



**PROTOCOLLO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO
DELLO SCREENING PER LA PREVENZIONE
DEI TUMORI DEL COLLO DELL'UTERO
NELLA REGIONE EMILIA-ROMAGNA**

4^a edizione – Anno 2012

Redazione e impaginazione a cura di:

Rossana Mignani – Carlo Naldoni – Alba Carola Finarelli

Direzione Generale Sanità e Politiche sociali Regione Emilia-Romagna

Stampa Centro Stampa Giunta - Regione Emilia-Romagna, Bologna, novembre 2012

I volumi della collana regionale Contributi possono essere scaricati dall'indirizzo

<http://www.saluter.it/documentazione/rapporti/contributi>

Questo protocollo è stato elaborato da un gruppo di lavoro regionale coordinato da Marilena Manfredi e costituito da:

- Donatella BECCATI (Azienda Ospedaliero. – Universitaria Arcispedale S. Anna – Ferrara)
- Arrigo BONDI (Azienda USL Bologna)
- Fausto BOSELLI (Azienda Ospedaliero. – Universitaria Policlinico – Modena)
- Paolo CRISTIANI (Azienda USL Bologna)
- Paola GARUTTI (Azienda Ospedaliero. – Universitaria Arcispedale S. Anna – Ferrara)
- Paolo GIORGI ROSSI (Azienda USL Reggio Emilia)
- Sonia PRANDI (Azienda Ospedaliera Arcispedale S. Maria Nuova – Reggio Emilia)
- Patrizia SCHINCAGLIA (Azienda USL Ravenna)

INDICE

PREMESSA	7
TEST DI SCREENING	9
Utilizzo del test HPV alto rischio (HPV HR)	9
I marcatori di progressione	10
Lettura computer-assistita del Pap-test	10
PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO E FOLLOW-UP	11
Gestione del Pap-test anomalo: anomalie delle cellule squamose	11
Colposcopia	12
Consenso informato	13
Biopsia	15
Refertazione istologica	15
Percorso terapeutico	15
Follow-up	17
GESTIONE PAP-TEST ANOMALO: ANOMALIE DELLE CELLULE GHIANDOLARI	18
GESTIONE DEL PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO: SITUAZIONI PARTICOLARI	19
Donna con carcinoma microinvasivo	19
Donna con adenocarcinoma cervicale in situ (AIS)	19
Donna in gravidanza	20
Donna HIV positiva con Pap test anormale	21
ALLEGATI	23
Allegato 1	25
REFERTAZIONE CITOLOGICA - IL SISTEMA BETHESDA 2001	25
Allegato 2	27
CARTELLA COLPOSCOPICA	27
Allegato 3	29
CLASSIFICAZIONE ISTOLOGICA WHO DEI TUMORI DELLA CERVICE	29
Allegato 4	33
STADIAZIONE FIGO PER IL CARCINOMA DELLA CERVICE UTERINA	33
LINEE GUIDA DI RIFERIMENTO	35
FLOW CHART RIASSUNTIVE DEI PERCORSI DESCRITTI	37
FLOW CHART GISCI: GESTIONE PAP-TEST ANOMALO	40
RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI	43

PREMESSA

Questo documento rappresenta l'aggiornamento del protocollo diagnostico-terapeutico dello Screening per la prevenzione dei tumori del collo dell'utero edito nel 2008. È prevista un'ulteriore eventuale revisione completa del protocollo fra due anni o al momento della definizione del nuovo modello di screening con l'introduzione dell'HPV test come test primario.

Questa revisione tiene conto delle evidenze scientifiche attualmente prodotte e pubblicate e delle compatibilità all'interno dei programmi regionali, ferma restando la necessità di ulteriori verifiche e modifiche legate a nuovi studi, indicazioni scientifiche e agli effetti dell'introduzione del vaccino per il virus HPV.

Nel pubblicare questo aggiornamento si coglie l'occasione per ribadire che le cause principali di insuccesso dei programmi di screening in termini di impatto sulla popolazione interessata sono:

- la mancata presa in carico della donna nel percorso diagnostico-terapeutico;
- la mancata integrazione tra le diverse fasi del percorso diagnostico-terapeutico multidisciplinare;
- la mancata applicazione dei protocolli diagnostici-terapeutici condivisi da parte dei professionisti coinvolti nel percorso stesso.

Per queste ragioni è fondamentale mettere in atto, sia a livello regionale che locale, tutte le azioni utili affinché si realizzi la maggior adesione possibile al programma, ai protocolli e al percorso; è altresì necessario attivare le procedure di monitoraggio e verifica dei risultati ottenuti analizzando periodicamente i dati ricavati mediante l'analisi degli indicatori proposti dagli organismi nazionali e regionali di riferimento.

TEST DI SCREENING

Il test di screening d'elezione per la diagnosi e la prevenzione dei tumori del collo dell'utero è il Pap-test, sia con tecnica convenzionale sia su fase liquida e con la possibilità di lettura automatica.

La scelta fra le metodiche deve essere fatta dopo un'accurata valutazione del rapporto costo-beneficio anche organizzativo nelle realtà locali.

A proposito di nuove metodiche preanalitiche e analitiche (come il test HPV, il prelievo in fase liquida p. es.) si citano le raccomandazioni tratte dal documento del Ministero della Sanità " Screening Oncologici" 2006 (terza sezione, paragrafo 4.2).

"...In base ai dati disponibili, è stato recentemente valutato che l'efficacia di uno screening fondato sull'uso di queste metodiche è simile a quella di uno screening basato sulla citologia convenzionale. Entrambi le tecniche consentono una riduzione dei tempi di lettura. I dati disponibili dimostrano inoltre una riduzione della percentuale di test inadeguati con la citologia in fase liquida. L'utilizzo della citologia in fase liquida deve permettere successive indagini molecolari, garantendone la conservazione e stabilità del DNA a temperatura ambiente per un tempo opportuno per l'esecuzione della ricerca del DNA virale. Sono favorite iniziative di coordinamento e collaborazione fra le diverse aziende per migliorare l'efficienza, nel caso si opti per l'utilizzazione del pap-test in strato sottile..."

Il prelievo in fase liquida per l'allestimento di vetrini citologici su strato sottile è consigliabile per consentire, in particolare, un'appropriata adozione della metodica per la ricerca dell'HPV ad alto rischio (HPV HR), così come indicato anche in questo protocollo, come metodica di triage della citologia anormale e per il follow-up delle lesioni precancerose dopo terapia.

In varie realtà dell'Emilia-Romagna esistono rilevanti esperienze nell'applicazione del test HPV come test primario per l'adesione allo studio multicentrico italiano NTCC (Ravenna, Imola e Bologna) o ai due studi pilota multicentrici nazionali ancora in corso (Ferrara e Reggio Emilia).

Refertazione citologica

Il Sistema Bethesda 2001 è l'unico sistema di refertazione citologica per tutti i programmi della Regione Emilia-Romagna (Allegato n. 1)

UTILIZZO DEL TEST HPV ALTO RISCHIO (HPV HR)

La ricerca dei tipi di HPV a basso rischio oncogeno al momento non ha applicazione nell'ambito dello screening per il cancro del collo dell'utero anche se si prospetta una sua adozione quale test di screening nei prossimi anni in sostituzione del Pap test che assumerebbe il ruolo di triage nei test HPV positivi.

La chiara evidenza scientifica indicata in studi controllati ha confermato la raccomandazione della ricerca del DNA dell'HPV HR nel "trriage" delle lesioni ASC-US e nel follow-up delle donne dopo il trattamento di lesioni CIN2-CIN3. Dal rapporto di Health Technology Assessment del 2012, si evince che esistono chiare prove che il test HPV ha sensibilità maggiore e specificità simile alla ripetizione della citologia per individuare CIN 2+ in donne con citologia ASC-US. L'utilizzo del triage con HPV nelle donne con citologia ASC-US è quindi da applicare anche in base alle raccomandazioni delle linee guida italiane (Ministero della Salute 2006) ed europee (Arbyn et al. ed. 2008).

Il triage con HPV delle donne con LSIL ha dimostrato una bassa specificità. Nello studio NTCC si è trovata una specificità maggiore nelle donne con 35 o più anni con diagnosi di LSIL (Ronco et al. 2007). Nella metanalisi citata è dimostrata anche una alta sensibilità e buona specificità del test HPV nel predire recidive dopo trattamento di lesioni CIN2-CIN3, peraltro con elevata eterogeneità tra gli studi, in particolare per la specificità.

Riguardo alla qualità del test si riportano le indicazioni tratte dal documento ministeriale "Screening Oncologici" del 2006 (terza edizione, paragrafo 4.8)

"..i test HPV dovrebbero essere eseguiti in laboratori qualificati con esperienza di analisi biomolecolari con requisiti strutturali che diano ampie garanzie rispetto al rischio di contaminazione ed eseguano almeno 500 test ogni anno. È indispensabile, come già avviene per tutte le procedure del percorso di screening, partecipare a controlli di qualità interlaboratorio."

I MARCATORI DI PROGRESSIONE

In questi ultimi anni sono a disposizione nuovi marcatori che migliorano la specificità della citologia e dell'istologia cervicale. Infatti gli studi riguardanti i marcatori di attivazione e di progressione della cancerogenesi virale (mRNA di E6 E7, MIBI-Ki67, Pro EXC P16), dimostrano efficacia in ambito clinico e diagnostico. In particolare il marcatore p 16 ha ricevuto la maggiore attenzione tanto che viene utilizzato sempre di più in istologia e arricchito con il Ki-67 utilizzato su campioni citologici sia con prelievo convenzionale che nei prelievi eseguiti in fase liquida. Tuttavia la mancanza di studi prospettici e di uniformità dei sistemi di valutazione ne limita fortemente l'uso clinico a scopo prognostico.¹

LETTURA COMPUTER-ASSISTITA DEL PAP-TEST

La lettura computer-assistita impiegata in ambito di screening, sia su preparati convenzionali (FocakPoint LGS™ Becton Dickinson, USA), che in strato sottile, lo stesso FPS e ThinPrep Imaging System, (Hologic, USA), rappresenta un valido supporto per gli operatori migliorandone l'efficienza.

L'analisi computer assistita laddove eseguita deve essere menzionata nel referto citologico.

*

¹ Van Bogaert L-J, P16INK4a immunocytochemistry/immunohistochemistry: need for scoring uniformization to be clinically useful in gynecological pathol..., Ann Diagn Pathol (2012).

PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO E FOLLOW-UP

È bene ricordare che il tempo dedicato e la chiarezza delle informazioni date alle donne sono importanti strumenti affinché l'azione d'informazione non sia solo un obbligo giuridico, ma sia uno sforzo deontologico ed etico e come tale assuma maggior efficacia nella relazione con la paziente.

Di questo occorre tener conto anche nella pianificazione degli aspetti organizzativi in quanto è ormai noto che la migliore comprensione possibile, nel setting professionista-paziente, aumenta la percentuale di adesione al percorso di cura e, conseguentemente, l'efficacia dell'azione stessa.

Proprio per agevolare il percorso di cura, è necessario prevedere nel programma di Screening un follow-up attivo rigoroso del secondo livello in modo da garantire e mantenere la ciclicità dei controlli necessari per giungere ad una precisa diagnosi, ad un adeguato trattamento terapeutico, prima del ritorno al programma di Screening primario.

GESTIONE DEL PAP-TEST ANOMALO: ANOMALIE DELLE CELLULE SQUAMOSE

Nell'ASC-US, che presenta un Valore Predittivo Positivo (VPP 5%) molto basso per lesioni di alto grado, ma che rappresenta più del 50% delle anomalie citologiche al Pap-Test, si applica il Triage mediante test HPV-HR.

Tenuto conto del risultato dello studio NTCC e delle evidenze scientifiche internazionali validate e già ricordate, nel caso in cui il test risulti negativo le pazienti non vengono inviate in colposcopia ed effettuano un controllo dopo tre anni..

Nel caso in cui il test HPV sia positivo, la donna va inviata in colposcopia.

L'ottimale sarebbe effettuare i Pap-Test in strato sottile e, con un unico prelievo, utilizzando il liquido del vial per effettuare il test HPV senza dover richiamare la donna. In assenza di prelievo in fase liquida la donna viene richiamata per eseguire il test HPV Triage.

Si indica comunque una centralizzazione dell'effettuazione dei test HPV dello Screening in pochi laboratori regionali con esperienza di analisi biomolecolare già consolidata ed attivi in tal senso che siano in grado di effettuare controlli di qualità incrociati e partecipare a controlli di qualità nazionali in programmi VEQ.

Così come si consiglia la centralizzazione laboratoristica, si consiglia anche l'effettuazione del test HPV Triage presso i centri colposcopici dove già opera personale ostetrico formato per la presa in carico delle pazienti a cui vengono indicati ulteriori accertamenti dopo il test di base. Questo anche per offrire, in caso di necessità, il colloquio con il medico ginecologo.

Tutti gli altri esiti citologici vengono inviati direttamente in colposcopia (ASC-H, L-SIL, H-SIL, CARCINOMA) .

COLPOSCOPIA

La colposcopia è l'indagine centrale del secondo livello. L'esame colposcopico ha l'obiettivo di individuare le alterazioni della mucosa cervicale, di descriverne la topografia e di consentire una biopsia mirata delle lesioni.

Per migliorare la qualità dell'esame i colposcopisti devono descrivere accuratamente:

- la localizzazione della giunzione squamo-colonnare;
- la zona di trasformazione;
- la topografia delle lesioni;

Il referto dovrebbe sempre includere un disegno con indicata la zona della lesione e il sito della biopsia. Una refertazione unica e condivisa può aiutare a raggiungere questi obiettivi e a valutarli.

Le categorie colposcopiche si confermano le seguenti:

1. non eseguibile;
2. normale-GSC normale visibile;
3. normale GSC non visibile;
4. anormale-G1-GSC visibile;
5. anormale- G1-GSC non visibile;
6. anormale- G2-GSC visibile;
7. anormale G2 –GSC non visibile;
8. sospetta neoplasia invasiva.

Si inserisce la scheda di refertazione con gli items necessari da cui ricavare il referto colposcopico a supporto di tutti i centri (Allegato n. 2).

CONSENSO INFORMATO

Si raccomanda che l'avvio dell'approfondimento diagnostico e il trattamento siano preceduti da una adeguata informazione orale e scritta. A tal proposito si fanno due proposte di modelli di consenso informato: uno per la biopsia mirata e uno relativo al trattamento escissionale.

Consenso informato per biopsia mirata

Io sottoscritta.....

nata il..... a.....

dichiaro:

- di essermi presentata per effettuare gli accertamenti necessari a seguito di:
.....
- di avere informato il medico delle patologie di cui sono affetta , delle terapie in corso e del mio eventuale stato di gravidanza.
- di essere stata informata sulle modalità di esecuzione della colposcopia.
- di avere compreso che per completare l'iter diagnostico e per l'indirizzo terapeutico può rendersi necessaria la biopsia mirata con esame istologico del tessuto prelevato
- di essere stata informata che la biopsia mirata non ha complicanze di rilievo (possibile sanguinamento durante e dopo la procedura, algie pelviche)
- di essere stata informata che in caso di gravidanza vengono eseguiti gli accertamenti necessari che non comportano rischi .

Dichiaro, pertanto, di **accettare** l'accertamento proposto.

_____ (luogo e data)

Firma della Paziente

Firma e timbro del Medico

Consenso informato per Escissione con ansa diatermica

Io sottoscritta.....

nata il..... a.....

dichiaro:

- di aver compreso di essere affetta da
.....
- di aver compreso che è necessario eseguire un intervento di escissione con ansa diatermica da effettuarsi in anestesia.....
- di essere stata informata adeguatamente sulla modalità di esecuzione e che sono possibili complicanze, tra le quali: emorragia durante l'intervento (meno del 5% dei casi); emorragia nei giorni successivi accompagnata da crampi e dolore addominale per cui è necessario contattare il reparto (meno del 2% dei casi); stenosi del canale cervicale (meno del 2% dei casi); reazioni avverse ai farmaci anestetici locali (possibili le reazioni vagali con pallore , sudorazione, lipotimia , ipotensione ecc. o da eccessiva stimolazione del sistema simpatico con tremori, palpitazioni, iperventilazione , agitazione ecc; eccezionali le reazioni allergiche con orticaria, broncospasmo, shock anafilattico in assenza di precedenti reazioni)
- di avere infine compreso che l'intervento non sempre è definitivo in quanto la patologia può recidivare o non essere completamente eradicata, e che pertanto saranno necessari controlli successivi
- di essere stata informata che la fertilità futura e il decorso di una gravidanza successiva non risultano allo stato attuale delle conoscenze significativamente modificati da questo intervento .

_____ (luogo e data)

Firma della Paziente

Firma e timbro del Medico

La sottoscritta **accetta** di effettuare l'intervento proposto.

_____ (luogo e data)

Firma della Paziente

Firma e timbro del Medico

BIOPSIA

Se l'esame colposcopico è positivo si procede a biopsia mirata sotto guida colposcopica.

L'esame bioptico deve essere praticato con adeguate pinze da biopsia che consentano un prelievo sufficiente per il patologo per definire una diagnosi. In casi particolari la biopsia può essere eseguita con ansa diatermica.

Di particolare importanza è la visualizzazione della giunzione squamo-colonnare (GSC), sia a fini diagnostici che terapeutici.

Nel caso in cui la GSC non sia visibile e quando vi siano divergenze tra una colposcopia negativa ed un Pap-test positivo bisogna indagare attentamente il canale cervicale.

Il canale cervicale si può studiare con i seguenti metodi: brush endocervicale, curettage, endocervicoscopia. La letteratura evidenzia comunque che tutte le metodiche di studio del canale cervicale presentano una discreta percentuale di falsi negativi, quindi è consigliabile, qualora lo studio risulti negativo e il successivo Pap-test ancora positivo, procedere a metodiche più invasive, come l'esecuzione di una biopsia impiegando l'ansa diatermia di diametro opportuno.

REFERTAZIONE ISTOLOGICA

Per la refertazione istologica si deve utilizzare la classificazione WHO 2003 riportata in Allegato n. 3.

Si raccomanda di evitare terminologie ambigue o semplicemente descrittive come la coilocitosi, l'atipia coilocitica, effetti citopatici virali. Pur potendole descrivere nel referto, devono essere accompagnate da una precisa diagnosi.

Si ricorda che la diagnosi di condiloma piano rientra nella stessa categoria del CIN1.

Per tutte le lesioni CIN si raccomanda la citazione dello stato dei margini di resezione.

Nel caso di neoplasia infiltrante e microinvasiva il patologo deve sempre specificare lo stadio patologico nel referto diagnostico.

PERCORSO TERAPEUTICO

Il trattamento della CIN può essere escissionale o distruttivo e deve essere eseguito sotto guida colposcopica.

Ciononostante sempre più dati evidenziano i vantaggi del trattamento escissionale ambulatoriale, di tipo conservativo, anche nei casi dove non è considerato strettamente raccomandato, cioè con la GSC ben visibile e lesioni circoscritte.

I vantaggi consistono essenzialmente nella possibilità di una diagnosi istologica sul pezzo asportato e una diminuzione di rischio di recidiva di lesioni localizzate profondamente a livello ghiandolare.

Il trattamento distruttivo, pur essendo sconsigliato, prevede eventualmente, in caso di adozione di tale metodica per giustificati motivi, l'impiego della diatermocoagulazione, preferibilmente in radiofrequenza e del laser CO2.

La terapia escissionale consiste nell'asportazione di uno o più frammenti della cervice uterina e comprende anche il termine storico di "conizzazione".

Le tecniche che si possono impiegare per il trattamento escissionale sono: elettrochirurgia a radiofrequenza con ansa diatermica o ago o spatola, laser CO₂, bisturi a lama fredda.

Si sottolinea che la metodica con bisturi a lama fredda comporta maggior rischio per la donna per le eventuali future gravidanze ed è pertanto da utilizzare solo in casi con particolari motivazioni.

Il centro che eseguirà il trattamento impiegherà la metodica per la quale ha più esperienza, anche se dai dati di letteratura e nel rapporto costo/benefici sembra avere maggiori vantaggi l'impiego dell'ansa diatermica.

Il trattamento ambulatoriale, in anestesia locale, deve essere privilegiato tutte le volte che è possibile.

Occorre sottolineare che la chirurgia ambulatoriale deve essere eseguita in strutture che rispondono ai criteri previsti dalle direttive sull'autorizzazione e sull'accreditamento a livello regionale e nazionale.

Il frammento conico, cilindrico o emisferico, deve essere adeguato e preferibilmente orientato dal ginecologo per il successivo allestimento istologico e per questo motivo i margini devono essere leggibili, quindi con danno termico ridotto al minimo.

Il colposcopista deve cercare di fare un prelievo conico unico in cui è possibile distinguere un margine esocervicale e uno endocervicale. Sarà molto complesso per il patologo allestire e leggere prelievi composti di piccoli frammenti multipli, prelevati in tempi successivi con ansa diatermica a raggiera, sulla cervice.

Questo tipo di trattamento è definito a "frammenti multipli" e va distinto dall'esecuzione di un doppio cono, perfettamente leggibile dal patologo, ed ottenuto 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 coni interi con un canale cervicale ben distinguibile.

In ogni caso il trattamento della CIN deve essere il più possibile conservativo, deve preservare la fertilità e la sessualità della paziente e deve consentire un adeguato follow-up.

In prima istanza, in tutti i casi di CIN, l'isterectomia non è un trattamento accettabile.

In caso di CIN2 e CIN3, con GSC non visibile, il trattamento deve essere escissionale. In caso di CIN2 e CIN3, con GSC visibile, il trattamento preferibile è sempre quello escissionale; può essere accettabile l'impiego del trattamento distruttivo, per lesioni completamente visibili e di piccole dimensioni solo in particolari situazioni colposcopiche motivate e descritte.

In caso di CIN1 è indicato evitare il trattamento per l'alta probabilità di regressione spontanea e controllare l'evoluzione fino a 24 mesi.

In caso in cui vi sia la persistenza della lesione o vi siano indicazioni cliniche particolari, si procede al trattamento.

Si ritiene il "see and treat" un procedimento non di scelta e quindi, normalmente, il trattamento deve avvenire dopo esame biotipico.

In accordo con le linee guida delle società scientifiche si dovranno avere comportamenti diversificati e personalizzati per gruppi particolari come nel caso di pazienti gravide o immunocompromesse-HIV.

FOLLOW-UP

Approfondimenti di secondo livello negativi per CIN

CIN1: Nel caso di colposcopia negativa senza biopsia o con biopsia negativa per CIN, si eseguirà un controllo citologico/HPV a 12 mesi e se negativi la donna ritorna a screening, se positivi la donna va in colposcopia.

Nel caso si esegua il trattamento della CIN1, si effettuerà almeno un controllo citologico/colposcopico dopo 12 mesi e, se negativi, la donna tornerà a screening. Nel caso di CIN1 non trattata, si eseguirà un controllo citologico/HPV a 6-12 mesi e se negativo la donna ritorna a screening, se positivo la donna va in colposcopia.

In caso di persistenza dell'alterazione dopo 24 mesi si terrà in considerazione l'opportunità di un trattamento.

CIN2 e CIN3: Per l'ormai consolidata evidenza scientifica segnalata in letteratura e a seguito delle raccomandazioni GISCi e dell'ONS, è consigliabile introdurre, come modalità prioritaria di follow-up dei CIN2 e 3 trattati, l'esecuzione dell'HPV test. Pertanto a 6 mesi dal trattamento si effettuerà anche l'HPV test insieme al Pap test e alla valutazione colposcopica, peraltro necessaria per la valutazione clinica del caso.

Esiti dell'HPV test nel follow-up

Se a 6 mesi dal trattamento HPV test, Pap test e colposcopia sono negativi, è consigliabile un successivo controllo a 12 mesi con Pap test e HPV test (18 mesi dal primo trattamento). Se anche questo secondo controllo risulta negativo la donna va rinviata al programma di screening.

Nei rari in cui, al primo controllo semestrale, l'HPV test e la valutazione colposcopica risultino negativi ma il Pap test risulti con HSIL, è raccomandato un ulteriore controllo con HPV test e citologia dopo altri 6 mesi (12 mesi dal trattamento) e poi a 18 mesi.

Se a 6 mesi dal trattamento l' HPV test è positivo mentre Pap test e colposcopia sono negativi si programma un ulteriore controllo a 6 mesi con Pap test e HPV test. Se a 12 mesi dal trattamento entrambi i test sono negativi, si invia a controllo con Pap test e HPV test dopo altri 12 mesi (24 mesi dal trattamento); se negativo vi è il rientro in screening. È necessario che nei casi in cui i controlli a 12 o 24 mesi i test risultino positivi si rinvii la paziente a controllo colposcopico.

Nei casi in cui i controlli diano la positività del test HPV con citologia negativa, si ripete il controllo a distanza di ulteriori 12 mesi. In base agli esiti si applicheranno le indicazioni su riportate.

Nei casi in cui non si abbia la possibilità di garantire l'esecuzione periodica dell'HPV test, il follow-up delle pazienti con pregresse lesioni CIN2 e CIN3 sottoposte a trattamento deve prevedere un esame citologico e colposcopico ogni 6 mesi per due anni, al termine dei quali è previsto il rientro nel percorso di screening.

Qualunque sia la modalità di follow-up scelta, si raccomanda di verificare periodicamente l'adesione delle donna ai controlli proposti e di prevedere un sistema di richiamo attivo delle donne non aderenti al percorso di follow-up.

GESTIONE DEL PAP-TEST ANOMALO: ANOMALIE DELLE CELLULE GHIANDOLARI

Le donne con AGC endocervicale si inviano ad approfondimento diagnostico e sarà la valutazione clinica a definire gli esami più appropriati. Il test HPV è d'ausilio, nella maggior parte dei casi, nel discriminare l'AGC di tipo endocervicale da quello endometriale.

Nel caso gli accertamenti diano esito negativo, si ricontrolla con cito-colposcopia entro 6 mesi; se questo controllo conferma la negatività, si esegue un ulteriore controllo citologico sempre a 6 mesi. Con la conferma della negatività, la donna rientra nel percorso di screening.

Per le pazienti con AGC endometriali si seguiranno i protocolli relativi all'iter diagnostico della patologia endometriale.

Per quanto riguarda la diagnosi citologica di "Cellule endometriali normali" in donne sopra i 40 anni, trattandosi per definizione di una categoria di normalità, non risulta strettamente indicato un approfondimento diagnostico nell'ambito del programma di screening. Il problema va eventualmente inquadrato nel setting clinico.

GESTIONE PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO: SITUAZIONI PARTICOLARI

DONNA CON CARCINOMA MICROINVASIVO

1. Lo stadio IA1 del carcinoma microinvasivo squamoso, definito anche “early stromal invasion”, è caratterizzato da invasione stromale con profondità inferiore o uguale ai 3 mm e da una estensione superficiale inferiore o uguale ai 7 mm. In molti casi (60-80% dei casi) la profondità dell’invasione stromale è inferiore a 1 mm.

In circa il 20-40% dei casi di carcinoma stadio IA1, l’infiltrazione stromale ha una profondità compresa tra i e 3 mm. Nello stadio Ia” l’invasione stromale è compresa tra 3,1 e 5 mm, mentre l’estensione superficiale della lesione non supera comunque i 7 mm.

Nel caso di diagnosi sul cono di stadio IA1, con margini liberi, in paziente desiderosa di prole, si deve ritenere la conizzazione come trattamento definitivo. In alternativa può essere consigliata l’isterectomia.

L’interessamento degli spazi linfovaskolari (ISLV) non cambia lo stadio ma va segnalato nel referto istopatologico.

Per quanto riguarda l’approccio terapeutico allo stadio IA2 non sono ancora stati definiti indirizzi standardizzati: i dati più recenti sembrano indicare che l’approccio più corretto sarebbe l’isterectomia con linfadenectomia pelvica. In questi casi l’isterectomia radicale sembra un sovratrattamento.

2. Si possono fare considerazioni a parte per un adenocarcinoma endocervicale microinvasivo data la difficoltà da parte del patologo nel determinare con certezza la profondità di invasione e quindi la stadiazione patologica.

In presenza di lesioni allo stadio IA1, in donne giovani desiderose di prole, che accettino consapevolmente il follow-up, la conizzazione con margini liberi può essere considerata trattamento definitivo.

Va ricordato che non sono reperibili sufficienti dati in letteratura che suffraghino l’esecuzione dell’isterectomia radicale, mentre è indicata la linfadenectomia nei casi di infiltrazione degli spazi linfovaskolari o nei casi allo stadio IA2.

DONNA CON ADENOCARCINOMA CERVICALE IN SITU (AIS)

Per quanto concerne l’adenocarcinoma in situ (ASI), in relazione al trattamento ed al follow-up, è necessario fare alcune considerazioni. Vi sono, infatti, per questo tipo di lesione, problematiche inerenti la diagnosi e la possibilità di recidive: la prevalenza di lesioni satelliti e multifocali è di circa il 15%.

In caso di diagnosi istologica di AIS la conizzazione a margini liberi può essere l’intervento definitivo, in particolare se la paziente è giovane e desiderosa di prole.

In caso di margini interessati andrà eseguita una seconda conizzazione. L’intervento escissionale deve comprendere gli sfondati ghiandolari (cilindrizzazione).

Il follow-up deve prevedere un controllo citologico e colposcopico ogni 6 mesi per due anni: è consigliabile un controllo citologico annuale per altri 3 anni. Alle pazienti in peripost menopausa occorre dare una adeguata informazione sulle problematiche sopra citate in quanto potrebbe essere fatta la scelta terapeutica dell'isterectomia.

DONNA IN GRAVIDANZA

La donna in gravidanza esegue il Pap test secondo il protocollo di screening. Non è improbabile riscontrare un Pap test anormale in questa condizione dato l'aumento dell'età media della donna che affronta la gravidanza e la diminuzione dell'età d'insorgenza della displasia cervicale. La gestione del Pap test anormale segue i principi della condizione non gravidica, ma tiene conto di alcune differenze per ciò che riguarda la diagnosi e la terapia.

Infatti le evidenze scientifiche indicano che:

- un'alta percentuale di anomalie citologiche regrediscono in fase puerperale e comunque il loro decorso non è peggiorato dallo stato gravidico;
- la percentuale di regressione spontanea post partum del CIN2-3 è relativamente alta mentre il loro rischio di progressione a carcinoma microinvasivo è minimo in gravidanza;
- i metodi escissionali nel corso della gravidanza, in particolare le ampie conizzazioni chirurgiche od elettrochirurgiche, sono gravati da un rischio emorragico importante ed associati ad una significativa morbilità perinatale (aumento di aborti, parti pretermine, corion-amnioniti, morti fetali).

Per le peculiarità della situazione è consigliato far seguire la donna presso centri di riferimento con esperienza e strumentazione adeguata.

Metodologia diagnostica durante la gravidanza

La metodologia ricalca l'iter proposto per le pazienti non gravide: ogni paziente con Pap test anormale (compreso ASC-US con HPV test positivo) deve essere sottoposta a colposcopia. La biopsia va eseguita con pinze da biopsia o anche con ansa diatermica; il canale può essere sondato con cytobrush, mentre è controindicato il curettage, in assenza di trial clinici adeguati che ne dimostrino la sicurezza. Si ricorda che dalla 12°-20° settimana la maggior parte della GSC si evertano e risultano visibili.

I rischi di sanguinamento prolungato da biopsia mirata sono maggiori, ma si tratta sempre di un'entità ben controllabile e non sono segnalate significative complicanze correlate alla perdita ematica. Pertanto si raccomanda di eseguire tutte le biopsie necessarie per la diagnosi corretta e per evitare la sottostima della lesione.

L'escissione a scopo diagnostico, sia chirurgica che con l'elettrobisturi, deve essere usata con cautela per l'alto rischio di insuccesso ostetrico, soprattutto se effettuata nel III trimestre di gravidanza. Esistono esperienze di casi clinici con buoni esiti se all'ampia escissione viene associato il cerchiaggio. Inoltre si segnala che la conizzazione in gravidanza presenta margini positivi in almeno il 50% dei casi.

Per tutti questi motivi l'escissione va riservata soprattutto in caso di biopsia mirata con esito di microinvasione, sospetto di carcinoma e adenocarcinoma al fine di escludere la presenza di carcinoma invasivo.

È comunque consigliabile effettuarla all'inizio del secondo trimestre poiché la maggiore visibilità della GSC permette di ridurre la profondità dell'intervento.

Azione terapeutica durante la gravidanza

Il trattamento della CIN di alto grado in gravidanza deve essere evitato per i rischi ostetrici su descritti e perché risulta troppo spesso incompleto. Si consiglia di tenere sotto controllo la lesione CIN di alto grado durante la gravidanza con controlli almeno ogni trimestre e di posticipare la eventuale terapia dopo una rivalutazione non prima delle 8-12 settimane dal parto per il rischio di falsi positivi nel Pap test.

La gestione del carcinoma invasivo verrà effettuata in ambiente oncologico appropriato tenendo conto dei desideri della paziente, dell'epoca gestazionale, del tipo e dello stadio della malattia.

DONNA HIV POSITIVA CON PAP TEST ANORMALE

Nelle pazienti HIV positive viene riportato in letteratura una prevalenza di Lesioni Intraepiteliali Squamose dal 20 al 60% la prevalenza dell'infezione da HPV è aumentata di almeno 2 volte rispetto alle donne non infette, con il più frequente riscontro di ceppi virali ad alto rischio, di infezioni multiple, di tipi virali rari o nuovi.

Nel 1993 il cervicocarcinoma è stato incluso nel sistema di classificazione CDC come patologia che definisce lo stato di AIDS.

Il miglioramento dell'aspettativa di vita, legato alla diffusione delle nuove terapie antiretrovirali di combinazione altamente attive (HAART), potrebbe portare in futuro ad un aumento significativo di riscontro di tale patologia. Recenti studi peraltro hanno evidenziato come circa la metà dei tumori della cervice sia diagnosticata più di 10 anni dopo la positività HIV.

Dopo trattamento della CIN, in queste pazienti, il tasso di recidiva è molto elevato e cioè fino al 60%.

In conclusione la gestione delle pazienti HIV positive deve essere modulato sulla situazione immunitaria, sulla viremia, sulle condizioni cliniche generali, sulla terapia antiretrovirale assunta dalla paziente e sulla adesione al follow-up da gestire intervenendo attivamente.

In accordo con linee guida nazionali ed internazionali si può raccomandare:

- controlli cito-colposcopici annuali nelle donne HIV infette immunocompetenti e semestrali in quelle immunodepresse;
- in caso di CIN1: nelle donne immunodepresse, trattamento delle lesioni estese o persistenti nel tempo; nelle donne immunocompetenti e disposte al follow-up, l'osservazione può essere proposta per piccole lesioni;
- in caso di CIN2 e 3: trattamento preferibilmente escissionale, come nelle donne HIV negative;
- follow-up dopo terapia: esame citologico e colposcopico semestrale.

ALLEGATI

Allegato 1

REFERTAZIONE CITOLOGIA CERVICO-VAGINALE - IL SISTEMA BETHESDA 2001

Terminologia prevista nel Bethesda 2001:

Tipo di campione: indicare se PAP-test convenzionale o in fase liquida

Adeguatezza del preparato: sono previste le categorie “*soddisfacente*” ed “*insoddisfacente*”; non è ammessa la categoria “*soddisfacente ma limitato da.....*”

Interpretazione/risultato: categorizzazione generale.

1. Negativo per lesione intraepiteliale o malignità
 - 1.1.1.1. Anormalità delle cellule epiteliali. Dettagliare con una delle seguenti categorie

2.1 Cellule Squamose

- 1.1.2. Cellule squamose atipiche (**ASC**)
 - 1.1.2.1. Cellule squamose atipiche di significato indeterminato (**ASC-US**)
 - 1.1.2.2. Cellule squamose atipiche di significato indeterminato; non possibile escludere H-SIL (**ASC-H**)
 - 1.1.2.3. Lesione intraepiteliale di basso grado (L-SIL) / displasia lieve
 - 1.1.2.4. Lesione intraepiteliali di alto grado (H-SIL) / displasia moderata, grave e carcinoma in situ
 - 1.1.2.5. Carcinoma squamoso con quadri sospetti per invasione
 - 1.1.2.6. Carcinoma squamoso

2.2 Cellule Ghiandolari

- 1.1.2.7. cellule ghiandolari atipiche (AGC) – (NAS o *eventualmente specificare: endocervicali, endometriali*)
- 1.1.2.8. Cellule ghiandolari atipiche probabile neoplasia (NAS o *specificare se endocervicali*)
- 1.1.2.9. Adenocarcinoma endocervicale in situ (AIS)
- 1.1.2.10. Adenocarcinoma, NAS
- 1.1.2.11. Adenocarcinoma endocervicale
- 1.1.2.12. Adenocarcinoma endometriale
- 1.1.2.13. Adenocarcinoma extrauterino

2.3 Altre neoplasie maligne: specificare

NAS = Non Altrimenti Specificato

Allegato 2

CARTELLA COLPOSCOPICA

CONSULTORIO/OSPEDALE		
Cognome	Nome	Data di nascita / /

ESAME COLPOSCOPICO

Colposcopia	<input type="checkbox"/>	eseguibile		<input type="checkbox"/>	cervice non completamente evidenziabile
	<input type="checkbox"/>	non eseguibile		<input type="checkbox"/>	flogosi intensa
	<input type="checkbox"/>	insoddisfacente per		<input type="checkbox"/>	atrofia grave
		:		<input type="checkbox"/>	G.S.C. non visibile

Giunzione squamo-colonnare (G.S.C.)	<input type="checkbox"/>	visibile endocervicale
	<input type="checkbox"/>	visibile escocervicale

QUADRO COLPOSCOPICO NORMALE

Epitelio originale	<input type="checkbox"/>	trofico	Epitelio cilindrico	<input type="checkbox"/>	fino a 1/3
	<input type="checkbox"/>	atrofico		<input type="checkbox"/>	fino a 2/3
				<input type="checkbox"/>	sup. a 2/3
Zona di trasformazione normale (NTZ)	<input type="checkbox"/>	completa			
	<input type="checkbox"/>	incompleta			

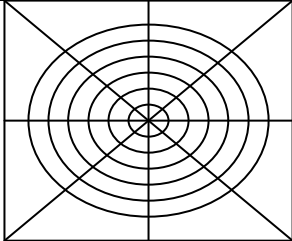
QUADRO COLPOSCOPICO ANORMALE

<input type="checkbox"/>	Grado 1	<input type="checkbox"/>	Epitelio bianco sottile piatto		
		<input type="checkbox"/>	Mosaico regolare		
		<input type="checkbox"/>	Puntato regolare		
<input type="checkbox"/>	Grado 2	<input type="checkbox"/>	Epitelio bianco ispessito piatto	<input type="checkbox"/>	Sbocchi ispessiti
		<input type="checkbox"/>	Mosaico irregolare	<input type="checkbox"/>	Vasi atipici
		<input type="checkbox"/>	Puntato irregolare		
<input type="checkbox"/>	Sospetta neoplasia invasiva				

REPERTI ASSOCIATI

<input type="checkbox"/>	condilomatosi florida	<input type="checkbox"/>	Esiti di trattamento	<input type="checkbox"/>	Decidui
<input type="checkbox"/>	Cheratosi/Leucoplachia	<input type="checkbox"/>	Endometriosi	<input type="checkbox"/>	Polipo
<input type="checkbox"/>	Colpite	<input type="checkbox"/>	Cisti da ritenzione	<input type="checkbox"/>	Vescicole/bolle
<input type="checkbox"/>	Area iodochiara, aceto muta	<input type="checkbox"/>	Erosione/ulcera	<input type="checkbox"/>	Tessuto di granulazione
<input type="checkbox"/>	Sup. micropapillare non aceto bianca				

Impressione colposcopia

Test di Schiller <input type="checkbox"/> Captante <input type="checkbox"/> Non captante <input type="checkbox"/> Captazione parziale	<input type="checkbox"/> Non eseguibile <input type="checkbox"/> Normale-GSC visibile <input type="checkbox"/> Normale-GSC non visibile <input type="checkbox"/> Anormale-G1-GSC visibile <input type="checkbox"/> Anormale-G1-GSC non visibile <input type="checkbox"/> Anormale-G2-GSC visibile <input type="checkbox"/> Anormale-G2-GSC non visibile <input type="checkbox"/> Sospetta neoplasia invasiva	
--	---	---

Si consiglia	<input type="checkbox"/> Biopsia:	<input type="checkbox"/> Esocervice <input type="checkbox"/> Endocervice	<input type="checkbox"/> Vagina	<input type="checkbox"/> Vulva	<input type="checkbox"/> Endometrio
Si esegue	<input type="checkbox"/> Biopsia	<input type="checkbox"/> Esocervice <input type="checkbox"/> Endocervice	<input type="checkbox"/> Vagina	<input type="checkbox"/> Vulva	<input type="checkbox"/> Endometrio

Note.....	
.....	
Codice operatore/Firma.....	Data ____/____/____

Allegato 3

CLASSIFICAZIONE ISTOLOGICA WHO DEI TUMORI DELLA CERVICE UTERINA

1. TUMORI EPITELIALI

1.1. TUMORI SQUAMOSI E PRECURSORI

1.1.1. CARCINOMA SQUAMOSO INFILTRANTE

- 1.1.1.1. Cheratinizzante
- 1.1.1.2. Non cheratinizzante
- 1.1.1.3. Basaloide
- 1.1.1.4. Verrucoso
- 1.1.1.5. Condilomatoso
- 1.1.1.6. Papillare (transizionale)
- 1.1.1.7. Linfoepitelioma like
- 1.1.1.8. Squamo-transizionale

1.1.2. CARCINOMA A CELLULE SQUAMOSE INIZIALMENTE INVASIVO (MICROINVASIVO)

1.1.3. NEOPLASIA SQUAMOSA INTRAEPITELIALE

- 1.1.3.1. Neoplasia cervicale intraepiteliale (CIN) 3 / carcinoma a cellule squamose in situ

1.1.4. LESIONI A CELLULE SQUAMOSE, BENIGNE

- 1.1.4.1. Condiloma acuminato
- 1.1.4.2. Papilloma squamoso
- 1.1.4.3. Polipo fibroepiteliale

1.2. TUMORI GHIANDOLARI E PRECURSORI

1.2.1. ADENOCARCINOMA

- 1.2.1.1. Adenocarcinoma mucinoso
- 1.2.1.2. Adenocarcinoma mucinoso di tipo endocervicale
- 1.2.1.3. Adenocarcinoma mucinoso di tipo intestinale
- 1.2.1.4. Adenocarcinoma mucinoso a cellule ad anello con castone
- 1.2.1.5. Adenocarcinoma mucinoso "a minima deviazione"
- 1.2.1.6. Adenocarcinoma mucinoso villo ghiandolare
- 1.2.1.7. Adenocarcinoma endometrioide
- 1.2.1.8. Adenocarcinoma a cellule chiare

- 1.2.1.9. Adenocarcinoma sieroso
- 1.2.1.10. Adenocarcinoma mesonefrico
- 1.2.2. ADENOCARCINOMA INIZIALMENTE INVASIVO
- 1.2.3. ADENOCARCINOMA IN SITU
- 1.2.4. DISPLASIA GHIANDOLARE
- 1.2.5. LESIONI GHIANDOLARI BENIGNE
 - 1.2.5.1. Papilloma mulleriano
 - 1.2.5.2. Polipo endocervicale
- 1.3 **ALTRI TUMORI EPITELIALI**
 - 1.3.1 Carcinoma adenosquamoso
 - 1.3.1.1 Variante carcinoma “*a cellule vetrose*” (glassy cell)
 - 1.3.2 Carcinoma adenoideo cistico
 - 1.3.3 Carcinoma adenoideo basale
 - 1.3.4 Tumori neurendocrini
 - 1.3.4.1 Carcinoide
 - 1.3.4.2 Carcinoide atipico
 - 1.3.4.3 Carcinoide a piccole cellule
 - 1.3.4.4 Carcinoide neuroendocrino a grandi cellule
 - 1.3.5 Carcinoma indifferenziato
- 2 **TUMORI MESENCHIMALI E CONDIZIONI SIMIL TUMORALI**
 - 2.1 Leiomiosarcoma
 - 2.2 Sarcoma stromale endometriode, basso grado
 - 2.3 Sarcoma endocervicale indifferenziato
 - 2.4 Sarcoma botrioide
 - 2.5 Sarcoma alveolare parti molli
 - 2.6 Angiosarcoma
 - 2.7 Tumore maligno delle guaine dei nervi periferici
 - 2.8 Leiomioma
 - 2.9 Rbdomioma genitale
 - 2.10 Nodulo a cellule fusate postoperatorio
- 3 **TUMORI MISTI EPITELIALI E MESENCHIMALI**
 - 3.1 Carcinosarcoma (tumore misto maligno mulleriano, carcinoma metaplastico)
 - 3.2 Adenosarcoma
 - 3.3 Tumore di Wilms

3.4 Adenofibroma

3.5 Adenomioma

4 TUMORI MELANOCITARI

4.1 Melanoma maligno

4.2 Nevo blu

5 MISCELLANEA DI TUMORI

5.1 Tumori di tipo germinale

5.1.1 York sac tumor

5.1.2 Cisti dermoide

5.1.3 Teratoma cistico maturo

6 TUMORI LINFOIDI ED EMATOPOIETICI

6.1 Linfomi maligni (specificare il tipo)

6.2 Leucemia (specificare il tipo)

7 TUMORI SECONDARI

Allegato 4

STADIAZIONE FIGO PER IL CARCINOMA DELLA CERVICE UTERINA

Stadio I Lesione confinata alla cervice

IA Lesione non visibile, identificata esclusivamente con l'esame al microscopio: profondità di infiltrazione dello stroma non superiore a 5 mm. e diametro maggiore della lesione non superiore a 7 mm. Nessuna lesione identificabile alla osservazione diretta (preclinica).

IA.1 profondità di infiltrazione stromale non superiore a 3 mm. e diametro maggiore non superiore a 7 mm

IA.2 Profondità di infiltrazione stromale fra 3 e 5 mm. e diametro maggiore non superiore a 7 mm

IB Lesione visibile e confinata alla cervice oppure lesione preclinica più grande delle dimensioni previste nello stadio IA

IB1 Lesione fino ai 4 cm.

IB2 Lesione più grande di 4 cm

Stadio II Lesione estesa alla vagina, entro i due terzi superiori, e/o estesa ai parametri ma non alla parete pelvica

IIA Lesione estesa entro i due terzi superiori della vagina ma non ai parametri

IIB Evidente estensione ai parametri ma non alla parete pelvica

Stadio III Lesione estesa al terzo inferiore della vagina o alla parete pelvica; oppure evidenza di idronefrosi o di un rene non funzionante a causa della lesione

IIIA Lesione estesa al terzo inferiore della vagina ma non alla parete pelvica

IIIB Lesione estesa alla parete pelvica oppure idronefrosi o rene non funzionante

Stadio IV Tumore esteso oltre la pelvi o con interessamento clinico della mucosa della vescica o del retto

IVA Tumore esteso ad organi vicini

IVB Tumore esteso ad organi distanti

LINEE GUIDA DI RIFERIMENTO

Il gruppo di lavoro ha preso in considerazione le principali linee guida internazionali e nazionali prodotte negli ultimi anni sulla gestione delle donne con Pap test anormale.

Le linee guida di riferimento sono le seguenti:

Ministero della Salute:

- Screening oncologici . Raccomandazioni per la pianificazione degli screening di popolazione per la prevenzione del carcinoma della mammella, del cancro della cervice uterina e del cancro del colon-retto. (2006)
- HTA Report: “Ricerca del DNA Papillomavirus umano (HPV) come test primario per lo screening dei precursori del cancro del collo uterino. HPV DNA based primary screening” (2012)

European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening

(second edition 2008; third edition in press)

Società Italiana di Colposcopia e Patologia Cervico-Vaginale (SICPCV).

“Gestione della paziente con Pap test anormale (2006)”

Documento operativo GISCI per l’applicazione nei programmi di screening del Sistema Bethesda del sistema Bethesda 2001, edizione 2009

Gruppo Italiano Screening del Cervico-carcinoma (GISCI):

- Manuale del 2° livello-Raccomandazioni per la qualità nella diagnosi, terapia e follow-up delle lesioni cervicali, nell’ambito dei programmi di screening , edizione 2009;
- Raccomandazioni sul test HR-HPV come test di screening primario e rivisitazione del ruolo del Pap test. Approvato dall’assemblea GISCI, edizione 2010;
- Bozza approvata al convegno GISCI 2012: “Revisione indicazioni test HPV-hr all’interno del programma di screening per il carcinoma cervicale”. (approvazione del 21/06/2012)

National Health Service Cervical Screening Programme .

Colposcopy and Programme Management Guidelines for the NHS Cervical Screening Programme - Second edition, HSCSP Publication No 20 May 2010

American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP)

- Consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests (2006)
- Consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia o adenocarcinoma in situ (2006)

Institute of Clinical Systems Improvement (ICSI):

Management of initial abnormal Pap smear (2007)

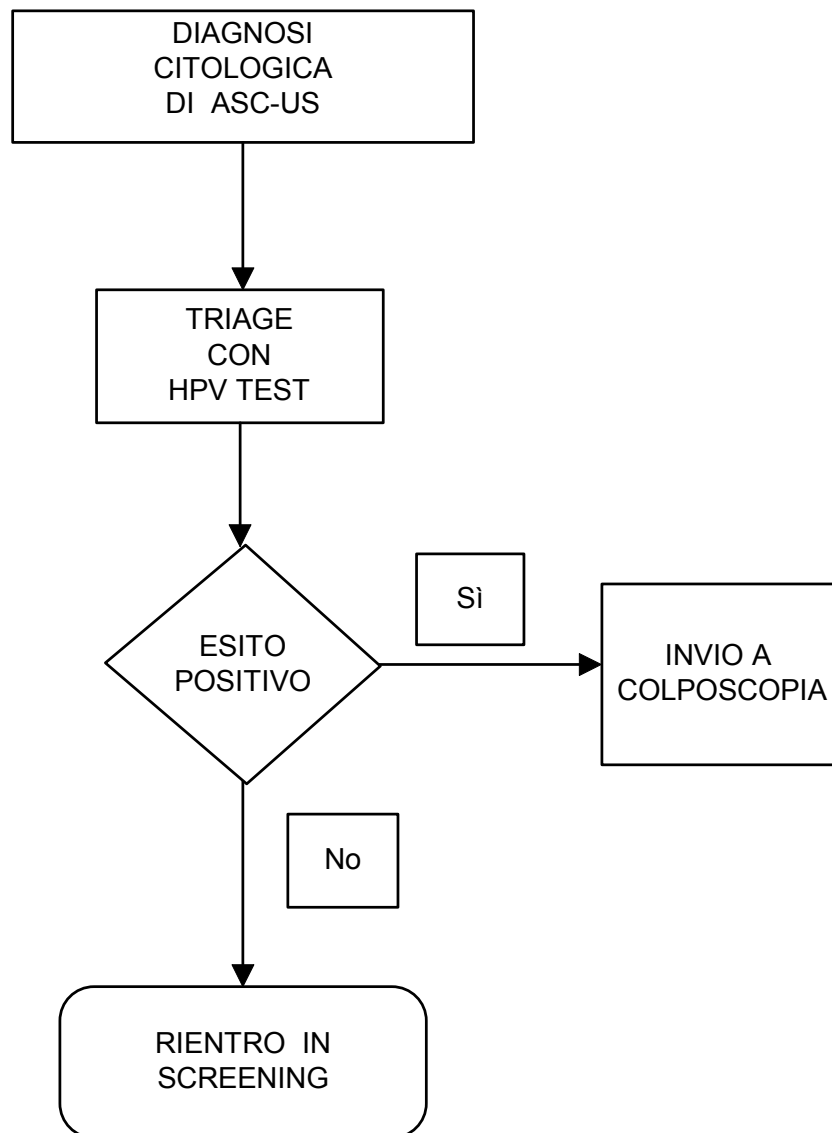
International Agency for Research on Cancer (IARC)

- European code against cancer and scientific justification, third edition (2003) TNM – UICC, settima edizione 2009
- Requisiti per l'accreditamento di Programmi di screening per la prevenzione e diagnosi precoce del tumore della cervice uterina (2007)(in preparazione la seconda edizione 2012)

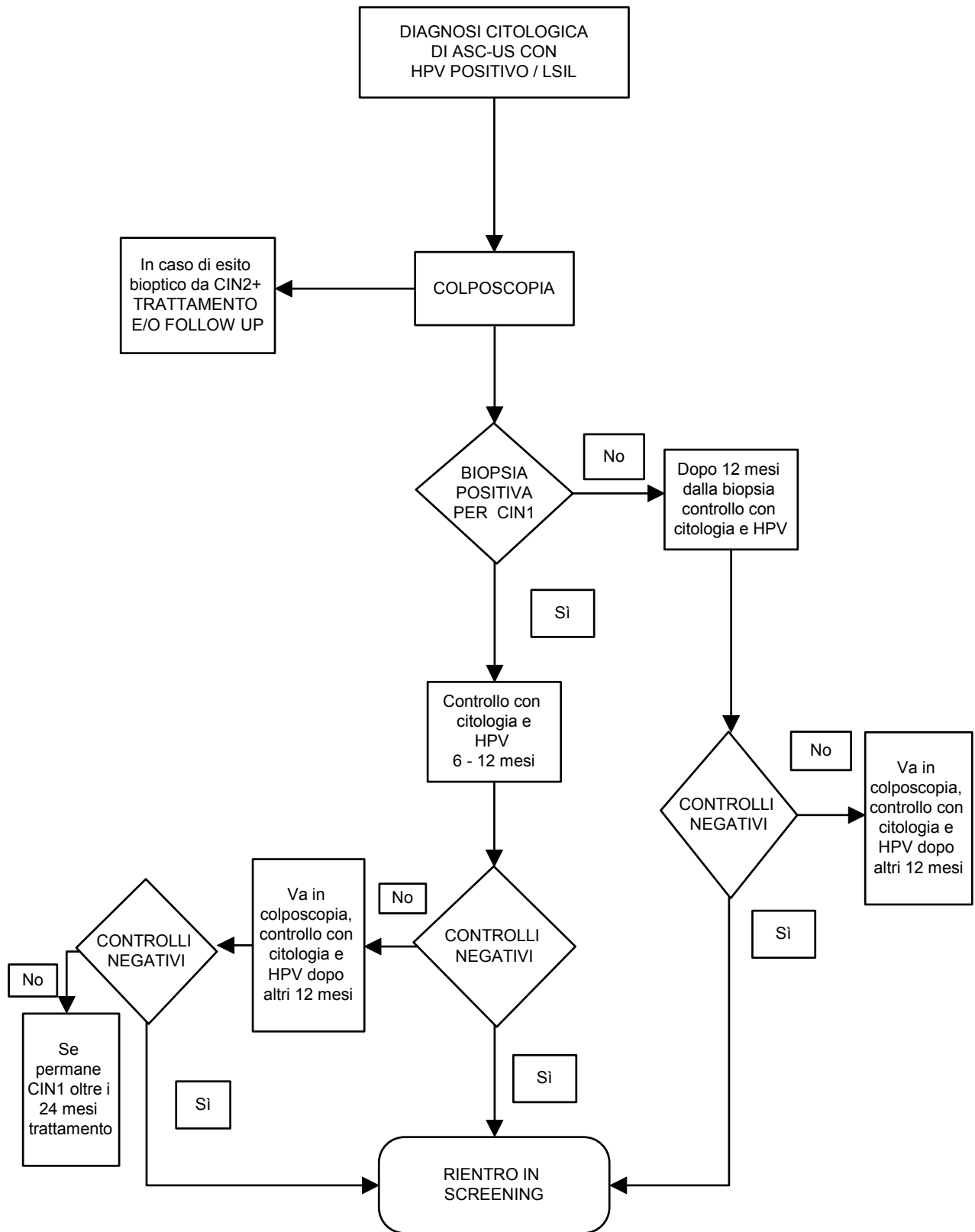
Per una valutazione metodologica e comparativa si rimanda alle tavole pubblicate sul sito <http://www.saperidoc.it/flex/> - centro di documentazione sulla salute perinatale e riproduttiva promosso dalla regione Emilia-Romagna e realizzato presso il CEVEAS.

FLOW CHART RIASSUNTIVE DEI PERCORSI DESCRITTI

Flow chart n.1: Pap-test anomalo – Gestione delle donne con tipologia ASC-US



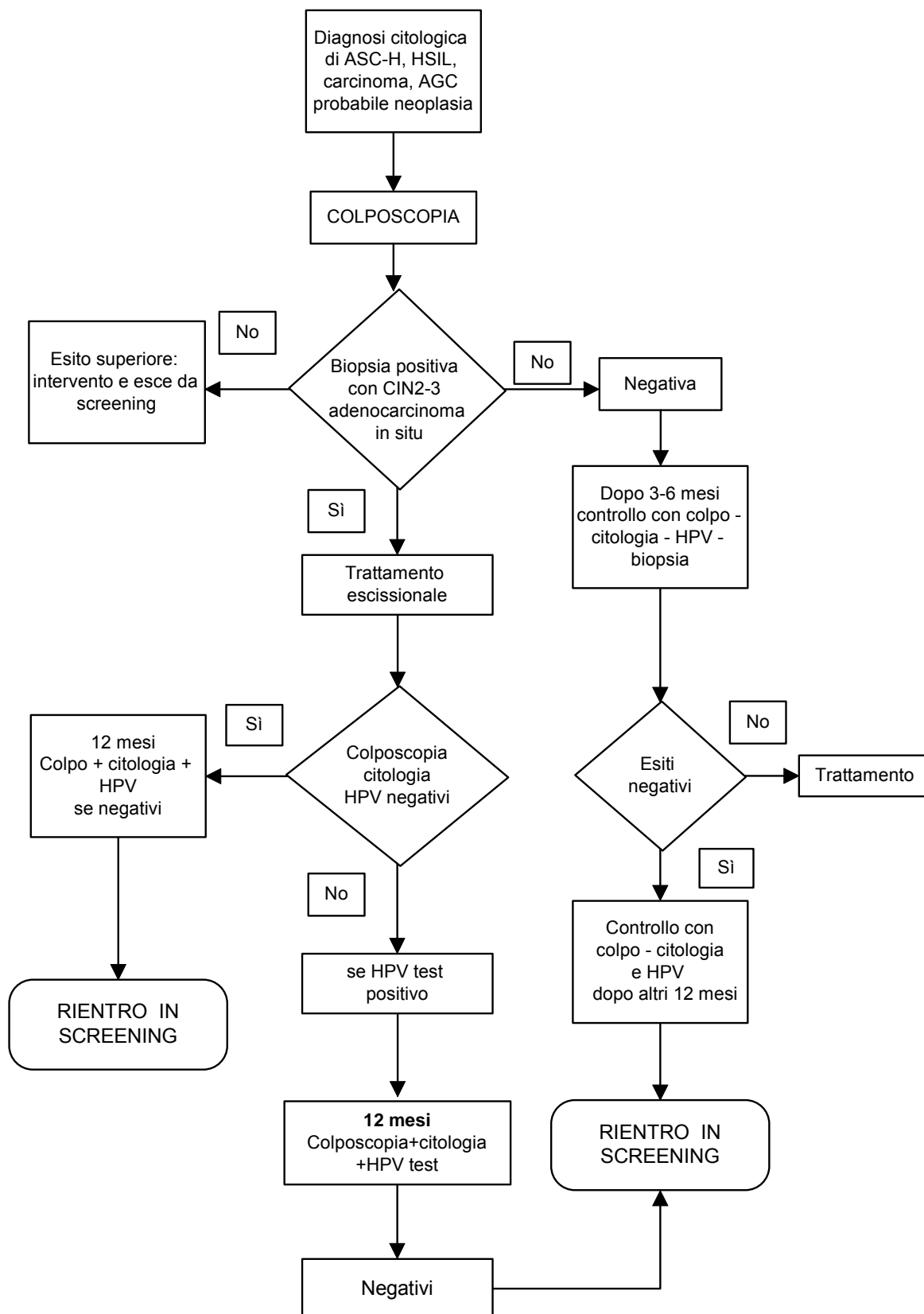
Flow chart n.2. Pap test anormale :ASC-US HPV positivo e LSIL ²



² In caso di persistenza di CIN1- GSC non visibile è previsto un trattamento escissionale a 24 mesi, in caso di persistenza di CIN1- GSC visibile è previsto un trattamento distruttivo.
I MESI SI CALCOLANO DALL'ULTIMO CONTROLLO

Se in qualsiasi punto del percorso al controllo emergono esiti bioptici dal CIN2+ è ovvio l'invio al trattamento

Flow chart n.3: Pap test anormale: ASC-H, HSIL, AGC probabile neoplasia, Carcinoma ³

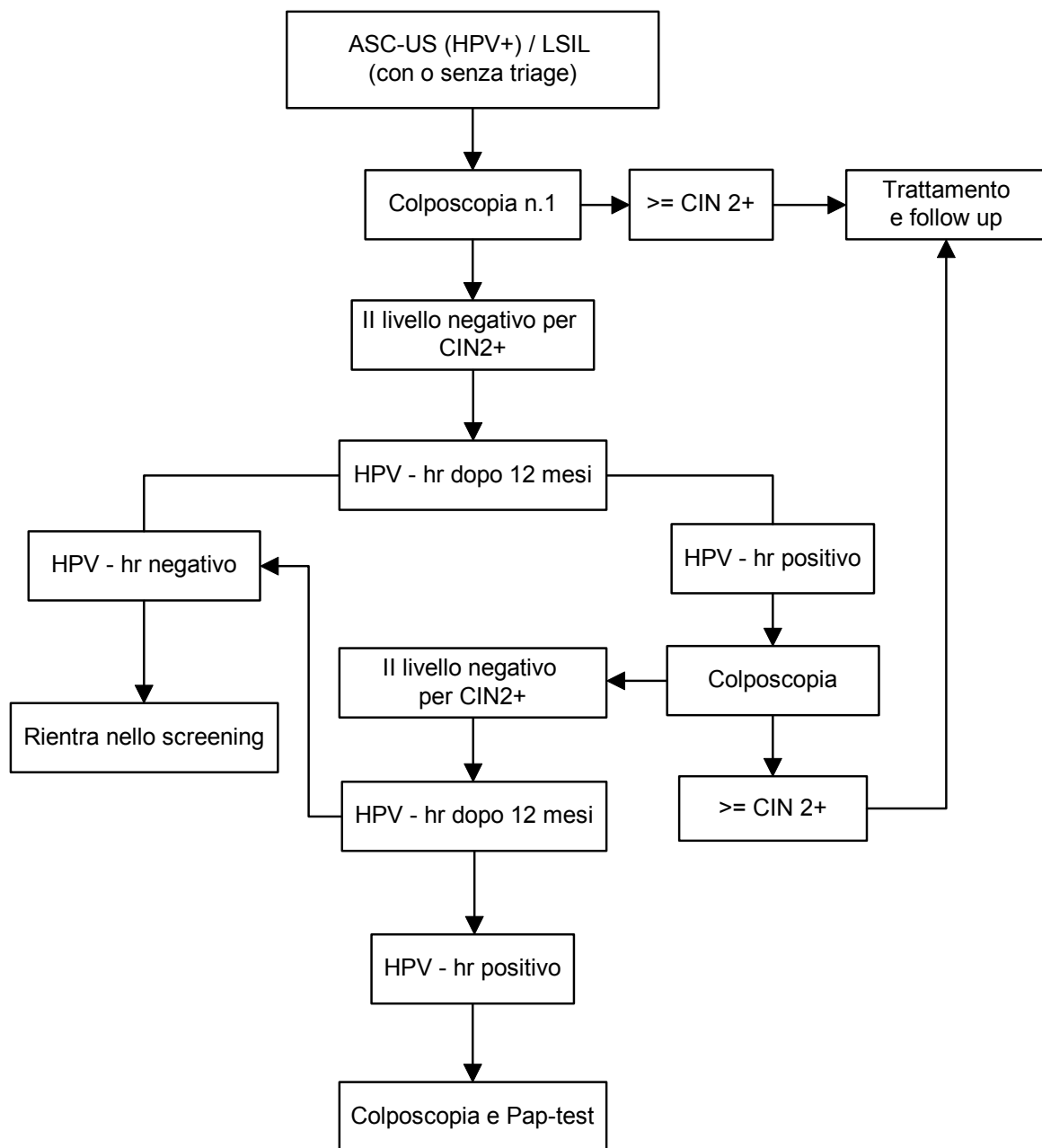


³ In caso di GSC non visibile è d'obbligo la valutazione del canale cervicale. I MESI SI CALCOLANO DALL'ULTIMO CONTROLLO

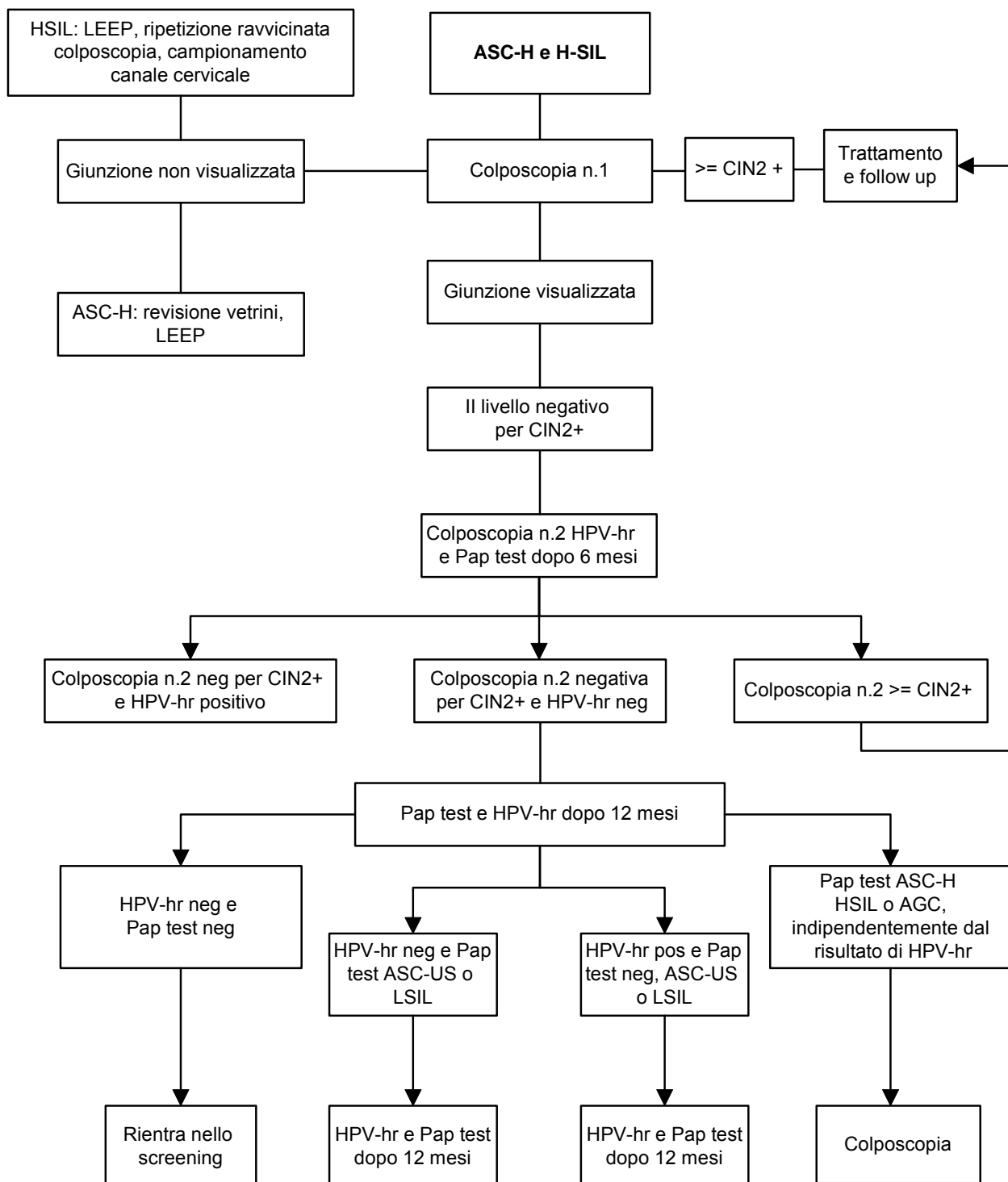
Per completezza di informazione si inseriscono le 2 flow chart GISCI approvate il 26 giugno 2012 (sono state adattate alla grafica del presente protocollo)

FLOW CHART GISCI: GESTIONE PAP-TEST ANOMALO

Gestione delle donne con citologia ASC-US HPV+/LSIL



Gestione delle donne con citologia ASC-H / HSIL



RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

Nuove tecnologie

- Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, Garcia FA, Moriarty AT, Waxman AG, Wilbur DC, Wentzensen N, Downs LS Jr, Spitzer M, Moscicki AB, Franco EL, Stoler MH, Schiffman M, Castle PE, Myers ER; American Cancer Society; American Society for Colposcopy and Cervical Pathology; American Society for Clinical Pathology.
- 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. - *Am J Clin Pathol.* 2012 Apr;137(4):516-42
- Ronco G et al. - The new technologies for cervical cancer screening randomized controller trial. An overview of results during the first phase of recruitment. - *Gynecol oncol* 2007;107 (1 suppl): 230-2

Percorso diagnostico

- Crum C.P. et al. - *Diagnostic Gynecologic and Obstetric Pathology Elsevier Saunders 2006*
- Confortini M Carozzi F *Prevenzione del carcinoma della cervice uterina. Dal test HPV al vaccino. Nuove strategie. - Elsevier 2012*
- Pinto A.P. et al. - Immunomarkers in gynecologic cytology: the search for the ideal 'biomolecular Papanicolaou test'. - *Acta Cytol.* 2012;56:109-21.
- Halec G et al. - Biological activity of probable/possible high-risk human papillomavirus types in cervical cancer. *Int J Cancer.* - 2012 Apr 19. 10.1002
- Singh M. et al. - Immunocytochemical colocalization of P16(INK4a) and Ki-67 predicts CIN2/3 and AIS/adenocarcinoma. - *Cancer Cytopathol.* 2012, 25;120:26-34.
- Lu D. et al. - IMP3, a new biomarker to predict progression of cervical intraepithelial neoplasia into invasive cancer. - *Am J Surg Pathol.* 2011; 35(11):1638-45.
- Yoshida T. et al. - Usefulness of CINtec® PLUS p16/Ki-67 double-staining in cytological screening of cervical cancer. - *Acta Cytol.* 2011; 55(5):413-20.
- Kroupis C. et al. - Human papillomavirus (HPV) molecular diagnostics. - *Clin Chem Lab Med.* 2011:1783-99. Review.
- Bosch F.X. - Human papillomavirus: science and technologies for the elimination of cervical cancer. *Expert Opin Pharmacother.* 2011;12:2189-204.

- Park K.J. et al. - Unusual endocervical adenocarcinomas: an immunoistochemical analysis with molecular detection of human papillomavirus. - Am J Surg Pathol. 2011;35:633-46
- Solomon D. et al. - Il Sistema di Bethesda per refertare la citologia cervicale. Definizioni, criteri morfologici e note esplicative. - CIC Edizioni internazionali. Roma 2004 Seconda Edizione.
- The 2001 Bethesda System. - Terminology for reporting results of Cervical Cytology. - JAMA 2002 ,287: 2114.
- Walker P. et al. - International terminology of colposcopy: an update report from international federation for cervical pathology and colposcopy. - Obstet Gynecol 2003; 101:175-177.
- WHO-OMS Organization classification of tumors: Pathology and genetics of tumors of breast and genital organs. - Edited by F.A. Tavassoli. - IARC Press: Lyon 2003
- T. M. Darragh,¹ T.J. Colgan, J.T.Cox, D.S. Heller, M.R.Henry, R.D. Luff, T. McCalmont, R.Nayar, J.M. Palefsky, M.H. Stoler, E.J. Wilkinson, R.J. Zaino, D.C. Wilbur, for members of the 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 - Arch Pathol Lab Med - The CAP-ASCCP LAST Project 2012.

Terapia e follow-up

- Benjamin K. et al. - Post-treatment human papillomavirus testing for recurrent cervical intraepithelial neoplasia: a Systematic review – Am. J.Obstet. Ginecol. 2009, 200(4) 422 E1E29
- Coupè V. et al. - Cost-effectiveness of human papillomavirus testing after treatment for cervical intraepithelial neoplasia. - BJOG 2007:114, 416-24
- Kocken M. et al. - Risk of recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia after succesful treatment: a long-term multi-cohort study. - Lancet Oncol 2011: 12, 441-50
- Helm C. et al. - The use of retinoid (Vit. A derivates) to prevent cervical intraepithelial neoplasia (CIN) progression . - The Chocrane Library: January 19, 2011.
- Jeong N. et al. - High -risk human papillomavirus testing for monitoring patients treated for high-grade cervical intraepithelial neoplasia. - J Obstet Gynaecol Res 2009: 35, 706-711
- Ghaem-Maghami. - Incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia and risk of treatment failure: a meta-analysis. - Lancet Oncol 2007: 8, 985-93.
- Martin-Hirsh et al. - No clear evidence to show any one optimal surgical technique is superior for treating pre-cancerous cervix abnormalities. - The Chocrane Library: June 16, 2010

- Martin-Hirsh et al. - Interventions to prevent blood loss during the treatment of precancerous abnormalities in the cervix (cervical intraepithelial neoplasia). - The Chocrane Library: June 16, 2010
- Prendville W. - The treatment of CIN : what are the risks ? - Cytopathology 2009: 20,145-53

**Gestione percorso diagnostico-terapeutico nelle donne in situazione particolari
Carcinoma microinvasivo –AIS**

- Quinn MA, Benedet JL, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Creasman WT, Heintz AP, Ngan HY, Pecorelli S. - Carcinoma of the cervix uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. - Int J Gynaecol Obstet. 2006 Nov;95 Suppl 1:S43-103
- Yamaguchi H, Ueda M et al. - Clinical efficacy of conservative laser therapy for early-stage cervical cancer. - Int J Gynecol Cancer;17: 455-459, 2007
- Roger LJ, Luesley DM. - Stage IA2 cervical carcinoma: how much treatment is enough. - Int J Gynecol Cancer. 2009 Dec; 19 (9): 1620-4
- Liang J, Mittal KR, Wei JJ, Yee H, Chiriboga L, Shukla P. - Utility of p16INK4a, CEA, Ki67, P53 and ER/PR in the differential diagnosis of benign, premalignant, and malignant glandular lesions of the uterine cervix and their relationship with Silverberg scoring system for endocervical glandular lesions. - Int J Gynecol Pathol. 2007 Jan;26(1):71-5.
- Wright JD, NathavithArana R, Lewin SN, Sun X, Deutsch I, Burke WM, Herzog TJ. - Fertility-conserving surgery for young women with stage IA1 cervical cancer: safety and access. - Obstet Gynecol. Mar;115(3):585-90. , 2010
- Hee Seung Kim, Chel Hun Choi, Myong-Chul Lim, Suk-Joon Chang, Yong Beom Kim, Min A. Kim, Tae-Jin Kim, Sang-Yoon Park, Byoung-Gie Kim and Yong Sang Song, et al. - Safe Criteria for Less Radical Trachelectomy in Patients with Early-Stage Cervical Cancer: A Multicenter Clinicopathologic Study. Gynecol Oncol 2010
- Hidenori Kato, Yukiharu Todo, Yoshihiro Suzuki, Youko Ohba, Shin-ichiro Minobe, Kazuhira Okamoto, Katsusige Yamashiro, Noriaki Sakuragi. - Re-consideration of lymphadenectomy for stage Ib1 cervical cancer. - Journal of Obstetrics and Gynaecology Research, Volume 38, Issue 2, pages 420–426, February 2012
- 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 Jan;22(1):115-22
- Plante M, Gregoire J, Renaud MC, Roy M. - The vaginal radical trachelectomy: an update of a series of 125 cases and 106 pregnancies. - Gynecol Oncol. 2011 May 1;121(2):290-7. Epub 2011 Jan 20
- Bryson P. et al. - Is electrosurgical loop excision with negative margins sufficient treatment for cervical ACIS? - Gynecol Oncol 2004; 93:465-8

- Sharpless K.E. et al. - Dysplasia associated with atypical glandular cells on cervical cytology. *Obstet Gynecol* 2005; 105:494-500
- Sopracordevole F. - Percorso diagnostico terapeutico delle pazienti con lesioni ghiandolari. - *La Colposcopia in Italia* 2004; 3:5-11
- Sopracordevole F. - Neoplasia Vaginale Intraepiteliale. In: *Chirurgia Ginecologica Ambulatoriale e Day Surgery*. - R Piccoli F Boselli. Mediacom 2006
- El-Ghobashy AA et al. - The pathology and management of endocervical glandular neoplasia. - *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15:583-592
- Greenspan D et al. - Endometrial cells in cervical cytology: review of cytological features and clinical assessment. - *J Low Genit Tract Dis* 2006; 10: 111 –122.

Gravidanza

- Arbyn M, Kyrgiou M, Simoons C, Raifu AO, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, et al. - Peri-natal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a meta-analysis. - *BMJ* 2008;337:a1284.
- Kalliala I, Anttila A, Dyba T, Hakulinen T, Halttunen M, Nieminen P. - Pregnancy incidence and outcome among patients with cervical intraepithelial neoplasia: a retrospective cohort study. - *BJOG* 2012;119:227–235
- Hunter MI, Monk BJ, Tewari KS. - Cervical neoplasia in pregnancy. Part 1: screening and management of preinvasive disease. - *Am J Obstet Gynecol* 2008; 3-9
- Fader AN, Alward EK, Niederhauser A, et al. - Cervical dysplasia in pregnancy: a multi-institutional evaluation. - *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:113.e1-6.
- Flannelly G. - The management of women with abnormal cervical cytology in pregnancy. - *BPR Clin Ob Gyn* 2010; 24:51–60
- Garutti P, Cundari M, Zavatta C, Bedoni C, Grazi P, Patella A. - Gestione del Pap test anormale e della CIN di alto grado in gravidanza. - *La colposcopia in Italia: Anno XII, n°3, pagg 07-08, 2010*

HIV

- Zhang HY, Tiggelaar SM, Sahasrabuddhe VV, Smith JS, Jiang CQ, Mei RB, Wang XG, Li ZA, Qiao YL. - HPV Prevalence and Cervical Intraepithelial Neoplasia among HIV-infected Women in Yunnan Province, China: A Pilot Study. - *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012;13(1):91-6
- Luz PM, Velasque L, Friedman RK, Russomano F, Andrade AC, Moreira RI, Chicarino-Coelho J, Pires E, Veloso VG, Grinsztejn B. - Cervical cytological abnormalities and factors associated with high-grade squamous intraepithelial lesions

among HIV-infected women from Rio de Janeiro, Brazil. - *Int J STD AIDS*. 2012 Jan;23(1):12-7.

- Tyerman Z, Aboulafia DM. - Review of screening guidelines for non-AIDS-defining malignancies: evolving issues in the era of highly active antiretroviral therapy. - *AIDS Rev*. 2012 Jan-Mar;14(1):3-16. Review
- Massad LS, Weber KM, Wilson TE, Goderre JL, Hessel NA, Henry D, Colie C, Strickler HD, Levine AM, Watts DH, Evans CT. - Correlating knowledge of cervical cancer prevention and human papillomavirus with compliance after colposcopy referral. - *J Low Genit Tract Dis*. 2012 Apr;16(2):98-105.
- Baranoski AS, Stier EA. - Factors Associated with Time to Colposcopy After Abnormal Pap Test in HIV-Infected Women. - *J Womens Health (Larchmt)*. 2012 Apr;21(4):418-24. Epub 2011 Dec 5
- Dim CC, Ezegwui HU, Ikeme AC, Nwagha UI, Onyedum CC. - Prevalence of cervical squamous intraepithelial lesions among HIV-positive women in Enugu, South-eastern Nigeria. - *J Obstet Gynaecol*. 2011 Nov;31(8):759-62
- Vanni T, Luz PM, Grinsztejn B, Veloso VG, Foss A, Mesa-Frias M, Legood R. - Cervical cancer screening among HIV-infected women: An economic evaluation in a middle-income country. *Int J Cancer*. 2011 Sep 30. : 10.1002/ijc.26472
- Naucler P, Mabota da Costa F, da Costa JL, Ljungberg O, Bugalho A, Dillner J. - Human papillomavirus type-specific risk of cervical cancer in a population with high human immunodeficiency virus prevalence: case-control study. - *J Gen Virol*. 2011 Dec;92(Pt 12):2784-91. Epub 2011 Sep 7
- Baranoski AS, Horsburgh CR, Cupples LA, Aschengrau A, Stier EA. - Risk factors for non adherence with Pap testing in HIV-infected women. - *J Womens Health (Larchmt)*. 2011 Nov;20(11):1635-43. Epub 2011 Aug 31

Pubblicazioni a cura della Regione Emilia-Romagna nel settore della prevenzione nei luoghi di vita e di lavoro

Collana "CONTRIBUTI" Fondata da Alessandro Martignani

I volumi disponibili sono contrassegnati con (*)

1. *I nuovi insediamenti produttivi. Prevenzione e controllo nella progettazione e ristrutturazione degli ambienti di lavoro*, Parma, 1982.
2. *La prevenzione dei danni da rumore. Indicazioni metodologiche ed organizzative*, Reggio Emilia, 1983.
3. *Il sistema informativo regionale per la prevenzione dei danni da lavoro. Orientamenti per la formazione e l'aggiornamento degli operatori*, Ravenna, 1983.
4. *La prevenzione nel settore delle calzature*, Lugo, 1983.
5. *Le lavorazioni ceramiche di decoro a mano e terzo fuoco. Indagine conoscitiva nelle province di Modena e Reggio Emilia*, Vignola, 1983.
6. *La prevenzione nel settore delle calzature. II*, Lugo, 1984.
7. *Indagini sanitarie per la prevenzione nei luoghi di lavoro. Una proposta operativa*, Bologna, 1984.
8. *Tossicologia industriale. Indicazioni metodologiche ed organizzative per i Servizi di prevenzione*, Montecchio Emilia, 1984.
9. *Presidi multizonali di prevenzione. Orientamenti per l'organizzazione dei Settori impiantistico e fisico-ambientale*, Modena, 1985.
10. *I rischi professionali in agricoltura. Contributi per l'attuazione di un "piano mirato" di prevenzione*, San Giorgio di Piano, 1985.
11. *I rischi da lavoro in gravidanza*, Scandiano, 1985.
12. *Esposizione professionale a Stirene. Esperienze di prevenzione e ricerche in Emilia-Romagna*, Correggio, 1985.
13. *Radiazioni non ionizzanti. Rischi da radiofrequenze e microonde*, Rimini, 1985.
14. *Comparto ospedaliero: Prevenzione dei rischi elettrici e da anestetici nelle sale operatorie*, Ferrara, 1985.
15. *Rischi da radiazioni ionizzanti. L'esposizione del paziente in radiodiagnostica*, Piacenza, 1986.
16. *Prevenzione degli infortuni in ceramica*, Scandiano, 1986.
17. *La soglia uditiva di soggetti non esposti a rumore professionale*, Imola, 1987.
18. *Il lavoro, la sua organizzazione, la sua qualità oggi*, Lugo (RA), 1987.
19. *Le attività sanitarie nei Servizi di medicina preventiva ed igiene del lavoro*, Ferrara, 1987.
20. *Il monitoraggio biologico nei Presidi multizonali di prevenzione*, Bologna, 1988.
21. *Introduzione all'analisi organizzativa dei Servizi di prevenzione*, Bologna, 1989
22. *Educazione sanitaria: esperienze - metodologia - organizzazione in Emilia-Romagna*, Modena, 1989.
23. *Produzione, lavoro, ambiente. Seminario nazionale SNOP, Parma giugno 1989*,

- Langhirano, 1990.
24. *Promozione della qualità dei dati nel monitoraggio biologico*, Bologna, 1990.
 25. *Impieghi medici delle radiazioni non ionizzanti*, Modena, 1990.
 26. *I Servizi di Igiene pubblica. Corso di formazione per i nuovi operatori*, Forlì, 1991.
 27. *Il comparto delle resine poliestere rinforzate con fibre di vetro. Manuale di prevenzione*, Correggio, 1992.
 28. *Infortuni in edilizia. Immagini di danno e di prevenzione*, Bologna, 1992.
 29. *Dalle soluzioni verso le soluzioni*, Modena, 1992.
 30. *Monitoraggio aerobiologico in Emilia-Romagna*, Ferrara, 1993.
 31. *Salute e sicurezza nella scuola*, San Lazzaro di Savena (BO), 1993.
 32. *L'educazione alla salute nelle USL. Problemi e prospettive*, San Lazzaro di Savena (BO), 1993.
 33. *Il dipartimento di prevenzione*, San Lazzaro di Savena (BO), 1993.
 34. *Valori di riferimento per il calcolo della soglia uditiva attesa di maschi e femmine per anno di età*, Carpi (MO), 1993.
 35. *Metodi di valutazione del rischio chimico. Il piano dipartimentale galvaniche a Bologna*, Bologna, 1993.
 36. *Salute e ambiente*, San Lazzaro di Savena (BO), 1993.
 37. *Dalle soluzioni verso le soluzioni 2*, Bologna, 1994.
 38. *Obiettivo qualità in sanità pubblica. Una esperienza regionale*, Fidenza, 1994.
 39. *La prevenzione AIDS in ambito scolastico nella regione Emilia-Romagna*, Rimini, 1994.
 40. *Il Dipartimento di Prevenzione. Ipotesi e proposte operative*, Ravenna, 1994.
 41. *La formazione degli alimentaristi. Progettazione interventi educativi*, Parma, 1995.
 42. *I tumori in Emilia-Romagna*, Modena, 1997.
 43. *I tumori in Emilia-Romagna - 2*, Ferrara, 2002
 44. *Piano regionale della prevenzione dell'Emilia-Romagna – Intesa Stato-Regioni e Province Autonome - 23 marzo 2005*, Bologna 2006
 45. *PASSI – Progressi delle aziende Sanitarie per la Salute in Italia – Emilia-Romagna, Indagine 2005*, Bologna 2006 (*)
 46. *I tumori in Emilia-Romagna - 3*, Ferrara 2006
 47. *Valutazione dell'efficacia della formazione alla sicurezza nei lavoratori della Variante Autostradale di Valico (VAV)*. Bologna 2006 (*)
 48. *I programmi di screening oncologici – Emilia-Romagna. Report al 2005*, Ravenna 2006 (*)
 49. *Sorveglianza nutrizionale – Determinanti e indicatori di rischio obesità nella popolazione infantile*, Bologna 2006 (*)
 50. *Verso una strategia di lotta integrata alla Zanzara Tigre – Atti del convegno*, Bologna 2007 (*)
 51. *Il radon ambientale in Emilia-Romagna – Piacenza 2007*
 52. *PASSI – Progressi delle aziende Sanitarie per la Salute in Italia – Emilia-Romagna, Indagine 2006*, Bologna 2007 (*)

53. *I programmi di screening oncologici – Emilia-Romagna. Report al 2006*, Ravenna 2008 (*)
54. *PASSI – Progressi delle aziende Sanitarie per la Salute in Italia – Emilia-Romagna, Indagine 2007*, Bologna 2008 (*)
55. *I tumori in Emilia-Romagna - 2004*, (disponibile solo on-line) Bologna 2009 (*)
56. *Linee strategiche per la ristorazione scolastica in Emilia-Romagna* - Bologna, 2009
57. *PASSI – Progressi delle aziende Sanitarie per la Salute in Italia – Emilia-Romagna, I risultati del sistema di sorveglianza 2008*, Bologna 2009 (*)
58. *Sorveglianza nutrizionale – Determinanti e indicatori di rischio obesità nella popolazione adolescenziale*, Bologna 2009 (*)
59. *Passi d'Argento - La qualità della vita percepita dalle persone con 65 anni e più - Indagine 2009*, Bologna 2009 (*)
60. *I programmi di screening oncologici – Emilia-Romagna. Report al 2007*, Bologna 2010 (*)
61. *Incidenti stradali in Emilia-Romagna - Anni 1995 - 2007* Bologna 2010 (*)
62. *Linee guida per migliorare il comfort estivo delle strutture socio-sanitarie e socio-residenziali in Emilia-Romagna* Bologna 2010
63. *Il Profilo di Salute per il Piano della Prevenzione della Regione Emilia-Romagna* Bologna 2010 (*)
64. *Il Piano della Prevenzione della Regione Emilia-Romagna*, Bologna 2010 (*)
65. *PASSI – Progressi delle aziende Sanitarie per la Salute in Italia – Emilia-Romagna, I risultati del sistema di sorveglianza nel triennio 2007 - 2009*, Bologna 2011
66. *I programmi di screening oncologici – Emilia-Romagna. Report al 2008*, Bologna 2011 (*)
67. *I tumori in Emilia-Romagna - 2007*, (disponibile solo on-line) Bologna 2011 (*)
68. *I programmi di screening oncologici – Emilia-Romagna. Report al 2009*, Bologna 2012 (*)
69. *Il Protocollo diagnostico terapeutico dello screening per la diagnosi precoce dei tumori della mammella – Bologna 2012* (*)
70. *Casa salvi tutti: pratiche di prevenzione degli incidenti domestici in Emilia-Romagna* - Bologna 2012 (*)
71. *Il Protocollo diagnostico terapeutico dello screening per la diagnosi precoce del tumore del colon-retto – Bologna 2012* (*)