



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

V edizione – Anno 2014

Redazione e impaginazione a cura di:

Rossana Mignani - Carlo Naldoni, Direzione Generale Sanità e Politiche sociali Regione Emilia-Romagna
Paola Garutti - Azienda Ospedaliero-Universitaria Arcispedale S. Anna–Ferrara

Stampa Centro Stampa Giunta - Regione Emilia-Romagna, Bologna, ottobre 2014

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 Paola GARUTTI (Azienda Ospedaliero-Universitaria Arcispedale S. Anna–Ferrara) e costituito da:

- Arrigo BONDI (Azienda USL Bologna)
- Fausto BOSELLI (Azienda Ospedaliero - Universitaria Policlinico Modena)
- Paolo CRISTIANI (Azienda USL Bologna)
- Paolo GIORGI ROSSI (Azienda USL Reggio Emilia)
- Marilena MANFREDI(Azienda USL Bologna)
- Evandro NIGRISOLI (Azienda USL Romagna - Cesena)
- Sonia PRANDI (Azienda Ospedaliera Arcispedale S. Maria Nuova Reggio Emilia)
- Patrizia SCHINCAGLIA (Azienda USL Ravenna)

INDICE

PREMESSA	7
Introduzione e motivi del cambiamento	8
La fase di transizione.....	11
TEST DI SCREENING	12
IL TEST HPV.....	12
IL PAP TEST.....	12
Refertazione citologica	13
Lettura computer-assistita del Pap test.....	13
I MARCATORI DI PROGRESSIONE.....	13
PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO E FOLLOW-UP	14
GLI ALGORITMI DI SCREENING	14
Donne 25-29 anni - Pap test come test primario.....	14
Donne 30-64 anni- HPV test come test primario.....	15
COLPOSCOPIA	15
Consenso informato per biopsia mirata	16
BIOPSIA.....	19
REFERTAZIONE ISTOLOGICA	19
Consenso informato per escissione con ansa diatermica	19
PERCORSO TERAPEUTICO.....	20
FOLLOW-UP	22
Approfondimenti di secondo livello negativi per CIN	22
Approfondimenti di secondo livello - CIN1	23
Follow up post trattamento di CIN2 e CIN3.....	23
Donne 25 - 64 anni : anomalie delle cellule ghiandolari	24
<i>Flow chart n.1: Protocollo di screening con Pap test come test primario età 25-29 anni</i>	25
<i>Flow chart n.2 complessiva: Protocollo di screening con HPV test come test primario età 30-64 anni</i>	26
<i>Flow chart n.2: Percorso A: donna con HPV test positivo</i>	27
<i>Flow chart n.2 A: Percorso 1: donna con HPV test positivo e Pap test negativo</i>	27
<i>Flow chart n.2 B: Percorso 2: donna con HPV test positivo e Pap test positivo</i>	28
<i>Flow chart n.3: Follow-up di CIN 2-3 dopo il trattamento</i>	29
GESTIONE PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO: SITUAZIONI PARTICOLARI	30
DONNA CON CARCINOMA MICROINVASIVO	30
DONNA CON ADENOCARCINOMA CERVICALE IN SITU (AIS).....	30
DONNA IN GRAVIDANZA.....	31
DONNA HIV POSITIVA CON PAP TEST ANORMALE	32
Allegato 1 - Refertazione citologia cervico-vaginale - il sistema Bethesda 2001	35
Allegato 2 - Classificazione istologica WHO dei tumori della cervice uterina	36
Allegato 3 - Stadiazione FIGO per il carcinoma della cervice uterina.....	43
DOCUMENTI DI RIFERIMENTO.....	45
RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI.....	49

PREMESSA

Questo documento rappresenta l'aggiornamento del protocollo diagnostico-terapeutico dello Screening per la prevenzione dei tumori del collo dell'utero edito nel 2012.

Sono qui presentati il protocollo di screening che i programmi della Regione Emilia-Romagna adotteranno per introdurre il test HPV come test primario e le modalità di transizione dal protocollo con Pap test primario al nuovo protocollo.

Questa revisione tiene conto delle evidenze scientifiche attualmente prodotte e pubblicate, così come riassunte nel report HTA italiano sul test HPV, delle compatibilità con le risorse dei programmi regionali e dell'impatto organizzativo che la transizione dai protocolli vecchi ai nuovi richiede.

Rimane la necessità di ulteriori verifiche e modifiche legate a nuovi studi e indicazioni scientifiche per l'uso dei biomarcatori e sullo screening delle donne vaccinate contro l'HPV 16-18 all'interno delle campagne di vaccinazione nelle pre-adolescenti.

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.

E' 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, per permettere adattamenti del protocollo se divenuti necessari nel corso della sua applicazione.

Introduzione e motivi del cambiamento

L'incidenza e la mortalità per carcinoma della cervice uterina nei paesi industrializzati sono diminuite drasticamente negli ultimi decenni grazie alla diffusione del Pap test e dei programmi di screening organizzati su di esso basati. È infatti nota la possibilità di individuare le lesioni preinvasive provocate dall'infezione di papilloma virus umano (HPV) attraverso un esame citologico su di uno striscio di cellule prelevate dalla cervice uterina; trattando queste lesioni preinvasive si può prevenire l'insorgenza di lesioni invasive.

Lo screening della cervice uterina attraverso il Pap test è uno degli interventi più costo/efficaci di cui si disponga in prevenzione oncologica.

L'incidenza e mortalità per cancro della cervice uterina sono ormai ridotte nella nostra regione a livelli da malattia rara con meno di 7/100.000 nuovi casi all'anno e circa 3/100.000 morti. Inoltre fra i cancri invasivi è molto cresciuta la proporzione di cancri microinvasivi, i quali hanno una prognosi e un trattamento simili alle forme preinvasive gravi (CIN3). Fino alla fine degli anni '90 si poteva affermare che la stragrande maggioranza dei pochi casi si verificava nella popolazione non screenata, perché non ancora invitata dai programmi o perché non aderente; in confronto, nel periodo 2003-2008, anche se la protezione data dall'effettuare lo screening resta uguale, poiché aumenta la popolazione screenata, aumentano anche in numero assoluto i cancri invasivi da essa prodotta, e ancora di più proporzionalmente, in quanto nello stesso periodo l'incidenza totale delle lesioni diminuisce. In questo periodo, pertanto, la proporzione di cancri in donne non aderenti e quella dovuta ai limiti dello screening (cioè cancri in donne che sono state screenate in precedenza) si avvicinano.

L'individuazione del papillomavirus umano come causa necessaria del carcinoma della cervice uterina ha aperto nuove opportunità di prevenzione: il vaccino per prevenire l'infezione e il test HPV per individuare le infezioni e trattare precocemente le lesioni preinvasive.

Alcuni grandi trial di popolazione condotti in Europa hanno dimostrato che il test HPV è più sensibile del Pap test; il follow up di questi studi ha poi dimostrato che tale maggiore sensibilità si traduce in maggiore anticipazione diagnostica delle lesioni preinvasive, infine in una maggior efficacia nella prevenzione del cancro invasivo.

Alla luce di questi risultati molti progetti pilota hanno iniziato a valutare la fattibilità di programmi di screening organizzati basati sull'HPV come test di screening primario.

I risultati di questi studi hanno portato alla revisione delle linee guida sullo screening della cervice uterina: in marzo 2012 sono state pubblicate le nuove linee guida dell'American Cancer Society che raccomandano lo screening con HPV a partire dai 30 anni con intervallo quinquennale da preferirsi rispetto al Pap test triennale; a maggio 2012 la US Preventive Services Task Force ha pubblicato linee guida con raccomandazioni simili; in luglio 2012 è stato pubblicato il report HTA italiano che anticipa le indicazioni delle linee guida europee, le raccomandazioni del report sono state adottate dal ministero della Salute, sentito il parere della Commissione Sanità della Conferenza Stato Regioni, come strumento di supporto alle Regioni per la programmazione dello screening della cervice uterina.

Si riporta per intero l'executive summary del report HTA italiano **“Ricerca del DNA di papilloma virus umano (HPV) come test primario per lo screening dei precursori del cancro del collo uterino”**.

EFFICACIA ED EFFETTI INDESIDERATI

Esiste una chiara evidenza scientifica che uno screening con test clinicamente validati per il DNA di HPV oncogeni come test di screening primari e con un protocollo appropriato è più efficace dello screening basato sulla citologia nel prevenire i tumori invasivi del collo dell'utero e si accompagna a un aumento di effetti indesiderati che, qualora presente, risulta comunque limitato sia in termini di inutile invio ad approfondimenti diagnostici sia di sovradiagnosi e conseguente sovratrattamento di lesioni spontaneamente regressive.

ELEMENTI ESSENZIALI DI UN PROTOCOLLO APPROPRIATO

* **Le donne positive ad HPV non devono essere inviate direttamente a colposcopia**, ma è necessario utilizzare sistemi di **triage**.

Il metodo attualmente raccomandabile è basato sull'esecuzione della citologia (Pap test) nelle donne HPV positive:

- se il test risulta anormale, la donna viene inviata immediatamente a colposcopia;

- se la citologia è negativa, la donna viene invitata a eseguire un nuovo test HPV a distanza di un anno. Nel caso tale test desse ancora esito positivo, la donna verrà inviata a colposcopia; in caso negativo, la donna verrà invitata a un nuovo round di screening entro gli intervalli previsti.

* **L'intervallo di screening** nell'ambito di programmi organizzati di popolazione dopo un test HPV primario negativo **deve essere di almeno 5 anni**. Ci sono prove che il rischio di CIN di alto grado fino a 5 anni dopo un test HPV negativo è inferiore a quello fino a 3 anni dopo una citologia normale; la probabilità di colposcopie e trattamenti inutili sarebbero, invece, plausibilmente rilevanti con intervalli triennali dopo test HPV negativo.

* **Lo screening basato sul test HPV non deve iniziare prima dei 30-35 anni**. Ci sono prove che sotto i 30 anni lo screening basato sul test HPV conduce a sovradiagnosi di CIN2 che sarebbero regredite spontaneamente, con il conseguente rischio di sovratrattamento. Inoltre, qualche sovradiagnosi è plausibile anche tra 30 e 34 anni; al di sotto di questa età, si raccomanda lo screening citologico.

* **I test per il DNA di HPV oncogeni utilizzati devono essere validati** quanto a sensibilità e specificità per lesioni di alto grado, secondo ciò che è riportato nelle Linee guida europee.

* **Non esistono prove che il doppio test con citologia e HPV sia più protettivo** del solo test HPV come test primario, benché, rispetto al solo test HPV, esso comporti un incremento della sensibilità, peraltro non rilevante. Determina, invece, un sostanziale incremento dell'invio a colposcopia e minore valore predittivo positivo dello stesso. Per questo motivo, nel caso si utilizzi il test HPV come test primario, si raccomanda di non aggiungere la citologia in parallelo.

COSTO E VALUTAZIONE ECONOMICA

Applicando il protocollo sopra descritto alla situazione italiana, si stima che i costi complessivi dello screening basato sul test HPV siano inferiori a quelli di uno screening citologico convenzionale con gli attuali intervalli, anche se il costo per singolo round di screening risulta superiore.

ASPETTI ORGANIZZATIVI

Per motivi di qualità e di costo, sia le attività di lettura dei test citologici sia l'esecuzione del test HPV richiedono di essere centralizzate. Questo requisito è particolarmente accentuato per ciò che concerne i costi dell'esecuzione del test HPV. Si raccomanda pertanto di eseguire i test HPV in un numero limitato di laboratori di riferimento di grandi dimensioni, anche a scopo di monitoraggio e valutazione dell'attività spontanea. Lo screening con il test HPV implica problemi organizzativi legati alla necessità di triage, alla complessità dei protocolli e alla riconversione delle attività di lettura della citologia.

IMPATTO SOCIALE, ETICO E LEGALE

La comunicazione dell'esito del test HPV alle donne, in particolare se positivo, è un ulteriore punto cruciale per ridurre, oltre all'impatto emotivo, i possibili rischi che la donna ricorra a modalità inappropriate di gestione con conseguente perdita al follow-up. Lo sforzo maggiore deve essere orientato alla **formazione** sia degli operatori sanitari interni all'organizzazione del programma, sia delle componenti esterne, in particolare ginecologi privati e medici di medicina generale.

RACCOMANDAZIONI

In conclusione, il requisito fondamentale per introdurre programmi di screening basati sul test HPV come test primario è la capacità di **garantire l'applicazione di protocolli di screening appropriati**.

Protocolli di screening che non rispettino le indicazioni sopra formulate possono causare aumenti considerevoli degli effetti indesiderati e dei costi rispetto allo screening citologico e devono quindi essere evitati, a meno che siano inseriti in attività di studio in grado di fornire chiare indicazioni riguardanti l'efficacia e i costi umani ed economici. A tale scopo è essenziale una corretta **formazione e informazione** della componente sanitaria e della popolazione. In Italia, dove lo screening organizzato coesiste con un'ampia attività spontanea, le interazioni tra i due segmenti sono cruciali; occorre che le due attività interagiscano e si integrino per garantire la maggiore uniformità e omogeneità di intervento possibile, tramite integrazione degli archivi, un attento monitoraggio e un percorso di progressiva condivisione dei protocolli.

Per garantire la sicurezza del processo di transizione, si ritiene necessario che le attività di screening organizzato con HPV siano **strettamente monitorate** e che venga costituito un coordinamento nazionale all'interno dell'Osservatorio nazionale screening (ONS).

Le conoscenze sullo screening con HPV sono tuttora in rapida evoluzione. E' quindi plausibile che nei prossimi anni le ricerche in corso suggeriscano modifiche dei protocolli ottimali, in particolare di gestione delle donne HPV positive. Inoltre sono appena stati pubblicati lavori di validazione di nuovi test e altri sono attesi.

Al fine di chiarire gli aspetti tuttora incerti sui protocolli ottimali, si ritiene opportuno **sfruttare l'attività organizzata di screening per la generazione di prove scientifiche**. Protocolli differenti in termini di intervalli di screening, età di applicazione e di metodi di gestione delle donne HPV positive devono essere sperimentati nell'ambito di un progetto di implementazione controllata attraverso progetti multicentrici coordinati dall'ONS.

Si ritiene, infine, necessaria la creazione presso il Ministero della salute di un **gruppo di lavoro** che formuli e **aggiorni** tempestivamente le raccomandazioni per lo screening e l'elenco dei test da considerare validati.

Per il futuro sarà fondamentale stabilire raccomandazioni specifiche per la popolazione sottoposta al **vaccino** contro l'HPV in età adolescenziale, alla luce dei risultati ottenuti nelle prime coorti di donne vaccinate che arrivano allo screening.

La fase di transizione

Per garantire un flusso di lavoro costante a tutte le fasi del processo di screening (inviti, prelievi, test molecolari e citologici, colposcopie e trattamenti), l'introduzione del test HPV come test primario di screening avverrà gradualmente nel corso di un round triennale secondo lo schema riportato nella seguente tabella

	Fasce età	Tipo di test	Donne da invitare per anno				
			attuale	1° anno	2° anno	3° anno	4° anno
situazione attuale	25-64	Pap test	420.620				
1° anno round transizione	50-64	HPV		156.803			
	30-49	Pap test		220.992			
	25-29	Pap test		44.928			
2° anno round transizione	46-64	HPV			211.378		
	30-45	Pap test			168.061		
	25-29	Pap test			45.500		
3° anno round transizione	41-64	HPV				280.163	
	30-40	Pap test				101.575	
	25-29	Pap test				45.811	
4° anno	30-64	HPV					247.339
	25-29	Pap test					46.542
Totale			420.620	422.723	424.939	427.549	293.881

Nel primo anno del round di transizione le donne di età fra i 50 e i 64 anni saranno invitate a effettuare il test HPV mentre le altre saranno invitate a effettuare il Pap test secondo le modalità già in uso nel programma. Nel secondo anno saranno invitate le donne di età fra i 46 e i 64 anni, nel terzo anno saranno invitate ad effettuare il test HPV le donne fra i 41 e i 64 anni. E solo dopo la fine terzo anno del round di transizione, tutte le donne 30-64 anni saranno invitate ad effettuare il test HPV.

La programmazione degli inviti durante il round di transizione dovrà seguire le scadenze già programmate. L'intervallo per le donne che risultano negative al test HPV sarà invece di 5 anni, mentre rimane triennale l'intervallo per le donne che risultano negative al Pap test quando effettuato come test primario.

Durante la fase di transizione i Pap test effettuati come test di screening primario saranno prelevati e colorati secondo le modalità già in atto nel programma e letti dai centri che già effettuano le letture per il programma, salvo la necessità locali di accelerare la centralizzazione della lettura dei Pap test.

Dopo la fine del round di transizione si prevede che tutti i prelievi siano effettuati in fase liquida con un'unica modalità, sia per le donne che effettueranno Pap test (25-29 anni), sia per quelle che effettueranno HPV test (30-64 anni).

TEST DI SCREENING

Date queste premesse il test di screening d'elezione per la diagnosi e la prevenzione dei tumori del collo dell'utero è il Pap test con intervallo triennale per le donne di età compresa fra i 25 e i 29 anni e il test HPV con intervallo quinquennale per le donne di età compresa fra i 30 e i 64 anni.

Il Pap test è inoltre utilizzato come test di triage nelle donne HPV positive nel corso del follow up post accertamenti di secondo livello negativi per CIN2+ e post trattamento.

Il test HPV è inoltre utilizzato nel triage delle lesioni ASC-US (nelle donne 25-29 anni) e nel corso del follow up post accertamenti di secondo livello negativi per CIN2+ e post trattamento.

IL TEST HPV

Il test HPV da adottare per lo screening primario deve essere un test validato clinicamente secondo i criteri definiti dalle linee guida per la validazione clinica dei test HPV DNA per lo screening.

Brevemente queste sono le caratteristiche minime:

- 1) deve ricercare il DNA dei tipi virali ad alto rischio (gruppo 1 secondo la classificazione IARC: ovvero HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59; fra i tipi virali rilevati dal test possono essere inclusi anche il 68 e il 66)
- 2) deve avere una sensibilità relativa per CIN2+, confrontato con il test HCII di almeno il 90%
- 3) deve avere una specificità relativa per CIN2+, confrontato con il test HCII di almeno il 98%
- 4) deve avere una riproducibilità interlaboratorio con un kappa non inferiore a 0.8

Il test inoltre deve poter essere effettuato su prelievi in fase liquida adatti anche all'allestimento della citologia.

L'esito del test sarà positivo per alto rischio vs. negativo per virus ad alto rischio. Non sono previsti al momento protocolli differenziati per particolari tipi virali.

L'effettuazione del test HPV nell'ambito del programma di screening della Regione Emilia-Romagna sarà centralizzata in tre laboratori, uno per ogni Area Vasta (AVEN, AVEC e Romagna).

IL PAP TEST

Per le donne sotto ai 30 anni il test di screening primario è il Pap test. Il Pap test inoltre rimane un test fondamentale in molte fasi del protocollo diagnostico e di follow up, in particolare come triage delle donne positive al test HPV.

Inoltre durante la fase di transizione il Pap test rimarrà in uso anche per altre fasce di età.

Durante la fase di transizione il Pap test può essere effettuato 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. Dopo la fine del round di transizione tutti i prelievi saranno effettuati in fase liquida e le citologie in strato sottile. Questa scelta è stata presa sulla base di una valutazione dell'impatto organizzativo e del profilo di rischio clinico che il doppio prelievo (citologia convenzionale più prelievo liquido per HPV test) comporta e che sono stati ritenuti inaccettabili.

Refertazione citologica

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

Lettura computer-assistita del Pap test

La lettura computer-assistita, impiegata in ambito di screening sia su preparati convenzionali (FocalPoint LGS™ Becton Dickinson, USA) che in strato sottile, (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.

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, MIB-1/Ki-67, ProEXC, p16), dimostrano efficacia in ambito clinico e diagnostico. In particolare il marcatore p16 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.

L'uso di biomarcatori differenti dalla citologia per il triage delle donne HPV non è dunque previsto dal protocollo dei programmi di screening della Regione Emilia-Romagna, così come non è previsto l'uso di biomarcatori per modificare il protocollo di gestione delle donne con accertamenti di secondo livello negativi per CIN2+. ¹

¹ Il presente protocollo non entra nel merito dell'uso della p16, da sola o in associazione con ki67, come ausilio diagnostico nella diagnosi differenziale fra CIN1 e CIN2 e fra CIN2 e metaplasia squamosa immatura atipica.

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.

Ciò è particolarmente rilevante in questa fase in cui vengono proposti un nuovo test e nuovi protocolli alle donne.

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.

GLI ALGORITMI DI SCREENING

Donne 25-29 anni - Pap test come test primario

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 DNA.

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; questa sarà la modalità standard una volta terminata la fase di transizione. Durante la fase di transizione, qualora il prelievo sia fatto su striscio convenzionale, la donna viene richiamata per eseguire il test HPV Triage. Si consiglia 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 (L-SIL, ASC-H, H-SIL, CARCINOMA, AGC) .

L'algoritmo è descritto nella flow-chart n.1

Donne 30-64 anni- HPV test come test primario

Per le donne dai 30 ai 64 anni di età il test primario di screening è il test HPV DNA. Il prelievo è effettuato in un mezzo liquido che permetta sia la ricerca del DNA virale sia l'allestimento di un vetrino per la citologia in strato sottile.

Da questo campione viene presa un'aliquota per effettuare la ricerca del DNA dei ceppi HPV ad alto rischio oncogeno.

Le donne che risultano negative al test vengono re-invitate per il successivo round di screening dopo 5 anni.

Per le positive al test viene allestito il vetrino in strato sottile e letta la citologia: nel caso la citologia sia positiva la donna viene invitata immediatamente a fare una colposcopia; nel caso la citologia sia negativa la donna viene invitata a ripetere il test HPV dopo un anno; le donne con citologia inadeguata vengono invitate a ripetere il Pap test, e qualora la donna non si presentasse per la ripetizione del Pap test, verrà re- invitata dopo un anno ad effettuare il test HPV, il risultato sarà interpretato alla luce anche del precedente test positivo.

Le donne HPV positive e citologia negativa (o che non hanno ripetuto la citologia inadeguata) se risulteranno negative al successivo test HPV a un anno verranno re- invitate a screening dopo 5 anni, o, se risulteranno positive, saranno inviate a colposcopia immediata; prima dell'appuntamento in colposcopia è però necessario che venga allestito e letto il Pap test: sebbene il risultato della citologia non influisca sull'invio in colposcopia o meno, esso guida l'esecuzione degli approfondimenti e il follow-up post colposcopia.

Se la donna HPV positiva e citologia negativa non si presenta al controllo ad un anno deve essere sollecitata e se non si presenta deve essere re- invitata dopo un anno.

L'algoritmo è descritto nelle flow-chart n° 2, 2A, 2B

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 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

A pag. 18 si inserisce la scheda di refertazione colposcopica con gli item necessari da cui ricavare il referto colposcopico a supporto di tutti i centri.

Consenso informato per biopsia mirata

Si raccomanda una adeguata informazione orale e scritta prima dell'avvio dell'approfondimento diagnostico: a tal proposito si propone un modello di consenso informato che può essere adottato dai Centri di colposcopia.

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 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.

Data: _____

Firma della Paziente

Firma e timbro del Medico

CARTELLA COLPOSCOPICA

CONSULTORIO/OSPEDALE
Cognome Nome Data di nascita ____/____/____

ESAME COLPOSCOPICO

Colposcopia	<input type="checkbox"/>	eseguibile	
	<input type="checkbox"/>	non eseguibile	
	<input type="checkbox"/>	insoddisfacente per	<input type="checkbox"/> cervice non completamente evidenziabile
		:	<input type="checkbox"/> flogosi intensa
			<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 escervicale

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			

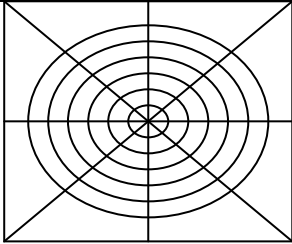
QUADRO COLPOSCOPICO ANORMALE

<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 ____/____/____

BIOPSIA

Se l'esame colposcopico è positivo si procede *sempre* 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 diatermica di diametro opportuno.

REFERTAZIONE ISTOLOGICA

Per la refertazione istologica si deve utilizzare la classificazione WHO 2003 riportata in Allegato n.2. La classificazione è stata di recente aggiornata. L'adozione della classificazione WHO 2014 dovrà essere concordata fra i patologi ed i programmi di screening in un Consensus che analizzerà gli aspetti morfologici – patologici, le ricadute organizzative e gestionali che questi importanti cambiamenti terminologici classificativi comportano.

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 della CIN1.

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

Nel caso di neoplasia microinvasiva e infiltrante il patologo deve sempre specificare l'entità della infiltrazione e lo stadio patologico nel referto diagnostico, per permettere il successivo inquadramento nella stadiazione corretta (Allegato n.3)

Consenso informato per escissione con ansa diatermica

Si raccomanda una adeguata informazione orale e scritta prima dell'avvio al trattamento e a tal proposito si propone un modello di consenso informato che può essere adottato dai Centri.

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. Tuttavia è stato segnalato in letteratura un aumentato rischio di aborto e parto pretermine nei casi in cui si renda necessaria l'asportazione profonda di tessuto.

Data: _____

Firma della Paziente

Firma e timbro del Medico

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

Data: _____

Firma della Paziente

Firma e timbro del Medico

PERCORSO TERAPEUTICO

Il trattamento della CIN può essere escissionale o distruttivo e deve essere eseguito *sempre* sotto guida colposcopica. L'intervento distruttivo può essere eseguito solo se la GSC è completamente visibile e la lesione circoscritta.

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 nelle 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. Nel documento regionale per i criteri di accreditamento delle strutture sanitarie è richiesto di effettuare in regime ambulatoriale almeno l'80% degli interventi. 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 motivate e descritte. In lesioni particolarmente estese nell'esocervice può essere utile associare le metodiche in un trattamento combinato.

In caso di CIN1 è indicato evitare il trattamento per l'alta probabilità di regressione spontanea e controllarne l'evoluzione almeno, tenendo conto della citologia iniziale di invio (Flow-chart n°2, 2B percorso 3).

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 bioptico.

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

Nel follow-up successivo a un approfondimento di secondo livello negativo o post trattamento, il protocollo prevede di sfruttare l'alto valore predittivo negativo del test HPV per ridurre il numero di controlli in caso di test negativo per le donne di tutte le età, mentre il Pap test è utilizzato per aumentare la specificità dell'algoritmo e per meglio indirizzare gli approfondimenti colposcopici; infine la colposcopia viene utilizzata per individuare e diagnosticare istologicamente le lesioni da trattare.

In generale un uso razionale dei test permette di concentrare le risorse del secondo livello sul gruppo di pazienti più a rischio.

Approfondimenti di secondo livello negativi per CIN (Flow-chart n°2, 2B percorso 3)

Nel follow up delle donne con colposcopia negativa senza biopsia o con biopsia negativa per CIN, il protocollo si differenzia in base alla più recente citologia di invio:

- 1) Negativa(invio per HPV persistente) o ASC-US/ L-SIL: si eseguirà un controllo con HPV test a 12 mesi e se negativo la donna ritorna a screening; se positivo eseguirà un triage citologico per decidere se effettuare la valutazione colposcopica.
- 2) ASC-H o H-SIL: la donna effettuerà una rivalutazione a breve (6 mesi) con citologia e colposcopia. In questa occasione si effettuerà il test HPV solo se la donna proviene da un primo livello effettuato con il solo Pap test.

I successivi controlli in caso di test di follow up positivi e approfondimenti negativi per CIN sono riconducibili a percorsi specificati nelle flow-chart.

Come principio generale, in presenza di una precedente valutazione colposcopica negativa, se al controllo successivo l'HPV test è positivo si procede prima alla lettura del Pap test: se la citologia è positiva la donna va in colposcopia; se è negativa, la donna

verrà inviata a un ulteriore controllo a 12 mesi con HPV test; se il test HPV sarà persistentemente positivo verrà inviata in colposcopia essendo passati 24 mesi dalla precedente valutazione colposcopia; se a 24 mesi l'HPV test è negativo la donna viene inviata a screening.

Approfondimenti di secondo livello - CIN1 (Flow-chart n°2, 2B percorso 3)

La CIN1 non è una lesione pre-cancerosa e come tale non deve essere trattata. In tal caso il follow up delle donne con lesione CIN1 sarà identico a quello delle donne con Pap test anormale e colposcopia negativa differenziato in base alla citologia di invio (percorso 3)

I soli casi in cui il trattamento può essere preso in considerazione anche in presenza di biopsia con esito di CIN1 sono quelli in cui vi sia un'alta probabilità che la conizzazione riveli una lesione CIN2+:

1. in caso di persistenza dell'alterazione dopo 24 mesi si terrà in considerazione l'opportunità di un trattamento
2. in caso di citologia di alto grado (H-SIL) di invio o persistente dopo accertamento
3. in caso di giunzione non visibile e/o lesione che sconfinava nel canale cervicale

Nel caso si esegua il trattamento della CIN1, si effettuerà almeno un controllo citologico - HPV test dopo 12 mesi o eventualmente anche la colposcopia, se e quando il clinico che ha eseguito il trattamento lo ritiene necessario. In caso di negatività la donna tornerà a screening.

Nel caso di CIN1 non trattata, si seguirà il protocollo previsto per le donne con colposcopia negativa che tiene conto della citologia di invio.

Follow-up post trattamento di CIN2 e CIN3 (Flow-chart n° 3 percorso 5)

Per l'ormai consolidata evidenza scientifica segnalata in letteratura e a seguito delle raccomandazioni GISCi e dell'ONS, la modalità prioritaria di follow-up dei CIN2 e 3 trattati è l'esecuzione dell'HPV test: un test negativo ha un alto valore predittivo negativo cioè il rischio di recidiva è estremamente basso.

Pertanto a 6 mesi dal trattamento si effettuerà anche l'HPV test insieme al Pap test e alla valutazione colposcopica. In questa occasione il controllo colposcopico non ha uno scopo di test di prevenzione oncologica, ma di valutazione clinica degli esiti del trattamento.

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

Qualora invece a sei mesi *l'HPV test fosse negativo e il Pap test ASC-US o L-SIL* si invierà la donna a ripetizione di HPV test e Pap test a 12 mesi, se negativi la donna andrà a screening (18 mesi dal trattamento). Nei rari casi in cui, al primo controllo

semestrale, l'HPV test sia negativo ma il Pap test risulti ASC-H/HSIL, sarà compito del colposcopista effettuare gli accertamenti necessari.

Se a 6 mesi dal trattamento l'HPV test è positivo mentre il Pap test è negativo/ASC-US/LSIL e la colposcopia fornisce un esito negativo o CIN 1 alla biopsia, si programma un ulteriore controllo dopo 12 mesi con Pap test e HPV test. Se a 18 mesi dal trattamento entrambi i test sono negativi, si invia a controllo con Pap test e HPV test dopo altri 12 mesi (30 mesi dal trattamento); se negativo vi è il rientro in screening.

Qualora a 6 mesi dal trattamento l'HPV test risulti positivo e il Pap test fosse ASC-H+, in assenza di lesione o esito CIN 1 alla biopsia, si effettuerà un ulteriore controllo dopo 6 mesi (12 mesi dal trattamento) e, se negativo, eseguirà altri controlli a 18 e 30 dal trattamento. Se all'ultimo controllo le indagini sono negative la donna viene rinviata a screening (30 mesi dal trattamento).

È necessario inviare la paziente a valutazione colposcopica se a 18 o 30 mesi dal trattamento uno dei test risulta positivo. Qualora necessaria per motivi clinici, non di prevenzione oncologica, la colposcopia può essere effettuata tenendo conto delle esigenze clinico-organizzative del secondo livello.

Qualora in ciascuna fase del follow-up venga riscontrata una lesione CIN2+ la paziente verrà sottoposta a nuovo trattamento.

Si raccomanda di verificare periodicamente l'adesione delle donna ai controlli proposti e di prevedere un sistema di richiamo attivo al percorso di follow-up in particolare delle donne non aderenti.

Donne 25 - 64 anni : 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. Qualora la donna abbia solo il risultato del Pap test come test di primo livello, sarà dunque opportuno effettuare il test HPV in colposcopia.

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 e HPV test sempre dopo 6 mesi. Con la conferma della negatività, la donna rientra nel percorso di screening (12 mesi dall'invio).

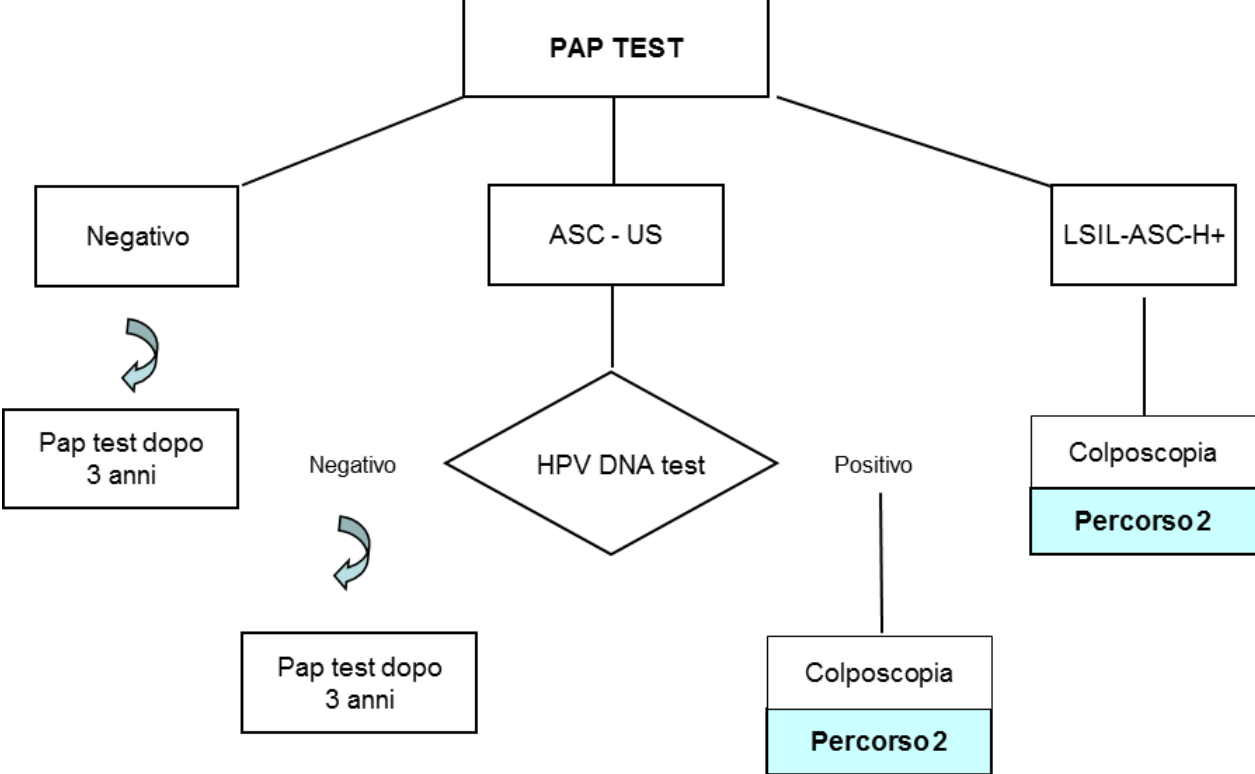
Le donne di età >30 anni che effettueranno HPV DNA test come test primario e avranno AGC nel Pap test di triage, seguiranno il percorso 2 e in particolare verranno seguite come i casi di citologia ASC-H+ se risultano negative all'accertamento (percorso 3)

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.

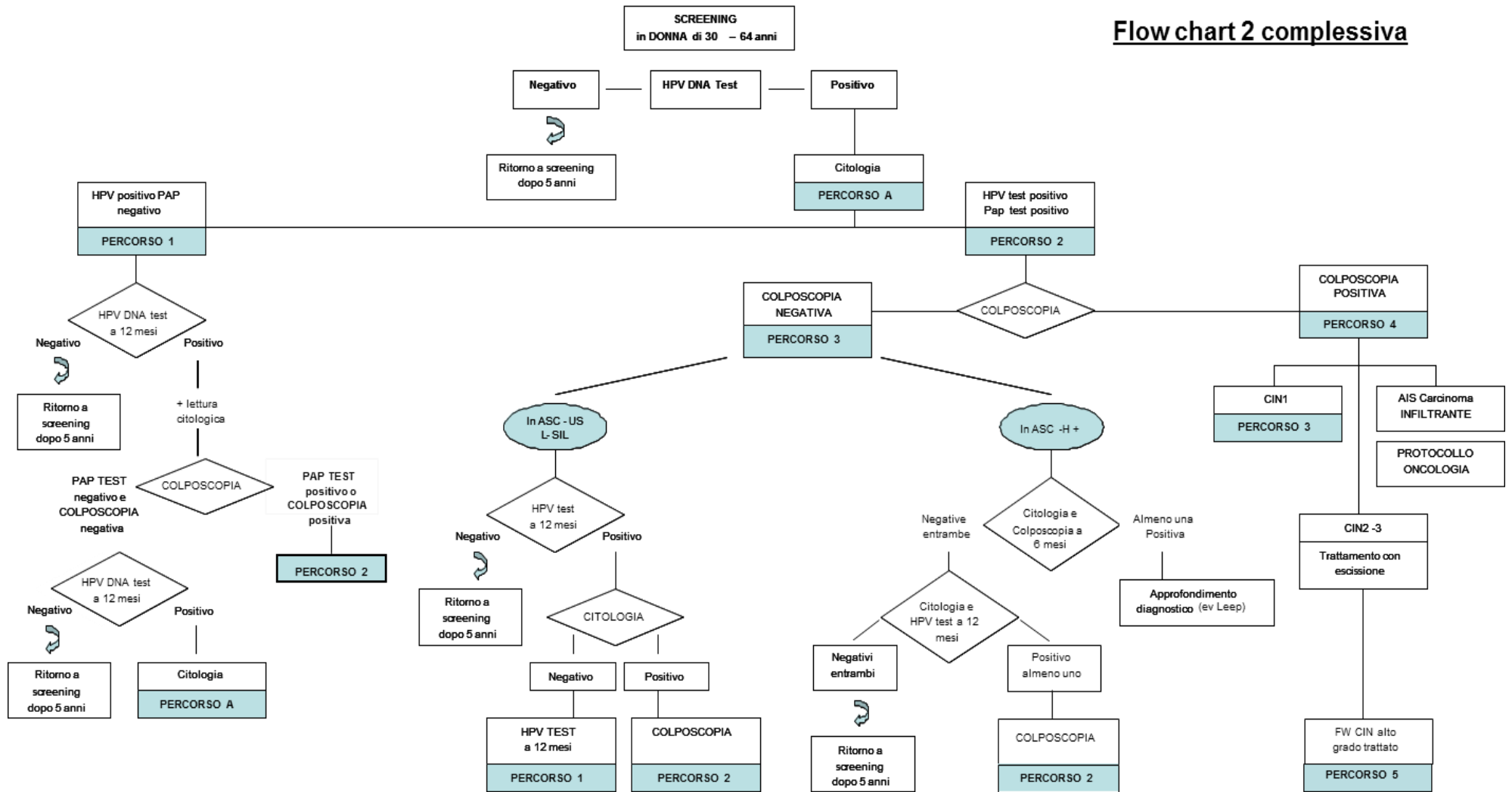
**PROTOCOLLO DI SCREENING CON PAP TEST COME TEST PRIMARIO
ETÀ 25-29 ANNI**

Flow-chart n.1

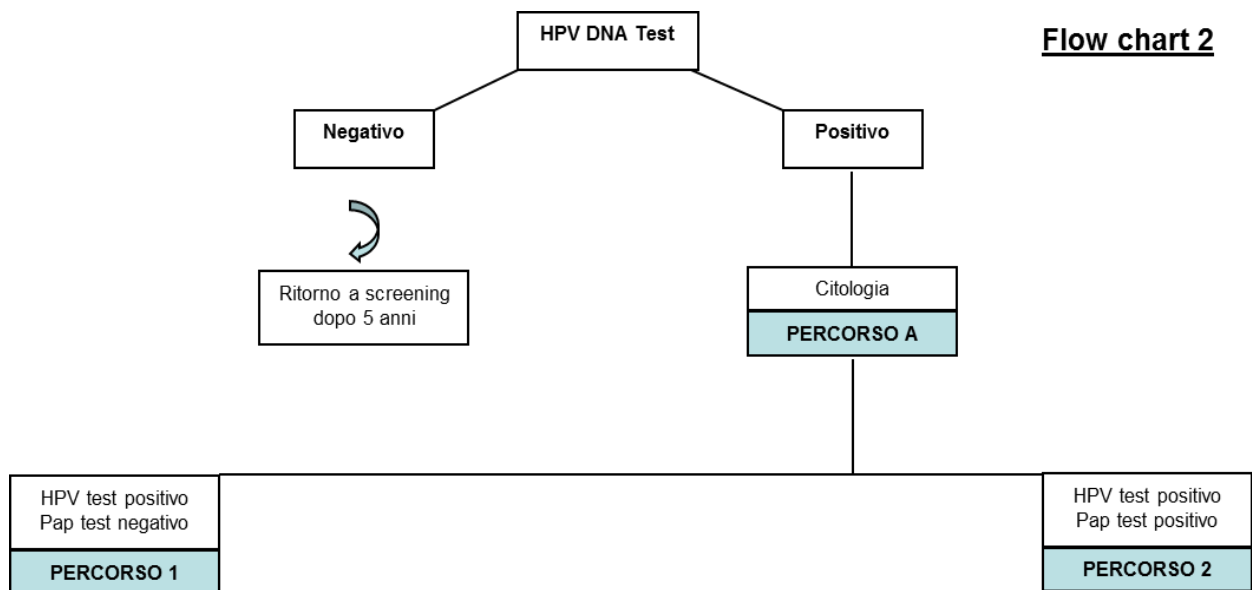


PROTOCOLLO DI SCREENING CON HPV TEST COME TEST PRIMARIO ETÀ 30-64 ANNI

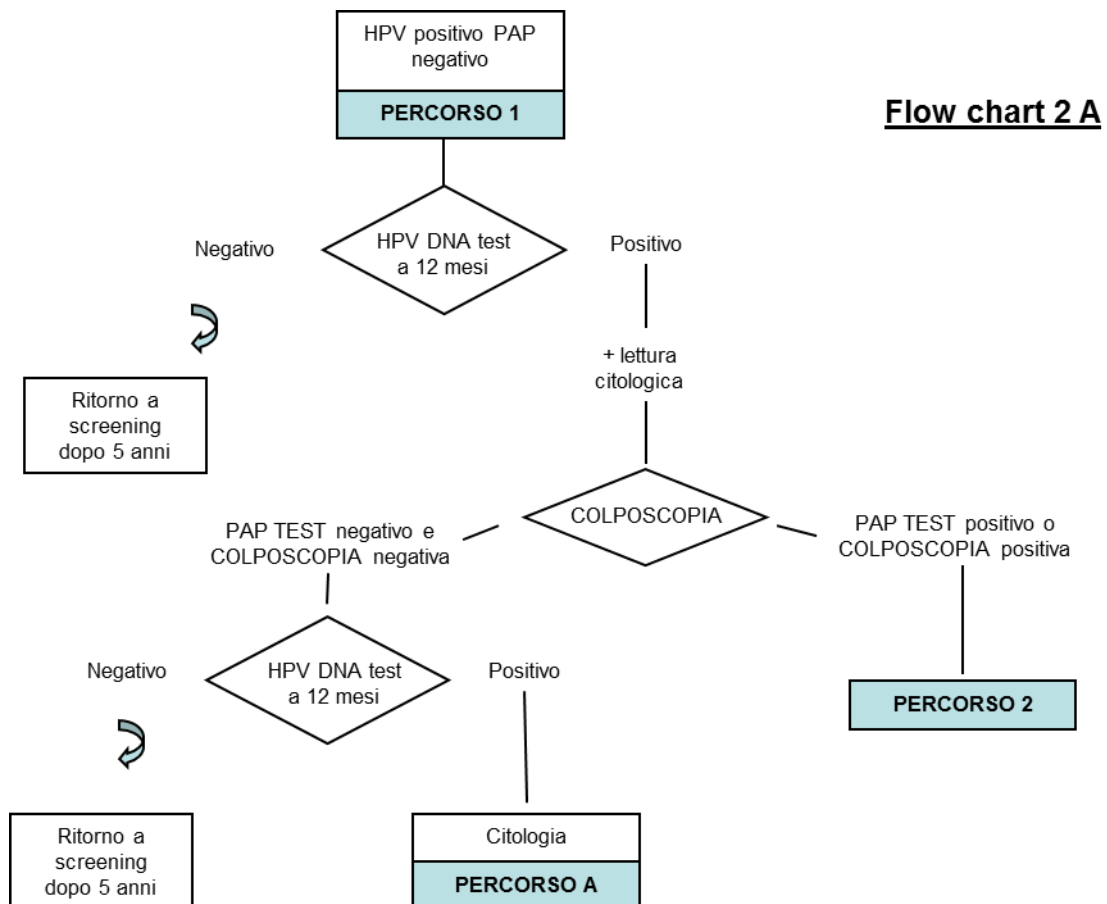
Flow chart 2 complessiva



PERCORSO A: DONNA CON HPV TEST POSITIVO

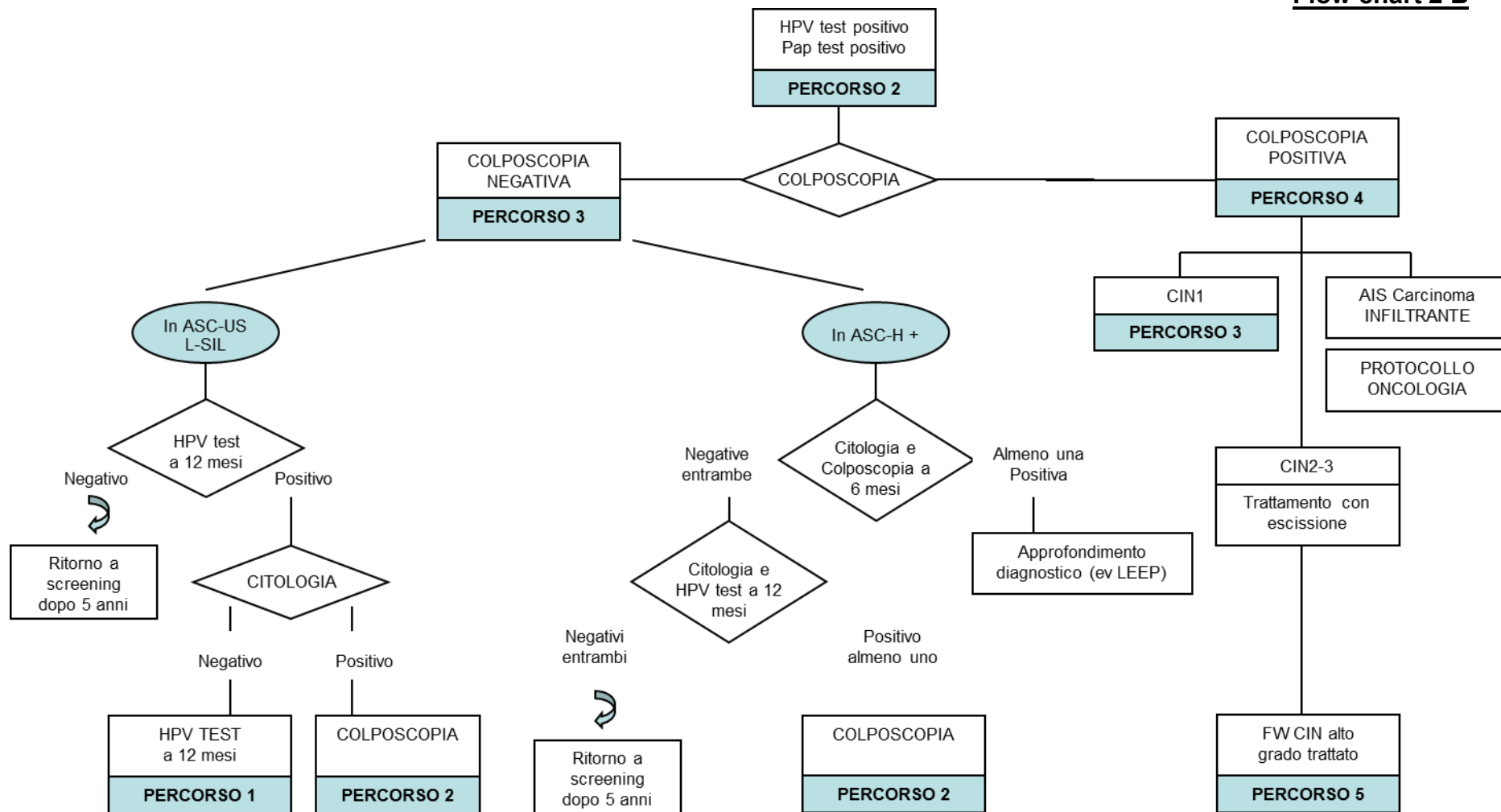


PERCORSO 1: DONNA CON HPV TEST POSITIVO E PAP TEST NEGATIVO



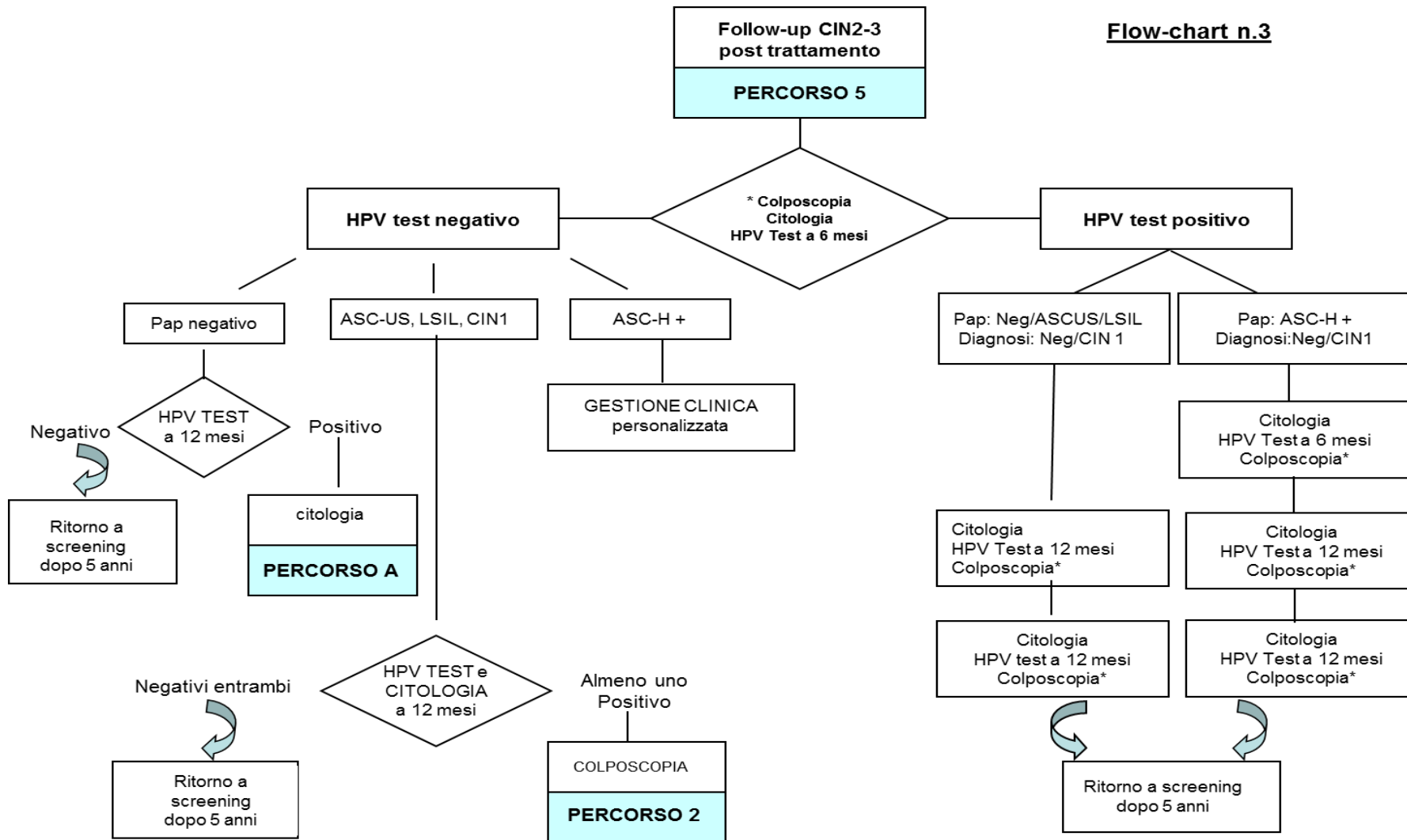
PERCORSO 2: DONNA CON HPV TEST POSITIVO E PAP TEST POSITIVO

Flow chart 2 B



FOLLOW-UP DI CIN 2-3 DOPO IL TRATTAMENTO

Flow-chart n.3



NOTA : * la colposcopia post trattamento a 6 mesi, ha lo scopo di verificare gli esiti dell'intervento chirurgico e non ha un significato nella prevenzione oncologica. Qualora si decida di non effettuarla, è tuttavia necessaria in caso di positività di uno dei test (citologia o HPV TEST). Nei controlli successivi la colposcopia deve essere eseguita se uno dei due test è positivo. Qualora necessaria per motivi clinici, non di prevenzione oncologica, può essere effettuata tenendo conto delle esigenze clinico-organizzative del secondo livello

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 1 e 3 mm. Nello stadio IA2 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 (AIS), 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 peri-

post 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 Pap test o HPV test secondo il protocollo di screening. Non è improbabile riscontrare un 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. Lo stesso protocollo viene applicato nella donna di età >30 che effettuerà l'HPV DNA test come test di screening primario.

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) o con HPV test positivo e Pap test anormale, 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 evvertono 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 l'eventuale terapia dopo una rivalutazione non prima delle 8-12 settimane dal parto, per il rischio di falsi positivi.

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 con test HPV citologia-colposcopia annuali nelle donne HIV infette immunocompetenti ed eventualmente più ravvicinati 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.

Anche per quanto riguarda la vaccinazione anti HPV: essa è fortemente raccomandata nei bambini HIV+ ,e si consiglia l'estensione nei soggetti adulti HIV + nelle fasce di età fino a 26 anni nei maschi e 45 anni nelle donne (Vaccino quadrivalente). Il vaccino viene fornito gratuitamente in queste fasce (DGR 1702 del novembre 2012)

ALLEGATI

REFERTAZIONE CITOLOGIA CERVICO-VAGINALE - IL SISTEMA 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
2. Anormalità delle cellule epiteliali. Dettagliare con una delle seguenti categorie

2.1 Cellule Squamose

2.1.1 Cellule squamose atipiche (**ASC**)

2.1.1.1 Cellule squamose atipiche di significato indeterminato (**ASC-US**)

2.1.1.2 Cellule squamose atipiche di significato indeterminato; non possibile escludere H-SIL (**ASC-H**)

2.1.2 Lesione intraepiteliale squamosa di basso grado (**L-SIL**) / displasia lieve, HPV / CIN1

2.1.3 Lesione intraepiteliale squamosa di alto grado (**H-SIL**) / displasia moderata, grave e carcinoma in situ / CIN2 e CIN3

2.1.4 Carcinoma squamoso con quadri sospetti per invasione

2.1.5 Carcinoma squamoso

2.2 Cellule Ghiandolari

2.2.1 cellule ghiandolari atipiche (**AGC**) – (NAS o *eventualmente specificare: endocervicali, endometriali*)

2.2.2 Cellule ghiandolari atipiche probabile neoplasia (NAS o *specificare se endocervicali*)

2.2.3 Adenocarcinoma endocervicale in situ (**AIS**)

2.2.4 Adenocarcinoma, NAS

2.2.5 Adenocarcinoma endocervicale

2.2.6 Adenocarcinoma endometriale

2.2.7 Adenocarcinoma extrauterino

2.3 Altre neoplasie maligne: specificare

NAS = Non Altrimenti Specificato

CLASSIFICAZIONE ISTOLOGICA WHO DEI TUMORI DELLA CERVICE UTERINA

Classificazione WHO2003

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 endometriode
- 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 Yolk 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

Classificazione WHO 2014

Si allega la nuova Classificazione dei Tumori della Cervice Uterina WHO contenuta nel Volume dei Tumori degli Organi Riproduttivi pubblicata nel 2014 (WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs IARC: Lyon 2014)

L'inserimento nel Protocollo Regionale di questa classificazione aggiornata, vuole essere da stimolo ai Patologi nel mantenere alto il livello diagnostico, non solo nell'ambito della Regione Emilia-Romagna, ma anche a livello Nazionale ed Internazionale.

La nuova revisione della classificazione ha inserito cambiamenti terminologici di cui alcuni importanti che impattano sui programmi di screening nei percorsi di II Livello diagnostico. In particolare questo riguarda le nuove definizioni delle lesioni squamose intraepiteliali suddivise non più in tre gradi (CIN 1, CIN 2, CIN 3), ma in due.

1. Lesioni squamose intraepiteliali di basso grado i cui sinonimi comprendono le neoplasie intraepiteliali cervicali grado 1 (CIN 1), la displasia lieve, il condiloma piatto, l'atipia collocitica e la coilocitosi.
2. Lesioni intraepiteliali di alto grado i cui sinonimi comprendono le neoplasie intraepiteliali cervicali grado 2 (CIN2), le neoplasie intraepiteliali cervicali grado 3 (CIN 3), la displasia squamosa moderata, la displasia squamosa severa, il carcinoma squamoso in situ (CIS).

L'adozione della classificazione WHO 2014 dovrà essere concordata fra i patologi e i programmi di screening in una Consensus Conference che analizzerà gli aspetti morfologico –patologici e le ricadute organizzative e gestionali che questi importanti cambiamenti terminologici classificativi comporteranno.

CLASSIFICAZIONE DEI TUMORI DELLA CERVICE UTERINA ^{a, b}

Tumori epiteliali

Tumori a cellule squamose e loro precursori

Lesioni squamose intraepiteliali

Lesioni squamose intraepiteliali di basso grado 8077/0

Lesioni squamose intraepiteliali di alto grado 8077/2

Carcinoma a cellule squamose, NOS 8070/3

Cheratinizzante 8071/3

Non cheratinizzante 8072/3

Papillare 8052/3

Basaloide 8083/3

Condilomatoso 8051/3

Verrucoso 8051/3

Squamotransizionale 8120/3

Linfoepitelioma-like 8082/3

Lesioni benigne a cellule squamose

Metaplasia squamosa	
Condiloma acuminato	
Papilloma squamoso	8052/0
Metaplasia transizionale	
Tumori ghiandolari e loro precursori	
Adenocarcinoma in situ	8140/2
Adenocarcinoma	8140/3
Adenocarcinoma endocervicale "usual type"	8140/3
Carcinoma mucinoso, NOS	8480/3
Tipo gastrico	8482/3
Tipo intestinale	8144/3
Tipo a cellule ad anello con castone	8490/3
Carcinoma villoghiandolare	8263/3
Carcinoma endometriode	8380/3
Carcinoma a cellule chiare	8310/3
Carcinoma sieroso	8441/3
Carcinoma mesonefrico	9110/3
Adenocarcinoma misto con carcinoma neuroendocrino	8574/3
Tumori ghiandolari benigni e lesioni tumour-like	
Polipo endocervicale	
Papilloma Mülleriano	
Cisti di Naboth	
Tunnel clusters	
Iperplasia microghiandolare	
Iperplasia ghiandolare endocervicale lobulare	
Iperplasia endocervicale laminare diffusa	
Residui mesonefrici e iperplasia	
Reazione di Arias Stella	
Endocervicosi	
Endometriosi	
Metaplasia tuboendometriode	
Tessuto prostatico ectopico	
Altri tumori epiteliali	
Carcinoma adenosquamoso	8560/3
Carcinoma a cellule vetrose (Glassy Cell)	8015/3
Carcinoma basale adenoide	8098/3
Carcinoma adenoideo cistico	8200/3

Carcinoma indifferenziato	8020/3
Tumori neuroendocrini	
Tumori neuroendocrini di basso grado	
Carcinoide	8240/3
Carcinoide atipico	8249/3
Carcinoma neuroendocrino di alto grado	
Carcinoma neuroendocrino a piccole cellule	8041/3
Carcinoma neuroendocrino a larghe cellule	8013/3
Tumori mesenchimali e lesioni tumour-like	
Benigni	
Leiomioma	8890/0
Rabdomioma	8905/0
Altri	
Maligni	
Leiomiosarcoma	8890/3
Rabdomiosarcoma	8910/3
Sarcoma alveolare delle parti molli	9581/3
Angiosarcoma	9120/3
Tumore maligno delle guaine dei nervi periferici	9540/3
Altri sarcomi	
Liposarcoma	8850/3
Sarcoma endocervicale indifferenziato	8805/3
Sarcoma di Ewing	9364/3
Lesioni tumour-like	
Nodulo a cellule fusate postoperatorio	
Lesioni lymphoma-like	
Tumori misti epiteliali e mesenchimali	
Adenomioma	8932/0
Adenosarcoma	8933/3
Carcinosarcoma	8980/3
Tumori melanocitici	
Nevo blu	8780/0

Melanoma maligno

8720/3

Tumori a cellule germinali

Tumori del sacco vitellino (yolk sac tumour)

Tumori linfoidi e mieloidi

Linfomi

Neoplasie mieloidi

Tumori secondari

^a I codici morfologici derivano dalla Classificazione Internazionale delle Malattie Oncologiche - International Classification of Diseases for Oncology – ICD-O (575A).

I codici 0 indicano tumori benigni.

I codici 1 indicano comportamenti non specificati, borderline o incerti.

I codici 2 indicano carcinoma in situ e neoplasia intraepiteliale di grado III.

I codici 3 indicano tumori maligni.

^b La classificazione è stata modificata rispetto alla precedente classificazione WHO dei tumori (1906A), tenendo conto dei cambiamenti delle conoscenze di queste lesioni.

Questi codici sono stati approvati dallo IARC/WHO Committee (ICD-O-2013).

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

DOCUMENTI 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 e le recenti indicazioni sull'applicazione del test HPV come test primario.

Ministero della Salute:

- Rapporti HTA su screening del cervicocarcinoma "Ricerca del DNA di Papillomavirus umano (HPV) come test primario per lo screening dei precursori del cancro del collo uterino. Epidemiol Prev 2012; 36 (3-4) suppl 1

Piano nazionale della prevenzione 2010-2012. Azione centrale prioritaria concernente la definizione dei documenti tecnici di sintesi delle evidenze scientifiche a supporto della programmazione, monitoraggio e valutazione degli interventi di prevenzione oncologica nelle popolazioni a rischio
www.osservatorionazionale screening.it

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 (n°299-27 dicembre 2006)

Regione Emilia-Romagna:

- DGR 703/2013 Recepimento accordo Stato-Regioni per la proroga del Piano Nazionale della Prevenzione 2010-2012. Proroga al 31 Dicembre 2013 del Piano Regionale della Prevenzione 2010-2012 e conseguente riprogrammazione di obiettivi e azioni
- Requisiti per l'accreditamento di Programmi di screening per la prevenzione e diagnosi precoce del tumore della cervice uterina (seconda edizione 2012)

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

Gestione della paziente con Pap test anormale (2006)

Gruppo Italiano Screening del Cervico-carcinoma (GISCI):

- La citologia di triage nei programmi di screening con HPV come test primario- 2013
- Survey GISCI sulle attività di follow up dei programmi di screening cervicale – rapporto 2013

- Utilizzo del test HPV-hr nel triage delle ASC-US,delle LSIL in donne con più di 35 anni, nei follow-up delle donne con citologia ASC-US+ dopo un approfondimento di secondo livello negativo per CIN2+ e nel follow-up dopo trattamento delle lesioni CIN2-3: aggiornamento 2012
- Raccomandazioni sul test HR-HPV come test di screening primario e rivisitazione del ruolo del Pap test. Approvato dall'assemblea GISCI, edizione 2010
- 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
- Documento operativo GISCI per l'applicazione nei programmi di screening del Sistema Bethesda 2001, edizione 2009

European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening

second edition 2008; third edition in press

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

International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy

Bornstein J, Bentley J, Bösze P, Girardi F, Haefner H, Menton M, Perrotta M, Prendiville W, Russell P, Sideri M, Strander B, Tatti S, Torne A, Walker P. 2011 colposcopic terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstet Gynecol* 2012 Jul;120(1):166-72

American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP)

- 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors.2012 ASCCP Consensus Guidelines Conference.*Obstet Gynecol.* 2013 Apr;121(4):829-46
- American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathologist and American Society for Clinical Pathology Screening Guidelines for the Prevention and Early Detection of Cervical Cancer
Ca Cancer J Clin 2012; 62:147-172

U.S. Preventive Services Task Force

Screening for Cervical Cancer

Clinical Summary of U.S. Preventive Services Task Force Recommendation

Release Date: March 2012.www.uspreventiveservicetaskforce.org

Canadian Task Force on Preventive Health Care

Recommendations on screening for cervical cancer. CMAJ, January 8, 2013, 185(1)

World Health Organization(WHO)

- WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs IARC: Lyon 2014
- WHO Guidelines for Screening and Treatment of Precancerous Lesions for Cervical Cancer Prevention (2013)
- International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O).Third Edition. First Revision 2013-IARC ICD-03 online
- Cervical cancer, human papillomavirus (HPV), and HPV vaccines - Key points for policy-makers and health professionals (2007)
- Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice (2006)
- WHO Organization classification of tumors: Pathology and genetics of tumors of breast and genital organs. Edited by F.A. Tavassoli. IARC Press: Lyon 2003

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.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

Nuove tecnologie

- Ronco G, Dillner J, Elfström K, Tunesi S, Snijders P, Arbyn M, Kitchener H, Segnan N, Gilham C, Giorgi-Rossi P, Berkhof J, Peto J, Meijer C, and the International HPV screening working group. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomized controlled trials. *Lancet* 2014 Feb 8;383.Epub 2013 Nov 3
- Partridge E, Abu-Rustum N, Giuliano A, Massad S, McClure J, Dwyer M, Hughes M. Cervical cancer screening. *J Natl Compr Canc Netw* 2014 Mar 1;12(3):333-41
- Davey D, Goulart R, Nayar R. 2013 statement on human papillomavirus DNA test utilization. *Cytopathology Education and Technology Consortium (CETC). Am J Clin Pathol* 2014 Apr;141(4):459-61
- Kitchener H, Canfell K, Gilham C, Sargent A, Roberts C, Desai M, Peto J. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of primary human papillomavirus cervical screening in England: extended follow-up of the ARTISTIC randomised trial cohort through three screening rounds. *Health Technol Assess* 2014 Apr;18(23):1-196
- Pacchiarotti A, Galeotti S, Bellardini P, Chini F, Collina G, Dalla Palma P, Ghiringhello B, Maccallini V, Musolino F, Negri G, Pisa R, Sabatucci I, Giorgi Rossi P. Impact of p16(INK4a) immunohistochemistry staining on interobserver agreement on the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Clin Pathol* 2014 Mar;141(3):367-73
- Louvanto K, Chevarie-Davis M, Ramanakumar A, Franco E, Ferenczy A. HPV testing with cytology triage for cervical cancer screening in routine practice. *Am J Obstet Gynecol* 2014 May;210(5):474.e1-7
- Darragh T, Colgan T, Cox J, Heller D, Henry M, Luff R, McCalmont T, Nayar R, Palefsky J, Stoler M, Wilkinson E, Zaino R, Wilbur D; Members of LAST Project Work Groups. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *J Low Genit Tract Dis* 2012 Jul;16(3):205-42
- Ronco G. Health technology assessment report. Use of liquid-based cytology for cervical cancer precursors screening. *Epidemiol Prev* 2012; 36(5 Suppl 2):e1-e33
- Van Bogaert L. P16INK4a immunocytochemistry: need for scoring uniformization to be clinically useful in gynecological pathology. *Ann Diagn Pathol* 2012;16,5,422-6
- Lorincz A, Castanon A, Wey Lim A, Sasieni P. New strategies for human papillomavirus-based cervical screening. *Womens Health (Lond Engl)* 2013 Sep;9(5):443- Review

- Ikenberg H, Bergeron C, Schmidt D, Griesser H, Alameda F, Angeloni C, Bogers J, Dachez R, Denton K, Hariri J, Keller T, von Knebel Doeberitz M, Neumann H, Puig-Tintore L, Sideri M, Rehm S, Ridder R; PALMS Study Group Screening for cervical cancer precursors with p16/Ki-67 dual-stained cytology: results of the PALMS study. *J Natl Cancer Inst* 2013 Oct 16;105(20):1550-7. Epub 2013 Oct 4
- Tornesello M, Buonaguro L, Giorgi-Rossi P, Buonaguro F. Viral and cellular biomarkers in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia and cancer. *Biomed Res Int* 2013;2013:519619. Epub 2013 Dec 9. Review
- Saslow D, Solomon D, Lawson H, Killackey M, Kulasingam S, Cain J, Garcia F, Moriarty A, Waxman A, Wilbur D, Wentzensen N, Downs L Jr, Spitzer M, Moscicki A, Franco E, Stoler M, Schiffman M, Castle P, Meyers E; 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
- Pinto A. Immunomarkers in gynecologic cytology: the search for the ideal 'biomolecular Papanicolaou test'. *Acta Cytol* 2012;56:109-21
- Singh M. Immunocytochemical colocalization of P16(INK4a) and Ki-67 predicts CIN2/3 and AIS/adenocarcinoma. - *Cancer Cytopathol.* 2012, 25;120:26-34
- Lu D. 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. Usefulness of CINtec® PLUS p16/Ki-67 double-staining in cytological screening of cervical cancer. *Acta Cytol.* 2011; 55(5):413-20
- Kroupis C. Human papillomavirus (HPV) molecular diagnostics. *Clin Chem Lab Med* 2011:1783-99. Review
- Bosch F. Human papillomavirus: science and technologies for the elimination of cervical cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2011;12:2189-204
- Park K. Unusual endocervical adenocarcinomas: an immunohistochemical analysis with molecular detection of human papillomavirus. *Am J Surg Pathol* 2011;35:633-46
- Meijer C, Berkhof H, Heideman D, Hesselink A, Snijders P. Validation of high-risk HPV tests for primary cervical screening. *J Clin Virol* 2009 Nov;46 Suppl 3:S1-4

Percorso diagnostico

- Sideri M, Garutti P, Costa S, Cristiani P, Schincaglia P, de Bianchi PS, Naldoni C, Bucchi L. Accuracy of colposcopically directed biopsy: results from an on-line quality assurance programme for colposcopy in a population-based cervical screening setting in Italy. *Biomed Research Intern* 2014

- Cristiani P, Costa S, Schincaglia P, Garutti P, de Bianchi PS, Naldoni C, Sideri M, Bucchi L. An Online Quality Assurance Program for Colposcopy in a Population-Based Cervical Screening Setting in Italy: Results on Colposcopic Impression. *J Low Genit Tract Dis* 2014; May 30
- Bucchi L, Cristiani P, Costa S, Schincaglia P, Garutti P, de Bianchi PS, Naldoni C, Sideri M. Rationale and development of an on-line quality assurance programme for colposcopy in a population-based cervical screening setting in Italy *BMC Health Services Research* 2013;13:237
- Liverani C. Lo screening del cancro del collo dell'utero nel mondo. *La Colposcopia in Italia Anno XXV – N. 1 – Marzo 2014*, 04 - 20
- Cruickshank M, Cotton S, Sharp L, Smart L, Walker L, Little J; the TOMBOLA Group. Management of women with low grade cytology: how reassuring is a normal colposcopy examination? *BJOG* 2014; Jun 20
- Leeson S, Alibegashvili T, Arbyn M, Bergeron C, Carriero C, Mergui J, Nieminen P, Prendiville W, Redman C, Rieck G, Quaas J, Petry U. The Future Role for Colposcopy in Europe. *Journal of Lower Genital Tract Disease* 2014;18,1,70-78
- Katki A, Schiffman M, Castle P, Fetterman B, Poitras N, Lorey T, Cheung L, Raine-Bennett T, Gage J, Kinney W. Five-year risks of CIN 3+ and cervical cancer among women with HPV testing of ASC-US Pap results. *Journal of Low Genit Tract Dis* 2013 Apr;17(5 Suppl 1):S36-42
- Katki H, Schiffman M, Castle P, Fetterman B, Poitras N, Lorey T, Cheung L, Raine-Bennett T, Gage J, Kinney W. Benchmarking CIN 3+ risk as the basis for incorporating HPV and Pap cotesting into cervical screening and management guidelines. *J Low Genit Tract Dis* 2013 Apr;17(5 Suppl 1):S28-35
- Moss E, Arbyn M, Dollery E, Leeson S, Petry K, Nieminen P, Redman C. European Federation of Colposcopy quality standards Delphi consultation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013 Sep;170(1):255-8. Epub 2013 Jul 25
- McCluggage W. New developments in endocervical glandular lesions. *Histopathology* 2013 Jan;62(1):138-60. Epub 2012 Nov 8. Review
- Confortini M Carozzi F. Prevenzione del carcinoma della cervice uterina. Dal test HPV al vaccino. Nuove strategie. Elsevier 2012
- Halec G. Biological activity of probable/possible high-risk human papillomavirus types in cervical cancer. *Int J Cancer* 2012; Apr 19, 10,1002
- Bulten J, Horvat R, Jordan J, Herbert A, Wiener H, Arbyn M. European guidelines for quality assurance in cervical histopathology. *Acta Oncol* 2011 Jun;50(5):611-20. Epub 2011 Feb 11. Review
- Castle P, Sideri M, Jeronimo J, Solomon D, Schiffman M, Castle P. Risk assessment to guide the prevention of cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:356.e1-356.e6

- Solomon D. 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

Terapia e follow-up

- Arbyn M, Kyrgiou M, Gondry J, Petry K, Paraskevidis E. Long term outcomes for women treated for cervical precancer. BMJ 2014; Jan 14;348:f7700
- Strander B, Hällgren J, Sparén P. Effect of ageing on cervical or vaginal cancer in Swedish women previously treated for cervical intraepithelial neoplasia grade 3: population based cohort study of long term incidence and mortality. BMJ 2014; 348:f7361 Published 14 January 2014
- Martin-Hirsch P, Paraskevidis E, Bryant A, Dickinson H. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. Cochrane Database Syst Rev 2013; Dec 4;12: 1318. Review
- Katki A, Schiffman M, Castle P, Fetterman B, Poitras N, Lorey T, Cheung L, Raine-Bennett T, Gage J, Kinney W. Five-Year Risk of Recurrence After Treatment of CIN 2, CIN 3, or AIS: Performance of HPV and Pap Cotesting in Posttreatment Management. Journal of Lower Genital Tract Disease 2013; 5,17
- Kreimer A, Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, Gonzalez P, Burk R, Porras C, Sherman M, Demuth F, L Cheung, Bratti C, Rodriguez A. Long-term risk of recurrent cervical human papilloma virus infection and precancer and cancer following excisional treatment. Int J Cancer 2012; 131, 211–218
- Kocken M, Uijterwaal M, de Vries A, Berkhof J, Ket J, Helmerhorst T, Meijer C. High-risk human papillomavirus testing versus cytology in predicting post-treatment disease in women treated for high-grade cervical disease: A systematic review and meta-analysis. Gynecologic Oncology 2012;125, 500–507
- Petry K. Management options for cervical intraepithelial neoplasia. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2011 Oct;25(5):641-51. Epub 2011 Jun 30. Review
- Heymans J, Benoy I, Poppe W, Depuydt C. Type-specific HPV geno-typing improves detection of recurrent high-grade cervical neoplasia after conisation. Int J Cancer 2011; 129, 903–909
- Dogan N, Salman M, Yuce K. The role of HPV DNA testing in the follow-up of cervical intraepithelial neoplasia after loop electrosurgical excision procedure. Arch Gynecol Obstet 2011; 283:871–877
- Kocken M. Risk of recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia after succesful treatment: a long-term multi-cohort study. Lancet Oncol 2011; 12, 441-50

- Martin-Hirsh P. Interventions to prevent blood loss during the treatment of precancerous abnormalities in the cervix (cervical intraepithelial neoplasia). The Cochrane Library: June 16, 2010
- Benjamin K. Post-treatment human papillomavirus testing for recurrent cervical intraepithelial neoplasia: a Systematic review . Am J Obstet Gynecol 2009; 200(4) 422-429
- Coupè V. Cost-effectiveness of human papillomavirus testing after treatment for cervical intraepithelial neoplasia. BJOG 2007;114, 416-24
- Jeong N. High -risk human papillomavirus testing for monitoring patients treated for high-grade cervical intraepithelial neoplasia. J Obstet Gynaecol Res 2009; 35, 706-711
- Ghaem-Maghani. Incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia and risk of treatment failure: a meta-analysis. Lancet Oncol 2007; 8, 985-93
- 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

- WHO Guidelines for Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia 2–3 and Adenocarcinoma in situ: Cryotherapy, Large Loop Excision of the Transformation Zone, and Cold Knife Conization. Geneva: World Health Organization 2014
- Shoji T, Takatori E, Takeuchi S, Yoshizaki A, Uesugi N, Sugai T, Sugiyama T. Clinical significance of atypical glandular cells in the Bethesda system 2001: a comparison with the histopathological diagnosis of surgically resected specimens. Cancer Invest 2014; May;32(4):105-9
- McIlwaine P, Nagar H, McCluggage WG. Multifocal FIGO stage 1A1 cervical squamous carcinomas have an extremely good prognosis equivalent to unifocal lesions. Int J Gynecol Pathol 2014; May 33(3):213-7
- Zhang C, Havrilesky LJ, Broadwater G, Di Santo N, Ehrisman J, Lee P, Berchuck A, Alvarez Secord A, Bean S, Bentley R, Valea F. Relationship between minimally invasive hysterectomy, pelvic cytology, and lymphovascular space invasion: a single institution study of 458 patients. Gynecol Oncol 2014; May,133(2):211-5
- Hellberg D, Tot T. Tumor marker score for prognostication of early-stage squamous cell cervical cancer. Anticancer Res 2014 ;Feb, 34(2):887-92
- Li Z, Zhao C. Long-term follow-up results from women with cervical adenocarcinoma in situ treated by conization: an experience from a large academic women's hospital. Low Genit Tract Dis 2013; Oct,17(4):452-8
- Costales A, Milbourne A, Rhodes H, Munsell M, Wallbillich J, Brown J, Frumovitz M, Ramondetta L, Schmeler K. Risk of residual disease and invasive carcinoma in

women treated for adenocarcinoma in situ of the cervix.
Gynecol Oncol 2013; Jun,129(3):513-6

- Charlton B, Carwile J, Michels K, Feldman S. A cervical abnormality risk prediction model: can we use clinical information to predict which patients with ASCUS/LSIL Pap tests will develop CIN 2/3 or AIS? J Low Genit Tract Dis 2013; Jul,17(3):242-7
- Kato H, Todo Y, Suzuki Y, Ohba Y, Minobe S, Okamoto K, Yamashiro K, Sakuragi N. Re-consideration of lymphadenectomy for stage Ib1 cervical cancer. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research 2012;38, 420–426
- 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 M, 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
- Wright J, Nathavith Arana R, Lewin S, Sun X, Deutsch I, Burke W, Herzog T - Fertility-conserving surgery for young women with stage IA1 cervical cancer: safety and access. - Obstet Gynecol 2010;Mar,115(3):585-90
- 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. Safe Criteria for Less Radical Trachelectomy in Patients with Early-Stage Cervical Cancer: A Multicenter Clinicopathologic Study. Gynecol Oncol 2010
- Roger L, Luesley D. Stage IA2 cervical carcinoma: how much treatment is enough. - Int J Gynecol Cancer 2009 ;Dec, 19 (9): 1620-4
- Yamaguchi H, Ueda M . Clinical efficacy of conservative laser therapy for early-stage cervical cancer. Int J Gynecol Cancer 2007;17: 455-459
- Liang J, Mittal K, Wei J, 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
- Quinn M, Benedet J, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Creasman W, Heintz A, 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
- Sopracordevole F. Neoplasia Vaginale Intraepiteliale. In: Chirurgia Ginecologica Ambulatoriale e Day Surgery. R Piccoli, F Boselli. Mediacom 2006
- Greenspan D . Endometrial cells in cervical cytology: review of cytological features and clinical assessment. J Low Genit Tract Dis 2006; 10: 111 –122
- El-Ghobashy A. The pathology and management of endocervical glandular neoplasia. Int J Gynecol Cancer 2005; 15:583-592

- Sharpless K. Dysplasia associated with atypical glandular cells on cervical cytology. *Obstet Gynecol* 2005; 105:494-500
- Bryson P. Is electrosurgical loop excision with negative margins sufficient treatment for cervical ACIS? *Gynecol Oncol* 2004; 93:465-8
- Sopracordevole F. Percorso diagnostico terapeutico delle pazienti con lesioni ghiandolari. *La Colposcopia in Italia* 2004; 3:5-11

Gravidanza

- Amant F, Halaska MJ, Fumagalli M, Dahl Steffensen K, Lok C, Van Calsteren K, Han SN, Mir O, Fruscio R, Uzan C, Maxwell C, Dekrem J, Strauven G, Mhallem Gziri M, Kesic V, Berveiller P, van den Heuvel F, Ottevanger PB, Vergote I, Lishner M, Morice P, Nulman I ESGO task force 'Cancer in Pregnancy' Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines of a second international consensus meeting. *Int J Gynecol Cancer* 2014; Mar,24(3):394-403
- Triunfo S, Scambia G. Cancer in pregnancy: diagnosis, treatment and neonatal outcome. *Minerva Ginecol* 2014; Jun,66(3):325-34
- Origoni M, Salvatore S, Perino A, Cucinella G, Candiani M. Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN) in pregnancy: the state of the art. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014;18(6):851-60
- Siegler E, Amit A, Lavie O, Auslender R, Mackuli L, Weissman A. Cervical intraepithelial neoplasia 2, 3 in pregnancy: time to consider loop cone excision in the first trimester of pregnancy? *J Low Genit Tract Dis* 2014; Apr,18(2):162-8
- Xavier-Júnior J, Dufloth R, do Vale D, Tavares T, Zeferino L. High-grade squamous intraepithelial lesions in pregnant and non-pregnant women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014; Apr,175:103-6. Epub 2014 Jan 20
- Matsubara S, Usui R, Ohkuchi A. Controversy on another possible risk of preterm delivery after cervical conization: time interval between conization and conception. *Eur J Gynaecol Oncol* 2014;35(1):5
- Fanfani F, Landoni F, Gagliardi M, Fagotti A, Preti E, Moruzzi M, Monterossi G, Scambia G. Sexual and Reproductive Outcomes in Early Stage Cervical Cancer Patients after Excisional Cone as a Fertility-sparing Surgery: An Italian Experience. *J Reprod Infertil* 2014; Jan,15(1):29-34
- Sopracordevole F, Rossi D, Di Giuseppe J, Angelini M, Boschian-Bailo P, Buttignol M, Ciavattini A. Conservative Treatment of Stage IA1 Adenocarcinoma of the Uterine Cervix during Pregnancy: Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Obstet Gynecol* 2014;2014:296253. Epub 2014 Mar 16

- Stonehocker J.
Cervical cancer screening in pregnancy.
Obstet Gynecol Clin North Am. 2013 Jun;40(2):269-82
- Coleman C. Evaluation and management of abnormal cervical cytology during pregnancy. Clin Obstet Gynecol. 2013; Mar,56(1):51-4
- Kärrberg C, Brännström M, Strander B, Ladfors L, Rådberg T. Colposcopically directed cervical biopsy during pregnancy; minor surgical and obstetrical complications and high rates of persistence and regression. Acta Obstet Gynecol Scand 2013; Jun,92(6):692-9. Epub 2013 Apr 17
- Wuntakal R, Castanon A, Sasieni PD, Hollingworth A. Pregnancy outcomes after treatment for cervical intraepithelial neoplasia in a single NHS hospital. Int J Gynecol Cancer 2013; May,23(4):710-5
- Spracklen C, Harland K, Stegmann B, Saftlas A. Cervical surgery for cervical intraepithelial neoplasia and prolonged time to conception of a live birth: a case-control study. BJOG 2013; Jul,120(8):960-5. Epub 2013 Mar 14
- Baldauf J, Baulon E, Thoma V, Woronoff A, Akladios C. Obstetric outcomes following LOOP-excision. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2013; Oct,42(6):534-40. Epub 2013 Jul 1
- Heinonen A, Gissler M, Riska A, Paavonen J, Tapper A, Jakobsson M. Loop electrosurgical excision procedure and the risk for preterm delivery. Obstet Gynecol 2013; May,121(5):1063-8
- Han S, Mhallem Gziri M, Van Calsteren K, Amant F. Cervical cancer in pregnant women: treat, wait or interrupt? Assessment of current clinical guidelines, innovations and controversies. Ther Adv Med Oncol 2013; Jul, 5(4):211-9
- Frey H, Stout M, Odibo A, Stamilio D, Cahill A, Roehl K, Macones G. Risk of cesarean delivery after loop electrosurgical excision procedure. Obstet Gynecol 2013; Jan,121(1):39-45
- Fleury A, Birsner M, Fader A. Management of the abnormal Papanicolaou smear and colposcopy in pregnancy: an evidenced-based review. Minerva Ginecol 2012; Apr,64(2):137-48
- Kyrgiou M, Arbyn M, Martin-Hirsch P, Paraskevaidis E . Increased risk of preterm birth after treatment for CIN. BMJ 2012; Sep 4;345:e5847
- Tseng J, Bastu E, Gungor-Ugurlucan F. Management of precancerous lesions prior to conception and during pregnancy: a narrative review of the literature. Eur J Cancer Care (Engl) 2012; Nov,21(6):703-11. Epub 2012 Sep 11. Review

- 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
- Castanon A, Brocklehurst P, Evans H, Peebles D, Singh N, Walker P, Patnick J, Sasieni P; PaCT Study Group Risk of preterm birth after treatment for cervical intraepithelial neoplasia among women attending colposcopy in England: retrospective-prospective cohort study. *BMJ* 2012; Aug 16;345:e5174
- Simoens C, Goffin F, Simon P, Barlow P, Antoine J, Foidart J, Arbyn M. Adverse obstetrical outcomes after treatment of precancerous cervical lesions: a Belgian multicentre study. *BJOG* 2012; Sep,119(10):1247-55. Epub 2012 Jul 1
- Poon L, Savvas M, Zamblera D, Skyfta E, Nicolaides K. Large loop excision of transformation zone and cervical length in the prediction of spontaneous preterm delivery. *BJOG* 2012; May,119(6):692-8Epub 2012 Feb 14
- 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*
- Arbyn M, Kyrgiou M, Simoens C, Raifu A, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P. Peri-natal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a meta-analysis. *BMJ* 2008;337:a1284

HIV

- Denslow S, Rositch A, Firnhaber C, Ting J, Smith J. Incidence and progression of cervical lesions in women with HIV: a systematic global review. *Int J STD AIDS* 2014; Mar,25(3):163-77. Review
- Blitz S, Baxter J, Raboud J; Canadian Women's HIV Study Group. Evaluation of HIV and HAART on the natural history of HPV infection and cervical cytopathology in HIV-positive and high risk HIV-negative women. *J Infect Dis* 2013;208(3), 454–462
- Zhang H, Tiggelaar S, Sahasrabuddhe V, Smith J, Jiang C, Mei R, Wang X, Li Z, Qiao Y. 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
- Konopnicki D, Manigart Y, Gilles C. Sustained viral suppression and higher CD4⁺ T-cell count reduces the risk of persistent cervical high-risk human papillomavirus infection in HIV-positive women. *J Infect Dis* 2013; 207(11), 1723–1729
- Luz P, Velasque L, Friedman R, Russomano F, Andrade A, Moreira R, Chicarino-Coelho J, Pires E, Veloso V, 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, Aboulaflia D. 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 L, Weber K, Wilson T, Goderre J, Hessel N, Henry D, Colie C, Strickler H, Levine A, Watts D, Evans C. 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
- Houlihan C, Larke N, Watson-Jones D. Human papillomavirus infection and increased risk of HIV acquisition. A systematic review and meta-analysis. *AIDS* 2012; 26(17), 2211–2222
- Kahn J, Xu J, Kapogiannis B. Immunogenicity of the HPV-6, -11, -16, -18 vaccine in HIV-positive young women. Presented at: XIX International AIDS Conference. Washington, DC, USA, 22–27 July 2012
- Kojic E, Cespedes M, Umbleja T. Safety and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-positive women. Presented at: XIX International AIDS Conference. Washington, DC, USA, 22–27 July 2012
- Baranoski A, Stier E. 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 C, Ezegwui H, Ikeme A, Nwagha U, Onyedum C. 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 P, Grinsztejn B, Veloso V, 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 J, 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 A, Horsburgh C, Cupples L, Aschengrau A, Stier E. 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
- Levin M, Moscicki A, Song L. Safety and immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus (type 6, 11, 16 and 18) vaccine in HIV-infected children 7 to 12 years old. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; 55(2), 197–204
- Chaturvedi A, Madeleine M, Biggar R, Engels E. Risk of human papillomavirus-associated cancers among persons with AIDS. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(16), 1120–1130

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 2000
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*, 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* (*)
72. *Il Protocollo diagnostico terapeutico dello screening per la diagnosi precoce dei tumori del collo dell'utero – Bologna 2012* (*)
73. *Controllo della Zanzara tigre: analisi dei costi sostenuti dagli Enti Locali – Report 2008* - Bologna 2012 (*)
74. *I programmi di screening oncologici – Emilia-Romagna. Report al 2010*, Bologna 2013
75. *I Piani della Prevenzione: indicazioni per il 2013 e risultati delle valutazioni annuali*, Bologna 2013 (*)
76. *Modello regionale di presa in carico del bambino sovrappeso e obeso*, Bologna 2013 (*)
77. *I programmi di screening oncologici – Emilia-Romagna. Report al 2011*, Bologna 2014 (*)
78. *L'esercizio fisico come strumento di prevenzione e trattamento delle malattie croniche: l'esperienza dell'Emilia-Romagna nella prescrizione dell'attività fisica* - Bologna 2014 (*)
79. *Migranti e salute: le risorse della comunità. L'esempio dei progetti di prevenzione degli incidenti domestici* Bologna 2014 (*)
80. *Le persone con patologie croniche in Emilia-Romagna: i fattori di rischio, la salute, le diseguità e le aree di intervento - Sorveglianza PASSI 2008-2012* - Bologna 2014 (*)