

Linee Guida Nazionali

**Gruppo di Lavoro Screening
Cervice Uterina
(Legge 138/2004)**

Cervicocarcinoma Uterino

ITALIA

Attualmente si stima che ogni anno in Italia siano diagnosticati circa 3.500 nuovi casi di cervico-carcinoma e che si registrino circa 1.100 morti per questo tumore.

La mortalità per tumore dell'utero è diminuita di oltre il 50% negli ultimi 20 anni

8.6 casi ogni 100.000 donne nel 1980

3.7 casi ogni 100.000 donne nel 2002

(tassi standardizzati sulla popolazione mondiale)

Incidence of cervical cancer in Italy

1955	'90 s	'00s
15/100,000	11/100,000	10.2/100,000

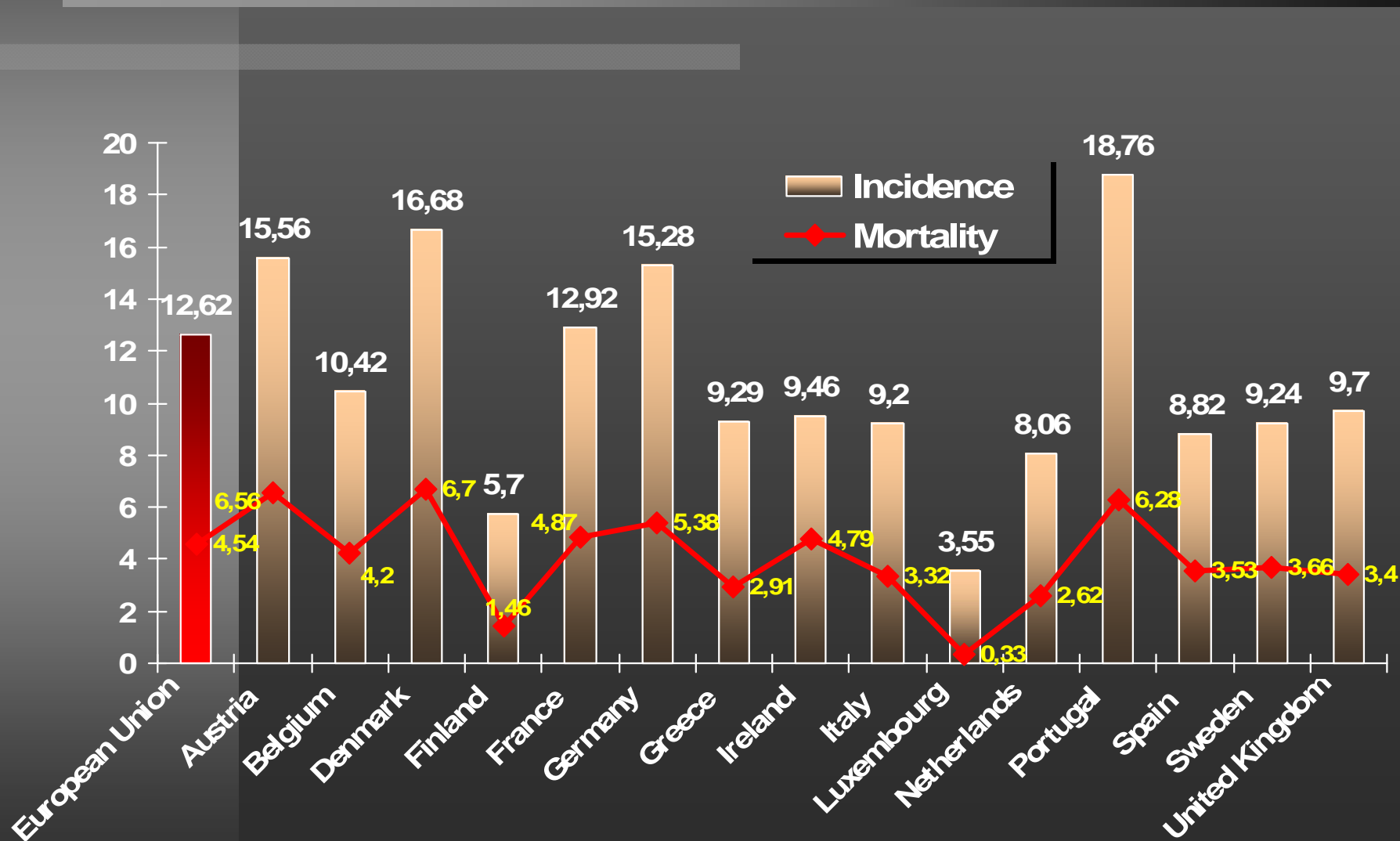
Survival

(Italian registries' estimate)

	1986-89	1990-94	1998-2002
● 1 year	82%	86%	88%
● 2 years	68%	68%	72%
● 5 years	60%	64%	67%

Cervical cancer in Europe

Incidence & Mortality/100.000 (ASR-E)



Council of the European Union

Recommendation on cancer screening:

- **Approved by the EU Parliament.**
- **Adopted by the Council of Health Ministers on Dec 2, 2003 (# 2003/878)**

Screening cervicice in Italia

- Nel 1997 solo il 13,5% delle donne italiane, tra i 25 e i 64 anni era inserito in un programma organizzato di screening cervicale, con una concentrazione dei programmi organizzati al centro ed al nord Italia.
- Nel 2004 il 64% delle donne italiane della stessa fascia di età risulta inserito in un programma organizzato di screening cervicale. Questa percentuale era 66%, 83% e 49% nel nord, nel centro e nel sud e isole rispettivamente.

Screening cervicice in Italia

- Al di fuori dei programmi organizzati di screening cervicale, è presente una rilevante attività spontanea.
- È stato stimato che annualmente in Italia sono effettuati circa 6 milioni di Pap test a fronte di un fabbisogno di meno di 5.5 milioni annui per garantire un intervallo triennale di re-screening nella fascia d'età soggetta a screening.
- In realtà, la quota di donne che esegue il Pap-test regolarmente è ben più limitata e spesso questo gruppo fa un uso eccessivo dei test (test eseguiti annualmente o anche con maggiore frequenza).

Screening cervice in Italia

- **Esiste quindi una quota consistente della popolazione femminile che non ha mai eseguito il test o che lo esegue irregolarmente.**
- **Questa fascia di popolazione, che proprio per il fatto di non fare il Pap-test è più a rischio di avere una diagnosi di carcinoma della cervice uterina, deve rappresentare il primo target di un programma di screening attivo.**

Screening cervicice in Italia

- Si raccomanda di attivare un programma che preveda l'esecuzione di un Pap test ogni 3 anni nella popolazione femminile tra 25 e 64 anni.
- E' auspicabile che almeno l'85% di tale popolazione abbia almeno un Pap-test ogni 3 anni.
- I Pap test effettuati non seguendo queste indicazioni, sono sconsigliati. Questi non devono comunque superare il 10% del totale previsto dai programmi organizzati e devono essere adeguatamente motivati.

Linee Guida Nazionali

**Gruppo di Lavoro Screening
Cervice Uterina
(Legge 138/2004)**

1. Struttura e gestione dei programmi di screening

- **Le ASL e le strutture sanitarie identificate concorrono secondo le competenze specifiche alla programmazione e attuazione degli screening oncologici.**

2. Risorse

- La continuità del finanziamento per la conduzione del programma, per spese di investimento e spese di gestione, deve poter essere garantita prima dell'avvio dello stesso.
- Si raccomanda inoltre di realizzare un sistema di monitoraggio per documentare i costi di ogni fase.
- Per migliorare l'organizzazione e pianificare la strategia d'intervento, è necessario definire parametri di riferimento quali il costo per persona sottoposta a screening o per test effettuato.

3. Informazione della popolazione e partecipazione

- **L'informazione deve raggiungere soprattutto quelle persone che pur rientrando nelle fasce target non si sono mai sottoposte ad un test di screening.**
- **L'informazione deve essere certamente incentrata sull'innocuità dell'esame e sui benefici in termini di protezione della salute che conseguono alla decisione di sottoporsi ad un test al fine di superare paure o l'ansietà per il risultato**

3. Informazione della popolazione e partecipazione

- In generale si possono riconoscere due livelli comunicativi: quello interno al servizio sanitario e quello indirizzato alla popolazione.
- Per quanto concerne il primo aspetto è essenziale che le procedure organizzative dello screening siano ben conosciute da tutti gli operatori sanitari interessati, ivi compresi gli specialisti esterni e i medici di medicina generale.
- Per quanto concerne la popolazione generale, alla generazione dell'invito deve essere affiancata l'elaborazione di un appropriato materiale informativo semplice ma esaustivo degli aspetti salienti del programma.

3. Informazione della popolazione e partecipazione

- Dovrebbe essere altresì previsto un canale informativo al quale possano accedere le utenti che richiedono specifici chiarimenti e dovrebbero essere supportati gli interventi di counselling sia per promuovere la scelta di aderire al programma di screening sia per supportare le fasi successive del programma con specifico riferimento alle donne positive al test.
- L'uso dei mass-media può svolgere un ruolo importante

4. Ruolo del medico di medicina generale

- Il medico di medicina generale (m.m.g.) è il punto di riferimento per il cittadino per fornire informazioni, chiarimenti e consigli sui programmi di prevenzione attivati a livello locale; egli inoltre stabilisce con i propri pazienti un rapporto fiduciario e continuo nel tempo.
- Il programma «Europa contro il cancro» ha ripetutamente raccomandato il coinvolgimento dei m.m.g. nell'ambito dei programmi di screening di popolazione.
- L'esperienza dei Paesi nord europei insegna che molte donne decideranno se aderire al programma e se seguire l'iter diagnostico suggerito dopo aver sentito il parere del proprio medico curante.

4. Ruolo del medico di medicina generale

- **In Italia la convenzione con la medicina generale prevede la partecipazione dei m.m.g. ai programmi di screening.**
- **Al fine di garantire una ampia partecipazione, i medici di medicina generale devono essere coinvolti sin dalle fase iniziali di programmazione degli interventi a livello locale, anche attraverso un'adeguata formazione, organizzata secondo tecniche didattiche già sperimentate dalla SIMG per la formazione continua dei professionisti.**

4. Ruolo del medico di medicina generale

Il ruolo dei m.m.g. può essere riassunto come segue:

- a) correzione delle liste anagrafiche in base a criteri di eleggibilità (escludendo pazienti isterectomizzate, già affette da tumore o da gravi malattie);
- b) attiva informazione nei confronti della popolazione target anche attraverso la diffusione di adeguato materiale informativo;
- c) informazione mirata sulle donne non responders, soprattutto se richiamate per un approfondimento;
- d) «counselling» e supporto psicologico in tutte le fasi del programma, in particolare per i positivi al test;

5. Formazione e aggiornamento del personale

- **Devono essere definiti contenuti e modalità per l'attuazione di corsi di formazione e devono essere identificati e accreditati centri di formazione, in base a specifici requisiti e criteri, in accordo con le Linee Guida della Comunità Europea.**

6. Riservatezza dei dati

- **Rivedere aggiornando in base alla normativa vigente**
- **Ogni programma di screening deve rispettare la normativa vigente in materia di trattamento dei dati sensibili come stabilito dal D.Lgs 196 del 30 Giugno 2003.**

- **Nell'attuare il programma di screening occorre adottare i criteri illustrati nelle seguenti proposte operative. Esse sono formulate sulla base delle «European Guidelines for quality assurance in cervical cancer screening».**

Test di Screening

- L'esame citologico cervico-vaginale (Pap test) è l'unico test di screening per il carcinoma della cervice uterina.
- L'esame può essere eseguito con striscio convenzionale o con sistemi di preparazione in fase liquida (citologia su strato sottile). La lettura può avvenire con l'ausilio di sistemi di lettura automatici.

Test di Screening

- E' stato recentemente valutato (Cervical Cancer Screening. IARC Handbooks on cancer prevention) che, in base ai dati disponibili, si attende che l'efficacia di uno screening basato sull'uso di queste metodiche sia simile a quella di uno screening basato sulla citologia convenzionale.
- Entrambe le tecniche consentono una riduzione dei tempi di lettura. I dati disponibili dimostrano inoltre una riduzione della proporzione di test inadeguati con la citologia in fase liquida.
- L'introduzione di queste metodiche può essere fatta sulla base di valutazioni locali, basate su una analisi dei costi economici, del gradimento da parte degli operatori e della funzionalità e della disponibilità del personale di lettura

Valutazione e miglioramento di qualità

- Si raccomanda che la percentuale di campioni inadeguati, a causa dei prelievi, non superi il 5%. A tale scopo è necessario effettuare, almeno annualmente, per ogni prelevatore, il monitoraggio della percentuale di campioni inadeguati e predisporre un nuovo training, per chi non rientri nello standard.
- E' essenziale l'adozione di controlli di qualità (CdQ) interni basati sul monitoraggio delle diagnosi, sulla predittività delle classi diagnostiche e sulla revisione dei falsi negativi
- Si raccomanda l'adozione di CdQ esterni basati sulla circolazione periodica di set di vetrini od immagini digitali sia di casi complessi che di casi rappresentativi l'attività routinaria quotidiana, raccolti dalle singole realtà dei laboratori.

Controllo di Qualità

- Il carico di lavoro annuo di un citologo dedicato allo screening dovrebbe essere di 7500 Pap test.
- Un laboratorio non deve esaminare meno di 15.000 Pap-test l'anno. Tale dimensione può essere raggiunta anche mediante il consorzio di diversi laboratori, a condizione che si garantisca la circolazione di tutti gli strisci positivi, frequenti sessioni di revisione comune di preparati e la gestione in comune delle attività di valutazione e miglioramento di qualità.

Controllo di Qualità

- Tutte le procedure di controllo di qualità devono essere documentate e conservate per i tempi previsti dall'attuale normativa (CdQ interni per 1 anno, CdQ esterni per 3 anni).
- Un importante parametro della qualità del test è il tempo di risposta che deve essere sufficientemente tempestiva anche se il risultato è negativo. Si raccomanda di mantenere in un massimo di 6 settimane l'intervallo test-referto.

Refertazione, classificazione e archiviazione dei preparati citologici ed istologici

- **Si raccomanda di classificare i preparati citologici secondo sistemi confrontabili. In particolare si raccomanda l'adozione della revisione 2001 del Sistema di refertazione Bethesda (TBS2001) per la citologia e della classificazione OMS per l'istologia.**
- **La refertazione, la registrazione e l'archiviazione dei preparati devono essere automatizzate, utilizzando software e classificazioni compatibili e interfacciabili con i dati delle anagrafi dei comuni e con le anagrafi sanitarie ed in grado di alimentare il sistema informativo complessivo del programma di screening**
- **E' consigliabile conservare i referti negativi per 5 anni e i non negativi per 20 anni. E' consigliabile conservare i preparati istologici per 20 anni.**

Gestione delle donne in base al risultato citologico.

- Ogni programma di screening (o ogni Regione per tutti i propri programmi di screening) dovrà adottare un protocollo esplicito per la gestione delle donne in base al risultato citologico.
- L'avvio al secondo livello di screening è raccomandato per le alterazioni citologiche che siano associate ad un accettabile valore predittivo positivo per istologia (CIN2 o più severa)
- Si raccomanda l'invio in colposcopia di tutte le donne con citologia HSIL (High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions) o più grave nonché delle donne con citologia ASC-H.

- **Per le donne con citologia ASC-US può essere raccomandato:**

- *(a) ricerca tipi “ad alto rischio” di HPV ed invio in colposcopia delle sole positive a tale test (trriage mediante test HPV) oppure*
- *(b) invio diretto in colposcopia oppure*
- *(c) ripetizione della citologia.*

Il triage con HPV si è dimostrato più accurato della ripetizione della citologia ed è particolarmente indicato nelle realtà che utilizzano la citologia in fase liquida in quanto non richiede la ripetizione dell'esame.

- **Si raccomanda di non utilizzare la ricerca di tipi di HPV “a basso rischio”.**

- **Alle donne con citologia LSIL dovrebbe di regola essere raccomandata la colposcopia. Tuttavia sulla base della frequenza locale di infezione da tipi “al alto rischio” di HPV in questa classe diagnostica può essere adottato un protocollo basato sul triage mediante test HPV.**
- **Si raccomanda che l'esame colposcopico avvenga presso presidi accreditati, ove operi personale addestrato e sottoposto ad un periodico controllo di qualità. Si raccomanda di adottare l'attuale classificazione colposcopica internazionale.**

Papillomavirus Umano (HPV)

Ipotesi di nuove strategie di screening

- **la quasi totalità dei tumori cervicali contiene DNA di HPV.**
- **Questa chiara evidenza scientifica può tradursi in possibili applicazioni dei test molecolari per la ricerca di HR-HPV nell'ambito di programmi di screening, quali:**
 - 1. Triage delle donne con citologia di basso grado o borderline***
 - 2. Monitoraggio dopo trattamento***
 - 3. Screening primario***

- 1. *Triage delle donne con citologia di basso grado o borderline***
 - 2. *Monitoraggio dopo trattamento***
 - 3. *Screening primario***
- **Per i punti 1. e 2. vi è concordanza in letteratura e consenso anche a livello di Gruppi e Società scientifiche quali il GISCI (Gruppo Italiano Screening Citologico: www.gisci.it).**

- **Si ritiene invece che per una decisione sull'introduzione del test quale screening primario sia necessario attendere la conclusione degli studi randomizzati in corso.**
- **In proposito si segnala che uno di essi (lo studio NTCC) è in corso in Italia con finanziamenti del Ministero della Salute, dell'Unione Europea e delle Regioni coinvolte.**
- **Nel frattempo il test HPV non è consigliato al di fuori di studi che comportino un rigoroso contesto di valutazione. E' peraltro necessario avviare attività di formazione dei professionisti e di educazione del pubblico in proposito.**

- **Si sottolinea inoltre che la valutazione di marker biologici che possano aumentare la specificità del test HPV, pur se promettenti, rientra ad oggi in una attività di ricerca e che, prima di essere inseriti in protocolli routinari, gli stessi devono essere validati in studi controllati.**

- **I test HPV dovrebbero essere eseguiti in laboratori qualificati con esperienza di analisi biomolecolari, con requisiti strutturali che diano ampie garanzie rispetto al rischio di contaminazione e con un numero di esami annui non inferiore a 500 test. Si ritiene indispensabile, come già avviene per tutte le procedure del percorso di screening, partecipare a controlli di qualità inter-laboratorio.**

Trattamento e follow-up dopo il trattamento

- I protocolli di trattamento devono essere ispirati ad offrire la procedura più conservativa possibile, in base all'entità della lesione, in accordo con l'evidenza scientifica disponibile a parità di risultati a distanza.
- Un'elevatissima percentuale di lesioni pre-neoplastiche della cervice uterina può essere trattata in regime ambulatoriale e non di ricovero.

Trattamento e follow-up dopo il trattamento

- Pur non essendoci una tecnica conservativa sicuramente superiore nel trattare ed eradicare una lesione pre-invasiva cervicale, i trattamenti escissionali sono preferibili perché offrono un appropriato approfondimento anatomo-patologico.
- Trattamenti escissionali richiedono: operatori particolarmente addestrati in colposcopia, ogni sforzo per ottenere la rimozione della lesione in un unico frammento; collaborazione e modulistica adeguata con il servizio di anatomia patologica, revisione periodica dei risultati.

Trattamento e follow-up dopo il trattamento

- **Ogni trattamento ablativo e distruttivo deve essere preceduto da una verifica istologica. Un trattamento distruttivo senza una preliminare documentazione istologica non dovrebbe mai essere attuato. Un trattamento ablativo con ansa a radiofrequenza in prima istanza (non preceduto da biopsia mirata) è accettabile solo se si verifica un'elevata conferma istologica a posteriori di presenza di lesioni intra-epiteliali (>90%).**

Trattamento e follow-up dopo il trattamento

- **Ai fini di una adeguata valutazione del risultato è necessario programmare anche dei protocolli espliciti di follow-up post-trattamento con indicazioni precise sui tempi e modi di esecuzione nonché sulle indicazioni di rinvio della donna allo screening di base.**
- **Il programma di screening (localmente o a livello di coordinamento regionale) deve identificare presidi accreditati per il trattamento con un responsabile della procedura, garantire l'aggiornamento ed il controllo di qualità degli operatori coinvolti, verificare l'aderenza dei trattamenti attuati con i protocolli terapeutici stabiliti nonché l'aderenza ai programmi di follow-up.**

Protocolli per il counselling ed il supporto psicologico

- **È necessario predisporre e mettere a punto strumenti per il counselling ed il supporto psicologico delle donne che sono richiamate per la ripetizione del test, per accertamenti diagnostici di secondo livello o per essere indirizzate alla terapia**

Valutazione e sistema informativo

- Deve essere attuata una valutazione delle performance dei programmi di screening mediante un sistema di indicatori. (European Guidelines for quality assurance in cervical cancer screening).
- L'Osservatorio Nazionale Screening, sentito il Gruppo Italiano Screening Cervicale (GISCi) provvederà a indicare il set minimo di indicatori che è indispensabile produrre e gli standard di riferimento.

Vaccini

- Recentemente sono stati sviluppati due vaccini contro l'HPV, con il fine di prevenzione primaria del cervicocarcinoma. Questi vaccini sono rivolti contro i tipi ad elevato rischio oncogeno HPV 16 e 18 ed uno di essi è tetravalente, rivolgendosi anche alla prevenzione dell'infezione sessualmente trasmessa da HPV 6 ed 11 (condilomi genitali).
- Gli studi finora pubblicati hanno dimostrato la grande efficacia del vaccino nella prevenzione della displasia e del tumore cervicale, a distanza di alcuni anni dall'inoculazione rispetto alla popolazione non vaccinata ed in assenza di effetti collaterali.

Vaccini

- Anche se non è ancora possibile prevedere la durata della copertura vaccinale, nonché sia evidente che la protezione interessa per ora solo due tipi di HPV ad elevato rischio (responsabili di circa il 70% dei cervicocarcinomi del nostro Paese) è indubbio che si sia aperta una importantissima strada innovativa verso l'eradicazione della malattia.
- Il vaccino viene per ora indicato nei confronti di una popolazione in età adolescenziale (10-15 anni) o comunque giovane (16-25 anni) e il suo impatto reale sull'incidenza del cervico-carcinoma potrà essere apprezzato solo a distanza di molti anni.

Vaccini

- La prevenzione vaccinale dovrà pertanto coesistere con un efficace e capillare programma di prevenzione secondaria, seguendo schemi di integrazione delle due azioni preventive. Si ritiene pertanto che l'offerta della vaccinazione alla popolazione non debba essere disgiunta da una adeguata offerta del test di screening.

Italian Ministry of Health Prevention Program

Primary Prevention

Initiatives already started:

- ✓ *Reduction of cigarette smoking*
- ✓ *Information and Education about the risks of some sexual habits and behaviours, about risk prevention modalities, and about available public health structures.*
- ✓ *Dietary education*
- ✓ *HPV prophylactic vaccine*

Conclusions

- **Cervical cancer is still a major problem in Europe (68.000 new cases)**
- **Screening for cervical cancer represents the most successful cancer detection strategy ever developed**
- **Population based screening programs are now enforced by the EU and member States should implement them**

Conclusions

- Strategies developed by each State should consider the “Recommendations on cancer screening” and the “European Guidelines for Cervical Cancer Screening”, thus implementing Quality control at all levels and searching for and validating newer technical methods for cytology and HPV detection.

HPV and Cervical Cancer: the end of the disease?