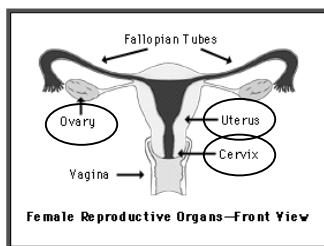
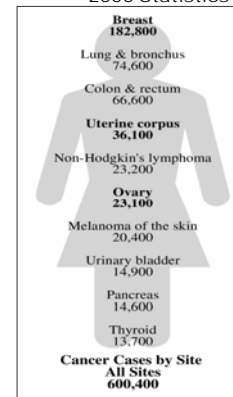


## Screening in oncologica ginecologia



## American Cancer Society Female Cancers 2000 Statistics



American Cancer Society

## Prevenzione

**PRIMARIA:** prevenzione dell'insorgenza della malattia

**SECONDARIA:** interventi diretti ad arrestare la progressione o le recidive della malattia

**TERZIARIA:** adozione di misure atte a minimizzare le conseguenze della malattia

## Prevenzione primaria

- riduzione della morbosità e della mortalità per cancro attraverso individuazione ed eliminazione delle cause che provocano tumori
- educazione sanitaria della popolazione e sensibilizzazione dei medici di primo livello

- Stili di vita
- Abitudini alimentari
- Corretta informazione

## Prevenzione secondaria



- identificazione dei gruppi di popolazione a rischio
- riconoscimento e trattamento delle lesioni neoplastiche
- diagnosi del maggior numero di neoplasie in fase preclinica e precoce

**Diagnosi precoce**  
diagnosi di un tumore in fase iniziale

aumento della sopravvivenza  
riduzione della mortalità

**Diagnosi preclinica**

- più precoce della diagnosi precoce stessa ( PAP test, Mammografia )
- individua la malattia al suo esordio

## Tappe di evoluzione della neoplasia

Inizio biologico

Fase non invasiva

Lesione preneoplastica  
alterazione di un tessuto o di un organo ancora non definibile come neoplasia ma con probabilità di evolvere in cancro se non riconosciuta e trattata

Fase invasiva

Fase invasiva localizzata

Fase invasiva loco-regionale

Fase invasiva a distanza

Morte

Screening  
efficace

## Carcinoma della cervice

### Rilevanza clinico sanitaria in Italia

**Incidenza** 3700 nuovi casi/anno  
3.6% dei tumori femminili

**Mortalità** 1700 decessi/anno  
2.7% delle morti per tumore nelle donne

## Carcinoma della cervice

**PREVENZIONE PRIMARIA**



**Eliminazione dei fattori di rischio**

## Carcinoma della Cervice Uterina

Fattori di rischio

1. precoce attività sessuale
2. elevato numero di partners sessuali
3. multiparità
4. prima gravidanza e parto in età precoce
5. fumo di tabacco
6. infezioni da HPV ( 16, 18,31, 33)

Il principale fattore di rischio per il carcinoma della cervice uterina



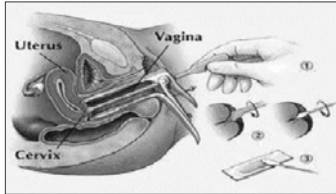
## Carcinoma della cervice

**Prevenzione secondaria**

Secondo l'American Cancer Society (ACS), ogni donna dovrebbe iniziare ad eseguire un pap test annuale dall'età di 18 anni o dopo l'inizio dell'attività sessuale. Dopo tre pap test consecutivi negativi, lo screening può essere effettuato meno frequentemente a discrezione del medico curante. Non è previsto un limite superiore di età a cui interrompere lo screening

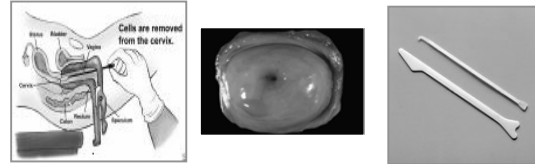
## La citologia cervico-vaginale (PAP-TEST)

esame di I livello per la diagnosi preclinica e precoce del carcinoma della cervice



primo PAP- test  
in coincidenza dell'inizio dei rapporti sessuali e non oltre il 25° anno di età.

## Tecnica di esecuzione



- introduzione di speculum in vagina
- prelievo all'esterno dell'utero con spatola di Ayre
- prelievo all'interno del canale cervicale con cytobrush
- materiale strisciato su vetrino e fissato
- colorazione di Papanicolau
- osservazione al microscopio ottico

Test di facile esecuzione !!!



## Classificazione del Pap-test (sec. Papanicolau)

- **Classe I:** striscio chiaramente benigno (normale).
- **Classe II:** striscio con minime anomalie cellulari (infiammatorie).
- **Classe III:** striscio con anomalie cellulari (atipie), ma non neoplasia;
- **Classe IV:** striscio "molto probabilmente" riferibile a neoplasia;
- **Classe V:** striscio francamente maligno e quindi positivo per cancro.

### Classificazione sec. Bethesda (1989)

- Normale
- Normale con alterazioni reattive
- S.I.L. di basso grado: Lesione Intraepitelliale Squamosa comprendente CIN 1 (displasia lieve) + HPV;
- S.I.L. di alto grado: Lesione Intraepitelliale Squamosa comprendente CIN 2 (displasia media) e CIN 3 (displasia grave e carcinoma in situ);
- Carcinoma squamoso;
- Adenocarcinoma;
- A.S.C.U.S.: cellule squamose atipiche di significato indeterminato;
- A.G.U.S.: cellule ghiandolari atipiche di significato indeterminato.

## Colposcopia

Esame di II° livello

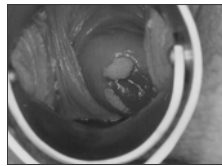


osservazione del collo dell'utero mediante uno strumento ottico (il colposcopio) a vari ingrandimenti dopo applicazione di sostanze reagenti (ac. acetico e liquido di Lugol) che colorano in modo differente le aree atipiche cervicali

## Colposcopia

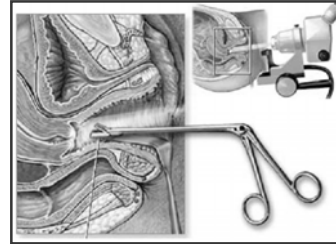


- indirizza per il prelievo bioptico
- diagnosi di lesioni benigne
- infezioni da HPV
- diagnosi di neoplasie intraepiteliali di vulva e vagina



## Biopsia cervicale sotto guida colposcopica

effettuato con pinza che permette di prelevare piccoli frammenti di tessuti delle aree atipiche del collo dell'utero



## Carcinoma dell'endometrio

### Rilevanza clinico-sanitaria

**Incidenza :** 5400 nuovi casi /anno  
5.3% dei tumori femminili

**Mortalità :** 1600 decessi/anno  
4.3% delle morti per tumore nelle donne

**Probabilità di ammalarsi :** 1 su 67 (1.5%)

## TWO PATHOGENETIC TYPES OF ENDOMETRIAL CARCINOMA

Bokhman JV, Gynecol Oncol 1983

### Tipo I

- Estrogeno-dipendente
- Insorgenza su endometrio iperplastico
- Incidenza max età 50-65 anni
- ≈80% neoplasie endometriali
- Istotipo: ca endometrioide
- Alta/moderata differenziazione (82.3% G1 e G2)
- Invasione superficiale miometrio
- Alta responsività ai prog. (69.4%)
- Alta responsività ai prog. (80.2%)

Prognosi favorevole

### Tipo II

- Estrogeno-indipendente
- Insorgenza su endometrio atrofico
- Incidenza max età > 70 anni
- ≈20% neoplasie endometriali
- Istotipo: ca a cellule chiare, ca sieroso papillifero, ca squamoso
- Scarsa differenziazione (62.5% G3)
- Invasione profonda miometrio (65.7%)
- Bassa responsività ai prog. (42.5%)
- Cattiva prognosi (58.8% sopravvivenza a 5 anni)
- Alta % di metastasi ai linfonodi pelvici (27.8%)

## STERIODI SESSUALI ED ENDOMETRIO

### ESTROGENI

- Potenziamento sintesi DNA con ↑attività mitotica
- Aumento n° recettori nucleari per E<sub>2</sub>
- Riduzione attività E<sub>2</sub>-deidrogenasi e isocitrico-deidrogenasi
- Attivazione oncogeni c-myc, c-fos, c-jun
- Stimolazione e rilascio di EGF, TGF- $\alpha$ , IGFs, VEGF
- "Promoters" proliferazione cellule endometriali

### PROGESTERONE

- Soppressione sintesi DNA
- Riduzione n° recettori nucleari E<sub>2</sub>
- Potenziamento attività 17 $\beta$ -OHSD
- Induzione sintesi IGF-binding protein → ↓ IGF biodisponibile
- Soppressione in vitro dell'espressione estrogeno-indotta del VEGF in cellule di "Repressors" proliferazione cellule endometriali

## CA ENDOMETRIALE FATTORI DI RISCHIO

- Età
- Fattori riproduttivi e mestruali
  - Età menarca
  - Parità
  - Età della menopausa
- Pregresse iperplasie
- Obesità
- Diabete
- Ipertensione
- Fumo
- HT non bilanciate

## Carcinoma dell'endometrio

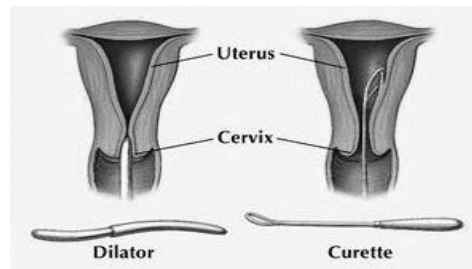
Raccomandazioni per il SSN

Efficacia dello screening  $\Rightarrow$  Non accertata  
 Al momento non esiste alcuna evidenza scientifica di efficacia dello screening condotto con uno o più dei test disponibili

### Test disponibili

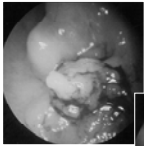
- Citologia/Istologia endometriale per aspirazione
- Ecografia transvaginale
- Ecoflussimetria Doppler transvaginale
- Isteroscopia

## Raschiamento diagnostico

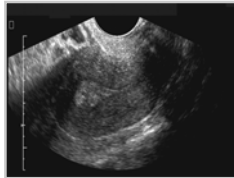
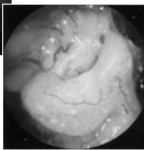


During a D&C, a dilator is inserted in the cervix to widen the opening. A curette is inserted to remove cells from the lining of the uterus.

## Iperplasia endometriale



Istroscoopia



Ecografia TV

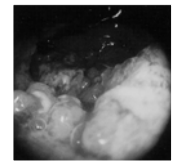
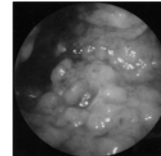
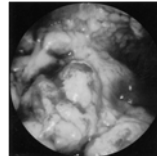
Lesione preneoplastica !!!

23% rischio di progressione in carcinoma quando l'iperplasia non è trattata

Kurman 1985

## Adenocarcinoma endometriale

### Istroscoopia



L'uso della pillola anticoncezionale in età fertile è considerato un fattore preventivo protettivo

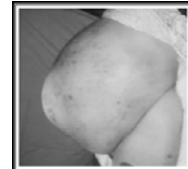
L'uso della terapia ormonale sostitutiva in menopausa non aumenta il rischio di sviluppare la malattia se la terapia è bilanciata: estrogeni + progestinici

Pazienti a maggiore rischio sono quelle affette da carcinoma della mammella in terapia con Tamoxifene

## Carcinoma dell'ovaio

- ❖ seconda neoplasia ginecologica più frequente
- ❖ elevato tasso di mortalità
- ❖ in Italia l'incidenza è di 14/100000 donne all'anno
- ❖ 70% delle donne hanno neoplasia in fase avanzata

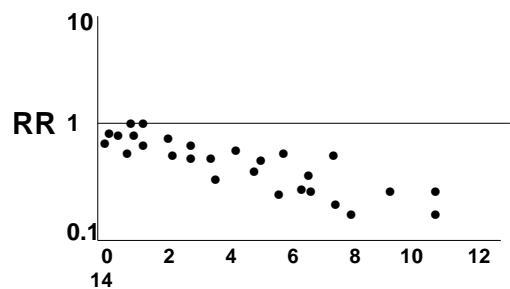
- aumento volume addome
- ascite



### CA OVARICO FATTORI DI RISCHIO

- Età
- Familiarità
- Fattori riproduttivi e mestruali
- Gonadotropine
- Alimentazione (grassi, latte, caffè)

### Fattori di rischio ovarico: contraccettivi orali



Schlesselman JJ, Contraception 1989

### Gonadotropine esogene e rischio ovarico

**Gonadotropin-induced gene regulation in human granulosa cells obtained from IVF patients: modulation of genes coding for growth factors and their receptors and genes involved in cancer and other diseases**

Rimon E - Int J Oncol 2004

**Overexpression of Follicle-Stimulating Hormone Receptor Activates Oncogenic Pathways in Preneoplastic Ovarian Surface Epithelial Cells**

JUNG-HYE CHOI et al – J Clin Endocr Metabol 2005

### Carcinoma dell'ovaio: Screening e Prevenzione Incidence rates of Ovarian cancer by geographical area

Area	100.000 casi all'anno
<b>North America</b>	<b>16</b>
Central America	4
South America	6
Northern Africa	3
Southern Africa	4
Western Africa	3
<b>Northern Europe</b>	<b>19</b>
<b>Southern Europe</b>	<b>11</b>
<b>Western Europe</b>	<b>18</b>
<b>Eastern Europe</b>	<b>14</b>
Former Soviet Union	10
Southern Asia	3
Eastern Asia: China	5
Eastern Asia: Japan	6
Australia/New Zealand	1

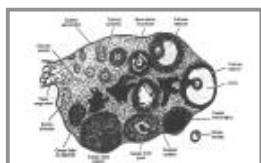


### Carcinoma dell'ovaio

visita ginecologica

ecografia pelvica

dosaggio di CA125



Fattori di rischio

- > nulliparità o scarsa parità
- > infertilità
- > familiarità

### Screening delle neoplasie ovariche

Fattori di rischio

età

familiarità

Ca125 ↑

BRCA 1 +

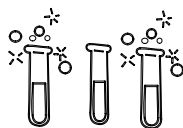
Ecografia TV Color-Doppler

HE4

### Ca125: livelli sierici elevati

#### Fisiologia

- gravidanza



#### Patologie benigne

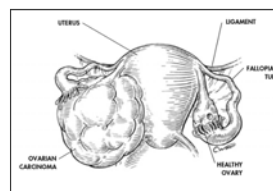
- endometriosi, adenomiosi
- PID, peritonite
- pancreatite, pat. epatiche

#### Patologie maligne

- tumori ovarici e tubarici
- neoplasie mammarie
- tumori endometriali
- neoplasie epatiche, pancreatiche ed intestinali

### Ca125 e neoplasie ovariche maligne

	Ca125 < 35 U/ml
Stadio I	50 %
Stadio II	90 %
Stadio III	90 %



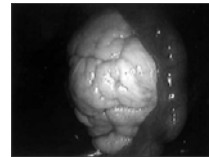
	Stadio I	sensibilità
Ca125		50 %
ETV		56 %
Ca125 + ETV		90 %

### Markers delle neoplasie ovariche maligne

	epiteliali	stromali	germinali
Ca125	+ + +	+ +	-
Ca 19.9	+ + mucinosi	-	-
CEA	+ + mucinosi	-	-
αFP	-	-	+ +
hCG	-	-	+ +
Inibine	+ mucinosi	+ + +	-

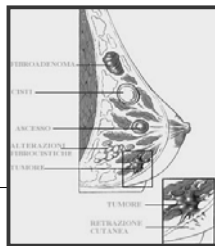
In età fertile la scoperta di :

- cisti ovariche asintomatiche
- con diametro inferiore ai 5 mm
- senza segni ecografici sospetti di malignità
- CA125 nella norma



ripetizione di controllo clinico ed ecografico a distanza di 3-6 mesi

### Carcinoma della mammella

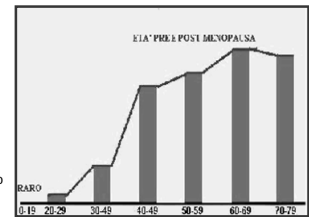


La neoplasia maligna più frequente,  
la seconda causa di morte nella donna

Ogni 15 minuti in 5 donne è diagnosticato un carcinoma della mammella

### Carcinoma della mammella

*Epidemiologia*



● INCIDENZA 300 mila nuovi casi/anno

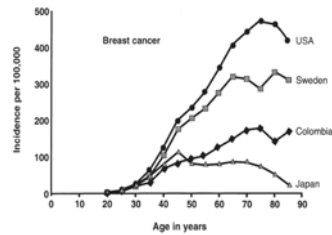
● MORTALITÀ 120 mila decessi/anno

● FREQUENZA 3/100 mila donne/anno di età < 30 anni  
150/100 mila donne/anno di età tra 50-60 anni  
450/100 mila donne/anno di età >80 anni

N.B. Negli ultimi 2 anni si è notata una riduzione della mortalità del 9%,  
ma allo stesso tempo un aumento nel numero dei casi del 16% ciò  
è da attribuire al miglioramento delle tecniche diagnostiche

## Ca mammella Dati epidemiologici

- Tumore maligno più comune nel sesso femminile
- Prima causa di morte per tumore nella donna
- Incidenza che aumenta con l'aumento dell'età
- Mortalità costante



Hulka BS et al – Maturitas 20

## Ca mammella Dati epidemiologici

24.3% dei tumori  
(1995-1997)

17.8% decessi per tumore



↓ Incidenza da Nord-Sud

Paci et al  
Epidemiol Prev 2004

## Risk factors for breast cancer

RR > 4	RR 2-4	RR < 2
Advanced age	One first-degree affected relative (mother, sister)	Endogenous estrogens (nulliparity, first pregnancy after 30 years old)
BRCA1-BRCA2 genetic mutation	Atypical ductal or lobular hyperplasia	Alcohol intake
Two first-degree affected relatives (mother, sister)	Breast exposure to high radiation doses	Lifestyle (smoking, physical activity)
> 75% of dense breast at mammography	High bone density	HRT

Biglia E et al  
Endocrine-Related Cancer  
2004

## Mammografia

- **Attendibilità diagnostica dell' 80%**  
(per carcinomi del diametro > 1 cm ancora non palpabili)  
L'attendibilità diagnostica cresce al 90% se viene eseguita in concomitanza anche un Ecografia mammaria
- **Non cancerogena per la cute:** dose di radiazione cutanea somministrata pari a 0,3 – 0,4 cGy
- **Quadri di malignità rilevati:** masse radiate, a margini irregolari (stellati), distorsione della struttura trabecolare e fibrosi mammaria, presenza di microcalcificazioni

## HRT e rischio mammario RACCOMANDAZIONI

- Attenta valutazione dei fattori di rischio
- Rischio aumentato per terapie condotte per 5 anni
- Rischio non aumentato con solo estrogeno orale in isterectomizzate
- Solo ECE per via orale determinano una tendenza alla riduzione del rischio nelle donne in sovrappeso
- Rischio aumentato con progestinici androgenici
- Progesterone micronizzato per via orale non sembra causare un incremento del rischio, per lo meno nel medio periodo
- Quando si aggiunga il progesterone naturale i rischi per il seno sono probabilmente molto bassi sul breve-medio periodo (3-4 anni di trattamento) qualunque sia la preparazione estrogenica impiegata, ed anche sul più lungo periodo quando si impieghino gli ECE

## Geni e rischio di carcinoma della mammella

- *BRCA 1 e BRCA2* (diverse mutazioni associate)

### altri geni

- p53 (Sindrome di Li-Fraumeni)
- pTEN (Sindrome di Cowden)
- STK11/LKB1 (Sindrome di Peutz-Jeghers)

## Ricerca delle mutazioni geniche di *BRCA1* e *BRCA2*

- ❖ Popolazione generale = 0.1 – 0.2 %
- ❖ Carcinoma della mammella = 3 – 5 %
- ❖ Carcinoma della mammella <40 anni = 10 %
- ❖ Storia familiare di Ca mammario ed ovarico = 50%
- ❖ Carcinoma della mammella bilaterale
- ❖ Carcinoma della mammella maschile

Portatrici di mutazione *BRCA1* hanno un rischio di Ca mammario tra il 50-85% e tra il 20-40% durante la vita.

Portatrici di mutazione *BRCA2* hanno un rischio non modificato di Ca mammario, ma aumentato di Ca ovarico del 10-20% durante la vita.

## Esami per una corretta prevenzione

### ❖ visita senologica

indicata per tutte le donne a partire dai 30 anni di età

### ❖ autopalpazione del seno

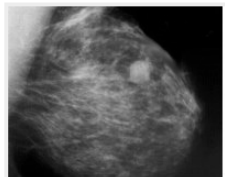
eseguita periodicamente



## Esami per una corretta prevenzione

### ❖ Mammografia

indicata in tutte le donne a partire dai 40 anni di età



### ❖ Ecografia mammaria

indicata nelle donne di età inferiore ai 40 anni e nelle donne dai 40 ai 50 anni come esame complementare alla mammografia

## Screening della popolazione

- ❖ >50 anni
  - Mammografia annuale
  - Esame clinico annuale
- ❖ 40-50 anni
  - Controverso
- ❖ <35 anni
  - No screening (esclusa la presenza di familiarità)