

# Manuale del secondo livello nello screening del carcinoma cervicale

II EDIZIONE

Indicazioni per la qualità nella diagnosi, terapia  
e follow-up della patologia nell'ambito del  
programma di screening cervicale

A cura di:

Elena Burroni, Paola Garutti, Anna Gillio Tos, Galliano Tinacci

**PER COMUNICAZIONI**

Segreteria GISCI - [segreteria@gisci.it](mailto:segreteria@gisci.it)

**PROGETTO GRAFICO**

EVIDENZIA the branding strategists - Belluno

---



# Autori

**Alberto Agarossi**

*Ostetricia e Ginecologia, Ospedale L. Sacco, Milano*

**Angelo Baldoni**

*Unità di Patologia del Tratto Genitale Inferiore, Clinica Ostetrica e Ginecologica, Azienda Ospedaliero Universitaria, Perugia*

**Maggiorino Barbero**

*Ostetricia e Ginecologia, Ospedale Cardinal Massaia, Asti*

**Fausto Boselli**

*Ginecologia Oncologica Preventiva, Dipartimento Materno Infantile, Policlinico di Modena, Modena*

**Rita Buoso**

*Servizio II livello colposcopico screening citologico AULSS 5 Polesana, Rovigo*

**Lauro Bucchi**

*Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori (IRST) IRCCS, Meldola, Forlì*

**Elena Burroni**

*S.C. Laboratorio Regionale di Prevenzione Oncologica Istituto per lo Studio, la Prevenzione e la Rete Oncologica (ISPRO), Firenze*

**Isabel Giacoma Calvino**

*Ginecologia e Ostetricia, ASST di Cremona, Cremona*

**Gabriele Carlinfante**

*Anatomia Patologica, Ospedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia*

**Francesca Carozzi**

*S.C. Laboratorio Regionale di Prevenzione Oncologica Istituto per lo Studio, la Prevenzione e la Rete Oncologica (ISPRO), Firenze*

**Carmine Carriero**

*Clinica Ostetrica e Ginecologica, Azienda Ospedaliero Universitaria, Policlinico di Bari, Bari*

**Paolo Cattani**

*Consiglio Direttivo della Società Italiana di Colposcopia e Patologia Cervico-Vaginale (SICPCV), Verona*

**Andrea Ciavattini**

*Clinica Ostetrica e Ginecologica, Dipartimento di Scienze Cliniche Specialistiche, Università Politecnica delle Marche, Ancona*

**Nicolò Clemente**

*Centro di Riferimento Oncologico CRO - SOC Chirurgia Oncologica Ginecologica, Aviano*

**Paolo Cristiani**

*Libero professionista, Referente regionale AGITE, Emilia-Romagna, Bologna*

**Paolo Cristoforoni**

*Libero professionista, Genova*

**Anna Del Fabro**

*Chirurgia Oncologica Ginecologica, Centro di Riferimento Oncologico CRO, Aviano*

**Giovanni Delli Carpini**

*Clinica Ostetrica e Ginecologica, Dipartimento di Scienze Cliniche Specialistiche, Università Politecnica delle Marche, Ancona*

**Jacopo Di Giuseppe**

*Clinica Ostetrica e Ginecologica, Dipartimento di Scienze Cliniche Specialistiche, Università Politecnica delle Marche, Ancona*

**Gianpiero Fantin**

*Libero professionista, Conegliano (TV)*

**Barbara Gardella**

*Ostetricia e Ginecologia, Policlinico S. Matteo, Pavia*

**Paola Garutti**

*Docente incaricato a contratto, Università degli Studi di Ferrara, Ferrara*

**Luca Giannella**

*Clinica Ostetrica e Ginecologica, Dipartimento di Scienze Cliniche Specialistiche, Università Politecnica delle Marche, Ancona*

**Anna Daniela Iacobone**

*Unità di Ginecologia Preventiva, Istituto Europeo di Oncologia, IRCCS, Milano*

**Francesca Ingravallo**

*Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Medicina Legale, Università di Bologna, Bologna*

**Tiziano Maggino**

*Ostetricia e Ginecologia, Ospedale dell'Angelo, Venezia-Mestre*

**Giovanni Maina**

*CRR screening cervice uterina Regione Piemonte, Città della Salute e della Scienza, OIRM S. Anna, Torino*

**Maria Tecla Mancini**

*Ospedale San Giovanni Evangelista, Tivoli, Roma*

**Leonardo Micheletti**

*Clinica Ostetrica e Ginecologica, Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Università degli Studi di Torino, Torino*

**Antonella Pellegrini**

*Anatomia Patologica, Citologia, Azienda Ospedaliera S. Giovanni-Addolorata, Roma*

**Eleonora Petra Preti**

*Unità di Ginecologia Preventiva, Istituto Europeo di Oncologia, IRCCS, Milano*

**Mario Preti**

*Clinica Ostetrica e Ginecologica, Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Università degli Studi di Torino, Torino*



**Maria Rita Primieri**

*Ostetricia e Ginecologia, Ospedale Belcolle, Viterbo*

**Patrizia Procaccioli**

*Gruppo tecnico scientifico per lo screening della regione Marche, Ascoli Piceno*

**Basilio Passamonti**

*Presidente GISCI, Perugia*

**Patrizio Raggi**

*Ostetricia e Ginecologia, Ospedale Belcolle, Viterbo*

**Raffaella Ribaldone**

*Clinica Ostetrica e Ginecologica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Maggiore Della Carità, Novara*

**Francesco Sopracordevole**

*Chirurgia Oncologica Ginecologica, Centro di Riferimento Oncologico CRO, Aviano*

**Noemi Spolti**

*Unità di Ginecologia Preventiva, Istituto Europeo di Oncologia, IRCCS, Milano*

**Galliano Tinacci**

*Anatomia Patologica, USL Toscana Centro, Pistoia-Pescia*

**Paolo Zola**

*Oncologia Ginecologica, Università degli Studi di Torino, Torino*

**Gian Franco Zannoni**

*Anatomia Patologica, Policlinico Universitario Gemelli, Roma*



## Prefazione

Il secondo livello è parte integrante del percorso di prevenzione del carcinoma della cervice uterina e contribuisce con un ruolo importante al raggiungimento dei risultati attesi.

La stretta connessione tra i vari livelli del percorso richiede che i colposcopisti abbiano una competenza di alta qualità e specifica in ambito di screening.

Dopo 10 anni dalla prima edizione (2010) abbiamo il piacere di presentare la seconda edizione del “Manuale del Secondo Livello nello Screening del Carcinoma Cervicale”, in una versione aggiornata e condivisa tra le Società scientifiche, protagoniste nel percorso dello screening.

L’aggiornamento era necessario in considerazione del rapido cambiamento che hanno subito le procedure legate al primo livello e le conseguenti ripercussioni sull’attività nel secondo livello diagnostico-terapeutico. Inoltre nuove evidenze scientifiche hanno imposto adeguamenti nell’attività di colposcopia, nella terapia e nel follow-up. Il manuale si conferma quindi nel suo obiettivo principale di strumento di rapida consultazione, mirata, puntuale, aggiornata per rendere omogenea la gestione del programma di prevenzione su tutto il territorio nazionale.

Sono stati inseriti anche nuovi temi, di frequente riscontro e di valore non secondario alla patologia cervicale, come la patologia vulvare e vaginale oncologiche, per le quali appare sempre più evidente la necessità di trovare una risposta adeguata e una collocazione omogenea, proprio perché inevitabilmente rilevate durante l’attività di screening.

È stato inoltre focalizzato anche il ruolo di riferimento dei centri per il trattamento delle forme invasive e l’istituzione di Reti Oncologiche, che sostengono in maniera sempre più rilevante il percorso della neoplasia ginecologica, quantomeno in alcune regioni.

Il manuale è stato realizzato grazie alla professionalità e competenza messa a disposizione dai più autorevoli esperti italiani, con un costante intento di collaborazione e condivisione con il gruppo di coordinamento GISCI, per delineare le indicazioni operative appropriate in ambito di screening organizzato.

In qualità di Presidenti riteniamo sia un importante traguardo lo spirito collaborativo raggiunto tra GISCI e SICPCV, che mai come ora hanno trovato la capacità di interazione e di condivisione delle competenze necessarie per influire in maniera positiva sulla qualità dell’attività di secondo livello dello screening organizzato.

Ringraziamo gli Autori e ci complimentiamo per avere reso disponibile uno strumento di così alto livello, che ci auguriamo possa essere apprezzato e utile per gli operatori dello screening.

**Basilio Ubaldo Passamonti**  
*Presidente GISCI*  
(2017-2021)

**Maggiorino Barbero**  
*Presidente SICPCV*  
(2015-2022)



# Indice

## Parte 1 | La Diagnosi

Capitolo 1	I criteri di invio in colposcopia.....	7
Capitolo 2	Formazione e requisiti del colposcopista nello screening organizzato .....	15
Capitolo 3	L'unità di colposcopia e presidi di chirurgia ambulatoriale .....	22
Capitolo 4	L'esame colposcopico .....	31
Capitolo 5	Lo studio del canale cervicale.....	38
Capitolo 6	Esame istologico: la biopsia e il cono cervicale.....	45
Capitolo 7	Il consenso informato in colposcopia.....	52

## Parte 2 | La Gestione

Capitolo 8	Gestione della LSIL istologica cervicale (CIN1).....	61
Capitolo 9	Gestione dell'HSIL istologica cervicale (CIN2-3).....	65
Capitolo 10	Gestione dell'AIS istologico.....	69
Capitolo 11	Gestione della LSIL e della HSIL vaginale (VaIN).....	75
Capitolo 12	Gestione del carcinoma squamoso e dell'adenocarcinoma microinvasivi .....	80
Capitolo 13	Complicanze dei trattamenti conservativi .....	85
Capitolo 14.a	Gestione di casi particolari: la donna in gravidanza .....	89
Capitolo 14.b	Gestione di casi particolari: la donna con immunodepressione.....	93
Capitolo 15	La patologia vulvare oncologica nello screening cervicale.....	98
Capitolo 16	Requisiti clinico-strutturali dei Centri di Riferimento per il trattamento del carcinoma invasivo .....	105





# Criteri di invio in colposcopia

Elena Burroni, Antonella Pellegrini e Francesca Carozzi

## Introduzione

La colposcopia è l'esame di approfondimento utilizzato nel secondo livello dello screening per il cervico-carcinoma per indagare un risultato positivo al test di screening, ovvero confermare o meno la presenza di lesioni pre-tumorali o tumorali del collo dell'utero.

I criteri di invio in colposcopia sono quindi legati direttamente al tipo di test utilizzato come screening primario e indirettamente alla classe di età.

In Italia i programmi di screening organizzato per la prevenzione del carcinoma cervicale sono iniziati intorno agli anni '90 offrendo gratuitamente alle donne della fascia di età 25-64 anni il Pap test ogni 3 anni e la colposcopia come esame di approfondimento da eseguirsi nei casi con anormalità citologica.

All'inizio degli anni 2000, l'identificazione dell'infezione da HPV come causa necessaria (ma non sufficiente) del cancro cervicale ha aperto la strada all'introduzione nello screening di un test molecolare per la ricerca degli HPV ad alto rischio oncogeno. Sono stati effettuati in Europa e in America numerosi progetti di ricerca, di cui sicuramente il più importante per numerosità di donne arruolate e risultati prodotti è lo studio italiano NTCC (Nuove Tecnologie per lo screening del Cancro Cervicale). I risultati di questi studi, iniziati intorno agli anni 2000, hanno portato alla pubblicazione nel 2012 del Report di HTA (Health Technology Assessment) "Ricerca del DNA di Papillomavirus umano (HPV) come test primario di screening dei precursori del cancro del collo dell'utero" (1) e all'aggiornamento nel 2015 delle LL.GG.EE (2) (Tabella 1).

Dal 2012 in Italia il programma di screening prevede due percorsi differenziati per età (Figura 1):

- Pap test come test di screening primario nelle donne della fascia 25-30/34 anni ogni 3 anni
- Test HPV come test di screening primario nelle donne della fascia 30/34-64 anni ogni 5 anni

Sotto i 30 anni, infatti, lo screening basato sul test HPV può indurre sovradiagnosi di CIN2 che sarebbero regredite spontaneamente, con il conseguente rischio di sovra-trattamento, pertanto al di sotto di questa età è raccomandato lo screening citologico.

## La Colposcopia nello screening con Pap test come test primario (fascia di età 25-30/34 anni)

Occorre qui ricordare che al momento non tutte le regioni sono passate allo screening con HPV come test primario, per cui in queste regioni il test di screening rimane il Pap test per tutta la fascia target (25-64 anni).

Nello screening con Pap test come test primario l'invio in colposcopia è legato alla presenza di quadri citologici anormali. Grazie all'adozione in tutti i programmi di screening della refertazione del Pap test secondo la classificazione Bethesda nelle sue varie versioni (1999, 2001 e 2014) (3) i criteri di invio in colposcopia sono uniformi sul territorio nazionale. Fino al 2006 venivano inviate in colposcopia tutte le donne con alterazioni citologiche ad eccezione delle donne con citologia ASC-US per le quali si prevedevano 2 opzioni: invio immediato in colposcopia oppure ripetizione della citologia a 6 mesi ed invio in colposcopia solo se l'atipia era confermata. Dal 2006 le indicazioni nazionali (4) prevedono anche la possibilità di effettuare un test HPV di triage per le citologie ASC-US (tutte le età) e per le LSIL in donne > di 30 anni e l'invio in colposcopia solo se il test HPV risulta positivo.

## La Colposcopia nello screening con HPV test come test primario (fascia di età 30-34/64 anni)

Con il passaggio nel 2012 al test HPV come test di screening primario i criteri di invio in colposcopia per la fascia di età 30-34/64 anni sono cambiati radicalmente.

I punti fondamentali dello screening con HPV test sono:

- L'infezione persistente con HPV oncogeni è la condizione necessaria per l'evoluzione a carcinoma
- Un programma basato sulla ricerca di HPV oncogeni come test primario è più efficace dello screening con Pap test nell'individuare lesioni precancerose di alto grado e offre una protezione maggiore (60-70%) per la prevenzione del carcinoma invasivo
- Lo screening con HPV anticipa la diagnosi di lesioni precancerose rispetto al Pap test dando una maggiore probabilità di trattare lesioni precancerose prima che diventino invasive
- Le donne positive ad HPV non devono essere inviate direttamente a colposcopia, ma è necessario utilizzare sistemi di triage, come filtro per aumentare la specificità dello screening con test HPV. Il metodo attualmente raccomandato è l'esecuzione della citologia (Pap test di triage), che ha l'obiettivo di individuare tra le donne selezionate da un test estremamente sensibile, quelle con evidenti atipie citologiche e quindi un maggiore rischio di patologia
- I test per il DNA di HPV oncogeni utilizzati devono essere validati quanto a sensibilità e specificità per lesioni di alto grado, secondo ciò che è riportato nelle Linee Guida europee per l'utilizzo del test HPV come test primario di screening (5, 6)
- Il doppio test con citologia e HPV (co-testing) non è più protettivo del solo test HPV come test primario

Il protocollo dello screening con HPV test è quindi molto più complesso ed articolato rispetto al protocollo con Pap test e prevede in caso di positività al test HPV l'effettuazione del Pap test come test filtro per l'invio in colposcopia:

- Se la citologia di triage risulta ASC-US+, la donna viene inviata immediatamente a colposcopia
- Se la citologia di triage è negativa, la donna viene invitata a eseguire un nuovo test HPV a distanza di un anno:
  - Se ad un anno il test HPV è ancora positivo, la donna viene inviata in colposcopia
  - Se il test HPV si è negativizzato la donna viene invitata al nuovo round di screening secondo gli intervalli previsti

## Pap test di triage

Nello screening con HPV test, il Pap test di triage viene eseguito solo sulle donne HPV positive. Il ruolo del Pap test di triage, è di migliorare la specificità del test HPV individuando quelle donne in cui l'infezione da HPV ha già causato evidenti atipie citologiche e quindi a maggiore rischio di patologia.

La funzione di test filtro rende pertanto necessario un diverso approccio alla lettura della citologia, che valorizzi al massimo la specificità e che tenga consapevolmente conto non solo della maggiore frequenza di patologia ma anche della garanzia di un successivo controllo a un anno. Tale scenario non richiede un nuovo sistema di referenziazione, ma una rimodulazione delle categorie diagnostiche.

In particolare, la categoria ASC-US, intesa secondo il Bethesda 2014 come alterazioni citoplasmatiche suggestive di effetto citopatico da HPV, non dovrebbe essere utilizzata nella citologia di triage.

Il citologo dovrà pertanto valutare nel modo più definito possibile i quadri morfologici, classificando come negativi quei casi che, pur presentando modificazioni citoplasmatiche riferibili all'infezione da HPV già rilevata, non presentano però atipie nucleari. Per una più dettagliata analisi della citologia di triage si rimanda al Documento GISCI "La citologia di triage nei programmi di screening con HPV come test primario: indicazioni per l'implementazione delle Linee Guida europee 2015" (aggiornamento 2019) (7).

Il ginecologo si trova quindi ad eseguire la colposcopia su casi selezionati e ad elevato VPP per lesioni CIN2+ in quanto positivi per HPV oncogeni e con alterazioni citologiche ben definite, cioè senza categorie borderline.

Nel programma con HPV test, l'altro punto che cambia in maniera sostanziale per il colposcopista sono le colposcopie eseguite al richiamo ad un anno.

Le donne con HPV test positivo e citologia di triage negativa non eseguono la colposcopia immediatamente ma vengono richiamate dopo 12 mesi a ripetere il test HPV. Le donne con infezione HPV persistente sono inviate in colposcopia indipendentemente dal risultato del Pap test. La persistenza di HPV ad un anno si aggira intorno al 60%, e il valore predittivo positivo per CIN2+ tra le donne HPV positive ad un anno è circa il 10% (Survey GISCI 2017), con una detection rate di CIN2+ dell'1.2%. Questa alta persistenza dell'infezione HPV ad un anno determina un forte aumento del numero di colposcopie rispetto a quelle eseguite nel programma con Pap test; il numero di lesioni trovate ad un anno è comunque basso e le lesioni sono generalmente di piccole dimensioni (Survey GISCI 2017: test HPV come test primario e citologia di triage).

Al controllo ad 1 anno, la citologia viene comunque eseguita nelle HPV positive (prima o in concomitanza con la colposcopia) ed è utile al colposcopista per definire il protocollo di follow-up delle donne con colposcopia negativa.

## Sviluppi futuri

Allo scopo di aumentare il valore predittivo positivo dell'HPV test sia al test di screening iniziale che al controllo ad un anno, la comunità scientifica si sta orientando a individuare *nuovi metodi di triage* che possano permettere di allungare l'intervallo del richiamo.

Al momento i metodi più promettenti sono l'iper-espressione di p16/ki67, la genotipizzazione parziale o completa, l'iper-espressione dell'm-RNA degli oncogeni virali E6/E7 ma, anche se stanno emergendo prove consistenti di accuratezza diagnostica e prognostica, non ci sono ancora dati sufficienti per una loro introduzione routinaria. Un secondo tema da affrontare a breve riguarda le coorti di donne vaccinate per HPV a 12 anni che raggiungeranno l'età di screening nel 2021, per le quali è fondamentale stabilire raccomandazioni specifiche, trattandosi di una popolazione a rischio fortemente ridotto rispetto alla popolazione generale.

Nonostante la vaccinazione abbia il potenziale per diminuire o eliminare completamente la necessità di screening in futuro, nel medio breve termine lo screening dovrà continuare.

Ad oggi, la maggior parte delle donne sono state vaccinate solo per HPV16 e 18 e sono quindi ancora a rischio di cancro cervicale per altri tipi di hrHPV; questo rischio residuale, ma non trascurabile, richiederà l'utilizzo di uno screening diverso e meno intensivo.

L'altro elemento che andrà attentamente valutato è il dato di copertura vaccinale e, come suggeriscono i risultati della Consensus Conference "Integrazione vaccinazione e screening" promossa dal GISCi nel 2015 (8), è molto probabile che si andrà verso uno screening "tailored" basato sullo stato vaccinale e sull'età a cui è stato effettuato il vaccino.

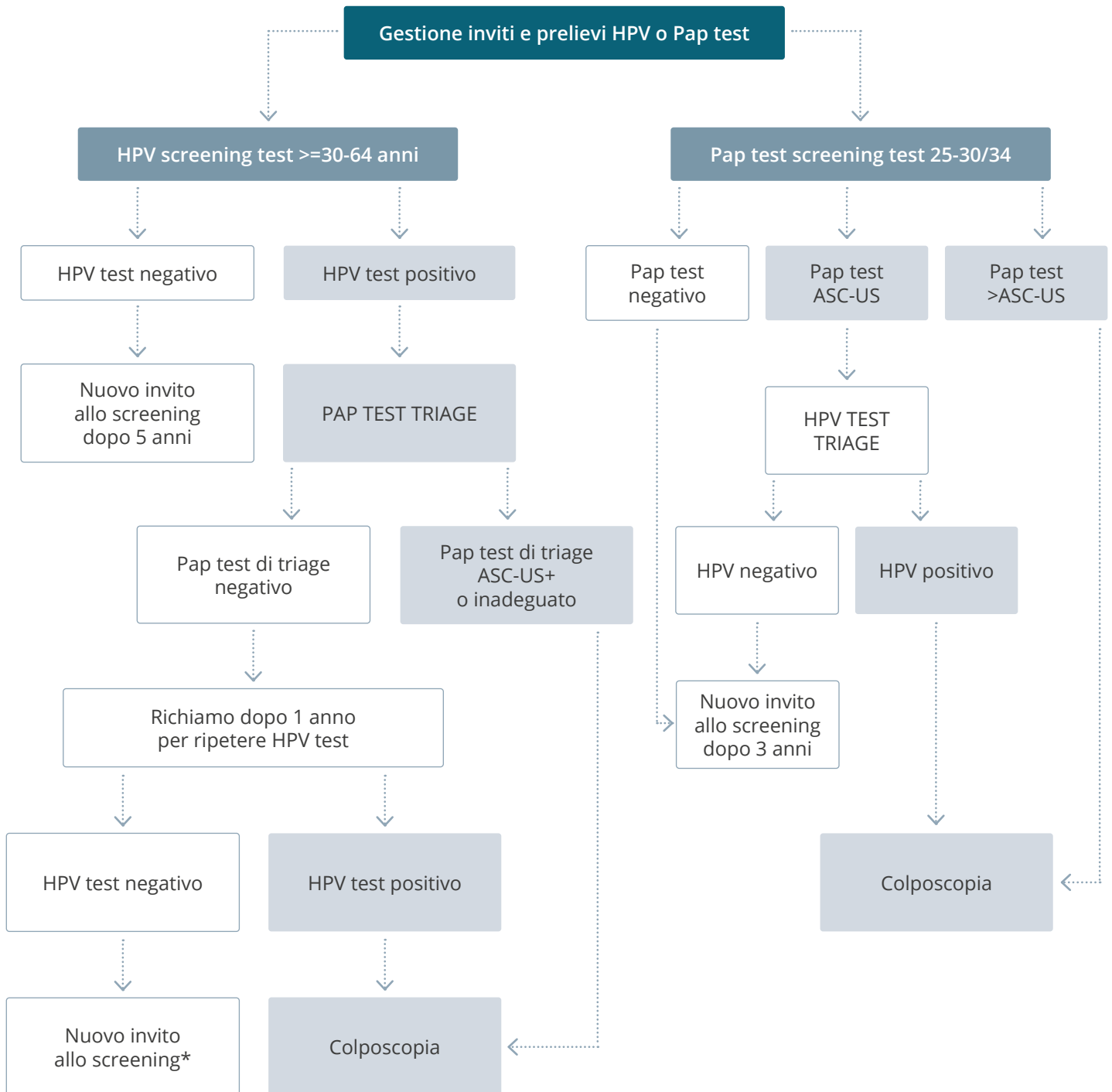
Infine, l'introduzione del vaccino 9-valente (che protegge da altri 5 HPV ad alto rischio oncogeno -HPV31, 33, 45, 52, 59 - oltre ad HPV16 e 18) ridurrà ulteriormente il rischio di cancro cervicale nelle donne vaccinate.

Le nuove strategie di screening per le coorti di donne vaccinate rappresentano le prossime sfide per la comunità scientifica.

Tabella 1. Il percorso verso il programma di screening cervicale con HPV in Italia

Anno	Fase
2002-2004	Arruolamento dello studio NTCC RCT (100.000 donne)
2006-2008	Pubblicazione dei dati di NTCC sull'arruolamento
2010	Pubblicazione dei dati NTCC sui primi due round di screening Implementazione di alcuni programmi pilota che hanno utilizzato il test HPV come test di screening primario
2012	Pubblicazione Report HTA: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Test HPV più efficace e meno costoso se vengono applicati protocolli adeguati</li> <li>• Test HPV da solo come test di screening primario</li> <li>• Triage con PAP test solo nelle donne con HPV positivo</li> <li>• Intervalli di 5 anni</li> <li>• Età di inizio dello screening con test HPV: 30-35 anni</li> </ul>
2013	Ministero della Salute raccomanda lo screening con HPV alle Regioni con il protocollo del report HTA Decisione ufficiale di iniziare lo screening con HPV in 5 Regioni: Toscana (2012), Basilicata (2013), Piemonte (2013), Liguria (2013) Umbria (2013)
2015	Pubblicazione LLGG europee - settembre 2015: prevedono l'introduzione del test HPV di screening con un protocollo assolutamente analogo a quello riportato nel documento HTA italiano: il protocollo applicato in Italia è più conservativo di quello delle Linee Guida europee PNP 2015: tutte le regioni devono aver concluso il passaggio ad HPV entro il 2018 (per le donne di età superiore ai 30 anni)

Figura 1. Lo screening cervicale: due percorsi differenziati per età



\* Nota: dopo 4 o 5 anni a seconda delle regioni

## Key Messages

- I criteri di invio in colposcopia dipendono dal tipo di test utilizzato come screening primario che prevede percorsi differenziati in base all'età della donna:
  - Le donne della fascia di età 25-30/34 anni sono invitate ad eseguire il Pap test. In caso di Pap test anormale o ASC-US con HPV di triage positivo vi è l'indicazione ad eseguire la colposcopia
  - Le donne della fascia di età 30/34-64 anni sono invitate ad eseguire il test HPV e in caso di test HPV positivo con citologia di triage positiva (ASC-US+) vi è l'indicazione ad eseguire la colposcopia, mentre in caso di citologia di triage negativa le donne sono invitate a ripetere il test HPV dopo 12 mesi
- Il test HPV utilizzato nello screening deve individuare i genotipi di HPV ad alto rischio oncogeno ed essere validato per sensibilità e specificità per lesioni di alto grado e per aumentarne la specificità è necessario utilizzare dei sistemi di triage, e attualmente si raccomanda la citologia
- Il Pap test di triage ha come obiettivo quello di migliorare la specificità del test HPV individuando i casi in cui l'infezione da HPV ha già causato evidenti atipie citologiche e che sono quindi a maggior rischio di patologia. La funzione filtro del Pap test di triage ha reso necessaria una rimodulazione delle categorie diagnostiche, che ha portato all'eliminazione della categoria ASC-US. Questo significa che il colposcopista si troverà casi selezionati ad elevato VPP per lesioni CIN2+ perché HPV positivi con alterazioni citologiche ben definite
- Le donne con infezione da HPV persistente a 12 mesi sono inviate in colposcopia indipendentemente dal risultato del Pap test. La persistenza di HPV a 12 mesi si aggira intorno al 60% e il VPP per CIN2+ a 12 mesi è di circa il 10%, questo significa che ad un anno il numero di colposcopie è elevato e il numero di lesioni trovate è basso. L'obiettivo di questi ultimi anni di ricerca scientifica è l'individuazione di nuovi metodi di triage per permettere l'allungamento dell'intervallo del richiamo dopo test HPV positivo e citologia di triage negativa

## Bibliografia

1. Ronco G, Biggeri A, Confortini M, et al. HTA report: Ricerca del DNA di papilloma virus umano (HPV) come test primario per lo screening dei precursori del cancro del collo uterino. *Epidemiol Prev* 2012;36 suppl 1:1-72
2. Von Karsa L, Arbyn M, De Vuyst H, et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Summary of the supplements on HPV screening and vaccination. *Papillomavirus Res* 2015;1:22-31
3. The Bethesda System for reporting cervical Cytology. Editors: Nayar R, Wilbur D. Springer 2015
4. Documento GISCI "Utilizzo del test HPV-HR nel triage delle ASC-US, delle LSIL in donne con più di 35 anni, nel follow-up delle donne con citologia ASC-US+ dopo un approfondimento di secondo livello negativo per CIN2+ e nel follow-up dopo trattamento delle lesioni CIN2-3" (2018)
5. Meijer C, Berkhof J, Castle P, et al. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Int J Cancer* 2009;124:516-520
6. Documento ONS-GISCI Rapporto N 5 "Test HPV validati per lo screening del carcinoma della cervice uterina" (2020)
7. Documento GISCI "La citologia di triage nei programmi di screening con HPV come test primario: Indicazioni per l'Implementazione delle Linee Guida Europee 2015" (2019)
8. Giorgi Rossi P, Carozzi F, Federici A, et al. Cervical cancer screening in women vaccinated against human papillomavirus infection: Recommendations from a consensus conference. *Prev Med* 2017;98:21-30



# Formazione e requisiti del colposcopista nello screening organizzato

*Carmine Carriero e Paola Garutti*

## Introduzione

Lo screening ha lo scopo di ridurre l'incidenza e la mortalità del carcinoma del collo dell'utero. Data la complessità, le risorse impegnate e l'estensione su una intera popolazione, il processo richiede efficacia ed efficienza. Pertanto, è necessario monitorare continuamente tutte le fasi per tenere alta la qualità del sistema.

In particolare, per assicurare un percorso ottimale, l'attività del secondo livello va monitorata in termini di efficienza organizzativa del *servizio* (ad esempio controllare il *referral rate*, il carico di lavoro, i tempi di attesa) e in termini di efficacia mediante la valutazione degli *esiti* (1). Inoltre, è necessaria una maggiore attenzione sulla qualità anche in vista degli effetti dell'introduzione di innovazioni, quali: il *vaccino*, che porterà ad una riduzione progressiva delle lesioni pretumorali, e l'*HPV test*, che determinerà un iniziale aumento del *referral rate* in colposcopia rispetto allo screening con Pap test e conseguente aumento di prestazioni diagnostico-terapeutiche, mentre sarà seguito da una diminuzione degli invii nei round successivi con un calo del valore predittivo positivo in colposcopia (2).

Un adeguamento nell'organizzazione del servizio di colposcopia e una consolidata competenza del colposcopista saranno indispensabili per affrontare gli effetti del cambiamento.

L'analisi della realtà attuale in Italia (Survey GISCI, [www.gisci.it](http://www.gisci.it)) mostra criticità in alcuni aspetti del secondo livello, in parte attribuite alla competenza dei colposcopisti e spesso correlate alla deviazione dai protocolli vigenti nei singoli programmi di screening relativi alla diagnosi, trattamento e follow-up.

I comportamenti disomogenei e inappropriati rispetto ai programmi di screening possono generare effetti negativi sulla paziente come disorientamento, ansia, ore di lavoro perse, fino a effetti collaterali sulla funzionalità cervicale e sugli esiti ostetrici futuri; il buon funzionamento del sistema può venire rallentato, perché diventa difficile informatizzare i dati, monitorare il percorso e gestire il richiamo delle donne, ad esempio per mancata chiusura della fase diagnostica o per prestazioni non previste.

La Federazione Europea di Colposcopia (EFC) e l'American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP) stanno individuando una serie di indicatori di qualità e di proposte per migliorare l'attività dei colposcopisti (3, 4). In Italia, il Gruppo Italiano Screening Cervicocarcinoma (GISCI) e la Società Italiana di Colposcopia e Patologia Cervico Vaginale (SICPCV) sono impegnate da sempre a fornire documenti volti a supportare la qualità del secondo livello dello screening e a migliorare la competenza del colposcopista mediante un'attività di formazione permanente. In una ottica europea le due Società sono propense ad applicare e adattare alla realtà italiana quanto viene concordato dalla EFC con cui collaborano (5).

## Formazione del colposcopista di screening

Sulla base dei modelli proposti dalla EFC e delle esperienze italiane, il GISCI e la SICPCV stanno mettendo a punto un progetto di formazione nazionale che prevede l'acquisizione di una serie di competenze riassunte nella *Tabella 1*, attraverso diverse fasi:

a. *una fase teorica*, con due tipi di corsi: uno di base, che consiste in almeno un giorno di formazione sui principi della colposcopia, la diagnosi colposcopica, il management e casi clinici; uno avanzato, di almeno due giorni, su conoscenze di base su screening e innovazione, management, controllo di qualità, preparazione dei tutor, casi clinici su cervice, vagina, vulva, gravidanza, microinvasione e discrepanze.

b. *una fase di training*, da effettuare per un tempo sufficiente ad acquisire pratica in centri scelti tra quelli che svolgono attività di screening, dotati di riconosciuta esperienza e che gestiscono un elevato numero di casi annui. Il training prevede la frequenza in un centro di colposcopia, ma anche la frequenza nei centri di riferimento di anatomia patologica (istologia) e di citologia e biologia molecolare, negli ambulatori del I livello di screening, oltre la frequenza presso un centro di organizzazione e gestione del programma di screening. Al termine del training un tutor abilitato rilascerà una certificazione finale. A ciò deve seguire una fase di applicazione sul campo, in autonomia, registrata su log-book e valutata dalle suddette Società scientifiche nazionali competenti.

**Nota:** Nello screening della Regione Emilia-Romagna, per uniformare la competenza dei colposcopisti, è stata attivata nei primi anni di implementazione dello screening e con successive modifiche, una interessante esperienza, che potrebbe integrare il modello di formazione e controllo di qualità proposto. Il modello più recente è costituito da un momento di formazione teorica, da un test online di valutazione di immagini colposcopiche che permette di avere il risultato immediato della propria performance, e da un seminario di restituzione finale in cui avviene il confronto tra colposcopisti sulla classificazione delle immagini, sulla decisione di eseguire la biopsia e sulla sede della biopsia (6).

Il risultato è stato il miglioramento della concordanza tra i colposcopisti, che sostanzialmente sono rimasti gli stessi negli anni, indicando l'efficacia del modello formativo proposto (7). Lo stesso test è stato applicato anche in altre regioni (Veneto e Friuli) e ha permesso un interessante confronto di qualità inter-regionale (8). Il coinvolgimento diretto e interattivo dei singoli colposcopisti si è rivelato come il maggiore punto di forza di questo modello.

Tabella 1. EFC: Core curriculum del colposcopista: competenze da acquisire al termine dei corsi di formazione

<b>CORE CURRICULUM (51 competenze)</b>	
<p><b>1. Abilità di base</b></p> <p>1.1 Conoscere lo sviluppo delle lesioni precancerose cervicali</p> <p>1.2 Raccogliere l'anamnesi</p> <p>1.3 Posizionare correttamente la paziente</p> <p>1.4 Inserire lo speculum vaginale</p> <p>1.5 Eseguire prelievo colpocitologico (compreso cytobrush)</p> <p>1.6 Eseguire tampone batteriologico</p> <p>1.7 Eseguire prelievo per HPV test</p> <p>1.8 Conoscere e osservare le raccomandazioni sulla sicurezza</p> <p>1.9 Conoscere le Linee Guida Nazionali dello Screening Cervicale</p> <p>1.10 Conoscere le Linee Guida Europee dello Screening Cervicale</p> <p><b>2. Esame colposcopico</b></p> <p>2.1 Posizionare correttamente il colposcopio</p> <p>2.2 Identificare la giunzione squamo-colonnare</p> <p>2.3 Assegnare correttamente il tipo di zona di trasformazione (classificazione IFCPC)</p> <p>2.4. Riconoscere gli aspetti vascolari anormali</p> <p>2.5 Esaminare la ZT con acido acetico diluito</p> <p>2.6 Quantificare e descrivere le modificazioni dopo acido acetico</p> <p>2.7 Utilizzare lo speculum endocervicale</p> <p>2.8 Test di Schiller</p> <p>2.9 Esame della vagina</p> <p>2.10 Esame della vulva</p> <p><b>3. Aspetti colposcopici della cervice normale</b></p> <p>3.1 Riconoscere l'epitelio squamoso originario</p> <p>3.2 Riconoscere l'epitelio colonnare</p> <p>3.3 Riconoscere l'epitelio metaplastico</p> <p>3.4 Riconoscere la zona di trasformazione congenita</p> <p>3.5 Riconoscere gli effetti della gravidanza</p> <p>3.6 Riconoscere gli aspetti della cervice post-menopausale</p>	<p><b>4. Aspetti colposcopici anormali del basso tratto genitale</b></p> <p>4.1 Grado 1 anomalie colposcopiche minori</p> <p>4.2 Grado 2 anomalie colposcopiche maggiori</p> <p>4.3 Aspetti suggestivi per invasione</p> <p>4.4 VaIN (neoplasia intraepiteliale vaginale)</p> <p>4.5 VIN (neoplasia intraepiteliale vulvare)</p> <p>4.6 Estensione dell'epitelio anormale</p> <p>4.7 Modificazioni da infiammazione acuta</p> <p>4.8 Riconoscere i condilomi</p> <p>4.9 Modificazioni associate a pregressi trattamenti</p> <p>4.10 Polipi cervicali benigni</p> <p><b>5. Procedure pratiche</b></p> <p>5.1 Anestesia locale</p> <p>5.2 Determinare dove eseguire la biopsia mirata</p> <p>5.3 Eseguire la biopsia mirata cervicale</p> <p>5.4 Eseguire la biopsia mirata vaginale</p> <p>5.5 Eseguire la biopsia mirata vulvare</p> <p>5.6 Controllare l'emostasi sulla sede della biopsia</p> <p><b>6. Amministrazione</b></p> <p>6.1 Compilare corretta documentazione</p> <p>6.2 Gestire le pazienti secondo le Linee Guida</p> <p><b>7. Comunicazione</b></p> <p>7.1 Rispondere a domande sulla gestione clinica</p> <p>7.2 Dare informazioni adeguate prima dell'esecuzione della colposcopia</p> <p>7.3 Ottenere un corretto consenso informato</p> <p>7.4 Dare informazioni adeguate dopo l'esecuzione della colposcopia</p> <p>7.5 Saper affrontare la comunicazione di cattive notizie</p> <p>7.6 Comunicare adeguatamente con altre figure professionali</p> <p>7.7 Condividere dati rilevanti con il sistema informatico di sanità pubblica</p>

## Indicatori di qualità dell'attività del colposcopista di screening

Oltre alla formazione, la qualità della attività del colposcopista può essere raggiunta e monitorata mediante il confronto periodico con *indicatori standard* di riferimento. Essi definiscono il grado al quale i servizi sanitari per individui e popolazione aumentano la probabilità di esiti di salute desiderati e sono coerenti con le conoscenze professionali attuali (1). Tali indicatori sono utili perché aggregano la qualità sul paziente al sistema, di cui il colposcopista è la figura centrale nel secondo livello. Gli indicatori devono verificare tutti i passaggi in colposcopia e includere gli indicatori della qualità del servizio, alcuni dei quali misurabili come espressione della efficienza ed efficacia del singolo colposcopista.

La EFC ha raggiunto il primo accordo su 6 indicatori generali con la facoltà che a livello istituzionale nazionale e locale si possano adattare gli standard e aggiungere altri indicatori ritenuti opportuni (*Tabella 2*). Ancora il dibattito è in corso per perfezionare il modello, ma EFC ha ritenuto essenziali i primi 4 indicatori per una buona pratica:

- Documentare il tipo di Zona di Trasformazione in linea con la classificazione internazionale e in vista del tipo di trattamento che segue eventualmente alla valutazione colposcopica
- Assicurare che venga sempre eseguita la colposcopia a seguito di un test di screening anormale prima di effettuare un trattamento
- Riservare il trattamento ai casi CIN2+ (diagnosi ottenuta in fase di biopsia o in fase di escissione)
- Rilevare la percentuale di margini negativi all'escissione: questo è un indicatore di buona pratica clinica ancora in discussione, perché potrebbe indurre l'asportazione di una quantità eccessiva di tessuto con le conseguenze sulla funzione riproduttiva della cervice. Inoltre, le evidenze scientifiche attuali dimostrano che l'indicatore più significativo per le recidive non sono i margini, ma piuttosto l'esito del test HPV nel follow-up

Per mantenere la competenza sono stati individuati altri 2 indicatori che definiscono un minimo di casi annuali sia di basso che di alto grado.

La valutazione dell'attività del singolo colposcopista dovrebbe far parte di un sistema di controllo del centro di appartenenza: attraverso incontri multidisciplinari e periodici, questa modalità offrirebbe la possibilità al singolo di crescere e migliorare e quindi alzare il livello diagnostico terapeutico del centro screening di appartenenza, in uno spirito di miglioramento collettivo.

Tabella 2. Indicatori di qualità in colposcopia EFC 2012-2015 e proposta modificata per il 2020 (<https://efcolposcopy.eu/>)

EFC Quality Standards in Colposcopy proficiency 2012 - 2015			Proposta A.01 per il 2020		
Target identificati (2012)	Modifiche proposte (2015)	Target	Indicatore di Qualità	Obiettivo minimo	Obiettivo completo
Percentuale di trattamenti escissionali/ conizzazioni con istologia CIN2+	% di donne sottoposte ad escissione con una diagnosi definitiva di CIN2+. La diagnosi definitiva è il grado istologico più alto tra tutte le biopsie diagnostiche o terapeutiche	>85%	1. Per la colposcopia cervicale il tipo di Zona di trasformazione (1, 2 o 3) dovrebbe essere documentato	>95%	100%
Percentuale di casi con esame colposcopico eseguito prima del trattamento per citologia cervicale anormale	% di casi con esame colposcopico eseguito prima del trattamento per test di screening cervicale anormale	100%	2. Percentuale di casi con esame colposcopico eseguito prima del trattamento per test di screening cervicale anormale	>95%	100%
Percentuale di escissioni/conizzazioni con margini liberi	% di escissioni/conizzazioni con margini liberi	>80%	3. Percentuale di escissioni/conizzazioni con una diagnosi istologica definitiva di CIN2+. L'istologia definitiva è il grado più alto tra tutte le biopsie diagnostiche o terapeutiche (escludere le ZT tipo 3 e l'età di anni 45+)	>85%	>85%
Documentazione se la giunzione squamo-colonnare è stata evidenziata o meno	Documentazione del tipo di zona di trasformazione (1, 2 o 3)	100%	<b>Proposta B.01 per il 2020</b>		
Numero di colposcopie personalmente eseguite ogni anno per anomalità di basso grado della citologia cervicale	Numero di colposcopie personalmente eseguite ogni anno per anomalità di basso grado dopo screening cervicale	>50	<b>Nuovo Indicatore di Qualità</b>	<b>Obiettivo minimo</b>	<b>Obiettivo completo</b>
Numero di colposcopie personalmente eseguite ogni anno per anomalità di alto grado della citologia cervicale	Numero di colposcopie personalmente eseguite ogni anno per anomalità di alto grado dopo screening cervicale	>50	% di colposcopie con biopsia mirata in ZT tipo 1 e 2 con alterazioni minori o maggiori e test di screening con risultato atipico	80%	>90%

## Applicabilità

In Italia i programmi di screening sono organizzati e coordinati a livello regionale, ogni regione emette delibere per pianificare e regolamentare i propri programmi di screening. Prendendo in esame alcune delle delibere regionali appare evidente l'omissione dei criteri con cui scegliere e inserire i colposcopisti nei programmi e solo in alcuni casi si fa cenno al mantenimento della clinical competence del colposcopista, che deve partecipare genericamente a corsi di aggiornamento periodici o mantenere la propria esperienza vedendo un certo numero di casi/anno.

Sarebbe auspicabile che le sanità regionali prevedessero la verifica continua della qualità come un dovere istituzionale e stabilissero la modalità di inserimento di un colposcopista nell'attività di screening e il mantenimento del suo livello di competenza con riferimento agli indicatori.

## Key Messages

- La formazione del colposcopista e un sistema di monitoraggio continuo della sua attività sono alla base per migliorare la qualità del secondo livello dello screening organizzato
- In Europa la EFC ha come scopo principale la standardizzazione dell'attività di colposcopia e collabora con tutte le società europee per individuare modelli formativi e indicatori standardizzati a livello internazionale
- In Italia GISCI e SICPCV stanno condividendo e perfezionando una proposta di formazione del colposcopista che lavora nello screening organizzato e gli indicatori standard di qualità, accogliendo i suggerimenti del modello europeo e integrando con le esperienze nazionali
- Il modello proposto da parte delle società scientifiche italiane dovrebbe essere adottato dai programmi di screening come requisito indispensabile per i colposcopisti che ne fanno parte

## Bibliografia

1. Decker K, Baines N, Muzyka C, et al. Measuring colposcopy quality in Canada: development of population-based indicators. *Curr Oncol* 2019;26:e286-e291
2. Leeson S, Alibegashvili I, Arbyn M, et al. The future role for colposcopy in Europe. *J Low Genit Tract Dis* 2014;18:70-78
3. Petry U, Nieminem P, Leeson S, et al. 2017 update of the European Federation for Colposcopy (EFC) performance standards for the practice of colposcopy. *European J Obst Gynecol Rep Biol* 2018;224:137-141
4. Mayeaux E, Novetsky A, Chelmow D, et al. ASCCP Colposcopy Standards: Colposcopy Quality Improvement Recommendations for the United States. *J Low Genit Tract Dis* 2017;21:242-248
5. Carriero C, Boselli F. La European Federation of Colposcopy ed il controllo di qualità in colposcopia. *La colposcopia in Italia* 2014;2:3-8
6. Bucchi L, Cristiani P, Costa S, et al. Rationale and development of an on-line quality assurance programme for colposcopy in a population-based cervical screening setting in Italy. *BMC Health Services Research* 2013;13:237-48
7. Sideri M, Garutti P, Costa S, et al. Accuracy of colposcopically directed biopsy: results from an online quality assurance programme for colposcopy in a population-based cervical screening setting in Italy. *Biomed Res Int* 2014;1-6
8. Garutti P, Cristiani P, Fantin GP, et al. Interpretation of colposcopy in a population-based cervical screening services in North-Eastern Italy: an online interregional agreement study. *European J Obst Gynecol Rep Biol* 2016;206:64-69

CAPITOLO 3

# L'unità di colposcopia e presidi di chirurgia ambulatoriale

*Mariatecla Mancini, Maria Rita Primieri e Patrizio Raggi*

## L'unità di Colposcopia

Oltre agli aspetti intrinseci dell'esame colposcopico è importante la valutazione degli standard qualitativi riguardo a:

- Organizzazione del servizio
- Dotazioni dell'unità di colposcopia
- Procedura scritta indispensabile, che dia indicazioni per una corretta attività pratica

In letteratura ci sono pochi dati a riguardo e il documento a cui viene fatto riferimento è quello proposto dal Servizio Sanitario inglese aggiornato nel 2016 (1).

## Organizzazione del Servizio

Ogni Unità di Colposcopia dovrebbe essere gestita da un gruppo di Ginecologi Colposcopisti che adotti protocolli diagnostico-terapeutici basati su evidenze scientifiche, che segua rigorosamente i protocolli dei programmi di screening e che abbia come obiettivo il raggiungimento degli standard richiesti.

Il gruppo di lavoro deve essere diretto da un Ginecologo Colposcopista Referente, formalmente individuato, che ha il compito di garantire:

- Una corretta condotta clinica
- L'adesione ai protocolli
- Una adeguata raccolta dati
- L'audit locale

Il responsabile ha anche il compito di assicurare gli standard di qualità richiesti (monitoraggio degli indicatori). Il gruppo di lavoro deve tenere delle riunioni per discutere dell'attività clinica, di problemi inerenti ai protocolli ed i requisiti qualitativi.

Riunioni multidisciplinari periodiche con Patologi e Citologi e Biologi sono raccomandate per discutere di aspetti operativi rilevanti.



## Personale medico

Tutti i colposcopisti devono essere in possesso di una adeguata formazione. Il numero dei medici addetti al servizio deve essere congruo alle esigenze di ciascun programma e rispondere ad uno standard minimo di colposcopie eseguite.

## Personale di supporto

In base alle Linee Guida nazionali inglesi, il servizio di colposcopia dovrebbe predisporre di almeno due infermiere-ostetriche dedicate, che si suddividono i seguenti compiti:

- Supporto alle pazienti nel percorso diagnostico-terapeutico
- Assistenza tecnica al lavoro del colposcopista
- Lavoro al personal computer con inserimento dati nella scheda colposcopica ed archiviazione informatica delle immagini colposcopiche
- Partecipazione alle attività di ricerca ed Audit

Il servizio inoltre richiede un adeguato supporto di segreteria per garantire:

- L'organizzazione delle sedute diagnostico-terapeutiche
- La gestione delle non aderenti (procedure scritte)
- La comunicazione con le pazienti e i medici di medicina generale (MMG)
- La produzione dei dati per la valutazione dell'attività professionale ed economica
- Il Referente del 2° livello supervisiona e coordina tutte le suddette attività

## Informazione e comunicazione

Parte integrante dell'esame colposcopico è il counselling.

È importante fornire informazioni complete sulle procedure diagnostiche e sui trattamenti anche mediante depliant allegati alle lettere di invito o distribuiti direttamente e ricevere dalle pazienti un consenso informato scritto.

Il Ginecologo Colposcopista ha il compito della comunicazione alla donna, delle indicazioni terapeutiche e delle raccomandazioni finali.

Un aspetto qualificante è il rispetto dei tempi per l'accesso alla colposcopia (il 90% entro 8 settimane per l'insieme e 4 settimane per Pap test HSIL) e al trattamento secondo il piano terapeutico concordato (2).

## Raccolta dati

La raccolta dei dati deve essere corretta e completa e deve essere informatizzata, ed eventualmente anche cartacea, e permetterà un controllo costante dell'attività del servizio e della rispondenza ai requisiti richiesti.

È auspicabile l'utilizzo di un software dedicato per la colposcopia ed il trattamento. Tale strumento dovrebbe essere interfacciato con i sistemi informativi del primo livello e dell'Anatomia Patologica e collegato con l'anagrafe sanitaria.

## Gestione dei visitatori

Ogni donna può essere accompagnata da una persona amica o parente. La presenza di personale non strettamente necessario (studenti, specializzandi, professionisti visitatori) deve essere autorizzata dalla paziente.

## Rapporti con altre Unità Operative

Deve esistere un collegamento clinico oltre che informatico con i servizi di Citologia ed Istologia e Biologia Molecolare per supportare il lavoro multidisciplinare.

È auspicabile instaurare relazioni con i servizi di Isteroscopia, di Ecografia e di altre Unità Operative per eventuali consulenze.

Determinante è un rapporto diretto con il Centro di Coordinamento Screening.

## Fasi del percorso assistenziale

L'intero percorso deve essere documentato (ossia devono essere riportate nel programma informatico le date d'invito, l'esecuzione dei test di secondo livello, il risultato dell'eventuale esame istologico, il trattamento ove previsto e le conclusioni).

- Appuntamenti ogni 20 minuti
- Accettazione
- Comunicazione orale e scritta
- Refertazione
- Comunicazione degli esiti e proposta del piano terapeutico e follow-up

## Consensi informati

- Consenso al trattamento dei dati
- Consenso all'esecuzione della biopsia
- Consenso al trattamento
- Consenso al ritiro del referto
- Delega al ritiro del referto

## Audit

### Livello locale

Per garantire l'efficacia di un programma di screening e correggere eventuali criticità, è fondamentale una completa e puntuale raccolta dei dati inerenti al secondo livello. La raccolta dei dati deve consentire in qualsiasi momento la valutazione degli "indicatori di qualità" prestabiliti secondo Linee Guida nazionali ed eventuali criteri locali specifici.

Per verificare i risultati dell'attività ed assumere eventuali provvedimenti correttivi è necessario un coordinamento multidisciplinare tra Colposcopisti, Citologi, Biologi Molecolari, Patologi, Prelevatori, con il supporto del Coordinamento Screening.

### Livello regionale

Un coordinamento tra i Programmi di Screening Regionali permette la verifica su una popolazione più ampia di quanto sia possibile a livello dei singoli programmi.

Si raccomanda l'istituzione di un Gruppo Regionale formato dai referenti del secondo livello dei vari programmi. Il confronto fra specialisti provenienti da realtà diverse permetterà l'individuazione dei problemi comuni in un ambito scevro da condizionamenti locali.

Dovrebbero essere coinvolti anche i gruppi dei Patologi, Citopatologi, Biologi Molecolari.

Questo coordinamento consentirà di individuare eventuali elementi di criticità e di fornire, se necessario, con la collaborazione del Centro di Riferimento Regionale, un supporto per il miglioramento condiviso della qualità.

### Livello nazionale

Ogni regione dovrebbe fornire i dati necessari per una valutazione della attività di approfondimento diagnostico e terapia su base nazionale per la survey annuale del GISCI sotto la supervisione dell'Osservatorio Nazionale Screening (ONS).

Tutti i centri di colposcopia dovrebbero cooperare con il GISCI per contribuire ad un miglioramento continuo del sistema.

## Allestimento della unità di colposcopia

### Ambienti (possibilmente adibiti stabilmente alla colposcopia)

- Sala d'attesa
- Locale specificamente e permanentemente dedicato alla Colposcopia e/o al trattamento
- Box spogliatoio
- Servizi igienici (interni o facilmente accessibili)

### Strumentazioni e dotazioni

L'unità di Colposcopia deve essere autorizzata all'esercizio secondo le vigenti norme di legge sulla chirurgia ambulatoriale (3, 4, 6, 7, 8) e dotata di:

- Lettino ginecologico (meglio se elettrico)
- Colposcopio con telecamera e monitor
- Strumentario per la Colposcopia
- Sterilizzazione conforme alle normative vigenti
- Apparecchiatura per esecuzione del trattamento
- Carrello per le emergenze
- Possibilità di accedere a strumenti per l'anestesia generale
- Sistema informativo idoneo e software dedicato per raccolta dati
- Archiviazione informatizzata dell'immagini colposcopiche
- Procedure scritte per le urgenze

## Presidi di chirurgia ambulatoriale ginecologica

### Finalità

Per attività di chirurgia ambulatoriale si intende la possibilità clinica, organizzativa ed amministrativa di effettuare interventi chirurgici ed anche procedure diagnostiche e/o terapeutiche invasive o seminvasive, senza ricovero, in ambulatorio, che non prevedono durante la loro esecuzione la perdita di coscienza o di mobilità di segmenti

scheletrici; pertanto devono essere messe in atto tecniche anestesiolgiche tali da consentire all'utente di deambulare al termine dell'atto chirurgico (3, 4, 6, 7, 8).

La chirurgia ambulatoriale non è compatibile con l'uso dell'anestesia generale o della sedazione profonda nonché con l'anestesia loco-regionale ad eccezione fatta per l'anestesia tronculare.

In base ai nuovi LEA del 2017 le conizzazioni con ansa diatermica o laser sotto guida colposcopica devono essere eseguite in ambulatori protetti situati presso strutture di ricovero (5).

## Requisiti Strutturali

I presidi devono essere localizzati in aree facilmente accessibili ai pazienti e ad eventuali mezzi di soccorso.

La dotazione minima di ambienti per detta attività è la seguente (3, 4, 6, 8):

- *Spazio attesa, accettazione, attività amministrative*
- *Zona preparazione per il personale addetto costituita da:*
  - uno spazio da adibire a spogliatoio per il personale sanitario (separato dal locale chirurgico)
  - uno spazio per la preparazione del personale sanitario all'atto chirurgico (anche all'interno del locale chirurgico)
- *Zona preparazione paziente:*
  - uno spazio-spogliatoio separato dal locale chirurgico per l'utente che deve subire un atto chirurgico
- *Locale chirurgico:*
  - non inferiore a 20 mq, dotato di lettino tecnico, lampada scialitica e carrello anestesia dedicato all'esecuzione delle prestazioni sanitarie
- *Spazio di osservazione per i pazienti che hanno subito l'intervento:*
  - tale spazio può essere opportunamente individuato all'interno del locale visita
- *Deposito materiali sterili e strumentario chirurgico*

Può essere situato all'interno dello spazio riservato alla sterilizzazione e preparazione del personale e deve essere costituito da:

- un armadio lavabile per la rimessa dei ferri chirurgici e per la conservazione del materiale sterilizzato, mantenuto in adatte confezioni o cestelli metallici
- un armadio lavabile per la rimessa dei farmaci e del materiale monouso
- *Spazio/locale per la sterilizzazione e disinfezione dello strumentario*, qualora non esista un servizio centralizzato di sterilizzazione o l'affidamento a centrali esterne
- *Servizi igienici distinti per utenti e personale*, di cui almeno uno accessibile alle persone disabili

- *Uno spazio/locale per la gestione dei rifiuti speciali.* In caso di deposito dei rifiuti deve essere previsto un locale esclusivamente dedicato
- *Uno spazio/locale per deposito di materiale pulito*
- *Uno spazio/locale per deposito di materiale sporco*
- *Locale visita:*
  - un locale, anche non contiguo, adibito a studio medico per visita o medicazione

Le superfici devono risultare ignifughe, resistenti al lavaggio e alla disinfezione, lisce e non scanalate, con raccordo arrotondato al pavimento. Quest'ultimo deve essere resistente agli agenti chimici e fisici, levigato e antisdrucchiolo.

## Requisiti Tecnologici ed Impiantistici

In tutti i locali sono assicurate efficaci condizioni di illuminazione e ventilazione. Qualora la struttura non usufruisca di un servizio esterno di sterilizzazione, è indispensabile un'autoclave per la sterilizzazione dello strumentario in regola con le disposizioni relative alla direttiva europea 93/42/CEE, comprese una imbustatrice per ferri e una lava strumenti.

Nel locale chirurgico devono essere garantite, da apposito impianto di climatizzazione, le seguenti condizioni microclimatiche (3, 4, 6, 8):

- ricambi aria/ora 6 v/h ottenuti con aria esterna, senza ricircolo
- temperatura invernale ed estiva tra i 20 ed i 24°C
- umidità relativa compresa tra i 40 ed il 60%, ottenuta con umidificatore e regolata da apposito igrometro
- filtraggio dell'aria al 99,97%

Deve inoltre essere presente un sistema di alimentazione di emergenza.

La dotazione strumentale deve essere la seguente:

- lo strumentario necessario per l'eventuale ventilazione assistita e per l'intubazione tracheale
- un lavello con comando non manuale, nel locale/spazio preparazione chirurghi
- attrezzature idonee in base alle specifiche attività e lettino tecnico, nel locale visita-trattamento

In particolare per ogni locale chirurgico:

- lettino ginecologico, possibilmente con comandi elettrici
- colposcopio dotato di telecamera e monitor
- apparecchio LEEP o LASER
- un aspiratore di fumi

- un carrello servitore
- un supporto per contenitore di rifiuti chirurgici
- un carrello per la gestione delle emergenze, completo di un cardiomonitor con defibrillatore e unità di ventilazione manuale e fonte di ossigeno
- un carrello per la gestione dei farmaci di pronto soccorso, presenti nell'ambiente chirurgico

Devono essere utilizzate le seguenti misure barriera: guanti monouso, cuffia, visiere per la protezione degli occhi, naso e bocca oppure occhiali a lenti larghe e mascherina. Tutto lo strumentario degli ambulatori di chirurgia ginecologica deve essere in monouso o in acciaio inossidabile o in leghe o in metalli non ossidabili e deve essere idoneo al tipo di chirurgia esercitata.

Gli arredi utilizzati sono realizzati in acciaio inossidabile o comunque metalli non ossidabili.

## Requisiti Organizzativi

Ogni Presidio di chirurgia ambulatoriale ginecologica deve possedere i seguenti requisiti organizzativi:

- un responsabile, in possesso di specializzazione in Ostetricia e Ginecologia. Le funzioni del responsabile possono essere svolte anche da uno dei ginecologi presenti
- personale infermieristico od ostetrico adeguato e specificamente formato in relazione agli accessi ed alla tipologia dell'attività svolta
- deve essere predisposta una specifica procedura per la preparazione della paziente all'intervento ed una procedura per la sorveglianza della paziente nell'immediato momento post-operatorio
- deve essere altresì approntato un registro ambulatoriale in cui devono essere riportati, per ciascuna paziente, la diagnosi, la descrizione dell'intervento eseguito, l'ora d'inizio e fine dell'intervento, il decorso clinico e intraoperatorio, comprese le eventuali complicanze. Il registro deve essere sottoscritto dal medico responsabile dell'ambulatorio e ciascun intervento deve essere firmato dal chirurgo che lo ha effettuato
- nella relazione destinata al medico curante e consegnata alla paziente al termine della prestazione devono essere riportati: diagnosi, descrizione dell'intervento eseguito, tipo e quantità di anestetici o altri farmaci usati, eventuali complicanze unite ai consigli terapeutici

Devono essere seguiti protocolli dettagliati per:

- la sanificazione degli ambienti
- le modalità di pulizia, lavaggio, disinfezione, confezionamento e sterilizzazione di tutti gli strumenti ed accessori

Le registrazioni e le copie dei referti devono essere conservate secondo le modalità sancite dalla normativa vigente (D.G.R. 20/06/97 n 1852) per almeno 10 anni.

Devono essere impostate:

- una procedura per la raccolta del consenso informato
- un protocollo dettagliato per le procedure di verifica del corretto funzionamento dell'autoclave, se presente, secondo quanto indicato dalle norme armonizzate alla 93/42/CEE
- una procedura per la gestione dell'emergenza

## Key Messages

- Il personale medico deve avere una formazione accreditata che rispetti i protocolli e gli indicatori di qualità
- È necessario porre particolare attenzione alle modalità di comunicazione, ai consensi informati, e al rispetto della privacy
- L'Ambulatorio chirurgico deve rispettare i criteri di accreditamento
- La sicurezza degli operatori e dei pazienti è fondamentale

## Bibliografia

1. "Colposcopy and Programme management". Guidelines for the NHS Cervical Screening Programme. NHSCSP Publication number 20. Third Edition March 2016
2. Documento GISCI "Il manuale degli indicatori per il monitoraggio dei programmi di screening con HPV test primario" (2016)
3. Requisiti Ambulatorio Chirurgico Lazio. DCA 2019. Bollettino Ufficiale Regione Lazio n.11 supplemento n°1 del 05/02/2019
4. Decreto Giunta Regionale Toscana. Requisiti Ambulatorio Chirurgico Toscana. DGR 10/R del 22/03/2012
5. DPCM 12 gennaio 2017. Ministero della Salute. Gazzetta Ufficiale. Supplemento n.15
6. Requisiti Ambulatorio Chirurgico Piemonte. Bollettino Ufficiale Regione Piemonte n.22 del 1/06/ 2016
7. Delibera Giunta Regionale Regione Piemonte. DGR 35-3310 del 16/05/2016
8. Regione Lombardia: Linee Guida "Servizio Igiene e Sanità Pubblica" L.G. SISP 07-0 del 17/10/2016



# L'esame colposcopico

*Fausto Boselli e Patrizia Procaccioli*

## Introduzione

L'esame colposcopico viene impiegato dal ginecologo per la diagnosi di patologia cervico-vaginale. Il suo impiego può essere allargato anche per la diagnosi di tutta la patologia del basso tratto genitale, ma l'indicazione principale è la diagnosi precoce della neoplasia cervicale (1).

Per eseguire tale esame occorre impiegare il colposcopio, uno strumento ottico dotato di sorgente luminosa e con ingrandimenti variabili da 6 a 40 volte.

È consigliabile iniziare l'osservazione a piccolo ingrandimento, per una visione panoramica della cervice. In seguito si aumenta l'ingrandimento, eventualmente su un particolare settore. L'osservazione deve avvenire secondo una corretta procedura o metodica. Si introduce lo speculum, asciutto e senza l'impiego di lubrificante; si visualizza correttamente la cervice tra le due valve dello speculum. Se necessario, prima di ogni altro passaggio, si esegue il prelievo per il Pap-test.

Il colposcopista deve riconoscere l'epitelio squamoso esocervicale multistratificato derivato del seno urogenitale che si incontra con l'epitelio cilindrico endocervicale formato da un singolo strato di cellule cilindriche mucipare e di derivazione mülleriana. Il punto d'incontro dei due epiteli crea la giunzione squamo-colonnare (GSC). La GSC solo raramente si evidenzia a livello dell'orifizio uterino esterno: può trovarsi più spesso nella pre-menopausa sull'esocollo e più frequentemente nella post-menopausa nell'endocollo. In tempi diversi, l'epitelio cilindrico viene sostituito dall'epitelio metaplastico squamoso.

Il colposcopista deve osservare attentamente, e nei tempi descritti, la cervice uterina e la vagina; deve descrivere la giunzione squamo-colonnare. Questa descrizione è di grande importanza nel caso in cui si abbia un quadro normale, con Pap test positivo e con GSC non visibile, circostanza che può accadere più spesso nella post-menopausa e in cui deve essere indagato il canale cervicale. In post-menopausa può essere utile una terapia estrogenica locale prima di ripetere l'esame colposcopico e l'eventuale Pap-test (2, 3, 4, 5).

L'esame colposcopico ha una sensibilità di circa il 90% ed una specificità di circa l'85% (6, 7, 8, 9). Il suo limite sono le lesioni endocervicali con la giunzione squamo-colonnare (GSC) che è visibile in età fertile in circa l'80-90% dei casi e diventa poco visibile nella post-menopausa.

## Tempi della colposcopia

L'osservazione della cervice procede in tre tempi: il primo tempo è quello per valutare la cervice uterina dopo detersione con soluzione fisiologica; il secondo tempo prevede l'osservazione dopo detersione con soluzione di acido acetico al 3 o al 5%; l'ultimo passaggio consiste nella valutazione dopo applicazione della soluzione iodo-iodurata di Lugol per l'osservazione del test di Schiller.

Il fine di questi tre passaggi è quello di definire un quadro colposcopico normale o anormale:

- il primo passaggio, con detersione con soluzione fisiologica, consente di valutare il colore della mucosa cervicale, il calibro ed il decorso dei vasi, eventuali aree disepitelizzate, irregolarità della superficie. Normalmente la mucosa appare diffusamente rosea e liscia fino a livello della giunzione squamo-colonnare, quando questa è visibile, per continuare con l'epitelio cilindrico. La presenza di aree bianche, in questa fase, è indice della presenza di cheratosi o ipercheratosi o leucoplachia. Inoltre i vasi potranno avere un decorso regolare o, al contrario, descrivere aspetti anormali di puntato, mosaico o vasi atipici. L'osservazione dei vasi si avvantaggia dall'impiego del filtro verde che assorbe la luce rossa per cui i vasi appaiono più scuri rispetto alla mucosa
- il secondo passaggio, con l'impiego successivo dell'acido acetico al 3 o al 5%, consente di definire un quadro anormale quando, dopo aver atteso alcuni secondi (circa 15), appare sulla cervice uterina un'area bianca (epitelio aceto-bianco) ben definita
- il terzo passaggio, con l'impiego di soluzione di Lugol, consente di fare assumere alla mucosa cervicale, normale, di una donna in età fertile, il colore marrone. Sono anormali le aree che non captano e che quindi appaiono bianco-giallastre. È comunque normale la non captazione della zona di epitelio cilindrico e dell'epitelio squamoso atrofico in post-menopausa

Questi passaggi consentiranno di individuare l'eventuale presenza di anomalità e quindi di completare l'iter diagnostico con l'esecuzione di una biopsia mirata.

## Strumentazioni e dotazioni

Occorre disporre di un buon colposcopio con ottica tra i 200 ed i 250 mm. È utile che al colposcopio sia abbinata una camera digitale ed un collegamento ad un monitor per una visione tra più persone, e per catturare le immagini.

È meglio disporre di un lettino ginecologico regolabile in altezza per consentire una comoda ed agevole osservazione della cervice. È consigliato posizionare il colposcopio alla sinistra dell'operatore, con il braccio dell'ottica regolabile e spostabile secondo l'esigenza; a destra va posizionato il carrello porta strumenti e l'eventuale elettrobisturi. Sul carrello oltre a spatole e brush per il Pap test, devono esserci quattro recipienti contenenti le seguenti soluzioni: soluzione fisiologica, soluzione di acido acetico, soluzione di Lugol, soluzione disinfettante. Occorre disporre dell'adeguata pinza per l'eventuale esecuzione di una biopsia mirata. Infine la soluzione di acido acetico al 3%, rispetto a quello al 5%, provoca meno bruciore alla paziente e consente di meglio formulare un grading per quanto riguarda il tempo di comparsa del bianco e lo spessore dello stesso.

## Terminologia Colposcopica

A Rio de Janeiro, il 5 luglio 2011, in occasione del Congresso Mondiale della IFCCP è stata presentata la nuova Classificazione colposcopica (10), che sotto riportiamo:

### TERMINOLOGIA COLPOSCOPICA DELLA CERVICE

#### Aspetti generali

- Adeguato/inadeguato per il motivo.... (es. cervice oscurata da infiammazione, sanguinamento, cicatrice)
- GSC visibile: completamente visibile, parzialmente visibile, non visibile
- Zona di Trasformazione tipo 1, 2, 3

#### Quadro colposcopico normale

##### *Epitelio Squamoso Originale*

- Maturo
- Atrofico

##### *Epitelio Colonnare*

- Ectopia

##### *Epitelio squamoso metaplastico*

- Cisti di Naboth
- Sbocchi ghiandolari

##### *Deciduiosi gravidica*

#### Quadro colposcopico anormale

##### *Aspetti generali*

- Localizzazione della lesione: fuori o dentro la Zona di Trasformazione
- Localizzazione della lesione secondo lo schema orario
- Estensione della lesione: numero di quadranti cervicali interessati dalla lesione
- Grandezza della lesione in percentuale rispetto all'area cervicale

##### *GRADO 1 (minore)*

- Epitelio aceto-bianco, sottile; bordo irregolare

- Mosaico regolare (fine)
- Puntato regolare (fine)

*GRADO 2 (maggiore)*

- Epitelio aceto-bianco ispessito che appare rapidamente
- Sbocchi ghiandolari ispessiti
- Mosaico irregolare
- Puntato irregolare
- Bordi netti (*Sharp Borders*): netta demarcazione tra epitelio normale e anormale
- Bordi interni ispessiti (*Inner Border Sign*): netta demarcazione tra due epiteli aceto-reattivi nell'ambito di un'area aceto-bianca in cui l'area più interna è ispessita
- Area aceto-bianca opaca e rilevata sulla giunzione squamo-colonnare (*Ridge Sign*)

*Aspetti non specifici*

- Leucoplachia (Cheratosi, Ipercheratosi)
- Erosione
- Lugol captante/non captante/parzialmente captante

### **Sospetto Carcinoma invasivo**

- Vasi atipici
- Altri segni: fragilità vascolare, superficie irregolare, lesione esofitica, necrosi, ulcerazione, voluminosa lesione

### **Quadri miscellanei**

- Zona di trasformazione Congenita
- Condiloma
- Polipo cervicale
- Flogosi
- Stenosi
- Anomalie congenite
- Esiti di trattamento
- Endometriosi

## TERMINOLOGIA COLPOSCOPICA DELLA VAGINA

### **Aspetti generali**

- Adeguato/inadeguato per i seguenti motivi (es: infiammazione, sanguinamento, cicatrice); zona di trasformazione

### **Quadro colposcopico normale**

- Epitelio squamoso maturo o atrofico

### **Quadro colposcopico anormale**

#### *Principi generali*

- Superiore a un terzo/inferiore a due terzi
- Anteriore/posteriore/laterale (destra o sinistra)

#### *Anormale grado 1 o minore*

- Epitelio aceto-bianco sottile
- Puntato regolare
- Mosaico regolare

#### *Anormale grado 2 o maggiore*

- Epitelio aceto-bianco ispessito
- Puntato irregolare
- Mosaico irregolare

#### *Sospetto carcinoma invasivo*

- Vasi atipici
- Segni addizionali: fragilità vascolare, superficie irregolare, lesione esofitica, necrosi, ulcerazione (necrotica), tumore/grossa formazione neoplastica

#### *Aspetti non specifici*

- Epitelio colonnare (adenosi); colorazione con la soluzione di Lugol (test di Schiller): captante/non captante, Leucoplachia

#### *Quadri miscellanei*

- Erosione (traumatica), condiloma, polipo, cisti, endometriosi, infiammazione, stenosi vaginale, zona di trasformazione congenita

## Referto

Il colposcopista nel momento in cui esegue l'esame colposcopico ha il dovere di redigere un referto chiaro e corretto. Mentre per una biopsia od una citologia si può anche in seguito rivedere o far rivedere ad altri il campione, per l'esame colposcopico non è così: resta solo quello che viene refertato. In futuro, però, sempre di più si farà ricorso all'impiego della fotografia, meglio digitale, al fine di documentare oggettivamente quello che si scrive nel referto. In ogni caso è bene disegnare nel referto la cervice con le eventuali aree anormali. Questo passaggio può avvenire con la penna su supporto cartaceo o nel computer su scheda grafica. Il colposcopista rispettando i tempi dell'esame esprimerà una propria impressione colposcopica ed alla fine, sinteticamente, dovrà riportare se il referto colposcopico è normale o anormale e se la giunzione squamo-colonnare è visibile.

## Key Messages

- Il colposcopista deve individuare e classificare correttamente la Giunzione Squamo-Colonnare (GSC) in base alla visibilità
- La biopsia mirata sotto guida colposcopica è il cardine della diagnosi
- Il colposcopista deve individuare la Zona di Trasformazione e definirla seguendo la classificazione internazionale attuale
- È fondamentale controllare la qualità del colposcopista: l'esame è apparentemente semplice, ma non deve essere affrontato superficialmente; il medico che se ne occupa deve avere buone conoscenze dell'anatomia e della fisiopatologia del basso tratto genitale femminile

## Bibliografia

1. Boselli F. Colposcopia e fisiopatologia del tratto genitale inferiore. Testo atlante. Mediacom Editore, Modena, 2003
2. Adkins B, Barlow A, Jack A, et al. Characteristic findings of cervical Papanicolaou tests from transgender patients on androgen therapy: Challenges in detecting dysplasia. *Cytopathology* 2018;29:281-287
3. Richards A, Dalrymple C. Abnormal cervicovaginal cytology, unsatisfactory colposcopy and the use of vaginal estrogen cream: an observational study of clinical outcomes for women in low estrogen states. *J Obstet Gynaecol Res* 2015;41:440-444
4. Gupta S, Kumar N, Singhal N, et al. Cytohormonal and morphological alterations in cervicovaginal smears in postmenopausal women on hormone replacement therapy. *Diag Cytopathol* 2006;34:676-681
5. Keating J, Wang H. Significance of a diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance for Papanicolaou smears in perimenopausal and postmenopausal women. *Cancer* 2001;93:100-105
6. Khan M, Werner C, Darragh T, et al. ASCCP Colposcopy Standards. Role of Colposcopy, Benefits, Potential Harms, and Terminology for Colposcopic Practice. *J Low Genit Tract Dis* 2017;21:223-229
7. Petry K, Nieminen P, Leeson S, et al. 2017 update of the European Federation for Colposcopy (EFC) performance standards for the practice of colposcopy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018;224:137-141
8. Rahimi S, Marani C, Gardner F, et al. Endocervicoscopy and Biopsy to Detect cervical Intraepithelial Squamous Neoplasia in Nonvisible Squamocolumnar Junction With Unsatisfactory Colposcopy: A Pilot Study. *Technol Cancer Res Treat* 2018;17:1533034617753811
9. Song Y, Zhao Y, Li L, et al. A retrospective analysis of the utility of endocervical curettage in screening population. *Oncotarget* 2017;8:50141-50147
10. Bornstein J, Bentley J, Bösze P, et al. 2011 colposcopic terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstet Gynecol* 2012;120:166-172

CAPITOLO 5

# Lo studio del canale cervicale

Angelo Baldoni e Luca Giannella

## Introduzione

Nell'ambito dell'iter diagnostico di 2° livello dello screening del cervico-carcinoma uterino è prevista la valutazione colposcopica (1). Quest'ultima prevede una refertazione standardizzata che riporti specifici parametri della cervice uterina: visualizzazione della giunzione squamo-colonnare (GSC), tipo di zona di trasformazione (ZT), localizzazione ed estensione della lesione, presenza di alterazioni di alto o basso grado (2). Sulla base della revisione più recente degli indicatori di qualità colposcopici, il tipo di zona di trasformazione dovrebbe essere riportato nel 100% delle colposcopie (3).

## Anatomia del canale cervicale e Zona di Trasformazione (ZT)

La cervice uterina è attraversata da un canale fusiforme, il canale cervicale, delimitato in alto dall'orifizio uterino interno e in basso dall'orifizio uterino esterno. L'endocervice è rivestita da un epitelio cilindrico monostratificato, muciparo, con cellule ciliate di origine mulleriana (mucosa papillare endocervicale). L'epitelio riveste sia la parte superficiale endocervicale che le cripte ghiandolari (ghiandole endocervicali ramificate). Sebbene vengano chiamate impropriamente "ghiandole", la loro struttura non è quella di una ghiandola in quanto manca un dotto che si connette agli acini. L'epitelio endocervicale ha un limite caudale, la GSC nativa, mentre nella sua parte cefalica si connette all'endometrio istmico. Le cripte endocervicali possono estendersi in profondità fino ad 1 cm dalla superficie dell'endocervice anche se in genere sono molto più superficiali.

L'incontro dell'epitelio cilindrico primitivo (origine mulleriana) con l'epitelio pavimentoso originario (origine dal seno uro-genitale) costituisce la Giunzione Squamo Colonnare Primitiva (GSC) in posizione diversa secondo l'età, l'utilizzo di ormoni esogeni, di terapie fisiche e stati fisiologici dell'età fertile (es. gravidanza). Il connettivo sottostante la mucosa è il tessuto maggiormente rappresentato (90%) (sostanza fondamentale, cellule connettivali, fibre elastiche, fibre collagene), segue la componente muscolare che si continua con il tessuto muscolare del corpo uterino e della vagina ed infine la componente vascolare. La mucosa endocervicale subisce spostamenti in funzione delle caratteristiche del connettivo sottostante. Se il connettivo subisce un processo di sclerotizzazione come in menopausa, o durante trattamenti fisici, la mucosa viene spostata in maniera centripeta con relativo spostamento della GSC all'interno del canale e relativa stenosi dell'orifizio uterino esterno (4).

La ZT è compresa, in senso prossimo-distale, tra la GSC e la giunzione squamo-squamosa (la "vecchia" GSC da cui è originato il processo di metaplasia squamosa dalle cellule di riserva sottostanti l'epitelio cilindrico) (4). La quasi totalità dei processi displastici, fino alla trasformazione francamente neoplastica, avviene entro questo limite anatomico che quindi è di cruciale importanza nella valutazione colposcopica



(4). La ZT può essere di 3 tipi: tipo 1, completamente visibile esocervicale; tipo 2, completamente visibile con componente endocervicale; tipo 3, non completamente visibile con componente endocervicale (5). La tipologia della ZT è strettamente legata allo studio del canale cervicale, ovvero alla necessità di campionamento endocervicale citologico o istologico. A tal proposito, il valore predittivo positivo del curettage endocervicale per la rilevazione di lesioni microinvasive varia dal 2.4%, in caso di ZT pienamente visibile, al 22.2%, in caso di ZT non pienamente visibile (5).

## Modalità di studio del canale cervicale

La colposcopia è un esame limitato dal punto di vista diagnostico vista la scarsa sensibilità (30-70%) che si traduce in un discreto numero di falsi-negativi: ovvero, anche in presenza di una lesione pre-neoplastica di alto grado la colposcopia può risultare negativa (6). Premesso che in presenza di lesione esocervicale è prevista “la biopsia mirata della portio sotto guida colposcopica” (5, 7), l’esecuzione di più biopsie esocervicali, così come l’aggiunta del curettage endocervicale migliora significativamente l’accuratezza diagnostica dell’esame colposcopico (8).

## Curettage endocervicale (ECC)

L’esecuzione routinaria dell’ECC al momento dell’esame colposcopico è un topic molto dibattuto (*Tabella 1*). Molti studi in letteratura, sulla base dei risultati ottenuti, ne consigliano o meno l’utilizzo in tutte le donne sottoposte a colposcopia; altri Autori hanno riportato evidenze in cui è risultato vantaggioso solo in presenza di determinate caratteristiche colposcopiche (5, 9). Bisogna inoltre sottolineare che la procedura in questione può essere di notevole discomfort per la paziente, e quindi la necessità di un curettage endocervicale dovrebbe valutare anche questo aspetto.

Da uno studio di Akladios C. et al. (10) su 445 pazienti in presenza di lesione endocervicale non completamente visibile, cellule atipiche ghiandolari e discordanza citologia-colposcopia, si è individuata una sensibilità dell’ECC pari all’87.3% risultando molto importante nella riduzione dell’over-treatment senza aumentare il rischio di evoluzione neoplastica. Alcuni Autori hanno evidenziato il possibile ruolo dell’ECC nelle pazienti HPV16+, con la possibilità di diventare una procedura standard, in presenza di citologia e colposcopia normali (11).

L’ECC può rilevare il 16.7% di lesioni di alto grado che altrimenti verrebbero misconosciute con la sola esecuzione di biopsie esocervicali (9). La migliore performance diagnostica della procedura ECC è risultata in donne di età > 45 anni con Pap test di invio HSIL e/o HPV16 positivo, indipendentemente dalla visualizzazione della GSC (6).

Tabella 1. Sintesi da Linee Guida internazionali: indicazioni all'utilizzo del curettage (1, 5)

#### Curettage raccomandato

nelle donne con citologia cervicale AGC (cellule ghiandolari atipiche) o AIS (adenocarcinoma in situ) \*

nelle donne con GSC non interamente visibile alla colposcopia

nelle donne in follow-up post trattamento (ablativo o escissionale) con HPV test di alto rischio o Pap test positivi

nelle donne con citologia cervicale ASCH+ (cellule squamose atipiche - non si esclude l'HSIL)

#### Curettage preferito

prima di eseguire un trattamento ablativo

nelle donne in follow-up post-conizzazione con margini positivi o curettage endocervicale effettuato subito dopo l'esecuzione dell'intervento

nelle donne con citologia ASC-US o LSIL senza alcuna lesione all'esame colposcopico e quelle con colposcopia insoddisfacente

#### Curettage accettabile

nelle donne con citologia cervicale ASC-US o LSIL e GSC interamente visibile con lesione identificata colposcopicamente a livello della zona di trasformazione \*\*

#### Note:

\* NHS Cervical Screening Programme (NHSCSP) **sconsiglia** il curettage endocervicale nella valutazione della neoplasia ghiandolare e delle alterazioni borderline citologiche endocervicali mentre **consiglia** la "biopsia escissionale del canale cervicale" (12)

\*\* In quest'ultimo caso, la percentuale di lesioni di alto grado rilevate con il curettage endocervicale è molto bassa (1, 5)

Dal punto di vista pratico, l'esecuzione dell'ECC prevede l'utilizzo di varie tipologie di curette (Kevorkian-Younger, Heaney, Novak, Sims, Randall) con le quali si campionano le pareti endocervicali anteriore, posteriore e laterali. Questo al fine di recuperare, successivamente, con la stessa curette o con l'ausilio di un cytobrush, il materiale anatomico da inviare per l'esame istologico dopo averlo posto in formalina.

## Curettage post trattamento escissionale

Secondo i dati della più recente letteratura l'ECC ha una più alta sensibilità rispetto allo stato dei margini nella diagnostica di persistenza/recidiva delle lesioni pre-neoplastiche, in particolare è raccomandata nel corso delle LEEP per CIN2+ soprattutto quando sussiste il sospetto di lesione endocervicale (13).

Una indagine retrospettiva di Lecointre L. et al., in pazienti sottoposte a terapia escissionale associata a ECC, ha evidenziato che il curettage ha nella diagnostica dei residui CINII+ una sensibilità di 86.2%, una specificità di 94.6%, un valore predittivo po-

sitivo e negativo rispettivamente del 61.4% e 93%. L'ECC, pertanto, per la diagnosi di lesioni di alto grado persistenti endocervicali dopo terapia escissionale ha una buona sensibilità e alto valore predittivo (14).

In corso di terapia escissionale per CIN il coinvolgimento del margine endocervicale e/o esocervicale associato alla positività di ECC potrebbe rappresentare un fattore di alto rischio per il residuo di CIN (15).

Pertanto, dai dati della letteratura, si evince che in corso di terapie escissionali per lesioni squamose, l'ECC è consigliato nei casi di donne anziane e in presenza di lesioni preneoplastiche con ZT di Tipo 3 per la diagnostica di CIN residuo.

## Cytobrush

Lo studio del canale cervicale, inteso come campionamento di tessuto endocervicale, può essere effettuato anche tramite l'utilizzo del cytobrush. Esso viene fatto ruotare di 360° in modo vigoroso nel canale cervicale per recuperare cellule e tessuto endocervicale. Solitamente, con quest'ultima procedura si esegue un esame citologico endocervicale, anche se diversi studi in letteratura hanno riportato il suo utilizzo per eseguire un esame istologico stemperando il cytobrush direttamente in formalina (16, 17).

Confrontando le due metodiche di campionamento endocervicale (ECC e cytobrush), dal punto di vista diagnostico, il cytobrush risulta avere una migliore sensibilità con pari specificità e minore percentuale di inadeguatezza del campione cito/istologico (1, 5). Il cytobrush, inoltre, è meglio tollerato dalle donne visto che il discomfort riferito è significativamente inferiore rispetto all'ECC. Entrambe le metodiche sono accettabili per il campionamento endocervicale e molti colposcopisti combinano le due procedure (utilizzano sia la curette che il cytobrush per il recupero del materiale anatomico) visto che tale sequenza diminuisce la percentuale di campioni inadeguati. Il limite del cytobrush è il difficile campionamento dello stroma endocervicale, pertanto nel sospetto di neoplasia invasiva è preferibile la metodica del ECC (Tabella 2) (1, 5).

*Sebbene l'ECC rimanga il metodo di scelta per la valutazione del canale cervicale, il BRUSHING è una metodica alternativa accettabile.*

## Endocervicoscopia e microcolpoisteroscopia (MCH)

Lo studio del canale cervicale, in passato, è stato oggetto di valutazione da parte di altre metodiche come l'endocervicoscopia e la microcolpoisteroscopia. A tal proposito, bisogna sottolineare che in letteratura le evidenze scientifiche circa le sopra menzionate procedure sono scarse sia dal punto di vista qualitativo che quantitativo. In dettaglio, è presente un solo trial randomizzato controllato che ha mostrato un vantaggio della esecuzione pre-conizzazione della microcolpoisteroscopia (18). Quest'ultima si è rivelata utile nel diminuire le escissioni incomplete rispetto a chi non aveva eseguito tale indagine diagnostica pre-trattamento. Relativamente alla endocervicoscopia, sono presenti studi osservazionali che hanno evidenziato un basso valore predittivo negativo con il rischio di misconoscere delle lesioni di alto grado (19).

*Ad oggi, non vi è alcuna linea guida internazionale del settore che raccomanda o consiglia l'utilizzo di tali metodiche diagnostiche.*

## Modalità di studio del canale in presenza di stenosi serrata

Lo studio del canale cervicale può divenire molto difficoltoso in caso di stenosi serrata dell'orifizio uterino esterno. Tale evenienza è soprattutto associata a trattamenti escissionali della cervice uterina eseguiti in donne in post-menopausa (20). Nelle situazioni in cui sia raccomandato il campionamento endocervicale, in presenza di stenosi del canale, sono da utilizzarsi le tecniche di ricanalizzazione della cervice uterina. Queste comprendono l'utilizzo dei dilatatori di Hegar (anche in modalità ecoguidata), l'isteroscopia operativa, l'escissione con ansa della fibrosi superficiale che occlude l'orifizio uterino esterno previa terapia topica estrogenica in donne in menopausa (la cui asportazione consente di accedere al canale cervicale residuo che di solito è pervio) (21).

Tabella 2. Endocervical Sampling

---

### Endocervical curettage (ECC)

- Specificità +++ Sensibilità ++
- Controindicazioni in gravidanza
- Complicanze: sanguinamento, dolore, reazione vagale
- Metodo di scelta nella valutazione del canale cervicale
- Utilizzo nei casi di sospetta neoplasia invasiva

### Endocervical brushing

- Specificità +++/- Sensibilità +++
- Utilizzo: citologico più che istologico
- Accettabile alternativa nella valutazione del canale cervicale
- Utilizzo nei casi di "low cytologic abnormalities"
- Non utilizzabile nei casi di sospetta neoplasia invasiva (difficile campionamento dello stroma)

---

## Key Messages

- In ambito colposcopico, lo studio del canale cervicale prevede il campionamento tissutale endocervicale
- Lo studio del canale è raccomandato nei casi di citologia cervicale AGC (cellule ghiandolari atipiche) o AIS (adenocarcinoma in situ), GSC non completamente visibile, lesione citologica ASC-H+, nelle donne in follow-up post trattamento (ablattivo o escissionale) con HPV test di alto rischio o Pap test positivi
- Le metodiche di campionamento endocervicale prevedono l'utilizzo della curette o del cytobrush ed entrambe sono accettabili; il cytobrush risulta avere una migliore sensibilità con pari specificità e minore percentuale di inadeguatezza del campione cito/istologico
- Nelle situazioni in cui sia raccomandato il campionamento endocervicale, in presenza di stenosi del canale, sono da utilizzarsi le tecniche di ricanalizzazione della cervice uterina

## Bibliografia

1. Massad L, Einstein M, Huh W, et al. 2012 ASCCP Consensus Guidelines Conference. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *Obstet Gynecol* 2013;121:829-846
2. Waxman A, Chelmow D, Darragh T, et al. Revised terminology for cervical histopathology and its implications for management of high-grade squamous intraepithelial lesions of the cervix. *Obstet Gynecol* 2012;120:1465-1471
3. Petry K, Nieminen P, Leeson S, et al. 2017 update of the European Federation for Colposcopy (EFC) performance standards for the practice of colposcopy. *European J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018; 224:137-141
4. Girardi F, Reich O, Tamussino K. *Burghardt's Colposcopy and Cervical Pathology: Textbook and Atlas.* 4th Edition. Thieme 2015
5. Bentley J. Executive Council of the Society of Canadian Colposcopists; special contributors. Colposcopic management of abnormal cervical cytology and histology. *J Obstet Gynaecol Can* 2012;34:1188-1202
6. Liu A, Walker J, Gage J, et al. Diagnosis of cervical precancers by endocervical curettage at colposcopy of women with abnormal cervical cytology. *Obstet Gynecol* 2017;130:1218-1225
7. NHS Cervical Screening Programme: Colposcopy and Programme Management; Public Health England. 3th Edition. March 2016
8. Nakamura Y, Matsumoto K, Satoh T, et al. Optimizing biopsy procedures during colposcopy for women with abnormal cervical cancer screening results: a multi-center prospective study. *Int J Clin Oncol* 2015;20:579-585
9. Van Der Marel J, Rodriguez A, Del Pino M, et al. The value of endocervical curettage in addition to biopsies in women referred to colposcopy. *J Low Gen Tract Inf Dis* 2015;19:282-287
10. Akladios C, Lecointre L, Bavlon E, et al. Reliability of endocervical curettage in the diagnosis of High Grade cervical neoplasia and cervical cancer in selected patients. *Anticancer Res* 2015;35: 4183-4189
11. Ureyen I, Toptas T, Uysal A. Is routine ECC necessary in patients with HPV16 and normal cytology? *Diagnostic Cytopatology* 2018;46:1031-1035
12. NHS Cervical Screening Programme Cervical screening: programme and colposcopy management. Public Health England. February 2020
13. Cuello M, Espinosa M, Orlandini E, et al. The value of endocervical curettage during LEEP procedures in predicting persistent/recurrent preinvasive cervical disease. *Int J Gynecol Obstet* 2018;141:337-343
14. Leicontre L, Akladios C, Averous G, et al. Reliability of endocervical curettage after conservative treatment of intraepithelial neoplasia of the cervix. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2015;44:145-153

15. Chikazawa K, Netsu S, Motomatsu S, et al. Predictors of recurrent / residual disease after loop electrosurgical excisional procedure. *J Obstet Res* 2016;42:457-469
16. Goksedef B, Api M, Kaya O, et al. Diagnostic accuracy of two endocervical sampling method: randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet* 2013;287:117-122
17. Manley K, Wills A, Villeneuve N, et al. Comparison of the Cervex-Brush alone to Cytobrush plus Cervex-Brush. *Cytopatology* 2019;30:157-163
18. Guerra B, Guida G, Falco P, et al. Microcolposcopic topographic endocervical assessment before excisional treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 1996;88:77-81
19. Rahimi S, Marani C, Gardner F, et al. Endocervicoscopy and Biopsy to Detect Cervical Intraepithelial Squamous Neoplasia in Nonvisible Squamocolumnar Junction With Unsatisfactory Colposcopy: A Pilot Study. *Technol Cancer Res Treat* 2018;17:1533034617753811
20. Hasegawa K, Torii Y, Kato R, et al. The problems of cervical conization for postmenopausal patients. *Eur J Gynaecol Oncol* 2016;37:327-331
21. Wood M, Kerrigan K, Burns M, et al. Overcoming the Challenging Cervix: Identification and Techniques to Access the Uterine Cavity. *Obstet Gynecol Surv* 2018;73:641-649

# Esame istologico: la biopsia ed il cono cervicale

Galliano Tinacci, Gabriele Carlinfante e Gian Franco Zannoni

## Nota

Contemporaneamente alla fase di stampa del presente Manuale è stata pubblicata la 5ª edizione WHO del volume sulle lesioni ginecologiche. Non presentando modificazioni fondamentali rispetto alla precedente edizione (2014) nei confronti degli argomenti qui trattati, tenuto presente che alcune delle modifiche apportate di fatto vanno nella direzione preferita dagli operatori (Classificazione WHO in LSIL ed HSIL con associato uno dei precedenti sistemi di inquadramento quali Displasia-Carcinoma in Situ / CIN1, 2, 3) e considerata la fase di stampa del manuale, che non consente modifiche sostanziali al testo, si raccomanda la consultazione della pubblicazione WHO 2020 (9) per integrazioni con quanto espresso nel presente capitolo.

## Introduzione

Nell'ambito della patologia della cervice uterina la citologia ed il test per la ricerca di HPV ad alto rischio oncogenico (HR) rappresentano i principali strumenti di screening, mentre la diagnosi istologica rappresenta il "gold standard" nel controllo di qualità colposcopico, citologico e molecolare ed in base ad essa può essere programmato il trattamento e/o il follow-up (1, 2).

L'accuratezza della diagnosi istologica dipende dall'adeguatezza del campione (indifferentemente dalla modalità del prelievo: biopsia, curettage, "conizzazione", ecc...), dall'appropriatezza delle procedure tecniche e dai dati clinico-anamnestici con essa forniti.

Quando un esame di screening risulta positivo, ma non trova conferma nell'istologia si può eventualmente pensare ad una lesione estremamente piccola e quindi difficilmente campionabile con biopsia oppure non visibile colposcopicamente per la sua localizzazione. Per questi ed altri motivi è sempre auspicabile una stretta interlocuzione tra clinico, citologo e patologo.

Gli attuali criteri morfologici di diagnosi istologica delle lesioni cervicali trovano il loro riferimento nella classificazione WHO 2014 (3).

In riferimento a questa classificazione possiamo constatare come un recente questionario GISCI, condiviso da un vasto numero di colposcopisti ed anatomo-patologi italiani, abbia fatto emergere una realtà diagnostica istologica piuttosto "variegata".

Lo stesso ha evidenziato una netta preferenza degli operatori per un sistema classificativo combinato in cui alla Classificazione WHO si associ anche uno dei precedenti sistemi di inquadramento (Displasia-Carcinoma *in Situ* / CIN1-3) (relazione del Gruppo II° livello GISCI; Congresso annuale GISCI, Riccione 2019).

Ancora, nell'ambito della Lesione Squamosa Intraepiteliale di Alto grado (HSIL) appare desiderabile una distinzione tra le lesioni di grado moderato (Displasia moderata / CIN2) e le lesioni di maggiore gravità (displasia grave, Carcinoma *in Situ*/CIN3).

Tale distinzione sembra trovare ragione di essere nel fatto che donne giovani con lesioni CIN2 hanno una maggiore probabilità di regressione della lesione stessa e quindi potrebbero necessitare di trattamento specifico o di sola stretta sorveglianza (4).

## Inquadramento e Criteri Morfologici

La classificazione WHO 2014 ha sostituito le precedenti classificazioni (displasia lieve, moderata, grave - Carcinoma *in Situ* / CIN1-3) con una classificazione binaria composta da Lesione Squamosa Intraepiteliale di Basso grado (LSIL) e Lesione Squamosa Intraepiteliale Alto grado (HSIL).

Tale inquadramento è stato ritenuto più rilevante clinicamente e più riproducibile istologicamente.

Inoltre, tale classificazione risulterebbe più confrontabile con la classificazione citologica. Il termine LSIL raggruppa ed unifica i quadri morfologici di infezione da HPV che potevano essere visti dai soli segni di coilocitosi ai quadri considerati come displasia lieve / CIN1. La LSIL è caratterizzata da alterazioni morfologiche degli elementi cellulari dello strato basale-parabasale che può essere minima o, al massimo, interessare il terzo inferiore dell'intero spessore dell'epitelio del rivestimento squamoso, spesso di tipo metaplastico, più frequentemente della zona di trasformazione.

Si possono incontrare, a tale livello, rare figure mitotiche.

Nel terzo superiore dell'epitelio squamoso di rivestimento sono presenti alterazioni cellulari come aloni perinucleari, multinucleazione, irregolarità nucleare, irregolarità della membrana nucleare.

Il termine HSIL raggruppa quadri morfologici diversi precedentemente inquadrati come displasia moderata, grave - Carcinoma *in Situ* / CIN2-3.

Morfologicamente si possono osservare nuclei ingranditi ed ipercromatici, cromatina a zolle, irregolarità ed incisure della membrana nucleare, alterato rapporto nucleo/citoplasmatico.

Frequenti le figure mitotiche a vario livello.

Quando le alterazioni degli elementi cellulari interessano i due terzi dell'intero spessore dell'epitelio del rivestimento squamoso si configura un quadro di HSIL / CIN2.

Se ad essere interessato dalle alterazioni citologiche è l'intero spessore dell'epitelio squamoso si configura un quadro di HSIL / CIN3.

Come tutte le classi intermedie la CIN2 si presta a soggettività interpretativa potendo in essa confluire casi di CIN1 sovra diagnosticati e casi di CIN3 sotto diagnosticati.

L'ausilio di reazioni immunoistochimiche per p16 e Ki67 può, in alcuni casi, essere di aiuto nella definizione diagnostica (5, 6).

La stessa classificazione WHO 2014 prevede per le lesioni preneoplastiche di origine ghiandolare soltanto l'adenocarcinoma *in situ* (AIS). In esso viene ricompreso il concetto di Neoplasia Ghiandolare Intraepiteliale Cervicale di Alto Grado (HG CGIN).

I concetti di displasia endocervicale ghiandolare o di displasia ghiandolare di basso grado vengono abbandonati perché mal definiti morfologicamente e poco riproducibili.

Per quel che riguarda le forme infiltranti vengono individuate una forma microinvasiva ed una francamente invasiva.

I criteri morfologici diagnostici della forma microinvasiva appaiono più correttamente applicabili per le lesioni squamose, mentre più difficilmente applicabili risultano per le forme ghiandolari.

La recente classificazione FIGO 2019 prevede per la forma microinvasiva (Stadio IA) la suddivisione in Stadio IA1 per le lesioni che mostrano una profondità massima di invasione stromale inferiore a 3 mm e Stadio IA2 per le lesioni che mostrano una profondità massima di invasione stromale uguale o superiore a 3 mm, ma inferiore a 5 mm (7).



In tale inquadramento non viene considerata l'estensione orizzontale della neoplasia. Lesioni con profondità massima di invasione stromale uguale o superiore a 5 mm configurano uno Stadio IB. Per l'inquadramento comprensivo di tutti gli stadi si rimanda alla consultazione della classificazione FIGO completa del 2019 (7).

## Biopsia diagnostica

La biopsia ha come obiettivo l'inquadramento diagnostico e la mappatura della lesione. La biopsia singola o multipla (definita biopsia mirata in relazione alla colposcopia che la "mira" su quadri anormali) è rappresentata da uno o più frammenti di tessuto con dimensioni di pochi millimetri che vengono prelevati mediante pinza da biopsia e fissati in formalina tamponata al 10% (Formaldeide 4%).

Qualora i prelievi siano multipli (se inviati in contenitori separati ed identificati singolarmente) vengono collocati in biocassette diverse ed ogni prelievo viene quindi identificato, descritto e processato separatamente.

La diagnosi su prelievi multipli può essere anche unica se sovrapponibile nei vari prelievi.

La refertazione della biopsia ne riporterà il numero e, se possibile, le dimensioni, mentre l'aspetto macroscopico appare generalmente irrilevante.

Se i prelievi sono estremamente piccoli può essere utile la marcatura con eosina che rimane indelebile durante la processazione e facilita l'allestimento delle sezioni istologiche. Indispensabile l'allestimento di sezioni multiple a diversi livelli di profondità.

### *Il referto istologico della biopsia mirata su guida colposcopica*

Il referto istologico, in presenza di materiale bioptico rappresentativo, dovrebbe riportare:

- il tipo di tessuto
- la qualità della lesione (se presente) intraepiteliale / invasiva
- il tipo di lesione squamosa e/o ghiandolare
- il grado della lesione (si considera il grado peggiore!)
- per lesione invasiva specificare se squamosa e/o ghiandolare e, se possibile, il grado di differenziazione
- la profondità d'invasione (ove possibile specificare la franca invasione!)
- la presenza di embolizzazione linfovaskolare

Va riportato nel referto istologico se la frammentazione o gli artefatti termici o traumatici sono di entità tale da limitare il giudizio diagnostico.

Nella stesura del referto il patologo deve correlare il quadro istologico con quello clinico-colposcopico e citologico riportando anche quelle lesioni non neoplastiche/displastiche che possano giustificare un'alterazione citologica (metaplasia, paracheratosi, flogosi...).

Nel referto istologico si deve anche annotare se la lesione non è diagnosticabile per gli

artefatti tissutali o se è assente anche in presenza di prelievi tecnicamente ineccepibili. La diagnosi istologica va formulata secondo la classificazione WHO 2014 e future edizioni che intervengano dopo la stesura del presente "Manuale", potendosi aggiungere, meglio se in parentesi, anche eventuali precedenti modalità di inquadramento. Sono da evitare diagnosi intermedie (ad esempio LSIL/HSIL o CIN1/2 o CIN2/3).

## Biopsia escissionale

La biopsia escissionale consente di asportare, in frammento unico o in più frammenti, tutto il tessuto patologico visibile alla colposcopia, quindi oltre ad uno scopo diagnostico può avere anche valenza terapeutica.

Si tratta generalmente di frammenti di cervice comprendenti la parte escocervicale e quella endocervicale, a forma di cono/cilindro con apice endocervicale.

Il prelievo può essere effettuato con varie tecniche (lama fredda, laser, ansa, LLETZ e LEEP).

Del *frammento unico* si riportano le dimensioni del diametro della base, l'altezza (misurata dall'orifizio uterino esterno al margine di resezione apicale), la descrizione di qualunque alterazione visibile macroscopicamente.

I *prelievi multipli* vengono identificati, descritti ed orientati (se possibile) singolarmente in modo da ottenere le migliori condizioni per la mappatura e l'estensione della lesione nonché la valutazione dei margini di resezione.

Sono descritte in letteratura diverse tecniche di campionamento come il seriato latero-laterale o quello seriato radiale dopo apertura del frammento.

Ognuna appare soddisfacente in base alle abitudini del professionista o della struttura in cui si esegue l'esame, ma per tutti vale la regola che il materiale deve essere processato nella sua totalità.

In casi selezionati appare di grande utilità l'allestimento di sezioni istologiche multiple per ogni sezione macroscopica di cono, al fine di identificare, in casi dubbi, focolai di microinvasione stromale.

Per ogni inclusione in paraffina è sufficiente, nella maggior parte dei casi, una sola sezione istologica colorata con Ematossilina-Eosina. L'allestimento di sezioni multiple e/o seriate va riservato a quando non si reperti lesione nella sezione originale o quando siano presenti segni di aumentato rischio di invasione (massivo interessamento di ghiandole profonde, presenza di necrosi luminale, fenomeni di cheratinizzazione intraepiteliale).

### *Il referto istologico della biopsia escissionale*

Sarebbe meglio evitare nella refertazione giudizi di inadeguatezza del materiale per la presenza degli artefatti termici, se non quando essi siano talmente marcati e diffusi da distorcere o distruggere in maniera significativa il quadro/parametro che si debba valutare (ad esempio il margine di resezione).

Il referto istologico deve comprendere:

- il tipo di lesione squamosa e/o ghiandolare
- la qualità della lesione intraepiteliale / invasiva
- il grado della lesione

- la sede e l'estensione della lesione
- l'interessamento delle cripte ghiandolari
- la eventuale plurifocalità
- la presenza di neoplasia invasiva specificando se squamosa e/o ghiandolare
- il dubbio di invasione in presenza di lesioni ghiandolari (se fondato)
- la profondità di invasione
- la presenza di embolizzazione linfovaskolare
- lo stato dei margini di resezione fornendo quando possibile la distanza della lesione dai margini stessi

## Curettaggio endocervicale

Il curettaggio endocervicale è utile nella diagnosi di lesioni squamose o ghiandolari non visibili colposcopicamente o non raggiungibili con la biopsia, nella diagnosi di lesioni ghiandolari primitive endocervicali, nonché nella valutazione di lesioni endometriali con estensioni al collo.

Il prelievo in quanto superficiale non fornisce indicazioni esatte sull'eventuale invasione e talvolta non consente di graduare la lesione per la frammentarietà e la difficoltà di un corretto orientamento del materiale prelevato.

In associazione con la biopsia permette di avere un quadro più ampio della localizzazione della lesione, tuttavia, per la tipologia del prelievo, il materiale talvolta può non essere diagnostico o esitare in un falso negativo.

La descrizione macroscopica deve comprendere l'aspetto e la consistenza del materiale.

Resta aperto il problema della valutazione dell'adeguatezza del materiale come già succede in altri ambiti della patologia (nel curettaggio endometriale ad esempio) e non sono disponibili Linee Guida a tal proposito.

Recentemente la presenza di almeno 10 lembi tissutali ghiandolari è stata dimostrata avere un buon valore predittivo negativo nell'ambito del curettaggio endometriale in donne in menopausa, evitando da una parte falsi negativi e dall'altra inutili ripetizioni di indagini (8).

Potrebbe essere utile sottoporre il materiale da curettaggio a centrifugazione in modo da raccogliere al fondo della provetta tutto il materiale prelevato e stabilire arbitrariamente anche per il curettaggio cervicale un simile cut-off.

Come per la biopsia è indispensabile l'allestimento di sezioni multiple a diversi livelli di profondità.

### *Il referto istologico del curettaggio*

Il referto istologico, nella maggior parte dei casi di tipo descrittivo, deve riportare:

- la presenza di epitelio squamoso, di epitelio ghiandolare endocervicale e/o endometriale

- il tipo di materiale che rappresenta il fondo ivi compresa la componente flogistica
- la lesione displastica/neoplastica squamosa e/o ghiandolare
- l'eventuale invasione
- nel curettage, ancor più ragionevolmente che nei prelievi biotipici, è permessa una diagnosi di lesione displastica non graduabile, proprio per la tipologia di prelievo

## Immunoistochimica e biologia molecolare

Tecniche ancillari alla morfologia di base disponibili oggi sono l'immunoistochimica con biomarcatori quali la proteina p16 ed il Ki67. In alcune realtà, si usa anche l'ibridizzazione in situ (ISH) volta alla scoperta di trascritti mRNA E6/E7 dei ceppi HPV ad alto rischio.

La diagnosi istologica rimane in ogni caso di tipo morfologico, ma può avvalersi delle suddette tecniche nei casi dubbi, allo scopo di aumentare l'accuratezza e la riproducibilità dell'interpretazione delle biopsie cervicali ed evitare diagnosi inconcludenti dal punto di vista clinico, ricordando che la presenza di genoma virale non è sempre sinonimo di malattia.

Possono inoltre essere di una certa utilità diagnostica i marcatori di componenti della membrana basale laddove esista il sospetto di invasione stromale.

Tuttavia, non sempre il dato immunoistochimico è dirimente data la presenza costante di infiltrato infiammatorio nei focolai di invasione che può rendere non leggibile la reazione stessa.

## Controllo di qualità

L'esame istologico deve essere in grado di spiegare il quadro citologico e colposcopico, rappresentando il gold standard del processo diagnostico, e pertanto una correlazione colpo-cito-istologica è auspicabile routinariamente.

La presenza di discordanze, siano esse maggiori o minori in relazione alla ricaduta clinica, deve essere esaminata e discussa.

Considerando il coinvolgimento di diverse figure professionali nell'iter diagnostico, i controlli di qualità devono essere effettuati a livello di colposcopia, prelievo, esame citologico, esame istologico.

Lo strumento più efficace è rappresentato dall'*audit* che può essere articolato in vari modi e a più livelli facendo in modo che tutte le figure coinvolte si incontrino e si confrontino, soprattutto quando citologia e istologia sono situate in sedi diverse.

Utile anche il riferimento a centri specialistici quando le discordanze permangono, nonché la revisione dei preparati precedenti.

Di non trascurabile valore la revisione dei casi tra colleghi con discussione ed eventuale diagnosi di maggioranza.

In tutti i casi deve essere prevedibile la correzione della diagnosi, magari accompagnata da un commento relativo al controllo di qualità eseguito, nonché la verbalizzazione degli audit e la diffusione ai partecipanti.

## Key Messages

- La diagnosi istologica, che rappresenta la conferma diagnostica definitiva di un test di screening positivo, è subordinata alla qualità tecnica ed all'adeguatezza del prelievo e nella formulazione fa riferimento alla classificazione WHO 2014 (e successive) in eventuale combinazione con le precedenti classificazioni (in primo luogo CIN1, CIN2, CIN3)
- Nel gruppo delle lesioni squamose di alto grado (HSIL) può risultare utile la distinzione tra il sottogruppo CIN2 e quello CIN3 in quanto al primo gruppo possono afferire donne giovani desiderose di gravidanza cui evitare gli esiti del trattamento
- Indipendentemente dalla tipologia di materiale ricevuto occorre limitare i giudizi di inadeguatezza al materiale bioptico con severi artefatti o alla presenza di materiale molto scarso. La diagnosi finale deve contenere le informazioni indispensabili per la definizione della lesione stessa e cioè grado, eventuale invasione, sede, estensione, stato dei margini di resezione, invasione linfovaskolare ecc.
- A completamento del percorso diagnostico è utile mettere in atto un controllo di qualità di tutte le fasi tecniche nonché della diagnosi mediante incontri periodici interdisciplinari documentati

## Bibliografia

1. Bulten J, Horvart R, Jordan J, et al. European guidelines for quality assurance in cervical histopathology. *Acta Oncologica* 2011;50:611-620
2. Marth C, Landoni F, Mahner S, et al. Cervical Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2017;28 suppl 4:iv72-iv83
3. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. 2014. IARC, Lyon
4. Macdonald M, Smith J, Tidy J, et al. Conservative management of CIN2: National Audit of British Society for Colposcopy and Cervical Pathology members' opinion 2018;38:388-394
5. Bergeron C, Ordi J, Schmidt D, et al. Conjunctive p16<sup>INK4a</sup> testing significantly increases accuracy in diagnosing high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Clin Pathol* 2010;133:395-406
6. Stoler M, Wright T, Ferenczy A, et al. Routine use of adjunctive immunohistochemistry improves diagnostic agreement of cervical biopsy interpretation. Results from the CERTAIN study. *Am J Surg Pathol* 2018;42 1001-1009
7. Bhatha N, Berek J, Fredes M, et al. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri *Int J Gynaecol Obstet* 2019;145:129-135
8. Sakhdari A, Moghaddam P, Liu Y. Endometrial samples from postmenopausal women. A proposal for adequacy criteria. *Int J Gynecol Pathol* 2016;35:525-530
9. WHO Classification of Tumours: Female Genital Tumours, 5th Edition. 2020. IARC, Lyon (France)

CAPITOLO 7

# Il consenso informato in colposcopia

*Paolo Cristiani, Paolo Cristoforoni e Francesca Ingravallo*

## Introduzione

La comunicazione delle informazioni e la raccolta del consenso informato sono una parte fondamentale nell'attività medica, sia per il rispetto dovuto nei confronti della persona che deve essere sottoposta a una procedura diagnostico/terapeutica, sia dal punto di vista medico-legale.

La predisposizione di materiale informativo, di modulistica precisa e aggiornata e l'elaborazione di procedure e istruzioni operative richiede un lavoro costante e gravoso. Tuttavia, ogni reparto o unità operativa dovrebbe sforzarsi di condividere contenuti, terminologia e modalità di comunicazione, al fine di limitare al massimo incomprensioni o fraintendimenti, possibili fonti di ansia ed eventualmente anche di contenziosi.

L'informazione deve essere considerata per la sua valenza etica prima ancora che per gli aspetti giuridici e medico-legali. Peraltro, la mera sottoscrizione di un generico modulo di consenso, se non preceduta da adeguata informazione, non ha un particolare valore "legale", mentre si deve evitare che questa sottoscrizione si sostituisca al dialogo e che la persona assistita possa percepire la raccolta del consenso come un momento di medicina difensiva da parte del medico.

Informare adeguatamente la persona assistita richiede tempo, spazi adeguati, competenze specifiche. A questo riguardo, rappresentano una criticità la costante contrazione dei tempi per le attività ambulatoriali (secondaria alla cronica carenza di operatori sanitari e alla continua crescita di richiesta di prestazioni e di procedure burocratiche associate) e l'assenza (o insufficienza) di una specifica formazione del medico in tema di comunicazione.

Sebbene ai sensi del Codice di Deontologia Medica e della Legge 219/2017 il tempo della comunicazione tra medico e paziente sia considerato "tempo di cura", nella realtà quotidiana il tempo dedicato all'informazione non è di regola considerato tale (1, 2). È fondamentale invece che il medico si riappropri di questa competenza e funzione e non solo perché gli è imposto dalla legge.

## Aspetti giuridici e medico-legali

Il medico non può intraprendere alcuna attività diagnostica senza aver acquisito il consenso informato della persona interessata (Codice di Deontologia Medica, art. 32; Legge 219/2017, art. 1) (1, 2).

Il consenso di una paziente, oggi più propriamente "persona assistita" come suggerito dal Codice di Deontologia medica (1), alla esecuzione di procedure come la colposcopia richiede la preventiva informazione sulla indicazione che ne richiede l'esecuzione, sul-

la procedura stessa (modalità di svolgimento e possibili rischi e disagi) e sulle possibili alternative, inclusa quella di non sottoporsi alla procedura e le relative conseguenze.

In Italia, il diritto della persona di essere informata dettagliatamente anche riguardo alle procedure diagnostiche, e quindi il dovere del medico di informarla al riguardo, è stato definitivamente sancito dalla legge 219/2017 (2). Prima della legge 219/2017, la comunicazione delle informazioni riguardo alle procedure diagnostiche, solo in alcuni casi regolamentata da specifiche leggi, rientrava comunque nella buona pratica clinica, oltre che essere un obbligo etico-deontologico. La mancata informazione e raccolta del consenso poteva, e può tutt'ora, essere una fonte autonoma di responsabilità. In particolare, l'art. 1, co. 3 della legge 219/2017 stabilisce che "ogni persona ha il diritto di [...] essere informata in modo completo, aggiornato e a lei comprensibile riguardo alla diagnosi, alla prognosi, ai benefici e ai rischi degli accertamenti diagnostici e dei trattamenti sanitari indicati, nonché riguardo alle possibili alternative e alle conseguenze dell'eventuale rifiuto del trattamento sanitario e dell'accertamento diagnostico o della rinuncia ai medesimi" (2). La legge 219/17 stabilisce altresì che la persona possa "rifiutare in tutto o in parte di ricevere le informazioni ovvero indicare i familiari o una persona di sua fiducia incaricati di riceverle e di esprimere il consenso in sua vece"(2). In tali casi, sia il rifiuto/rinuncia alle informazioni sia l'eventuale indicazione di un incaricato devono essere registrati nella cartella clinica e nel fascicolo sanitario elettronico.

Nel caso la persona assistita sia legalmente interdetta, il consenso informato è espresso (o rifiutato) dal tutore (sentita, ove possibile, la persona interdetta), mentre la persona dichiarata inabilitata presta autonomamente il consenso informato. Si tratta comunque di situazioni fortunatamente sempre meno frequenti da quando è stata introdotta la figura dell'amministratore di sostegno (Legge 6/2004) (3). Se la persona assistita ha un amministratore di sostegno la cui nomina preveda l'assistenza necessaria o la rappresentanza esclusiva in ambito sanitario, il consenso informato è espresso o rifiutato anche o solo dall'amministratore di sostegno, tenendo sempre però conto della volontà della persona. In ogni caso, il medico e gli altri componenti dell'équipe devono informare la persona assistita "in modo consono alle sue capacità" per metterla "nelle condizioni di esprimere la sua volontà" (Legge 219/2017, art. 3, co. 1) (2). Dal punto di vista pratico, ricordiamo come in caso di presenza di un tutore o di un amministratore di sostegno incaricato di assistere la donna anche per quanto riguarda gli aspetti sanitari, di solito la paziente è accompagnata dal tutore o dall'amministratore di sostegno, i quali sono tenuti ad esibire il decreto del Giudice che ne attesta le funzioni.

Riguardo alle modalità di informazione, va rilevato come non sia necessario coinvolgere le assistite in dettagli tecnici particolareggiati, ma si deve fornire la conoscenza essenziale per permettere loro di decidere se effettuare/non effettuare (oppure sottoporsi/non sottoporsi a) l'indagine e l'eventuale trattamento proposto. Come anticipato, l'obbligo del medico non si può ridurre alla raccolta della firma della paziente su un modulo, per quanto analitico e comprensibile. L'art. 32 del Codice di Deontologia Medica prescrive in merito come "il consenso, espresso in forma scritta nei casi previsti dalla legge e nei casi in cui per la particolarità delle prestazioni diagnostiche e/o terapeutiche o per le possibili conseguenze delle stesse sulla integrità fisica si renda opportuna una manifestazione inequivoca della volontà della persona, è integrativo e non sostitutivo del processo informativo" (1).

## Modelli di Consenso Informato e Informativa

Una recente pubblicazione ha efficacemente sintetizzato il “cosa fare e cosa non fare nella pratica quotidiana” in tema di consenso, sottolineando l'importanza delle tempistiche e della corretta documentazione che deve accompagnare la persona assistita, delle procedure di informazione e consenso e il rischio “di predisporre una modulistica troppo sintetica o troppo dettagliata, di dialogare con la persona assistita in luogo non riservato o in presenza di estranei, di richiedere il consenso senza dare il tempo per la comprensione, la riflessione o la lettura delle informazioni scritte” (4).

Poiché la presa in carico della donna può avvenire nello stesso centro o in centri diversi, è importante distinguere il momento informativo da quello della raccolta del consenso. Al momento in cui viene posta l'indicazione all'effettuazione della procedura/intervento, sarà necessario fornire tutte le informazioni. Fornire alla paziente anche un'informativa scritta, contenente dettagli circa la procedura/intervento e le precauzioni da seguire in seguito, può essere di grande utilità. Il giorno della procedura/intervento, il medico dovrà verificare l'avvenuta comprensione da parte della paziente delle informazioni ricevute e quindi raccogliere il consenso informato su apposito modulo. Generalmente, tutte le strutture sanitarie dispongono di specifiche procedure aziendali e modulistica per la raccolta del consenso informato.

A fini esemplificativi, si propongono di seguito due modelli di informativa e consenso riguardo a colposcopia/biopsia mirata e trattamento escissionale cervicale. L'intento è quello di fornire delle indicazioni sugli elementi essenziali che si ritiene che, nel processo informativo, debbano essere condivisi con la paziente e documentati. I modelli a seguito proposti sono da intendere solo come esempi eventualmente da modificare e adattare alle esigenze locali.



## INFORMATIVA E CONSENSO COLPOSCOPIA E PROCEDURE ACCESSORIE

Gentile Signora,

essere informata riguardo ai motivi che richiedono l'esecuzione di questo esame, alle modalità tecniche di esecuzione, alla tipologia delle eventuali procedure accessorie, alle possibili implicazioni, rischi o complicazioni, rappresenta un Suo diritto al fine di aiutarla a scegliere nel migliore modo possibile.

Questo documento non vuole spaventarla o confonderla, e la sua sottoscrizione non è finalizzata a sollevare in alcun modo l'operatore o la struttura sanitaria dall'impegno e dalla responsabilità dell'atto medico.

La sottoscrizione di questo modulo rappresenta l'attestazione di un avvenuto percorso di informazione e della raccolta del suo consenso, al fine di rispettare il Suo diritto di scegliere, in modo consapevole, se sottoporsi o meno alle procedure consigliate.

La preghiamo pertanto di compilarlo e firmarlo solo se sente di aver ricevuto tutte le informazioni necessarie e ha deciso di sottoporsi alla colposcopia e alle procedure accessorie.

Io sottoscritta ..... nata il ..... a ..... dichiaro

- di essermi presentata per eseguire COLPOSCOPIA ED EVENTUALI PROCEDURE ACCESSORIE a seguito di  
.....
- di essere stata informata in maniera comprensibile riguardo ai motivi per cui è indicata questa procedura e alle possibili alternative, inclusa quella di non sottopormi all'esame o di sottopormi solo in parte alla procedura;
- di essere stata informata riguardo alle modalità di esecuzione della colposcopia e dei seguenti procedure / esami accessori (biopsia mirata, courettage del canale cervicale, esame citologico, biopsia conica con ansa diatermica);
- di avere compreso che la biopsia, di regola, comporta minimo fastidio o dolore, mentre può raramente (in meno dell'1% dei casi) comportare complicazioni (sanguinamento durante o dopo la procedura, dolore, infezione);
- di avere informato il medico di eventuali patologie di cui sono affetta, delle terapie in corso e del mio eventuale stato di gravidanza;
- di essere stata informata che, in caso di gravidanza, verrò sottoposta esclusivamente agli accertamenti necessari e che non comportano rischi.

Accetto pertanto e richiedo che venga eseguita la colposcopia e le procedure/esami accessori.

Data .....

Firma della paziente .....

Firma e timbro del medico .....

## INFORMAZIONI SULLA ESCISSIONE CON ANSA DIATERMICA

### INFORMAZIONI GENERALI

*Il medico ginecologo, sulla base di tutti i dati raccolti nel percorso dello screening, ha consigliato che il trattamento più adatto alla sua condizione è la escissione con ansa diatermica.*

Questo documento Le fornisce alcune informazioni essenziali per comprendere il tipo di intervento a cui verrà sottoposta.

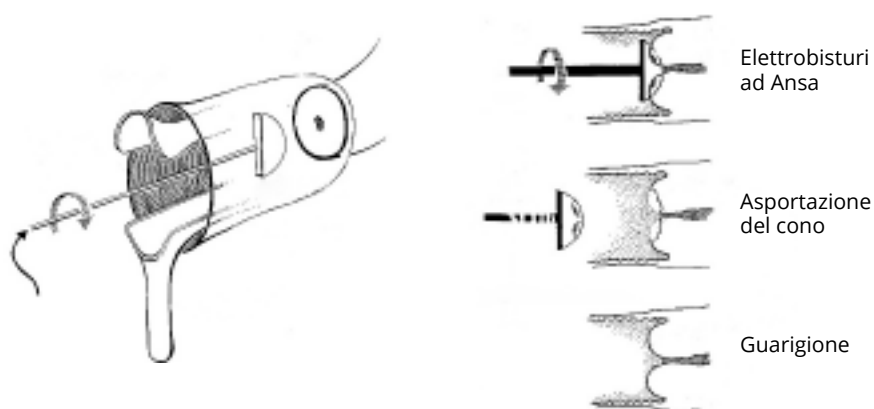
L'intervento viene effettuato con uno strumento costituito da un elettrodo a forma di ansa (ansa diatermica) disponibile in varie forme e dimensioni che permette di trattare e tagliare con precisione i tessuti alterati. Questa metodica riduce al minimo i danni nel tessuto sano, con una rapida guarigione e permette la diagnosi istologica sul pezzo asportato.

Non occorre una particolare preparazione all'intervento, tranne la rimozione di monili, e possibilmente piercing e smalto.

È possibile fare colazione prima dell'intervento.

### IN COSA CONSISTE L'INTERVENTO

- La posizione è la stessa della colposcopia
- Viene inserito lo speculum in modo da poter consentire la visualizzazione completa dell'area da trattare. Lo speculum può procurare fastidio
- Viene ripetuta la colposcopia per confermare l'esatta sede e dimensioni dell'area da trattare
- Viene eseguita l'anestesia locale sotto guida colposcopica, che può creare fastidio o dolore temporanei con rapida scomparsa
- Avvertirà due tipi di rumori durante l'intervento: l'aspiratore, il "bip" dell'elettrobisturi attivato
- L'elettrobisturi ad ansa viene appoggiato sulla cervice per rimuovere l'area anormale individuata, senza provocare particolare dolore
- Durante l'intervento è importante che rimanga il più rilassata possibile e ferma, per facilitare l'intervento all'operatore e minimizzare possibili disturbi indesiderati
- Dopo il rapido passaggio dell'elettrobisturi ad ansa, eventuali aree sanguinanti vengono prontamente coagulate
- La durata media di questo intervento è di circa 15 minuti
- Dopo un breve periodo di osservazione, potrà tornare al suo domicilio. Solo raramente possono intervenire complicanze che richiedono un maggior tempo di osservazione



#### POSSIBILI RISCHI E COMPLICANZE

I possibili problemi dovuti a questo trattamento sono rari e comprendono:

- il sanguinamento durante l'intervento e nei giorni successivi, la stenosi (ristrettezza o chiusura) del canale cervicale, reazioni avverse agli anestetici locali per cui possono insorgere ipotensione (pressione bassa), pallore, sudorazione, nausea, svenimento oppure tremore, palpitazioni, sensazione di agitazione psichica e fisica e aumento della frequenza della respirazione
- in casi eccezionali, sono state segnalate reazioni allergiche con orticaria, broncospasmo (restringimento dei bronchi con difficoltà di respirazione), shock anafilattico in assenza di precedenti reazioni o lesioni chirurgiche o da danno termico (da calore) agli organi vicini (vescica e intestino)
- bisogna anche considerare che non sempre l'intervento è risolutivo in quanto le anomalie sulla cervice possono non essere eliminate tutte o possono formarsi di nuovo. Per questo sono necessari controlli e potrebbero essere indicati trattamenti successivi
- allo stato attuale delle conoscenze non si sa se il trattamento può creare problemi di fertilità futura e per il decorso delle successive gravidanze; è stato segnalato in letteratura un modesto aumentato rischio di aborto e di parto pre-termine in misura direttamente proporzionale alla grandezza del cono asportato

#### ISTRUZIONI POST-OPERATORIE

- Il giorno dell'intervento è consigliabile astenersi da sforzi o attività fisica intensa (riposo moderato)
- Nelle ore e nei giorni immediatamente successivi all'intervento sono possibili e frequenti perdite ematiche e siero ematiche, che solo raramente sono di entità tale da richiedere un consulto medico
- Astenersi dai rapporti sessuali, dalle lavande e dall'uso di tamponi interni fino al termine della prossima mestruazione

- Dopo una o due settimane circa dall'intervento avverrà il distacco dell'escara (la piccola crosticina di riparazione che si forma sul collo dell'utero) e questo potrà causare una moderata perdita ematica che si risolve spontaneamente; frequentemente tale evento coincide con la mestruazione, e non viene neanche notato dalla paziente
- Alla consegna del referto dell'esame istologico le verrà illustrata la diagnosi definitiva e una proposta per i successivi controlli
- Per problemi o necessità urgenti contattare il centro in cui ha effettuato l'intervento

## CONSENSO INFORMATO ESCISSIONE CERVICALE CON ANSA DIATERMICA

La sottoscrizione di questo documento rappresenta l'attestazione di un avvenuto percorso di informazione, effettuato al fine di rispettare il Suo diritto di scegliere nel migliore modo possibile se sottoporsi o meno alle procedure consigliate.

Questo documento non vuole spaventarla o confonderla, e la sua sottoscrizione non è finalizzata a sollevare in alcun modo l'operatore o la struttura sanitaria dall'impegno e dalla responsabilità dell'atto medico.

La sottoscrizione di questo modulo rappresenta l'attestazione di un avvenuto percorso di informazione e della raccolta del suo consenso, al fine di rispettare il Suo diritto di scegliere, in modo consapevole, se sottoporsi o meno alle procedure consigliate. La preghiamo pertanto di compilarlo e firmarlo solo se sente di aver ricevuto tutte le informazioni necessarie e ha deciso di sottoporsi all'intervento.

Io sottoscritta ..... nata il ..... a .....  
dichiaro:

- di aver compreso di essere affetta da .....
- di aver compreso la necessità di sottopormi ad un intervento di *escissione cervicale mediante ansa diatermica in anestesia locale*
- di essere stata informata delle possibili alternative, inclusa quella di non sottopormi alla procedura e delle relative conseguenze
- di essere stata informata riguardo alle modalità di esecuzione dell'intervento di escissione con ansa diatermica su guida colposcopica e dell'anestesia locale, e di eventuali altri esami accessori citologici o istologici, che potrebbero rendersi necessari
- di avere compreso che l'intervento è di solito ben tollerato e può raramente comportare complicazioni (sanguinamento durante o nei giorni successivi alla procedura; infezione; restringimento cicatriziale del collo dell'utero). Raramente si possono verificare reazioni avverse a farmaci anestetici locali lievi o importanti
- di aver compreso che l'intervento non sembra interferire in modo significativo con la fertilità futura e il decorso di una gravidanza successiva, sebbene sia stato messo in relazione ad un aumentato rischio di parto pretermine correlato comunque ad interventi che necessitano dell'asportazione di importanti quantità di tessuto cervicale
- di avere informato il medico di eventuali patologie di cui sono affetta, delle terapie in corso e del mio eventuale stato di gravidanza
- di essere stata informata che, in corso di gravidanza, questa procedura viene eseguita solo se ritenuta indispensabile, per dirimere il dubbio di un tumore invasivo e quindi il rischio di complicazioni ostetriche (aborto del secondo trimestre, parto pretermine) ritenuto inferiore rispetto al beneficio derivabile dalla anticipazione diagnostica

Accetto pertanto e richiedo che venga eseguita l'escissione cervicale con ansa diatermica in anestesia locale ed eventuali procedure/esami accessori.

Data .....

Firma della paziente ..... Firma e timbro del medico .....

Dichiaro di avere compreso le spiegazioni che mi sono state fornite ed accetto di sottopormi all'intervento proposto.

Data .....

Firma della paziente ..... Firma e timbro del medico .....

## Key Messages

- La comunicazione delle informazioni e la raccolta del consenso informato sono una parte fondamentale dell'attività medica rivolta ad una persona che deve essere sottoposta a procedure diagnostiche terapeutiche
- La comunicazione e la raccolta del consenso informato hanno importanti risvolti medico legali
- A maggior ragione, sono importanti nell'ambito dello screening, dove la donna viene invitata ad un percorso di prevenzione, che inizia con un test e può, nel caso di positività di questo, proseguire con procedure invasive quali la colposcopia con biopsia ed eventualmente la conizzazione con ansa
- Bisogna che ogni operatore spieghi e svolga con attenzione l'informativa su tutti gli atti che vanno espletati verso la persona

## Bibliografia

1. Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri. Codice di Deontologia Medica. <https://portale.fnomceo.it/wp-content/uploads/2020/04/CODICE-DEONTOLOGIA-MEDICA-2014-e-aggiornamenti.pdf>
2. LEGGE 22 dicembre 2017, n. 219. Norme in materia di consenso informato e di disposizioni anticipate di trattamento
3. LEGGE 9 gennaio 2004, n. 6. Introduzione nel libro primo, titolo XII, del codice civile del capo I, relativo all'istituzione dell'amministrazione di sostegno e modifica degli articoli 388, 414, 417, 418, 424, 426, 427 e 429 del codice civile in materia di interdizioni e di inabilitazione, nonché relative norme di attuazione, di coordinamento e finali
4. Campogrande M. Il consenso informato. In *Aspetti medico legali in Ginecologia e Ostetricia*. A cura di Stigliano C e Morgera R, AOGOI
5. Kyrgiou M, Athanasiou A, Paraskevaïdi M, et al. Adverse obstetric outcomes after local treatment for cervical preinvasive and early invasive disease according to cone depth: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016;28:i3633
6. Documento GISCI "Manuale del II livello" (2010)
7. Società Italiana di colposcopia e patologia cervico vaginale "Raccomandazioni SICPCV 2019" (2019)
8. Ciavattini A, Clemente N, Cattani P, et al. Cervical Excision Procedure: A Trend Of Decreasing Length of Excision Observed in a Multicenter Survey. *JLGTD* 2017;21:279-283
9. Protocollo diagnostico terapeutico dello screening per la prevenzione dei tumori del collo dell'utero della regione Emilia-Romagna, edizione V, 2014, in: [salute.regione.emilia-romagna.it/screening/tumori-femminili/documentazione/report-linee-guida-manuali-operativi](http://salute.regione.emilia-romagna.it/screening/tumori-femminili/documentazione/report-linee-guida-manuali-operativi)

# Gestione della LSIL istologica cervicale (CIN1)

*Jacopo Di Giuseppe, Rita Buoso e Gianpiero Fantin*

## Classificazione e storia naturale

La LSIL (CIN1) non è una lesione pre-cancerosa in senso stretto.

Secondo la terminologia LAST (Lower Anogenital Squamous Terminology) dell'American College of Pathology (1), che descrive i reperti istologici cervicali utilizzando la stessa terminologia dei reperti citologici, la neoplasia intraepiteliale cervicale di grado lieve (CIN1) viene attualmente definita come LSIL cervicale. Il termine CIN1 viene ancora utilizzato in parallelo poiché è presente nelle principali raccomandazioni internazionali (Linee Guida europee ed americane) (2, 3). La terminologia del progetto LAST è stata supportata anche dalla revisione della classificazione dell'Organizzazione Mondiale della sanità del 2014 (WHO 2014) (4).

La classificazione WHO definisce LSIL (CIN1) come l'espressione clinica e morfologica dell'infezione in replicazione attiva da HPV, senza un rischio significativo di sviluppare una neoplasia invasiva. La LSIL (CIN1) interessa l'epitelio squamoso che presenta lievi atipie citologiche nel suo terzo basale. L'effetto citopatico del virus è spesso presente. L'HPV in replicazione attiva, infatti, produce delle caratteristiche modificazioni cellulari (dilatazione nucleare, multinucleazione, ipercromasia, aloni perinucleari chiari), che, in media, si verificano da due a otto mesi dopo la prima infezione della donna. A differenza delle lesioni di alto grado, la LSIL (CIN1) può essere causata anche da sottotipi di papillomavirus umano (HPV) a basso rischio oncogeno. In circa l'80% dei casi è determinata da infezione da HPV16 o 18 (4). La diagnosi di LSIL (CIN1) è solamente istologica. In caso di discordanza tra istopatologia e citologia di invio, può risultare utile una revisione di entrambi i preparati, per confermare le diagnosi.

Secondo dati presenti in letteratura, nella maggior parte dei casi (70-80%) va incontro a regressione spontanea (5-8). Un recente studio retrospettivo italiano su 434 donne con diagnosi istologica di CIN1 ha mostrato, a 24 mesi dalla diagnosi, un tasso di regressione, persistenza e progressione, rispettivamente del 81.6%, 15.4% e 3% dei casi (9). A 5 anni dalla prima diagnosi, il 91.2% delle pazienti aveva avuto una regressione completa della lesione, con una persistenza nel 1.4% dei casi ed una progressione nel 4.4% dei casi non trattati a 24 mesi dalla diagnosi.

## Gestione

La LSIL istologica (CIN1), che non può essere considerata una lesione preneoplastica in senso stretto, dovrebbe essere gestita in forma conservativa, raramente necessita di trattamento e ad oggi viene sottoposta a follow-up come fosse un esito negativo

che segue un test di screening positivo.

Nella gestione delle lesioni LSIL (CIN1), il colposcopista deve tenere in considerazione alcuni elementi che sono legati a tale diagnosi istologica (10):

- è riportata una bassa riproducibilità della diagnosi colposcopica (11)
- è frequente una negatività all'istologia dopo escissione cervicale che comporta un overtreatment
- esiste la possibilità, seppur bassa, di un up-grading della lesione all'esame istologico del pezzo eventualmente esciso, riflettendo il rischio di sottostima diagnostica in colposcopia
- è possibile la persistenza della lesione anche dopo più di due anni dalla prima diagnosi, riproponendo il dubbio sul trattamento
- l'invio in colposcopia a seguito di positività del test HPV e della citologia di triage rende la diagnosi di CIN1 più significativa rispetto a quella dello screening citologico, poiché è sicuramente presente una positività per i ceppi virali ad alto rischio (12)

Pertanto l'atteggiamento conservativo è raccomandato soprattutto in caso di colposcopia con GSC visibile, specialmente in pazienti desiderose di prole, in accordo con le raccomandazioni delle linee guide europee della EFC (European Federation For Colposcopy) del 2008 (2). In tal caso il follow-up delle donne con lesione CIN1 sarà identico a quello delle donne con Pap test anormale e colposcopia negativa, differenziato in base alla citologia di invio.

Attualmente il follow-up viene effettuato in accordo con i protocolli regionali di screening, che in generale riflettono la necessità di controlli poco intensivi. Le Linee Guida ISS-CNEC, che definiranno un unico protocollo nazionale per la gestione delle donne con diagnosi istologica di LSIL (CIN1) sono in corso di stesura.

## Trattamento

Il trattamento della LSIL (CIN1) può essere preso in considerazione soprattutto a scopo diagnostico in caso di persistenza di LSIL (CIN1) a 2 anni di follow-up dalla prima diagnosi, in caso di colposcopia con GSC non visibile e in caso di citologia di invio di alto grado (ASC-H/HSIL) (2). Il trattamento deve essere preferibilmente escissionale. Un trattamento ablativo/distruttivo può essere preso in considerazione nelle pazienti con persistenza di una lesione a 2 anni dalla diagnosi che abbiano piccole lesioni osservabili completamente sull'esocervice, GSC interamente visibile, non evidenza di malattia ghiandolare o invasiva dopo adeguata biopsia rappresentativa della lesione (e diagnostica per LSIL) e in assenza di discrepanza cito-istologica (2). I trattamenti distruttivi devono essere mandatoriamente eseguiti a guida colposcopica, con una profondità di trattamento di 4-7 mm.

Non sono trattamenti accettabili né l'isterectomia (a meno di altre indicazioni chirurgiche) né i trattamenti distruttivi in pazienti con GSC non completamente visibile (2).



## Follow-up dopo trattamento per LSIL (CIN1)

Nel caso sia stato eseguito il trattamento della LSIL (CIN1), e si sia avuta conferma istologica di LSIL (CIN1) all'escissione cervicale, è consigliabile un controllo con HR-HPV test e/o citologia cervicale dopo almeno 12 mesi e un ritorno al I livello in caso di negatività.

Non si esclude un ulteriore controllo in colposcopia a scopo prudenziale, per motivi clinici e non di prevenzione oncologica, sempre tenendo conto delle esigenze clinico-organizzative del secondo livello.

In caso di riscontro istologico di lesioni HSIL (CIN2-3) al trattamento escissionale effettuato dopo iniziale diagnosi bioptica di LSIL (CIN1), il follow-up è identico a quello per lesioni HSIL (CIN2-3).

### Key Messages

- Le lesioni LSIL (CIN1) non possono essere considerate lesioni preneoplastiche in senso stretto, ma sono molto spesso assimilabili all'infezione transitoria da HPV
- In caso di colposcopia con GSC visibile, in pazienti desiderose di prole, il follow-up senza trattamento è raccomandato
- In caso di LSIL (CIN1) persistente a 2 anni di follow-up, colposcopia con GSC non visibile, lesione non completamente visibile o citologia di invio di alto grado (ASC-H/HSIL) il trattamento escissionale è da preferire
- Il trattamento della LSIL (CIN1) ha per lo più valore diagnostico

## Bibliografia

1. Darragh T, Colgan T, Thomas Cox J, et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Int J Gynecol Pathol* 2013;32:76-115
2. Jordan J, Martin-Hirsch P, Arbyn M, et al. European guidelines for clinical management of abnormal cervical cytology, part 2. *Cytopathology* 2009;20:5-16
3. Saslow D, Solomon D, Lawson H, et al. American Cancer Society; American Society for Colposcopy and Cervical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *Am J Clin Pathol* 2012;137:516-542
4. Precancerous Lesions of the Cervix, Vulva and Vagina According to the 2014 WHO Classification of Tumors of the Female Genital Tract. Disponibile online: [https://www.ag-cpc.de/wp-content/uploads/2018/07/Reich-WHO\\_Cervix\\_Vulva\\_Vagina\\_engl.pdf](https://www.ag-cpc.de/wp-content/uploads/2018/07/Reich-WHO_Cervix_Vulva_Vagina_engl.pdf)
5. Bansal N, Wright J, Cohen C, et al. Natural history of established low grade cervical intraepithelial (CIN1) lesions. *Anticancer Res* 2008;28:1763-1766
6. Castle P, Gage J, Wheeler C, et al. The clinical meaning of a cervical intraepithelial neoplasia grade 1 biopsy. *Obstet Gynecol* 2011;118:1222-1229
7. Elit L, Levine M, Julian J, et al. Expectant management versus immediate treatment for low-grade cervical intraepithelial neoplasia: a randomized trial in Canada and Brazil. *Cancer* 2011;117:1438-1445
8. Katki H, Gage J, Schiffman M, et al. Follow-up testing after colposcopy: five-year risk of CIN2+ after a colposcopic diagnosis of CIN1 or less. *J Low Genit Tract Dis* 2013;17:S69-77
9. Ciavattini A, Serri M, Di Giuseppe J, et al. Long-term observational approach in women with histological diagnosis of cervical low-grade squamous intraepithelial lesion: an Italian multicentric retrospective cohort study. *BMJ Open* 2019;9:e024920
10. Stoler M, Schiffman M. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations. *JAMA* 2001;285:1500-1505
11. Schmeink C, Massuger L, Lenselink C, et al. Prospective follow-up of 2,065 young unscreened women to study human papillomavirus incidence and clearance. *Int J Cancer* 2013;133:172-181
12. Mittal S, Basu P, Muwonge R, et al. Risk of high-grade precancerous lesions and invasive cancers in high-risk HPV-positive women with normal cervix or CIN1 at baseline-A population-based cohort study. *Int J Cancer* 2017;140:1850-1859

# Gestione HSIL istologica cervicale (CIN2-3)

Maggiorino Barbero

## Introduzione

Il trattamento delle lesioni precancerose della portio ha ridotto in modo significativo sia l'incidenza che la mortalità per carcinoma cervicale (1).

L'introduzione della classificazione SIL anche per quanto riguarda la portio (WHO 2014) ha associato CIN2 e 3 in un'unica entità (HSIL) presupponendo un comune comportamento biologico.

Una recente metanalisi della letteratura sulla storia naturale del CIN2 ha dimostrato la bassa frequenza di progressione verso la forma invasiva (0,5%) rispetto ai dati storici di Ostor AG et al (Int J Gynecol Pathol 1993) che riportavano un 5% circa, e una percentuale di regressione spontanea del 50% in media fino al 60% nelle donne giovani (< di 30 anni) nell'arco di 24 mesi (2).

Queste osservazioni evidenziano gli aspetti ancora discutibili sul considerare CIN2 e CIN3 una stessa condizione (HSIL), il che potrebbe portare ad un over-treatment in alcuni casi.

Pertanto quanto verrà riferito sulla gestione della HSIL (CIN2+) dovrà tener conto di queste evidenze e considerare la possibilità di follow-up (senza trattamento) in casi particolari.

## Gestione del trattamento dell'HSIL istologico

Il primo obiettivo di una corretta gestione della paziente affetta da HSIL è l'interruzione del processo displastico che può portare alla progressione verso il carcinoma invasivo e l'identificazione di lesioni inizialmente invasive non evidenziate dalla biopsia eseguita nel percorso diagnostico (3).

### ***Wait and see***

Pertanto, l'osservazione (*wait and see*) va limitata a casi particolari come la condizione gravidica una volta che è stata esclusa l'invasione e nelle giovani donne, specialmente se abbiamo la codifica istologica di CIN2.

### ***Trattamento escissionale***

Il trattamento della HSIL (CIN2-3) è preferibilmente escissionale e va eseguito rigorosamente sotto controllo colposcopico per riconoscere la presenza di un eventuale carcinoma invasivo occulto o microinvasivo (4, 5, 6).

Le principali tecniche escissionali sono:

- ansa a radiofrequenza
- conizzazione laser
- conizzazione a lama fredda

In prima istanza, in tutti i casi di lesioni squamose intraepiteliali cervicali, l'isterectomia non è un trattamento accettabile (6, 7).

In caso di trattamento escissionale il campione dovrebbe essere asportato in unico pezzo, in cui risulti possibile distinguere un margine esocervicale e uno endocervicale. In caso di asportazione della lesione in più pezzi (*frammenti multipli*) questi dovrebbero essere opportunamente marcati al fine di permettere una adeguata ricostruzione spaziale della lesione da parte del patologo. La rimozione in frammenti multipli può condizionare negativamente l'ottimale stadiazione anatomopatologica di lesioni invasive occulte.

Il trattamento in frammenti multipli va distinto dall'esecuzione di un'escissione con approfondimento, perfettamente leggibile dal patologo, ed ottenuta facendo una prima escissione con ansa seguita immediatamente da una seconda escissione con ansa più piccola. In questo caso il patologo si trova ad allestire due pezzi operatori interi con un canale cervicale ben distinguibile (9).

#### **Trattamento distruttivo**

Solo in casi selezionati e per piccole lesioni osservabili completamente sull'esocervice, GSC interamente visibile, non evidenza di malattia ghiandolare, o invasiva, e assenza di discrepanza cito-istologica, è possibile adottare un trattamento distruttivo dopo adeguata biopsia rappresentativa della lesione (8).

I trattamenti distruttivi sono rappresentati da:

- vaporizzazione a radiofrequenza
- vaporizzazione laser
- crioterapia

In generale indipendentemente dalla tecnica scelta e dal tipo di intervento, dovrebbe essere limitata la trasmissione di calore (in caso di trattamenti elettrochirurgici o laser) alla cervice residua e l'apposizione di punti alla Sturmdorf. Questa accortezza permette un'ottimale visualizzazione della GSC post trattamento e la diminuzione del rischio di stenosi.

Il trattamento della HSIL (CIN2-3) deve essere il più possibile conservativo e adeguato all'estensione della lesione, per consentire un adeguato follow-up e preservare la fertilità della paziente. Secondo le ultime evidenze la soglia di criticità sembra essere posta tra 10 e 12 mm di lunghezza del cono (10).

#### **Positività dei margini di escissione dopo trattamento**

In caso di positività dei margini di escissione chirurgica, in assenza di patologia ghiandolare, è indicato il follow-up secondo i percorsi consigliati nelle pazienti trattate per HSIL (CIN2-3) e non l'immediato ritrattamento (11).

L'isterectomia non è un'opzione contemplata, tranne nei rari casi in cui non sia possibile la ripetizione di una escissione diagnostica, ovvero in casi estremamente selezionati e con accurata ispezione delle pareti vaginali per escludere altre cause di positività citologica (12).

## Follow-up post trattamento

Attualmente ogni programma di screening ha in uso protocolli concordati a livello locale/regionale per il follow-up post trattamento. Al fine di uniformare la gestione con protocolli condivisi a livello nazionale, è in corso la stesura di Linee Guida in accordo con le direttive ministeriali che verranno rese pubbliche sul sito ufficiale dell'Istituto Superiore di Sanità al termine della procedura di validazione.

## Key Messages

- Il primo obiettivo di una corretta gestione della paziente affetta da HSIL è l'interruzione del processo displastico che può portare alla progressione verso il carcinoma invasivo e l'identificazione di lesioni inizialmente invasive non evidenziate dalla biopsia eseguita nel percorso diagnostico
- Evidenze scientifiche recenti mettono in luce aspetti discutibili nel considerare CIN2 e CIN3 una stessa condizione (HSIL), con rischio di over-treatment in alcuni casi
- Il trattamento della HSIL è preferenzialmente escissionale e deve essere eseguito da mani esperte per minimizzare gli effetti collaterali. Solo in casi selezionati, è possibile adottare un trattamento distruttivo
- Al fine di uniformare la gestione con protocolli condivisi a livello nazionale, è in corso la stesura di Linee Guida in accordo con le direttive ministeriali che verranno rese pubbliche sul sito ufficiale dell'Istituto Superiore di Sanità al termine della procedura di validazione

## Bibliografia

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11. 2013, Lyon
2. Tainio K, Athanasiou A, Tikkinen K, et al. Clinical Course of Untreated Cervical Epithelial Grade 2 under active surveillance: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2018;360:k499
3. Basu P, Taghavi K, Hu S. Management of cervical premalignant lesions. *Current Problem in Cancer* 2018;42:129-136
4. Santesso N, Mustafa R, Schunemann H, et al. WHO for treatment of CIN2-3 and screen and treat strategies to prevent cervical cancer. *Int J Gynecol Oncol* 2016;132:252-258
5. Sopracordevole F, Angelini N, Gardonio V, et al. Trattamento della neoplasia intraepiteliale cervicale. *La Colposcopia in Italia* 2006;3:16-23
6. Katki A, Schiffman M, Castle P, et al. Five-Year Risk of Recurrence After Treatment of CIN2, CIN3, or AIS: Performance of HPV and Pap Cotesting in Posttreatment Management. *J Low Genit Tract Dis* 2013;17(5 Suppl 1):S78-84
7. Perkins R, Guido R, Castle P, et al. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *J Low Genit Tract Dis* 2020;24:102-131
8. NHS Cervical Screening Programme Colposcopy and Programme Management. NHSCSP Publication number 20. Third Edition, 2016
9. Garutti P, Bondi A, Boselli F, et al. Protocollo diagnostico terapeutico dello screening per la prevenzione dei tumori del collo dell'utero nella regione Emilia-Romagna. V edizione, 2014
10. Kyrgiou M, Athanasiou A, Kalliala I. Obstetrics Outcomes After Conservative Treatment for Cervical Intraepithelial lesions and early invasive disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 11:CD012847
11. Schockaert S, Poppe W, Arbyn M, et al. Incidence of vaginal intraepithelial neoplasia after hysterectomy for cervical intraepithelial neoplasia: a retrospective study. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:113.e1-113.e5
12. Massad L, Einstein M, Huh W, et al. 2012 ASCCP Consensus Guidelines Conference. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis* 2013;17(5 Suppl 1):S1-S27

# Gestione dell'AIS istologico

*Giovanni Maina, Jacopo Di Giuseppe, Daniela Anna Iacobone ed Eleonora Petra Preti*

## Introduzione

Lo screening cervicale può predire la presenza di lesioni cervicali ghiandolari, quali l'adenocarcinoma in situ (AIS) e l'adenocarcinoma invasivo (1).

Allo stesso modo, le lesioni ghiandolari che possono originare dall'epitelio cilindrico cervicale o endometriale possono anche essere un reperto inatteso in biopsie e soprattutto in pezzi istologici di escissioni chirurgiche e/o conizzazioni eseguite per lesioni cervicali squamose intraepiteliali, o microinvasive, o più raramente in pezzi istologici di isterectomie eseguite per patologia benigna.

I dati epidemiologici dei paesi occidentali evidenziano un incremento di diagnosi di adenocarcinoma cervicale, sia assoluto sia relativo, nei confronti del carcinoma cervicale squamoso, ed il rapporto AIS/HSIL istologica è pari a 1:17 (2). L'età media alla diagnosi di AIS varia da 32 a 40 anni (3, 4). Fino a quasi il 68% dei casi si riscontra nelle donne con meno di 35 anni (3).

## Percorso diagnostico dell'adenocarcinoma in situ (AIS/HG CGIN)

La correlazione tra citologia anormale di tipo ghiandolare (AGC/AIS) e istologia è variabile, includendo CIN di alto grado, AIS, adenocarcinoma cervicale, cancro endometriale. Ogni campione citologico ghiandolare anormale dovrebbe essere classificato secondo la nuova terminologia Bethesda 2014.

L'HR-HPV test nelle pazienti con citologia suggestiva per AIS non modifica il percorso diagnostico, ma potrebbe essere utile nella discriminazione tra la patologia endometriale non HPV-correlata e quella cervicale.

A seguito di una citologia ghiandolare anormale la colposcopia è essenziale, anche per escludere la presenza di una neoplasia invasiva cervicale (3-5). In queste pazienti è raccomandato un accurato esame dell'endocervice con sampling endocervicale (3). L'esecuzione del campionamento endocervicale è finalizzata al miglioramento dell'accuratezza diagnostica dell'esame colposcopico (6, 7).

La colposcopia è infatti un esame limitato dal punto di vista diagnostico per le lesioni endocervicali pre-invasive ed invasive, con una sensibilità che varia dal 30-70%, che si traduce in un discreto numero di falsi negativi (colposcopia negativa pur in presenza di lesioni di alto grado preinvasive). Il curettage endocervicale ha un valore predittivo positivo per le lesioni microinvasive (squamose e ghiandolari) che varia a seconda del tipo di zona di trasformazione (TZ) (2.4% nelle TZ tipo 1-2 e 22.2% nella TZ tipo 3) (8). La maggior parte delle lesioni di tipo endocervicale deriva da cellule ghiandolari di riserva della giunzione squamo-colonnare, infettate da HR-HPV, e tende ad estendersi prossimalmente all'interno del canale endocervicale. Tra il 10% e il 15% delle pazienti possono avere lesioni "a salto" (malattia multifocale) con foci di AIS separati anche di 2 mm da mucosa normale (3).

La diagnosi di AIS/HG CGIN è esclusivamente istologica, ma la presenza di una neoplasia invasiva non può essere esclusa sulla base del solo referto bioptico: la biopsia mirata (punch-biopsy) ha infatti una bassa sensibilità per la diagnosi di lesioni ghiandolari e permette la sola diagnosi di "sospetto AIS".

Dobbiamo poi ricordare che in letteratura molti dei casi di AIS vengono identificati accidentalmente durante una conizzazione eseguita per lesioni intraepiteliali di alto grado (fino ad un 50% dei casi) (9).

I principali tipi istologici di AIS/HG CGIN sono: endocervicale (usual type), mucinoso, intestinale, tubarico, villo-ghiandolare e SMILE (stratified mucin-producing intraepithelial lesion). Questi sottotipi istologici rappresentano oltre il 95% di tutte le lesioni ghiandolari e sono HPV-correlati (con un range del 90-93%). In Europa, i genotipi virali più frequentemente riscontrati sono HPV16, HPV18 e HPV45 (98.3%) (10).

Si ipotizza che l'introduzione dell'HPV test nello screening primario possa determinare un incremento della capacità diagnostica per questi tipi di AIS/HG CGIN rispetto allo screening citologico. L'associazione con la prevenzione primaria, si auspica possa apportare una riduzione complessiva dell'incidenza di tumori cervicali. Un recente lavoro americano mostra infatti un trend di incremento nella diagnosi di AIS/HG CGIN dal 2004 al 2013 (25-39 anni), grazie all'introduzione del HPV test (11).

Nello stesso studio (11) si registra anche una riduzione di incidenza di AIS/HG CGIN dal 2008-2015, grazie all'introduzione della vaccinazione anti-HPV.

Vi sono, inoltre, altre varianti istologiche estremamente rare: gastrico, cellule chiare, mesonefrico, endometrioidi e sieroso. In questo gruppo, la positività per HPV è scarsa o nulla (range che varia dallo 0% del gastrico al 30% dell'endometrioidi) (10). Queste forme spesso sfuggono allo screening primario (sia con citologia che con HPV test) e si diagnosticano in maniera accidentale o in stadi avanzati.

## Percorso terapeutico dell'adenocarcinoma in situ (AIS/HG CGIN)

Le pazienti con diagnosi istologica di AIS/HG CGIN all'esame bioptico, devono essere sottoposte ad escissione cervicale. Il ruolo dell'escissione cervicale è quello di confermare la diagnosi, valutare l'estensione della malattia, escludere la malattia invasiva e verificare l'eventuale presenza di una lesione squamosa coesistente (3).

L'escissione cervicale deve essere modulata in funzione della visibilità della giunzione squamo-colonnare (GSC), dell'estensione della lesione, del curettage endocervicale e dell'età della paziente. L'operatore può scegliere la tecnica escissionale con la quale ha maggior confidenza (ago a radiofrequenza - LEEP - conizzazione laser - conizzazione a lama fredda). Tutte le tecniche utilizzate devono consentire la lettura adeguata dei margini, evitando di creare artefatti termici.

Le donne giovani hanno spesso lesioni più piccole e margini meno frequentemente positivi; sono pertanto candidate a un trattamento più conservativo, al fine di minimizzare il rischio di stenosi o outcome ostetrici sfavorevoli nelle successive gravidanze.

Se la GSC è visibile, è possibile effettuare un'escissione che includa l'intera zona di trasformazione e indicativamente 10 mm di endocervice al di sopra della GSC.

Se la GSC non è visibile, è consigliabile eseguire un'escissione che includa l'intera zona di trasformazione con una profondità compresa tra i 10 mm e i 20-25 mm del canale, in relazione all'età della paziente ed alla storia ostetrica.



Le pazienti con diagnosi bioptica preliminare di AIS/HG CGIN, ma assenza della stessa nel campione di escissione cervicale, devono essere gestite allo stesso modo delle pazienti con AIS post-escissione (3).

#### ***Curettage***

A completamento dell'escissione cervicale può essere suggerita l'esecuzione del curettage endocervicale (ECC) nel canale cervicale residuo (3), specialmente nelle donne che desiderano preservare la fertilità. In caso di positività all'ECC per AIS/HS CGIN, può essere indicato un ulteriore trattamento (3).

#### ***Stato dei margini***

Date le caratteristiche istopatologiche dell'AIS/HG CGIN ed il rischio di lesioni satellite, che lo differenziano dalle neoplasie intraepiteliali squamose, è raccomandato ottenere dei margini esocervicale ed endocervicale del cono indenni da malattia. I margini negativi del cono rappresentano, infatti, un fattore protettivo per la progressione ad adenocarcinoma invasivo (12).

In caso di margini di escissione positivi o ECC positivo, nelle donne giovani desiderose di prole, può essere accettabile un controllo a 3-6 mesi con Pap test, HPV test, ECC e colposcopia in alternativa alla riconizzazione immediata (13).

Nelle donne con due o più escissioni cervicali con margini positivi, è ragionevole eseguire l'isterectomia. Le donne con diagnosi di carcinoma cervicale dopo escissione ripetuta o sui margini di escissione devono essere trattate secondo protocollo oncologico. In caso di margini positivi è necessario procedere ad un ulteriore accertamento diagnostico prima di eseguire isterectomia, al fine di escludere una patologia ghiandola invasiva.

## **Gestione delle pazienti con AIS/HG CGIN dopo escissione cervicale**

L'isterectomia extra-fasciale totale rappresenta il trattamento standard e definitivo per l'AIS/HG CGIN nelle donne che non hanno il desiderio di preservare la fertilità; le ovaie possono essere lasciate in sede.

#### ***Gestione conservativa (preservazione della fertilità)***

Nelle donne che desiderano preservare la fertilità, l'escissione cervicale con margini ed ECC negativi può rappresentare un'opzione terapeutica ragionevole. Tale strategia richiede un accurato counselling e una stretta aderenza al follow-up. Le pazienti devono essere adeguatamente informate che una gestione mediante follow-up post escissionale presenta un rischio di recidiva del 3-5% ed una probabilità di progressione a malattia invasiva di circa l'1% (3).

#### ***Follow-up post trattamento***

Le principali Linee Guida indicano per AIS/HG CGIN un follow-up più intenso e duraturo rispetto alle forme squamose. Attualmente c'è un consenso in diverse Linee Guida sulla raccomandazione all'esecuzione di un primo controllo a sei mesi post trattamento con HPV test e/o cotesting, utilizzando la colposcopia con curettage endocervicale come esame complementare. In caso di citologia e/o un HPV test positivo la colposcopia diventa mandatoria.

Studi osservazionali hanno dimostrato che l'HPV test nel follow-up delle lesioni ghiandolari è significativamente più sensibile (95%) del solo follow-up citologico e rappresenta il fattore di rischio indipendente più importante per la ricorrenza e/o la progressione a malattia invasiva. Inoltre, la combinazione di HPV test e Pap test ha una sensibilità del 90% al primo follow-up e del 100% nel secondo follow-up (14).

Nella linea guida più recente (2020) e completa dell'American Society Cervical Colposcopy and Pathology (ASCCP), il follow-up successivo al primo controllo prevede un co-testing o HPV test per almeno due anni (3 controlli negativi) e successivamente un controllo periodico (suggerito ogni 3 anni) con cotesting e/o HPV test da solo per almeno 25 anni.

È importante ricordare infatti che le lesioni ghiandolari hanno un tasso complessivo di ricorrenza, persistenza e progressione del 4.3% anche dopo 5-6 anni dal follow-up; inoltre il rischio di tumore invasivo dopo trattamento si mantiene doppio fino ad almeno 25 anni ed aumenta nelle donne sopra i 50 anni (15).

Quanto sopra descritto si riferisce preferenzialmente alla gestione delle forme di AIS/HG CGIN endocervicali "usual type".

Le forme di AIS non usuali ed in particolare quelle non HPV-correlate sono estremamente rare e spesso incidentali, e possono essere trattate in maniera conservativa nelle donne giovani desiderose di prole. Esse richiedono un percorso diagnostico, di trattamento e di follow-up dedicato e pertanto si suggerisce l'invio delle pazienti affette a centri di riferimento individuati dai programmi di screening.

## Key Messages

- AIS rappresenta la lesione precancerosa cervicale più difficile da diagnosticare; oltre il 93% delle lesioni AIS sono HPV-correlate e solo alcune rare forme sono scarsamente o per nulla correlate all'infezione da HPV (AIS di tipo gastrico, endometrioidico, sieroso e cellule chiare); l'introduzione della prevenzione primaria e dell'HPV test nello screening permetterà una migliore diagnosi delle lesioni pre-tumorali ed una riduzione dell'incidenza delle forme invasive
- Il trattamento raccomandato nelle donne in età fertile è rappresentato dalla conizzazione cervicale a margini eso-endocervicali indenni; il margine negativo è infatti considerato un fattore protettivo verso la progressione a forme invasive; in caso di margini positivi, è raccomandata la riconizzazione, ma è accettabile eseguire un controllo con Pap test, HPV test, colposcopia ed ECC
- Nelle Linee Guida ASCCP 2020 si suggerisce che nel follow-up venga effettuato un controllo con co-testing (Pap test + HPV test) a sei mesi e successivamente annuale per almeno due anni (necessari 3 controlli negativi) mentre colposcopia e curettage endocervicale rimangono degli esami complementari al co-testing; il follow-up andrebbe mantenuto per almeno 25 anni
- Le forme di AIS non usuali ed in particolare quelle non HPV-correlate sono estremamente rare e spesso incidentali; tali forme possono essere trattate in maniera conservativa nelle donne giovani desiderose di prole, ma richiedono un percorso diagnostico, di trattamento e di follow-up dedicato e pertanto si suggerisce l'invio delle pazienti affette a centri di riferimento

## Bibliografia

1. NHSCSP-Colposcopy and Programme Management Guidelines for the NHS Cervical Screening Programme. Luesley D, Lesson S eds. NHS Publication N°20, 2004
2. Ronco G, Giubilato P, Carozzi F, et al. Italian cervical cancer screening survey group. Extension of organized cervical cancer screening programmes in Italy and their process indicators, 2011-2012 activity. *Epidemiol Prev* 2015;39:61-76
3. Ciavattini A, Giannella L, Delli Carpini G, et al. Italian Society of Colposcopy and Cervico-Vaginal Pathology (SICPCV). Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: Clinical practice guidelines from the Italian society of colposcopy and cervical pathology (SICPCV). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2019;240:273-277
4. Pirog E. Cervical Adenocarcinoma: Diagnosis of Human Papillomavirus-Positive and Human Papillomavirus-Negative Tumors. *Arch Pathol Lab Med* 2017;14:1653-1667
5. Akladios C, Lecointre L, Baulon E, et al. Reliability of Endocervical Curettage in the Diagnosis of High-grade Cervical Neoplasia and Cervical Cancer in Selected Patients. *Anticancer Res* 2015;35:4183-4189
6. Pretorius R, Zhang W, Belinson J, et al. Colposcopically directed biopsy, random cervical biopsy, and endocervical curettage in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia II or worse. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:430-434
7. Nakamura Y, Matsumoto K, Satoh T, et al. Optimizing biopsy procedures during colposcopy for women with abnormal cervical cancer screening results: a multi-center prospective study. *Int J Clin Oncol* 2015;20:579-585
8. Helmerhorst T. Clinical significance of endocervical curettage as part of colposcopic evaluation. A review. *Int J Gynecol Cancer* 1992;2:256-262
9. Sopracordevole F, Clemente N, Alessandrini L, et al. Detection of occult endocervical glandular dysplasia in cervical conization specimens for squamous lesions. *Pathol Res Pract* 2017;213:210-216
10. Holl K, Nowakowski A, Powell N, et al. Human papillomavirus prevalence and type-distribution in cervical glandular neoplasias: Results from a European multinational epidemiological study. *Int J Cancer* 2015;137:2858-2868
11. Cleveland A, Gargano J, Park I, et al. HPV-IMPACT Working Group. Cervical adenocarcinoma in situ: Human papillomavirus types and incidence trends in five states, 2008-2015. *Int J Cancer* 2020;146:810-818
12. Costa S, Venturoli S, Negri G, et al. Factors predicting the outcome of conservatively treated adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: an analysis of 166 cases. *Gynecol Oncol* 2012;124:490-495
13. Massad L, Einstein M, Huh W, et al. 2012 ASCCP Consensus Guidelines Conference. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *Obstet Gynecol* 2013;12:829-846
14. Costa S, Venturoli S, Origoni M, et al. Performance of HPV DNA testing in the follow-up after treatment of high-grade cervical lesions, adenocarcinoma in situ (AIS)

and microinvasive carcinoma. *E cancer medical science* 2015;29:528

15. Cheung L, Egemen D, Chen X, et al. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines: Methods for Risk Estimation, Recommended Management, and Validation. *J Low Genit Tract Dis* 2020;24:90-101

# Gestione della LSIL e della HSIL vaginale (VaIN)

Francesco Sopracordevole, Isabel Giacoma Calvino, Nicolò Clemente e Noemi Spolti

## Introduzione

La VaIN - Vaginal Intraepithelial Neoplasia - è una lesione displastica rara (incidenza 0.2-2/100000 donne/anno), HPV correlata (96% di positività delle VaIN2-3 per HR-HPV, HPV16+ nel 59% dei casi, a seguire HPV18 e 33), con gli stessi fattori di rischio della CIN ma con incidenza 100 volte inferiore (1), spesso associata alla CIN in modo sincrono o metacrono (1). La pregressa isterectomia per patologia HPV correlata costituisce fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di VaIN (2); fumo e immunodepressione sono fattori di rischio complementari. Nel 90% la VaIN si localizza al terzo superiore della parete vaginale o alla cupola, e in circa il 50% dei casi è multifocale (3).

## Classificazione

La diagnosi di VaIN è solo istologica. In base alla profondità del tessuto coinvolto, si distinguono VaIN1 (displasia lieve), VaIN2 (moderata) e VaIN3 (severa). VaIN2 e VaIN3 per il rischio di progressione verso il carcinoma invasivo (2-7%) (2) sono definite VaIN di alto grado (HG-VaIN). La classificazione LAST include le VaIN2 e le VaIN3 nella unica denominazione di "Vaginal HSIL" ma ciò non sembra riflettere la diversa prognosi delle due lesioni: pertanto, in attesa di studi definitivi, si raccomanda l'utilizzo di una refertazione istopatologica che preveda l'indicazione dello specifico grado di displasia (HVaIN/VaIN2 o HVaIN/VaIN3); dati aggiuntivi (come la valutazione immunohistochimica alla p16) sono da considerarsi complementari. In assenza di dati epidemiologici su larga scala relativi a progressione e diffusione metastatica, non è possibile parlare di "carcinoma microinvasivo" della vagina, pertanto tutte le forme invasive vanno inviate a protocollo oncologico.

## Diagnosi

Nella VaIN la citologia e il quadro colposcopico mostrano scarsa correlazione con il grado istologico (3, 4, 5).

Tuttavia i quadri colposcopici sono stati suddivisi in grado 1 e grado 2 come per la cervice uterina: peraltro a livello vaginale i quadri con pattern vascolare (mosaico e puntato) sono meno frequenti e più spesso correlati alle HG-VaIN e soprattutto alle VaIN3 (4), mentre è presente un quadro con pattern papillare di superficie più frequentemente, ma non esclusivamente, associato alle LG-VaIN (4). Le HG-VaIN2 correlano più frequentemente con quadri colposcopici di grado 1 e con il pattern papillare, similmente alle LG-VaIN (4). Proprio per queste caratteristiche di scarsa correlazione tra istologia e colposcopia tutte le lesioni colposcopiche vanno biopsiate per escludere

re la presenza di lesioni di alto grado o invasive.

Pertanto, in presenza di una anomalia citologica, sia in presenza che in assenza della cervice, va accuratamente studiata tutta la parete vaginale (dall'introito ai fornici, pareti vaginali laterali, anteriore e posteriore). La scarsa acetoreattività delle lesioni vaginali rende fondamentale l'integrazione dei reperti mediante applicazione della soluzione di Lugol. È raccomandata nelle donne in menopausa la preparazione con estrogeni locali (salvo controindicazioni cliniche) al fine di agevolare la valutazione colposcopica.

La biopsia va eseguita su guida colposcopica, plurima in caso di lesioni multiple; aree con alterazioni vascolari o quadri sospetti di invasione rappresentano sedi elettive di biopsia (4). Il rischio per invasione occulta nelle donne affette da HG-VaIN è del 5% circa, e fino al 10% nelle donne affette da VaIN3 (6).

## Trattamento

La terapia della VaIN non è ancora sufficientemente codificata.

Nelle LG-VaIN/VaIN1, espressione transitoria dell'infezione da HPV, con alto tasso di regressione spontanea, è indicato il solo follow-up, con trattamento se la lesione persiste per più di due anni.

Nelle HG-VaIN è indicato il trattamento, individualizzato in base alle caratteristiche della paziente e della VaIN, in ragione dei fattori di rischio per neoplasia occulta (6) o per progressione neoplastica (2) presenti.

Varia è la tipologia di trattamenti a disposizione per l'HG-VaIN.

La chirurgia (distruttiva o escissionale), indipendentemente dalla tecnica utilizzata (lama fredda, elettrochirurgia o CO<sub>2</sub>-laser) è la terapia di prima scelta.

Per altre terapie (immunoterapia, radioterapia, terapia fotodinamica, 5-FU topico) non sono ancora definite adeguatamente efficacia e tollerabilità, e vanno utilizzate in casi particolari o nell'ambito di protocolli di ricerca (1, 7).

La terapia chirurgica distruttiva e quella escissionale sono equivalenti come efficacia, senza differenze tra le diverse tecniche (lama fredda, elettrochirurgia o CO<sub>2</sub>-laser), anche se per versatilità e ripetibilità il laser-CO<sub>2</sub> è da ritenersi la metodica di scelta (8, 9, 10, 11). Utilizzando l'elettrochirurgia è opportuno eseguire un ponfo con l'anestestico locale per sollevare la lesione e ridurre il rischio di danno iatrogeno degli organi vicini. La terapia distruttiva con laser di solito non necessita di anestesia locale nei due terzi superiori della vagina.

Per il rischio di lesioni iatrogene, il trattamento di HG-VaIN alla cupola vaginale deve essere effettuata preferenzialmente da un clinico esperto e formato, che opera in strutture di riferimento con competenze multidisciplinari preventivamente individuate nell'ambito dei percorsi di screening.

Le tecniche escissionali, più difficili da eseguirsi, offrendo la possibilità di esaminare istologicamente tutta la lesione, andrebbero preferite nei casi potenzialmente a rischio di lesioni invasive occulte (VaIN3, soprattutto se alla cupola vaginale dopo isterectomia per patologia HPV-correlata). Sono altresì mandatorie se c'è il sospetto colposcopico di invasione.

Negli altri casi le tecniche distruttive possono essere considerate la procedura di prima scelta (laser o, in assenza, elettrochirurgia).

Un atteggiamento conservativo (solo follow-up cito-colposcopico +/- biopsia) può essere assunto con cautela in donne giovani immunocompetenti in presenza di VaIN2 senza pattern vascolari alla colposcopia.

Pur in assenza di dati epidemiologici specifici, in caso di HG-VaIN in gravidanza, in assenza di sospetto colposcopico o istologico di invasione, il trattamento va dilazionato a dopo il parto.

## Follow-up

### *Recidive e rischio di progressione*

La VaIN, pur se adeguatamente trattata, mostra un intrinseco rischio di ricorrenza, con necessità di ulteriori trattamenti. Le lesioni VaIN3 recidivanti, soprattutto se alla cupola o se multiple o diffuse, vanno trattate in centri di terzo livello con adeguata esperienza diagnostico-terapeutica. Può esserci infatti indicazione alla colpectomia parziale superiore per via addominale per il rischio di tumore occulto nella cicatrice al di sopra della mucosa della cupola (12), come pure alla colpectomia totale (con o senza creazione di neovagina) oppure alla radioterapia endocavitaria in caso di controindicazioni a chirurgia per comorbidità o per desiderio della paziente di evitare un intervento demolitivo (13).

Poiché non esistono studi sul follow-up delle LG-VaIN, dalle evidenze scientifiche e dalle esperienze maturate sembrerebbe opportuno effettuare il controllo citologico con HPV test, l'esame colposcopico ± biopsia dopo 6-12 mesi dalla diagnosi, con prosecuzione del follow-up per almeno 2 anni con controlli cito-colposcopici annuali: se negativi, la donna potrebbe tornare allo screening primario.

Dopo trattamento di HG-VaIN sembrerebbe opportuno effettuare il follow-up con colposcopia, citologia, HPV test, +/- biopsia ogni 6 mesi per due anni, quindi annuale, prudenzialmente per almeno 10 anni con i test variamente associati; dopo questo periodo, se i test sono negativi, si potrebbe indirizzare la donna allo screening primario. Il significato dell'HPV test nel follow-up è simile a quanto riscontrato per la CIN: se negativo permette follow-up più dilazionati mentre se positivo individuerrebbe un gruppo di pazienti meritevoli di controlli più ravvicinati. L'affidabilità dell'HPV-test potrebbe essere scarsa per lesioni incarcerate nella cupola vaginale dopo isterectomia che non raggiungano la superficie mucosa, come peraltro quella attribuibile alla citologia, ma la persistenza di positività per lo stesso ceppo potrebbe costituire un fattore di rischio da considerare.

È auspicabile che il follow-up prolungato dopo terapia delle HG-VaIN venga incluso pienamente nei programmi di screening con le stesse esenzioni previste per la CIN, in attesa che dati definitivi possano permettere di modulare intensità e lunghezza del follow-up nei diversi gruppi di rischio.

## Key Messages

- La definizione di VaIN è solo istologica su biopsia a guida colposcopica
- La valutazione colposcopica prevede l'attenta osservazione di tutte le pareti vaginali (cupola e recessi) indipendentemente dalla citologia d'accesso
- Il trattamento chirurgico distruttivo/escissionale delle HG-VaIN è consigliato; il trattamento escissionale è mandatorio se c'è rischio di carcinoma invasivo occulto, come nei casi di VaIN3, soprattutto dopo isterectomia per patologia HR-HPV correlata
- Il follow-up post trattamento delle HG-VaIN potrebbe prevedere visite con colposcopia, Pap test e HPV test ogni 6 mesi per 1-2 anni, successivamente andrebbero valutate una volta all'anno, prudenzialmente per almeno 10 anni, prima di tornare allo screening primario



## Bibliografia

1. Kim M, Lee I, Lee K. Clinical outcomes and risk of recurrence among patients with vaginal intraepithelial neoplasia: a comprehensive analysis of 576 cases. *J Gynecol Oncol* 2018;29:e6
2. Sopracordevole F, Barbero M, Clemente N, et al. High-grade vaginal intraepithelial neoplasia and risk of progression to vaginal cancer: a multicentre study of the Italian Society of Colposcopy and Cervico-Vaginal Pathology (SICPCV). *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016;20:818-824
3. Sopracordevole F, Manciola F, Clemente N, et al: Abnormal Pap Smear and Diagnosis of High-Grade Vaginal Intraepithelial Neoplasia: A Retrospective Cohort Study. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e1827
4. Sopracordevole F, Barbero M, Clemente N, et al. Colposcopic patterns of vaginal intraepithelial neoplasia: a study from the Italian Society of Colposcopy and Cervico-Vaginal Pathology. *Eur J Cancer Prev* 2016;27:152-157
5. Indraccolo U, Baldoni A. A simplified classification for describing colposcopic vaginal patterns. *J Low Genit Tract Dis* 2012;16:75-79
6. Sopracordevole F, De Piero G, Clemente N, et al. Vaginal Intraepithelial Neoplasia: Histopathological Upgrading of Lesions and Evidence of Occult Vaginal Cancer. *J Low Genit Tract Dis* 2016;20:70-74
7. Tranoulis A, Georgiou D, Laios A, et al. 5-Fluorouracil Is an Attractive Medical Treatment in Women With Vaginal Intraepithelial Neoplasia: A Meta-Analysis. *J Low Genit Tract Dis* 2018;22: 375-381
8. Hodeib M, Cohen JG, Mehta S, et al. Recurrence and risk of progression to lower genital tract malignancy in women with high grade VAIN. *Gynecol Oncol* 2016;141:507-510
9. Zhang J, Chang X, Qi Y, et al. A retrospective study of 152 women with vaginal intraepithelial neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet* 2016;133:80-83
10. Bogani G, Ditto A, Ferla S, et al. Treatment modalities for recurrent high grade intraepithelial neoplasia. *J Gynecol Oncol* 2019;30:e20
11. Bogani G, Ditto A, Martinelli F, et al. LASER treatment for women with high grade vaginal intraepithelial neoplasia: a propensity-matched analysis on the efficacy of ablative versus excisional procedures. *Laser Surg Med* 2018;50:933-939
12. Luyten A, Hastor H, Vasileva T, et al. Laser-skinning colpectomy for extended vaginal intraepithelial neoplasia and microinvasive cancer. *Gynecol Oncol* 2014;135:217-210
13. Zolciak-Siwinska A, Gruszczynska E, Jonska-Gmyrek J, et al. Brachytherapy for vaginal intraepithelial neoplasia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015;194:73-77

## CAPITOLO 12

# Gestione del carcinoma squamoso e dell'adenocarcinoma microinvasivi

*Anna Del Fabro e Francesco Sopracordevole*

## Introduzione

Il carcinoma microinvasivo della cervice uterina è un'entità preclinica la cui diagnosi è esclusivamente istologica su lesione completamente asportata (con margini negativi su pezzo operatorio) e corrisponde allo stadio clinico IA (FIGO 2009) o pT1a NxMx sec TNM, ovvero lesioni limitate alla cervice uterina con estensione superficiale fino a 7 mm e profondità di infiltrazione inferiore a 5 mm (1).

La nuova classificazione FIGO 2018 elimina il parametro dell'estensione superficiale nello stadio IA, mantenendo invariati i parametri di infiltrazione per i sottostadi: invasione inferiore a 3 mm per lo stadio IA1 e inferiore a 5 mm per lo stadio IA2 (2). L'infiltrazione rimane quindi l'unico parametro valutato, rappresentando il fattore prognostico principale indipendentemente dall'estensione superficiale.

La suddivisione dei tumori microinvasivi nei sottostadi IA1 e IA2 riflette una diversa prognosi (1, 2).

Lo stadio IA1 corrisponde al carcinoma squamoso superficialmente invasivo (SISSCA) secondo la terminologia LAST 2012, ovvero appartiene a quel gruppo di neoplasie HPV-correlate minimamente invasive e potenzialmente trattabili con la sola escissione, se in assenza di positività di invasione degli spazi linfovaskolari (ISLV) (3).

## Diagnosi e stadiazione

La corretta stadiazione anatomopatologica di tutta la lesione invasiva ha impatto prognostico e permette la corretta pianificazione del trattamento.

Al fine di permettere una corretta stadiazione sul cono la lesione va asportata in sano, possibilmente in un unico pezzo con margini leggibili (ovvero con il minor danno termico possibile). Ogni eventuale ulteriore pezzo deve essere adeguatamente definito e orientato, in accordo con il patologo di riferimento, che dovrà ricostruire spazialmente e dimensionare la lesione complessiva, considerando anche le biopsie e le eventuali escissioni precedenti con diagnosi di invasione. Durante il trattamento devono essere evitate tutte le condizioni favorevoli alla stenosi cervicale (danno termico, punti di sutura introflettenti) che potrebbero rendere non affidabile il follow-up.

Dal momento che il carcinoma invasivo occulto (in prevalenza microinvasivo) viene riscontrato nel 6-12% dei trattamenti eseguiti per CIN, è opportuno seguire questi criteri per il trattamento di tutte le lesioni da sottoporre ad escissione e non solo qualora vi sia il sospetto preoperatorio (citologico, colposcopico o istologico) di invasione.

In presenza di carcinoma invasivo su cono con margine (eso e/o endocervicale) positivo per malattia invasiva o per HSIL la paziente va sottoposta a ulteriore trattamento escissionale al fine di identificare eventuali focolai di invasione residui, che andranno inclusi nella stadiazione finale complessiva (5).

Il referto patologico deve contenere almeno i seguenti parametri:

- istotipo
- profondità di invasione
- estensione superficiale della lesione invasiva
- valutazione ISLV
- stato dei margini
- altri parametri utili nella gestione successiva sono: distanza della lesione infiltrante dai margini, eventuale multifocalità della lesione, grado di differenziazione (6)

L'eventuale ISLV, espressione indiretta dell'aggressività biologica del tumore, non modifica lo stadio di malattia (1, 2) ma risulta utile nella modulazione della terapia.

## Trattamento

Il riscontro sul cono di neoplasia microinvasiva impone la gestione del caso ad una struttura di riferimento multidisciplinare con clinici esperti sia in colposcopia che in ginecologia oncologica, ed il caso seguirà un appropriato protocollo oncologico.

Il trattamento definitivo del carcinoma microinvasivo è rappresentato dall'isterectomia semplice extrafasciale (+/- linfadenectomia pelvica bilaterale quando indicato). È discussa la parametrectomia allo stadio IA2.

Il trattamento conservativo (conizzazione cervicale a margini liberi +/- linfadenectomia pelvica ed eventuale parametrectomia selettiva) può essere proposto accogliendo il concetto di "volume tumore" secondo il quale tumori più piccoli hanno una prognosi migliore. Il principale fattore prognostico è infatti rappresentato dalla profondità di infiltrazione stromale, in quanto il suo incremento comporta un progressivo aumento del rischio di ISLV, di coinvolgimento parametricale/linfonodale e di possibili recidive (4).

Il trattamento conservativo è possibile solo se il follow-up è affidabile ed è rivolto a pazienti motivate, desiderose di conservare la fertilità o l'organo, adeguatamente informate e stadiate e deve essere proposto ed effettuato preferibilmente presso strutture di riferimento con competenze sia di colposcopia che di ginecologia oncologica.

## Gestione del carcinoma squamoso microinvasivo

Allo stadio IA1 in assenza di ISLV la sopravvivenza supera il 98% a 5 anni, indipendentemente dalla modalità di trattamento (conservativo o demolitivo) e il tasso di recidiva si attesta tra il 2 e il 5% (7, 8, 9). In caso di trattamento demolitivo è indicata l'isterectomia totale extra fasciale: non vi è indicazione a una maggior radicalità chirurgica dal momento che il rischio di interessamento parametricale e/o linfonodale

risulta essere inferiore all'1% (8, 9). In presenza di ISLV è discussa l'indicazione alla linfadenectomia pelvica e ad eventuale parametrectomia selettiva. La positività degli SLV non sembra condizionare la prognosi quando l'infiltrazione è < 1 mm e secondo alcuni Autori non aumenterebbe il rischio di metastasi linfonodali, ma è stato riscontrato da altri come fattore indipendente di recidiva anche allo stadio IA1 (6, 9, 10).

Allo stadio IA2 in caso di scelta conservativa è dibattuta l'eventuale valutazione linfonodale e/o parametricale (mediante linfadenectomia pelvica ed eventuale parametrectomia selettiva) (11).

Le recenti Linee Guida internazionali raccomandano l'esecuzione della linfadenectomia pelvica, indipendentemente dalla positività per ISLV (12, 13).

## Gestione dell'adenocarcinoma microinvasivo

In virtù della possibile multifocalità delle lesioni ghiandolari all'interno del canale cervicale il cono escisso dovrebbe avere una conformazione cilindrica, includere tutta la zona di trasformazione e almeno 1 cm di endocervice al di sopra della GSC nelle pazienti in età fertile con colposcopia soddisfacente o 2,5 cm in tutte le altre pazienti. Questo rappresenta il pre-requisito fondamentale per la corretta gestione di queste lesioni.

Le indicazioni al trattamento conservativo sono valide anche per l'adenocarcinoma *usual type* (HPV-correlato) microinvasivo allo stadio IA1 (14, 15). Non ci sono dati sufficienti per proporlo allo stadio IA2 *usual type* come pure ai casi di lesione *non-HPV* correlata.

Nel caso di istotipo ghiandolare le lesioni possono essere più frequentemente multifocali (*skip lesions*), inoltre la diagnosi istologica di invasione iniziale può risultare più complessa: le cripte ghiandolari possono infatti raggiungere una profondità fino a 5 mm dalla superficie del canale cervicale.

Nel caso di adenocarcinoma *usual type* la lesione si localizza nell'85% dei casi a livello della giunzione squamo-colonnare (GSC) per poi estendersi all'interno del canale cervicale.

Le lesioni *non-usual type* possono al contrario insorgere in qualsiasi punto del canale cervicale. Per questo motivo il trattamento conservativo va riservato solo alle pazienti con istotipo *usual type* (13), mentre in caso di adenocarcinoma *non-HPV* correlato (*gastric type*, cellule chiare, etc) il trattamento deve essere, allo stato delle conoscenze attuali, demolitivo (isterectomia totale extra fasciale allo stadio IA1 senza ISLV, isterectomia totale extrafaciale +/- linfadenectomia pelvica allo stadio IA1 con ISLV e allo stadio IA2).

Dal momento che il follow-up delle lesioni ghiandolari risulta meno affidabile rispetto alle lesioni squamose, a causa dei limiti di sensibilità delle metodiche utilizzate (citologia, colposcopia, valutazione istologica del canale cervicale), il trattamento conservativo va proposto a pazienti fortemente motivate e informate riguardo ai possibili rischi di ricorrenza di malattia (15).

## Il follow-up

Sia per le forme squamose che per quelle ghiandolari la scelta del *trattamento conservativo* è subordinata alla possibilità di eseguire un follow-up affidabile al fine di identificare eventuali recidive o lesioni persistenti: il canale cervicale deve essere accessibile ai prelievi, la nuova GSC deve essere visibile e la paziente deve essere puntuale nell'effettuazione dei controlli programmati. Il follow-up può essere gestito in centri con adeguato expertise sia in colposcopia che in ginecologia oncologica, secondo quanto previsto dal protocollo oncologico.

Se il follow-up diventa non affidabile è indicata la ricanalizzazione (se per stenosi) o il trattamento demolitivo.

Nel caso in cui venga preferito il *trattamento demolitivo* durante la sutura dei lembi vaginali va evitata l'introflessione della mucosa al fine di prevenire il sequestro di eventuali focolai vaginali displastici, con il successivo rischio di sviluppare lesioni intraepiteliali vaginali di alto grado sulla cupola, gravate da difficoltà nel trattamento e a rischio di progressione a malattia invasiva occulta (16).

L'ovariectomia bilaterale non è necessaria (se non per altre indicazioni).

## Key Messages

- La diagnosi di neoplasia microinvasiva è possibile solo su lesione completamente asportata con margini liberi
- La gestione dei casi e il successivo follow-up vanno riservati a centri con expertise sia di colposcopia che di ginecologia oncologica: la sopravvivenza a 5 anni (> 95%) è simile sia dopo terapia conservativa che demolitiva
- Se il follow-up non è più affidabile dopo scelta conservativa, va eseguita l'isterectomia totale extra fasciale
- In caso di adenocarcinomi microinvasivi il trattamento conservativo è possibile *solo* negli istotipi HPV correlati

## Bibliografia

1. Pecorelli S, Zigliani L, Odicino F. Revised FIGO Staging for carcinoma of the cervix. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;105:107-108
2. Bhatla N, Berek J, Fredes M, et al. Revised FIGO Staging for carcinoma of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet* 2019;145:129-135
3. Darragh T, Colgan T, Cox J, et al. Members of LAST Project Work Groups. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *J Low Genit Tract Dis* 2012;16:205-242

4. Singh P, Tripcony L, Nicklin J. Analysis of prognostic variables, development of predictive models, and stratification of risk groups in surgically treated FIGO early-stage (IA-IIA) carcinoma cervix. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22:115-122
5. Tasci T, Turan T, Ureyen I, et al. Is there any predictor for residual disease after cervical conization with positive surgical margins for HSIL or microinvasive cervical cancer? *J Low Genit Tract Dis* 2015;19:115-118
6. College of American of Pathology CAP: Protocol for examination of specimens from patients with Carcinoma of the uterine cervix. December 2013
7. Wright J, Nathavitharana R, Lewin S, et al. Fertility-conserving surgery for young women with stage IA1 cervical cancer: safety and access. *Obstet Gynecol* 2010;115:585-590
8. Sopracordevole F, Chiossi G, Barbero M, et al. Italian Society of Colposcopy and CervicoVaginal Pathology. Surgical approach and long-term clinical outcome in women with microinvasive cervical cancer. *Anticancer Res* 2014;34:4345-4349
9. Hartman C, Teixeira J, Barbosa S, et al. Analysis of Conservative Surgical Treatment and Prognosis of Microinvasive Squamous Cell Carcinoma of the Cervix Stage IA1: Results of Follow-Up to 20 Years. *Int J Gynecol Cancer* 2017;27:357-363
10. Lee S, Kim Y, Son W, et al. The efficacy of conservative management after conization in patients with stage IA1 microinvasive cervical carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009;88:209-215
11. Buchanan T, Pierce J, Graybill W, et al. Why do we continue to overtreat stage Ia carcinoma of the cervix? *Am J Obstet Gynecol* 2017;217:413-417
12. Koh W, Abu-Rustum N, Bean S, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cervical Cancer, Version 3, 2019. *J Natl Compr Canc Netw* 2019;17:64-84
13. Cibula D, Pötter R, Planchamp F, et al. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology Guidelines for the Management of Patients With Cervical Cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2018;28:641-655
14. Bean L, Ward K, Plaxe S, et al. Survival of women with microinvasive adenocarcinoma of the cervix is not improved by radical surgery. *Am J Obstet Gynecol* 2017;217:332.e1-332.e6
15. Sopracordevole F, Canzonieri V, Giorda G, et al. Conservative treatment of microinvasive adenocarcinoma of uterine cervix: long-term follow-up. *J Low Genit Tract Dis* 2012;16:381-386
16. Sopracordevole F, Barbero M, Clemente N, et al. High-grade vaginal intraepithelial neoplasia and risk of progression to vaginal cancer: a multicentre study of the Italian Society of Colposcopy and Cervico-Vaginal Pathology (SICPCV). *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016 Mar;20:818-824

# Complicanze dei trattamenti conservativi

*Andrea Ciavattini, Raffaella Ribaldone e Giovanni Maina*

## Introduzione

Le complicanze dei trattamenti conservativi cervicali possono essere distinte in immediate e tardive e sono influenzate dal tipo di tecnica escissionale utilizzata.

## Complicanze immediate

Le complicanze immediate sono rappresentate dal sanguinamento intra-operatorio (4.2-7.9%) e post-operatorio (0.4-2.6%), dalle infezioni post-operatorie (0.3-3.5%) e dal danno ad organi adiacenti (0.06-0.5%) (1, 2).

Il sanguinamento intra-operatorio può essere prevenuto mediante l'utilizzo di sostanze vasocostrittive somministrate in concomitanza con l'anestetico locale. Si raccomanda un limitato utilizzo della diatermocoagulazione al termine della procedura, considerando come target soltanto singoli vasi con sanguinamento attivo.

Il sanguinamento post-operatorio è solitamente di lieve entità e viene gestito efficacemente nella maggior parte con emostasi compressiva o somministrazione di acido tranexamico e solo raramente risulta necessaria l'applicazione di punti di sutura emostatici, che possono tuttavia aumentare il rischio di stenosi post trattamento. La prevenzione del sanguinamento post-operatorio può essere effettuata anche mediante l'applicazione locale della soluzione di Monsel (2).

Le infezioni post-operatorie possono necessitare di accertamenti microbiologici e di eventuale terapia specifica, mentre nel caso delle rare complicanze di grave entità, come il danno ad organi adiacenti, è necessario un immediato approccio diagnostico e terapeutico di tipo chirurgico specifico.

## Complicanze tardive

La stenosi cervicale e gli outcome ostetrici sfavorevoli possono essere definiti come complicanze tardive del trattamento.

### ***Stenosi cervicale***

La stenosi cervicale, che si può verificare nel 4.1-23.5% dei casi, è più frequente in donne trattate in post-menopausa (3). Il verificarsi di una stenosi può rendere difficile l'esecuzione degli esami di follow-up o screening successivi e rendere la colposcopia inadeguata. La stenosi cervicale può inoltre associarsi ad un aumentato rischio di piometra o ematometra.

La terapia della stenosi cervicale è indicata in caso di sintomatologia associata o di

necessità di esecuzione di test diagnostici cervicali o endometriali e può avvalersi di diverse tecniche di ricanalizzazione: con isterometro sotto guida ecografica, per via isteroscopica, mediante l'applicazione di dilatatori cervicali o di ansa LEEP di piccole dimensioni.

#### **Outcome ostetrici**

La valutazione dell'associazione tra trattamenti escissionali per lesioni intraepiteliali della cervice e outcome ostetrici avversi nelle gravidanze successive è di notevole importanza, considerando che tali procedure vengono eseguite nell'88-92% dei casi in età fertile e nel 38-41% dei casi in nulligravide (4).

I dati della letteratura ad oggi disponibili riportano che le donne sottoposte a trattamenti escissionali presentano un rischio aumentato di *prematùrità* (parto anteriore a 37 settimane) nelle gravidanze successive, che è stimato essere del 3.5-10.7%, rispetto ad un rischio dell'1.4-5.4% delle gravidanze di pazienti non sottoposte a pregressa escissione cervicale (RR 1.75, 95% CI 1.57-1.96); l'incremento del rischio relativo è maggiore per un parto pretermine inferiore a 32-34 settimane (RR 2.25, 95% CI 1.79-2.82) e inferiore a 28-30 settimane (RR 2.23, 95% CI 1.55-3.22) (5).

Il rischio di prematurità sembra essere influenzato da diversi fattori, quali la tecnica escissionale utilizzata, le dimensioni del campione escisso e il numero di trattamenti. Nello specifico:

- la conizzazione a lama fredda ha un rischio maggiore (RR 2.70, 95% CI 2.14-3.40) rispetto al CO<sub>2</sub>-laser (RR 2.11, 95% CI 1.26-3.54) e alla LEEP (RR 1.58, 95% CI 1.37-1.81) (5, 6)
- la profondità del campione escisso è la dimensione più strettamente correlata all'aumento del rischio di prematurità (6). In particolare, una profondità superiore a 20 mm presenta un RR di 4.91, (95% CI 2.06-11.68), superiore a 15-17 mm di 2.77 (95% CI 1.95-3.93), superiore a 10-12 mm di 1.93 (95% CI 1.62-2.31) e inferiore a 10-12 mm di 1.54 (95% CI 1.09-2.18) (5)
- la ripetizione del trattamento aumenta notevolmente il rischio di parto pretermine con un RR 3.78 (95% CI 2.65-5.39) (5)

Le procedure escissionali cervicali possono inoltre associarsi ad *aborto spontaneo*, con un rischio maggiore per la conizzazione CO<sub>2</sub>-laser (HR 3.0, 95% CI 1.8-5.3) rispetto alla LEEP (HR 2.3, 95% CI 1.3-4.0) (5) ed in particolare ad aborto spontaneo precoce se l'intervallo tra trattamento e gravidanza è inferiore a 12 mesi (OR 2.28, 95% CI 1.36-3.56) (7).

Le donne con pregressi trattamenti escissionali cervicali sono inoltre più a rischio di *pPROM* (RR 2.36, 95% CI 1.76-3.17) (5), di *corionamniotite* (RR 3.43, 95% CI 1.36-8.74) (5), di *parto distocico* (18.75% vs 4.48%) (8) e di *outcome neonatali avversi* (peso alla nascita < 2500 gr: RR 1.81, 95% CI 1.58-2.07; necessità di ricovero in TIN: RR 1.45, 95% CI 1.16-1.81; mortalità perinatale: RR 1.51, 95% CI 1.13-2.03) (5).

Tuttavia, nella stima del rischio di complicanze ostetriche post trattamento finora indicate, è necessario tenere in considerazione che possibili fattori confondenti potrebbero alterare l'attendibilità dei dati riportati.

Infatti le donne con indicazione alla colposcopia sembrano presentare un rischio



aumentato di parto pretermine rispetto alla popolazione generale, a prescindere dall'essere state sottoposte o no al trattamento (OR 1.54, 95% CI 1.32-1.80) (9).

La stessa infezione da HR-HPV e la presenza della CIN sembrano associarsi a cambiamenti del microbiota vaginale e ad un'alterazione della funzione immunologica locale che potrebbero contribuire alla patogenesi del parto pretermine, sulla quale andrebbero ad insistere anche le procedure escissionali, determinando un danno anatomo-funzionale della cervice. L'abitudine al fumo sembra inoltre influenzare ulteriormente il rischio di parto pretermine (OR di 2.82, 95% IC 1.61-4.9) (8).

#### **Indicazioni di buona pratica clinica**

Al momento attuale non sono stati descritti indicatori di qualità specifici sulle complicanze a lungo termine dei trattamenti.

Si ritengono pertanto indicazioni di buona pratica clinica l'esecuzione di uno specifico counseling sul rischio di outcome ostetrici avversi nelle future gravidanze rivolto alle donne in età fertile con indicazione a trattamento escissionale cervicale, indicando il possibile effetto sulle gravidanze successive, discutendo il rapporto rischio-beneficio, e raccogliendo un *consenso orale e scritto*.

Per limitare il rischio di complicanze è bene che le indicazioni ad un approccio escissionale siano sempre attentamente valutate anche in relazione alla pregressa storia di trattamenti cervicali, in quanto una ripetizione della procedura aumenta consistentemente il rischio di prematurità.

Inoltre, la LEEP andrà preferenzialmente utilizzata in età fertile, in quanto appare associata al rischio minore di complicanze.

Il tipo di escissione dovrà essere modulato sulla base della tipologia di zona di trasformazione e della dimensione della lesione, utilizzando un'ansa di dimensioni adatte, con l'obiettivo di risparmiare quanto più tessuto sano possibile, riducendo l'estensione intracervicale a parità di efficacia terapeutica.

Infine, appare opportuno consigliare di ritardare la ricerca della gravidanza di almeno 6-12 mesi dalla procedura escissionale cervicale, in quanto in questo intervallo di tempo il rischio di complicanze ostetriche sembra essere aumentato. L'eventuale insorgenza di una gravidanza non altera tuttavia le modalità di follow-up post trattamento.

## Key Messages

- Le complicanze dei trattamenti escissionali sono rappresentate dal sanguinamento intra-operatorio e post-operatorio, dalle infezioni post-operatorie, dal danno ad organi adiacenti e dalla stenosi cervicale
- Le donne sottoposte a trattamenti escissionali cervicali sono ad aumentato rischio di prematurità ed outcome ostetrici avversi nelle gravidanze successive
- I fattori che influenzano maggiormente il rischio di prematurità sono la tecnica escissionale utilizzata, le dimensioni del campione escisso e il numero di trattamenti; è importante tenere in considerazione nella stima del rischio il ruolo di possibili fattori confondenti
- Nelle donne in età fertile è indicato l'utilizzo preferenziale della LEEP e il contenimento delle dimensioni del cono, a parità di efficacia terapeutica

## Bibliografia

1. Santesso N, Mustafa R, Wiercioch W, et al. Systematic reviews and meta-analyses of benefits and harms of cryotherapy, LEEP, and cold knife conization to treat cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet* 2016;132:266-271
2. Martin-Hirsch P, Keep S, Bryant A. Interventions for preventing blood loss during the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;16:CD001421
3. Kiuchi K, Hasegawa K, Motegi E, et al. Complications of laser conization versus loop electrosurgical excision procedure in pre- and postmenopausal patients. *Eur J Gynaecol Oncol* 2016;37:803-808
4. Sopracordevole F, Di Giuseppe J, Manciola F, et al. Procedures of cervical conization: a national survey among Italian colposcopy units. *Minerva Ginecol* 2016;68:219-223
5. Kyrgiou M, Athanasiou A, Kalliala I, et al. Obstetric outcomes after conservative treatment for cervical intraepithelial lesions and early invasive disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;11:CD012847
6. Liverani C, Di Giuseppe J, Clemente N, et al. Length but not transverse diameter of the excision specimen for high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2-3) is a predictor of pregnancy outcome. *Eur J Cancer Prev* 2015;25:416-422
7. Ciavattini A, Clemente N, Delli Carpini G, et al. Loop electrosurgical excision procedure and risk of miscarriage. *Fertil Steril* 2015;103:1043-1048
8. Maina G, Ribaldone R, Danese S, et al. Obstetric outcomes in patients who have undergone excisional treatment for high-grade cervical squamous intra-epithelial neoplasia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2019;236:210-213
9. Reilly R, Paranjothy S, Beer H, et al. Birth outcomes following treatment for pre-cancerous changes to the cervix: a population-based record linkage study. *BJOG* 2012;119:236-244

# Gestione di casi particolari: la donna in gravidanza

*Giovanni Delli Carpini, Paolo Cattani e Andrea Ciavattini*

## Introduzione

La gravidanza rappresenta un momento importante per la sensibilizzazione allo screening cervicale per le donne che non aderiscono alle regolari chiamate dello screening. Lo screening in gravidanza viene effettuato con le stesse modalità come al di fuori della gravidanza.

## I livello dello Screening - Prelievo e Test

Gli strumenti per il prelievo, come la spatola di plastica e il cytobrush per il doppio campionamento, o i sistemi di prelievo unico, possono essere utilizzati con sicurezza in gravidanza (1); tuttavia è opportuno verificare sempre la scheda tecnica degli specifici presidi utilizzati in quanto in alcuni casi è riportata una controindicazione al loro utilizzo in gravidanza. Ogni centro di screening deve prevedere per il primo ed il secondo livello all'interno delle gare d'appalto la dotazione di dispositivi specifici dedicati alle donne in gravidanza.

L'esecuzione della citologia cervicale nel primo trimestre è raccomandata nelle pazienti tra 25 e 30/34 anni, se non è stata eseguita nei tre anni precedenti (2). Nel caso di citologia ASC-US la maggior parte dei programmi prevede l'esecuzione del test HR-HPV (HPV di triage) sullo stesso prelievo. Solo se il test HPV di triage è positivo la donna viene inviata in colposcopia. Mentre se la citologia è superiore ad ASC-US la donna viene inviata direttamente in colposcopia.

Il test HR-HPV è indicato nelle pazienti con età superiore a 30/34 anni se non è stato eseguito nei cinque anni precedenti. Nel caso di HR-HPV test positivo, è indicato il triage con l'esecuzione di citologia cervicale sullo stesso prelievo (citologia di triage). Se la citologia cervicale risulta negativa, è opportuna la ripetizione dell'HR-HPV test ad un anno di distanza. In caso di riscontro di una citologia cervicale di triage anormale (ASC-US+) la maggior parte dei programmi di screening italiani raccomandano l'invio a colposcopia.

In alcune realtà, in caso di citologia cervicale di basso grado (ASC-US, LSIL) riscontrata dopo la 20ª settimana, la valutazione colposcopica può essere posticipata anche dopo il parto, soprattutto se il controllo è previsto in vicinanza del parto. La citologia cervicale di alto grado (ASC-H, HSIL) e ghiandolare rappresentano sempre indicazione ad invio immediato in colposcopia (3, 4).

La maggior parte dei programmi di screening italiani prevede che le donne in follow-up per lesioni già diagnosticate prima della gravidanza proseguano il loro percorso di fol-

low-up secondo le tempistiche previste per le donne al di fuori della gravidanza. In alcune realtà è previsto che le donne con LSIL (CIN1) diagnosticate prima della gravidanza possano posticipare il controllo di follow-up, soprattutto se è previsto dopo la 20° settimana in vicinanza del parto. In caso di follow-up per HSIL (CIN2-3) o lesioni ghiandolari diagnosticate prima della gravidanza, l'eventuale valutazione colposcopica non va mai posticipata e andrebbe preferibilmente effettuata in gravidanza entro la 20° settimana.

## Il livello dello Screening - Approfondimento diagnostico e Gestione

### *La colposcopia*

La colposcopia può essere eseguita con sicurezza in gravidanza e, se indicata, non va differita. La colposcopia in gravidanza va effettuata solo da un clinico esperto e formato, in grado di valutare adeguatamente le modificazioni colposcopiche indotte dalla gravidanza stessa. Il periodo gestazionale in cui la colposcopia presenta una migliore affidabilità diagnostica è il primo trimestre, e preferibilmente non oltre la 20° settimana gestazionale (5).

La biopsia in gravidanza può essere eseguita, se necessaria a completamento della colposcopia, senza effetti collaterali significativi. In caso di sospetto di lesione invasiva, la modalità migliore di effettuare la biopsia sotto guida colposcopica in gravidanza è quella escissionale con ansa piccola, al fine di ottenere un campione rappresentativo per l'analisi istopatologica ed escludere l'invasione. Non è consigliabile l'esecuzione di biopsie multiple per il rischio di sanguinamento (6).

L'esecuzione del curettaggio endocervicale è inaccettabile, in quanto può causare sanguinamento importante, alterazione del tappo mucoso, infezioni e rottura delle membrane o interruzione della gravidanza stessa (7).

### *Gestione e trattamento*

La gestione delle lesioni cervicali intraepiteliali in gravidanza è conservativa e solo una diagnosi istologica di lesione invasiva modifica tale approccio. In particolare, in caso di diagnosi istologica di LSIL (CIN1), è indicato un controllo almeno dopo tre mesi dal parto; la diagnosi istologica di HSIL (CIN2-3) pone indicazione alla ripetizione dell'esame colposcopico ogni trimestre o almeno al termine del secondo trimestre, e rivalutazione tre mesi dopo il parto (8).

Un trattamento escissionale è indicato in caso di diagnosi istologica di carcinoma invasivo alla biopsia, al fine di valutare l'estensione della lesione e verificare l'eventuale stadio di carcinoma microinvasivo. Ulteriore indicazione al trattamento escissionale con valore diagnostico si ha nel caso di lesione colposcopica di alto grado (ANTZG2) che risalga nel canale cervicale, in cui non può essere esclusa con certezza la presenza di lesione invasiva.

Le principali complicanze del trattamento escissionale in gravidanza sono: emorragia, aborto, parto pretermine ed infezioni. L'altezza del frammento escisso appare essere direttamente proporzionale alle complicanze (9, 10).

**Parto**

In donne con citologia cervicale anormale e/o SIL di qualsiasi grado, in assenza di altre indicazioni materne e/o fetali, è da preferirsi l'espletamento del parto per via vaginale. In particolare, il trauma cervicale fisiologico che si verifica durante il parto vaginale può talvolta favorire la regressione della CIN.

**Key Messages**

- L'esecuzione dell'HR-HPV test (donne con età superiore a 30/34 anni) o della citologia cervicale (donne di età tra 25-30/34 anni) nel primo trimestre di gravidanza è raccomandata, se non è stata eseguita rispettivamente nei cinque o tre anni precedenti
- In caso i test di screening siano positivi la donna viene seguita con gli stessi protocolli delle donne non in gravidanza
- La colposcopia in gravidanza va effettuata solo da un clinico esperto e formato, in grado di valutare adeguatamente le modificazioni colposcopiche indotte dalla gravidanza stessa
- La gestione delle lesioni cervicali intraepiteliali in gravidanza è conservativa; il trattamento escissionale è indicato nel caso di diagnosi di lesione invasiva o lesione colposcopica di alto grado che risalga il canale cervicale

## Bibliografia

1. Rivlin M, Woodliff J, Bowlin R, et al. Comparison of cytobrush and cotton swab for Papanicolaou smears in pregnancy. *J Reprod Med* 1999;38:147-150
2. Massad L, Einstein M, Huh W, et al. 2012 ASCCP Consensus Guidelines Conference. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis* 2013;17:S1-S27
3. Wetta L, Matthews K, Kemper M, et al. The management of cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy: is colposcopy necessary? *J Low Genit Tract Dis* 2009;13:182-185
4. Dunn T, Bajaj J, Stamm C, et al. Management of the minimally abnormal Papanicolaou smear in pregnancy. *J Low Gen Tract Dis* 2001;5:133-137
5. Ciavattini A, Serri M, Di Giuseppe J, et al. Reliability of colposcopy during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018;229:76-81
6. Robinson W, Webb S, Tirpack J, et al. Management of cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy with loop excision. *Gynecol Oncol* 1997;64:153-155
7. Owens G, Kitchener H. Premalignant disease in the genital tract in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2016;33:33-43
8. Ciavattini A, Serri M, Di Giuseppe J, et al. Data on post-partum evaluation of women with abnormal cervical cytology in pregnancy. *Data Brief* 2018;21:2405-2409
9. Fader A, Alward E, Niederhauser A, et al. Cervical dysplasia in pregnancy: a multi-institutional evaluation. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:113.e1-113.e6
10. Origoni M, Salvatore S, Perino A, et al. Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN) in pregnancy: the state of the art. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014;18:851-860

# Gestione di casi particolari: la donna con immunodepressione

*Alberto Agarossi e Barbara Gardella*

## Introduzione

I soggetti affetti da immunodepressione, sia essa primitiva che secondaria, sono a maggiore rischio di lesioni HPV-correlate del tratto ano-genitale come effetto della persistenza dell'infezione stessa (1, 2).

Le pazienti immunocompromesse hanno, inoltre, un rischio aumentato di contrarre l'HPV (soprattutto di genotipi ad alto rischio oncogeno), un rischio triplicato di anomalie citologiche al Pap test ed un elevato tasso di progressione delle lesioni displastiche cervicali verso il cancro invasivo rispetto alla popolazione generale (3).

Il carcinoma della cervice uterina infatti è stato identificato dai Centers for Disease Control and Prevention (CDC) come una patologia AIDS-defining. Uno dei principali studi storici che ha valutato l'aumento del rischio di infezione da HPV in soggetti con infezione da HIV è lo studio WIHS (Women's Interagency HIV Study), che ha dimostrato come l'incidenza di alterazioni citologiche cervicali in donne con infezione da HIV è più alta rispetto alla popolazione generale e che la prevalenza aumenta con il decremento del numero dei linfociti CD4+: dopo 3 anni di follow-up il 29% delle donne con infezione da HIV con CD4+ inferiori a 200 cell/mmc aveva sviluppato una displasia cervicale (4).

Fortunatamente le pazienti HIV positive che assumono in modo ottimale la terapia antiretrovirale altamente attiva (HAART) con conseguente buon compenso viro-immunologico sembrano avere un rischio diminuito di sviluppare lesioni di alto grado (5).

Il rischio di lesioni cervicali di alto grado e carcinoma invasivo nelle donne con infezione da HIV rimane elevato per tutta la vita (6).

Questi dati suggeriscono come tale popolazione sia più fragile nei confronti dell'infezione da HPV e come sia opportuno sensibilizzare gli operatori dello screening e le pazienti stesse ad un percorso individualizzato di controlli periodici di screening.

La maggior parte dei dati della letteratura su cui si basano le seguenti indicazioni è stata ottenuta nelle donne con infezione da HIV, tuttavia si può ritenere che esse, nella loro impostazione generale, possono essere estese a tutte le pazienti con deficit immunitario di qualsiasi eziologia.

## Lo screening

In Italia non esiste un protocollo nazionale di screening organizzato specifico per le pazienti con immunodepressione. Queste donne vengono attualmente chiamate allo screening con modalità simili alle pazienti immunocompetenti. Tuttavia, le evidenze della letteratura suggeriscono la necessità di un percorso differenziato in presenza di una condizione di deficit immunitario.

È importante che gli operatori siano avvertiti della necessità di un sistema di sorveglianza più intensivo per questa popolazione (donne HIV-positivo ma anche immunocompromesse per trapianto o patologia autoimmune) che è ad alto rischio di sviluppare una patologia neoplastica HPV-correlata.

Linee Guida europee, italiane ed americane propongono modelli di screening che differiscono da quello dello screening organizzato attualmente in uso nella popolazione generale per età di inizio e fine e per tempi di richiamo più ravvicinati (7 - 11).

## Modalità di screening

L'efficacia della citologia cervico-vaginale (Pap test convenzionale) è stata dimostrata da uno studio internazionale di comparazione dei risultati citologici, colposcopici, virologici in una ampia coorte di donne HIV-infette (12).

In donne di età > 30 anni l'impiego del co-testing (HPV test + Pap test) è supportato dalla dimostrazione, anche in questa popolazione, del forte valore predittivo negativo per CIN2+ di un HPV test negativo e citologia normale (13).

L'elevata prevalenza di infezione da HPV osservata in queste donne suggerisce, peraltro, l'utilizzo della citologia in associazione all'HPV test direttamente.

I dati della letteratura dimostrano che in donne con adeguata situazione immunitaria e due cotest negativi a distanza di 12 mesi o 3 citologie normali a distanza di 12 mesi vi è un rischio di CIN2+ a 3 anni < 1%, sovrapponibile alle pazienti immunocompetenti (1). Lo screening dovrebbe iniziare nelle donne sessualmente attive dai 21 anni o entro 1 anno dalla diagnosi di HIV e non dovrebbe essere mai interrotto a nessuna età, ma continuato per tutta la vita (14).

Nelle donne con immunodepressione severa (conta dei linfociti CD4+ <500 e soprattutto in quelle con CD4+ <200) alcuni Autori suggeriscono di effettuare uno screening più ravvicinato con cadenza annuale e inviare la paziente a un centro specializzato nella cura di queste pazienti.

Queste indicazioni sono riassunte nella *Tabella 1*.



Tabella 1: Modalità di screening nella paziente HIV positiva: sintesi da Linee Guida nazionali e internazionali (8, 9, 10).

Donne sessualmente attive		Esame di screening	Frequenza dello screening	Invio ad esame di II LIVELLO colposcopia	Livello di Evidenza
Inizio screening	Entro 1 anno dalla diagnosi di HIV o dai 21 aa				BII
< 30 aa		Pap test convenzionale/ Citologia fase liquida	Ogni 12 mesi per 3 round, se negativi ogni 3 anni	Se Pap test anormale (³ASC-US+)	BII
>30 aa		Co-test/ HPV test	Ogni 12 mesi per 2 round, se negativi ogni 3 anni	Se Pap test anormale (³ASC-US+) e/o HPV test +	BII
Fine screening	Mai				BII
CD4+ < 200		Co-test	Annuale	Invio a centro di riferimento MST	BII

## L'esame colposcopico

L'invio ad esame colposcopico delle pazienti immunocompromesse in caso di anomalie del test di screening segue le stesse Linee Guida delle pazienti immunocompetenti (7 - 10).

È però consigliabile seguire un atteggiamento più "aggressivo" nei casi di:

- pazienti non affidabili per il follow-up, con ricorso al "see and treat"
- lesioni di basso grado persistenti, soprattutto in caso di colposcopia con giunzione squamo-colonnare non completamente visibile

Stante il rischio aumentato di recidive, dovuto anche ad un elevato tasso di persistenza dell'infezione da HPV, molte pazienti potranno essere sottoposte, durante la vita, a trattamenti ripetuti.

Anche il follow-up post trattamento potrebbe prevedere una intensificazione dei controlli in colposcopia.

La colposcopia in queste pazienti andrebbe effettuata preferenzialmente da un clinico esperto e formato, in grado di valutare adeguatamente tutto il basso tratto ge-

nitale per l'aumentata possibilità di presenza sincrona o metacrona di VIN, VAIN e AIN. Sarebbe auspicabile indirizzare queste pazienti verso strutture di riferimento con competenze multidisciplinari preventivamente individuate nell'ambito dei percorsi di screening.

Le pazienti HIV positive devono essere coinvolte in programmi di prevenzione primaria (vaccinazione anti- HPV) volti anche alle modifiche dello stile di vita.

## Key Messages

- Le donne con immunodepressione per qualsiasi causa sono a maggiore rischio di patologia ano-genitale HPV-correlata
- Lo screening del cervico carcinoma potrebbe iniziare a qualsiasi età dal momento della diagnosi di deficit immunitario e proseguire per tutta la vita
- Lo screening si potrebbe caratterizzare per una maggiore frequenza dei richiami
- L'adesione ottimale allo screening riduce significativamente l'incidenza del carcinoma invasivo

## Bibliografia

1. Robbins H, Strickler H, Massad L, et al. Cervical cancer screening intervals and management for women living with HIV: a risk benchmarking approach. *AIDS* 2017;31:1035-1044
2. Moscicki A, Flowers L, Huchko M, et al. Guidelines for Cervical Cancer Screening in Immunosuppressed Women Without HIV Infection. *J Low Genit Tract Dis* 2019;23:87-101
3. Du P. Human Papillomavirus Infection and Cervical Cancer in HIV+ Women. *Cancer Treat Res* 2019;177:105-129
4. Minkhoff H, Ahdieh L, Massad L, et al. The effect of highly active antiretroviral therapy on cervical cytologic changes associated with oncogenic HPV among HIV-infected women. *AIDS* 2001;15:2157-2164
5. Liu G, Sharma M, Tan N, et al. HIV-positive women have an higher risk of precancerous lesions and cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *AIDS* 2018;32:795-808
6. Massad L, Pierce C, Minkoff H, et al. Long-term cumulative incidence of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse after abnormal cytology: impact of HIV infection. *Int J Cancer* 2014;134:1854-1861
7. Keller M, Burk R, Xie X, et al. Risk of cervical precancer and cancer among HIV-infected women with normal cervical cytology and no evidence of oncogenic HPV infection. *JAMA* 2012;308:362-369
8. European AIDS Clinical Society (EACS). Guidelines for the treatment of adult HIV-positive persons version 10.0, 2019

9. Linee Guida Italiane sull'utilizzo della Terapia Antiretrovirale e la gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV. Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali, 2017
10. Società Italiana di Colposcopia e Patologia Cervico Vaginale (SICPCV), Raccomandazioni 2019. Gestione colposcopica delle lesioni del basso tratto genitale.
11. ACOG Practice Bulletin n. 167: Gynecologic care for women with immunodeficiency virus. ACOG Committee on Practice Bulletins-Gynecology. Gynecologic care for women and adolescents with Human Immunodeficiency Virus. *Obstet Gynecol* 2016;128:89-110
12. Kitchener H, Nelson L, Adams J, et al. Colposcopy is not necessary to assess the risk to the cervix in HIV-positive women: an international cohort study of cervical pathology in HIV-1 positive women. *Int J Cancer* 2007;121:2484-2491
13. Keller M, Burk R, Xie X, et al. Risk of cervical precancer and cancer among HIV-infected women with normal cervical cytology and no evidence of oncogenic HPV infection. *JAMA* 2012;308:362-369
14. Aserlind A, Maguire K, Duthely L, et al. Women living with HIV over age 65: cervical cancer screening in a unique and growing population. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2017;2017:2105061

# La patologia vulvare oncologica nello screening cervicale

Mario Preti, Leonardo Micheletti e Lauro Bucchi

## Eziologia e classificazione

Il carcinoma vulvare invasivo riconosce due precursori distinti dal punto di vista epidemiologico, clinico, istologico e molecolare (1). La classificazione ISSVD (International Society for the Study of Vulvovaginal Disease) 2015 delle Neoplasie Intraepiteliali Squamose Vulvari (2) sottolinea che le lesioni preinvasive vulvari sulle quali si deve concentrare l'attenzione del clinico per il loro riconoscimento e trattamento sono:

- La neoplasia intraepiteliale squamosa HPV-correlata (neoplasia intraepiteliale vulvare di alto grado-VHSIL di tipo basaloide o verrucoso) che rappresenta circa il 90% delle neoplasie intraepiteliali ed è caratteristica delle donne di età inferiore ai 55 anni. Quasi l'80% di queste lesioni riconosce l'infezione singola da HPV16, seguita dal 10% con HPV33 e poco più del 2% da HPV18 (*Figura 1*) (3)
- La neoplasia intraepiteliale squamosa non-HPV correlata (VIN Differenziata), che costituisce circa il 10% delle neoplasie intraepiteliali è tipica delle donne più anziane e associata a dermatosi come il lichen sclerosus o il lichen planus. Queste malattie dermatologiche sono associate a danni ossidativi cronici del DNA e a mutazioni geniche, tra le quali la più studiata è quella del gene oncosoppressore p53. La VIN Differenziata ha come caratteristiche principali atipia nucleare limitata allo strato basale e l'alto grado di differenziazione cellulare può renderne difficile anche il riconoscimento istopatologico (*Figura 2*) (4)

## Cenni epidemiologici

Il carcinoma vulvare origina quindi da questi due precursori e si presenta con due distinti profili epidemiologici, pattern clinici, istologici:

- il tipo verrucoso-basaloide è generalmente associato ad infezione da HPV e ad altri fattori di rischio, simili a quelli del cancro cervicale, si diagnostica più spesso in donne relativamente giovani
- il tipo cheratinizzante - circa l'80% dei carcinomi vulvari - è indipendente dall'HPV ed è più frequente nelle donne anziane

Questa tipologia si riflette nelle tendenze dell'incidenza della malattia che, in molti paesi occidentali, ma non in Italia, è in aumento da decenni tra le donne fino a 50-60 anni d'età e stabile per quelle più anziane. Tra le donne italiane, invece, una netta riduzione dell'incidenza in atto da almeno 3 decenni al di sopra dei 60 anni d'età ha causato una riduzione del tasso totale. Queste tendenze, peraltro, stanno cambian-

do. Un'analisi età-periodo-coorte ha mostrato che il rischio di malattia sta aumentando per ogni successiva coorte nata dopo il 1945. Questo effetto della coorte di nascita sull'incidenza segnala un cambiamento nelle abitudini di vita e nella prevalenza dei principali fattori di rischio, fumo e infezione da HPV (5).

Non esistono raccomandazioni per lo screening del carcinoma vulvare. Il razionale, del resto, è debolissimo. Da una parte, la malattia ha una lunga fase sintomatica e, quindi, uno stadio precoce definito e potenzialmente riconoscibile. Dall'altra parte, tuttavia, la rarità della malattia (tasso annuo grezzo in Italia, 2.12 per 100,000) e l'elevata età delle pazienti, che riduce gli anni di vita salvati, escludono l'opzione dello screening come misura di sanità pubblica. Contemporaneamente, le caratteristiche epidemiologiche del carcinoma vulvare ostacolano anche l'adozione di misure di sensibilizzazione della popolazione femminile all'auto-sorveglianza.

Il controllo della malattia è quindi affidato a pratiche di screening opportunistico che, oltre alle visite periodiche ginecologiche o dermatologiche, possono trovare un momento fondamentale nella corretta ispezione vulvare al momento dell'esecuzione del test HPV di screening per il cervico-carcinoma ed ancor più al momento dell'invio in secondo livello. Sia l'ostetrica al momento dell'applicazione dello speculum vaginale per eseguire il test di screening, sia, e a maggior ragione, il ginecologo colposcopista al momento di esaminare una donna risultata positiva al test di screening cervicale, possono identificare alterazioni della normale anatomia vulvare che suggeriscono approfondimenti diagnostici e l'invio a centri di riferimento per la vulvologia (6).

È fondamentale dunque considerare le varianti della normalità e i quadri clinici sospetti. Particolare attenzione andrà posta per:

- la neoplasia intraepiteliale squamosa HPV-correlata nelle pazienti con anamnesi di condilomatosi vulvare, forti fumatrici, già sottoposte a interventi per neoplasia intraepiteliale cervicale, immunodepresse, nelle quali la multicentricità dell'infezione da HPV si può manifestare a livello vulvare con lesioni rilevate, spesso multifocali, di colorito estremamente polimorfo che varia da biancastro a iperpigmentato a rossastro. Al contrario nelle pazienti vaccinate per HPV si assisterà ad una netta riduzione dell'incidenza di queste lesioni (7)
- la neoplasia intraepiteliale squamosa non-HPV correlata (VIN Differenziata), si presenta prevalentemente come lesione unifocale, piatta o rilevata, in donne spesso sintomatiche da tempo, mediamente con età superiore ai 55 anni, e anamnesi positiva per *Lichen sclerosus* o *Lichen planus*. Il colore della lesione è quasi sempre bianco, talvolta rosso, molto più raramente iperpigmentato. Il Lichen sclerosus è la dermatosi a rischio di sviluppare neoplasie squamose più studiata a livello vulvare ed il suo riconoscimento precoce permette di inserire la paziente in un follow-up vulvologico dedicato per ridurre il rischio neoplastico (8)

La patologia vulvare è argomento di confine tra le competenze di ginecologia, dermatologia, anatomia patologica, infettivologia, oncologia, neurologia e psico-sessuologia ed è necessaria una specifica preparazione. Tuttavia, i brevi richiami che seguono sull'approccio diagnostico alla patologia vulvare possono essere utili nell'invio presso centri di riferimento vulvologici.

## Approccio diagnostico

### *Anamnesi*

Nell'ambulatorio di vulvologia, la raccolta anamnestica è sicuramente il primo fondamentale momento per l'approccio diagnostico alla patologia vulvare (9). La raccolta anamnestica vulvologica è molto più dettagliata di quella che riguarda la patologia cervico-vaginale e può essere raccolta in tre gruppi principali: anamnesi generale, ginecologica generale e vulvo-perineale. La sintomatologia vulvare (prurito, bruciore, dolore) va riportata annotandone inizio, durata ed intensità con scala analogico-visuale (da 1 a 10), se diurno o notturno, continuo o saltuario, localizzato o diffuso, eventuale relazioni con il ciclo mestruale.

### *Esame obiettivo*

#### *Ispezione*

L'ispezione dovrebbe essere eseguita utilizzando entrambe le mani per poter divaricare le pieghe cutanee e ispezionare la superficie nella sua interezza. Non deve essere omessa l'ispezione perineale e perianale ricordando che molte malattie dermatologiche a localizzazione vulvare possono essere presenti anche in altri distretti corporei. Da qui l'utilità dell'ispezione della cute dei polsi, gomiti, ginocchia, regione sacrale, cuoio capelluto, letto ungueale, solco sottomammario e cavo orale (guance, lingua, gengive).

#### *Palpazione*

Contemporaneamente all'ispezione è importante eseguire la palpazione della superficie per apprezzare i caratteri fisici delle lesioni: consistenza, superficie, dolorabilità, aderenza ai piani sottostanti.

L'esame obiettivo vulvare va condotto ad occhio nudo con una buona illuminazione naturale o con luce alogena. Il successivo utilizzo del colposcopio o di lenti di ingrandimento deve essere eseguito solo in circostanze particolari, su indicazione della prima ispezione ad occhio nudo per osservare parti del rivestimento cutaneo-mucoso che necessitano di osservazione a maggiore ingrandimento. Questa è un'evenienza non frequente nell'ambulatorio di vulvologia ed è maggiormente indicata nell'osservazione di sospette neoplasie intraepiteliali a livello mucoso.

#### *Test colorimetrici*

L'utilizzo dei test colorimetrici a livello vulvare riveste un'importanza marginale.

Il test al blu di toluidina o test di Collins, volto ad evidenziare un addensamento cellulare ed in teoria tessuti con atipie, è gravato da una alta percentuale di falsi positivi, in particolare per lesioni da grattamento, e lesioni infiammatorie e falsi negativi in caso di lesioni ipercheratosiche.

Il test al Lugol non serve ad altro che evidenziare l'epitelio glicogenato, in particolare a livello vestibolare mucoso all'interno della linea di Hart.

Il rivestimento prevalentemente cutaneo e non mucoso della vulva rende l'utilizzo dell'acido acetico al 3 o 5% scarsamente utile nella diagnostica delle malattie vulvari ed in alcuni casi addirittura fuorviante. In sede vulvare non esistono epitelio di trasformazione e giunzione paragonabile per caratteristiche biologiche a quella squamo-colonnare cervicale, inoltre l'epitelio vulvare è molto stabile dal punto di vi-

sta del turnover cellulare. La presenza di cheratinizzazione rende l'aceto-reattività praticamente assente a livello cutaneo vulvare, mentre sulla mucosa vestibolare ha un significato quasi sempre aspecifico. L'applicazione di acido acetico può avere una sua utilità, essenzialmente per la diagnosi di neoplasie intraepiteliali squamose (HPV correlate) a livello mucoso vestibolare, ma non deve essere utilizzato prima di una attenta ispezione vulvo-perineale ad occhio nudo con buona illuminazione e soprattutto non deve essere impiegato senza adeguata conoscenza dell'alta possibilità di falsi positivi che possono aprire un iter diagnostico (con biopsia ed esame istologico) costoso, inutile e carico di stress per la paziente.

#### *Descrizione*

L'ISSVD suggerisce una metodologia di ispezione e di descrizione delle lesioni vulvari utili nella pratica clinica, in particolare per selezionare le pazienti da inviare ad un centro dove la competenza vulvologica sia integrata tra ginecologo, patologo e dermatologo (10).

La descrizione dell'ispezione vulvoscopica, deve partire da un quadro generale della morfologia dei genitali esterni e del loro trofismo e successivamente deve riportare, con una sorta di decalogo, la descrizione delle lesioni evidenziate con dettagli in base a:

- sede (mediana, paramediana, laterale, diffusa ai genitali esterni in toto)
- localizzazione (strutture anatomiche coinvolte: per esempio, faccia esterna piccolo labbro)
- dimensioni/estensione
- lateralità (unilaterale, bilaterale)
- focalità (unifocale, plurifocale), ed eventualmente confluenza
- colore (gradazioni cromatiche del rosso, del bianco e della distribuzione del pigmento)
- rilievo (piane/rilievate e caratteristiche del rilievo)
- superficie (liscia, rugosa, con perdita di sostanza superficiale/profonda)
- caratteristiche palpatorie (infiltrazione, dolore provocato con test pressorio)
- distrettualità (eventuale interessamento contemporaneo di altri distretti corporei)

La descrizione deve avvalersi della terminologia delle lesioni elementari dermatologiche, quindi:

- *Lesioni elementari primitive*, diretta espressione del processo patologico (macchia, papula, nodulo, vescicola, bolla, pustola, pomfo)
- *Lesioni elementari secondarie*, che rappresentano l'evolversi delle prime (crosta, squama, placca, escoriazione, ragade, esulcerazione, ulcerazione, cicatrice)
- *Lesioni elementari complesse* in cui è presente associazione di più lesioni elementari quali:

- Eczema (eritema + vescicola + crosta)
- Lesioni eritemato-squamose (eritema + desquamazione)
- Lichenificazione (ispessimento epidermico con aspetto biancastro)

### **Biopsia**

L'aspetto macroscopico delle lesioni vulvari non sempre è indicativo del loro carattere istologico, pertanto l'esecuzione del prelievo biotico rappresenta un momento a volte irrinunciabile nell'iter diagnostico.

Una biopsia risulta adeguata per una corretta valutazione istologica se il prelievo comprende oltre alla lesione anche una porzione di tessuto adiacente clinicamente sano ed uno strato adeguato, di spessore uniforme, dello stroma sottostante (11). Non sono quindi adatte le pinze a morso della colposcopia, ma saranno da utilizzare bisturi a lama fredda, punch di Keyes, elettrodi ad ago in radiofrequenza, laser, con particolare attenzione a non danneggiare termicamente i campioni prelevati.

## Conclusioni

È noto che i tumori rari pongono gravi problemi all'organizzazione sanitaria. Sebbene non esistano standard basati sull'evidenza per una diagnosi precoce del carcinoma vulvare, l'approccio più importante per ridurre il ritardo diagnostico è *educare gli operatori sanitari e allertare le pazienti* sull'importanza di riferire i propri sintomi/segni.

La sensibilizzazione degli operatori dello screening per il cervico-carcinoma è fondamentale per selezionare le pazienti a maggior rischio oncologico vulvare, da inviare ai centri di riferimento con competenze vulvologiche. Ogni programma di screening cervicale potrebbe individuare un proprio centro di riferimento per la gestione della patologia vulvare, con collaborazioni interdisciplinari tra ginecologo, patologo, dermatologo e psico-sessuologo al fine di consentire la migliore gestione della malattia.

## Key Messages

- Tutti gli operatori sanitari dello screening del cervico-carcinoma devono essere consapevoli dell'importanza della diagnosi precoce delle neoplasie intraepiteliali vulvari per ridurre al minimo il rischio di progressione verso la malattia invasiva e ridurre l'incidenza della malattia
- L'invio di una paziente al II livello impone un'attenta ispezione dei genitali esterni al fine di escludere lesioni sospette per neoplasia vulvare
- Anomalie cutanee vulvari sospette per Lichen sclerosus richiedono l'invio della paziente ad un centro di riferimento per essere correttamente diagnosticate ed eventualmente trattate e seguite per ridurre il rischio di progressione verso la VIN Differenziata e il carcinoma invasivo
- I centri di riferimento per le malattie vulvari devono essere inter-disciplinari con ginecologo, patologo, dermatologo, psico-sessuologo al fine di consentire la migliore gestione della malattia



Figura 1: Rappresentazione schematica dell'oncogenesi vulvare HPV correlata

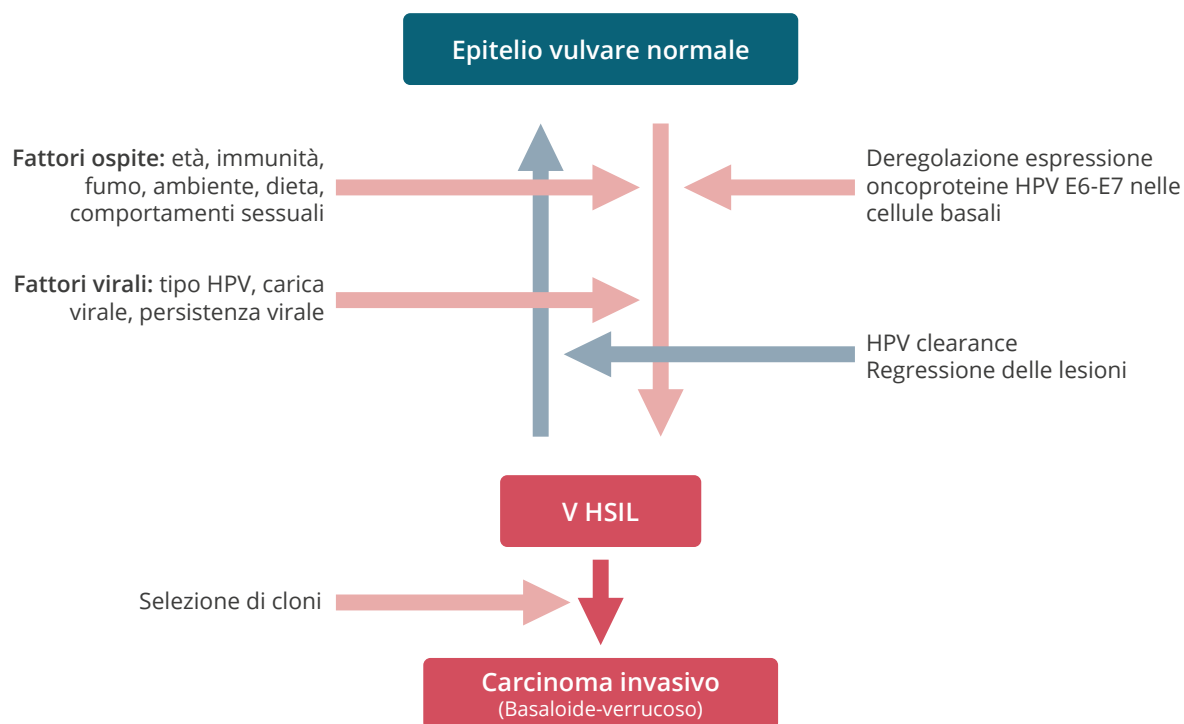
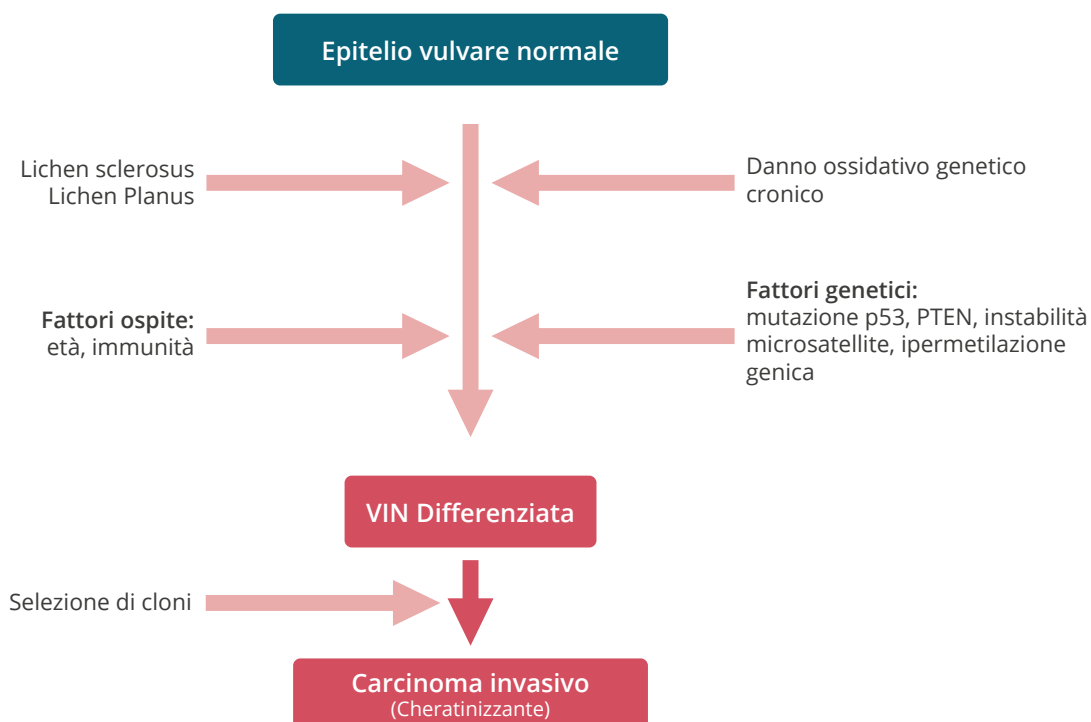


Figura 2: Rappresentazione schematica dell'oncogenesi vulvare non-HPV correlata



## Bibliografia

1. Dasgupta S, Ewing-Graham P, Swagemakers S, et al. Precursor lesions of vulvar squamous cell carcinoma - histology and biomarkers: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2020;147:102866
2. Bornstein J, Haefner H, Stockdale C, et al. The 2015 International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD) terminology of vulvar squamous intraepithelial lesions. *Obstet Gynecol* 2016;127:264-268
3. Faber M, Sand F, Albieri V, et al. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in squamous cell carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva. *Int J Cancer* 2017;141:1161-1169
4. Preti M, Scurry J, Marchitelli C, et al. Vulvar intraepithelial neoplasia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2014;28:1051-1062
5. Mancini S, Bucchi L, Baldacchini F, et al. Incidence trends of vulvar squamous cell carcinoma in Italy from 1990 to 2015. *Gynecol Oncol* 2020; pii: S0090-8258(20)30229-8. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.03.013. [Epub ahead of print]
6. Micheletti L, Preti M, Bogliatto F, et al. Vulvology. A proposal for a multidisciplinary subspecialty. *J Reprod Med* 2002;47:715-717
7. Mariani L, Preti M, Cristoforoni P, et al. Overview of the benefits and potential issues of the nonavalent HPV vaccine. *Int J Gynaecol Obstet* 2017;136:258-265
8. Halonen P, Jakobsson M, Heikinheimo O, et al. Lichen sclerosus and risk of cancer. *Int J Cancer* 2017;140:1998-2002
9. Mauskar M, Marathe K, Venkatesan A, et al. Vulvar Diseases. Part I: Approach to the patient. *J Am Acad Dermatol* 2019;82:1277-1284
10. Lynch P, Moyal-Barracco M, Scurry J, et al. 2011 ISSVD Terminology and classification of vulvar dermatological disorders: an approach to clinical diagnosis. *J Low Genit Tract Dis* 2012;16:339-344
11. Preti M, Bucchi L, Ghiringhello B, et al. Risk factors for unrecognized invasive carcinoma in patients with vulvar high-grade squamous intraepithelial lesion at vulvoscopy-directed biopsy. *J Gynecol Oncol* 2017;28:e27

# Requisiti clinico-strutturali dei Centri di Riferimento per il trattamento del carcinoma invasivo

Tiziano Maggino e Paolo Zola

## Introduzione

Un programma di screening si basa su un corredo di regole che devono assicurare omogeneità di intervento e un adeguato standard qualitativo al fine di garantire un reale impatto sulla storia naturale dell'evento patologico cui si riferisce.

Si rende pertanto necessaria una riflessione sulle caratteristiche clinico-strutturali non solo dei centri di primo livello, ma anche di quelli cui far afferire le forme invasive. Questo deriva dal fatto che la maggioranza delle strutture periferiche, che sono l'osatura dei programmi di screening, non sempre sono integrate funzionalmente con Centri di Riferimento per la gestione della ginecologia oncologica (terzo livello).

Come già osservava nel 1997 l'Agenzia Europea per la Ricerca e Cura del Cancro (EORTC), la definizione di regole per accreditare Centri di Riferimento, per il trattamento delle neoplasie in generale e di quelle ginecologiche in particolare, derivava dalla necessità di ridurre la variabilità in termini di sopravvivenza tra nazioni, regioni, singoli ospedali fino a reparti differenti della stessa struttura.

Le ragioni di queste discrepanze si possono far risalire a vari fattori:

- scarsa qualità nella raccolta dati con conseguente bassa qualità di informazione in termini di indicatori di processo e risultato
- difficoltà nell'aggiornamento permanente del personale
- scarsità di Gruppi di lavoro multi-disciplinari
- difficoltà a partecipare a studi clinici controllati

Per ovviare a queste difficoltà le Società Scientifiche internazionali di settore sia europee che nord-americane (ESGO, SGO), i principali organismi cooperativi (EORTC, EBCOG) e la Società Italiana di Ginecologia Oncologica (SIOG) hanno definito nel corso degli ultimi anni una serie di requisiti minimi e irrinunciabili che devono caratterizzare i Centri cui riferire le neoplasie ginecologiche per garantire la maggior omogeneità possibile di trattamento (1- 6).

Lo scopo di queste note è la *presentazione di una proposta* di quali dovrebbero essere le caratteristiche sia strutturali che cliniche di una Unità di Ginecologia Oncologica intesa come la struttura di riferimento cui far afferire i soggetti che risultassero positivi allo screening con particolare riguardo alle forme invasive.

## Caratteristiche strutturali delle Unità di Ginecologia Oncologica

Dal momento che le neoplasie ginecologiche, con l'eccezione delle forme iniziali e preinvasive, richiedono percorsi diagnostici e terapeutici complessi con integrazione di procedure differenti (chirurgia, radioterapia, chemioterapia), uno dei principali requisiti è il volume di pazienti adeguato per acquisire la necessaria esperienza di gestione e ottenere di conseguenza il miglior rapporto costo/beneficio.

Vi è accordo nel ritenere adeguato un Centro che tratti almeno *100 nuovi casi/anno* di neoplasie ginecologiche senza considerare i tumori mammari; accanto a questi si ritiene requisito minimo gestire circa *40 casi/anno* da inviare alla radio o alla chemioterapia o, comunque, a un trattamento integrato non chirurgico.

Accanto al volume di casi trattati, per poter essere definito adeguato un Centro di Ginecologia Oncologica deve essere collocato in un ospedale che abbia i servizi ritenuti irrinunciabili che vanno dal laboratorio analisi all'anatomia patologica, con la possibilità di eseguire l'esame estemporaneo intra-operatorio, alla radiologia anche interventistica, alla terapia intensiva sia nel post-operatorio che nei casi di tossicità grave chemioterapica e/o radioterapica.

In alternativa, il Centro può essere inserito in una realtà metropolitana tale da avere servizi di radioterapia, di oncologia medica, di medicina nucleare etc. di riferimento e integrato nei percorsi terapeutici che devono essere predefiniti e condivisi.

In altri termini, qualora la struttura sanitaria in cui è inserito il Centro di Ginecologia Oncologica non sia dotata di tutti i servizi, che le evidenze scientifiche attuali considerano irrinunciabili nel percorso diagnostico-terapeutico per una paziente affetta da neoplasia ginecologica, è indispensabile che si instaurino a priori delle connessioni con servizi in strutture limitrofe per non dover decidere estemporaneamente caso per caso la strategia terapeutica da attuare (*Tabella 1*).

Tabella 1. Requisiti per l'attività oncologica

- 
- adeguati volumi di casistica
  - disponibilità tecniche - strutturali
    - diagnostiche
    - chirurgiche
    - assistenza post-operatoria intensiva
    - accesso di trattamenti complessi e di associazione (medici, radioterapici, controllo del dolore)
    - terapia di supporto
  - disponibilità specialistiche adeguate
    - specialista oncologo d'organo
    - accessibilità a consulenze con specialisti dedicati
  - metodo di lavoro
    - presa in carico dei pazienti dal Gruppo Oncologico Multidisciplinare (GOM) o Gruppo Interdisciplinare per le Cure (GIC)
    - trattamenti sulla base di Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali (PDTA) condivisi
    - AUDIT con analisi del monitoraggio del processo assistenziale
    - registrazione dati su outcome dei risultati
- 

## Modelli organizzativi

### *Reti oncologiche regionali*

Per quanto abbiamo fin qui esposto, emerge che i trattamenti oncologici necessitano di alcuni requisiti indispensabili per garantire la qualità delle prestazioni in tale area. Per perseguire tale modello organizzativo sono sorti nel nostro Paese i Centri Oncologici di Riferimento che potevano coniugare in un'unica struttura tutte le esigenze organizzative. I Centri Oncologici però spesso non sono articolati con le attività di prevenzione, diagnostica ed assistenza del territorio e quindi possono mancare di quella particolare e fondamentale connessione con la medicina di base e i programmi di screening oncologici che includono degli accessi preferenziali "fast track" per invio diretto dei casi di tumori incidenti o screen detected.

Per superare tale ostacolo e mantenere la garanzia di requisiti per l'attività oncologica, si è andato sviluppando in alcune regioni italiane (ad es: Piemonte, Veneto, Toscana, Emilia-Romagna) un modello organizzativo per l'assistenza Oncologica basato sulle "Reti Oncologiche".

Le reti cliniche integrate oncologiche hanno lo scopo di rispondere ai principi di uguaglianza, uniformità e tempestività delle cure e di provvedere alla sicurezza delle pre-

stazioni erogate. Le reti oncologiche, secondo il modello "Hub and Spoke" articolano la presa in carico del paziente secondo livelli di complessità delle prestazioni e del quadro patologico (Tabella 2).

Tabella 2. Livelli di presa in carico nelle reti oncologiche

- 
- 1° Livello: Interfaccia tra il territorio e la rete (MMG, Screening oncologici)
  - 2° Livello: Centro Oncologico SPOKE
    - Presa in carico forme invasive
    - Stadiazione e gestione secondo PDTA per patologia
    - Trattamento forme superficiali o inizialmente invasive
  - 3° Livello: Centro Oncologico HUB
    - Presa in carico delle forme francamente invasive
    - Gestione secondo PDTA per patologia da parte del gruppo multidisciplinare
    - Gestione delle terapie complesse e di associazione
    - Riferimento al II° livello per trattamenti Oncologici gestibili perifericamente
- 

Applicando tale modello organizzativo alla presa in carico delle pazienti con carcinoma invasivo della cervice uterina si potrebbe identificare come:

**1° LIVELLO:** è costituito dal secondo livello dello screening, quindi dal centro di colposcopia e approfondimenti diagnostici e trattamento delle forme pre-invasive. Tale centro, a seconda delle varie modalità organizzative, è collocato nei Distretti sanitari del Territorio o in ambito di Ospedale generale di rete.

**2° LIVELLO:** dovrebbe gestire le forme inizialmente invasive dotandosi di una Gynecological Cancer Unit con uno strutturato gruppo multidisciplinare per la discussione dei casi, di cui i componenti principali dovrebbero essere: il Ginecologo oncologico e l'Anatomo patologo dedicato alla Gineco-Patologia. Rappresenta il Centro *Spoke* che invia al 3° Livello le neoplasie francamente invasive.

**3° LIVELLO:** Gynecological Cancer Center o centro *Hub*, idealmente dovrebbe coprire un bacino di utenza di 700.000-1.000.000 di abitanti e gestire almeno 200 nuovi casi/anno di neoplasie ginecologiche.

Il terzo livello presenta in tutti i tipi di trattamento oncologico, in particolare per il cervicocarcinoma, la disponibilità di un Servizio di Radioterapia per trattamenti da sorgenti interne/esterne; Oncologia Medica con Oncologo dedicato alle neoplasie ginecologiche, una serie di servizi correlati ad altre specialità quali la Chirurgia Generale Oncologica, la Chirurgia Plastica, la Chirurgia Vascolare, la Terapia del Dolore.

**Riferimenti Normativi**

Tale modello di rete è coerente con il Decreto del Ministro della Salute n° 70 del 2015 che definisce gli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi relativi all'assistenza ospedaliera e ratificato nel 2019 con il documento della conferenza Stato Regioni e Province autonome (7, 8).

Alcune regioni hanno già attivato modelli di Rete Oncologica.

Ad esempio, la Regione Piemonte ha provveduto, all'interno della Rete Oncologica, ad identificare i centri *Hub* (9), gli indicatori di qualità, i Centri Accoglienza Servizi della Rete (CAS) e i Gruppi Interdisciplinari per le Cure (GIC) finalizzati alla gestione della Patologia Oncologica specifica (10).

Un altro esempio di rete con modello *Hub-Spoke* è quello della regione Veneto, dove l'Istituto Oncologico Veneto si pone come coordinamento della Rete Oncologica che si articola in Poli Oncologici di Riferimento (Centri *Hub*) e Dipartimenti di Oncologia Clinica ai quali fanno riferimento i Gruppi Oncologici Multidisciplinari. Sulla base di quanto già avvenuto per le Breast Units e il trattamento dei carcinomi della mammella, anche per le neoplasie ginecologiche stanno per essere definiti specifici PDTA e requisiti di attività (11, 12).

L'organizzazione di rete, la condivisione di PDTA predefiniti (*Tabella 3*), gli indicatori di qualità consentono una contestualizzazione delle Linee Guida, una miglior accessibilità ai servizi, una ottimizzazione dei risultati con una riduzione delle spese (13).

*Tabella 3. Effetti dei Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali (PDTA)*

- 
- Benefici sull'assistenza ai pazienti
  - Riduzione delle spese sanitarie (giorni di degenza, esami radiografici e laboratoristici)
  - Maggiore soddisfazione delle pazienti
  - Formazione continua da parte del personale
  - Ottimizzazione dei risultati
- 

## Il Ginecologo Oncologo: percorsi formativi

Per poter garantire la funzionalità di un Centro dedicato alla Ginecologia Oncologica è necessario definire chi è e come è formato il personale che lo gestisce.

A questo proposito, sulla base del modello nord-americano, anche in Europa si è definita e si sta attivando la figura professionale del Ginecologo Oncologo che deve dirigere e coordinare il percorso diagnostico-terapeutico in Ginecologia Oncologica.

Questa figura è ancora da recepire e strutturare in Italia, mentre è ben definita sia nel suo percorso formativo che nelle sue funzioni professionali da oltre 30 anni negli USA e in Canada e più recentemente in Inghilterra, Germania, Olanda e Portogallo.

Il Ginecologo Oncologo è uno specialista in ginecologia ed ostetricia che ha ricevuto

una successiva specifica preparazione, che può essere definita sub-specialità o sovra-specialità, che lo prepara a gestire le neoplasie ginecologiche (comprese le neoplasie mammarie in alcune realtà) in tutto il loro percorso dallo screening alla terapia e al follow-up.

Il Ginecologo Oncologo deve essere il riferimento per la gestione del trattamento non solo chirurgico, ma anche medico (chemio-ormonoterapico) e avere sufficiente background per poter concordare i trattamenti radioterapici integrandoli, quando necessario, con le altre procedure terapeutiche e valutandone i risultati nel tempo.

Da questi concetti deriva che deve svolgere la sua opera in strutture dotate delle necessarie tecnologie e servizi o che ne garantiscano la fruibilità in strutture differenti, ma facilmente accessibili, come sopra descritte.

Lo scopo della formazione specifica in Ginecologia Oncologica è quello di ottimizzare la cura delle pazienti affette da neoplasie ginecologiche e ha come obiettivo quello di addestrare il terapeuta a migliorare le sue conoscenze, la sua pratica clinica, la capacità di essere parte attiva nell'insegnamento della sovra-specialità, nello sviluppo della ricerca e della verifica del suo operato tra pari (audit).

Considerato quindi che il percorso formativo è complesso e la curva di apprendimento è legata, sia in termini di durata che di efficacia, al numero dei casi trattati, vi è accordo nel ritenere che il numero di Ginecologi Oncologi deve essere contingentato e rapportato al bacino di utenza cui si riferisce.

La formazione poi oltre ai tradizionali settori come la chirurgia, la chemioterapia, la radioterapia, l'anatomia patologica, l'imaging e la terapia intensiva, deve prevedere la capacità di gestire l'approccio integrato e multidisciplinare, inserendo quanto più possibile le pazienti in studi clinici randomizzati sia mono che multicentrici. Le conoscenze che necessariamente deve acquisire nella gestione delle pazienti dalla fase ambulatoriale alla fase terminale completano questo iter formativo di alta qualificazione e rendono la Ginecologia Oncologica una branca di alta tecnologia, come previsto dall'ordinamento legislativo italiano degli anni '80.

In altri termini deve essere un percorso formativo integrato che ha come obiettivo la cura ottimale della paziente affetta da neoplasia ginecologica e che deve tener conto delle diverse opzioni e realtà disponibili.

A completamento di quanto sopra, bisogna considerare anche il fatto che le Organizzazioni Europee che sostengono questa strutturazione della Ginecologia Oncologica (EBCOG, EAPM, ESGO, etc.) hanno organizzato un *sistema di certificazione dei Centri* sia in termini strutturali che di formazione del personale accettato di fatto nei Paesi Europei. La certificazione si ottiene attraverso visite compiute da una Commissione di esperti, che verifica la reale consistenza del Centro sia in termini strutturali che clinici. Prevede inoltre una serie di adempimenti formativi per il personale con controlli periodici sistematici.

In Italia questo modello favorirebbe il superamento del concetto di auto-referenzialità attualmente molto diffuso nel nostro Paese.



## Conclusioni

Il carcinoma della cervice uterina francamente invasivo è oggi, nei Paesi occidentali, una patologia rara che necessita per la pianificazione dei piani di cura di una équipe integrata multi-disciplinare dedicata. Sia nelle forme invasive limitate alla cervice che in quelle localmente avanzate, la scelta delle opzioni terapeutiche comporta non solo un'adeguata esperienza del centro di riferimento in cui la paziente viene accolta, ma anche un ventaglio di requisiti strutturali legati a dotazioni tecnologiche adeguate. L'organizzazione deve prevedere un percorso con accesso preferenziale (fast-track) di collegamento tra:

- Centro screening di 2° livello che provvede alla diagnosi e terapia delle lesioni pre-invasive
- Il centro di 2° livello oncologico *Spoke*, che provvede alla stadiazione dei carcinomi invasivi e al trattamento delle forme inizialmente invasive
- Centro di riferimento *Hub* per le forme francamente invasive e localmente avanzate

Questo percorso è essenziale per garantire omogeneità nei trattamenti, equità all'accesso dei pazienti ai servizi, adeguata allocazione delle risorse con benefici sanitari ed economici.

## Key Messages

- I carcinomi della cervice uterina francamente invasivi andrebbero presi in carico da:
  - Centri Oncologici di riferimento
  - Sistemi della Rete Oncologica con riferimenti diretti tra i vari livelli di operatività e competenze
- Il metodo di lavoro che sta alla base della presa in carico della paziente con carcinoma invasivo si basa sulla discussione del caso nell'ambito del Gruppo Oncologico Multidisciplinare
- I trattamenti dei carcinomi invasivi così come l'iter preliminare di stadiazione devono essere condivisi in espliciti Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali (PDTA)
- I Centri di riferimento devono essere in grado di produrre AUDIT con analisi su outcome dei risultati terapeutici

## Bibliografia

1. Vergote I, De Oliveira C, Dargent D. How to organize gynecologic oncology in the future: results of an international questionnaire. *Int J Gynec Can* 1971;7:368-375
2. World Federation of Surgical Oncology Societies. Surgical Oncology training programme guidelines. *Eur J Sur Oncol* 1996;22:538-539
3. Bosze P. Gynecologic Oncology as a speciality: current status. *Eur J Gynec Oncol* 1995;17:91-95
4. European Board and College of Obstetrics and Gynaecology (EBCOG). European society of Gynaecological Oncology: definition of training Centre for Gynaecological Oncology. [www.EBCOG.com](http://www.EBCOG.com)
5. Decreto Ministero della salute, GU Serie Generale n.26 del 01-02-1992. Elenco delle specialità e fissazione dei requisiti necessari alle strutture sanitarie per l'esercizio delle attività di alta specialità
6. Raspagliesi F, Franchi M, Gadducci A. Requisiti minimi per il trattamento delle neoplasie ginecologiche. Editeam (Ferrara) 2007, pag 1-7
7. Decreto Ministero della salute, GU Serie Generale n.127 del 04-06-2015. Definizione degli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi relativi all'assistenza ospedaliera
8. Revisione delle Linee Guida organizzative e delle raccomandazioni per la Rete Oncologica che integra l'attività ospedaliera per acuti e post-acuti con l'attività territoriale. 59/CSR-Conferenza Stato Regioni e Province Autonome, 2019
9. Delibera Giunta regionale del Piemonte. DGR 51-2485 del 23 novembre 2015
10. Delibera Giunta regionale del Piemonte. DGR 48-7639 del 21 maggio 2014
11. Delibera Giunta Regionale del Veneto. DGR 2067 del 19 novembre 2013
12. Delibera Giunta Regionale del Veneto. DGR 1693 del 24 ottobre 2017
13. Jensen K, Maina P. Cancer pathways are associated with improved long-term survival. *Dan Med J* 2015;62:A5000



