



„Consolidarea rețelei naționale de furnizori de îngrijiri primare de sănătate pentru îmbunătățirea stării de sănătate a populației, copii și adulți (inclusiv populație vulnerabilă)”

GHID DE PREVENȚIE PENTRU MEDICUL DE FAMILIE



INTERVENȚIILE PREVENTIVE INTEGRATE ADRESATE RISCURILOR PRIORITARE LA ADULT RISCU DE CANCER

Pentru mai multe detalii: <https://www.eeagrants.ro>, <https://proiect-pdp1.insp.gov.ro/>

Lucrăm împreună pentru o Europă sănătoasă!

Programul „Provocări în sănătatea publică la nivel european” finanțat prin Mecanismul Financiar al Spațiului Economic European (SEE) 2014-2021

Operator de Program - Ministerul Sănătății, Promotorul Proiectului - Institutul Național de Sănătate Publică

Programul „Provocări în Sănătatea Publică la nivel European”

Proiectul PDP 1 „Consolidarea rețelei naționale de furnizori de îngrijiri primare de sănătate pentru îmbunătățirea stării de sănătate a populației, copii și adulți (inclusiv populație vulnerabilă)”

Ghid de prevenție pentru medicul de familie

Intervenții preventive integrate adresate riscurilor prioritare la adult - riscul de cancer

Proiectul

Ghidul a fost realizat în cadrul proiectului:

„Consolidarea rețelei naționale de furnizori de îngrijiri primare de sănătate pentru îmbunătățirea stării de sănătate a populației, copiii și adulți (inclusiv populație vulnerabilă)”

–

Programul „Provocări în sănătatea publică la nivel european”

Promotor

Institutul Național de Sănătate Publică

Dr. Leonte Anastasievici 1-3, 050463, București

www.insp.gov.ro

Parteneri

Institutul Național pentru Sănătatea Mamei și Copilului „Alessandrescu-Rusescu”

Bulevardul Lacul Tei 120, 20382, București

<https://www.insmc.ro/>

Disclaimer

Material bazat pe revizuirea și actualizarea

Ghidului “Abordarea integrată a riscului pentru bolile netransmisibile asociate stilului de viață. Riscul cardiometabolic. Cancerul”

parte din COLECȚIA: GHIDURI DE PREVENȚIE volumele 1-4, elaborate în anul 2016 de către CNSMF, INSP și ALIAT, în cadrul Proiectului RO19.04 „Intervenții la mai multe niveluri pentru prevenția bolilor netransmisibile (BNT) asociate stilului de viață în România”, finanțat de Mecanismul Financiar Norvegian 2009-2014.

Disclaimer

Profesioniștii din domeniul sănătății primare sunt încurajați să ia în considerare recomandările acestui ghid atunci când iau decizii clinice în domeniul prevenției. Prezentele recomandări nu înlocuiesc judecata clinică și responsabilitatea profesioniștilor din domeniul sanitar de a lua decizii adecvate circumstanțelor fiecărui pacient, în consultare cu pacientul și/sau tutorele sau îngrijitorul lor.

Autori:

Dr. Mihaela BUCURENCI

Au colaborat:

Şef Lucrări Dr. Mihaela Daniela BALTĂ

Dr. Cristina Cornelia ISAR

Dr. Marius MĂRGINEAN

Conf. Univ. Dr. Andrea Elena NECULAU

Dr. Cătălina PANAITESCU

PHD Mihai Alexandru VĂCARU

Tehnoredactare: Raflo Florin Radu.

Print: Tipografia București

ISBN 978-606-610292-6

Material realizat în cadrul proiectului PDP 1 „Consolidarea rețelei naționale de furnizori de îngrijiri primare de sănătate pentru îmbunătățirea stării de sănătate a populației, copii și adulți (inclusiv populație vulnerabilă)” finanțat prin Mecanismul Financiar SEE 2014-2021, în cadrul Programului „Provocări în Sănătatea Publică la nivel European”.

Ianuarie 2023, București

Conținutul acestui material nu reprezintă în mod necesar poziția oficială a Granturilor SEE 2014-2021. Întreaga răspundere asupra corectitudinii și coerenței informațiilor prezentate revine inițiatorilor.

Pentru informații oficiale privind granturile SEE accesați

<https://www.eeagrants.ro/> și <http://www.ro-sanatate.ms.ro/index.php/ro/>

CUPRINS

	pag
1. ACRONIME ȘI PRESCURTĂRI.....	3
2. CONTEXT, IMPORTANTA PROBLEMEI.....	4
3. OBIECTIVELE GHIDULUI.....	6
4. CONSIDERAȚII ETIOPATOGENICE.....	7
4.1. Carcinogeneza.....	7
4.2. Factori de risc și rolul lor în carcinogeneză.....	8
5. PREVENȚIA ÎN CANCER – CONCEPTE ȘI ABORDĂRI.....	12
5.1. Prevenție primară	12
5.2. Prevenție secundară	13
5.2.1.Screening.....	13
5.2.2.Diagnosticul în stadii timpurii	15
6. SUMARUL RECOMANDĂRILOR	17
7. RECOMANDĂRI GENERALE DE REDUCERE A RISCULUI DE CANCER PRIN PREVENȚIE PRIMARĂ	19
7.1. Comportamente și stil de viață	19
7.2. Codul European Împotriva Cancerului	21
8.RECOMANDĂRIDEINTERVENȚIESPECIFICĂ–STRATIFICAREARISCULUI.....	23
9. RECOMANDĂRI DE INTERVENȚIE SPECIFICĂ - RISCUL DE CANCER COLORECTAL	25
9.1. Fundamente epidemiologice.....	25
9.2. Prevenția primară în cancerul colorectal	27
9.3. Screeningul cancerului colorectal.....	27
9.4. Intervenții preventive adresate categoriilor cu risc înalt de cancer colorectal	30
10. RECOMANDĂRI DE INTERVENȚIE SPECIFICĂ - RISCUL DE CANCER DE COL UTERIN.....	32
10.1. Fundamente epidemiologice.....	32
10.2 Strategii de reducere a riscului de cancer de col uterin	34
10.3.Prevenția primară a cancerului de col uterin	36
10.4. Screeningul cancerului de col uterin	38

11. RECOMANDĂRI DE INTERVENȚIE SPECIFICĂ - RISCUL DE CANCER MAMAR	43
11.1. Fundamente epidemiologice	43
11.2. Stratificarea riscului în populație	48
11.3 Screeningul cancerului mamar în populația cu risc normal	49
11.4. Măsuri de reducere a stadiului la diagnostic	52
11.5. Intervenții preventive pentru populația cu risc înalt de cancer mamar	53
12. INTERVENȚII DE PROMOVARE A DIAGNOSTICULUI TIMPURIU IN CANCER	54
13. IMPLEMENTAREA INTERVENȚIILOR ADRESATE RISCULUI DE CANCER ÎN PRACTICA MEDICULUI DE FAMILIE	59
13.1. Algoritm de intervenție pentru prevenția cancerului în cabinetul medicului de familie	59
13.2. Strategii de implementare a intervențiilor adresate riscului de cancer în medicina de familie	59
14. BIBLIOGRAFIE	64
15. ANEXE	70

1. PRESCURTĂRI ȘI ACRONIME

AAFP	American Academy of Family Physicians
BPN	Frotiu cito-vaginal Babeș Papanicolau
CCR	Cancer Colorectal
CDC	Centers For Disease Control and Prevention
cfDNA	cell free DNA
DALY	Disability Adjusted Life Years
EPIC	European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition
ER	Estrogen Receptor
FIT	Fecal Immunochemical Test
HER2	Human Epidermal growth factor Receptor 2
HHV8	Human Herpes Virus 8
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HPV	Human Papilloma Virus
HTLV	Human T-lymphotropic virus 1
H.Pylori	Helicobacter Pylori
IARC	International Agency for Research on Cancer
ICD10	International Classification of Diseases, 10th Revision
IMC	Indice de Masa Corporală
IGF-1	Insulin-Like Growth Factor 1
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OMS	Organizația Mondială a Sănătății
OR	Odds Ratio (Rata Șanselor)
PAF	Population Attributable Fraction (Frațiunea Atribuibilă în Populație)
PFA	Polipoza Familiala Adenomatoasă
PNCC	Planul Național de Combatere a Cancerului
PNS	Program Național de Screening
PNSCCU	Programul Național de Screening al Cancerul de Col Uterin
RR	Risc Relativ
SEGE	Societatea Europeană de Gastro-Enterologie
THOF	Testarea Hemoragiilor Oculte în Fecale
USPSTF	United States Preventive Services Task Force
VPP	Valoare Predictivă Pozitivă

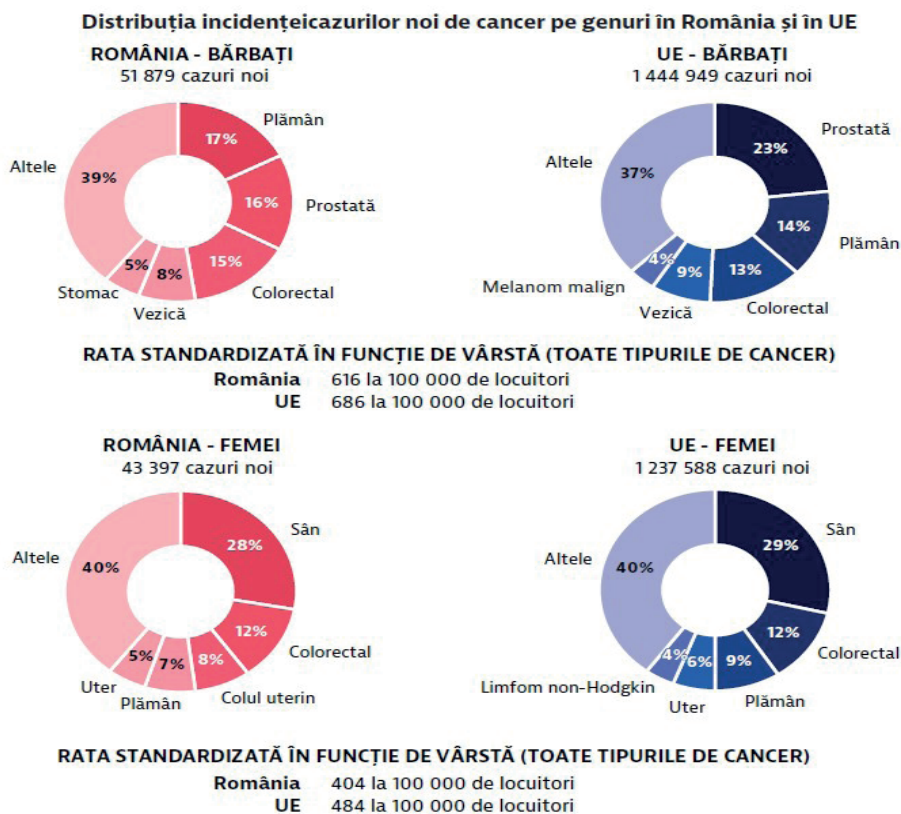
2. CONTEXT. IMPORTANȚA PROBLEMEI

În anul 2020 OMS a lansat un raport manifest privind cancerul: „*WHO report on cancer: setting priorities, investing wisely and providing care for all*” (**Raportul OMS asupra cancerului: stabilirea priorităților, investire înțeleaptă și asistență pentru toți**). Raportul scoate în evidență necesitatea imperioasă ca toate statele lumii să se angajeze în mod programatic în lupta împotriva cancerului, anticipând că până în 2040 numărul cazurilor noi de cancer la nivel mondial se va dubla. În 2018, au existat 18,1 milioane diagnostice noi de cancer și 9,6 milioane de decese prin această boală. Cea mai mare creștere este anticipată în țările cu venituri mici și mijlocii, unde se vor înregistra două treimi din cazurile noi la nivel mondial. Cancerul este cauza a aproximativ 30% din totalul deceselor premature prin boli netransmisibile la adulții cu vârsta între 30-69 de ani. Cel mai frecvent diagnosticat cancer la nivel mondial este cancerul pulmonar (11,6% din toate cazurile), urmat de cancerul mamar (11,6%) și colorectal (10,2%). Cancerul pulmonar este prima cauză de deces prin cancer (18,4% din total decese), urmat de cancerul colorectal (9,2%) și de cancerul stomacului (8,2%).(1,2)

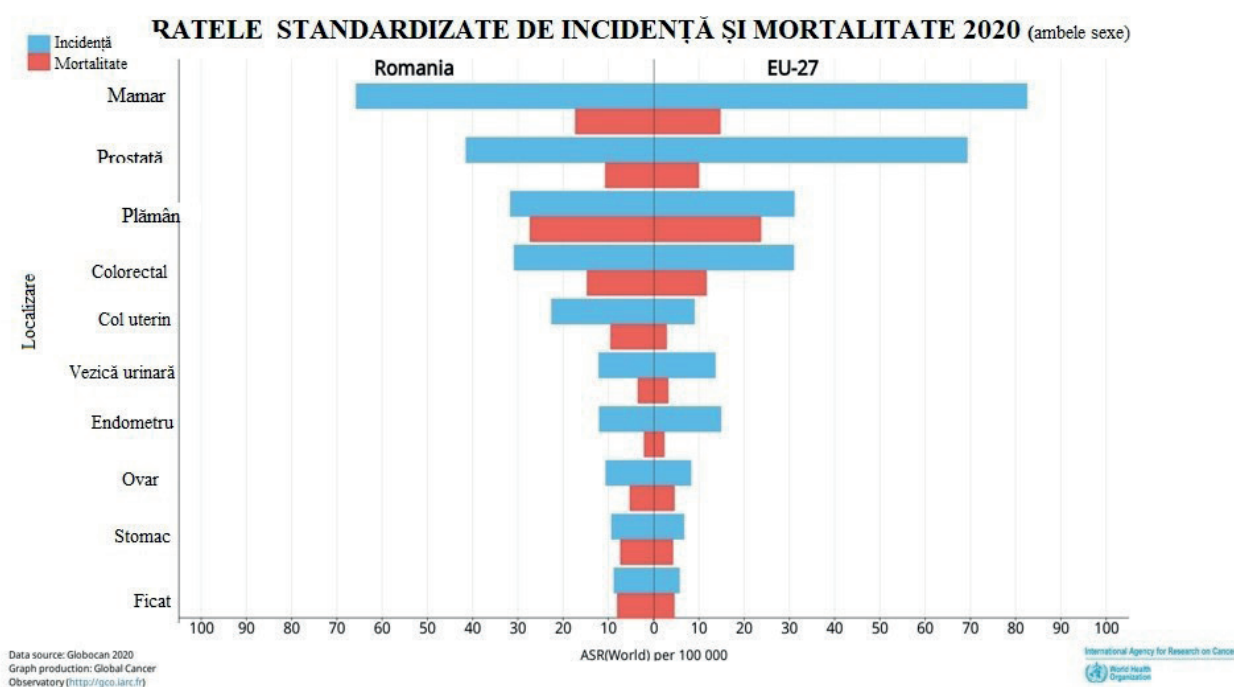
La nivelul Uniunii Europene, în anul 2020 s-a înregistrat o incidență a cancerului (toate localizările) de 569/100000 locuitori, în timp ce în România incidența înregistrată a fost de 491/100000 locuitori (pentru un număr estimat de 95000 de cazuri noi), mai scăzută față de media UE. În ceea ce privește mortalitatea, aceasta a fost de 247/100000 locuitori la nivelul UE și de 264/100000 locuitori în România, mai mare față de media europeană. **Conform statisticilor GLOBOCAN 2020, pentru populația României, riscul de a dezvolta un cancer înainte de vârsta de 75 de ani este de 32,1% pentru bărbați și 22,8% pentru femei.** Riscul de deces prin cancer înainte de vârsta de 75 de ani în țara noastră este de 19,4% pentru bărbați și 10,5 % pentru femei. În țările Europei de Vest riscul de îmbolnăvire prin cancer înainte de 75 ani este calculat la 34,9% pentru bărbați și 27,9% pentru femei, iar cel de deces este la 13,0% la bărbați și 8,8% la femei. (1,2,3)

Aceste tendințe pot fi explicate pe de o parte prin ratele de diagnostic mai mari la nivelul UE în paralel cu o supraviețuire mai bună față de țara noastră. În ceea ce privește distribuția cazurilor noi pe localizări și pe sexe, există de asemenea diferențe semnificative între tipologia cancerului în țara noastră comparativ cu situația în Uniunea Europeană. (Figura 1)

Figura 1.



Astfel primele cinci localizări ca frecvență în România la bărbați sunt dominate de cancerul pulmonar, urmat de cancerul de prostată, colorectal, vezică și stomac. În Uniunea Europeană, cel mai frecvent cancer la bărbați este cel de prostată, urmat de cancerul pulmonar, cel colorectal, cancerul de vezică și melanomul malign, diferențe ce pot fi interpretate atât prin prisma speranței de viață dar și a ponderii factorilor de risc, în principal fumatul. Tendințele privind supraviețuirea sunt de asemenea diferite: în timp ce, în România, mortalitatea prin cancer a scăzut cu 1% în rândul bărbaților și a crescut cu 1% în rândul femeilor în perioada 2011-2019, în UE ea a scăzut cu 10 % în rândul bărbaților și cu 5% în rândul femeilor. Diferența dintre rata de mortalitate prin cancer între România și media UE a crescut de la - 1% la 7% în cursul ultimului deceniu, ca urmare a progresului modest înregistrat în România. Această situație este legată în special de ratele mai ridicate ale mortalității în rândul persoanelor cu vârste cuprinse între 15 și 64 de ani, care în 2019 au atins cote dramatice în rândul bărbaților, fiind cu 64% mai mare decât media UE.(3,4) În ceea ce privește ratele specifice de incidență și mortalitate pe localizări, deși tendințele generale sunt aceleași pentru toate localizările tumorale se constată totuși un raport extrem de nefavorabil de incidență la mortalitate pentru cancerul de col uterin și colorectal în România față de media UE, diferență datorată în cea mai mare măsură lipsei de acoperire a populației la risc din țara noastră prin programe de screening funcționale pentru aceste doua cancere. (Figura 2)



O stratificare după criteriile socioeconomice a demonstrat diferențe de șanse între categoriile de populație, nu numai din perspectiva gradientului Est-Vest care separă România de statele cu venituri mai mari din vestul Europei, ci și în interiorul țării, unde ratele mortalității prin cancer, sunt mai mari în zonele rurale și în regiunile mai puțin dezvoltate ale țării, precum și în rândul populației cu nivel de educație scăzut. (3,4)

În martie 2022 au avut loc o serie de dezbateri publice privind Strategia Națională de Sănătate 2022-2030. Strategia conține obiective pentru controlul cancerului care includ prevenția primară, screeningul, accesul la servicii de diagnostic, tratament, reabilitare și îngrijiri paliative, îmbunătățirea infrastructurii și sporirea calității asistenței medicale. În plus, a fost prezentat spre adoptare Planul Național de Combatere a Cancerului pentru perioada 2022-2027, plan bazat pe cei patru piloni ai Planului European de Combatere a Cancerului (Comisia Europeană, 2021). (5,6) Pentru perioada de programare 2021-2027 a UE, România a propus un program specific, Programul Sănătate 2021-2027, care alocă aproximativ 400 de milioane EUR pentru prevenție, depistare timpurie și screening, diagnostic și tratament, infrastructură de cercetare, formarea specialiștilor și elaborarea de standarde și protocoale de practică în domeniul cancerului, aspecte care neîndoielnic se vor răsfrânge și asupra posibilităților de intervenție privind riscul de cancer în asistența primară.

3. OBIECTIVELE GHIDULUI

- Ghidul oferă cadrul conceptual și instrumental pentru punerea în practică a celor mai noi strategii mondiale de combatere integrată a bolilor netransmisibile majore cu etiologie multifactorială, prin adresarea sistematică și concomitentă a factorilor de risc comuni afecțiunilor prioritare ca povară asupra societății și sistemului de sănătate (în primul rând boli cardiovasculare și cancer) în cadrul unor consultații preventive structurate în asistența primară.
- În același timp este valorizat maximal potențialul de contribuție al asistenței primare în controlul cancerului - factor cheie pentru asigurarea acoperirii populației și a accesului universal la intervențiile preventive. Nu în ultimul rând, sunt oferite actualizări de ultimă oră ale dovezilor și recomandărilor pentru prevenția cancerului, din partea unor organisme prestigioase cum sunt: **IARC (Agenția Internațională de Cercetare a Cancerului)**, **Grupul de experți pentru Cancer al Comisiei Europene**; **USPSTF (Grupul de Lucru pentru Servicii Preventive al Statelor Unite)**, **Institutul Național de Cancer al SUA**, etc.

Obiectivele pe care ni le propunem prin acest Ghid sunt de a oferi medicului de familie:

- o perspectivă modernă și cuprinzătoare asupra fenomenului oncologic la nivel de individ, familii și societate
- noțiuni și instrumente pentru adresarea sistematică a riscului de cancer **în mod integrat cu celelalte boli netransmisibile majore prin măsuri de prevenție primară vizând** factorii de risc comuni modificabili
- recomandări și repere de intervenție bazate pe dovezi pentru scăderea riscului de deces prin cancer în populația deservită prin screening/ depistare precoce
- elementele ajutoare pentru identificarea și adresarea adecvată a riscului înalt în populația deservită

Ce aduce nou ediția revizuită și actualizată a acestui Ghid? În demersul nostru de a aduce la zi și îmbogăți volumul dedicat prevenției cancerului la nivelul cabinetului de medicina familiei am avut în vedere o serie de elemente precum schimbările în epidemiologia cancerului cu impact asupra politicilor de sănătate publică; ghiduri, studii, cercetări și rapoarte ulterioare anului 2016 care aduc noutăți în prevenția primară și în politicile de screening al cancerului dar și inițiativele în derulare la nivel național din ultimii ani care vizează modelarea viitoarelor programe naționale de screening pentru cancerul colorectal, cervical și mamar în România conform recomandărilor europene actuale. Nu în ultimul rând, documentăm cele mai noi concepte în strategiile de combatere și control al cancerului- care vizează din ce în ce mai mult tranziția de la abordarea populațională spre cea stratificată pe categorii de risc, precum și o schimbare importantă de paradigma prin extinderea conceptului de prevenție cu intervențiile de „diagnostic precoce”, veriga cheie dintre preventiv și curativ, într-un continuum al intervențiilor de combatere și control al cancerului. Totodată sunt incorporate noi dovezi și schimbări în recomandările privind prevenția primară – triada obezitate –dieta inadecvată – inactivitate fizică – ajungând propulsorul principal al morbidității și mortalității prin cancer în țările dezvoltate. De asemenea sunt prezentate noile abordări în metodologia și designul programelor de screening consacrate: cervical, mamar, colorectal -precum și inițiativele actuale la nivel național privind prevenția acestor cancere; dar și perspectivele consistente de extindere a screeningului organizat pentru noi localizări: plămân, prostată. Nu în ultimul rând este prezentat contextul actual al eforturilor de combatere a cancerului la nivel național și European cu oportunitățile de dezvoltare a serviciilor preventive pe care le deschid noile politici de sănătate: Legea nr. 293/2022 pentru Prevenirea și Combaterea Cancerului (pentru Planul Național de Combatere a Cancerului) și planul european de combatere a cancerului Europe's Beating Cancer Plan (5,6).

4. CONSIDERAȚII ETIOPATOGENICE

4.1. CARCINOGENEZA

4.1.1. Definiții

Cancerul este un termen generic pentru un grup larg de afecțiuni care pot afecta orice țesut sau organ al corpului, afecțiuni caracterizate prin proliferare celulară necontrolată care duce la apariția de tumori. Proliferarea poate fi limitată la țesutul de origine – benignă sau poate penetra țesuturile vecine și propaga la distanță (metastaze) – proliferare malignă. Cancerul este o maladie genetică a celulelor somatice cauzată de apariția unor mutații multiple în genele care controlează: proliferarea celulară, ciclul mitotic, repararea ADN, apoptoza. *Cancerul ia naștere întotdeauna dintr-o singură celulă.* Procesul de transformare a celulei normale în celulă tumorală se numește **carcinogeneză** și are loc în mai multe etape care în mod tipic presupun tranziția de la leziuni precursore (*preneoplazice*) la tumori maligne:

- **inițierea** - o celulă sub acțiunea unor agenți chimici, fizici, biologici, prezintă o alterare ireversibilă a materialului genetic rezultând o mutație somatică, perpetuată și amplificată ulterior. Celula „inițiată” are potențialul de a dezvolta o clonă de celule neoplazice;
- **promoția** - apariția unei sau a mai multor celule neoplazice (capabile de creștere autonomă). Etapa de promoție este reprezentată de totalitatea condițiilor și situațiilor care favorizează sau forțează proliferarea celulei „inițiate”;
- **progresia** - ultimul stadiu al cancerogenezei, care se desfășoară până la moartea gazdei sau la eradicarea cu succes a bolii (tratament).

Transformările tisulare caracteristice în carcinogeneză sunt *inițial reversibile* și produse sub acțiunea unor stimuli (etapa preneoplazică): *hiperplazie/hipertrofie* (creștere anormală a numărului /dimensiunii celulelor); *metaplazia* (înlocuirea unui tip de celule mature cu un alt tip de celule mature); *displazia* (înlocuirea celulelor mature cu celule imature).

Cu apariția *neoplaziei* (proliferare celulară rapidă, necontrolată și întâmplătoare, fără nici un beneficiu pentru organism) transformarea devine *irreversibilă și autonomă*, acesta este momentul propriu-zis de apariție a cancerului invaziv. Întreaga istorie naturală a cancerului se desfășoară de la apariția primei celule maligne, până când numărul lor atinge cca 10^{12} , cantitate care reprezintă limita letală a creșterii (7,8).

Aceste modificări sunt rezultanta interacțiunii între fondul genetic al individului și factori externi (*agenții carcinogeni*) care induc sau promovează mutații genetice.

Vârsta este un alt factor important, atât prin acumularea riscului de-a lungul vieții (*expunerea de durată* la acțiunea carcinogenelor), cât și *intrinsec* datorită erorilor de replicare și de corecție a modificărilor ADN care se asociază cu înaintarea în vârstă. Mutațiile genetice sunt în majoritatea cazurilor dobândite ca urmare a expunerii la carcinogeni. Există și mutații moștenite care determină predispoziția genetică pentru apariția cancerului (7,8)

4.1.2 Agenții carcinogeni

Agenții carcinogeni sunt substanțe chimice (din tutun, alcool, alimente, medicamente și produse de uz personal, poluanți din apă și din aer; din expunerea profesională la produși chimici, etc.), agenți fizici (radiația UV solară și artificială, raze X, radio-izotopi, fisiunea nucleară) sau agenți infecțioși (HPV, virusul Epstein-Barr, virusul Hepatitei B și C, HIV, Herpes simplex, HTLV, unii paraziți tropicali, *Helicobacter pylori*); dar și aspecte care țin de perturbări fiziologice cum este alterarea ritmului circadian determinată de lucrul în ture de noapte, clasificată în 2019 ca probabil carcinogenică (Grup 2A)(9). Agenția Internațională de Cercetare a Cancerului (IARC) deține și actualizează în permanență o bază de date a carcinogenelor umane și clasifică agenții evaluați în funcție de nivelul dovezilor privind asocierea acestora cu apariția cancerului.

Din 1971 au fost evaluați peste 1000 de agenți care sunt clasificați astfel (9,10):

- **carcinogenici - grup 1** - există dovezi concludente că determină cancer la oameni (122 agenți);
- **probabil carcinogenici - grup 2 A** - dovezi puternice că pot determina cancer la animale, prin mecanisme extrapolabile la oameni (93 agenți);
- **posibil carcinogenici - grup 2 B** - dovezi adecvate că pot determina cancer la animale, dar nu există dovezi concludente privind extrapolarea la om (319 agenți);
- **neclasificabili - grup 3** – dovezi suficiente și puternice că nu pot determina cancer la animale și dovezi concludente privind extrapolarea la om (501 agenți)

Majoritatea agenților enumerați anterior se încadrează în categoria carcinogenelor certe (grup 1).

Nu toate persoanele sunt la fel de susceptibile la acțiunea carcinogenelor, secvențele care declanșează și determină parcursul de transformare celulară care duce la cancer fiind sub o multitudine de influențe și condiții care trebuie îndeplinite simultan. De aceea agenții carcinogeni se suprapun în mai mare măsură cu noțiunea de *factori de risc* decât cu cea de agenți etiologici.

4.2. FACTORI DE RISC ȘI ROLUL LOR ÎN CARCINOGENEZĂ

- Conform estimărilor IARC (1,2,9,10) circa 40-50% dintre cancere ar putea fi prevenite dacă actualele cunoștințe privind factorii de risc și intervenția lor în carcinogeneză ar fi transpuse în strategii eficiente de sănătate publică. Beneficiile prevenției sunt demonstrate de succesele înregistrate în domeniul ca reglementarea tutunului, vaccinarea împotriva virusurilor oncogenice, reducerea expunerii la carcinogenele ocupaționale și de mediu. Provocarea majoră rezidă însă în promovarea schimbării la nivelul comportamentului individual, care este asociat în prezent cu excesul de risc pentru majoritatea cancerelor. Arsenalul medicinei preventive dispune de strategii adresate atât **factorilor modificabili** (care sunt în centrul măsurilor de prevenție primară) cât și a celor **nemodificabili** (printr-o gamă largă de măsuri care includ screeningurile, chemo/prevenția, diagnosticul precoce)

Factori de risc modificabili sunt:

- a. Fumatul;
- b. Alcoolul;
- c. Excesul ponderal;
- d. Inactivitatea fizică;
- e. Alimentația nesănătoasă;
- f. Infecții.

Factorii de risc nemodificabili sunt:

- a. Ereditatea;
- b. Vârsta;
- c. Sexul (biologic).

4.2.1. Factori de risc modificabili

- **Fumatul**

Tutunul, indiferent de forma de utilizare, este considerat cel mai important factor de risc pentru cancer, fiindu-i atribuite cca. 20% din decesele prin cancer la nivel mondial și aproximativ 70% din decesele prin cancer pulmonar. Fumatul contribuie la apariția a cel puțin 14 cancere, la nivel de: căi respiratorii superioare și inferioare, întreg tractul gastro-intestinal, ficat, vezică urinară, col uterin, rinichi, leucemie, ovare.

Fumatul acționează asupra ADN-ului afectând gene cu rol cheie în protecția față de cancer. Țigările conțin agenți chimici care afectează ADN-ul cum sunt: benzen, poloniu-210, benzopirene și nitrozamine. Alți agenți potențiază acțiunea carcinogenilor (de ex. crom) în timp ce alții interferă cu căile de reparare a ADN-ului alterat (de ex. arsenic și nichel).(1,2,7,10)

Țigările electronice

În America de Nord și Europa, și din ce în ce mai mult în restul lumii, țigările electronice, cunoscute și sub denumirea de *țigarete electronice, e-vaporizatoare sau sisteme electronice de livrare a nicotinei* au devenit foarte populare, în special printre tineri. Impactul lor pe termen lung este încă necunoscut și este, pe bună dreptate, subiectul unor dezbateri considerabile. Există tot mai multe dovezi că țigările electronice sunt asociate cu rezultate adverse asupra sănătății pulmonare și cardiovasculare. Utilizarea țigărilor electronice a fost atribuită izbucnirii unor afecțiuni pulmonare în SUA, care au dus la peste 2.800 de spitalizări și 68 de decese (12). Aceste constatări evidențiază potențialul țigărilor electronice de a provoca toxicitate pulmonară acută. Dovezile sugerează, de asemenea, că utilizarea țigărilor electronice poate fi asociată cu riscul de cancer pe termen lung, dincolo de efectul carcinogen cunoscut al nicotinei și al metaboliților săi. Analizele chimice ale vaporilor și lichidului din țigara electronică au confirmat prezența a tot atâtea substanțe cancerigene ca cele găsite în fumul de țigară. O serie de studii au arătat că vaporii de țigară electronică conțin compuși carbonilici precum formaldehida, acetaldehida, acroleina și diacetilul, precum și metale cancerigene toxice, cum ar fi cromul, nichelul și plumbul (care provin în mare parte din elementele

metalice de încălzire). Nivelurile de agenți cancerigeni specifici variază între diferitele produse, dar au fost identificate cel puțin 30 de substanțe cancerigene, fumatul fără fum/ electronic fiind introdus de IARC în rândul carcinogenelor certe (de grup 1). Mai multe studii preclinice evidențiază efectele biologice adverse ale vaporilor de țigară electronică, inclusiv stresul oxidativ și răspunsul inflamator în celulele epiteliale pulmonare. Mai recent, mai multe studii de laborator au furnizat chiar dovezi care sugerează o asociere între vaping și cancerul pulmonar. Astfel un studiu realizat de Tang și colab., a arătat că 23% din șoarecii expuși la fumul de țigară electronică cu nicotină timp de 54 de săptămâni au dezvoltat adenocarcinom pulmonar în comparație cu 0 cazuri în grupul de control. Într-un alt studiu care compară expresia genelor în epiteliul oral al utilizatorilor de țigări electronice și al utilizatorilor de țigări, autorii au descoperit modele suprapuse de modificări ale expresiei genelor de până la 26%, cea mai mare parte a suprapunerii fiind pe căile și funcțiile legate de carcinogeneză. Există, de asemenea, dovezi care sugerează că folosirea de țigări electronice afectează răspunsul la chimioterapie similar cu fumatul. Toate aceste date colaterale oferă dovezi puternice ale efectelor carcinogene ale țigărilor electronice, dar impactul epidemiologic real al acestor produse asupra incidenței cancerului nu va apărea probabil decât în deceniul următor.(2, 11-15)

- **Consumul de alcool**

Alcoolul este metabolizat în compusul toxic *acetaldehida* care are capacitatea de a altera ADN-ul, de a interfera cu mecanismele de reparație, de a determina *turnover-ul* mai rapid al celulelor hepatice cu potențial mai mare de transformare malignă. Alcoolul este asociat cu 7 tipuri de cancer, la nivel de: cavitate rălă, laringe, faringe, esofag, sân, ficat, colorectal.(1,2,9,15,16)

Un studiu populațional recent (16), a calculat Frațiunea Atribuibilă în Populație (PAF) pentru consumul de alcool din povara îmbolnăvirilor și deceselor prin cancer la nivel mondial. PAF este egal cu reducerea proporțională a morbidității sau a mortalității în cazul în care expunerea la un factor de risc ar fi redusă la un nivel ideal. În același timp a fost calculat PAF în funcție de nivelul consumului: moderat (<20 g pe zi), riscant (20–60 g pe zi) și nociv (>60 g pe zi), la povara totală a cancerului atribuită alcoolului. La nivel global, se estimează că 4,1% din toate cazurile noi de cancer din 2020 au fost atribuite consumului de alcool. Bărbații au reprezentat 76,7% din totalul cazurilor de cancer atribuite alcoolului, iar cancerul de esofag, ficat și sân au contribuit cu cele mai multe cazuri. Frațiunile atribuibile populației au fost cele mai mari în Asia de Est 5,7% și Europa Centrală și de Est 5,6%. Cea mai mare povară a cancerelor atribuibile alcoolului a fost reprezentată de consumul de alcool la nociv 46,7%, respectiv 39,4% datorită consumului riscant.

- **Excesul ponderal**

Excesul ponderal este corelat cu 10 tipuri de cancer: esofag, sân (după menopauză), ficat, pancreas, rinichi, colon, endometru, ovare, prostate, colecist. ipozității în carcinogeneză este deosebit de complex, fiind în principal asociat cu hormonii și substanțele de tip hormonal (*hormone-like*) pe care le produce/modulează. Țesutul adipos produce estrogeni, asociați cu riscul de cancer de sân și endometru. De asemenea, persoanele obeze au niveluri crescute de *insulin* și *insulin-like growth factor-1* (IGF-1) ceea ce poate promova dezvoltarea unor tumori. Totodată celulele adipoase produc hormoni, numiți *adipokine*, care pot stimula sau inhiba proliferarea celulară (de ex. leptina) și pot avea efect direct și indirect asupra altor factori de creștere tumorală. Persoanele obeze au adesea activate în mod cronic (la nivel infra-clinic) mecanisme inflamatorii asociate cu creșterea riscului de cancer. Alte mecanisme posibile includ alterarea răspunsului imun și stresul oxidativ. Termenul de stres oxidativ se referă la presiunea continuă exercitată de unele substanțe, care prin inițierea unor reacții de oxidare, agresează membranele și organele celulare. În urma stresului oxidativ are loc o deteriorare a pereților celulari, cu o perturbare a metabolismului tisular, a potențialului de membrană și a activității enzimatică.(1,2,9,18,19)

- **Alimentația**

Potențialul dual al alimentației ca factor de protecție sau de risc este puternic exemplificat în domeniul prevenției oncologice. Potențialii carcinogeni sau protectori din alimente fac obiectul a numeroase studii și al unei monitorizări atente din partea a numeroase organisme internaționale și naționale. Cel mai important studiu care a investigat asocierile pozitive și negative ale alimentației cu cancerul este *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)* care a urmărit 521000 de persoane din 10 țări europene pe o perioadă de peste 15 ani. Tabelul 1 redă cele mai importante asocieri relevate de acest studiu. (2,9,18,20,24)

Obiect a numeroase controverse și mituri, carcinogenele alimentare ocupă un loc important în baza de date

a IARC privind agenții carcinogeni umani. Numărul acestora este în continuă creștere, o importanță actualizare fiind efectuată în 2015 cu referire la consumul de carne roșie și procesată -care au fost înregistrate prima pe lista carcinogenelor probabile (grup 2 A) respectiv a carcinogenelor certe-grup 1 (pentru carnea procesată).(24) Astfel carnea procesată, indiferent de sursă și de metoda de procesare (sărare, afumare, tratare pentru conservare) este clasificată ca și carcinogen de grupa 1, în timp ce carnea roșie (țesut muscular de la orice mamifer: porc, vită, oaie, caprină, etc.) mai ales preparată prin prăjire și grill, este considerată carcinogen din grupa 2A. Experții recomandă eliminarea consumului de carne procesată și reducerea consumului de carne roșie, definind ca un consum moderat 50-100 g carne roșie/zi și ca și consum crescut > 200 g carne roșie/zi. (1,2,23,24). În ultimii ani au apărut din ce în ce mai multe dovezi prin studii populaționale la scară mare privind efectele procancerogene ale *alimentelor ultraprocesate*, fiind demonstrate asocieri apriape de tip doză-răspuns ale acestei categorii de alimente cu cancer ca ovarian, colorectal, mamar.

Tabel 1: Asocieri ale dietei cu diferitele tipuri de cancer (11,12)

Tip cancer	Rol Protector	Rol procancerigen
COLORECTAL	Fibre, Pește, Calciu + Vit D,	Carne procesată/ rosie, alcool, IMC ↑
ALTE CANCERE DIGESTIVE	Vit C, retinol, caroteni, fibre, α-tocoferol, dieta mediteraneană	Carne procesată și alimentele conservate prin sărare, IMC↑, adipozitatea abdominală
PULMONAR	Fructe și legume	
MAMAR	IMC↓ + activitate fizică	Consum ↑ de alcool și grăsimi saturate
PANCREAS	Consum ↑ fructe și legume cu culoare galbena și frunze verzi	Consum ↑ de lactate și calciu de origine lactată asociate cu niveluri serice IGF-I↑ Fumat, IMC ↑+adipozitatea abdominala

Conform Clasificării NOVA a alimentelor în 4 grupe după gradul de procesare (respectiv procese fizice, biologice și chimice care au loc după ce alimentele sunt separate de natură și înainte ca acestea să fie consumate sau utilizate la prepararea mâncărurilor și a meselor), **grupul 4 al alimentelor ultraprocesate** (legate și de riscul de boli cardiovasculare nu numai de cancer) sunt formulări industriale realizate în întregime sau în mare parte din substanțe extras din alimente (uleiuri, grăsimi, zahăr, amidon și proteine), derivate din constituenții alimentari (grăsimi hidrogenate și amidon modificat), sau sintetizate în laboratoare din substraturi alimentare sau alte surse organice (amelioratori de aromă, coloranți și câțiva aditivi alimentari utilizați pentru a face produsul hiper gustos). Tehnicile de fabricație includ extrudarea, turnarea în forme și preprocesare prin prăjire. Băuturile pot fi ultraprocesate. Alimentele naturale/minim procesate (din grupa 1) sunt prezente în proporție minimă în produsele ultraprocesate sau chiar absente din acestea.(20,22,23) Mai multe detalii despre alimentele procesate se regăsesc în volumul dedicat Nutriției al prezentului Ghid.

• Inactivitatea fizică

Lipsa activității fizice se asociază cu trei tipuri de cancer: sân (după menopauză), endometru, colorectal. Efectul protector al activității fizice împotriva cancerului de colon se realizează prin reglarea balanței energetice, intervenția în metabolismul hormonal și scăderea timpului de contact / expunere la carcinogeni potențiali din alimentație (prin efectul asupra peristalticii intestinale), efect asupra unor factori cu rol în mecanisme imune și inflamatorii. Protecția împotriva cancerului mamar implică scăderea nivelului hormonilor estrogeni (mai ales în premenopauză); scăderea nivelurilor insulinei și a IGH-I (*insuline like growth factor*), îmbunătățirea răspunsului imun și evitarea adipozității excesive. Efectul asupra masei adipocitare și a metabolismului hormonilor sexuali (mai ales a estrogenilor) sunt mecanismele biologice majore care explică efectul protector al activității fizice față de cancerul de endometru. (1,2,19,25)

• Infecțiile

Aproximativ 12% din toate cancerurile la nivel mondial sunt cauzate de agenți infecțioși. Există diferențe uriașe între regiunile globului, respectiv între țările bogate și cele sărace. Astfel fracțiunea atribuibilă infecțiilor din totalul cancerelor pe regiuni / țări (5) variază între 3-4% (America de Nord, Australia) și cca 32% (Africa sub-sahariană). Oncogeneza infecțioasă la om este complexă: numai un procent infim dintre

indivizii infectați fac cancer, procesul durează deseori zeci de ani de la infecția inițială.

Oncovirusii sunt agenții infecțioși cei mai semnificativi în carcinogeneză(1,2,9,26,27):

- Virusii Hepatitei B și C: Carcinogeneză hepatocelulară directă și mediată inflamator;
- Virusul Ebstein-Barr: mediază apariția limfoamelor;
- HPV: 12 tulpini high-risk (numai tipurile 16 și 18 sunt responsabile pentru circa 70 % din cancerele de col uterin și 5% din totalul cancerelor din lume);
- HTLV: leucemii și limfoame la adult;
- HIV și HHV8 (Virusul Herpetic Uman 8) - determină sarcomul Kaposi, limfoame și co-facilitează neoplasme la nivelul ficatului, plămânului, colului uterin și anal.

Un studiu de referință publicat în 2018 a estimat fracțiunile atribuibile în populație și incidența globală pentru anumite situsuri anatomice de cancer, subsituri sau subtipuri histologice cunoscute a fi asociat cu zece agenți patogeni infecțioși clasificați drept cancerigeni umani. Rezultatele analizei au arătat că pentru 2018, au fost diagnosticate aproximativ 2,2 milioane de cazuri de cancer atribuibile unor agenți infecțioși la nivel mondial, corespunzând unei incidențe standardizate atribuibile infecției de 25,0 cazuri la 100 000 persoane-ani. Principalele cauze au fost Helicobacter Pylori (810 000 de cazuri), papilomavirus uman (690 000 cazuri) și virusurile hepatitei B și C (520 000 cazuri atribuite). Cele mai multe cazuri atribuibile agenților infecțioși s-au înregistrat în Asia de Est și Africa subsahariană, cel mai scăzut nivel fiind în nordul Europei. China a reprezentat o treime din cazurile de cancer la nivel mondial atribuite infecției, cauzate de incidența crescută a infecției cu H pylori și cu virusul hepatitei B. Povara cancerului atribuită HPV a arătat cea mai clară relație cu situația țărilor din punct de vedere economic (cu o incidență mai mult decât dublă în țările cu venituri mici față de cele cu venituri mari). (27)

4.2.2. Factori nemodificabili

- **Ereditatea**

Mutațiile genetice moștenite joacă un rol major în circa 5-10% din totalul cancerelor. Nu toate mutațiile au aceeași probabilitate de transmitere. Majoritatea cazurilor de cancer apar în absența unui istoric familial semnificativ și nu sunt moștenite. În aceste familii, mutațiile care cauzează cancerul apar numai în tumora însăși și sunt toate dobândite după naștere. Deși cauza este rar cunoscută, aceste mutații dobândite pot fi rezultatul expunerilor la factori de risc sau al unor erori care pot apărea ocazional în timpul diviziunii celulare. Mutațiile genetice dobândite nu pot fi transmise de la o generație la alta, așa că acest tip de cancer este considerat „sporadic” (un eveniment întâmplător) și nu ereditar. Doar întâmplător, unele familii au mai mulți membri afectați de *cancere sporadice*.

Interacțiunea mai multor gene minore și influențele mediului poate crește, de asemenea, riscul de a dezvolta cancer. Deși se știe puțin în acest domeniu, este posibil, de exemplu, ca persoanele cu antecedente familiale moderate de cancer să fie mai susceptibile la agenții care cauzează cancer din mediu. Acest tip de risc moderat crescut de cancer poate fi numit *risc „familiar”*. În acest moment, nu există teste genetice disponibile pentru cancerurile familiale de aceea identificarea lor se bazează pe interpretarea istoricului familial.

Se crede că aproximativ 5 până la 10 la sută dintre cancere sunt ereditare. În aceste cazuri, un individ moștenește o copie a unei gene de control al creșterii celulare cu o mutație de la un părinte și o copie de lucru a aceleiași gene de la celălalt părinte. Gena cu mutația este numită și „*genă de susceptibilitate la cancer*”. Deoarece această genă de susceptibilitate la cancer este moștenită, se găsește în fiecare celulă a corpului, dar copia de lucru a genei menține fiecare celulă să funcționeze corect. Cu toate acestea, dacă copia de lucru a genei dintr-o celulă este deteriorată de o mutație, acea celulă își poate pierde controlul creșterii și poate deveni cancerosă. Astfel, persoanele care moștenesc o genă de susceptibilitate la cancer au șanse mult mai mari de a dezvolta anumite tipuri de cancer în timpul vieții. Cu toate acestea, nu toate persoanele cu o genă de susceptibilitate moștenită vor dezvolta cancer. Genele de susceptibilitate la cancer pot fi moștenite și transmise de către bărbați la fel de ușor ca și de femei. Dacă un părinte poartă o genă de susceptibilitate la cancer, fiecare dintre copiii lor are o șansă de 50% de a moșteni gena și, prin urmare, susceptibilitatea la cancer. Fiecare copil are, de asemenea, o șansă de 50 la sută de a moșteni copia de lucru a genei, caz în care riscul de cancer nu ar fi mai mare decât cel al populației generale. Trebuie remarcat faptul că unele gene de susceptibilitate la cancer au doar legături cu cancere care nu pot fi observate la ambele sexe, cum ar fi cancerul ovarian și de prostată. Părinții sexului neafectat pot însă să poarte și să transmită aceste gene.

Cancerurile ereditare, în general, nu sunt semnificativ diferite din punct de vedere clinic de cancerurile neere-

ditare. Modul în care apar cancerul în familie indică dacă acestea pot fi ereditare.

Semnele care sugerează cancer ereditar includ (2,9,38-42):

1. două sau mai multe rude cu același tip de cancer, de aceeași parte a familiei,
2. mai multe generații afectate,
3. vârste timpurii de diagnosticare a cancerului (înainte de 50 ani, premenopauza la femei),
4. persoane cu mai mult de un cancer primar,
5. apariția într-o familie de cancer despre care se știe că sunt legate genetic (cum ar fi cancerul de sân și ovarian sau cancerul de colon și uterin);
6. prezența semnelor fizice despre care se știe că sunt asociate cu cancerul ereditar (cum ar fi formațiunile cutanate specifice în neurofibromatoză sau polipoza în cancerul de colon) și
7. anumite tipuri de cancer rare

- **Vârsta și sexul**

Sunt atribute ale riscului normal în populația generală (nu au asociate măsuri de risc relativ). Ele sunt menționate deoarece servesc definirii parametrilor de screening populațional - respectiv definirea populației țintă.

5. PREVENȚIA ÎN CANCER – CONCEPTE ȘI ABORDĂRI

Istoria naturală a cancerului

Istoria naturală a cancerului începe cu expunerea la acțiunea carcinogenelor și se termină prin vindecarea sau decesul gazdei. Cea mai mare parte (peste 75%) din istoria naturală a cancerului se desfășoară *ocult (fără manifestări clinice)*, suprapunându-se în mare măsură *cu etapa preneoplazică* (a transformărilor tisulare reversibile) care, pentru unele cancer este detectabilă (*col uterin, colorectal*), pentru altele (majoritatea localizărilor) nu. Debutul simptomelor se produce în etapa *neoplazică (irreversibilă)* în care leziunile displazice s-au transformat în cancer in situ și apoi invaziv.

Cunoașterea istoriei naturale a cancerului este de importanță critică pentru stabilirea strategiei de intervenție preventivă indiferent de localizare. Nivelul și tipul de intervenție preventivă este determinat de momentul și natura intervenției în istoria naturală a cancerului. (28)

5.1. PREVENȚIE PRIMARĂ

Prevenția primară a cancerului are ca scop limitarea incidenței prin evitarea expunerii la acțiunea carcinogenilor sau prin atenuarea efectului acestora (prin vaccinare sau chimio-profilaxie). Reducerea riscului se realizează așadar prin împiedicarea secvențelor de inițiere / promoție ale carcinogenezei. Toate intervențiile adresate factorilor de risc comportamentali sunt exemple de prevenție primară. Conform unei sinteze recente a IARC, procentele de reducere a riscului calculate pe baza fracțiunilor atribuibile în populație diferiților factori de risc modificabili pot depăși 75% în cazul unor cancer cum sunt cel de col uterin (potențial preventibil 100% prin vaccinarea anti HPV), cel pulmonar (potențial preventibil 90% prin abolirea consumului de tutun și echivalenți), cancerul cavității orale și esofagului (preventibile în proporție de 90% prin abținerea la alcool și fumat și menținerea unei greutăți sănătoase). Melanomul malign și cancerul gastric pot fi prevenite în proporție de 75% prin evitarea expunerii la radiația ultravioletă, respectiv prin evitarea consumului crescut de alimente sărate și eradicarea infecției cu H. Pylori.

Figura 3 ilustrează procentele de preventibilitate ale diferitelor cancer prin măsuri de prevenție primară. (Sursa IARC 2022)

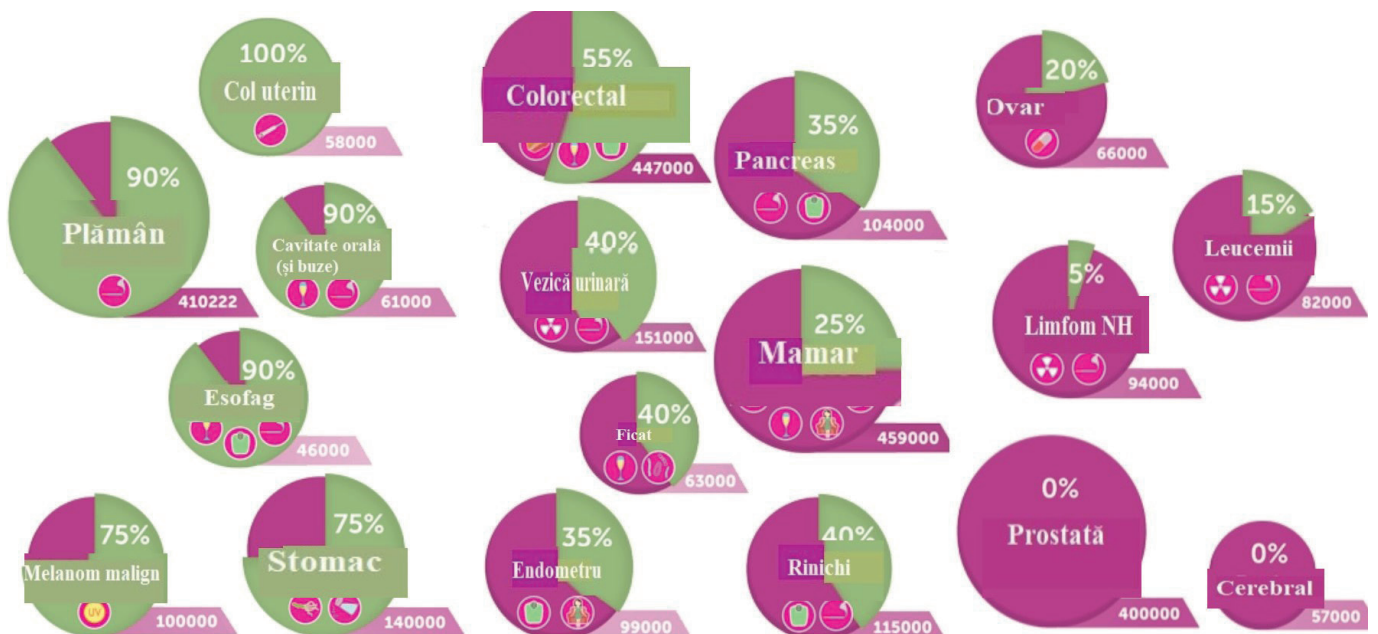


Figura 3 Procentele de scădere a fracțiunii atribuibile factorilor de risc modificabili prin prevenție primară în diferite cancere Sursa IARC 2022

5.2. PREVENȚIA SECUNDARĂ

Conceptul de „prevenție secundară” în cancer reunește ansamblul intervențiilor efectuate pe parcursul procesului de carcinogeneză pentru:

- A. reducerea mortalității cauzate de cancer prin *depistarea precoce a bolii în stadii timpurii* și/sau
- B. reducerea morbidității prin cancere invazive prin *aplicarea de teste capabile să surprindă modificările celulare pre-neoplazice*.

Reducerea riscului se realizează prin distrugerea/îndepărtarea leziunilor canceroase sau cu probabilitate ridicată de transformare neoplazică (pre-canceroase). Depistarea precoce este posibilă numai în etapa detectabilă a leziunilor și este dependentă în mare măsură de viteza de transformare a acestora în cursul istoriei naturale a cancerului. Cu cât aceasta este mai lentă (de ex. cancerul de col și colorectal) și mai bine cunoscută, cu atât șansa de a interveni în etapa pre-neoplazică este mai mare. În toate neoplaziile, **scopul prevenției secundare este de a le descoperi cât mai aproape de momentul zero de apariție a cancerului (cancer in situ)**.

5.2.1 Depistarea precoce în etapa asimptomatică a istoriei naturale (înainte de apariția semnelor clinice) se realizează prin screening.

Screeningul are ca scop identificarea persoanelor cu anomalii sugestive sau predictive pentru un anumit cancer și instituirea rapidă a măsurilor de diagnostic și tratament. Programele de screening sunt eficace și eficiente pentru tipurile de cancer cu frecvență mare în populație și pentru care există metode de testare fiabile, accesibile și acceptabile ce pot fi oferite întregii populații la risc.(4,5).

În 2022 Consiliul Europei a actualizat și completat recomandările pentru screening-ul cancerului către Statele Membre prin documentul intitulat „*Recomandarea Consiliului privind consolidarea prevenției prin depistare precoce: O nouă abordare a UE privind screening-ul cancerului care înlocuiește Recomandarea 2003/878/CE a Consiliului*”. (28)

Așa cum s-a arătat anterior, screening-ul este procesul de testare a modificărilor patologice la persoanele care nu prezintă simptome de boală. Pe lângă efectul său benefic de reducere a mortalității specifice prin cancer și asupra incidenței cancerelor invazive, procesul de screening are și limitări inerente, care pot avea efecte negative pentru populația testată. Acestea includ rezultate fals pozitive, care pot provoca anxietate și pot necesita teste suplimentare care pot prezenta riscuri potențiale, rezultate fals negative, care oferă o falsă siguranță ce poate duce la întâzieri în diagnosticare, dar și supradiagnostic (adică detectarea unor cancere care nu este de așteptat să provoace simptome pe parcursul vieții pacientului) cu supratratarea consecutivă. Decidenții politicilor de sănătate ar trebui să fie conștienți de toate beneficiile și riscurile potențiale ale screening-ului pentru un anumit tip de cancer înainte de a se lansa în noi programe organizate de depistare

a cancerului. În plus, aceste beneficii și riscuri trebuie să fie prezentate într-un mod ușor de înțeles, care să permită cetățenilor să își dea consimțământul în cunoștință de cauză pentru a participa la programele de screening.

Există ample dovezi și trecerea probei timpului care arată eficacitatea screening-ului organizat pentru cancerul de sân, colorectal, și de col uterin. Chiar și pentru aceste cancere, metodologiile de screening sunt supuse dezvoltării continue. Cercetările în curs și cele viitoare, inclusiv dezvoltarea de noi ghiduri europene cu sisteme de asigurare a calității, pot conduce la identificarea de noi abordări de screening și noi metode, care ar putea înlocui sau completa testele actualizate în acest moment sau pot fi aplicabile altor tipuri de cancer. (28,29,31)

Recomandările actuale sintetizează rezultatele de documentare și cercetare ale experților privind îmbunătățirea screening-ului cancerului în întreaga Uniune, concentrându-se în special pe:

- integrarea cunoștințelor științifice de ultimă generație în **programele de screening existente pentru cancerul de col uterin, colorectal și de sân;**
- fundamentarea științifică pentru extinderea programelor de depistare a cancerului la alte tipuri de cancer, de exemplu *cancerle pulmonare, de prostată și gastrice*, și fezabilitatea acestora în întreaga Uniune; și
- principalele elemente științifice care trebuie luate în considerare pentru optimizarea depistării cancerului bazate pe „**stratificarea riscului**” și a **diagnosticului precoce** în întreaga Uniune Europeană.

Este subliniată obligativitatea programelor de screening de a cupla depistarea cu accesul la proceduri de diagnostic și tratamente adecvate, în timp util și complementare, pentru acele persoane cu un test de screening pozitiv; să ofere îngrijire ulterioară și îngrijire psihologică acolo unde este necesar, posibil și relevant. Disponibilitatea resurselor umane și financiare, precum și capacitatea de asistență medicală din statele membre, trebuie luată în considerare la inițierea oricărui program de screening pentru cancer. De asemenea se pune un accent deosebit pe dezvoltarea și evaluarea a noi metode de screening sau îmbunătățirii celor existente, în special în ceea ce privește predictorii/testele timpurii, scorurile de risc sau algoritmi clinici cu scopul de a reduce supradiagnosticul și supratratamentul.

Redăm mai jos recomandările actualizate ale Consiliului Europei privind screening-ul în cancer, urmând ca pentru primele trei localizări să detaliem în extenso bazele epidemiologice și politicile de screening aplicabile în țara noastră în capitole dedicate.

Cancer mamar: Având în vedere dovezile prezentate în ghidurile europene Consiliul recomandă screening-ul bienal al cancerului de sân pentru femeile cu vârsta cuprinsă între 50 și 69 de ani cu mamografie. Se sugerează screeningul opțional până la limita de vârstă inferioară de 45 de ani și limita de vârstă superioară de 74 de ani. Se recomandă utilizarea fie mamografiei digitale cu dublă citire, sau tomosinteză și RMN în cazuri selecționate.

Cancer de col uterin: Consiliul recomandă testarea pentru virusul papiloma uman (HPV) folosind doar teste validate clinic ca metodă preferată de screening primar pentru femeile cu vârsta cuprinsă între 30 și 65 de ani, la un interval de cinci ani sau mai mult. Se ia în considerare adaptarea vârstelor și intervalelor la riscul individual pe baza istoricului de vaccinare HPV al persoanelor și, de asemenea, opțiunea de a oferi truse care să le permită femeilor să preleveze auto-probă, în special pentru cei care nu răspund la invitațiile de screening.

Cancer colorectal: Testarea imunochimică fecală cantitativă (FIT) este considerată testul de screening preferat pentru trimiterea persoanelor între 50 și 74 de ani pentru colonoscopie de urmărire. Informațiile cantitative din rezultatele FIT ar putea fi utilizate pe baza unor cercetări ulterioare în vederea implementării unor strategii adaptate la risc, introducând praguri definite pe sex, vârstă și rezultatele testelor anterioare. Endoscopia poate fi adoptată ca instrument principal pentru implementarea strategiilor combinate.

Cancer pulmonar: Având în vedere dovezile preliminare pentru screening cu utilizarea tomografiei computerizate cu doză redusă și necesitatea unei abordări treptate, țările ar trebui să exploreze fezabilitatea și eficacitatea acestui program, de exemplu prin utilizarea studiilor de implementare. Un program de prevenție dedicat trebuie să integreze intervențiile de prevenire primară și secundară, începând cu persoanele cu risc ridicat. Ar trebui să se acorde o atenție deosebită identificării și țintirii profilurilor de risc înalt, începând cu fumătorii înrâiți și foștii fumători care obișnuiau să fumeze intens, iar statele membre ar trebui să cerceteze în continuare cum să ajungă și să invite grupul țintă, deoarece nu există documentarea sistematică

a comportamentului de fumat. În plus, ar trebui să se acorde atenție identificării și țintirii altor profiluri de risc ridicat.

Cancer de prostată: Având în vedere dovezile preliminare și nivelul semnificativ de screening oportunist în curs de desfășurare, țările ar trebui să ia în considerare o abordare treptată, inclusiv pilotare și cercetări ulterioare, pentru a evalua fezabilitatea și eficacitatea implementării programelor organizate care vizează asigurarea managementului adecvat și a stratificării riscului integrat cu testarea antigenului prostatic specific (PSA), în combinație cu scanare suplimentară prin rezonanță magnetică (RMN) ca test de urmărire.

Cancer gastric: Strategiile de screening și tratament pentru *Helicobacter pylori*, inclusiv studii de implementare, ar trebui luate în considerare în acele țări sau regiuni (din țările) cu incidență și rate de deces ridicate ale cancerului gastric. Screening-ul ar trebui să abordeze, de asemenea, strategiile de identificare și supraveghere a pacienților cu leziuni stomacale precanceroase care nu au legătură cu infecțiile cu *Helicobacter pylori*. (29,31,33)

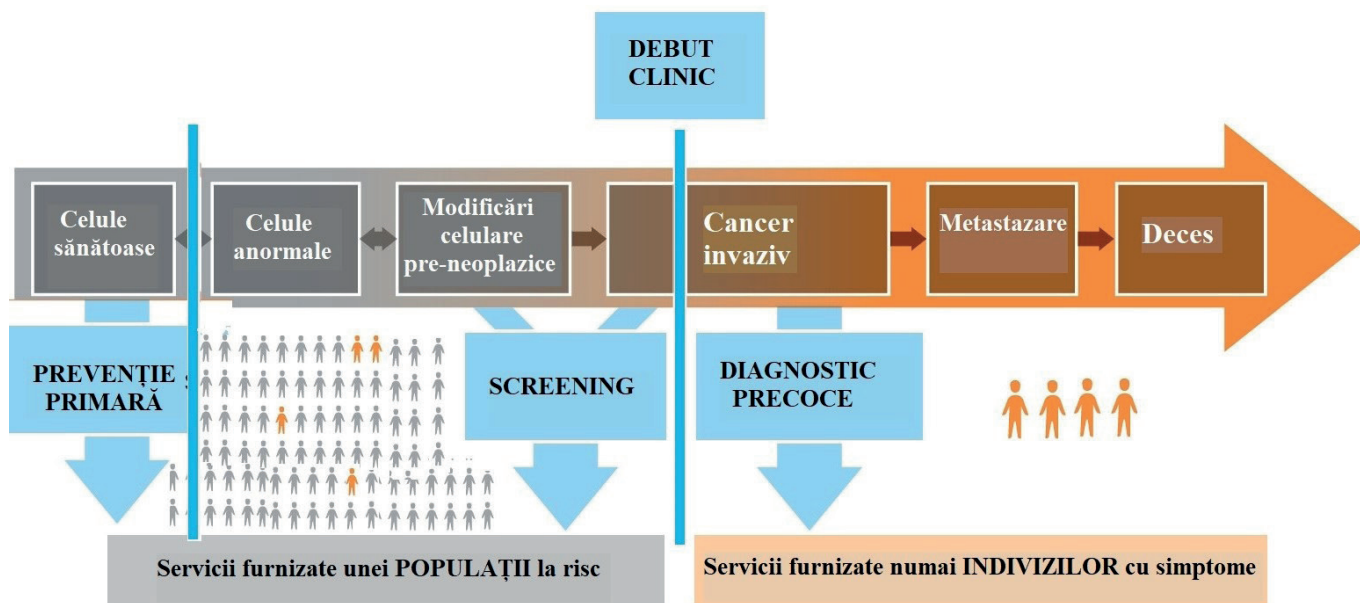
Tehnologiile emergente

Nu putem să nu deschidem și o fereastră spre viitor, pentru a arăta salturile uriașe ale tehnologiei în lupta cu cancerul și perspectivele care se conturează în cercetarea genomică de vârf, de natură a schimba complet paradigma diagnosticului precoce în cancer. Astfel sunt în curs de testare populațională două noi tehnologii pentru screeningul simultan pentru mai multor cancere, pe baza biopsiei lichide. Cele mai avansate sunt testele Galleri și CancerSEEK, care sunt deja evaluate în diferite studii clinice internaționale. Aceste tehnologii urmăresc să ofere o nouă abordare care să completeze programele tradiționale de screening. Aceste tehnologii emergente sunt practic teste de screening multiplu (se mai numesc și *pan-cancer*) care utilizează secvențierea de generație următoare, algoritmi de calcul cu inteligență artificială și analiza moleculară a probelor de sânge pentru a identifica semnalele timpurii ale diferitelor tipuri de cancer. Mai exact, aceste teste examinează ADN-ul liber circulant (*cell free DNA -cfDNA*) care este eliberat de către celulele din tot corpul în sânge și în alte fluide corporale. Analiza acestuia este de interes pentru screening-ul, diagnosticul și managementul cancerului, deoarece se știe că multe celule canceroase eliberează niveluri ridicate de cfDNA și pot oferi o abordare accesibilă și non-invazivă pentru a obține informații critice privind cancerul. Deși proporția relativă de cfDNA de origine tumorală din sânge este relativ mică, în comparație cu cel provenit din alte țesuturi și celule ale corpului, acesta poate avea o semnătură moleculară distinctă în comparație cu ADN-ul eliminat de celule sănătoase. Pe lângă identificarea cfDNA cu alterări de tip canceros, testele urmăresc de asemenea, să obțină informații despre tipul cancerului, originea și alte caracteristici care ar putea fi relevante pentru tratamente sau prognostic. În urma testelor de fază 1, un studiu de validare în dublu-orb a analizat performanța testului folosind mostre de sânge ale participanților cu și fără cancer, incluzând mostre de la peste 50 de tipuri diferite de cancer, dintre care 12 au fost tipuri de cancer cu semnal ridicat. (prespecificat dintr-un studiu secundar anterior pentru a oferi un semnal suficient). Pentru cele 12 tipuri de cancer cu semnal ridicat, sensibilitatea generală a testului a fost raportată la 76,4% pentru toate stadiile, fiind maximă pentru stadiul IV(92%) și cea mai scăzută pentru din stadiul I (39%). Pentru brațul cu toate cele 50 de tipuri de cancer sensibilitatea a fost mai mică: 54,9% pentru toate stadiile. Specificitatea în schimb a fost raportată la 99,3% cu o rată de fals pozitive mai mică de 1%. Un studiu ulterior care a rafinat și mai mult modelele analitice ale testului cu rate similare de sensibilitate și specificitate, dar a extrapolat și rezultate pentru a estima că valoarea predictivă pozitivă poate fi de 44,4% pentru populația SUA cu vârsta cuprinsă între 50 de ani și 79 de ani care trăiesc în SUA. Pentru cazurile adevărat pozitive de cancer, studiul a raportat o predicție corectă a originii cancerului pentru 88,7% din probe; cu alte cuvinte a putut detecta nu numai prezența cancerului, ci și tipul (localizarea) acestuia. (30,33)

5.2.2. Diagnosticul timpuriu (*early diagnosis*), pus cât mai devreme după apariția primelor semne și simptome este adesea alăturat eforturilor de intervenție timpurie, chiar dacă din punct de vedere al istoriei naturale el are loc în etapa clinic manifestă, a bolii declarate și nu mai aparține medicinei ‘omului sănătos’. Diagnosticul precoce este în mod particular relevant pentru cancerele pentru care nu există metode de screening eficace sau – în sistemele de sănătate care nu au implementate programe de screening – pentru a reduce stadiul cancerului la diagnostic și a îmbunătăți prognosticul (de exemplu examenul clinic al sânului în populații care nu au acces la screeningul mamografic). Diagnosticul precoce presupune orientarea rapidă a clinicianului în fața simptomelor la debut, includerea timpurie a suspiciunii de neoplazie pe lista diagnosticelor diferențiale, alertarea rapidă în fața simptomatologiilor persistente și inexplicabile care nu răspund la tratamente corecte. În ultimii ani, OMS împreună cu alte foruri internaționale de prestigiu au reexaminat rolul diagnosticului clinic în fazele incipiente ale bolii canceroase existând numeroase dovezi legate de

impactul benefic al diagnosticării în stadii mici („*downstaging*”) asupra supraviețuirii în cancer precum și a costurilor economice și sociale ale acestuia.(31,32) (Figura 4)

Figura 4. Niveluri de intervenție preventivă în cancer (Adaptat după: OMS, 2017)



În unele cazuri prevenirea cancerului poate fi realizată prin identificarea și monitorizarea individuală a persoanelor cu risc moștenit, dar de departe beneficiile majore sunt date de intervențiile populaționale. În acest context, oportunitățile de intervenție preventivă sunt maxime la nivelul asistenței primare, prin contactul privilegiat al medicului de familie cu pacienții săi, mai ales atunci când ele sunt exploatate sistematic prin consultații preventive periodice dedicate și structurate potrivit categoriei de risc a grupurilor țintă vizate. În ciuda criticilor aduse examinărilor preventive periodice (și anume cele neselective și ale căror intervenții nu se sprijină pe dovezi) este demonstrat că, cel puțin în domeniul prevenției cancerului, efectuarea de consultații preventive periodice se asociază cu un nivel superior al indicatorilor de acoperire a populației asistate cu testările recomandate pentru screening al cancerului.

6. INTERVENȚII ÎN MEDICINA DE FAMILIE PENTRU REDUCEREA RISCULUI DE ÎMBOLNĂVIRE ȘI DECES PRIN CANCER -SUMARUL RECOMANDĂRILOR

	RECOMANDĂRI	GRAD
R1	<i>Toți adulții vor beneficia de consiliere pentru reducerea riscului de cancer prin renunțarea la fumat, indiferent de produsul utilizat (cu sau fără fum) și prin evitarea expunerii pasive -preferabil ca parte integrantă a abordării stilului de viață în orice context clinic</i>	1A
R2	<i>Toți adulții vor beneficia de consiliere privind asocierea consumului de alcool cu riscul de cancer, indiferent de tipul și cantitatea de alcool consumate -preferabil ca parte integrantă a abordării stilului de viață în orice context clinic</i>	1A
R3	<i>Toți adulții vor beneficia de consiliere pentru reducerea riscului de cancer prin menținerea unei greutate sănătoase și a nivelului de activitate fizică recomandat vârstei. Adipozitatea excesivă și sedentarismul (timp total de peste 7 ore /zi petrecute șezând) sunt asociate în mod consistent cu creșterea semnificativă a riscului în 20 până la 40 % din cancere.</i>	1B
R4	<i>Toți adulții vor beneficia de consiliere privind măsurile de reducere a riscului de cancer prin adreadarea la o dietă sănătoasă care să asigure consumul recomandat de fructe, legume și cereale integrale, limitarea consumului de carne roșie și procesată, precum și evitarea alimentelor ultraprocesate</i>	1A
R5	<i>Se recomandă consiliere pentru adulții tineri, adolescenți, copiii și părinții copiilor mici cu tipuri de ten deschis pentru minimizarea expunerii la radiațiile ultraviolete (UV) a persoanelor cu vârsta între 6 luni și 24 de ani</i>	1A
R5.1	<i>Se recomandă consiliere selectivă de evitare a expunerii la radiațiile ultraviolete (UV) pentru adulții cu vârsta mai mare de 24 de ani care au factori de risc pentru cancerul de piele</i>	2B
R6	<i>Se recomandă înregistrarea istoricului familial de cancer la toți adulții luați în evidență și actualizarea periodică a acestuia (după caz).</i>	Bună practică
R6.1	<i>Se recomandă înregistrarea istoricului familial de cancer ca „semnificativ” dacă se poate documenta unul din următoarele criterii (1B):</i> <ul style="list-style-type: none"> • <i>mai mult de 3 rude pe aceeași ramură a familiei sau cel puțin 2 din care una de grad I (mama, tata, frați, surori) au avut cancer și rudele în cauză au avut același tip de cancer sau cancere asociate cu aceeași mutație genetică</i> • <i>una sau mai multe rude de sânge au avut un cancer diagnosticat la vârste tinere (sub 50 ani) sau una dintre rudele de grad I are o mutație confirmată prin teste genetice</i> • <i>istoric de cancere rare sau neobișnuite (cancer mamar la bărbat) sau asociate cu malformații congenitale</i> • <i>există istoric de cancere multiple sau bilaterale (la organe pereche)</i> • <i>origine etnică din populații cunoscute pentru frecvența unor mutații oncogenice (ex. evrei Askhenazi)</i> 	1B
R7	<i>Medicul de familie va lua în considerare chemoprevenția cancerului colo-rectal prin administrarea de doze mici de aspirină (75-100 mg/zi) la adulții cu risc normal între 40-59 de ani, care nu au risc crescut de sângerare, și care compliaza pentru o doză zilnică de aspirină timp de cel puțin 10 ani</i>	2B

R8	<i>Se recomanda screeningul cancerului colorectal prin determinarea la 1-2 ani a hemoragiilor oculte în fecale prin Test Imunohistochimic Fecal (FIT) pentru toate persoanele asimptomatice cu risc normal și vârsta cuprinsă între 50 și 74 ani.</i>	1A
R8.1	<i>Medicul de familie va informa persoanele eligibile despre beneficiile screening-ului pentru cancerul colorectal și despre posibilitățile de testare disponibile</i>	Bună practică
R9	<i>Se recomandă ca medicul de familie să informeze adulții de orice vârstă cu istoric familial semnificativ pentru un risc crescut de cancer colorectal asupra posibilităților de evaluare genetică disponibile. Următoarele situații de istoric familial sunt asociate cu un risc înalt de cancer colorectal:</i> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Istoric familial de cancer colorectal (o rudă de grad I în vârstă de până la 50 de ani sau mai multe rude de grad I la orice vârstă), sau</i> • <i>Istoric familial cunoscut de sindrom ereditar canceros (de exemplu polipoza adenomatoasă familială sau cancerul nepolipozic)</i> 	1B
R9.1	<i>Se recomanda screening colonoscopic/ supraveghere partajata cu specialistul gastro-enterolog, pentru pacienții cu istoric familial semnificativ și pentru următoarele situații de istoric personal care sunt asociate cu un risc înalt de cancer colorectal:</i> <ul style="list-style-type: none"> • <i>antecedente de cancer colorectal</i> • <i>antecedente de polipi adenomatoși</i> • <i>istoric de boală inflamatorie intestinală</i> 	2B
R10	<i>Medicii de familie vor informa părinții și tinerii despre beneficiile vaccinării anti HPV pentru prevenția primară a cancerului de col uterin și a altor cancere determinate de</i>	1A
R10.1	<i>Medicii de familie vor informa părinții fetelor cu varsta cuprinsa între 11 și 18 ani asupra procedurilor de înrolare și a schemelor de vaccinare în cadrul campaniei de vaccinare a Ministerului Sănătății.</i>	1A
R10.2	<i>Vaccinarea cu Gardasil 9 este recomandata cu beneficii dovedite pentru persoanele de ambele sexe cu varsta cuprinsa între 9 și 26 ani</i>	1A
R10.3	<i>Vaccinarea cu Gardasil 9 poate fi efectuata de persoanele de ambele sexe pana la varsta de 45 ani</i>	2B
R11	<i>Se recomanda screeningul pentru prevenirea cancerului de col uterin prin testare (Babeș –Papanicolau) pentru toate femeile cu vârsta cuprinsa între 25 și 29 ani, respectiv prin testare HR- HPV cu triaj citologic pentru femeile cu varsta între 30 -65 ani care nu au simptome sugestive sau un diagnostic confirmat de cancer de col uterin și nu sunt histerectomizate total.</i>	1A
R11.1	<i>Pentru cazurile testate negativ repetarea se va face la un interval de 3-5 ani (în programele organizate din România la 5 ani)</i>	Norme naționale
R12	<i>Se recomandă screeningul prin mamografie digitală cu dublă citire și arbitraj, o dată la 2 ani, pentru toate femeile asimptomatice cu risc normal și cu vârsta cuprinsă între 50 - 69 de ani</i>	1A
R13	<i>Există dovezi semnificative că examenul clinic al sânelui efectuat anual de un cadru medical instruit reduce stadiul clinic la diagnostic al cancerului mamar.</i>	2B
R13.1	<i>Se recomandă ca în absența accesului la mamografie, medicul de familie sa ofere examenul clinic al sânelui (ECS) în consultația preventivă periodică a femeilor cu vârsta cuprinsă între 50 și 74 ani</i>	Bună practică

R13.2	<i>Un ECS pozitiv va fi înregistrat cu precizarea localizării, dimensiunii și a prezenței / absenței caracteristicilor sugestive de malignitate ale modificărilor constatate</i>	Bună practică
R13.3	<i>Se recomandă trimiterea imediată pentru evaluare mamografică pentru toate ECS anormale după menopauză, sau care persistă după următorul ciclu menstrual sau la care există caracteristici sugestive de malignitate (indiferent de vârstă)</i>	1B
R14	<i>Se recomanda ca medicul de familie sa informeze persoanele cu istoric familial semnificativ pentru un risc crescut de cancer mamar asupra posibilităților de evaluare și intervenție disponibile.</i>	Bună practică
R14.1	<i>Se recomanda ca medicul de familie sa informeze femeile cu risc înalt familial confirmat genetic asupra mijloacelor de reducere a riscului de cancer mamar și ovarian prin: screening precoce și intensiv (mamografie anuală digitală +RMN începând cu 10 ani mai devreme decat cea mai tanara varsta la diagnostic în familie), chimio-prevenție (tamoxifen /raloxifen), chirurgie preventiva</i>	2B
R15	<i>Se recomandă ca medicul de familie să urmărească activ /să încurajeze pacienții să raporteze prompt simptomatologiile nou apărute care sunt puternic asociate cu cancerul și să inițieze cu celeritate investigațiile relevante. Simptomele cu cea mai consistentă valoare predictivă pentru cancer în stadii premetastatice sunt: nodulii mamari, nevii pigmentari anormali, precum și sângerările inferioare după vârsta de 55 ani, disfagia/disfonia persistenta/recurenta și modificările de tranzit inexplicabile</i>	Bună practică

7. INTERVENȚII GENERALE DE REDUCERE A RISCULUI DE CANCER PRIN PREVENȚIE PRIMARĂ

7.1.COMPORTAMENTE ȘI STIL DE VIAȚĂ

Așa cum s-a arătat în precedentele secțiuni, cel puțin 4 din 10 cancere ar putea fi prevenite prin măsuri esențiale de prevenție primară - destinate evitării/limitării expunerii la acțiunea carcinogenelor cunoscute, ultima decadă consolidând prin studii populaționale de referință dovezile privind efectele măsurabile acestora.

Recomandările de intervenție adresate factorilor de risc comportamentali se aplică tuturor populațiilor și tuturor contextelor. Având în vedere acțiunea lor comună în determinismul bolilor netransmisibile prioritare (în principal pentru povara reprezentată de afecțiunile cardio-metabolice și cancer) este de dorit ca administrarea intervențiilor de schimbare a comportamentelor să adreseze toate riscurile asociate fiind pe cât posibil ancorată în servicii preventive dedicate.



Recomandare 1

Toți adulții vor beneficia de consiliere pentru reducerea riscului de cancer prin renunțarea la fumat, indiferent de produsul utilizat (cu sau fara fum) și prin evitarea expunerii pasive -preferabil ca parte integranta a abordării stilului de viață în orice context clinic (1A)

Așa cum s-a arătat în precedentele secțiuni, fumatul este asociat cu nu mai puțin de 14 tipuri de cancer, abținerea/ renunțarea la fumat fiind în măsură să contribuie semnificativ la reducerea riscului, cu până la 90% în cazul cancerului pulmonar. Un mesaj esențial este că nu este niciodată inutil sau prea târziu, reducerea riscului are loc întotdeauna. Potrivit American Cancer Society (2020) se estimează că probabilitatea de apariție a unui cancer al cavității orale sau la nivelul căilor respiratorii superioare se reduce la jumătate în primii 5-10 ani după renunțarea la fumat. Riscul de cancer pulmonar se înjumătățește și el după 10 ani de abținere la fumat, iar după circa 15 ani se consideră că revine la nivelul comparabil cu al nefumătorilor. Scad de asemenea riscul de cancer esofagian, vezical și renal. (1,2)

De asemenea, toate organizațiile de profil avertizează asupra aspectului de a nu încuraja utilizarea țigărilor electronice (indiferent de tipul dispozitivului) ca adjuvante în procesul de renunțare la fumat și nici ca alternative nepericuloase la produsele de tutun convenționale.

Volumul dedicat intervențiilor împotriva Fumatului al prezentului Ghid de Prevenție oferă detalii și instrumente valoroase în demersul de consiliere pentru abținerea/renunțarea la fumat, indiferent de produsul utilizat.



Recomandare 2

Toți adulții vor beneficia de consiliere privind asocierea consumului de alcool cu riscul de cancer, indiferent de tipul și cantitatea de alcool consumate -preferabil ca parte integrantă a abordării stilului de viață în orice context clinic (1A)

Așa cum s-a arătat anterior, există în prezent o multitudine de studii populaționale care corelează consumul de alcool cu riscul de cancer într-o relație de tip doză-răspuns. Sunt identificate cu certitudine cancerurile pentru care consumul de alcool este factorul de risc cu cea mai mare contribuție: cancerurile orale și ale căilor aeriene superioare; cancerurile esofagului; cancerul hepatic, cancerul mamar, cancerul colorectal.

Un aspect esențial, subliniat și în publicațiile IARC/OMS este legat de faptul că cei mai mulți oameni nu știu despre legătura care există între consumul de alcool și cancer și mai ales de ponderea importantă pe care o are consumul riscant de alcool în fracțiunea atribuibilă în populație a îmbolnăvirilor de cancer, aproape egală cu a consumului nociv. Noile dovezi indică o creștere liniară a riscului odată ce se depășește un nivel de consum de 2 băuturi standard pe săptămână. (16,17)

Medicul de familie este plasat într-o poziție unică, privilegiată de a putea adresa acest risc în contactele sale cu pacienții, în contextul consultațiilor preventive și nu numai.

Informații cuprinzătoare în legătură cu toate riscurile asociate consumului de alcool, precum și detalii privind tipurile de intervenții recomandate se regăsesc în volumul dedicat intervențiilor legate de consumul de alcool al prezentului Ghid de Prevenție



Recomandare 3

Toți adulții vor beneficia de consiliere pentru reducerea riscului de cancer prin menținerea unei greutate sănătoase și a nivelului de activitate fizică recomandat vârstei. Adipozitatea excesivă și sedentarismul (timp total de peste 7 ore /zi petrecute șezând) sunt asociate în mod consistent cu creșterea semnificativă a riscului în 20 până la 40 % din cancer.(1B)



Recomandare 4

Toți adulții vor beneficia de consiliere privind măsurile de reducere a riscului de cancer prin adreaderea la o dietă sănătoasă care să asigure consumul recomandat de fructe, legume și cereale integrale, limitarea consumului de carne roșie și procesată, precum și evitarea alimentelor ultraprocesate (1A)

Adipozitatea în exces poate contribui la un mediu procarcinogenic prin mai multe căi de oncogeneză implicate în inflamație, stressul oxidativ, proliferare celulară și angiogeneza, inhibarea apoptozei/morții celulare și metastaze. Există cercetări în creștere care arată că microbiomul intestinal și metabolizii secundari ar putea juca un rol important în mai multe secvențe carcinogenice legate de obezitate. În special, dovezi emergente sugerează că dereglarea metabolică puternic corelată cu obezitatea centrală poate juca un rol critic în riscul de cancer legate de adipozitate. În plus, rezultatele unor studii ample de stil de viață și intervenție comportamentală au demonstrat că și o scădere în greutate modestă îmbunătățește sensibilitatea la insulină și parametri biochimici ai metabolismului hormonal, care de asemenea joacă un rol în etiopatogenia cancerului. (1,2, 18-25)

În ceea ce privește dieta, atributele carcinogenice ale cărnii roșii consumate în exces au fost revalidate în ultima decadă, după mult disputată sa includere de către IARC pe lista substanțelor probabil carcinogene (2A), în timp ce carnea procesată (indiferent de culoare) este consacrată deja pe lista carcinogenelor certe (1,34). Consumul insuficient de vitamine, fibre și minerale din surse naturale privează organismul de efectele protectoare anticarcinogenetice ale acestora, fără ca el să poată fi reprodus prin înlocuirea fructelor și legumelor cu suplimente alimentare.



Recomandare 5

Se recomandă consiliere pentru adulții tineri, adolescenți, copiii și părinții copiilor mici cu tipuri de ten deschis pentru minimizarea expunerii la radiațiile ultraviolete (UV) între 6 luni și 24 de ani (1A)



Recomandare 5.1

Se recomandă consiliere selectivă de evitare a expunerii la radiațiile ultraviolete (UV) pentru adulții cu vârsta mai mare de 24 de ani care au factori de risc pentru cancerul de piele (2B)

Expunerea la radiațiile UV în timpul copilăriei și adolescenței crește riscul de cancer de piele mai târziu în viață, mai ales atunci când apar agresiuni de tipul arsurilor solare severe. Persoanele cu tipuri de piele deschisă (ten palid sau „de porțelan”, păr și culoarea ochilor deschise, pistrii sau cei care se ard ușor la soare) prezintă un risc crescut de cancer de piele.

Persoanele care uzează frecvent de bronzatul artificial la solar și cele cu antecedente de arsuri solare sau de cancer de piele prezintă, de asemenea, un risc substanțial crescut de cancer de piele.

Alți factori care cresc și mai mult riscul includ un număr crescut de nevi (alunite) și nevi atipici, antecedente familiale de cancer de piele, imunosupresie (infecție cu HIV și transplant de organe) De asemenea bolile inflamatorii cutanate (psoriazis, eczema) precum și anumite medicamente (de ex. hidroclorotiazida și voriconazole) cresc de asemenea susceptibilitatea la acțiunea carcinogenă a radiației UV. (1,2,35)

Recomandările de protecție includ:

- utilizarea de creme de protecție solară cu spectru larg (FP 15 sau mai mult, rePLICATE la minimum 2 ore)
- reducerea suprafețelor expuse (haine, pălării cu bor larg),
- evitarea orelor de vârf pentru UV în timpul verii (10:00-16:00)
- staționarea/ mersul prin locuri umbrite în timpul orelor de vârf pentru UV
- evitarea bronzării la solar

7.2 CODUL EUROPEAN ÎMPOTRIVA CANCERULUI

Codul European împotriva Cancerului este o inițiativă a Comisiei Europene pentru a informa cetățenii cu privire la măsurile pe care le pot lua pentru a reduce riscul de cancer pentru ei sau familiile lor. În prezent la a 4-a ediție, el constă în 12 recomandări pe care majoritatea cetățenilor le pot urma fără a avea nevoie de aptitudini sau recomandări speciale. Cu cât recomandările urmate de cetățeni sunt mai numeroase, cu atât riscul apariției cancerului va fi mai redus. S-a estimat că aproape jumătate din toate decesele datorate cancerului în Europa ar putea fi evitate dacă toată lumea ar urma recomandările.

Cea de-a patra ediție a codului este publicată site-ul <https://cancer-code-europe.iarc.fr/index.php/ro/>, alături de întrebări și răspunsuri care oferă informații suplimentare cu privire la fiecare recomandare și aspecte legate de prevenirea cancerului. Acestea oferă explicații cu privire la riscul de cancer abordat de către fiecare dintre aceste recomandări, și prezintă detalii suplimentare cu privire la modul în care cetățenii se pot proteja pe ei înșiși și familiile lor.

Prima ediție a codului a fost publicată în 1987. Cea de-a patra ediție a fost elaborată în 2012–2013 de către specialiști în domeniul cancerului, oameni de știință și alți experți din întreaga Uniune Europeană sub forma unui proiect coordonat de Agenția Internațională de Cercetare în Domeniul Cancerului cu sprijinul financiar al programului UE în domeniul sănătății. La elaborarea recomandărilor, experții au luat în considerare cele mai recente dovezi științifice disponibile. Toți experții care au contribuit la cea de-a patra ediție au fost invitați să lucreze în mod independent și să fie călăuziți doar de opiniile experților lor, nu de către poziția unei organizații sau instituții. De asemenea, experților li s-a solicitat să declare orice interese reale sau percepute cu privire la acest subiect.

Experții au contribuit pe o perioadă de doi ani la un efort de colaborare multidisciplinară în care dovezile relevante au fost colectate și analizate în grupuri de lucru. Sprijinul științific și tehnic pentru grupurile de lucru în identificarea și analiza probelor relevante au fost furnizate de un grup format din epidemiologi experimentați în revizuirea sistematică a literaturii științifice. (36,37)

12 Căi pentru a vă reduce riscul de cancer

- 1. Nu fumați. Nu folosiți nicio formă de tutun sau dispozitiv pentru fumat.**
- 2. Nu permiteți fumatul în locuință. Sprijiniți politicile anti-fumat de la locul dvs de muncă.**
- 3. Luați măsuri pentru a avea mereu o greutate corporală sănătoasă**
- 4. Obișnuiți-vă să fiți activ fizic în viața de toate zilele. Limitați timpul petrecut șezând.**
- 5. Mâncați sănătos:**
 - a. Consumați multe cereale integrale, păstăioase, legume și fructe.**
 - b. Limitați alimentele cu calorii multe (bogate în zahăr și grăsimi) și evitați băuturile dulci.**
 - c. Evitați carnea procesată; limitați carnea roșie și alimentele cu multă sare.**
- 6. Dacă consumați vreun tip de alcool, limitați cantitatea. Să nu beți deloc este cel mai bine pentru prevenirea cancerului.**
- 7. Evitați expunerea excesivă la soare, mai ales copiii. Folosiți protecție solară. Nu va bronzati la solar.**
- 8. Respectați regulile de sănătate și siguranță în muncă pentru a nu vă expune la carcinogene la locul de muncă.**
- 9. Aflați dacă locuința dvs. este expusă la niveluri crescute de radon și luați măsuri în consecință.**
- 10. Pentru femei:**
 - a. Alăptarea reduce riscul de cancer. Dacă puteți, alăptați-vă bebelușul.**
 - b. Terapia hormonală de substituție (THS) crește riscul anumitor cancere. Limitați utilizarea THS**
- 11. Asigurați participarea copiilor dvs. la campaniile de vaccinare pentru:**
 - a. Hepatita B (nou-născuți)**
 - b. Human papillomavirus (HPV) (fete).**
- 12. Participați la programele organizate de screening pentru:**
 - Cancer colorectal (bărbați și femei)**
 - Cancer de sân (femei)**
 - Cancer de col uterin (femei)**

Codul european împotriva cancerului se concentrează pe acțiunile pe care cetățenii individuali le pot întreprinde pentru a ajuta la prevenirea cancerului. Prevenirea cu succes a cancerului necesită ca aceste acțiuni individuale să fie susținute de politici și acțiuni guvernamentale.

Acest proiect este cofinanțat de Uniunea Europeană și coordonat de agenția specializată în cancer a Organizației Mondiale a Sănătății, Agenția Internațională de Cercetare a Cancerului.



8. RECOMANDĂRI DE INTERVENȚIE SPECIFICĂ - STRATIFICAREA RISCULUI

Majoritatea intervențiilor preventive de sănătate publică se adresează populației GENERALE cu risc normal (risc mediu) – reflectat de cifrele generale de incidență și mortalitate.

Indivizii/categoriile cu probabilitate mai mare decât media de a se îmbolnăvi/deceda prin cancer (risc înalt) necesită supraveghere individualizată adaptat nivelului lor de risc

Intervențiile de **stratificare a riscului** –vizează identificarea persoanelor cu susceptibilitate sporită pentru anumite tipuri de cancer și încadrarea lor într-o categorie cu risc crescut care presupune intervenții preventive personalizate și o supraveghere intensivă multidisciplinară.



Recomandare 6

Se recomandă înregistrarea istoricului familial de cancer la toți adulții luați în evidență și actualizarea periodică a acestuia (după caz). (BUNĂ PRACTICĂ)



Recomandare 6.1

Se recomandă înregistrarea istoricului familial de cancer ca „semnificativ” dacă se poate documenta unul din următoarele criterii (1B):

- mai mult de 3 rude pe aceeași ramură a familiei sau cel puțin 2 din care una de grad I (mama, tata, frați, surori) au avut cancer și rudele în cauză au avut același tip de cancer sau cancere asociate cu aceeași mutație genetică
- una sau mai multe rude de sânge au avut un cancer diagnosticat la vârste tinere (sub 50 ani) sau una dintre rudele de grad I are o mutație confirmată prin teste genetice
- istoric de cancere rare sau neobișnuite (cancer mamar la bărbat) sau asociate cu malformații congenitale
- există istoric de cancere multiple sau bilaterale (la organe pereche)
- origine etnică din populații cunoscute pentru frecvența unor mutații oncogenice (ex. evrei Askhenazi)

Medicul de familie este cel mai bine plasat pentru a identifica situațiile de posibil risc familial și de a iniția demersurile de evaluare a riscului (consult genetic) și de supraveghere individualizată potrivit nivelului de risc. Persoanele pentru care se recomandă o atenție sporită în monitorizarea riscului de cancer sunt cele cu antecedente personale și / sau familiale sugestive pentru cancer ereditar / familial.

În prezent există seturi de criterii care să orienteze identificarea și trimiterea către evaluare specializată a acestor situații de către personalul din asistența primară care țin cont de numărul și filiația cazurilor, vârstele de debut, tipul cancerelor, prezentări neobișnuite, etc.(38-42)

Cancerle familiale sunt afecțiuni cu agregare familială, dar fără transmitere monogenică, fiind produse de variante alelice ale genelor implicate și în cancerele ereditare și având risc de recurență mediu și determinism multifactorial (nu toți purtătorii vor face cancer). Din acest motiv pentru identificarea riscului este importantă anamneza familială corectă, pentru a face legătura între cazuri. Majoritatea sunt cancere ginecologice (sân - ovar) sau digestive (colorectal) cu debut relativ precoce.(2, 38-42)

Tabelul nr. 2 sintetizează principalele sindroame oncogenetice cele mai întâlnite în practica medicală:

Tabel nr. 2 Sindroame oncogenetice în practica medicală

Maladie	Genă mutantă	Locus	Tip de tumoră
<i>Proto-oncogene</i>			
Neoplazia endocrină multiplă (MEN2)	RET	10q11	Carcinom tiroidian medular, feocromocitom, adenome de paratiroide
<i>GST</i>			

Cancer de colon polipozic	APC	5q21	Cancer colorectal, duodenal, gastric
Sindrom Li-Fraumeni	TP53	17p13	Tumori cerebrale, mamare, sarcoame, leucemii
Retinoblastom	RB1	13q1	Retinoblastom, osteosarcom
Sindrom von Hippel-Lindau	VHL	3p25	Hemangioblastoame SNC, feocromocitom
Neurofibromatoză tip 1	NF1	17q11	Neurofibroame, tumori SNC
Neurofibromatoză tip 2	NF2	22q12	tumori SNC, schwanoame vestibulare
<i>Gene implicate în repararea leziunilor DN</i>			
Cancer mamar familial tip 1	BRCA1	17q21	Cancer de sân, ovar, pancreas, prostată
Cancer mamar familial tip 2	BRCA2	13q12	Cancer de sân, ovar
Cancer de colon non-polipozic ereditar	MLH1 MSH2	3q21 2p16	Cancer colorectal, endometric, gastric, biliar

Identificarea unui risc familial de cancer determină inițierea intervențiilor de evaluare și supraveghere specifică la orice vârstă. În toate cazurile persoanele suspectate ca posibili purtători ai unei mutații genetice vor fi îndrumate pentru evaluare în rețeaua de genetică medicală care poate aprecia existența și tipul de transmitere a mutației suspectată. Testarea genetică se realizează numai după evaluarea și consilierea de specialitate. Testarea genetică și cunoașterea tipului de mutație oferă avantajul identificării persoanelor cu risc crescut de a dezvolta un anumit tip de cancer și de a aplica măsurile profilactice adecvate.

Testarea genetică se face din sânge și se bazează în majoritatea cazurilor pe secvențiere genică, ceea ce până la apariția tehnicilor de nouă generație necesita perioade mari de timp - până la câteva luni sau un an. Testarea se începe de la cazul index iar, ulterior, dacă s-a probat un anumit tip de mutație se aplică și la alți membri ai familiei care au risc crescut de a fi moștenit mutația. Există o probabilitate de aproximativ 20% de a nu putea certifica nici un fel de mutație. Depistarea mutației și la alți membri ai familiei nu înseamnă că aceștia vor dezvolta obligatoriu una din tumorile tipice pentru respectiva formă de cancer.

Testarea genetică în cancerere ereditare este foarte costisitoare și în prezent nu este parte din pachetul de servicii de bază. În prezent ea este poate fi accesibilă numai în centre de cercetare oncogenetică, dar odată cu dezvoltarea rețelei de genetică medicală și preconizata înființare de centre de referință ar putea deveni opțiune accesibilă pe întreg teritoriul țării. Există perspective îmbucurătoare pentru viitorul apropiat, întrucât atât Planul Național de Combaterea Cancerului legiferat în anul 2022 cât și Planul European pentru Combaterea Cancerului pun un accent deosebit pe dezvoltarea genomicii în oncologie și prevăd dezvoltarea capacității de testare și monitorizare, în paralel cu asigurarea accesului la aceste servicii pentru toate cazurile eligibile (3,4).

În absența accesului la testare, pentru situațiile cele mai răspândite de susceptibilitate familială pentru cancer (cancer mamar și colorectal) există dovezi acceptabile privind efectul protector al inițierii supravegherii riscului cu 10 ani mai devreme decât cel mai recent caz în familie.(40-32) Datorită faptului că majoritatea cancerelor sunt diagnosticate la vârste mature sau mai înaintate - prevalența istoricului familial de cancer crește cu vârsta (situația cazurilor în familie poate fi diferită la 40 ani față de 30, sau la 50 față de 40) - se recomandă actualizarea periodică a istoricului familial de cancer (la fiecare 5-10 ani).(39-40)

Data fiind prevalența mare a cancerului la vârste înaintate, prezența unui caz în familie, cu debut după vârsta de 60 ani nu semnaleză automat un risc ereditar.

9. RECOMANDĂRI DE INTERVENȚIE SPECIFICĂ - RISCUL DE CANCER COLORECTAL

9.1. FUNDAMENTE EPIDEMIOLOGICE

Cancerul colorectal este al treilea cel mai frecvent tip de cancer la nivel mondial; în 2020 au fost diagnosticate aproape 2 milioane de cazuri. Povara cancerului colorectal este cea mai mare în Asia, unde sunt înregistrate mai mult de jumătate din toate cazurile și decese. Numai China înregistrează peste jumătate de milion de cazuri noi și peste 280 000 de decese pe an. Japonia înregistrează al doilea cel mai mare număr de decese din cauza cancerului colorectal, aproape 60 000 pe an. Agenția Internațională de Cercetare a Cancerului (IARC) estimează că povara globală a cancerului colorectal va crește cu 56% între 2020 și 2040, la peste 3 milioane de cazuri noi pe an. Creșterea estimată a numărului de decese din cauza bolii este și mai mare, cu 69%, până la aproximativ 1,6 milioane de decese în întreaga lume în 2040. Cea mai mare parte a creșterii este de așteptat să aibă loc în țări cu un indice de dezvoltare umană (HDI) ridicat, unde ratele de incidență standardizate ale cancerului colorectal sunt de aproximativ 5 ori mai mari. (1) Este a doua cea mai frecventă cauză de deces prin cancer, ducând la aproape 1 milion de decese pe an. Acest lucru se întâmplă în ciuda faptului că există tehnici eficiente de screening care ar putea reduce numărul de decese din această boală. (IARC 2022) Mortalitatea crescută se datorează procentului mic de cazuri diagnosticate în stadii incipiente, fapt explicat prin acoperirea redusă cu servicii de screening a populației. Astfel, în ciuda accesului gratuit la testare în majoritatea statelor Uniunii Europene, acoperirea anuală a populației la risc se realizează în proporție de cca 15%, respectiv 30% la 2 ani (EUROSTAT). În SUA, în 2016, 25,6% dintre adulții eligibili din nu fuseseră niciodată testați pentru cancer colorectal, iar în 2018, 31,2% nu erau la curent cu screening-ul. (1,43,44).

În România, cancerul colo-rectal este cea mai frecventă localizare a bolii canceroase, în populația generală (ambele sexe) (13% din totalul cancerelor în 2020), fiind al doilea cancer ca frecvență la femei și al treilea la bărbați, cu un număr anual de aproape 8000 cazuri noi și peste 4000 de decese. (Globocan 2020). Un studiu întreprins pe cazuistica spitalizată la nivel național în perioada 2016-2018 a arătat o mortalitate de $34,13/_{00000}$, aproape dublă față de media europeană.(45)

Ratele de incidență variază considerabil cu vârsta: **în Europa mai puțin de 10% din cazuri apar înainte de 50 de ani;** 59% în intervalul 50-74 de ani și 31 % de la vârsta de 75 ani.

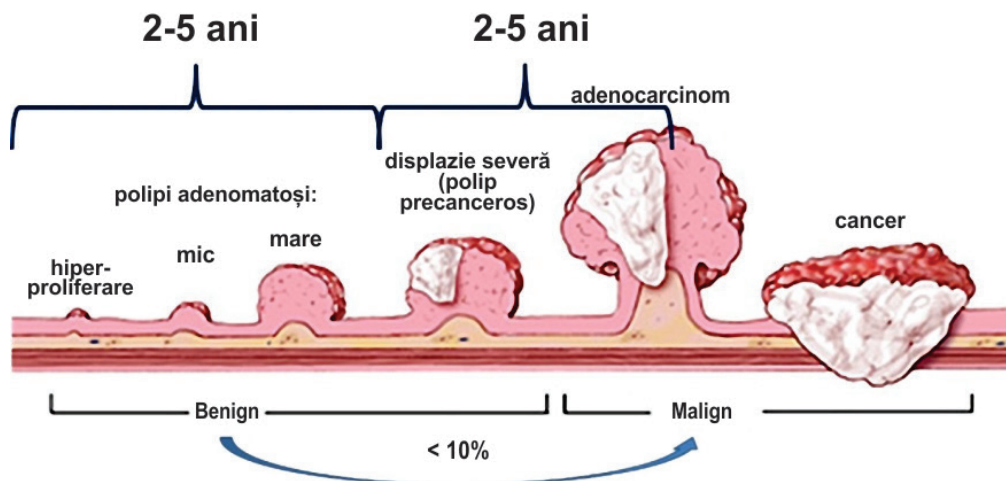
Cancerul colorectal are o serie de particularități care îl fac ideal pentru *screening*:

- este o afecțiune frecventă cu evoluție fatală dacă nu este diagnosticat și tratat în stadii precoce;
- are o istorie naturală bine-cunoscută: se dezvoltă din leziuni precursore bine definite, adenoamele colorectale, ale căror excizie previne dezvoltarea cancerului;
- progresează lent din stadiile precoce curabile chirurgical către stadiile avansate și metastazante;
- Testele de screening folosite sunt *cost-eficiente* și larg accesibile.

Supraviețuirea la 5 ani în cancerul colorectal invaziv este, asemenea altor cancere, dependentă de stadiul de progresie al bolii la diagnostic - la nivel european fiind peste 90% pentru tumorile descoperite în stadiul I, în jur de 80% pentru tumorile descoperite în stadiile II și III, și în jur de 30 % pentru cele descoperite în stadiul IV. (47)

Istoria naturală a cancerului de colon cunoaște o etapă pre-neoplazică care poate ajunge până la 10 -15 ani, perioadă în care are loc transformarea mucoasei cu apariția polipilor adenomatoși -până la 5 ani și transformarea malignă a acestora până la stadiul de adenocarcinom -în maxim alți 5 ani (46) (**Figura nr. 5**). Numai circa 10% dintre polipi se transformă malign. Incidența polipilor este rară înainte de 50 ani (sub 3%) dar frecvență după vârsta de 50 ani (peste 10%).

Figura 5 - Istoria naturală a cancerului colorectal



Sursa: <http://www.hopkinscoloncancercenter.org/>

Factori de risc pentru cancerul colorectal

Pentru majoritatea adulților cel mai important factor de risc pentru cancerul colorectal este înaintarea în vârstă. Numai 4% din cazurile de cancer colorectal apar la persoane mai tinere de 50 ani, vârsta medie la diagnostic este între 65 și 70 ani

Factori genetici

Se consideră că aproximativ 20% din cancerurile de colon au un istoric familial pozitiv (exceptând sindroamele canceroase familiale ereditare). Există *asocieri familiale ale bolii - cu două sau mai multe rude de gradul I cu cancer de colon; rudele lor de gradul I au un risc de 2-3 ori mai mare de a dezvolta un cancer colorectal și cancer ereditare* - cu transmitere verticală autosomală dominantă, cu sau fără polipoză, cu sau fără alte cancere asociate (endometru, sân, stomac), în familii ai căror membrii au un risc foarte ridicat de a face cancer colorectal. (46)

Antecedente personale

Boli inflamatorii - pacienții cu colite ulcerative în evoluție de peste 10 ani au un risc crescut de 20 de ori de a face boala (după 20 de ani de evoluție 12-15% din ei fac cancer colic).

Polipi intestinali - majoritatea cancerelor colice apar pe polipi adenomatoși voluminoși (peste 5mm) preexistenți; riscul crește o dată cu numărul polipilor, volumul și tipul lor (polipi vilosi cu atipii)

Cancerul colic în antecedentele personale - riscul apariției unui al doilea cancer este de 3 ori mai mare ca la un individ fără antecedente de cancer colic. În cazul că primul cancer a fost dezvoltat pe un polip riscul este de 6 ori mai mare. Dintre pacienții diagnosticați cu cancer de colon 5-10% vor prezenta o a doua tumoră, în intervale de timp cuprinse între 2 și 31 de ani.

Cancere ginecologice sau mamare în antecedentele personale - cancerurile de sân, uter, ovar sau col cresc riscul dezvoltării unui cancer de colon.

Persoanele aflate într-una din situațiile de mai sus prezintă un risc înalt sau foarte înalt pentru cancerul de colon și necesită supraveghere individualizată în afara regimului de screening uzual recomandat populației generale.

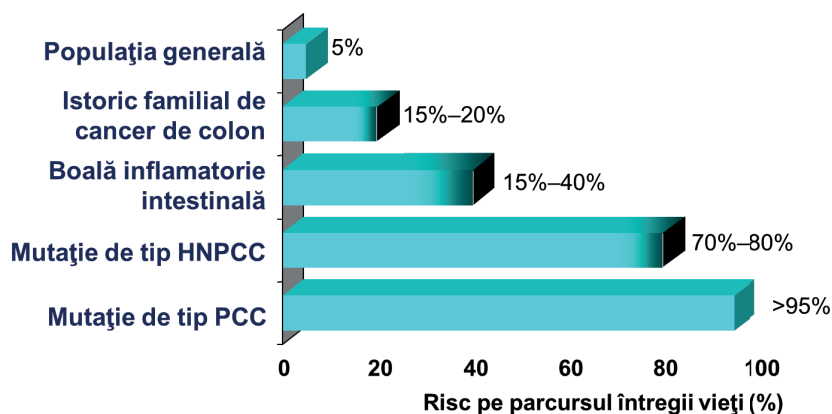
Alți factori asociați cu incidența crescută a cancerului colo-rectal:

- *Factori dietetici* - dietele bogate în grăsimi și carne (procesată sau carne roșie) au fost asociate cu incidențe crescute ale cancerului colo-rectal. Studiile epidemiologice populaționale au confirmat incidențe și mortalități crescute la populațiile cu consum exagerat de grăsimi.
- Fibrele și calciul pot avea un rol inhibitor al carcinogenezei de aceea dietele bogate în legume, fructe și cereale integrale au fost asociate cu o incidență mai redusă a cancerului colorectal. Asocierea nu a fost confirmată și pentru *sursele* artificiale de fibre și anti-oxidanți (suplimentele alimentare);

- *Consumul excesiv de alcool* - este asociat cu o incidență crescută a cancerului colorectal ca și a altor cancere digestive;
- *Excesul ponderal și inactivitatea fizică*- se asociază de asemenea cu risc crescut de cancer colo-rectal, în special la bărbați;
- *Ocupația* - muncitorii din industria textilă (acrilonitriți), forestieră și sedentarii par a fi mai expuși riscului de a face cancere colo-rectale. (1,2,48)

Magnitudinea riscului relativ în funcție de diferiți factori este reprezentată în Figura 6.

Figura 6. Riscul de cancer colorectal pe parcursul vieții în diferite categorii de risc



Sursa : Aarnio M et al. *Int J Cancer* 64:430, 1995

9.2 PREVENȚIA PRIMARĂ A CANCERULUI COLORECTAL

Asemeni majorității cancerelor, efectele benefice ale stilului de viață sănătos promovat de **Codul European al Cancerului** (v Cap. 7.2), se răsfrâng și asupra riscului de cancer colorectal, având în vedere în primul rând dieta, un consum redus de alcool, menținerea greutateii normale și a nivelului recomandat de activitate fizică



Recomandare 7

Medicul de familie va lua în considerare chemoprevenția cancerului colo-rectal prin administrarea de doze mici de aspirină (75-100 mg/zi) la adulții cu risc normal între 40-59 de ani, care nu au risc crescut de sângerare, și care compliază pentru o doză zilnică de aspirină timp de cel puțin 10 ani (2B)

Deși recomandările curente ale USPSTF au revizuit în sens negativ enunțurile anterioare care susțineau o reducere semnificativă a riscului de cancere digestive prin chimio-profilaxia cu aspirină administrată în doze mici la persoanele asimptomatice cu vârste între 50 și 59 ani, intervenția face obiectul unor aprinse dezbateri și controverse în mediile experților de peste ocean și nu numai. În centrul discuțiilor este latența mare cu care pare să se producă efectul protector al aspirinei în paralel cu necesitatea de a fi inițiată la vârste relativ tinere (40-45 ani) și de a menține o administrare continuă de minimum 10 ani. Metaanalize recente au demonstrat că în aceste condiții riscul de apariție a cancerului colorectal este redus cu cca 20%, iar cel de deces prin cancer colorectal este redus cu 40—45% (49-51).

9.3 SCREENINGUL CANCERULUI COLORECTAL



Recomandare 8

Se recomandă screeningul cancerului colorectal prin determinarea la 1-2 ani a hemoragiilor oculte în fecale prin Test Imunohistochimic Fecal (FIT) pentru toate persoanele asimptomatice cu risc normal și vârsta cuprinsă între 50 și 74 ani. (1A)



Recomandare 8.1

Medicul de familie va informa persoanele eligibile despre beneficiile screening-ului pentru cancerul colorectal și despre posibilitățile de testare disponibile (Bună practică)

Screeningul cancerului colorectal are ca scop reducerea incidenței cancerului invaziv - prin detectarea și înlăturarea leziunilor preneoplazice cu potențial de malignizare (polipi adenomatoși sau serați) și reducerea mortalității prin cancer colorectal prin detectarea leziunilor maligne în stadii incipiente.

Metodele prin care se poate depista prezența polipilor cu risc de malignitate și/sau a tumorilor includ:

- testul hemoragiei oculte în fecale (THOF);
- testul markerilor tumoral ADN în fecale
- sigmoidoscopia flexibilă;
- combinația între THOF și sigmoidoscopie;
- colonoscopia;
- irigoscopia în dublu contrast.
- colonoscopia virtuală (colonografia CT)

Fiecare opțiune are avantaje și dezavantaje care pot varia în funcție de organizarea și resursele sistemului de sănătate și preferințele pacienților. Alegerea unei strategii specifice de screening trebuie să se bazeze pe contraindicațiile medicale, complianța pacientului, și resursele disponibile pentru screening și urmărire. Medicii trebuie să prezinte pacienților beneficiile și posibilele dezavantaje/riscuri asociate fiecărei opțiuni înainte de a selecta o strategie de screening.

Până de curând metodele cele mai populare de screening se bazau pe **testarea hemoragiilor oculte în fecale** (hemocult) cu teste card pe bază de guaiac, preparate acasă de către pacienți din trei eșantioane consecutive de scaun și trimise medicului/laboratorului. În cazul testelor OTC cât și a testelor profesionale pe bază de guaiac este necesar ca pacienții să țină un anumit regim sau să evite anumite medicamente. Pe lângă acuratețea relativ scăzută, restricțiile impuse înainte de testare au determinat treptat abandonarea metodei odată cu accesibilitatea crescândă a metodelor imunohistochimice.

Performanța THOF prin metoda cu guaiac este de 60-70 % sensibilitate pentru cancer și de numai 10-12 % pentru adenomul cu risc și o specificitate între 80% - 96% în condițiile respectării cu strictețe a protocolului de pregătire și recoltare.

Pentru testele imunochimice (FIT) sensibilitatea se situează între: 67% - 80% pentru cancer și 20-30 % pentru polipii cu risc de transformare, cu o specificitate de 91% - 95% Testele noi cu DNA au o sensibilitate mai mare, între 90 - 92% și o specificitate foarte bună 84% - 97%, dar prețul prohibitiv nu le recomandă ca teste de screening populațional.(43,44,52)

În cazul FIT, testarea anuală repetată duce la creșterea sensibilității pentru leziuni pre-neoplazice, care ajunge la cca 75% în 5 ani și peste 95% în 10 ani, intervale care sunt compatibile cu istoria naturală a cancerului colorectal, respectiv cu viteza de transformare malignă a polipilor adenomatoși. Acesta este și motivul pentru care ghidurile europene și americane recomandă testare anuală pentru această strategie de screening.

Colonoscopia este testul cel mai sensibil și cel mai specific fiind și testul de referință (gold-standard) pentru detectarea cancerului și a polipilor mari, dar este asociată cu un risc mai înalt decât celelalte teste de screening pentru cancerul colorectal. Acestea includ un risc scăzut de sângerare și risc de perforație, în primul rând, asociate cu îndepărtarea polipilor sau cu biopsiile realizate în timpul screeningului. De asemenea, colonoscopia necesită personal cu calificare înaltă, prepararea bolului în timpul nopții, sedare și un timp de recuperare mai lung, ceea ce ar putea determina necesitatea transportării pacientului. Nu este clar dacă beneficiile potențiale adăugate ale colonoscopiei față de alternativele de screening sunt suficient de mari ca să justifice riscurile adăugate și neplăcerile pentru toți pacienții.(43,44)

Strategia de testare recomandată

Strategia de testare recomandată de IARC și Comisia Europeană prin Ghidurile Europene pentru asigurarea calității în screeningul și diagnosticul cancerului colo-rectal este efectuarea de primă intenție a testului de

hemoragie ocultă în fecale prin metoda imunohistochimică (FIT), la fiecare 1-2 ani, la persoanele cu vârste între 50 și 74 ani, fără istoric familial de sindroame canceroase ereditare și fără istoric personal de cancer, polipi sau boală inflamatorie intestinală. **FIT** trebuie urmat de **colonoscopie** la toate persoanele testate pozitiv.

România este printre ultimele țări din UE care au inițiat screeningul populațional pentru cancerul colorectal, care se află în prezent în faza de planificare și pilot. Începând cu anul 2020 este în curs de implementare un proiect-pilot care vizează 4 % din totalul populației eligibile de bărbați și femei cu vârste cuprinse între 50 și 74 de ani. România a primit asistență tehnică din partea Comisiei Europene pentru punerea în aplicare a Ghidurilor europene pentru asigurarea calității programelor de screening pentru cancerul colorectal. Testul imunochimic fecal, urmat de colonoscopie (și, dacă este necesar, de tratament), este oferit o dată la doi ani populației eligibil. Există planuri de extindere a proiectului-pilot, astfel încât acesta să devină screening populațional după 2023.(53)

Majoritatea programelor populaționale întrerup screening-ul cancerului colorectal la vârsta de 75 ani. Cele mai multe studii privind eficacitatea screeningului au fost restrânse la pacienții sub 80 de ani cu rata mortalității prin cancer colorectal în scădere în timpul primilor 5 ani de screening. În fapt, randamentul screening-ului trebuie să crească la persoanele mai vârstnice (datorită incidenței mai mari a cancerului colorectal), dar beneficiile populaționale pot fi limitate ca rezultate în competiție cu alte cauze de deces. De aceea, începând cu vârsta de 75 de ani nu mai vorbim de screening de masă, deoarece decizia de a continua sau a întrerupe screening-ul cancerului colorectal se ia în mod oportunist și individualizat având în vedere factorii (vârsta foarte înaintată sau afecțiunile comorbide) care le limitează speranța de viață. În plus, la fel ca pentru toate screeningurile, toate autoritățile în materie, nuanțează plafonul superior de vârstă pentru întreruperea screeningului în funcție de „buna supraveghere anterioară”

Circuitul pacientului în screeningul cancerului colorectal

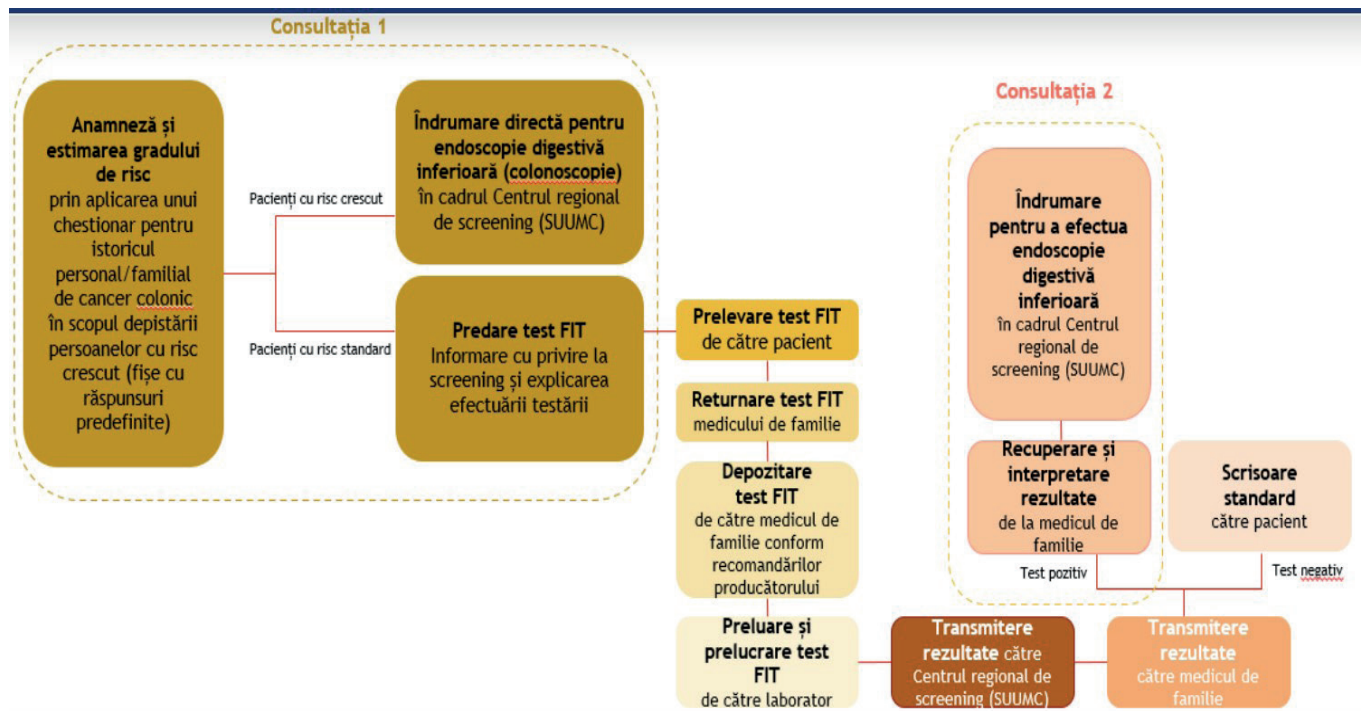
Este de așteptat ca circuitul viitorului Program Național de Screening pentru Cancerul Colorectal să reprezinte replicarea și scalarea modelului pilotat în perioada 2020-2023 **în zona** - București-Ilfov prin Proiectul „Furnizarea serviciilor de sănătate din programele de prevenție, depistare precoce, diagnostic și tratament precoce al leziunilor precanceroase colorectale - ROCCAS II (POCU/757/4/9/136824)”(53)

Circuitul prevede un rol esențial al medicului de familie în înrolarea pacienților, stratificarea inițială a riscului, instruirea acestora și preluarea testelor FIT efectuate, recepționarea rezultatelor și îndrumarea pacienților cu risc crescut către centrele de evaluare colonoscopică. (**Figura 7**)

Programul pilot propune un proces de screening cu 2 consultații la medicul de familie:

- Consultația 1:
 - » Verificarea eligibilității și estimarea gradului de risc pentru istoricul personal sau familial de cancer colorectal
 - » Informarea cu privire la screening a pacientului
 - » Predarea testului FIT și explicarea efectuării testării
 - » Pacienții identificați ca având risc crescut de a dezvolta CCR urmare a anamnezei/aplicării chestionarului vor fi îndrumați direct pentru a efectua endoscopia digestivă inferioară (colonoscopia);
- Consultația 2:
 - » Recepționare și interpretare rezultate teste FIT;
 - » Pacienții cu test FIT pozitiv sunt îndrumați pentru a efectua endoscopia digestivă inferioară (medicul de familie fiind cel care informează pacienții selectați cu privire la procedura/procedurile endoscopiei digestive inferioare (colonoscopie) și pregătirea pentru colonoscopie;
 - » **În cazul unui rezultat negativ – pacienții vor fi repeta testul FIT peste 1-2 ani**

» Figura 7 Circuitul pacientului în screeningul cancerului colorectal



Sursa : <https://screeningroccas2-bif.ro/pentru-medici-de-familie/consultatii-screening/>

La pacienții cu test FIT pozitivi explorați colonoscopic la care s-au găsit polipi fără elemente de risc înalt Societatea Europeană de Gastro-Enterologie (SEGE) recomandă un control colonoscopic la 5 ani și (dacă este neinformativ) reintrarea în circuitul normal de screening pentru populația cu risc normal.

Societatea Europeană de Gastro-Enterologie (SEGE)- recomandă colonoscopie de supraveghere la 3 ani pentru pacienții cu risc-înalt:

- care au prezentat cel puțin 1 adenom ≥ 10 mm sau cu displazie de grad înalt
- sau ≥ 5 adenoame de orice dimensiune sau
- un polip zimțat ≥ 10 mm sau cu displazie

SEGE recomandă testarea genetică a persoanelor a căror colonoscopie relevă mai mult de 10 polipi

SEGE recomandă reinvestigarea colonoscopica la 6-12 luni a persoanelor la care s-a rezecat un polip ≥ 20 mm (54)

9.4 INTERVENȚII PREVENTIVE ADRESATE CATEGORIEI DE POPULAȚIE CU RISC ÎNALT DE CANCER COLORECTAL



Recomandare 9

Se recomandă ca medicul de familie să informeze adulții de orice vârstă cu istoric familial semnificativ pentru un risc crescut de cancer colorectal asupra posibilităților de evaluare genetică disponibile. Următoarele situații de istoric familial sunt asociate cu un risc înalt de cancer colorectal:

- Istoric familial de cancer colorectal (o rudă de grad I în vârstă de până la 50 de ani sau mai multe rude de grad I la orice vârstă), sau
- Istoric familial cunoscut de sindrom ereditar canceros (de exemplu polipoza adenomatoasă familială sau cancerul nepolipozic) (1B)



Recomandare 9.1

Se recomanda screening colonoscopic/ supraveghere partajata cu specialistul gastro-enterolog, pentru pacienții cu istoric familial semnificativ și pentru următoarele situații de istoric personal care

sunt asociate cu un risc înalt de cancer colorectal:

- **antecedente de cancer colorectal**
- **antecedente de polipi adenomatoși**
- **istoric de boală inflamatorie intestinală**

Supravegherea pacienților cu risc foarte înalt, inclusiv cei cu istoric sugestiv de polipoză familială sau cancer colorectal ereditar nepolopozic, sau cei cu istoric personal de colită ulcerativă se realizează în colaborare cu specialistul gastro-enterolog. Screening-ul timpuriu prin colonoscopie poate fi indicat, și consilierea sau testarea genetică poate fi indicată pacienților cu sindroame genetice.(55,56) În această privință societățile de profil din Europa și SUA au recomandări concordante (Tabel 3):

Tabelul 3 – Recomandări de supraveghere a persoanelor cu risc înalt de cancer colorectal

CATEGORIE RISC	RECOMANDARE SCREENING
Sindrom Lynch	În familiile cu o mutație cunoscută a genei sindromului Lynch, se recomandă ca membrii familiei care au fost testați pozitiv și cei care nu au fost testați să înceapă screening-ul prin colonoscopie la 25 de ani sau cu 5 ani mai repede decât cea mai tânără vârstă la diagnostic din familie (oricare este mai devreme). Testarea ar trebui făcută la fiecare 1 sau 2 ani
Polipoza Familiala Adenomatasă (PFA)	Cei care testează pozitiv pentru PFA ar trebui să înceapă testarea prin colonoscopie în adolescență.
CCR sau adenom avansat - la două rude de gradul I diagnosticate la orice vârstă sau - la o rudă de gradul I diagnosticată înainte de 60 ani	Colonoscopie la fiecare 5 ani începând cu 10 ani înainte vârstă la diagnostic a celei mai tinere persoane din familie, sau vârsta de 40 de ani (oricare dintre acestea este mai devreme). Pentru cei cu o rudă de gradul I cu cancer colorectal la care nu apare nicio anomalie semnificativă până la vârsta de 60 de ani, se poate considera extinderea intervalului dintre colonoscopii.
CCR sau adenom avansat la o rudă de gradul I diagnosticată \geq 60 ani	Începere screening la vârsta de 40 de ani și utilizați același test recomandări și intervale care sunt utilizate pentru risc mediu
Boli inflamatorii intestinale (Colita ulcerativa, B. Crohn)	Se recomandă inițierea supravegherii colonoscopice la 8 ani de la diagnostic, cu repetare la 1-2 ani și potențială spațiere la 3-5 ani după 2 explorări consecutive negative

10. INTERVENȚII PREVENTIVE ADRESATE RISCULUI DE CANCER DE COL UTERIN

10.1 FUNDAMENTE EPIDEMIOLOGICE

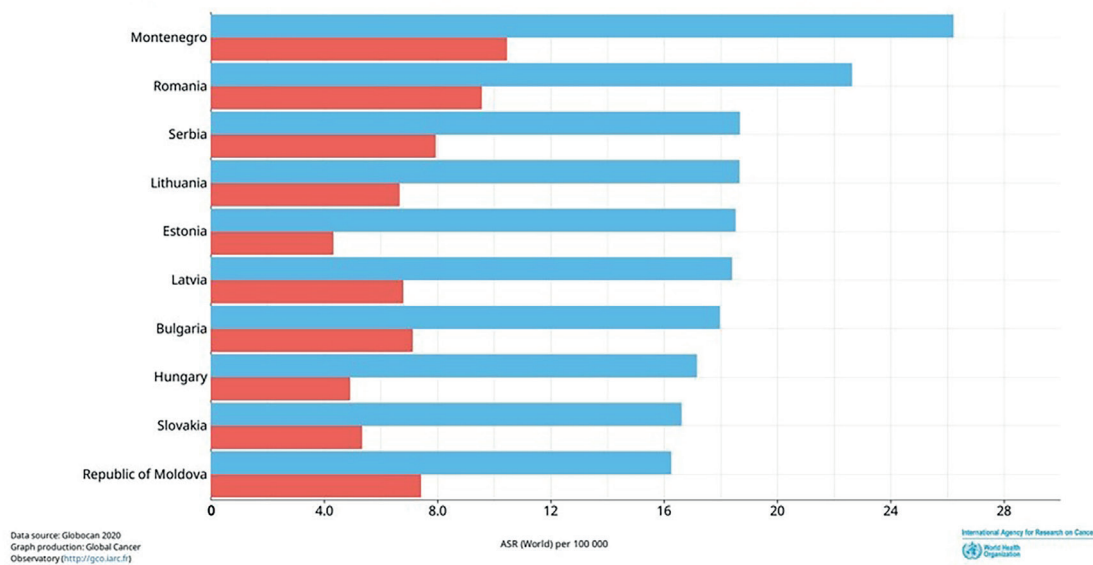
Cancerul de col uterin este o cauză importantă de mortalitate în rândul femeilor. În 2020, peste 600000 de femei au fost diagnosticate cu cancer de col uterin în întreaga lume și aproape 350 000 de femei au murit din cauza bolii. Cele mai mari rate de incidență se întâlnesc în Africa de est, iar cele mai scăzute în populațiile din vestul Asiei. Variațiile între țări reflectă prevalențe diferite ale factorilor de risc, existența screeningului și a facilităților de diagnostic, dar și calitatea înregistrării datelor epidemiologice.

Se estimează că, în țările UE-27 în 2020, cancerul de col uterin a reprezentat 2,5% din toate cazurile noi de cancer diagnosticate la femei și pentru 2,4% din toate decesele femeilor din cauza cancerului. În Uniunea Europeană, Cancerul de col uterin ocupă locul 11 printre cele mai frecvente tipuri de cancer la femei și locul 12 printre cele mai frecvente cauze de deces prin cancer în populația feminină. Practic această localizare care era în urmă cu câteva decenii, a doua ca frecvență în rândul femeilor, a ajuns astăzi să nu se mai numere între primele zece în niciuna din țările dezvoltate.

În România cancerul de col uterin este al treilea cel mai frecvent cancer la femei, cu o incidență standardizată de 22,6 ‰, cea mai mare din UE și a doua ca frecvență în regiunea Europeană a OMS după Muntenegru. România se află pe primul loc în Europa ca rată a mortalității (10,6 la 100000 locuitori) pe fondul acestei boli, cu un risc de deces de 4 ori mai mare față de media Europei de vest și semnificativ mai mare decât a țărilor din Europa Centrală și de Est. (Figura 8) (1,2)

Figura 8

Incidență și mortalitate standardizată prin cancer de col uterin (2020, Reg Europeana OMS)



Cancerul de col uterin este principala cauză de mortalitate prin cancer la româncele cu vârste între 15 și 44 de ani; aproape 5 femei din România mor în fiecare zi din cauza cancerului de col uterin. (57)

Factori de Risc

Debutul precoce al activității sexuale și numărul partenerilor sexuali al ambilor parteneri sunt printre cei mai vechi factori de risc documentați pentru cancerul de col uterin. Astăzi se cunoaște că aceștia reprezintă de fapt oportunități de expunere la contractarea virusului HPV, în cazul vârstelor fragede existând și o vulnerabilitate sporită a celulelor mucoasei uterine la acțiunea virusului (înainte de 17 ani, risc crescut de 2 ori, absența riscului supraadăugat după 18 ani). Alți factori de risc comportamentali cu influență variabilă sunt: *fumatul*, *imuno-supresia* provocată sau spontană, utilizarea îndelungată (peste 10 ani) a *contraceptivelor orale* din primele generații de la vârste foarte tinere (sub 18 - 20 ani).

Infecția cu HPV este considerată agent inițiator principal din momentul evidențierii genoamelor de HPV în 90% din cancerele infra-clinice sau invazive. Riscul este multiplicat în medie de 10 ori de prezența HPV. Herpesul genital, Herpes Virus Simplex tip 2 (virus HSV) - cofactor probabil. Tabelul 4 de mai jos cuantifică riscul relativ asociat cu factorii de risc individuali.(59-63)

Tabel 4: Riscul Relativ (RR) pentru factori de risc individuali

Testare HSIL mai recentă de 5 ani	RR = ↑ ↑ ↑ (?2000)
Absența totală a screening-ului în antecedente	RR = 10
HPV (funcție de subtip)	RR = 2,5-30
≥ 6 parteneri sexuali	RR = 5
Statut socio-economic scăzut	RR = 5
Fumat	RR = 2
Utilizare îndelungată a contraceptivelor orale	RR = 1,2-1,5 (sub 9 ani); 2,2 peste 10 ani)
Contracepția de barieră	RR = 0,6

Sursa: Mandelblatt, 1999

Se observă că riscul este cel mai crescut în prezența unei leziuni preneoplazice cu potențial de transformare înalt și în absența *screening-ului*.

Dovada impactului *screening-ului* de masă după cinci decenii asupra riscului este reducerea riscului de apariție a unui cancer de col uterin de-a lungul vieții la un nivel foarte scăzut (0,68%)

Lipsa/insuficiența screeningului este probabil motivul situației dramatice din țara noastră, unde programul național de screening se bazează exclusiv pe citologie și este în desfășurare din anul 2012. Populația țintă sunt femeile între 25 și 64 ani, iar intervalul de screening este de 5 ani, metodele de testare prin autorecoltarea probelor nefiind aprobate. Conform datelor unui raport publicat în 2022 de European Cancer Organization, programul de screening pentru cancerul de col uterin a înregistrat următoarele rate de acoperire populațională (57):

5% în ultimul an-2022 (versus 33% în toată regiunea europeană OMS);

29% în ultimii 3 ani – 2020 -2022 (versus 61% în toată regiunea europeană OMS);

35% în ultimii 5 ani – 2018 -2022 (versus 72% în toată regiunea europeană OMS);

41% pentru cel puțin o dată în viață (versus 82% în toată regiunea europeană OMS).

Istoria naturală a cancerului de col uterin

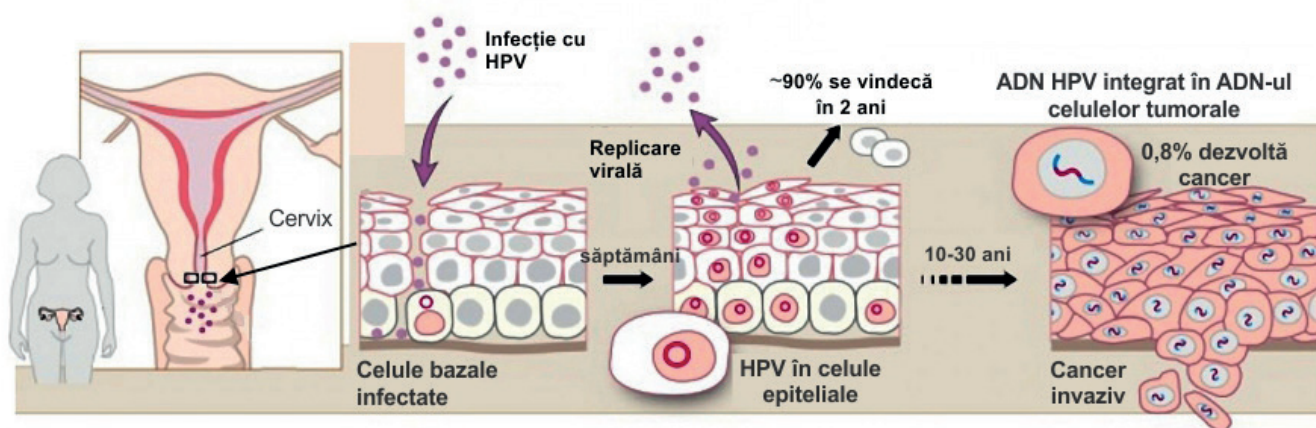
Virusul papiloma uman (HPV) se poate transmite foarte ușor prin contact sexual dar și prin alte modalități. Folosirea unui prezervativ nu este întotdeauna suficient de sigură pentru a proteja de o infecție cu virusul papiloma uman (HPV). Cu toate acestea se recomandă să se folosească prezervativele pentru a minimaliza riscul de îmbolnăvire cu virusul papiloma uman și pentru a se proteja împotriva altor boli sexuale. Infecția cu virusul papiloma uman este foarte răspândită: 75 - 80% din femei și bărbați se infectează în decursul vieții cu acest virus. Sistemul imunitar la majoritatea femeilor elimină în decursul câtorva luni virusul papiloma uman. Infecțiile care nu pot fi eliminate în câteva luni pot provoca cancerul de col uterin. Datorită răspândirii mari a virusului se consideră că și un singur contact sexual în viață poate fi suficient pentru a contracta un virus oncogen și din acest motiv orice femeie care a avut vreodată un contact sexual trebuie testată.

Genotipurile HPV oncogene cu risc înalt (HR) sunt: 16, 18 (cele mai frecvente - provoacă singure 70,7% din cancerul de col uterin), 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 și 82.

HPV non oncogene (cu risc scăzut) sunt: 6,11 (cele mai frecvente), 40, 42, 43, 44,54, 61, 70, 72, 81) Există două etape în infectarea HPV: etapa infecției tranzitorii (care produce modificări ușoare histologice ce trădează doar prezența virusului și etapa infecției persistente (modificări generate de „deturnarea” de către virus a ADN-ului celulei gazdă, aceasta este etapa asociată cu evoluția inexorabilă spre un cancer invaziv. CIN reprezintă modificările histologice asociate cu activitatea virusului (*Cervical Intraepithelial Neoplasia*). Schema infecției HPV (Figura 9), propusă de laureatul Nobel Prof. Harald zur Hausen arată că 90% din infecții sunt tranzitorii cu *clearance* spontan în primii doi ani de la infecție. Cele 10% cazuri care evoluează

spre cancer au nevoie de o perioadă de 10-30 ani pentru transformarea malignă.(58)

Figura 9: Istoria naturală a cancerului de col uterin. International Agency for Research on Cancer. „Cervix cancer screening.” (2005).



Detectarea leziunilor în stadiul preneoplazic permite evitarea apariției cancerului invaziv, iar diagnosticul precoce (în stadii incipiente) asigură șanse importante de supraviețuire. Vindecarea este de 100% pentru CIS. În cazul cancerului invaziv supraviețuirea la 5 ani este de cca 80% în cazul unui cancer limitat la nivelul colului, față de nici 10% în cazul cancerului diseminat la distanță.

10.2 STRATEGII DE REDUCERE A RISCULUI DE CANCER DE COL UTERIN

„Prin intervenții eficiente, bazate pe dovezi, care includ vaccinarea antiHPV a fetelor, screeningul și îndepărtarea leziunilor precanceroase și tratamentul cancerelor invazive, putem elimina cancerul de col uterin ca problema de sănătate publică și să îl transformăm într-o boală a trecutului” spunea Dr. Tedros Adhanom Ghebreyesus, directorul general al Organizației Mondiale a Sănătății în 2020 cu ocazia lansării Strategiei Globale pentru Accelerarea Eliminării Cancerului Cervical ca Problemă de Sănătate Publică (*Global Strategy to Accelerate the Elimination of Cervical Cancer as a Public Health Problem*). Practic în cazul cancerului de col uterin sintagma „**eliminare ca problemă de sănătate publică**” echivalează cu ceea ce în trecut se numea **eradicare** și este definită de OMS ca atingere a unor ținte măsurabile la nivel global pentru o anumită boală, pe baza datelor populaționale. Pentru a determina pragul de eliminare a *cancerului de col uterin ca problemă de sănătate publică*, OMS a evaluat datele epidemiologice și profilul ratelor de incidență între țări, au examinat toate dovezile acumulate pe perioada a mai bine de cinci decenii și a efectuat o consultare de experți în 2018-2019, pentru a modela în mod cuprinzător scenariul de intervenție la scară globală. Pentru a elimina cancerul de col uterin ca problemă de sănătate publică pe plan mondial, toate țările trebuie să depună eforturi pentru o incidență sub **4 la 100 000 de femei-ani**. Pentru a realiza acest obiectiv, țintele care trebuie atinse cumulativ până în 2030 și menținute la același nivel înalt timp de decenii sunt (59):

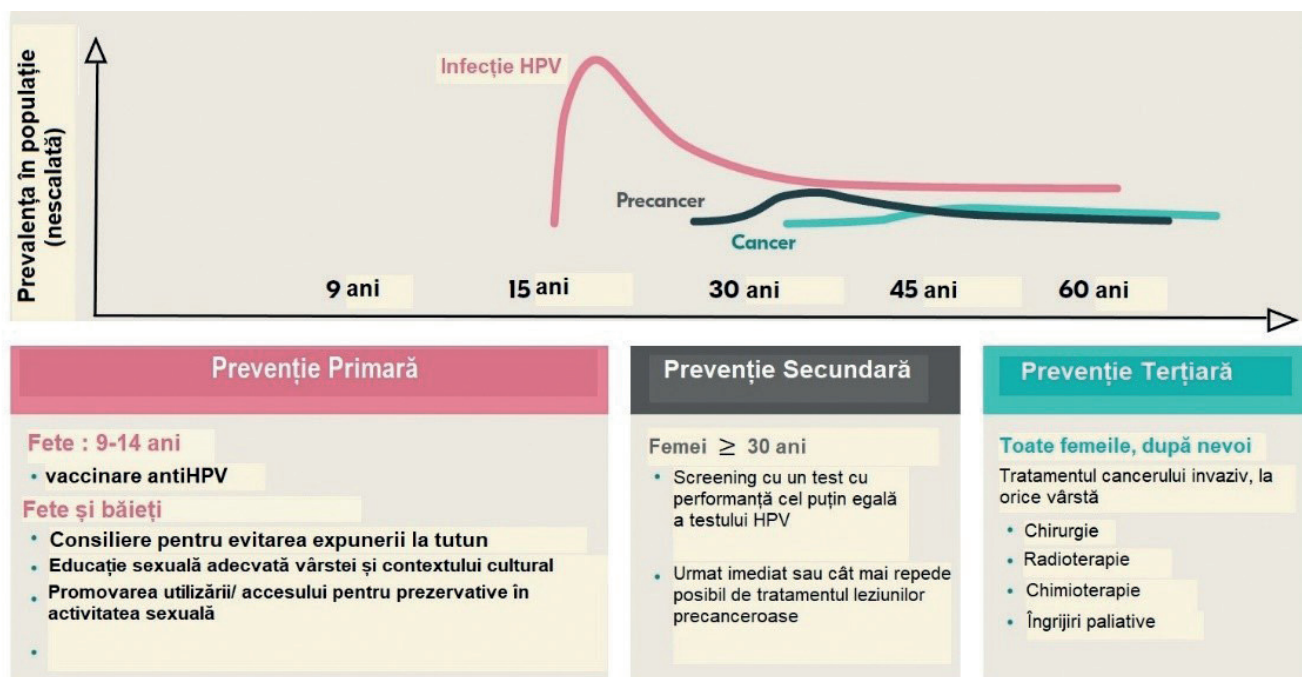
- o acoperire ridicată pentru vaccinarea HPV,
- screening populațional organizat
- tratamentul leziunilor precanceroase și managementul cancerului invaziv

Toate intervențiile, serviciile și politicile recomandate se bazează pe dovezi și ar trebui furnizate în contextul eforturilor naționale de a furniza servicii universale cu accent pe asistența medicală primară, o abordare din perspectiva sănătății publice, implementarea conceptului de „**intervenții de-a lungul vieții**” și asistența medicală integrată centrată pe oameni.

Pentru un impact maxim, intervențiile pentru atingerea celor trei ținte trebuie implementate simultan și pe scară largă. Implementarea tuturor celor trei piloni ai strategiei va contribui la reducerea imediată și accelerată în ratele de mortalitate care rezultă din tratamentul cancerelor de col uterin invazive.

Conceptul de „**intervenții de-a lungul vieții**”, ilustrează modul în care diferitele tipuri de prevenție trebuie puse în operă astfel încât să acopere toate vârstele cu riscul lor specific, de-a lungul *istoriei naturale a cancerului de col uterin*.(Figura 10)

Figura 10 Intervenții preventive de-al lungul vieții adresate riscului de cancer de col uterin
 Sursa: *Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem (WHO 2020)*



Cei trei piloni de intervenție pentru „eradicarea” cancerului de col uterin sunt:

- **Prevenția primară:** Vaccinarea fetelor la începutul adolescenței este cea mai eficientă intervenție pe termen lung pentru reducerea riscului de dezvoltare a cancerului de col uterin. Beneficiul mare pe termen lung al *vaccinării HPV* face imperativă inițierea și susținerea acestui demers de sănătate publică s în toate țările. Există, de asemenea, dovezi puternice că o acoperire vaccinală ridicată anti-*HPV* conduce la protecția persoanelor nevaccinate prin imunitatea de turmă, sporind și mai mult efect protector pentru comunitate. Pe lângă *vaccinarea HPV*, o strategie cuprinzătoare de prevenție trebuie să includă *programe de educație sexuală adecvate vârstei*, informații despre sănătatea sexuală și reproductivă, practici sexuale mai sigure – cum ar fi amânarea debutului vieții sexuale, scăderea numărului de parteneri sexuali, folosirea prezervativelor și abținerea/renunțarea la fumat. Eforturi concertate pentru promovarea unui stil de viață sănătos în rândul adolescenților (băieți și fete) sunt esențiale pentru o populație mai sănătoasă și o dezvoltare durabilă.
- **Prevenția secundară:** Scopul principal al prevenției secundare este reducerea incidenței cancerului de col uterin și a mortalității prin identificarea și tratarea femeilor cu leziuni precanceroase. Screeningul bazat pe *citologia Babeș -Papanicolau* a reprezentat un succes istoric acolo unde a fost implementat ca parte a programelor naționale cu acoperire ridicată și în sisteme de sănătate care asigură resursele pentru urmărirea pacienților cu teste anormale, teste de diagnostic suplimentare (colposcopie și patologie) și managementul leziunilor detectate prin screening. În țările cu venituri mici și medii programele bazate pe citologie s-au dovedit a fi dificil de implementat și, acolo unde au fost implementate, acoperirea de screening a fost scăzută.

Testarea pentru HPV oferă o specificitate superioară, iar valoarea sa predictivă negativă puternică înseamnă că femeile care testează negativ trebuie să fie retestate doar după un interval minim de cinci ani. Faptul că oferă femeilor opțiunea auto-recoltării contribuie în plus la acceptabilitatea și accesibilitatea serviciului.

Datorită nivelului său ridicat de performanță, țările ar trebui în mod ideal, să treacă la **testarea HPV ca metodă principală de screening pentru cancerul de col uterin.**

În prezent sunt disponibile strategii bazate pe dovezi pentru evaluarea și managementul femeilor care testează HPV pozitiv. Screening-ul cancerului de col uterin va necesita o creștere corespunzătoare a capacității de tratament a leziunilor detectate, deoarece screeningul femeilor fără acces la tratament este lipsit de etică. Ghidurile de tratament ale OMS au fost recent extinse pentru a include ablația termică ca modalitate terapeutică pentru femeile care au leziuni precanceroase eligibil pentru ablație (59).

- *Prevenția terțiară – diagnostic și tratament:* Evaluarea și trimiterea în timp util a femeilor cu cancer de col uterin suspectat sau confirmat sunt cruciale pentru salvarea de vieți și prevenirea handicapului. Managementul cuprinzător al cancerului de col uterin invaziv necesită furnizori de sănătate bine echipați, calificați corespunzător și acces la patologie, imagistică medicală, servicii chirurgicale, radioterapie și chimioterapie.

10.3 PREVENȚIA PRIMARĂ A CANCERULUI DE COL UTERIN



Recomandare 10

Medicii de familie vor informa părinții și tinerii despre beneficiile vaccinării anti HPV pentru prevenția primară a cancerului de col uterin și a altor cancere determinate de HPV (1A)



Recomandare 10.1

Medicii de familie vor informa părinții fetelor cu vârsta cuprinsa între 11 și 18 ani asupra procedurilor de înrolare și a schemelor de vaccinare în cadrul campaniei de vaccinare a Ministerului Sănătății. (1A)



Recomandare 10.2

Vaccinarea cu Gardasil 9 este recomandată cu beneficii maxime pentru persoanele de ambele sexe cu vârsta cuprinsa între 9 și 26 ani (1A)



Recomandare 10.3

Vaccinarea cu Gardasil 9 poate fi efectuată de persoanele de ambele sexe până la vârsta de 45 ani. (2B)

În anul 2006, odată cu inițierea primelor campanii de vaccinare anti-HPV, care la acel moment conținea cele mai importante tulpini oncogenice (HPV 16 și 18) se estima că el ar putea preveni cel puțin 70% din carcinoamele scuamocelulare cervicale și cel puțin 85% din adenocarcinoamele cervicale. Astăzi, rezultatele confirmă și chiar depășesc așteptările.

Numeroase studii au evaluat protecția oferită de vaccin, unele pe cohorte impresionante ca număr și pe perioade foarte lungi. Astfel s-a constatat că protecția oferită de vaccinul anti-HPV este pe termen lung. Studiile care au urmărit persoanele vaccinate timp de 12 ani sau mai mult, au arătat că răspunsul imun a ramas același, fara dovezi de diminuare în timp. (60-65) În anul 2021 a fost făcut public cel mai amplu studiu populațional privind efectele vaccinării asupra apariției cancerului in situ și a cancerului invaziv al colului uterin. Studiul a examinat impactul direct al unui program de vaccinare cu vaccinul anti HPV bivalent introdus în 2006 în Anglia, asupra precancerelor de col uterin (CIN3) și a cancerului de col uterin. Ei au descoperit o reducere substanțială a CIN3 și a cancerelor de col uterin la femeile tinere, în urma implementării programului de vaccinare HPV. Studiul a demonstrat o reducere a riscului relativ estimat în ratele de incidență a cancerului de col uterin cu 87% în rândul fetelor vaccinate la 12 și 13 ani, cu 62% în rândul fetelor vaccinate cu vârsta cuprinsă între 14 și 16 ani și cu 34% în rândul fetelor vaccinate cu vârsta cuprinsă între 16 și 18 ani, comparativ cu cohortele de fete nevaccinate de vârstă similară. Reducerile corespunzătoare ale riscului pentru CIN 3 au fost de 97% în rândul fetelor vaccinate la 12 și 13 ani, de 75% la cele vaccinate între 14 și 16 ani și de 39% pentru cele vaccinate între 16 și 18 ani, comparativ cu cohortele de fete nevaccinate de vârstă similară. (65) Aceste rezultate confirmă concluziile unui alt studiu realizat în 2020 în Suedia care a relevat ca riscul de a dezvolta cancer de col uterin invaziv a fost mai mic cu 88% dacă vaccinarea împotriva HPV a fost începută înainte de vârsta de 17 ani. (63)

În România au fost autorizate vaccinurile Cervarix (aprobat spre utilizare din septembrie 2007, la femei și fete în împotriva tulpinilor HPV 16 și 18) și Gardasil (4 și 9) aprobat pentru administrarea atât la femei, cât și la bărbați, în vederea prevenirii cancerelor colului uterin și anusului, și a verucilor genitale. Gardasil 4 este activ împotriva a patru tipuri de HPV (tipurile 6, 11, 16 și 18). Gardasil 9, aprobat din iunie 2015, se utilizează în mod similar, dar protejează împotriva a nouă tipuri de virus (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 și 58). În prezent vaccinul cel mai utilizat în România, atât în campania de vaccinare a Ministerului Sănătății cât

și prin achiziție privată din farmacia, este Gardasil 9. În România vaccinarea împotriva HPV este gratuită la fetele cu vârste cuprinse între 11 și 18 ani și se realizează în cabinetele medicilor de familie, pe baza solicitărilor depuse de părinți /tutorii legali. Ea este inclusă în Calendarul Național de Imunizare pentru fetele din grupa de vârstă 11 - 14 ani.

Gardasil 9 a fost testat la persoane de sex masculin cu vârsta de 9 până la 26 ani și la cele de sex feminin cu vârsta de 9 până la 45 ani. **Vaccinul protejează împotriva virsurilor asociate cu majoritatea bolilor cauzate de HPV, dar nu are efect la persoanele deja infectate.** Cu toate acestea, la persoanelor care sunt deja infectate cu unul sau mai multe tipuri de HPV din vaccin, Gardasil 9 le conferă în continuare protecție împotriva bolilor asociate cu celelalte tipuri de HPV din vaccin.

Singura contraindicație absolută este alerggia probată la administrarea unei doze anterioare și alerggia cunoscută la substanțele din compoziția vaccinului, printre care „drojdia de bere”. Printre contraindicațiile relative se numără diatezele hemoragice, imunosupresia, stările febrile (febră > 38,5 C°). Deși nu este o contraindicație absolută, producătorii recomandă ca decizia de a administra vaccinul pe perioada sarcinii să fie atent cântărită de la caz la caz. Vaccinul se poate administra persoanelor care alăptează.

Vaccinul poate fi administrat începând cu vârsta de 9 ani. Conform prospectului, **pentru copiii cu vârsta de 9 ani împliniți până la 14 ani inclusiv** la momentul primei injectări Gardasil 9 poate fi administrat conform unei scheme cu 2 doze astfel:

- Prima injectare: la o dată aleasă
- A doua injectare: administrată la un interval cuprins între 5 și 13 luni după prima injectare

Dacă a doua doză de vaccin se administrează mai devreme de 5 luni după prima doză, trebuie administrată întotdeauna și o a treia doză.

În această situație Gardasil 9 va fi administrat conform unei scheme cu 3 doze:

- Prima injectare: la o dată aleasă
- A doua injectare: la 2 luni după prima injectare (nu mai devreme de o lună după prima doză)
- A treia injectare: la 6 luni după prima injectare (nu mai devreme de 3 luni după a doua doză)

Toate cele trei doze trebuie administrate în decursul unei perioade de 1 an.

La persoanele cu vârsta de 15 ani și peste, la momentul primei injectări Gardasil 9 trebuie administrat conform unei scheme cu 3 doze:

- Prima injectare: la o dată aleasă
- A doua injectare: la 2 luni după prima injectare (nu mai devreme de o lună după prima doză)
- A treia injectare: la 6 luni după prima injectare (nu mai devreme de 3 luni după a doua doză)

Toate cele trei doze trebuie administrate în decursul unei perioade de 1 an.

În cadrul calendarului de vaccinare la copii, Gardasil 9 poate fi administrat în același timp cu o doză rapel de vaccin combinat difteric (d) și tetanic (T) cu pertussis [componentă acelulară] (pa) și/sau poliomieltic [inactivat] (VPI) (vaccinuri dTpa, dT-VPI, dTpa-VPI), dar în alt loc de injectare (altă parte a corpului, de exemplu celălalt braț sau picior), în cursul aceleiași vizite medicale. Producătorii avertizează asupra posibilității ca Gardasil 9 să nu aibă un efect optim dacă este administrat în același timp cu medicații imunosupresoare.

În studiile clinice, reacțiile locale la locul de administrare (eritem, durere sau edem) au fost cu până la 10% - 20% mai frecvente la grupurile care au primit vaccinuri HPV comparativ cu grupurile control, dar nici o reacție adversă sistemică severă nu s-a demonstrat a fi legată cauzal de imunizarea anti-HPV. Printre reacțiile care au stârnit discuții în mediile ostile vaccinării a fost raportat leșinul, însoțit uneori de tremurături sau rigiditate, manifestări care sunt destul de frecvente la adolescenți în asociere cu manevre injectabile. Chiar dacă episoadele de leșin sunt mai puțin frecvente, se recomandă ca pacienții să fie supravegheați timp de 15 minute după administrarea vaccinului HPV.(60)

La șaisprezece ani de la prima autorizație de introducere pe piață, 60% din OMS Statele membre au introdus vaccinul împotriva virusului papiloma uman (HPV) în programul lor național de imunizare de rutină. Cu toate acestea, din 2021, doar 13% dintre fetele din lume erau pe deplin protejate.

Întrucât timpul de la introducerea vaccinului este încă scurt și cohortele de fete inoculate la începutul adolescenței și ajunse astăzi la maturitate după vaccinare au primit în marea majoritate vaccinul bivalent,

experții nu au ajuns la un consens privind politica de screening pentru persoanele vaccinate în campaniile naționale. Majoritatea înclină totuși spre a menține un nivel de supraveghere prin screening, cel puțin printr-o testare în jurul vârstei de 35 de ani. Cu atât mai mult persoanele vaccinate după debutul vieții sexuale sunt sfătuite să participe regulat la programele de screening.

10.4 SCREENINGUL CANCERULUI DE COL UTERIN

Screening-ul cancerului de col uterin se poate realiza printr-o varietate de metode, diversificate și validate în cei peste 80 de ani care au trecut de la introducerea citologiei cervico-vaginale ca metodă de depistare a cancerului de col uterin, în deceniul al cincilea al secolului trecut. În toată această perioadă au fost dezvoltate metode de testare pentru toate sistemele de sănătate, atât pentru țările cu resurse financiare importante cât și țări cu resurse foarte limitate. Toate metodele au fost validate prin studii de înaltă calitate și au demonstrat o sensibilitate și o specificitate acceptabilă pentru *screening-ul* populațional(67,68):

- inspecția vizuală (IV) simplă și după colorarea cu acid acetic 5% (coagulare reversibilă a proteinelor celulare) sau soluție de Lugol iodine, cu decelarea schimbărilor de colorație;
- frotiul citovaginal Babeș Papanicolau (BPN) convențional la interval de 3 sau 5 ani;
- noi tehnologii pentru citologia Babeș - Papanicolau: *screening* automatizat, cu citire rapidă a frotiurilor, recoltarea citologiei în mediu lichid;
- testarea HPV -HR -identificarea tulpinilor cu risc înalt (HR - *high risk*) atât ca metodă de screening cât și ca metodă de urmărire a anomaliilor citologice.



Recomandare 11

Se recomanda screeningul pentru prevenirea cancerului de col uterin prin testare (Babeș –Papanicolau) pentru toate femeile cu vârsta cuprinsă între 25 și 29 ani, respectiv prin testare HR- HPV cu triaj citologic pentru femeile cu vârsta între 30 -65 ani care nu au simptome sugestive sau un diagnostic confirmat de cancer de col uterin și nu sunt histerectomizate total. (1A)



Recomandare 11.1

Pentru cazurile testate negativ repetarea se va face la un interval de 3-5 ani (în programele organizate din Romania la 5 ani) – (Norme naționale)

Utilizarea timp de circa o jumătate de secol la scară populațională a Testului Babeș -Papanicolau pentru screeningul cancerului de col uterin în țările a dus la o reducere a incidenței acestuia la niveluri atât de scăzute în aceste țări încât, după ce în arsenalul de luptă împotriva acestei boli a fost introdus și vaccinul antiHPV, astăzi OMS vorbește despre eradicarea acesteia.

În prezent – pe măsură ce istoria naturală a carcinogenezei determinată de HPV este mai bine cunoscută, rezultatele diferitelor strategii de screening au fost analizate și însușite și încrederea în valoarea predictivă pe termen mediu și lung a testării HPV a fost consolidată prin studii robuste – s- a produs o importantă tranziție în abordarea programatică a screeningului cancerului de col uterin, testarea HPV-HR impunându-se ca test universal de primă intenție(59,69).

Testarea HPV-HR

Testarea HPV este o metodă relativ nou apărută care utilizează tehnici de PCR, metode de hibridizare a acizilor nucleici. Acestea din urmă sunt utilizate pentru detectarea calitativă a tipurilor de mare risc: 13 tipuri (16, 18, 31,33,35,39,45,51,52,56, 58, 59,68). Metoda are o sensibilitate între 75 și 100%, și o specificitate mai redusă (85 - 96%) decât testul cito-vaginal BPN. Metoda nu este recomandată pentru testare la femeile sub 30 de ani datorită prevalenței foarte mari a infecției cu HPV, tranzitorie în cele mai multe cazuri. Testarea HPV a fost deja implementată în ultimii zece ani ca metodă alternativă de *screening* la frotiul citovaginal în țările care au deja implementate rețele funcționale de screening și supraveghere și care pot asigura criteriile tehnice de calitate. Testarea HPV eficientizează eforturile de prevenție printr-o stratificare validă a riscului, care permite reglajul fin și personalizarea intervențiilor corectoare prin triajul persoanelor cu risc foarte înalt și dirijarea țintită a acestora la colposcopie și spațierea în deplină siguranță a testărilor (la 5 ani) pentru persoanele cu teste negative.(59,69-71)

Recoltarea este identică cu cea utilizată pentru examenul citologic Babeș-Papanicolau, ceea ce simplifică

mult din punct de vedere practic realizarea screenigului.

Rezultatul testului este negativ (HPV nedetectabil), dacă în proba pacientei nu se identifică niciunul dintre cele 14 tipuri cu risc evaluate. Studiile medicale arată ca rezultatul negativ are o „valoare predictivă negativă” mare, adică exprimă un risc foarte mic de cancer de col uterin în viitorii ani și permite distanțarea retestării de supraveghere la 3-5 ani.

Rezultatul testului este pozitiv, dacă în proba analizată sunt prezente unul sau mai multe din cele 14 tipuri HPV cu risc înalt evaluate, pe care le identifică nominal conform ADN-ului specific fiecărui tip.

Testul arată dacă infecția HPV este unică (un singur tip HPV prezent) sau multiplă (mai multe tipuri identificate).

Testul HPV pozitiv nu înseamnă că există o leziune de col, ci exprimă doar existența unui risc de boală și de aceea impune efectuarea unor investigații suplimentare clarificatoare indicate de medic după caz (examen citologic, colposcopie, markeri moleculari, examen histopatologic).

Identificarea profilului viral (genotiparea individuală completă) este esențială în definirea infecției HPV persistente. Este demonstrat științific faptul că doar persistența peste 1-2 ani a acelorași tipuri HPV cu risc înalt crește riscul de a dezvolta precancer sau cancer de col, ceea ce se întâmplă la aproximativ 10% dintre cazurile de infecție HPV. Restul de 90% dintre infecțiile genitale HPV trec spontan prin activitatea sistemului imunitar care produce anticorpi specifici de tip, infecția virală produce efecte minime tranzitorii asupra colului uterin sau nu produce niciun efect decelabil prin metodele clasice de citologie sau colposcopie.

Citologia cervicală (Frotiul Babeș - Papanicolau)

Prin citologia cervicală se urmărește prelevarea unui eșantion de celule din zona de transformare, zonă în care epitelul columnar endocervical se transformă în epiteliu scuamos (exocervical) și unde pot apărea cel mai frecvent displazia și cancerul.

Frotiul cito-vaginal BPN convențional are o **sensibilitate** de 80% (95% interval de confidență; 0,51 - 0,95). Acuratețea testului BPN este mai mare atunci când este ales un prag citologic mai înalt - HSIL, cu scopul detectării unei leziuni cu grad crescut de displazie. Specificitatea testului BPN este de 98% (95% interval de confidență; 0,97-0,99). Sensibilitatea testelor efectuate corect, în condiții de control riguros al calității, cărora nu li se pot imputa erori de recoltare, preparare, procesare sau lecturare este de cca 80%.

În realitate sensibilitatea variază mult în raport cu severitatea leziunilor, respectiv cu pragul histologic ales (o displazie ușoară are șanse mai mari să rămână nedetectată în raport cu una severă), cu tehnica de recoltare și experiența recoltatorului. O meta-analiză a 28 de studii publicată de IARC arată variații foarte mari de sensibilitate (de la 40-44% în Germania și Africa de Sud la 86% în Marea Britanie) în timp ce specificitatea se menține în jurul a 90% în majoritatea studiilor.(69,71)

Pentru creșterea sensibilității (respectiv a fiabilității rezultatului negativ) cea mai simplă strategie este creșterea frecvenței testărilor, respectiv reducerea intervalului între testări, astfel încât prin trei repetări consecutive sensibilitatea screeningului crește de la 80% la 99%. Această strategie a fost mult timp recomandată de către toate autoritățile în materie pentru reincluderea în siguranță în screeningul populațional de rutină, după încheierea tratamentului, a femeilor depistate cu modificări displazice. Mai mult, în unele programe de screening (SUA, Italia), se efectuează întotdeauna trei testări anuale, repetarea testării la 3-5 ani se recomandă numai după trei frotiuri anuale negative de la includerea în program.

În ultimele decenii au fost introduse *noi tehnologii* menite să sporească acuratețea testului BPN, atât prin optimizarea interpretării frotiurilor (screening automatizat, cu citire rapidă a frotiurilor), cât și pentru a îmbunătăți calitatea frotiului independent de experiența și îndemânarea recoltatorului - Citologia în mediu lichid (ThinPrep, LBC), care pot avea sensibilitate mai mare decât frotiul convențional dar la un cost considerabil mai mare.

Citologia în mediu lichid (LBC-liquid-based cytology) permite atât etalarea ulterioară a frotiului cât și testarea probelor pentru HPV, fiind mult mai simplu de recoltat.

Programele care se realizează în prezent în țara noastră utilizează Citologia în Mediu Lichid (CML) pentru recoltarea atât a specimenelor pentru HPV cât și pentru realizarea frotiurilor după tehnica Babeș -Papanicolau. (72-75)

Frecvența testării

Eficacitatea reducerii riscului de cancer de col uterin prin screening regulat, estimări ale reducerii riscului în funcție de frecvența testării. Studiile arată beneficii mici adăugate ale screening-ului mai frecvent pt majoritatea femeilor. Majoritatea cancerelor cervicale apar la femei care nu au fost testate niciodată sau care nu au mai fost testate în ultimii 5 ani; cazurile adiționale apar la femei care nu au fost corect urmărite după un rezultat anormal.

Reducerea riscului de cancer invaziv la femeile testate între 35-65 ani, după frecvența testării, modelarea a fost realizată pentru testare exclusivă prin citologie BPN. (Tabel 5)(72)

Tabel 5. Reducerea incidenței cumulate a cancerului de col uterin după intervalul de retestare

Interval între testări (ani)	Reducerea incidenței cumulate (%)	Teste (Nr)
1	93.5	30
2	92.5	15
3	90.8	10
5	83.6	6
10	64.1	3
O data în viață	Cca 50%	1 test negativ >35 ani

Sursa: Peirson, Leslea, et al. „Screening for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis.” *Systematic reviews* 2 (2013): 1-14.

Aceste calcule au influențat strategiile de screening alese de diferite sisteme de sănătate în cadrul programelor lor de screening organizat. Se poate observa cât de puțin este influențat riscul de cancer invaziv de testarea mai frecventă de o dată la trei ani și cât de mult crește numărul testărilor cu costurile aferente.

Strategia de screening recomandată

Recomandările OMS și Europene actuale prevăd inițierea screeningului între 25 -29 ani inclusiv prin testare citologică BPN și de la 30 la 65 ani testare HPV-HR, cu o repetare la 5 ani pentru btestele negative. Aceeași abordare este **împărtășită** și de recomandările USPSTF, care adaugă însă că întreruperea testării la 65 de ani este condiționată de o supraveghere anterioară satisfăcătoare. Cu alte cuvinte, o femeie de 65 de ani împliniți care nu a fost niciodată testată are șanse consistente de a dezvolta un cancer de col uterin invaziv, recomandarea de testare fiind însă la latitudinea medicului de familie.(69-72)

Întreruperea screening-ului după histerectomie totală pentru afecțiuni benigne (nu există dovezi de neoplazie sau cancer cervical) este recomandată datorită randamentului scăzut al screening-ului și al efectelor adverse potențiale datorate unor rezultate fals pozitive la această categorie de populație. Histerectomia totală trebuie confirmată (prin documentele medicale sau examen clinic ce atestă absența cervixului); *screening-ul* poate fi potrivit când indicațiile pentru histerectomie nu sunt clare. **Societatea Americană de Cancer și Societatea Americană de Obstetrică - Ginecologie** recomandă continuarea screening-ului citologic după histerectomie la femeile cu istoric de cancer invaziv sau expunere la DES (diethylstilbestrol) datorită unui risc înalt de cancer vaginal, dar datele asupra randamentului unui astfel de screening sunt puține.

Majoritatea cazurilor de cancer cervical invaziv apar la femei care nu sunt urmărite adecvat prin *screening*.

În prezent în România se desfășoară programul de Pilotare Multiregională a Integrării Screeningului Primar HPV în Programul Național de Screening al Cancerul de Col Uterin (PNSCCU) în regiunile de dezvoltare Nord-Vest, Nord-Est, Centru și Sud-Muntenia - etapa II- Regiunea Nord Vest/136419 cu finanțare europeană prin apelul POCU/759/4/9/Creșterea numărului de persoane care beneficiază

de programe de sănătate și de servicii orientate către prevenție, depistare precoce (screening), diagnostic și tratament precoce pentru principalele patologii.(77) Programul cuprinde implementarea runde de screening de 5 ani pentru perioada 2020-2024, metodologia dezvoltată urmând a fi replicată *în viitoarele runde ale PNSCCU, convergent cu prevederile Planului Național de Combatere a Cancerului* (recent adoptat prin Legea nr. 293/2022.

Sunt eligibile pentru a fi incluse în Programul de screening femeile care:

- Cu vârsta cuprinsă între 25 și 64 ani
- Sunt asimptomatice
- Nu au avut un test Babeș Papanicolau sau HPV în ultimii 5 ani în cadrul PNS

- Nu sunt însărcinate
- Sunt eligibile pentru participarea în programele naționale de sănătate susținute de Ministerul Sănătății

Raportarea și interpretarea rezultatelor citologiei Babeș Papanicolau

În prezent standardele internaționale impun utilizarea în programele de screening a terminologiei citologice unificate denumită „**Sistemul Bethesda 2001 (revizuit în 2014)**”. El este utilizat și în **Programul Național de Screening din România**, unde se regăsește în secțiunea dedicată rezultatului citologic din formularul statistic obligatoriu al PNSCCU (FS1). Utilizarea Sistemului Bethesda de raportare a rezultatelor permite un diagnostic histologic anticipat (cu abateri de maximum 5 - 10%) care asigură aprecierea calității frotiurilor, diagnostic descriptiv, diagnostic patologic.(73)

Buletinul de citologie conține în mod obligatoriu următoarele categorii:

1. *Tipul specimenului*: convențional, recoltare în mediu lichid.
2. *Aprecierea calității frotiului*: satisfăcător, nesatisfăcător, respins, prelucrat dar nesatisfăcător.
3. *Categorii generale de diagnostic*:
 - a. Negativ pentru leziuni intraepiteliale sau pentru malignitate;
 - b. Celule epiteliale anormale;
 - c. Altele.
4. *Interpretare/rezultat*.

Negativ pentru celule epiteliale anormale sau pentru malignitate: normal

Inflamații: Trichomonas, Candida, Actinomyces, Herpes etc.

alte modificări non-neoplazice (opțional): modificări celulare reactive, atrofie

Altele: celule endometriale la femei peste 45 ani

5. *Anomalii ale celulelor epiteliale*

- *Celule pavimentoase (scuamoase)*

ASC-US (anomalii ale celulelor scuamoase –nespecifice)

ASC-H (anomalii ale celulelor scuamoase –nespecifice)

LSIL (leziuni intraepiteliale scuamoase de grad scăzut)

HSIL (leziuni intraepiteliale scuamoase de grad înalt)

Carcinom scuamos (pavimentos spinocelular)

cu suspiciune de invazie (dacă e suspectată)

- *Celule glandulare atipice AGC*

- NOS (*origine nespecificată*)

- „favor neoplasic”

- Adenocarcinom endocervical in situ

- Adenocarcinom (NOS sau se va specifica tipul)

- Alte neoplasme maligne (se vor specifica)

6. *Recomandări*

Din punct de vedere anatomo-patologic se utilizează *sistemul CIN (cervical intraepitelial neoplazia)* care descrie modificările celulare care fac tranziția de la celula normală la cea cancerosă și care au corespondent în sistemul Bethesda: CIN I - displazie ușoară, CIN II – displazia medie, **CIN III – displazia severă și carcinomul in situ. O leziune CIN III netratată va progresa spre cancer invaziv la peste o treime din femei în decurs de 5-10 ani.**

Managementul cazului în funcție de rezultatul testării în screeningul cancerului de col uterin

Așa cum s-a arătat anterior, screeningul constituie o intervenție cu adevărat preventivă numai dacă o testare inițială cu un rezultat anormal este urmată de toate investigațiile și tratamentele necesare corectării riscului, în cazul de față pentru a stopa evoluția leziunilor către un cancer invaziv de col uterin. Pentru cazurile diagnosticate cu cancer, procesul de screening se finalizează în momentul în care pacienta a fost trimisă către programul național de oncologie (PNO). Pe durata vieții, femeia participă la screeningul pentru cancerul de col în runde succesive de screening, conform protocolului epidemiologic din cadrul programului de screening valabil pentru vârsta femeii.

În cadrul unei runde de screening, în funcție de rezultatul testului inițial, femeia poate parcurge doar **etapa de testare inițială (test inițial negativ)** sau etapa de testare inițială și etapa de finalizare a cazului (**test inițial pozitiv**). Perioada cuprinsă între momentul stabilirii rezultatului pozitiv la testul inițial de screening și cel al finalizării tratamentului pentru diagnosticul stabilit prin investigațiile suplimentare efectuate sau al momentului referirii către programul național de oncologie este numită generic „**finalizarea cazului**”. Etapa de finalizare a cazului include *subetapa de triaj* și, în funcție de rezultatul triajului, *subetapa de urmărire activă sau cea de investigații suplimentare +/- tratament*.

Inițierea episodului de screening (respectiv recomandarea de testare) se activează conform recomandărilor atunci când este scadent (la 5 ani de la ultima testare negativă) sau în situația imposibilității de a documenta o testare cu rezultat normal conform intervalului recomandat.

a. În situația unui rezultat normal (Negativ), acesta se consemnează în fișă și următoarea testare va fi efectuată conform **Programului Național de Screening/ recomandărilor în vigoare** peste 5 ani.

În cazul screeningului prin testul citovaginal BPN, pentru a fi considerat normal este obligatoriu ca buletinul citologic să specifice cumulativ că frotiul este „**satisfăcător pentru evaluare**” și „**negativ pentru leziuni intraepiteliale sau malignitate**” fără a semnală alte modificări. (Figura 11)

În situația unui test declarat nesatisfăcător pentru interpretare cât și în cazul prezenței de modificări reactive (benigne) sau displazice, reincluderea în screeningul de rutină se va realiza numai când există certitudinea unui rezultat negativ, care să ateste rezolvarea/clarificarea anomaliilor semnalate în buletinul de analiză după încheierea intervențiilor adecvate fiecărei situații.

Un test anormal indică posibilitatea existenței unei leziuni neoplazice care, fără tratament, poate să evolueze spre un cancer invaziv. Suspiciunea unei leziuni de grad înalt (HSIL) prezintă un risc crescut de displazie severă, care are șanse mari să evolueze spre un cancer - femeilor aflate în această situație trebuie să li se recomande întotdeauna efectuarea unei colposcopii sau biopsii. Tratamentul adecvat și/sau urmărirea trebuie să se bazeze pe rezultatele citologic, colposcopic și histopatologic.

După recoltarea unui test BPN epiteliul cervical are nevoie de timp pentru regnerare. Repetarea citologiei nu trebuie să se facă înainte de 3 luni. Este recomandat tratamentul eventualelor infecții/inflamații relevate de prima testare înainte de repetarea testului. (77)

b. În situația unui rezultat anormal (test Pozitiv) acesta va trebui urmat de investigații suplimentare pentru a determina nivelul riscului (*triaj*) și a aplica intervenția de reducere a acestuia recomandată.

Triajul rezultatelor pozitive este indicat în următoarele situații:

- La femei din grupa de vârstă 25 – 29 de ani cu rezultat pozitiv la testarea inițială la care citologia a identificat atipii LSIL, ASC-US și AGC
- La femei din grupa de vârstă 30 – 64 de ani cu rezultat pozitiv la testarea inițială HPV

Pentru *testarea inițială prin citologie BPN*, în cazul prezenței în buletinul citologic a oricărei leziuni intraepiteliale (scuamoase sau glandulare) este necesară urmărirea strictă prin evaluare de specialitate. În cazul anomaliilor scuamoase cu semnificație neprecizată (ASCUS) și a leziunilor de grad scăzut (LSIL) se va realiza testarea HPV cu repetării testului negativ la interval de 12 luni. După 2 teste negative consecutive, pacienta reîntră în circuitul screeningului de rutină și va fi retestată peste 5 ani.

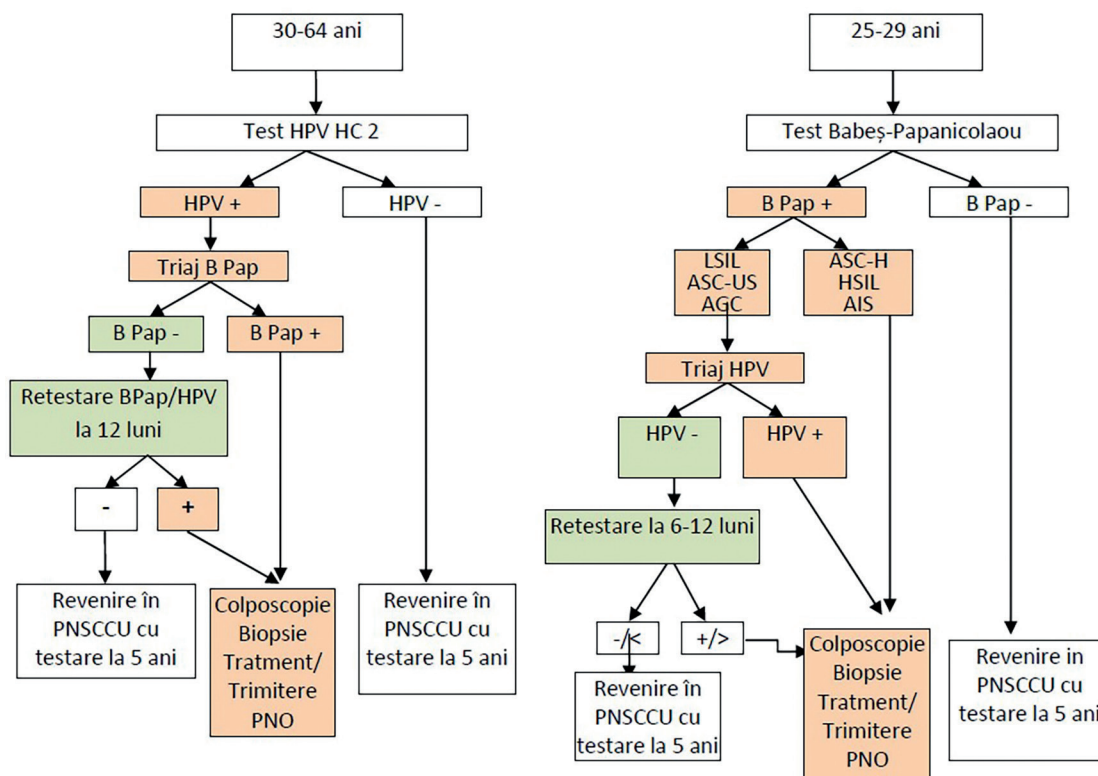
În cazul unui test pozitiv pentru leziuni cu risc înalt, precum și în situația unui triaj pozitiv pentru HPV-HR, se va trimite obligatoriu pacienta la evaluare de specialitate (colposcopie și/sau biopsie, tratamentul leziunilor).

Pentru *testarea inițială prin tipaj HPV*, un test pozitiv va fi urmat de triaj citologic al cărui rezultat pozitiv va determina trimiterea la colposcopie, în timp ce citologia negativă va trebui validată la 12 luni (prin tipaj

HPV sau citologie BPN) și în situația în care se menține negativă, determină revenirea pacientei în circuitul screeningului de rutină cu retestare la 5 ani. Figura 11 sintetizează conduita recomandată în screeningul cancerului de col uterin, în funcție de rezultatul testării.

Tratamentul unei leziuni confirmate colposcopic poate fi: *excizional* (excizia de țesut cervical cu ansa sau cu fir electric, conizația la rece, conizația cu LASER); *ablativ* (cauterizare cu ac electric, electrocoagulare, vaporizare laser, criocauterizarea, coagularea la rece); *observațional* (supravegherea leziunilor). Procedurile excizionale sunt cele preferate în majoritatea cazurilor, datorită superiorității lor față de celelalte metode, în termeni de calitate a evaluării histologice a zonei de transformare. Examinarea histologică a pieselor obținute prin excizie permit anatomopatologului să recunoască sau să excludă un cancer microinvaziv, o leziune glandulară, marginile de rezecție și adâncimea acesteia.(75)

Figura 11 Algoritm de management al rezultatelor testării în screeningul cancerului de col uterin



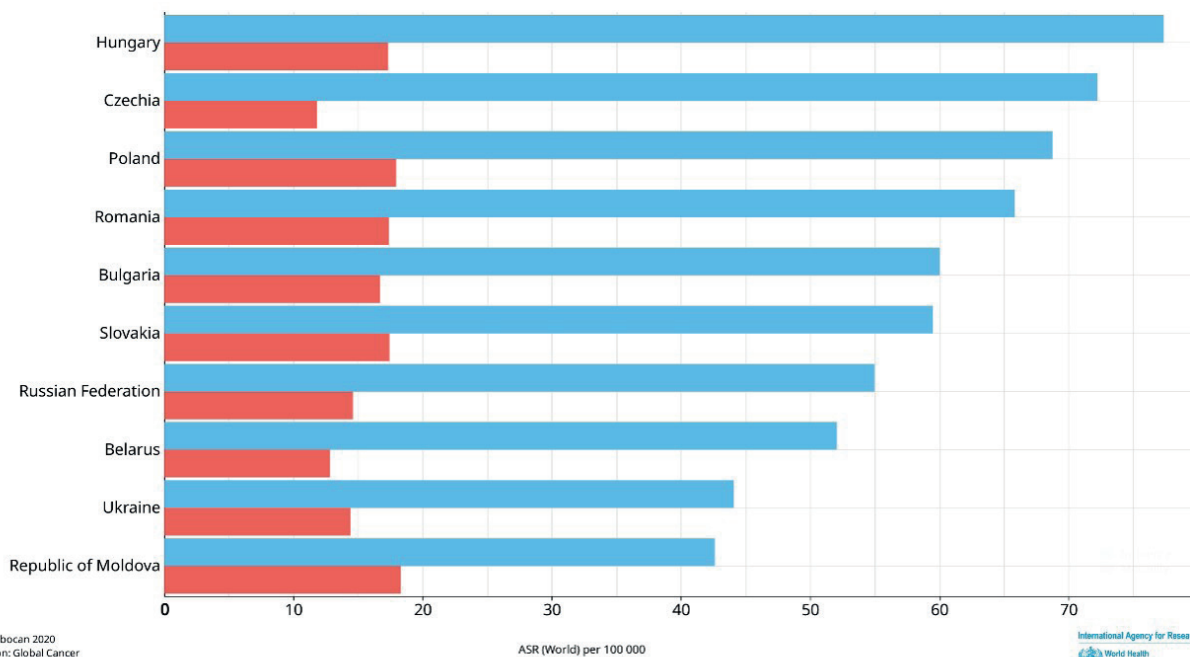
Sursa: Anexa 6- „Metodologia de screening fundamentat pentru cancerul de col uterin”, Proiectul „Integrarea screeningului primar HPV în programul național de screening pentru cancerul de col uterin” (ID 120798). <https://www.potisaprevii.eu/publicatii/>

11. INTERVENȚII PREVENTIVE ADRESATE RISCULUI DE CANCER MAMAR

11.1 FUNDAMENTE EPIDEMIOLOGICE

Cancerul mamar este al doilea cel mai frecvent cancer în populația României (ambele sexe) după cel colorectal, cu un număr aproape egal de cazuri cu cancerul pulmonar (cca 12100 cazuri noi). Este de departe cea mai frecventă formă de cancer la femei atât în populația României (ambele sexe), cât și cea a Europei reprezentând aproape 30% din totalul cancerelor. Între țările Europei Centrale și de Est, România este pe locul al patrulea ca număr de cazuri (incidență stabilizată la cca 65 de cazuri noi anual) și pe locul al doilea ca mortalitate (mortalitate standardizată de 17,4 la 100000), ceea ce sugerează în continuare a fatalitate mare a cazurilor în țara noastră. (Figura 12) (1,2,78)

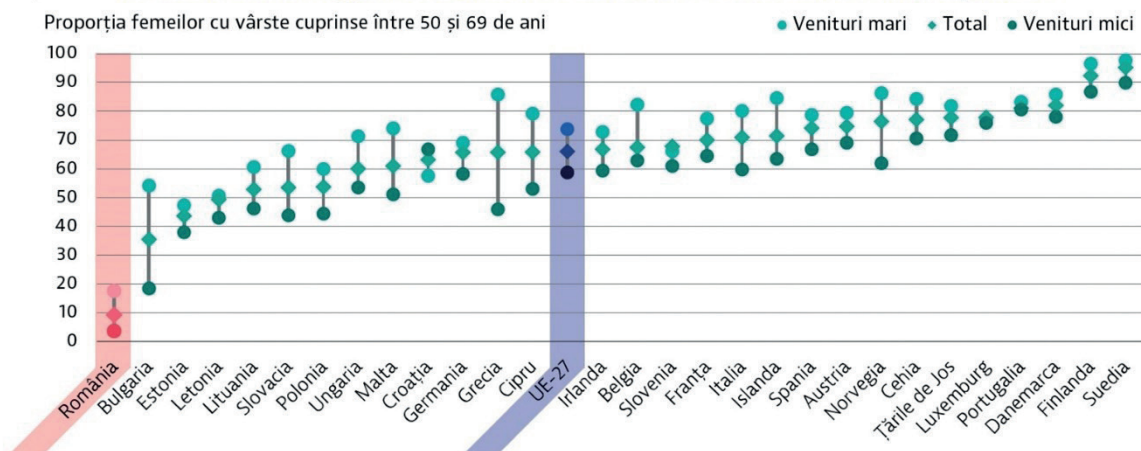
RATELE STANDARDIZATE DE INCIDENȚĂ ȘI MORTALITATE PRIN CANCER MAMAR -GLOBOCAN 2020



România este țara din Europa cu cea mai mică acoperire cu servicii mamografice a populației cu risc de cancer mamar (EUROSTAT 2019). În 2019, România continua să fie pe ultimul loc în UE, cu sub 10% dintre femeile care au beneficiat de o mamografie în ultimii 2 ani, de 3,5 ori mai puțin față de Bulgaria și de șase ori mai puțin decât Ungaria. (Figura 13)

Figura 13

Ratele de screening pentru cancerul de sân sunt cele mai scăzute dintre țările UE



Notă: Media UE este ponderată (calculată de Eurostat). În figură se indică procentul de femei cu vârste cuprinse între 50 și 69 de ani care au declarat că și-au făcut o mamografie în ultimii doi ani.

Sursă: Baza de date a Eurostat (EHIS). Datele se referă la anul 2019.

Factori de risc pentru cancerul mamar

Riscul de apariție a unui cancer mamar de-a lungul vieții (*lifetime risk*) este (la nivel individual) de 12,33% (SUA și Marea Britanie), în timp ce probabilitatea individuală de deces prin cancer mamar (în absența *screening-ului*) este de 2,7%. Factorii care influențează în mod absolut probabilitatea de apariție a cancerului mamar sunt nemodificabili: sexul feminin, vârsta, fondul genetic. (79-81)

Înaintarea în vârstă se asociază cu o creștere progresivă și abruptă a incidenței cancerului mamar, de 10 ori de la vârsta de 30 la vârsta de 50 ani, fenomen observat în toate regiunile lumii, inclusiv în România (Figura 14).

Figura 14

Incidența Cancerului de Sân pe Grupe de Vârsta

Cazuri la 100000 femei
Romania, Registrul de Cancer Reg NV 2011



- *Istoric familial*

Istoricul familial este cel mai puternic predictor al probabilității de apariție a bolii.

Astfel, 5% până la 10% din cancerele de sân pot avea o mutație germinativă a genelor BRCA1 și BRCA2. Mutațiile specifice ale BRCA1 și BRCA2 sunt mai frecvente la femeile de origine evreiască. Riscul estimat pe parcursul vieții de a dezvolta cancer de sân pentru femeile cu mutații BRCA1 și BRCA2 este de 40% până la 85%. Purtătoarele acestor gene cu antecedente de cancer de sân au un risc crescut de boală contralaterală, care crește cu 5% pe an. Purtătorii masculini ai mutației BRCA2 au, de asemenea, un risc crescut de cancer de sân.

Mutațiile genei BRCA1 sau BRCA2 conferă, de asemenea, un risc crescut de cancer ovarian sau alte tipuri de cancer primar – risc relativ de 2 până la 5 ori mai mare pentru cancer prostatic, cancer de căi biliare, cancer gastric, pancreatic și melanom malign pentru purtătorii mutației BRCA2. Odată ce o mutație BRCA1 sau BRCA2 a fost identificată, este recomandabil ca ceilalți membri ai familiei să fie îndrumați pentru consiliere și testare genetică.(79)

Indiciile de istoric familial și personal care sugerează un risc posibil de sindrom canceros mamar și ovarian ereditat sunt:

- cancer mamar diagnosticat înainte de 50 de ani sau cancer ovarian diagnosticat la orice vârstă;
- cazuri de cancer mamar și ovarian sau cancer mamar bilateral sau multiplu apărute la aceeași persoană din familie indiferent de gradul de rudenie;
- origini din grupul etnic al evreilor Ashkenazi;
- prezența unui caz de cancer mamar la bărbat în istoricul familiei;

existența unei mutații **BRCA1** sau **BRCA2** cunoscute în familie.

Alți factori asociați unui risc semnificativ crescut sunt:

- *Istoric personal* de cancer mamar invaziv, carcinom ductal sau lobular in situ, sau un istoric afecțiuni proliferative benigne confirmate biptic
- *Densitatea mamară crescută*, care este adesea o trăsătură ereditară, dar este frecvent întâlnită și la femeile nulipare, la femeile a căror prima sarcină are loc târziu în viață și la femeile care folosesc hormoni în postmenopauză și la cele care consumă alcool.
- *Expunerea la radiații ionizante*, în special terapeutică -în timpul pubertății sau la vârsta adultă tânără, cresc în mod semnificativ riscul de cancer mamar.

Ceilalți factori care influențează în mod variabili riscul relativ de cancer mamar sunt evitabili / modificabili: **consumul de alcool, obezitatea (mai ales după menopauză), lipsa activității fizice, nuliparitatea și/sau lipsa alăptării la femeile care au născut, terapia de substituție în postmenopauză cu estrogen / progestine.**

- *Terapia hormonală de substituție*

Unul dintre cei mai semnificativi factori pentru creșterea riscului relativ este terapia hormonală de substituție (THS), asociere confirmată atât de studiile observaționale cât și de scăderea importantă de incidență observată cu începere din perioada 2002 -2003 atât în SUA cât și în celelalte țări care au redus masiv prescrierea acestei terapii în menopauză.

- *Obezitatea*

Obezitatea se asociază cu risc crescut de cancer mamar în special după menopauză. Studiul **Women Health Initiative** a urmărit 85917 femei și a înregistrat informații despre istoricul greutatei, alți factori de risc cunoscuți și măsurători de talie, greutate, circumferința abdominală și a șoldurilor. Riscul crescut de cancer mamar s-a asociat cu greutatea la înrolare, IMC la înrolare și la vârsta de 50 de ani, circumferințele taliei și șoldurilor. Cel mai puternic predictor s-a dovedit a fi greutatea cu un RR de 2,85 (95% CI, 1,81-4,49) pentru femeile cu greutate mai mare de 82,2 kg, comparativ cu cele cu greutate mai mică de 58,7 kg.

- *Consumul de alcool*

Alcoolul crește riscul de cancer mamar: RR crește cu aproximativ 7% (95% CI, 5,5%–8,7%; $P < 0,001$) pentru fiecare 10 g de alcool (o băutură standard) consumate pe zi, independent de prezența sau absența altor factori.

Factori protectori

- *Paritatea* (mai ales la vârste tinere) se asociază cu o ușoară creștere a riscului pe termen scurt (1 - 3 ani), urmată de o scădere semnificativă pe termen lung, scădere mai evidențiată pentru nașterile la vârste tinere. O serie de studii au arătat că femeile care nasc înainte de 25 de ani au un risc de cancer mamar înjumătățit față de nulipare sau de femeile care au avut prima naștere după vârsta de 35 ani.
-
- *Alăptarea* se asociază cu o scădere importantă a riscului relativ proporțional cu durata (cumulată) pentru toate nașterile. RR scade cu 4,3% (95%, CI, 2,9 – 5,8; $P < 0.0001$) pentru fiecare 12 luni de alăptare, reducere suplimentară față de scăderea de 7% pentru fiecare naștere.⁴⁵
- *Activitatea fizică* poate reduce riscul de cancer mamar în special la femeile tinere care au născut. Reducerea riscului relativ este mai semnificativă la persoanele cu greutate normală sau mai mică decât normală.

Istoria naturală a cancerului mamar

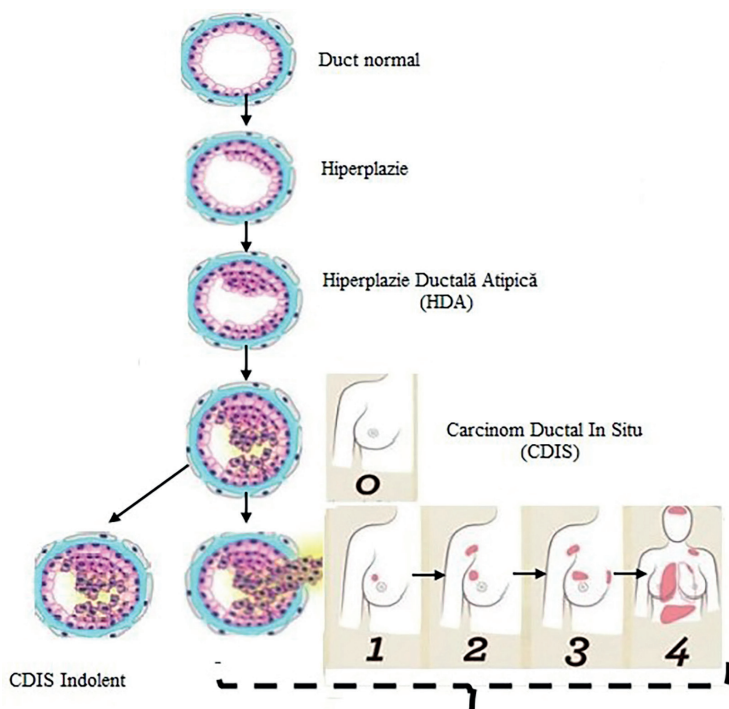
Istoria naturală a cancerului mamar este încă plină de necunoscute, intervalul de evoluție al leziunilor de la displazie la invazie este incomplet elucidat, după cum nu există încă predictorii validați care să poată discrimina fără greș probabilitatea de evoluție spre invazie vs. probabilitatea de reversibilitate spontană a leziunilor incipiente.

Din acest motiv, spre deosebire de cancerule de col uterin și colorectal, a căror istorie naturală este bine cunoscută, strategia de screening pentru cancerul mamar a făcut obiectul unor controverse importante privind eficacitatea clinică și eficiența screeningului populațional.

Astfel, există șansa detectării unor leziuni care regresează spontan (în faza preneoplazică) - respectiv riscul de supradiagnostic (leziuni care rămân inactive), dar și provocarea privind vârsta optimă de inițiere a screening-ului și intervalul dintre testări, deoarece există riscul de a rata leziuni cu progresie malignă rapidă (cancere de interval).

În acest moment majoritatea estimărilor se bazează pe modele matematice care la rândul lor utilizează bazele de date de screening mamografic. Unele studii susțin că între 14 - 53% din *cancerule in situ* (CIS) evoluează spre invazie în 5-10 ani, în timp ce cel puțin jumătate dintre leziunile CIS vor rămâne „indolente” pentru tot restul vieții. (Figura 15)

Figura 15. Istoria naturală a cancerului mamar



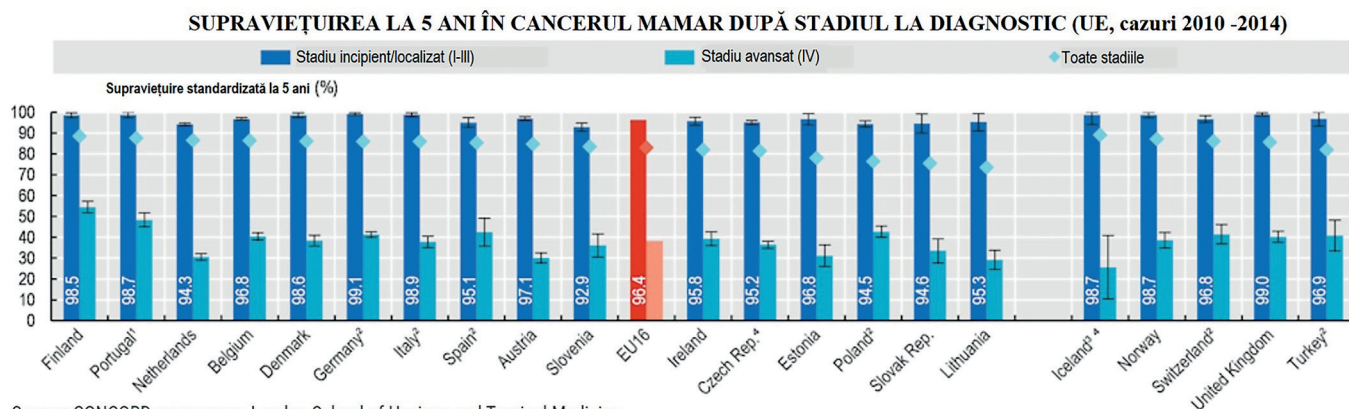
Din acest motiv, cu cât performanța de detectare a leziunilor mici este mai mare cu atât crește riscul de supradiagnostic al unor cancere care nu vor evolua invaziv niciodată. Un studiu recent publicat bazat pe registrele de screening din SUA, a relevat intervale medii de 5 ani pentru progresia CIS către cancer invaziv stadiul I, 4 ani din stadiul I la stadiul II, 2 ani pentru progresia la stadiul III și mai puțin de un an pentru trecerea din stadiul III în stadiul IV, rate care până la stadiul III nu par să fie semnificativ influențate de statusul pozitiv/negativ al receptorilor estrogenici (ER)(82).

Din păcate atât statusul receptorilor estrogenici cât și al receptorului factorului de creștere epidermică uman de tip 2 (HER2/neu -Human Epidermal growth factor type 2 Receptor) nu poate fi stabilit decât bioptic, ceea ce înseamnă că în prezent niciun model de prognoză nu poate opera numai pe bază imagistică. Practic se deter-

mină câte gene HER2/neu există și câtă proteină HER2/neu este produsă într-o probă de țesut. Dacă există mai multe gene HER2/neu sau niveluri mai mari de proteine HER2/neu decât în mod normal, cancerul se numește HER2/neu pozitiv. Acest tip de cancer de sân va progresa și metastaza mai repede. Receptorii HER2 sunt comuni mai multor tipuri de cancer, în prezent există soluții terapeutice care vizează proteina HER2/neu prin imunoterapie (ca de ex trastuzumab și pertuzumab)

Stadiul la diagnostic este în continuare un determinant important al supraviețuirii în cancer. Deși, cu puține excepții ale unor biologii tumorale extrem de agresive, noile terapii au modificat drastic șansele de supraviețuire atât timp cât cancerul este nediseminat la distanță (evoluție locală și loco-regională – stadiile I-III) în continuare ele sunt neputincioase în fața cancerului metastatic (stadiul IV). În prezent ratele de supraviețuire la 5 ani în UE și SUA sunt de 90% și peste în stadiile I-II, peste 70% în stadiul III și mai puțin de 50% în stadiul IV. Aceste aspecte sunt extrem de importante pentru a realiza că orice metodă prin care se poate scade stadiul la diagnostic se asociază cu șanse de supraviețuire mai bune. (Figura 16)(85,86)

Figura 16



11.2 STRATIFICAREA RISCULUI DE CANCER MAMAR

Dată fiind heterogenitatea factorilor de risc, ponderea mare a factorilor nemodificabili și mai ales, diferențele uriașe din punct de vedere al impactului asupra riscului (în primul rând al factorilor genetici, nemodificabili), mijloacele de prevenție și intensitatea intervențiilor trebuie adaptate nivelului de risc individual. Practic riscul relativ (RR) pentru cancer mamar invaziv variază de la RR=1,2-1,9 pentru factorii asociați stilului de viață și istoricului reproductiv, la RR=5,8 pentru vârsta între 60 și 70 ani, respectiv RR între 3 și

10 pentru istoricul personal de afecțiuni benigne și premaligne la nivelul sânului, pentru istoricul familial fara cazuri agregate la vârste tinere, dar și pentru expunerea la radioterapie toracică în adolescență și tinerețe. Riscul relativ ajunge la peste 15 în cazul unui CIS netratat sau a unui istoric familial sugestiv pentru un pattern ereditar și la aproape 200 în mutațiile dovedite ale BRCA.

Din acest motiv este imperios necesară stratificarea riscului în abordarea preventivă a cancerului mamar.

Instrumente de evaluare pentru stratificarea riscului

Instrumentele de evaluare a riscului sunt concepute pentru a cuantifica riscul persoanei pentru cancer de sân și, astfel, pot asista identificarea indivizilor al căror nivel de risc reclama instituirea unei supravegheri precoce și/sau intensive (de specialitate), inclusiv îndrumarea pentru consiliere/evaluare genetică.

Există mai multe instrumente de evaluare a riscurilor. În general, aceste instrumente obțin informații despre factorii pe care studiile epidemiologice i-au identificat ca fiind asociați cu risc crescut, inclusiv probabilitatea mutațiilor BRCA, conform criteriilor prezentate în secțiunile anterioare.(87)

Instrumentul Gail

Modelul Gail este un algoritm statistic de evaluare a riscului de cancer de sân care a fost dezvoltat în 1989 de dr. Mitchell Gail și colegii din Filiala de Biostatistică a Diviziei de Epidemiologie și Genetică a Cancerului a Institutului Național al Cancerului. Acesta a fost derivat dintr-un studiu uriaș de screening pe 280.000 de femei cu vârsta cuprinsă între 35 și 74 de ani. Modelul Gail s-a dovedit a fi un instrument rezonabil pentru estimarea riscului de cancer de sân la femeile albe, iar alți cercetători au completat ulterior modelul pentru a oferi evaluări precise ale riscurilor pentru femeile afro-americane, hispanice și asiatice. Inițial modelul Gail **subestima riscul de cancer de sân pentru femeile cu antecedente familiale semnificative**. În consecință, nu putea fi utilizat pentru femeile suspectate de a avea un sindrom ereditar asociat cu risc crescut de cancer de sân și în plus, nu lua în considerare riscul femeilor cu antecedente de hiperplazie atipică la o biopsie de sân (atipie), variantele genetice BRCA sau utilizarea tamoxifenului. (88)

Din aceste motive modelul a fost revizuit (**Gail Model 2**) și validat pentru a prezice riscul de cancer mamar invaziv, utilizând inclusiv informații despre istoricul membrilor familiei de gradul I afectați. Modelul Gail 2 este utilizat pe scară largă în practica clinică și servește drept bază pentru eligibilitatea în studiile privind prevenirea cancerului de sân. El este utilizat în SUA pentru stabilirea eligibilității pentru utilizarea profilactică a tamoxifenului. Tamoxifenul, un receptor selectiv de estrogen, este aprobat în SUA pentru femeile cu vârsta de 35 de ani și peste, care la evaluarea prin Modelul Gail 2 au un scor de risc pentru cancer mamar la 5 ani, de 3% sau mai mult (USPSTF).⁸⁹ Modelul Gail 2 stă la baza Instrumentului de Evaluare al Riscului de Cancer de sân al Institutului Național al Cancerului din SUA, accesibil gratuit la adresa <https://bcrisk-tool.cancer.gov/>

Calculatorul de risc al Consorțiului de Supraveghere a Cancerului de Sân (Breast Cancer Surveillance Consortium-BCSC).

Calculatorul de risc al BCSC a fost dezvoltat și validat pe o cohortă de 1,1 milioane de femei investigate mamografic în SUA, dintre care 18.000 au fost diagnosticate cu cancer mamar invaziv. Calculatorul de risc BCSC a fost validat extern în cadrul Mayo Mammography Health Study. În 2015, calculatorul de risc BCSC a fost actualizat pentru a include diagnosticele de boli benigne de sân și pentru a estima riscul de cancer de sân atât pe 5 ani, cât și pe 10 ani.(89)

BRCAPRO

BRCAPRO a fost dezvoltat de Universitatea Harvard și este un algoritm computerizat care calculează probabilitatea unei persoane de a avea o mutație dăunătoare a BRCA1, BRCA2 sau a ambelor pe baza antecedentelor personale de cancer și a istoricului de cancer de sân și ovarian la rudele de gradul I și II. BRCAPRO este deosebit de precis în precizarea rezultatelor testelor atunci când probabilitatea ca femeia să fie purtătoare a unei mutații dăunătoare este mai mică de 70%. Rezultatele BRCAPRO pot ajuta pacienții să decidă dacă să fie supuși unui test genetic. Testarea este, în general, cea mai utilă pentru femeile ale căror rezultate BRCAPRO indică faptul că au probabilitate intermediară de a fi purtătoare BRCA. Dacă rezultatele BRCAPRO indică faptul că probabilitatea pacientului de a fi purtător este foarte scăzută, testele genetice vor da aproape sigur rezultate negative. Pentru pacienții cu o probabilitate foarte mare înainte de testare de purtare a BRCA, rezultatele testelor genetice pot ajuta la ghidarea screening-ului altor membri ai familiei. BRCAPRO poate fi descărcat gratuit pentru utilizare non-comercială individuală.(89) <https://>

Instrumentul Tyrer–Cuzick

Modelul Tyrer-Cuzick, sau instrumentul IBIS (International Breast Cancer Intervention Study), este folosit pentru a calcula probabilitatea unei persoane de a avea mutațiile BRCA1 sau BRCA2. Acesta estimează probabilitatea ca o femeie să dezvolte cancer de sân în 10 ani și de-a lungul vieții. Instrumentul este folosit pentru a ajuta la informarea unei persoane în luarea deciziilor cu privire la consilierea și testarea genetică. Dacă modelul prezice o șansă de 10% sau mai mare ca femeia să aibă o mutație a BRCA1, BRCA2 sau ambele, se recomandă consiliere genetică. Instrumentul estimează riscul de cancer de sân pe baza următorilor factori de risc:

- Vârstă
- Indicele de masa corporala
- Vârsta la menarha
- Istoric obstetric
- Vârsta la menopauză (dacă este cazul)
- Istoricul unei afecțiuni benigne ale sânului care crește riscul de cancer mamar (hiperplazie, hiperplazie atipică, LCIS)
- Istoric de cancer ovarian
- Utilizarea terapiei de substituție hormonală
- Istoric familial (inclusiv cancer de sân și ovarian, moștenire Ashkenazi, testare genetică dacă este făcută)

Un studiu comparativ al modelelor de risc de cancer de sân a concluzionat că modelul Tyrer-Cuzick este cel mai constant exact, în timp ce modelele Gail, Claus și Ford subestimează semnificativ riscul. Un alt studiu a relevat tendința modelului de a supraestima riscul în cazul femeilor cu antecedente de hiperplazie atipică. (<https://ibis-risk-calculator.magview.com/>)(89)

Chiar fără a avea la îndemână *calculatoarele de risc* menționate mai sus medicul de familie poate fi orientat în consultația preventivă integrată atât de informațiile culese privind istoricul familial de cancer al pacientei cât și de cele care reflectă stilul de viață, precum și istoricul reproductiv.

Totodată este important să nu pierdem din vedere faptul că peste 90% din cancerele de sân apar la persoanele cu risc normal și că acestea sunt vizate de măsurile preventive aplicate la nivel populațional.

În plus acestea sunt persoanele unde măsurile de prevenție primară adresate factorilor de risc modificabili (alăptare, greutate sănătoasă, activitate fizică și consum redus de alcool) pot reduce cazurile noi cu până la 25%, așa cum s-a arătat în secțiunea 7.1 a prezentului Ghid, dedicată prevenției primare.

11.3 SCREENINGUL CANCERULUI MAMAR ÎN POPULAȚIA CU RISC NORMAL

Deși intervențiile propuse de-a lungul timpului pentru depistarea precoce a cancerului mamar se întind pe o paletă foarte largă, de la cele mai rudimentare: Auto-examinarea sânului (AE) și Examenul clinic al sânului (ECS), la cele mai sofisticate: RMN și tomosinteză – mamografia (cu îmbunătățirile tehnice inerente) rezistă ca standard de aur în screeningul cancerului mamar de aproape 50 de ani.



Recomandare 12

Se recomandă screeningul prin mamografie digitală cu dublă citire și arbitraj, o dată la 2 ani, pentru toate femeile asimptomatice cu risc normal și cu vârsta cuprinsă între 50 - 69 de ani (1A)

Inițiativa Comisiei Europene privind Cancerul de Sân (European Commission Initiative on Breast Cancer- ECIBC, <https://healthcare-quality.jrc.ec.europa.eu/ecibc>) a publicat în noiembrie 2022, recomandări actualizate bazate pe dovezi pentru screeningul mamografic al cancerului de sân în țările membre. Cea mai puternică recomandare (ca strategie minimală de screening organizat) este de screening bienal la femeile cu vârsta cuprinsă între 50–69 de ani.

Recomandări condiționate (grad 2C), de screening trienal, au fost comunicate și pentru femei din grupele de vârstă mai tinere (40-49), cât și pentru cele de vârstă mai înaintată (70-74).

Cel mai mare beneficiu de reducere a mortalității a fost demonstrat la categoria de vârstă de 50 până la

69 de ani, în timp ce dovezile pentru eficacitatea screening-ului mamografic la femeile cu vârsta cuprinsă între 44–49 de ani este mai limitată. Aceasta a fost și concluzia raportului asupra screening-ului cancerului de sân din 2015 al Agenției Internaționale de Cercetare a Cancerului (IARC). Trebuie remarcat faptul că recomandările revizuite au luat în considerare riscul de supradiagnostic și supratratament, precum și cel de screening fals-positiv, în balansarea beneficiilor și dezavantajelor screening-ului. Programele de screening comportă și riscul de rezultate fals-negative; care poate instila un fals sentiment de siguranță în rândul pacienților și medicilor. Cu toate acestea, screeningul mamografic și programele de conștientizare în rândul populației, împreună cu tratamentul îmbunătățit, contribuie împreună la reducerea important a mortalității prin cancer de sân. (90-93)

În prezent nu există un consens al instituțiilor experte cu privire la utilizarea *ultrasonografiei (US)* ca metoda suplimentară de screening, dar sunt în derulare studii clinice care evaluează aportul acesteia în situații de risc bine definite.

Conform evaluărilor tehnologice comunicate de USPSTF, mamografia digitală are acuratețe comparabilă cu cea pe film, cu o sensibilitate ușor superioară la femeile cu vârsta sub 50 de ani. Pentru toate vârstele mamografia de screening are o sensibilitate cuprinsă între 77% și 95% și o specificitate între 94% și 97%.

Pentru femeile la care mamografia inițială a constatat o densitate mamară crescută, **ECIBC** recomandă condițional (2C) utilizarea tomosintezei pentru runde de screening ulterioare.

Interpretarea rezultatelor screening-ului mamografic

Întrucât buletinul mamografic nu este detaliat la fel de către toate serviciile care efectuează această explorare și/sau nu întotdeauna pacientele își cunosc/înțeleg rezultatul, este util ca medicul de familie să fie familiarizat cu semnificația rezultatelor mamografiei și conduita de urmat. Raportarea rezultatelor mamografiei se face utilizând **lexiconul BI-RADS** (*Breast Imaging Reporting and Data System*) propus de Colegiul American de Radiologie. Există 7 categorii BI-RADS numerotate de la 0 la 6.(100,101)

Ele au următoarea semnificație:

BI-RADS 0 - *Evaluare incompletă* - sunt necesare investigații suplimentare (incidențe mamografice suplimentare, Eco, RMN, compararea cu filme anterioare). Este o situație temporară, care trebuie elucidată întotdeauna la momentul diagnosticului și reconvertită într-o:

- **BI-RADS 1** - Nimic de comentat, **mamografie normală**;
- **BI-RADS 2** - Mamografie „normală” dar cu **leziuni tipic benigne** (calcificări secretorii, macrocalcificări, calcificări vasculare, cicatrici postoperatorii, ganglioni intramamari);
- **BI-RADS 3** - *aspect probabil benign*, Risc de malignitate mai mic de 2%. Opacități circumscrise necalcificate, microcalcificări rotunde, punctiforme, asimetria de densitate. Interval scurt de urmărire (6 luni) cu reconvertire în altă categorie (2, 4, 5) în 2 ani de urmărire;
- **BI-RADS 4** - *Anomalie suspectă – diagnostic histologic obligatoriu*. Probabilitate de malignitate între 2 și 95% Subîmpărțită în 3 categorii: A,B,C
- **BI-RADS – 4A** - suspiciune redusă (leziuni palpabile bine delimitate, cu caractere ecografice de fibroadenom, chiste palpabile, papiloame intraductale);
- **BI-RADS – 4B** - suspiciune intermediară (opacități cu contururi nete, dar parțial indistincte);
- **BI-RADS – 4C** - suspiciune ridicată - semne de malignitate dar nu cele tipice (opacități prost definite, focare de microcalcificări nou apărute);

Categoriile **4B, 4C** – necesită întotdeauna corelație imagistică - rezultat histopatologic (în cazul unei puncții negative se impune biopsia chirurgicală)

- **BI-RADS 5** - *semne tipice de malignitate*. Pot fi adresate chirurgiei fără confirmare histologică cu o probabilitate de malignitate mai mare de 95%;
- **BI-RADS 6** - leziune confirmată histologic, mamografie de control.

În afara categoriilor BI-RADS, rezultatul mamografic specifică în mod obligatoriu și gradul de densitate a sânului.

În cazul unui rezultat mamografic de screening nesatisfăcător/suspect (categorii BI-RADS: 0 și / sau mai mare decât 3) este necesară consiliere și trimitere pentru clarificarea diagnosticului.

Un rezultat suspect la o mamografie de screening necesită inițierea unui proces de evaluare clinică, cu investigații suplimentare pentru a confirma prezența și a elucida natura benignă, malignă sau fiziologică a

problemei depistate (pentru toate rezultatele BI-RADS mai mari decât 3). În pasul următor trebuie asigurată tuturor femeilor *tripla evaluare*: examen clinic de specialitate (senolog), examen imagistic (mamografie diagnostică și/sau ecografie/alte explorări) și biopsie.

În situația prezentării unei paciente simptomatice examenul clinic este obligatoriu atât la nivelul asistenței primare cât și al asistenței de specialitate.

Asemenea celorlalte patologii, procesul de screening se încheie cu confirmarea sau infirmarea diagnosticului de cancer mamar. În situația infirmării diagnosticului pacienta reintră în circuitul screening-ului populațional de rutină. Femeile la care se depistează leziuni neoplazice sau cu potențial neoplazic ridicat vor face obiectul managementului riscului de caz.

Circuitul pacientei într-un program de screening organizat adresat populației cu risc normal

În prezent în România se desfășoară Proiectul „Creșterea capacității instituționale și a competențelor profesionale ale specialiștilor din sistemul de sănătate în scopul implementării Programului Național de Screening pentru Cancerul de Sân -POCU SÂN ETAPELE I și II”, un program pilot de screening multi-regional, implementat în perioada 2020-2023, în patru regiuni administrative de dezvoltare și anume: Nord Vest, Vest, Nord Est și Sud Est. Finanțarea implementării este asigurată prin Fondul Social European, Programul Operațional Capital Uman. Proiectul dezvoltă resursele și metodologiile care vor opera în cadrul viitorului Program Național de Screening al Cancerului Mamar, preconizat a fi inițiat după anul 2023, prevăzut de altfel și în Legea nr. 293/2022 pentru Prevenirea și Combaterea Cancerului. (94)

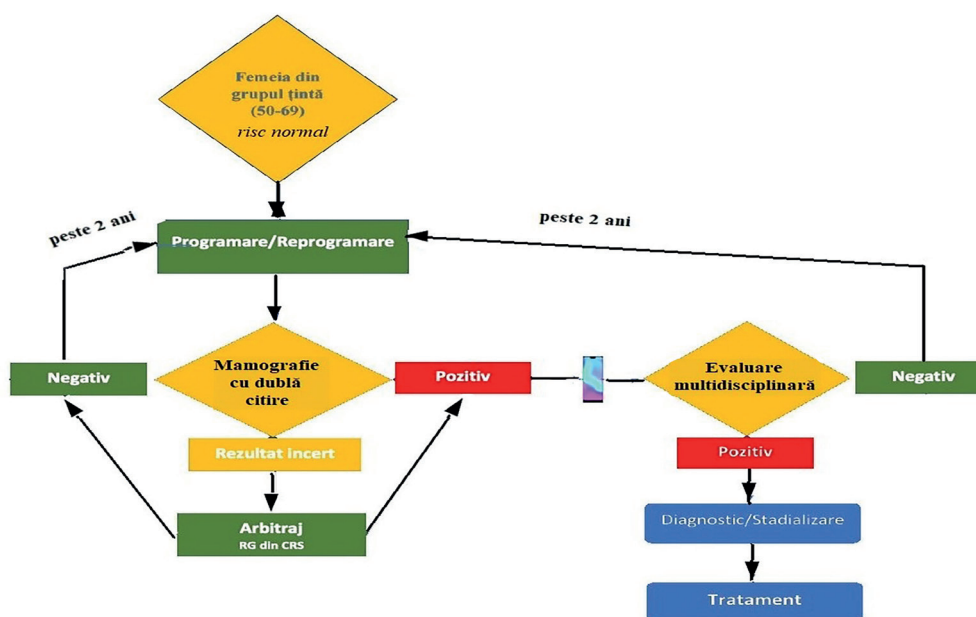
Populația eligibilă pentru screening este formată din femeile în vârstă de 50 - 69 ani cu domiciliul în România și care îndeplinesc următoarele condiții:

- nu au un diagnostic confirmat de cancer de sân;
- sunt asimptomatice;
- nu sunt însărcinate sau nu alăptează – femeile care alăptează și îndeplinesc celelalte criterii de participare vor putea face o mamografie digitală în cadrul PNSCS la cel puțin 3 luni după ce au oprit alăptarea;
- femeile care nu au făcut mamografie în ultimele 12 luni.

Înrolarea în program se face pe bază de invitație scrisă pe baza catagrafiilor populației din bazele de date administrative ale autorităților publice, femeile eligibile fiind invitate pentru efectuarea unei mamografii digitale cu dublă citire în centre de screening prestabilite. (Figura 17)

Figura 17 Circuitul de screening al cancerului mamar pentru femeile 50-69 ani cu risc normal

Circuitul de screening al cancerului mamar pentru femeile 50-69 ani cu risc normal



Recomandările și circuitul descris mai sus se aplică femeilor asimptomatice din populația generală, care nu au în antecedente un diagnostic de cancer sau de leziune cu risc înalt, care nu au un risc genetic crescut (istoric familial înalt sugestiv sau mutație confirmată a genelor **BRCA1** și **BRCA2**) sau istoric de iradiere toracică masivă la vârste fragede.

11.4 INTERVENȚII PENTRU REDUCEREA STADIULUI LA DIAGNOSTIC

Așa cum s-a arătat în Secțiunea 5.2.2 a prezentului Ghid, Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a definit două strategii distincte, dar înrudite pentru a promova depistarea precoce a cancerului: *diagnosticul timpuriu*, care înseamnă recunoașterea cancerului simptomatic într-un stadiu incipient, și *screeningul*, care este identificarea bolii asimptomatice într-o populație țintă de indivizi aparent sănătoși (31) (Figura 4).

În țările cu venituri medii și scăzute, dar și în sistemele care nu au organizate programe de screening mamografic gratuit, o mare parte a femeilor cu cancer de sân sunt diagnosticate în stadii avansate ale bolii (local avansat sau metastatic). În astfel de situații, eforturile de a devansa diagnosticul în stadii locale/regionale ale progresiei bolii au un impact important asupra șanselor de supraviețuire ale cazurilor.

Această situație din păcate se înregistrează și în țara noastră unde, conform EUROSTAT mai puțin de 10% din populația feminină eligibilă a efectuat o mamografie de screening în ultimii doi ani. Este previzibil ca și după inițierea Programului National de Screening pentru Cancerul Mamar, va fi necesar un interval considerabil până când se va ajunge la o acoperire populațională adecvată.



Recomandare 13

Exista dovezi semnificative ca examenul clinic al sânului efectuat anual de un cadru medical instruit reduce stadiul clinic la diagnostic al cancerului mamar.(2B)



Recomandare 13.1

Se recomanda ca în absenta mamografiei, medicul de familie sa ofere examenul clinic al sânului (ECS) în consultația preventivă periodică a femeilor cu vârsta cuprinsa între 50 și 74 ani (Bună practică)



Recomandare 13.2

Un ECS pozitiv va fi înregistrat cu precizarea localizării, dimensiunii și a prezenței / absenței caracteristicilor sugestive de malignitate ale modificărilor constatate (Bună practică)



Recomandare 13.3

Se recomandă trimiterea imediată pentru evaluare mamografică pentru toate ECS anormale după menopauză, sau care persistă după următorul ciclu menstrual sau la care există caracteristici sugestive de malignitate (indiferent de vârstă) 1B

În ceea ce privește ECS, odată cu extinderea mamografiei ca metodă de screening, aceasta a devenit examinarea de referință în toate țările dezvoltate, nemaexistând programe de screening care să utilizeze ECS, decât cel mult în combinație cu mamografia. Puținele studii disponibile efectuate pe loturi populaționale mari (Rusia, China) prezintă vicii de concept și implementare. Din acest motiv este imposibil de cuantificat impactul ECS efectuat independent ca unică modalitate de screening (având ca și comparator lipsa totală a screeningului) și USPSTF consideră că dovezile sunt insuficiente pentru a putea recomanda ECS ca metodă electivă de screening (menținând recomandarea în acest sens din 2009). Singurele trial-uri recente care au adus informații despre valoarea adăugată a ECS (Canada) (51,52) au demonstrat o sensibilitate între 67 și 83% și o specificitate între 58 și 85% în funcție de experiența clinicianului, de vârsta femeii și de dimensiunea tumorii. Astfel pentru femeile cu vârsta mai mare de 50 de ani și tumori mai mari de 1cm, specificitatea este de aproximativ 90%. Combinat cu mamografia, ECS crește rata de detecție a tumorilor mamare cu 5 - 10%. (97-99)

În 2015 un grup de lucru al IARC format de experți din 16 țări a dat publicității un raport de actualizare și evaluare a noilor dovezi privind eficacitatea intervențiilor pentru depistarea precoce a cancerului mamar (104). Potrivit acestui raport, există dovezi suficiente că examenul clinic al sânului efectuat de către cadre medicale instruite, duce la o reducere a stadiului la diagnostic a tumorilor mamare. Astfel, chiar dacă nu este capabil să detecteze cancere in situ, ECS efectuat cu regularitate de profesioniști cu experiență are potențialul de a detecta cancere mamare în stadiile I și II, în țările cu acces limitat la mamografie, crescând astfel semnificativ rata de supraviețuire. Din acest motiv, considerăm că, în contextul în care screening-ul mamografic în masă nu este încă implementat în țara noastră, este oportună examinarea sistematică regulată a sânului de către medicul de familie în contextul consultației preventive periodice după vârsta de 50

ani(105).

Examenul fizic al glandei mamare comportă inspecția regiunii pectorale și palparea glandelor mamare, efectuate cu rigoare, pentru a nu omite nici un element util diagnosticului, dar și cu blândețea necesară înlăturării posibilității de diseminare iatrogenă. Examinarea presupune și examenul ganglionilor limfatici regionali. Totodată este de importanță critică înregistrarea detaliată a rezultatului examinării astfel încât să poată fi confruntat la o dată ulterioară. **Anexa 3** detaliază tehnica efectuării examenului clinic al sânului.

11.5. INTERVENȚII PREVENTIVE PENTRU POPULAȚIA CU RISC ÎNALT DE CANCER MAMAR

Persoanele cu risc genetic înalt calculat peste 10% sau purtători confirmați de mutații genetice vor face obiectul unei supravegheri intensive la care se pot adăuga intervenții profilactice de diferite tipuri. Același regim de supraveghere îl vor avea și persoanele expuse la radioterapie toracică în copilărie și cele purtătoare de leziuni cu potențial malign ridicat sau cu un diagnostic de cancer mamar în antecedentele personale.

Opțiunile de screening la femeile cu cancer mamar familial, cu sau fără mutații BRCA dovedite, sunt examinarea anuală prin rezonanță magnetică nucleară (RMN) a sânului, care în combinație cu mamografia, poate detecta boala într-un stadiu mai favorabil comparativ cu screeningul mamografic singur (risc cu 70% mai mic de a fi diagnosticat cu cancer de sân stadiul II sau mai mare). Cu toate acestea, nu există încă date concludente cu privire la efectul acestei abordări asupra mortalității. Nu există date care să sugereze beneficii pentru utilizarea ultrasunetelor ca metodă de screening în cancerul mamar familial.(92,93)

Cele mai multe organizații experte susțin începerea screeningului cu 10 ani mai devreme decât vârsta celui mai timpuriu cancer în familie (dovezi de nivel C). O altă intervenție recomandată în Europa și SUA este *chemoprevenția* prin administrare de tamoxifen sau raloxifen după vârsta de 35 ani, zilnic timp de 5 ani (recomandare de nivel B) sau *chirurgie preventivă* prin mastectomie și/sau salpingo-ooforectomie (recomandare de nivel C). Femeile cu risc genetic confirmat pentru cancerul mamar sunt supuse concomitent și la risc înalt pentru cancerul de ovar. Conform recomandărilor Societății Americane de Cancer există opțiunea de efectuare a ecografiei trans vaginale sau a serologiei tumorale (CA-125) repetată (anual sau mai des, cu rate de detecție timpurie insuficient probate) sau opțiunea radicală a ovariectomiei care asigură protecție superioară. (102,103)

Planul Național de Combatere a Cancerului adoptat prin legea nr. 293/2022 prevede dezvoltarea cu prioritate a capacității de testare genetică pentru riscul familial de cancer mamar, ceea ce presupune în mod inerent dezvoltarea de servicii și circuite de asistență personalizată pentru persoanele depistate. (5)

Până atunci, singura opțiune practicabilă în condițiile actuale este îndrumarea precoce a persoanelor identificate cu risc înalt către cabinetele de oncologie medicală existente pe plan local și acolo unde este posibil, către consulturi de genetică medicală.



Recomandare 14

Se recomanda ca medicul de familie sa informeze persoanele cu istoric familial semnificativ pentru un risc crescut de cancer mamar asupra posibilităților de evaluare și intervenție disponibile. (Bună practică)



Recomandare 14.1

Se recomanda ca medicul de familie sa informeze femeile cu risc înalt familial confirmat genetic asupra mijloacelor de reducere a riscului de cancer mamar și ovarian prin: screening precoce și intensiv (mamografie anuala digitala +RMN începând cu 10 ani mai devreme decat cea mai tânără vârstă la diagnostic în familie), chimio-prevenție (tamoxifen /raloxifen), chirurgie preventivă (2B)

12. INTERVENȚII DE PROMOVARE A DIAGNOSTICULUI TIMPURIU ÎN CANCER

Ultimul deceniu a fost deosebit de prolific pentru lupta împotriva cancerului, fiind marcat de numeroase succese în cercetare și inovare, de revizuirea și îmbogățirea dovezilor pentru politicile de sănătate și nu în ultimul rând, așa cum s-a arătat deja în paginile anterioare de lansarea unor noi concepte.

Între acestea, se distinge filozofia actuală asupra combaterii cancerului (și a altor maladii netransmisibile de altfel) care revoluționează separarea rigidă a medicinei preventive de cea curativă și așază combaterea cancerului într-un **continuum al intervențiilor** de-a lungul istoriei sale naturale, până la limita la care acestea mai pot schimba prognosticul, respectiv impactul bolii asupra mortalității și morbidității la nivel de populații.

Această concepție se regăsește în seria „*Cancer Control: Knowledge into Action: WHO Guide for Effective Programmes*” („Controlul Cancerului: Cunoaștere în Acțiune: Ghidul OMS pentru Programe Eficace”), serie întregită de **Modulul de Detectare Precoce** (*Early Detection Module*) care descrie în 2 volume cele două abordări care permit diagnosticarea și tratamentul în timp util a cancerului: (a) *diagnostic precoce*, adică recunoașterea cancerului simptomatic la pacienți în cel mai timpuriu stadiu posibil; și (b) *screening*, care înseamnă identificarea bolii asimptomatice într-o populație țintă aparent sănătoasă. (31)

Temeiul acestei abordări rezidă în faptul că *prevenția* singură nu este suficientă. Milioane de oameni la nivel global vor face în continuare cancer deoarece nu toate cancerurile sunt prevenibile, cauzele cancerului sunt multifactoriale, iar strategiile de prevenție existente nu sunt la fel de accesibile în toate populațiile. În consecință, mijloacele de diagnostic și tratament ar trebui să fie larg disponibile, iar identificarea cât mai timpurie a cancerului trebuie prioritizată. Detectarea cancerului în stadiile sale incipiente permite un tratament care este în general mai eficient, mai puțin complex și mai puțin costisitor. În plus, progresele terapeutice recente în managementul bolii canceroase fac posibilă supraviețuirea chiar și atunci când boala este într-un stadiu de progresie regională destul de avansată. (stadiile I-III). Practic momentul în care lupta este pierdută a fost împins până la diseminarea la distanță (stadiul IV), astfel încât tumorile diagnosticate înainte de metastazare au astăzi șanse considerabile de supraviețuire. O meta analiză a 23 de studii din întreaga lume a arătat o diferență de 7% în supraviețuirea la 5 ani între pacientele cu cancer mamar la care a existat un interval scurt între debutul simptomelor până la inițierea tratamentului (< 3 luni) și cele pentru care s-a înregistrat un interval mai lung (3-6 luni).

Deja din anii 90, există dovezi consistente că diagnosticarea timpurie a cancerului, respectiv reducerea stadiului la diagnostic (*downstaging*) combinată cu accesul la tratament, are un impact favorabil asupra mortalității prin cancer. În Marea Britanie, peste 50% din scăderea mortalității prin cancer de sân la femei sub vârsta de 65 de ani s-a datorat îmbunătățirii diagnosticului precoce și furnizării unui tratament eficient. Îmbunătățiri similare ale mortalității prin cancer de sân au fost observate în alte țări înainte de introducerea screening-ului din cauza optimizării diagnosticului. Figura 18 prezintă impactul îmbunătățirii gradului de conștientizare (examenului clinic regulat al sânului) asupra reducerii mortalității prin cancer de sân în Statele Unite, măsurat de raportul mortalitate-incidență. Un raport mare mortalitate-incidență este o estimare generală că o proporție mare de persoane diagnosticate cu cancer mor din cauza asta. Cea mai mare reducere (de aproape 50%) a raportului mortalitate-incidență a avut loc în perioada 1950 -1975, înainte de introducerea mamografiei și a terapiei adjuvante. (Figura 18)

Evoluția raportului mortalitate-incidență pentru cancer mamar în SUA (1950 -2000)

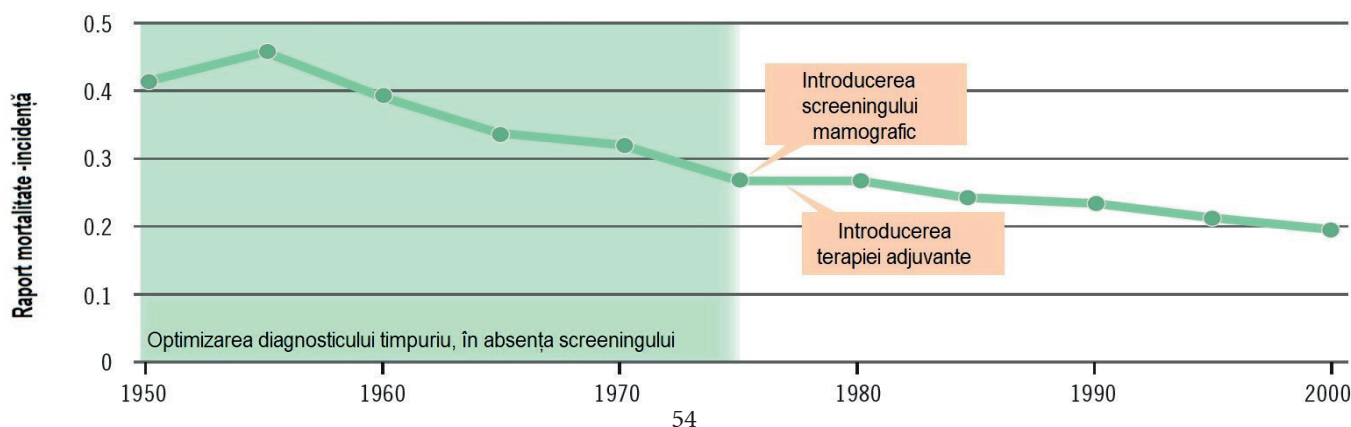


Figura 18 Sursa : *Guide to cancer early diagnosis (WHO, 2017)*

Din păcate însă, deși devansarea diagnosticului aduce șanse în plus în aproape orice cancer, nu toate localizările pot beneficia de ea în mod egal.

Acest lucru depinde de expresia clinică a progresiei cancerului în funcție de localizarea anatomică, dar și de existența unui/unor simptom/-e cardinale și de specificitatea și valoarea predictivă a acestora.

Aceste aspecte sunt de importanță critică pentru a permite medicului de familie să contribuie la diagnosticarea timpurie a cancerului motiv pentru care, în ultimii ani, au făcut obiectul a numeroase studii epidemiologice care au vizat definirea de criterii și praguri pentru trimiterea la consulturi și investigații de specialitate în diferitele simptomatologii. (106,108)

Cea mai cunoscută și bine sistematizată lucrare în materie este „*Ghidul pentru Recunoașterea și Trimiterea Simptomatologiilor Suspecte pentru Cancer în Asistența Primară*”, al Institutului Național pentru Excelență în Sănătate și Îngrijire din Marea Britanie (NICE) (Suspected cancer: recognition and referral [NICE Guideline No.12]) care reunește **simptomele sugestive, criteriile/pragul pentru trimitere** și specifică **intervalul de timp** în care cazul trebuie să ajungă la evaluare și intervenție de specialitate. (48 ore, 2 săptămâni, nespecificat) (107)

Aceste evoluții readuc în atenția medicului de familie, mult-uitatele „**semne de alarmă în cancer**” care până în anii 2000 erau o componentă nelipsită a așa numitului „*control periodic*”.

Provocarea care persistă și astăzi și cu care s-au confruntat autorii ghidurilor destinate recunoașterii și trimiterii prompte a suspiciunilor de cancer în asistența primară rezidă în principal în a defini **criterii și praguri** de trimitere cu valoare predictivă suficientă și cu relevanță pentru diagnostic în stadii non-metastatice.

Așadar selectarea simptomelor de alarmă care merită scrutinul activ al medicului de familie, în competiție cu multele priorități care îi aglomerează programul, este de maximă importanță și trebuie să răspundă la minimum 2 cerințe:

- a. Să fie suficient de „sensibile” – **să fie prezente în proporție semnificativă și în stadiile pre-metastatice (I-III)**
- b. Să aibă „valoare predictivă acceptabilă” – **să aibă o semnificație suficient de robustă pentru cancer ca simptome de prezentare** (unice sau în asociere)

În acest sens am selectat două analize de referință pentru susținerea acestor criterii:

- a. Un studiu transversal care a examinat **asocierile dintre simptomele comune ale cancerului și stadiul la diagnostic** a analizat datele la nivel de populație ale English National Cancer Diagnosis Audit 2014 pentru pacienții diagnosticați cu unul dintre cele mai frecvente 12 tipuri de tumori solide: vezică urinară, sân, colon, endometru, laringe, plămân, melanom, cancer orofaringian, ovarian, de prostată, rectal și renal. Am luat în considerare 20 de simptome prezente comune și Au fost examinat asocierile acestora cu stadiul la diagnostic (TNM stadiul IV vs stadiul I–III) atât ca simptome unice la prezentare cât și împreună cu alte simptome.(106)

Analiza datelor a aproape 8000 de pacienți a demonstrat o variabilitate substanțială a simptomelor de prezentare: proporția pacienților diagnosticați cu cancer în stadiul IV a variat, de la 1% (95% CI 1–3; opt din 584 pacienți) pentru „nev pigmentar anormal” la 80% (71–87; 84 din 105 pacienți) pentru „noduli laterocervicali”. Trei dintre simptomele examinate („nodul laterocervical”, „durere toracică” și „lombalgie”) au fost asociate în mod constant cu șanse crescute de cancer în stadiul IV, indiferent dacă erau raportate singure sau împreună cu alte simptome, în timp la polul opus s-au situat „nevi pigmentari anormali”, „nodulii mamar”, „sângerarea vaginală în postmenopauză”, și „rectoragia”. Pentru 13 din cele 20 de simptome, peste 50% dintre pacienți au fost diagnosticați în stadii mai mici decât stadiul IV (Tabel 6, Figura 19)

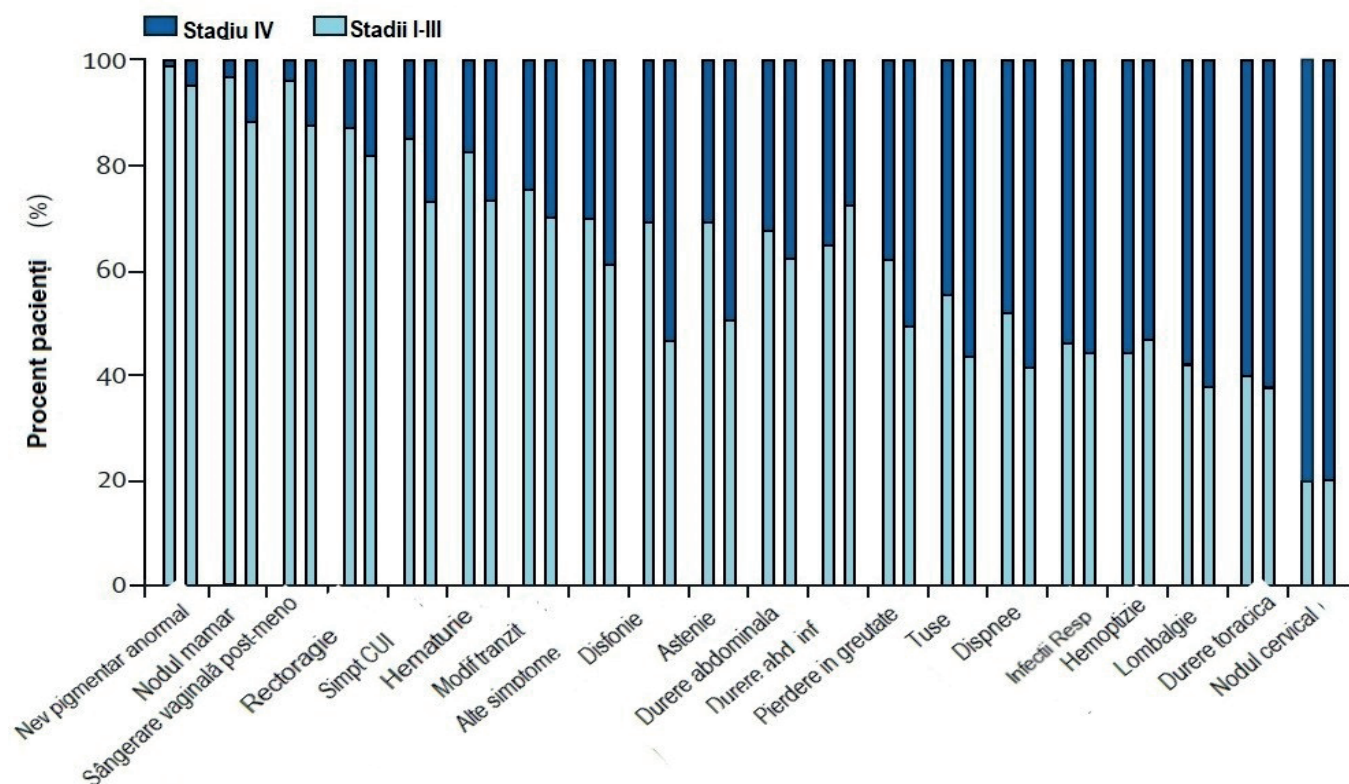
Figura 19

Tabel 6

Ponderea cancerelor în stadiu IV în raport cu 20 de simptomatologii de prezentare (per total, ca simptom unic și în combinație cu alte simptome) la pacienții diagnosticați cu 12 tipuri de cancer

	Pondere Stadiu IV din total (%; 95% CI)	Pondere stadiu IV ca simptom unic (%; 95% CI)	Pondere stadiu IV în asociere cu alte simptome (%; 95% CI)
Nev pigmentar anormal	1% (1-3)	1%(1-3)	5% (0-25)

Ponderea stadiului IV pe tipuri de simptome de prezentare clinica la diagnostic



Nodul mamar	5% (4-6)	3% (2-5)	12% (8-1)
Sângerare post-menopauză	6% (3—9)	4% (2—7)	13% (6—23)
Rectorație	16% (13—20)	13% (9—18)	18% (14—23)
Simptomatologie urinară joasă	19% (16—21)	15% (13-18)	27% (22-32)
Hematurie	21% (17—25)	18% (14—22)	27% (20—34)
Modificări de tranzit intestinal	29% (26—32)	25% (19—32)	30% (26—34)
Durere abdomen inferior	29% (24-35)	35% (22-50)	28% (22-34)
Orice alt simptom	36% (34-38)	30% (2 -33)	39% (37-42)
	Pondere Stadiu IV din total (%; 95% CI)	Pondere stadiu IV ca simptom unic (%; 95% CI)	Pondere stadiu IV în asociere cu alte simptome (%; 95% CI)
Durere abdominală (nosp)	37% (32-42)	33% (23-43)	38% (33-43)
Disfonie	41% (32-50)	31% (20—43)	54% (40-6)
Astenie	47% (41-52)	31% (20-45)	50% (44-55)

Scădere ponderală	49% (45-53)	38% (2 -50)	51% (46-55)
Tuse	54% (50-58)	45% (37-53)	57% (52-61)
Hemoptizie	54% (47-62)	56%(42-69)	53% (44-62)
Infecție respiratorie	56% (50-61)	54% (41-67)	56% (50-62)
Dispnee	56% (52-61)	48% (38-58)	59% (54-63)
Durere de spate	61% (54-66)	58%(48-67)	62% (54-70)
Durere toracica	62% (56-67)	60% (49-71)	62% (55-69)
Nodul (latero) cervical	80%(71-87)	80% (68-89)	80% (64-91)

Sursa: Koo, Minjoung Monica, et al. „Presenting symptoms of cancer and stage at diagnosis: evidence from a cross-sectional, population-based study.” *The Lancet Oncology* 21.1 (2020)

În ciuda faptului că unele dintre simptomele specifice de prezentare a cancerului sunt mai puternic asociate cu stadiul avansat la diagnostic decât altele, pentru majoritatea simptomelor, proporții mari de pacienți sunt diagnosticați în stadii anterioare metastazării. Aceste descoperiri oferă sprijin pentru intervențiile de diagnosticare precoce care vizează simptomele comune ale cancerului, contracarând îngrijorările că nu fac altceva decât să devanseze conștientizarea fazei terminale a bolii.

- b. Un alt studiu a examinat **valoarea predictivă pozitivă (VPP)** a simptomelor pentru cancer, care exprimă probabilitatea ca în urma prezentării unui simptom, acel individ să fie diagnosticat cu cancer. Există o paletă largă de literatură despre VPP-uri specifice simptomelor pentru cancer, bazată pe studiul dosarelor medicale electronice din asistența primară din Anglia care au contribuit la definirea prag de explicit al valorii predictive pozitive (VPP) 3% utilizat de ghidul NICE pentru selectarea simptomelor care trebuie să declanșeze investigații urgente și evaluare rapidă de specialitate în maxim 2 săptămâni în Anglia. În prezent, nu există dovezi disponibile și nici vreun motiv biologic care să sugereze că natura simptomelor cancerului sau frecvența lor relativă la prezentare poate varia între diferite țări, deși factorii psihosociale și ai sistemului de sănătate ar putea influența modul în care sunt semnalate simptomele. Studiile britanice indică faptul că VPP cresc cu vârsta și sunt mai mari în rândul bărbaților (Tabel 7); dar alte diferențe de factori demografici, condiții preexistente (morbidități) și prevalența simptomelor ar putea duce la variații ale PPV-urilor simptomelor în rândul diferitelor populații (de ex. VPP a simptomelor respiratorii pentru cancerul pulmonar în comunități cu prevalență ridicată a tuberculozei). (32, 108)

Tabel 7

Simptom	Valoarea predictivă ca simptom unic pentru localizări specifice*
Nodul mamar	25% cancer mamar (femei 60-69 ani)
Rectoragie	5.99% - cancer colorectal (bărbați 60-69 ani) 3.5% - cancer colorectal (femei 60-69 ani) 1.4% - cancer colorectal (40-69 ani) 4.8% - cancer colorectal (70+ ani) 1.8% - cancer colorectal (bărbați 15+ ani) 1.5% - cancer colorectal (femei 15+ ani)
Hemoptizie	2.4% - cancer pulmonar(40+ ani) 7.1% - cancer pulmonar(70+ ani) 5.8% - cancer cai respiratorii (bărbați 15+ ani) 3.3% - cancer cai respiratorii (femei 15+ ani)
Hematurie macroscopică	5.8% - cancer tract urinar (bărbați 15+ ani) 3.3% - cancer tract urinar (femei 15+ ani) 2.6% - cancer vezică urinară (60+ ani) 1.0% - cancer renal (60+ ani) 1.0% - cancer prostată (40+ ani)
Sângerare vaginală post-menopauză	4.0% - cancer endometru (55+ ani) 4.6% - cancer de col uterin (55+ ani)
Disfagie	5.3% - cancer esofagian (bărbați 55+ ani) 2.1% - cancer esofagian (femei 15+ ani) 4.8% - cancer esofago-gastric (55+ ani)
Icter	21.6% - pancreatic cancer (60+ ani)
Scădere ponderală neintenționată	1.2% - cancer colorectal (40+ ani) 1.1% - cancer pulmonar(40+ ani) 0.9% - cancer esofago-gastric (55+ ani) 0.8% - cancer pancreatic (60+ ani) 0.75% - cancer rostate (40+ ani)

Sursa: Koo, Minjoung Monica, et al. „Conceptual framework to guide early diagnosis programs for symptomatic cancer as part of global cancer control.” *JCO global oncology* 7 (2021)

Aplicarea unui prag și mai înalt de predicție (5%) combinată cu întinderea ferestrei diagnostice pe parcursul stadiilor premetastatice, ar determina selectarea următoarelor simptomatologii:

- Nodul mamar după 60 ani
- Nev pigmentar modificat cu aspect anormal (adulți de orice vârstă)
- Rectoragie la bărbați între 60-69 ani și ambele sexe după 70 ani
- Hemoptizie la bărbați după 70 ani
- Hematurie macroscopică la bărbații de orice vârstă
- Sângerare vaginală post-menopauză (femei după 55 ani)
- Disfagie /disfonie după 55 ani

Cu toate acestea, aproximativ 50% dintre pacienții cu cancer prezintă simptome nespecifice sau vagi care sunt asociate cu VPP mult mai scăzute pentru cancer.

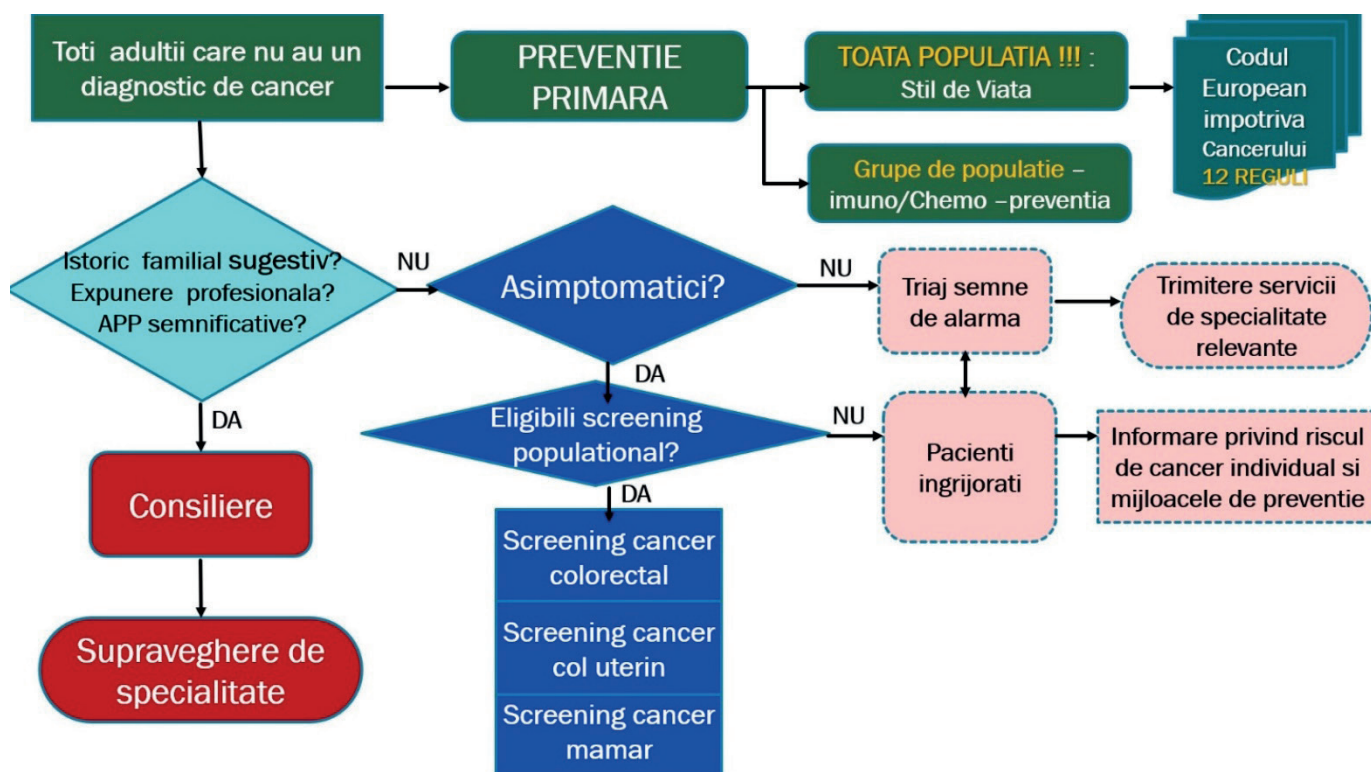


Recomandare 15

Se recomandă ca medicul de familie să urmărească activ /să încurajeze pacienții să raporteze prompt simptomatologiile nou apărute care sunt puternic asociate cu cancerul și să inițieze cu celeritate investigațiile relevante. Simptomele cu cea mai consistentă valoare predictivă pentru cancer în stadii premetastatice sunt: nodulii mamari, nevii pigmentari anormali, precum și după vârsta de 55 ani sângerările inferioare, disfagia/disfonia persistenta/recurenta și modificările de tranzit inexplicabile (Bună practică)

13. IMPLEMENTAREA INTERVENȚIILOR DE REDUCERE A RISCULUI DE CANCER ÎN PRACTICA MEDICULUI DE FAMILIE

13.1 ALGORITM DE INTERVENȚIE



13.2. MANAGEMENTUL INTERVENȚIILOR DE REDUCERE A RISCULUI DE CANCER ÎN CABINETUL MEDICULUI DE FAMILIE

Așa cum se poate desprinde din algoritmul de mai sus, demersul clinic de reducere a riscului de cancer este multifactorial, stratificat și extrem de complex. Este un proces care, mai ales în privința „*screeningului*”, depășește cu mult granița asistenței medicale primare, necesitând o echipă multidisciplinară (specialități clinice și paraclinice) care pentru a finaliza cu succes obiectivele trebuie să funcționeze asemenea „ștafete olimpice” și presupune o participare exemplară, repetată a pacientului. Nu vorbim de o singură intervenție, ci de un arbore complex de intervenții cu multiple condiționalități și etape. Cu toate acestea, așa cum s-a arătat în argumentarea recomandărilor, dovezile privind utilitatea și rezultatele acestui demers sunt copleșitoare.

Pentru a asigura însă succesul acestui efort este importantă nu numai identificarea și corectarea bazată pe dovezi a riscurilor, ci în egală măsură reușita depinde de managementul implementării acestor intervenții pe termen lung și desigur de soliditatea parteneriatului medic -pacient.

Fie că este vorba de intervenții pentru schimbarea comportamentelor în prevenția primară a cancerului, de înrolarea într-un program organizat de screening sau de intervenții personalizate adresate unor persoane cu risc înalt, provocarea pentru medicul de familie este pe două planuri:

- de a integra multitudinea de riscuri și intervenții în timpul limitat de care dispune

- b. de a asigura cooperarea exemplară a pacientului, atât pe termen scurt cât mai ales pentru parcursul complex care este uneori necesar finalizării intervențiilor de reducere a riscului de cancer
- a. Opțiuni de integrare a intervențiilor preventive adresate cancerului în programul de consultații al cabinetului de medicina familiei

Chiar dacă orice ocazie este binevenită pentru a iniția demersul de reducere a riscului de îmbolnăvire sau deces prin cancer, complexitatea procesului de evaluare și intervenție poate fi extrem de consumatoare de timp și poate fi descurajantă pentru medicul de familie, cu atât mai mult atunci când întâlnirea cu pacientul este pentru o solicitare acută sau când timpul alocat consultației este dedicat cu prioritate altor probleme. Acesta este unul din motivele pentru care contextul ideal pentru inițierea acestui demers este în cadrul *consultației preventive anuale*. Acesta este cel mai potrivit moment pentru a inventaria riscurile pacientului în funcție de vârstă și gen, pentru a stabili prioritățile și a planifica adresarea acestora astfel încât intervențiile recomandate să poată fi implementate integral.

- Cu această ocazie pot fi adresate riscurile comune mai multor maladii netransmisibile (în principal afecțiuni cardio-metabolice și cancere) care sunt prevenibile prin *schimbări ale stilului de viață*, intervenții care se aplică pentru toată populația adultă, în toate situațiile, *indiferent de vârstă*, arătând că cel puțin 40% dintre cancere ar putea fi prevenite numai prin măsuri comportamentale.
- Este ocazia de a identifica/verifica/actualiza dacă pacient-ul/-a aparține categoriei de *populație cu risc normal* sau unei *categorii de risc înalt*
- De asemenea este momentul pentru a stabili dacă pacientul/pacienta este eligibil (ă) pentru unul *din cele trei screeninguri populaționale de rutină pentru cancer (colorectal, mamar, col uterin) și de a verifica statusul de testare*. Este previzibil că scalarea la nivel național al programelor pilot actualmente în derulare pentru screeningul cancerelor colorectal și de col uterin va menține în continuare același circuit în care *medicul de familie este cel care identifică și înrolează persoanele eligibile în programul de screening*; fiind și cel care comunică rezultatele și coordonează procesul de finalizare a cazului acolo unde sunt necesare intervenții suplimentare.

În situația în care dintr-un motiv sau altul nu există posibilitatea de a îndruma pacientul/pacienta pentru testare în Programul National de Screening, și apreciați că situația individuală de risc a pacientei/pacientului reclama testarea (de exemplu pacientă care a împlinit 65 ani și nu a fost niciodată testată BPN sau HPV) evaluați opțiuni alternative pentru realizarea testării.

- Totodată acesta este și un prilej de a reaminti pacienților să raporteze schimbările persistente care pot constitui *semne de alarmă* așa cum s-a descris în secțiunea anterioară a prezentului ghid.

Tabelul 8 reunește toate intervențiile preventive adresate riscului de cancer care întrunesc suficiente dovezi de calitate ale unui impact benefic în reducerea riscului de îmbolnăvire sau deces. Intervențiile cu caractere albine și banda de culoare albastru intens, reprezintă recomandări care trebuie aplicate pentru un standard minimal de asistență preventivă care trebuie oferită populației deservite cu risc normal. Celelalte intervenții, cu font gri și bandă de culoare albastru deschis, reprezintă recomandări condiționale pe care medicul de familie le poate lua în considerare în situații particulare, pentru cazuri individuale.

Tabel 8 – Intervenții pentru reducerea riscului de cancer în populația cu risc normal

	18	21	24	25	30	40	45	50	55	59	65	70	74	75	80
Fumat (1A)															
Consum de alcool (1A)															
Dieta (1A)															
Nivel de activitate fizica (1A)															
Obezitate (1B)	IMC ≥ 30kg/mp														
Vaccinare antiHPV- 9-18 ani (1A)	2C (opțional)														
Cancer col uterin-screening- (1A)			BPN		HPV-HR										

	18	21	24	25	30	40	45	50	55	59	65	70	74	75	80
Cancer colorectal -Screening								FIT anual							
Cancer mamar -Screening								Mamografie bienală							
Cancer cutanat -Consiliere (1B)	Ten deschis		(2C) Consiliere persoane cu risc crescut												
Cancer pulmonar -Screening (2B)								Fumător actual sau fost în ultimii 15 ani, a 20 pachete-an - CT low dose anual							
Cancer prostatic -screening (2B)								PSA cu stratificare a riscului							

Sursa: adaptare după Calendarul Intervențiilor Preventive la Adult, USPSTF 2021

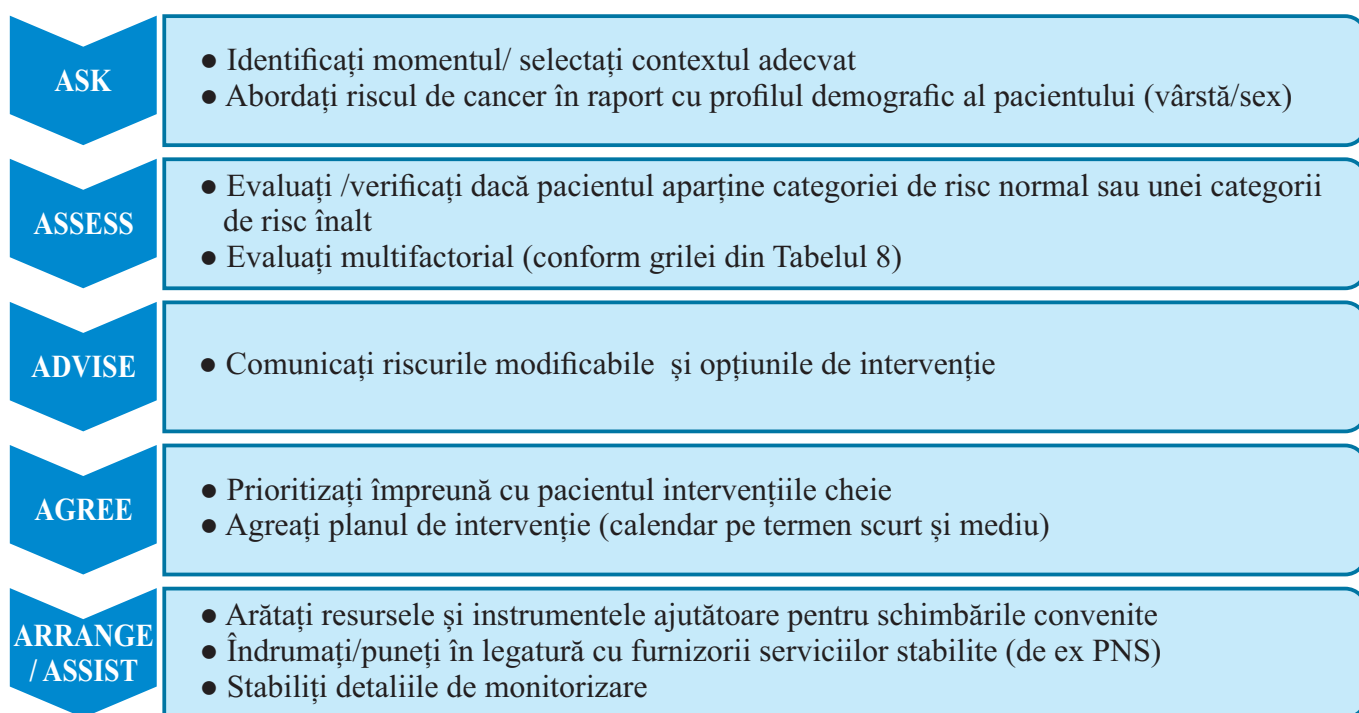
Un aspect fundamental relevat de studiile care au investigat factorii organizaționali care influențează succesul programelor de prevenție a cancerului prin screeninguri este capacitatea de a supraveghea longitudinal riscul în mod activ, menținând permanent în atenție cazurile cu risc înalt/nefinalizate prin intermediul unor sisteme de semnalizare și „memento”-uri (în engl. *reminder systems*), astfel încât pacienții cu riscuri nerezolvate să fie semnalizați medicului de familie cu orice ocazie.

Aceste metode de semnalizare pot funcționa atât prin sisteme de alertă asociate aplicațiilor informatice utilizate în cabinetele de medicina familie dar pot fi și „buline fizice” pe diferite coduri de culori care pot fi aplicate pe documentele pe suport de hârtie ale pacienților.(109-114)

a. Modalități de a optimiza participarea pacienților în intervențiile de reducere a riscului de cancer

Pentru aceasta consideram ca clasica strategie a celor 5A nu și-a pierdut actualitatea, urmărirea celor 5 pași în implementarea intervenției (de fapt a multiplelor intervenții adresate factorilor de risc precum și a screening-urilor) fiind de mare ajutor pentru obținerea rezultatelor scontate.

Întrucât mijloacele de intervenție pentru schimbarea comportamentelor au fost pe larg prezentate în volumele dedicate stilului de viață ale acestui Ghid, ne vom concentra asupra provocărilor legate de asigurarea participării optime a beneficiarilor la intervențiile de screening oncologic.



1. Întrebați (Ask)

Chiar dacă orice ocazie este dezirabilă pentru a iniția cât mai degrabă demersul de reducere a riscului de cancer, atât complexitatea procesului de evaluare și intervenție cât și subiectul în sine pot fi descurajante atât pentru medicul de familie, cât și pentru pacient. Deschiderea unei discuții despre riscul de cancer, mai

ales la pacienții maturi, poate fi uneori neconfortabilă. Dacă schimbările comportamentale majore privind stilul de viață pot fi adresate „*la pachet*”, cu riscul de boli cardiovasculare și cu alte probleme de sănătate publică (de exemplu riscul de cădere la vârstnici, sau consultația preconcepțională la tineri), recomandarea de testare pentru cancer făcută unei persoane asimptomatice poate fi uneori dificil de abordat. Acesta este unul din motivele pentru care consultația preventivă sistematică reprezintă un context propice.

Cea mai mare provocare pentru înrolarea în screening a unei persoane asimptomatice este prezentarea riscului într-o manieră care să determine o reacție constructivă, în condițiile în care atitudinea populației se înscrie pe o paletă care merge de la „*cancerofobia*” absolută (aserțiuni de genul „.....și dacă am prefer să nu știu...”) la negarea riscului („... „*e imposibil să am ceva că nu am simptome, nu fumez, nu beau și în neamul meu n-a avut nimeni*”...). În plus, pentru că în cultura populară de pe toate meridianele, cele trei localizări supuse screening-ului se asociază frecvent cu tabuu-ri sau cel puțin cu o jenă de a vorbi deschis despre probleme, experiența de mai multe decenii a programelor de screening a arătat importanța comunicării medic-pacient pentru a obține aderența la procesul de testare/finalizare a screening-ului.

Cum să începeți? Un start foarte bun al discuției este să acordați întâi noțiunea de „prevenție” și scopul consultației /discuției (un obiectiv mult facilitat dacă discuția are loc în cadrul unei consultații preventive). Afirmăți-vă încrederea că riscurile specifice vârstei, **în populația generală**, (printre care și cel de cancer care pentru țara noastră este estimat la cca 32,1% la bărbați și 22% la femei înaintea vârstei de 75 ani) pot fi reduse prin intervenții făcute din timp. Un argument este mortalitatea în scădere accentuată prin cancer din vestul Europei (în opoziție cu creșterea continuă a numărului de cazuri) datorată diagnosticării în stadii precanceroase și /sau timpurii prin screening a cancerelor cu frecvență mare în populație.

2. **Evaluati (Assess)**

- Verificați dacă statusul general de risc al pacient-ului/-ei se încadrează (în continuare) în categoria de populație cu risc normal: dacă nu au apărut schimbări în istoricul familial (de exemplu o rudă de gradul I diagnosticată cu cancer înainte de 50 ani) sau chiar în cel personal (de exemplu o displazie constatată după o vizită la ginecolog)
- Verificați conform grilei din Tabelul 8 de mai sus dacă pacientul/pacienta este în categoria de vârstă pentru includerea într-unul sau mai multe screeniguri și dacă întrunește criteriile de eligibilitate
- Revedeți istoricul de testare (dacă este cazul)
- Determinați care este strategia de screening potrivită nivelului de risc al pacient-ei/-ului
- Examinați clinic pacientul/a în cazul în care sunt raportate îngrijorări sau semne de alarmă
- Efectuați examenul clinic al sânelui (după caz, dacă mamografia este inaccesibilă)

3. **Sfătuiți (Advise)**

Informați pacient(-ul/-a) privind nivelul individual al riscului de cancer pentru localizarea (localizările relevante) și prezentați intervențiile care pot reduce riscul. În cazul testelor de screening, explicați cum funcționează, care sunt limitele (falși-pozitivi și falși-negativi) și de ce trebuie repetate -în corelație cu istoria naturală a bolii. Subliniați capacitatea acestora de a detecta modificările pre-invazive (pre-canceroase) care sunt complet inaccesibile examenului clinic și care pot fi împiedicate să progreseze. Explicați de ce există o vârstă de începere și o vârstă de stopare a screeningurilor. Răspundeți îngrijorărilor pacientului/pacientei cu privire la alte localizări, atenționați asupra semnelor de alarmă.

După caz, prezentați opțiunile de supraveghere pentru persoanele identificate cu risc înalt.

4. **Conveniți (Agree)**

Discutați preferințele, temerile și obstacolele pe care pacient-ul/-a (și/ sau aparținătorii în cazul deficitelor cognitive) le au în legătură cu intervențiile propuse. Prioritizați intervențiile cheie, arătând care sunt riscurile cele mai semnificative și intervențiile cu cea mai mare contribuție la reducerea riscului. Agreeați cu pacientul (și /sau aparținătorii acestuia) secvența în care intervențiile vor fi implementate pe termen scurt și mediu. Discutați alternativele de implementare a recomandărilor, după caz -inclusiv includerea într-un program de screening organizat de Ministerul Sănătății sau alte soluții accesibile pe plan local.

5. **Asistați/Planificați (Assist/Arrange)**

Stabiliți un calendar pe termen scurt/mediu (de ex 3 luni) și notați acțiunile convenite și data la care vor avea loc. Oferiți informații detaliate referitoare la:

- scopul screeningului
- repetarea screeningului

- probabilitatea rechemării pentru evaluare
- riscurile de rezultate false pozitive, rezultate fals negative sau supra diagnostic
- investigațiile care pot fi solicitate
- beneficiile, limitările și riscurile investigațiilor
- rezultatele posibile ale evaluării

Oferiți resursele necesare: trimiteri la specialist, date de contact ale furnizorilor pentru serviciul de testare (unde este cazul). Ajutați pacientul/-a să formuleze toate întrebările relevante pentru decizia de a efectua screeningul. Discutați modul în care vor fi gestionate eventuale schimbări de planificare, modalitățile de realizare, identificați acolo unde este cazul rolul altor specialități, și asigurați-vă că informațiile sunt înțelese de pacient.

Oferiți materiale informative necesare pentru implementarea intervențiilor convenite (de exemplu privind tehnica de recoltare a testului FIT (v *Anexa 6*). Încurajați pacient-ul(-a) să raporteze dificultățile sau problemele pe care le are în implementarea recomandărilor. Stabiliți cum veți monitoriza progresul și data următoarei întâlniri.

14. BIBLIOGRAFIE

1. WHO report on cancer: setting priorities, investing wisely and providing care for all. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
2. Stewart BW, Wild CP, editors (2020). World Cancer Report 2020. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer
3. OCDE/Observatorul european pentru sisteme și politici de sănătate (2021), Romania: Country Health Profile 2021, Paris, OECD Publishing, <https://doi.org/10.1787/74ad9999-en>
4. Allemani, Claudia, et al. „Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries.” *The Lancet* 391.10125 (2018): 1023-1075.
5. Legea nr. 293/2022 pentru Prevenirea și Combaterea Cancerului
6. Scholz, Nicole. „Europe’s Beating Cancer plan: Quick overview and initial reactions.” (2021).
7. Tan, Wai-Yuan. Stochastic models of carcinogenesis. CRC Press, 2020.
8. Cannataro, Vincent L., Jeffrey D. Mandell, and Jeffrey P. Townsend. „Attribution of cancer origins to endogenous, exogenous, and preventable mutational processes.” *Molecular Biology and Evolution* 39.5 (2022): msac084.
9. National Cancer Institute, Cancer Prevention Overview (PDQ) Description of the Evidence accessed at <http://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/hp-prevention-overview-pdq#section / 1> November 2021
10. International Agency for Research on Cancer. Agents classified by the IARC monographs, volumes 1–132. [homepage on the internet] Lyon: IARC; [cited 2022 May 19; updated 2022 Jul 26]. Available from: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>
11. Aung, Wint Y., and Melissa Neumann. „The Impact of E-cigarettes on Cancer and Treatment: Questions and Controversies.” *ASCO Daily News -Clinical News from the American Society of Clinical Oncology*, 29 Jun. 2022, dailynews.ascopubs.org/doi/impact-e-cigarettes-cancer-and-treatment-questions-and-controversies. Accessed 31 Jul. 2022.
12. Schick, Suzaynn F., et al. „Biomarkers of exposure to new and emerging tobacco delivery products.” *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology* 313.3 (2017): L425-L452.
13. Chatham-Stephens K, Roguski K, Jang Y, et al; Lung Injury Response Epidemiology/Surveillance Task Force; Lung Injury Response Clinical Task Force. Characteristics of hospitalized and nonhospitalized patients in a nationwide outbreak of e-cigarette, or vaping, product use–associated lung injury—United States, November 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2019;68(46):1076-1080.
14. Goniewicz, Maciej Lukasz, et al. „Levels of selected carcinogens and toxicants in vapour from electronic cigarettes.” *Tobacco control* 23.2 (2014): 133-139.
15. Lerner, Chad A., et al. „Vapors produced by electronic cigarettes and e-juices with flavorings induce toxicity, oxidative stress, and inflammatory response in lung epithelial cells and in mouse lung.” *PloS one* 10.2 (2015): e0116732.
16. Rumgay, Harriet, et al. „Global burden of cancer in 2020 attributable to alcohol consumption: a population-based study.” *The Lancet Oncology* 22.8 (2021): 1071-1080.
17. Canadian Cancer Society. (2022). Some sobering facts about alcohol and cancer risk. <https://cancer.ca/en/cancer-information/reduce-your-risk/limit-alcohol/some-sobering-factsabout-alcohol-and-cancer-risk>
18. Vergnaud, Anne-Claire, et al. „Adherence to the World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research guidelines and risk of death in Europe: results from the European Prospective Investigation into Nutrition and Cancer cohort study.” *The American journal of clinical nutrition*

97.5 (2013): 1107-1120.

19. Ekelund, Ulf, et al. „Physical activity and all-cause mortality across levels of overall and abdominal adiposity in European men and women: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Study (EPIC).” *The American journal of clinical nutrition* 101.3 (2015): 613-621.
20. Korn, Ariella R., et al. „The 2018 World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research score and cancer risk: a longitudinal analysis in the NIH-AARP diet and health study.” *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 31.10 (2022): 1983-1992.
21. Fiolet, Thibault, et al. „Consumption of ultra-processed foods and cancer risk: results from NutriNet-Santé prospective cohort.” *bmj* 360 (2018).
22. Wang, Lu, et al. „Association of ultra-processed food consumption with colorectal cancer risk among men and women: results from three prospective US cohort studies.” *bmj* 378 (2022).
23. Petrus, Rodrigo Rodrigues, et al. „The NOVA classification system: A critical perspective in food science.” *Trends in Food Science & Technology* 116 (2021): 603-608.
24. Bouvard, Véronique, et al. „Carcinogenicity of consumption of red and processed meat.” *The Lancet. Oncology* 16.16 (2015): 1599.
25. Rock, Cheryl L., et al. „American Cancer Society guideline for diet and physical activity for cancer prevention.” *CA: a cancer journal for clinicians* 70.4 (2020): 245-271.
26. Mesri, Enrique A., Mark A. Feitelson, and Karl Munger. „Human viral oncogenesis: a cancer hallmarks analysis.” *Cell host & microbe* 15.3 (2014): 266-282.
27. de Martel, Catherine, et al. „Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis.” *The Lancet Global Health* 8.2 (2020): e180-e190.
28. Dos Santos Silva, I. „Cancer epidemiology: principles and methods. Lyon: IARC; 1999. Available from URL: <http://www.iarc.fr>.” (2009)
29. Council of the European Union. Interinstitutional File: 2022/0290(NLE). ”Council Recommendation on strengthening prevention through early detection: A new EU approach on cancer screening replacing Council Recommendation 2003/878/EC” <https://data.consilium.europa.eu/doc/document/ST-14770-2022-INIT/en/pdf> Brussels, 2022
30. Basharat, Sinwan, and Jennifer Horton. „Emerging Multi-Cancer Early Detection Technologies.” *Canadian Journal of Health Technologies* 2.4 (2022).
31. „Guide to cancer early diagnosis”. Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC-BY-NC-SA-3.0-IGO.
32. National Institute for Health and Care Excellence. (2015). Suspected cancer: recognition and referral [NICE Guideline No.12] www.nice.org.uk/guidance/ng12 Last updated 15 December 2021
33. Stewart, Bernard W., et al. „Cancer prevention as part of precision medicine: ‘ plenty to be done’.” *Carcinogenesis* (2015): bgv166.
34. Liese, Angela D., et al. „The Dietary Patterns Methods Project: synthesis of findings across cohorts and relevance to dietary guidance.” *The Journal of nutrition* 145.3 (2015): 393-402.
35. Grossman, David C., et al. „Behavioral counseling to prevent skin cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement.” *Jama* 319.11 (2018): 1134-1142.
36. Schüz, Joachim, et al. „European Code against Cancer 4th Edition: 12 ways to reduce your cancer risk.” *Cancer epidemiology* 39 (2015): S1-S10.
37. Minozzi, Silvia, et al. „European Code against Cancer 4th Edition: process of reviewing the scientific evidence and revising the recommendations.” *Cancer epidemiology* 39 (2015): S11-S19.
38. Covic M., „Genomica bolii canceroase”, *Viața Medicală* 40(1342), 12 decembrie 2012

39. Laforest, Flore, et al. „Genetic cancer risk assessment in general practice: systematic review of tools available, clinician attitudes, and patient outcomes.” *British Journal of General Practice* 69.679 (2019): e97-e105.
40. CDC Office of Public Health Genomics Family History Risk Categories|Breast and Ovarian Cancer|Disease, at http://www.cdc.gov/genomics/resources/diseases/breast_ovarian_cancer/risk_categories.htm, last updated: June 17, 2014
41. Acheson, Louise S. „Recording, interpreting, and updating the family history of cancer: implications for cancer prevention.” *JAMA* 306.2 (2011): 208-210
42. Ziogas, Argyrios, et al. „Clinically relevant changes in family history of cancer over time.” *Jama* 306.2 (2011): 172-178.
43. (2022) Call to Action on Colorectal Cancer Screening in Europe 2022. Digestive Cancers Europe.
44. Davidson, Karina W., et al. „Screening for colorectal cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement.” *Jama* 325.19 (2021): 1965-1977.
45. Ionescu, Elena Mirela, et al. „Colorectal cancer trends of 2018 in Romania—An important geographical variation between northern and southern lands and high mortality versus European averages.” *Journal of Gastrointestinal Cancer* 52 (2021): 222-228.
46. Rao, Chinthalapally V., and Hiroshi Y. Yamada. „Genomic instability and colon carcinogenesis: from the perspective of genes.” *Front Oncol* 3.130.10 (2013): 3389.
47. Cardoso, Rafael, et al. „Overall and stage-specific survival of patients with screen-detected colorectal cancer in European countries: A population-based study in 9 countries.” *The Lancet Regional Health-Europe* 21 (2022): 100458.
48. Sawicki, Tomasz, et al. „A review of colorectal cancer in terms of epidemiology, risk factors, development, symptoms and diagnosis.” *Cancers* 13.9 (2021): 2025.
49. Umezawa, Shotaro, et al. „Chemoprevention of colorectal cancer: Past, present, and future.” *Cancer Science* 110.10 (2019): 3018-3026.
50. Guo, Chuan-Guo, et al. „Aspirin use and risk of colorectal cancer among older adults.” *JAMA oncology* 7.3 (2021): 428-435.
51. Katona, Bryson W., and Jennifer M. Weiss. „Chemoprevention of colorectal cancer.” *Gastroenterology* 158.2 (2020): 368-388.
52. Lu, Ming, et al. „Diagnostic accuracy of fecal occult blood tests for detecting proximal versus distal colorectal neoplasia: a systematic review and meta-analysis.” *Clinical epidemiology* (2019): 943-954.
53. Proiectul „Furnizarea serviciilor de sănătate din programele de prevenție, depistare precoce, diagnostic și tratament precoce al leziunilor precanceroase colorectale - ROCCAS II (POCU/757/4/9/136824)” <https://screeningroccas2-bif.ro/>
54. Hassan, Cesare, et al. „Post-polypectomy colonoscopy surveillance: European society of gastrointestinal endoscopy (ESGE) guideline—update 2020.” *Endoscopy* 52.08 (2020): 687-700.
55. Abdalla, Maisa, and Hans Herfarth. „Rethinking colorectal cancer screening in IBD, is it time to revisit the guidelines?.” *Journal of Crohn’s and Colitis* 12.7 (2018): 757-759.
56. van Leerdam, Monique E., et al. „Endoscopic management of Lynch syndrome and of familial risk of colorectal cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline.” *Endoscopy* 51.11 (2019): 1082-1093.
57. European Cancer Organization. „Putting HPV on The Map: The State of HPV Prevention Programmes in the WHO European Region”. Brussels (April 2022)
58. Castle, Philip E. „Beyond human papillomavirus: the cervix, exogenous secondary factors, and the

- development of cervical precancer and cancer.”*Journal of lower genital tract disease* 8.3 (2004): 224-230
59. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
 60. Petrosky E, Bocchini J. A., Hariri S, Chesson H, Curtis C.R, Saraiya M, Unger E.R, Markowitz L.E, Use of 9-Valent Human Papillomavirus (HPV) Vaccine: Updated HPV Vaccination Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015;64: 300-304
 61. World Health Organization. (March, 2020). Global Market Study HPV Vaccines. <https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/mi4a/who-hpv-vaccine-global-market-study-april-2022.pdf>
 62. Remez, L. „Relative risk of cervical cancer rises with duration of oral contraceptive use.” *International Family Planning Perspectives* 29.3 (2003): 150-150.
 63. Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Collado JJ, Gómez D, Muñoz J, Bosch FX, de Sanjosé S. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in Europe. Summary Report 22 October 2021. [Accessed 12 october 2022]
 64. European Cancer Organisation. „Viral protection: achieving the possible. A four step plan for eliminating HPV cancers in Europe.” (2020).
 65. Falcaro, Milena, et al. „The effects of the national HPV vaccination programme in England, UK, on cervical cancer and grade 3 cervical intraepithelial neoplasia incidence: a register-based observational study.” *The Lancet* 398.10316 (2021): 2084-2092.
 66. Todorova, Irina, et al. „Inequalities in cervical cancer screening in Eastern Europe: perspectives from Bulgaria and Romania.” *International journal of public health* 54.4 (2009): 222-232.
 67. Jansen, Erik EL, et al. „Effect of organised cervical cancer screening on cervical cancer mortality in Europe: a systematic review.” *European Journal of Cancer* 127 (2020): 207-223.
 68. Sauvaget, Catherine, et al. „Accuracy of visual inspection with acetic acid for cervical cancer screening.” *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 113.1 (2011): 14-24.
 69. Karsa, Lawrence, et al. „European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Summary of the supplements on HPV screening and vaccination.” *Papillomavirus Research* 1 (2015): 22-31.
 70. Mills, Jacqueline M., et al. „Eligibility for cervical cancer screening exit: comparison of a national and safety net cohort.” *Gynecologic Oncology* 162.2 (2021): 308-314.
 71. Curry, Susan J., et al. „Screening for cervical cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement.” *Jama* 320.7 (2018): 674-686.
 72. Peirson, Leslea, et al. „Screening for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis.” *Systematic reviews* 2 (2013): 1-14.
 73. Nayar, Ritu, and David C. Wilbur. „The pap test and Bethesda 2014.” *Acta cytologica* 59.2 (2015): 121-132.
 74. Yeh, Ping Teresa, et al. „Self-sampling for human papillomavirus (HPV) testing: a systematic review and meta-analysis.” *BMJ global health* 4.3 (2019): e001351.
 75. Massad, L. Stewart, et al. „2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors.” *Obstetrics & Gynecology* 121.4 (2013): 829-846
 76. Liverani, Carlo A., et al. „Cervical cancer screening guidelines in the postvaccination era: review of the literature.” *Journal of oncology* 2020 (2020).

77. Proiectul „Fii responsabilă de sănătatea ta – programe regionale de prevenție, depistare precoce, diagnostic și tratament precoce al cancerului de col uterin – etapa II- Regiunea Nord Vest. <https://www.potisaprevii.eu/fii-responsabila-de-sanatatea-ta/>
78. European Comission. Breast cancer burden in EU-27 (2020) <https://ecis.jrc.ec.europa.eu>
79. Harbeck, N., Penault-Llorca, F., Cortes, J. et al. Breast cancer. *Nat Rev Dis Primers* 5, 66 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0111-2>
80. Bissell, Michael C S et al. “Breast Cancer Population Attributable Risk Proportions Associated with Body Mass Index and Breast Density by Race/Ethnicity and Menopausal Status.” *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* vol. 29,10 (2020): 2048-2056. doi:10.1158/1055-9965.EPI-20-0358
81. Budziszewska, B. & Starek, A. Alcohol and breast cancer. *Pharmacol. Rep* 75, 69–84 (2023). <https://doi.org/10.1007/s43440-022-00426-4>
82. Wu, Jinbo et al. “The natural history of breast cancer: a chronological analysis of breast cancer progression using data from the SEER database.” *Annals of translational medicine* vol. 10,6 (2022): 365. doi:10.21037/atm-22-918
83. Morimoto LM, White E, Chen Z, et al.: Obesity, body size, and risk of postmenopausal breast cancer: the Women’s Health Initiative (United States). *Cancer Causes Control* 13 (8): 741-51, 2002
84. Col. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet* 360 (9328): 187-95, 2002
85. Coughlin, Steven S. „Social determinants of breast cancer risk, stage, and survival.” *Breast cancer research and treatment* 177 (2019): 537-548.
86. Johansson, Anna LV, et al. „In modern times, how important are breast cancer stage, grade and receptor subtype for survival: a population-based cohort study.” *Breast Cancer Research* 23 (2021): 1-10.
87. Singletary, S. Eva. „Rating the risk factors for breast cancer.” *Annals of surgery* 237.4 (2003): 474.
88. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, et al.: Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst* 81 (24): 1879-86, 1989.
89. Garcia-Closas, Montserrat, and Nilanjan Chatterjee. “Assessment of breast cancer risk: which tools to use?.” *The Lancet. Oncology* vol. 20,4 (2019): 463-464. doi:10.1016/S1470-2045(19)30071-3
90. Bevers, Therese B., et al. „Breast cancer screening and diagnosis, version 3.2018, NCCN clinical practice guidelines in oncology.” *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 16.11 (2018): 1362-1389.
91. Final Recommendation Statement: Screening for Breast Cancer. U.S. Preventive Services Task Force. January 2016.
92. European guidelines for breast cancer screening and diagnosis. <https://publications.europa.eu/s/jPcX> (2015, 2019, 2022).
93. Schünemann, Holger J., et al. „Breast cancer screening and diagnosis: a synopsis of the European Breast Guidelines.” *Annals of internal medicine* 172.1 (2020): 46-56.
94. POCU SAN ET II Cod Proiect 136480 „Fii responsabilă de sănătatea ta – programe regionale de prevenție, depistare precoce, diagnostic și tratament precoce al cancerului de sân – etapa II – Regiunile de dezvoltare: Nord-Vest, Vest” <https://www.pentrutine.eu/pocu-san-et-ii/>
95. Ginsburg, Ophira, et al. „Breast cancer early detection: A phased approach to implementation.” *Cancer* 126 (2020): 2379-2393.

96. Chiarelli, Anna M., et al. „The contribution of clinical breast examination to the accuracy of breast screening.” *Journal of the National Cancer Institute* (2009).
97. Miller, Anthony B., et al. „Twenty five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian National Breast Screening Study: randomised screening trial.” (2014): g366.
98. Assessment of breast mass, accessed at <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/1179/diagnosis.html>
99. Alexis M Willett, Michael J Michell, Martin J R Lee “ Best practice diagnostic guidelines for patients presenting with breast symptoms” , 13737 www.dh.gov.uk/publications , november 2010
100. D’Orsi CJ, Sickles EA, Mendelson EB, Morris EA, et al. *ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System*. Reston, VA, American College of Radiology; 2013
101. Eghtedari, Mohammad, et al. „Current status and future of BI-RADS in multimodality imaging, from the AJR special series on radiology reporting and data systems.” *American Journal of Roentgenology* 216.4 (2021): 860-873.
102. Armstrong, Anne C., and Gareth D. Evans. „Management of women at high risk of breast cancer.” *BMJ* 348 (2014): g2756.
103. Final Recommendation Statement: Breast Cancer: Medications for Risk Reduction. U.S. Preventive Services Task Force. May 2015
104. Breast cancer screening: IARC Handbook of cancer prevention, volume 15. Lyon, France:
105. International Agency for Research on Cancer; 2016. Shulman LN, Willett W, Sievers A, Knaul FM. Breast cancer in developing countries: opportunities for improved survival. *J Oncol.* 2010;2010:595167.
106. Koo, Minjoung Monica, et al. „Conceptual framework to guide early diagnosis programs for symptomatic cancer as part of global cancer control.” *JCO global oncology* 7 (2021)
107. Allaby, Martin. „Referral of suspected cancers: the NICE approach.” *The Lancet. Oncology* 16.12 (2015): 1229-1230.
108. Koo, Minjoung Monica, et al. „Presenting symptoms of cancer and stage at diagnosis: evidence from a cross-sectional, population-based study.” *The Lancet Oncology* 21.1 (2020): 73-79.
109. Kaulback K. Periodic health examinations: a rapid review. Toronto, ON: Health Quality Ontario; 2012 Nov. 26 p. Available from: <http://www.hqontario.ca/evidence/publications-and-ohtac-recommendations/rapid-reviews>.
110. Sabatino, Susan A., et al. „Effectiveness of interventions to increase screening for breast, cervical, and colorectal cancers: nine updated systematic reviews for the guide to community preventive services.” *American journal of preventive medicine* 43.1 (2012): 97-118.
111. Swenson, Paul F., and Mark H. Ebell. „Introducing a one-page adult preventive health care schedule: USPSTF recommendations at a glance.” *American family physician* 93.9 (2016): 738-740.
112. Ponka, David. „The periodic health examination in adults.” *Canadian Medical Association Journal* 186.16 (2014): 1245-1245.
113. Vallis, Michael et al. “Clinical review: modified 5 As: minimal intervention for obesity counseling in primary care.” *Canadian family physician Medecin de famille canadien* vol. 59,1 (2013): 27-31.
114. Tangka, Florence KL, et al. „Improving the efficiency of integrated cancer screening delivery across multiple cancers: case studies from Idaho, Rhode Island, and Nebraska.” *Implementation Science Communications* 3.1 (2022): 1-13.

TESTUL IMUNOCHIMIC FECAL

Test imunochimic pentru detectarea **hemoglobinei /sângelui** din materiile fecale / scaun.

Acest test reprezintă **un test imunochimic** folosit pentru detectarea **hemoragiilor oculte** din fecale. Scopul testului este de a identifica și astfel selecta pacienții cu posibilă patologie intestinală ce indică un risc de a avea sau de a dezvolta cancer colorectal.

În cazul patologiilor ce implică leziuni hemoragice la nivelul intestinului cum ar fi tumorile intestinale, cantitatea de hemoglobină / sânge în materiile fecale este crescută chiar dacă sângele **nu** poate fi văzut cu ochiul liber; de aceea determinarea prezenței hemoglobinei din materiile fecale reprezintă o metodă eficientă de screening pentru **detectarea timpurie** a cancerului colorectal.

Poate sa fie folosit în practica clinică pentru:

- Screening cancer colorectal
- Pacienții cu simptome gastrointestinale — rectoragii, scădere ponderală asociată, schimbarea frecvenței și aspectului scaunelor, durere abdominală, mase abdominale palpabile
- Pacienții cu simptome non-specifice (aremie, scăderea în greutate, dureri abdominale pe care îi putem încadra la pacienți cu risc scăzut fără a exclude riscul de cancer colorectal)

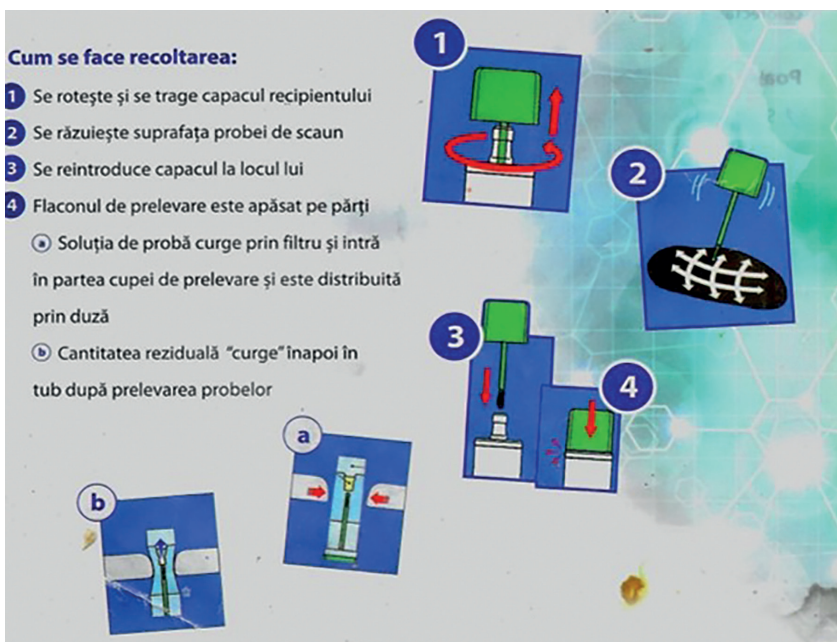
Caracteristici:

- Recoltare rapidă, igienică și ușor de efectuat
- Este necesară o singură mostră de scaun
- Fără restricții nutriționale sau de medicație înainte de recoltare
- Kitul se poate păstra la temperaturi între 2 și 30 °C, nu necesită condiții speciale de păstrare

Forma compactă a recipientului permite:

- Depozitarea simplă
- Ușor de recoltat o mostră viabilă
- Precizie înaltă (controlul volumului)
- Funcție de filtrare
- Asigurarea unei igiene optime, deoarece filtrul și capacul recipientului sunt acoperite cu stickere de aluminiu
- Suprafața plată a recipientului permite notarea cu ușurință a datelor pacientului

Metoda de recoltare:



Forma compactă a recipientului permite:

- Depozitarea simplă
- Ușor de recoltat o mostră viabilă
- Precizie înaltă (controlul volumului)
- Funcție de filtrare
- Asigurarea unei igiene optime, deoarece filtrul și capacul recipientului sunt acoperite cu stickere de aluminiu
- Suprafața plată a recipientului permite notarea cu ușurință a datelor pacientului

DOTAREA MINIMA A CENTRULUI DE RECOLTARE PENTRU SCREENINGUL CANCERULUI DE COL UTERIN

Cabinetele de asistență medicală primară pot deveni **centre de recoltare**, indiferent de forma de organizare a acestora, dacă îndeplinesc cumulativ următoarele criterii:

- sunt în relație contractuală cu casele de asigurări de sănătate pentru furnizare de servicii medicale în asistența medicală primară sau prezintă raportul de evaluare al casei de asigurări de sănătate;
- fac dovada deținerii dotării necesare recoltării probelor în conformitate cu prevederile Ordinului ministrului sănătății și familiei nr. 153/2003 pentru aprobarea Normelor metodologice privind înființarea, organizarea și funcționarea cabinetelor medicale, cu modificările ulterioare;
- fac dovada încadrării personalului medical care deține documente ce atestă formarea profesională în domeniul recoltării materialului biologic pentru testarea citologica/HPV;

Dotarea minimală a centrului de recoltare:

- masa ginecologică reglabilă de examinare
- sursă de lumină
- speculi de dimensiuni diferite, reutilizabili sau pentru o singură utilizare
- facilități de sterilizare dacă se utilizează speculi reutilizabili
- mănuși de unică folosință non-latex
- spatula Aylesbury (numită și spatula Ayre) pentru recoltarea probelor de la nivelul colului
- uterin și din zona de transformare
- periuța endocervicală
- periuța cervicală triunghiulară (LBC – citologie în mediu lichid).
- recipiente de transport ThinPrep sau SurePath
- pliante informative pentru femei

Fiecare centru de recoltare/ cabinet sau clinică în care sunt recoltate probe pentru programul de screening de col uterin trebuie să aibă acces la copii ale protocoalelor de screening bazate pe ghidurile naționale pentru programul de screening cervical.

(Sursa: *Protocol recoltare -Proiectul „Integrarea screeningului primar HPV în programul național de screening pentru cancerul de col uterin” contract de finanțare nr. POCU/257/4//9/120798 Cod SMIS: 120799*)

TEHNICA DE RECOLTARE A PROBELOR ÎN SCREENINGUL CANCERULUI DE COL UTERIN

Pregătirea pacientei

- i se explica anticipat în ce consta examinarea și sa fie asigurata asupra lipsei durerii sau riscurilor
- este sfătuită sa evite prezentarea pentru recoltarea frotiului în timpul ciclului menstrual și sa nu utilizeze spălături vaginale, ovule, spermicide sau creme vaginale în cele 48 de ore care preced recoltarea.
- pacienta trebuie să urineze înainte de intervenție.
- de asemenea nici întreținerea de relații sexuale în noaptea precedenta nu contraindică colectarea mostrei, dar e preferabil sa fie evitată

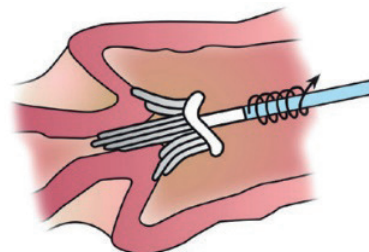
Tehnica de prelevare

- Cele mai multe leziuni preneoplazice și cancere scuamoase se dezvoltă în **zona de transformare și se extind spre partea externa a colului uterin (ectocervix)**. Scopul colectării este de a obține celule din ambele zone. Acesta zona este de obicei situata la 8-13 mm proximal față de ectocervix, dar se poate extinde până la **20-30 mm în interiorul canalului cervical**.
- În general, pe toata perioada reproductiva a vieții femeii, **mijlocul ciclului** menstrual reprezintă momentul optim pentru efectuarea unui test Papanicolau.
- Excesul de mucus cervical poate fi îndepărtat anterior de momentul recoltării cu ajutorul unui bețișor cu vată.

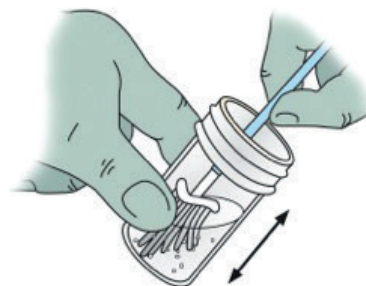
- **Testul nu se repeta la intervale mai mici de 3 luni.** Aceasta reprezintă durata necesară regenerării suprafeței epiteliale a colului, astfel încât să poată fi repetat testul.
- Frotiul cito-vaginal Babeș-Papanicolau ideal conține atât celule din ectocervix cât și din **zona de transformare** într-un număr care să permită depistarea anormalităților.
- Factorii care influențează calitatea frotiului sunt: abilitatea celui care recoltează frotiul, **variațiile individuale ale zonei de transformare** și influențele hormonale.
- **În cazul depistării la o inspecție atentă a vulvei, introitului, pereților vaginali și a colului a unor anomalii macroscopice de tip tumoral, pacientei i se va recomanda efectuarea unui examen colposcopic fără a se aștepta rezultatul examenului citologic**

Prelevarea probei pentru citologie în mediu lichid

1. Introduceți perișta cervicală (triunghiulară) suficient de adânc în canalul endocervical astfel încât perii mai scurți să fie în contact complet cu ectocervixul. Rotiți perișta de 5 ori în sensul acelor de ceasornic.



2.a. Pentru ThinPrep: Clățiți perișta împingând-o în fundul flaconului de 10 ori, forțând perii să se despartă. apoi, învârtiți puternic perișta pentru a elibera mai mult material în lichidul din flacon

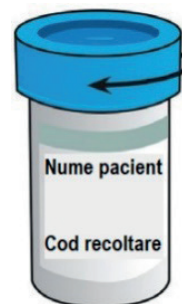


2.b. Pentru SurePath: Introduceți perișta în deschizătura

mai mare a recipientului. Rotiți perișta cu 90° pentru a -i putea desprinde capul (triunghiular cu peri) folosind presiunea pe marginea interioară deschizăturii pentru a o împinge în flacon.



3. Înșurubați etanș capacul recipientului etichetat cu datele pacientului și numărul de identificare al recoltării.



Anexa 3

EXAMENUL CLINIC AL SÂNULUI

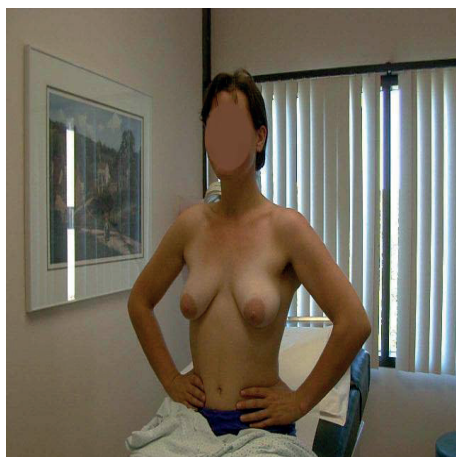
- Discutați antecedentele pacientei.
- Identificați factorii de risc pentru cancerul de sân.
- Treceți în revistă importanța autoexaminării sânilui.
- Prezentați pe scurt tehnica de examinare.
- Treceți în revistă alte semne și simptome comune descoperite în urma examinării.

Începerea examinării

- Rugați pacienta să se așeze la marginea canapelei de examinare.
- Rugați-o să de dezbrace până la brâu.
- Rugați pacienta să își pună mâinile în șolduri.

Verificați:

- Simetria sânilor
- Umflături sau retracții ale pielii.
- Efectul de coajă de portocală al pielii
- Poziția mamelonului



Observați mișcarea sânilor atunci când pacienta:

- Își mișcă umerii;
- Își ridică ușor brațele peste nivelul sânilor;
- Se apleacă înainte cu mâinile pe genunchi (numai în cazul sânilor mari)
- Asigurați pacienta că până acum examenul este normal.

Mâna ca instrument

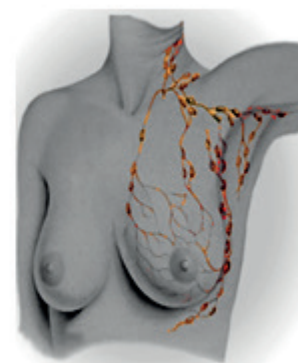
- Utilizați buricele celor trei degete din mijloc
- Mișcați mâna în traiectorii circulare pentru 1-2 secunde
- Avansați cu o distanță de aproximativ un deget



Benzi verticale



Circular pe sectoare



În continuare...

- Rugați pacienta să se culce în decubit dorsal și să își pună mâna (din partea sânului examinat) sub cap.
- Apăsați țesutul sânului spre cutia toracică cu mișcări circulare.
- Palpați sânul în zonele de trecere. Acoperiți întreg sânul și zona axilară.
- Palpați în jurul aureolei și a mamelonului. Apăsați ușor mamelonul pentru a pune în evidență existența scurgerilor. utilizați degetul mare și indexul.
- Coborâți brațul pacientei și palpați zona axilară.
- Verificați ganglionii pectorali, supraclaviculari și axilari. Urmăriți dacă sunt măriți, dacă prezintă mase sau moi. Controlați toată axila
- Anunțați pacienta înainte de a o atinge.
- Asigurați pacienta că examenul este normal până acum.
- Repetați acum examenul pentru celălalt sân.

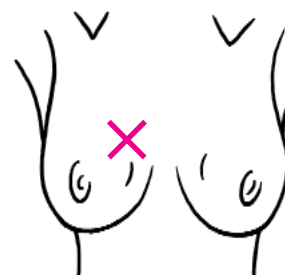
După încheierea examenului

- Discutați rezultatele cu pacienta.
- Asigurați pacienta că examenul a fost normal.
- Treceți în revistă cu pacienta tehnicile de autoexaminare a sânului.
- Treceți în revistă simptomele asociate cu cancerul de sân.

Înregistrarea examenului

Descrieți sânul în cele patru cadrane (sau utilizați o fișă cu posibilități de reprezentare grafică)

- Descrieți rezultatele prin utilizarea analogiei cu orele ceasului.
- ex. O masă de 1 cm palpată în dreptul orei 2:00, în zona sfertului (cadrantului) din dreapta sus.



Primele simptome ale carcinomului	%
Nodul	61,7
Nodul și Retracția tegument	28,3
Nodul și Secreție	3,6
Retracția tegument	2,4
Modificări mamelon	2,0
Secreție sanghinolentă	1,6
Adenopatia axilară	0,4

Analiza Nodulului mamar Indice diagnostic clinic (Di Pietro – 1977)

v	Variație de Volum				Mobilitate intramamară	
Ø	Scădere	-1		Ø	Evidentă	-1
Ø	Stagnare	0		Ø	Modestă	0
Ø	Creștere	+1		Ø	Redusă sau absentă	+1
v	Consistență			v	Proeminență	
Ø	Moale	-1		Ø	Inapreciabilă	-1
Ø	Intermediară	0		Ø	Palpatorie	0
Ø	Dură	+1		Ø	Vizibilă	+1
v	Forma			v	Durere	
Ø	Rotundă	-1		Ø	Prezentă	-1
Ø	Nedefinibilă	0		Ø	Redusă	0
Ø	Neregulată	+1		Ø	Absentă	+1
v	Suprafață			v	Secreție mamelonară	
Ø	Netedă	-1		Ø	Non sero-hemoragică	-1
Ø	Granuloasă	0		Ø	Absentă	0
Ø	Neregulată	+1		Ø	Sero hemoragică	+1
v	Margini			v	Adenopatie axilară	
Ø	Nete și regulate	-1		Ø	Absente (sau mici)	-1
Ø	Nedefinite	0		Ø	Prezente, dure, omolaterale	+1
Ø	Neregulate sau infiltrante	+1		v	Tegument	
				Ø	Neted și mobil	-1
				Ø	Retractat sau fixat	+1

Interpretare:

Suma algebrică	Semnificație diagnostică
</= -2	benignitate
-1 - +1	incertitudine
>/= +2	malignitate

