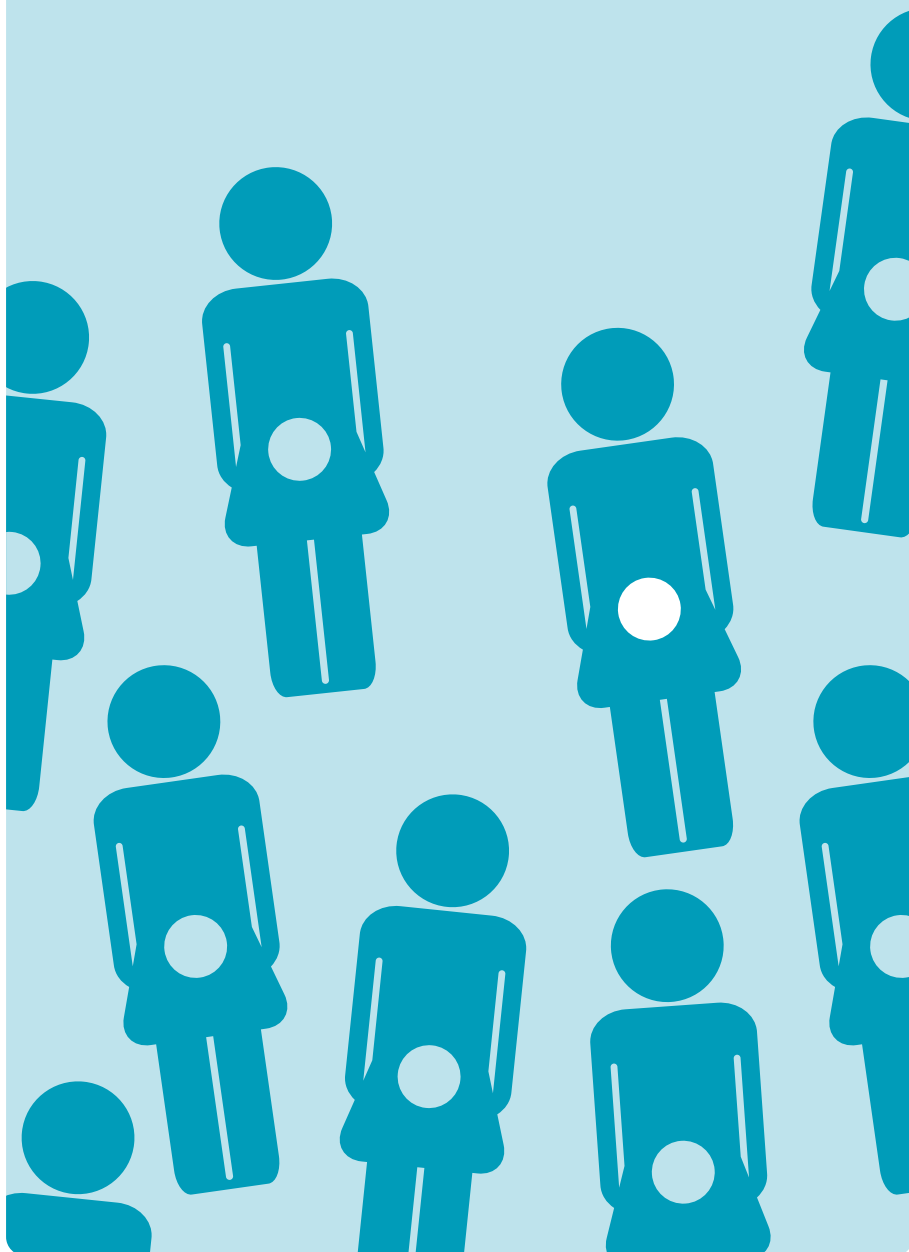


INDICAZIONI PER IL PRELIEVO NELLO SCREENING DEL CARCINOMA CERVICALE

Aggiornamento settembre 2016



A cura di Anna Iossa e del gruppo di lavoro sulle indicazioni per il prelievo nello screening cervicale

Componenti del gruppo di lavoro sulle indicazioni al prelievo nello screening cervicale:

Silvia Brezzi ASL Viterbo
Adriana Bruno ASL Roma D
Debora Canuti AUSL Romagna
Francesca Maria Carozzi ISPO Firenze
Carla Cogo Vicenza
Annarosa Del Mistro IOV Veneto
Carmelina Di Pierro ISPO Firenze
Chiara Fedato Regione Veneto
Stefano Ferretti Regione Emilia-Romagna
Paola Garutti Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara
Paolo Giorgi Rossi AUSL Reggio Emilia
Anna Iossa ISPO Firenze
Marzia Matucci ISPO Firenze
Vanda Pironi ATS Val Padana
Patrizio Raggi ASL Viterbo
Priscilla Sassoli de' Bianchi Regione Emilia-Romagna
Luisa Soldati ASST Spedali Civili Brescia

Ringraziamo Franca Parisio che ha partecipato alla stesura della prima edizione delle indicazioni al prelievo.

Un grazie di cuore a Gioia Montanari CPO Piemonte.

Documento approvato al Convegno Nazionale GISCI 2006 (Roma, 20 - 21 Aprile 2006)

Primo aggiornamento settembre 2008

Ultimo aggiornamento settembre 2016 approvato dal Comitato di Coordinamento del GISCI del 28 settembre 2016

Composizione Comitato di Coordinamento (in carica dal 12 giugno 2014):

Segretario Nazionale
Francesca Maria Carozzi

Gruppo di Lavoro "Organizzazione e Valutazione":

Maria Donata Giaimo
Paolo Giorgi Rossi
Anna Iossa

Gruppo di Lavoro "Test di Primo Livello":

Annarosa Del Mistro
Marzia Matucci
Ezio Venturino

Gruppo di Lavoro "Approfondimenti Diagnostici e Terapia":

Giovanni Maina
Gian Luigi Taddei
Annarosa Del Mistro

Le figure 1-7 sono state riprodotte da Branca et al 1994 (in Bibliografia cap. 7). Si ringrazia la prof.ssa Margherita Branca per l'autorizzazione all'uso delle immagini.

Le figure 8 e 9 sono di Marco Petrella che ringraziamo.

Progetto grafico:

EVIDENZIA immagine&comunicazione - Belluno

Per comunicazioni e richieste di utilizzo/divulgazione a stampa o pubblicazione siti web del documento scrivere a:

Segreteria GISCI
segreteria@gisci.it - www.gisci.it

Indice

1	INTRODUZIONE	2
1.1	Premesse	2
1.2	Obiettivi	2
1.3	Destinatari	2
1.4	Principi e metodi	3
1.5	Modalità di esecuzione del prelievo	3
2	INDICAZIONI AL PRELIEVO DA INSERIRE NELLA LETTERA D'INVITO ALLE DONNE	3
3	LE INDICAZIONI AL PRELIEVO PER GLI OPERATORI	4
3.1	Mestruazioni	4
3.2	Sanguinamenti	4
3.3	Rapporti sessuali	4
3.4	Terapie per via vaginale	5
3.5	Gravidanza	5
3.6	Allattamento e puerperio	6
3.7	Perdite vaginali	7
3.8	Visita ginecologica ed ecografia transvaginale	7
3.9	Uso di contraccettivi	7
3.10	Farmaci, chemioterapia e radioterapia	7
3.11	Isterectomia	8
3.12	Virgo	8
3.13	Utero bicolle	8
4	ACCOGLIENZA, IDENTIFICAZIONE DELLA DONNA E DEL PRELEVATORE	9
4.1	Accoglienza	9
4.2	Identificazione della donna	9
4.3	Identificazione del prelevatore	9
5	MODALITA' DI ESECUZIONE DEL PRELIEVO, DI IDENTIFICAZIONE DEL VETRINO E DI ALLESTIMENTO DEL PAP TEST CONVENZIONALE	10
5.1	Il prelievo	10
5.2	L'identificazione del vetrino	12
5.3	L'allestimento per metodica convenzionale con prelievo eso ed endocervicale	12
6	MODALITA' DI ESECUZIONE E DI IDENTIFICAZIONE DEL PRELIEVO PER TEST HPV E PAP TEST CON DISPOSITIVI PER RACCOLTA IN FASE LIQUIDA	13
6.1	Modalità di esecuzione del prelievo	13
6.2	Modalità di identificazione	13
6.3	Allestimento del Pap test da fase liquida e del test HPV	13
7	BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE	14
8	BIBLIOGRAFIA SEZIONE GRAVIDANZA	15

1.1 | Premesse

Perchè questo aggiornamento?

La recente introduzione nello screening cervicale del test HPV come test di screening primario (1,2) e le indicazioni riportate nelle schede tecniche dei dispositivi di prelievo per l'allestimento del campione unico in fase liquida ci hanno spinto ad aggiornare il documento sulle indicazioni al prelievo del 2008. Inoltre, l'aggiornamento periodico è uno dei requisiti fondamentali per la qualità di un materiale informativo.

Di seguito riportiamo una breve storia del documento sulle indicazioni al prelievo:

- il gruppo comunicazione del GISCI (sottogruppo del gruppo organizzazione e valutazione) ha effettuato nel 2004 la revisione di alcuni aspetti della qualità dei materiali informativi utilizzati dai programmi italiani di screening per il carcinoma cervicale (3). Uno dei parametri analizzati riguardava l'omogeneità delle indicazioni al prelievo fornite alle donne nelle lettere d'invito. E' emersa un'estrema eterogeneità tra i programmi. Sono stati individuati otto tipi di raccomandazioni principali, ma un numero inferiore di programmi forniva ancora altre raccomandazioni. All'interno di ciascuna di esse vi erano poi ulteriori differenziazioni. Per esempio, se 71 lettere specificavano di non fare il test con le mestruazioni, lo facevano fornendo almeno 20 indicazioni diverse sul periodo in cui il prelievo non doveva essere effettuato. Quattro programmi non davano nessuna indicazione sul prelievo, neppure quella di non effettuarlo durante le mestruazioni.
- Riteniamo, in linea con le attuali indicazioni della letteratura, che un'organizzazione o diverse organizzazioni legate da obiettivi e programmi comuni debbano fornire indicazioni omogenee nei materiali informativi prodotti, essendo questo un importante parametro di qualità del materiale stesso.
- Per tale motivo ci siamo proposti di standardizzare le indicazioni al prelievo. La loro stesura è stata possibile grazie alla presenza di diversi profili professionali all'interno del gruppo (ostetriche, ginecologi, patologi, biologi, citotecnici, medici di sanità pubblica, ecc.). Una prima proposta di indicazioni è stata pubblicata sul sito GISCI nel 2007, innescando un vivace dibattito che ha consentito il contributo di un grande numero di operatori. Le raccomandazioni sono state poi sottoposte ai gruppi GISCI del 1° e del secondo livello e organizzazione e valutazione. Il documento è stato aggiornato per la prima volta nel 2008.

1.2 | Obiettivi

- Offrire ai programmi italiani di screening cervicale la possibilità di standardizzare le indicazioni al prelievo fornite nelle lettere d'invito.
- Fornire agli operatori le indicazioni al prelievo e le motivazioni delle scelte effettuate.

1.3 | Destinatari

Gli operatori che, con diverse qualifiche professionali, operano nei programmi di screening.

In particolare:

- coloro che possono prendere la decisione di modificare i materiali in uso, quindi i responsabili delegati a farlo;
- coloro che effettuano il prelievo, che nella maggior parte, ma non nella totalità dei casi, sono le ostetriche;
- coloro che nel primo livello rispondono alle richieste di spiegazioni delle utenti, e cioè gli operatori dei Front Office telefonici e dell'accoglienza nelle sedi del prelievo;
- gli operatori che analizzano e refertano i test di screening la cui qualità è strettamente legata a quella del prelievo.

1.4 | Principi e metodi

- Abbiamo ritenuto che le indicazioni dovessero:
 - essere corrette da un punto di vista scientifico;
 - favorire la qualità del prelievo, per evitare di farlo ripetere;
 - essere precise e concise, per poter essere utili e fruibili;
 - essere comprensibili, per poter essere seguite;
 - essere accettabili da parte delle donne.
- Non è stato facile scriverle perché il prelievo è un argomento trasversale a molti settori: l'anatomia patologica, il laboratorio di citologia per il Pap test e di biologia molecolare per il test HPV, la ginecologia, e l'organizzazione dei programmi.
Abbiamo cercato di far ricorso alla "migliore evidenza possibile", ma su un argomento così multiforme sarebbe arduo invocare studi randomizzati e controllati e revisioni sistematiche. Abbiamo rivisto la letteratura pertinente (4-11). Più che in altre aree, non esistono soluzioni "giuste" o "sbagliate", ma sono possibili più scelte ugualmente plausibili. Abbiamo quindi dovuto scegliere continuamente, caso per caso, applicando ogni volta i principi sopra citati, e su tematiche specifiche, abbiamo privilegiato l'esperienza e la competenza dei membri del GISCI. Siamo consapevoli che per promuovere l'accessibilità allo screening bisogna tenere conto anche di aspetti marginali dal punto di vista scientifico ma rilevanti nella vita delle persone (per es. due invece che cinque giorni di astensione dai rapporti sessuali).
- Per privilegiare la comprensibilità del testo abbiamo utilizzato la formulazione delle indicazioni testata in un precedente lavoro con gruppi di utenti.

1.5 | Modalità di esecuzione del prelievo

- Questo documento è completato da una nota sulle modalità di esecuzione e di allestimento del prelievo.

2

Indicazioni al prelievo da inserire nella lettera d'invito alle donne

Ricordi:

- faccia il prelievo (inserire qui il tipo di test) quando ha finito le mestruazioni da almeno tre giorni e non ha più perdite di sangue
- nei due giorni prima del prelievo non abbia rapporti sessuali ed eviti di fare ecografie per via vaginale o visite ginecologiche
- nei tre giorni precedenti non usi ovuli, creme o lavande vaginali

Si consiglia di apporre le indicazioni nella parte finale della lettera d'invito, separate dal testo principale, possibilmente sotto forma di elenco puntato.

Per ogni indicazione abbiamo specificato:

- se è presente o meno nella lettera d'invito;
- le indicazioni per gli operatori che forniscono spiegazioni alle utenti, quindi sia i prelevatori che gli operatori dei Front Office;
- il punto di vista di chi referta i test, cioè le motivazioni che sono alla base dell'indicazione fornita.

Le altre motivazioni delle scelte effettuate sono discusse nella sezione 1.4.

3.1 | Mestruazioni

Indicazione nella lettera d'invito:

- Faccia il test quando ha finito le mestruazioni da almeno tre giorni.

Indicazioni per gli operatori:

- Il periodo migliore per ottenere campioni di cellule cervicali sarebbe quello compreso tra le mestruazioni e l'ovulazione, ma essendo molto difficile riservare il prelievo ad una fase così ristretta del ciclo, l'indicazione più ragionevole è quella di eseguire il prelievo in assenza di perdite ematiche e almeno tre giorni dopo la fine delle mestruazioni. Si ricorda che anche in caso di test HPV di screening primario valgono le stesse indicazioni, infatti, anche se nel caso di screening con test HPV la presenza di sangue di per sé non è un elemento di rilievo, lo diventa nel caso di test HPV positivo. Infatti, in questo caso il protocollo prevede la lettura del Pap test di triage (1).

Il punto di vista del citologo che legge il Pap test:

- La presenza di sangue, fresco o emolizzato, e di cellule endometriali residue può mascherare completamente il quadro citologico, rendendo impossibile la lettura del preparato (Pap test non valutabile). Oppure può, in caso di mascheramento parziale, oscurare cellule anormali con il rischio di falsi negativi.

3.2 | Sanguinamenti

Indicazione nella lettera di invito:

- Faccia il test quando non ha perdite di sangue.

Indicazioni per gli operatori:

- Il test non dovrebbe essere fatto in presenza di perdita ematica.
- Nel caso di perdita ematica intermestruale o in post menopausa dare il consiglio motivato di fare una visita ginecologica fornendo ogni supporto possibile, onde evitare che una patologia importante non venga diagnosticata.

Il punto di vista del citologo che legge il Pap test: Vedi 3.1

3.3 | Rapporti sessuali

Indicazioni nella lettera di invito:

- Nei due giorni prima dell'esame non abbia rapporti sessuali.

Indicazioni per gli operatori:

- Consigliare di astenersi dai rapporti sessuali, anche se con preservativo, nei due giorni precedenti il prelievo.

Il punto di vista del laboratorista che effettua il test HPV:

- Nel liquido seminale sono presenti spermatozoi e cellule spermiojeniche; in via aneddotica il test potrebbe risultare positivo se queste cellule maschili contenessero il virus.

Il punto di vista del citologo che legge il Pap test:

- Nel liquido seminale sono presenti spermatozoi e cellule spermiojeniche. Queste ultime sono dei piccoli elementi cellulari con citoplasma scarso e uno o due nuclei nettamente ipercromici che, se reperiti nello striscio vaginale, possono simulare cellule atipiche di una lesione di alto grado dando origine ad un falso positivo.
- I profilattici contengono lubrificanti che rilasciano residui inorganici nello striscio. La presenza in quantità eccessiva di tali sostanze produce effetto di mascheramento delle cellule e/o inadeguatezza dello striscio. Come sarà sottolineato anche nel capitolo dedicato alla tecnica del prelievo, il lubrificante può interferire anche con la preparazione del campione nell'allestimento in fase liquida.

3.4 | Terapie per via vaginale

Indicazione nella lettera di invito:

- Nei tre giorni precedenti non usi ovuli, creme o lavande vaginali.

Indicazioni per gli operatori:

- Consigliare di non utilizzare farmaci per via vaginale (candele, ovuli, creme, lavande): eventuali terapie locali vanno sospese almeno 3 giorni prima dell'esecuzione del test.

Il punto di vista del citologo che legge il Pap test:

- I farmaci per uso topico residuano in vagina per alcuni giorni. Se il prelievo viene eseguito in corso di terapia o troppo vicino al suo termine sul Pap test saranno presenti, in quantità variabile, cristalli e, in caso di fitofarmaci, cellule di origine vegetale. La presenza in quantità eccessiva di tali sostanze può rendere il preparato inadeguato.

3.5 | Gravidanza

Indicazione nella lettera di invito:

- Nessuna.

Indicazioni per gli operatori:

Premessa

Le lesioni precancerose e il carcinoma cervicale in gravidanza.

Circa l'1-3% delle donne che ricevono una diagnosi di carcinoma cervicale, si trovano in gravidanza o nel post-partum, con un'incidenza stimata tra 0,8 e 1,5 casi ogni 10.000 nascite e circa 2 ogni 10.000 gravidanze (c). Il carcinoma della cervice uterina rappresenta, insieme al carcinoma mammario e al melanoma, uno dei tumori più frequentemente diagnosticati durante la gravidanza (d). L'incidenza del carcinoma cervicale, secondo la letteratura, ha mostrato, in questa fascia di donne, una tendenza alla riduzione dell'incidenza negli ultimi decenni grazie all'attivazione dei programmi di screening con Pap test(i). La performance del Pap test non differisce significativamente tra le donne in gravidanza e non (l). La percentuale di anomalie citologiche riportate nella popolazione ostetrica si aggira intorno al 5-8% con una frequenza simile alla popolazione non gravida, pertanto non è infrequente diagnosticare lesioni precancerose (x). Per tali lesioni è consigliato un atteggiamento conservativo che prevede in gravidanza l'effettuazione di controlli periodici citologici e colposcopici, e rimanda l'eventuale terapia chirurgica dopo una rivalutazione a distanza dal parto (p, n). Le evidenze, infatti, mostrano che lo stato gravidico non influisce sulla storia naturale della malattia, che esiste una percentuale di regressione postpartum fino al 70% e una percentuale trascurabile di progressione a microinvasivo (0-0.4%) (f). Inoltre sono segnalati rischi significativi connessi con le terapie chirurgiche cervicali effettuate in gravidanza (s, h, i).

La diagnosi precoce delle lesioni cervicali in gravidanza.

Quanto premesso giustifica l'offerta del programma di screening cervicale anche alle donne in gravidanza. La gravidanza rappresenta inoltre un'occasione per fare la diagnosi precoce, soprattutto per le donne che non accedono regolarmente ai programmi di screening (x) (vedi appendice). Le attuali Linee guida nazionali dell'Istituto Superiore di Sanità (Sistema Nazionale per le Linee Guida – SNLG) raccomandano l'esecuzione del Pap test nel primo trimestre, entro la 12° settimana e 6 giorni, se non eseguito nei tre anni precedenti (j). L'esecuzione in questo periodo permette al clinico di programmare in tempi adeguati l'iter successivo all'eventuale riscontro di patologia cervicale (i).

Modalità di prelievo in gravidanza e validazioni dei sistemi di prelievo.

Le linee guida nazionali e internazionali (a, b) raccomandano, anche per le donne in gravidanza, l'esecuzione di un doppio prelievo per l'esame citologico della cervice uterina: esocervicale mediante spatola (spatola di Ayre) ed endocervicale, mediante brush (w). Il prelievo con la tecnica del brushing aumenta infatti l'adeguatezza del campionamento delle cellule endocervicali, rispetto alle tecniche tradizionali (96 vs 70%) (r). E' possibile comunque fare il prelievo anche con un solo dispositivo che grazie alla sua forma consenta il doppio campionamento. Le modalità di prelievo possono e devono essere adottate anche per il test HPV attualmente in uso in molti programmi italiani come test di screening primario, come test di triage, di follow-up dopo trattamento o dopo colposcopia negativa. Quindi, la gravidanza non rappresenta una controindicazione all'esecuzione di prelievi cervicali, compreso il prelievo con brushing, né all'esecuzione di colposcopia con eventuale biopsia nei casi per i quali siano raccomandate (e). Sono invece sconsigliati l'utilizzo del curettage endocervicale e la biopsia endometriale, per evitare possibili complicanze (sanguinamenti) o l'interruzione della gravidanza stessa (i). L'effettuazione del test di screening (con Pap test o con

test HPV) o il monitoraggio di lesioni preesistenti o rivelate dallo screening stesso, rappresentano una necessità di livello superiore rispetto ai potenziali rischi delle manovre diagnostiche: la diagnosi di carcinoma invasivo può infatti porre l'indicazione ad interrompere la gravidanza (q). L'assenza di particolari rischi nel prelievo cervicale è d'altronde documentata da tempo dalla letteratura: l'uso del brush in gravidanza ha mostrato garanzie di sicurezza, elevati livelli di accuratezza e assenza di rischi per madre e feto, garantendo, attraverso l'uso integrato con la spatola esocervicale, i migliori livelli di performance nell'individuazione di lesioni premaligne e maligne sia esocervicali, che endocervicali (m, v, u, o, k, i).

Tuttavia alcuni dispositivi di prelievo endocervicale, attualmente in commercio, segnalano esplicitamente la controindicazione all'uso nelle donne in gravidanza, sempre o dopo le prime 10 settimane (controindicazione non indicata per la spatola esocervicale). Sono però disponibili attualmente strumenti alternativi, sia per l'allestimento convenzionale che per quello in fase liquida, per i quali non è segnalata controindicazione e che i programmi di screening possono adottare per consentire la sorveglianza delle donne gravide.

Conclusioni

Dagli elementi sopra riportati e dai risultati di esperienze locali (vedi appendice al documento) è possibile trarre alcune indicazioni sull'offerta di screening durante la gravidanza, di seguito schematicamente elencate:

- L'approccio clinico alla donna in gravidanza può essere vantaggiosamente sfruttato per proporre attivamente l'adesione al programma di screening: i risultati documentati segnalano l'efficacia di questa strategia particolarmente per donne a rischio e non aderenti al programma di screening, con significative ricadute sulla possibilità di prevenzione di lesioni invasive.
- Nelle donne in gravidanza è comunque richiesta dalle Linee guida la sorveglianza delle lesioni a rischio, attraverso l'esame colposcopico e/o l'esame citologico comprendente il campionamento endocervicale nonché, eventualmente, la biopsia cervicale, con l'unica controindicazione per il curettage endocervicale.
- Le Linee guida nazionali e internazionali raccomandano sia il campionamento esocervicale, che endocervicale, attraverso l'uso combinato di spatola e brush, (evidenziando la scarsa affidabilità del solo uso della spatola) o il doppio campionamento con unico dispositivo.
- Il prelievo nelle donne in gravidanza può essere effettuato, sia nel caso di allestimento in fase liquida che nel caso di allestimento tradizionale, utilizzando i dispositivi per i quali non è prevista la limitazione d'uso in gravidanza.
- Le modalità di prelievo in gravidanza devono essere tema della formazione dei prelevatori.

Compilazione della scheda anamnestica:

Si ricorda di segnalare sulla scheda anamnestica l'epoca di gravidanza.

La donna va informata che in seguito all'esame possono verificarsi modeste perdite ematiche, ininfluenti sull'andamento della gravidanza, per le quali comunque può consultare il professionista che l'assiste (ginecologo o ostetrica).

Il punto di vista del citologo che legge il Pap test:

- La gravidanza non altera il giudizio del lettore che ha ben presente le due tipologie di cellule che possono esfoliare in tale circostanza, le cellule navicolari e le cellule deciduali, che sono comunque riconoscibili per la loro morfologia.

36 | Allattamento e puerperio

Indicazione nella lettera di invito:

- Nessuna

Indicazioni per gli operatori:

- il test di screening può essere effettuato anche in corso di allattamento e puerperio.
- è consigliabile attendere almeno 1 mese dal parto perchè non devono essere presenti perdite ematiche o lochiazioni.
- La condizione di allattamento o puerperio va segnalata sulla scheda anamnestica.

Il punto di vista del citologo che legge il Pap test:

- durante l'allattamento o il puerperio, le cellule possono assumere un aspetto atrofico per assenza di stimolazione estrogenica;
- le lochiazioni contengono emazie e residui endometriali che possono, se abbondanti, compromettere il giudizio diagnostico.

Il punto di vista del laboratorista che effettua il test HPV:

- Non ci sono osservazioni particolari.

3.7 | Perdite vaginali

Indicazione nella lettera di invito:

- Nessuna

Indicazioni per gli operatori:

- Se la donna presenta leucorrea intensa, tale da impedire all'esame la completa visione del collo uterino non effettuare il prelievo ma consigliare una visita ginecologica per l'opportuna diagnosi e terapia e fornire anche le indicazioni per un nuovo appuntamento.

Il punto di vista del citologo che legge il Pap test:

- La presenza di numerosi granulociti, associati o meno ad agenti infettivi specifici (trichomonas, candida ecc.) che oscuri oltre il 75% delle cellule squamose presenti sul vetrino può causare referti inadeguati con richiesta di ripetizione del Pap test previa terapia antiflogistica adeguata.

3.8 | Visita ginecologica ed ecografia transvaginale

Indicazione nella lettera di invito:

- eviti di effettuare nei due giorni precedenti ecografie transvaginali o visite ginecologiche

Indicazioni per gli operatori:

- non fare il prelievo se la donna nei due giorni precedenti ha effettuato ecografie transvaginali o visite ginecologiche (vedi capitolo 2)

Il punto di vista del citologo che legge il Pap test:

- Negli strisci potrebbero essere presenti granuli di talco (rilasciati dall'uso di guanti), e cristalli provenienti dal gel utilizzato per l'esame ecografico transvaginale. La presenza in quantità eccessiva di tali sostanze produce effetto di mascheramento delle cellule e/o inadeguatezza del test.

3.9 | Uso di contraccettivi

Indicazione nella lettera di invito:

- Nessuna

Indicazioni per gli operatori:

- Dispositivo uterino interno (IUD): deve essere segnalato sulla scheda anamnestica.

Il punto di vista del citologo che legge il Pap test:

- Dispositivo uterino interno (IUD): in alcuni casi la IUD può provocare alterazioni citologiche che possono simulare lesioni di tipo ghiandolare.

3.10 | Farmaci, chemioterapia e radioterapia

Indicazione nella lettera di invito:

- Nessuna

Indicazioni per gli operatori:

- Possono essere assunti farmaci per via orale o per via intramuscolare o per via endovenosa. Non esistono controindicazioni all'effettuazione del test, neanche nel caso di pazienti sottoposte a chemioterapia o a radioterapia.
- Se la chemioterapia o la radioterapia sono in corso o sono recenti va segnalato sulla scheda anamnestica.

Il punto di vista del citologo che legge il Pap test:

- chemioterapia e radioterapia provocano modificazioni cellulari che simulano aspetti di malignità nel Pap test e potrebbero essere non correttamente interpretate se il citologo lettore non è a conoscenza della terapia. Queste modificazioni cellulari possono persistere anche alcuni anni dopo il trattamento.

3.11 | Isterectomia

Indicazione nella lettera di invito:

- Nessuna

Indicazioni per gli operatori:

- Nell'anamnesi usare con le donne l'espressione "asportazione totale dell'utero".
- Se l'asportazione dell'utero è stata completa e causata da una patologia benigna, (possibilmente vedere la documentazione), spiegare alla donna che non è utile fare il test in quanto è stato tolto l'organo per il quale si sta facendo la prevenzione.
- Se la donna non presenta documentazione relativa all'intervento che dimostri l'isterectomia totale effettuare un controllo con lo speculum per escludere un'isterectomia subtotale con portio in sede.
- Se, invece, l'asportazione completa è stata determinata da un tumore maligno del corpo o del collo dell'utero, la donna deve fare il test (è anche opportuno accertarsi che esegua i necessari esami di F.U.) e in tale caso, il prelievo si eseguirà sulla cupola vaginale.
- Se l'asportazione dell'utero è stata parziale, ossia il collo dell'utero non è stato asportato (isterectomia sub-totale), il test va eseguito e la donna continuerà ad essere invitata a partecipare al programma di screening.
- Comunicare l'informazione relativa all'isterectomia al Centro di screening ogni volta che si viene a conoscenza con certezza di una donna isterectomizzata. Tale comunicazione deve essere conseguente all'accertamento diretto da parte del prelevatore dopo applicazione dello speculum o dopo consultazione della scheda di dimissione ospedaliera o di qualsiasi altro certificato medico che accerti l'effettiva asportazione totale dell'utero. Solo in tal caso la donna sarà esclusa dal programma di screening.

3.12 | Virgo

Indicazione nella lettera di invito:

- Nessuna

Indicazioni per gli operatori:

- Spiegare alla donna che il rischio di tumore del collo uterino nelle vergini è molto basso e lasciar decidere alla donna stessa se desidera effettuare il prelievo.
- Sottolineare l'importanza di partecipare allo screening nel caso, in futuro, inizi un'attività sessuale.
- Se la donna invece, opportunamente informata, desidera comunque sottoporsi al test, questo può essere effettuato con le normali modalità, utilizzando lo strumento più adeguato alle condizioni anatomiche della stessa donna.

3.13 | Utero bicolle

Indicazione nella lettera d'invito:

- Nessuna

Indicazioni per gli operatori:

- Compilare una scheda per ogni prelievo, avendo cura di precisare il lato della cervice campionata e specificando come il lato è identificato rispetto alla donna (esempio: Lato destro o lato sinistro della donna).
- Effettuare i due prelievi separatamente.

Per l'identificazione dei prelievi seguire le indicazioni del laboratorio di riferimento che possono prevedere due diverse modalità:

- a) identificazione separata dei prelievi mediante la generazione di due diversi codici numerici che devono essere riportati sulla specifica scheda.
- b) identificazione separata dei prelievi utilizzando un unico codice identificativo e riportando sui due contenitori una sigla che identifica la portio destra e la sinistra.

Il laboratorio potrà produrre un unico referto in caso di uguale risultato per le due portio e due referti separati in caso di diversi risultati. Quindi è necessario spiegare alla donna che esiste la possibilità che le arrivino due risposte.

4.1 | Accoglienza

È il primo momento in cui si costruisce la relazione tra la donna e gli operatori dello screening. La caratteristica di questa relazione "di reciprocità" è dal punto di vista della donna il sentirsi accolta, ascoltata, e dal punto di vista degli operatori la situazione per acquisire tutte quelle informazioni necessarie a dare una risposta competente sul tema della prevenzione del carcinoma del collo dell'utero. Una relazione positiva con la donna rappresenta la condizione essenziale per favorire l'adesione nel tempo al programma di screening. È opportuno e necessario che, in questa fase, gli operatori informino la donna delle finalità del programma, del modo in cui le sarà restituita la risposta del test di screening, della possibilità di essere richiamata per approfondimenti, quando il test è anormale, e della possibilità di dover ripetere l'esame. È opportuno inoltre in questa fase informare la donna che dopo aver fatto il test è possibile che si verifichi un piccolo sanguinamento. È importante rassicurare la donna spiegando che la perdita di sangue sarà comunque di breve durata e cesserà spontaneamente.

Si è dimostrata utile l'adozione di un breve testo scritto, da consegnare alla donna dopo l'effettuazione del test contenente informazioni su cosa succederà dopo aver fatto il test.

4.2 | Identificazione della donna

Il prelevatore deve identificare attivamente la donna e compilare correttamente la scheda anagrafica e anamnestica informatizzata o su cartaceo.

La scheda anagrafica va compilata con i dati anagrafici della donna, il codice fiscale e l'indirizzo del domicilio, se diverso dalla residenza. La scheda dovrebbe riportare, oltre al consenso al trattamento dei dati, il consenso ad essere contattata per telefono nel caso di richiamo per approfondimenti: in caso di consenso va registrato il numero di telefono della donna. Può essere utile la firma del consenso per eventuali comunicazioni anche al medico curante. Questo consentirebbe al centro di screening di contattare il medico in caso di irreperibilità della donna.

4.3 | Identificazione del prelevatore

La scheda di accompagnamento del test dovrebbe contenere una sigla che identifichi l'operatore che ha effettuato il prelievo. La successiva registrazione del dato consentirà il controllo di qualità del prelievo per prelevatore che ogni centro di screening dovrebbe effettuare periodicamente.

5

Modalità di esecuzione del prelievo, di identificazione del vetrino e di allestimento del Pap test convenzionale

5.1 | Il prelievo

Prima di eseguire il prelievo accertarsi che siano rispettate le condizioni ottimali per l'esecuzione del prelievo stesso e procedere all'identificazione del vetrino. (vedi 5.2)

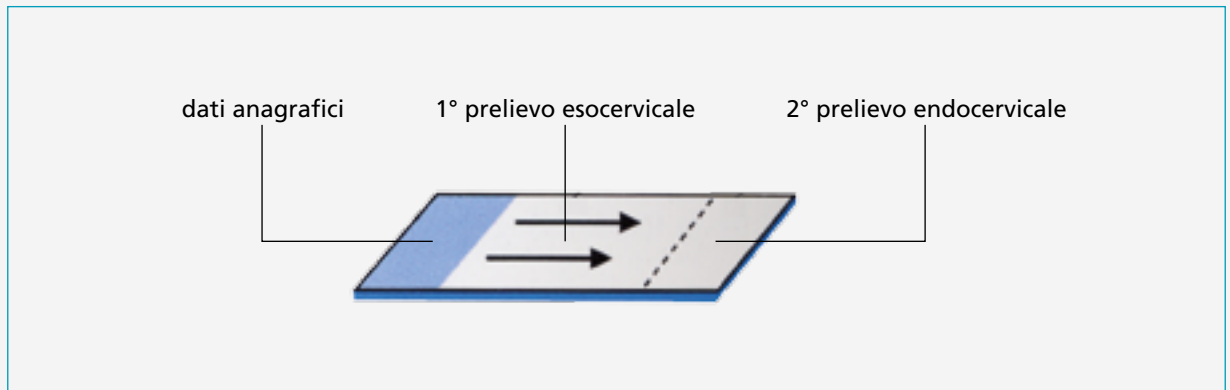


Figura 1: Il Vetrino

- Dopo avere adeguatamente posizionato una sorgente di luce idonea e aver calibrato opportunamente la misura dello speculum, introdurre e posizionare lo stesso per visualizzare la portio.
- La scelta dello speculum appropriato (piccolo, medio o grande), presuppone una valutazione diretta e deve essere fatta considerando:
 - età della donna;
 - trofismo del tessuto;
 - eventuale ansia o timore della donna.

Per facilitare l'introduzione dello speculum utilizzare l'acqua, senza eccedere. E' sconsigliato l'uso del lubrificante, in particolare nel caso di allestimento su strato sottile, il lubrificante potrebbe interferire con la preparazione del Pap test (Figura 2 e paragrafo 3.4).



Figura 2: Lo speculum

- Ispezionare accuratamente la cervice. In caso di abbondante muco o essudato detergere delicatamente con un tampone di garza, eventualmente bagnato con soluzione fisiologica, per garantire che il prelievo sia effettuato direttamente sull'epitelio. La manovra eviterà che il preparato contenga solo muco o cellule degenerate in quanto staccate dall'epitelio già da tempo.
- Nel caso si sospetti una vaginite per la presenza di un essudato molto abbondante o in caso di perdita ematica è consigliabile rimandare il prelievo, spiegando che va eseguito dopo terapia prescritta dal medico di base e/o dal ginecologo.
- Effettuare in sequenza un prelievo esocervicale ed uno endocervicale.
- Il prelievo esocervicale viene effettuato per primo per evitare che venga contaminato dal sanguinamento che può seguire il prelievo endocervicale (Figura 3).

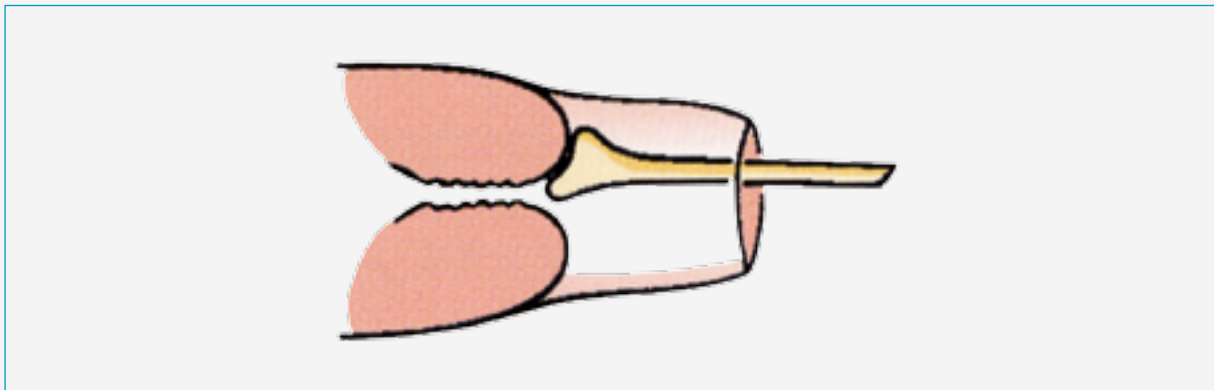


Figura 3: Prelievo esocervicale

Per il prelievo dall'esocervice utilizzare la spatola di Ayre (Figura 3), inserendo la parte più allungata all'inizio dell'orifizio cervicale e ruotando la spatola in senso orario per 360 gradi.

Per il prelievo endocervicale (Figura 4) utilizzare una spazzolina montata su uno stelo rigido (cyto-brush), che viene inserita nel canale cervicale e ruotata per 180 gradi (Figura 3). Il prelievo può essere effettuato anche utilizzando un unico dispositivo che consente il doppio campionamento di eso e di endocervice.

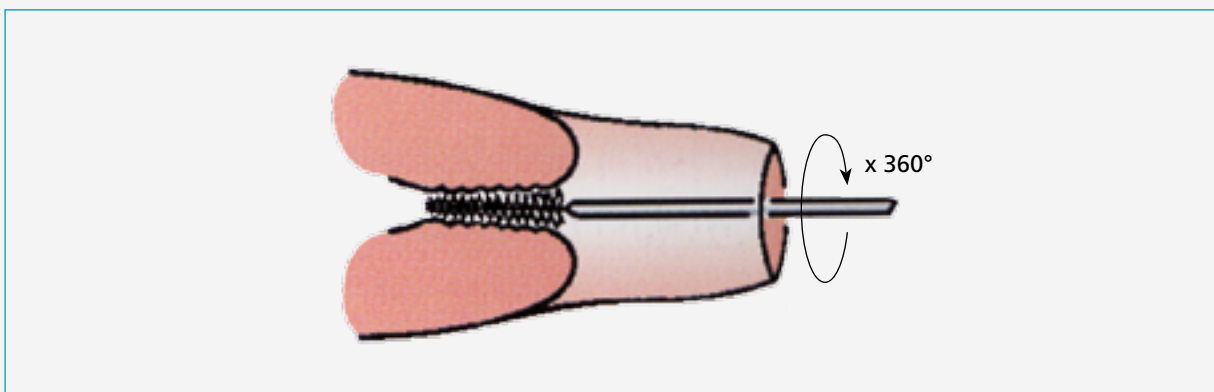


Figura 4: Prelievo endocervicale

5.2 | L'identificazione del vetrino

Il vetrino deve essere identificato in modo univoco seguendo le indicazioni date dal Centro di screening. L'identificazione dovrà poi essere riportata sulla scheda anagrafica e anamnestica cartacea o informatizzata.

5.3 | L'allestimento per metodica convenzionale con prelievo eso ed endocervicale

Porre il materiale prelevato dall'esocervice e quello prelevato dall'endocervice in zone distinte del vetrino, definite per convenzione, in modo che il lettore sia informato sulla sede da cui proviene il materiale in esame.

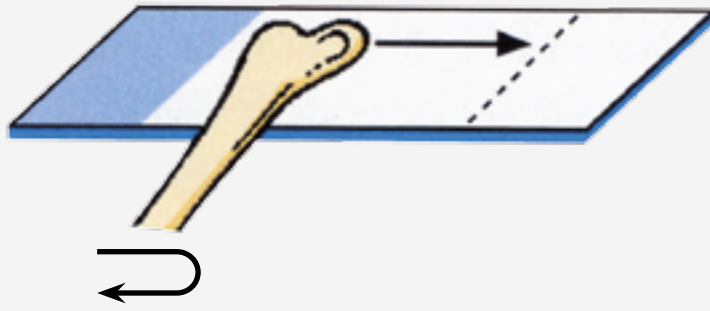


Figura 5: Lo striscio esocervicale



Figura 6: Lo striscio endocervicale

- Striscio esocervicale: strisciare entrambi i lati della spatola su una parte del vetrino avendo cura di non sovrapporre il materiale, effettuando una pressione leggera per mantenere l'integrità delle cellule ed evitare processi di degenerazione. Il materiale strisciato deve essere sottile perché la presenza di strati sovrapposti impedisce un'adeguata lettura del preparato (Figura 5).
- Striscio endocervicale: il cytobrush va strisciato mediante un movimento rotatorio antiorario (Figura 6).
- Fissaggio: fissare immediatamente il preparato per evitare fenomeni di degenerazione cellulare conseguenti all'essiccazione: anche una breve attesa può danneggiare le cellule (Figura 7).
- Nel caso si utilizzi un fissativo sotto forma di spray, il dispositivo deve essere tenuto a distanza di 15 /20 cm dal vetrino: infatti se effettuata a minor distanza, la potenza dell'erogazione sposterà le cellule alla periferia e indurrà la formazione di bolle d'aria al centro del vetrino stesso.
- Lasciare il vetrino ad asciugare in posizione orizzontale.

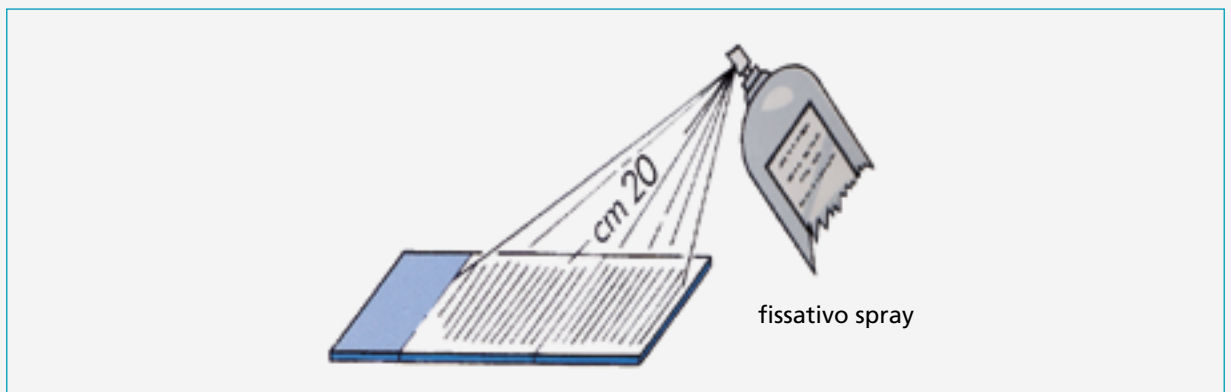


Figura 7: Fissaggio

6.1 | Modalita' di esecuzione del prelievo

La modalita' di prelievo è uguale a quella utilizzata per il prelievo convenzionale. Nel caso si utilizzino due dispositivi per eso ed endocervice, bisogna utilizzare una spatola di plastica per il prelievo esocervicale. Il prelievo può essere effettuato anche utilizzando un unico dispositivo che consente il doppio campionamento di eso e di endocervice (Figura 9). I campioni di cellule così prelevati vanno poi immersi immediatamente nel liquido di conservazione contenuto negli appositi barattoli, seguendo le indicazioni riportate nelle schede tecniche che accompagnano i kit di prelievo per assicurare una buona qualità del preparato.

6.2 | Modalita' di identificazione

I barattoli devono essere aperti e preferibilmente identificati prima di iniziare il prelievo. L'identificazione può essere fatta attraverso l'apposizione di un codice univoco che accompagna il campione in tutto il percorso. In alternativa il campione può essere identificato apponendo sul barattolo nome cognome e data di nascita della donna, e data del prelievo. L'adozione di un codice a barre consente la lettura ottica del campione nella fase della presa in carico, dell'accettazione e dell'analisi, ed è indispensabile in caso di utilizzo di sistemi automatizzati per l'esecuzione del test HPV.

6.3 | Allestimento del Pap test da fase liquida e del test HPV

Per i prelievi in fase liquida la preparazione del vetrino verrà effettuata direttamente in laboratorio per lo screening con Pap test primario e solo nei casi positivi per lo screening con test HPV primario.

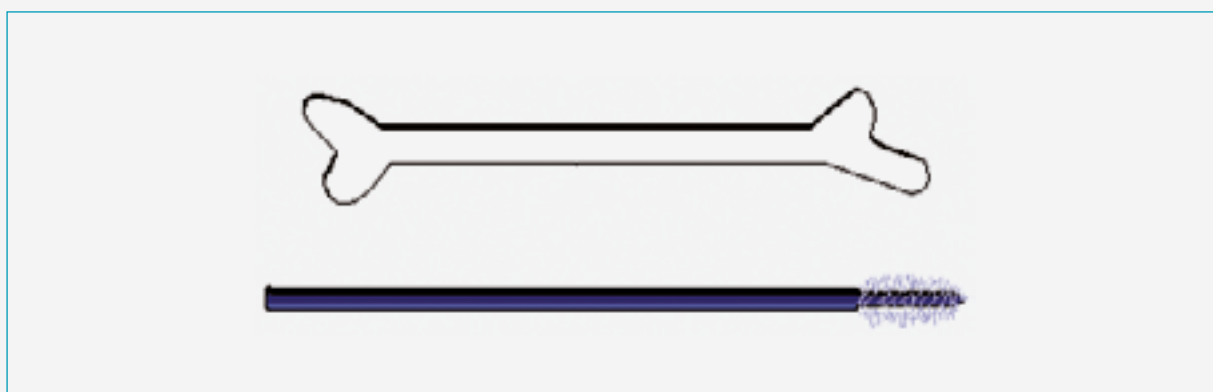


Figura 8: Spatola di plastica e cytobrush per doppio campionamento

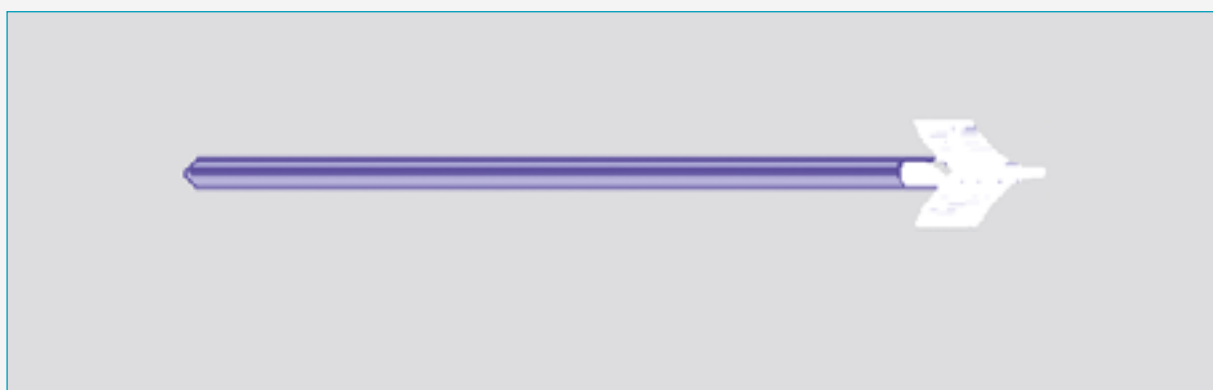


Figura 9: Spazzolina per prelievo unico

7 Bibliografia essenziale

- 1) Report HTA - supplemento 1 n°3/4 Maggio-Agosto 2012: Health Technology Assessment Ricerca del DNA di papillomavirus umano (HPV) come test primario per lo screening dei precursori del cancro del collo uterino
http://epiprev.it/materiali/2012/EP3_4-2012-s/EPv36i3-4suppl1.pdf
- 2) Nuovo Piano Nazionale Della Prevenzione 2014-2018
<http://www.gisci.it/altri-documenti>
- 3) Cogo C, Grazzini G, Iossa A. Analisi degli strumenti informativi all'interno dei programmi di screening per il carcinoma della cervice uterina, in : Osservatorio Nazionale per la Prevenzione dei Tumori femminili, Terzo Rapporto, 2004 http://www.cisi.unito.it/consultori/3_rapporto_2004.pdf
- 4) Buntinx F, Boon M.E., Beck S., Knottnerus J.A. et al. Comparison for cytobrush sampling spatula and combined cytobrush-spatula sampling of the uterine cervix. *Acta Cytol.* 35: 64-68,1991.
- 5) Cecchini S., Bonardi L., Ciatto S. Comparing methods of cervical smear sampling. *Acta Cytol.* 35: 659-60, 1991.
- 6) Arbyn M., Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N, Wiener H, Herbert A, Daniel J, Karsa L von (eds) European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities 2008 - XXXII, 291 pp. - 21 x 29.7 cm.
<http://bookshop.europa.eu>
- 7) Feldman S, Crum C. Cervical cancer screening tests: Techniques for cervical cytology and human papillomavirus testing. www.uptodate.com , 2016
- 8) Interim Good Practice guidance for cervical sample takers.. A reference guide for primary care and community settings in the NHS Cervical Screening Programme. NHSCSP Good Practice Guide No 2 July 2011 .
www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/469962/CSP_GPG2_uploaded_211015.pdf
- 9) The 2001 Bethesda System. Terminology for reporting results of Cervical Cytology *JAMA*, 287: 2114, 2002.
- 10) Nayar R, Wilbur DC. The Pap Test and Bethesda 2014. *Cancer Cytopathol* 2015;123:271-281.
- 11) Branca M, Bonelli L., Rossi E., Gustavino C., Ferreri M., Riti M.G., Giovagnoli M.R., Midulla C., Carraro C., Vecchione A. Il Pap-test: modalità di esecuzione del prelievo cervico vaginale. Manuale elaborato nell'ambito del progetto CNR/ACRO, Istituto Superiore di Sanità, Roma, July,1994.

- a) Arbyn M, Herbert A, Schenck U, Nieminen P, Jordan J, Mcgoogan E, Patnick J, Bergeron C, Baldauf J, Klinkhamer P, Bulten J, Martin-Hirsch P. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for collection samples for conventional and liquid-based cytology. *Cytopathology* 2007; 18: 133-9
- b) Colposcopy and programme management guidelines for the NHS cervical screening programme www.gov.uk/government/publications/cervical-screening-programme-and-colposcopy
- c) Creasman W. Cancer and pregnancy. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 943:281.
- d) Eibye S, Kjaer SK, Mellemkjaer L. Incidence of pregnancy-associated cancer in Denmark, 1977-2006. *Obstet Gynecol* 2013; 122:608-17.
- e) Economos K, Perez Veridiano N, Delke I, et al. Abnormal cervical cytology in pregnancy: a 17-year experience. *Obstet Gynecol* 1993; 81:915.
- f) Fader A, Alward E, Niederhauser A, et al. Cervical dysplasia in pregnancy: a multi-institutional evaluation. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203:113.e1.
- g) Foster J, Smith H. Use of the Cytobrush for Papanicolaou smear screens in pregnant women. *J Nurse Midwifery* 1996; 41: 211-7.
- h) Hunter M, Monk B, Tewari K. Cervical neoplasia in pregnancy. Part 1: screening and management of preinvasive disease. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199:3-9.
- i) Karam A. Cervical cancer in pregnancy. www.uptodate.com, 2016
- j) Linee guida SNLG-ISS. Ministero della Salute. Gravidanza fisiologica. Aggiornamento 2011
- k) Mc Cord M, Stovall T, Meric J, Summitt R Jr, Coleman S. Cervical cytology: a randomized comparison of four sampling methods. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166:1772-7.
- l) Morimura Y, Fujimori K, Soeda S, et al. Cervical cytology during pregnancy--comparison with non-pregnant women and management of pregnant women with abnormal cytology. *Fukushima J Med Sci* 2002; 48:27.
- m) Orr J Jr, Barrett J, Orr P, Holloway R, Holimon J. The efficacy and safety of the cytobrush during pregnancy. *Gynecol Oncol* 1992; 44:260-2.
- n) Palle C, Bangsbøll S, Andreasson B. Cervical intraepithelial neoplasia in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79:306-10.
- o) Paraiso M, Brady K, Helmchen R, Roat T. Evaluation of the endocervical Cytobrush and Cervex-Brush in pregnant women. *Obstet Gynecol* 1994; 84:539-43.
- p) Paraskevaidis E, Koliopoulos G, Kalantaridou S, et al. Management and evolution of cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy and postpartum. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 104:67.
- q) Pettersson B, Andersson S, Hellman K, Hellström A. Invasive carcinoma of the uterine cervix associated with pregnancy: 90 years of experience. *Cancer* 2010; 116:2343.
- r) Rivlin M, Woodliff J, Bowlin R, Moore J Jr, Martin R, Grossman J 3rd, Morrison J. Comparison of cytobrush and cotton swab for papanicolaou smears in pregnancy. *J Reprod Med* 1999; 38:147-50.
- s) Sasieni P, Castanon A, Landy R, Kirgiou M, Quigley M, Poon L, Shennan A, Hollighworth A, Soutter W, Freeman-Wang T, Peebles D, Prendville W, Patnick J. Risk of preterm birth following surgical treatment for cervical disease: executive summary of a recent symposium. *BJOG* 2015, Dec

23: doi:10.1111/1471-0528.13839

t) Smith L, Dalrymple J, Leiserowitz G, Danielsen B, Gilbert W. Obstetrical deliveries associated with maternal malignancy in California, 1992 through 1997. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 1504-12.

u) Smith-L, Hernandez E, Anderson L, Heller P. Safety, efficacy and cost of three cervical cytology sampling devices in a prenatal clinic. *J Reprod Med* 1996; 41: 749-53.

v) Stillson T, Knight A, Elswick R Jr. The effectiveness and safety of two cervical cytologic techniques during pregnancy. *J Fam Pract* 1997; 45: 159-63.

w) U.S. Department of Health and Human services, Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. Recommendations and reports 64; 3, 2015 (<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6403a1.htm>)

x) Van Calsteren K, Vergote I, Amant F. Cervical neoplasia during pregnancy: diagnosis, management and prognosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2005; 19:611.

ESPERIENZE LOCALI: IL PROGRAMMA DI SCREENING CERVICALE DELLA PROVINCIA DI FERRARA

Paola Garutti - Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara
Stefano Ferretti - Regione Emilia-Romagna
Priscilla Sassoli de' Bianchi - Regione Emilia-Romagna

Da molti anni nella provincia di Ferrara viene utilizzata la citologia su strato sottile e viene letta presso il Centro di Citologia dell'Istituto di Anatomia Patologica dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara. A partire dal 2004 l'Istituto si avvale anche della lettura computer-assistita tramite sistema FocalPoint™ (Becton-Dickinson). Dal 2003 nel primo livello del programma di screening provinciale è stato utilizzato il sistema *Surepath™* (Becton-Dickinson) con prelievo effettuato mediante *Cervex-Brush*.

Inoltre dal 1998 ad oggi, presso il centro di colposcopia, riferimento per il secondo livello dello screening, con sede nella Clinica Ostetrico-Ginecologica dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara, è stato utilizzato il sistema del *ThinPrep* (*Thinprep®Pap test™*, Hologic Inc.). I prelievi sono stati effettuati mediante spatola di Ayre per l'esocervice e brush endocervicale (*Kito-Brush*, Kaltek). Il dispositivo endocervicale peraltro non segnala controindicazioni d'uso in gravidanza. La casistica dal 1998-2015 ha riguardato circa 9.500 prelievi citologici endocervicali complessivi, comprendenti anche donne in gravidanza.

Sotto il profilo della *adeguatezza*, il prelievo endocervicale effettuato con il dispositivo di *brushing* disponibile (*Kito-Brush*) associato al sistema per lettura su strato sottile in uso (*Thinprep®Pap test™*) ha mostrato livelli alti di affidabilità, anche in presenza di quadri complessi a causa di precedenti interventi di chirurgia locale: solo occasionalmente sono stati registrati casi inadeguati (anche nel programma di screening, eseguito con il sistema *Surepath™*, i casi inadeguati sono stati solo lo 0,2%), rimanendo comunque ben al di sotto del limite del 5% indicato dalle raccomandazioni del Ministero della Salute.

Per quanto riguarda **le donne in gravidanza** seguite presso l'ambulatorio di colposcopia della Clinica Ostetrico-Ginecologica dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara, sotto il profilo della *sicurezza e appropriatezza* le tecniche di prelievo utilizzate non hanno evidenziato alcun rischio significativo.

In particolare dalla casistica pubblicata, relativa al biennio 2007-2008, delle 1.885 donne su cui è stata effettuata una colposcopia, 50 erano in stato di gravidanza (2,7%), con un'età media di 30 anni (range 20-43), tra la 6° e la 34° settimana di gestazione. 24 donne avevano il Pap test anormale e di esse 11 erano di nazionalità straniera (45,8%): 11 di loro avevano eseguito in precedenza Pap test al di fuori del percorso di screening e 13 non avevano mai eseguito un Pap test (9 straniere). Nei casi in cui è stato necessario effettuare controlli citologici non sono stati registrati prelievi inadeguati né effetti collaterali sulla gravidanza in corso. In particolare il sondaggio del canale cervicale, effettuato con il *brush* disponibile, non ha provocato alcuna complicanza.

Dalla stessa casistica risulta che 15 donne in gravidanza sono state sottoposte a biopsia mirata e a successivi controlli cito-colposcopici periodici. 10 donne sono risultate portatrici di lesioni CIN2-3 (range di età 27-42 anni): 5 di queste donne non avevano Pap test precedenti a quello che aveva motivato l'invio in colposcopia, 4 avevano riferito diagnosi "negative" in Pap test effettuati al di fuori dello screening, una donna aveva un unico precedente negativo 10 anni prima. Tutte le donne con CIN di alto grado non sono state trattate ma controllate ogni tre mesi durante la gravidanza, utilizzando anche il *brush* endocervicale: non si sono registrate inadeguatezze del prelievo, né complicanze del decorso e del parto. Dall'esito della rivalutazione post-partum, disponibile per sei donne, è stata rilevata la regressione delle lesioni in tre casi e la persistenza in altri tre, questi ultimi trattati con successo con escissione in radiofrequenza e risultati negativi ai controlli successivi. Questa esperienza conferma che la gravidanza rappresenta un'opportunità importante per eseguire il Pap test, soprattutto per donne che non si sottopongono regolarmente ai controlli dello screening. Inoltre, nel caso di lesioni precancerose (CIN 2-3), poiché non è indicato il trattamento immediato, è necessario sorvegliarne il decorso con i sistemi che garantiscano la *massima sicurezza* durante i controlli periodici in gravidanza previsti dai protocolli (1-2).

Infine va sottolineato che oggi bisogna attentamente scegliere i dispositivi per il prelievo, soprattutto endocervicale, poiché alcuni presentano in scheda tecnica la controindicazione alla esecuzione in gravidanza o comunque dopo la 10° settimana.

¹Garutti P, Grazi P, Zavatta C, Bedoni C, Patella A. *Ruolo della colposcopia in gravidanza*. Atti XXIV Congresso nazionale Società italiana di colposcopia e patologia cervico-vaginale. Ancona, 2009.

² Garutti P, Cundari M, Zavatta C, Bedoni C, Grazi P, Patella A. *Gestione del Pap test anormale e della CIN di alto grado in gravidanza*. Atti XXIV Congresso nazionale Società italiana di colposcopia e patologia cervico-vaginale. Ancona, 2009.

