

GISCI  
**Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma**  
**Gruppo di lavoro II livello screening**

Gestione della attività colposcopica  
nel programma di screening

Linee guida del Programma di Screening per il  
cervicocarcinoma del Servizio Sanitario Nazionale Inglese

Traduzione di

**Colposcopy and Programme management**

Guidelines for the NHS Cervical Screening Programme

NHSCSP Publication n. 20  
April 2004

A cura di:

Angelo Baldoni - Rita Buoso - Stefano Ciatto - Gian Piero Fantin  
Bruno Ghiringhello - Anna Iossa - Giovanni Maina - Gioia Montanari - Patrizio Raggi -  
Francesco Rivasi - Renza Volante - Paolo Zola

Coordinatori : Stefano Ciatto - Renza Volante  
Coordinatori gruppo di Lavoro II livello screening: G.P. Fantin. B.Ghiringhello

**2006**

## **PREFAZIONE**

Sono lieto di poter presentare a tutti i soci GISCI la nuova versione delle linee guida per la gestione dell'attività colposcopica nel programma di screening per il cervico-carcinoma del Servizio Sanitario Nazionale Inglese.

Il presente testo non cancella il precedente, pubblicato del GISCI nel 2000, ma ne costituisce ampliamento per alcuni argomenti non trattati nel precedente e approfondimento in altri punti. Entrambi i testi rimangono perciò validi.

Il metodo di lavoro adottato per l'elaborazione di questo documento, che approfondisce gli aspetti di garanzia di qualità dell'attività di diagnosi e terapia del II livello dello screening, estendendoli anche agli aspetti organizzativi e strutturali, è condiviso dal gruppo di lavoro GISCI.

Questo approfondimento caratterizza il testo e il suo particolare significato: fornire strumenti per raggiungere gli obiettivi indicati dagli ulteriori documenti e Line Guida per gli screening, approvati sia a livello europeo che nazionale, che sono la base per la nostra attività.

Le raccomandazioni contenute lasciano spazi valutativi, indicati dai gradi di evidenza, e costituiscono supporto per approfondimenti locali e nazionali.

Si ringraziano Julietta Patnick, direttrice dell'NHS Cervical Screening Programme, per aver autorizzato la pubblicazione della presente traduzione italiana, e David Luesley per i suggerimenti sull'interpretazione del testo originale. La correttezza della traduzione è responsabilità dei curatori.

Il Segretario GISCI

Paolo Dalla Palma.

## **INDICE**

### **1. INTRODUZIONE**

- 1.1 Linee guida basate sull'evidenza
- 1.2 Modalità di sviluppo delle linee guida
- 1.3 Obiettivi
- 1.4 Variazioni rispetto alle linee guida precedenti

### **2. PROCEDURE DI SCREENING**

- 2.1 Frequenza dello screening
- 2.2 Età di inizio dello screening
- 2.3 Età di fine dello screening
- 2.4 Screening cervicale non programmato
- 2.5 Prelievo citologico nei consultori-ambulatori ginecologici
- 2.6 Sommario degli standard

### **3. STRATEGIE DI SCREENING**

- 3.1 Metodologia corrente di screening
- 3.2 Citologia in fase liquida
- 3.3 La colposcopia come test di screening
- 3.4 Altre strategie di screening
- 3.5 Tipizzazione virale (Test HPV)

### **4. INDICAZIONI PER L'INVIO A COLPOSCOPIA**

- 4.1 Esami citologici inadeguati
- 4.2 Alterazioni nucleari borderline
- 4.3 Esami citologici con anomalie di qualunque grado
- 4.4 Displasia lieve
- 4.5 Displasia Moderata
- 4.6 Displasia grave
- 4.7 Possibile lesione invasiva
- 4.8 Neoplasia ghiandolare
- 4.9 Cervice anormale
- 4.10 Donne sintomatiche
- 4.11 Pregresso trattamento per CIN
- 4.12 Tempi di attesa per la colposcopia
- 4.13 Sommario degli indicatori

### **5. STANDARD DI QUALITÀ PER I SERVIZI DI COLPOSCOPIA**

- 5.1 Qualità nell'attività pratica
- 5.2 Metodi per ridurre l'ansia nelle donne
- 5.3 Apparecchiature
- 5.4 Personale sanitario
- 5.5 Procedure per le non rispondenti all'invito
- 5.6 Collegamento con altri servizi
- 5.7 Addestramento e certificazione dei colposcopisti
- 5.8 Sommario degli standard

## 6. STANDARD DIAGNOSTICI IN COLPOSCOPIA

- 6.1 Esito degli esami citologici
- 6.2 Esame colposcopico
- 6.3 Malattia invasiva
- 6.4 Distruzione locale
- 6.5 Biopsia mirata sotto controllo colposcopico
- 6.6 Accuratezza della diagnosi colposcopica
- 6.7 Sommario degli standard

## 7. COLPOSCOPIA E INFEZIONI

- 7.1 Donne asintomatiche
- 7.2 Organismi Actynomyces-simili
- 7.3 Infezioni incidentali

## 8. TRATTAMENTO DELLA NEOPLASIA INTRAEPITELIALE CERVICALE

- 8.1 Standard di trattamento
- 8.2 Tecniche chirurgiche
- 8.3 Crioterapia
- 8.4 Escissione
- 8.5 Procedure “See and Treat”
- 8.6 Escissione ripetuta
- 8.7 Escissione locale
- 8.8 Anestesia
- 8.9 Sommario degli standard

## 9. FOLLOW UP DELLE DONNE AVVIATE ALLA COLPOSCOPIA

- 9.7 Donne già sottoposte a trattamento
- 9.8 Standard per il follow up delle donne trattate
- 9.9 Durata del follow up
- 9.10 Frequenza del follow up
- 9.11 Prelievi per il follow up citologico
- 9.12 Follow up dopo isterectomia
- 9.13 Ruolo del test HPV nel follow up post trattamento
- 9.14 Follow up delle donne non trattate
- 9.15 Sommario degli standard

## 10. GRAVIDANZA, CONTRACCEZIONE, MENOPAUSA E ISTERECTOMIA

- 10.1 Donne in gravidanza
- 10.2 Uso di contraccettivi
- 10.3 Menopausa e terapia ormonale sostitutiva (HRT)
- 10.4 Isterectomia
- 10.5 Sommario degli standard

## 11. SCREENING E GESTIONE DELLE DONNE IMMUNOSOPPRESSE

- 11.1 Donne immunosopresse
- 11.2 Donne in dialisi per insufficienza renale

- 11.3 Donne in terapia immunosoppressiva di mantenimento post trapianto
- 11.4 Donne con malattia multifocale
- 11.5 Donne in terapia con farmaci citotossici per disturbi reumatologici
- 11.6 Altre donne immunosopresse
- 11.7 Donne HIV positive
- 11.8 Sommario degli standard

## 12. GESTIONE DELLE ANORMALITÀ GHIANDOLARI

- 12.1 Anormalità delle cellule epiteliali ghiandolari cervicali
- 12.2 Refertazione dei prelievi con anormalità ghiandolari
- 12.3 Gestione clinica della neoplasia intraepiteliale ghiandolare
- 12.4 Isterectomia per la neoplasia intraepiteliale ghiandolare cervicale
- 12.5 Sommario degli standard

## APPENDICE 1: SOMMARIO DEGLI STANDARD

## APPENDICE 2: INDIRIZZI PER L'ATTIVITÀ PRATICA NEI SERVIZI DI COLPOSCOPIA

## APPENDICE 3: INDIRIZZI ESEMPLIFICATIVI DEI COMPITI DEI COLPOSCOPISTI RESPONSABILI DI UNITÀ COLPOSCOPICA

## BIBLIOGRAFIA

## **1. INTRODUZIONE**

### **1.1 Linee guida basate sull'evidenza.**

Le linee guida sono un mezzo per tentare di stabilire standard di cura. Per definizione esse sono una forma di indirizzo, e non sono intese come regole per la pratica clinica. Non solo potranno rendersi disponibili nuove informazioni che comporteranno la necessità di variazioni delle linee guida, ma ci potranno essere fattori locali o regionali che influenzeranno fortemente la pratica clinica.

Idealmente, le linee guida per la pratica clinica dovrebbero basarsi su evidenze consolidate. In questa particolare area della sanità, come in altre, l'evidenza è disomogenea e incompleta, e tuttora ci si basa molto sulla pratica professionale consolidata. In questa pubblicazione abbiamo cercato di usare quanta più evidenza consolidata possibile, e abbiamo indicato dove ci siamo invece basati sulla pratica professionale consolidata. Questo limite deve servire da stimolo per la ricerca, perché si rendano disponibili risultati che consentano alle successive edizioni di essere maggiormente basate sull'evidenza scientifica.

### **1.2 Come si sono sviluppate queste linee guida ?**

Due precedenti pubblicazioni hanno fornito il riferimento per la pratica clinica fino ad oggi. Le Linee Guida per la Pratica Clinica e per la Gestione dei Programmi <sup>1</sup>, e gli Standard di Qualità in Colposcopia <sup>2</sup>. Queste pubblicazioni sono state fuse tra loro, e l'ibrido che ne è risultato ha costituito la base di partenza. E' stato concordato un gruppo di lavoro editoriale, incaricato di decidere sui contenuti e sulla struttura delle linee guida. Sono state identificate aree di omissione nei precedenti documenti, e sono state rimosse le ripetizioni. I diversi contributi sono stati commissionati a individui o gruppi noti per essere tuttora, o recentemente, attivi nel settore di interesse. Questi soggetti hanno lavorato in stretta collaborazione con un membro del gruppo di studio editoriale, per produrre un'unica linea guida, il più possibile basata sull'evidenza. Tutti i riferimenti bibliografici sono stati inclusi nel documento. Le linee guida contengono anche standard che possono essere usati con finalità di controllo di qualità (audit). Questi standard sono presentati nel testo in grassetto, e sono anche riassunti nell'Allegato 1. Prima che fosse compilata la stesura finale si è cercato un consenso il più largo possibile, mettendo in rete (Internet) la penultima stesura. I commenti ricevuti sono stati, ove possibile, inclusi.

### **1.3 Obiettivi**

Le linee guida sono, nella migliore delle ipotesi, temporanee, e hanno una durata limitata. Si è anche riconosciuto che le capacità professionali necessarie a prestare un elevato livello di cura in quest'area sono assai soggettive, e non sono facilmente quantificabili. Non esiste un servizio di colposcopia standard, ma, guidando e motivando chi è incaricato di fornire il servizio, è possibile erogare, mantenere e migliorare un servizio di elevata qualità. Questo era uno degli obiettivi.

Un secondo e altrettanto importante obiettivo era di garantire che il servizio di colposcopia si concentrasse sui soggetti con alterazioni patologiche. Le donne a rischio molto basso di sviluppare un carcinoma cervicale non dovrebbero afferire al servizio di colposcopia. Queste linee guida sono state sviluppate al fine di assicurare che questi soggetti o non siano avviati al servizio di colposcopia, o che, per lo meno, ritornino alla routine di screening il più presto possibile. Questo non solo significa usare le risorse in maniera efficiente, ma riconosce anche l'impatto sanitario negativo di colposcopie inutili eseguite in donne a rischio molto basso di cervicocarcinoma.

### **1.4 Variazioni rispetto alla precedenti linee guida.**

Sono state incluse sezioni dedicate a argomenti che hanno suscitato un costante dibattito nell'ultimo decennio. Tali sezioni comprendono l'isterectomia, la contraccezione e la menopausa, l'immunosoppressione e l'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV). Esiste anche una sezione separata sulle anomalie ghiandolari.

I maggiori cambiamenti nella parte principale del programma riguardano la raccomandazione di invio a colposcopia dei soggetti con diagnosi citologica di displasia lieve (LSIL). Questa raccomandazione certamente significa aumentare il carico di lavoro, il che contrasta con uno degli obiettivi. E' peraltro importante valutare questo cambiamento della pratica clinica nel contesto complessivo: si raccomanda infatti anche un rapido ritorno allo screening per le donne con colposcopia negativa e anomalie citologiche di basso grado. Presi insieme questi due aspetti, si è giudicato che questa strategia complessiva garantisca sia sicurezza che, in ultima analisi, efficienza.

Il concetto di legare la pratica clinica al rischio continua a manifestarsi nei cambiamenti proposti per il follow-up. I soggetti a basso rischio torneranno allo screening più rapidamente, mentre quelli a alto rischio verranno mantenuti in follow-up fino a 10 anni dopo il trattamento.

Il valore dell'addestramento, delle verifiche di qualità (audit) e del lavoro di gruppo è stato enfatizzato e sono stati forniti degli standard. Standard già definiti in precedenza in riferimento alla qualità del servizio di colposcopia, come la disponibilità di spogliatoi, rispetto della privacy, etc., sono stati resi più stringenti. Un moderno servizio di colposcopia non solo dovrebbe essere erogato in un contesto progettato e attrezzato adeguatamente, ma dovrebbe anche tenere conto delle aspettative delle donne. Quest'ultimo aspetto, e alcuni degli altri cambiamenti, possono avere implicazioni sulle risorse economiche necessarie, ma se la sanità deve rispettare la qualità questo è inevitabile in certi casi. Questo documento avrà un effetto positivo in termini di qualità sul Programma di Screening Cervicale del Servizio Sanitario Nazionale (NHSCSP) e costituirà una solida base per futuri sviluppi.

## 2. PROCEDURE DEL PROGRAMMA DI SCREENING

### 2.1 Frequenza dello screening

#### 2.1.1 Intervalli di screening

Dati pubblicati recentemente indicano che alle donne può essere offerto un programma di screening più efficace modulando la frequenza dello screening in funzione dell'età<sup>3</sup>. Raccomandazioni in tal senso sono state accettate dall'Advisory Committee on Cervical Screening e dai Ministeri e saranno adottate nel programma nazionale. Le raccomandazioni sono le seguenti:

Gruppi d'età	Frequenza dello screening
25	Primo Invito
25-49	Invito triennale
50-64	Invito quinquennale
65+	Sottoporre a screening solo le donne che non sono state più esaminate dopo il compimento dei 50 anni o quelle che hanno avuto un recente esame citologico anormale

#### **Evidenza:**

Nonostante la metanalisi<sup>4</sup> IARC (Agenzia Internazionale di Ricerca sul Cancro) suggerisca che lo screening quinquennale è efficace quasi quanto lo screening triennale, questo non è stato confermato da studi inglesi più recenti<sup>5,6</sup>. Entrambi questi studi suggeriscono che lo screening triennale potrebbe prevenire un numero sostanzialmente più elevato di cancro rispetto allo screening quinquennale, e che il costo per cancro prevenuto potrebbe non essere superiore. Una recente revisione inglese delle storie di screening<sup>3</sup> sottolinea l'importanza dello screening delle donne di mezza età, e suggeriscono che la frequenza dello screening dovrebbe dipendere dall'età della donna.

#### 2.1.2 Massimo intervallo di screening

Lo screening citologico dovrebbe essere eseguito almeno ogni 5 anni

#### **Evidenza:**

Lo screening citologico nel Regno Unito (UK) è sempre stato offerto almeno ogni 5 anni, e non vi sono nuovi dati che suggeriscano che intervalli più lunghi sarebbero altrettanto sicuri. Comunque, nello studio IARC non c'è evidenza<sup>4</sup> che indichi che lo screening ogni sei anni sia meno efficace dello screening quinquennale

#### 2.1.3 Inviti allo screening e rescreening di routine

Tutte le lettere routinarie di invito allo screening dovrebbero essere spedite alle donne tre mesi prima della scadenza del test, e in nessun caso più tardi della scadenza del test. Per esempio: tre mesi prima del compimento dei 25 anni, o 33 mesi dopo un precedente test alle 25-49enni, o 57 mesi dopo il precedente test alle 50-64enni.

#### **Evidenza:**

esiste evidenza (non pubblicata) che può verificarsi un ritardo di molti mesi tra l'invito alle donne e l'effettiva esecuzione del test di screening.

#### 2.1.4 Monitoraggio dell'intervallo di screening



L'effettivo intervallo di screening dovrebbe essere monitorato.

**Evidenza:**

Buona pratica. Il numero di donne sottoposte a screening entro i precedenti tre o cinque anni non corrisponde al numero di donne regolarmente esaminate con test di screening con intervallo di tre e di cinque anni. Dal momento che una percentuale di donne sarà sottoposta a screening solo una volta nella vita, o meno frequentemente che ad ogni round di screening, il numero di donne screenate negli ultimi tre-cinque anni non corrisponde necessariamente al numero di donne sottoposte regolarmente a screening. Dovrebbe essere effettuata una stima della percentuale di popolazione esaminata ai differenti intervalli.

*2.1.5 Intervallo di screening inferiore a tre anni*

Lo screening routinario con intervallo inferiore a tre anni non dovrebbe essere preso in considerazione senza una forte evidenza che supporti tale scelta.

**Evidenza:**

Lo screening ogni due anni costa approssimativamente il 50% in più rispetto allo screening ogni tre anni, e c'è poca evidenza che supporti una simile scelta. La metanalisi IARC<sup>4</sup> non mostrava differenze significative nel tasso di carcinomi diagnosticati 12-23 mesi e 24-35 mesi dopo uno striscio negativo. Uno studio inglese più recente<sup>6</sup> ha mostrato un piccolo vantaggio a favore dello screening biennale in donne sotto i 40 anni, ma ciò non era sufficiente a giustificare l'aumento dei costi e il maggior numero di anomalie non significative che verrebbero diagnosticate. Un recente studio U.S.A.<sup>7</sup> concludeva che, in donne inserite in uno screening di buona qualità, lo screening triennale dovrebbe prevenire virtualmente tutti i cancri prevenuti dallo screening annuale: per prevenire ogni cancro in più sarebbe necessario eseguire 70.000 Pap test e 4.000 colposcopie aggiuntive.

**2.2 Età d'inizio dello screening**

Ricerche pubblicate recentemente, e l'esperienza del programma di screening, hanno dimostrato che lo screening al di sotto dei 25 anni può fare più male che bene<sup>3</sup>. Il cancro della cervice è molto raro prima dei 25 anni. Nel 2002, sono state registrate cinque morti per cancro della cervice in donne tra i 15 e i 24 anni, e in totale erano registrati 26 casi di cancro della cervice. Di contro, 55.000 donne dai 15 ai 24 anni risultavano avere strisci anormali (borderline o peggiori)<sup>8</sup>.

**Evidenza:**

L'incidenza di cancro della cervice prima dei 25 anni è bassa<sup>9</sup>, e la prevalenza di infezioni transitorie da Papilloma virus dopo il primo rapporto sessuale è alta<sup>10</sup>. Uno striscio su 6 effettuati a quest'età è anormale. Molte di queste patologie di basso grado si risolverebbero spontaneamente se gli screening iniziassero in età successiva<sup>11</sup>. Quindi, lo screening in questa fascia d'età comporterebbe un richiamo inutile a colposcopia, con le possibili conseguenze negative dovute ad un aumento dell'ansia e ad un possibile sovratrattamento. Inoltre, non è stato dimostrato che lo screening sia efficace nel ridurre l'incidenza di carcinoma in donne al di sotto dei 20 anni<sup>12</sup> o dei 25 anni.

L'evidenza conferma che le donne sotto i 25 anni non dovrebbero essere sottoposte a screening nel contesto di un programma nazionale con inviti e reinviti informatizzati. Le donne al di sotto dei 25 anni preoccupate per la loro salute sessuale, o che siano a rischio di sviluppare un carcinoma della cervice, dovrebbero contattare il loro medico curante o il locale consultorio ginecologico

## 2.3 Età di fine dello screening

In Inghilterra e in Galles lo screening di routine termina all'età di 65 anni. Nonostante sia probabilmente sicuro escludere dal programma di screening all'età di 50 anni le donne regolarmente sottoposte a screening con una storia di pap test negativi (tre pap test di screening consecutivi negativi), l'evidenza esistente non è sufficientemente robusta da modificare l'attuale livello di assistenza sanitaria <sup>13</sup>.

L'efficacia dello screening oltre i 50 anni d'età continuerà ad essere rivalutata. E' evidente che sottoporre a screening donne di 50-64 anni che hanno avuto al massimo uno o due strisci precedenti è una procedura estremamente efficace <sup>3</sup>.

### **Evidenza:**

L'uscita dallo screening a 65 anni è stata messa in discussione, in particolare rispetto alla cessazione dello screening a 50 anni in donne che sono state ben controllate e con una soddisfacente storia di negatività. Lo screening è meno efficace nel diagnosticare la neoplasia intraepiteliale di grado 3 (CIN 3) in donne più anziane - per diagnosticare un caso di CIN 3 dopo i 50 anni sono necessari più strisci <sup>14</sup> - ma è più efficace nel prevenire il cancro invasivo.

La prevalenza di CIN 3 e di cancro invasivo in donne oltre i 50 anni d'età è bassa: 11 su 100.000 donne ben screenate, rispetto a 59 su 100.000 donne nella popolazione generale <sup>15</sup>. Le donne con diagnosi di cancro della cervice dopo i 50 anni non avevano partecipato adeguatamente al programma di screening cervicale <sup>16</sup>. Studi USA suggeriscono che sottoporre a screening donne oltre i 65 anni d'età che sono state mal controllate in precedenza ottiene ancora una riduzione del tasso successivo di cancro della cervice <sup>17</sup>.

Un precoce esclusione delle donne dal programma di screening potrebbe portare ad una sostanziale riduzione delle risorse dedicate allo screening, che potrebbero essere indirizzate più efficacemente in altri aspetti della assistenza sanitaria. Comunque, è possibile che questo porti ad un incremento del cancro cervicale a meno che non siano presi altri provvedimenti per compensare tal effetto <sup>18</sup>. Può essere utile l'inserimento del test HPV. Un test di screening combinato offre una maggiore protezione e/o consente intervalli di screening più lunghi, che potrebbero ridurre il costo complessivo del programma di screening <sup>19</sup>.

Nessuno studio ha dimostrato che il tasso di cancro cervicale in donne tra i 60 e i 70 anni non aumenterebbe drammaticamente se lo screening fosse offerto soltanto fino all'età di 50 anni.

## 2.4 Screening cervicale non programmato

L'esecuzione aggiuntiva di test di screening al programma corrente non è giustificata in alcuna delle seguenti situazioni, a patto che la donna sia in età di screening, e abbia avuto un Pap test entro i precedenti 3-5 anni:

- all'inizio
- all'inizio o durante l'assunzione di un contraccettivo orale
- all'inserimento di una spirale (IUD)
- all'inizio o durante l'assunzione di una terapia ormonale sostitutiva
- in corso di gravidanza - sia prima che dopo la nascita o dopo il termine, a meno che non ci fosse un precedente pap test anormale (sez. 10.1.1)
- in donne con condilomi dell'apparato genitale
- in donne con perdite vaginali

- in donne con infezioni
- in donne che hanno avuto partner sessuali multipli
- in donne forti fumatrici

In un modello di simulazione matematica, la pratica di ripetere un secondo pap test 1 anno dopo il primo pap test non produceva ulteriori benefici in termini di anni-persona di vita salvati<sup>20</sup>. Questa pratica non deve essere seguita, a patto che il primo striscio sia stato negativo ed effettuato nell'ambito di un programma che preveda controlli di qualità.

#### **Evidenza:**

Non c'è evidenza che fattori di rischio sociali o comportamentali riducano la durata della fase preclinica diagnosticabile della neoplasia cervicale. La forza dell'associazione con le variabili sociosessuali è insufficiente a predire in modo affidabile quali donne saranno affette da CIN di alto grado<sup>21,22</sup>. Uno screening più intensivo di donne con una storia di partner sessuali multipli e un precoce inizio del primo rapporto non è una procedura costo-efficace<sup>22</sup>.

Il problema dello screening cervicale in donne HIV positive che effettuano terapie con farmaci antiretrovirali, o in donne cronicamente immunosopresse non è stato pienamente valutato ed è trattato in un'altra sezione di questo documento.

### **2.5 Prelievi citologici negli ambulatori di medicina genito-urinaria (GUM)**

L'esecuzione di una citologia cervicale negli ambulatori GUM dovrebbe essere riservata alle donne con una precisa indicazione di esame citologico o a quelle che non sono state esaminate nel precedente intervallo di screening di routine (tre anni per donne con età inferiore ai 50 anni)

#### **Evidenza:**

Uno studio caso-controllo di donne afferenti agli ambulatori GUM in UK ha indicato che esse partecipano al programma di screening quanto la popolazione generale<sup>23</sup>. I tassi più elevati di citologie anormali registrati in queste donne erano dovuti principalmente ad un eccesso di strisci con anomalie di basso grado. Questo è stato confermato in una survey condotta in UK nei consultori per malattie a trasmissione sessuale<sup>24,25</sup>. Controlli dello screening cervicale nei consultori ginecologici suggeriscono un maggiore tasso di strisci inadeguati o con alterazioni infiammatorie per la presenza di infezioni<sup>26-28</sup>. L'esame citologico è un test inappropriato per la diagnosi di infezioni genitali<sup>29-31</sup>.

### **2.6 Sommario degli standard**

1. Lo screening cervicale dovrebbe essere effettuato fra i 25 e i 64 anni, a intervalli di 3 o 5 anni a secondo dell'età.
2. Le donne dovrebbero essere invitate al compimento dei 25 anni e successivamente richiamate ogni tre anni tra i 25 e 49 anni, e ogni 5 anni tra i 50 e i 64 anni.

### 3. STRATEGIE DI SCREENING

#### 3.1 Metodologia convenzionale di screening

La citologia cervicale su campioni ottenuti con le tecniche convenzionali di striscio è il metodo convenzionale di screening nel Programma di Screening Cervicale del Servizio Sanitario Nazionale (NHSCSP)

##### **Evidenza:**

Una recente revisione di letteratura <sup>32</sup> ha riportato che in 12 studi valutati come gravati dai minori effetti di confondimento, la sensibilità dello striscio convenzionale varia tra il 30 e l'87% e la specificità tra l'86 ed il 100%. Questo significa che è necessario individuare nuovi metodi che possano aumentare sensibilità e specificità e quindi migliorare la capacità di individuare i precursori del cervicocarcinoma. Qualsiasi cambiamento nelle modalità di screening deve avere dimostrato un aumento di efficacia o del rapporto costo-efficacia prima che il NHSCSP ne raccomandi l'uso.

#### 3.2 Citologia in fase liquida

La citologia in fase liquida (LBC) è una metodica grazie a cui il materiale ottenuto con un campionatore Cervex<sup>®</sup> (o strumenti simili) viene sospeso in una soluzione tampone e sottoposto ad un procedimento per cui uno strato sottile di cellule può essere disposto di un vetrino, senza contaminazione da parte di sangue o detriti. Il sistema ottiene preparati più "puliti", che sono generalmente più facili da interpretare. Il suo vantaggio consiste in una riduzione dei campioni inadeguati ed è possibile una riduzione dei risultati borderline ed un aumento di sensibilità.

Nel 2000 il NICE (National Institute for Clinical Excellence) ha raccomandato che si avviassero studi pilota sovvenzionati dal servizio sanitario (NHS) per valutare l'uso di LBC per lo screening cervicale in Inghilterra e nel Galles. Uno studio pilota era già stato completato in Scozia, e la citologia in fase liquida è ora già in uso in quella regione. La valutazione da parte del NICE degli studi pilota condotti in Inghilterra è stata pubblicata nel 2003 <sup>33</sup>. Essa raccomanda che LBC sia introdotta come metodo di base per processare i prelievi nel programma di screening in Inghilterra e Galles. Si stanno mettendo in atto provvedimenti per attuare questa raccomandazione nel NHSCSP. La gradualità dell'attuazione è determinata dalla necessità di addestrare il personale tecnico di laboratorio ed i prelevatori e di installare i necessari strumenti nei laboratori. Per estendere la metodica a tutto il territorio nazionale saranno necessari circa cinque anni.

#### 3.3 La colposcopia come test di screening

Sono pochi i casi in cui la colposcopia dovrebbe rimpiazzare la citologia quale test routinario di screening. Alcuni gruppi di donne a rischio molto elevato per CIN, in particolare le donne immunosopresse, come quelle sottoposte a trapianti, o le donne HIV positive, potrebbero essere prese in considerazione per lo screening colposcopico (cap. 11). Anche le donne con ripetuti prelievi giudicati inadeguati dovrebbero essere inviate a colposcopia come procedura routinaria di screening (cap. 4).

##### **Evidenza :**

Esiste evidenza che nelle donne HIV positive vi sia un aumento di falsi negativi citologici <sup>34</sup> e potrebbe essere raccomandata la colposcopia di screening. In altri gruppi a alto rischio, ad esempio le donne con condilomi genitali o le fumatrici, non esiste evidenza che suggerisca che un esame

citologico eseguito ogni tre anni sia meno protettivo rispetto alle altre donne, mentre per le donne HIV positive si raccomanda uno screening citologico annuale.

### 3.4 Altre strategie di screening

Si stanno ricercando altre strategie di screening, e le seguenti tecnologie sono in corso di valutazione:

- tipizzazione virale (test HPV) come forma di definizione del rischio
- valutazione dello stato immunitario con test utilizzando anticorpi per le proteine del ciclo cellulare
- tecnologie elettro-ottiche

Solo il test HPV è preso in considerazione per un eventuale futuro impiego nel NHSCSP.

### 3.5 Tipizzazione virale (test HPV)

#### 3.5.1 Test HPV come triage per gli esiti citologici borderline o la displasia lieve (LSIL)

L'utilità di introdurre il test HPV come triage delle donne con lesioni borderline o displasia lieve è in fase di studio.

#### **Evidenza:**

Una sistematica revisione<sup>35</sup> dei dati a disposizione commissionata dal programma Health Technology Assessment (HTA) ha raccomandato una introduzione controllata del test HPV come triage delle donne con risultati citologici borderline o LSIL. Questa procedura è in corso di valutazione tramite un ampio studio pilota in Inghilterra. Il razionale prevede che le donne con citologia borderline o LSIL possano essere suddivise in un gruppo a rischio molto basso (HPV negative) e in un gruppo a rischio più elevato (HPV positive), per le quali la colposcopia sarebbe appropriata<sup>36</sup>. Questa funzione di screening secondario del test HPV potrebbe potenzialmente ridurre il numero sempre maggiore di donne inviate in colposcopia per citologia borderline o LSIL. Questo potrebbe migliorare notevolmente il rapporto costo/efficacia, ridurre il carico di lavoro nei servizi di colposcopia e ridurre l'ansia delle pazienti associata all'invio a colposcopia.

Il test HPV in questa modalità di impiego è in corso di valutazione anche da parte del Medical Research Council (MRC) nel trial TOMBOLA (Trial of Management of Borderline and Other Low grade Abnormal smears), i cui risultati sono attesi per il 2006.

#### 3.5.2 Test HPV nel follow up delle donne trattate per CIN

È possibile ipotizzare che le donne che al controllo a sei mesi post trattamento risultino negative sia al citologico che al test HPV siano sottoposte ai normali controlli di screening. Prima che si possa dare questa raccomandazione, deve essere dimostrato che un protocollo adeguato al NHSCSP possa essere messo in atto con successo. È in corso uno studio pilota.

#### **Evidenza:**

Sono pubblicati studi non randomizzati che indicano che il test HPV può migliorare la previsione di insuccesso del trattamento<sup>37</sup>. Ciò probabilmente dipende dal fatto che il test HPV ha un elevato valore predittivo negativo per la presenza di malattia residua di qualsiasi entità, che è la ragione più comune di insuccesso del trattamento. Uno degli studi pubblicati era aggiustato anche per la

positività dei margini, e il test HPV manteneva ancora una correlazione significativa con l'insuccesso del trattamento<sup>38</sup>.

### 3.5.3 *Screening di popolazione mediante test HPV*

L'elevata sensibilità del test HPV per il CIN di grado elevato ne fa un candidato per il miglioramento dello screening di popolazione per il cervicocarcinoma. La sensibilità della sola citologia probabilmente non è superiore al 70% e potrebbe aumentare notevolmente con l'utilizzo del test HPV. Sono in corso trial randomizzati in Svezia e in Olanda, che non hanno ancora riferito risultati, e un trial randomizzato è iniziato a metà del 2001 a Manchester. Studi non randomizzati suggeriscono che il test HPV possa aumentare l'individuazione di CIN prevalente. Un follow up a più lungo termine di queste coorti di screening fornirà ulteriore evidenza sull'efficacia del test HPV, soprattutto sul suo valore predittivo negativo. E' plausibile che il test HPV si dimostri sufficientemente costo-efficace da poter giocare un ruolo nel NHSCSP, ma qualsiasi introduzione nel programma nazionale richiede una valutazione rigorosa e una base di evidenza convincente. Il test HPV non è raccomandato per un uso routinario.

## 4. LINEE GUIDA PER L'INVIO ALLA COLPOSCOPIA

### 4.1 Esami citologici inadeguati

Dopo tre citologici inadeguati consecutivi, le donne dovrebbero essere inviate in colposcopia.

#### **Evidenza:**

consenso professionale: il carcinoma cervicale invasivo può essere associato a flogosi o a sanguinamento al contatto. Le donne che hanno un Pap test inadeguato persistente devono essere sottoposte all'esame colposcopico per escludere un carcinoma invasivo

### 4.2 Alterazioni nucleari borderline

#### 4.2.1 *Alterazioni cellulari squamose*

Le donne, dopo tre diagnosi citologiche di Anomalie Squamose Nucleari "borderline" (ASC per il TBS 2001-n.d.t.) devono essere inviate in colposcopia, senza seguire la cadenza del richiamo di routine.

#### **Evidenza:**

In un trial randomizzato di donne con ASCUS, condotto negli USA, l'incidenza CIN di alto grado dopo un singolo Pap test con alterazioni nucleari borderline è stata bassa (11%)<sup>39</sup>. In uno studio prospettico nel Regno Unito l'incidenza di CIN2-3 istologiche è stata del 36%<sup>40</sup>. Le donne con una citologia persistente con alterazioni nucleari borderline sono ad aumentato rischio di sviluppare una CIN di alto grado nel tempo<sup>41</sup>.

#### 4.2.2 *Anomalie cellulari ghiandolari*

Le donne dovrebbero essere inviate in colposcopia dopo la prima diagnosi citologica di alterazioni nucleari borderline in cellule endocervicali (AGUS n.d.t.)

#### **Evidenza:**

casistiche di donne con citologia con alterazioni borderline delle cellule ghiandolari (AGUS n.d.t.) dimostrano una aumentata frequenza di patologia maligna (4-16%) o preinvasive (17-40%)<sup>42-45</sup>.

### 4.3 Esame citologico con anormalità di qualsiasi grado

Le donne che hanno tre citologici anormali di qualsiasi grado in un periodo di 10 anni, anche se hanno partecipato una o più volte al richiamo di routine dello screening, devono essere inviate a colposcopia.

#### **Evidenza : consenso professionale**

### 4.4 Displasia Lieve

Idealmente, le donne con displasia lieve citologica (LSIL n.d.t.) dovrebbero essere inviate a colposcopia, ma è accettabile raccomandare di ripetere il citologico. Le donne con due esiti citologici di displasia lieve devono essere inviate in colposcopia, e non essere avviate al richiamo di routine.

**Evidenza:**

non sono ancora disponibili risultati di trial randomizzati che confrontino l'invio immediato in colposcopia con il follow-up citologico nell'ambito del programma di screening. Un trial randomizzato ospedaliero che ha messo a confronto quattro diversi periodi di sorveglianza di donne con displasia lieve, che comprendeva la colposcopia immediata, ha trovato, dopo un unico esame citologico con displasia lieve o moderata, un 68% di CIN di alto grado<sup>46</sup>. Altre serie di casi hanno evidenziato che la percentuale di donne con CIN di alto grado a seguito di displasia lieve citologica (LSIL, n.d.t.) è intorno al 40%<sup>40,47</sup>. Studi retrospettivi di donne seguite nella popolazione riportano tassi variabili di avvio a colposcopia (14-64%) e queste donne risultano avere un aumentato rischio di carcinoma invasivo<sup>48</sup>. Nelle donne che sono seguite per più di 24 mesi, la non adesione al follow-up citologico è alta<sup>49</sup>. Un modello economico suggerisce che la colposcopia immediata è economicamente più vantaggiosa del follow-up citologico<sup>50</sup>. Dopo questa pubblicazione, le raccomandazioni per il follow-up dopo un citologico con displasia lieve sono state cambiate: sono necessari tre e non due Pap test normali prima di ritornare ai regolari intervalli di screening<sup>51</sup>. Questa variazione aumenta i costi della sorveglianza citologica e rende l'invio diretto alla colposcopia un'opzione migliore. In due studi, solo il 25% delle donne con displasia lieve citologica manifesta una regressione a citologia normale<sup>49,52</sup>.

Le donne con displasia lieve dovrebbero essere controllate, ma non necessariamente trattate. Per evitare un sovratattamento, si raccomanda di evitare l'approccio "see and treat" in questi soggetti. A seguito di queste linee guida ci sarà un iniziale aumento dell'invio a colposcopia, che dovrebbe diminuire nel tempo.

Le presenti linee guida non dovrebbero alterare la gestione di donne arruolate in studi che miglioreranno le nostre conoscenze sulla gestione delle alterazioni citologiche minori. Il dibattito in questo settore necessita di avere informazioni sui risultati di questi studi.

#### 4.5 Displasia moderata

Tutte le donne con un esito citologico di displasia moderata (HSIL, n.d.t.) devono essere inviate a colposcopia immediata (**100%**)

**Evidenza:**

un trial randomizzato sulla gestione della displasia moderata citologica ha riscontrato che il 74% delle donne presenta una CIN2-3<sup>46</sup>. Varie casistiche riportano un'elevata incidenza (74-77%) di CIN2-3 alla colposcopia<sup>47,53</sup>.

#### 4.5 Displasia Grave

Le donne con un esito citologico di displasia grave (HSIL, n.d.t.) devono essere inviate a colposcopia immediata (**100%**)

**Evidenza:**

Varie casistiche riportano un'elevata incidenza (80-90%) di CIN2-3 alla colposcopia<sup>48,53</sup>.

#### 4.7 Possibile invasione

Le donne con un esito citologico di possibile lesione invasiva devono essere inviate a colposcopia immediata (**100%**) e devono essere esaminate entro due settimane (**90%**).



**Evidenza:**

la correlazione fra esito citologico di possibile invasione e la diagnosi istologica di carcinoma invasivo è elevata. In una serie, il valore predittivo positivo per tutte le forme di carcinoma è stato del 56%<sup>54</sup>.

#### 4.8 Neoplasia Ghiandolare

Tutte le donne con un esito citologico di neoplasia ghiandolare devono essere inviate a colposcopia (**100%**) e devono essere esaminate entro due settimane (**90%**).

**Evidenza:**

la storia naturale di questa lesione non è chiara. Serie di donne inviate a colposcopia per un singolo referto citologico di neoplasia ghiandolare mostrano una elevata frequenza di malattia invasiva (40-43%) e preinvasiva (20-28%)<sup>42,55</sup>.

#### 4.9 Cervice anormale

Donne con una cervice anormale devono essere inviate a esame ginecologico e in seguito, se si sospetta un carcinoma, a colposcopia.

**Evidenza:**

consenso professionale. Una cervice di aspetto anormale può associarsi ad un carcinoma invasivo.

#### 4.10 Donne sintomatiche

Le donne che si presentano con sintomi riferibili a carcinoma cervicale, ad esempio donne di oltre 40 anni con sanguinamento postcoitale, perdite di sangue intermestruali, o perdite vaginali persistenti, devono essere inviate a esame ginecologico e in seguito, se si sospetta un carcinoma, a colposcopia.

In caso di stillicidio ematico postcoitale anche in donne più giovani è bene prendere in considerazione l'invio a controllo ginecologico.

La perdita ematica durante l'esecuzione del prelievo cervicale è evenienza frequente, e non costituisce indicazione per l'invio a colposcopia, in assenza di altri sintomi o di esito citologico anormale.

**Evidenza:**

Consenso di professionale. Una casistica mostra una elevata incidenza di neoplasia cervicale in donne con perdite ematiche postcoitali<sup>56</sup>.

Sebbene tale sintomo sia indicativo di carcinoma cervicale, la maggioranza dei casi non sottintende una patologia maligna. Nelle donne più giovani le cause più probabili sono l'infezione da Chlamydia, e problemi di contraccezione. Queste donne richiedono accertamenti appropriati e, se si sospetta un carcinoma, invio a colposcopia.

#### 4.11 Pregresso trattamento per CIN

Le donne debbono essere inviate a colposcopia se sono state trattate per CIN, non sono state avviate al richiamo di routine ed un successivo esame citologico rivela una displasia lieve o una lesione peggiore (**100%**).

**Evidenza:**

le donne trattate per CIN sono ad aumentato rischio di sviluppare un carcinoma cervicale <sup>57</sup>.

#### 4.12 Tempi di attesa per la colposcopia

Almeno il **90%** delle donne con esito citologico anormale dovrebbe essere esaminato in un servizio di colposcopia entro otto settimane dall'invio.

**Evidenza:** consenso professionale.

Almeno il **90%** delle donne con esito citologico di displasia moderata o grave dovrebbe essere esaminato in un servizio di colposcopia entro quattro settimane dall'invio.

**Evidenza:** consenso professionale.

#### 4.13 Sommario degli standard

1. Le donne dovrebbero essere inviate a colposcopia dopo tre citologie inadeguate consecutive.
2. Le donne dovrebbero essere inviate a colposcopia dopo tre citologie con anomalie nucleari squamose borderline (ASCUS n.d.t.), senza che la donna sia reinserita nei normali richiami di screening.
3. Le donne dovrebbero essere inviate a colposcopia dopo una citologia con anomalie ghiandolari endocervicali.
4. Le donne dovrebbero essere inviate a colposcopia se hanno avuto tre citologie anormali di qualsiasi grado in un periodo di 10 anni.
5. Idealmente, le donne dovrebbero essere inviate a colposcopia dopo la prima citologia con displasia lieve, ma è accettabile la raccomandazione di ripetere il Pap test. Le donne devono essere inviate a colposcopia dopo citologie con displasia lieve, senza essere reinserite nei normali richiami di screening.
6. Le donne devono essere inviate a colposcopia dopo una citologia con displasia moderata **(100%)**.
7. Le donne devono essere inviate a colposcopia dopo una citologia con displasia grave **(100%)**.
8. Le donne devono essere inviate a colposcopia dopo una citologia con possibile invasione **(100%)**. Esse dovrebbero essere esaminate urgentemente, entro due settimane dall'invio **(90%)**.
9. Le donne devono essere inviate a colposcopia dopo una citologia con neoplasia ghiandolare **(100%)**. Esse dovrebbero essere esaminate urgentemente, entro due settimane dall'invio **(90%)**.
10. Le donne dovrebbero essere inviate a colposcopia se sono state trattate per CIN, e non sono state reinserite nei normali richiami di screening e un successivo esame citologico rivela una displasia lieve o una lesione più grave **(100%)**.
11. Almeno il **90%** delle donne con citologia anormale dovrebbe essere esaminato in un servizio di colposcopia entro otto settimane dall'invio.
12. Almeno il **90%** delle donne con citologia con displasia media o grave dovrebbe essere esaminato in un servizio di colposcopia entro 4 settimane dall'invio.

## **5. STANDARD DI QUALITA' PER I SERVIZI DI COLPOSCOPIA**

### **5.1 Procedure per una corretta attività pratica**

#### *5.1.1 Controllo di qualità*

Il servizio di colposcopia dovrebbe essere organizzato come servizio sottostante a regolari controlli di qualità, indipendentemente dal contesto in cui si collochi, sia un ambulatorio ginecologico, o un consultorio per la patologia urogenitale (GUM), o nella medicina di base. Un protocollo che dà indicazioni per una corretta attività pratica è disponibile alla Appendice 2. Il servizio di colposcopia dovrebbe essere gestito da un gruppo di lavoro, che usi protocolli basati su queste linee guida e che intenda raggiungere gli standard di qualità indicati in questo documento

Il gruppo di lavoro dovrebbe essere diretto da un responsabile colposcopista, la cui funzione consiste nel garantire una corretta condotta clinica, l'adesione ai protocolli, la raccolta dei dati e l'audit. Il coordinatore ha anche la responsabilità di garantire che gli standard di qualità indicati in questo documento siano raggiunti. Una esemplificazione dei suoi compiti è descritta nell'Appendice 3.

Raggiungere una colposcopia di qualità garantita nel Regno Unito è stato un risultato considerevole e richiede uno sforzo continuo per il mantenimento di standard uniformemente elevati. Il rapporto obbligatorio del Dipartimento della Salute (KC65) è una procedura che sostiene questo processo. Il rapporto è trimestrale, ma probabilmente diventerà annuale in futuro. Il rapporto richiede che i servizi di colposcopia abbiano e mantengano i propri dati in forma computerizzata, in conformità al set di dati minimale raccomandato dalla Società Britannica di Colposcopia e Patologia Cervico-Vaginale (BSCCP).

Dovrebbe essere identificato un coordinatore del programma su base ospedaliera. Egli dovrebbe assumersi la responsabilità di garantire che gli obiettivi di qualità siano monitorati, ivi inclusa la non adesione.

#### *5.1.2 Certificazione*

Tutti i colposcopisti dovrebbero essere certificati in base ai criteri della BSCPP/Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) e sottoporsi a ricertificazione ogni 3 anni per dimostrare una attività continuativa con un sufficiente numero di casi. Il NHSCSP prevede che l'esame colposcopico indipendente non possa essere eseguito nell'ambito del Servizio Sanitario Nazionale che da medici certificati.

E' un requisito della ricertificazione che tutti i colposcopisti seguano un programma di educazione medica continua (ECM), per tenersi aggiornati sulle nuove conoscenze scientifiche e sugli sviluppi della pratica clinica. Adeguate opportunità di ECM sono disponibili nei corsi avanzati di colposcopia e nel meeting annuale della BSCCP (sez. 5.7).

#### *5.1.3 Staff Clinico e accoglienza dell'utenza*

Il servizio necessita di almeno un infermiere dedicato alla colposcopia, il cui compito è quello di far funzionare regolarmente l'attività e di supportare la paziente. Sarebbe necessaria una seconda infermiera per preparare le pazienti ai prelievi citologici, alle biopsie, ai trattamenti (sez. 5.4).

Il servizio di colposcopia richiede adeguato supporto di personale amministrativo e di segreteria per garantire una comunicazione tempestiva con i pazienti e con il medico di base. Questo supporto amministrativo è inoltre necessario per la raccolta dati e la verifica che i meccanismi di controllo funzionino.

Il servizio dovrebbe essere attrezzato per rispettare la dignità della paziente e le pazienti dovrebbero avere il tempo per discutere il loro caso sia prima che dopo l'esame colposcopico e/o il trattamento.

#### 5.1.4 Riunioni del gruppo di lavoro

Il gruppo di lavoro dovrebbe tenere almeno due volte l'anno riunioni per discutere l'attività clinica, eventuali problemi inerenti i protocolli e i risultati di audit e verifiche esterne, e confrontarsi sull'eventuale mancato raggiungimento degli standard di qualità. Riunioni multidisciplinari fra citologi, patologi e il gruppo di lavoro dovrebbero tenersi almeno due volte l'anno per discutere aspetti operativi rilevanti per il servizio di colposcopia (sez. 5.6).

## 5.2. Ridurre l'ansia delle donne

### 5.2.1 Informazione e comunicazione

Per ridurre l'ansia migliorando la comunicazione e l'informazione:

- ogni donna dovrebbe essere informata verbalmente e ricevere informazioni scritte prima e dopo un prelievo cervicale e prima della colposcopia (**95%**)
- il counseling dovrebbe essere parte integrante della colposcopia
- le donne dovrebbero ricevere un invito formulato secondo un linguaggio appropriato, contenente il nome di un operatore cui rivolgersi, un numero di telefono e l'indicazione degli orari degli ambulatori.
- devono essere fornite informazioni alle donne sui risultati delle visite e degli accertamenti effettuati entro quattro settimane (**standard ottimale 90%**) e almeno entro otto settimane (**standard minimo 100%**).
- i risultati e le indicazioni terapeutiche dovrebbero essere comunicati al medico curante entro 4 settimane dalla presentazione del paziente al servizio (**standard ottimale 90%**) o al massimo entro 8 settimane (**standard minimo 100%**).
- il materiale informativo dovrebbe essere individualizzato per ciascun servizio.

#### **Evidenza:**

Esistono prove decisive<sup>58-64</sup> che molte donne subiscono effetti psicologici negativi non trascurabili nel ricevere comunicazione di un referto citologico di anormalità e della necessità di ulteriori indagini e le relative. E' verosimile che tali conseguenze psicologiche scoraggino l'adesione ai successivi test di screening e al follow up. Rendere disponibili informazioni chiare e precise riduce l'ansia e migliora il vissuto della paziente.

### 5.2.2. Minoranze etniche

Per i gruppi etnici minoritari dovrebbero essere disponibili informazioni culturalmente appropriate

#### **Evidenza:**

La copertura è bassa in molti gruppi etnici minoritari e fra i rifugiati. Esistono differenze significative di consapevolezza riguardo al carcinoma cervicale nei diversi gruppi etnici. E'

possibile migliorare l'adesione fornendo informazioni e visitando i centri di aggregazione per spiegare i principi dello screening<sup>65-67</sup>.

### 5.2.3. Servizi che effettuano procedure di "see and treat"

I servizi che praticano la politica "see and treat" devono garantire che le donne alle quali viene proposto un trattamento alla prima visita abbiano avuto in precedenza materiale informativo adeguato e appropriato prima della seduta colposcopica (**100%**).

#### **Evidenza:**

Lo stato d'ansia è maggiore nelle donne che accedono ai servizi dove si pratica il "see and treat" se non sono state adeguatamente informate circa la possibilità di un trattamento alla prima visita<sup>68-70</sup>.

### 5.2.4. Raccolta dell'anamnesi

Una appropriata e accurata indagine sulla storia sessuale può essere fatta solo se c'è una specifica indicazione in base alla presentazione del caso o all'interno di uno studio approvato da comitato etico.

#### **Evidenza:**

Domande relative alla vita sessuale possono causare alle donne imbarazzo, risentimento e malessere. Questo può portare ad una scarsa adesione, se la donna percepisce di essere giudicata<sup>59,71</sup>.

### 5.2.5. Dotazioni del servizio

I servizi di colposcopia debbono essere dotati di:

- spogliatoi riservati
- servizi igienici
- un locale specificamente ed permanentemente dedicato alla colposcopia (**100%**)
- disponibilità di generi di conforto (bevande n.d.t.)
- aree separate per l'attesa ed il post trattamento.

**Evidenza:** Consenso professionale e opinione delle pazienti.

### 5.2.6. Frequentatori del Centro

La frequenza del centro da parte di persone/operatori esterni all'attività dovrebbe essere regolamentata come segue:

- si dovrebbe consentire alle donne che lo desiderano di essere accompagnate da persona amica/ parente
- prima della colposcopia dovrebbe essere richiesto alla paziente il consenso alla presenza di personale non strettamente necessario (ad es. specializzandi, studenti, professionisti visitatori)

#### **Evidenza:**

Le donne hanno forti reazioni negative all'invasività della visita ginecologica. In occasione della colposcopia sono spesso particolarmente ansiose: mostrare sensibilità nei confronti delle loro preoccupazioni aiuta a migliorare la loro esperienza del servizio<sup>59,62</sup>.

### 5.3 Attrezzature per la colposcopia

Il servizio di colposcopia dovrebbe essere dotato di:

- un lettino fisso ed un colposcopio
- adeguate possibilità di sterilizzazione in accordo con le normative vigenti
- accesso diretto (per le unità esclusivamente diagnostiche) ad un centro che esegua anche la terapia, se necessaria
- familiarità dello staff clinico con i metodi di trattamento usati (**100%**)
- adeguate misure di sicurezza, ben note al personale, se sono in uso apparecchiature laser o elettrochirurgiche. Line guida per l'emergenza scritte con chiarezza e facilmente consultabili.
- strumentazione per la rianimazione immediatamente disponibile: il personale addetto alla colposcopia deve essere addestrato all'uso.
- sistema informatico adatto e software dedicato per la raccolta dati in base al dataste minimal BSCCP e per l'invio del rapporto trimestrale obbligatorio (KC65)
- è auspicabile siano disponibili monitor che consentano alle pazienti che lo desiderano di seguire le procedure.

**Evidenza :** consenso professionale.

### 5.4 Personale Sanitario

Per quanto riguarda il personale dell'unità di colposcopia:

- tutti i servizi dovrebbero avere un colposcopista titolare dirigente, adeguatamente preparato, che dirige il servizio, coadiuvato da un gruppo di specialisti dedicato all'unità. il colposcopista titolare deve avere dei compiti ben definiti.
- ci devono essere almeno due infermiere per ogni servizio:
  - la prima deve essere una infermiera diplomata, certificata come esperta nel counseling, titolare del servizio e senza altre incombenze ambulatoriali
  - la seconda infermiera dovrebbe essere di supporto alla paziente e non deve avere necessariamente una formazione specifica approfondita
- infermiere colposcopiste che svolgano un ruolo clinico devono essere coadiuvate da un'altra infermiera diplomata
- l'attività clinica deve essere adeguatamente supportata da personale amministrativo

**Evidenza:**

La presenza di un gruppo specialistico specifico addetto all'unità di colposcopia consente la continuità assistenziale e permette alle donne di familiarizzare con i singoli membri dell'équipe<sup>59</sup>. Questo a sua volta aiuta a ridurre l'ansia, aumenta la partecipazione e migliora la soddisfazione nei confronti del servizio. In questo senso un ruolo più ampio del personale infermieristico, esteso all'esecuzione della colposcopia, può essere di particolare utilità<sup>69,72</sup>.

### 5.5 Non adesione

Nei confronti della mancata adesione delle pazienti:

- debbono essere disponibili protocolli scritti per la gestione delle non rispondenti

- le verifiche dell'attività dovrebbero includere l'analisi delle cartelle delle non rispondenti per individuare eventuali caratteristiche che possano essere utili per ridurre la non aderenza
- il tasso di non aderenza dovrebbe essere inferiore al **15%**.

### **Evidenza:**

In totale il 20% delle donne non si presenta, per paura del cancro o degli accertamenti. Ci sono molte altre ragioni di mancata presentazione, come dimenticarsi dell'appuntamento, avere le mestruazioni, impegni di lavoro, cura dei figli, difficoltà di trasporto e lunghi tempi di attesa.

Gli appuntamenti mancati hanno un costo amministrativo. A seguito di reinvio, la maggior parte delle donne si presenterà entro un anno dal mancato appuntamento. Bisognerebbe studiare strategie adeguate a ridurre la mancata adesione<sup>73-78</sup>.

## **5.6 Collegamento con altre unità operative/servizi.**

I collegamenti con altri servizi/unità operative dovrebbero avere le seguenti caratteristiche:

- i centri di colposcopia collocati in consultori per malattie genito-urinarie (GUM) devono avere protocolli definiti per i collegamenti con i servizi di ginecologia<sup>79</sup> (**100%**)
- un audit multidisciplinare deve essere parte integrante del servizio
- dovrebbero esistere collegamenti clinici e informatici consolidati con i servizi di citologia e istologia per supportare il lavoro multidisciplinare
- al momento della colposcopia dovrebbero essere disponibili informazioni dettagliate sull'esito della citologia (se eseguita)
- i servizi di colposcopia situati in reparti clinici di ginecologia dovrebbero avere protocolli definiti per i collegamenti con i GUM.

Gli incontri multidisciplinari dovrebbero includere i patologi, i citologi e i colposcopisti, e si dovrebbero tenere almeno due volte l'anno per discutere i casi difficili, casi in cui non vi sia concordanza tra citologia, istologia e colposcopia, e casi con citologia con anomalie ghiandolari e ghiandolari borderline.

## **5.7 Addestramento e certificazione dei colposcopisti**

### *5.7.1 Requisiti richiesti per l'addestramento*

Tutti i colposcopisti devono poter dimostrare di aver ricevuto un addestramento adeguato. I requisiti richiesti dipendono da quando è iniziato l'addestramento medesimo:

- per quelli che hanno cominciato il loro addestramento dopo l'Aprile 1998 viene richiesto il Diploma in Colposcopia della BSCCP/RCOG
- per quelli che hanno cominciato l'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: 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.

### 5.7.2 *Mantenimento della competenza clinica ed educazione medica continua (ECM)*

I colposcopisti che lavorano nell'ambito del NHSCSP devono vedere almeno 50 nuovi casi di citologia anormale l'anno. Tutti i colposcopisti debbono partecipare ad un meeting di colposcopia riconosciuto dalla BSCCP ogni 3 anni.

## 5.8 **Sommario degli standard**

1. A ogni donna dovrebbero venire fornite informazioni verbali e dovrebbero essere inviate informazioni scritte prima e dopo il prelievo citologico e prima della colposcopia (**95%**).
2. Il counseling dovrebbe essere parte integrante dell'attività in colposcopia.
3. Alle donne deve essere spedito un invito redatto in modo appropriato e comprensibile e comprendente un nome di contatto, un numero di telefono e gli orari dell'ambulatorio.
4. Le informazioni riguardo alla visita ed ai risultati degli esami dovrebbero essere comunicati alla paziente entro quattro settimane (**standard ottimale 90%**), o in otto settimane (**standard minimo 100%**).
5. I risultati ed il programma di gestione del caso dovrebbero essere comunicati al medico di famiglia entro 4 settimane (**standard ottimale 90%**), o in otto settimane (**standard minimo 100%**).
6. I centri che effettuano procedure di trattamento immediato (see and treat) devono assicurarsi che alle donne alle quali viene proposto il trattamento alla prima visita siano state inviate informazioni adeguate ed appropriate prima dell'appuntamento (**100%**).
7. I servizi di colposcopia debbono essere dotati di zone-spogliatoio appartate e servizi igienici.
8. Il servizio deve avere una stanza fissa adibita stabilmente alla colposcopia (**100%**).
9. Devono essere disponibili generi di conforto (bevande).
10. La sala d'attesa e la zona post trattamento devono essere separate.
11. L'ambulatorio deve essere dotato di un lettino ginecologico fisso e di un colposcopio.
12. Il servizio deve avere adeguata possibilità di sterilizzazione secondo le vigenti normative di igiene e sicurezza.
13. I centri in cui viene eseguita solo attività diagnostica debbono essere direttamente collegati con una unità operativa in cui si eseguano anche i trattamenti, se necessari.
14. Lo staff clinico deve avere familiarità con le apparecchiature e la modalità di trattamento in uso (**100%**).
15. Se sono in uso apparecchiature laser o elettrochirurgiche, devono essere disponibili adeguate linee guida di sicurezza, e tutto il personale deve essere addestrato a metterle in atto: linee guida per le emergenze devono essere disponibili in ogni ambulatorio.
16. Il servizio deve essere dotato strumenti per la rianimazione immediatamente disponibili e il personale addetto al servizio deve essere addestrato al loro uso.
17. Il servizio deve essere dotato di un adeguato sistema informatico e software per la raccolta dei dati in base al data set minimale BSCCP e per l'invio trimestrale obbligatorio del rapporto di attività (KC65).
18. Tutti i servizi di colposcopia devono avere un colposcopista titolare, competente, che dirige il servizio, con un team specialistico dedicato all'unità di colposcopia. Il colposcopista titolare deve avere compiti precisamente definiti.
19. Per ogni servizio di colposcopia di devono essere in servizio almeno due operatori infermieristici.



20. L'infermiera che segue direttamente la colposcopia deve essere supportata da un'altra infermiera diplomata.
21. Per ogni centro deve essere disponibile personale amministrativo adeguato e dedicato.
22. Devono essere disponibili protocolli scritti per le pazienti che non aderiscono all'invito.
23. Il tasso di non rispondenti deve essere inferiore al **15%**.
24. I servizi di colposcopia presso consultori per patologia genito-urinaria (GUM) devono disporre di protocolli definiti per il collegamento con servizi di ginecologia.
25. L'audit multidisciplinare deve essere parte integrante del servizio.
26. Tutti i colposcopisti operanti presso il servizio dovrebbero essere certificati secondo lo schema BSCCP/RCOG e dovrebbero sottostare al programma di ricertificazione ogni 3 anni.
27. Tutti i colposcopisti devono poter dimostrare di aver ricevuto un addestramento adeguato.
28. I colposcopisti operanti NHSCSP debbono vedere almeno 50 nuovi casi con referti citologici anormali all'anno.
29. Tutti i colposcopisti debbono partecipare ad almeno un congresso della BSCCP ogni tre anni.

## 6. STANDARD DIAGNOSTICI IN COLPOSCOPIA

### 6.1 Risultati citologici

Il colposcopista dovrebbe conoscere il referto citologico prima di cominciare l'esame colposcopico.

#### **Evidenza:**

La conoscenza del referto citologico facilita l'identificazione di immagini colposcopiche relative a CIN di alto grado<sup>80</sup> e, quando è associata con la refertazione colposcopica, migliora la sensibilità nella diagnosi di CIN di alto grado<sup>81,82</sup>.

### 6.2 Esame colposcopico

Al momento dell'esame colposcopico dovrebbero essere registrati i seguenti dati:

- il motivo dell'invio a colposcopia (**100%**)
- il grado della anormalità citologica (**90%**)
- se l'esame è soddisfacente; questo è definito dalla visibilità dell'intera GSC e dalla visibilità del limite superiore di qualsiasi lesione cervicale visualizzata (**100%**)
- la presenza o l'assenza della estensione vaginale e/o endocervicale della lesione
- le caratteristiche morfologiche colposcopiche
- la valutazione colposcopica del grado della lesione

### 6.3 Malattia invasiva

Particolare attenzione deve essere posta a non misconoscere la malattia invasiva. Una biopsia escissionale è raccomandata (**95%**) nelle seguenti circostanze:

- quando le immagini colposcopiche indicano un lesione di alto grado
- quando alterazioni colposcopiche di basso grado sono associate a displasia grave o esito citologico peggiore
- quando la lesione si estende nel canale (una adeguata quantità di tessuto del canale deve essere rimossa in questo caso)

Nei casi sopramenzionati le biopsie mirate in colposcopia non sono considerate sufficienti a fornire una diagnosi attendibile. Il colposcopista dovrebbe essere consapevole del basso rischio di distruzione, inappropriata o inavvertita, di lesioni ghiandolari o invasive. Questa situazione si verifica più spesso in associazione con alterazioni citologiche o colposcopiche di alto grado (predittive di CIN3).

Ci possono essere motivi importanti per rinviare la biopsia, come la gravidanza. Le motivazioni della mancata biopsia debbono essere documentate (**100%**).

#### **Evidenza:**

Le fonti scientifiche sono rappresentate da una revisione sistematica della letteratura<sup>83</sup> e da successive revisioni retrospettive<sup>84,85</sup> di casi di malattia invasiva identificati attraverso lo screening

cervicale e l'esame colposcopico. Le conclusioni importanti sono state che il 56% delle lesioni microinvasive e il 30% delle invasive non sono diagnosticate dalla colposcopia. Le revisioni retrospettive<sup>84,85</sup> suggeriscono che approssimativamente i due terzi dei carcinomi non riconosciuti sono dovuti all'errore del colposcopista, mentre un terzo sono dovuti ai limiti della tecnica. Una o più delle seguenti conclusioni citologiche e colposcopiche sono comuni nei casi di mancato riconoscimento della malattia comprendono:

- anormalità citologica di alto grado
- estensione endocervicale della lesione, perfino quando l'esame è "soddisfacente"
- lesioni estese, complesse, con superfici irregolari ispessite;
- sottostima delle lesioni alla biopsia diretta sotto controllo colposcopico<sup>86-88</sup>.

Una revisione sistematica ha dimostrato che la colposcopia insoddisfacente è una evenienza più frequente nella malattia invasiva (61% nel carcinoma microinvasivo, 71% nel carcinoma invasivo) che nella CIN (14% di CIN). I vasi atipici sono descritti nel 44% delle neoplasie microinvasive e nell'84% di quelle invasive<sup>83,89</sup>.

#### 6.4 Distruzione locale

Tutte le pazienti devono essere sottoposte a biopsia o biopsie multiple prima di trattamenti distruttivi (**100%**). Eccetto situazioni particolari, il risultato della biopsia dovrebbe essere disponibile prima del trattamento (standard ottimale).

##### **Evidenza:**

La pratica corrente prevede che la decisione di eseguire trattamenti distruttivi dovrebbe essere raggiunta dopo che l'esame citologico, colposcopico e istologico escludano con elevata probabilità la possibilità di neoplasia invasiva. Studi retrospettivi relativi a malattia invasiva che compare dopo trattamenti distruttivi indicano che il falso negativo diagnostico per carcinoma invasivo prima del trattamento è il più importante fattore eziologico<sup>90,91</sup>. Tuttavia, vari studi osservazionali di terapia distruttiva locale effettuata in centri regionali in cui vengono eseguiti esami colposcopici rigorosi presentano indici di successo elevati con solo un basso rischio di trattamenti inadeguati o impropri per mancata diagnosi di lesioni invasive o ghiandolari<sup>92-94</sup>.

#### 6.5 Biopsia sotto controllo colposcopico

La biopsia dovrebbe essere eseguita, quando non è programmato un trattamento escissionale, quando la citologia indica displasia moderata persistente o di grado maggiore e sempre quando sia presente una zona di trasformazione atipica (**100%**). La gravidanza costituisce una eccezione.

L'associazione di anomalie citologiche di basso grado (displasia lieve o meno) e di esame colposcopico negativo possono rendere non necessaria la biopsia.

##### **Evidenza:**

Uno studio retrospettivo<sup>95</sup> ha dimostrato che in donne con anomalie citologiche di basso grado ed esame colposcopico normale solo il 7.8% aveva CIN 2-3 alla escissione con ansa.

##### 6.5.1 *Decisione per il trattamento*

Per la decisione sul trattamento da eseguire, in particolare se sono presi in considerazione i trattamenti distruttivi, i risultati della citologia e della colposcopia sono altrettanto importanti di quelli della biopsia diretta<sup>83, 86, 96</sup>.

**Evidenza :**

la biopsia diretta guidata da esame colposcopico va considerata solo come un “campione” della lesione. per convenzione l’area più atipica, e quindi può solo dare una diagnosi istologica provvisoria. La revisione sistematica<sup>83</sup> di studi che confrontano gli esiti di biopsie mirate con quelli dei coni o delle isterectomie mostra un valore predittivo positivo (VPP) più basso per CIN 1 e CIN 2 (16% e 32% rispettivamente) che per CIN 3 (86%). Il VPP per il carcinoma microinvasivo era del 59% e per il carcinoma invasivo dell’83%. Ulteriori studi retrospettivi mostrano che, nonostante la biopsia mirata possa correttamente sovrastimare il grado della lesione rispetto all’istologia definitiva quando la lesione è piccola, si è rilevato che spesso la biopsia mirata sottostima la gravità della lesione. La CIN di alto grado è sottostimata dal 4.3 al 57.1% dei casi<sup>81,97-100</sup>. Casi di malattia invasiva precoce risultano sottostimati come il CIN3<sup>85,86,97</sup>. La soggettività del giudizio colposcopico si riflette anche sulla scelta della sede bioptica<sup>101</sup>.

### 6.5.2 *Trattamento distruttivo*

Oltre il **90%** delle biopsie eseguite (mirate ed escissionali) dovrebbe essere adeguato per la diagnosi istologica.

Il colposcopista dovrebbe esaminare i risultati della citologia, della colposcopia e della biopsia prima di scegliere un metodo distruttivo per il trattamento.

**Evidenza:**

La buona pratica clinica dice che la decisione di eseguire trattamenti distruttivi dovrebbe essere presa solo quando i risultati dell’esame citologico, colposcopico e istologico disponibili suggeriscano un alto grado di probabilità che sia assente una componente invasiva.

Se la biopsia mirata su guida colposcopico risulta inadeguata per un giudizio istologico, dovrebbe essere ripetuta se c’è una lesione colposcopica residua (**95%**).

**Evidenza: Buona pratica**

## 6.6 **Accuratezza della diagnosi colposcopica**

Per gli esami colposcopici soddisfacenti, il valore predittivo di una diagnosi colposcopica di lesione di alto grado (CIN 2 +) dovrebbe essere almeno del **65%**.

E’ auspicabile che i colposcopisti siano in grado di differenziare lesioni di alto grado (CIN 2-3), intraepiteliali o meno, da quelle di basso grado per evitare di misconoscere la malattia avanzata e per ridurre il sovratrattamento di lesioni di basso grado. Una varietà di fattori influenzano la precisione della diagnosi colposcopica.

Quadri colposcopici specifici, come l’epitelio aceto-bianco, il puntato, il mosaico e gli sbocchi ghiandolari ispessiti sono stati correlati all’istologia in pochi studi<sup>83</sup> e l’analisi statistica è inattendibile. Inoltre, puntato e mosaico sono evidenti anche in lesioni benigne<sup>83</sup>. Sono stati pubblicati sistemi di punteggio, ma non sono raccomandati nella routine clinica. Essi non facilitano la conferma o l’esclusione di lesione di alto grado, che è il criterio più importante e riproducibile in colposcopia (vedi oltre). Tra colposcopisti esperti c’è un livello più basso di accordo nella diagnosi di lesioni di basso grado (CIN 1) rispetto all’alto grado (CIN 2-3)<sup>80,101</sup>, e per le anomalie di basso grado la riproducibilità è scarsa<sup>80</sup>. Non tutte le lesioni CIN si associano a quadri colposcopici anomali<sup>102</sup>.

C'è un rapporto diretto tra grado di CIN e dimensione della lesione. Inoltre, l'accuratezza della colposcopia in donne con CIN di "alto grado" è in funzione delle dimensioni della lesione<sup>82</sup>. Il carcinoma invasivo e la CIN di alto grado sono generalmente accettati come categorie di patologia significativa nella valutazione dello screening e della diagnosi cervicale. Sebbene si sia osservato che esiste notevole soggettività e variabilità interosservatore nel grading della CIN da parte di patologi esperti, questo è meno evidente per le lesioni di alto grado. La presenza o l'assenza istologica di CIN di alto grado sembra il modo più valido di valutare la qualità della diagnosi colposcopica ("impressione" colposcopica).

Per la guida rispetto alla neoplasia intraepiteliale ghiandolare della cervice, vedere Capitolo 12.

#### **Evidenza:**

Una meta-analisi<sup>103</sup> della capacità della colposcopia a differenziare le lesioni di alto grado (CIN 2-3) da tutte le altre forme (normali e basso grado). Sono stati individuati ulteriori studi retrospettivi dai quali potrebbero essere calcolati la sensibilità e il VPP per lesioni di alto grado<sup>81,86,104</sup>. Una revisione sistematica ha calcolato il VPP dell'"impressione" colposcopica<sup>83</sup>. La meta-analisi suggerisce una elevata sensibilità per la colposcopia, con una sensibilità media pesata dell'85% ma una bassa specificità, con una specificità media pesata del 69%, confermando un elevato tasso di diagnosi false positive di lesioni di alto grado. Una ulteriore analisi ha dimostrato che le lesioni di alto grado presentano caratteristiche colposcopiche che permettono di separarle con ragionevole accuratezza dalle lesioni di basso grado. Comunque, il tentativo di differenziare le lesioni di basso grado da quelle benigne è molto meno accurato<sup>103</sup>. L'analisi di altri tre studi retrospettivi ha fornito risultati sostanzialmente simili. Uno studio mostra un miglioramento di sensibilità dell'8%<sup>81</sup> ove si tenga conto anche della diagnosi citologica, a spese di una analoga riduzione della specificità. La revisione sistematica ha dimostrato un VPP dell'"impressione" colposcopica di CIN 3 del 78%. Il VPP diminuisce con la riduzione della severità della CIN<sup>83</sup>.

## **6.7 Sommario degli standard**

1. Durante l'esame colposcopico dovrebbero essere registrati i seguenti dati:

- il motivo dell'invio a colposcopia **(100%)**
- il grado della anomalia citologica **(90%)**
- se l'esame è soddisfacente; questo viene definito tale dalla visibilità della GSC e del limite superiore della lesione cervicale **(100%)**

2. Una biopsia escissionale è raccomandata **(95%)**:

- quando le immagini colposcopiche sono predittive per anomalie di alto grado
- quando un quadro colposcopico di basso grado è associato a citologia di displasia grave severa o lesione più grave
- quando una lesione si estende nel canale (una adeguata quantità del canale deve essere rimossa alla biopsia in queste situazioni):

3. I motivi di una mancata esecuzione di biopsia devono essere segnalati **(100%)**.

4. In tutte le pazienti devono essere eseguite una o più biopsie prima di un trattamento distruttivo locale **(100%)**. A meno di situazioni particolari, il risultato della biopsia/e dovrebbe essere disponibile prima del trattamento (pratica clinica ottimale).

5. la biopsia dovrebbe essere eseguita, a meno che sia programmato un trattamento escissionale, quando la diagnosi citologica è di displasia moderata persistente o più grave, e sempre quando è presente una zona di trasformazione atipica. La gravidanza costituisce un'eccezione.

6. di tutte le biopsie eseguite (mirate e escissionali) **>90%** dovrebbero essere adeguate per la diagnosi istologica.

7. se la biopsia mirata su guida colposcopica è inadeguata per l'interpretazione istologica, dovrebbe essere ripetuta se esiste una lesione colposcopica residua (**95%**).

8. per le donne con esame colposcopico soddisfacente, il valore predittivo di una diagnosi colposcopica di lesione alto grado (CIN2 o più) dovrebbe essere almeno **65%**.

## 7. COLPOSCOPIA E INFEZIONI

### 7.1 Donne asintomatiche

Non esiste indicazione al test di routine per *Chlamydia* e altre infezioni nelle donne asintomatiche che si presentano alla colposcopia. Se una paziente lamenta perdite o irritazione vaginale allora è indicato un prelievo per la ricerca di *Chlamydia/Gonococcus* dai fornicci vaginali e dall'endocervice, dopo aver ottenuto il consenso verbale della donna

#### **Evidenza:**

Lo screening per la ricerca della *Chlamydia* è raccomandato in donne con disturbi genitourinari (prevalenza 16%), in donne a termine di gravidanza (prevalenza 8%), in donne sessualmente attive < 25 anni di età o in quelle con un nuovo partner o più di due partner nell'ultimo anno. La prevalenza delle infezioni asintomatiche nelle pazienti afferenti agli ambulatori di medicina generale o di contraccezione è del 5%<sup>105,106</sup>. Gli ambulatori di colposcopia non sono stati inclusi tra i gruppi ad alto rischio di infezioni ma in studi su donne che eseguivano il Pap test di routine in Galles e in una popolazione urbana a basso rischio in USA è stata trovata una prevalenza del 3-10%<sup>107,108</sup>. L'evidenza esistente non supporta neanche l'esecuzione del test per *Gonococcus* in donne asintomatiche<sup>108</sup>.

### 7.2 Organismi del tipo *Actinomyces* (ALOs)

Gli organismi del tipo *Actinomyces* non richiedono specifica cura nella maggior parte dei pazienti e sono riscontrati comunemente in pazienti che usano IUD (inclusa Mirena IUS)

Se la paziente è asintomatica:

- non è necessario rimuovere il dispositivo e non è necessaria antibiotico terapia
- la paziente dovrebbe eseguire una visita addomino-pelvica
- la paziente dovrebbe essere informata della seppur bassa possibilità di sviluppare una actinomicosi pelvica e invitata a ripresentarsi in caso di sintomi
- il follow-up al consultorio di pianificazione familiare dovrebbe essere eseguito ogni 6 mesi e dovrebbe includere l'anamnesi riguardo a nuovi sintomi e una visita ginecologica
- non è richiesta la ripetizione del Pap test se non nei casi di inadeguato o anormale
- se la paziente asintomatica desidera che la IUD sia rimossa o deve toglierla perché a scadenza, non è necessario eseguire una coltura.

Se la paziente lamenta sintomatologia specifica può essere necessario rimuovere lo IUD, sempre dopo essersi assicurati che la paziente non abbia avuto rapporti nei precedenti 5 giorni.

Questi sintomi comprendono:

- dolore pelvico
- dispareunia profonda
- sanguinamento intermestruale (dopo 6 mesi dall'inserimento della IUD)
- secrezioni vaginali, disuria e iperestesi pelviche.

Se lo IUD è rimosso perché la donna ha qualcuno dei sintomi sopradescritti:

- lo IUD dovrebbe essere inviato per una coltura e dovrebbe essere consigliato un metodo contraccettivo alternativo
- dovrebbe essere prescritto un ciclo di antibiotici (ad es. Amoxicillina 250 mg 3 volte al giorno per 2 settimane in pazienti sensibili alla Penicillina. o Eritromicina 500 mg 3 volte al giorno per due settimane in pazienti resistenti alla Penicillina) e richiesta una valutazione ginecologica per verificare che i sintomi o i segni si siano risolti <sup>109</sup>.

**Evidenza:** buona pratica clinica

### 7.3 Infezioni occasionali

I prelievi cervicali possono diagnosticare infezioni occasionali. Alcune possono richiedere trattamenti specifici o una gestione particolare.

*Vaginosi batteriche:*

se la paziente non lamenta secrezioni vaginali e non è gravida non richiede trattamenti.

*Candidosi ( Moniliasi ):*

dovrebbe essere trattata se sintomatica.

*Herpes simplex:*

pazienti con una infezione da virus Herpes simplex possono presentare sintomi molto tempo prima che sia disponibile un referto citologico di infezione. Tutte le pazienti dovrebbero essere avviate a un consultorio locale per patologia genito-urinaria. Se si sospetta una infezione attiva deve essere iniziata una terapia con *Aciclovir* (200 mg per 5 volte al giorno per 5 giorni ). Non ci sono evidenze che questo farmaco sia teratogeno, pertanto può essere prescritto senza pericolo in gravidanza <sup>110</sup>.

*Trichomonas Vaginalis ( TV):*

l'identificazione di questo protozoo anche se in assenza di sintomi comporta comunque un trattamento. Tutti i pazienti dovrebbero essere avviate a un consultorio locale per patologia genito-urinaria. La paziente e il partner dovrebbero essere trattati con *Metronidazolo* (400 mg 3 volte al giorno per una settimana). I prelievi che presentano *Trichomonas* sono spesso non soddisfacenti a causa di un marcato stato infiammatorio. Se è necessaria la ripetizione dell'esame, prima dovremmo essere trattato il TV.

**Evidenza:** buona pratica clinica



## 8. TRATTAMENTO DELLA NEOPLASIA CERVICALE INTRAEPITELIALE

### 8.1 Standard di trattamento

- Tutte le donne che necessitano di un trattamento debbono essere informate di tale necessità ed il loro consenso, scritto o verbale, deve essere registrato (**100%**).
- Tutte le donne che necessitano di un trattamento debbono aver avuto un accertamento colposcopico (**100%**).
- Tutti i trattamenti devono essere registrati (**100%**).
- Tutte le donne debbono essere trattate in servizi adeguatamente attrezzati quanto a strumenti e personale (**100%**).
- Tutte le donne debbono avere la loro diagnosi istologica prima che sia eseguita una terapia distruttiva (**100%**).
- La percentuale di donne sottoposte a trattamento alla prima visita (see and treat) con esito istologico di CIN deve essere  $\geq 90\%$ .
- La proporzione di trattamenti associati emorragia primaria che richiede una tecnica emostatica in aggiunta al metodo di trattamento applicato deve essere  $< 5\%$ .
- La proporzione di soggetti che richiedono ricovero per complicazioni del trattamento deve essere  $< 2\%$ .

### 8.2 Tecniche chirurgiche

Non esiste al momento una tecnica chirurgica conservativa decisamente superiore per il trattamento radicale della neoplasia intraepiteliale cervicale (CIN), tuttavia le tecniche distruttive sono applicabili soltanto quando:

- l'intera zona di trasformazione è visualizzabile (**100%**)
- non vi è evidenza di anomalie ghiandolari (**100%**)
- non vi è evidenza di malattia invasiva (**100%**)
- non c'è una grossolana discrepanza tra citologia ed istologia.

#### **Evidenza:**

Revisione Cochrane di 28 trial randomizzati che confrontano sette tecniche chirurgiche (conizzazione chirurgica, conizzazione laser, resezione con ansa diatermica della zona di trasformazione (LLETZ), vaporizzazione laser, criocauterizzazione, coagulazione a freddo e diatermia)<sup>111</sup>. Un recente trial prospettico randomizzato dell'escissione rispetto alla distruzione ha indicato un tasso più basso di strisci con displasia moderata dopo escissione<sup>112</sup>.

La CIN 1 non richiede necessariamente un trattamento. Se la CIN1 non viene trattata deve essere eseguito un follow up citologico e colposcopico fino ad una regressione spontanea o ad un trattamento

### 8.3 Criocauterizzazione

La criocauterizzazione dovrebbe essere usata solamente per la CIN di basso grado, e deve essere usata la tecnica del doppio congelamento (**100%**).

**Evidenza:**

Il tasso di guarigione da CIN 3 è basso <sup>113, 114</sup>. La tecnica di doppio congelamento ha una incidenza più bassa di malattia residua paragonata alla tecnica di congelamento singolo <sup>115, 116</sup>.

## 8.4 ESCISSIONE

### 8.4.1 Asportazione del pezzo

In caso di escissione, almeno nell'80% dei casi il campione dovrebbe essere rimosso in un unico pezzo. Rimuovere la zona di trasformazione in frammenti multipli può aumentare le difficoltà della valutazione istopatologica. Inoltre, se è presente malattia microinvasiva, nei campioni escissionali frammentati può risultare impossibile definire la sub-stadiazione o definire la completezza dell'escissione.

**Evidenza: Buona pratica clinica**

### 8.4.2 Diagnosi istologica

La descrizione istologica dovrebbe riportare le dimensioni del campione e lo stato dei margini di resezione in rapporto alla lesione intraepiteliale o invasiva.

**Evidenza: Consenso professionale**

### 8.4.3 Lesioni esocervicali

Per le lesioni esocervicali, la tecnica escissionale dovrebbe rimuovere il tessuto fino ad una profondità di almeno 7 mm, almeno nel **95%** dei casi.

**Evidenza:**

la valutazione istologica della profondità del coinvolgimento delle cripte da parte della CIN 3 ha evidenziato una profondità media di 1-2 mm, un massimo di 5.22 mm, e una media  $\pm$  3 deviazioni standard di 3.80 mm nel 99.7% dei casi <sup>117, 118</sup>.

## 8.5 Procedura “ See and treat”

Il trattamento alla prima visita sulla base di una lesione citologica borderline o di displasia lieve dovrebbe essere effettuato soltanto in casi eccezionali, e solo quando una revisione della casistica abbia dimostrato che la CIN è presente in almeno il **90%** dei campioni asportati.

**Evidenza:**

è inappropriato adottare il “see and treat” se la frequenza di pezzi asportati senza CIN è elevata, poiché queste donne avrebbero ricevuto un intervento non necessario. I centri che intraprendono la via del trattamento alla prima visita debbono verificare la frequenza di casi con CIN. Un obiettivo di almeno il 90% può essere raggiunto con un adeguato metodo di selezione <sup>119</sup>.

## 8.6 Ripetizione dell'escissione

### 8.6.1 CIN estesa ai margini

L'estensione della CIN fino ai margini d'escissione comporta un tasso più elevato di recidive, ma questo non giustifica una ripetizione routinaria dell'escissione se

- non c'è evidenza di anomalie ghiandolari
- non c'è evidenza di malattia invasiva
- la donna ha meno di 50 anni

#### **Evidenza :**

L'estensione della CIN sino ai margini di resezione di una LLETZ è dimostrato essere un fattore di rischio di recidiva di CIN sia a breve che a lungo termine<sup>120-122</sup>. Questo rischio appare correlato in maniera predominante al coinvolgimento del margine endocervicale<sup>123</sup>. Malgrado questo aumento di incidenza di recidive, la maggior parte delle donne negli studi sopra citati non aveva evidenza di malattia residua e la raccomandazione è che queste donne siano valutate con colposcopia e citologia al primo controllo di follow up.

#### *8.6.2 Donne di età superiore a 50 anni*

Tutte le donne in età superiore ai 50 anni che risultano avere i margini endocervicali coinvolti da CIN 3 e nelle quali non può essere garantito un controllo con citologia e colposcopia soddisfacenti debbono essere sottoposte a nuova escissione allo scopo di ottenere margini liberi **(100%)**.

#### **Evidenza:**

In una serie di 3426 LLETZ le donne di  $\geq 50$ anni con CIN estesa ai margini di escissione erano una esigua minoranza ad alto rischio. Questo suggeriva di offrire a queste donne una ripetizione del trattamento piuttosto che la sola sorveglianza<sup>123</sup>.

### **8.7 Escissione locale**

#### *8.7.1 Donne con adenocarcinoma in situ/neoplasia intraepiteliale ghiandolare cervicale*

Le donne con adenocarcinoma in situ/neoplasia intraepiteliale ghiandolare (cGIN) possono essere trattate con escissione locale se desiderano conservare la fertilità. L'escissione incompleta a livello del margine endocervicale richiede una nuova escissione per ottenere margini liberi ed escludere malattia invasiva occulta **(95%) (cap. 12)**

#### **Evidenza :**

numerosi studi hanno evidenziato che le donne con adenocarcinoma in situ con margini indenni su escissione possono essere trattate in maniera conservativa<sup>124-127</sup>. Uno studio ha suggerito che fino al 15% di queste donne richiederà un nuovo trattamento entro quattro anni a seguito di ricomparsa di anomalie citologiche<sup>126</sup>.

#### *8.7.2 Carcinoma microinvasivo squamoso stadio FIGO Ia1*

Il carcinoma squamoso microinvasivo stadio FIGO Ia1 può essere trattato con escissione locale se:

- i margini di escissione sono indenni da CIN e da malattia invasiva
- l'istologia è stata riveduta dal patologo e dall'equipe multidisciplinare di un centro oncologico ginecologico

Se la lesione invasiva è escissa ma la CIN si estende ai margini di escissione, si dovrebbe ripetere l'escissione per confermare l'asportazione completa della CIN ed escludere ulteriore malattia

invasiva. Questo dovrebbe essere eseguito anche qualora sia prevista una isterectomia, per escludere una lesione invasiva occulta che richieda una chirurgia radicale.

#### **Evidenza:**

numerosi studi hanno suggerito che lo stadio Ia1 FIGO possa essere trattato con modalità conservativa<sup>119,128</sup>. La variabilità nella diagnosi istologica di microinvasione è ben nota, e tutti i casi dovrebbero rivalutati da un patologo indipendente esperto in oncologia ginecologica.

### **8.8 Anestesia**

I trattamenti dovrebbero essere eseguiti con un adeguato controllo del dolore e dovrebbero includere un colloquio informativo pre-trattamento. Il trattamento dovrebbe essere offerto in analgesia locale ma se questa non è appropriata, dovrebbe essere offerta l'alternativa di una anestesia generale. Le ragioni del trattamento in anestesia generale dovrebbero essere riportate nella cartella colposcopica. La proporzione di donne trattate ambulatoriamente in anestesia locale dovrebbe superare l'**80%**.

### **8.9 Sommario degli indicatori**

1. Tutte le donne che necessitano di un trattamento devono essere informate di tale necessità del trattamento ed il loro consenso, scritto o verbale, deve essere registrato **(100%)**.
2. Tutte le donne che necessitano di trattamento devono aver avuto una valutazione colposcopica **(100%)**.
3. Tutti i trattamenti devono essere registrati **(100%)**.
4. Tutte le donne devono essere trattate in una struttura dotata di personale e attrezzature adeguati **(100%)**.
5. Tutte le donne devono avere una diagnosi istologica definita prima di sottostare a una terapia distruttiva **(100%)**.
6. La proporzione di donne trattate alla prima visita con evidenza istologica di CIN deve essere **≥90%**.
7. La proporzione di trattamenti associati a emorragia primaria che richiede una terapia emostatica in aggiunta al metodo di trattamento applicato deve essere **<5%**.
8. La proporzione di pazienti ricoverate per complicanze successive al trattamento deve essere **<2%**.
9. Le tecniche distruttive sono appropriate solo se:
  - l'intera zona di trasformazione è visualizzabile **(100%)**
  - non c'è evidenza di anormalità ghiandolare **(100%)**
  - non c'è evidenza di malattia invasiva **(100%)**.
10. La criocauterizzazione dovrebbe essere usata soltanto per la CIN di basso grado e deve essere usata la tecnica del doppio congelamento **(100%)**.
11. In caso di escissione, almeno nell'**80%** dei casi il tessuto deve essere rimosso in un unico pezzo.
12. Per le lesioni escervicali la tecnica escissionale deve rimuovere il tessuto a una profondità di almeno 7 mm, almeno nel **95%** dei casi.
13. L'approccio "see and treat" in pazienti con un referto citologico di anomalie borderline o di displasia lieve dovrebbe essere adottato solamente in casi eccezionali e solo quando la revisione della casistica abbia dimostrato che la CIN è effettivamente presente almeno nel **90%** dei campioni escissi.
14. Tutte le donne in età superiore ai 50 anni con persistenza di CIN 3 al margine endocervicale del pezzo escisso e nelle quali non può essere garantito un controllo colposcopico e

- citologico soddisfacente, debbono essere sottoposte a nuova escissione allo scopo di ottenere margini liberi **(100%)**.
15. Nelle donne con adenocarcinoma in situ/cGIN, quelle che desiderano mantenere la fertilità possono essere trattate con escissione locale. L'incompleta escissione a livello del margine endocervicale richiede una ulteriore escissione per ottenere margini liberi ed escludere malattia invasiva occulta **(95%)**.
  16. La proporzione di donne trattate ambulatoriamente in analgesia locale dovrebbe essere almeno dell'**80%**.

## 9. FOLLOW UP DELLE DONNE SOTTOPOSTE A COLPOSCOPIA

### 9.1 Donne sottoposte a trattamento

Tutte le donne rimangono a rischio dopo aver eseguito un trattamento e devono essere sottoposte a follow up (**100%**).

Non esiste una tecnica chirurgica conservativa chiaramente superiore rispetto ad altre per il trattamento della neoplasia intraepiteliale cervicale<sup>111</sup>. Le tecniche escissionali permettono un esame istologico del tessuto rimosso e consentono di determinare la presenza di fattori di rischio di malattia residua. Le donne con rischio aumentato di persistenza/recidiva di malattia dovrebbero essere prese in considerazione per una sorveglianza più intensa a seguito del trattamento.

#### **Evidenza:**

Numerosi studi retrospettivi<sup>120,123,129-37</sup> dei tassi di malattia residua dopo LLETZ o conizzazione chirurgica hanno dimostrato che la presenza di margini di escissione negativi è associata con un minor rischio di malattia residua mentre i margini positivi sono associati ad un maggior rischio di persistenza di malattia. Studi hanno dimostrato che la positività del margine endocervicale è associata a un aumentato rischio di malattia residua rispetto al coinvolgimento dei margini esocervicali<sup>120,123,136,138,139</sup>. Le donne  $\geq 50$  anni<sup>123,140</sup> sono particolarmente a rischio di persistenza-recidiva di malattia.

### 9.2 Standard per il follow up delle donne sottoposte a trattamento

- il follow up dovrebbe cominciare a sei mesi e non oltre gli otto mesi dal trattamento (**>90%**)
- per il follow up è raccomandato il solo esame citologico ed il prelievo dovrebbe essere eseguito da personale appositamente addestrato.
- il primo controllo citologico (a sei mesi) dovrebbe essere idealmente eseguito nel centro in cui è stato eseguito il trattamento (pratica ottimale); in alternativa la citologia di follow up può essere eseguita nel centro di primo livello (standard minimo)
- tutte le donne che non hanno un referto citologico negativo dopo il trattamento debbono essere sottoposte a colposcopia almeno una volta entro 12 mesi (**100%**)
- la proporzione di donne trattate con citologia negativa a sei mesi dal trattamento dovrebbe essere **>90%**
- il tasso di insuccessi del trattamento confermati istologicamente non dovrebbe superare il **5%** a 12 mesi dal trattamento

### 9.3 Durata del follow up

Le donne dovrebbero essere controllate annuale per almeno dieci anni dopo il trattamento per CIN2 o lesione più grave prima di ritornare all'intervallo corrente di screening. Le donne trattate per CIN1 possono tornare all'intervallo corrente di screening dopo due anni di citologia negativa dopo il trattamento.

#### **Evidenza :**

La maggior parte delle persistenze/recidive viene diagnosticata nei primi 24 mesi dal trattamento<sup>123,141</sup>. Tuttavia vi è chiara evidenza di un persistente rischio a lungo termine di carcinoma invasivo per almeno dieci anni e probabilmente per 20 anni dal trattamento<sup>57,142</sup>. E' quindi giustificato un follow up citologico annuale dopo il trattamento della CIN2 o lesione più grave. Sebbene il rischio

di sviluppare malattia invasiva sia verosimilmente più elevato dopo il trattamento di displasia di alto grado, non ci sono dati affidabili che definiscano il rischio relativo per diversi gradi di CIN.

#### 9.4. Frequenza del follow up

Le raccomandazioni relative ai protocolli di follow up devono essere definite in base all'opinione consensuale di esperti:

le donne trattate per displasia di alto grado (CIN2, CIN 3, neoplasia intraepiteliale ghiandolare) debbono essere controllate con un esame citologico a sei e dodici mesi dal trattamento e poi con un citologico annuale almeno per i successivi nove anni successivi prima di ritornare al normale intervallo di screening (follow up dell'alto rischio)

le donne trattate per displasia di basso grado debbono essere controllate con un esame citologico a 6, 12 e 24 mesi dal trattamento. Se tutti gli esami risultano negativi possono tornare al normale intervallo di screening (follow up del basso rischio)

#### **Evidenza:**

Non vi è chiara evidenza che indichi la superiorità diagnostica della citologia combinata alla colposcopia rispetto alla sola citologia per individuare persistenza di malattia dopo trattamento per CIN.

L'opinione corrente è divisa sul valore della citologia associata alla colposcopia nel follow up. Alcuni autori suggeriscono che la colposcopia non aumenta la capacità diagnostica della malattia<sup>133,143</sup>. Altri autori<sup>144-147</sup> suggeriscono che all'inizio del follow up la colposcopia aumenti marginalmente la diagnosi precoce di malattia e riduca i falsi negativi.

Le donne trattate per neoplasia intraepiteliale ghiandolare (cGIN) presentano un rischio lievemente più elevato di sviluppare recidiva rispetto a quelle trattate per displasia squamosa di grado elevato<sup>126</sup>. Inoltre la diagnosi citologica di recidiva di malattia ghiandolare è più difficile. Il controllo citologico deve essere eseguito con la stessa frequenza e la stessa durata riservata al post trattamento del CIN2-3 (standard minimo). Idealmente si dovrebbero eseguire controlli citologici semestrali per 5 anni seguiti da controlli annuali per altri 5 anni (pratica ottimale).

#### 9.5 Prelievi per la citologia di follow up

Per i prelievi citologici in corso di follow up si dovrebbero usare dispositivi con campionatore esteso all'endocervice; qualora si adotti la citologia in fase liquida si dovrebbero impiegare dispositivi a spazzolino come il Cervex-Brush®.

dopo un trattamento chirurgico, particolarmente se escissionale, la giunzione squamo-colonnare si può retrarre nel canale cervicale: idealmente, il prelievo cervicale dovrebbe essere eseguito con un dispositivo esteso a campionare anche l'endocervice

dopo un trattamento per neoplasia intraepiteliale ghiandolare, i prelievi in corso di follow-up dovrebbero contenere cellule endocervicali (sez. 12.3).

#### 9.6 Follow up post Isterectomia

Le donne che hanno avuto un intervento di isterectomia in presenza di CIN sono potenzialmente a rischio di sviluppare una neoplasia intraepiteliale vaginale (VaIN) o una neoplasia vaginale invasiva. Non vi è chiara evidenza che la colposcopia aumenti la capacità di diagnosi di tale patologia nel follow up. L'opinione consensuale degli esperti raccomanda che:

Nelle donne che hanno avuto controlli citologici regolari nei dieci anni precedenti l'isterectomia e con pezzo operatorio esente da CIN, non è necessaria la citologia della cupola vaginale

Nelle donne con controlli citologici regolari per meno di 10 anni prima dell'isterectomia e senza evidenza di CIN sul pezzo operatorio, si dovrebbe fare un prelievo citologico della cupola vaginale a sei mesi dall'intervento e, se negativo, non si dovrebbero fare altri controlli

Nelle donne con completa escissione della CIN all'isterectomia si dovrebbe eseguire un esame citologico della cupola vaginale 6 e 18 mesi dopo l'intervento, e se negativo in entrambi i casi, non si dovrebbero fare altri controlli citologici

Nelle donne con asportazione incompleta o incerta della CIN, il follow up dovrebbe essere eseguito come se la cervice fosse ancora in sede (vedi follow up del basso e alto rischio nella precedente sezione 9.4).

Dovrebbe essere sottolineato che queste linee-guida cliniche per il follow up delle donne sottoposte ad isterectomia non fanno parte del programma di screening, e che i dati relativi agli esami citologici della cupola vaginale non vengono raccolti routinariamente.

#### **Evidenza:**

l'incidenza di VaIN dopo isterectomia con diagnosi di CIN è risultata essere dell'1% in una serie di 341 donne<sup>148</sup>, senza che nessun caso abbia sviluppato malattia invasiva. In una serie analoga di 177 donne<sup>149</sup>, il 4% ha sviluppato una VaIN, e lo 0.6% una successiva malattia invasiva. Una metanalisi di risultati a lungo-termine suggerisce che, sebbene la recidiva di malattia intraepiteliale sia meno frequente dopo isterectomia in presenza di CIN che dopo trattamento conservativo della cervice (522 vs. 1587 per 100.000 anni-donna), il rischio di sviluppare malattia invasiva è simile in entrambi i gruppi (57 vs. 67 per 100.000 anni-donna)<sup>150</sup>.

E' accettato che, anche dopo una isterectomia, vi sia un rischio di sviluppare malattia invasiva simile a quello esistente dopo conizzazione o trattamento distruttivo locale. Non è chiaro se questo si verifichi a causa di un incompleto trattamento o se si tratti di nuova insorgenza di malattia, anche se quest'ultima evenienza appare poco probabile quando sia stata asportata completamente la zona di trasformazione (insieme con la cervice). Sebbene manchi evidenza a supporto, sembra ragionevole assumere che se viene effettuata una completa escissione, senza aree residue di zona di trasformazione, e due test citologici successivi confermano l'assenza di displasia, la probabilità di sviluppare un carcinoma deve essere molto limitata e non giustifica una sorveglianza oltre i 18 mesi consigliati.

### **9.7 Ruolo del test HPV nel follow up post trattamento**

Dopo il trattamento il test HPV ha la possibilità di migliorare l'identificazione di malattia persistente/recidiva<sup>37,38,151-155</sup>. Questi studi preliminari suggeriscono che il test per DNA HPV abbia un ruolo nel follow up. Questi studi indicano che:

un test HPV positivo, anche in presenza di citologia normale, può evidenziare il fallimento del trattamento più precocemente e con maggiore accuratezza  
alcuni insuccessi del trattamento si associano a test HPV negativo e citologia anormale; la combinazione di citologia e test HPV aumenterà sensibilmente la sicurezza dei controlli di follow up

un certo numero di donne presenta un test HPV positivo in presenza di citologia normale, senza poi manifestare persistenza o recidiva di malattia: dal momento che non è possibile individuare in quali casi esiste una ripresa di malattia, tutti questi casi dovrebbero essere sottoposti a colposcopia



sono necessari ulteriori e più ampi studi per definire l'effettiva accuratezza diagnostica del test HPV durante il follow up.

## **9.8 Follow up delle donne non sottoposte a trattamento**

### *9.8.1 Donne con displasia citologica moderata o severa (HSIL)*

Le donne con un referto citologico di displasia moderata o severa (alto grado) hanno un rischio rilevante di avere una CIN 2-3, anche in presenza di una colposcopia normale. La biopsia deve essere eseguita nel  $\geq 95\%$  di queste donne con alterazioni citologiche di alto grado (vedi sez. 6.3). Se non viene eseguito un trattamento, si raccomanda una stretta sorveglianza con colposcopia e citologia semestrali: Se al follow up persiste una alterazione citologica di grado elevato è raccomandato un trattamento escissionale (**90%**).

#### **Evidenza:**

la specificità complessiva della colposcopia nel distinguere tra tessuto normale e anormale è risultata essere complessivamente solamente del 48% in una metanalisi<sup>156</sup>. La specificità della presenza di alterazioni citologiche di alto grado supera il 90% in numerosi studi<sup>157,158</sup>. Tale evidenza suggerisce che una anormalità citologica di alto grado abbia una elevata probabilità di essere associata a CIN2/3. Anche studi di follow up<sup>159,160</sup> confermano l'elevata probabilità di CIN2/3 in questi soggetti, e quindi la persistenza di anormalità citologiche di alto grado, anche in presenza di colposcopia negativa, richiede un trattamento.

### *9.8.2 Donne con diagnosi citologica di displasia moderata o lesione più grave*

Le donne con diagnosi citologica di displasia moderata o più grave che risultano avere una lesione colposcopica di basso grado e che non vengono trattate dovrebbero essere sottoposte a biopsie multiple (**90%**). Se si conferma la diagnosi di CIN1 o lesione meno grave, si consiglia una stretta sorveglianza citologica e colposcopica. I casi con una displasia severa inspiegata dovrebbero essere oggetto di discussione in riunioni multidisciplinari.

#### **Evidenza:**

Il valore predittivo positivo della colposcopia nel distinguere le lesioni di alto e basso grado è solamente del 57%<sup>156</sup>. Dal momento che la specificità della diagnosi citologica di anormalità di alto grado è superiore al 90%, la probabilità di una lesione di alto grado in questa situazione è estremamente elevata. Se non viene effettuato un trattamento tenendo conto del risultato colposcopico di lesione di basso grado, si raccomanda che il giudizio istologico venga basato su biopsie mirate multiple<sup>158,161</sup>. Se al follow up persiste una alterazione citologica di alto grado è raccomandato un trattamento.

### *9.8.3 Donne con diagnosi citologica di displasia lieve o lesione meno grave*

Le donne inviate a colposcopia con diagnosi citologica di displasia lieve o lesione meno grave e che risultano avere un esame colposcopico normale e soddisfacente hanno un basso rischio di sviluppare un carcinoma. La gestione migliore consiste nel ripetere l'esame citologico sei mesi dopo la prima diagnosi:

- se la citologia risulta normale, possono tornare al normale intervallo di screening
- se la citologia risulta borderline, il test deve essere ripetuto a 12 mesi
- se la citologia mostra nuovamente una displasia lieve, si raccomanda di ripetere colposcopia e citologico a 12 mesi

- ogni altro esito citologico comporta una ulteriore colposcopia, con o senza biopsie

#### **Evidenza:**

Tre studi<sup>159,160,162</sup> indicano che il rischio di lesione di alto grado è estremamente limitato quando una alterazione citologica di basso grado (displasia lieve o lesione meno grave) è associata ad una colposcopia normale. Il rischio non è tale da indicare la necessità di sorveglianza intensiva, che comporta costi ed ansietà. In ciascuno di questi studi il follow up citologico ha individuato donne con lesioni significative ed i controlli dovrebbero consistere essenzialmente in questo. In uno studio<sup>162</sup> l'esito del citologico eseguito alla prima colposcopia è servito a identificare i soggetti a rischio. Se questo prelievo ripetuto risultava normale o borderline, il rischio era minimo e veniva consigliato il ritorno al normale screening. Esiste evidenza che suggerisce che la pratica di ripetere routinariamente lo striscio al momento della colposcopia non aggiunge nulla di importante alla gestione del caso, e certamente la ripetizione di una citologia a tre mesi da un precedente esame ha poca probabilità di essere di grande aiuto. Tuttavia, a fronte di un esito citologico di anormalità di basso grado, c'è una probabilità del 50% di avere una colposcopia normale, e in questo gruppo la ripetizione della citologia alla colposcopia offre la possibilità di riaffidare la donna al suo medico di fiducia se il risultato è normale o borderline.

#### *9.8.4 Donne con esito di displasia lieve o lesione meno grave*

Le donne con un esito citologico di displasia lieve o lesione meno grave che risultano avere lesioni colposcopiche di basso grado possono essere trattate o seguite con colposcopia a intervalli semestrali.

Se la lesione non si risolve nei due anni successivi al primo invio a colposcopia, deve essere eseguita almeno una biopsia (>90%). In pratica, il trattamento viene offerto a molte donne a questo punto, in quanto la donna si può sottrarre alla sorveglianza persistente.

#### **Evidenza:**

Approssimativamente il 50% delle donne con una citologia di basso grado, se non trattate alla prima visita, possono ritornare alla normalità citologica e colposcopica<sup>162</sup>. Quelle con lesioni colposcopiche di basso grado possono essere seguite a follow up<sup>1</sup>. I dati di uno studio prospettico randomizzato suggeriscono che questo comportamento non modifica il numero di donne trattate per una displasia di alto grado ma diminuisce il numero di donne trattate per lesioni di basso grado<sup>52</sup>. Tuttavia in questo studio più di un quinto delle donne ha abbandonato il follow up. Pertanto la decisione di seguire le pazienti invece di sottoporle a trattamento in caso di lesione di basso grado deve includere l'analisi della probabilità di perdere le pazienti. Inoltre il valore predittivo positivo per distinguere le lesioni di alto grado è solamente del 57%<sup>156</sup>. Quindi il follow up è necessario in relazione alla relativamente bassa capacità della colposcopia di discriminare tra lesioni di basso e di alto grado. La decisione relativa alla condotta clinica per questo gruppo di donne sarà spesso influenzata dalla loro scelta.

### **9.9 Sommario degli standard**

1. Tutte le donne sono a rischio dopo un trattamento e devono essere seguite nel tempo **(100%)**.
2. Il follow up deve iniziare dopo sei mesi e non oltre gli otto mesi dal trattamento **(>90%)**.
3. Tutte le donne con citologia non negativa dopo il trattamento debbono essere sottoposte nuovamente a colposcopia almeno una volta entro 12 mesi **(100%)**.
4. La proporzione di donne libere da displasia a sei mesi dal trattamento deve superare il **90%**.

5. Il tasso di insuccessi del trattamento istologicamente confermati a 12 mesi non deve superare il **5%**.
6. La biopsia deve essere eseguita almeno nel **95%** delle donne con anomalità citologiche di alto grado.
7. Se al follow up persiste una anomalità citologica di alto grado è raccomandato un trattamento escissionale (**90%**).
8. Le donne con displasia moderata o lesione più grave che risultino avere lesioni colposcopiche di basso grado e che non vengono trattate debbono essere sottoposte a biopsie multiple (**90%**).
9. Se una lesione di basso grado non regredisce entro due anni dall'invio a colposcopia, deve essere effettuata almeno una biopsia (**>90%**).

## 10. GRAVIDANZA, CONTRACCEZIONE, MENOPAUSA E ISTERECTOMIA

### 10.1 Donne in gravidanza

#### 10.1.1 Screening in gravidanza

- Il test in gravidanza dovrebbe essere posticipato, a meno che la donna, pur con anamnesi negativa, non abbia effettuato l'esame citologico da più di 3 anni.
- Se una donna viene inviata allo screening di routine ed è in stato di gravidanza, il test dovrebbe essere rinviato.
- Se un precedente test era anormale e nel frattempo la donna diviene gravida, il nuovo test citologico non deve essere rimandato, ma dovrebbe essere eseguito nel secondo trimestre, a meno di controindicazioni cliniche.

#### 10.1.2 Colposcopia in gravidanza

Qualora indicata, la colposcopia è effettuabile anche in gravidanza. Lo scopo principale della colposcopia in gravidanza è di escludere patologie invasive, rimandando biopsia e trattamento a dopo il parto. Nelle donne viste all'inizio della gravidanza può essere necessaria una rivalutazione alla fine del secondo trimestre, in base alla valutazione clinica.

#### **Evidenza:**

L'affidabilità del rinvio del trattamento in donne gravide è stata dimostrata in una serie di studi non controllati, di coorte e retrospettivi<sup>163,165</sup>. L'incidenza di carcinoma invasivo in gravidanza è bassa e la gravidanza di per sé non ha effetti negativi sulla prognosi<sup>166</sup>.

Se la colposcopia viene eseguita durante la gravidanza, è essenziale (**100%**) una valutazione post-partum delle donne con citologico anormale o una biopsia positiva per CIN. La biopsia escissionale in gravidanza non può essere considerata terapeutica e queste donne devono essere rivalutate in colposcopia nel post-partum. Questo richiede una organizzazione che dia garanzia di un richiamo automatico ad approfondimento dopo il parto.

#### **Evidenza:**

Il tasso di regressione di lesioni preinvasive della cervice durante la gravidanza e dopo il parto risulta basso, in base a studi retrospettivi non controllati, e non è correlato alla tipologia del parto<sup>167</sup>. Uno studio retrospettivo di donne in gravidanza trattate con conizzazione per CIN di alto grado e lesioni microinvasive riporta un elevato tasso di persistenza di malattia<sup>168</sup>.

#### 10.1.3 Valutazione colposcopica di donne in gravidanza

La valutazione colposcopica di donne in gravidanza richiede un alto livello di competenza:

- se si sospetta la presenza di una lesione CIN1 o meno grave, bisogna ripetere l'esame 3 mesi dopo il parto
- se si sospetta la presenza di una lesione CIN2/3, bisogna ripetere la colposcopia alla fine del secondo trimestre o, se la gravidanza è già oltre questo periodo, 3 mesi dopo il parto
- se il quadro clinico o colposcopico sono sospetti per una lesione invasiva, è essenziale una biopsia adeguata per confermare la diagnosi (**100%**). La conizzazione e la biopsia con ansa diatermica sono tutte associate a rischio di emorragia e devono essere pertanto eseguite in strutture che rendano possibile il controllo dell'eventuale

emorragia. Una biopsia mirata che suggerisca la presenza di CIN non può escludere la presenza di invasione.

**Evidenza:**

Casistiche di biopsie con ansa diatermica in gravidanza hanno mostrato un rischio di emorragia dell'ordine del 25%<sup>169</sup>.

## 10.2 Uso di contraccettivi

### 10.2.1. Donne con esame citologico cervicale anormale

Non vi è controindicazione all'uso di pillola contraccettiva in caso di esame citologico anormale, se questo metodo contraccettivo è efficace. Un esame citologico anormale non deve influenzare la scelta di contraccezione.

**Evidenza:**

Studi incrociati caso-controllo indicano un modesto incremento del rischio relativo di CIN a seguito di uso prolungato di pillola contraccettiva, dopo aggiustamento per la presenza di infezione HPV<sup>170-172</sup>. Comunque non c'è evidenza che l'interruzione della contraccezione orale alteri la storia naturale della malattia. Uno ampio studio prospettico di coorte conferma che non esiste associazione significativa tra uso contraccezione orale e carcinoma della cervice<sup>173</sup>.

### 10.2.2 Donne portatrici di IUD

Non è necessario rimuovere lo IUD per attuare trattamenti locali. Alle donne portatrici di IUD bisognerà dare chiare informazioni sulla procedura di gestione clinica, riguardo alla rimozione o meno dello IUD. La donna dovrà sapere se usare metodi alternativi di contraccezione e se il trattamento debba coincidere con la prima metà del ciclo.

**Evidenza:** consenso professionale.

## 10.3 Menopausa ed uso di terapia ormonale sostitutiva (HRT)

### 10.3.1 Donne in post-menopausa.

L'incidenza di esami citologici anormali è bassa in donne in post-menopausa con precedenti test negativi. L'uso di HRT non sembra alterare il rischio di neoplasie cervicali.

**Evidenza:**

Un trial controllato randomizzato e due studi caso-controllo hanno evidenziato che il rischio relativo non aumenta con l'utilizzo di HRT<sup>174-176</sup>.

### 10.3.2 Sanguinamento in post-menopausa

In una donna che si sottopone regolarmente a screening, un sanguinamento in post menopausa NON è un' indicazione ad eseguire un citologico. Gli accertamenti in caso di sanguinamento in post menopausa devono comprendere una ispezione diretta della cervice. Un esame citologico non è un test appropriato per l'approfondimento del sanguinamento in post-menopausa. Tutti i sanguinamenti non giustificabili devono essere inviati al ginecologo.

**Evidenza:** consenso professionale

## 10.4 Isterectomia

### 10.4.1 Donne che devono essere sottoposte ad isterectomia per ragioni non inerenti allo screening

Tutte le donne in età di screening che devono eseguire una isterectomia per altre ragioni devono avere un test negativo nell'ambito dell'intervallo di screening. In caso contrario, l'esame citologico deve esser incluso nelle indagini pre-operatorie (**100%**)

**Evidenza:** consenso professionale.

### 10.4.2. Donne in valutazione per isterectomia

Tutte le donne nelle quali sia in considerazione una isterectomia e che hanno un esame citologico vaginale anormale non verificato o sintomi attribuibili a carcinoma cervicale dovrebbero eseguire una colposcopia diagnostica e una biopsia adeguata<sup>177</sup> (**100%**).

**Evidenza:**

Il consenso professionale suggerisce la necessità di definire il tipo e l'estensione della neoplasia cervicale per impedire di eseguire inavvertitamente un trattamento inadeguato di un carcinoma cervicale o l'escissione inadeguata di VaIN<sup>177,178</sup>.

### 10.4.3 Isterectomia come trattamento per CIN istologicamente dimostrata

L'isterectomia è un trattamento riconosciuto per la CIN confermata istologicamente se coesistono condizioni cliniche che rendano appropriata l'esecuzione di questo intervento.

**Evidenza:** consenso professionale.

### 10.4.4 Isterectomia come trattamento di esami citologici con anormalità endocervicali persistenti

L'isterectomia è una forma accettabile di trattamento in caso di persistenza di anormalità citologiche endocervicali, nonostante una precedente biopsia escissionale adeguata. Questo a patto che vengano messe in atto tutte le misure per escludere una invasione occulta.

**Evidenza:** consenso professionale.

### 10.4.5 Mappatura delle anormalità vaginali

Nelle pazienti con CIN ogni alterazione morfologica della mucosa vaginale deve essere descritta in colposcopia o con test di Lugol al momento della chirurgia, per garantire che ogni VaIN coesistente sia riconosciuta ed asportata al momento dell'isterectomia<sup>179</sup>.

**Evidenza:** dati osservazionali.

### 10.4.5 Correlazioni tra istologia ed esame citologico

L'esito dell'esame istologico dell'utero asportato deve essere correlato con l'esito dell'esame citologico preoperatorio come parte integrante del processo di garanzia di qualità.

**Evidenza:** consenso professionale.

#### 10.4.7 Follow up dopo isterectomia

Dopo l'isterectomia è consigliabile il follow up, come indicato nella sezione 9.6.

**Evidenza:** consenso professionale.

### 10.5 Sommario degli standard

1. Se la colposcopia viene eseguita durante la gravidanza, è fondamentale la valutazione post-partum nelle donne con esame citologico cervicale anormale o in caso di biopsia che confermi una CIN(**100%**).
2. La valutazione colposcopica di donne in gravidanza richiede un elevato grado di competenza. In caso di sospetto clinico o colposcopico di lesione invasiva, è essenziale l'esecuzione di una biopsia adeguata per la conferma diagnostica (**100%**),
3. L'iter diagnostico dei sanguinamenti anomali in post-menopausa deve comprendere l'ispezione diretta della cervice.
4. Tutte le donne in età di screening che devono sottoporsi a isterectomia per motivi ginecologici non inerenti lo screening devono avere un test negativo entro l'intervallo di screening, oppure il test deve obbligatoriamente fare parte degli accertamenti preoperatori (**100%**).
5. Tutte le pazienti nelle quali è programmata una isterectomia e che hanno un esame citologico anormale non verificato o presentano sintomi attribuibili a carcinoma cervicale, devono eseguire una colposcopia e una biopsia adeguata (**100%**).

## 11. SCREENING E MANAGEMENT DELLE DONNE IMMUNOSOPPRESSE

### 11.1 Donne immunosopresse

La definizione include le donne in terapia con immunosoppressori, in controllo dopo trapianto e tutte le altre forme di immunosoppressione. Lo screening e la gestione delle donne immunosopresse costituiscono un campo complesso di valutazione e gestione. Tutte le pazienti immunosopresse devono essere seguite in un centro di dimostrata competenza ed esperienza, con un sufficiente numero di pazienti per mantenere tale esperienza. Deve esserci un compromesso tra l'aumentato rischio di CIN e l'ulteriore trauma psicologico e fisico degli accertamenti e del trattamento, con la dovuta considerazione della comorbilità della malattia di base.

### 11.2 Donne in dialisi per insufficienza renale

Tutte le donne di 25 – 64 anni con insufficienza renale necessitante di dialisi devono avere una citologia cervicale eseguita al momento della diagnosi o subito dopo.

La colposcopia dovrebbe essere eseguita se le risorse lo permettono. Qualsiasi anomalia citologica dovrebbe essere trattata come una anomalia di alto grado, con colposcopia immediata. Tutte le donne in procinto di sottoporsi a trapianto renale dovrebbero avere eseguito una citologia cervicale nell'ultimo anno. La presenza di CIN dovrebbe essere trattata secondo le linee guida nazionali.

#### **Evidenza:**

C'è una buona evidenza che le donne che hanno una insufficienza renale richiedente dialisi o trapianto renale siano ad alto rischio di CIN e carcinoma cervicale<sup>180,181</sup>. Il range di incidenza di citologia cervicale anormale nelle donne trapiantate va da 8.7 % a 70 %: una media realistica di circa il 15 % corrisponde a cinque volte l'incidenza della popolazione normale<sup>182</sup>. C'è qualche evidenza che la citologia cervicale è relativamente poco sensibile e la presenza di CIN potrebbe non essere diagnosticata, da cui il ricorso precoce alla colposcopia<sup>183,184</sup>. La maggior parte delle pubblicazioni si riferisce a prelievi citologici eseguiti in ambito di ricerca o in ambulatori di colposcopia, quindi non si hanno informazioni relative alla citologia in ambito di screening routinario.

### 11.3 Donne in terapia immunosoppressiva di mantenimento post trapianto.

Le donne che sono terapia immunosoppressiva di mantenimento post trapianto che non hanno una storia di CIN, dovrebbero sottoporsi a screening cervicale, come prescritto dalle linee guida nazionali per la popolazione normale.

Qualsiasi anomalia citologica dovrebbe comportare l'immediato invio a colposcopia. Qualsiasi donna con una precedente storia di CIN dovrebbe eseguire controlli periodici come raccomandato per la popolazione non immunodepressa.

#### **Evidenza:**

Non ci sono dati sufficienti sugli accertamenti e la gestione a lungo termine di queste pazienti. Tutti gli studi, eccetto uno, sono di tipo trasversale, mentre il solo studio longitudinale pubblicato si basa su una casistica insufficiente a dettare linee-guida nazionali<sup>185</sup>. Non c'è evidenza che le donne immunosopresse dopo un trapianto renale abbiano una accelerazione della storia naturale della CIN, e quindi non c'è alcun vantaggio dimostrabile nel diminuire l'intervallo di screening.

### 11.4 Donne con malattia multifocale



Le pazienti con malattia multifocale richiedono un accertamento ed un management competente in un centro con esperienza in questo settore. Le pazienti dovrebbero essere studiate con citologia, colposcopia, vulvoscopia e biopsia dove indicato, almeno ogni 6 mesi.

**Evidenza:**

Nelle pazienti con problemi renali, il rischio di CIN, e quindi di carcinoma, aumenta con il passare del tempo. Ci sono poche informazioni nella letteratura a riguardo della malattia multifocale e del trapianto renale. L'unico studio longitudinale ha dimostrato la presenza di HPV ad alto rischio oncogenico in tutte le pazienti con neoplasia vulvare intraepiteliale (VIN) <sup>185</sup>. C'è una buona evidenza che l'infezione da HPV ad alto rischio e la sua persistenza aumentano il rischio di CIN e cancro cervicale <sup>186-188</sup>. Comunque, la validità dello screening mediante test HPV deve essere ancora dimostrata.

### 11.5 Donne che assumono farmaci citotossici per malattie reumatiche

Le donne che assumono per lungo tempo farmaci citotossici per malattie reumatiche dovrebbero eseguire un regolare screening citologico secondo le linee guida nazionali.

Se la storia di screening è incompleta all'inizio dell'assunzione di farmaci citotossici, allora si dovrebbe eseguire un esame citologico, con invio a colposcopia per qualsiasi anomalia citologica.

**Evidenza:**

C'è un' aumentata incidenza di CIN nelle donne con Lupus Eritematoso Sistemico trattate con chemioterapia per lungo a lungo termine <sup>189,190</sup>. I dati relativi ad altra patologia reumatica sono carenti, ma per sicurezza appare opportuno pretendere una adeguata storia di screening quale requisito minimo.

### 11.6 Altre donne immunosopresse

Non c'è indicazione per una aumentata sorveglianza nelle seguenti situazioni:

- donne che assumono chemioterapia citotossica per carcinomi non genitali
- donne che assumono steroidi a lungo termine
- donne che assumono anti-estrogeni come il Tamoxifene

Queste donne dovrebbero sottoporsi a screening citologico in accordo con le linee guida nazionali.

**Evidenza:**

C'è un rischio teorico che il deficit di folati agisca come un co-cancerogeno nelle fasi iniziali della displasia cervicale. Integratori a base di acido folico non sembrano alterare il corso della malattia e neppure diminuiscono il rischio dello sviluppo della CIN <sup>191</sup>. Non c'è evidenza che suggerisca che le donne in trattamento chemioterapico con farmaci citotossici o tamoxifene siano ad aumentato rischio di CIN <sup>192-194</sup>.

### 11.7 Donne HIV positive

Tutte le donne con una nuova diagnosi di HIV dovrebbero essere sottoposte a sorveglianza per la patologia cervicale da parte o in collaborazione con il team medico che cura l'infezione da HIV. Dovrebbe essere eseguita una citologia annuale con una colposcopia iniziale, se le risorse lo permettono. Una colposcopia successiva dovrebbe essere eseguita per anomalia citologica

secondo le linee guida nazionali. Il range di età di screening dovrebbe essere lo stesso che per le donne HIV negative.

Nonostante il maggior tasso di insuccesso del trattamento, il CIN di alto grado dovrebbe essere trattato in accordo con le linee guida nazionali. Lesioni meno gravi del CIN2 probabilmente non dovrebbero essere trattate, poiché esse sono indice di infezione HPV persistente della cervice, che può alla fine risolversi e risponde poco al trattamento. Una regolare osservazione citologica scoprirà la eventuale progressione.

#### **Evidenza:**

Mentre la prevalenza stimata della malattia cervicale nelle donne HIV sieronegative è circa del 3%<sup>195</sup>, un numero di studi trasversali, caso-controllo e di coorte hanno indicato una prevalenza molto più elevata di lesioni squamose intraepiteliali, che varia dal 20% al 40%<sup>196-199</sup> e un' aumentata incidenza nelle donne con infezione da HIV<sup>200</sup>. Inoltre la regressione delle lesioni di basso grado è rara e le lesioni di alto grado possono rispondere poco alle terapie convenzionali<sup>201,202</sup>. In uno studio, il tasso di recidiva nelle donne con un numero di CD4 <200 mmc era l' 87%<sup>202</sup>, rispetto a meno del 10% nelle donne immunocompetenti.

Il motivo per questa alta incidenza di CIN e di recidiva dopo il trattamento è considerato essere l'insufficiente attività immune contro l'HPV. Persino in gruppi con un elevato uso di terapia antiretrovirale altamente attiva (HAART) c'è un alto rischio di citologia anormale, sebbene l' HAART possa aumentare la regressione delle lesioni di basso grado<sup>203</sup>. I primi dati di uno studio di coorte europeo mostrano una prevalenza di citologia anormale del 33%, ASCUS o più grave, tra le 859 donne reclutate finora. Questo nonostante che una larga parte delle donne erano in terapia con HAART (Mach 1 Study Group).

L'uso dell'HAART riduce il carico virale HIV, e può ridurre il carico virale HPV. Come conseguenza, si può ridurre and la prevalenza e l'incidenza delle anomalie citologiche. Comunque l'evidenza di ciò è inconsistente a tutt'oggi ed è necessaria una sorveglianza più intensa di queste donne per scoprire lesioni pre invasive.

#### **11.8 Sommario degli indicatori.**

1. Tutte le pazienti che sono immunosopresse devono esse trattate in centri di provata competenza ed esperienza con un sufficiente numero di pazienti per mantenere tale esperienza
2. Tutte le donne in età compresa tra 25 e 65 anni con una insufficienza renale che richiede la dialisi devono eseguire una citologia cervicale adeguata al momento della diagnosi o entro poco tempo.

## **12. GESTIONE DELLE ANORMALITA' GHIANDOLARI**

## 12.1 Anormalità ghiandolari epiteliali cervicali

Lo screening citologico cervicale può predire la presenza di anormalità cervicali ghiandolari epiteliali, includendo l'adenocarcinoma cervicale e la displasia intraepiteliale ghiandolare di alto grado.

### **Evidenza:**

Studi osservazionali di donne con citologia ghiandolare anormale e correlazione istologica. I dati indicano che lesioni preinvasive e invasive sono variamente rappresentate tra le diagnosi istologiche, tra queste le più comuni la CIN di alto grado, l'adenocarcinoma cervicale, il carcinoma endometriale e la displasia ghiandolare di alto grado<sup>42,55,204,205</sup>.

## 12.2 Refertazione dei prelievi con anormalità ghiandolari

### 12.2.1 Referti scritti

Ogni diagnosi di anormalità ghiandolare deve essere accompagnata da una relazione descrittiva **(100%)**

### **Evidenza:**

Le relazioni scritte dovrebbero indicare la probabile origine delle cellule ghiandolari ogni qualvolta sia possibile. Sebbene l'accuratezza attesa non sia del 100%, il trovare cellule endometriali anormali può facilitare la diagnosi di carcinoma endometriale.

### 12.2.2 Valutazione colposcopica

La valutazione colposcopica è essenziale in presenza di anomalie citologiche ghiandolari **(100%)**.

### **Evidenza:**

C'è una alta prevalenza di adenocarcinoma invasivo, cGIN e CIN in questi casi<sup>42,43</sup>. Sebbene non vi siano indicatori colposcopici specifici di anormalità ghiandolare, in questi casi sono state descritte immagini di fusione dei villi e zone aceto bianche in prossimità della giunzione squamo-colonnare<sup>42,206</sup>. Tuttavia la colposcopia manca di sensibilità nella diagnosi di lesioni ghiandolari<sup>207</sup> e la punch biopsy ha un ruolo limitato nel porre una precisa diagnosi. La colposcopia dimostra CIN associato nel 50% dei casi, fornisce una valutazione dell'anatomia della cervice e della vagina, e aiuta nella decisione sui metodi più appropriati e sulla dimensione della biopsia.

### 12.2.3 Ulteriori valutazioni di donne con "neoplasia ghiandolare"

Le donne con diagnosi di neoplasia ghiandolare dovrebbero essere valutate urgentemente con colposcopia per escludere la presenza di neoplasia invasiva cervicale ed endometriale.

### **Evidenza:**

Per la anormalità citologiche ghiandolari di alto grado la letteratura riporta una variabilità nel valore predittivo positivo (VPP) per patologia invasiva o invasiva tra il 17% e il 96%<sup>42,55,204,205,208</sup>. Inoltre, il VPP delle anormalità ghiandolari è compromesso dalla frequente presenza di condizioni benigne che simulano, nella morfologia citologica, la neoplasia ghiandolare cervicale<sup>209</sup>. Gli artefatti del citobrush endocervicale possono generare queste condizioni<sup>210</sup>. Altre lesioni neoplastiche (non cervicali/endometriali) del tratto genitale e degli organi intraperitoneali qualche volta possono presentarsi con queste modalità<sup>211</sup>. Anche se sarebbero desiderabili casistiche più

ampie, l'opinione degli esperti e i limitati dati disponibili suggeriscono la necessità un rigoroso protocollo di indagine per questo grado di anormalità <sup>42,52,204,205</sup>.

#### 12.2.4 Evidenza di anormalità ghiandolari borderline

Le donne con evidenza citologica di anormalità ghiandolari borderline dovrebbero essere sollecitamente inviate a colposcopia per una eventuale biopsia cervicale appropriata e per un uso selettivo della biopsia endometriale.

##### **Evidenza:**

La definizione borderline è usata ove la predizione di neoplasia ghiandolare sia più incerta. La maggior parte degli studi disponibili, comunque, riporta la diagnosi di Cellule Ghiandolari Atipiche di Significato Indeterminato (AGUS), seguendo il Sistema Bethesda <sup>212</sup>, che differisce, per le lesioni ghiandolari, dalla classificazione utilizzata nel Regno Unito. Sebbene i dati non siano del tutto affidabili, le lesioni squamose intraepiteliali di alto grado sono quelle più frequentemente diagnosticate, nel 27%-37% dei casi <sup>210,213</sup>. Per altro, è stato segnalato che anche lesioni invasive possono presentarsi in questo modo <sup>214</sup>. Dati limitati provenienti dal Regno Unito indicano che la classificazione "borderline" di anormalità ghiandolari è associata con un tasso limitato, ma significativo, di patologie (33%-57%). Le lesioni ghiandolari intraepiteliali raramente si presentano con questo tipo di anormalità <sup>42-43</sup>.

Queste indicazioni è conforme ai suggerimenti di un Workshop del Joint College <sup>215</sup> che non raccomandano la necessità di una escissione radicale dell'endocervice.

#### 12.2.5 Punch biopsy

La punch biopsy è un accertamento inaffidabile nella gestione delle anormalità ghiandolari di alto grado.

##### **Evidenza:**

La neoplasia invasiva non può essere esclusa sulla base di una punch biopsy <sup>216</sup>. La punch biopsy ha una bassa sensibilità per la diagnosi di lesioni ghiandolari <sup>217,218</sup>. L'opinione degli esperti indica che una diagnosi affidabile di cGin di alto grado e una differenziazione dall'adenocarcinoma invasivo può essere ottenuta solo in un laboratorio di istologia, e per questo scopo è richiesta una biopsia escissionale che includa il canale cervicale. In corso di screening nelle suindicate circostanze è stato diagnosticato anche il carcinoma endometriale <sup>42,43,214</sup>.

#### 12.2.6 Biopsia endometriale

L'uso selettivo della biopsia endometriale è raccomandato in donne in età perimenopausale o più anziane, o in donne con perdite ematiche vaginali irregolari o con cellule atipiche di origine endometriale. Le donne in post menopausa con cellule atipiche endometriali devono essere inviate al ginecologo. Anche se è accettato che la valutazione cervicale sia necessaria in questi casi, nella maggior parte non c'è malattia cervicale e la valutazione endometriale dovrebbe essere effettuate in prima istanza.

**Evidenza:** consenso professionale

### 12.3 Gestione della neoplasia ghiandolare intraepiteliale

#### 12.3.1 Approccio terapeutico conservativo alle neoplasie ghiandolari intraepiteliali

La neoplasia ghiandolare intraepiteliale cervicale (cGIN) spesso è riscontrata in giovani donne che desiderano conservare la fertilità. L'opinione degli esperti si è sbilanciata dal trattamento radicale verso trattamenti conservativi. In casi selezionati è considerata adeguata una conizzazione di tipo escissionale (asportando un cilindro piuttosto che un cono). L'opinione di esperti istopatologi<sup>216</sup> favorisce tecniche che evitano o riducono al minimo gli artefatti termici per migliorare la valutazione dei margini.

Per le donne con sospetto cGIN o adenocarcinoma inizialmente invasivo, l'estensione della escissione cervicale può essere personalizzata. In donne giovani o donne desiderose di mantenere la fertilità, che abbiano una giunzione squamo colonnare visibile alla colposcopia, è appropriata una biopsia escissionale cilindrica che includa la intera zona di trasformazione e almeno 1 cm di endocervice al di sopra della giunzione squamo colonnare. Nelle donne più anziane, o dove la giunzione squamo-colonnare non è visibile alla colposcopia, dovrebbe essere eseguita una escissione biotipica cilindrica a comprendere tutta la zona di trasformazione visibile e all'incirca 20-25 mm di canale endocervicale.

#### **Evidenza:**

Studi clinici retrospettivi e prospettici<sup>207,217-222</sup> e istomorfometrici<sup>218,222</sup> supportano l'utilizzo della conizzazione per il trattamento del cGIN, stabilito che siano rispettate le condizioni sottoriportate.

Nonostante le origini dalle cellule colonnari, questa lesione è rinvenuta nella zona di trasformazione nell'85% dei casi<sup>219-223</sup>. Il coinvolgimento della zona di trasformazione è abitualmente associato a malattia endocervicale colonnare. Bertrand et al.<sup>219</sup> sottolineano che profonde fenditure, fino a 5 mm dal margine del canale potrebbero essere coinvolti dalla lesione. Anche se qualsiasi punto della endocervice può essere colpito dalla malattia, la malattia multifocale si riscontra solo nel 13-17% dei casi, e la lesione è abitualmente contigua alla giunzione, estendendosi nel canale come lesione unicentrica per distanze variabili. Una simile distribuzione è stata descritta anche per l'adenocarcinoma inizialmente invasivo<sup>224</sup>. Complessivamente, il 95% delle cGIN si estende entro i 25 mm dall'orifizio esterno della cervice<sup>239</sup>. Altri studi<sup>225</sup> mostrano una relazione tra l'età e l'estensione lineare prossimale della malattia, suggerendo che una più limitata escissione dell'endocervice, ad es. 1 cm circa al di sopra della giunzione, può essere ragionevole nelle donne di età inferiore ai 36 anni. Questo approccio dovrebbe anche permettere una accurata diagnosi dell'adenocarcinoma inizialmente invasivo<sup>224</sup>. Una tendenza ad una più vasta estensione della malattia ghiandolare è stata riscontrata nelle donne più anziane<sup>125</sup>. Ugualmente è noto che la giunzione risale nel canale cervicale con l'aumentare dell'età e quindi le donne più anziane hanno bisogno di escissioni più profonde. L'esame colposcopico può quindi aiutare a individuare l'opportuna estensione di un campione escissionale.

In ottemperanza alle indicazioni per la conduzione clinica del cGIN, il clinico dovrebbe soddisfare le seguenti condizioni:

- i margini del campione istologico devono essere liberi da malattia; se i margini della prima escissione non sono liberi, è ragionevole offrire alla paziente una ulteriore possibilità di escissione conservativa, per escludere con affidabilità l'invasione e ottenere margini negativi
- il campione ottenuto deve essere valutato nella sua interezza nel laboratorio di anatomia patologica.

Le donne trattate in maniera conservativa dopo una biopsia conoide dovrebbero essere informate che questo approccio è sicuro se si segue un rigoroso follow up (vedi oltre). Dati recenti indicano un tasso di recidiva del 15% a 4 anni, anche se un tasso lievemente più elevato avrà bisogno di ulteriori valutazioni chirurgiche per anomalie trovate durante il follow up. Il follow up della cGIN trattate in

maniera conservativa dovrebbe consistere nell'esame citologico ed è meglio effettuare tali controlli in una unità di colposcopia (sez. 9.4).

#### **Evidenza:**

Il follow-up citologico deve includere anche i casi che presentano cellule endocervicali (sez. 9.5)<sup>218</sup>. Un simile reperto può rivelare la presenza di lesioni ghiandolari residue<sup>218</sup>. E' comunque nota una maggiore difficoltà nella valutazione di cellule ghiandolari atipiche nei prelievi effettuati dopo conizzazione per cGIN. Il campionamento di cellule dal segmento inferiore è stato misinterpretato come anormalità ghiandolare, comportando ulteriori interventi chirurgici<sup>225</sup>. L'aumentata consapevolezza della possibilità di neoplasia ghiandolare introduce effetti di confondimento nella diagnosi citologica, con rischio di aumentare i falsi positivi<sup>226</sup> per lesioni benigne che la simulino.

Sebbene ci sia scarsa evidenza a supporto, la colposcopia può essere indicata per la necessità di monitorare la possibile recidiva di cGIN, CIN e invasione. In ogni caso, una qualche forma di maggior controllo e un facile accesso alla citologia è necessario.

Se l'istologia cervicale è negativa, bisogna considerare altre condizioni ginecologiche/non ginecologiche che potrebbero giustificare la presenza di cellule ghiandolari anormali.

#### **Evidenza:**

Studi osservazionali retrospettivi<sup>42,55,126,204,205,211</sup>.

### **12.4 Isterectomia come terapia della neoplasia intraepiteliale ghiandolare**

L'isterectomia semplice può essere presa in considerazione nei seguenti casi:

- se non è richiesta la fertilità
- se dopo una adeguata terapia escissionale i margini sono positivi
- se la conizzazione è seguita da anormalità citologica di alto grado
- in donne che non sono propense ad eseguire un trattamento conservativo
- nella impossibilità di eseguire un adeguato follow-up citologico ad es. per stenosi cervicale
- in donne che abbiano altre indicazioni cliniche alla procedura
- solo quando la malattia invasiva sia stata esclusa con sicurezza

### **12.5 Sommario degli standard**

1. La diagnosi di ogni anormalità ghiandolare citologico deve essere accompagnata da una descrizione scritta (**100%**).
2. La valutazione colposcopica è essenziale in presenza di anormalità citologiche ghiandolari (**100%**).
3. Le donne in post menopausa con cellule endometriali atipiche devono essere inviate al ginecologo.

## APPENDICE 1: SOMMARIO DEGLI STANDARD

- 1- Per garantire che le donne siano adeguatamente informate sulla colposcopia e il trattamento
  - A ogni donna dovrebbe essere data informazione scritta e orale prima e dopo il prelievo citologico e prima della colposcopia (**95%**)(sez. 5.2.1).
  - Il counseling deve essere disponibile come parte integrante della colposcopia (sez. 5.2.1).
  - Le donne devono ricevere un invito redatto in modo adeguato comprendente un nome da poter contattare, un numero di telefono e gli orari ambulatoriali (sez. 5.2.1).
  - Le informazioni relative alla visita e ai risultati degli accertamenti dovrebbero essere comunicati alla donna entro 4 settimane (**pratica ottimale 90%**) o entro 8 settimane (**standard minimo 100%**)(sez. 5.2.1).
  - I centri dove si pratica il “see and treat” devono garantire che le donne alle quali viene offerto il trattamento alla loro prima visita ricevano adeguate e appropriate informazioni prima dell’appuntamento (**100%**)(sez. 5.2.3).
  - Tutte le donne che necessitano di un trattamento devono essere informate della sua necessità e deve essere registrato il loro consenso scritto o orale (**100%**)(sez. 1).
  
- 2- Per offrire un contesto ambulatoriale adeguato
  - Deve essere disponibile un’ area privata con spogliatoio. Deve essere disponibile una toilette (sez. 5.2.5).
  - E’ necessario un ambulatorio specifico stabilmente dedicato alla colposcopia (**100%**).
  - Devono essere disponibili bevande rinfrescanti (sez. 5.2.5).
  - La sala d’attesa e l’area per eventuali periodi di osservazione breve devono essere separati (sez. 5.2.5).
  - Nell’ambulatorio deve esserci un lettino ginecologico ed un colposcopio (sez. 5.3).
  - Devono essere disponibili apparecchiature appropriate per la sterilizzazione in accordo con le raccomandazioni locali e nazionali in tema di salute e sicurezza (sez. 5.3).
  - Nelle unità che offrano solo un servizio diagnostico deve essere disponibile l’invio automatico a una unità che possa erogare il trattamento, se necessario (sez. 5.3).
  - Se viene impiegata terapia laser o diatermia, devono essere disponibili in sede istruzioni adeguate per la sicurezza, e tutto lo staff deve essere ben addestrato a realizzarle, e in ogni ambulatorio devono essere disponibili istruzioni per l’emergenza (sez. 5.3).
  - Deve essere prontamente disponibile l’attrezzatura adeguata per la rianimazione, e il personale coinvolto nell’assistenza alle pazienti deve essere addestrato al suo uso (sez. 5.3).
  
- 3- Per fornire personale adeguato
  - Tutti i servizi devono avere un colposcopista titolare di appropriata competenza, che dirige il servizio con un team di specialisti dedicati all’unità di colposcopia. Il colposcopista titolare deve avere compiti ben definiti (sez. 5.4).
  - Per ogni servizio ci devono essere almeno 2 infermiere (sez. 5.4).
  - Le infermiere che eseguono in prima persona la colposcopia devono essere assistite da un’altra infermiera diplomata (sez. 5.4).
  - L’ambulatorio deve avere adeguato e dedicato supporto amministrativo (sez. 5.4).

- 4- Per garantire una appropriata e adeguata raccolta dati
- Devono essere disponibili hardware e software adeguati per facilitare la raccolta dei dati per il database minimale del BSCCP e per l'invio del rapporto trimestrale KC65 (sez. 5.3).
  - La verifica (audit) multidisciplinare deve essere parte integrante del servizio (sez. 5.6).
- 5- Per ridurre la mancata risposta all'invito
- Devono essere disponibili protocolli scritti per la gestione dei casi che non si presentano agli appuntamenti (sez. 5.6).
  - Il tasso di mancata risposta deve essere inferiore al 15% (sez. 5.6).
- 6- Per ridurre la mancata diagnosi di carcinomi iniziali
- Tutte le donne che necessitano di un trattamento debbono avere avuto una valutazione colposcopica (**100%**)(sez. 8.1).
  - Si raccomanda una biopsia escissionale (**95%**) quando (sez. 6.3):
    - a) l'immagine colposcopica indica una anomalia di alto grado
    - b) una immagine colposcopica di basso grado è associata ad una displasia grave o lesione più grave alla citologia
    - c) la lesione risale nel canale cervicale (in questi casi deve essere escissa una porzione sufficiente del canale cervicale).
  - Il motivo per cui non si esegue una biopsia deve essere registrato (**100 %**)(sez. 6.3).
  - Prima di trattare con metodi distruttivi bisogna avere messo in atto tutte le misure, compresa la biopsia, per escludere una invasione (**100%**)(sez. 6.4).
- 7- Per aumentare la qualità, l'accuratezza e la tempestività della diagnosi
- Lo screening dovrebbe essere attuato nelle donne dai 25 ai 64 anni di età, ad intervalli di 3 o 5 anni in funzione dell'età (sez. 2.1.1).
  - Le donne dovrebbero essere invitate la prima volta intorno al loro 25° compleanno, poi richiamate ogni 3 anni dai 25 anni ai 49 anni, poi ogni 5 anni tra i 50 e i 64 anni (sez. 2.1.3).
  - Le donne dovrebbero essere inviate a colposcopia dopo 3 citologie inadeguate consecutive (sez. 4.1).
  - Le donne dovrebbero essere inviate a colposcopia dopo 3 citologie consecutive con alterazioni nucleari borderline delle cellule squamose, senza che la donna sia riavviata al normale ritmo di screening (sez. 4.2.1).
  - Le donne dovrebbero essere inviate a colposcopia dopo un citologico con alterazioni nucleari borderline delle cellule endocervicali (sez. 4.2.2).
  - Le donne dovrebbero essere inviate a colposcopia dopo tre citologie anormali di qualsiasi grado in un periodo di 10 anni (sez. 4.3).
  - Idealmente, le donne dovrebbero essere inviate a colposcopia dopo il primo citologico di displasia lieve, ma in questi casi è accettabile che venga raccomandato una ripetizione del citologico. Dopo due citologici di displasia lieve le donne devono essere inviate a colposcopia, senza rinviarle al normale ritmo di screening (sez. 4.4).
  - Le donne devono essere inviate a colposcopia dopo il primo citologico di displasia moderata (**100%**)(sez. 4.5).



- Le donne devono essere inviate a colposcopia dopo il primo citologico di displasia grave (**100%**)(sez. 4.6).
- Le donne devono essere inviate a colposcopia dopo il primo citologico di sospetta invasione (**100%**)(sez. 4.5). Dovrebbero essere sottoposte a colposcopia urgentemente, entro due settimane dall'invio (**90%**)(sez. 4.7).
- Le donne devono essere inviate a colposcopia dopo il primo citologico di neoplasia ghiandolare (**100%**). Dovrebbero essere sottoposte a colposcopia urgentemente, entro due settimane dall'invio (**90%**)(sez. 4.8).
- Le donne dovrebbero essere inviate a colposcopia se sono state trattate per CIN, non sono state rinviate al normale screening, e un citologico successivo al trattamento mostra una displasia lieve o lesione più grave (**100%**)(sez. 4.11).
- Almeno il **90%** delle donne con un citologico anormale dovrebbero essere esaminate in colposcopia entro otto settimane dall'invio (sez. 4.12).
- Almeno il **90%** delle donne con un citologico di displasia moderata o grave dovrebbero essere esaminate in colposcopia entro quattro settimane dall'invio (sez. 4.12).
- I seguenti dati dovrebbero essere registrati al momento dell'esame colposcopico (sez. 6.2):
  - a) motivo di invio (**100%**)
  - b) grado di anormalità citologica (**100%**)
  - c) se l'esame è soddisfacente, definito come tale se l'intera giunzione squamo colonnare è stata evidenziata e se il limite superiore di ogni lesione cervicale è visibile (**100%**)
- Almeno il **90%** delle biopsie (dirette ed escissionali) eseguite dovrebbero essere adeguate per l'esame istologico (sez. 6.5.2).
- Se la biopsia eseguita sotto guida colposcopica risulta inadeguata per l'esame istologico, dovrebbe essere ripetuta in presenza di lesione colposcopica residua almeno nel **95%** dei casi (sez. 6.5.2).
- Il valore predittivo delle diagnosi colposcopiche di lesione di alto grado (CIN 2 o più grave), in esami colposcopici definiti come soddisfacenti, dovrebbe essere almeno del **65%** (sez. 6.6).
- La biopsia dovrebbe essere eseguita almeno nel **95%** delle donne con anormalità citologica di alto grado (sez. 9.8.1).
- Le donne con referto citologico di displasia moderata o più grave che risultano avere alla colposcopia una lesione di basso grado e che non vengono trattate, dovrebbero essere sottoposte a biopsie multiple (sez. 9.8.1).
- Tutte le donne immunosopresse devono essere seguite in un centro di dimostrata competenza e esperienza, con un flusso di pazienti sufficiente a mantenere tale competenza (sez. 11.1).
- Tutte le donne di 25-64 anni con insufficienza renale richiedente dialisi devono essere esaminate con citologia prima o poco dopo la diagnosi (sez. 11.2).
- La diagnosi citologica di qualsiasi alterazione ghiandolare deve essere accompagnata da un rapporto descrittivo scritto (**100%**)(sez. 12.2.1).
- Le donne in postmenopausa con cellule endometriali atipiche alla citologia devono essere inviate al ginecologo (sez. 12.2.6).
- Gli accertamenti del sanguinamento anormale in menopausa devono comprendere l'ispezione diretta della cervice (sez. 10.3.2).
- L'accertamento colposcopico è essenziale in presenza di anormalità ghiandolari alla citologia (**100%**)(sez. 12.2.2).

- Se una colposcopia è stata eseguita durante la gravidanza, è fondamentale la valutazione post partum nelle donne con esame citologico anormale o con biopsia di CIN (**100%**)(sez. 10.1.2).
  - La valutazione colposcopica in gravidanza richiede un grado elevato di competenza. In caso di sospetto clinico o colposcopico di lesione invasiva, è essenziale eseguire una biopsia adeguata a fare la diagnosi (**100%**)(sez. 10.2.3).
  - Tutte le pazienti in età di screening in programma per una isterectomia motivata da altre motivazioni ginecologiche dovrebbero avere una citologia negativa o questo dovrebbe essere incluso negli accertamenti preoperatori (**100%**)(sez. 10.4.1).
  - Tutte le pazienti in programma per una isterectomia che abbiano un esame citologico anormale ma non verificato istologicamente o presentino i sintomi di un carcinoma cervicale dovrebbero eseguire una colposcopia e una biopsia adeguata (**100%**)(sez. 10.4.2).
- 8- Per assicurare una appropriata selezione per i trattamenti e la loro qualità
- I servizi di colposcopia collocati nei centri di medicina genito-urinaria (GUM) debbono avere protocolli definiti per il collegamento con i servizi di ginecologia (**100%**)(sez. 5.6).
  - Lo staff clinico deve avere familiarità con le apparecchiature per il trattamento (**100%**)(sez. 5.3).
  - La biopsia dovrebbe essere eseguita, a meno che sia programmato un intervento escissionale, con citologia persistente di displasia moderata o lesione più grave, e sempre, quando sia presente una zona di trasformazione visibilmente atipica. (**100%**). La gravidanza costituisce un'eccezione (sez. 6.5).
  - Tutte le pazienti devono essere state sottoposte ad una o più biopsie prima di un trattamento distruttivo locale (**100%**). A meno di circostanze specifiche, il risultato della/e biopsia/e dovrebbe essere disponibile (pratica ottimale)(sez. 6.5.2).
  - Tutte le donne che necessitano di un trattamento devono essere informate della sua effettiva necessità ed il consenso, scritto o verbale, deve essere registrato (**100%**) (sez. 8.1).
  - Tutte le donne che necessitano di un trattamento debbono avere avuto una valutazione colposcopica (**100%**)(sez. 8.1).
  - Tutti i trattamenti devono essere registrati (**100%**)(sez. 8.1).
  - Tutte le donne debbono essere trattate in servizi adeguatamente attrezzati quanto a strumenti e personale (**100%**)(sez. 8.1).
  - Tutte le donne debbono avere la loro diagnosi istologica prima che sia eseguita una terapia distruttiva (**100%**)(sez. 8.1).
  - La percentuale di donne sottoposte a trattamento alla prima visita (see and treat) con esito istologico di CIN deve essere  $\geq 90\%$  (sez. 8.1).
  - La proporzione di trattamenti associati emorragia primaria che richiede una tecnica emostatica in aggiunta al metodo di trattamento applicato deve essere  $< 5\%$  (sez. 8.1).
  - La proporzione di soggetti che richiedono ricovero per complicazioni del trattamento deve essere  $< 2\%$  (sez. 8.1).
  - Le tecniche distruttive sono applicabili soltanto quando (sez. 8.2):
    - a) l'intera zona di trasformazione è visualizzabile (**100%**)
    - b) non vi è evidenza di anomalie ghiandolari (**100%**)
    - c) non vi è evidenza di malattia invasiva (**100%**).
  - La crioterapia dovrebbe essere utilizzata solo per le CIN di basso grado e deve essere utilizzata la tecnica del doppio congelamento (**100%**)(sez. 8.3).

- Quando viene impiegata l'escissione, almeno nell'**80%** dei casi il tessuto deve essere rimosso in un unico pezzo (sez. 8.4.1).
- Per le lesioni escervicali, la tecnica escissionale deve rimuovere tessuto a una profondità di >7 mm almeno nel **95%** dei casi (sez. 8.4.3).
- Il trattamento alla prima visita (see and treat n.d.t.) in donne inviate per alterazioni citologiche borderline o displasia lieve deve essere attuato solamente in casi eccezionali, e solo quando opportune verifiche della casistica hanno dimostrato che in questi casi la CIN è presente almeno nel **90%** dei campioni escissi.
- Tutte le donne oltre i 50 anni con CIN 3 al margine endocervicale di escissione, e nelle quali non può essere garantito un follow up citologico e colposcopico soddisfacente, devono ripetere l'escissione per cercare di ottenere margini liberi (**100%**)(sez. 8.6.2).
- Le donne con adenocarcinoma in situ /cGIN possono essere trattate con escissione locale nel caso in cui desiderino conservare la fertilità. L'escissione incompleta al margine endocervicale richiede una ulteriore escissione per ottenere margini liberi ed escludere carcinoma invasivo occulto (**95%**)(sez. 8.7.1).
- La proporzione di donne trattate ambulatoriamente in anestesia locale deve essere **>80%** (sez. 8.8).

#### 9- Per assicurare un follow up adeguato

- Tutte le donne trattate debbono essere considerate a rischio e debbono essere sottoposte a follow up (**100%**)(sez. 9.1).
- Il follow up dovrebbe cominciare a sei mesi e non oltre gli otto mesi dal trattamento (**>90%**)(sez. 9.2).
- Tutte le donne che non hanno un referto citologico negativo dopo il trattamento debbono essere sottoposte a colposcopia almeno una volta entro 12 mesi (**100%**)(sez. 9.2).
- La proporzione di donne trattate con citologia negativa a sei mesi dal trattamento dovrebbe essere  $\geq 90\%$  (sez. 9.2).
- Il tasso di insuccessi del trattamento confermati istologicamente non dovrebbe superare il **5%** a 12 mesi dal trattamento (sez. 9.2).
- Se al follow up persiste una anormalità citologica di alto grado è raccomandato un trattamento escissionale (**90%**)(sez. 9.8.1).
- Se una lesione di basso grado non regredisce entro due anni dall'invio a colposcopia, deve essere almeno garantita una biopsia (**>90%**)(sez. 9.8.4).

#### 10- Per assicurare una comunicazione adeguata con il medico curante

- I risultati ed il piano di gestione/trattamento dovrebbero essere comunicati al medico di riferimento entro quattro settimane dall'accesso della paziente al servizio (**pratica ottimale 90%**) o entro otto settimane (**standard minimo 100%**)(sez. 5.2.1).

#### 11- Per mantenere adeguati livelli di competenza

- Tutti i colposcopisti operativi debbono poter dimostrare di aver ricevuto un training adeguato (sez. 5.7.1).
- Tutti i colposcopisti nel gruppo di lavoro dovrebbero avere una certificazione secondo gli schemi previsti da BSCCP/RCOG e dovrebbero sottoporsi alle procedure di ricertificazione ogni tre anni (sez. 5.7.1).

- I colposcopisti operanti nel NHSCSP debbono esaminare almeno 50 nuovi casi con citologia anormale ogni anno (sez. 5.7.2).
- Tutti i colposcopisti dovrebbero partecipare d almeno una riunione/congresso riconosciuto dalla BSCCP ogni tre anni (sez. 5.7.2).

## APPENDICE 2 - LINEE GUIDA SULLE MODALITA' DI LAVORO NEI SERVIZI DI COLPOSCOPIA

Le seguenti raccomandazioni sono state concordate nel Gruppo di Lavoro per la Garanzia di Qualità in Colposcopia del NHSCSP.

1. E' necessario avere una struttura ben definita per la gestione dei servizi di colposcopia del Servizio Sanitario Nazionale, in qualunque ambiente essi operino. Ci dovrebbe essere un colposcopista titolare a guidare il servizio, idealmente a livello di consulente-supervisore, che sia un esperto colposcopista con certificazione ottenuta con gli schemi previsti dalla BSCCP/RCOG.
2. Il colposcopista a capo del servizio avrà il compito di assicurare che gli standard definiti siano raggiunti e di mantenere la raccolta dati che consentirà la verifica della attività del servizio rispetto ai medesimi standard. I dati dovrebbero essere raccolti in base al convenuto set minimo di dati per il rapporto trimestrale obbligatorio. L'invio del rapporto annuale sarà responsabilità del colposcopista titolare.
3. I dati raccolti serviranno come strumento per paragonare l'attività dei servizi di colposcopia. Tutta l'attività colposcopica, a livello convenzionato o pubblico, verrà valutata secondo standard uniformi a livello nazionale. Dovrebbero essere in atto procedure regionali per assicurare che i servizi di colposcopia operino efficacemente. Uno schema di visite regolari (ad es. ogni 3-4 anni) potrebbe fornire un efficace processo di identificazione di eventuali carenze prima che sorgano problemi e di incoraggiamento di una buona pratica operativa.
4. Quando sorgano dubbi sulla qualità della pratica colposcopica, deve essere garantita la discussione aperta tra colleghi. Il miglior modo per assicurare questo è diffondere la cultura della verifica (audit) nell'unità operativa. Questo dovrebbe comprendere regolari incontri multidisciplinari. L'assicurazione di qualità è uno strumento per garantire che gli standard siano migliorati, quando necessario, usando un approccio costruttivo piuttosto che critico.
5. Quando sorgano dubbi su una competenza colposcopica individuale, il problema va gestito con sensibilità e questo dovrebbe essere compito del colposcopista titolare del servizio. Il problema dovrebbe essere risolto con rapidità e se questo non avviene, o se è proprio il colposcopista titolare ad essere sotto esame, il direttore sanitario (o figura equivalente) della struttura in cui opera l'unità di colposcopia deve assumersi questa responsabilità. In questo caso anche la rappresentativa regionale di riferimento per l'assicurazione di qualità in colposcopia dovrebbe essere coinvolta.
6. La prestazione individuale spesso non può essere giudicata sulla base di un piccolo numero di casi con scarsi risultati, salvo casi estremi. Possono essere necessarie casistiche ampie, realmente rappresentative, usando indicatori di risultato validi, per raggiungere conclusioni affidabili. Solo quando le questioni non possono essere soddisfacentemente risolte "in casa", dovrebbe essere presa in considerazione la necessità di una revisione da parte di esterni. Il revisore esterno dovrebbe collaborare nel determinare la dimensione e la natura della revisione. In queste circostanze il direttore regionale della assicurazione di qualità dovrà essere informato.
7. Tutte le unità di colposcopia del servizio sanitario nazionale devono ottemperare alle misure di assicurazione di qualità concordate a livello nazionale: le amministrazioni e in particolare quelle della medicina di base dovrebbero considerare il mantenimento della qualità in colposcopia come una parte essenziale della struttura del governo clinico.

## **APPENDICE 3: DESCRIZIONE ESEMPLIFICATIVA DEL MANSIONARIO DEI COLPOSCOPISTI TITOLARI DEI SERVIZI DI COLPOSCOPIA**

### **Introduzione**

Il NHCSPP richiede che ogni amministrazione ospedaliera che fornisca servizi di colposcopia debba nominare un colposcopista titolare a capo del servizio. Nelle amministrazioni in cui operano più servizi di colposcopia, dovrebbe esserci un colposcopista a capo del coordinamento per garantire l'invio dei dati secondo il rapporto obbligatorio KC656, ma ci possono essere più colposcopisti a capo di ciascun servizio in ogni amministrazione.

Il Gruppo Nazionale per la Assicurazione di Qualità in Colposcopia del NHSCSP ed il Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) hanno precedentemente pubblicato istruzioni raccomandazioni specifiche sul ruolo e sulle responsabilità dei colposcopisti responsabili di unità di colposcopia.

Il gruppo nazionale per la assicurazione di qualità ha concordato questa esemplificazione descrittiva del lavoro del colposcopista capo-servizio. Sia il RCOG che il gruppo nazionale per la assicurazione di qualità pensano che il ruolo e le responsabilità del colposcopista dirigente il servizio dovrebbero essere riconosciute con l'assegnazione di sessioni di lavoro di almeno mezza giornata alla settimana dedicate all'attività di pensiero, programmazione-direzione. Il colposcopista capo-servizio dovrebbe avere il supporto di almeno una sessione di lavoro di un impiegato amministrativo/segretario per assolvere i compiti associati alle sue funzioni.

### **Responsabilità del ruolo di dirigente di servizio di colposcopia**

Il colposcopista dirigente ha la responsabilità di:

- Assicurare che siano in uso e disponibili protocolli scritti per lo svolgimento del servizio e che questi includano le linee-guida raccomandate a livello nazionale.
- Assicurare che i protocolli siano regolarmente riesaminati in modo che le necessità dei committenti e degli utenti del servizio siano soddisfatte. Il dirigente deve inoltre assicurare che gli standard di qualità siano soddisfatti e che i dati del database minimale siano raccolti e inviati con il rapporto trimestrale obbligatorio KC65.
- Assicurare che abbia luogo la regolare verifica del servizio, per confrontare l'attività locale con i protocolli locali con gli obiettivi nazionali.
- Porsi in relazione con gli amministrativi responsabili della fornitura al servizio delle risorse necessarie a garantire l'adeguato personale necessario (medico e non), in modo da soddisfare le necessità del servizio in tempi adeguati e con la soddisfazione dell'utenza.
- Coordinare l'addestramento e mantenere le appropriate relazioni con il Comitato per la certificazione e l'addestramento del BSCCP.
- Facilitare il mantenimento della certificazione continua per i colposcopisti dell'unità operativa.
- Informare i responsabili dell'amministrazione della necessità che siano messe in atto procedure che facilitino l'assistenza e una rapida comunicazione con i pazienti, con altri dipartimenti ospedalieri, con le agenzie della medicina di base e con i servizi di citologia e istologia.

- Concordare con il coordinatore della programmazione ospedaliera regolari riunioni multidisciplinari coinvolgenti i servizi di citologia ed istopatologia per la discussione di casi e il riesame dei protocolli.
- Lavorare con il coordinatore della programmazione ospedaliera per allertare il referente per lo screening dell'amministrazione della medicina di base su ogni carenza relativa alla capacità dei servizi di colposcopia di rispondere alle necessità della medicina di base stessa.
- Condurre un regolare dialogo con gli utenti, i fornitori e i committenti del servizio per assicurare che il servizio stesso e il suo sviluppo siano entrambi appropriati e soddisfino le necessità della popolazione locale.

## **Requisiti personali**

### *Essenziali:*

- certificazione BSCCP/RCOG
- assegnazione al servizio di colposcopia e prontezza nell'assumersi la responsabilità
- capacità organizzativa
- capacità di gestione del gruppo operativo
- capacità di addestramento

### *Desiderabili:*

#### Esperienza di:

- tecnologia informatica
- analisi dei dati
- conduzione di una ricerca

## BIBLIOGRAFIA :

1. Duncan ID (ed). *Guidelines for Clinical Practice and Programme Management*, 2nd edn. NHS Cervical Screening Programme, 1997 (NHSCSP Publication No 8).
2. Luesley D (ed). *Standards and Quality in Colposcopy*. NHS Cervical Screening Programme, 1996 (NHSCSP Publication No 2).
3. Sasieni P, Adams J, Cuzick J. Benefit of cervical screening at different ages: evidence from the UK audit of screening histories. *British Journal of Cancer*, 2003, 89(1): 88–93.
4. IARC Working Group on Evaluation of Cervical Cancer Screening Programmes. Screening for squamous cervical cancer: duration of low risk after negative results of cervical cytology and its implication for screening policies. *British Medical Journal*, 1986, 293: 659–664.
5. Sasieni PD, Cuzick J, Lynch-Farmery E. Estimating the efficacy of screening by auditing smear histories of women with and without cervical cancer. The National Co-ordinating Network for Cervical Screening Working Group. *British Journal of Cancer*, 1996, 73: 1001–1005.
6. Herbert A, Stein K, Bryant TN et al. Relation between the incidence of invasive cervical cancer and the screening interval: is a five year interval too long? *Journal of Medical Screening*, 1996, 3: 140–145.
7. Sawaya GF, McConnell KJ, Kulasingam SL et al. Risk of cervical cancer associated with extending the interval between cervical cancer screenings. *New England Journal of Medicine*, 2003, 349: 1501–1509.
8. *Statistical Bulletin. Cervical Screening Programme, England: 2002–2003*. Department of Health, 2003 (Bulletin 2003/24).
9. Sasieni P, Adams J. Effect of screening on cervical cancer mortality in England and Wales: analysis of trends with an age cohort model. *British Medical Journal*, 1999, 318: 1244–1245.
10. Adelstein AM, Husain OAN, Spriggs AI. Cancer of the cervix and screening. *British Medical Journal*, 1981, 282: 564.
11. Collins S, Mazloomzadeh S, Winter H et al. High incidence of cervical human papillomavirus infection in women during their first sexual relationship. *British Journal of Gynaecology*, 2002, 109: 96–98.
12. Wright VC, Riopelle MA. Age at beginning of coitus versus chronologic age as a basis for Papanicolaou smear screening: an analysis of 747 cases of preinvasive disease. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1984, 149: 824–830.
13. Quinn M, Babb P, Jones J et al. Effect of screening on the incidence of and mortality from cancer of the cervix in England, Evaluation based on routinely collected statistics. *British Medical Journal*, 1999, 318: 904–908.
14. Gustafsson L, Sparen P, Gustafsson M et al. Low efficiency of cytologic screening for cancer in situ of the cervix in older women. *International Journal of Cancer*, 1995, 63: 804–809.
15. Cruickshank ME, Angus V, Kelly M et al. The case for stopping cervical screening at age fifty. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 1997, 104: 586–589.
16. Van Winjngaarden W, Duncan ID. Rationale for stopping cervical screening in women over fifty. *British Medical Journal*, 1993, 306: 967–971.
17. Cornelison TL, Montz FJ, Bristow RE et al. Decreased incidence of cervical cancer in Medicare-eligible California women. *Obstetrics and Gynaecology*, 2002, 100(1): 79–86.
18. Sherlaw C, Johnson S, Gallivan S et al. Withdrawing low risk women from cervical screening programmes: mathematical modelling study. *British Medical Journal*, 1999, 318: 356–361.
19. Cuzick J, Beverley E, Ho L et al. HPV testing in primary screening of older women. *British Journal of Cancer*, 1999, 81: 554–558.
20. Shun-Zhang Y, Miller AB, Sherman GJ. Optimising the age, number of tests and test interval for cervical screening in Canada. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 1982, 36: 1–10.
21. Blomfield PI, Lancashire RJ, Woodman CBJ. Can women at risk of cervical abnormality be identified? *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 1998, 105: 486–492.
22. Hakama M, Pukkala E, Saastamoinen P. Selective screening: theory and practice based on high-risk groups of cervical cancer. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 1979, 33: 257–261.
23. Stedman Y, Woodman CBJ, Donnelly BJ. Is a policy of screening for all women attending a genitourinary medicine clinic justified? *Journal of Public Health Medicine*, 1995, 17(1): 90–92.
24. Wilson JD, Parsons W. On behalf of the British Co-operative Clinical Group. Cervical cytology smears in sexually transmitted infection clinics in the United Kingdom. *Sexually Transmitted Infections*, 2001, 77: 107–110.
25. Foley E, Harinda V. Cervical cytology: are national guidelines adequate for women attending genito-urinary medicine clinics. *Sexually Transmitted Infections*, 1999, 75: 349–351.
26. Edwards SK, Sonnex C. Influence of genital infection on cervical cytology. *Sexually Transmitted Infections*, 1998, 74: 271–273.
27. Schwebke JR, Zajackowski ME. Effects of concurrent lower genital tract infections on cervical cancer screening. *Genitourinary Medicine*, 1997, 73: 383–386.
28. Brady M, Brook G. Influence of genital infection on cervical cytology. *Sexually Transmitted Infections*, 1998, 74: 457–458 (letter).
29. Burja IT, Shurbaji MS. Clinical impact of identifying *Trichomonas vaginalis* on cervicovaginal (Papanicolaou) smears. *Diagnostic Cytopathology*, 2000, 24: 195–199.
30. Vinette-Leduc D, Yazdi HM, Jessamine P et al. Reliability of cytology to detect chlamydial infection in asymptomatic women. *Diagnostic Cytopathology*, 1997, 17: 258–261.
31. Dimian C, Nayagam M, Bradbeer C. The association between sexually transmitted diseases and inflammatory cervical cytology. *Genitourinary Medicine*, 1992, 68: 305–306.



32. Nanda K, McCrory DC, Myers ER et al. Accuracy of the Papanicolaou Test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systemic review. *Annals of Internal Medicine*, 2000, 132: 810–819.
33. *Guidance on the Use of Liquid-based Cytology for Cervical Screening*. National Institute for Clinical Excellence (NICE), 2003 (Technology Appraisal Guidance 69).
34. Maiman M, Fruchter RG, Sedlis A et al. Prevalence, risk factors, and accuracy of cytologic screening for cervical intraepithelial neoplasia in women with the human immunodeficiency virus. *Gynecology and Oncology*, 1998, 68: 233–239.
35. Cuzick J, Sasieni P, Davies P et al. *A Systematic Review of the Role of Human Papilloma Virus Testing (HPV) in the Cervical Screening Programme*. Health Technology Assessment, 1999.
36. Manos MM, Kinney WK, Hurley LB et al. Identifying women with cervical neoplasia: using human papillomavirus DNA testing for equivocal Papanicolaou results. *Journal of the American Medical Association*, 1999, 281: 1605–1610.
37. Nobbenhuis MA, Meijer CJ, van den Brule AJ et al. Addition of high-risk HPV testing improves the current guidelines on follow-up after treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *British Journal of Cancer*, 2001, 84: 796–801.
38. Paraskevaides E, Koliopoulos G, Alamonos Y et al. Human papillomavirus testing and the outcome of treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstetrics and Gynaecology*, 2002, 98: 833–836.
39. Solomon D, Schiffman M, Tarone R. Comparison of three management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance: baseline results from a randomized trial. *Journal of the National Cancer Institute*, 2001, 93: 293–299.
40. Bolger BS, Lewis BV. A prospective study of colposcopy in women with mild dyskaryosis or koilocytosis. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 1988, 95: 1117–1119.
41. Hirschowitz L, Raffle AE, Mackenzie EFD et al. Long term follow up of women with borderline cervical smear test results: effects of age and viral infection on progression to high-grade dyskaryosis. *British Medical Journal*, 1992, 304: 1209–1212.
42. Cullimore J, Scurr J. The abnormal glandular smear: cytologic prediction, colposcopic correlation and clinical management. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2000, 20: 403–407.
43. Mohammed DKA, Lavie O, Lopes A de B et al. A clinical review of borderline glandular cells on cervical cytology. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2000, 107: 605–609.
44. Zweizig S, Noller K, Reale F et al. Neoplasia associated with atypical glandular cells of undetermined significance on cervical cytology. *Gynecology and Oncology*, 1997, 65: 314–318.
45. Kennedy AW, Salmieri SS, Wirth SL et al. Results of the clinical evaluation of atypical glandular cells of undetermined significance (AGCUS) detected on cervical cytology screening. *Gynecology and Oncology*, 1996, 63: 14–18.
46. Anderson DJ, Flannelly GM, Kitchener HC et al. Mild and moderate dyskaryosis; can women be selected for colposcopy on the basis of social criteria? *British Medical Journal*, 1992, 305: 84–87.
47. Soutter WP, Wisdom S, Brough AK et al. Should patients with mild atypia in a cervical smear be referred for colposcopy? *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 1986, 93: 70–74.
48. Soutter WP, Fletcher A. Invasive cancer of the cervix in women with mild dyskaryosis followed up cytologically. *British Medical Journal*, 1994, 308: 1421–1423.
49. Flannelly G, Anderson D, Kitchener HC et al. Management of women with mild and moderate cervical dyskaryosis. *British Medical Journal*, 1994, 308: 1399–1403.
50. Johnson N, Sutton J, Thornton JG et al. Decision analysis for best management of mildly dyskaryotic smear. *Lancet*, 1993, 343: 91–96.
51. *Achievable Standards, Benchmarks for Reporting, and Criteria for Evaluating Cervical Cytopathology*, 2nd edn. NHS Cancer Screening Programmes, 2000 (NHSCSP Publication No 1).
52. Shafi MI, Luesley DM, Jordan JA et al. Randomised trial of immediate versus deferred treatment strategies for the management of minor cervical cytological abnormalities. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 1997, 104: 590–594.
53. Bigrigg MA, Codling BW, Pearson P et al. Colposcopic diagnosis and treatment of cervical dysplasia at a single clinic visit. Experience of low-voltage diathermy loop in 1000 patients. *Lancet*, 1990, 336: 229–231.
54. Johnson SJ, Wadehra V. How predictive is a cervical smear suggesting invasive squamous cell carcinoma? *Cytopathology*, 2001, 12: 144–150.
55. Leeson SC, Inglis TCM, Salman WD. A study to determine the underlying reason for abnormal glandular cytology and the formulation of a management protocol. *Cytopathology*, 1997, 8: 20–26.
56. Rosenthal AN, Panoskaltis T, Smith T et al. The frequency of significant pathology in women attending a general gynaecological service for postcoital bleeding. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2001, 108: 103–106.
57. Soutter WP, de Barros Lopes A, Fletcher A et al. Invasive cervical cancer after conservative therapy for cervical intraepithelial neoplasia. *Lancet*, 1997, 349: 978–980.
58. Austoker J, Davey C, Jansen C. *Improving the Quality of the Written Information Sent to Women About Cervical Screening*. NHS Cancer Screening Programmes, 1997 (NHSCSP Publication No 5).
59. Posner T, Vessey M. *Prevention of Cervical Cancer: The Patient's View*. King Edward's Hospital Fund for London, 1988.
60. Marteau TM. Reducing anxiety in women referred for colposcopy using an information booklet. *British Journal of Health Psychology*, 1996, 1: 181–189.
61. Marteau TM, Bekker H. The development of a six-item short-form of the State Scale of the Spielberger State-Trait Anxiety Inventory. *British Journal of Clinical Psychology*, 1992, 31: 301–306.

62. Marteau T, Walker P, Giles J et al. Anxieties in women undergoing colposcopy. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 1990, 97: 859–861.
63. Lerman C, Miller S, Scarborough R et al. Adverse psychologic consequences of positive cytologic cervical screening. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1991, 163: 658–662.
64. Gath D, Hallam N, Mynors-Wallis L et al. Emotional reactions in women attending a UK colposcopy clinic. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 1995, 49: 79–83.
65. Schwartz M, Savage W, George J et al. Women's knowledge and experience of cervical screening: a failure of health education and medical organisation. *Community Medicine*, 1989, 46: 499–507.
66. Fylan F. Screening for cervical cancer: a review of women's attitudes, knowledge, and behaviour (see comments). *British Journal of General Practice*, 1998, 48: 1509–1514 (review).
67. Kernohan EEM. Evaluation of a pilot study for breast and cervical cancer screening with Bradford's minority ethnic women; a community development approach 1991–1993. *British Journal of Cancer*, 1996, 74 (Suppl XXIX): S42–S46.
68. Freeman-Wang T, Walker P, Linehan J et al. Anxiety levels in women attending colposcopy clinics for treatment for cervical intraepithelial neoplasia: a randomised trial of written and video information. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2001, 5: 482–484.
69. Smith T. Colposcopy. *Nursing Standard*, 1997, 11(45): 49–54.
70. Howells REJ, Lockett J, Dunn PDJ et al. Do women referred for colposcopy receive adequate information from the primary care team? *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 1999, 19(1): 59–60.
71. Meerabeau J. The management of embarrassment and sexuality in health care. *Journal of Advanced Nursing*, 1999, 29(6): 1507–1513.
72. Wilson JD, Hines B. Nurse counselling for women with abnormal cervical cytology improves colposcopy and cytology follow up attendance rates. *Sexually Transmitted Infections*, 2000, 76(4): 322.
73. Lester H, Wilson S. Is default from colposcopy a problem, and if so what can we do? A systematic review of the literature. *British Journal of Gynaecological Procedures*, 1999, 49: 223–229.
74. Sanders G, Craddock C, Waggstaff I. Factors influencing default at a colposcopy clinic. *Quality Health Care*, 1992, 1: 236–240.
75. Patterson T, Roworth M, Hill M. An investigation into the default rate at the Fife colposcopy clinic. *Journal of Reproductive Medicine*, 1995, 17(1): 65–69.
76. Freeman-Wang T, Coffey C, Walker PG. Non attendance for colposcopy: is it really a problem? *Poster Presentation BSCCP Annual General Meeting, Harrogate*, 2001.
77. Miller S, Seijak KK, Schroeder CM et al. Enhancing adherence following abnormal pap smears among low income women: a preventive telephone counselling strategy. *Journal of the National Cancer Institute*, 1997, 89: 703–708.
78. Lerman C, Hanjani P, Caputo C et al. Telephone counselling improves adherence to colposcopy in lower income minority women. *Journal of Clinical Oncology*, 1992, 10: 330–333.
79. Shen RN, Hicks DA, Cruickshank ME. Colposcopy services provided by genito-urinary medicine clinics in the United Kingdom. BSCCP/National Coordinating Network Survey 1993. *International Journal of Sexually Transmitted Diseases and AIDS*, 1996, 7: 98–101.
80. Etherington IJ, Luesley DM, Shafi MI et al. Observer variability among colposcopists from the West Midlands region. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 1997, 104: 1380–1384.
81. Kierkegaard O, Byrjalsen C, Frandsen KH et al. Diagnostic accuracy of cytology and colposcopy in cervical squamous intraepithelial lesions. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 1994, 738: 648–651.
82. Pretorius RG, Belinson JL, Zhang WH et al. The colposcopic impression. Is it influenced by the colposcopist's knowledge of the findings on the referral Papanicolaou smear? *Journal of Reproductive Medicine*, 2001, 46(8): 724–728.
83. 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.
84. Benedet JL, Anderson GH, Boyes DA. Colposcopic accuracy in the diagnosis of microinvasive and occult invasive carcinoma of the cervix. *Obstetrics and Gynecology*, 1985, 65: 557–662.
85. Liu WM, Chao KC, Wang KI et al. Colposcopic assessment in microinvasive carcinoma of the cervix. *Chung Hua I Hsueh Tsa Chih (Taipei)*, 1989, 43: 171–176.
86. Skehan M, Soutter WP, Lim K et al. Reliability of colposcopy and directed punch biopsy. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 1990, 97: 811–816.
87. Buxton EJ, Luesley DM, Shafi MI et al. Colposcopically directed punch biopsy: a potentially misleading investigation. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 1991, 98: 1273–1276.
88. Ang MS, Kaufman RH, Adam E et al. Colposcopically directed biopsy and loop excision of the transformation zone. Comparison of histologic findings. *Journal of Reproductive Medicine*, 1995, 40: 167–170.
89. 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.
90. Anderson MC. Invasive carcinoma of the cervix following local destructive treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *British Journal of Obstetrics*, 1993, 100: 657–663.
91. Shumsky AG, Stuart GC, Nation J. Carcinoma of the cervix following conservative management of cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecologic Oncology*, 1994, 53(1): 50–54.
92. Duncan ID. Cold coagulation. *Baillière's Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 1995, 9: 145–155.
93. Loobuyck HA, Duncan ID. Destruction of CIN1 and 2 with the Semm cold coagulator: 13 years' experience with a see-and-treat policy. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 1993, 100: 465–468.
94. Gordon HK, Duncan ID. Effective destruction of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 3 at 100°C using the Semm cold coagulator: 14 years' experience. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 1991, 98: 14–20.

95. Howells RE, O'Mahoney F, Tucker H et al. How can the incidence of negative specimens resulting from large loop excision of the cervical transformation zone (LLETZ) be reduced? An analysis of negative LLETZ specimens and development of a predictive model. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2000, 107: 1075–1082.
96. Parham DM, Wiredu EK, Hussein KA. The cytological prediction of cervical intraepithelial neoplasia in colposcopically directed biopsies. *Cytopathology*, 1991, 2: 285–290.
97. Jones MH, Jenkins D, Singer A. Regular audit of colposcopic biopsies from women with a mildly dyskaryotic or borderline cervical smear results in fewer cases of CINIII. *Cytopathology*, 1996, 7(1): 17–24.
98. Cinel A, Oselladore M, Insacco E et al. The accuracy of colposcopically directed biopsy in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia. *European Journal of Gynaecological Oncology*, 1990, 11(6): 433–437.
99. Baldauf JJ, Dreyfus M, Ritter J et al. An analysis of the factors involved in the diagnostic accuracy of colposcopically directed biopsy. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 1997, 76: 468–473.
100. Heatley MK, Bury J. The correlation between the grade of dyskaryosis on cervical smear, grade of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) on punch biopsy and the final histological diagnosis on cone biopsies of the cervix. *Cytopathology*, 1998, 9: 93–99.
101. Hopman EH, Voorhoorst FJ, Kenemans P et al. Observer agreement on interpreting colposcopic images of CIN. *Gynecologic Oncology*, 1995, 58: 206–209.
102. McCord ML, Stovall TG, Summitt RL Jr et al. Discrepancy of cervical cytology and colposcopic biopsy: is cervical conization necessary? *Obstetrics and Gynecology*, 1991, 77: 715–719.
103. Mitchell MF, Schottenfeld D, Tortolero-Luna G et al. Colposcopy for the diagnosis of squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstetrics and Gynecology*, 1998, 91: 626–631.
104. Rokyta Z. Diagnostic reliability of prebiopic methods in the prediction of a histological basis of cervical lesions and its correlation with accuracy of colposcopically directed biopsy in patients with cervical neoplasia. *European Journal of Gynaecological Oncology*, 2000, 215: 484–486.
105. Pimenta J, Catchpole M, Gray M et al. Screening for genital chlamydial infection. *British Medical Journal*, 2000, 321: 629–631.
106. Chief Medical Officer's Expert Advisory Group. *Main Report of the CMO's Expert Advisory Group on Chlamydia trachomatis*. London: Department of Health, 1998.
107. Lewis LS, Bushell A, Read K. Chlamydia and cervical smear testing. *British Medical Journal*, 1991, 302: 413–414.
108. Eltabbakh GH, Eltabbakh GD, Broekhuizen FF et al. Value of wet mount and cervical cultures at the time of cervical cytology in asymptomatic women. *Obstetrics and Gynecology*, 1995, 85: 499–503.
109. Cayley J, Fotherby K, Guillebaud J et al. *Recommendations for Clinical Practice: Actinomyces like Organisms and Intrauterine Contraceptives*. Faculty of Family Planning and Reproductive Health Care, RCOG, 1998.
110. RCOG. *Management of Genital Herpes in Pregnancy*. Clinical Guideline No 30, RCOG, 2002.
111. Martin-Hirsch PL, Paraskevaidis E, Kitchener H. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database of Systematic Reviews (computer file)*, 2000(2): CD001318.
112. Dey P, Gibbs A, Arnold DF et al. Loop diathermy excision compared with cervical laser vaporisation for the treatment of intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2002, 109: 381–385.
113. Ostergard DR. Cryosurgical treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Obstetrics and Gynecology*, 1980, 56(2): 231–233.
114. Walton LA, Edelman DA, Fowler WC Jr, Photopoulos GJ. Cryosurgery for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia during the reproductive years. *Obstetrics and Gynaecology*, 1980, 55: 353–357.
115. Creasman WT, Hinshaw WM, Clarke-Pearson DL. Cryosurgery in the management of cervical intraepithelial neoplasia. *Obstetrics and Gynecology*, 1984, 63: 145–149.
116. Schantz A, Thormann L. Cryosurgery for dysplasia of the uterine ectocervix. A randomized study of the efficacy of the single- and double-freeze techniques. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 1984, 63: 417–420.
117. Anderson MC, Hartley RB. Cervical crypt involvement by intraepithelial neoplasia. *Obstetrics and Gynecology*, 1980, 55: 546–550.
118. Boonstra H, Aalders JG, Koudstaal J et al. Minimum extension and appropriate topographic position of tissue destruction for treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Obstetrics and Gynecology*, 1990, 75: 227–231.
119. Morgan PR, Anderson MC, Buckley CH et al. The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists micro-invasive carcinoma of the cervix study: preliminary results. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 1993, 100: 664–668.
120. Murdoch JB, Morgan PR, Lopes A et al. Histological incomplete excision of CIN after large loop excision of the transformation zone (LLETZ) merits careful follow up, not retreatment. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 1992, 99: 990–993.
121. Dobbs SP, Asmussen T, Nunns D et al. Does histological incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia following large loop excision of transformation zone increase recurrence rates? A six year cytological follow up. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2000, 107: 1298–1301.
122. Zaitoun AM, McKee G, Coppen MJ et al. Completeness of excision and follow up cytology in patients treated with loop excision biopsy. *Journal of Clinical Pathology*, 2000, 53: 191–196.
123. Flannelly G, Bolger B, Fawzi H et al. Follow up after LLETZ: could schedules be modified according to risk of recurrence? *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2001, 108: 1025–1030.
124. McHale MT, Le TD, Burger RA et al. Fertility sparing treatment for in situ and early invasive adenocarcinoma of the cervix. *Obstetrics and Gynecology*, 2001, 98: 726–731.
125. Shin CH, Schorge JO, Lee KR et al. Conservative management of adenocarcinoma in situ of the cervix. *Gynecologic Oncology*, 2000, 79(1): 6–10.

126. Soutter WP, Haidopoulos D, Gornall RJ et al. Is conservative treatment for adenocarcinoma in situ of the cervix safe? *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2001, 108: 1184–1189.
127. Maini M, Lavie G, Comerci PA et al. The management and follow up of women with high grade cervical glandular intraepithelial neoplasia. *International Journal of Gynecological Cancer*, 1998, 8: 287–291.
128. Winter R. Conservative surgery for microinvasive carcinoma of the cervix. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 1998, 24: 433–436.
129. Andersen ES, Nielsen K, Larsen G. Laser conization: follow-up in patients with cervical intraepithelial neoplasia in the cone margin. *Gynecologic Oncology*, 1990, 39: 328–331.
130. Andersen ES, Pedersen B, Nielsen K. Laser conization: the results of treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecologic Oncology*, 1994, 54: 201–204.
131. Chang DY, Cheng WF, Tornig PL et al. Prediction of residual neoplasia based on histopathology and margin status of conization specimens. *Gynecologic Oncology*, 1996, 63: 53–56.
132. Dobbs SP, Asmussen T, Nunns D et al. Does histological incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia following large loop excision of transformation zone increase recurrence rates? A six year cytological follow up. *British Journal of Oncology and Gynaecology*, 2000, 107: 1298–1301.
133. Gardeil F, Barry-Walsh C, Prendiville W et al. Persistent intraepithelial neoplasia after excision for cervical intraepithelial neoplasia grade III. *Obstetrics and Gynecology*, 1997, 89: 419–422.
134. Gold M, Dunton CJ, Murray J et al. Loop electrocautery excisional procedure: therapeutic effectiveness as an ablation and a conization equivalent. *Gynecologic Oncology*, 1996, 61: 241–244.
135. Husseinzadeh N, Shbaro I, Wesseler T. Predictive value of cone margins and post-cone endocervical curettage with residual disease in subsequent hysterectomy. *Gynecologic Oncology*, 1989, 33: 198–200.
136. Lopes A, Morgan P, Murdoch J et al. The case for conservative management of 'incomplete excision' of CIN after laser conization. *Gynecologic Oncology*, 1993, 49: 247–249.
137. Moore BC, Higgins RV, Laurent SL et al. Predictive factors from cold knife conization for residual cervical intraepithelial neoplasia in subsequent hysterectomy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1995, 173: 361–366, discussion 366–368.
138. Lapaquette TK, Dinh TV, Hannigan EV et al. Management of patients with positive margins after cervical conization. *Obstetrics and Gynecology*, 1993, 82: 440–443.
139. Paterson-Brown S, Chappatte OA, Clark SK et al. The significance of cone biopsy resection margins. *Gynecologic Oncology*, 1992, 46: 182–185.
140. Paraskevaides E, Lolis ED, Koliopoulos G et al. Cervical intraepithelial neoplasia outcomes after large loop excision with clear margins. *Obstetrics and Gynecology*, 2000, 95: 828–831.
141. Chew GK, Jandial L, Paraskevaides E et al. Pattern of CIN recurrence following laser ablation treatment: long-term follow-up. *International Journal of Gynecology and Cancer*, 1999, 9: 487–490.
142. Pettersson F, Malzer B. Invasive carcinoma of the uterine cervix following diagnosis and treatment of in situ carcinoma. Record linkage study within a National Cancer Registry. *Radiotherapy and Oncology*, 1989, 16: 115–120.
143. Lopes A, Mor-Yosef S, Pearson S et al. Is routine colposcopic assessment necessary following laser ablation of cervical intraepithelial neoplasia? *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 1990, 97: 175–177.
144. Baldauf JJ, Dreyfus M, Ritter J et al. Cytology and colposcopy after loop electrosurgical excision: implications for follow-up. *Obstetrics and Gynecology*, 1998, 92: 124–130.
145. Flannelly G, Langhan H, Jandial L et al. A study of treatment failures following large loop excision of the transformation zone for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 1997, 104: 718–722.
146. Mahadevan N, Horwell DH. Histological incomplete excision of CIN after large loop excision of the transformation zone (LLETZ) merits careful follow up, not retreatment. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 1993, 100: 794–795.
147. Paraskevaides E, Jandial L, Mann EM et al. Pattern of treatment failure following laser for cervical intraepithelial neoplasia: implications for follow-up protocol. *Obstetrics and Gynaecology*, 1991, 78: 80–83.
148. Gemmell J, Holmes DM, Duncan ID. How frequently need vaginal smears be taken after hysterectomy for cervical intraepithelial neoplasia? *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 1990, 97: 58–61.
149. Burghardt E, Holzer E. Treatment of carcinoma in situ: evaluation of 1609 cases. *Obstetrics and Gynecology*, 1980, 55: 539–545.
150. Soutter WP, Saseini P, Panoskaltis T. (submitted).
151. Acladios NN, Sutton C, Mandal D et al. Persistent human papillomavirus infection and smoking increase risk of failure of treatment of cervical intraepithelial neoplasia (CIN). *International Journal of Cancer*, 2002, 98: 435–439.
152. Bollen LJ, Tjong AHSP, van der Velden J et al. Prediction of recurrent and residual cervical dysplasia by human papillomavirus detection among patients with abnormal cytology. *Gynecologic Oncology*, 1999, 72: 199–201.
153. Chua KL, Hjerpe A. Human papillomavirus analysis as a prognostic marker following conization of the cervix uteri. *Gynecologic Oncology*, 1997, 66: 108–113.
154. Elfgren K, Bistoletti P, Dillner L et al. Conization for cervical intraepithelial neoplasia is followed by disappearance of human papillomavirus deoxyribonucleic acid and a decline in serum and cervical mucus antibodies against human papillomavirus antigens. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1996, 174: 937–942.
155. Nagai Y, Maehama T, Asato T et al. Persistence of human papillomavirus infection after therapeutic conization for CIN 3: is it an alarm for disease recurrence? *Gynecologic Oncology*, 2000, 79: 294–299.
156. Mitchel MF, Schottenfeld D, Tortolero-Luna G et al. Colposcopy for the diagnosis of squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstetrics and Gynecology*, 1998, 91: 626–631.

157. Di Bonito L, Falconieri G, Bonifacio-Gori D. Multicentric papillomavirus infection of the female genital tract. A study of morphologic pattern, possible risk factors and viral prevalence. *Pathology, Research and Practice*, 1993, 189: 1023–1029.
158. Soost HJ, Lange H, Lehmacher W et al. The validation of cervical cytology. Sensitivity, specificity and predictive values. *Acta Cytologica*, 1991, 35(1): 8–14.
159. Hellberg D, Nilsson S, Valentin J. Positive cervical smear with subsequent normal colposcopy and histology: frequency of CIN in a long-term follow-up. *Gynecologic Oncology*, 1994, 53(2): 148–151.
160. Milne DS, Wadehra V, Mennim D et al. A prospective follow up study of women with colposcopically unconfirmed positive cervical smears. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 1999, 106: 38–41.
161. Di Bonito L, Falconieri G, Tomasic G et al. Cervical cytopathology. An evaluation of its accuracy based on cytohistologic comparison. *Cancer*, 1993, 72(10): 3002–3006.
162. Teale GR, Moffitt DD, Mann CH et al. Management guidelines for women with normal colposcopy after low grade cervical abnormalities: population study. *British Medical Journal*, 2000, 320: 1693–1696.
163. Coppola A, Sorosky J, Casper R et al. The clinical course of cervical carcinoma in situ diagnosed during pregnancy. *Gynecologic Oncology*, 1997, 67: 162–165.
164. Palle C, Bangsboll S, Andreasson B. Cervical intraepithelial neoplasia in pregnancy. *Acta Obstetrica et Gynecologica*, 2000, 79: 306–310.
165. Woodrow N, Permezel M, Butterfield L et al. Abnormal cytology in pregnancy. *Australia and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 1998, 38: 161–165.
166. Nevin J, Soeters R, Dehaeck CM et al. Cervical carcinoma associated with pregnancy. *Obstetrics and Gynecology Survey*, 1995, 50: 228–239.
167. Yost NP, Santoso IT, McIntire DD et al. Postpartum regression rates of antepartum cervical intraepithelial neoplasia II and III lesions. *Obstetrics and Gynecology*, 1999, 93: 359–362.
168. Lapolla IP, O'Neill C, Wetrich DJ. Colposcopic management of abnormal cervical cytology in pregnancy. *Reproductive Medicine*, 1988, 33: 301–306.
169. Robinson WR, Webb S, Tirpack J et al. Management of cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy with loop excision. *Gynecologic Oncology*, 1997, 64(1): 153–155.
170. Clarke EA, Hatcher J, McKeown-Eyssen GE et al. Cervical dysplasia: association with sexual behaviour, smoking and oral contraceptive use? *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1985, 151: 612–616.
171. Negrini BP, Schiffman MH, Kurman RJ et al. Oral contraceptive use, human papillomavirus infection, and risk of early cytological abnormalities of the cervix. *Journal of Cancer Research*, 1990, 50: 4670–4675.
172. Ylitalo N, Sorensen P, Josefsson A et al. Smoking and oral contraceptives as risk factors for cervical carcinoma in situ. *International Journal of Cancer*, 1999, 81: 357–365.
173. Hannaford P, Clifford RK. The risk of serious illness among oral contraceptive users: evidence for the RCGP's oral contraceptive study. *British Journal of General Practice*, 1998, 48: 1657–1662.
174. Sawaya GF, Grady D, Kerlikowske K et al. The positive predicative value of cervical smears in previously screened postmenopausal women: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS). *American Internal Medicine*, 2000, 133(12): 942–950.
175. Parazzini F, La Vecchia C, Negri E et al. Case-control study of oestrogen replacement therapy and risk of cervical cancer. *British Medical Journal*, 1997, 315: 85–88.
176. Cruickshank ME, Chambers G, Murray GI et al. *HPV Testing: Age Restricted Cervical Screening*. British Society for Colposcopy and Cervical Pathology, Sunderland, 1999.
177. Roman LD, Morris M, Eifel PJ et al. Reasons for inappropriate simple hysterectomy in the presence of invasive cancer of the cervix. *Obstetrics and Gynecology*, 1992, 79: 485–489.
178. Chen RJ, Chang DY, Yen M et al. Independent clinical factors which correlate with failures in diagnosing early cervical cancer. *Gynecology and Oncology*, 1995, 58: 356–361.
179. Mohamed-Noor K, Quinn MA, Tan J. Outcomes after cervical knife conisation with complete and incomplete excision of abnormal epithelium. *Gynecologic Oncology*, 1997, 67(1): 34–38.
180. Fairley CK, Sheil AG, McNeil JJ et al. The risk of ano-genital malignancies in dialysis and transplant patients. *Clinical Nephrology*, 1994, 41: 101–105.
181. Cochrane R, Regan L. Undetected gynaecological disorders in women with renal disease. *Human Reproduction*, 1997, 12: 667–670.
182. Ter Haar-Van Eck SA, Rischen-Vos J, Chadha-Ajwani S et al. The incidence of cervical intraepithelial neoplasia among women with renal transplant in relation to cyclosporine. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 1995, 102: 58–61.
183. Alloub MI, Barr B, Laren KM et al. Human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia in women with renal allografts. *British Medical Journal*, 1989, 298: 153–156.
184. Sheil PW, Daunter B, Wright RG. The pap smear revisited. *Australia and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 1987, 27: 269–282.
185. Downey GP, Emery VC, Walker PG. A longitudinal study of human papillomavirus positivity in the development of lower genital intraepithelial neoplasia in immunosuppressed women. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, 1999, 3: 163–170.
186. Sillman FH, Stanek A, Sedlis A et al. The relationship between human papillomavirus infection and lower genital tract intraepithelial neoplasia in women with renal allografts. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1984, 150: 300–308.
187. Le T, Guijon F. Human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia in renal transplant patients. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, 1999, 3: 155–158.

188. Fairley CK, Chen S, Tabrizi SN et al. Prevalence of HPV DNA in cervical specimens in women with renal transplants: a comparison with dialysis-dependent patients and patients with renal impairment. *Nephrology Dialysis and Transplantation*, 1994, 9: 416–420.
189. Nyberg G, Eriksson O, Westberg NG. Increased incidence of cervical atypia in women with systemic lupus erythematosus treated with chemotherapy. *Arthritis Rheumatism*, 1981, 24: 648–650.
190. Dhar JP, Kmak D, Bhan R et al. Abnormal cervical cytology in women with lupus: a retrospective cohort study. *Gynecologic Oncology*, 2001, 82(1): 4–6.
191. Goodman MT, McDuffier K, Hernandez B et al. Association of methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism C 677T and dietary folate with the risk of cervical dysplasia. *Cancer Epidemiology and Biomarkers Preview*, 2001, 10: 1275–1280.
192. Liu K, Marshall J, Shaw HS et al. Effects of chemotherapy and tamoxifen on cervical and vaginal smears in bone marrow transplant recipients. *Acta Cytologica*, 1999, 43: 1027–1033.
193. Abadi MA, Barakat RR, Saigo PE. Effects of tamoxifen on cervico-vaginal smears from patients with breast cancer. *Acta Cytologica*, 2000, 44: 141–146.
194. Schachter A, Kopmar A, Avram E et al. Hormonal and cytopathological changes in vaginal and cervical smears from women undergoing chemotherapy for extragenital malignant diseases. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 1983, 62: 621–624.
195. Schiffman M, Brinton LA. The epidemiology of cervical carcinogenesis. *Cancer*, 1995, 76: 1888–1901.
196. Wright TC Jr, Koulas J, Schnoll F et al. Cervical intraepithelial neoplasia in women infected with human immunodeficiency virus: prevalence, risk factors and validity of Papanicolaou smears. *Obstetrics and Gynecology*, 1994, 84: 591–597.
197. Smith JR, Kitchen VS, Botcherby M et al. Is HIV infection associated with an increase in the prevalence of cervical neoplasia? *British Journal of Gynaecology*, 1993, 100: 149–153.
198. Schafer A, Friedmann W, Mielke M et al. The increased frequency of cervical dysplasia-neoplasia in women infected with human immunodeficiency virus is related to the degree of immunosuppression. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1991, 164: 593–599.
199. Mandelblatt JS, Fahs M, Garibaldi K et al. Association between HIV infection and cervical neoplasia: implication for clinical care of women at risk of both conditions. *AIDS*, 1992, 6: 173–178.
200. Ellerbrock TV, Chiasson MA, Bush TJ et al. Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions in HIV infected women. *Journal of the American Medical Association*, 2000, 283: 1031–1037.
201. Heard I, Bergeron C, Jeannel D et al. Papanicolaou smears in human immunodeficiency virus-seropositive women during follow up. *Obstetrics and Gynecology*, 1995, 85: 749–753.
202. Fruchter RG, Maiman M, Sedlis A et al. Multiple recurrences of cervical intraepithelial neoplasia in women with the human immunodeficiency virus. *Obstetrics and Gynecology*, 1996, 87: 338–344.
203. Heard I, Schmitz V, Costagliola D et al. Early regression of cervical lesions in HIV seropositive women receiving highly active with retroviral therapy. *AIDS*, 1998, 12: 1459–1464.
204. Jackson SR, Hollingworth TA, Anderson MC et al. Glandular lesions of the cervix: cytological and histological correlation. *Cytopathology*, 1996, 7(1): 10–16.
205. Laverty CR, Farnsworth A, Thurloe J et al. The reliability of a cytological prediction of cervical adenocarcinoma in situ. *Australia and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 1988, 28: 307–312.
206. Lickrish GM, Colgan TJ, Wright VC. Colposcopy of adenocarcinoma in situ and invasive adenocarcinoma of the cervix. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 1993, 20(1): 111–122.
207. Ostor AG, Duncan A, Quinn M et al. Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: an experience with 100 cases. *Gynecologic Oncology*, 2000, 79: 207–210.
208. Waddell CA. Glandular abnormalities: dilemmas in cytological prediction and clinical management. *Cytopathology*, 1997, 8(1): 27–30.
209. Valente PT, Schantz HD, Schultz M. Cytologic atypia associated with microglandular hyperplasia. *Diagnostic Cytopathology*, 1994, 10: 326–331.
210. Lee KR, Manna EA, St John T. Atypical endocervical glandular cells: accuracy of cytologic diagnosis. *Diagnostic Cytopathology*, 1995, 13: 202–208.
211. Ng AB, Teeple D, Lindner EA et al. The cellular manifestations of extrauterine cancer. *Acta Cytologica*, 1974, 18: 108–117.
212. The Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses: revised after the second National Cancer Institute Workshop, April 29–30, 1991. *Acta Cytologica*, 1993, 37: 115–124.
213. Korn AP, Judson PL, Zaloudek CJ. Importance of atypical glandular cells of uncertain significance in cervical cytologic smears. *Journal of Reproductive Medicine*, 1998, 43: 774–778.
214. Zweizig S, Nollar K, Reale F et al. Neoplasia associated with atypical glandular cells of undetermined significance on cervical cytology. *Gynecologic Oncology*, 1997, 65: 314–318.
215. National Coordinating Network (National Cervical Screening Programme), British Society for Clinical Cytology, and Royal College of Pathologists' Working Party. Borderline nuclear changes in cervical smears: guidelines on their recognition and management. *Journal of Clinical Pathology*, 1994, 47: 481–492.
216. Fox HBCH. Working party of the Royal College of Pathologists and the NHS Cervical Screening Programme. *Histopathological Reporting in Cervical Screening*. NHS Cervical Screening Programme, 1999: 16–36 (NHSCSP Publication No 10).
217. Luesley DM, Jordan JA, Woodman CB et al. A retrospective review of adenocarcinoma-in-situ and glandular atypia of the uterine cervix. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 1987, 94: 699–703.
218. Cullimore JE, Luesley DM, Rollason TP et al. A prospective study of conization of the cervix in the management of cervical intraepithelial glandular neoplasia (CIGN): a preliminary report. *British Journal Obstetrics and Gynaecology*, 1992, 99: 314–318.

219. Bertrand M, Lickrish GM, Colgan TJ. The anatomic distribution of cervical adenocarcinoma in situ: implications for treatment. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1987, 157(1): 21–25.
220. Poyner EA, Barakat RR, Hoskins WJ. Management and follow up of patients with adenocarcinoma in situ of the uterine cervix. *Gynecologic Oncology*, 1995, 57: 158–164.
221. Widrich T, Kennedy AW, Myers TM et al. Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: management and outcome. *Gynecologic Oncology*, 1996, 61: 304–308.
222. Denehy TR, Gregori CA, Breen JL. Endocervical curettage, cone margins, and residual adenocarcinoma in situ of the cervix. *Obstetrics and Gynecology*, 1997, 90(1): 1–6.
223. Colgan TJ, Lickrish GM. The topography and invasive potential of cervical adenocarcinoma in situ, with and without associated squamous dysplasia. *Gynecologic Oncology*, 1990, 36: 246–249.
224. Teshima S, Shimosato Y, Kishi K et al. Early stage adenocarcinoma of the uterine cervix. Histopathologic analysis with consideration of histogenesis. *Cancer*, 1985, 56(1): 167–172.
225. Nicklin JL, Wright RG, Bell JR et al. A clinicopathological study of adenocarcinoma in situ of the cervix. The influence of cervical HPV infection and other factors, and the role of conservative surgery. *Australia and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 1991, 31: 179–183.
226. Roberts JM, Thurlow JK, Bowditch RC et al. Subdividing atypical glandular cells of undetermined significance according to the Australian modified Bethesda system: analysis of outcomes. *Cancer*, 2000, 90: 87–95.