

GISCI

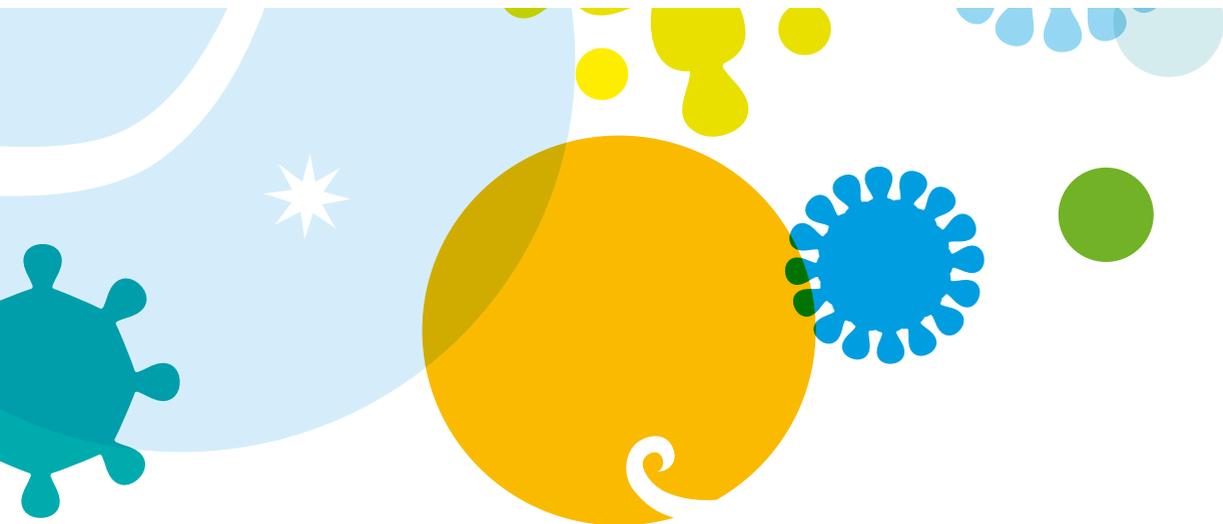
Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma



MANUALE DEL 2° LIVELLO

Raccomandazioni per la qualità nella diagnosi, terapia e follow up delle lesioni cervicali, nell'ambito dei programmi di screening

Gruppo di lavoro GISCI
approfondimenti diagnostici e trattamento



A cura di Gian Piero Fantin e Bruno Ghiringhella



SOCIETÀ ITALIANA DI
MEDICINA GENERALE



SIAPEC - IAP





In memoria di Gaetano Nardo,
amico e collega appassionato e instancabile



MANUALE DEL 2° LIVELLO

Raccomandazioni per la qualità nella diagnosi, terapia e follow up delle lesioni cervicali, nell'ambito dei programmi di screening

Gruppo di lavoro GISCi approfondimenti diagnostici e trattamento

Autori

Stefano Ciatto
Fausto Boselli
Gioia R. Montanari
Patrizio Raggi
Gian Piero Fantin
Renza Volante
Angelo Baldoni
Giovanni Maina
Tiziano Maggino
Sebastiana Silvana Privitera
Bruno Ghiringhello
Paolo Dalla Palma
Paolo Cattani
Daria Minucci
Paolo Zola

Stefano Ciatto

ISPO - Istituto per lo Studio e la Prevenzione Oncologica
Firenze

Fausto Boselli

Università degli studi di Modena e Reggio Emilia
Modena

Gioia R. Montanari

CPO Piemonte
Torino

Patrizio Raggi

Unità Operativa Complessa di Ostetricia e Ginecologia, Ospedale Belcolle
Viterbo

Gian Piero Fantin

Unità Operativa Complessa di Ostetricia e Ginecologia, Ospedale S. Maria dei Battuti *Conegliano*

Renza Volante

OIRM Sant'Anna
Torino

Angelo Baldoni

Unità Operativa Semplice di Ginecologia Preventiva
Azienda Ospedaliera
Perugia

Giovanni Maina

OIRM Sant'Anna
Torino

Tiziano Maggino

Unità operativa Complessa di Ostetricia e Ginecologia, Ospedale "Dell'Angelo"
Venezia Mestre

Sebastiana Silvana Privitera

Istituto di Anatomia Patologica, OIRM Sant'Anna
Torino

Bruno Chiringhello

Istituto di Anatomia Patologica, OIRM Sant'Anna
Torino

Paolo Dalla Palma

Unità Operativa Complessa di Anatomia Patologica
Ospedale Civile
Trento

Paolo Cattani

Centro di Ginecologia Oncologica Preventiva ULSS 20
Verona

Daria Minucci

Unità Operativa Complessa di Ostetricia e Ginecologia
Azienda Ospedaliera
Padova

Paolo Zola

Unità Operativa Complessa di Oncologia Ginecologica
Università di Torino
Torino



Presentazioni

La pianificazione nazionale sui programmi di screening (Piano per lo Screening del Cancro del Seno, della Cervice Uterina e del Colon-retto 2007-2009 – DM del 8/6/2007) ha definito principi, indirizzi strategici e gli obiettivi identificati come necessari per assicurare il rispetto dei LEA e per conseguire i risultati attesi di salute. Negli obiettivi, oltre a garantire l'offerta alla totalità della popolazione, promuovendone la partecipazione consapevole, è esplicitata l'esigenza di garantire su tutto il territorio nazionale il raggiungimento degli standard di qualità dei programmi organizzati di screening (PS). Questo manuale si caratterizza come elemento prezioso in questa direzione ma sicuramente non come elemento a se stante perché assume significato in numerose, interconnesse, dimensioni¹.

Innanzitutto questo manuale è uno strumento espressamente pensato per influire sui professionisti, promuovendone comportamenti di qualità. La qualità (in questo caso tecnico-professionale) è problema centrale del nostro sistema sanitario e quindi anche dei programmi di screening. Essa è un determinante dell'efficacia² e si pone in definitiva come la ragione centrale del rapporto fiduciario tra la popolazione e il sistema sanitario^{3 4}.

In secondo luogo, esso è il risultato di una complessa "azione in rete". Infatti, nasce dall'impegno della società scientifica di riferimento per lo screening citologico (GISCi), che si è avvalsa dell'opera di esperti di diversa estrazione e professione e della collaborazione dell'Osservatorio Nazionale Screening; inoltre, il GISCi ha fatto di questa occasione un momento di confronto, dialogo e collaborazione con altre società scientifiche. Infine, questo manuale è editato all'interno del Piano Editoriale previsto nell'accordo tra Ministero e ONS. Si tratta quindi di esemplare espressione della governance⁵ dei PS e della capacità di costruire collaborazioni e partnership tra vari stakeholders, finalizzate al raggiungimento di obiettivi di salute evidence-based (riduzione della mortalità causa-specifica e dell'incidenza del cervicocarcinoma).

In terzo luogo, analogamente ad altri manuali già prodotti e disponibili⁶, si tratta di uno strumento utile (del quale in effetti era palese la mancanza) per il monitoraggio e la valutazione. La capacità di monitorare le attività routinarie è una delle ricchezze principali dei PS proprio perché la

¹ Travis, P. et al. (2002). "Towards better stewardship: concepts and critical issues". Geneva, WHO

² Edward H Wagner *BMJ* 2002;325:913

³ Buetow SA Roland M "Clinical governance: bridging the gap between managerial and clinical approaches to quality of care" *Qual. Health Care* 1999;8;184-190

⁴ Pickering S Thompson J "Clinical Governance and best value" 2003 Churchill Livingstone Elsevier Science Ild

⁵ Stoker G. "Governance as theory: five propositions" *Int Soc Sci J* 1998; 155; 17-28

⁶ <http://win.osservatorionazionale screening.it/>

disponibilità di standard di qualità (l'*atteso* in base alle evidenze disponibili) permette di rilevare le criticità nella erogazione (l'*osservato*) e identificare gli aspetti da migliorare, usualmente attraverso programmi di audit. Ma oltre questo, l'utilizzo di tale strumento contribuirà a rendere disponibili le attività di diagnosi e cura come fonte di “nuova conoscenza” sulle performance, i processi, gli early outcomes. In altri termini, in entrambi i piani, stiamo facendo un passo fondamentale nel costruire una “organizzazione che impara”, elemento basilare del knowledge management e della funzione di “genesì della conoscenza” che deve caratterizzare qualsiasi sistema sanitario maturo.

In quarto luogo, abbiamo un manuale che, in effetti, riguarda la qualità di atti tecnico-professionali definita sulla base dei risultati (Valore Predittivo Positivo, risultati del triage ecc); in questo senso ribadisce le potenzialità del modello organizzativo basato sul disease management caratteristico dei PS⁷, che promuove e permette di valutare tale qualità. Inoltre, espressamente si pone come strumento a supporto di un miglioramento della qualità anche delle prestazioni al di fuori dei programmi organizzati, ed in particolare nel senso di ridurre la variabilità dei comportamenti. Il problema della variabilità dei comportamenti si situa all'intersezione di tre grandi questioni:

- *appropriatezza come sicurezza*: l'aderire a comportamenti evidence-based è un determinante dell'efficacia dell'intervento sanitario, ma anche garanzia di sicurezza per il cittadino-paziente e per gli operatori;
- *sostenibilità*: fare ciò che è giusto alla persona giusta dall'operatore giusto, implica nei fatti una riduzione nella dispersione di risorse per interventi non indispensabili;
- *equità*: una variabilità non basata sulle caratteristiche cliniche espone, infatti, ad essere condizionati da altri elementi quali l'accessibilità alle prestazioni, la consapevolezza ecc. che sono inevitabilmente basate sulla sperequazione socioeconomica.

Tutto ciò contribuisce a creare le premesse tecnico-professionali per un'opera di reingegnerizzazione della prevenzione secondaria, nel senso di una maggiore appropriatezza ed effectiveness, che è tanto urgente quanto dipendente dal consenso dei professionisti.

Questo manuale si ricollega quindi ad importanti elementi di pianificazione e gestione sistemica anche a livello nazionale. Ed è questo un elemento caratteristico dei PS.

Senza dubbio della loro pianificazione, che ha svolto la sua azione su tre direttrici strettamente interconnesse:

⁷ A. Federici, M. Mangia, P. Giorgi Rossi Prevenzione secondaria dei tumori in Italia: caratteristiche degli interventi di popolazione e individuali Ann Ig 2009; 21 (in press)

1. garantire le funzioni centrali: azioni ritenute cruciali per garantire che tutti gli stakeholders possano condividere gli obiettivi di salute dei PS identificando mission e proprio ruolo specifici. Esse riguardano: sistema informativo, ricerca, comunicazione, promozione, formazione, destinando a tali funzioni una parte delle risorse;
2. promuovere il rafforzamento delle infrastrutture di coordinamento e gestionali all'interno delle regioni;
3. integrare le azioni previste dal Piano Screening con la programmazione dell'erogazione dei programmi organizzati di screening a livello regionale (come da Piano nazionale della Prevenzione):

Ma i PS forniscono “elementi di sistema” anche sulla base della loro realizzazione, perché “sistema screening” si è dimostrato capace di elaborare cultura e fornire soluzioni (governance, network, infrastrutture regionali, sistema informativo, ricerca applicata, ruolo dei professionisti e delle società scientifiche ecc) valorizzabili anche in altri ambiti dell'assistenza.

Non resta, quindi, che auspicare che il valore di questo manuale sia adeguatamente percepito e che diventi elemento strutturale nell'organizzazione e nella erogazione degli interventi di prevenzione secondaria del cervicocarcinoma.

Antonio Federici
*Direzione Generale della Prevenzione
Ministero del Lavoro della Salute e delle Politiche Sociali*

Un manuale utile per riflettere e misurarsi

Il documento che viene presentato è il risultato di un lungo lavoro da parte del Gruppo Italiano dello Screening Cervicale (GISCi). Un lavoro che è consistito innanzitutto nel definire gli argomenti e poi discuterli in maniera esaustiva, infine cercare, per ciascuno di essi, gli elementi essenziali di sintesi. Molti operatori sono stati coinvolti nella stesura del testo e bozze del testo sono state più volte discusse insieme agli iscritti della GISCi come con rappresentanti di altre Società Scientifiche del settore.

L'Osservatorio Nazionale Screening (ONS) ha supportato questo sforzo ritenendo che fosse un lavoro assai utile per il Miglioramento Continuo della Qualità (MCQ) nei programmi di screening per la prevenzione del Cervicocarcinoma. Antonio Federici, nel suo intervento in questo manuale, precisa in quale ambito di governance dell'intero "Sistema Screening" questo documento si venga a collocare, e anche il ruolo giocato dall'ONS. Da parte mia vorrei sottolineare l'importanza di questo manuale alla luce di alcune peculiarità del programma di screening per la prevenzione del Cervicocarcinoma.

Questo programma di screening infatti (rispetto ai programmi per lo screening mammografico e coloretale) è caratterizzato da tre peculiarità:

- a) Convive con una pratica spontanea diffusa di diagnosi precoce, in alcuni casi parallela in altri casi embricata, con i programmi organizzati.
- b) Registra una grande variabilità di risultato su alcuni indicatori.
- c) È il programma più di ogni altro soggetto a una profonda innovazione tecnologica e organizzativa in seguito alle conoscenze che si sono sviluppate, in tempi recenti, sull'eziologia del Cervicocarcinoma, l'utilizzo del test HPV come test primario e infine la disponibilità della vaccinazione anti HPV.

La qualità del II livello ha a che fare con tutti questi aspetti. Infatti:

1. È la fase che più di ogni altra è comune alla presentazione spontanea e ne subisce, come dire, la logica e i comportamenti.
2. Parte non piccola della variabilità dei risultati dipende, oltre che dai diversi protocolli, dalla qualità tecnico professionale e organizzativa del secondo livello.
3. Subisce l'innovazione tecnologica e organizzativa conseguente all'acquisizione di conoscenze sull'HPV. Per esempio è evidente che le strategie di follow-up dopo colposcopia negativa o dopo la rimozione di lesioni intraepiteliali dovrà tenere conto dello stato di infezione della donna.

Insomma tutte e tre queste peculiarità portano a fare sì che la ricerca della qualità del II livello divenga ancora di più essenziale e che ogni strumento utile in questa direzione sia davvero il benvenuto.

Il manuale si presenta con una serie di capitoli ognuno dei quali si conclude con una sintesi di alcuni punti. Mi pare che questo approccio faciliti il confronto fra professionisti, ma anche di ogni professionista rispetto al suo operare. La genesi del documento e il modo con cui si presenta mi sembra indicare che lo scopo di questo manuale non sia quello di dare delle prescrizioni, ma piuttosto quello di voler concentrare l'attenzione su alcuni passaggi essenziali nello svolgimento del processo diagnostico terapeutico (il programma di screening è un percorso) e rispetto a questi momenti di passaggio indicare alcuni obiettivi.

Credo che proprio per questo carattere abbia ottenuto il consenso di tante società scientifiche di professionisti in qualche modo coinvolti o interessati dai programmi di screening

D'altra parte questo modo di porsi permette anche di aggiornare e modificare il documento quando, in alcuni casi, probabilmente in un futuro assai prossimo, emergeranno novità dagli studi in corso. Mi riferisco in particolar modo alle strategie di follow-up che, probabilmente dovranno essere aggiornate quando saranno disponibili i risultati degli studi in corso sull'utilizzo dell'HPV in questa fase di monitoraggio.

È altresì evidente che questo manuale sarà tanto più utile quanto sarà inserito in una organizzazione capace di monitorare attraverso flussi informativi specifici ogni fase del programma.

Le survey dell'ONS per lo screening cervicale mostrano su qualche indicatore del II livello alcune carenze informative. Sono carenze che derivano da problemi reali, di cui abbiamo accennato in precedenza. Auspico che questo manuale possa essere un contributo anche in quella direzione rafforzando la necessità del flusso informativo nell'ottica del programma di screening come un tutto unitario.

Marco Zappa
Osservatorio Nazionale Screening

Prefazione

Gli screening di popolazione, che costituiscono un importante modello di medicina preventiva e di integrazione tra molteplici figure professionali, consentono non solo di ridurre efficacemente la mortalità per cervico-carcinoma, ma anche di raccogliere dati di assoluta rilevanza dalla cui analisi possono derivare nuove soluzioni per risolvere le problematiche emergenti. Nella realizzazione dei programmi di screening organizzato sul territorio nazionale siamo chiamati anche alla gestione del II livello di screening (colposcopia, biopsia mirata, refertazione, terapia, follow-up clinico) ed a partecipare agli approfondimenti dei richiami o dei casi positivi. In alcune realtà ciò è avvenuto, finora e troppo spesso, senza una preliminare condivisione. Questo approccio ha determinato indicazioni cliniche discordanti, a volte non basate sui principi dell'evidenza, generando talora una certa resistenza al coinvolgimento e un comprensibile disagio tra i professionisti coinvolti a vario titolo nei programmi di screening.

È importante sottolineare quindi come il coinvolgimento dei vari specialisti richieda necessariamente la preliminare condivisione degli obiettivi e dei metodi dello screening, l'adeguamento conseguente delle risorse ed una specifica formazione. Questa situazione può essere risolta solo da una precisa definizione delle esigenze del programma di screening organizzato del cervicocarcinoma, necessaria per garantirne la massima qualità possibile e per raggiungere gli obiettivi di salute che si propone, a fronte delle esigenze dei professionisti coinvolti. La rapida evoluzione delle conoscenze, in particolare i rapporti fra HPV e cancro cervicale e la recente disponibilità del vaccino HPV, rendono ancor più pressante **la necessità di percorsi diagnostici e clinici condivisi e coerenti con le conoscenze scientifiche** e che siano infine effettivamente adottati nelle procedure di prevenzione oncologica.

In questa ottica ho il piacere di presentare oggi il testo di un *Manuale del II livello - Raccomandazioni per la qualità nella diagnosi, terapia e follow up delle lesioni cervicali, nell'ambito dei programmi di screening*, scritto a più mani da professionisti di diversa estrazione (epidemiologi, patologi, citologi, ginecologi, etc.) che operano negli screening organizzati, nell'intento di fornire un testo motivato di riferimento (completo di riferimenti alla letteratura italiana e straniera): alla loro disponibilità e professionalità intendiamo oggi rendere omaggio, presentando il Manuale. Una prima bozza del testo,

coordinata da Gian Piero Fantin e Bruno Ghiringhello e frutto del lavoro di un biennio del Gruppo di Studio del II livello, è stata portata all'attenzione di tutti i soci GISCI, stimolando, in un apposito forum di discussione, le osservazioni ed i contributi di tutti, dedicando particolarmente la Giornata GISCI del 23 marzo 2009 a Pescara alla stesura finale del testo scaturito dalla discussione comune.

L'obiettivo del GISCI è stato quello di portare un testo definito al confronto con le maggiori categorie professionali di settore, che potesse rappresentare **un punto di partenza per un percorso comune nell'adozione di procedure e/o protocolli comportamentali condivisi, da adottare sia nelle attività di screening organizzato che nelle scelte professionali di prevenzione oncologica spontanea**, rispondendo così anche ad una specifica mission stimolata dall' Osservatorio Nazionale Screening (ONS) e dal Centro Controllo Malattie del Ministero della Salute (CCM).

Nel corso del Convegno Nazionale GISCI – Ferrara 11-12 giugno 2009, il Manuale è stato presentato in una Tavola rotonda al confronto con le Società Scientifiche di settore (SIMG, AgiTe) che ne hanno condiviso significato e contenuti. Siamo fermamente convinti come la disponibilità di un testo base, che presenti e commenti le varie opzioni comportamentali ritenute corrette e percorribili, possa contribuire ad *ottimizzare in efficacia ed efficienza la prevenzione del cervicocarcinoma*, garantendo al meglio l'organizzazione ed i percorsi diagnostico-terapeutici, ma anche la qualità nei suoi vari aspetti e la misurabilità dei risultati.

Come è stato indicato nel recente Convegno Nazionale ONS – Milano 16 dicembre 2008, partendo dalla presentazione dei dati della Survey 2007, il GISCI dovrà saper percorrere vie nuove per rafforzare e diffondere, in maniera omogenea, i programmi di screening organizzati, rispondendo ad un impegno professionale, che peraltro costituisce oggi anche un rilevante ed irrinunciabile dovere morale di tutti (professionisti, politici, istituzioni, media,...): il Manuale rappresenta una prima tappa di questo rinnovato impegno!

Siamo infatti parimenti coscienti che **non proponiamo un testo rigido ed immutabile, ma capitoli da aggiornare continuamente per essere veramente al passo delle conoscenze, sempre più in rapida evoluzione.**

Il Segretario Nazionale
Claudio Angeloni

Nota introduttiva

Questo manuale GISCI del secondo Livello Screening vede la luce dopo lungo travaglio e infinite discussioni su: perchè un manuale? C'è veramente bisogno di un altro manuale? Non bastano le linee guida delle varie Società e Organismi Nazionali e Internazionali?

Convinti che la qualità del secondo livello è requisito essenziale per il successo di un programma di screening e consapevoli che in Italia il secondo livello degli screening è poco controllato e riproducibile, abbiamo insistito.

La gestazione è stata lunga ma alla fine né è uscito un documento che non vuole essere una raccolta di linee guida, ma un uno strumento di lavoro per chi il secondo livello lo affronta quotidianamente; una leva per cercare di ottenere strutture e personale; un riferimento per la valutazione della qualità del servizio; una bussola per orientarsi fra le numerose opzioni del fare e, perché no, un'occasione di discussione e di confronto.

Gli autori sono colleghi, che, a vario titolo e mansione, il secondo livello lo vivono tutti i giorni: ginecologi, patologi, epidemiologi di diversa estrazione ma accomunati tutti dallo spirito del GISCI.

Gli argomenti sono tutti quelli che interessano le attività di approfondimento diagnostico e terapia, dai criteri di accesso alla colposcopia ai requisiti dei centri di riferimento per le pazienti con cancro invasivo. Si affrontano questioni spinose come quella della formazione del colposcopista dello screening e del suo accreditamento e quella del trattamento del carcinoma e dei suoi precursori. Il tutto ispirandosi ai documenti internazionali più autorevoli, ma tenendo bene in vista la realtà nazionale che il GISCI, come gruppo di lavoro, testimonia con le Survey che puntualmente fornisce.

Gian Piero Fantin e Bruno Ghiringhello

Capitolo 1

Capitolo 1 - Criteri di invio alla colposcopia

Stefano Ciatto, Istituto per lo Studio e la Prevenzione Oncologica, Firenze

Lo screening per il cervicocarcinoma è finalizzato alla riduzione della mortalità e dell'incidenza della malattia. L'identificazione e il trattamento delle lesioni displastiche di grado elevato o più severe (CIN2+) è comunemente considerato il mezzo principale per raggiungere tale obiettivo.

Il secondo livello dello screening, cioè l'approfondimento colposcopico dei casi positivi allo screening, è quindi mirato alla diagnosi del CIN2+: ne consegue che le categorie citologiche che devono costituire motivo di invio al secondo livello devono essere associate ad un valore predittivo positivo (VPP) rilevante per CIN2+.

La diagnostica citologica è poco sensibile per CIN2+¹ e tale limite è compensato dalla lunga storia naturale (sojourn time) della displasia prima di evolvere in carcinoma invasivo, che consente una lunga "finestra" temporale entro cui lo screening ripetuto ha una elevatissima probabilità di identificare la malattia. Purtroppo la citologia ha anche una bassa specificità, nel senso che le alterazioni citologiche che sottendono un CIN2+ sono molteplici, e alcune di esse assai poco specifiche.

Le categorie associate a basso VPP (tipicamente le ASCUS) non possono essere trascurate: sia pure associate a basso VPP (ad es. 2.6% nell'esperienza CSPO, 1993), esse rendono ragione di circa un terzo dei CIN2+ diagnosticati (Tabella 1)

Tabella 1 – frequenza e VPP per CIN2+ delle diverse categorie citologiche (determinato sui casi sottoposti a colposcopia) – CSPO 2000

Citologia	Su 34759 Pap	PPV CIN2+	% di tutti i CIN2+
ASCUS (persistente)	3.6 %	7.3% (73/995)	38.8%
AGCUS	0.5 %	13.1% (18/137)	9.7%
LSIL	0.9 %	15.2% (41/270)	20.1%
HSIL	0.3 %	70.9% (73/103)	38.8%

L'avvio alla colposcopia di categorie citologiche di basso VPP, molto diffuso in Italia, è peraltro una scelta poco efficiente, associata a un grande dispendio di risorse (saturazione dell'offerta colposcopica) e a un beneficio diagnostico modesto. I dati della survey dell'Osservatorio Nazionale Screening (ONS) del 2004² e precedenti, confermano ampiamente il fatto, rilevando

un basso VPP dell'invio a colposcopia, fondamentalmente ascrivibile all'invio delle ASCUS (di frequente diagnosi in alcuni centri) o addirittura della categoria "altro", per lo più assimilabile alla vecchia BCC.

Al fine di migliorare l'efficienza e la specificità del richiamo a colposcopia sono state suggerite diverse possibili opzioni. La più comune, e da molti anni impiegata in molti paesi Europei, specie nel Nord, è la ripetizione del Pap test, riservando l'invio a colposcopia dei soli casi con ASCUS persistente o quadro più severo. Tale opzione deriva dal fatto che parte della ASCUS sottende una infezione HPV transiente e solo una minoranza di tali alterazioni citologiche persiste al controllo a 6 mesi.

Come esemplificato nella Tabella 2, il triage alla colposcopia mediante ripetizione migliora certamente il VPP del richiamo a colposcopia, ma per la intrinseca bassa sensibilità della citologia, espone anche ad una lieve flessione della sensibilità con perdita di qualche CIN2+.

I dati dello studio controllato CSPO³ sui limiti della ripetizioni a 6 mesi, esposti nella tabella, lo confermano, con un 20% di CIN2+ persi dal triage in quanto associati a ASCUS non persistente.

Tabella 2 – risultati del triage delle ASCUS mediante ripetizione della citologia a 6 mesi, controllato in base alla colposcopia sistematica anche dei casi non persistenti³

ASCUS, soggetti rispondenti all'invito alla ripetizione a 6 mesi = 868	
Negativi alla ripetizione = 737 (84.9%)	ASCUS+ alla ripetizione = 131 (15.1%)
Colposcopia sistematica in tutti i soggetti, a prescindere dal risultato della ripetizione	
CIN2+ diagnosticati = 4 (VPP = 0.5%)	CIN2+ diagnosticati = 15 (VPP = 11.4%)

Recentemente è stato proposto l'uso del test HPV, notoriamente più sensibile della citologia, quale metodo di triage delle ASCUS⁴, e i risultati di un trial controllato⁵ ne hanno dimostrato l'ottima performance.

Il triage immediato mediante HPV risulta più costo-efficiente della ripetizione a 6 mesi anche perchè quest'ultima si associa in genere ad una bassa compliance, mentre la compliance al test HPV immediato (anche ove, non essendo in uso la citologia in fase liquida (LBC), la donna deve essere richiamata per il prelievo HPV) è decisamente superiore.

Uno studio di confronto tra ripetizione a 6 mesi e triage HPV condotto al CSPO⁶ lo conferma (vedi Tabella 3)

Tabella 3 – differenze in termini di tasso diagnostico di CIN2+ e costi per CIN2+ del triage delle ASCUS mediante test HPV, rispetto alla ripetizione della citologia a 6 mesi⁶



	Ripetizione Paptest a 6 mesi	Triage HPV
Compliance ideale	100%	100% (LBC)
Diagnosi CIN2+ con triage HPV	+ 49%	
Costo per CIN2+ con triage HPV	+ 32%	
Compliance reale	50%	80%
Diagnosi CIN2+ con triage HPV	+ 130%	
Costo per CIN2+ con triage HPV	+ 23%	

L'adozione di protocolli di triage dell'ASCUS e di altre categorie diagnostiche citologiche associate a basso VPP (anche le LSIL, specie oltre una certa età, possono essere associate a basso VPP⁷ appare una scelta obbligatoria al fine di garantire la buona qualità (cost-effectiveness) del programma di screening. In tal senso il triage mediante test HPV appare assai più promettente della ripetizione della citologia.

Qualsiasi forma di triage alla colposcopia, peraltro, riduce notevolmente (5-10 volte) il numero di invii al secondo livello di screening, e il numero di colposcopisti si deve ridurre in pari misura, anche per garantire quel minimo numero di procedure che consente all'operatore il mantenimento di una buona performance.

La diminuzione delle indagini e delle sedute colposcopiche rende meno facile il training e soprattutto rende difficili i controlli di qualità interni per il basso numero di operatori addetti (1-2 operatori possono facilmente gestire un programma di screening con 25-30.000 Pap test annui).

I controlli di qualità, basati essenzialmente sul tasso bioptico e sul tasso diagnostico di CIN2+ dovranno necessariamente divenire "inter-centro" per consentire il confronto di più operatori.

Sommaro:	
Razionale	Standard di riferimento/opzione operativa
Le categorie citologiche che generano approfondimento colposcopico dovrebbero essere associate a un VPP minimo	VPP per lesione CIN2 o più severa: > 5%
Categorie citologiche di basso VPP ma di elevata frequenza (tipicamente ASCUS), per cui comprendono un elevato numero di lesioni CIN2+, dovrebbero sottostare a triage che consenta un VPP elevato ma mantenga una buona sensibilità	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ripetizione citologia a 6 mesi e invio a colposcopia se ASCUS persistente o più severa 2. Triage immediato alla colposcopia con test HPV

Bibliografia

1. Cecchini S, Bonardi R, Iossa A, Zappa M, Ciatto S. "Colposcopy as a primary screening test for cervical cancer." *Tumori* 1998; 83: 810-813.
2. Ronco G, Giubilato P, Naldoni C, et al. "Livello di attivazione e indicatori di processo dei programmi organizzati di screening dei tumori del collo dell'utero in Italia." *Atti del 5° Rapporto dell'Osservatorio Nazionale Screening*, Napoli, Dicembre 2006. 46-61.
3. Cecchini S, Iossa A, Bonardi R, Ciatto S, Cariaggi P. "Comparing two modalities of management of women with cytologic evidence of squamous or glandular atypia: early repeat cytology or colposcopy." *Tumori* 1997; 83: 732-734.
4. Manos MM, Kinney WK, Hurley LB, et al. "Identifying women with cervical neoplasia: using human papillomavirus DNA testing for equivocal Papanicolaou results." *JAMA* 1999; 281:1605-1610.
5. Solomon D, Schiffman M, Tarone R; "ALTS Study group. Comparison of three management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance: baseline results from a randomized trial." *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 293-299.
6. Carozzi FM, Confortini M, Cecchini S, et al. "Triage with human papillomavirus testing of women with cytologic abnormalities prompting referral for colposcopy assessment." *Cancer Cytopathology* 2005; 105: 2-7.
7. Ronco G, Cuzick J, Segnan N, et al. "HPV triage for low grade (L-SIL) cytology is appropriate for women over 35 in mass cervical cancer screening using liquid based cytology." *Eur J Cancer* 2007; 43: 476-480.

Fausto Boselli, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia

Gioia R. Montanari, Centro Prevenzione Oncologica Piemonte

Premessa: accuratezza diagnostica della colposcopia

La colposcopia è un'indagine diagnostica per le neoplasie intraepiteliali e invasive della cervice uterina; è considerata, attualmente, l'esame di II livello nello screening per cervicocarcinoma, da eseguire dopo un test di I livello anormale (Pap test, o, più recentemente, test per HPV ad alto rischio). Inoltre la colposcopia continua ad essere usata come parte della visita ginecologica, accompagnata in genere dal prelievo simultaneo per il Pap test, col razionale di un aumento dell'accuratezza del Pap test stesso e quindi di una migliore informazione per il ginecologo e per la donna.

Tuttavia la letteratura internazionale fa presente la soggettività dell'esame colposcopico anche da parte di colposcopisti esperti⁽¹⁻²⁾: infatti per l'NHSCSP 2004⁽³⁾ lo standard indicato per l'accuratezza della colposcopia è un suo valore predittivo positivo (VPP) per CIN II+ istologica $\geq 65\%$, ma tale valore diminuisce quando la CIN istologica è inferiore alla CIN II.

Il colposcopista competente deve essere in grado di differenziare lesioni colposcopiche che sottintendono un'istologia di alto grado (CIN II+) da quelle di basso grado (CIN I – HPV), per evitare di non riconoscere la malattia avanzata e per ridurre il sovratrattamento di lesioni di basso grado. Per contro, non tutte le lesioni classificate come CIN sono correlate ad una colposcopia anormale⁽⁴⁾. Come già accennato, la riproducibilità di una diagnosi colposcopica è minore nelle lesioni istologicamente di basso grado, rispetto a quelle di alto grado⁽⁵⁻⁶⁾.

Una metanalisi di nove studi longitudinali⁽⁷⁾ evidenzia un'alta sensibilità pari al 96% della colposcopia per la diagnosi istologica CIN II +, mentre la sua specificità è solo del 48%, confermando una percentuale di diagnosi false positive dell'impressione colposcopica, che sopravvaluta le lesioni istologicamente di alto grado.

Olaniyan⁽⁸⁾, ha pubblicato nel 1992 una metanalisi di otto studi longitudinali con prevalenza di lesioni precancerose della cervice uterina tra il 40 e l'89%, con una sensibilità della colposcopia dell'87-99% ed una specificità del 26-87%. Pretorius⁽⁹⁻¹⁰⁾ in due studi condotti in Cina in donne con Pap test anormale, ha eseguito, oltre alle biopsie mirate in lesioni colposcopicamente sospette, anche prelievi biotici sui quattro quadranti della portio nelle donne colposcopicamente negative e un curettage endocervicale in tutte le donne dello studio. La sensibilità delle biopsie mirate per CIN II + nelle donne con colposcopia soddisfacente è stata del 57%.

Osserviamo che la specificità della colposcopia dipende dal numero di biopsie mirate a cui non corrisponde una diagnosi istologica di almeno CIN 1 +⁽¹¹⁾; la corretta mira biotica dipende

dall'abilità e preparazione del colposcopista.

Tuttavia, a nostro parere, un basso Valore Predittivo Positivo della biopsia colposcopica non giustifica la non effettuazione della stessa da parte di un colposcopista in fase di apprendimento.

Secondo le European Guidelines for Quality Assurance in cervical cancer screening⁽¹¹⁾, il gold standard della colposcopia, che è attualmente l'istologia, dipende proprio dall'abilità del colposcopista nel mirare correttamente la biopsia ed è quindi aleatorio; perciò l'accuratezza della colposcopia può essere da una parte sovrastimata, mentre dall'altra non esiste alcuna verifica istologica nelle colposcopie di II livello repertate come negative, in donne con Pap test anormale. Esse potrebbero perciò essere dei falsi negativi colposcopici.

Peraltro falsi negativi in colposcopia si possono avere anche nelle neoplasie, se la lesione precancerosa o cancerosa è ghiandola o endocervicale o indovata in una cripta.

Viene inoltre attualmente lamentata una scarsa sensibilità della colposcopia nella diagnosi delle lesioni cervicali da infezione subclinica da HPV⁽¹²⁻¹³⁾ ed inoltre un'ulteriore diminuzione del Valore Predittivo Positivo dell'esame colposcopico seguirà la vaccinazione delle adolescenti contro l'HPV 16-18⁽¹³⁾.

Infatti nella diagnostica dell'infezione cervicale da HPV, che sappiamo essere un cofattore necessario per lo sviluppo di CIN – CIS carcinoma-invasivo, la colposcopia non è accurata ed esiste una grande variabilità intraosservatore⁽¹⁴⁻¹⁵⁾.

Perciò, riprendendo le Nuove linee Guida Europee⁽¹²⁾ la colposcopia deve essere eseguita solo da colposcopisti esperti e preparati e il lavoro del colposcopista deve essere testato e sottoposto a verifica continua (audit).

È importante valutare il carico di lavoro del colposcopista, sul quale si deve calcolare la sua produttività annua e quindi il numero di colposcopisti necessari per un centro di II livello; il tempo medio per un esame colposcopico di II livello, globalmente comprensivo di anamnesi, consenso informato, e delle opportune procedure biottiche, può essere valutato come minimo intorno ai 20 minuti per Paziente ed è su questo dato che si devono basare i carichi di lavoro.

Il colposcopista a confronto con altre metodiche visive

Paragonando la colposcopia tradizionale ad altri test visivi, per Lonky⁽¹⁶⁾ la colposcopia è più sensibile e specifica della speculoscopia. La videocolposcopia⁽¹⁷⁾ ha una sensibilità nell'evidenziare le lesioni squamose intraepiteliali della cervice del 95,9%, una specificità del 77,7%.

Ferris⁽¹⁷⁾ propone la teleconsultazione con centri di colposcopia di II livello, in caso di colposcopie effettuate in centri di I livello. Nella sua esperienza la teleconsultazione è stata necessaria nel 36,2% dei casi: in tali colposcopie, l'esame a distanza ha evidenziato, esaminando la stessa casistica, un numero di colposcopie inadeguate statisticamente significativo per i colposcopisti di riferimento rispetto alle colposcopie periferiche.

L'impressione colposcopica collegata all'istologia varia invece molto poco tra l'esperto a distanza ed il colposcopista che invia l'immagine⁽¹⁸⁻¹⁹⁾.

Formazione del colposcopista: cosa deve saper essere

La colposcopia richiede, quindi, abilità e competenza, affinché le sue potenzialità possano essere realizzate. Per una diagnosi colposcopica ed un successivo trattamento adeguati sono necessari non solo una corretta formazione, ma anche la possibilità di lavorare o confrontarsi in un ambiente clinico che preveda una casistica sufficiente per mantenere e accrescere l'esperienza del colposcopista. È necessario adottare una classificazione uniforme (IFCPC – International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy)⁽²⁰⁾.

È indispensabile che nei programmi di screening organizzato vengano erogate una colposcopia di alta qualità e dei trattamenti che comportino un rapporto equilibrato tra costo ed efficienza. La qualità di un colposcopista dipende dalla sua formazione iniziale e permanente, che dovrebbe essere standardizzata almeno in tutta Europa. Il Colposcopista deve saper documentare adeguatamente i quadri colposcopici evidenziati.

Nella registrazione dei reperti colposcopici devono essere incluse⁽²¹⁾:

- la visualizzazione o meno della giunzione squamo-colonnare
- la presenza o meno di una lesione visibile
- il giudizio colposcopico finale e le indicazioni al trattamento

È necessario diminuire il più possibile, con un adatto sistema di formazione e di controllo di qualità, la variabilità diagnostica esistente fra colposcopisti dello stesso centro⁽²²⁾. Riportando un'esperienza italiana, Sideri⁽²³⁾ tra 11 operatori con un'utenza rapportabile, nota che, ad esempio, la voce “visualizzazione del SCJ (%)” varia ad esempio tra un operatore che la cita nel 40% dei suoi referti, ed un altro che la cita nell'80,4% dei suoi referti.

Il colposcopista inoltre deve saper comunicare con la donna e partecipare ad esperienze di audit, almeno con il clinico ed il patologo; una medline di letteratura sulle informazioni date in Internet e quindi consultabili anche dai non addetti ai lavori, evidenzia⁽²⁴⁾ un'informazione sulla colposcopia non accurata se non addirittura deviante.

Formazione del colposcopista: cosa deve saper fare

La Federazione Europea di colposcopia⁽²⁵⁻²⁶⁾ propone, per la valutazione di un colposcopista, un sistema di punteggio (tecnica Delphi) per testarne la competenza, che si basa su 43 punti, cui l'attività del colposcopista deve corrispondere. Per la formazione di un colposcopista europeo è necessario avere come obiettivo l'apprendimento comprovato di nozioni di base, della colposcopia normale e anormale, delle procedure pratiche (es. biopsia), delle modalità del trattamento secondo le linee guida e anche della capacità di comunicare con la donna.

Per il Programma del Servizio Sanitario Inglese⁽³⁾, tutti i colposcopisti del team delle “cliniche colposcopiche” devono assicurare uno standard di qualità garantito da un colposcopista leader, che è responsabile della buona pratica colposcopica, coerente con i protocolli nazionali stabiliti, della raccolta dati (da trasmettere annualmente alle Autorità Sanitarie), e delle iniziative di audit.

Tutti i colposcopisti del team devono essere certificati dalla Società Inglese di Colposcopia e Patologia Cervicale (BSCCP) e dal Royal College degli Ostetrici Ginecologi (RCOG).

Tale certificazione deve essere rinnovata ogni tre anni, attraverso iniziative di formazione continua (CME: Continual Medical Education) che si attuano attraverso corsi di colposcopia avanzati ed il Congresso annuale della Società. Per l'NHSCSP, i requisiti necessari per l'addestramento dei colposcopisti dipendono da quando è iniziato l'addestramento stesso:

- per quelli che hanno incominciato il loro addestramento dopo l'Aprile 1998 viene richiesto il Diploma in Colposcopia della BSCCP/RCOG
 - per quelli che hanno incominciato il loro addestramento prima dell'Aprile 1998 ma non l'hanno completato entro tale data si richiede il Certificato di Completamento del Training (BSCCP)
 - per quelli che hanno completato il training prima dell'Aprile 1998: l'autocertificazione
- L'addestramento deve essere condotto in accordo con i requisiti determinati dal comitato per il Training e la certificazione della BSCCP/RCOG.

Questo programma di addestramento è l'unico riconosciuto per i colposcopisti che desiderano praticare la colposcopia nel NHSCSP e che hanno iniziato l'addestramento dopo l'Aprile 1998. Sempre per le Linee Guida del Regno Unito, in ogni Servizio di colposcopia di II livello dovrebbero essere presenti almeno due infermiere-ostetriche dedicate e appositamente formate (come nel progetto di formazione per lo screening in Bosnia Erzegovina della Regione Piemonte), nonché di personale amministrativo adeguato e dedicato.

Le ostetriche e infermiere dovranno essere formate per le seguenti mansioni:

- tecnica di assistenza al lavoro del colposcopista (prelievo, striscio, fissazione, esame batteriologico, fissazione dei pezzi, comportamento in emergenza)
- lavoro al computer (scheda colposcopica con raccolta dati anamnestici e colposcopici, controllo delle voci mancanti, linkage con il I livello, assistenza al lavoro al colposcopio o al videocolposcopio)
- verifica di un corretto follow-up alle donne
- partecipazione alle attività di ricerca scientifica e agli audit
- counselling alla donna, consenso informato, assistenza nel percorso diagnostico-terapeutico.

L'ASCCP⁽²⁷⁻²⁸⁾ (Società Americana di Colposcopia e Patologia Cervicale) invia periodicamente agli iscritti corsi "home study", accreditati dall'ACCME (Accreditation Council for Continuing Medical Education). Tali corsi sono aperti alla partecipazione, oltre dei colposcopisti, di ginecologi oncologi e altre figure professionali. Vengono presentati casi colposcopici rari e/o istruttivi, sia per la diagnosi che per la terapia. Vengono proposti dalla CRA (ASCCP Colposcopy Recognition Award) anche brevi corsi intensivi per circa 20 colposcopisti di II livello, con una valutazione dell'accuratezza diagnostica pre e post corso, evidenziando, post corso, un incremento del 20-25% dell'evidenziazione di lesioni dal LGSIL al K invasivo, da parte degli allievi.

Il colposcopista: come si deve valutare

Gli indicatori italiani proposti dal GISCI per valutare l'attività colposcopica sono stati riportati dalla Gazzetta Ufficiale 102 del 2 maggio 2001⁽²⁹⁾.

La SICPCV⁽²¹⁾ ha aggiornato e pubblicato le “Linee guida per la gestione delle pazienti con Pap test anormale nell'ambito di programmi di screening organizzato e di screening spontaneo”. Esse riportano il referto citologico e la sua interpretazione; il corretto referto colposcopico; l'indicazione all'esame colposcopico in relazione al referto citologico; il percorso diagnostico-terapeutico della CIN.

Ovviamente il colposcopista esperto non può ignorare tali Linee Guida. A tal proposito la Società Italiana di Colposcopia e Patologia Cervico Vaginale (SICPCV) ha studiato la possibilità di fornire a tutti i suoi iscritti una procedura per l'accreditamento di eccellenza⁽³⁰⁾.

La SICPCV, inoltre, al fine di rendere completo in ogni sua parte il programma di accreditamento in colposcopia e fisiopatologia del tratto genitale inferiore, nel 2002 ha elaborato un software, denominato “SICPCV Quality” che consente sia la gestione dell'ambulatorio sia la valutazione di indicatori per il controllo di qualità.

Tale software è composto da una serie di cartelle informatizzate che consentono al Ginecologo di gestire, con efficienza e attraverso parametri aggiornati, sia il suo ambulatorio colposcopico, sia le altre attività inerenti l'ambulatorio di ginecologia oncologica preventiva.

Coloro che usano il programma possono attivare la funzione “export” che consente di scaricare dal proprio computer l'insieme dei dati da inviare, direttamente o su un CD-ROM, all'unità centrale dove verranno valutati, a cura di una commissione nominata dalla SICPCV, al fine di attribuire “l'accreditamento di eccellenza”. Il significato “dell'accreditamento di eccellenza” in colposcopia e fisiopatologia del tratto genitale inferiore permette:

- di potersi distinguere, in maniera positiva, rispetto ad altri operatori che non hanno fatto questa scelta
- di ottenere una certificazione di raggiungimento degli standard qualitativi definiti dalle linee guida della società. Tale certificazione attualmente ha solo una valenza qualitativa ma in un prossimo non lontano futuro potrà costituire la base, il substrato su cui organizzare la propria attività lavorativa

Il merito della SICPCV sta nel fatto di aver integrato due importanti aspetti “dell'accreditamento di eccellenza”

- quello dell'operatore che si sottopone ad una verifica con la quale verrà evidenziata la sua preparazione e cultura di colposcopista ed esperto di patologia del basso tratto genitale (questo primo aspetto è condensato nel manuale di accreditamento)
- quella del suo centro di colposcopia nel quale viene messa in pratica l'esperienza e la

professionalità evidenziate nel punto precedente (questo secondo aspetto ha il suo fulcro nel software “SICPCV Quality”).

La Società Italiana di Colposcopia e Patologia Cervico Vaginale (SICPCV), in campo di aggiornamento, formazione e ECM attiva ed organizza il congresso annuale della Società con accesso gratuito per i Soci e patrocina corsi distribuiti in tutte le Regioni italiane, con valutazione ECM; organizza, inoltre, la frequenza, su richiesta dei soci, presso centri di colposcopia di II livello.

Come già accennato, la SICPCV ha inoltre promosso l'accreditamento professionale facoltativo per operatori in colposcopia e fisiopatologia del tratto genitale inferiore con un test di valutazione e l'accreditamento professionale con verifica dell'attività pratica.

A tal proposito è stato realizzato un programma computerizzato con 500 test. Il candidato è tenuto a rispondere a 50 di questi test, che il computer sceglierà casualmente.

Il diploma di accreditamento ha una validità di 3 anni; il candidato che non supera l'esame dovrà attendere almeno 6 mesi prima di ripresentarsi. Dopo 2 esami consecutivi non superati, dovranno trascorrere almeno 12 mesi per ripresentarsi.

Per ogni domanda sono previste 3 risposte di cui una sola esatta; sono previste domande anche su immagini colposcopiche. Per superare il test bisogna rispondere ad almeno 40 quesiti; se le risposte esatte sono inferiori a 30 il test non è superato.

Tra 30 e 39 risposte esatte il candidato potrà sottoporsi immediatamente ad una nuova verifica su 30 domande; in quest'ultima evenienza dovranno essere esatti almeno 25 quesiti.

Cosa proponiamo

Il ginecologo addetto al II livello dei programmi di screening deve avere una competenza specifica in colposcopia e patologia del basso tratto genitale femminile.

Deve essere inoltre in grado di pianificare ed eseguire il trattamento delle lesioni intraepiteliali ed inizialmente invasive e valutare l'eventuale follow-up delle lesioni colposcopiche corrispondenti istologicamente al CIN 1, il cui trattamento indiscriminato, non solo è causa di sovratrattamento (Rouzier)⁽³¹⁾ ma anche di un aumento del lavoro della colposcopia di II livello pari al 21%, con un relativo aumento dei costi⁽³²⁾.

La competenza del colposcopista può essere ottenuta attraverso la formazione specialistica universitaria, i corsi di base ed i corsi avanzati proposti dalla SICPCV e la frequenza a centri di eccellenza.

L'accreditamento di eccellenza è fortemente raccomandato. È necessaria anche un'adeguata preparazione sui meccanismi e le peculiarità dei programmi di screening.

A tale scopo, sulla base di quanto già realizzato in alcune regioni raccomandiamo l'istituzione di corsi regionali per i colposcopisti del II livello screening che, con la consulenza del GISCI e della SICPCV e dell'Università, possono offrire attraverso un approccio teorico e pratico una formazione adeguata ed omogenea a tutti i professionisti coinvolti.

È inoltre molto importante il counselling prima e dopo l'esame colposcopico: le donne focalizzano la propria attenzione, più che sulle cause del cervico-carcinoma e precursori, sul suo trattamento e follow-up⁽³³⁾.

Sembrano poco importanti, per ridurre l'ansia dell'attesa dell'esame, opuscoli illustrativi, molto utili invece per il consenso informato, mentre aiutano l'uso di video-informativi prima dell'esame e della video colposcopia e l'ascolto di musica durante l'esame⁽³⁴⁾.

È inoltre molto importante la formazione del personale di assistenza alla colposcopia (ostetriche/i, infermiere/i e amministrative/i qualificate/i) per il loro ruolo chiave sull'informazione alle Donne, e nel seguire il follow-up e nel counselling⁽³⁵⁾.

Sommario:	
Razionale	Standard di riferimento/opzione operativa
Il colposcopista deve possedere un'adeguata preparazione clinica	Corsi universitari, corsi di base, corsi avanzati SICPCV
Consapevolezza della peculiarità della colposcopia e trattamento nei programmi di screening	Corsi regionali per i ginecologi del II livello
Formazione continua	Corsi e congressi
Mantenimento abilità ed esperienza	Sufficiente casistica di diagnosi e trattamento
Verifica e controllo di qualità	Raccolta dati e audit
Counselling e formazione dello staff	Sistemi comunicativi. Commissione GISCI sull'informazione-formazione. Analoghe commissioni regionali.

Bibliografia

1. Ferris DG, Litaker M, "ALTS Group: Interobserver agreement for colposcopy quality control using digitized colposcopic images during the ALTS trial." *J Low Genit Tract Dis*; 9(1): 29-35, 2005.
2. Wensveen C, Kagie M, Nagelkerke N et al "Interobserver agreement on interpreting hand drawings of colposcopy in women with borderline cytology to predict high-grade lesions." *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*; 135(1): 123-6, 2007.
3. NHSCSP Publication n°20, April 2004. "Colposcopy and programme management."
4. Mc Cord ML, Stovall TG, Summitt RL Jr et al "Discrepancy of cervical cytology and colposcopy biopsy: is cervical conization necessary?" *Obstet Gynaecol*; 77: 715-19, 1991.
5. Etherington IJ, Luesley DM, Shafi MI et al "Observer variability among colposcopists from the West Midlands region." *British Journal of Obstet and Gynaecol*; 104: 1380-4, 1997.
6. Hopman EH, Voorhoorst FJ, Kenemans P et al "Observer agreement on interpreting colposcopic images of CIN." *Gynaecol Oncol*; 58: 206-9, 1995.
7. Mitchell MF, Schottenfeld D, Tortolero-Luna G et al "Colposcopy for the diagnosis of squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis." *Obstet and Gynaecol*; 91: 626-31, 1998.
8. Olaniyan OB "Validity of colposcopy in the diagnosis of early cervical neoplasia – a review." *Afr J Reprod Health*; 6: 59-69, 2002.
9. Pretorius RG, et al "The colposcopic impression. Is it influenced by the colposcopist's knowledge of the findings on the referral Papanicolaou smear?" *J Reprod Med*; 46: 724, 2001.
10. Pretorius RG, Zhang WH, Belinson JL et al "Colposcopically directed biopsy, random cervical biopsy, and endocervical curettage in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia II or worse." *Am J Obstet Gynaecol*: 191: 430, 2004.
11. Gage JC, Hanson VW, Abbey K et al "Number of cervical biopsies and sensitivity of colposcopy." *Obstet Gynaecol*; 108: 246, 2006.
12. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening 2nd Ed. IARC, 2008.
13. Schiffman M "Integration of Human Papillomavirus Vaccination, Cytology, and Human Papillomavirus Testing." *Cancer (Cancer Cytopathology)*; 111: 145, 2007.
14. Jeronimo J, Schiffman M "Colposcopy at a crossroads." *Am J Obstet Gynecol*; 195: 349, 2006.
15. Reich O, Pickel H, Regauer S "Why do Human Papillomavirus Infections Induce Sharply Demarcated Lesions of the Cervix?" *J Low Genit Tract Dis*; 12: 8, 2008
16. Lonky NM, Mann WJ, Massad LS, et al "Ability of visual tests predict underlying cervical

- neoplasia. Colposcopy and speculoscopy” J Reprod Med; 40: 530, Jul 1995.
17. Song X, Wang Q, Song Y. “Video colposcopy in diagnosis of cervical squamous intraepithelial lesions.” Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi; 36: 278, May 2001.
 18. Ferris DG, Macfee MS, Miller JA, et al: “The efficacy of telecolposcopy compared with traditional colposcopy.” Obstet Gynecol; 99: 248, Feb 2002.
 19. Ferris DG, Litaker MS “ASCUS/LSIL Triage Study (ALTS) Group: Colposcopy quality control by remote review of digitized colposcopic images.” Am J Obstet Gynecol; 191(6): 1934-41, 2004.
 20. Walker P, Dexeus S, De Palo G, et al “International Terminology of colposcopy: an updated report from IFCPC.” Obstet Gynaecol.101: 175, 2003.
 21. SICPCV “La Colposcopia in Italia” Linee Guida 2006.
 22. Cecchini S, Iossa A, Grazzini G, et al “Qualità control for colposcopy in the Florence screening program for cervical cancer.” Tumori; 31: 291, Oct 1992.
 23. Sideri M, Schettino F, Spinaci L, et al “Operator variability in disease detection and grading by colposcopy in patients with mild dysplastic smears.” Cancer; 76: 1601, Nov 1995.
 24. Kim YT, et al “Investigation of colposcopy information on the internet.” Yonsei Med; 44: 307, Apr 2003.
 25. Redman CW, Dollery E, Jordan JA “Development of the European Colposcopy Core Curriculum: use of the Delphi technique.” J Obstet Gynaecol; 24: 780, 2004.
 26. Redman C, Jordan J “How can the European Federation for Colposcopy promote high quality colposcopy throughout Europe?” Coll Antropol; 31 Suppl 2:131-3, 2007.
 27. Reynolds RK, Lieberman RW.” Home study course: spring 2009. J Low Genit Tract Dis; 13(2): 120-4, 2009.
 28. Ferris DG, Spitzer M, Werner C, et al “Colposcopy Quality Control for Clinical Trials: The Positive Effects from Brief, Intensive Educational Intervention.” J Low Genit Tract Dis; 6(1): 11-16, 2002.
 29. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana. Supplemento ordinario al n° 102 del 2 Maggio 2001. Provvedimento 8 Marzo 2001. Accordo tra il Ministero della Sanità e le regioni e le province autonome di Trento e Bolzano sulle linee-guida concernenti la prevenzione, la diagnostica e l'assistenza in oncologia.
 30. Società Italiana di Colposcopia e Patologia Cervico-Vaginale. “Manuale per l'Accreditamento di eccellenza per operatori in colposcopia e fisiopatologia del tratto genitale inferiore.” A cura di Consiglio Direttivo SICPCV anno 2002-2003. Testi redatti da Barbero M., Boselli F., Perino A.
 31. Rouzier R “Management of CIN 1.” J Obstet Gynecol Biol Reprod (Paris); 37 Suppl 1: S114-20, 2008.

32. Raffle AE, Alden B, Mackenzie EF “Six years’ audit of laboratory workload and rates of referral for colposcopy in a cervical screening programme in three districts.” *BMJ*; 301(6757): 901-11, 1990.
33. Galaal KA, Deane K, Sangal S, et al “Interventions for reducing anxiety in women undergoing colposcopy.” *Cochrane Database Syst Rev*; (3): CD006013, 2007.
34. Frank JE “The colposcopic examination.” *J Midwifery Womens Health*; 53(5): 447-52, 2008.
35. Tribe KL, Knight V, Pell C “Aprospective descriptive study of women attending a colposcopy clinic.” *Contemp Nurse*; 31(1): 80-5, 2008.

Capitolo 3

Capitolo 3 - L'Unità di Colposcopia

Patrizio Raggi. U.O.C. di Ostetricia e Ginecologia, Ospedale Belcolle, Viterbo

Gian Piero Fantin U.O.C. di Ostetricia e Ginecologia, Ospedale S. Maria dei battuti, Conegliano

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

- Organizzazione del servizio
- Dotazioni del servizio⁽¹⁻⁴⁾

È indispensabile una procedura scritta, che dia indicazioni per una corretta attività pratica.

Organizzazione del Servizio

Ogni Unità di Colposcopia dovrebbe essere gestita da un gruppo di ginecologi colposcopisti che adotti protocolli diagnostico-terapeutici basati su evidenze scientifiche e che abbia come obiettivo quello di raggiungere gli standard richiesti⁽⁵⁻⁷⁾

Il gruppo di lavoro deve essere diretto da un ginecologo colposcopista referente, formalmente individuato⁽¹⁻⁴⁾, che ha il compito di garantire:

- una corretta condotta clinica
- l'adesione ai protocolli
- una adeguata raccolta dati
- l'audit locale

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

Riunioni multidisciplinari periodiche con Patologi e Citologi sono raccomandate per discutere di aspetti operativi rilevanti⁽¹⁻²⁾.

Personale medico

Tutti i colposcopisti devono essere in possesso di una adeguata formazione⁽⁸⁾. Il numero dei medici addetti al Servizio deve essere congruo alle esigenze di ciascun programma e rispondere ad uno standard minimo di Colposcopie eseguite: gestire 50/100 nuovi casi/anno di pap-test anomalo⁽¹⁻³⁾.

Personale di supporto

Il servizio di colposcopia necessita di due infermiere-ostetriche dedicate, con i seguenti compiti:

- supporto alle pazienti nel percorso diagnostico-terapeutico
 - assistenza tecnica al lavoro del colposcopista
 - lavoro al personal computer con inserimento dati nella scheda colposcopia ed archiviazione informatica delle immagini colposcopiche
 - partecipazione alle attività di ricerca ed Audit⁽¹⁻²⁾
 - Il servizio, inoltre necessita di personale sanitario di segreteria⁽²⁾, con il compito di:
 - organizzare le sedute diagnostico-terapeutiche
 - gestire le non aderenti (procedure scritte)
 - comunicare con le pazienti e i medici di medicina generale (MMG)
 - produrre i dati per la valutazione dell'attività professionale ed economica
- Il referente del 2° livello supervisiona e coordina tutte le suddette attività.

Informazione e comunicazione

Parte integrante dell'esame colposcopico è il counselling.

È importante fornire informazioni complete sulle procedure diagnostiche e sui trattamenti anche mediante depliant allegati alle lettere di invito o distribuiti direttamente, e ricevere dalle pazienti un consenso informato scritto⁽¹⁻⁴⁾.

Il solo ginecologo colposcopista ha il compito della comunicazione alla donna delle indicazioni terapeutiche e delle raccomandazioni finali.

Un aspetto qualificante è il rispetto dei tempi per l'accesso alla colposcopia e al trattamento secondo il piano terapeutico concordato.

Raccolta dati

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

È auspicabile l'utilizzo di un software dedicato per la colposcopia ed il trattamento.

Tale strumento dovrebbe essere interfacciato con i sistemi informativi del primo livello e dell'anatomia patologica e collegato con l'anagrafe sanitaria⁽¹⁻²⁾.

Gestione dei visitatori

Ogni donna può essere accompagnata da una persona amica o parente.

La presenza di personale non strettamente necessario (studenti, specializzandi, professionisti visitatori) deve essere autorizzata dalla paziente.

Rapporti con altre Unità Operative

Deve esistere un collegamento clinico oltre che informatico con i servizi di citologia ed istologia per supportare il lavoro multidisciplinare.

È auspicabile instaurare relazioni con le U.O. mediche e con i servizi di isteroscopia ed



ecografia per eventuali consulenze.

Determinante è un rapporto diretto con l' U.O. coordinamento screening.

Dotazioni della unita' di colposcopia

- Ambienti
- Strumentazioni

Ambienti (adibiti stabilmente alla colposcopia)

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

Strumentazioni

L'unità di Colposcopia deve essere autorizzata all'esercizio secondo le vigenti norme di legge ed in possesso dei requisiti per l'accreditamento istituzionale e dotata di:

- Lettino ginecologico (meglio se elettrico)
- Colposcopio con telecamera e monitor
- Strumentario per la Colposcopia
- Sterilizzazione conforme alle normative vigenti
- Sistema informativo idoneo e software dedicato per raccolta dati
- Archiviazione informatizzata dell'immagini colposcopiche
- Almeno un metodo efficace di terapia
- Strumentario per la rianimazione
- Possibilità di accedere a strumenti per l'anestesia generale
- Procedure scritte per le urgenze ^(1,2,5-9)

Audit⁽¹⁻²⁾

Livello locale

Per garantire l'efficacia di un programma di Screening e correggere eventuali criticità, è fondamentale una completa e puntuale raccolta dei dati inerenti al secondo livello.

Essa dovrebbe consentire in qualsiasi momento la valutazione degli indicatori di qualità prestabiliti. All'interno di un servizio di colposcopia le prestazioni dovrebbero essere valutate a fronte di linee guida nazionali, ma ci possono essere criteri relativi ad aspetti locali specifici.

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

Livello regionale

Un Coordinamento tra i Programmi di Screening Regionali permette la verifica su una popolazione più ampia di quanto sia possibile a livello di una singola ASL.

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

Dovrebbero essere coinvolti anche i gruppi dei patologi e citopatologi.

Questo coordinamento consentirà di individuare eventuali elementi di criticità e di fornire, se necessario, con la collaborazione del centro di riferimento regionale, un supporto per il miglioramento della qualità.

Livello nazionale

Il Coordinatore del gruppo regionale potrà rappresentare i medici colposcopisti dei programmi di screening della regione di appartenenza a livello nazionale attraverso l'adesione (volontaria) al gruppo di lavoro GISCI secondo livello.

Si avrà quindi un gruppo di coordinamento nazionale con il compito di supportare il raggiungimento ed il mantenimento di un adeguato livello di qualità.

Ogni regione dovrebbe fornire i dati necessari per una valutazione della attività di approfondimento diagnostico e terapia su base nazionale. Il gruppo potrà fornire, se richiesto, consigli professionali.

L'assicurazione di qualità è essenzialmente un meccanismo di formazione e di supporto per elevare gli standard ed è in questa ottica che il gruppo nazionale opererà.

Tutti i centri di colposcopia dovrebbero cooperare con il coordinamento nazionale.

Sommario
Unità di colposcopia
<ul style="list-style-type: none">• Ginecologo referente formalmente individuato• Ginecologi colposcopisti adeguatamente formati• Personale non medico adeguato e specificamente formato• Protocolli clinici, organizzativi e procedure scritte• Adeguata registrazione• Raccolta dati informatizzata• Ambulatorio diagnostico e terapeutico con autorizzazione all'esercizio• Dotazione tecnica adeguata• Audit• Accreditemento istituzionale



Bibliografia:

1. "Standard Quality in Colposcopy." National Health Service Cervical Screening Program U.K. Publication n. 2, January 1996.
2. "Colposcopy and Programme management." Guidelines for the NHS Cervical Screening Programme" NHSCSP Publication n. 20 April 2004.
3. "GISCI. Gruppo di lavoro in terapia e approfondimenti diagnostici. Standard di qualità in colposcopia." Traduzione autorizzata di Standards & Quality in colposcopy. Firenze 2000.
4. "GISCI. Gruppo di lavoro in terapia e approfondimenti diagnostici. Gestione dell'attività colposcopica nel programma di screening." Traduzione autorizzata di Colposcopy and programme management. Guidelines for the NHS Cervical Screening Programme. NHSCSP publication n. 20. April 2004 www.GISCI.it.
5. Linee Guida elaborate dalla Commissione Oncologica Nazionale in applicazione del Piano Sanitario Nazionale per il triennio 1994-96, relativo all'azione programmata "Prevenzione e cura delle malattie oncologiche", concernenti l'ottimizzazione della prevenzione e dell'assistenza in oncologia. Supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana n°127 del 1 Giugno 1996
6. Accordo tra il Ministero della Sanità e le regioni e Province autonome sulle linee-guida concernenti la prevenzione, la diagnostica e l'assistenza in oncologia. Supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana n. 102 del 2/5/2001.
7. Ministero della Salute. Raccomandazioni per la pianificazione e l'esecuzione degli screening su popolazione 2006.
8. Arbyn M et al. "European Guidelines for quality assurance cervical cancer screening." Cap. 6: Management of abnormal cervical-cytology. 2^{ed} Bruxelles. European Community 2008.
9. Coleman D et al. "European Guidelines for Quality Assurance in cervical cancer screening." Europ. J. Cancer 1993; 29A (Suppl. 4): S1-S38.

Fausto Boselli, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia
Gian Piero Fantin, Ospedale Civile di Conegliano

Premessa

Se pensiamo all'esame colposcopico dobbiamo distinguere diversi aspetti: come si organizza l'ambulatorio di colposcopia; il motivo per cui si invia la paziente all'esecuzione dell'esame; quali sono gli standard che deve possedere il colposcopista e come deve questa figura essere continuamente formata; chi controlla la sua formazione e quali sono i mezzi per poterla controllare. In questo spazio tratteremo dell'esame colposcopico: ne definiremo le caratteristiche, per poter creare i presupposti di un efficiente controllo di qualità a cui il colposcopista dovrà far riferimento.

Il primo punto è la *sensibilità* dell'esame, e quindi la percentuale di falsi negativi ottenuti da quel colposcopista: dovremo specificare quale sia il limite entro il quale deve restare.

L'altro aspetto è la *specificità* e cioè la quota di falsi positivi.

Questa disamina, però, deve tener conto "*dei limiti intrinseci dell'esame*": il punto principale è la collocazione della giunzione squamo-colonnare (visibile, non visibile); lo stato della cervice (flogosi intensa, sanguinamenti, cervice mal visibile o non visibile).

Altri parametri per la qualità sono il numero di biopsie che per ogni esame viene effettuato e, di quelle biopsie, quante sono le inadeguate; ed inoltre, che tipo di biopsia si deve effettuare: con pinza a morso; con curette; escissionale e quindi impiegando l'ansa diatermica o altra tecnica escissionale (laser; lama fredda)? In questo ambito si dovrebbe anche contare il numero di effetti collaterali legati alla biopsia: esempio i sanguinamenti. Ma questi ultimi sono gli standard del colposcopista e non della colposcopia. Gli "*standard diagnostici*" che abbiamo elencato per un buon esame colposcopico non possono prescindere dal controllo della "tipologia di referto" e se questo viene correttamente redatto ad ogni esame, e se è in linea con la terminologia Internazionale ed anche Nazionale, là dove "linee guida nazionali" sono redatte.

Riportando, come faremo in questo testo, tutti gli indici dei parametri che abbiamo elencato, creeremo il mezzo per poter realizzare un adeguato controllo di qualità⁽¹⁾.

Esame colposcopico: standard diagnostici e controllo di qualità

Referto colposcopico

Impiego di referto in linea con la Classificazione Internazionale e con le linee guida nazionali redatte dalla società scientifica di riferimento: 100% dei casi^(2,3).

Descrizione della giunzione squamo-colonnare (GSC)

La GSC deve essere riportata nel 100% dei casi^(4,5)

Categorie di referto colposcopico

- Quadro normale (conclusivo/non conclusivo)
- Quadro anormale (conclusivo/non conclusivo; Grado I o Grado II)
- Sospetto carcinoma
- Quadro non definibile (spiegare il motivo)

Devono essere riportate nel 100% dei casi^(2,4-5)

Vasi Atipici

Descritti in almeno il 40% delle lesioni microinvasive e nel 80% di quelle invasive⁽⁶⁻⁷⁾.
Accettabile al massimo il 5% per lesioni benigne ed \leq CIN I.

Biopsie a guida colposcopica

Adeguate almeno nel 90% dei casi^(2,4-5)

Presenza di CIN all'esame istologico su biopsia

Almeno nel 85% dei casi di pazienti inviate per citologia HSIL^(2,4-5)

Sensibilità dell'esame colposcopico (con GSC visibile)

Valore Predittivo Positivo (VPP) per lesioni CIN II +: accettabile almeno al 65%^(2,4-5,8-10)

Specificità dell'esame colposcopico (con GSC visibile)

Accettabile il 50%^(2,4-5,8-10)

Conclusioni

I parametri per redarre un referto colposcopico si ottengono dall'osservazione, attraverso il colposcopio, della cervice uterina, dopo detersione con soluzione fisiologica; acido acetico al 3 o al 5%; soluzione di Lugol. La tipologia del referto scaturisce dal colore della mucosa; dal tipo di vascolarizzazione (normale; mosaico; puntato; atipica); dalla acetoreattività; dalla captazione al test con il lugol; dai bordi della lesione⁽¹¹⁾. Alcuni di questi parametri risentono fortemente

della soggettività dell'operatore e quindi per gli standard diagnostici dobbiamo far riferimento a quanto sopra riportato ed a quanto deve essere richiesto alla preparazione del colposcopista, che dovrà conoscere il giusto percorso per ottenere la diagnosi esatta, anche superando i limiti della colposcopia^(11,12).

Sommaro:	
Razionale	Standard di riferimento/opzione operativa
Referto secondo le indicazioni internazionali	Classificazione internazionale Scheda Società Italiana Colposcopia
La giunzione squamo colonnare deve essere descritta	100% dei casi
Le categorie diagnostiche sono: normale (conclusivo/non conclusivo) anormale (conclusivo/non conclusivo; G1, G2) sospetto carcinoma quadro non definibile (specificare)	100% dei casi
I vasi atipici devono essere descritti	40% lesioni microinvasive 80% lesioni invasive
Biopsia sotto controllo colposcopico	100% dei casi
Presenza della CIN su biopsie eseguite per HSIL	85% dei casi
Sensibilità colposcopia (GSC visibile)	VPP per CIN2+ almeno 65% dei casi
Specificità colposcopia (GSC visibile)	Accettabile 50% dei casi



Bibliografia

1. “Manuale di accreditamento di eccellenza per operatori in colposcopia e fisiopatologia del tratto genitale inferiore.” A cura della SICPCV. Testi redatti da M. Barbero, F. Boselli, A. Perino, in collaborazione con G. Montanari, E. Viora. Centro Scientifico Ed. Torino 2003
2. “GESTIONE DELLA PAZIENTE CON PAP TEST ANORMALE Linee Guida Edizione 2006”, a cura della Società italiana di Colposcopia e Patologia Cervico Vaginale (SICPCV); La Colposcopia in Italia ANNO XXI – N. 1 DICEMBRE 2006
3. Walker P, Dexeus S, De Palo G, et al “International Terminology of colposcopy: an updated report from IFCPC.” *Obstet Gynecol.* 101: 175, 2003
4. NHSCSP Publication n° 2 January 1996. “Standards and Quality in Colposcopy.” David Lusley Ed.
5. NHSCSP Publication n°20, April 2004. “Colposcopy and programme management.”
6. Hopman EH, Kenemans P, Helmerhorst TJ “Positive predictive rate of colposcopic examination of the cervix uteri: an overview of literature.” *Obstetrics and Gynecology Survey*, 1998, 53: 97–106.
7. Sillman F, Boyce J, Fruchter R “The significance of atypical vessels and neovascularization in cervical neoplasia.” *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1981, 139: 154–159.
8. Mitchell MF, Schottenfeld D, Tortolero-Luna G et al. “Colposcopy for the diagnosis of squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis.” *Obstet and Gynecol*; 91: 626-31, 1998
9. Dexeus S, Cararach M, Dexeus D. “The role of colposcopy in modern gynecology.” *Eur J Gynecol*, 23: 269, 2002.
10. J Cage et al, “Number of cervical biopsies and sensitivity of colposcopy” *Obstet Gynecol*, 2006 ;108: 264-272
11. Boselli F, “Colposcopia e fisiopatologia del tratto genitale inferiore” Testo Atlante Mediacom Editore Modena – 2003
12. Ferris DG, Litaker MS, for the ALTS Group: “Prediction of cervical histologic results using an abbreviated reid colposcopic index during ALTS” *Am J Obstet Gynecol* 194 (3), 2006

Renza Volante, OIRM Sant'Anna Torino

Angelo Baldoni, SS di Ginecologia Preventiva, Azienda Ospedaliera di Perugia

Introduzione

Il presente testo si basa su studi controllati, su indicazioni fornite da documenti a carattere di Linea-guida e standard di qualità diffusi da organizzazioni di sanità pubblica nazionali (Ministero sanità) e internazionali, e su dati di programmi di screening del servizio sanitario nazionale.

Scopo di questo capitolo è quello di approfondire alcuni aspetti dei documenti sopracitati e di fornire strumenti per il raggiungimento degli standard di qualità individuati per la gestione e trattamento delle donne con displasia della cervice uterina istologicamente accertata.

Standard di qualità del trattamento

1) Organizzazione Del Lavoro

- a) tutte le donne che necessitano di un trattamento debbono essere informate sulla necessità dello stesso e il loro consenso, scritto o verbale, deve essere registrato nel 100% dei casi⁽¹⁻⁴⁾
- b) ogni trattamento deve essere registrato nel 100% dei casi⁽¹⁻⁴⁾
- c) ogni donna deve essere trattata in centri appropriatamente attrezzati dal punto di vista degli strumenti impiegati e del personale addetto⁽¹⁻⁹⁾

Ogni programma deve attivare procedure, verificate e controllate, in forma di audit locale e regionale, per ottemperare a questi standard (a,b), alla valutazione della modulistica informativa e di registrazione, e alla legislazione sanitaria vigente.

Allo standard relativo all'adeguatezza delle strutture e del personale (c), ben indicato anche nelle direttive del Ministero della Salute^(5-6,9), è dedicato un capitolo del testo.

Il GISCI può fornire indicazioni relative a modulistica comune (informativa e di registrazione) ed a procedure intermedie utili a raggiungere gli standard.

2) Procedure di gestione e trattamento

Come evidenziato nelle direttive ministeriali: "Il programma di screening deve includere dettagliati protocolli per il trattamento delle lesioni preinvasive e del tumore invasivo della cervice"^(5-6,9)

L'approccio razionale alla terapia della neoplasia intraepiteliale deve considerare:

- la storia naturale delle lesioni di basso e alto grado
- la topografia tridimensionale delle lesioni (istomorfometria) per ottenere efficacia terapeutica con la massima conservazione della anatomia e della fisiologia d'organo, evitando, oltre alla mutilazione, i danni derivanti da cicatrici stenose allo scopo di:
 - preservare le funzioni sessuali e riproduttive
 - consentire l'accuratezza diagnostica delle indagini di follow up (raggiungimento dell'endocervice con le tecniche di prelievo e sfaldamento cellulare, individuazione della giunzione squamo-colonnare in colposcopia)

Gestione Osservazionale

Le lesioni di grado istologico 1, anche se estese e coinvolgenti cervice e vagina (VaIN 1), non richiedono necessariamente un trattamento.

Le lesioni con diagnosi istologica di CIN1, colposcopicamente evidenti nella loro interezza, possono essere seguite nel tempo, data la frequente regressione spontanea, evitando trattamenti chirurgici inutili, se pur minimamente invasivi^(1-4,7-8,10).

Tale decisione gestionale, raccomandata dalla maggior parte dei programmi di screening, si basa su studi che suggeriscono un tasso di regressione del 60-70% e una progressione verso il carcinoma invasivo inferiore all'1%^(8,10).

Il periodo di osservazione indicato è di due anni, con follow up citologico a 6-12-24 mesi e ritorno successivo ad intervalli di screening routinari qualora gli esiti siano negativi. In caso di persistenza di CIN1 a due anni sono considerati accettabili sia il trattamento che eventuale ulteriore follow up⁽¹⁰⁾.

Per le lesioni con diagnosi istologica di CIN 1 non interamente visibili (colposcopia insoddisfacente, lesione completamente endocanale, positività dei prelievi endocervicali) è consigliata una procedura escissionale a scopo diagnostico e possibilmente terapeutico^(2,4,8,10).

Per garantire l'appropriatezza della gestione osservazionale sono indicate l'esecuzione di biopsie multiple⁽⁸⁾, l'esecuzione di un prelievo endocanale che interessi specificatamente il canale cervicale non coinvolgente nel medesimo tempo esocervice, giunzione e endocervice⁽¹⁰⁾.

Il razionale per queste raccomandazioni deriva dal rischio di sottostima colposcopica di lesioni di alto grado. Il confronto tra esito istologico di CIN1 su biopsia mirata ed esito su pezzo esciso ha indicato un sottostima di CIN2-3 alla biopsia mirata del 23-55%^(8,11). Similmente, il programma della regione Piemonte (survey 2005-2006) riporta una sottostima di CIN2-3 alla biopsia mirata con esito CIN1 del 44.7% nel 2003 e del 40% nel 2004. Peraltro, è importante sottolineare che i casi di CIN1 sottoposti ad escissione sono selezionati, ai sensi del protocollo regionale, per persistenza da almeno due anni o per topografia endocervicale (in questo caso si tratta di un dato atteso, per la dichiarazione a priori di diagnosi inconcludente).

Metodica “See and Treat”

Le donne sottoposte a trattamento in prima istanza al II livello, quindi su base della sola indicazione citologica, debbono essere preventivamente informate sulla opportunità ed eventualità di eseguire direttamente un trattamento escissionale, e questo deve avere un esito istologico di CIN su pezzo escisso almeno nel 90% dei casi.

Il trattamento senza precedente conferma bioptica è fortemente sconsigliato per le diagnosi di LSIL, per evitare un eccesso di sovratrattamento: parimenti, come indicato dallo standard di qualità, per queste presentazioni non deve essere preso in considerazione per questa procedura il trattamento distruttivo ^(1-6,9). Il ricorso a questa procedura risulta estremamente limitato, quasi nullo, nei dati delle survey nazionali ^(12,13)

Trattamento Chirurgico

I requisiti ottimali del trattamento chirurgico devono essere:

- bassa morbilità
- massima conservazione funzionale d'organo/apparato
- minore incidenza possibile di recidive/persistenze
- rapporto costo/efficacia favorevole
- garanzia di attendibilità dei tests di follow up previsti, in particolare citologia e colposcopia, dal punto di vista della conservazione anatomica degli organi, dello sfaldamento cellulare, e dell'accesso post-trattamento all'endocervice

Tutti i documenti di linee guida e di standard di qualità internazionali consultati e le linee guida ministeriali nazionali concordano, in base a una vasta esperienza di programmi di screening di popolazione in corso dagli anni 50 ⁽¹⁵⁾ e in base a numerosissime esperienze pubblicate in letteratura, che al momento tra le tecniche chirurgiche conservative disponibili non ve ne è una più efficace delle altre nel trattamento della neoplasia intraepiteliale cervicale. In particolare giunge a questa conclusione la review Cochrane ⁽¹⁶⁾ di 28 studi randomizzati-controllati che confrontano le tecniche considerate accettabili per efficacia ed effetti collaterali documentati: conizzazione a lama fredda, escissione con radiofrequenze, laserconizzazione, laservaporizzazione, crioterapia, coagulatore di Semm, diatermocoagulazione profonda o radicale ^(1-4, 6-10,14).

3) Tecniche chirurgiche

a) terapia distruttiva

L'uso della terapia distruttiva deve seguire rigorosi criteri di selezione: le tecniche distruttive sono applicabili solamente quando l'intera zona di trasformazione è visualizzabile e pertanto soggetta all'indagine colposcopica ed alle biopsie mirate.

Ogni donna deve avere una diagnosi istologica definitiva prima di una terapia distruttiva, nel 100% dei casi.

Per questo motivo, onde evitare i problemi derivanti da sottostima alla biopsia mirata, in particolare di carcinoma invasivo, la lesione deve essere escervicale e completamente evidente: deve quindi essere esclusa la presenza di lesione endocervicale^(1-6, 8-10,14).

Inoltre il centro di II livello deve ottemperare agli indicatori di qualità: l'equipe di operatori addetti al II livello deve rispondere agli standard di qualità diagnostica quanto a numero di esami positivi per operatore, debbono esistere regolari procedure di controllo di qualità, supervisione, e metodiche di controllo della riproducibilità interoperatore.

I tassi di complicanze e di persistenza-recidiva delle terapie distruttive debbono essere registrati dal programma ed essere a disposizione per eventuale verifica-audit, analogamente agli interventi escissionali.

b) approccio chirurgico escissionale

Le tecniche escissionali del CIN sono applicabili in tutte le sedi topografiche. Pertanto, sono applicabili anche quando la diagnosi non è definitiva, come nei casi con lesione endocervicale o colposcopia insoddisfacente, nei casi di discrepanza diagnostica cito-istologica, o nel caso di lesioni ghiandolari. L'intervento è pertanto definibile come al contempo diagnostico e terapeutico. Per quanto riguarda le lesioni intraepiteliali molto estese, coinvolgenti pareti e fornici vaginali (VaIN) è necessario valutare la difficoltà terapeutica imposta dalla controindicazione a superare i 2-3 mm di profondità di asportazione, e dalla necessità di evitare danni cicatriziali. È criterio di qualità il raggiungimento di entrambi gli obiettivi, diagnostico e terapeutico, e pertanto che la lesione da definire sia completamente asportata con i margini in tessuto sano.

Le tecniche chirurgiche eleggibili dipendono dalla profondità e volume del tessuto da asportare, e sono preferibili, ove il quadro clinico lo consenta, le tecniche meno demolitive, con minor rischio di danno cicatriziale e non necessitanti di anestesia generale.

L'intervento escissionale è applicabile anche nella procedura "see and treat", su sola indicazione cito-colposcopica.

L'approccio escissionale è preferito perché l'esame istologico sul pezzo asportato, in particolare se con margini indenni, risolve il problema dell'eventuale sottostima di lesioni più severe alla biopsia mirata⁽⁶⁾.

c) Modulazione dei volumi di tessuto da asportare

Dato che la colposcopia è test obbligatorio a seguito di una diagnosi citologica sospetta e prima di un trattamento, le lesioni possono essere suddivise dal punto di vista della topografia di superficie (l'esame dei fornici e pareti vaginale fa parte della regolare indagine colposcopica), così come indicato nella classificazione IFCPC⁽¹⁷⁾ più recente in:

- lesioni eso-endocervicali interamente visualizzabili (grandi-modeste dimensioni)
- lesioni eso-endocervicali non interamente visualizzabili (grandi-modeste dimensioni)

- lesioni totalmente endocervicali, non interamente visualizzabili

Queste tre categorie necessitano di un approccio terapeutico specifico: anche se per ognuna di esse può essere utilizzato un approccio escissionale, è comunque necessario modulare l'intervento in accordo con l'estensione della lesione⁽⁶⁾.

Come raccomandato anche dalle linee-guida europee 2006⁽⁶⁾, per le lesioni esocervicali deve essere rimosso tessuto fino alla profondità di 7 mm, in quanto la CIN si diffonde entro le cripte ghiandolari sia dell' esocervice che dell' endocervice per una profondità media che varia dai tre ai sette mm⁽¹⁸⁻²¹⁾.

Pertanto, anche in caso di colposcopia soddisfacente e di lesione completamente evidenziabile, per rimuovere il tessuto sia con tecniche distruttive che escissionali è necessario utilizzare strumenti in grado di raggiungere la profondità di sette millimetri di distruzione/asportazione. Per questo solamente alcune procedure sono accettabili: tecniche differenti da quelle indicate debbono essere considerate superate o sperimentali.

Tra le terapie distruttive considerate efficaci^(1-4,8,10,14), quindi rispondenti al requisito sopracitato, in Italia scarsa è l'esperienza relativa al coagulatore di Semm, o alla diatermocoagulazione radicale o profonda, utilizzate in altri programmi di screening prima degli anni '80. Numerose pubblicazioni hanno evidenziato l'ottimo successo del coagulatore di Semm nell'ambito del programma di screening del Regno Unito⁽²²⁾ e la diatermocoagulazione profonda, tecnica chirurgica basata sull'utilizzo di un ago che raggiunge i 7 mm di profondità⁽²³⁾ (questa tecnica è completamente differente dalla diatermocoagulazione monopolare di superficie, che non è mai stata inserita in linee guida e protocolli oncologici tra le procedure idonee per la terapia della CIN).

La crioterapia, il metodo più utilizzato prima della diffusione della tecnologia laser⁽¹⁵⁾ viene indicata come accettabile con la tecnica del doppio congelamento nelle linee guida europee 2006. La laservaporizzazione risulta, tra le metodiche distruttive, la più utilizzata oggi. La tecnologia laser ha consentito un approccio distruttivo ottimale, per le caratteristiche fisiche dell'impatto tissutale del raggio laser ed il minimo danno termico legato alla velocità di applicazione in relazione alla potenza. La precisione di distruzione per vaste aree estese anche a fornic e pareti vaginali, con profondità modulabile, è peculiare per questa tecnica, utilizzata in microchirurgia, utilizzando cioè il colposcopio come microscopio operatore. Resta intesa per la laservaporizzazione a scopo distruttivo, utilizzabile anche in associazione a tecniche escissionali, la necessità di osservare scrupolosamente i criteri di eligibilità^(1-4,8,10,14).

In caso di colposcopia insoddisfacente e di coinvolgimento del canale cervicale è obbligatoria l'escissione ed è necessario raggiungere profondità di asportazione modulate. Anche se la lesione squamosa generalmente risale nel canale cervicale per contiguità, non si deve escludere in rari casi la multifocalità e soprattutto la possibilità di una lesione invasiva occulta a livello endocervicale^(8,10,18-19).

È indicatore di qualità specifico per la tecnica escissionale che il campione asportato sia



rimosso in un unico pezzo almeno nell'80% dei casi.

Non vi sono tuttavia indicatori della profondità minima soddisfacente da raggiungere in caso di lesione endocervicale e colposcopia insoddisfacente. Stabilito che l'approccio escissionale non deve essere condotto a priori come asportazione di ampie biopsie e frammenti multipli⁽⁶⁾, l'asportazione della lesione deve essere modulata a seconda delle caratteristiche topografiche senza rinunciare alla completa escissione della lesione ed al requisito ottimale di ottenere un campione orientabile con i margini liberi.

Le complicanze emorragiche, il danno termico tissutale, e la presenza del canale cervicale nel pezzo escisso sono condizioni che debbono essere tenute in considerazione nelle scelte tecniche e nel perfezionamento dell'esperienza chirurgica. Per questo motivo può diventare necessario ed accettabile, in caso di lesione endocervicale e necessità di asportazione tissutale profonda in senso prossimale, l'asportazione di due campioni successivi, contenenti ciascuno il canale cervicale secondo la tecnica di Monaghan⁽²⁰⁾.

È in ogni caso necessario tenere presente l'eventuale indicazione colposcopica e istologica di possibile presenza di carcinoma microinvasivo, in quanto in questo caso l'importante misurazione anatomopatologica dell'estensione della lesione, eseguita su due frammenti separati, è meno precisa. Tale misurazione è indispensabile per la stadiazione anatomopatologica della neoplasia invasiva e per l'approccio terapeutico che ne deriva.

Gli interventi debbono essere modulati anche sulle estensioni in superficie coinvolgenti la vagina ed associazioni escissionali-distruitive possono essere utili: la laserchirurgia in microscopia operativa sulla mucosa vaginale ha indubbie indicazioni, in quanto la profondità di distruzione non dovrebbe superare i due mm. di profondità onde evitare di raggiungere il derma e provocare reazione cicatriziale, con conseguente stenosi e dispareunia.

d) Casistica Operatoria

Non sono enunciati in documenti di linee-guida o standard di qualità indicatori o standard di sufficienza specifici per il volume della casistica operatoria annuale. Sono altresì individuati indicatori per la gestione minima di pazienti per operatore (comprendenti dunque fase diagnostica e terapia): per mantenere un adeguato livello di esperienza un colposcopista dovrebbe gestire almeno 100 nuovi casi positivi all'anno^(1,3).

I dati delle survey nazionali^(12,13) evidenziano come nella nostra realtà su 100 esami colposcopici solo 11 risulterebbero positivi per CIN2+. Questo dato consegue a un utilizzo allargato della colposcopia, non paragonabile pertanto al modello organizzativo inglese, che, nella pubblicazione del 2004⁽²⁾ indica la possibilità di ridurre lo standard di sufficienza a 50 casi annui.

Nel IV rapporto dell'Osservatorio Nazionale Screening⁽¹²⁾ i casi trattati per CIN2-3 risultano 1600 per 41 programmi, con una distribuzione media di circa 40 interventi per programma: nella settima survey nazionale relativa alle invitate nel 2006, pubblicata nel 2008⁽¹³⁾, i trattamenti risultano essere 1972 per 71 programmi, pari a una media di circa 20 trattamenti per programma:

questi volumi di attività potrebbero risultare ancora più bassi in quei programmi in cui operino più centri.

e) Morbilità

Vengono evidenziati come indicatori di bassa morbilità l'utilizzo di tecniche chirurgiche in anestesia locale e un basso tasso di complicanze postoperatorie immediate ed a distanza. Almeno l'80% dei trattamenti per CIN dovrebbero essere eseguiti in anestesia locale.

Le tecniche distruttive sono eseguibili in anestesia locale o senza alcuna anestesia (Laser CO₂). Tra le procedure escissionali sono da considerare di primo impiego, eseguibili in anestesia locale, le tecniche escissionali a Radiofrequenze (Ansa ed Ago) e la laser cilindro/conizzazione^(1-4,8,10).

I dati a disposizione indicano che nei programmi di screening nazionale l'80% degli interventi per CIN viene eseguito con tecniche compatibili con anestesia locale. Queste tecniche tuttavia potrebbero essere eseguite anche in anestesia generale: questo è peraltro fortemente sconsigliato, eccetto che in rari casi, la motivazione dei quali dovrebbe essere riportata dettagliatamente nelle procedure di registrazione e negli audit regionali o locali.

Complicanze

La complicanza emorragica primaria che necessita di tecniche emostatiche aggiuntive a quelle intrinseche al trattamento non deve superare il 5% dei casi. I ricoveri per complicanze non dovrebbero superare il 2% dei casi trattati.

Le complicanze a distanza di tecniche chirurgiche conservative consistono in stenosi o insufficienza cervicale. Sono segnalate complicanze a distanza sull'esito della gravidanza quali l'aumento di parti pre-termine e neonati a basso peso, in relazione alle tecniche escissionali con RFQ⁽⁸⁻²²⁾. A tal proposito una survey specifica del GISCI potrebbe essere informativa, particolarmente fattibile per le complicanze immediate: si potrebbero ottenere informazioni relative a circa 2000 trattamenti l'anno.

I dati relativi all'intervento devono essere registrati e forniti da ciascun programma e la valutazione di efficacia (tasso di recidive-persistenze) valutata in momenti di audit per tutti i programmi a livello locale/regionale, e per tutto il periodo di follow up previsto.

e) cilindroconizzazione a lama fredda

L'intervento, eseguito in anestesia generale o spinale, è il più radicale tra gli interventi conservativi: l'asportazione di tessuto a forma cilindrica, comprendente il canale cervicale, dovrebbe raggiungere l'OUI cervicale.

L'intervento ha indicazioni specifiche:

- incertezza diagnostica per recidive/persistenze endocervicali di CIN

- sospetto carcinoma microinvasivo
- carcinoma di cui non è possibile diagnosticare la profondità di invasione
- adenocarcinoma in situ
- impossibilità legata ad alterazioni anatomiche steno-cicatriziali di eseguire interventi in anestesia locale, più conservativi

f) isterectomia

L'isterectomia non costituisce tecnica di primo impiego per la terapia della CIN. Non deve essere impiegata in caso di CIN1. In particolare non è raccomandabile quando la diagnosi non è definita. Il ricorso all'isterectomia è accettabile in casi di recidiva/persistenza di CIN di alto grado, ove non siano eseguibili ulteriori escissioni locali, o lo stato anatomico non consenta alcun approccio escissionale. Utile in questo caso la consulenza collegiale multidisciplinare e la segnalazione della motivazione al programma di screening.

4) Esito esame istologico

La descrizione istologica dei campioni escissi deve riportare le dimensioni del campione: diametri di base e profondità di escissione e lo stato dei margini di resezione in rapporto alla lesione intraepiteliale o invasiva. In caso di invasione deve essere fornita la stadiazione anatomo-patologica. Ottimale l'indicazione della distanza dai margini di resezione e le dimensioni della lesione^(2,4,8). Questi aspetti sono specificamente approfonditi nel capitolo dedicato all'anatomia patologica. Per ottenere questi risultati è necessario produrre campioni per la lettura orientabili, con assenza o minimo danno termico possibile, possibilmente in un unico pezzo o con la tecnica del doppio cilindro indicati nella loro successione prossimale: nel caso di necessità di inviare più frammenti per lesioni molto ampie o frammentazione accidentale è necessario corredare i frammenti di descrizione per l'orientamento.

Stato dei margini

I casi nei quali la CIN si estende ai margini di escissione, in particolare l'endocervicale, si associano a una maggiore incidenza di recidiva^(1-2,8,10), ma questo non giustifica una ripetizione routinaria dell'escissione, se non qualora ci sia evidenza di anormalità ghiandolare, malattia invasiva, o età superiore ai 50 anni^(2,4,8,10)

Viene riportato nel documento di Consensus Guidelines ASCCP⁽¹⁰⁾ che il 40% delle escissioni con radiofrequenza risulterebbe avere i margini coinvolti⁽¹⁰⁾.

Da dati relativi allo screening Regione Piemonte, nelle survey 2004-2005-2006 la percentuale di casi con margini coinvolti dopo terapia escissionale con radiofrequenza, pari solamente al 20%, risulta nettamente migliore rispetto al tasso indicato dall'ASCCP. In questa percentuale nettamente più bassa, sono inoltre comprese casistiche con dichiarato coinvolgimento endocervicale, per cui la probabilità di insuccesso dovrebbero essere, al contrario, superiori: la

modulazione degli interventi e del volume di asportazione in relazione a sede ed estensione delle lesioni è un parametro che deve essere indicato e considerato nella valutazione di efficacia/ottimalità degli interventi.

Nei casi di presumibile incompleta asportazione delle lesioni, si consiglia una accurata informazione alle pazienti, relativamente alla possibilità di una ulteriore escissione immediata rispetto alla sola osservazione e eventuale nuova escissione differita. Questa scelta deve essere condotta con consenso informato come la scelta terapeutica.

È necessario che l'informazione sia corredata da dati di evidenza e che sia ben definita la modalità del follow-up delle pazienti con i margini coinvolti: nel documento sugli standard di qualità dello screening nel Regno Unito si sostiene l'utilità per questi casi di un follow up nei centri di II livello, con colposcopia-citologia associate⁽²⁾. Per le donne che preferiscono essere trattate immediatamente la ripetizione di una escissione locale può costituire una misura soddisfacente^(2,8,10).

Per le donne in età superiore ai 50 con CIN 3 interessante il margine endocervicale viene consigliata la ripetizione dell'escissione⁽⁸⁾.

5) Efficacia degli interventi e follow up

Tutte le donne sono da considerare a rischio dopo un trattamento e debbono avere garanzia di follow up (100% dei casi).

È individuato come indicatore di efficacia del trattamento la negatività citologica per SIL a sei mesi del trattamento (almeno 90% dei casi)^(1-2,6).

La durata e le modalità del follow up (citologia, test HPV, II livello con colposcopia e istologia correlati) per le donne trattate deve essere definita in ogni programma^(5,6).

Le procedure suggerite dai documenti di linee guida per gli screening esaminati includono differenti accettabili comportamenti.

Le Linee guida Europee 2006 indicano per le donne trattate per una lesione di grado pari o maggiore a CIN2 un follow up citologico a 6-12-24 mesi e successivo citologico annuale per almeno 5 anni prima di tornare allo screening routinario con un esame colposcopico in associazione al citologico al I controllo a sei mesi⁽⁸⁾.

L'aumento delle conoscenze in merito dei tassi di recidive e possibilità di insorgenza di neoplasia invasiva ha suggerito in alcuni studi recenti di prolungare il follow up fino a 10 anni^(2,8,25-26) ed un follow up annuale per 10 anni è indicato dal documento relativo alle linee-guida NHSCSP⁽²⁾.

Per le donne trattate per CIN 1 si indica un rientro agli intervalli di screening routinari dopo una citologia a 6-12-24 mesi^(2,8).

L'HPV Test risulta avere maggiore sensibilità (e non significativamente inferiore specificità) della citologia nel predire un insuccesso terapeutico, nell'inserire quindi o nel far permanere pertanto le pazienti in un programma di maggiore sorveglianza⁽²⁷⁻²⁸⁾.



Il documento “Consensus Guidelines” esito della Consensus Conference ASCCP 2007⁽²⁹⁾ inserisce l’HPV test tra le opzioni possibili nel follow up delle donne trattate, a sei e dodici mesi dal trattamento, con un ritorno allo screening routinario, qualora negativi, per almeno 20 anni.

Viene suggerito inoltre, nei casi di positività dell’HPV Test o dell’esame citologico per Ascus o più alto grado, un esame colposcopico con un prelievo endocervicale. Indica inoltre come inaccettabile una ripetizione dell’intervento o una isterectomia sulla sola base di un HPV test positivo.

Sommario:	
Razionale	Standard di riferimento/ opzione operativa
Il trattamento deve essere garantito	100% dei casi
Adeguati protocolli per il trattamento delle lesioni	100% dei centri di screening
Il trattamento deve essere il più conservativo possibile	Linee guida nazionali e internazionali
Trattamento distruttivo dopo verifica istologica	100% dei casi
Il “see and treat” è accettabile	lesione intraepiteliale 90% o più dei casi
Lesioni CIN1 non necessitano di trattamento immediato	
Le pazienti con CIN1 endocervicale richiedono un trattamento escissionale	100% dei casi
La terapia della CIN deve essere fatta in anestesia locale	≥ 80% dei casi
l’isterectomia non è un adeguato trattamento della CIN.	≤ 2% dei casi
l’inosservanza del protocollo deve essere motivata	Nota scritta
Il follow-up dopo trattamento deve essere garantito	100% dei casi
Durata del follow-up	Sufficiente fino a 5 anni
l’informazione e il consenso devono essere forniti e ottenuti per ogni scelta di gestione della CIN	100% dei casi. Note scritte

Bibliografia

1. "NHSCSP (1996 a) Standard Quality in Colposcopy." Luesley D., 2,1-27. Sheffield NHS Cancer Screening Programmes. NHSCSP Publications.
2. "NHSCSP (2004 a) Colposcopy and Programme management. Guidelines for the NHS Cervical Screening Programme." Luesley D. and Leeson S. NHSCSP Publication 20, 1-80: Sheffield, Manor House. NHS Cancer Screening Programmes.
3. "GISCI. Gruppo di lavoro in terapia e approfondimenti diagnostici. Standard di qualità in colposcopia." Traduzione autorizzata di Standards & Quality in colposcopy. Firenze 2000.
4. "GISCI. Gruppo di lavoro in terapia e approfondimenti diagnostici. Gestione dell'attività colposcopica nel programma di screening." Traduzione autorizzata di Colposcopy and programme management.Guidelines for the NHS Cervical Screening Programme. NHSCSP publication n. 20. April 2004 www.GISCI.It.
5. Linee Guida elaborate dalla Commissione Oncologica Nazionale in applicazione del Piano Sanitario Nazionale per il triennio 1994-96, relativo all'azione programmata "Prevenzione e cura delle malattie oncologiche", concernenti l'organizzazione della prevenzione e dell'assistenza in oncologia. Supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana n.127 del 1 Giugno 1996.
6. Accordo tra il Ministero della Sanità e le regioni e Province autonome sulle linee-guida concernenti la prevenzione, la diagnostica e l'assistenza in oncologia. Supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana n.102 del 2/5/2001.
7. Coleman D. Day N. Douglas G. Farmery E. Lynge E.Philip G. Segnan N. "European Guidelines for Quality Assurance in cervical cancer screening." Europe against cancer programme. Eur. J. Cancer 1993; 29A (Suppl. 4): S1-S38.
8. Arbyn M. et al. "EDS. European Guidelines for quality assurance cervical cancer screening." Cap.6: Management of abnormal cervical-cytology. 2^{ed}. Bruxelles. European Community.
9. Ministero della Salute. Direzione Generale della Prevenzione 2006. Screening Oncologici. Raccomandazioni per la pianificazione e l'esecuzione degli screening su popolazione per la prevenzione del cancro della mammella, cervice, colonretto.
10. Wright T.C.Jr, Cox J.T., Massad L.S., Carlson J., Twiggs L.B., Wilkinson E.J. "2001 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia." Am. J. Obstet. Gynecol. 2003;189: 295-304.
11. Stoler M.H. et al. "Interobserver reproducibility of cervical cytologic and Histologic Interpretations." JAMA 2005; 285:1500-1505.

12. Volante R., Ronco G. "I dati della Survey nazionale sulla qualità del II livello screening per il cervico-carcinoma." In Rosselli Del Turco M., Zappa M. eds. Osservatorio per la prevenzione dei tumori femminili: IV rapporto 2005.
13. Volante R., Ronco G., Giubilato P. "I dati della Survey nazionale sulla qualità del II livello screening per il cervico-carcinoma" In Rosselli del Turco M., Zappa M. Ed. Osservatorio per la prevenzione dei tumori femminili. VII rapporto 2008.
14. National Cancer Institute: Cervical Cancer Treatment. Available at <http://www.nci.nih.gov/cancer-topics/pdq/treatment/cervical/HealthProfessional>. 2009.
15. Walton R.J., Allen H.H., Anderson G.H. et al. "Summary of the 1982 Canadian Task Force Report." *Can. Med. Ass.J.* 1982; 127 :581-89.
16. Martin Hirsch P., Paraskevadis E, Kitchener H "Surgery for cervical intraepithelial neoplasia." *Cochrane database Syst. Rev.* 2000, CD001318.
17. Walker P, Dexeus S., De Palo G., Barrasso R., Campion M., Girardi F, Jakob C., Roy M. "al International terminology of colposcopy. An update report from International Federation for cervical pathology and colposcopy." *Obstet. Gynecol.* 2003; 101: 175-77.
18. Anderson M.C., Hartley R.B. "Cervical crypt involvement by intraepithelial neoplasia" *Obstet. Gynecol.* 1980; 55: 546-50.
19. Boonstra H. et al. "Minimum extension and appropriate topographic position of tissue destruction for treatment of cervical intraepithelial neoplasia." *Obstet. Gynecol.* 1990; 75: 227-231.
20. Sheperd J.H., Monaghan J.M. "Clinical Gynaecological Oncology." Blackwell Scientific Publication. Oxford 1994.
21. Singer A. Monaghan J.M. "Lower Genital Tract Precancer." Blackwell Scientific Publication Oxford. 1995.
22. Gordon H.K. Duncan I.D. "Effective destruction for cervical intraepithelial neoplasia (CIN III) using the Semm coagulator :14 years experience." *Br.J. Obstet. Gynaecol.* 1995; 98: 14
23. Chanen W. , Rome R.M. Electrocoagulation diathermy for cervical dysplasia and carcinoma in situ: a 15-year survey. *Obstet.Gynecol.*1983; 61: 673-79.
24. Soutter W.P, Sasieni P, Panoskaltis T, "Long term risk of invasive cervical cancer after treatment of squamous cervical intraepithelial neoplasia." *Int.J. Cancer* 2006; 118: 2048-2055.
25. Strander B. & coll. "Long term risk of invasive cancer after treatment for cervical Intraepithelial neoplasia grade 3 . population based cohort study." *BMJ* 2007; 335: 1053-54.
26. Kyrgiou M., Koliopoulos G., Martin-Hirsch P, Arbyn M Prendiville W., Paraskevaidis E. "Obstetrics outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical

lesions: systematic review and meta-analysis.” *Lancet* 2006; 367: 489-498.

27. Arbyn M., Paraskevaidis E., Martin-Hirsch P., Prendiville W., Dillner J. “Clinical utility of HPV DNA detection: triage of minor cervical lesions, follow up of women treated for high grade CIN. An update of pooled evidence.” *Gynecol. Oncol.* 2005; 99: 7-11.
28. Arbyn M., Sasieni P., Meijer C.J., Clavel C., Koliopoulos G., Dillner J. “Clinical application of HPV testing: A summary of meta- analyse.” *Vaccine*, 2006; 24: 78-79.
29. Wright T.C., Massad L.S., Dunton C.J. Spitzer M., Wilkinson E.J. “2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ.” *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2007; 197: 341-45.

Capitolo 6

Capitolo 6 - Gestione delle anomalie ghiandolari

Giovanni Maina, Renza Volante, OIRM Sant'Anna Torino

Introduzione

Lo screening citologico cervicale può predire la presenza di anomalie cervicali ghiandolari epiteliali, includendo il cervicoadenocarcinoma e la neoplasia intraepiteliale ghiandolare di alto grado⁽¹⁾. I dati della Survey Nazionale GISCI 2005 relativi alle donne invitate nel 2004 riporta per l'AIS una frequenza della lesione sul totale delle biopsie eseguite dello 0.5% con rapporto AIS/CIN III 1:20⁽²⁾.

La correlazione tra citologia anormale ghiandolare e istologia indica una percentuale variabile di patologia diagnosticata includendo CIN di alto grado, neoplasia di alto grado ghiandolare, adenocarcinoma cervicale, cancro endometriale⁽¹⁾.

La prevalenza o l'incidenza cumulativa a breve termine di patologia invasiva (cancro squamoso, cancro adenosquamoso e cancro endometriale) varia da <1% a 8% nel follow-up delle donne con anomalie ghiandolari citologiche, secondo le European Guidelines 2006⁽³⁾.

Percorso Diagnostico

a) Citologia

Ogni referto citologico di anomalia ghiandolare dovrebbe comprendere una descrizione in cui, qualora sia possibile, dovrebbe essere indicata la probabile origine delle cellule ghiandolari⁽¹⁾. Ogni campione citologico ghiandolare anormale dovrebbe essere revisionato e, qualora possibile, rivisto collegialmente da un gruppo di esperti.

b) HPV DNA test

Allo stato attuale l'utilizzo del Test HPV nella conduzione clinica delle donne con anomalie ghiandolari citologiche è raccomandato dall'American Society of Colposcopy and cervical pathology (ASCCP Consensus 2006)⁽⁴⁾.

c) Colposcopia

La colposcopia è essenziale in presenza di anomalie citologiche ghiandolari per escludere una neoplasia invasiva cervicale ed endometriale.

Sebbene la colposcopia e la punch biopsy abbiano una bassa sensibilità per la diagnosi di lesioni ghiandolari, pur tuttavia la colposcopia dimostra CIN concomitante nel 50% dei casi, fornisce una valutazione dell'anatomia della cervice e della vagina allo scopo della decisione più appropriata sulle metodiche terapeutiche⁽¹⁾.

Sebbene non ci siano specifici indicatori colposcopici di anormalità ghiandolari sono state evidenziati più frequentemente alcuni quadri colposcopici quali la fusione dei villi, le variazioni aceto-bianche in prossimità della giunzione squamo-colonnare, la vascolarizzazione atipica^(5,6)

d) Istologia

La neoplasia invasiva non può essere esclusa sulla base di una punch biopsy⁽¹⁾.

La punch biopsy ha una bassa sensibilità per la diagnosi di lesioni ghiandolari anormali⁽¹⁾.

La valutazione specifica endocervicale è raccomandata da ASCCP Consensus 2006⁽⁴⁾ e delle European Guidelines 2006⁽³⁾. La valutazione specifica endometriale è raccomandata per le donne di età superiore ai 35 anni, per le donne con perdite ematiche anormali e con cellule atipiche endometriali^(4,1,3).

Percorso terapeutico

Nel 1997 un editoriale su Lancet riportava: “...in supporto alla terapia conservativa abbiamo i risultati di una serie di circa 100 pazienti (Denehy T.R Muntz H.G. Cullimore J.E. Nicklin J.L.)⁽⁷⁾, seguite con uno stretto follow-up dopo una conizzazione a margini negativi senza evidenza di recidiva di malattia a 0-81.7 mesi dopo la conizzazione”. L'articolo concludeva evidenziando la possibilità di non raccomandare categoricamente l'isterectomia in particolare per le donne di età inferiore a 36 anni.

Approccio terapeutico conservativo

La neoplasia ghiandolare intraepiteliale cervicale spesso è ritrovata in giovani donne con desiderio di conservazione della fertilità⁽¹⁾.

Una terapia escissionale (usando come campione un cilindro piuttosto che un cono) a margini liberi è considerata appropriata in casi selezionati⁽¹⁾.

L'escissione a lama fredda è raccomandata come preferibile dall' Europ. Guidelines 2006⁽³⁾ per evitare la distruzione dei margini. P. Bryson⁽⁸⁾ nel 2004, riporta in uno studio retrospettivo su 60 casi trattati per adenocarcinoma in situ nel periodo 1990/2003, 31 casi trattati con RF, dei quali 10 sottoposti ad ulteriore e differente trattamento per incompletezza. I 21 casi trattati in prima istanza con escissione a RF a margini liberi e follow-up mediante citologia, colposcopia e curettage endocervicale con mediana di 42 mesi, sono liberi da malattia al 100%.

Ostor⁽⁹⁾ nel lavoro “Early invasive adenocarcinoma in situ of the uterine cervix” riporta che la conizzazione a lama fredda è accettabile come trattamento solo quando la biopsia conoide sia stata adeguatamente valutata con margini liberi, specialmente quando è richiesta la necessità di preservare la fertilità. Inoltre, secondo OSTOR⁽⁹⁾ le procedure di escissione con tecniche LOOP, oscurando la profondità di invasione e la valutazione dei margini, non sono accettabili né per la diagnosi, né per la terapia.

In caso di sospetta neoplasia ghiandolare cervicale intraepiteliale o adenocarcinoma

inizialmente invasivo deve essere bene individuata la profondità di incisione⁽¹⁾. Una escissione con estensione in altezza di 25 mm dal labbro esterno, in conformità con la cervicometria, dovrebbe essere un trattamento sufficiente nel 95% dei casi⁽¹⁾.

In giovani donne desiderose di prole, con giunzione squamo colonnare visibile colposcopicamente, può essere appropriata una biopsia escissionale a forma cilindrica includendo la intera zona di trasformazione e al minimo 1 cm di endocervice al di sopra della giunzione squamo colonnare, secondo le linee guida del NHSCSP 2004⁽¹⁾.

Il campione istologico ottenuto da terapia escissionale conservativa deve essere valutato nella sua interezza dal laboratorio di anatomia patologica⁽¹⁾.

La refertazione istologica deve indicare le dimensioni del campione escisso (misure della base e misura dell'altezza), l'estensione della lesione, lo stato dei margini. I margini dell'escissione devono essere liberi da malattia. Se i margini della prima escissione non sono liberi, è ragionevole offrire alla paziente una seconda opportunità di una ulteriore terapia escissionale conservativa al fine di escludere l'invasione e ottenere margini negativi⁽¹⁾.

Tutte le donne trattate in maniera conservativa devono avere un consenso informato che espliciti l'importanza del follow-up. Le donne sottoposte a terapia escissionale conservativa devono seguire un rigoroso follow-up⁽¹⁾. Le pazienti sottoposte a terapia conservativa e con margini negativi hanno un rischio di recidiva riportato in letteratura dell'8%⁽¹⁰⁾, 10%⁽¹¹⁾, 15 %⁽¹²⁾.

Una metanalisi delle casistiche riportate in letteratura per un totale di 224 casi sottoposti ad isterectomia post conizzazione a margini liberi riporta la possibilità di malattia residua nel 15% dei casi⁽¹¹⁾. Ostor⁽¹²⁾ Shin⁽¹³⁾ Andersen⁽¹⁴⁾ Omnes⁽¹⁵⁾ Schorge⁽¹⁶⁾ Akiba⁽¹⁷⁾ riportano complessivamente 202 casi di donne sottoposte a conizzazione con margini liberi con terapia definitiva per AIS sottoposte a un rigoroso follow-up con mediana minima di 30 mesi e massima di 16 anni.

Follow-up

Il follow-up dopo terapia conservativa deve prevedere la valutazione citologica con citobrush, la colposcopia⁽¹⁾ ed eventualmente il curettage endocervicale, pur sapendo che gli esami endocanalari compreso il curettage, dopo terapia conservativa a margini liberi non sono sufficienti per escludere con sicurezza la persistenza di lesione⁽¹⁸⁾. Recentemente è stato inserito tra gli accertamenti utilizzabili l'HPV-DNA test nel follow-up di queste pazienti⁽⁴⁾.

Il curettage negativo non è sufficiente nel follow-up dei casi con conizzazione a margini liberi per escludere con sicurezza la persistenza di lesione⁽¹⁸⁾. Il curettage risulterebbe avere una buona predittività positiva/negativa se eseguito immediatamente dopo la conizzazione⁽¹⁹⁾. Pertanto è raccomandato da ASCCP consensus 2006⁽⁴⁾.

È necessaria estrema prudenza nel decidere per terapia conservativa e sorveglianza a lungo termine DM Hwang 2004⁽²⁰⁾. Quando si decide per terapia conservativa è necessario ottenere un consenso informato basato su una nota informativa accurata con riferimento alla letteratura e con indicazione della casistica del centro.

L'isterectomia⁽¹⁾

L'isterectomia semplice può essere considerata nelle seguenti circostanze:

- se la fertilità non è richiesta
- se ci sono margini positivi dopo terapia escissionale ripetuta
- per coloro che non sono propense ad eseguire un trattamento conservativo
- fallimento nell'eseguire un follow-up a causa di stenosi cervicale
- in donne che abbiamo altre indicazione cliniche alla procedura
- quando la malattia invasiva è stata con sicurezza esclusa.

Sommario:	
Razionale	Standard di riferimento/opzione operativa
Ogni campione citologico con anomalie ghiandolari dovrebbe essere rivisto collegialmente	100% dei casi
La probabile origine delle cellule dovrebbe essere indicata	100% dei casi
La valutazione colposcopia è essenziale con punch biopsy e valutazione specifica endocervicale	100% dei casi
La valutazione specifica endometriale è raccomandata per le donne di età > 35 aa, per le donne con perdite ematiche anormali e con cellule atipiche endometriali	100% dei casi
Il trattamento conservativo è appropriato in casi selezionati per la conservazione della fertilità	Margini liberi
Tutte le pazienti sottoposte a terapia conservativa devono avere un consenso informato che espliciti l'importanza del follow-up	100% dei casi

Bibliografia

1. "NHSCSP-Colposcopy and Programme Management Guidelines for the NHS Cervical Screening Programme" D. Luesley, S. Lesson eds. NHS Publication April 2004, N°20
2. R.Volante, P. Giubilato, G. Ronco. "I dati della Survey Nazionale sulla qualità del 2° livello screening per il cervicocarcinoma-Donne invitate nel 2004." In Rosselli Del Turco M, Zappa M, edizione "Osservatorio Nazionale Screening-Quinto Rapporto" 70-78, 2006
3. J. Jordan, P. Martin-Hirsh, M. Arbyn, V. Schenck, J. J. Baldauf, D. Dasilva, A. Anttila, P. Nieminen, W. Prendville:"Management of abnormal cervical cytology" Europ. Guidelines, 2006, in press.
4. "ASCCP 2006 Consensus Guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ" T.C. wright., L.S. Massad, C.J. Dunton, M.S. Spitzer, E.J. Wwilkinson, D. Solomon American Journal of Obst. And Gynecol. 2007-October 340-45



5. M. Coppleson "Early invasive squamous and adenocarcinoma of the cervix (FIGO stage 1a): Clinical Features and Management" in Coppleson, M. (ed) *Gynaecological Oncology*, vol 1, 2nd Ed., p 631. 1992. Churchill Livingstone Edinburgh
6. V.C. Wright, G.M. Lickrish and R.M. Shier in "Basic and Advanced Colposcopy – A practical hand book for diagnosis", 2nd Ed., chapter 12, p. 12. Biomedical Communication, Houston 1995
7. C. Johnston "Cervical Adenocarcinoma in Situ: a persistent clinical dilemma" *Lancet* 350 pag. 1337-1338 November 8, 1997
8. P. Bryson, R. Stulberg, L. Shepherd, et al "Is electrosurgical loop excision with negative margins sufficient treatment for cervical ACS?" *Gynecol. Oncol.* 2004. May 93(2): 465-8
9. A.G. Ostor "Early invasive Adenocarcinoma of the uterine cervix" *Jnt. J. Gynecol. Pathol.* 2000 ; 19(1): 29-38
10. Soutter W.P, Haidopoulos D. Gornall R.J. et al "Is conservative Treatment for adenocarcinoma in situ of the cervix safe?" *BJO 2001; 108:1184-9*
11. J. Cullimore "Adenocarcinoma-in-Situ and related lesions in intraepithelial neoplasia of the lower genital tract" D. Luesley, J. Jordan, R.M. Richart. ed Churchill Livingstone pag. 252-260 London 1995.
12. A.G. Ostor, A. Duncan, M. Quinn "Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: experience with 100 cases" *Gynecol Oncol.* 2000 Nov. ; 79/2 207-10
13. C.H Shin, J.O Schorge, K.R Lee et al "Conservative management of adenocarcinoma in situ of the cervix" *Gynecol Oncol.* 2000 Oct. 79-(1): 6-10
14. E.S. Andersen, K. Nielsen "Adenocarcinoma in situ of the cervix : a prospective study of conization as definitive treatment" *Gynecol Oncol.* 2002. Sep.(3): 365-9
15. S. Omnes, P. Morice, S. Camatte et al "Modalities and limits of conservative treatment of adenocarcinoma in situ of the uterine cervix : analysis of nine cases and review of literature" *Gynecol. Obstet. Fertil* 2003 Nov; 313 (11): 912-9
16. J.O. Schorge, J.S. Lea, R. Ashfaq "Post-conization surveillance of cervical adenocarcinoma in situ-a prospective trial" *J. Reprod. Med.* 2003 Oct. ; 48(10): 75
17. Y. Akiba, K. Kubushiro, T. Fukuchi et al "Is laser conization adequate for therapeutic excision of adenocarcinoma in situ of the uterine cervix ?" *J. Obstet. Gynecol. Res.* 2005 Jun, 31(3): 252-6
18. T.R. Denehy, C.A. Gregori, J.L. Breen: "Endocervical curettage, cone margins and residual adenocarcinoma in situ of the cervix." *Obstet. Gynecol* 1997 ; 90(1):1-6
19. Lea JS, Schin CH, Sheets EE et al: "Endocervical curettage at conization to predict residual cervical adenocarcinoma in situ" *Gynecol. Oncol.* 2002, Oct; 87(1):129-32
20. D.M. Hwang, G.M Lickrish, W Chapman et al "Long-Term surveillance is required for all women treated for adenocarcinoma in situ." *J. Low. Genit. tract Dis* 2004. Apr 8 (2):125-31

Capitolo 7 - Carcinoma microinvasivo

Tiziano Maggino, UOC di Ginecologia e Ostetricia, Ospedale “Dell’Angelo” Venezia Mestre

Con il termine “carcinoma microinvasivo” usualmente si intende la neoplasia che per dimensioni e caratteristiche anatomo-patologiche possa considerarsi a rischio nullo/trascendibile di metastasi linfonodali e che pertanto possa essere trattata anche con terapia conservativa.

Per le neoplasie squamose della cervice uterina tale caratteristica è definita dello stadio IA1 secondo la definizione della Federazione Internazionale di Ginecologia ed Ostetricia (FIGO) e FEpT 1A1 (TNM). Secondo tale definizione lo stadio IA1 è una neoplasia.

1. sub-clinica
2. di infiltrazione stromale non superiore ai 3 mm
3. di estensione non superiore ai 7 mm

La presenza di inversione degli spazi vascolari, secondo tale definizione, non deve essere considerata come elemento di esclusione. Ne consegue che la definizione di stadio IA1 e anatomo-patologica e pertanto richiede per la sua valutazione un ampio pezzo anatomico quale si può ottenere con una conizzazione o con LLETZ. Il tempo della conizzazione pertanto è elemento diagnostico essenziale per:

- definire correttamente lo stadio (conizzazione diagnostica)
- definire se la conizzazione eseguita è anche terapeutica (conizzazione diagnostica/terapeutica)
- definire se vi è necessità di un intervento sempre conservativo ma più allargato (riconizzazione, amputazione cervicale)
- definire se è indicato un intervento più esteso (isterectomia radicale con linfadenectomia)

Nel caso che, per età della paziente, sia perseguibile un trattamento conservativo dell’utero ai fini di preservare la funzione riproduttiva, una conizzazione si può considerare non solo diagnostica per lo stadio IA1, ma anche terapeutica quando:

- i margini del cono siano liberi sia da neoplasie che da displasie
- l’entità del margine libero, in tessuto sano sia sufficientemente ampio (almeno 8 mm, per il margine laterale; almeno 10 mm all’apice del cono sono le dimensioni che hanno comportato l’assenza di recidive in una serie di 134 casi ⁽²⁻⁴⁾).

Qualora dall’esame del cono non emergessero queste caratteristiche ma la paziente sia candidata ugualmente ad intervento conservativo, si può considerare una successiva riconizzazione.

La conizzazione preliminare al trattamento dovrebbe essere considerata anche nelle pazienti con biopsia indicativa di CIN 3 e colposcopia non significativa o con biopsia dubbia

per infiltrazione nei casi nei quali si pianifichi l'intervento di isterectomia al fine di identificare lesioni francamente invasive occulte che richiedano una chirurgia radicale con linfoadonectomia pelvica.

È raccomandato che la decisione sul trattamento conservativo anche per il carcinoma squamoso cervicale allo stadio IA1 sia presa in maniera multidisciplinare dopo revisione critica dei preparati istologici. La valutazione del canale cervicale residuo dopo conizzazione diagnostica/terapeutica è essenziale per escludere eventuali multifocalità della lesione.

Per il trattamento del carcinoma della cervice uterina con istologia ghiandolare (adenocarcinomi) vanno considerate alcune caratteristiche distintive rispetto alla forma squamosa:

- è più frequente la multifocalità
- vi sono varianti istologiche di adenocarcinoma cervicali che sottendono storie naturali e comportamenti clinici diversi della neoplasia
- dal punto di vista anatomo-patologico, la definizione dell'entità dell'infiltrazione stromale per tale istotipo può presentare delle difficoltà maggiori rispetto alla forma squamosa
- la definizione di stadio IA1 è stata ritagliata sulla forma squamosa e pertanto potrebbe presentare delle limitazioni quando applicata all'adenocarcinoma

Un trattamento conservativo per l'adenocarcinoma cervicale allo stadio IA1 è comunque proponibile in giovani donne ma richiede un percorso decisionale diverso dalla forma squamosa e comunque condiviso tra ginecologo, oncologo ed anatomo-patologo⁽⁵⁻⁷⁾.

Sommaro:	
Razionale	Standard di riferimento/opzione operativa
Rischio nullo-trascurabile di metastasi linfonodali	FIGO IA1
L'escissione è elemento diagnostico essenziale	
La conizzazione può essere terapeutica	Margini liberi
La terapia conservativa deve essere decisa in modo multidisciplinare	Consulto multidisciplinare Revisione dei vetrini
Valutazione del canale residuo dopo escissione	Sampling endocervicale

Bibliografia

1. Benedet J.L. et al. "Staging classification and clinical practice guidelines of Gynecologic Cancer by FIGO Committee on Gynecologic Oncology and IGCS guidelines Committee." 2nd edition November 2003 pag 43 Elsevier Publ
2. Raspagliesi F. et al. "Prognostic factors in microinvasive cervical squamous cell cancer: long-term results" Int. J. Gynec. cancer 15; 88-93; 2005
3. Ostor A.G. et al. "Microinvasive squamous cell carcinoma of the cervix A. clinico-pathological study of 200 cases with long-term follow-up." Int. J. Gynec. cancer 4; 257-264; 1994
4. Raspagliese F. et al. "Requisiti minimi per il trattamento delle neoplasie ginecologiche." Editam pul 2007 pag 49-51
5. Kasamatsu T et al. "Early invasive adenocarcinoma of the cervix uteri: criteria for non radical surgical treatment" Gynec. Oncol. 85; 327-332; 2002.
6. Webb J.C. et al. "Population based study of microinvasive adenocarcinoma of the uterine cervix Obstet." Gynec. 97; 701-706; 2001.
7. Schorge J.O. "Stage IA1 cervical adenocarcinoma: definition and treatment." Obstet. Gyne. 93; 219-222; 1999

Capitolo 8

Capitolo 8

Esame istologico: la biopsia mirata ed il cono cervicale

Sebastiana Silvana Privitera, Bruno Ghiringhello, OIRM Sant'Anna Torino
Paolo Dalla Palma, Ospedale Civile di Trento

Introduzione

Nell'ambito della patologia cervico-vaginale la citologia rappresenta il principale strumento di screening ma non fornisce la diagnosi conclusiva mentre la diagnosi istologica rappresenta attualmente il “gold standard” nel controllo di qualità colposcopico, citologico e molecolare e in base ad essa viene programmato il trattamento e/o il follow up.

L'accuratezza della diagnosi istologica dipende dall'adeguatezza del campione in qualunque modo prelevato (biopsia, curettage, “conizzazione”, ecc...), dall'appropriatezza dei passaggi tecnici e dai dati con essa forniti.

Se una citologia positiva non trova conferma nell'istologia si può anche pensare ad una lesione estremamente piccola e quindi difficilmente aggredibile con la biopsia o non visibile per la localizzazione endocervicale alta. Per questi ed altri motivi è sempre auspicabile una stretta correlazione tra clinico, citologo e patologo.

Ancora oggi purtroppo la diagnosi istologica viene ritenuta facile e riproducibile mentre tale in realtà non è.

Per quanto riguarda i criteri morfologici di diagnosi istologica si fa riferimento alla classificazione CIN (Cervical Intraepithelial Neoplasia) che pur graduando la lesione mantiene il significato di un continuum morfologico della lesione preinvasiva.

Perché la diagnosi istologica sia corretta e clinicamente rilevante è necessario che il patologo applichi i criteri morfologici diagnostici ma deve anche sapere come trattare ed interpretare il materiale che sta esaminando.

Criteri Morfologici

Per le lesioni squamose preneoplastiche lo standard di riferimento per le lesioni preneoplastiche è la classificazione CIN (Cervical Intraepithelial Neoplasia).

CIN1: gli elementi neoplastici occupano il terzo inferiore dello spessore del rivestimento squamoso per lo più metaplastico e della zona di trasformazione.

A tale livello possono trovarsi alcune rare figure cariocinetiche e poiché la lesione spesso mostra effetti citopatici riferibili ad infezione da HPV, tale lesione è considerata a tutti gli effetti equivalente ad un condiloma piano. Tali modificazioni, note come “coilocitosi”, sono rappresentate da aloni perinucleari, da multinucleazioni, da irregolarità della membrana nucleare,

da ipercromasia .

CIN2: gli elementi neoplastici e le eventuali mitosi interessano i due/terzi dello spessore dell'epitelio.

CIN3: gli elementi neoplastici interessano l'intero spessore dell'epitelio (vecchio termine: carcinoma in situ).

Gli elementi mostrano rapporto nucleo/citoplasma elevato, con citoplasma relativamente scarso e denso e nuclei marcatamente ipercromatici con cromatina azzollata e bordi nucleari irregolari con incisure. Frequenti le figure mitotiche a vario livello.

Un problema incombente è rappresentato dalla CIN 2. Infatti mentre sono ben definiti i criteri morfologici per CIN1 e CIN3, categorie per le quali la riproducibilità diagnostica è elevata, la CIN2 viene interpretata per lo più come una categoria intermedia, lasciando in tal modo ampia soggettività interpretativa al patologo.

Attualmente esiste indicazione al trattamento solamente per le lesioni classificate come CIN2+. Recentemente si è discusso se la categoria CIN2 esista veramente o se non si tratti piuttosto, almeno in parte, di casi di CIN1 sovrastimati o al contrario di CIN3 sottostimati.

Per tale incertezza le recenti "European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening"^(1,3-4) ribadiscono di usare per l'istologia la classificazione CIN in tre gradi e non di semplificare il quadro in basso e alto grado similmente a quanto viene fatto per la citologia⁽²⁾.

Il problema è rilevante perché se è vero che tutte le CIN possono regredire spontaneamente, questo si verifica maggiormente per la CIN1 ed, in numero minore di casi, nella CIN3.

Mantenendo la categoria CIN2, specialmente nelle donne giovani nelle quali la regressione spontanea della lesione è maggiore, si potrebbe configurare in alcuni casi un "sovratrattamento". Per tutte le ragioni suddette la CIN2 non può e non deve rappresentare un vasto contenitore dove classificare la maggior parte delle lesioni, ma al contrario tale diagnosi va monitorata e possibilmente ridotta a pochi casi in cui l'aspetto morfologico (eventualmente supportato dai dati immunostochimici di MIB-1 e di P16) non sia dirimente.

Molto meno definita è la classificazione delle forme precancerose di origine ghiandolare, la CGIN (Cervical Glandular Intraepithelial Neoplasia).

Maggior accordo vi è solo sulla forma di alto grado di CGIN che viene di fatto ritenuta equivalente ad un adenocarcinoma in situ.

Per quel che riguarda le varianti infiltranti particolare importanza ha la distinzione tra forma microinfiltrante e quella francamente invasiva e ciò soprattutto per le lesioni squamose, per le quali i criteri morfologici sono ormai codificati, mentre sono ancora incerti i criteri della microinvasione per le forme ghiandolari.

Il termine microinfiltrante deve essere sempre accompagnato dalla misurazione laterale ed in profondità dell'intera lesione asportata.

La diagnosi in stadi 1a1 (fino a 3.0 mm in profondità e 7.0 mm in ampiezza) e 1a2 (tra 3.0 mm e 5.0 mm in profondità e 7.0 mm in ampiezza) viene posta in base alla classificazione FIGO e

TNM. Tale stadiazione viene anche usata per le forme macroinfiltranti.

Materiale diagnostico

Le linee guida per l'istologia derivano dall'esperienza e dalla collaborazione tra clinico e patologo e non sono dissimili dai dettami delle linee guida già stilate in altri paesi ⁽³⁾.

Il patologo deve conoscere il tipo di materiale che sta esaminando. Il materiale prelevato può essere diagnostico e/o terapeutico.

Biopsia diagnostica

Le finalità della biopsia sono l'inquadramento diagnostico e la mappatura della lesione.

La biopsia singola o multipla (definita biopsia mirata in relazione alla colposcopia che la "mira" su quadri anormali (G1, G2) è rappresentata da uno o più frammenti di tessuto delle dimensioni di pochi mm che vengono prelevati mediante pinze da biopsia e generalmente fissati in formalina al 4%.

Per prelievi multipli ogni prelievo viene identificato, descritto e processato separatamente.

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

Della biopsia vanno riportati il numero e le dimensioni, mentre l'aspetto macroscopico dei prelievi è irrilevante. Se i prelievi sono estremamente piccoli può essere utile la marcatura con eosina che rimane indelebile durante la processazione e facilita l'allestimento delle sezioni istologiche.

Indispensabile l'allestimento di sezioni multiple a diversi livelli di profondità. Il referto istologico, in presenza di materiale bioptico rappresentativo, dovrebbe riportare i dati sottoriportati:

- il tipo di tessuto
- la tipologia di lesione non neoplastica/displastica
- la presenza di lesione displastica, specificando se pavimentosa e/o ghiandolare
- il grado della lesione (sempre la diagnosi peggiore!)
- la presenza di neoplasia invasiva, specificando se pavimentosa e/o ghiandolare, e specificando il grado di differenziazione
- la profondità d'invasione (è possibile specificare se si tratta di una franca invasione!)
- la presenza di embolizzazione vasculo-linfatica
- l'attività mitotica
- la reazione stromale

Quando la frammentazione o gli artefatti termici o traumatici sono di entità tale da limitare il giudizio diagnostico vanno riportati nel referto istologico.

Nella stesura del referto il patologo deve sempre correlare il quadro istologico con quello

clinico-colposcopico e citologico e deve sempre riportare anche quelle lesioni non neoplastiche/displastiche che giustifichino una alterazione citologica (metaplasia, paracheratosi, flogosi).

Nel referto istologico si deve anche evincere se la lesione non è diagnosticabile per gli artefatti tissutali o se è assente anche in presenza di prelievi tecnicamente ineccepibili.

La diagnosi istologica va formulata secondo le classificazioni CIN e WHO. In rari casi, allorquando il materiale non consenta ulteriori precisazioni può essere accettata la diagnosi di CIN NAS (non altrimenti specificato) mentre sono da evitare diagnosi intermedie (ad esempio CIN1-2).

Biopsia escissionale

La biopsia escissionale consente di asportare, in prelievo unico o in più frammenti, tutto il tessuto patologico visibile alla colposcopia, quindi oltre ad uno scopo diagnostico ha anche una valenza curativa.

Si tratta di frammenti di cervice comprendenti la parte esocervicale e quella endocervicale a forma di cono/cilindro con apice endocervicale. Il prelievo può essere effettuato con varie tecniche (lama fredda, laser, ansa (LLETZ)).

Del campione vengono forniti le dimensioni (diametri della base e altezza misurata dall'orifizio uterino esterno al margine di resezione apicale) e la descrizione di qualunque alterazione visibile macroscopicamente.

I prelievi multipli vengono identificati e descritti separatamente e orientati per ottenere le migliori condizioni per la mappatura e l'estensione della lesione nonché per la valutazione dei margini di resezione. Può essere utile l'inchiostatura del margine profondo.

Sono descritte in letteratura diverse tecniche di campionamento, ma il campionamento seriato latero-laterale sarebbe da preferire al campionamento radiale dopo apertura del prelievo.

È implicito che il materiale va processato tutto.

Utile l'allestimento di sezioni istologiche multiple per ogni sezione di cono, al fine di identificare focolai di microinvasione stromale, richiedendo eventualmente l'allestimento di sezioni seriate multiple nei casi sospetti.

Secondo le linee guida inglesi è sufficiente una sola sezione di ciascun blocco di materiale incluso, con indicazione all'allestimento di sezioni seriate in assenza di lesioni dimostrabili o quando siano presenti segni di aumentato rischio di invasione (massivo interessamento di ghiandole profonde, presenza di necrosi luminale, fenomeni di cheratinizzazione intraepiteliale).

Vanno evitati nella refertazione giudizi di inadeguatezza del materiale per la presenza degli artefatti termici, se non quando essi sono talmente imponenti da distorcere o distruggere completamente la componente epiteliale.

il referto istologico deve comprendere:

- la tipologia di lesione non neoplastica/displastica
- la presenza di lesione displastica, specificando se pavimentosa e/o ghiandolare

- il grado della lesione
- la sede e l'estensione della lesione
- l'interessamento delle cripte ghiandolari
- la eventuale plurifocalità
- la presenza di neoplasia invasiva, specificando se pavimentosa e/o ghiandolare, e specificando il grado di differenziazione
- sottolineare il dubbio di invasione in presenza di lesioni ghiandolari
- la profondità d'invasione
- la presenza di embolizzazione vasculo-linfatica
- l'attività mitotica
- la reazione stromale
- lo stato dei margini di resezione fornendo la distanza degli stessi dalla lesione
- la stadiazione oncologica nei casi di neoplasia invasiva (TNM)

Curettaggio endocervicale

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

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

In associazione con la biopsia permette di avere un quadro più ampio della localizzazione della lesione, tuttavia per la tipologia del prelievo il materiale talvolta può non essere diagnostico o esitare in un falso negativo. La descrizione macroscopica deve comprendere l'aspetto e la consistenza del materiale.

Utile sottoporre il materiale a centrifugazione in modo da raccogliere al fondo della provetta tutto il materiale prelevato. Come per la biopsia è indispensabile l'allestimento di sezioni multiple a diversi livelli di profondità.

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

- la presenza di epitelio pavimentoso, di epitelio ghiandolare endocervicale e/o endometriale
- il tipo di materiale che rappresenta il fondo, compresa la componente flogistica,
- la lesione displastica/neoplastica, pavimentosa e/o ghiandolare
- l'eventuale invasione
- vanno evitati giudizi di inadeguatezza se non quando il materiale è talmente scarso e privo di elementi epiteliali da non consentire neanche una diagnosi microscopica
- sul curettaggio, ancor più ragionevolmente che sui prelievi biotici, è permessa una diagnosi di lesione displastica non graduabile, proprio per la tipologia di prelievo

Immunoistochimica e biologia molecolare

Considerate tecniche ancillari alla morfologia di base, l'immunoistochimica (fattori di proliferazione e proteina p16, nuovi recenti markers indicativi di integrazione del DNA virale in quello patrimoniale cellulare) e la biologia molecolare (ricerca del DNA virale) non debbono prescindere da questa.

Pertanto la diagnosi istologica rimane essenzialmente di tipo morfologico e si avvale delle suddette tecniche nei casi dubbi, allo scopo di evitare diagnosi inconcludenti dal punto di vista clinico e ricordando, soprattutto per la ricerca virale, che la presenza di genoma virale non è sempre sinonimo di malattia. Al contrario possono essere di una certa validità diagnostica i marcatori di componenti della membrana basale laddove esista il sospetto di invasione stromale. Tuttavia non sempre il dato immunoistochimico è dirimente data la presenza costante di infiltrato infiammatorio nei focolai di invasione che può rendere non leggibile la reazione stessa.

Controllo di qualità

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

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

Partendo dalla corresponsabilità di diverse figure professionali nell'iter diagnostico i controlli debbono essere effettuati a livello di prelevatore, di citolettore, di patologo.

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

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

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

La citologia cervico-vaginale è un consolidato strumento di screening per le lesioni della cervice uterina, ma la conferma diagnostica spetta all'istologia. La diagnosi istologica è subordinata alla qualità tecnica e alla adeguatezza del prelievo e nella formulazione fa riferimento alla classificazione WHO. Sorvolando sulle caratteristiche morfologiche delle CIN un commento va fatto a proposito della CIN 2 in quanto questa lesione può rappresentare una zona grigia dove far rientrare le lesioni di dubbia interpretazione con conseguente inadeguatezza del trattamento. In questo gruppo può essere di ausilio l'impiego delle c.d. tecniche ancillari all'istologia e cioè immunohistochimica, ricerca del genoma virale, ecc.

Con qualunque tecnica il materiale per l'esame istologico sia prelevato il trattamento deve seguire le Linee Guida esistenti e la diagnosi deve contenere le informazioni indispensabili per la definizione della lesione stessa e cioè grado, eventuale invasione, sede, estensione, stato dei margini di resezione e via dicendo, cercando di limitare veramente al minimo i giudizi di inadeguatezza. A completamento del percorso diagnostico è utile mettere in atto un controllo di qualità di tutte le fasi tecniche nonché della diagnosi mediante incontri periodici interdisciplinari documentati.

Bibliografia

1. R. Horvat, A. Herbert, J. Jordan, J. Bulten, H.G Wiener. *“Techniques and quality assurance guidelines for histopathology.”* In Arbyn M et al. Eds. European European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening, 2nd edition. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 2008.
2. A. Herbert, M. Arbyn, C. Bergeron: *“Why Cin3 and Cin2 should be distinguished on histological reports”*, in «Cytopathology», (manca numero fascicolo), 2008, pp. 63-64.
3. Linee guida europee e inglesi (NHS Cancer Screening Programmes: COLPOSCOPY AND PROGRAMME MANAGEMENT: Guidelines for the NHS Cervical Screening Programme. NHSCSP Publication No 20, Sheffield 2004)
4. Linee guida dello IARC (International Agency for Research on Cancer). Cervix Cancer Screening. IARC Handbooks of Cancer Prevention, Vol 10 IARC Press, Lyon, 2005.

Paolo Cattani, Centro di Ginecologia Oncologica Preventiva, ULSS 20 Verona
Daria Minucci, UOC di Ostetricia e Ginecologia, Azienda Ospedaliera di Padova

La paziente gravida

L'aumento assoluto della patologia pre-neoplastica della cervice e l'aumento dell'età media della gravidanza comporta un riscontro sempre più frequente di lesioni intraepiteliali in donne gravide. Se a questo si aggiunge il fatto che l'attendibilità diagnostica della citologia e dell'istologia non varia in gravidanza, risulta evidente la necessità che lo screening coinvolga anche la paziente gravida e che la successiva gestione del pap-test anormale sia sostanzialmente sovrapponibile a quella delle pazienti non gravide.

Il Pap test è tra gli esami previsti nel primo trimestre di gravidanza, qualora la donna non lo abbia eseguito negli ultimi due anni⁽¹⁾.

Il riscontro di un Pap test positivo in gravidanza raccomanda l'invio a colposcopia secondo i protocolli usuali⁽²⁻⁷⁾.

Solo nella gestione di pazienti con Pap test positivo per ASC US l'opzione HPV test può essere ritenuta più vantaggiosa riservando l'invio a colposcopia solo ai casi HPV positivi⁽¹⁾.

La colposcopia può essere eseguita con sicurezza in gravidanza: tuttavia è preferibile che l'esame sia condotto da un clinico esperto in grado di valutare adeguatamente le modificazioni colposcopiche indotte dalla gravidanza stessa. In caso di esame insoddisfacente per giunzione squamo-colonnare non visibile è consigliata la ripetizione dopo 6-12 settimane vista la possibilità che l'esame diventi soddisfacente a seguito delle modificazioni plastiche della cervice gravida⁽⁸⁻⁹⁾.

L'esecuzione in gravidanza, soprattutto nel I trimestre, della biopsia cervicale non comporta un incremento di difficoltà e di rischio nonostante l'aumentata vascolarizzazione della portio. Non viene invece ritenuto accettabile il curettage endocervicale con conseguente difficile gestione delle AGC⁽¹⁰⁻¹²⁾.

Il riscontro istologico di una CIN di alto grado in una paziente gravida impone la scelta del comportamento clinico da seguire. La gravidanza non rappresenta un rischio di progressione della lesione intraepiteliale anzi, anche se è probabile la persistenza, è possibile anche la scomparsa della CIN dopo il parto^(3-4, 13-17).

Per questi motivi, per il rischio di sanguinamenti e di aborto e per l'alta incidenza di margini interessati e di lesioni residue negli interventi eseguiti in gravidanza, è consigliabile che i trattamenti escissionali delle lesioni cervicali preneoplastiche siano posticipati a 6/12 settimane



dopo il parto, una volta verificata la persistenza della lesione^(4,12-13, 18-19).

Durante questo lasso di tempo la paziente sarà sottoposta ogni 3 mesi a controlli citologici e colposcopici, mentre la biopsia sarà ripetuta solo in caso di importanti modificazioni citologiche e/o colposcopiche.

I trattamenti escissionali in gravidanza è opportuno siano riservati solo a quei casi in cui si sospetti la presenza di un carcinoma invasivo pre-clinico per differenziare gli stadi 1A1 che possono trovare nella sola escissione la terapia definitiva^(12, 20-21).

La tecnica del trattamento escissionale sarà determinata dagli stessi fattori che ne influenzano la scelta al di fuori della gravidanza: caratteristiche della lesione, anatomia della cervice, esperienza dell'operatore^(1, 11, 22).

Tutti questi iter decisionali necessitano di un chiaro percorso di consenso informato.

La paziente HIV positiva

L'infezione da HIV, come le altre cause di immunodepressione/soppressione, influenza in modo significativo sia il rischio di contrarre un'infezione da HPV genitale, sia la sua successiva evoluzione. Le donne HIV positive presentano infatti un'alta prevalenza di infezioni da HPV (> 60%) con un aumento di ceppi oncogeni e di infezioni multiple; la regressione spontanea si presenta difficile mentre la progressione è più frequente e rapida^(1, 23-25).

L'entità della disfunzione immunitaria prodotta dall'HIV può essere assunta come indicazione prognostica ed è correlata a parametri tra i quali la conta dei linfociti T-CD4 è attualmente ritenuto essere il più affidabile. La valutazione di questi parametri pertanto ci consentirà di definire il grado di immunocompetenza della paziente con eventuale modulazione della frequenza dei controlli citologici di screening che comunque dovrebbero essere almeno annuali⁽²⁶⁻²⁸⁾.

Il riscontro di un pap-test anormale in una paziente HIV positiva impone in ogni caso l'invio della stessa ad un controllo colposcopico (anche in caso di ASCUS, visto il basso VPP dell'HPV test in donne che pur negative per citologia sono frequentemente HPV positive). La colposcopia offre inoltre la possibilità di esaminare non solo la portio ma anche gli altri segmenti del basso tratto genitale che spesso sono estesamente interessati dalle lesioni virali^(1, 3,9, 29-30).

Il management delle pazienti HIV positive con pap-test anormale, pur non discostandosi da quello suggerito per le pazienti immunocompetenti, deve tener conto dell'alta percentuale di progressione, di persistenza e di recidive; sarà opportuno pertanto un management più attivo e modulato sulla situazione immunitaria e clinica della paziente con:

- maggior ricorso alla biopsia per la necessità di mappare accuratamente lesioni spesso complesse
- più frequente trattamento delle lesioni di basso grado soprattutto se estese o in pazienti immunocompromesse
- ricorso al see and treat in caso di pazienti non affidabili per il follow-up

- necessità di trattamenti escissionali ed ablativi più volte ripetuti fino all'isterectomia in caso di impossibilità ad eseguire ulteriori trattamenti conservativi

Nonostante gli scarsi successi ottenuti, nelle donne HIV positive il trattamento delle lesioni cervicali preneoplastiche, soprattutto se di alto grado, va sempre ritenuto necessario (eccetto che negli stadi terminali della malattia); l'aumentata aspettativa di vita dovuta all'HAART espone infatti sempre più queste pazienti al rischio di sviluppare una forma invasiva di cervicocarcinoma

(1, 11, 18, 24, 31-32)

Sommario

La paziente gravida

- Attualità e necessità dello screening in gravidanza
- Iter diagnostico sovrapponibile per modalità ed attendibilità a quello della donna non gravida
- Iter terapeutico orientato ad un spiccato atteggiamento attendistico

La paziente HIV positiva

- importanza della risposta immunitaria dell'ospite nell'evoluzione dell'infezione da HPV
- Comportamenti diagnostici terapeutici da modularsi in funzione dell'immunocompetenza dell'ospite
- Comportamenti diagnostici terapeutici improntati comunque ad una maggiore aggressività



Bibliografia

1. “Gestione della paziente con Pap test anormale” Linee guida SICPCV. La Colposcopia in Italia 2006; XXI N1: 5-26.
2. Wright Jr. TC et al. “2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests.” Am J Obstet Gynecol 2007; 47: 346-55
3. Dunn TS et al. “Management of the minimally abnormal Pap smear in pregnancy.” J Low Genit Tract Dis 2001; 5: 133-37
4. Coppola A. et al. “The clinical course of cervical carcinoma in situ diagnosed during pregnancy.” Gynecol Oncol, 1997 ; 67: 162-165.
5. Woodrow N. et al. “Abnormal citology in pregnancy.” Austral New Zeal J Obstet Gynecol 1998; 38: 161-165
6. Jain AG et al. “Management of low-grade squamous intraepithelial lesions during pregnancy.” Am J Obstet Gynecol 1997; 177: 298-302
7. Nguyen C. et al. “Management of stage1 cervical cancer in pregnancy.” Obstet Gynecol Survey 2000; 55: 633-643
8. Kyrgiou M. et al. “Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions.” Lancet 2006; 367: 489-98
9. “Screening to Prevent Cervical Cancer: Guidelines for the Management of Asymptomatic Women with Screen Detected Abnormalities.” Australian National Health Medical Research Council, 2005.
10. Economos K et al. “Abnormal cervical cytology in pregnancy: a 17year experience.” Obstet Gynecol 1993; 81: 915-8.
11. “Colposcopy and Programme Management: Guidelines for the NHS Cervical Screening Programme.” NHSCSP Publication N 20, 2004.
12. Connor JP. “Noninvasive cervical cancer complicate pregnancy.” Obstet Gynecol Clin North Am 1998; 25:331-42.
13. Palle C. et al. “Cervical intraepithelial neoplasia in pregnancy.” Acta Obstet Gynecol 2000; 79: 306-310.
14. Yost NP. et al. “Postpartum regression rates of antepartum cervical intraepithelial neoplasia II and III.” Obstet Gynecol 1999; 93: 359-362
15. Siddiqui G. et al. “Cervical dysplasia in pregnancy: progression versus regression postpartum.” Int J Fertil Women Med, 2001; 46: 278-280.
16. Strinic T. et al. “The effect of the delivery on regression of abnormal cervical cytologic findings.”

Coll Antropol 2002; 26: 577-82

17. Siristatidis CH. et al. "The role of the delivery in the alteration of intrapartum pathological cervical cytologic findings during the postpartum period." *Eur J Gynecol Oncol* 2002; 23: 358-60.
18. Wright Jr. TC et al. "2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ." *Am J Obstet Gynecol* 2007; 47: 340-345.
19. Lapolla IP. et al. "Colposcopic management of abnormal cervical cytology in pregnancy." *Reprod Med* 1998; 33: 301-306.
20. Nevin J. et al. "Cervical carcinoma associated with pregnancy." *Obstet Gynecol Survey*. 1995; 50: 228-239.
21. Vlahos G. et al. "Conservative management of CIN 2-3 in pregnant women." *Ginecol Obstet Invest* 2002; 54: 78-81.
22. Robinson WR. et al. "Management of cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy with loop excision." *Gynecol Oncol* 1997; 64: 153-155.
23. Smith JR. et al. "Is HIV infection associated with an increase in the prevalence of cervical neoplasia?" *British J Gynecol* 1993; 100: 149-153.
24. Ellerbrock TV. et al. "Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions in HIV infected women." *J Am Med Ass* 2000; 283: 1031- 37.
25. Schafer A. et al. "The increased frequency of cervical dysplasia in women infected with HIV is related to the degree of immunosopression." *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 593-599.
26. Womack SD. et al. "HPV-based cervical cancer screening in a population at high risk for HIV infection." *Int J Cancer* 2000; 85: 206-10.
27. Massad LS. et al. "Evolution of cervical abnormalities among women with HIV." *J Acq Immun Defic Syndr*. 2001; 27: 432-42.
28. Fruchter RG. et al. "Multiple recurrences of cervical intraepithelial neoplasia in women with HIV." *Obstet Gynecol* 1996; 87: 338-344.
29. Duerr A. et al. "Effect of HIV infection on atypical squamous cells of undetermined significance." *Clin Infect Dis* 2006; 42: 855-61.
30. Spitzer M. "Lower genital tract intraepithelial neoplasia in HIV-infected women: Guidelines for evaluation of management." *Obstet Gynecol Survey*. 1999; 54: 131-137.
31. Mandelblatt JS. et al. "Association between HIV infection and cervical neoplasia: implication for clinical care of women at risk of both condition." *AIDS* 1992; 6: 173-78.
32. Heard I. et al. "Early regression of CIN in HIV seropositive women with retroviral therapy." *AIDS* 1998; 12: 1459-1464



Capitolo 10

Capitolo 10 - Il follow-up post-trattamento

Tiziano Maggino, UOC di Ostetricia e Ginecologia, Ospedale Dell'Angelo Venezia-Mestre
Paolo Cattani, Centro di Ginecologia Oncologica Preventiva, ULSS 20 Verona

Introduzione

L'obiettivo generale del follow-up in oncologia e quindi anche nella sorveglianza post trattamento delle lesioni preinvasive ed inizialmente invasive della cervice uterina è sintetizzabile nei seguenti punti:

- diagnosi preclinica delle recidive e persistenza
- identificazione delle complicanze correlate alla terapia
- counselling alla paziente
- valutazione dei risultati a distanza dal trattamento

La necessità di un follow-up dopo trattamento per CIN è ampiamente documentata dal fatto che nessun tipo di terapia (crio-laser-leep-conizzazione) è esente da recidiva/persistenza (dal 5 al 14%), le pazienti trattate per CIN hanno comunque un elevato rischio di ripresentare nel tempo una nuova CIN (fino al 56%) e dal fatto che il rischio di recidiva/persistenza è massimo nei primi 24 mesi.

Le incertezze nella metodologia del follow-up sono prevalentemente legate alla mancanza di studi clinici controllati atti a identificarne modalità, frequenza e durata nei controlli.

Molte Società Scientifiche hanno proposto delle linee guida sul follow-up basate prevalentemente su studi non rivolti a questo specifico problema ma a monitoraggio di singole terapie senza adeguata indagine sulla metodologia e sulla aderenza reale al programma.

Gli attuali prevalenti orientamenti consistono nel proporre la citologia ripetuta associata o meno alla colposcopia con periodicità variabile tra i 3 e i 6 mesi per i primi 2 o 3 anni e successivi controlli annuali fino a 5 o 8 anni dopo il trattamento.

I limiti di tale metodologia sono legati prevalentemente a:

- alta percentuale di risultati falsi positivi citologici nel primo periodo post-trattamento
- conseguente alto ricorso a rinvii in colposcopia con prelievi bioptici che solo nel 40-60% risultano in realtà positivi per CIN
- colposcopia a volte insoddisfacente per distorsioni anatomiche legate alla terapia
- insuccessi del follow-up, in termini di mancata aderenza delle pazienti al programma, sono scarsamente documentati ma occasionalmente sono stati stimati con percentuali variabili dal 25 al 60%

Il test per HPV-HR si è dimostrato in studi più recenti uno strumento, sia come test singolo, sia associato alla citologia più affidabile della citologia da sola.

Un HPV-HR test negativo dopo trattamento per CIN ha un alto valore predittivo negativo (92% su 100%). Il valore predittivo negativo dell'HPV-HR test a sei mesi dopo conizzazione risulta superiore a quello della citologia (98% vs 93%) (Nobbenhuis 2001).

Ciò è anche valido dopo conizzazione per CIN3 con margini di resezione positivi (Jain 2001). La persistenza di positività per il test HPV-HR correla significativamente con un più alto rischio di recidiva/persistenza (Elfgren 1996; Bollen 1999).

I limiti del test per HPV sono sostanzialmente legati al fatto che la clearance anatomica della lesione non è sincrona con la clearance per HPV. Medialmente la negatività per HPV nelle pazienti senza recidive avviene in 8 mesi (range 4-18 mesi) (Nobbenhuis 2001). A tre mesi di intervallo dopo il trattamento il test per HPV rivela ancora un'alta percentuale di pazienti positive al test (Costa 2003). La probabilità e la velocità di clearance per HPV post trattamento è correlata con la severità della lesione istologica oltre che allo stato dei margini alla exeresi (Nobbenhuis 2001, Costa 2003).

Il valore predittivo positivo del test HPV può essere basso quando eseguito nel breve periodo post trattamento (25-37%) per le lesioni più severe (CIN2-3) (Cecchini 2004-Costa 2004).

Considerazioni generali

Attualmente il follow-up si basa tradizionalmente sull'esame citologico eventualmente associato alla colposcopia.

Tale metodologia non ha però una sicura prova di efficacia in rapporto alla modalità di associazione o meno dei due tests, alla frequenza d'impiego ed alla durata della sorveglianza post trattamento.

Tra gli obiettivi dei programmi di screening vi è quello di far tornare i casi screen-detected nel più breve tempo possibile allo screening di base dopo gli approfondimenti e l'eventuale terapia. È documentato che la recidiva/persistenza della lesione dopo terapia è legata al persistere dell'infezione da HPV-HR. È documentato che la negativizzazione del test HPV-HR corrisponde alla eradicazione completa della lesione e dell'infezione.

È altresì documentato che la scomparsa clinica (Citologico-Colposcopico) della lesione non sempre corrisponde alla negativizzazione del HPV test.

I fattori che possono influenzare la frequenza e la durata al follow-up dopo trattamento sono:

- lesione di alto grado iniziale
- età della paziente
- margini di resezione sia endo sia escervicali (liberi o meno)
- atipie ghiandolari o coinvolgimento dell'apice del cono

Tali caratteristiche possono consentire di stratificare le pazienti in categoria ad alto e categoria a basso rischio.

Da tali considerazioni possono consentire di delineare due tipi di percorsi per il follow-up: tradizionale, basato sulla citologia e basato sul HPV test.

Strategia convenzionale per il follow-up dopo trattamento per CIN

1) Pazienti ad alto rischio:

Citologia + Colposcopia a 6-12-18-24 mesi.

Se negative: citologia annuale per ulteriori tre anni prima di rinviare a screening di base.

2) Pazienti a basso rischio:

Citologia + Coloscopia a 6-12-24 mesi.

Se negativa, rinviare a screening di base.

In tale contesto può essere raccomandato il triage con HPV test nei casi in follow-up con citologia positiva per lesione di basso grado alternativamente all'invio in coloscopia.

Strategia con HPV test nel follow-up dopo trattamento per CIN

1) Pazienti ad alto rischio

Colpocitologia + HPV test a 6 mesi.

Se negativi ripetere dopo 12 e 24 mesi:

Se negativi inviare a screening di base

Se positivo uno dei due test o entrambi, inviare a coloscopia

2) Pazienti a basso rischio

HPV test a 6 mesi.

Se negativo ripetere dopo 12 mesi. A negatività del 2° test rinviare a screening di base.

Se positività del test inviare a colpocitologia + coloscopia.

Se persistenza di HPV positivo con citologia e coloscopia negative, ripetere il test a 12-18-24 mesi.

Va ricordato che molti clinici consigliano di rivedere la paziente a tre mesi dal trattamento per una valutazione degli esiti anatomici della terapia stessa. Ciò può essere condivisibile con la raccomandazione di non anticipare in tale occasione l'esecuzione del test per HPV visti i tempi noti di clearance dell'HPV dopo terapia.

Sommario

In base alle caratteristiche della paziente, della lesione e del pezzo asportato possiamo stratificare le pazienti in due categorie: alto e basso rischio. In tal modo si possono delineare due tipi di percorsi di follow-up: uno tradizionale basato sulla citologia e uno basato sull'HPV test.

Strategia convenzionale:

1. Pazienti ad alto rischio: citologia + colposcopia a 6-12-18-24 mesi. Se negativi: citologia annuale per ulteriori 3 anni prima di rinviare le pazienti a screening
2. Pazienti a basso rischio: citologia + colposcopia a 6-12-24 mesi. Se negativa rinviare a screening di base

Strategia con HPV test:

1. Pazienti ad alto rischio: colpocitologia + HPV test a 6 mesi. Se negativi ripetere dopo 12-24 mesi. Se negativi inviare a screening. Se uno o entrambi i test positivi, inviare a colposcopia
2. Pazienti a basso rischio: HPV test a 6 mesi. Se negativo, ripetere dopo 12 mesi. Se controllo negativo, rinviare a screening. Se positivo inviare a colposcopia

Bibliografia

1. Mitchell MF, Tortolero Luna G, Cook F et al. "A randomized clinical trial of cryotherapy laser vaporization and loop electrosurgical excision for treatment of squamous interepithelial lesion of the cervix." *Obstet Gynec* 1998; 92: 737-744
2. Alavarez, Helm CW, Edwards RP et al. "Prospective randomized trial of LLETZ versus laser ablation in patients with cervical intraepithelial neoplasia." *Gynec. Oncol.* 1994; 52: 175-179
3. Jakus S, Edmonds P, Dunton C et al. "Margin status and excision of cervical intraepithelial neoplasia: a review." *Obstet. Gynec. Surv.* 2000; 55: 520-527
4. Costa S, De Simone P, Venturoli S et al. "Factors predicting human papillomavirus clearance in cervical intraepithelial neoplasia lesion treated by conization." *Gynec. Oncol* 2003; 90: 358-365
5. Bollen LJ, Tjong AHS, Uan DV, Mol et al. "Prediction of recurrent and residual cervical dysplasia by human papillomavirus detection among patients with abnormal cytology." *Gynec.Oncol.* 1999; 72: 199-2001
6. Hanau CA, Bibbo M. "The case for cytologic follow up after LEEP." *Acta cytol.* 1997; 41: 731-73
7. Zielinski GD, Bais AG, Helmerhost TJ et al. "HPV testing and monitoring of women after treatment of CIN 3. Review of the literature and meta-analysis." *Obst.Gynec Surv* 2004; 59: 543-553
8. Nobbenhuis MA, Meijer CJ, Van Brule AJ et al. "Additional of high -risk HPV testing improves the current guidelines on follow-up after treatment for cervical intraepithelial neoplasia." *Brit.J.Cancer* 2001; 84(6) : 796-801

9. Jains S, Tseng CJ, Horng SG et al. "Negative predictive value of human papillomavirus test following conization of cervix uteri." *Gynec.Oncol* 2001, 82(1): 177-180
10. Elfgren K, Jacobs M., Walboomers JM et al. "Role of HPV clearance after treatment of cervical intraepithelial neoplasia." *Obstet Gynec.* 2002;100: 965-971
11. Nobbenhuis MA, Helmerhorst TJM, Van den Brule AJC et al. "Cytological regression and clearance of high-risk human papillomavirus in women with an abnormal cervical smear." *Lancet* 2001; 358: 1782-1783.
12. Kucera E, Sliutz G, Czekewenka K et al. "Is high-risk human papillomavirus infection associated with cervical intraepithelial neoplasia eliminated after conization by large-loop excision of the transformation zone?" *Europ J. Obst. Gynec rep. Biol* 2001,100: 72-76

Paolo Zola, UOC di Oncologia Ginecologica, Università di Torino

Tiziano Maggino, UOC di Ostetricia e Ginecologia, Ospedale Dell'Angelo Venezia-Mestre

Introduzione

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

Si rende pertanto necessaria una riflessione sulle caratteristiche clinico strutturali non solo dei centri di primo livello, ma anche di quelli cui far afferire le forme invasive.

Questo deriva dal fatto che le maggioranza delle strutture periferiche che sono l'ossatura dei programmi di screening, raramente sono integrate in Centri di riferimento per la gestione della ginecologia oncologica.

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

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

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

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

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

Caratteristiche strutturali

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

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

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

Il centro inoltre deve essere inserito in una realtà metropolitana tale da avere servizi di radioterapia, di oncologia medica, di medicina nucleare ecc di riferimento e integrato nei percorsi terapeutici che devono essere predefiniti e condivisi.

In altri termini qualora la struttura sanitaria in cui è inserito il centro di ginecologia oncologica non sia dotata di tutti i servizi che le evidenze scientifiche attuali considerano irrinunciabili nel percorso diagnostico terapeutico di una paziente affetta da neoplasie ginecologiche, è indispensabile che si instaurino a priori delle connessioni con servizi in strutture limitrofe per non dover decidere estemporaneamente caso per caso la strategia terapeutica da attuare.

Caratteristiche cliniche

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

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

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

Il ginecologo oncologo è uno specialista in ginecologia e ostetricia che ha ricevuto una successiva specifica preparazione che può essere definita sub-specialità o sovra-specialità che lo prepara a gestire le neoplasie ginecologiche comprese le neoplasie mammarie in tutto il loro

percorso dallo screening alla terapia e al follow-up.

Il ginecologo oncologo deve garantire in particolare il trattamento non solo chirurgico ma anche medico (chemio-ormonoterapico) e avere sufficiente background per poter concordare i trattamenti radioterapici integrandoli quando necessario con le altre procedure terapeutiche e valutandone i risultati nel tempo.

Da questi concetti deriva che deve svolgere la sua opera in strutture che siano dotate delle necessarie strutture e servizi o che ne garantiscano la fruibilità in strutture differenti ma facilmente accessibili (si veda paragrafo sulle caratteristiche strutturali).

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

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

La formazione poi oltre ai tradizionali settori come la chirurgia, la chemioterapia, la radioterapia, l'anatomia patologica, l'imaging e la terapia intensiva; deve prevedere la capacità di gestire l'approccio integrato e multidisciplinare inserendo quanto più possibile le pazienti in studi clinici randomizzati sia mono che multicentrici.

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

Le conoscenze che necessariamente deve acquisire nella gestione delle pazienti in fase ambulatoriale che in fase terminale completano questo iter formativo di alta qualificazione che rendono la ginecologia oncologica una branca di alta tecnologia, come per altro già previsto dall'ordinamento legislativo italiano fin dalla fine degli anni '80.

A completamento di quanto sopra, bisogna considerare anche il fatto che le Organizzazioni Europee che sostengono questa strutturazione della Ginecologia Oncologica (EBCOG; EAPM, ESGO etc.) hanno organizzato un sistema di certificazione dei Centri sia in termini strutturali che di formazione del personale accettato di fatto nei Paesi Europei.

Accanto ai requisiti previsti accennati sopra, vi sono una serie di adempimenti formativi per il personale che prevedono anche sistematici controlli nel tempo.

In altri termini, mediante le visite compiute da una Commissione di esperti, si verifica la reale consistenza del Centro sia in termini strutturali che clinici, superando di fatto il concetto di auto-referenzialità attualmente molto diffuso nel nostro Paese.

Proposta organizzativa per il trattamento in Ginecologia Oncologica

Per poter garantire un diffuso sistema diagnostico-terapeutico, vanno individuati diversi livelli strutturali cui far convergere le pazienti in base alla complessità del quadro patologico rilevato.

Inoltre, come già sottolineato nei paragrafi precedenti, la strutturazione dei centri a differente competenza deve essere commisurata al bacino d'utenza e, di conseguenza, al numero di casi previsti per anno.

Schematicamente a livello europeo si è ipotizzato una struttura a tre livelli:

1. Centri di prima diagnosi o di I livello
2. Centri per la gestione delle lesioni iniziali (Gynaecological Cancer Units GCU) o di II livello
3. Centri per la gestione delle neoplasie ginecologiche complesse (Gynaecological Cancer Center GCC) o di III Livello

Sulla base degli standards europei i Centri di II livello (GCU) dovrebbero coprire un bacino di utenza di 200.000 abitanti, gestire circa 50 nuovi casi/anno e garantire il trattamento delle lesioni micro-invasive della portio e iniziali dell'endometrio. Le forme più avanzate e/o complesse dovrebbero essere riferite ai Centri di III livello.

I Centri di III livello (GCC) dovrebbero coprire un bacino d'utenza di circa 1.000.000 di abitanti e gestire circa 200 nuovi casi/anno di complessità elevata che richiedano un approccio integrato multidisciplinare coordinato da un gruppo di lavoro diretto da un Ginecologo Oncologo.

Per concludere ci pare giusto riportare una forma di organizzazione della gestione dell'oncologia in generale e della Ginecologia Oncologica in particolare che è stata attivata nella Regione Piemonte.

Le strutture che trattano pazienti oncologici sono state inclobate nella Rete Oncologica Piemonte e Valle d'Aosta suddivisa in 9 Poli che coprono l'intera estensione geografica delle due Regioni.

Ogni Polo coordina l'attività dei diversi Ospedali presenti in zona dove sono attivate due strutture:

- il Centro Accoglienza e Servizi (CAS) con funzioni di accoglienza e indirizzo dei pazienti soprattutto in caso di prima diagnosi o comunque di primo accesso alla Rete
- il Gruppo Interdisciplinare e Cura (GIC) con la funzione di disegnare i percorsi diagnostici e terapeutici orientati per patologia e monitorarne l'attuazione

Questo schema organizzativo pur essendo meno specifico di quello dettagliato sopra e previsto delle direttive europee, può essere comunque un primo passo per cercare di razionalizzare il trattamento delle forme invasive rilevate allo screening per il cervicocarcinoma.

Resta aperto e nodale la definizione della figura del Ginecologo Oncologo che è considerato

un valore aggiunto nei Paesi di formazione nord-americana e che comunque l'Europa ha deciso di rendere operativa anche nei vari Paesi del vecchio continente, e il cui iter formativo dovrà presto o tardi essere attivato anche in Italia.

Razionale
Un programma di screening deve assicurare un elevato standard qualitativo e omogeneità di trattamento dalla erogazione del test fino alla terapia delle lesioni individuate e al follow-up.
Le neoplasie invasive andrebbero trattate in centri cui affluiscono almeno 100 nuovi casi anno di neoplasie ginecologiche. Altri requisiti essenziali sono la possibilità di eseguire esami estemporanei in corso di intervento, la possibilità di accesso alla terapia e adeguati servizi diagnostici. Radioterapia, oncologia medica e medicina nucleare devono essere facilmente accessibili. Il centro per il trattamento deve essere diretto da un ginecologo oncologo.
Schematicamente a livello europeo si è ipotizzata una struttura a tre livelli: 1. centri di prima diagnosi 2. centri per la gestione delle lesioni iniziali 3. centri per la gestione delle neoplasie complesse.

Bibliografia

1. Vergote IB, De Oliveira C.F, Dargent D. "How to organize gynecologic oncology in the future: results of an international questionnaire." *Int.J. Gynec.Can.* 1971; 7: 368-375
2. "World Federation of Surgical Oncology Societies. Surgical Oncology training programme guidelines" *Europ.J.Sur.Oncol.* 1996; 22: 538-539
3. Bosze P. "Gynecologic.Oncology as a speciality: current status." *Europ.J.Gynec Oncol.* 1995: 17; 91-95
4. European Board and College of Obstetrics and Gynaecology (EBCOG). European society of Gynaecological Oncology: Definition of training Centre for Gynaecological Oncology. [www. EBCOG.com](http://www.EBCOG.com)
5. Gazzetta ufficiale della repubblica italiana. "Elenco delle specialità e fissazione dei requisiti necessari alle strutture sanitarie per l'esercizio delle attività di alta specialità." Serie n 26 del 1-2-1992 Decreto Ministero della Salute del 29-1-1992
6. Raspagliesi F, Franchi M, Gadducci A. "Requisiti minimi per il trattamento delle neoplasie ginecologiche." *Editeam (Ferrara)* 2007 pag.1-7

- 1. Criteri di invio alla colposcopia**
S. Ciatto
- 2. Formazione ed accreditamento del colposcopista**
F. Boselli, G.R. Montanari
- 3. Unità di colposcopia**
P. Raggi, G.P. Fantin
- 4. Esame colposcopico: standard diagnostici e controllo di qualità**
F. Boselli, G.P. Fantin
- 5. Trattamento della CIN e del carcinoma inizialmente invasivo**
R. Volante, A. Baldoni
- 6. Gestione delle lesioni cervicali ghiandolari**
G. Maina, R. Volante
- 7. Carcinoma microinvasivo**
T. Maggino
- 8. Esame istologico: la biopsia mirata ed il cono cervicale**
P. Dalla Palma, S. Privitera, B. Ghiringhello
- 9. Casi particolari: la paziente gravida; la paziente HIV positiva**
P. Cattani, D. Minucci
- 10. Follow-up post-trattamento**
T. Maggino, P. Cattani
- 11. Caratteristiche clinico-strutturali dei centri di riferimento per il trattamento del carcinoma invasivo**
P. Zola, T. Maggino



