

Prevenzione del carcinoma del collo dell'utero: da Papanicolaou ad oggi

Fausto Boselli

Ginecologia Oncologica Preventiva
Dipartimento Integrato Materno Infantile
Sezione Ginecologia e Ostetricia
Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia

Il carcinoma squamoso della cervice nei Paesi Occidentali rappresenta il 2% circa delle neoplasie femminili; è la terza neoplasia ginecologica, dopo il carcinoma dell'endometrio e dell'ovaio, e rappresenta l'80% dei tumori del collo dell'utero. Negli ultimi 30 anni, grazie all'introduzione dei programmi di screening per la prevenzione delle neoplasie cervicali e alle migliorate condizioni socio-economiche, incidenza e mortalità sono nettamente diminuite. Nei Paesi del Terzo Mondo, dove le condizioni igienico-sanitarie sono precarie e i programmi di screening non vengono attuati, l'incidenza di questa neoplasia è molto più elevata; si stima che le donne Africane abbiano un'incidenza più che raddoppiata rispetto alle Occidentali. In realtà in alcuni Paesi Occidentali, come la Gran Bretagna, negli ultimi anni si è registrato un aumento nell'incidenza del carcinoma squamoso, soprattutto in donne giovani, probabilmente in relazione a cambiamenti nelle abitudini sessuali. In Italia l'incidenza di carcinoma squamoso è di circa 8 casi/100.000.

L'infezione da Human Papilloma Virus (HPV) è causa necessaria, anche se non sufficiente, per lo sviluppo del cancro del collo dell'utero.

HPV DNA è stato evidenziato nel 99,8% dei tumori del collo dell'utero.

L'associazione è forte soprattutto con alcuni virotipi, HPV 16 e 18, ovvero quelli dotati di maggiore potere oncogeno. In molti casi l'infezione virale determina inizialmente la comparsa di lesioni intraepiteliali (CIN) che, nel tempo, possono assumere i caratteri della neoplasia invasiva. Grande rilievo, nella patogenesi del carcinoma squamoso, riveste anche la vita sessuale della paziente: l'elevato numero di partners e la precoce età del primo rapporto, sono condizioni associate ad aumentato rischio di neoplasia. La promiscuità sessuale infatti aumenta l'esposizione a infezioni virali coinvolte nella patogenesi della neoplasia.

Dal punto di vista clinico il carcinoma cervicale può rimanere per lungo tempo asintomatico: in genere i sintomi sono tardivi e spesso compaiono quando la malattia è già avanzata. Il sintomo più comunemente riferito dalle pazienti è la perdita ematica genitale atipica, soprattutto post-coitale. Quando la neoplasia coinvolge strutture dell'apparato urinario: possono comparire ematuria, stranguria, disuria; se vi è interessamento rettale può comparire tenesmo e dolore pelvico. Il coinvolgimento linfonodale può essere associato ad adenopatie inguinali e presenza di edemi declivi. La diffusione metastatica a distanza può essere caratterizzata da epatomegalia, dispnea, algie osteo-articolari.

La diagnosi precoce del carcinoma squamoso della portio si basa sull'esecuzione di Pap-test e colposcopia con biopsia mirata. Nei casi di carcinoma francamente invasivo la semplice osservazione del collo dopo applicazione dello speculum può dare molte indicazioni. Dal punto di vista macroscopico la neoplasia si può presentare come una lesione vegetante, a volte occupante gran parte della vagina, sanguinante, con presenza di aree necrotiche e molto friabili; in altri casi si tratta di una lesione nodulare, a crescita endofitica, talvolta caratterizzata da ulcerazioni sanguinanti. Esistono però forme di carcinoma invasivo dove l'aspetto della portio è del tutto normale. Le forme microinvasive non sono praticamente mai individuabili con la sola visita ginecologica. Comunque, in tutti i casi, anche per quelli macroscopicamente evidenti, deve essere eseguito il prelievo biotico: infatti soltanto la valutazione istologica permette di differenziare un carcinoma squamoso da altre lesioni cervicali e, soprattutto, di definirne le caratteristiche di invasività e il grado. Nella stadiazione del carcinoma della portio l'esame istologico risulta quindi uno step irrinunciabile .

Screening per il cervicocarcinoma

Per "screening" del cervico-carcinoma si intende l'attuazione di un ben definito programma rivolto a formulare una diagnosi "preclinica" del carcinoma cervicale o meglio scoprirne i precursori e cioè le displasie cervicali di vario grado. Lo **screening programmato**, inteso come tale, rientra nei programmi di medicina pubblica e per questo occorre valutarne i costi ed i benefici ed è in tale ottica, di "**costi/benefici**", che dobbiamo vedere al meglio inserite le varie metodiche idonee alla sua attuazione ed i loro percorsi.

Quindi il nostro obiettivo è evitare che la donna sviluppi una "neoplasia cervicale invasiva". Questa neoplasia ha la sua massima incidenza intorno ai 45-50 anni. La prevalenza è variabile da nazione a nazione, ma è circa del 7-8/100.000.

Prevenirla significa evitare alla paziente interventi chirurgici molto invasivi quali l'isterectomia allargata ed annessiectomia o l'impiego di terapia radiante e comunque significa diminuire il numero di decessi per tumore, nella donna. Si calcola che circa ogni anno in Europa muoiono 13.000 donne per questa malattia.

L'obiettivo ideale dello "screening" è smascherare le lesioni preinvasive e cioè **le displasie**. Queste ultime vengono suddivise in "lieve", "media" e "grave" o meglio in CIN 1, CIN 2, CIN 3 (CIN = neoplasia cervicale intraepiteliale). Infine, ancora più recentemente in SIL di basso ed alto grado (SIL = lesione squamosa intraepiteliale).

Il grande vantaggio di diagnosticare in una donna una SIL di alto grado è quello di poter trattare questa lesione in maniera conservativa, ed in molti casi, ambulatoriamente, conservando tutte le funzioni, in particolare quella riproduttiva. Ciò è molto importante se si pensa che queste pazienti hanno, nella maggior parte, una età inferiore ai 30 anni.

Il primo obiettivo è definire la popolazione bersaglio a cui rivolgere lo screening: questa normalmente viene individuata nella fascia di età compresa tra i 25 ed i 65 anni. L'esame idoneo a screenare questa popolazione, con un costo contenuto e con una buona affidabilità è l'esame citologico cervicale o "**Pap-test**" o esame di primo livello.

Tutte le donne della popolazione bersaglio dovrebbero fare il Pap-test in quanto convocate attraverso l'elenco anagrafico. E' dimostrato che se ciò avvenisse ridurremmo i casi di neoplasia cervicale di almeno il 90%. In uno screening programmato il Pap-test dovrebbe essere eseguito ogni tre anni.

Se una paziente risulterà "positiva" al **Pap-test** e cioè se verrà diagnosticata citologicamente una lesione squamosa di basso od alto grado o peggio ancora la presenza di cellule neoplastiche, verrà sottoposta all'esame di "secondo livello" e cioè la **colposcopia**.

Il colposcopista può individuare "quadri normali" o "quadri anormali". Sui quadri anormali, in cui si sospetta vi possa essere una displasia o una neoplasia cervicale verrà eseguita la **biopsia mirata**. E' questa l'ultima tappa del "**percorso diagnostico**" con la quale si deve confermare la diagnosi definitiva. Eventualmente a questa seguirà un "**percorso terapeutico**". L'attuazione di questo percorso sembra dunque molto agevole e privo di difficoltà, in realtà esistono problemi a vari livelli. Il primo problema è quello che non tutte le donne si presentano per sottoporsi al Pap-test. Il secondo problema consiste nella possibilità che si possono avere, con l'esame citologico, dei "falsi negativi" e cioè che il Pap-test non riesce ad individuare le lesioni displastiche presenti sulla cervice.

E' da tutti ammesso che un certo numero di falsi negativi citologici sia inevitabile in corso di screening.

Esame citologico cervicovaginale

Il Pap-test o test di *Papanicolaou*, dal nome del suo inventore, che introdusse tale metodica nel 1949, è l'esame di "primo livello" per la diagnosi precoce della neoplasia cervicale. Il preparato citologico viene allestito "strisciando" su un vetrino porta-oggetti il materiale prelevato dalla cervice ed immediatamente fissato con fissativi spray. Il prelievo è un momento fondamentale dell'esame e deve essere eseguito nel modo seguente: con una spatola tipo Ayre, in legno o in materiale plastico, opportunamente sagomata, si esegue il primo prelievo, quello esocervicale, ruotando di 360° la spatola sulla cervice uterina; il secondo prelievo è ottenuto introducendo e ruotando uno spazzolino (brush) nel canale cervicale.

I due prelievi vengono strisciati su un unico vetrino, poi "fissato"; sullo stesso verrà scritto il nome e cognome della paziente, sarà poi inviato per la colorazione, che avverrà secondo la *metodica di Papanicolaou*. Questa prevede diversi passaggi e l'impiego di coloranti quali l'ematossilina di Harris, l'orange G6 e l'EA 50. Il vetrino viene infine ricoperto con un copri-oggetto e con balsamo ed è quindi pronto per la lettura al microscopio ottico. Il lettore-citologo potrà individuare le cellule cervicali squamose superficiali, intermedie, parabasali e basali, in numero diverso, in base all'età della paziente, ed ai giorni del ciclo, e le cellule cilindriche endocervicali. I criteri morfologici consentiranno di porre la diagnosi citologica definitiva.