



Il Manuale di Clinica Pratica

Titolo Il PAP test
Data 19 febbraio 2006 alle 12:41:00
Autore R.Rossi

Ressa:

Non vedo proprio cosa ci sia da dire sull'utilità del PAP test, è stato, se non sbaglio, il primo esame proposto per uno screening oncologico

Rossi

Lo striscio cervicale o Pap-test è stato messo a punto negli anni 50 da George Papanicolaou ma, incredibilmente, la sua efficacia non è mai stata provata da trials clinici randomizzati e controllati; comunque sia, sembra difficile da mettere in discussione.

Esistono infatti studi epidemiologici e studi caso-controllo che hanno dimostrato che, dopo la sua introduzione, l'incidenza di neoplasie invasive della cervice uterina è drasticamente diminuita, di circa il 50-70%.

Approfondiamo, però, l'analisi dei dati: uno studio inglese [1] ha calcolato che ogni 10.000 donne screenate in 20 anni (dal 1976 al 1996), poco più di 1500 avevano un pap-test anormale; di queste circa 800 necessitarono di ulteriori accertamenti e un quarto di esse mostravano anomalie dello striscio persistenti per 2 o più anni. Gli autori di questo studio stimano che entro il 2011 circa 80 di queste donne avrebbero sviluppato, senza screening, un cancro e che 25 sarebbero morte a causa della malattia. Lo screening evita 10 di questi decessi.

In altre parole queste cifre significano che bisogna screenare 1000 donne per 35 anni per evitare un decesso.

Ressa:

Onestamente mi aspettavo che il test fosse molto più utile !

Rossi:

Bisogna tener conto che ciò dipende dalla bassa frequenza del carcinoma cervicale invasivo e che questo è dovuto, in larga parte, alla diffusione dello screening che svela precocemente le lesioni pre-invasive e non ne permette l'ulteriore evoluzione.

Si può calcolare che un medico di MG veda, mediamente, 2-3 casi di forme invasive in tutta la sua carriera e forse anche meno. Nella mia esperienza di oltre 24 anni di MG non ricordo alcun caso di carcinoma cervicale invasivo.

Ressa:

Io solo uno!

Rossi:

Secondo una stima recente il programma di screening messo a punto in tutto il Regno Unito salverebbe circa 5000 vite ogni anno [2].

Ressa:

Mi sembra un dato contrastante col precedente...

Rossi:

In effetti i due dati sembrano contraddirsi però si tratta di stime teoriche fatte da gruppi di studio diversi. Il secondo studio citato per esempio è giunto a queste conclusioni analizzando il trend della mortalità da cancro della cervice in Inghilterra prima del 1988, quando fu iniziato il programma di screening. Così facendo gli studiosi hanno calcolato che senza lo screening ci sarebbero stati circa 6000 decessi all'anno ed hanno ipotizzato che lo screening prevenga l'80% di questi decessi. Si tratta quindi di un modello teorico di proiezioni la cui validità deve essere confermata, come fa notare un editoriale che accompagna lo studio, ammettendo che c'è abbastanza incertezza sull'argomento. Direi che si tratta di dispute tra esperti che spesso lasciano il tempo che trovano, anche perché dopo qualche tempo viene pubblicato un nuovo studio che dice il contrario.

Per non passare per i soliti contestatori penso sia meglio andare avanti.

Ressa:

Sono d'accordo. Vediamo allora quali sono i fattori di rischio per questo tipo di cancro

Rossi:

I fattori di rischio del carcinoma della cervice uterina maggiormente invocati sono la promiscuità sessuale e il fumo. In questi ultimi anni ha acquistato sempre più importanza l'infezione da papillomavirus (HPV) e uno studio prospettico di popolazione conferma che l'infezione da HPV precede lo sviluppo di cancro della cervice uterina [3]. Molti casi di infezione da HPV sono transitori, ma se l'infezione persiste, specialmente con lo stesso tipo virale, aumenta in maniera significativa il rischio che si sviluppi una lesione di alto grado. Quindi la presenza persistente dell'HPV è un buon predittore sia nelle giovani che nelle donne più anziane di possibile sviluppo di cancro cervicale. Nello stesso studio sono state esaminate donne di età compresa tra i 20 e i 29 anni, con un follow-up di due anni per scoprire la comparsa di anomalie citologiche cervicali. Si trovarono 40 ASCUS (atypical squamous cells of undetermined significance), 165 Low-SIL (Low-grade squamous intraepithelial lesion) e 165 High-SIL. Paragonate alle donne che erano HPV negative al momento dell'arruolamento, quelle positive avevano un rischio triplo di sviluppare cellule atipiche, una low-SIL o una High-SIL. Addirittura le donne che erano positive ad un secondo esame avevano un rischio aumentato in maniera



esagerata sia per Low-SIL che per High-SIL.

Il rischio di sviluppare anomalie citologiche era più elevato se il ceppo HPV era lo stesso in entrambi gli esami.

Ressa:

Quale ripercussione pratica è scaturita da questi dati?

Rossi:

Questa associazione viene ritenuta così importante che recentemente il test al DNA per il papillomavirus umano (HPV-DNA test) è stato approvato dalla FDA americana come esame da usare in aggiunta alla citologia cervicale per lo screening.

Il National Institutes of Health, il National Cancer Institute, l'American Society of Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP) e l'American Cancer Society hanno elaborato un consenso [4] basato sia sulla revisione della letteratura sia sull'opinione di esperti e sui risultati non pubblicati di studi in corso sugli screening oncologici.

Secondo il consenso il test al DNA per l'HPV dovrebbe essere associato alla citologia cervicale per le donne di 30 o più anni.

Se i risultati sono negativi per l'HPV e per la citologia cervicale lo screening non dovrebbe essere ripetuto prima di 3 anni. Se la citologia è negativa ma il test per l'HPV mostra una positività per i tipi di papillomavirus ad alto rischio, le pazienti hanno un rischio relativamente basso di andare incontro ad una neoplasia cervicale; in questi casi la colposcopia non dovrebbe essere effettuata routinariamente bensì si dovrebbero ripetere, a distanza di 6-12 mesi, sia l'HPV-DNA test che la citologia cervicale.

Se i risultati di entrambi i test sono anormali si dovrebbe invece eseguire una colposcopia senza indugio.

Queste raccomandazioni dovrebbero assistere i medici ad ottimizzare l'uso dell'HPV-DNA test, minimizzando accertamenti e trattamenti non necessari [4].

Ressa:

D'accordo ma da che età va consigliata l'effettuazione del PAP test?

Rossi:

Le linee guida dell'American Cancer Society raccomandano di iniziare lo screening entro 3 anni dall'inizio dei rapporti sessuali, ma comunque non più tardi dei 21 anni. Se i risultati del pap-test sono normali lo screening dovrebbe avere una periodicità annuale (o biennale se si usano pap-test liquid-based vale a dire a strato sottile). Dopo i 30 anni e se ci sono 3 consecutivi pap-test normali, lo screening può essere ripetuto ogni 2 o 3 anni.

Ressa:

E quando cessare i controlli?

Rossi:

Le donne di 70 anni o più anziane in cui gli ultimi 3 test sono normali e che negli ultimi 10 anni non hanno avuto risultati anomali possono scegliere di non proseguire oltre con lo screening.

Ressa:

Casi particolari?

Rossi:

Dopo isterectomia totale lo screening non è necessario, a meno che l'intervento non sia stato eseguito per trattare una neoplasia o una stato precanceroso. Però le donne che sono state isterectomizzate senza asportazione della cervice uterina dovrebbero continuare lo screening almeno fino ai 70 anni.

Per quanto riguarda l'esecuzione dell'HPV-test, in alternativa al pap-test, la USPSTF nota che non ci sono ancora studi disponibili, anche se è probabile che effettivamente il test abbia un ruolo importante nello screening come suggerito da alcune linee guida [5].

Ressa:

Dicci qualcosa sulla classificazione dei risultati del PAP test

Rossi:

Generalmente questi vengono riportati seguendo due classificazioni.

La prima si basa sul grado di displasia cervicale (CIN : Cervical Intraepithelial Neoplasia). Si distinguono tre gradi: CIN I, CIN II, CIN III.

Mentre lesioni CIN I generalmente regrediscono, le altre tendono a progredire per cui devono essere trattate.

La seconda classificazione prevede due tipi di alterazioni patologiche: lesioni lievi (LG-SIL: Low Grade Squamous Intraepithelial Lesion) e lesioni gravi (HG-SIL: High Grade Squamous Intraepithelial Lesion). Le CIN I corrispondono generalmente alle LG-SIL, le CIN II e CIN III alle HG-SIL.

Se le lesioni non sono inquadrabili con certezza si parla di lesioni atipiche (ASCUS: Atypical Squamous Cells of Indetermined Significance).

Nelle lesioni lievi si può prevedere un controllo a breve (di solito 6 mesi) oppure una colposcopia con biospia.

L'atteggiamento attendistico nelle LG-SIL è giustificato dal fatto che spesso queste lesioni regrediscono, specialmente se negative per HPV [6].

Nelle lesioni gravi è opportuno avviare subito la paziente alla colposcopia con biopsia.

Ressa:

Per favore, arriviamo alle conclusioni per il clinico pratico.



Rossi:

- 1) le donne dovrebbero iniziare lo screening attorno ai 20 anni
- 2) dopo 3 pap-test negativi si possono prevedere intervalli di 3 anni per i controlli
- 3) se il test mostra lesioni lievi (CIN I o LG-SIL) si può ricontrollare dopo 6 mesi o richiedere una colposcopia con biopsia
- 4) se vi sono lesioni gravi (CIN II-III o HG-SIL) va richiesta subito una colposcopia con biopsia
- 5) se il quadro è tale per cui non è possibile determinarne la natura flogistica o displastica (ASCUS) è opportuno un controllo dopo 6 mesi
- 6) non c'è ragione di continuare lo screening dopo i 65 anni a meno che non vi siano ragioni di ritenere che il rischio di carcinoma cervicale sia elevato.

BIBLIOGRAFIA

1. Raffle A. BMJ 2003;326:901-904.
2. Pet J et al. Lancet 2004; 364:249-256
3. BMJ 2002; 325: 572-578
4. Wright TC et al. Obstet Gynecol 2004;103:304-309
5. <http://www.ahrq.gov/clinic/3rduspstf/cervcan/cervcanrr.htm>
6. Moscicki A-B et al. Lancet 2004; 364:1678-83