponsorizzata in modo particolare dal gruppo del CPO di Torino che riunì coloro che s'interessavano a vario livello di questo screening e cioè psicologi, economisti sanitari, esperti di organizzazione dei servizi regionali di sanità pubblica, medici di medicina generale, epidemiologi, citologi, anatomopatologi, ginecologi colposcopisti costituendo il GISCI vale a dire il Gruppo Italiano Screening Citologico. Questo gruppo multidisciplinare fu formalizzato nel 1999 a Bologna con l'elezione del primo segretario e la costituzione di tre sezioni "organizzazione e valutazione", "test di primo livello", "approfondimenti diagnostici e trattamento" ciascuna guidata da due coordinatori.

I primi atti furono quelli della definizione e pubblicazione del manuale degli indicatori dei vari screening in base ai quali ciascun programma (provinciale e/o regionale) poteva essere valutato (2). Infatti, annualmente si dovevano presentare i dati secondo regole che permettevano un raffronto tra i vari programmi (le survey annuali, disponibili sul sito dell'Osservatorio Nazionale degli Screening e su

quello del GISCi(3, 4). E', infatti, ritenuto prioritario nello screening, assicurare un'elevata qualità, al fine di ridurre gli effetti negativi (sovra-diagnosi, sovra- e sotto-trattamento), e per contro prevenire il maggior numero possibile di carcinomi invasivi a parità di volume di attività e di costi.

Sempre nell'ambito delle iniziative tese a migliorare la qualità il GISCi negli anni successivi si è fatto promotore di iniziative mirate a rendere più omogenei i criteri di interpretazione della citologia e dell'istologia cervicale con circolazione di set di preparati tra laboratori, studi della riproducibilità diagnostica, confronto e discussione di preparati. Per il controllo dell'attività colposcopia si è ritenuto utile pubblicare le linee guida dello screening inglese.

Lo stato attuale dello screening organizzato in Italia può essere definito come molto valido rispetto a quello di altre Nazioni sia Europee sia Extraeuropee (5).

Nel 1996 (*N.B. le survey si riferiscono sempre all'attività dell'anno precedente*) erano censiti 29 programmi di screening organizzato per il più dislocati al Nord e che coprivano una popolazione di poco più di 2.000.000 di donne vale a dire circa il 13,5% dell'intero campione nazionale. Nessun programma era attivo al di sotto della Campania ed anche nell'Italia Centrale (Toscana esclusa) i programmi erano assolutamente sporadici. Molti di questi programmi avevano iniziato da poco l'attività e solo 8 gestivano più di 25.000 pap test l'anno (limite ritenuto minimo per garantire la qualità!). La classificazione usata era per lo più (24/29) il Sistema Bethesda 1991. Tutti i programmi concordavano che fossero mandati alla colposcopia i casi HSIL+ (o diagnosi equivalente).

Visto il successo dello screening organizzato e lo sforzo anche economico previsto per tale attività dal Piano Sanitario Nazionale (6) altre Regioni/Province Autonome come la Valle d'Aosta, il Piemonte (su base regionale) (7), il Veneto, il Friuli-Venezia Giulia, la Toscana (anch'essa su base regionale), l'Umbria, il Lazio, la Campania (oltre all'Emilia-Romagna e al Trentino già attivi) iniziarono un'attività di screening programmato.

L'estensione dei programmi, vale a dire la percentuale di popolazione rispetto al totale della popolazione target che risiede in un'area dove è attivo un programma di screening, passava in poco tempo a 6.800.000 donne cioè il 44,5% della popolazione italiana.

Ancora poco era noto sui risultati in quanto vi era scarso accordo tra i vari centri sull'interpretazione dei risultati citologici e ancora meno sui risultati delle colposcopie e dei conseguenti reperti istologici.

Nella survey del 1999 si registravano 77 programmi attivi con una copertura di quasi 8.000.000 di donne, il 52% della popolazione Italiana tra i 25 ed i 64 anni. Molto attiva era l'Italia Centrale e qualcosa si muoveva anche al Sud (specialmente in Basilicata).

Con la survey del 2000 si ottennero anche i primi dati consistenti sulle diagnosi citologiche (sempre molto eterogenee per i diversi criteri usati specialmente nella diagnosi di ASCUS) ed istologici. A tal riguardo i valori di frequenza di diagnosi di CIN2/3 (1946 casi) variano da segnalazioni sporadiche (i programmi di recentissima partenza) a oltre 100 l'anno in 5 programmi sui 38 che avevano fornito i dati. Il Valore Predittivo Positivo per CIN2/3 da un pap test "anormale" (considerando tali i casi ASCUS+) variava però dal 3% al 46,2%. Comparivano anche i primi dati sui trattamenti con valori ancora preoccupanti di 8 isterectomie per diagnosi di CIN1 (1369 CIN1) e 18 conizzazioni.

Nel 2001 la percentuale dei pap test negativi (comprese le modificazioni reattive che qualche programma ancora usava) era del 94%, gli inadeguati erano il 3% e i pap test "anormali" il rimanente così suddiviso: 2% di ASCUS, 1% di LSIL, 0,2% di HSIL e 0,02% di

Carcinomi infiltranti (non distinti tra squamosi ed adenocarcinomi). Le cause di invio alla colposcopia erano per oltre la metà rappresentate dalla diagnosi citologica di ASCUS (i programmi si dividevano in quelli che inviavano alla colposcopia i casi di ASCUS alla prima diagnosi e in quelli solo dopo diagnosi ripetuta) e per circa ¼ da diagnosi di LSIL. HSIL o diagnosi di Carcinoma erano poco frequenti. Vi era però un 16% di casi inviati alla colposcopia per "Altro" sostenuto quasi completamente da pochi programmi. Un dato quest'ultimo difficilmente spiegabile.

La percentuale di casi inviati alla colposcopia era però nella gran maggioranza dei programmi sotto la soglia del 5% definita accettabile dagli indicatori di processo. Già nel 2002 il referral rate medio era di 2,7% e la percentuale di invio per "altro" si era molto ridotta. Il VPP per diagnosi di CIN2+ dalla diagnosi citologica di ASCUS+ era del 15,4% più omogenea nei risultati dei vari programmi rispetto ai dati delle survey precedenti. Il valore dei CIN2+ confermati istologicamente era del 3 per mille. Di molto erano diminuiti i casi di trattamento chirurgico (conizzazioni ed isterectomie) per CIN1.

Nella survey del 2004 la popolazione interessata dallo screening era già superiore ai 10.000.000 (quasi il 64% dell'intera popolazione). Tale aumento era dovuto essenzialmente ad un'estensione nelle regioni dell'Italia centrale e ad un sostanziale incremento in quelle del Sud. I dati relativi alla percentuale di inadeguati e di donne inviate in colposcopia erano in linea con quelli degli anni precedenti (entrambi attorno al 3%, anche se ancora vi era chi inviava in colposcopia ben 1 caso ogni 3!). Il VPP per CIN2+ di donne con diagnosi citologica almeno di ASCUS rimaneva stabile attorno al 15%; in altre parole erano necessarie poco meno di 7 colposcopie per trovare una lesione importante. I programmi che inviavano in colposcopia per altre ragioni (ad esempio dopo inadeguati ripetuti) avevano un PPV per CIN2 bassissimo (>0,3%) indicando chiaramente come l'invio in colposcopia non fosse necessario.

Dal 2004 si registra anche un nuovo indicatore cioè la percentuale di donne che invitate a ripetere la citologia. La media si assestava attorno al 6%, ma vi erano programmi che superavano il 20%. Di fatto tali programmi non erano assestati su una tempistica di richiamo annuale invece che triennale anche se le linee guida nazionali erano chiare a tal riguardo. Mentre l'indicazione al controllo colposcopico, specialmente per lesione citologica di alto grado, era seguito dalla popolazione in circa il 90% quello a ripetere la citologia per altre cause era molto più basso di poco superiore al 50%.

I dati relativi ai trattamenti si basavano oramai su un numero consistente di colposcopie (quasi 17.000 con un numero di prelievi biotipici di poco più della metà). I risultati dell'istologia erano circa il 50% di negativi/inflammazioni, ¼ del totale di CIN1, meno di 1/10 di CIN2 e di CIN3 e pochi carcinomi invasivi solo 48, lo 0,5%. Per la prima volta si aveva anche il dato scorporato degli adenocarcinomi in situ (37 osservazioni pari allo 0,4% dei prelievi biotipici). Quest'ultima diagnosi continua ad essere posta solo in alcuni centri sulla citologia nonostante si tratti di un'entità prevista dal Sistema Bethesda 2001. Le conizzazioni per CIN1 erano sempre meno (14, ma persistevano isolati -4- casi di isterectomie. Il trattamento dell'adenocarcinoma in situ prevedeva un numero quasi uguale di conizzazione e di isterectomie (13,5% contro 15%).

I dati relativi al 2005 e quelli del 2006 rimangono sostanzialmente sulla stessa linea. Si sono raggiunti livelli di screening di poco inferiori al 70% con una popolazione di oltre 11.350.000 donne. Le regioni dell'Italia centrale sono attualmente le più virtuose e il tanto vituperato Sud (anche la Puglia, ASL di Bari, ha iniziato) ha raggiunto il Nord Italia (proprio perchè di fatto sono poche le realtà in Lom-

bardia e manca tutta la Liguria). I risultati dei vari indicatori sono stabili. L'adozione quasi unanime del sistema Bethesda 2001, sia pure in parte modificato dal GISCi, non ha creato problemi in Italia ed il VPP per CIN2+ è rimasto sostanzialmente invariato. L'introduzione di nuovi programmi ha confermato la percentuale degli adenocarcinomi in situ (41 casi nel 2005 e 22 nel 2006) e ha mostrato un lieve incremento delle forme infiltranti (76 nel 2005 e 52 nel 2006). Le conizzazioni per CIN1 sono lievemente aumentate nel 2006 (1,3%) rispetto al 2005 (0,6%) mentre sono praticamente scomparse le isterectomie nel 2006 (4 casi pari allo 0,1%). Si spera sempre che tali interventi demolitivi siano in realtà stati fatti per altri motivi concomitanti. Anche il dato delle isterectomie per adenocarcinoma in situ è più che raddoppiato in un anno (dal 15,6% al 33,9% dal 2004 al 2005) mentre è tornato a calare (23,9%) nel 2006.

Infine nel 2006 scompaiono praticamente i trattamenti distruttivi sia per lesioni di scarsa importanza (CIN1) che per CIN2; vi sono solo 3 casi di CIN3 trattati con Diatermocoagulazione profonda.

E' certamente confortante che a fronte dell'aumento dei programmi di screening in Italia si sia avuta una sostanziale stabilità di indicatori di qualità come la percentuale di citologici inadeguati ed il VPP per CIN2+. E' necessario che i buoni livelli di qualità raggiunti dai programmi già attivi si confermino in quelli di nuova attivazione. Probabilmente vi è ancora da lavorare sui trattamenti e sulle indicazioni alla ripetizione della citologia. Si è notato un atteggiamento un po' troppo prudenziale non giustificato dalla qualità generale degli screening in Italia. E che lo screening funzioni anche nei riguardi della diminuzione dell'incidenza dei carcinomi infiltranti è confermato da recenti pubblicazioni che dimostrano, come in aree in cui siano attivati alcuni dei primi programmi organizzati in Italia, si sia verificata una riduzione dell'incidenza dei tumori squamosi invasivi della cervice uterina. Lo studio "impatto" già attivo per il carcinoma della mammella verificherà la consistenza di tali dati su tutto il territorio nazionale.

Uno studio caso/controllo in via di pubblicazione sullo screening di Trento ha dimostrato inoltre una riduzione dell'incidenza anche per le forme ghiandolari, dato quest'ultimo non sempre confermato nella letteratura mondiale (8).

Solo in dicembre 2006 sono uscite le nuove linee guida sugli screening da parte del Centro per il Controllo delle Malattie (CCM)(9) e a distanza di meno di due anni si sente già la necessità di emendarle. Sono infatti apparsi i risultati degli studi Olandesi, Svedesi e i primi dati Inglesi con l'applicazione di nuove tecnologie per gli screening. La citologia in strato sottile, ma soprattutto la possibilità di usare il test HPV come screening primario, stanno stravolgendo credenze oramai ben radicate (il pap test è rimasto praticamente invariato per oltre 60 anni!).

Si prospettano nuovi scenari ed è verosimile che tra pochi anni la citologia (il classico Pap Test) non sarà più il test di prima scelta, ma potrà semmai essere il test di verifica, assieme ad altri test in via di sviluppo come la determinazione della proteina P16, per i casi positivi al test virale. L'Italia, con le esperienze pilota, che stanno nascendo in più regioni, sullo screening HPV della popolazione di più di 35 anni e con i risultati oramai pubblicati dello studio Nuove Tecnologie per lo screening del CervicoCarcinoma (NTCC)(10-12) sta dimostrando che tutto questo mondo è in evoluzione. E tutto questo subirà notevoli modifiche tra una quindicina d'anni, quando arriveranno all'età di screening le coorti di ragazze che da quest'anno saranno vaccinate contro l'HPV almeno 16 e 18. La naturale riduzione della patologia in queste ultime renderà sempre più difficile il riconoscimento di lesioni già oggi abbastanza rare nelle nostre Regioni. Il dato oggi riferito di 3.500 nuovi casi anno e di 1.700 morti per carcinoma invasivo della cervice (dati a mio parere sovrastimati) si ridurrà drasticamente. Tutto questo porterà certamente alla riduzione dell'infezione da HPV e di conseguenza anche alla riduzione di altre neoplasie maligne indotte dal medesimo virus e che interessano anche gli individui di sesso maschile. Le prospettive attuali sono rosee e, al momento, non vi è ragione per non credere al successo della vaccinazione.

BIBLIOGRAFIA

1. Commissione Oncologica Nazionale: Proposte operative in tema di prevenzione secondaria del cervicocarcinoma uterino. In Linee Guida elaborate dalla Commissione oncologica nazionale, in applicazione di quanto previsto dal Piano Sanitario Nazionale per il triennio 1994-96, relativo all'azione programmata "Prevenzione e cura delle malattie oncologiche", concernenti l'organizzazione della prevenzione e dell'assistenza in oncologia. Supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale n.127 del 1°giugno 1996
2. Ronco G, Zappa M, Naldoni C, et al. Indicatori e Standard per la valutazione di processo dei programmi di screening del cancro del collo dell'utero. Manuale operativo. *Epid Prev* 1999; 23(80), suppl 1
3. Survey dei Programmi di screening organizzato in Italia. www.gisci.it/documenti/survey
4. Rapporto Osservatorio Nazionale Screening. www.osservatorionazionale screening.it/ons/publicazioni/rapporti_ons.htm
5. The Council of the European Union. Council recommendation of 2 December on cancer screening. *Off J Eur Union* 2003; 878: 34-8
6. Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano. Provvedimento 8 marzo 2001. Accordo tra il Ministro della sanità e le Regioni e Province autonome di Trento e Bolzano sulle linee-guida concernenti la prevenzione, la diagnostica e l'assistenza in oncologia. *Gazzetta Ufficiale*, 2.5.2001
7. Ronco G, Pilutti S, Patriarca S, et al. Impact of the introduction of organised screening for cervical cancer in Turin, Italy: cancer incidence by screening history 1992-98. *Br J Cancer* 2005; 93: 376-8
8. Crocetti E, Battisti L, Betta A, et al. The cytological screening turned out effective also for adenocarcinoma: a population-based case-control study in Trento, Italy. *European Journal of Cancer Prevention* 2007; 16: 564-67
9. Screening oncologici. Raccomandazioni per la pianificazione e l'esecuzione degli screening di popolazione per la prevenzione del cancro della mammella, del cancro della cervice uterina e del cancro del colon retto. Ministero della Salute-Direzione generale della prevenzione, Roma 2006
10. Ronco G, Segnan N, Giorgi-Rossi P et al. Human Papillomavirus testing and liquid-based cytology: results at recruitment from the New Technologies for Cervical Cancer randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 765-74
11. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F et al. 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: 547-55
12. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, et al. Results at Recruitment From a Randomized Controlled Trial Comparing Human Papillomavirus Testing Alone With Conventional Cytology as the Primary Cervical Cancer Screening Test. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 492-501.