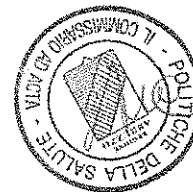


REGIONE ABRUZZO

Allegato al Decreto del Commissario
ad ACTA

n. 150 del 09 DIC. 2014



LINEE GUIDA

PROGRAMMA DI SCREENING ONCOLOGICO DELLA

CERVICE UTERINA



SOMMARIO

Premessa	2
SEZIONE I: GENERALITÀ PROCEDURALI E NORMATIVE	3
1. Riferimenti normativi, atti programmatici e attività del ministero della Salute	3
2. Possibili effetti negativi dello screening	3
3. Informazione alla popolazione e adesione consapevole	3
4. Ruolo del medico di medicina generale	4
5. Formazione ed aggiornamento del personale	4
6. Riservatezza dei dati	5
7. Sistema informativo per gli screening	6
SEZIONE II: LO SCREENING ONCOLOGICO DELLA CERVICE UTERINA IN ABRUZZO	7
1. Obiettivi dello screening del carcinoma della cervice uterina	7
2. Criteri di inclusione/esclusione	7
3. Intervallo di screening e tipo di test.	8
4. Modalità organizzative	8
<i>Il Test di Screening di 1° Livello</i>	8
<i>Approfondimento Diagnostico di 2° Livello</i>	10
Colposcopia	10
Biopsia	11
Trattamento	12
Follow-up	13
5. Gruppo multidisciplinare per la presa in carico della donna con patologia della cervice uterina, il trattamento e il follow-up.	14
SEZIONE III: PERCORSO DIAGNOSTICO – TRATTAMENTO – FOLLOW-UP – RIENTRO IN SCREENING	15
1. CITOLOGIA (Pap Test) come test di screening primario (vedi Algoritmo N. 1)	16
2. HR-HPV DNA Test come test di screening primario (vedi Algoritmo N. 2)	18
3. COLPOSCOPIA da ASC-US/LSIL/HR-HPV+ con o senza triage (vedi Algoritmo N. 3)	20
4. COLPOSCOPIA da ASC-H/HSIL/AGC (vedi Algoritmo N. 4)	22
5. FOLLOW UP POST TRATTAMENTO PER LESIONE ≥ CIN2(vedi algoritmo N.5)	24
BIBLIOGRAFIA	26



PREMESSA

Questo lavoro è stato elaborato e sottoposto al Servizio Prevenzione Collettiva della Direzione Politiche della Salute regionale da un gruppo di medici specialisti, componenti il Comitato Tecnico-Scientifico per lo Screening Oncologico della Cervice Uterina istituito presso l'Assessorato alle Politiche della Salute della Regione Abruzzo (*Alisia Macerola, Donatella Caraceni, Carmine Fortunato, Maria Carmela Minna*). Si è proceduto alla revisione e all'aggiornamento delle precedenti linee guida, in base agli indirizzi e alle direttive suggerite dalle European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening (Second Edition 2008)^[1], dalle Linee Guida Nazionali della Commissione Oncologica (ediz. 1996 e 2001) e dalle principali Linee Guida delle Società Scientifiche nazionali ed internazionali. Queste pubblicazioni, fondate sulla Evidence Based Medicine, sono da ritenersi i documenti di riferimento per quanto non riportato in questo elaborato.

Uno dei principali obiettivi della medicina è diagnosticare una malattia il più precocemente possibile. In presenza dei primi sintomi, è buona pratica medica garantire ai pazienti una diagnosi tempestiva. In alcuni casi, identificare una malattia prima che si manifesti clinicamente può salvare la vita. Quando una persona presenta un rischio aumentato per un certo tipo di tumore, a causa dell'età o di altre condizioni, l'arte medica è tenuta ad impiegare i metodi diagnostici raccomandati per individuare questi tumori o i loro precursori.

Lo screening di popolazione è un programma con cui l'azienda sanitaria invita direttamente le persone, offrendo un percorso che prevede un primo test ed eventuali accertamenti diagnostici o trattamenti successivi. Inoltre, è stato dimostrato che i programmi di screening non solo salvano numerose vite umane, ma aumentano la sopravvivenza e la qualità della vita, con effetti positivi decisamente superiori a quelli negativi. I programmi di screening sono quindi una componente fondamentale della sanità pubblica.

L'esecuzione di programmi di screening richiede un'organizzazione molto ben regolata ed efficiente, messa a punto da pianificatori competenti e condotta grazie alla collaborazione di professionisti di diversi settori.

Queste raccomandazioni rappresentano indicazioni per l'esecuzione di programmi di screening di popolazione e sono rivolte in particolare ai professionisti che devono pianificare ed organizzare gli screening e, in generale, a tutti i professionisti che partecipano a questi programmi. L'obiettivo è costruire un sapere condiviso che favorisca la collaborazione tra i professionisti coinvolti.

Le Linee Guida sono *"raccomandazioni di comportamento clinico, elaborate mediante un processo di revisione sistematica della Letteratura e delle opinioni di esperti, con lo scopo di aiutare i medici ed i pazienti a decidere le modalità assistenziali più appropriate in specifiche situazioni cliniche"*. Questa definizione precisa le differenze con altri strumenti gestionali, come i protocolli, che sono schemi di comportamento pre-definiti e vincolanti utilizzati, ad esempio, nel corso di sperimentazioni cliniche ed i profili di cura o percorsi diagnostico-terapeutici che sono gli adattamenti delle Linee Guida nazionali alle situazioni locali, con le loro specifiche caratteristiche organizzative e gestionali.

In un programma organizzato di prevenzione oncologica sul modello operativo di screening su chiamata, che, perseguendo una finalità di salute pubblica, impegna peraltro risorse professionali ed economiche di grande rilievo, l'utilizzazione di linee guida costituisce una necessità: *la loro adozione deve essere condivisa da tutti gli operatori.*



SEZIONE I: GENERALITÀ GENERALITÀ PROCEDURALI E NORMATIVE

1. Riferimenti normativi, atti programmatici e attività del ministero della Salute

I tumori sono ancora oggi una causa rilevante di sofferenza e di morte. Negli ultimi dieci anni la comunità scientifica internazionale ha sostenuto la prevenzione oncologica e la diagnosi precoce promovendo il ricorso a compagne informative ed a programmi di screening proprio per ridurre rispettivamente l'incidenza e la mortalità ad essi correlata.

In *Abruzzo*, in attuazione delle direttive del Piano Regionale della Prevenzione Sanitaria, nel 1999 è stato attivato il Progetto Regionale di Screening Oncologico della Cervice Uterina con l'obiettivo di includere progressivamente e monitorare nel tempo tutta la popolazione bersaglio residente in regione, pari a circa 360.000 donne.

In riferimento alla deliberazione della Giunta Regionale Abruzzo n° 346 del 23.05.2011 con oggetto: "SCREENING ONCOLOGICI REGIONALI MAMMOGRAFICO, DELLA CERVICE UTERINA E DEL COLON RETTO. RIDEFINIZIONE MODALITÀ ORGANIZZATIVE" le Aziende Sanitarie regionali sono state chiamate a riorganizzare individualmente ed autonomamente la propria partecipazione e gestione degli Screening Oncologici intesi come ineludibili funzioni pubbliche nell'ambito dei LEA, svolte in ottemperanza agli obiettivi posti dal Piano Nazionale della Prevenzione.

2. Possibili effetti negativi dello screening

Al pari di altri interventi sanitari, anche i programmi di screening possono avere effetti negativi. Il programma di *screening* va considerato sotto due aspetti fondamentali: esso rappresenta sia un'azione di sanità pubblica che riguarda una comunità, sia un intervento individuale che può anche comportare problemi per la singola persona.

In primo luogo, infatti, come ogni esame diagnostico, i test di screening possono dare *risultati falsi negativi* in soggetti che invece sono affetti dalla malattia che si vuole diagnosticare precocemente. In tal caso la persona verrebbe danneggiata non solo perché riceverebbe una rassicurazione ingiustificata riguardo al proprio stato di salute, ma anche perché il referto negativo potrebbe ritardare la diagnosi effettiva di malattia.

D'altro canto i test di screening possono portare anche *risultati falsi positivi*, che determinano interventi non necessari e, conseguentemente, anche preoccupazioni e costi inutili, sia individuali che sociali. Inoltre in ogni processo di diagnosi precoce è insito il rischio di individuare e trattare lesioni che non si sarebbero mai manifestate clinicamente, determinando sovradiagnosi e sovratrattamenti. Nel caso della cervice uterina il fenomeno è rilevante per le lesioni pre-invasive.

La somministrazione del test di screening o degli approfondimenti successivi può risultare fastidiosa o addirittura dolorosa per chi vi si sottopone, e comportare anche dei rischi.

A volte i tempi di attesa dello screening sono lunghi e si traducono in un carico di ansia significativo per le persone.

Molti dei possibili effetti negativi dello screening non sono eliminabili completamente e devono essere chiariti all'utente insieme ai vantaggi. E' necessario mettere in atto tutti i controlli di qualità disponibili per ridurre al minimo questi effetti indesiderati.

3. Informazione alla popolazione e adesione consapevole

Gli aspetti comunicativi sono molto rilevanti nell'ambito degli screening. L'obiettivo dello screening è favorire negli individui la comprensione di elementi utili per decidere il proprio comportamento: il successo di un programma di screening è quindi legato alla *comunicazione* e al *con-*



senso informato. Bassi tassi di adesione possono, infatti, influenzare in modo negativo l'efficacia complessiva in termini di riduzione della mortalità. In particolare, l'informazione deve raggiungere soprattutto quelle persone che, pur rientrando nelle fasce target, non si sono mai sottoposte a un test di screening.

La partecipazione agli screening è l'esercizio di un diritto che richiede però la piena consapevolezza. L'invito a sottoporsi al test di screening deve perciò essere accompagnato da un'adeguata informazione, non solo in termini di veridicità, ma anche di completezza e comprensibilità.

In questi programmi la comunicazione rappresenta un valore in sé ma è anche uno strumento per aumentare l'autonomia decisionale individuale e per circoscrivere gli eventi negativi: essa deve essere pro-attiva al fine di favorire una più ampia e consapevole partecipazione delle persone ai programmi organizzati. L'informazione deve chiarire sia i benefici che ognuno si può attendere, sia i possibili svantaggi associati al test, secondo le caratteristiche conosciute di ogni tipo di screening. Gli utenti devono essere pienamente consapevoli della possibilità di essere richiamati per ulteriori accertamenti (a volte anche invasivi), della possibile comparsa di tumori tra due test successivi di screening (casi di intervallo) e della conseguente necessità di prestare attenzione a eventuali disturbi, onde evitare false rassicurazioni. Inoltre, in ogni processo di diagnosi precoce è insito il rischio di individuare e di trattare lesioni che avrebbero potuto non manifestarsi clinicamente. Gli utenti devono essere quindi informati della possibilità che in alcune situazioni lo screening può determinare una sovradiagnosi o un sovratrattamento, con tutti i rischi e i disagi che questo può comportare. La valutazione della qualità comunicativa di un programma di screening deve essere considerata un elemento fondante, alla stessa stregua della valutazione della qualità tecnica e organizzativa. È auspicabile, inoltre, che il programma di screening assicuri la partecipazione di membri della comunità nella progettazione, nella realizzazione e nella valutazione.

4. Ruolo del medico di medicina generale

Il medico di medicina generale (MMG) rappresenta il punto di riferimento per il cittadino per ottenere informazioni, chiarimenti e consigli sulla propria salute e sui programmi di prevenzione attivati a livello locale. Fondamentale è l'opportunità di stabilire un continuo rapporto di fiducia con i propri pazienti.

Il MMG può svolgere un ruolo fondamentale in particolare nella informazione attiva nei confronti della popolazione target, della popolazione che non aderisce all'invito e nel counselling per le persone risultate positive al test.

Per garantire un'ampia partecipazione, i MMG devono essere coinvolti nelle fasi iniziali della programmazione degli interventi a livello locale attraverso una formazione/informazione adeguata. Il ruolo dei MMG può essere riassunto come segue:

- informazione attiva nei confronti della popolazione target, anche attraverso la diffusione di idoneo materiale informativo;
- informazione mirata ai *non responder*, soprattutto se richiamati per un approfondimento;
- counselling e supporto psicologico in tutte le fasi del programma, in particolare per le persone risultate positive al test.

5. Formazione ed aggiornamento del personale

Per raggiungere risultati soddisfacenti in termini di standard qualitativi ed efficienza dello screening, il personale sanitario, tecnico ed amministrativo coinvolto deve possedere una formazione di alto livello, partecipare regolarmente a programmi di controllo di qualità e ad attività di



aggiornamento. È opportuno sottolineare che:

- la formazione degli operatori coinvolti nei programmi di screening deve mirare al raggiungimento e al mantenimento di tutti gli aspetti della qualità (organizzativa, tecnica e comunicativa)
- il percorso formativo deve coinvolgere tutte le categorie professionali e le discipline che operano nei programmi di screening
- la formazione è uno strumento prezioso per il raggiungimento di un'integrazione multi-professionale e multidisciplinare degli operatori dello screening
- le metodologie didattiche utilizzate devono essere improntate il più possibile verso una modalità "esperenziale" In particolare, per la formazione tecnica si devono privilegiare metodologie pratiche di insegnamento (tirocini), che prevedano l'affiancamento di un collega tutor e, quando possibile, l'esecuzione diretta di tecniche diagnostiche
- grande importanza deve essere data agli aspetti della formazione in ambito relazionale
- si devono individuare percorsi formativi specifici per i MMG, in accordo con i piani di formazione della medicina generale
- si devono individuare indicatori di efficacia degli interventi formativi

6. Riservatezza dei dati

Una delle questioni più delicate durante l'organizzazione di un programma di screening è la gestione dei dati personali degli utenti che dovranno costituire la popolazione target. Nel caso dei programmi organizzati di screening, la normativa nazionale consente alle ASL di predisporre gli elenchi sulla base di dati come età e sesso e di inviare gli inviti al domicilio degli utenti in busta chiusa. In alcune situazioni, i MMG o, in generale, il personale sanitario, possono essere in possesso di informazioni cliniche molto utili per verificare e perfezionare l'elenco delle persone che devono essere invitate a sottoporsi allo screening. I MMG e tutti coloro che esercitano le professioni sanitarie possono trattare i dati sensibili dei pazienti soltanto con il consenso scritto dell'interessato e previa autorizzazione del garante (Decreto legislativo n. 196 del 2003). Esistono tuttavia due casi specifici che fanno eccezione:

- quando un trattamento è finalizzato alla tutela dell'incolumità fisica e della salute dell'interessato, medici e sanitari possono trattare dati relativi allo stato di salute con il consenso scritto dell'interessato, anche senza l'autorizzazione del garante
- quando devono essere tutelate altre persone o la collettività medici e sanitari possono trattare dati relativi allo stato di salute con l'autorizzazione del garante, anche senza il consenso dell'interessato (nel caso di tutela della collettività, vanno rispettate le prescrizioni dell'autorizzazione del garante n. 2 del 1998 pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale del 1 febbraio 1998).

Tenendo conto dell'utilità sociale del programma di screening, il Garante della privacy ha consigliato^[2] ai MMG di chiedere ai propri assistiti di rilasciare *una tantum* un'autorizzazione a trattare i propri dati sensibili nel caso di programmi di screening di provata efficacia. In alternativa, i MMG possono comunicare alla ASL i nominativi delle sole persone che possono essere direttamente interessate al programma di prevenzione in quanto in buone condizioni di salute. L'Azienda sanitaria può inviare per posta il risultato del test di screening, perché in generale i servizi diagnostici sono tenuti a comunicare i risultati del test a chi vi si è sottoposto. L'autorizzazione n. 2 del 2004 stabilisce che, di regola, i dati vengano comunicati direttamente all'interessato o a un suo delegato, in busta chiusa o tramite qualsiasi altro mezzo idoneo a mantenere la riservatezza nei confronti di soggetti non autorizzati.



La popolazione target può essere arruolata implementando tutti gli strumenti anche informatici a disposizione, sempre nel rispetto della normativa vigente in materia di trattamento e protezione dei dati personali. L'esito del test può essere trasmesso al MMG previo consenso esplicito e certificabile da parte della donna.

7. Sistema informativo per gli screening

Il sistema informativo (Si) è costituito da un complesso di attività che comprendono produzione, gestione, elaborazione e diffusione delle informazioni sullo stato di salute della popolazione. Per fare in modo che queste informazioni siano rilevanti, bisogna assicurare completezza e omogeneità dei dati. Il Si è quindi uno strumento indispensabile per la raccolta dei dati necessari per valutare il raggiungimento degli obiettivi e degli standard prefissati di un programma di screening.



SEZIONE II: LO SCREENING ONCOLOGICO DELLA CERVICE UTERINA IN ABRUZZO

1. Obiettivi dello screening del carcinoma della cervice uterina.

Il Lavoro regionale svolto negli anni passati ha già fornito indicazioni sulle modalità di svolgimento dello screening del cervicocarcinoma con l'utilizzo dell'HR-HPV DNA Test come esame primario anche sulla base dei documenti elaborati dalla società scientifica GISCI (Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma). D'altra parte sia l'esperienza condotta nell'ultimo biennio che i recenti studi di questi anni, hanno permesso di individuare aree di criticità correlate al modello organizzativo esistente, con test citologico primario, e la necessità di una revisione dello stato dell'arte e di un ulteriore sviluppo.

L'obiettivo fondamentale dello screening oncologico della cervice uterina è quello di prevenire la morbilità e la mortalità per tumore cervicale. Una strategia ottimale di screening si propone da una parte di individuare i precursori che possono progredire verso forme invasive (massimizzazione dei benefici) e dall'altra di evitare l'individuazione di una presenza transitoria dell'HPV con inutili trattamenti per lesioni benigne ed transitorie ad esso associate (minimizzazione dei danni associati allo screening)^[4].

Non sempre una buona sensibilità esita in un impatto significativo del programma, che dipende anche dal livello di partecipazione, dalla sensibilità degli accertamenti di secondo livello, dall'adeguatezza del trattamento e del follow-up.

Per quanto riguarda la terapia deve esistere un collegamento tra il centro di screening ed il centro di terapia. Per il controllo di qualità della terapia si calcola il tasso di recidiva per tipo di lesione, per tipo di trattamento e per operatore. Si sarà così in grado di valutare se la terapia è adeguata alla lesione e se l'operatore è in grado di effettuare la terapia correttamente.

2. Criteri di inclusione/esclusione

Lo screening per la prevenzione del tumore della cervice uterina è rivolto a tutta la popolazione femminile di età compresa tra i 25 ed i 64 anni, anche in caso di donne sottoposte a vaccinazione per l'HPV.

Per le donne con una pregressa patologia tumorale della cervice uterina, con conservazione anche parziale della stessa, lo screening prevede un percorso di sorveglianza con controlli periodici di follow-up.

Sono escluse dallo screening:

- *le donne con età inferiore a 25 e superiore a 64 anni ma con ultimo test negativo*
- *le donne isterectomizzate;*
- *le donne con in corso una patologia tumorale interessante la cervice uterina.*

La letteratura disponibile fornisce comunque ulteriori indicazioni a cui far riferimento.

La U.S. Preventive Service Task Force^[15] ha recentemente condotto una revisione della letteratura con cui ha inteso approfondire alcuni dei quesiti emergenti relativi allo screening del cervicocarcinoma per cui entra nel merito anche dei casi di donne isterectomizzate e ne sconsiglia lo screening poiché in presenza di una asportazione della cervice, anche per cause diverse da una lesione precancerosa di alto grado o tumore cervicale, non sembra fornire benefici.



3. Intervallo di screening e tipo di test.

La **CITOLOGIA (Pap Test)**, con intervallo triennale in caso di negatività del test, sarà eseguita con metodica in fase liquida in donne di età maggiore a 24 e inferiore a 30 anni¹, seguita dal triage in caso di ASC-US con test HR-HPV DNA.

Il **Test HR-HPV DNA**, con intervallo quinquennale in caso di negatività del test, sarà eseguito su campione citologico in fase liquida in donne di età maggiore a 29 anni fino al compimento del 65esimo, seguito dalla Citologia di triage in caso di positività¹.

4. Modalità organizzative

Il Test di Screening di 1° Livello

a. Invito e prelievo del campione

Le donne che rientrano nello screening vengono invitate con una lettera personale per effettuare il prelievo cervicale. Le donne che non rispondono all'invito vengono invitate nuovamente entro un massimo di sei mesi. (Per i criteri di esclusione, vedere il paragrafo "Criteri di inclusione/esclusione"). Le lettere di invito sono firmate dal responsabile della fase di invito.

Nella lettera di invito deve essere evidenziata la condizione della donna invitata rispetto ad eventuale patologia interessante la cervice uterina in atto o in follow-up, invitando il soggetto a telefonare al centro operativo per ulteriori chiarimenti in merito al suo stato di salute in rapporto alla partecipazione al programma di screening.

Il prelievo del campione cervicale deve essere eseguito da personale qualificato presso le strutture ambulatoriali accreditate per lo screening.

b. Conservazione dei campioni

Predisponendo appositi contenitori di trasporto, i campioni vengono recapitati presso i laboratori di screening accreditati dai programmi aziendali e stoccati per l'esecuzione dei test di primo livello e degli eventuali test di approfondimento conseguenti ad eventuale patologia preneoplastica o neoplastica in atto. L'eventuale conservazione del campione residuo deve essere finalizzata alla definizione completa della diagnosi anche per eventuale follow-up annuale.

c. Aspetti di laboratorio

Si raccomanda di utilizzare test clinicamente validati in ambito di screening, per il miglior rapporto sensibilità-specificità.

Nell'ambito regionale è raccomandabile per le singole ASL l'utilizzo degli stessi test di screening per una ottimale confrontabilità dei dati e miglior rapporto costo/benefici.

Per gli aspetti tecnici relativi alle metodiche si rimanda ai manuali e alle relative raccomandazioni procedurali dei test che saranno utilizzati.

Si raccomanda di effettuare un accurato Controllo di Qualità intra ed interlaboratorio.

¹ Comunicazione del Ministero della Salute prot. DGPRE n. 0001068 del 14.01.2013



d. Consenso informato

Si rimanda alla sezione generale relativa alla comunicazione (sezione prima) per quanto riguarda gli argomenti da trattare che devono prevedere una discussione non solo dei vantaggi, ma anche dei possibili rischi e dei limiti della procedura di screening proposta.

e. Comunicazione dell'esito

Alle donne con esito negativo viene inviata per posta ordinaria o per posta elettronica, previa autorizzazione, una lettera di risposta, con il consiglio di ripetere il test nell'intervallo di screening. Le donne positive devono essere contattate, per telefono, per lettera, o per posta elettronica, previa autorizzazione, per essere informate della necessità di ulteriori approfondimenti o percorso personalizzato. Particolare attenzione dovrà essere posta agli aspetti comunicativi di questa fase, per contenere l'ansia indotta dal richiamo.

Al termine del percorso diagnostico, la donna riceverà un referto contenente le conclusioni diagnostiche, le eventuali terapie conservative effettuate e il consiglio per ulteriori controlli o terapie. Va raccomandato alla donna di portare il referto al proprio medico di medicina generale per la dovuta comunicazione.

h. Indicatori per il monitoraggio di programmi di screening

Nell'ambito del Gruppo italiano screening del Cervicocarcinoma (GISCI) è stato proposto il manuale degli indicatori con relativi standard per lo screening sia con Citologia sia con HPV test, al quale si rimanda per il monitoraggio dello screening regionale.



Approfondimento Diagnostico di 2° Livello

Colposcopia

La colposcopia² costituisce l'indagine di secondo livello dello screening oncologico della cervice uterina: essa valuta la cervice con citologia anormale o con infezione da HPV persistente, permette la localizzazione della zona della portio ove eseguire la biopsia per l'esame istologico ed è la guida alle terapie cervicali che mirino a conferire caratteri di normalità alla cervice uterina.

L'esame colposcopico va eseguito in tutte le lesioni riscontrate, siano esse di alto grado che di basso grado.

Ovviamente, per un adeguato esame, è importante disporre di strumentario di buon livello e che comprenda la possibilità di memorizzazione dell'immagine.³

In presenza quindi di una Citologia anormale, *prima di adottare una terapia*, è necessaria la localizzazione della lesione da cui provengono le cellule anormali, la valutazione della estensione della stessa e la diagnosi istopatologica sulla base di biopsie mirate eseguite sotto guida colposcopica in uno o più settori.

Con la colposcopia si localizza quindi la lesione cervicale e/o vaginale o se ne esclude l'esistenza, indirizzando il prelievo bioptico in altri settori (endocervice, endometrio).

La tecnica colposcopica "classica o allargata" è quella consigliata.⁴

Considerata l'elevata e certamente maggiore accuratezza diagnostica della biopsia mirata, il prelievo bioptico va eseguito esclusivamente sotto guida colposcopica. (vedi DM 13 maggio 1997, codifica 67.19.1)

Per il controllo di qualità della Colposcopia devono essere periodicamente programmate specifiche attività riservate ai colposcopisti accreditati (incontri-confronti con esperti operanti in altre realtà nazionali, corsi di aggiornamento, ecc.).

La colposcopia presenta delle *limitazioni diagnostiche*: la principale è costituita dall'impossibilità di valutare l'endocollo, sia quando la lesione esocervicale risale nel canale cervicale (mentre nelle donne in età fertile e in premenopausa la giunzione squamo-colonnare risulta visibile nell'85-90% dei casi, dopo la menopausa la giunzione squamo-colonnare risale verso l'interno e ciò diminuisce la possibilità di un completo controllo colposcopico), sia quando la lesione è in sede esclusivamente endocervicale.

²*Nell'ambito dello screening organizzato, la colposcopia è necessaria come il livello. Valuta la cervice uterina con citologia anormale e permette la localizzazione della zona della portio ove eseguire la biopsia per l'esame istologico (2° rapporto Walton del 1982).*

³*Sono stati prodotti diversi tipi di colposcopio; tutti si basano sui principi dell'ingrandimento ottico, di solito variabile tra le sei e le quaranta volte, coadiuvati da un'adeguata illuminazione allo scopo di visualizzare la cervice. Le moderne sorgenti luminose sono rappresentate di solito da lampade al tungsteno, alogene o da un cavo a fibre ottiche. Il colposcopio è abitualmente montato su un sostegno completamente mobile, in alternativa può essere fissato ad un lato del lettino da esame oppure ad una parete o al soffitto della sala di colposcopia. La distanza focale del colposcopio varia in genere tra 200 e 250 mm. Lo strumento è dotato, inoltre, di un filtro verde interposto tra la sorgente luminosa e la lente dell'obiettivo, che assorbe la luce rossa per cui i vasi appaiono molto più scuri rispetto alla mucosa. (Linee Guida Colposcopia 2002)*

⁴*Prevede: detersione della cervice con soluzione fisiologica per consentire l'osservazione dei vasi e lo studio, nei minimi particolari, dell'angioarchitettura subepiteliale; applicazione di acido acetico al 3 o al 5%, lasciato in sede per circa 15 secondi. Questo determina il rigonfiamento del tessuto, in parte dell'epitelio colonnare, ma soprattutto di quello anormale, che apparirà biancastro, più o meno ispessito (epitelio aceto bianco). Dopo l'impiego di acido acetico, si applica la soluzione iodata (soluzione di Lugol) per l'esecuzione del test di Schiller. Si rimanda, ovviamente, ai testi di colposcopia l'interpretazione dei quadri colposcopici.*



Pertanto, in tutte le pazienti con Pap-test anormale, prelevato con spatola e cytobrush, e nelle pazienti con giunzione squamo-colonnare non visibile si rende necessaria l'integrazione diagnostica con accurato studio del canale cervicale.

L'esame colposcopico va completato con l'osservazione della vagina e della vulva.

Classificazione colposcopica. Viene adottata la classificazione colposcopica internazionale, approvata a Roma nel 1990 al 7° Congresso Mondiale di Patologia Cervicale e Colposcopica della International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy.

Dal corretto inquadramento classificativo deriva una specifica condotta operativa per la corretta gestione delle donne.⁵

Si raccomanda che l'esame colposcopico avvenga in strutture accreditate in cui lavori personale opportunamente addestrato, che organizzi iniziative regionali di formazione permanente e audit di casi controversi e che sia sottoposto periodicamente al controllo di qualità. Si raccomanda di adottare l'attuale classificazione colposcopica internazionale.

Le pazienti devono ricevere le informazioni sul risultato del test e sugli interventi da intraprendere direttamente o attraverso una comunicazione scritta. Bisogna cercare di mantenere entro i tre mesi l'intervallo tra la comunicazione del risultato e l'esecuzione degli esami colposcopici necessari. Le donne che non rispondono agli esami di approfondimento di secondo livello (colposcopia) vanno conteggiate e sollecitate^[16].

Biopsia

La biopsia deve essere congruamente eseguita in modo tale che possano essere realizzate sezioni secondo un piano perpendicolare alla superficie epiteliale. La fissazione dei prelievi istologici va eseguita subito dopo il prelievo. A volte, un prelievo bioptico eseguito con ansa diatermica può risultare terapeutico e la lesione non è più riscontrabile ai controlli successivi.

Biopsia esocervicale. Come già detto, la biopsia esocervicale deve essere una biopsia mirata sotto guida colposcopica. Nella scelta del tipo di pinza è importante considerare la lunghezza, meglio tra 20 e 30 cm, ed il tipo di morso. La profondità di un buon prelievo bioptico dovrebbe comprendere almeno 3-4 mm di corion ed avere una lunghezza di circa 5-6 mm. (Linee Guida Colposcopia 2002).

Valutazione del canale.⁶ La valutazione del canale cervicale viene effettuata, normalmente, con cytobrush; un curettage frazionato del canale cervicale può essere indicato, in mancanza di valutazione di certezza (come quando la zona di trasformazione anormale sia interiorizzata all'interno del canale). Sia il brush che la curette sono comunque gravati da una discreta percentuale di falsi negativi.

Biopsia con ansa diatermica. Quando le usuali metodiche diagnostiche (biopsia mirata o curettage

⁵ Nel refertare l'esame colposcopico si consiglia quindi di utilizzare la terminologia proposta e riconosciuta dalle società scientifiche specifiche, evitando tutte le iniziative personali che potrebbero creare confusione ed errori di interpretazione dei quadri colposcopici. Per ottenere risultati omogenei e confrontabili, è necessario lavorare secondo standard diagnostici e terapeutici tali da consentire l'effettuazione del controllo di qualità e cioè: adozione della stessa terminologia; stessa scheda colposcopica; effettuazione di un numero minimo di colposcopie per anno; soggiorno in centri di secondo livello; partecipazione a corsi di formazione con "slide seminar". Inoltre è importante che il colposcopista abbia conoscenze di istologia e citologia della cervice normale e anormale, e che possieda una grande familiarità con la terminologia utilizzata dall'istopatologo.

⁶ La valutazione del canale cervicale può essere effettuata con cytobrush, raschiamento, microcolposcopia ed endocervicoscopia. ... Va ricordato che sia la valutazione citologica con cytobrush che la valutazione istologica con curettage sono dotate di variabile percentuale di falsi negativi. In alcuni casi può essere necessario eseguire un esame bioptico, a fini diagnostici, impiegando l'ansa diatermica a radiofrequenza. A tale scopo si possono utilizzare piccole anse circolari o rettangolari di 5 mm di larghezza.



del canale cervicale) non consentono una valutazione adeguata delle lesioni,⁷ può essere utilizzata con efficacia l'ansa diatermica per ottenere una adeguata valutazione delle lesioni.

Trattamento

Il trattamento della neoplasia cervicale intraepiteliale (CIN) può essere *distruttivo o escissionale*, utilizzando, nei limiti del possibile, tecniche e metodiche *conservative*.⁸

Deve essere preferenzialmente di tipo escissionale, preservando con cura fertilità e sessualità.

Pertanto il **trattamento ideale della CIN è quello conservativo e deve soddisfare le seguenti condizioni:**

- escissione completa della lesione;
- facile esecuzione della terapia;
- bassa morbilità;
- preservazione della fertilità;
- basso costo;
- preservazione della sessualità;
- ottimizzazione delle procedure diagnostiche di controllo.

Per un corretto follow-up post trattamento, si raccomandano tecniche chirurgiche che permettano un buon controllo colposcopico e citologico: l'escissione con ansa diatermica o con laser CO2 sembrano fornire maggiori vantaggi rispetto ad una conizzazione a lama fredda, con punti di sutura.

Metodi distruttivi.⁹ I metodi distruttivi come diatermocoagulazione, crioterapia, termocoagulazione, laser vaporizzazione sono attuabili solo nelle lesioni esclusivamente esocervicali e con GSC interamente visibile.

Il trattamento distruttivo può essere impiegato nel caso di CIN 1 e/o condilomi. Anche in questo caso, la GSC deve essere visibile e non ci deve essere discordanza con l'esame citologico, al contrario, si deve preferire un trattamento escissionale.

"Nel caso di diagnosi citologica di CIN 1, considerando l'alta percentuale di remissione spontanea di queste lesioni, in assenza di altre controindicazioni, si può decidere di non trattare e rimandare ad un successivo controllo. In questo caso è importante valutare ciò che esprime la paziente in termini di ansietà.

Come raccomandazione generale non si consiglia la tecnica del "see and treat", quindi, il trattamento deve giungere dopo l'esame citologico, l'esame colposcopico e l'esame istologico".

Qualunque metodica va eseguita sotto guida colposcopica, tenendo conto della possibilità di

⁷ Questo può verificarsi in caso di:

- esame colposcopico non soddisfacente (sia per l'incompleta esplorabilità della Zona di Trasformazione Anormale e come nel caso di estensione endocervicale di una lesione colposcopicamente evidenziata sull'esocollo),
- persistente discordanza cito-isto-colposcopica,
- sospetto di lesione microinvasiva, al fine di valutare la profondità di invasione per una corretta stadiazione della lesione e per pianificare la successiva scelta terapeutica,
- difficile esecuzione della biopsia mirata per la sclerosi del corion in pazienti in post-menopausa, o precedentemente trattate con terapia chirurgica conservativa che presentino stenosi serrata dell'orifizio uterino esterno.
- Il prelievo con ansa diatermica può limitarsi all'esocervice, o essere esteso al canale cervicale, a seconda delle necessità contingenti. E' possibile eseguirlo ambulatoriamente, in anestesia locale." (dalle Linee guida per la gestione delle pazienti con PAP-test anormale della Società Italiana di Colposcopia e Patologia Cervicovaginale – Roma 3 ottobre 1997).

⁸ "quindi, senza altri validi motivi, non si giustifica l'isterectomia nel trattamento della CIN di qualsiasi grado".

⁹La non visualizzazione della giunzione squamocolonnare, la localizzazione della lesione prevalentemente o parzialmente nell'endocervice sono quindi controindicazioni assolute al trattamento distruttivo (dalle Linee guida per la gestione delle pazienti con Pap-test anormale).



interessamento delle cripte pseudoghiandolari.

Controindicazioni assolute ai metodi distruttivi sono: la mancata visualizzazione della giunzione squamocolumnare e la localizzazione parziale della lesione nell'endocervice.

Metodi escissionali.¹⁰ I metodi escissionali trovano indicazione in qualsiasi situazione sotto guida colposcopica:

1. sono obbligatori nelle localizzazioni endocervicale ed eso-endocervicale,
2. sono facoltativi nelle localizzazioni esclusivamente esocervicali, ma la loro semplicità mediante alte frequenze (anse, microago) è tale da consigliarne l'applicazione anche nelle localizzazioni esclusivamente esocervicali.

L'obiettivo di un trattamento escissionale è l'asportazione completa della lesione displastica e l'esame istologico dovrà confermare il non interessamento dei margini del preparato.

I metodi escissionali sono indicati per la semplicità di esecuzione ambulatoriale, in anestesia locale con eventuale vasocostrittore; se necessario, possono essere eseguiti in anestesia generale.

E' comunque necessario *evitare di realizzare sovratrattamenti*.

La **conizzazione** è l'asportazione di un cono di tessuto cervicale comprendente il canale cervicale, per variabile parte della sua altezza, eseguita per rimuovere la lesione. L'altezza del cono è stabilita dall'estensione endocervicale della lesione precedentemente valutata. Nelle donne con giunzione squamo-columnare vicino all'orifizio esterno non è necessario approfondire il cono.

Il frammento conico, dopo immediata fissazione, deve pervenire al patologo preferibilmente con un punto di repere che permetta l'orientamento corretto.

La conizzazione è una tecnica diagnostica e terapeutica: può essere eseguita con bisturi, con laser, con ansa o ago a radiofrequenza.

Follow-up

Dopo il trattamento delle lesioni preinvasive si deve assicurare il follow-up, la cui intensità deve essere adeguata alla gravità della lesione, alla classe di rischio e comportare il ritorno allo screening di base nel periodo più breve possibile. Le metodiche di follow-up prevedono l'applicazione dell'HPV test e l'impiego della citologia associate o meno alla colposcopia.

La paziente trattata con terapia conservativa (escissionale o distruttiva) per neoplasia intraepiteliale della cervice (CIN2-CIN3) deve essere sottoposta ad adeguati controlli presso la struttura operativa di riferimento.

Il follow-up segue le indicazioni del programma di screening soprattutto per le pazienti a rischio di recidiva di neoplasia che, come tali, devono essere seguite nel tempo.¹¹

Le donne che non dovessero presentarsi ai controlli, devono essere rintracciate e contattate dalla

¹⁰ **Conizzazione con bisturi.** La conizzazione secondo la tecnica di Burghardt che non prevede punti di sutura, bensì la elettrocoagulazione del letto di escissione, può essere effettuata in regime di Day Surgery in anestesia locale.

Conizzazione laser. La conizzazione eseguita con laser CO2 sotto guida colposcopica può essere effettuata in regime sia ambulatoriale che di Day Surgery, in anestesia locale.

Conizzazione con ansa o ago a radiofrequenza. La rimozione tissutale avviene per taglio e coagulazione nei punti in cui l'elettrodo viene a contatto con il tessuto. Ciò comporta un danno termico minimo sui margini del tessuto cosicché la lettura del preparato istologico non è ostacolata. Essa può essere eseguita sia per lesioni esocervicali che per lesioni esoendocervicali. La dimensione del cono è variabile in base alla topografia della lesione, alla morfologia della cervice e all'estensione endocervicale della lesione.

Nel caso di tutti questi trattamenti con mezzi fisici, il danno termico al tessuto asportato, seguendo una buona tecnica, è minimale, tale, di norma, da consentire lo studio istologico.

¹¹ Il rischio per il carcinoma invasivo della cervice è, a lungo termine (8 anni dal trattamento), 5 volte più alto di quello della popolazione generale.



struttura che gestisce il programma di screening.

5. Gruppo multidisciplinare per la presa in carico della donna con patologia della cervice uterina, il trattamento e il follow-up.

La possibilità di efficacia di un percorso estremamente complesso quale quello previsto da uno screening oncologico che, partendo dall'analisi della popolazione sana arrivi a garantire la prevenzione ed il corretto ed equo trattamento dei casi di malattia, è fortemente condizionata dalla effettiva attivazione di tutte le risorse, umane, professionali, tecniche ed economiche, indispensabili al suo corretto fluire.

Le patologie tumorali che gli screening intendono contrastare si riferiscono già nella definizione ad una elevata complessità: alterazioni che intervengono non solo sul funzionamento di organi e tessuti, ma più in generale sulla chimica dell'organismo colpito e, non per ultimo, sulla psiche della persona malata.

A questa complessità corrisponde una altrettanto variabilità di strumenti e strategie oggi disponibili sia per la definizione diagnostica che per i trattamenti (chirurgici, medici, radianti) che impongono una visione ed un approccio multidisciplinare. Tali esigenze sono ormai ampiamente riconosciute a tutti i livelli nelle organizzazioni sanitarie, per cui vi sono numerosi documenti in cui si indica la necessità, per garantire efficacia degli interventi volti alla prevenzione ed al trattamento delle malattie tumorali, di prevedere strutturalmente, quindi nell'impianto stesso organizzativo del programma, ambiti di confronto multidisciplinari.

Nell'ambito del programma di screening oncologico della cervice uterina, in ogni ASL regionale, si istituisce il Gruppo di Lavoro multidisciplinare per la presa in carico della donna con patologia della cervice uterina, sia preneoplastica che neoplastica, che provvede al trattamento ed all'appropriato follow-up. Tale gruppo deve essere costituito da professionisti prevalentemente impegnati nelle attività di screening.

Lo scopo è quello di garantire con la presa in carico della donna, l'analisi dei casi complessi, la personalizzazione dei percorsi diagnostico-terapeutici e assistenziali, l'istituzione di un rapporto corretto e comunicativo che favorisca la collaborazione delle donne. In particolare il gruppo multidisciplinare deve prevedere almeno i seguenti referenti: ginecologo, anatomopatologo, oncologo, radioterapista, ostetrica o infermiere e amministrativo o informatico con funzioni di segreteria. Possono inoltre essere previste ulteriori operatori che si dovessero ritenere utili ai fini della più adeguata gestione dei casi. In particolare può costituire di estremo interesse la presenza ed il coinvolgimento di uno psicologo, con formazione ed esperienza in ambito oncologico, che oltre a partecipare alla presa in carico ed al supporto della donna, partecipi attivamente a creare le più adeguate condizioni per la comunicazione della diagnosi. L'operatore sanitario, oltre che garantire le competenze specifiche relative alle esigenze assistenziali, deve avere funzione di *Case Manager*. Nei casi in cui il percorso di screening sia stato interrotto dalla donna o continuato al di fuori dello screening organizzato, a seguito di una positività, la donna viene invitata ad una valutazione clinica da parte di un ginecologo accreditato presso lo screening, che definisce il proseguimento del percorso.

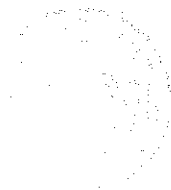


SEZIONE III: PERCORSO DIAGNOSTICO – TRATTAMENTO – FOLLOW-UP – RIENTRO IN SCREENING

Il percorso di screening prevede diverse opzioni condizionate dalla sequenza dei risultati degli esami eseguiti. Le seguenti raccomandazioni riusciranno ad avere i risultati sperati solo e soltanto se i decisori delle prescrizioni diagnostico-terapeutiche che ne derivano, con la giusta interpretazione e la conseguente applicazione, raggiungeranno l'obiettivo di salvaguardare la salute della donna che ha usufruito del programma di screening.

In base alle indicazioni derivanti dalla letteratura ed all'esperienza già sviluppata in diversi Paesi, le **Linee Guida della Regione Abruzzo** prevedono due metodi che utilizzano quale test primario:

- la **CITOLOGIA (Pap Test)**, con intervallo triennale in caso di negatività del test, eseguita con metodica in fase liquida in donne di età maggiore a 24 e inferiore a 30 anni¹², seguita in caso di ASC-US dal triage con test HR-HPV DNA;
- il **Test HR-HPV DNA**, con intervallo quinquennale in caso di negatività del test, eseguito su campione citologico in fase liquida in donne di età superiore a 29 anni fino al compimento del 65esimo, seguito dalla Citologia di triage in caso di positività¹².



¹² Comunicazione del Ministero della Salute prot. DGPRES n. 0001068 del 14.01.2013



1. CITOLOGIA (Pap Test) come test di screening primario (vedi Algoritmo N. 1)

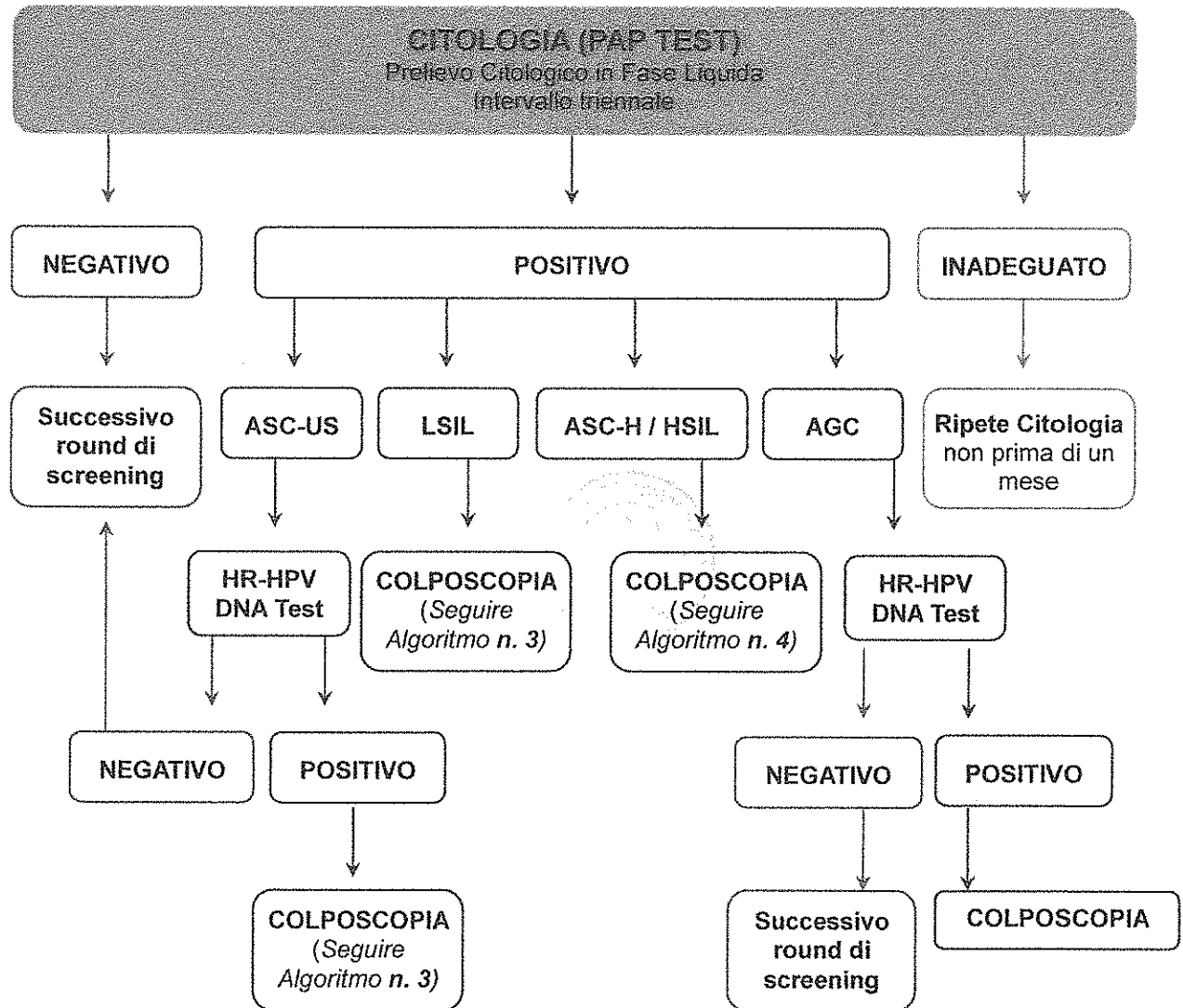
- a. *Popolazione target*: donne di età 25-29 anni
- b. *Risultato del PAP Test di screening primario NEGATIVO*: le donne vengono inviate al successivo round di screening con intervallo triennale.
- c. *Risultato del PAP Test di screening primario INADEGUATO*: le donne ripetono l'esame Citologico non prima di un mese.
- d. *Risultato del PAP Test di screening primario ASC-US*: viene eseguito il triage con HR-HPV DNA Test .Se il test è negativo, le donne vengono inviate al successivo round di screening con intervallo triennale, se è positivo le donne vengono inviate in Colposcopia¹³ (Percorso Colposcopia "A" – Algoritmo n. 3).
- e. *Risultato del PAP Test di screening primario LSIL*: le donne vengono inviate in Colposcopia (Percorso Colposcopia "A" – Algoritmo n. 3).
- f. *Risultato del PAP Test di screening primario ASC-H/HSIL*: le donne vengono inviate in Colposcopia (Percorso Colposcopia "B" – Algoritmo n. 4).
- g. *Risultato del PAP Test di screening primario AGC*: viene eseguito il test HR-HPV DNA. Se il Test è Positivo le donne vengono inviate in Colposcopia mentre ,se il Test è Negativo, le donne vengono inviate al successivo round di screening. Un Test HR-HPV DNA negativo con colposcopia negativa aiuta ad escludere l'origine cervicale della lesione ghiandolare.



REGIONE ABRUZZO
SCREENING ONCOLOGICO DELLA CERVICE UTERINA

Algoritmo N. 1

CITOLOGIA (Pap Test) come test di screening primario
(Popolazione target: donne di età 25-29 anni)



2. HR-HPV DNA Test come test di screening primario (vedi Algoritmo N. 2)

- a. *Popolazione target*: donne di età => 30 anni
- b. *Risultato del Test HR-HPV DNA di screening primario NEGATIVO*: le donne vengono inviate al successivo round di screening con intervallo quinquennale.
- c. *Risultato del Test HR-HPV DNA di screening primario POSITIVO*: si procede con la CITOLOGIA DI TRIAGE sullo stesso campione.
- d. *Risultato della CITOLOGIA DI TRIAGE NEGATIVO*: le donne vengono invitate a ripetere il Test HR-HPV DNA dopo 12 mesi. Se il risultato è Negativo le donne vengono inviate al successivo round di screening. Nel caso di positività si esegue l'esame Citologico ai fini del follow-up .In caso di citologia ASC-US+ o INADEGUATO si inviano le donne in Colposcopia (Percorso Colposcopia "A" – Algoritmo n. 3 con citologia di follow up ASC-US / LSIL / INADEGUATO e Percorso Colposcopico "B" – Algoritmo n. 4 con citologia di follow up ASC-H/HSIL/AGC) . In caso di citologia NEGATIVA si inviano le donne con HPV persistente in Colposcopia .
- e. *Risultato della CITOLOGIA DI TRIAGE ASC-US/LSIL/INADEGUATO*: le donne vengono inviate in Colposcopia (Percorso Colposcopia "A" – Algoritmo n. 3).
- f. *Risultato della CITOLOGIA DI TRIAGE ASC-H/HSIL/AGC*: le donne vengono inviate in Colposcopia (Percorso Colposcopia "B" – Algoritmo n. 4).

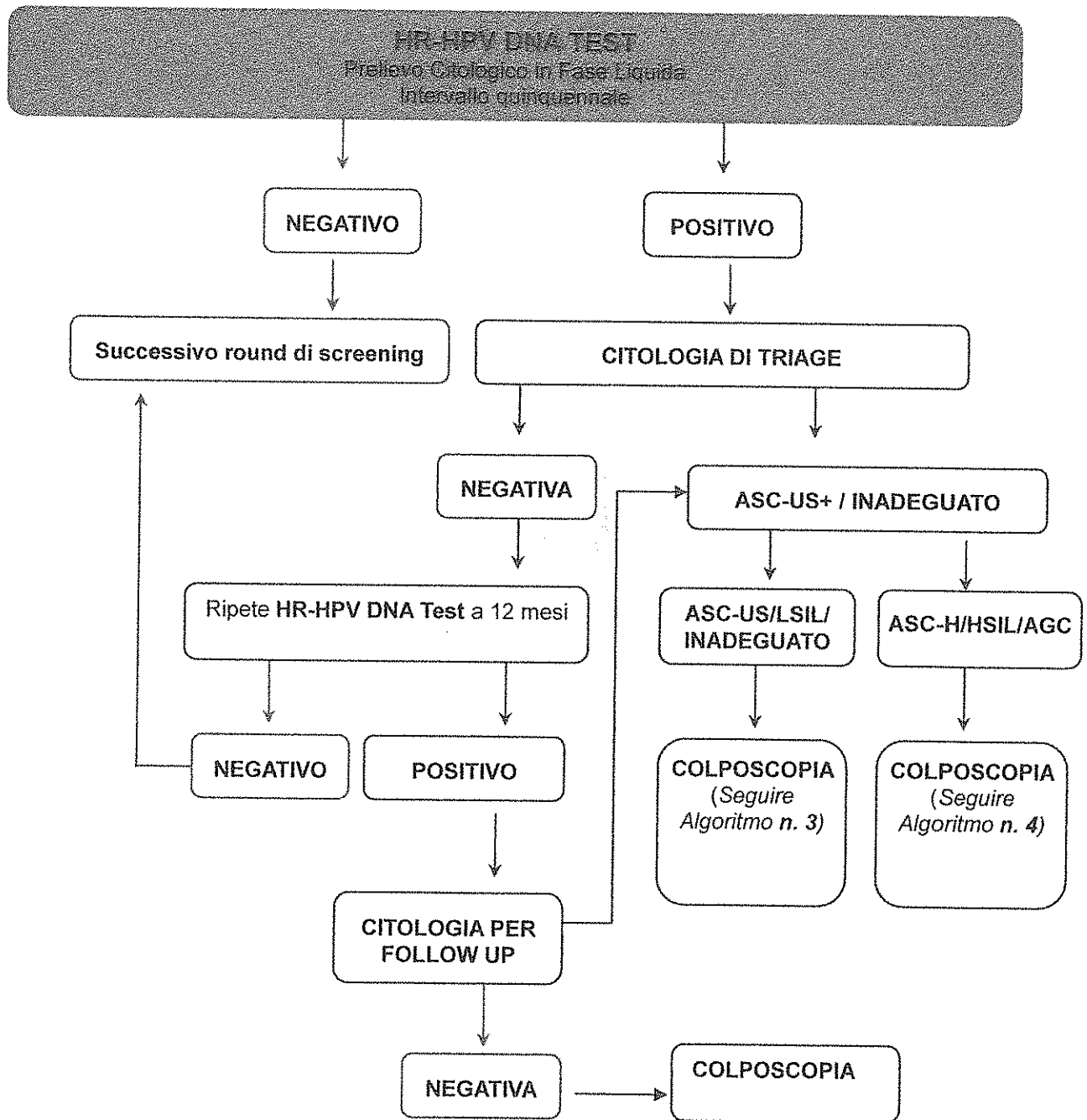


REGIONE ABRUZZO
SCREENING ONCOLOGICO DELLA CERVICЕ UTERINA

Algoritmo N. 2

HR-HPV DNA Test come test di screening primario

(Popolazione target: donne di età ≥ 30 anni)



3. COLPOSCOPIA da ASC-US/LSIL/HR-HPV+ con o senza triage (vedi Algoritmo N. 3)

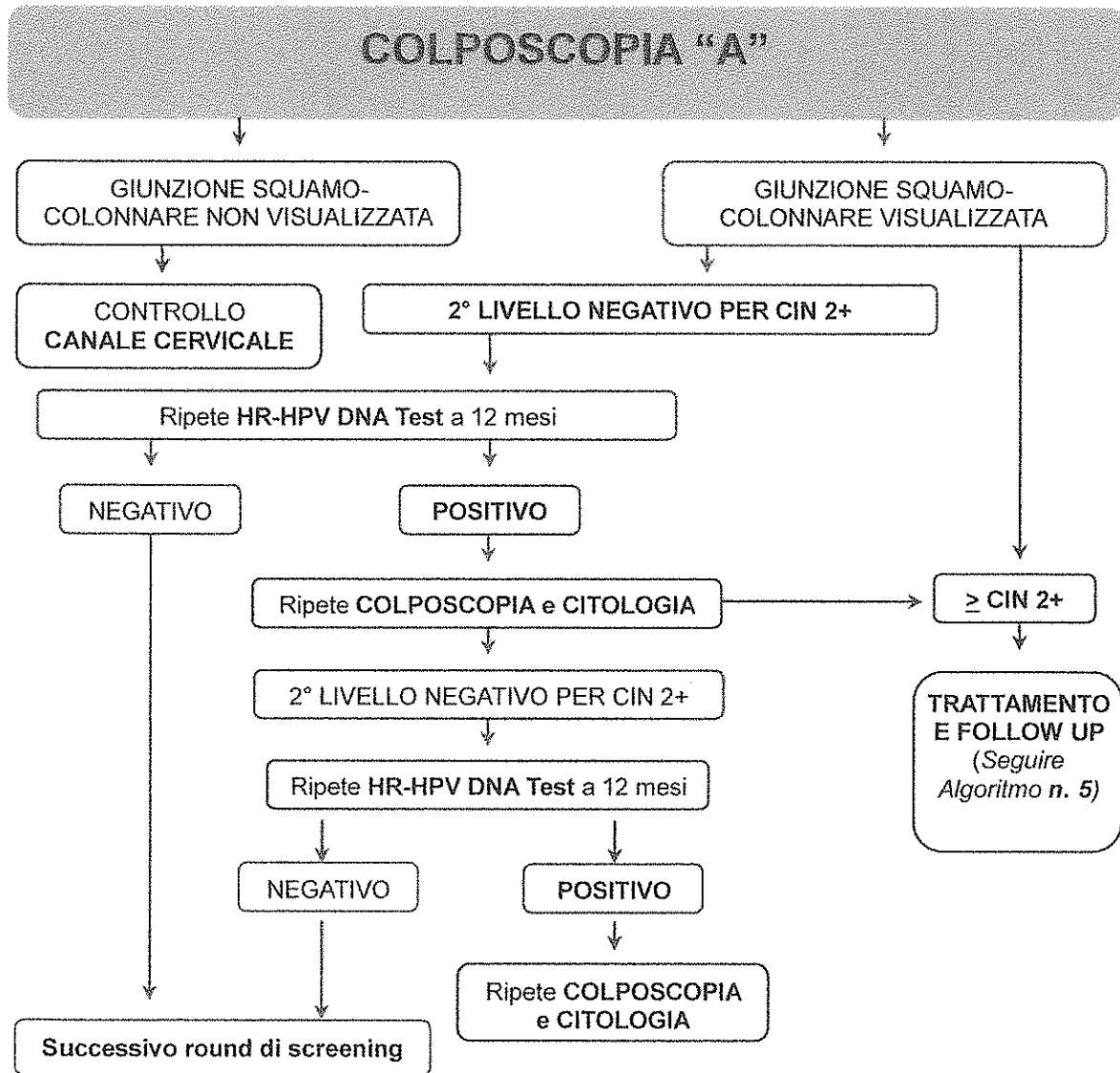
- a. *Popolazione target*: donne di età 25-64 anni
- b. *Giunzione squamo-colonnare non visualizzata*: si procede con il controllo del Canale Cervicale con eventuale biopsia e successivo follow-up.
- c. *Giunzione squamo-colonnare visualizzata con 2° Livello NEGATIVO PER CIN2+*: le donne vengono inviate a ripetere il Test HR-HPV DNA dopo 12 mesi. Se il risultato è Negativo le donne vengono inviate al successivo round di screening. Nel caso di positività si esegue l'esame Citologico ai fini del follow-up e si invita la donna a ripetere la Colposcopia. Se i risultati sono Negativi per CIN2+ si ripete il Test HR-HPV DNA a 12 mesi .In caso di Negatività di questo ulteriore Test , le donne vengono inviate al successivo round di screening. In caso di Positività, si esegue l'esame Citologico ai fini del follow-up e si invita la donna a ripetere la Colposcopia.
- d. *Giunzione squamo-colonnare visualizzata con 2° Livello CIN2+*: le donne vengono inviate ad eseguire il Trattamento terapeutico indicato ed il successivo Follow-up clinico.



REGIONE ABRUZZO
SCREENING ONCOLOGICO DELLA CERVICЕ UTERINA

Algoritmo N. 3

COLPOSCOPIA da ASC-US (HR-HPV+) / LSIL (con o senza triage)



4. COLPOSCOPIA da ASC-H/HSIL/AGC (vedi Algoritmo N. 4)

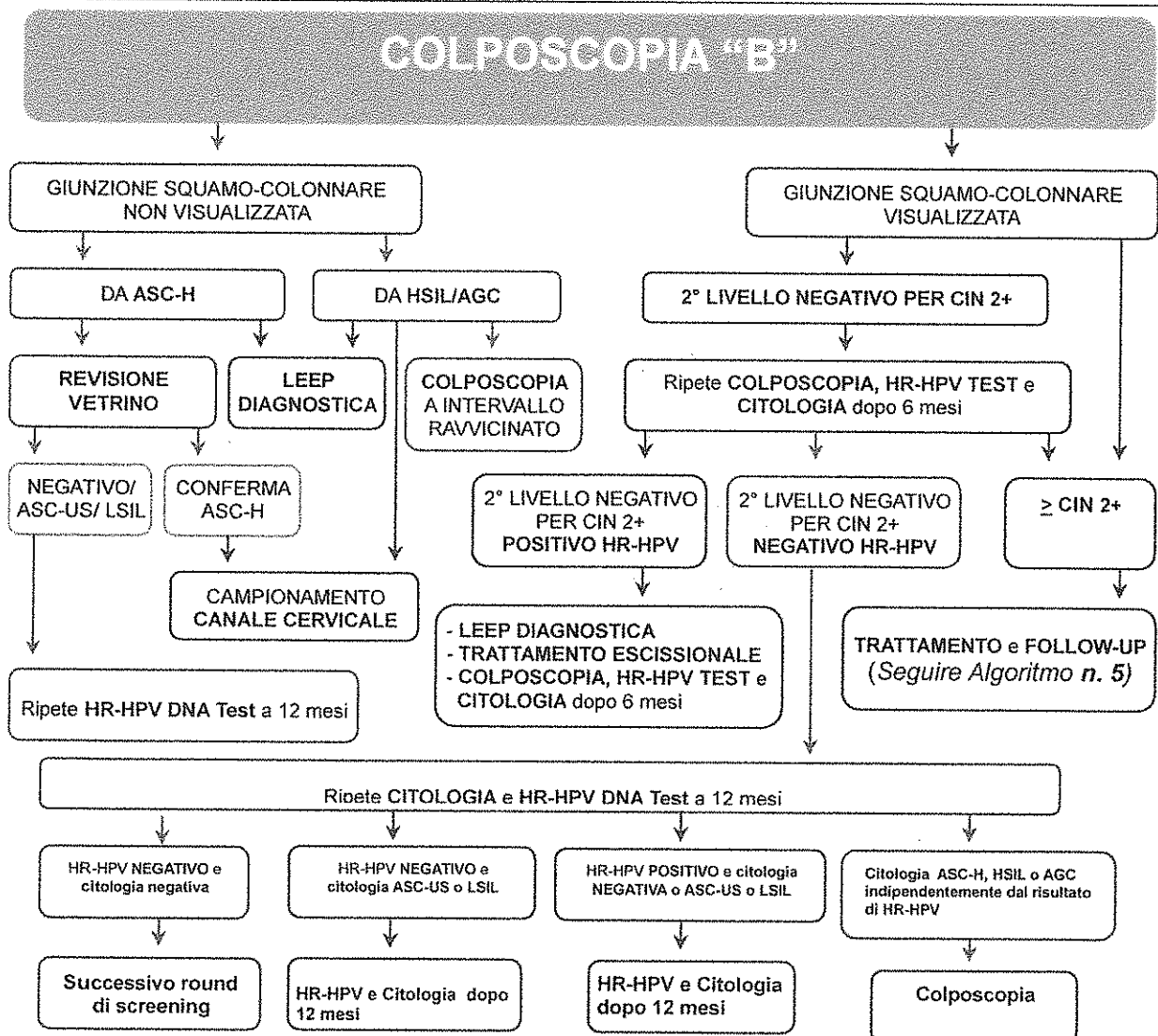
- a. *Popolazione target*: donne di età 25-64 anni
- b. *Giunzione squamo-colonnare NON VISUALIZZATA con CITOLOGIA ASC-H*: si procede o con LEEP Diagnostica o con Revisione del vetrino. In quest'ultimo caso, se la diagnosi è confermata, si effettua un campionamento del Canale Cervicale e successivo follow-up; nel caso di non conferma della diagnosi, con risultato NEGATIVO/ASC-US/LSIL, si consiglia la ripetizione del Test HR-HPV DNA a distanza di 12 mesi.
- c. *Giunzione squamo-colonnare NON VISUALIZZATA con CITOLOGIA HSIL/AGC*: si procede o con LEEP Diagnostica o con ripetizione della Colposcopia a intervallo ravvicinato o con il campionamento del Canale Cervicale e successivo follow-up.
- d. *Giunzione squamo-colonnare VISUALIZZATA con 2° Livello NEGATIVO PER CIN2+*: le donne vengono invitate a ripetere la Colposcopia, il Test HR-HPV DNA e la Citologia dopo 6 mesi. Se il risultato è NEGATIVO PER CIN2+ e POSITIVO PER HR-HPV DNA Test, si procede o con LEEP Diagnostica o con Trattamento escissionale o con Colposcopia, Test HR-HPV DNA e Citologia dopo 6 mesi. Se il risultato è NEGATIVO PER CIN2+ e NEGATIVO PER HR-HPV DNA Test, si invitano le donne ad eseguire un Test HR-HPV DNA e la Citologia dopo 12 mesi. Se dopo 12 mesi il Test HR-HPV DNA si conferma NEGATIVO ed il Pap Test è NEGATIVO, le donne vengono inviate al successivo round di screening; se dopo 12 mesi il Test HR-HPV DNA si conferma NEGATIVO ed il Pap Test dà un esito ASC-US o LSIL, si invitano le donne a ripetere un test HR-HPV DNA ed un Pap Test dopo 12 mesi; se dopo 12 mesi il Test HR-HPV DNA diventa invece POSITIVO ed il Pap Test è Negativo o dà un esito di ASC-US o LSIL si invitano le donne a ripetere un test HR-HPV DNA ed una citologia dopo 12 mesi; se dopo 12 mesi il Pap Test dà un esito di HSIL, ASC-H o AGC, si invitano le donne a Colposcopia indipendentemente dal risultato del Test HR-HPV DNA. In caso di positività del test HR-HPV a distanza di 12 mesi si segue il percorso di screening con HR-HPV DNA test primario- Algoritmo n.2.
- e. *Giunzione squamo-colonnare VISUALIZZATA con 2° Livello uguale o maggiore di CIN2+*: le donne sono inviate al relativo TRATTAMENTO terapeutico seguito da appropriato follow-up clinico (Percorso Follow up post trattamento per lesione \geq CIN2 - Algoritmo n.5).
- f. Seguendo le indicazioni del GISCI, **PER USCIRE DAL FOLLOW-UP** e rientrare nel successivo round di screening è necessario avere i risultati di 2 colposcopie negative per CIN2+, 2 HR-HPV DNA Test negativi ed un Esame Citologico (Pap Test) negativo.



REGIONE ABRUZZO
SCREENING ONCOLOGICO DELLA CERVICE UTERINA

Algoritmo n. 4

COLPOSCOPIA da ASC-H/HSIL/AGC



**USCITA DAL FOLLOW-UP E RIENTRO
AL SUCCESSIVO ROUND DI
SCREENING IN CASO DI:**

- N. 2 COLPOSCOPIE NEGATIVE
- N. 2 HR-HPV TEST NEGATIVI
- N. 1 PAP TEST NEGATIVO



5. FOLLOW UP POST TRATTAMENTO PER LESIONE \geq CIN2

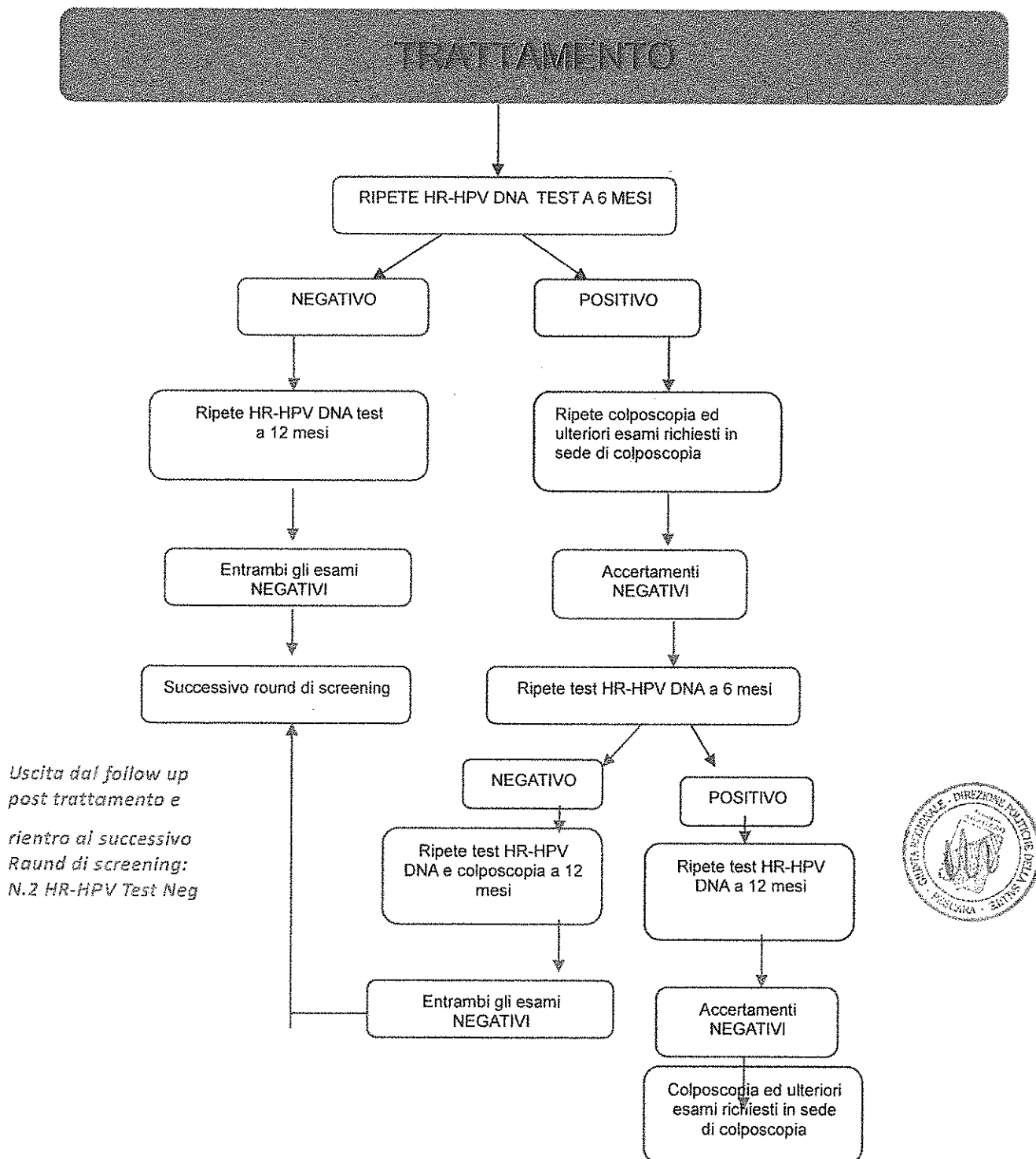
- a. *Popolazione target*: donne di età 25-64 anni
- b. **Giunzione squamo-colonnare VISUALIZZATA con 2° Livello uguale o maggiore di CIN2+**:
Per il follow-up diagnostico dopo il Trattamento è indicata la ripetizione del Test HR-HPV DNA a distanza di 6 mesi. Con HR-HPV Test NEGATIVO le donne vengono invitate a ripetere il test HR-HPV DNA a 12 mesi. Se entrambi gli esami sono negativi, le donne vengono inviate al successivo round di screening. Con HR-HPV Test POSITIVO si invitano invece le donne ad approfondimenti (Colposcopia + ulteriori esami eventualmente richiesti in sede di colposcopia). Se questi accertamenti sono NEGATIVI, le donne vengono invitate a ripetere il Test HR-HPV DNA a 6 mesi. Se il Test HR-HPV DNA è Negativo, le donne vengono richiamate nuovamente ad un controllo con Test HR-HPV DNA e Colposcopia a 12 mesi. Nel caso di entrambi gli esami NEGATIVI, le donne vengono inviate ai normali intervalli di screening. Se gli accertamenti sono invece POSITIVI, le donne vengono invitate ad eseguire approfondimenti quali la Colposcopia ed eventuali ulteriori esami richiesti in sede di Colposcopia. Se entrambi gli accertamenti sono Negativi, le donne vengono richiamate ad un controllo a 12 mesi con Test HR-HPV DNA.



REGIONE ABRUZZO
SCREENING ONCOLOGICO DELLA CERVICЕ UTERINA

Algoritmo N. 5

FOLLOW UP POST TRATTAMENTO per lesione \geq CIN2



BIBLIOGRAFIA

- [1]. Europe against Cancer Programme - European Guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Seconda edizione, 2008. Documento disponibile al seguente indirizzo: http://bookshop.europa.eu/isbin/INTERSHOP.enfinity/WFS/EU-Bookshop-Site/en_GB/-/EUR/ViewPublication-Start?PublicationKey=ND7007117
- [2]. Garante per la protezione dei dati personali, comunicato stampa dell'8 marzo 1999. Bollettino n. 8 del marzo 1999, pag. 65: <http://www.garanteprivacy.it/garante/doc.jsp?ID=485>
- [3]. Ministero della Salute, Progetto Mattoni: <http://www.ministerosalute.it/programmazione/normativa/se2Normativa.jsp?labe=matt>
- [4]. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology Screening Guidelines for the Prevention and Early Detection of Cervical Cancer - Debbie Saslow, PhD, Diane Solomon, MD, Herschel W. Lawson, MD, Maureen Killackey, MD, Shalini L. Kulasingam, PhD, Joanna Cain, MD, FACOG, Francisco A. R. Garcia, MD, MPH, Ann T. Moriarty, MD, Alan G. Waxman, MD, MPH, David C. Wilbur, MD, Nicolas Wentzensen, MD, PhD, MS, Levi S. Downs, Jr, MD, Mark Spitzer, MD, Anna-Barbara Moscicki, MD, Eduardo L. Franco, DrPH, Mark H. Stoler, MD, Mark Schiffman, MD, Philip E. Castle, PhD, MPH, and Evan R. Myers, MD, MPH - *Am J Clin Pathol* 2012;137:516-542 DOI: 10.1309/AJCPTGD94EVRSJCG
- [5]. HTA - Ricerca del DNA di Papillomavirus umano (HPV) come test primario per lo screening dei precursori del cancro del collo uterino – Ronco G et al. – *Epidemiologia e Prevenzione* 2012;36(3-4) suppl.1:e1-72
- [6]. Human Papillomavirus Testing in the Prevention of Cervical Cancer - Mark Schiffman, Nicolas Wentzensen, Sholom Wacholder, Walter Kinney, Julia C. Gage, Philip E. Castle – *Journal of the National Cancer Institute* 2011 March 2; 103(5): 368–383 DOI: 10.1093/jnci/djq562
- [7]. High-risk human papillomavirus infection in low risk women: incidence, patience characteristics, and clinical meaning for cervical cancer – Lee SJ, Yeo SG, Park DC – *International Journal of Medical Sciences* 2012; 9(1):103-107
- [8]. Persistent Human Papillomavirus Infection and Cervical Neoplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis - Jill Koshiol¹, Lisa Lindsay², Jeanne M. Pimenta³, Charles Poole⁴, David Jenkins², and Jennifer S. Smith - *American Journal of Epidemiology* 2008 July 15; 168(2): 123–137 doi: 10.1093/aje/kwn036
- [9]. Persistence of an Incident Human Papillomavirus Infection and Timing of Cervical Lesions in Previously Unexposed Young Women - Helen Trottier, Salaheddin M. Mahmud, Lisa Lindsay, David Jenkins, Wim Quint, Susan L. Wieting, Anne Schuind, and Eduardo L. Franco and on behalf of the GSK HPV-001 Vaccine Study Group - *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:854-862. DOI:10.1158/1055-9965.EPI-08-1012
- [10]. New paradigms in cervical cancer prevention: opportunities and risks - Guglielmo Ronco and Paolo Giorgi Rossi - *BMC Women's Health* 2008, 8:23 doi:10.1186/1472-6874-8-23



- [11]. **Sensitivity, Specificity, and Clinical Value of Human Papillomavirus (HPV) E6/E7 mRNA Assay as a Triage Test for Cervical Cytology and HPV DNA Test** - Maria Benevolo, Amina Vocaturo, Donatella Caraceni, Deborah French, Sandra Rosini, Roberta Zappacosta, Irene Terrenato, Lucia Ciccocioppo, Antonio Frega, and Paolo Giorgi Rossi – *Journal of Clinical Microbiology*, July 2011, Vol. 49, No 7, p.2643-2650 doi:10.1128/JCM.02570-10
- [12]. **Role of Protein Biomarkers in the Detection of High-Grade Disease in Cervical Cancer Screening Programs** - Charlotte A. Brown, Johannes Bogers Shaira Sahebali, Christophe E. Depuydt, Frans De Prins, and Douglas P. Malinowski - *Journal of Oncology* Volume 2012, Article ID 289315, 11 pages doi:10.1155/2012/289315
- [13]. **Immunocytochemical expression of p16^{INK4a} and Ki-67 in cytologically negative and equivocal pap smears positive for oncogenic human papilloma virus** – Longatto Filho A, Utagawa ML, Shirata NK, Pereira SM, Namiyama GM, Kanamura CT, Santos Gda C, de Oliveira MA, Wakamatsu A, Nonogaki S, Roteli-Martins C, di Loreto C, Mattosinho de Castro Ferraz Mda G, Maeda MY, Alves VA, Syrjänen K.
- [14]. **p16^{INK4a} immunocytochemistry on cell blocks as an adjunct to cervical cytology: Potential reflex testing on specially prepared cell blocks from residual liquid-based cytology specimens** - Vinod B Shidham, Ravi Mehrotra, George Varsegi, Krista L D'Amore, Bryan Hunt, Raj Narayan – *CytoJournal* 2011, 8:1
- [15]. **Screening for Cervical Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement** - Virginia A. Moyer, MD, MPH, on behalf of the U.S. Preventive Services Task Force - 19 June 2012 *Annals of Internal Medicine* Volume 156 • Number 12;880-892
- [16]. **Raccomandazioni per la pianificazione e l'esecuzione degli screening di popolazione per la prevenzione del cancro della mammella, del cancro della cervice uterina e del cancro del colon retto.** A cura dei Gruppi di lavoro nominati dai Decreti del ministro della salute (3.11.2004 e 18.10.2005), in applicazione della L. 138/2004 (art. 2 bis). Dipartimento generale della Prevenzione, Ministero della Salute, novembre 2006
- [17]. **Revisione indicazioni test HPV-hr all'interno del programma di screening per il carcinoma cervicale, approvata il 21/06/2012:** - Triage ASC-US e LSIL - Follow-up donne con anormalità citologiche (≥ASC-US) con approfondimento di II° livello negativo per CIN2+. Documento approvato al Convegno GISCI L'Aquila 2012
- [18]. **Updated Guidelines for Papanicolaou Tests, Volposcopy, and Human Papillomavirus Testing in Adolescents** – Lea E. Widdice, M.D. and Anna.Barbara Moscicki, M.D – *J Adolesc Health*. 2008 October; 43(4 Suppl): S41-S51
- [19]. **Raccomandazioni sul test HR-HPV come test di screening primario e rivisitazione del ruolo del pap test** – GISCI 2010
- [20]. **Treatment strategies in intermediate cervical neoplasia: Implications of radical surgery** - K.W.M. Van Delft and H.J.M.M. Mertens - *Oncol Lett*. 2011 May; 2(3): 575–578.
- [21]. **Utilizzo del test HPV-HR nel triage delle ASC-US, delle L-SIL in donne con più di 35 anni, nel follow up delle donne con citologia ASC-US+ dopo approfondimento di secondo livello negativo per CIN2+ e nel follow up dopo trattamento delle lesioni CIN2-3** – AGGIORNAMENTO GISCI - 2012

