

**QUALITA' DEL TRATTAMENTO
DELLA NEOPLASIA
INTRAEPITELIALE CERVICALE**

**MANUALE GRUPPO DI STUDIO PER LO
SCREENING DEL
CERVICOCARCINOMA**

GISCI 2006-2007

PESCARA 2009

Il testo è costruito sulla base di dati, indicazioni, studi controllati con valutazioni di evidenza provenienti ed accettati da:

Documenti di Linee Guida e Documenti su standard qualità di Sanità Pubblica Nazionali ed Internazionali

Dati provenienti dai programmi di Screening Nazionali/Regionali

con lo scopo di evidenziarne la accettazione all'interno degli screening nazionali, le necessità di approfondimento le criticità eventuali

per incrementare il raggiungimento degli standard di qualità individuati per la gestione e trattamento della donne con displasia istologicamente diagnosticata.

Standard di qualità nel trattamento

***ORGANIZZAZIONE DEL LAVORO – PROCEDURE**

•

Standard di qualità nel trattamento *

- Tutte le donne che necessitano di un trattamento debbono essere informate sulla necessità del trattamento ed il loro consenso scritto o verbale deve essere registrato(100%)

§

Standard di qualità in colposcopia NHSCSP1996- 2004. GISCI *2000

a

Standard di trattamento *

***Tutte le donne che necessitano di trattamento debbono aver avuto una valutazione colposcopica precedente (100%)**

Nella organizzazione dei programmi nazionali questo standard è ben osservato e fa parte delle indicazioni ministeriali

Standard di trattamento *

***Ogni trattamento deve essere registrato
(nel 100% dei casi)**

Standard di Trattamento *

*Ogni donna deve essere trattata in centri appropriatamente attrezzati dal punto di vista di strumenti e personale.

Ogni programma deve attivare delle procedure verificate e controllate in momenti di audit locale e regionale per ottemperare a questi standard ed alla legislazione sanitaria vigente.

Le caratteristiche strutturali e del personale sono indicate in sezione ad hoc.

IL GISCI (Gruppi di lavoro) PUO' FORNIRE INDICAZIONI RELATIVE A MODULISTICA COMUNE (INFORMATIVA E DI REGISTRAZIONE) ED A PROCEDURE INTERMEDIE UTILI A RAGGIUNGERE GLI STANDARD.

Standard di qualità nel trattamento

**** Razionale**

Standard di qualità trattamento**

L'approccio razionale alla gestione/trattamento della neoplasia intraepiteliale deve considerare:

N
° la storia naturale delle lesioni di basso grado e di alto grado

° la topografia tridimensionale delle lesioni (istomorfometria)

per ottenere efficacia terapeutica con la massima conservazione della anatomia e della fisiologia d'organo allo scopo di :

1) preservare le funzioni sessuali e riproduttive

2) permettere la sensibilità e specificità dei tests diagnostici di follow up

Standard di qualità nel trattamento **

La CIN 1 non richiede necessariamente un trattamento

** GESTIONE OSSERVAZIONALE

Lesioni con diagnosi istologica di CIN 1 topograficamente evidenti nella loro interezza possono essere seguite nel tempo allo scopo di permettere una regressione spontanea ed evitare l'aggressività di interventi chirurgici se pur minimamente invasivi

studi***** sulla storia naturale **di lesioni di basso grado istologico** che indicherebbero un tasso di regressione del 60-70% ed una progressione verso il carcinoma invasivo inferiore all'1% ***** sono stati posti alla base di questa decisione gestionale raccomandata nella maggior parte dei programmi di screening

**** Se la lesione con diagnosi istologica di CIN 1 non è interamente visibile (colposcopia insoddisfacente-lesione completamente endocanale, positività di prelievi endocanalari) è consigliata una procedura escissionale a scopo diagnostico/terapeutico.**

European-guidelines 2006- NHSCSP 2004

ASCCP 2001

****Per garantire l'appropriatezza della decisione osservazionale si indica**

- la necessità di esecuzione di biopsie multiple

.Lin.guida europee 2006

-la necessità di avere un prelievo endocanalare

ASCCP 2001

ELEMENTI DI VALUTAZIONE PER LA DECISIONE:

Sottostima colposcopica delle lesioni di alto grado:

.Il confronto tra istologia su biopsia ed istologia su pezzo escisso conferma il problema (23-55% di CIN 2/3 su esciss. per CIN 1)

Linee guida Eur.2006

I dati relativi allo Screening Regione Piemonte evidenziano similmente

per il 2003 il 44.7% di Cin 2/3 e per il 2004 il 40% di CIN 2/3 nella istologia sul pezzo escisso(casi però selezionati per persistenza e topografia endocervicale della CIN 1)

Survey Reg. Piemonte 2003-2004

****Metodica See and Treat**

**Le donne sottoposte a trattamento al Primo
approccio al II livello devono avere un esito
istologico di CIN in una proporzione $>90\%$ ***
e debbono essere preventivamente informate
Il trattamento senza conferma bioptica viene
sconsigliato per le diagnosi L.SIL***

Standard di qualità nel trattamento della CIN:

***** TECNICHE CHIRURGICHE**

*** TRATTAMENTO DELLA CIN

REQUISITI OTTIMALI

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

Standard di Qualita*** Tecniche chirurgiche

Review Cochrane di 28 lavori randomizzati controllati
ponenti a confronto

Conizzazione a lama fredda ,

Escissione a Radiofrequenze LLETZ

Laserconizzazione

Laservaporizzazione,

Crioterapia,

Coagulatore di Semm

Diatermia radicale

European guidelines 2006 Consensus Guidelines.Wright 2001

NHSGuidelines -GISCI 1996 NHS Guidelines-2004

mette in evidenza che
non vi sono al momento
tecniche chirurgiche
conservative
valutabili come più efficaci
nella asportazione della
neoplasia intraepiteliale
cervicale.

Questa analisi e questa conclusione sono
indicate ed accettate da tutti i documenti di
linee guida e da protocolli internazionali quali
quello dell' NCI.

L
e
t
e
c
n
i
c
h
e
d
i
s
t
r

L'ammissione alla terapia distruttiva deve seguire rigorosi criteri di selezione

Le tecniche distruttive sono applicabili soltanto quando:

°L'intera zona di trasformazione è visualizzabile

°Non vi è evidenza di anomalie ghiandolari

°Non vi è evidenza di malattia invasiva

°Non vi è discrepanza cito/istologica

***Standard di qualità nel trattamento

Ogni donna deve avere la **diagnosi** istologica stabilita prima di una terapia distruttiva (100%)

La lesione deve essere esocervicale, completamente evidente

NHSCSP 1996.2004.European guidelines 2006 Lin.Guida Ministeriali Gazz.Uff 2001,2006. NCI 2006

N

H

L'équipe deve rispondere agli standard di qualità in numero di esami positivi l'anno per operatore, debbono esistere nel gruppo di lavoro procedure di controllo di qualità regolari, supervisione e metodiche di controllo di riproducibilità del test inter-operatori *

:

I tassi di complicanze-persistenze-recidive delle terapie distruttive debbono essere registrati dal programma ed essere a disposizione di verifica-audit come gli interventi escissionali.

Linee Guida ministeriali. Gazz. Uff. rep. It. 2.maggio 2001

***APPROCCIO CHIRURGICO ESCISSIONALE

E' Applicabile in tutte le categorie topografiche di CIN
pertanto anche quando la diagnosi non è definita

E' applicabile in casi di dubbio diagnostico cito/Istologico

E' applicabile anche sulla sola diagnosi cito/colposcopica per
l'eventuale modello procedurale "see and treat"

E' applicabile in caso di lesioni ghiandolari

L'intervento è pertanto definibile come diagnostico/terapeutico

Criterio di qualità sarebbe che fossero raggiunti questi due obiettivi

Diagnosi e Terapia e quindi che la lesione da definire sia
completamente asportata con margini in sano

L'approccio escissionale è preferito perché
l'esame istologico sul pezzo asportato, in particolare
se con margini indenni da lesione, risolve il
problema della eventuale sottostima bioptica.

European Guidelines 2006

***** Considerando che la colposcopia è un test obbligatorio*** * dopo una diagnosi di alterazione citologica e prima di un trattamento, le lesioni possono essere così suddivise dal punto di vista della topografia di superficie allo scopo di selezionare i trattamenti idonei ed adeguati alle caratteristiche di ottimalità ******

- **lesione esocervicale interamente visualizzabile**
- **lesione esocervicale non interamente visualizzabile**
- **Lesione non apparente in cervice o vagina**

*IFCP 2003 . *De Palo 1990, *europ.guidelines 1993,2006*, nhscsp 1996-2004

*Technical scientific committee for cervical cancer screening programme in TURIN 1991

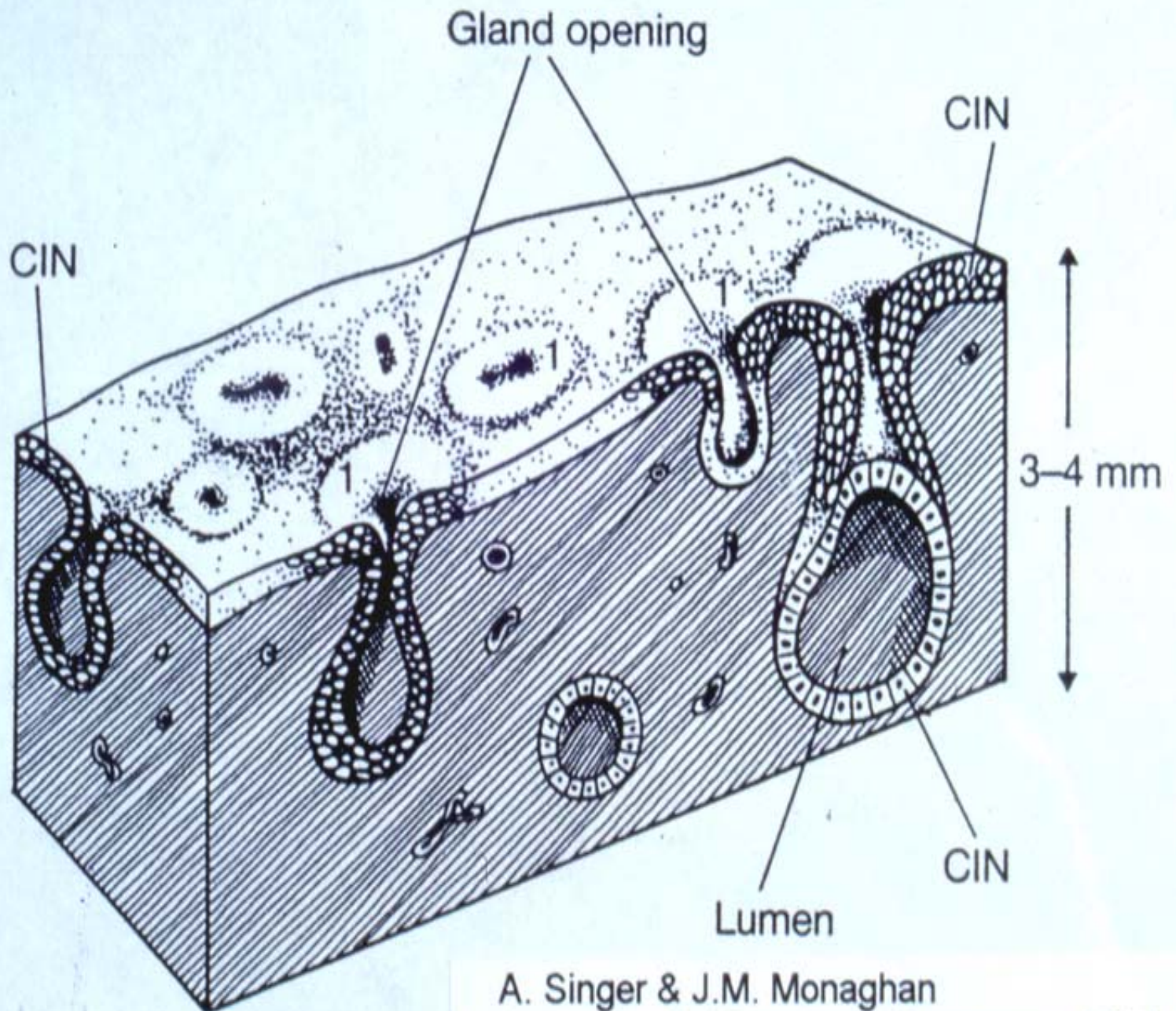
**Questi tre tipi di estensione topografica delle lesioni
(e di sede della giunzione squamo columnare)
necessitano di un tipo di approccio terapeutico specifico.**

Anche se viene utilizzato un approccio escissionale per ogni circostanza è comunque necessario modulare gli interventi in accordo con il tipo di estensione della zona di trasformazione.

Europ, Guid.for quality .ass.in cerv.screen.2006

Standard di qualità' per gli interventi chirurgici

Per le lesioni esocervicali deve essere rimosso tessuto fino alla profondità di 7 millimetri



A. Singer & J.M. Monaghan
Lower Genital Treatment Precancer, 1994

*** Standard di qualità per i trattamenti chirurgici:

La displasia intraepiteliale squamosa si diffonde entro le cripte ghiandolari sia approfondendosi dall'esocervice che dall'endocervice per una profondità media che varia dai 3 ai 7 millimetri

(Anderson 1980, Boonstra 1990, Monaghan 1994, Singer 1995 Eur. Guidelines 2006)

Pertanto anche in caso di colposcopia soddisfacente e di lesione completamente evidenziabile,

per raggiungere l'obiettivo di asportare il tessuto displastico con qualsivoglia tecnica, distruttiva od escissionale

è necessario utilizzare strumenti in grado di raggiungere la profondità di sette millimetri di distruzione/asportazione.*****
per questo solamente alcune procedure sono accettabili ed altre da non raccomandare.

Tecniche differenti da quelle indicate debbono essere considerate superate, non convalidate o sperimentali

Tra le terapie distruttive considerate efficaci (rispondenti al requisito sopracitato) nel nostro Paese si è costruita poca esperienza sulle tecniche come il Coagulatore di Semm o la Diatermocoagulazione radicale/profonda iniziate ad utilizzare in altri programmi di screening prima degli anni 80.

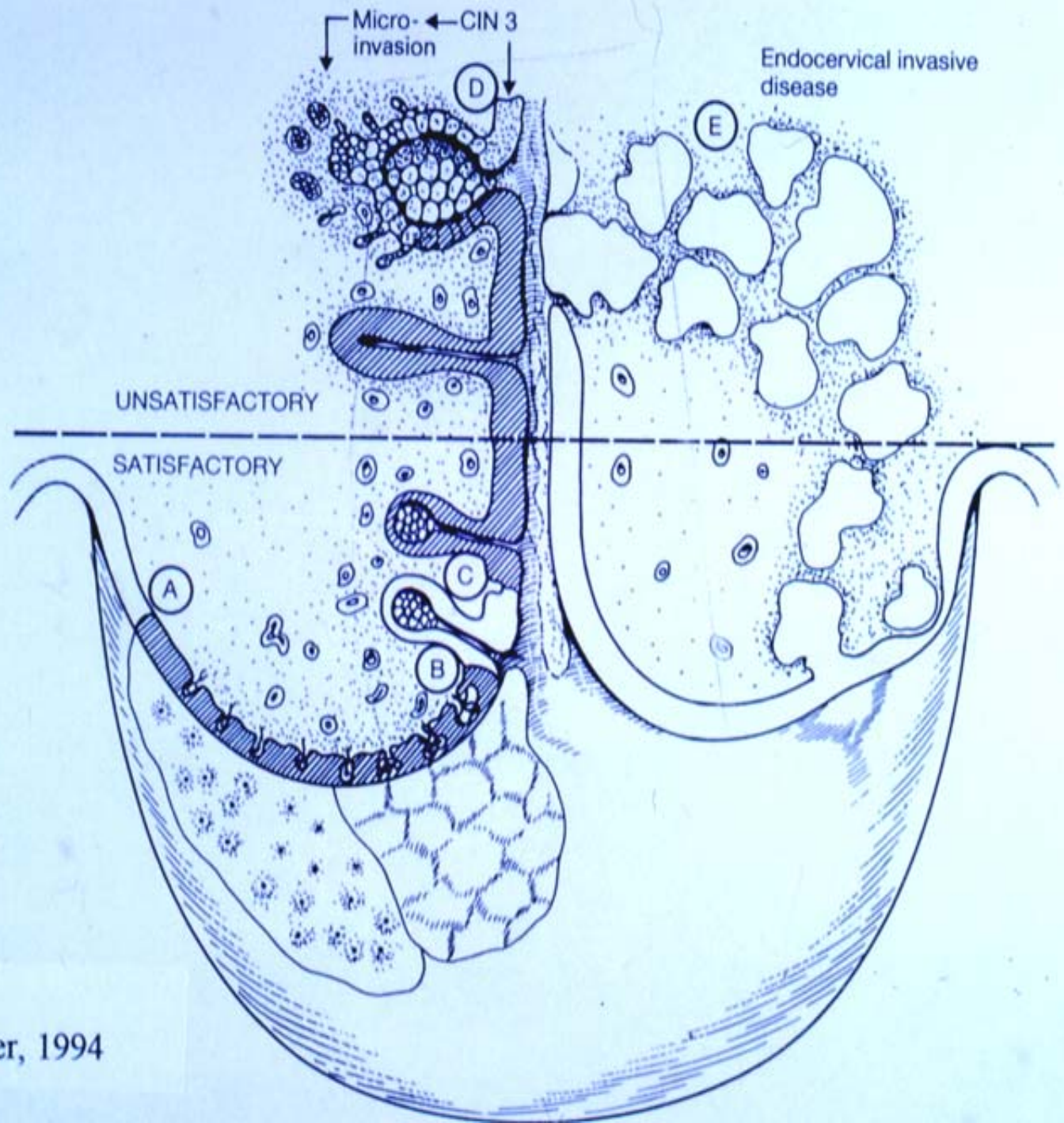
La crioterapia viene accettata con la tecnica del doppio congelamento nelle linee guida europee 2006 e consigliata soltanto in casi di CIN1 nel documento NHSCSP

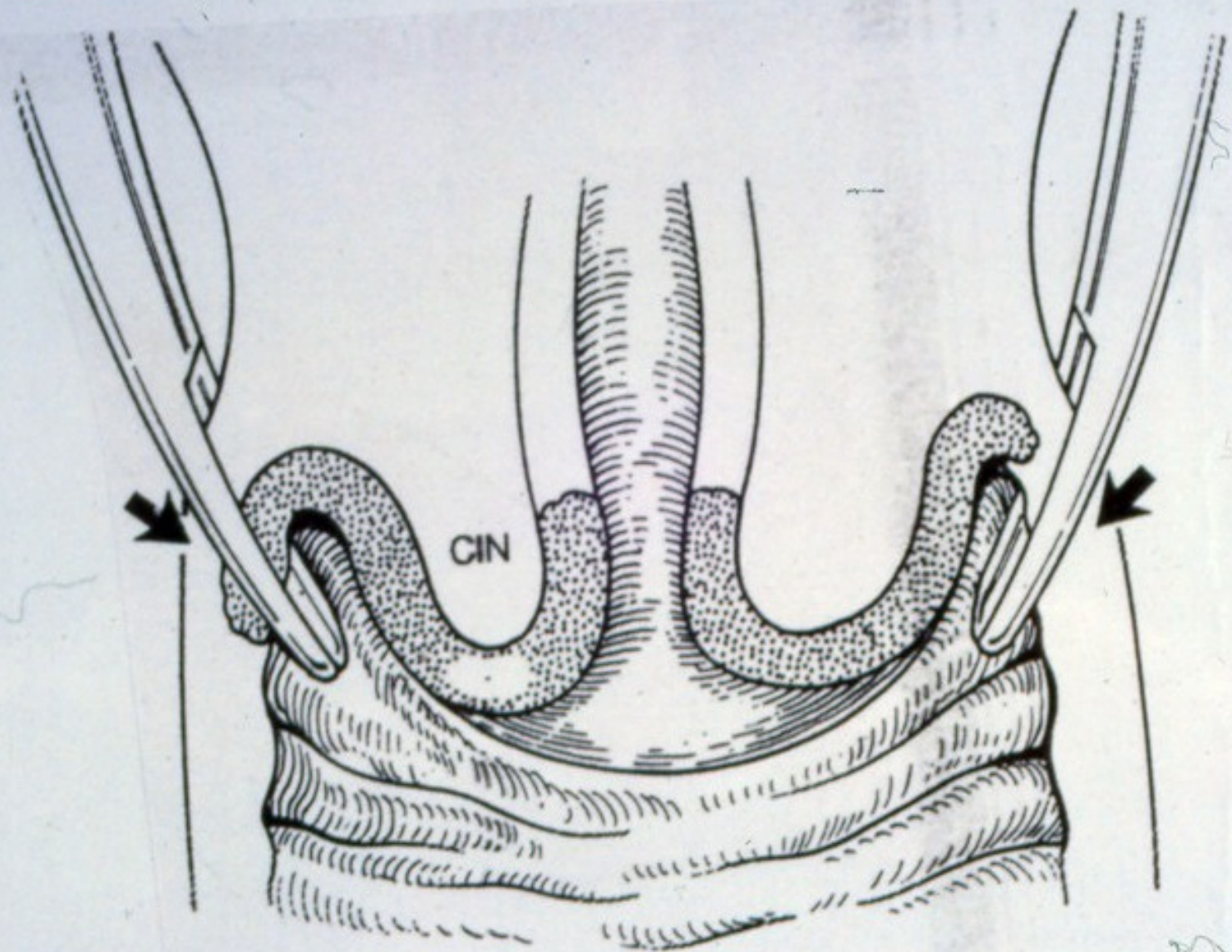
La leservaporizzazione risulta, tra le metodiche distruttive, per il minimo danno termico e la restitutio ad integrum, legata alle caratteristiche fisiche laser, l'utilizzo in microchirurgia, la più utilizzata oggi., osservando scrupolosamente i criteri di ammissione. Esistono esperienze nazionali pubblicate* ed in corso, in utilizzo associato a tecniche escissionali e per ampie lesioni. Rimangono i limiti legati alla diagnostica precedente l'intervento.

**European guidelines 1993,2006.-GISCI1996.NHSCSP 1996- 2004 -
*Oss.Naz.Screening**

In caso di colposcopia insoddisfacente e di coinvolgimento del canale cervicale è obbligatoria l'escissione ed è necessario raggiungere profondità di asportazione modulate

Gli interventi debbono essere modulati anche sulle ampie dimensioni delle lesioni coinvolgenti la vagina ed associazioni escissionali-distruttive possono essere utili.



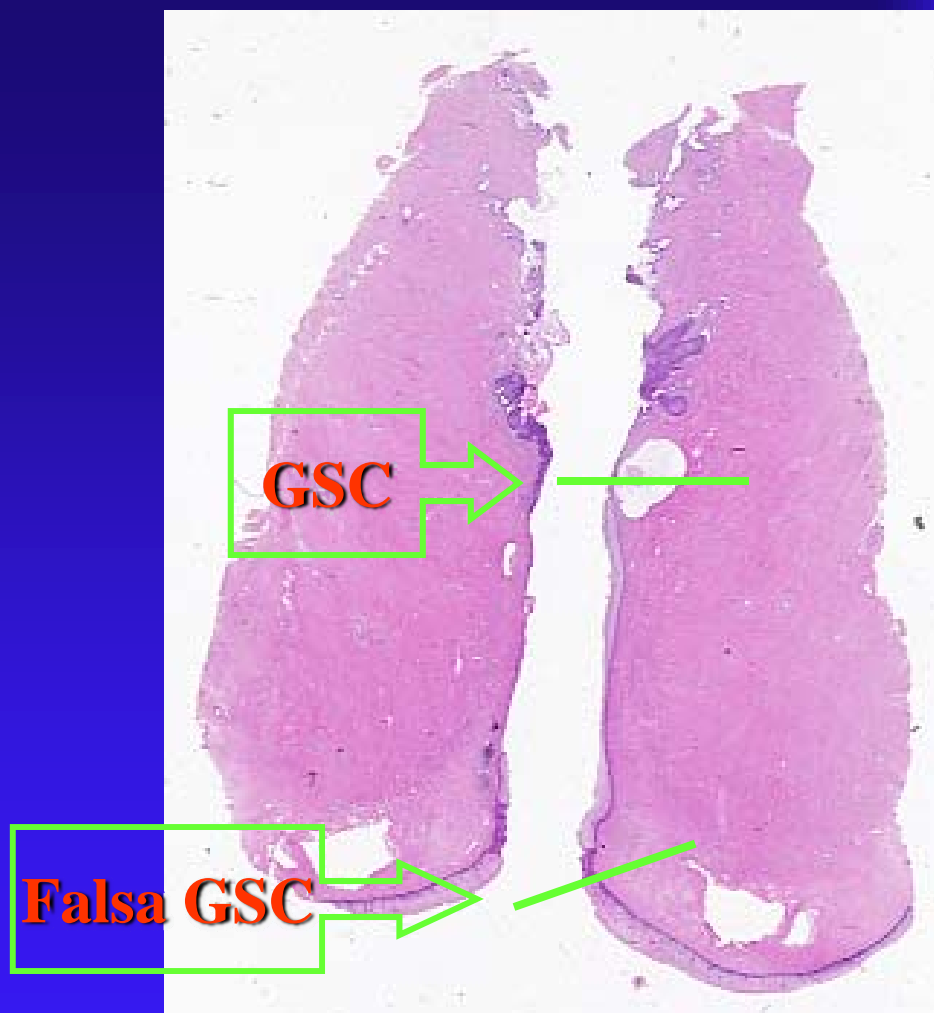
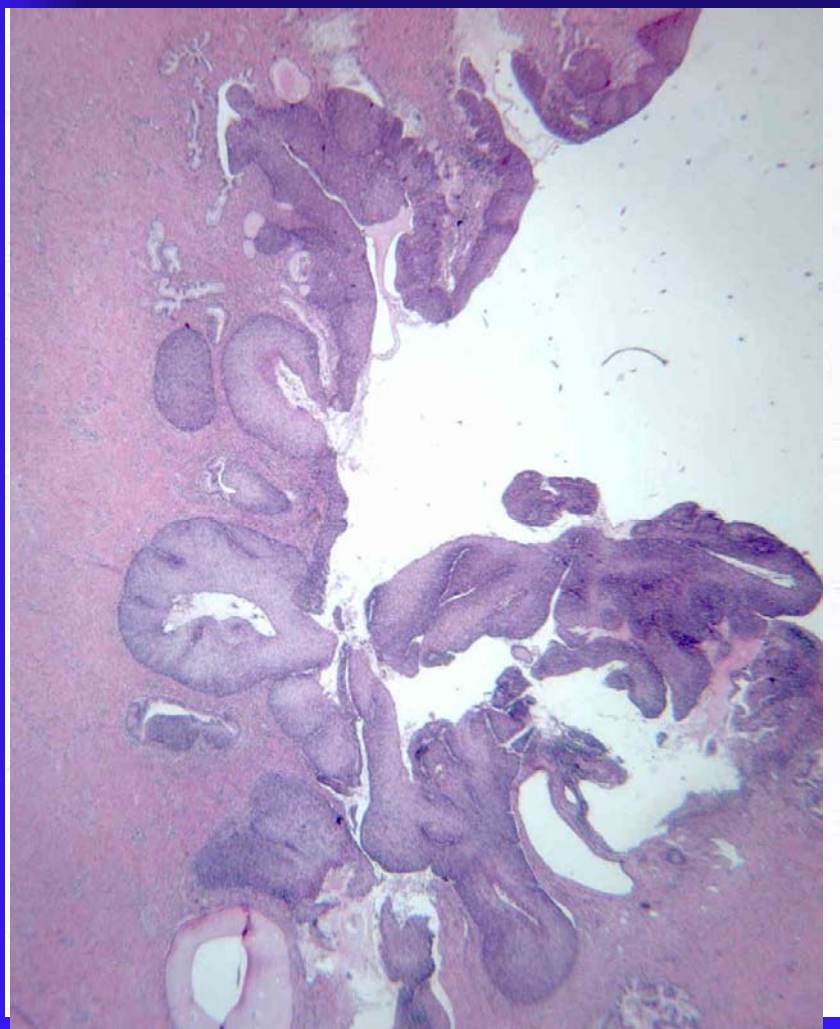


Singer A., 1994

**La lesione squamosa risale nel canale cervicale
generalmente per contiguità, non si deve escludere in rari
casi la multifocalità e soprattutto la possibilità di una
lesione invasiva occulta a livello endocervicale**

**(Anderson 1980, Boonstra 1990, Monaghan 1994, Singer
1995 Eur. Guidelines 2006**

CASO CLINICO



Almeno l'80% dei casi deve avere il campione rimosso in un unico pezzo

L'asportazione della lesione deve essere modulata a seconda delle caratteristiche topografiche senza rinunciare alla completa escissione della lesione ed all'ottimale asportazione di un campione con i margini liberi. Questo può comportare per necessità, la scelta, non ottimale per la stadiazione istologica, di asportazione in due tempi (tecnica di Monhagan) valutabile con le dimensioni del tessuto asportato.

Le complicanze emorragiche, il danno termico tissutale, la presenza del canale cervicale nel pezzo escisso debbono essere tenute in considerazione nelle scelte tecniche e nei perfezionamenti dell'esperienza chirurgica di ogni programma.

***I casi trattati per CIN2/3 nel IV rapporto Oss. Nazionale Screening risultano essere 1600 per 41 programmi pari ad una distribuzione media di 40 interventi circa per programma e nella rilev, dati per il 2006 in pubblicazione risultano essere 1972 per 71 programmi pari ad una distribuzione di 20 circa per programma. Non sono enunciati indicatori di sufficienza , in letteratura, su casistica operatoria annuale

Considerando l'indicatore : **Per mantenere un adeguato livello di esperienza un colposcopista dovrebbe gestire almeno 100 nuovi casi positivi l'anno (LSIL o+) (NHSCSP 1996)-da cui ne deriva un regolare numero di casi da sottoporre ad intervento**, non si può trasferire il n° 100 ad una realtà di invio in colposcopia più allargata. Nella nostra realtà (dati survey pubblicati) su 100 esami colposcopici solo 11 risulterebbero casi di CIN 2 o più: è necessario utilizzare correttamente l'indicatore considerando 100 casi almeno con LSIL

ESAME ISTOLOGICO

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

Ottimale l'indicazione della distanza dai margini
e le dimensioni della lesione

NHSCSP 2004-

****Follow up post intervento

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

La durata e le modalità del follow up deve essere definita

indicatore attualmente individuato :* * *

-citologia negativa per SIL a sei mesi dal trattamento almeno nel 90% dei casi .

NHSCSP 1996-2004.* Linee guida Ministeriali Gazz. Uff. rep. Italiana 2001

****Margini coinvolti da lesione nel campione di tessuto asportato

I casi in cui la CIN si estende ai margini di escissione in particolare l'endocervicale, esitano in una più elevata incidenza di recidiva* ** ma questo non giustifica una ripetizione routinaria dell'escissione se non qualora ci sia evidenza di anormalità ghiandolare, malattia invasiva o età superiore ai 50 anni*

Il 40% delle escissioni a rfq risulterebbe avere i margini coinvolti in lavori tenuti in considerazione da linee-guida** I dati relativi allo screening regione Piemonte rilevano in tre surveys relative a tre anni consecutivi, un tasso del 20%, pur comprendendo un centro con un protocollo specifico per casi a certa estensione endocervicale

NHSCSP 2004* ASCCP 2001**

Viene consigliata una accurata informazione alle pazienti sul rischio relativo di un ulteriore trattamento / versus ossevazione e successiva scelta. Per le donne che preferiscono essere trattate la ripetizione di una escissione locale può costituire una buona misura a bilancio tra i rischi.

NHSCSP 2006 ASCCP 2001

E' consigliato in questi casi un follow up comprendente anche la colposcopia (e pertanto le tecniche ad essa correlate nel II livello) sia nelle linee-guida ASCCP 2001 che NHSCSP 2004.

E' necessario: definire l'informazione e definire la durata del follow up delle pazienti con margini coinvolti.

Standard di qualità nel trattamento

*******BASSA MORBILITA'**

***** Bassa Morbilità

STANDARD

Almeno l'80% dei trattamenti per CIN dovrebbero essere eseguiti in anestesia locale.*

Le tecniche distruttive sono eseguibili in an. locale o senza alcuna anestesia (Laser CO2 vaporizzazione)

Tra le tecniche escissionali

sono da considerare di primo impiego

Le tecniche escissionali a RFQ (ansa ed Ago)

La laser conizzazione

*NHSCSP 1996, GISCI 200, NHSCSP 2004, Linee guida europee 2006

L'intervento di **CILINDRO/CONIZZAZIONE A LAMA FREDDA** in anestesia generale o spinale è il più radicale tra gli interventi conservativi: l'asportazione di tessuto a forma cilindrica dovrebbe raggiungere l'O.U.Interno cervicale.

L' intervento ha indicazioni limitate a casi di :

° Incertezza diagnostica per recidive/persistenze endocervicali di CIN

° Sospetto carcinoma microinvasivo / carcinoma di cui non è possibile diagnosticare la profondità di invasione

° Adenocarcinoma in situ

° Impossibilità anatomiche di eseguire interventi più conservativi in anestesia locale (stenosi vaginali parziali, retrazioni cicatriziali ecc.)

****ISTERECTOMIA

L'isterectomia non costituisce tecnica di primo impiego per la terapia della CIN

Non deve essere impiegata in caso di CIN1: in particolare non è raccomandabile quando la diagnosi non è definita.

Il ricorso all'isterectomia è accettabile in casi di recidiva/persist. in cui non sono eseguibili ulteriori escissioni locali o lo stato anatomico non consente alcun approccio escissionale-**Consulenza collegiale multidisciplinare- e motivazione segnalata.**

Standard di qualità nel trattamento

*******COMPLICANZE**

*****Standard di qualità

La complicanza emorragica primaria che necessita di tecniche emostatiche aggiuntive a quelle intrinseche al trattamento non deve superare il 5% dei casi*

*NHSCSP 1996/GISCI 2000.NHSCSP 2004

***** Standard di qualità

I ricoveri per complicanze non dovrebbero superare il 2% dei casi trattati*

Le complicanze a distanza consistono in stenosi o insufficienza cervicale-nati sotto peso e parti prematuri in un recente studio **/**

*NHSCSP1996/GISCI 2000,NHSCSP 2004.** Linee guida europ.2006. *** Kyrgiou 2005

Sulle complicanze cliniche immediate(ed a distanza) sarebbe utile l'impostazione della rilevazione del dato almeno all'interno di ogni programma ed esistono pochissimi dati in questo senso su grandi campioni di popolazione nella letteratura internazionale.

**UNO STUDIO GISCI POTREBBE ESSERE U TILE
E PARTICOLARMENTE FATTIBILE PER LE
COMPLICANZE IMMEDIATE:**

si possono avere dati relativi a 2500 trattamenti l'anno
come evidenziato dalle surveys pubblicate*/**

*Osservatorio Nazionale Screening:terzo,quarto,quinto
rapporto ** Epidemiologia e Prevenzione ,suppl.3.Genn-
febb.2006

Bibliografia

Le numerosissime voci bibliografiche a sostegno dei documenti qui citati non vengono elencate in questa stesura . Si raccomanda di prendere visione dei documenti e delle voci bibliografiche considerate

l

i

o

g

r

a

Osservazioni capitolo:Qualità del trattamento della CIN

1 Si può indicare quanto tempo seguire una donna con CIN1 prima di proporre un trattamento?

Linee Guida European Commission 2006:

ripetizione citologia a 12-24 mesi oppure HPV Test a 12 mesi: non vi sono evidenze sulla durata ottimale del follow up o di quanto la colposcopia possa aumentare il tasso di diagnosi di CIN 2-3 in questo periodo di follow up.

Durata e procedure follow up post trattamento:

CIN 1 6-12-24 mesi follow up citologico. Se esiti negativi ritorno allo screening con intervalli routinari

Se la CIN 1 persiste **per 2 anni** accettabili sia trattam. che f.up (Consensus guidelines ASCPC)

CIN2-3 6-12-24 mesi di follow up citologico e poi citologico annuale **per 5 anni** prima di tornare allo screening routinario. La colposcopia deve essere eseguita con la citologia al I controllo a sei mesi: La persistenza di malattia si verifica maggiormente nei primi 24 mesi tuttavia vi è chiara evidenza che vi è persistenza di rischio +elevato di sviluppare carcinoma invasivo a lungo termine, fino a 10 anni.

NHSCSP: follow up annuale citologico **per 10 anni**

N Non vi è chiara evidenza sull'incremento
O nella capacità di diagnosi di eventuali
n recidive persistenze dell'esame
colposcopico associato a citologia: i dati in
V letteratura sono controversi, alcuni autori
i evidenziano un lieve incremento di
diagnosi e riduzione di falsi negativi nella
è fase iniziale del follow up

c

h

i

a

HPV TEST

Risulta incrementare significativamente la sensibilità nel predire persistenza/recidiva post trattamento

ed una specificità non significativamente più bassa nei confronti della citologia

Ministero della salute/screening oncologici

2006:

Occorre programmare anche dei protocolli espliciti di follow up successivi al trattamento con indicazioni precise sui tempi e i modi di esecuzione nonché sulle indicazioni di rinvio della donna allo screening di base