

LINEE DI INDIRIZZO

**SCREENING DEL
CERVICOCARCINOMA
IN REGIONE LOMBARDIA**

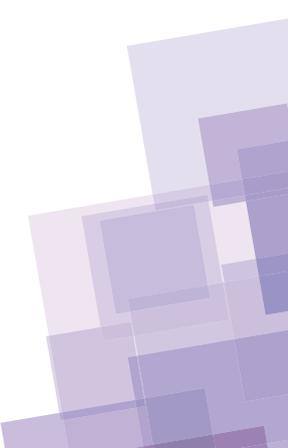


**Regione
Lombardia**



Il presente documento rappresenta la revisione dell'allegato della DGR 7013/2017 "Aggiornamento ed estensione del programma di screening organizzato del tumore della cervice uterina in Regione Lombardia" resa necessaria dalle nuove indicazioni del Piano Nazionale della Prevenzione (PNP) e dalle più recenti acquisizioni tecnico-scientifiche sul percorso di secondo livello. Redatto dai componenti dei Tavoli istruttori per la revisione della DGR 7013/2017, attivati e coordinati da DG Welfare (prot. G1.2021.0061546 del 27/10/2021), è il risultato della collaborazione di un ampio numero di operatori a vario titolo coinvolti nella realizzazione del programma di screening per la prevenzione del cervicocarcinoma in Regione Lombardia. Conclusa la stesura è stato revisionato dai componenti del Gruppo di Lavoro Cervice che fa parte del "Coordinamento Multidisciplinare Regionale Screening Oncologici", istituito con decreto n. 2125 del 22/02/2022, e costituito da componenti esterni, appartenenti ad Enti e Federazioni, oltre che ad Associazioni di pazienti e cittadini.

Un sentito ringraziamento è dovuto a tutti coloro che hanno partecipato attivamente alla stesura del documento, che sarà un utile ed apprezzato indirizzo per tutti gli operatori dello screening cervice, ed in particolare a Giancarlo Tisi, Federica Salinaro e Donatella Belluardo per l'elaborazione delle flow-chart e a Maria Rosa Schivardi per la revisione finale del testo.



Tavoli istruttori

Laura Tessandri (ATS Bergamo), Ilaria Pea (ATS Brescia), Fernanda Maturilli (ASST Spedali Civili), Daniela Colombo (ATS Insubria), Francesca De Nard (ATS Milano), Edda Pellegrini (Regione Lombardia), Mariagrazia Viganò (ASST Lodi), Serena Giulia Domenighini (ATS Montagna), Giancarlo Magenes (ATS Pavia), Attilia Rolano (ASST Crema), Giancarla Bazzotti (ASST Cremona), Silvia Bussini (ASST Cremona), Sonia Ferrarini (ASST Mantova), Silvia Marri (ATS Val Padana), Antonina Ilardo (ATS Brianza), Faustina Lobo (ATS Brianza), Stefania Puggini (ASST Lecco), Antonio Marchianò (ASST Papa Giovanni XXIII), Sonia Rota (ASST Papa Giovanni XXIII), Marco Carnelli (ASST Papa Giovanni XXIII), Laura Imbruglia (ASST Bergamo Est), Donatella Belluardo (ASST Garda), Giancarlo Tisi (ASST Spedali Civili), Gemma Gola (ATS Insubria), Francesca Zefiro (ASST Sette Laghi), Giorgio Formenti (ASST Sette Laghi), Mario Lorenzin (ASST Valle Olona), Maria Paola Odorizzi (ASST Lariana), Paolo Vercellini (UNIMI), Ermelinda Monti (IRCCS Policlinico di Milano), Corrado Morana (ASST Valcamonica), Stefano Addeo (ASST Crema), Annalisa Abbiati (ASST Cremona), Federica Salinaro (ASST Brescia), Solidea Palin (ASST Mantova), Fulvia Milena Cribiù (ASST Bergamo Ovest), Emanuela Anghinoni (ATS Val Padana), Thomas Rossi (ASST Sette Laghi), Tiziana Dell'Anna (ASST Lecco), Patrizia Ghilardi (ASST Papa Giovanni XXIII), Serena Paris (ASST Bergamo Est), Enrica Breda (ATS Bergamo), Luigia Soldati (ASST Spedali Civili), Maria Cristina Ruggeri (ATS Montagna), Simona Gotti (ASST Crema), Stefania Mattioli (ASST Cremona), Elena Miglioli (ASST Mantova), Chiara Capelletti (ATS Val Padana), Francesca Buffoli (ATS Brescia), Francesco Scazzoli (ASST Spedali Civili), Nico Leonardo (ATS Milano), Ennio Ferrari (ATS Pavia), Ugo Boni (ATS Val Padana), Marco Cavalli (ASST Cremona), Antonella Barbieri (ASST Crema), Mauro Bazziga (ASST Mantova), Paolo Garbossa (ASST Mantova), Elisabetta Merlo (ATS Brianza), Alberto Bacchi (ASST Lecco), Ellis Foschini (ASST Lecco), Andrea Gianatti (ASST Papa Giovanni XXIII), Fulvia Milena Cribiù (ASST Bergamo Ovest), Franco Gargiulo (ASST Spedali Civili), Paolo Incardona (ASST Spedali Civili), Fausto Sessa (ASST Sette Laghi), Maurizio Mirra (ASST Lodi), Monica Miozzo (ASST Santi Paolo e Carlo), Gaetano Bulfamante (ASST Santi Paolo e Carlo), Manuela Piccolomini (ASST Valcamonica), Rossella Fante (ASST Mantova), Rosa Rinaldi (ASST Mantova), Francesco Luzzaro (ASST Lecco), Elisa Meroni (ASST Lecco), Nicoletta Corbo (ASST Lecco), Cristina Riva (ASST Lecco), Laura Cimetti (ASST Lecco), Sara Losa (ASST Lecco), Emanuela Bonoldi (CReSMeL)

Gruppo Screening Cervicale

Rosa Schivardi (FASO-GISCi), Vincenzo Massimo Prestia (AOGOI), Barbara Gardella (SICPCV), Antonella Pellegrini (SICi), Massimo Origoni (SIGO), Valentina Caputo e Emanuela Bonoldi (SIAPEC), Luigia Soldati (FNOPO), Enri Hoxha (ASNAS), Elisa Paganini (SIMG), Diego Iemmi (SItI), Giordano Beretta (AIOM)

Regione Lombardia

Sabrina Buoro, Danilo Cereda, Silvia Deandrea

PREMESSA	5
1 ORGANIZZAZIONE DEL SISTEMA DI SCREENING DEL CERVICOCARCINOMA IN LOMBARDIA	5
1.1 Agenzie di Tutela della Salute e Centro Screening	5
1.2 I laboratori	5
1.3 Gli erogatori	6
1.4 La transizione al nuovo protocollo	6
2 L'INVITO	7
2.1 La lettera di invito	7
2.2 Categorie di esclusione	7
2.3 Accesso spontaneo	9
3 IL PERCORSO DI PRIMO LIVELLO	9
3.1 Il prelievo in fase liquida	9
3.2 Requisiti tecnici dei test per la ricerca degli acidi nucleici virali HPV	10
3.3 I test per la ricerca dell'Rna virale	10
3.4 Esecuzione del test (prelievo)	10
3.5 Identificazione del campione	10
3.6 Conferimento ai "Centri di raccolta" intermedi	10
3.7 Trasporto del campione	11
3.8 Fase analitica	13
3.9 Referto	13
3.10 Gestione degli esiti	13
4 ORGANIZZAZIONE DELL'ATTIVITA' DI LABORATORIO	14
4.1 Organizzazione dei centri HUB-SOCCU	14
4.2 Approvvigionamenti	14
4.3 I controlli di qualità	14
4.4 Controllo di qualità interno	15
4.5 Controlli di qualità inter-laboratorio (VEQ)	15
4.6 La formazione del personale del laboratorio	15
5 IL PERCORSO DI SECONDO LIVELLO	16
5.1 La colposcopia	16
5.2 Gestione delle donne con Pap test anomalo di età inferiore/uguale a 29 anni	16
5.3 Gestione delle donne con HPV positivo di età superiore/uguale a 30 anni	17
5.4 Gestione delle donne con HPV positivo e citologia negativa	17
5.5 Gestione delle donne con HPV positivo e citologia positiva per ASC-US/LSIL o Pap test inadeguato	17
5.6 Gestione delle donne con HPV positivo e citologia positiva per ASC-H/HSIL	18
5.7 Gestione delle donne con HPV positivo e citologia AGC+	18
6 FOLLOW UP POST TRATTAMENTO	19
6.1 Follow up dopo trattamento per CIN2+	19
7 IL PERCORSO TERAPEUTICO	19
7.1 I trattamenti	19
7.2 Il vaccino contro l'HPV post-trattamento	20
8 GESTIONE DI PERCORSI SPECIFICI	21
8.1 Il percorso delle donne vaccinate per HPV	21
8.2 Il percorso delle donne non vaccinate per HPV	21
8.3 Gestione delle donne in gravidanza	21
8.4 Gestione della donna immunocompromessa	22
8.5 Gestione delle donne con lesioni vaginali	23
9 LA COMUNICAZIONE	24
9.1 Comunicazione telefonica	24
9.2 Altri mezzi di comunicazione	24
10 IL SISTEMA INFORMATIVO	24
10.1 Integrazioni architetture	25
10.2 Requisiti funzionali essenziali	25
10.3 Requisiti funzionali qualitativi	26
11 INNOVAZIONE E RICERCA	26
ACRONIMI	27
RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI	28
ALLEGATI	
Flow chart n1 Gestione delle donne con Pap test anomalo di età inferiore/uguale a 29 anni	
Flow chart n2 Gestione delle donne con HPV positivo di età superiore/uguale a 30 anni	
Flow chart n3 Gestione delle donne con HPV positivo e citologia positiva per ASC-H/HSIL	
Flow chart n4 Gestione delle donne con HPV positivo e citologia AGC+	
Flow chart n5 Follow up dopo trattamento per CIN2+	

LINEE DI INDIRIZZO PER LO SCREENING DEL CERVICOCARCINOMA IN REGIONE LOMBARDIA

PREMESSA

Lo scopo di questo documento è fornire le indicazioni tecniche necessarie per lo sviluppo del programma di screening organizzato del tumore della cervice uterina con l'introduzione del test molecolare e la contestuale estensione del programma a tutto il territorio regionale.

Lo scopo del programma di screening è la diagnosi precoce o la prevenzione del cancro della cervice uterina.

Il protocollo di Regione Lombardia prevede un'offerta differenziata in base all'età delle donne.

- Chiamata attiva della popolazione femminile non vaccinata per HPV (con almeno due dosi entro i 15 anni) di età tra i 25 e 29 anni per Pap test, con richiamo a cadenza triennale
- Primo test di screening per le vaccinate (con almeno due dosi entro i 15 anni) con HPV test a 30 anni
- Chiamata attiva della popolazione femminile di età tra i 30 e 64 anni per HPV test, con richiamo a cadenza quinquennale
- Offerta attiva della vaccinazione anti-HPV alle 25enni che entrano nella fascia di età

1. ORGANIZZAZIONE DEL SISTEMA DI SCREENING DEL CERVICOCARCINOMA IN LOMBARDIA

1.1 Agenzie di Tutela della Salute e Centro Screening

In Regione Lombardia (RL) il programma di screening è organizzato e gestito dalle Agenzie di Tutela della Salute (ATS), per il tramite del Servizio Medicina Preventiva nelle Comunità del Dipartimento Igiene e Prevenzione Sanitaria (di seguito Centro Screening-CS). Si rimanda al D.d.g. 10 novembre 2017 - n. 13960 per una descrizione puntuale del ruolo e delle funzioni del CS. In sintesi: provvede al reclutamento delle donne, all'invio delle lettere d'invito tramite posta ordinaria, al sollecito scritto e all'invio dei referti, che avviene anch'esso tramite lettera di posta ordinaria. Diversamente, in caso di esito positivo al test di primo livello, le donne vengono contattate telefonicamente per fissare un appuntamento per l'approfondimento. Il CS prende in carico le donne positive sino al secondo livello e nel percorso successivo (inclusi trattamento e follow up), monitorando gli esiti finali (terzo livello, inclusa la conizzazione). La realizzazione dei programmi di screening prevede un lavoro complesso e articolato basato sulla sottoscrizione di convenzioni/contratti, che regolano la definizione del budget, la programmazione e le modalità erogative delle prestazioni in regime di screening. Il CS si raccorda con le articolazioni del Dipartimento per la Programmazione, Accreditamento, Acquisto delle Prestazioni Sanitarie e Sociosanitarie, affinché gli accordi tra Enti (ATS - ASST - privati accreditati) possano essere funzionali all'applicazione, il più possibile omogenea e standardizzata, dei protocolli diagnostico-terapeutici, sia per gli approfondimenti di secondo livello sia per i follow up.

1.2 I laboratori

Sulla base delle raccomandazioni scientifiche e programmatiche nazionali, nonché degli indirizzi di sistema, RL ha realizzato una istruttoria per l'identificazione dei laboratori regionali di riferimento per il programma di screening organizzato del tumore della cervice uterina (HUB-SOCCU). I centri HUB-SOCCU possono essere costituiti da due laboratori (il laboratorio di Microbiologia e Virologia e il laboratorio di Anatomia Patologica) oppure dal solo laboratorio di Anatomia Patologica, in funzione del contesto organizzativo aziendale. La centralizzazione negli HUB-SOCCU facilita l'efficienza e la specializzazione, consente un'elevata qualità nell'offerta del percorso di screening, permette una gestione programmabile e modulabile della fase di transizione da screening citologico a screening HPV e determina una riduzione dei costi.

1.3 Gli erogatori

A livello di erogazione delle prestazioni, ciascun consultorio/ambulatorio delle ASST (ASST polo territoriale e ospedaliero) è tenuto a fornire le sedute di primo e secondo livello richieste dalla ATS al fine della copertura della popolazione target. Le ATS si possono avvalere anche dei consultori privati accreditati e dei servizi di ginecologia ambulatoriale/ospedaliera pubblici o privati (ASST polo ospedaliero, IRCCS pubblici e privati, privati accreditati) al fine di garantire una rete di offerta prossima alla cittadina e nel rispetto degli indicatori di qualità del percorso.

1.4 La transizione al nuovo protocollo

Il protocollo di screening prevede la ripetizione del Pap test ogni 3 anni e le donne che hanno seguito questo protocollo devono essere necessariamente re-invitate dal programma dopo tre anni; una volta eseguito HPV test passeranno ad intervallo quinquennale. Vi saranno quindi in contemporanea donne della stessa età che seguono il percorso citologico con richiamo a tre anni e donne inserite nel percorso molecolare con richiamo a cinque anni a seconda della storia di screening pregressa. Se l'ingresso nei programmi di screening avviene in anni successivi al 25° (esempio a 26 anni) vale comunque la regola dell'utilizzo del Pap test prima dei 30 anni e di HPV test dopo i 30 anni. Il primo invito per l'esecuzione di HPV test come test di screening deve avvenire a tre anni dall'ultimo Pap test negativo e comunque dopo il compimento dei 30 anni. Di seguito, a titolo esemplificativo, lo schema tipo del percorso (utilizzando come esempio una donna non vaccinata con accesso a 25 anni e con esiti negativi ai test):

- 1° invito: a 25 anni Pap test
 - 2° invito: a 28 anni Pap test
 - 3° invito: a 31 anni HPV test
 - 4° invito: a 36 anni HPV test
-
- Per le aree in cui è già attivo il programma di screening con Pap test sarà opportuno pianificare una fase di "transizione", che dovrà prevedere una progressiva implementazione della nuova modalità di screening. Sono quindi da prevedere alcuni anni (indicativamente 3, come il round di screening) in cui, nella fascia d'età 30-64 anni, vengono individuate quote di popolazione, generalmente per coorti d'età, a cui proporre il test HPV. L'opzione raccomandata è di introdurre l'HPV a partire dalle ultime fasce di screening, ad esempio:
 - 1° anno: donne 55-64 anni HPV, 30-54 ancora Pap test
 - 2° anno: donne 45-64 anni HPV, 30-44 ancora Pap test
 - 3° anno: donne 30-64 anni HPV

Per la fascia d'età giovane, 25-29 anni, il test di screening di primo livello resta sempre il Pap test.

Per eventuali strategie di introduzione graduale basate sulle caratteristiche del territorio è necessario valutarne preventivamente l'impatto sull'equità; sono in ogni caso preferibili strategie basate sull'età. È tuttavia possibile una transizione integrale ad HPV, se valutato sostenibile da parte dell'ATS.

- Per le aree in cui è già attivo il programma con HPV test senza differenziazione per vaccinazione e con primo HPV test a 30 anni, si modificherà la tipologia di invito per le trentenni e si implementerà la differenziazione del protocollo per le vaccinate. Per l'unica ATS di RL in cui è attivo un programma di screening organizzato del tumore della cervice con HPV DNA test al terzo round (ATS Montagna per il territorio della ex ASL Valcamonica) sarà necessario l'allineamento degli algoritmi di chiamata locali con quelli indicati in questo documento.
- Per le aree in cui non è attivo il programma di screening organizzato del tumore della cervice, stante il significativo impegno organizzativo richiesto, si evidenzia l'opportunità di procedere in maniera graduale, sia in relazione al bacino di competenza che alle fasce di età: poiché il round di screening è di 5 anni, è ragionevole un'introduzione che tenga questo orizzonte temporale come riferimento. Anche in questo caso valgono le indicazioni precedenti per eventuali strategie di introduzione graduale basate sul territorio.

2. L'INVITO

2.1 La lettera di invito

La lettera di invito allo screening, firmata dal Direttore Generale di ATS o suo delegato, deve essere spedita dal CS in modo da essere recapitata alla donna circa venti giorni prima della data programmata per l'esecuzione del test.

Nella lettera di invito devono essere riportati:

- Luogo, data e ora dell'appuntamento
- Numeri telefonici (linee verdi dedicate allo screening) con orari di attività, indirizzo e-mail del CS o altri riferimenti utili per informazioni (sito web) o spostamento appuntamenti

In occasione della lettera di primo invito si raccomanda di fornire materiale informativo in forma cartacea, e/o attraverso l'apposizione di QR code alla lettera stessa, relativamente alle informazioni utili per una scelta informata della donna, come ad esempio: i vantaggi dell'adesione allo screening, quali esami vengono proposti e in cosa consistono, le ragioni delle offerte diversificate per fascia di età (in particolare dove il programma organizzato era già attivo con il Pap test).

Se confrontato all'invito con appuntamento prefissato l'invito/sollecito aperto può garantire la copertura della popolazione per invito, ma a scapito di efficacia ed equità; pertanto l'utilizzo può essere preso in considerazione solo in casi eccezionali, come ad esempio l'emergenza covid.

2.2 Categorie di esclusione

Sono riconosciute delle modalità di esclusione dall'invito al test di primo livello del programma, temporanee e definitive, riportate nella tabella che segue.

L'esclusione temporanea consiste in una sospensione per un periodo definito per alcune condizioni particolari di non disponibilità della donna o di recente esecuzione del test.

In caso di donna virgo si applica una sospensione per la durata del round di screening o fino a richiesta di rientro da parte della donna.

TABELLA ESCLUSIONI

Pap test eseguito spontaneamente al di fuori del programma di screening se:	Esclusione definitiva	Esclusione temporanea	Se temporanea, indicare il periodo
Esame documentato eseguito in struttura accreditata dal sistema sanitario lombardo ¹		X ²	3 anni dalla data del Pap test, indipendentemente dall'esito ³ . L'esclusione si applica solo per le donne che dovrebbero essere invitate a Pap test. Per le donne che dovrebbero essere invitate ad HPV test, il Pap test eseguito recentemente non costituisce motivo di esclusione e l'invito non viene differito
HPV test in sede cervico-vaginale eseguito spontaneamente al di fuori del programma di screening se:	Esclusione definitiva	Esclusione temporanea	Se temporanea, indicare il periodo
Esame documentato ¹ e previa verifica che si tratti di test HPV validato		X ²	5 anni dalla data del test HPV, indipendentemente dall'esito ³ . L'esclusione si applica solo per le donne che dovrebbero essere invitate a test HPV. Per le donne che dovrebbero essere invitate a Pap test, il test HPV eseguito recentemente non costituisce motivo di esclusione e l'invito non viene differito
Pregresso cancro della cervice uterina se:	Esclusione definitiva	Esclusione temporanea	Se temporanea, indicare il periodo
Documentato ⁴	X ⁵		
Altri tipi di esclusione	Esclusione definitiva	Esclusione temporanea	Se temporanea, indicare il periodo
Percorso di secondo livello documentato in screening e gestito attivamente dal programma di screening		X ⁶	Fino a fine follow up attivo da parte del programma di screening
Isterectomia totale documentata ⁷	X ⁸		
Altra patologia grave (disabilità grave, malattia terminale, etc.) se documentata per iscritto da MMG o specialista o utente	X		
Rifiuto ad essere contattati dal programma di screening, firmato da utente o da amministratore di sostegno/ tutore legale e corredato da copia documento di identità	X ⁹		

¹ Possibili fonti dati: flusso delle prestazioni specialistiche ambulatoriali, acquisizione del referto da utente, record linkage con archivi interni (es: laboratori/ anatomia patologica), segnalazione del MMG

² Al momento dell'esclusione pre-invito, il programma di screening deve informare tramite lettera l'utente dell'applicazione dell'esclusione, fornendo la possibilità di contattare il programma per la verifica di condizioni particolari e segnalando la data indicativa di quando è previsto l'invito successivo

³ In caso di test positivo eseguito al di fuori del programma di screening, la donna dovrebbe essere già presa in carico dal medico curante o specialista per gli opportuni approfondimenti. Qualora attraverso il contatto con la donna si rilevi che il percorso di presa in carico non sia stato attivato, deve essere comunque offerta alla donna la possibilità di accedere ai percorsi di screening

⁴ Possibili fonti dati: Registro tumori di patologia, record linkage con sistemi interni (es: oncologia, anatomia patologica), acquisizione del referto da utente, segnalazione del MMG, flusso delle Schede di Dimissione Ospedaliera (previa verifica da anatomia patologica e/o descrizione intervento)

⁵ In questi casi la paziente dovrebbe essere già stata inserita in percorsi di follow up oncologici specifici documentabili

⁶ Il programma di screening non deve solo inserire e aggiornare l'esclusione temporanea, ma gestire attivamente il follow up dell'utente fino al termine dello stesso. In caso di mancata adesione al follow up, l'utente viene nuovamente invitata al primo livello al round successivo

⁷ Possibili fonti dati: record linkage con sistemi interni (es: oncologia, anatomia patologica), acquisizione di documentazione da utente, segnalazione del MMG, flusso delle Schede di Dimissione Ospedaliera (previa verifica da anatomia patologica e/o descrizione intervento). In caso di isterectomia totale eseguita per patologia oncologica, la paziente dovrebbe essere già inserita in percorsi di follow up specifici documentabili. Qualora il percorso di presa in carico nel tempo non sia noto/documentabile, si suggerisce di indirizzare la paziente a centri di riferimento specifici secondo quanto previsto dal protocollo di sorveglianza aziendale

⁸ La documentazione dell'intervento dovrebbe essere valutata da personale sanitario, che deve verificare l'asportazione completa della cervice uterina

⁹ Tale condizione è da ritenersi reversibile qualora la donna riveda la sua posizione di rifiuto e chiedi di essere reintegrata nella popolazione eleggibile

Le esclusioni e le sospensioni effettuate secondo i criteri riportati in tabella possono essere effettuate prima o dopo l'invito. L'esclusione pre-invito migliora l'efficienza dei programmi di screening, ma appare particolarmente delicata da gestire nel contesto di programmi organizzati che si sviluppano per la prima volta in territori caratterizzati da una tradizione di ricorso al test opportunistico in assenza del programma organizzato.

Come indicato dal D.d.g. 10/11/2017-n. 13960, l'utilizzo dell'esclusione pre-invito per test recente:

- deve prevedere l'informazione della donna con una comunicazione della presa in carico dell'esame recente (es. lettera) e la ri-calendarizzazione nel programma nel rispetto della tempistica prevista
- non si applica alle donne invitate per la prima volta dal programma (a Pap test o a HPV test)

2.3 Accesso spontaneo

Nell'attuale contesto italiano, dove lo screening organizzato coesiste con un'ampia attività di accesso spontaneo, le interazioni tra i due segmenti di offerta sono cruciali per garantire la massima copertura della popolazione. Nel contesto regionale i CS sono gli attori chiamati ad attivare percorsi di dialogo e confronto con i professionisti dell'area della ginecologia, sia sul piano dei protocolli clinico-diagnostici sia di possibili percorsi organizzativi, anche nell'ambito di specifiche progettualità finalizzate anche al recupero di informazioni sulle prestazioni spontanee. In questa logica è auspicabile che i ginecologi e le ostetriche, nello svolgere la propria attività privatistica, raccomandino alle donne di informare il CS sugli esami già effettuati in modo che sia aggiornata la scheda-screening per il successivo round, in accordo con le indicazioni contenute nella tabella delle esclusioni temporanee.

È raccomandato un percorso di accordo con gli erogatori volto a valutare, in sede di richiesta di prenotazione, l'appropriatezza della prescrizione del Pap test o del test HPV per le donne in età di screening e, ove possibile, ad orientare la donna a convertire la prestazione in un appuntamento di screening da perfezionare contattando il numero verde del CS di riferimento. Nelle situazioni ad alto livello di integrazione, è possibile che l'operatore del CUP ospedaliero possa collegarsi direttamente al programma gestionale di screening per effettuare l'operazione. Anche il medico di medicina generale (MMG), nei casi in cui sia abilitato ad accedere alla posizione di screening dei propri assistiti, può tramutare la richiesta ambulatoriale di Pap test o test HPV della propria assistita in prenotazione direttamente nelle agende di screening.

3. IL PERCORSO DI PRIMO LIVELLO

3.1 Il prelievo in fase liquida

Con l'avvio del programma di screening organizzato è stato introdotto l'utilizzo del prelievo del campione in fase liquida (LBP- Liquid-Based Preparation o LBC- Liquid Based Cytology) per tutte le fasce d'età. Il LBP del campione permette la realizzazione di un percorso di screening appropriato per fascia di età con l'implementazione di test per la ricerca degli acidi nucleici virali vs. Pap test (o viceversa) sullo stesso campione senza la necessità di un doppio prelievo. Inoltre, il LBP comporta altri vantaggi tra i quali: riduzione degli errori operatore-dipendenti durante il prelievo (scrittura errata/illeggibile del nome e cognome su vetrino, sovrapposizioni cellulari, eccessiva flogosi/emazie), maggiore automazione (e quindi riproducibilità nella processazione del materiale) tra i diversi laboratori coinvolti, stoccaggio del materiale residuo (vials).

3.2 Requisiti tecnici dei test per la ricerca degli acidi nucleici virali HPV

I test molecolari devono essere mirati alla ricerca di HPV ad alto rischio oncogeno (HR HPV). I metodi per la ricerca degli HR HPV sono saggi qualitativi o semi qualitativi nei quali il DNA dei tipi di HPV viene evidenziato usando un mix di sonde specifiche per gli HPV ad alto rischio.

Nell'analisi non viene identificato il tipo di HPV presente nel campione, ma la positività o negatività per il gruppo di HPV testato.

Come previsto dal documento di indirizzo del Ministero della Salute, i sistemi per la ricerca di HR HPV per screening, per triage, per citologie ASC-US o nel follow up di donne trattate per lesioni di alto grado, devono essere validati in trial di grandi dimensioni, con dimostrazione di sensibilità e specificità cliniche elevate. I test HPV validati per lo screening devono rispondere alle raccomandazioni di Meijer (2009).

Il documento GISCi "Test HPV validati per lo screening del carcinoma della cervice uterina" riporta le caratteristiche che i sistemi analitici devono possedere:

- a) essere in grado di rilevare la presenza di DNA dei 12 genotipi di HPV definiti ad alto rischio oncogeno (ovvero HPV - 16, - 18, -31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59). Fra i tipi virali rilevati dal test possono essere inclusi anche il 68 e il 66
- b) fornire un risultato finale come positivo o negativo per la presenza di HPV ad alto rischio: l'interpretazione dei risultati deve essere immediata e univoca, mediante software interpretativo
- c) possedere caratteristiche utili per l'identificazione di lesioni cervicali di alto grado (CIN2+) conformi alle linee guida europee, ovvero sensibilità clinica per lesioni CIN2+ non inferiore al 90% rispetto al test HC2 (o GP5+/6+ PCR-EIA); specificità clinica per lesioni CIN2+ non inferiore al 98% rispetto al test HC2 (o GP5+/6+ PCR-EIA); riproducibilità intra-laboratorio e concordanza inter-laboratorio non inferiore all'87%.

Il test di rilevazione per l'HPV DNA permetterebbe anche di rilevare la circolazione virale dei diversi genotipi in correlazione anche all'attività di vaccinazione, ma si considera questa finalità come ulteriore rispetto allo scopo dei programmi di screening e di interesse per attività di ricerca specifiche.

3.3 I test per la ricerca dell'Rna virale

Fino al 2021 i test inclusi nel rapporto ONS GISCi e indicati per l'utilizzo nei programmi di popolazione erano solo quelli con ricerca del DNA virale. Le linee guida internazionali sui test validati per lo screening sono in corso di aggiornamento. Nel Rapporto GISCi n 7 del giugno 2022 viene però riportato il parere del gruppo di ricercatori e operatori di sanità pubblica europei autori della revisione sistematica pubblicata nel 2021 (Clin Microbiol Infect 2021;27:1083-1095) *"Nonostante i criteri di validazione cross-sectional siano stati sviluppati per i test HPV DNA, sono stati applicati dal gruppo di lavoro anche per i test a mRNA. I ricercatori concludono che APTIMA, che rileva qualitativamente mRNA di E6 o E7 di 14 tipi ad alto rischio, soddisfa i criteri cross-sectional di Meijer, ma ulteriori dati longitudinali sulla sicurezza sono necessari per valutare la durata della rassicurazione fornita da un test negativo"*. L'ultimo rapporto riporta, inoltre, che *"I dati relativi al secondo round del progetto pilota inglese di screening (BMJ 2022;376:e068776) hanno risposto a questo bisogno conoscitivo e dimostrato una sicurezza longitudinale dopo un test APTIMA negativo a 3-5 anni (intervallo di screening diversificato per età) sovrapponibile a quella dopo un test HPV-DNA (cobas 4800 o Real-time) negativo, sia misurandola con l'incidenza cumulativa di CIN3+, sia di cancri invasivi"*.

3.4 Esecuzione del test (prelievo)

Il test di screening di primo livello viene eseguito presso: le ASST (polo ospedaliero ambulatoriale, polo territoriale consultori), le strutture o consultori privati accreditati, gli IRCCS pubblici e privati a contratto per le attività di screening.

Il prelievo deve essere effettuato in ambienti adeguati da personale formato e competente; i dispositivi di raccolta devono essere idonei, in accordo alle specifiche del produttore. Le sedi di esecuzione del test di screening devono essere dotate di personal computer, in modo da consentire la fase di registrazione della prestazione utilizzando il programma gestionale in uso. La postazione deve essere anche dotata di penna ottica per permettere la lettura del barcode associato al vial che verrà utilizzato per il prelievo del materiale biologico e l'abbinamento univoco campione-assistita, e se necessaria stampante per la produzione del barcode.

Le donne si presentano con l'invito ricevuto da ATS: esso funge da impegnativa e comporta la gratuità per la donna. Prima dell'esecuzione del test è previsto un colloquio informativo al termine del quale la donna viene invitata a firmare il consenso al percorso di screening. La donna viene informata dall'operatore sanitario (ginecologo, ostetrica) relativamente alle modalità di esecuzione del test, agli esiti e alla possibilità di essere richiamata, con particolare riguardo agli esiti inadeguati e positivi. Fatta accomodare la signora in posizione ginecologica, l'ostetrica, una volta posizionato correttamente lo speculum, procede alla visualizzazione della cervice uterina e, in assenza di materiale biologico che possa interferire con l'adeguatezza del prelievo (leucorrea, sangue, zone infiammate, abrasioni sanguinanti), esegue il prelievo. In caso di utero bicolle si esegue il prelievo su entrambe le cervici. Al termine dell'esame, l'ostetrica informerà rispetto ai tempi e alla modalità di consegna degli esiti, anticipando eventualmente anche le modalità di teleassistenza e/o teleconsulto.

L'organizzazione delle sedute, incluse le procedure di saturazione delle stesse da parte dei CS, dovrebbe garantire un numero di prelievi che dipende da variabili logistiche e organizzative condivise fra ogni ATS e erogatori: calendario e orari delle sedute, numero di ostetriche, disponibilità di personale amministrativo, tecnologie informatiche disponibili, tipologia di inviti (primi inviti, solleciti, controlli dopo pregressi positivi, etc), fasce di età delle donne invitate, dati di adesione (quando disponibili) relativi alle sedi di erogazione e alla tipologia degli inviti. Ciò consente di organizzare delle sedute che possono incrociare il numero di inviti previsti per ogni seduta con il numero di esami che presumibilmente verranno eseguiti. Deve essere resa disponibile in ogni centro prelievo un'istruzione operativa condivisa tra erogatore e ATS sulle modalità di prelievo e gestione del campione.

3.5 Identificazione del campione

L'identificazione del campione viene effettuata al punto di prelievo associando l'anagrafica della persona, il codice a barre e il codice univoco del campione. Si consiglia di aggiungere un doppio identificativo come misura di sicurezza in caso di mancata identificazione del codice a barre.

3.6 Conferimento ai "Centri di raccolta" intermedi

ATS, con il supporto del HUB-SOCCU e in accordo con i Responsabili dei servizi e dei Direttori Sanitari delle ATS o ASST di competenza, provvede al censimento dei punti di prelievo insistenti sul proprio territorio di utenza, e identifica uno o più "Centri di raccolta" dei campioni presso le strutture sanitarie presenti nel territorio (laboratorio analisi, Anatomia Patologica o altro). È

preferibile che l'individuazione dei Centri di Raccolta sia congruente con la logistica in essere, sfruttando percorsi e tratte già utilizzate per altri trasporti tra le strutture individuate ed HUB-SOCCU (ad esempio: trasporto sangue, trasporto campioni tra laboratori analisi).

I punti prelievo conferiscono i campioni verso i centri raccolta, confezionati secondo le indicazioni relative al trasporto di materiale biologico [Circolare n.3 dell'8/5/2003 "Raccomandazioni per la sicurezza del trasporto di materiali infettivi e di campioni diagnostici"]. I contenitori sono forniti dalla ditta che fornisce i vials: contenitori terziari di trasporto dimensionati rispetto al volume di attività previsto.

3.7 Trasporto del campione

I campioni sono consegnati al Centro HUB-SOCCU con trasporto a carico di ASST. Qualora ASST-laboratorio e ASST-consultorio siano diverse, o siano contrattualizzati consultori privati, il trasporto è sempre a carico del laboratorio di riferimento, fatte salve semplificazioni della logistica che utilizzino trasporti già in essere sul territorio. Il campione dovrà pervenire al HUB-SOCCU in conformità alle indicazioni del produttore e comunque non oltre 7 giorni di calendario dal prelievo. Si consiglia di avvalersi di un esperto della sicurezza per verificare le corrette procedure di lavoro, manipolazione e trasporto in quanto esso potrebbe inquadarsi nel contesto delle normative relative al trasporto di merci pericolose su strada-ADR ([https://leg16.camera.it/561?appro=104&Tras.# paragrafo671](https://leg16.camera.it/561?appro=104&Tras.#%20paragrafo671)).

Il campione deve essere accompagnato dalle informazioni necessarie per l'identificazione e la lettura o mediante scheda cartacea con stampa automatica dal software di screening oppure attraverso l'interfaccia con il programma informatico attraverso il codice a barre. Le informazioni devono comprendere: i dati anamnestici, i dati relativi al prelievo, la firma del prelevatore. Si suggerisce di accompagnare ai campioni un documento riepilogativo dell'attività effettuata nella giornata per facilitare il tracciamento del trasporto dei campioni e l'accettazione in laboratorio.

Il Centro HUB-SOCCU, in collaborazione con l'ATS di riferimento, predispone un'istruzione operativa per trasporto del campione che deve essere condivisa con le Direzioni Aziendali degli enti coinvolti nel percorso di screening. L'istruzione operativa, in accordo a quanto previsto dai requisiti autorizzativi e di accreditamento, deve declinare:

- le responsabilità di prelievo, identificazione e trasporto del campione
- le modalità con le quali è garantita la tracciabilità di tutte le attività
- le modalità con le quali è garantita la tracciabilità del trasporto dei campioni e delle condizioni di trasporto (temperatura)
- le registrazioni atte a produrre le necessarie evidenze che la movimentazione del campione è avvenuta in conformità agli standard declinati

In particolare, l'istruzione operativa dettaglierà le responsabilità di ATS, dei vettori di trasporto (es. fattorini), dei Centri di Raccolta e degli HUB-SOCCU in tutte le fasi del percorso. Per ciascun HUB-SOCCU deve essere identificato un referente per la logistica.

L'istruzione operativa include anche le modalità e le responsabilità di monitoraggio degli indicatori di qualità della fase pre-analitica:

- numero di campioni persi/ totale campioni inviati
- numero campioni inadeguati/totale campioni.

Si definisce inadeguato: campione privo o scarsa cellularità, artefatti da inadeguata conservazione (Bethesda 2014), inadeguato tecnico secondo l'output della macchina.

3.8 Fase analitica

Il Centro HUB-SOCCU provvederà:

- all'accettazione dei campioni
- alla processazione dei campioni: esecuzione dei test HPV e, quando previsto, all'allestimento e analisi del preparato citologico (Pap test) di screening e di triage
- alla trasmissione dei risultati del test di screening (HPV test e/o Pap test) ai rispettivi CS
- alla conservazione e tracciamento dei campioni residuali fino alla chiusura della gestione di ogni singolo caso e comunque non oltre il tempo previsto dal documento tecnico del produttore
- alla archiviazione dei vetrini citologici letti, secondo tempi previsti dal massimario regionale
- allo smaltimento dei campioni biologici.

La presa in carico del campione, la processazione e la refertazione, incluso il ritorno degli esiti, sono garantite mediante l'interfaccia con il programma informatico dedicato.

Il campione non deve essere eliminato fino al termine del percorso diagnostico all'interno del programma per i campioni positivi, ma comunque non può essere conservato oltre la durata massima di adeguatezza del campione secondo scheda tecnica.

3.9 Referto

Il sistema di refertazione dei preparati citologici segue la classificazione Bethesda 2014. Tuttavia, in caso di citologia di triage (dopo HPV-DNA test positivo), è opportuna una rimodulazione delle singole categorie diagnostiche (limitazione/azzeramento della categoria ASC-US). La categoria ASC-US, utilizzata nella refertazione del Pap test come test primario, è seguita dal test riflesso HPV DNA, come triage prima dell'invio in colposcopia.

Il referto è conforme alle indicazioni della DGR 772/2018.

Per la refertazione istologica si deve utilizzare la classificazione WHO 2020.

3.10 Gestione degli esiti

I programmi di screening, per la loro peculiare modalità di contatto attivo della popolazione, hanno la necessità e il dovere di comunicare in modo altrettanto attivo l'esito dell'esame, al contrario delle altre attività di diagnostica ambulatoriale dove è responsabilità dell'utente ritirare il referto. Nel passaggio dal primo al secondo livello deve essere garantita la continuità del percorso, con modalità organizzative che potranno essere oggetto di specifica istruzione operativa tra ATS/ASST.

I risultati dei test vengono inseriti nel programma informatico dedicato e vengono inviati dai laboratori al CS che provvede all'archiviazione dei risultati e alla gestione della restituzione degli esiti alle donne:

- spedizione lettere di risposta per i negativi
- richiamo per gli inadeguati

Referti/esiti sono anche disponibili in formato elettronico (es. Fascicolo Sanitario Elettronico) secondo criteri definiti a livello regionale.

All'interno del programma di screening è identificato un soggetto (Centro Screening e/o consultorio) responsabile della gestione dei percorsi di approfondimento:

- invito telefonico a rivalutazione (colloquio presso la sede di prelievo, teleconsulto, etc.) per i casi che necessitano di consulenza ginecologica, ripetizione o terapia;
- contatto telefonico per la comunicazione della positività e l'organizzazione dell'appuntamento di secondo livello.

La comunicazione telefonica nei casi sopra indicati è tesa a garantire che l'informazione e il dialogo siano diretti con la persona interessata.

A regime gli algoritmi prevederanno sinteticamente le seguenti opzioni:

- a) Nell'algoritmo di screening con HPV test come test primario vi sono cinque possibili combinazioni di risultati e raccomandazioni da comunicare:
 1. Donne positive a entrambi i test che devono effettuare la colposcopia
 2. Donne negative all'HPV test che devono ripetere il test non prima dei 5 anni
 3. Donne HPV positive con citologia negativa che devono ripetere HPV test dopo un anno
 4. Donne HPV positive con citologia inadeguata che devono effettuare la colposcopia
 5. Test da ripetere per inadeguato tecnico o campione biologico quali-quantitativamente insufficiente o assente
- b) Nell'algoritmo di screening con Pap test come test primario vi sono tre combinazioni di risultati e raccomandazioni da comunicare:
 1. Donne con Pap test anormale (positive) che devono effettuare la colposcopia (se ASC-US tra 25 e 29 anni eseguono HPV DNA test di triage)
 2. Donne con Pap test normale (negative) che devono ripetere il test non prima dei 3 anni;
 3. Test da ripetere per campione inadeguato (oscurato da sangue, flogosi o materiale estraneo, campione scarsamente cellulato)

4. ORGANIZZAZIONE DELL'ATTIVITA' DI LABORATORIO

4.1 Organizzazione dei centri HUB-SOCCU

Ai Centri HUB-SOCCU devono essere assegnati operatori dedicati:

- un referente del Centro HUB-SOCCU quale riferimento per il coordinamento del programma;
- un referente per a) gestione dell'approvvigionamento ed eventuale coordinamento dei centri logistici intermedi, distribuzione ai centri prelievi di adeguati quantitativi di dispositivi per la raccolta del campione; b) approvvigionamento dei reagenti necessari al funzionamento degli strumenti
- personale amministrativo dedicato all'accettazione dei campioni
- personale tecnico sanitario di laboratorio biomedico (TSLB) per l'esecuzione delle sedute analitiche che comprendono: caricamento degli strumenti (esecuzione HPV test, allestimento preparati citologici in strato sottile, coloratore automatico di vetrini, montavetrini automatico), distribuzione dei preparati ai cito-lettori, conservazione dei campioni biologici in luogo dedicato fino a loro smaltimento secondo procedure del laboratorio
- personale dirigente dedicato per la validazione delle sedute analitiche, per la diagnostica citologica, per la refertazione finale dei test e per la gestione del Sistema Qualità e della VEQ.

4.2 Approvvigionamenti

L'acquisizione dei sistemi di raccolta dei campioni, della strumentazione e dei reagenti per la ricerca di acidi nucleici HPV, per la preparazione della citologia su strato sottile, per la colorazione automatizzata dei preparati citologici e sistemi di digital cytology prevedono l'attivazione di gare centralizzate regionali.

4.3 I controlli di qualità

Il controllo di qualità deve essere indirizzato alla valutazione della distribuzione delle diagnosi e della predittività delle diverse classi diagnostiche, all'implementazione di un comune sistema di refertazione e all'utilizzo di criteri diagnostici uniformi attraverso procedure di peer-review che

prevedano una condivisione dei casi da inviare al secondo livello ed un controllo di correlazione cito-istologica dei casi positivi.

4.4 Controllo di qualità interno

Il controllo di qualità interno include di minima:

- il controllo campione positivo e negativo per HPV
- il controllo interno per ogni seduta HPV per tutti i campioni (controllo di amplificazione della betaglobina)
- la revisione dei negativi (10%)
- la concordanza cito-istologica.

Affinchè si renda possibile l'effettuazione del controllo di qualità interno, i sistemi informativi devono permettere la massima integrazione del laboratorio con i dati provenienti dal sistema screening.

4.5 Controlli di qualità inter-laboratorio (VEQ)

I controlli di qualità inter-laboratorio (VEQ) sono obbligatori in accordo al DPR 14 gennaio 1997 e sono un irrinunciabile strumento per promuovere il miglioramento continuo della qualità delle prestazioni, permettendo di produrre dati che consentono al singolo laboratorio di confrontarsi con gli altri (accuratezza).

I programmi di VEQ consentono di valutare l'uniformità dei risultati ottenuti in laboratori differenti.

Il Centro HUB-SOCCU deve aderire al programma di VEQ HPV-HR di screening e citologia di triage gestito dal Centro Regionale di Riferimento per la Verifica Esterna di Qualità (CRR VEQ) di RL. Il programma VEQ è organizzato dal Centro Regionale di Riferimento per la Verifica Esterna di Qualità Toscana, in collaborazione con ISPRO (Istituto per lo Studio, la Prevenzione e la Rete Oncologica). Il programma prevede la determinazione di HPV ad alto rischio (HPV-HR eseguito con test validati per lo screening secondo documento ONS/GISCI) ed eventuale citologia di triage. La citologia di triage viene resa disponibile per tutti i campioni e viene proposta come immagini digitali, in modo da simulare in parte il percorso di una paziente. Per ulteriori dettagli si rimanda al rationale del programma, mantenuto aggiornato e pubblicato sul sito del Centro-VEQ Lombardo (<http://www.qualitalaboratorilombardia.it>).

4.6 La formazione del personale del laboratorio

La formazione del personale deve comprendere:

- formazione del personale addetto al prelievo:
 - per la corretta identificazione delle donne, per la gestione della etichetta barcodata e per l'utilizzo del software gestionale
 - per la corretta esecuzione del prelievo e per il corretto allestimento del campione
- formazione del personale dei Centri HUB-SOCCU addetto all'accettazione dei campioni per l'utilizzo del software gestionale
- formazione del personale tecnico Centri HUB-SOCCU per l'utilizzo degli strumenti dedicati alla ricerca dell'HPV ed all'allestimento dei preparati citologici
- formazione del personale dei Centri HUB-SOCCU addetto allo screening citologico per la corretta interpretazione delle anomalie cellulari su preparati in strato sottile, per l'utilizzo del software gestionale per il recupero dei dati anamnestici e per la refertazione dei risultati del test.

5. IL PERCORSO DI SECONDO LIVELLO

5.1 La colposcopia

Nei programmi di screening organizzato, la colposcopia rappresenta l'esame di secondo livello da eseguire dopo un Pap test anomalo o dopo un test HPV positivo, a seconda delle fasce di età e dell'esito dei test, in quanto è un importante ausilio per la localizzazione e la delimitazione dei precursori della neoplasia cervicale. Prima di adottare una terapia, infatti, è necessario localizzare colposcopicamente il sito da cui provengono le cellule anormali, valutarne l'estensione e ottenere una diagnosi istologica sulla base di biopsie mirate. Il colposcopista competente deve essere in grado di differenziare lesioni che sottintendono un istologico di alto grado (\geq CIN 2) da quelle di basso grado (CIN1-HPV) per evitare di non riconoscere la malattia avanzata e per ridurre il sovratrattamento di lesioni di basso grado.

La principale limitazione della colposcopia è costituita dall'impossibilità di valutare l'endocollo, sia quando la lesione esocervicale risale nel canale cervicale sia quando la lesione è esclusivamente in sede endocervicale. Nelle donne in età fertile il problema non è molto frequente in quanto la giunzione squamo-colonnare (GSC) risulta visibile in colposcopia nell'85-90% dei casi. Dopo la menopausa, dato che la GSC risale verso l'interno del canale, la valutazione può essere insoddisfacente. Nelle situazioni in cui la giunzione non sia visibile possono rendersi necessari ulteriori accertamenti diagnostici per lo studio del canale cervicale (sondaggio frazionato, isteroscopia, biopsia endocervicale).

Per i contenuti relativi alla colposcopia si fa riferimento al documento "Manuale del secondo livello nello screening del carcinoma cervicale" (GISCi in collaborazione con SICPCV).

5.2 Gestione delle donne con Pap test anomalo di età inferiore/uguale a 29 anni (Flow chart 1)

Le giovani donne presentano tassi di infezione da HPV maggiori rispetto alle donne più adulte. La prevalenza di infezione da HPV ad alto rischio (HR-HPV) nelle donne di età inferiore ai 25 anni varia dal 20 al 25% per poi diminuire con l'aumentare dell'età. In Italia la prevalenza della fascia 15-19 anni raggiunge il 30%, in accordo con i dati mondiali riportati in letteratura. La maggior parte di queste infezioni è transitoria e la probabilità di clearance spontanea è estremamente elevata: solo il 5-10% delle infezioni risultano persistenti. Del resto, il rischio di sviluppare tumori HPV correlati in questa fascia di età è molto bassa. Nelle donne di età inferiore ai trent'anni l'HPV DNA test, quindi, non è performante data l'alta probabilità di incorrere in sovradiagnosi e di conseguenza in sovratrattamento. La citologia cervicale rimane il test di primo livello da impiegare nelle donne di età compresa tra 25 e 29 anni.

- Nelle donne giovani riscontrare una lesione citologica di LSIL corrisponde nel 90% dei casi ad una lesione istologica CIN 1, pertanto è giustificata una gestione conservativa con un controllo ad 1 anno. Si procede a trattamento solo dopo due anni di osservazione o in caso di Pap test ASC-H/HSIL. Se i due controlli citologici risultano negativi la donna può tornare nel programma di screening.
- Anche in caso di lesione istologica CIN2, con GSC visibile, si può mantenere la paziente in follow up citologico colposcopico per due anni ogni 6 mesi e trattarla dopo una persistenza di due anni o in caso di peggioramento della lesione.
- In caso di HSIL è consigliato un trattamento escissionale.
- In caso di Pap test negativo, la paziente ripeterà HPV-test dopo un intervallo di 3 anni. In caso di citologia inadeguata, verrà ripetuto il Pap test (invio a secondo livello dopo due citologie consecutive inadeguate).

5.3 Gestione delle donne con HPV positivo di età superiore/uguale a 30 anni (Flow chart 2)

Le evidenze più recenti in letteratura suggeriscono, nelle donne con età uguale o maggiore ai 30 anni, l'utilizzo di HPV DNA come test primario e, in caso di positività, il triage con citologia. L'HPV test, rispetto al Pap test, ha dimostrato una maggiore sensibilità per l'identificazione di lesioni CIN2+, ma ha bassa specificità, cioè identifica la presenza di infezione e non di malattia: il Pap test in questo caso funge da "filtro" e riduce l'invio di pazienti con infezioni transitorie a indagini di secondo livello. Come riportato dai dati della letteratura, il rischio di lesioni CIN3 o carcinoma invasivo in donne con HPV test positivo e citologia negativa è del 5,2-9,2%, inferiore rispetto al 37,8-42,2% delle donne con HR-HPV test positivo e citologia anormale. Il riscontro di positività HPV -HR persistente a controlli ripetuti aumenta ulteriormente tale rischio. In caso di HPV test negativo, la paziente ripeterà HPV test dopo un intervallo di 5 anni.

5.4 Gestione delle donne con HPV positivo e citologia negativa (Flow chart 2)

La donna con HPV positivo ma citologia negativa ripeterà un HPV test a 12 mesi.

- In caso di test negativo ritornerà allo screening a cinque anni
- In caso di HPV test positivo andrà in colposcopia indipendentemente dal risultato della citologia. L'esito della citologia non modifica i processi, ma è di supporto alla valutazione del colposcopista, indirizzando lo specialista anche nella definizione del successivo iter diagnostico-terapeutico.

5.5 Gestione delle donne con HPV positivo e citologia positiva per ASC-US/LSIL o Pap test inadeguato (Flow chart 2)

In donne con HPV positivo e citologia positiva per ASC-US/LSIL (oppure con Pap test inadeguato) si procederà all'esame colposcopico.

Se in colposcopia è visibile la lesione si procede a biopsia e l'iter successivo sarà basato sull'esito dell'esame istologico.

- In caso di colposcopia negativa si procede a un co-testing (citologia + HPV test) dopo 12 mesi e solo in caso di negatività di tale esame la paziente ritornerà allo screening a cinque anni. In caso di HPV DNA e/o citologia positiva si procederà a ulteriore colposcopia. Se questa è negativa si ripete HPV DNA test e Pap test (co-testing) dopo 12 mesi e in caso di negatività si ritorna allo screening a cinque anni.
- In caso di colposcopia positiva si procederà a biopsia mirata sulla base della quale si indirizza il successivo iter.

La valutazione colposcopica, per essere considerata adeguata, prevede la visualizzazione della GSC. Nel caso in cui la GSC non sia visibile, potrebbe essere necessario eseguire (in caso di fattibilità) un sampling endocervicale.

Il trattamento per una lesione di basso grado è giustificato se:

- La lesione persiste dopo almeno due anni
- La lesione mostra una progressione prima dei due anni
- La lesione è completamente endocervicale o parzialmente endocervicale con limite craniale non visibile.

Il co-testing successivo viene effettuato come procedura di primo livello, fatte salve le condizioni in cui sono clinicamente indicate altre tipologie di test erogabili in regime di secondo livello. Il co-test si considera positivo se almeno uno dei due test è positivo.

5.6 Gestione delle donne con HPV positivo e citologia positiva per ASC-H/HSIL (Flow chart 3)

Per le pazienti con HPV test positivo e citologia di triage ASC-H/HSIL è previsto l'invio immediato a colposcopia.

- Se la giunzione non è visibile, è mandatorio procedere a trattamento escissionale.
- In caso di colposcopia adeguata, ma lesione non evidenziabile, la paziente va ricontrollata a sei mesi con Pap test, HPV test e colposcopia previa valutazione cito/istologica del canale (indipendentemente dal risultato di HPV test e Pap test).
- Se la colposcopia è positiva e/o la citologia riconferma la presenza di ASC-H/HSIL la paziente deve effettuare un trattamento escissionale.
- Se la colposcopia risulta negativa, la paziente può ritornare a screening in caso di co-testing negativo ripetuto dopo 12 mesi.

Rimane a discrezione del colposcopista l'invio della paziente a trattamento escissionale in caso di persistente discordanza tra Pap test, HPV test e colposcopia. Si rimanda a Flow-chart 3 per la determinazione dei percorsi diagnostici nei singoli casi specifici.

5.7 Gestione delle donne con HPV positivo e citologia AGC+ (Flow chart 4)

Donne con HPV test positivo e citologia AGC+ necessitano, oltre alla colposcopia, di un'ecografia pelvica e di un prelievo endocervicale/endometriale. La potenziale origine endocervicale della lesione rende mandatorio un prelievo istologico del canale. Inoltre, fino al 20% delle pazienti con alterazione citologiche ghiandolari possono mostrare neoplasie dell'endometrio e/o delle salpingi.

- Se la donna ha una età ≥ 35 anni, in accordo con le linee guida americane (ASCCP - Evaluation and management of AGC/AIS) è opportuno proporre sampling dell'endometrio (mediante isteroscopia o altre metodiche) e dell'endocervice.
- Se la donna ha una età < 35 anni è opportuno effettuare sampling endocervicale eseguibile durante l'esame colposcopico (in alternativa può essere proposta una biopsia sotto guida isteroscopica).
- In casi specifici (obesità, diabete, anovulatorietà,...) è auspicabile eseguire isteroscopia anche al di sotto dei 35 anni di età.

Dalle risultanze degli approfondimenti, se negativi, si prosegue secondo flow-chart (colposcopia); diversamente, la donna viene temporaneamente sospesa dal programma sino a completamento dell'iter clinico.

- Se l'esito della biopsia risultasse CIN1 e curettage endocervicale negativo (con GSC visibile), se possibile sarebbe utile la revisione dei vetrini e, se confermato AGC, ricontrollo con Pap test e HPV test a 6 mesi. Se al controllo a 6 mesi sarà persistente l'anomalia citologica AGC vanno considerate la conizzazione e l'isteroscopia, se non eseguita in precedenza.
- In caso di colposcopia positiva il trattamento è in relazione all'esito dell'esame istologico.
- Se la colposcopia è negativa, in presenza di Pap test AGC-NOS ripete HPV test, Pap test e colposcopia a 6 mesi e solo in caso di negatività di tutti i test si sorveglia la donna con un co-testing a 6 mesi e di nuovo co-testing dopo un anno. Il co-test precede l'effettuazione della colposcopia. Solo dopo due co-testing negativi la donna tornerà al normale protocollo di screening a 5 anni.

6. FOLLOW UP POST TRATTAMENTO

6.1 Follow up dopo trattamento per CIN2+ (Flow-chart 5)

Le donne trattate per CIN2 o CIN3 hanno un rischio fra il 5% e il 10% di sviluppare una recidiva/persistenza di CIN2+. Secondo le ultime raccomandazioni GISCi, coerenti con le Linee Guida Italiane (2021), nel follow up delle donne trattate per CIN2/3, è consigliato un co-testing 6 mesi dopo il trattamento, con percorsi diversificati a seconda dell'esito (si rimanda alla flow chart dedicata). In caso di carcinoma microinvasivo trattato conservativamente, la paziente potrà essere inviata a programmi di sorveglianza dedicati (esenzione 048) con conseguente eventuale esclusione dallo screening.

L'aggiunta della colposcopia potrebbe individuare alcune lesioni che sono sfuggite ai due test, sebbene la sensibilità della colposcopia sia decisamente inferiore a quella del Pap test e del test HPV. Sugeriamo di non omettere il controllo colposcopico a sei mesi dal trattamento per evidenziare eventuali esiti indesiderati del trattamento, come, ad esempio, la stenosi del canale cervicale.

Se il referto istologico accerta una lesione CIN2 o più grave, alla donna sarà proposto un trattamento chirurgico, generalmente conservativo, dell'organo. Nel follow up delle donne trattate per CIN2 o CIN3 è preferibile effettuare due episodi di co-testing rispetto a un solo episodio, prima di indirizzare la donna a normale intervallo di screening nel caso in cui i test risultino entrambi negativi.

Per le donne fuori fascia che stanno effettuando follow up dopo trattamento, questo si ritiene concluso dopo il richiamo con co-testing a 3 anni (54 mesi dall'intervento).

Nelle donne trattate per CIN2 e CIN3, negative al primo episodio di follow up, non esistono evidenze per preferire un controllo successivo dopo 6 o 12 mesi: entrambi gli intervalli sono sicuri e hanno simile assorbimento di risorse.

In caso di co-testing normale in seguito ad accertamenti NON negativi, le pazienti riprenderanno il percorso dall'inizio della flow chart 5 (co-testing dopo trattamento).

7. IL PERCORSO TERAPEUTICO

7.1 I trattamenti

Il percorso terapeutico fa parte del percorso di screening fino ad invio a una condizione di esclusione per lo screening (es. isterectomia). Tutte le prestazioni sono erogate senza impegnativa all'interno del programma di screening e rendicontate in 28/SAN con codice S, come riportato nei contratti tra ATS ed erogatori.

Il trattamento della CIN può essere escissionale o distruttivo e deve essere eseguito sempre sotto guida colposcopica. In prima istanza, in tutti i casi di CIN, l'isterectomia non è un trattamento accettabile.

Ciononostante, sempre più dati evidenziano i vantaggi del trattamento escissionale ambulatoriale, di tipo conservativo, anche nei casi dove non è considerato strettamente raccomandato, cioè con la GSC ben visibile e lesioni circoscritte. I vantaggi consistono essenzialmente nella possibilità di una diagnosi istologica sul pezzo asportato e una diminuzione di rischio di recidiva di lesioni localizzate profondamente a livello ghiandolare. L'intervento distruttivo può essere eseguito solo se la GSC è completamente visibile e la lesione circoscritta (di basso grado e esocervicale). Pur essendo sconsigliato, deve prevedere in caso

di adozione per giustificati motivi, l'impiego della diatermocoagulazione, preferibilmente in radiofrequenza, e del laser CO2. Non è accettabile il trattamento distruttivo per le lesioni di alto grado: il rischio è omettere diagnosi di cancri microinvasivi.

La terapia escissionale consiste nell'asportazione di uno o più frammenti della cervice uterina e comprende anche il termine storico di "conizzazione". Le tecniche che si possono impiegare per il trattamento escissionale sono: elettrochirurgia a radiofrequenza con ansa diatermica tradizionale o di Fischer (LEEP) oppure ago, oppure spatola, laser CO2, bisturi a lama fredda. Si sottolinea che la metodica con bisturi a lama fredda comporta maggior rischio per la donna nelle eventuali future gravidanze ed è pertanto da utilizzare solo in casi con particolari motivazioni (es. donne con pace maker in assenza di laser). Il centro che eseguirà il trattamento impiegherà la metodica per la quale ha più esperienza, anche se dai dati di letteratura e nel rapporto costo/benefici sembra avere maggiori vantaggi l'impiego dell'ansa diatermica.

Il trattamento ambulatoriale, in anestesia locale, deve essere privilegiato tutte le volte che è possibile. Il frammento conico, cilindrico o semisferico, deve essere adeguato e preferibilmente orientato dal ginecologo per il successivo allestimento istologico e per questo motivo i margini devono essere leggibili, quindi con danno termico ridotto al minimo.

Il colposcopista deve cercare di eseguire un prelievo cilindrico unico in cui è possibile distinguere un margine esocervicale e uno endocervicale. Sarà molto complesso per il patologo allestire e leggere prelievi composti di piccoli frammenti multipli, prelevati in tempi successivi con ansa diatermica a raggiera, sulla cervice. Questo tipo di trattamento è definito a "frammenti multipli" e va distinto dall'esecuzione di un doppio cono, perfettamente leggibile dal patologo, e ottenuto facendo una prima escissione con ansa seguita immediatamente da una seconda escissione con ansa più piccola. In questo caso, il patologo si trova ad allestire due coni interi con un canale cervicale ben distinguibile. In ogni caso il trattamento della CIN deve essere il più possibile conservativo, deve preservare la fertilità e la sessualità della paziente e deve consentire un adeguato follow up.

In sintesi:

- In caso di CIN2 e CIN3, con GSC non visibile, il trattamento deve essere escissionale. In caso di CIN2 e CIN3, con GSC visibile, il trattamento preferibile è sempre quello escissionale; può essere accettabile l'impiego del trattamento distruttivo, per lesioni completamente visibili e di piccole dimensioni solo in particolari situazioni motivate e descritte. In lesioni particolarmente estese nell'esocervice può essere utile associare le metodiche in un trattamento combinato.
- In caso di CIN1 è indicato evitare il trattamento per l'alta probabilità di regressione spontanea e controllarne l'evoluzione almeno per due anni, tenendo conto della citologia iniziale di invio. In caso in cui vi sia la persistenza della lesione o vi siano indicazioni cliniche particolari, si procede al trattamento. Si ritiene il "see and treat" un procedimento non di scelta e quindi, normalmente, il trattamento deve avvenire dopo esame biotico. Tale procedura può essere considerata in casi selezionati anche in base all'esperienza del centro e del clinico.

In accordo con le linee guida delle società scientifiche si dovranno avere comportamenti diversificati e personalizzati per gruppi particolari come nel caso di pazienti gravide o immunocompromesse-HIV.

7.2 Il vaccino contro l'HPV post-trattamento

Le linee guida nazionali (Sistema Nazionale Linee Guida) esprimono una raccomandazione forte in favore dell'utilizzo della vaccinazione anti-HPV nelle donne trattate per CIN2/3, considerando principalmente i rilevanti effetti desiderati attesi, a fronte di trascurabili eventi indesiderati. In donne in età non riproduttiva i vantaggi sono minori, rendendo di conseguenza il

rapporto fra effetti desiderati e indesiderati dell'intervento meno favorevole. Anche il rapporto fra costi e benefici sarà meno favorevole in donne oltre l'età riproduttiva. Si raccomanda che la vaccinazione avvenga a ridosso del trattamento (da prima ad entro tre mesi dalla chirurgia). La raccomandazione si estende anche i casi di AIS (adenocarcinoma in situ) e carcinoma microinvasivo.

Nell'implementazione della vaccinazione, anche per garantire la tempestività, è opportuno definire il percorso assistenziale e i ruoli dei vari servizi: chi e quando individua le donne a cui proporre la vaccinazione e fa la prima proposta (referring), chi e quando effettua il counselling e chi somministra la vaccinazione.

8. GESTIONE DI PERCORSI SPECIFICI

8.1 Il percorso delle donne vaccinate per HPV

A partire dalla coorte delle nate nel 1997, le donne con doppia vaccinazione per HPV eseguita entro il 15mo anno di età non effettuano il Pap test a 25 anni, ma ricevono una lettera di sospensione che comunica che il primo test di screening sarà un HPV test al compimento dei 30 anni. Regione Lombardia rende disponibile alle ATS il file che riporta i nominativi delle donne con ciclo vaccinale ritenuto completo, in modo tale che ciascun programma possa attivare le sospensioni. Se l'informazione sulla vaccinazione viene acquisita posteriormente rispetto all'invito (per esempio in occasione dell'anamnesi pre esecuzione) la persona viene informata della possibilità di proporre il test fino a 30 anni e il dato vaccinale acquisito dal CS viene trasmesso all'unità operativa in carico delle vaccinazioni presso ATS.

8.2 Il percorso delle donne non vaccinate per HPV

A partire dalla coorte delle nate nel 1997, le donne prive di doppia vaccinazione per HPV entro il 15mo anno di età o con ciclo vaccinale non completo, o non corretto rispetto alla distanza tra le dosi, ricevono invito attivo all'effettuazione della vaccinazione gratuita di catch-up insieme all'invio della lettera di invito al Pap test. Le ASST e le ATS collaborano nella definizione dell'offerta attiva, facilitando la prenotazione della vaccinazione da parte della donna (es. rendendo disponibile l'applicativo per la prenotazione alle ostetriche, prevedendo sedute vaccinali in concomitanza con le sedute del Pap test, etc.)

8.3 Gestione delle donne in gravidanza

Anche in gravidanza lo screening del cervicocarcinoma è fortemente raccomandato se mai eseguito o eseguito da oltre 3 anni. L'indicazione, come da SNLG-ISS, è di eseguire il prelievo nel primo trimestre, di solito in occasione della prima visita; in questo modo si può programmare in tempi adeguati l'iter successivo all'eventuale riscontro di patologia cervicale. Ciò non toglie che se venisse all'osservazione dello screening una gravida in altra epoca gestazionale, mai screenata o con Pap test non recente o esame clinico sospetto per displasia, il prelievo cervico-vaginale non si possa eseguire, anche se più difficoltoso e avendo cura di mettere in atto le precauzioni dovute. La colposcopia in gravidanza deve essere eseguita da personale esperto, poiché ci sono quadri confondenti quali la decidualizzazione gravidica, ectropion facilmente sanguinante, collo dell'utero ipertrofico e difficile da visualizzare completamente. L'obiettivo primario dell'esame è quello di escludere una malattia invasiva al momento della colposcopia. La colposcopia deve essere eseguita quanto prima, possibilmente entro il primo trimestre poiché l'affidabilità diagnostica

dimostrano che in donne con adeguata situazione immunitaria e due co-testing negativi a distanza di 12 mesi o 3 citologie normali, a distanza di 12 mesi, vi è un rischio di CIN2+ a 3 anni < 1%, sovrapponibile alle donne immunocompetenti.

Nelle donne con immunocompromissione severa, cioè con CD4 inferiori a 300/mm³, è consigliabile il controllo annuale; l'impiego del co-testing è supportato dal valore predittivo negativo che l'HPV DNA ha dimostrato anche in questa popolazione. Se si utilizza il co-testing, e la citologia risulta negativa ma HR-HPV positivo, la donna viene gestita secondo le linee utilizzate nella popolazione generale.

Il follow up delle pazienti trattate per le lesioni di alto grado è uguale a quello previsto nella popolazione generale, fermo restando eventuali necessità di controlli più ravvicinati dopo i primi due anni.

È necessario ricordare che le donne con difetti del sistema immunitario devono essere sorvegliate anche per il rischio di patologie neoplastiche della vulva, vagina e ano quindi in occasione dell'esame colposcopico deve essere effettuata un'attenta ispezione di tutto il tratto genitale inferiore, compresa l'area anale.

8.5 Gestione delle donne con lesioni vaginali

La VaIN - Vaginal Intraepithelial Neoplasia - è una lesione displastica rara, HPV correlata, con gli stessi fattori di rischio della CIN ma con incidenza 100 volte inferiore, spesso associata alla CIN in modo sincrono o metacrono.

Il trattamento delle VaIN non è ancora sufficientemente codificato e le opzioni terapeutiche vanno dalla sola osservazione per le lesioni VaIN a basso grado, all'ablazione, all'escissione fino ad interventi parzialmente o completamente demolitivi.

→ L'approccio per le VaIN 1 prevede un follow up con trattamento distruttivo solo per le lesioni persistenti, visti l'alta probabilità di VaIN di alto grado, il minimo rischio di carcinoma invasivo occulto e la frequente multifocalità che coinvolge ampie aree vaginali. Poiché non esistono studi sul follow up delle VaIN a basso grado, dalle evidenze scientifiche e dalle esperienze maturate sembrerebbe opportuno effettuare il controllo citologico con HPV test, l'esame colposcopico ± biopsia dopo 6-12 mesi dalla diagnosi, con prosecuzione del follow up per almeno 2 anni con controlli cito-colposcopici annuali: se negativi, la donna potrebbe tornare allo screening primario

→ Un atteggiamento conservativo è accettabile anche nelle donne giovani con VaIN 2, non immunocompromesse, con quadro colposcopico senza sospetti di invasione.

→ Dopo trattamento di VaIN ad alto grado sembrerebbe opportuno effettuare il follow up con colposcopia, citologia, HPV test +/- biopsia ogni 6 mesi per due anni, quindi annuale, prudenzialmente per almeno 10 anni con i test variamente associati; dopo questo periodo, se i test sono negativi, si potrebbe indirizzare la donna allo screening primario. Le lesioni VaIN3 recidivanti, soprattutto se alla cupola o se multiple o diffuse, sarebbe opportuno che venissero trattate in centri di terzo livello con adeguata esperienza diagnostico-terapeutica.

Nel percorso di screening la donna è gestita al secondo livello e viene temporaneamente sospesa durante il follow up della VaIN.

9. LA COMUNICAZIONE

Nell'ambito dei programmi di screening organizzato una particolare attenzione deve essere posta al processo di comunicazione, con riferimento ai criteri di efficacia raccomandati per gli screening oncologici ed in particolare per quello della cervice.

9.1 Comunicazione telefonica

La comunicazione telefonica è primariamente dedicata all'invito telefonico a colloquio presso la sede di esecuzione per i casi che necessitano di consulenza ginecologica, ripetizione o terapia, e all'invito telefonico a colloquio presso la sede di esecuzione per i casi positivi.

È altresì necessario che il CS metta a disposizione dei cittadini un numero verde, operativo da lunedì a venerdì, con un numero di linee e un orario dimensionato rispetto alla popolazione servita, per potere prendere in carico le telefonate in entrata dell'utenza e che possono riferirsi a molti aspetti del percorso: spostamento appuntamento, lettere di invito non ricevute, informazioni specifiche o generali, etc.

9.2 Altri mezzi di comunicazione

L'evoluzione delle tecnologie comunicative permette ai programmi di screening di disporre di nuove modalità di contatto con la popolazione:

- SMS: possono essere utilizzati per conferme di appuntamento, solleciti, etc.
- portali informatici: raccomandati per rendere più efficiente la funzione di spostamento dell'appuntamento, richiesta di appuntamento, etc.
- e-mail: utili come canale supplementare per la comunicazione con l'utenza, deve essere disponibile una casella di posta istituzionale del CS
- sito internet: il sito di ATS deve includere una o più pagine dedicate al programma di screening in cui la donna deve potere reperire le informazioni necessarie sia di tipo logistico che di tipo tecnico-scientifico a supporto dell'adesione informata; una lista di Frequently Asked Questions (FAQ) è una modalità appetibile e snella per fornire informazioni.

Infine, i programmi di screening supportati dalle UO Comunicazione delle proprie ATS e ASST possono essere protagonisti di campagne comunicative (ad esempio in occasione della Settimana Mondiale del Cancro della cervice o della Giornata mondiale del cancro) che possono includere messaggi sui social media, presenza ad eventi, distribuzione di brochure e locandine, etc.

10. IL SISTEMA INFORMATIVO

Il sistema informativo deve garantire l'informatizzazione delle procedure, minimizzare le possibilità di errore, essere il più possibile semplice e guidato in modo da facilitare il lavoro degli operatori.

Motivazioni di standardizzazione, manutenibilità ed economicità portano a suggerire la implementazione di un sistema unico a livello regionale, per il quale uno studio di fattibilità è già contemplato nel Piano Regionale della Prevenzione 2020-2025 (Programma Libero Screening Oncologici, PL14_OS06).

Vengono nel seguito delineate le caratteristiche essenziali del sistema informativo:

10.1 Integrazioni architettrali

Il sistema deve:

- essere integrato con l'anagrafe aziendale NPRI (a livello ATS), in modo da ricevere in tempo reale qualsiasi modifica fatta su NPRI, e da consentire il recupero delle posizioni anagrafiche dall'anagrafe regionale lombarda NAR di tutta la popolazione residente/assistita lombarda; eventuali situazioni relative a persone non censite nell'anagrafe lombarda devono essere gestite come contatti locali al sistema
- prevedere una vista sul software regionale lombardo di gestione dello stato vaccinale (SI AVR/ Poste) in modo da consentire per ogni assistito la consultazione della relativa posizione vaccinale
- consentire il recepimento degli esiti degli esami dei singoli ambiti di screening; in particolare deve essere prevista, relativamente ai laboratori di riferimento regionale, l'integrazione dei macchinari che processano i vials con l'archivio di Anatomia patologica. Gli ambiti di riferimento sono: laboratorio di microbiologia, laboratorio di anatomia patologica, punto prelievi, centro di secondo livello per colposcopia.

10.2 Requisiti funzionali essenziali

Il sistema deve consentire la gestione:

- degli inviti e dei solleciti (per zona, età, data richiamo, etc.) per tutti gli assistiti di riferimento
- delle agende dei punti di erogazione
- delle esclusioni/sospensioni per tutti gli assistiti di riferimento
- del singolo cittadino (dati anagrafici, dati accessori, inviti singoli, etc.)
- di tutte le funzionalità di accettazione (lettura etichette, gestione di chi non si presenta, etc.)
- dei dati di anamnesi e di consenso per singolo cittadino
- del "Registro di Screening" (come definito nel progetto IARC-CanScreen5) ad attestazione ed eventuale controllo delle attività effettuate
- della produzione di reportistica dettagliata ad uso interno della azienda/agenzia e per il soddisfacimento di tutti i debiti informativi regionali e nazionali
- della configurazione di tutte le tabelle necessarie per il funzionamento (centri, zone, esiti, tipi invito, lettere, ruoli, utenti etc.)
- della configurazione/modifica di tutte le lettere/documenti che vengono gestite all'interno del programma
- della stampa di una singola lettera e la stampa multipla di lettere con la creazione di un tracciato (file) da inviare allo stampatore
- dello "stato screening" dell'assistito in tempo reale, cioè la posizione attuale all'interno dello screening: eligibile, invitato, da richiamare ad approfondimento, escluso, etc.
- degli utenti/profilo, in base ai quali vengono configurati i vari ambienti del programma (superuser vede tutto, ostetrica vede solo la pagina anamnesi, accettazione e prelievo, ecc)
- del monitoraggio dell'attività corrente di screening per capire, ad esempio, quanti inviti mancano per raggiungere il 100% di estensione, la saturazione dei centri etc.
- della raccolta/consultazione di tutte le segnalazioni di errori operativi rilevate ed inserite dagli operatori per l'analisi del rischio
- dei log: deve cioè registrare/tracciare tutte le operazioni fatte all'interno del programma

10.3 Requisiti funzionali qualitativi

Il sistema deve:

- consentire l'invio via SMS di comunicazioni agli assistiti
- prevedere l'accesso tramite spid/cie/siss per l'utenza, per i MMG e i farmacisti
- garantire l'inserimento in FSE degli esami di screening

L'elenco completo delle funzioni attese per i gestionali di screening oncologico è riportata nel documento di indirizzo della Federazione Associazioni Screening Oncologici (FASO) (https://gisci.it/documenti/documenti_gisci/18_10_21_SoftwareScreening.pdf).

11 INNOVAZIONE E RICERCA

Le conoscenze sullo screening con HPV test primario sono tuttora in rapida evoluzione. Il contesto dei programmi di screening organizzati, caratterizzato dalla raccolta sistematica dei dati, dalla definizione di percorsi standard e controllati e dalla valutazione dei risultati, costituisce un setting ideale per la conduzione di studi clinici volti all'identificazione di strategie più efficaci e/o più efficienti e di indagini quali-quantitative sulla percezione dell'offerta di screening. Le priorità di ricerca attuali sul versante diagnostico, per cui tutti gli attori coinvolti nei percorsi di screening sono invitati ad avere ruolo attivo e propositivo in accordo con ATS e DG Welfare, sono rivolte all'introduzione del test per la ricerca dell'RNA virale. Sono attese ulteriori validazioni di nuovi test, oltre alle conclusioni delle verifiche in corso per l'uso dei biomarcatori e della genotipizzazione i cui risultati indirizzeranno le revisioni delle linee di indirizzo, dei protocolli e l'elaborazione di modelli di stratificazione del rischio basati sulla storia di screening completa. Sull'organizzazione del percorso, un tema prioritario è quello della valutazione del protocollo con auto-prelievo vaginale rispetto all'impatto sull'adesione, sui costi e sulla logistica.

ACRONIMI

ADR Accord Dangereuses Route

AIS Adenocarcinoma in situ

ASCCP American Society for Colposcopy and Cervical Pathology

ASCUS Cellule squamose atipiche di significato indeterminato (Atypical Squamous cells of Undetermined Significance)

ASC-H Cellule squamose atipiche che non possono escludere HSIL (Atypical Squamous cells-High)

AGC Nos Cellule ghiandolari atipiche di significato indeterminato (Atypical Glandular Cells not otherwise specified)

ASST Azienda Socio Sanitaria Territoriale

ATS Agenzia di Tutela della Salute

CIN cervical intraepithelial neoplasia

CS Centro Screening

FAQ Frequently Asked Questions

GISCi Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma

GSC giunzione squamo-colonnare

HIV virus dell'immunodeficienza umana

HPV Human Papilloma Virus

HR HPV Human Papilloma Virus ad alto rischio oncogeno

HSIL Lesione Squamosa Intraepiteliale di Alto Grado (High grade squamous intraepithelial lesion)

IARC Agenzia Internazionale di Ricerca sul Cancro

IRCCS Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico

ISPRO Istituto per lo Studio, la Prevenzione e la Rete Oncologica

LBP Liquid-Based Preparation

LEA Livelli essenziali di Assistenza

LEEP Procedura di escissione elettrochirurgica ad ansa

LLGG Linee Guida

LSIL Lesione Squamosa Intraepiteliale di Basso Grado (Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion)

MMG Medico Di Medicina Generale

NAR Nuova Anagrafe Regionale

NPRI Nuova Piattaforma di Integrazione Regionale

ONS Osservatorio Nazionale Screening

PNP Piano Nazionale della Prevenzione

RL Regione Lombardia

SICPCV Società Italiana di Colposcopia e Patologia Cervico-Vaginale

SIL Squamous Intraepithelial Lesion

SNLG-ISS Sistema Nazionale Linee Guida - Istituto Superiore di Sanità

VaIN Vaginal Intraepithelial Neoplasia

VEQ Controlli di qualità inter-laboratorio

WHO World Health Organization

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

Akladios C, Lecointre L, Baulon E, Thoma V, Averous G, Fender M, Lefebvre F, Baldauf JJ. Reliability of Endocervical Curettage in the Diagnosis of High-grade Cervical Neoplasia and Cervical Cancer in Selected Patients. *Anticancer Res* 2015;35(7):4183-9

Anttila A, Lönnberg S, Ponti A, Suonio E, Villain P, Coebergh JW, von Karsa L. Towards better implementation of cancer screening in Europe through improved monitoring and evaluation and greater engagement of cancer registries. *Eur J Cancer* 2015 Jan;51(2):241-51. doi:10.1016/j.ejca.2014.10.022. [https://www.ejca.com/article/S0959-8049\(14\)01058-2/fulltext](https://www.ejca.com/article/S0959-8049(14)01058-2/fulltext)

Arbyn M, Hillemanns P. HPV assays validated for primary cervical cancer screening. *www.HPVWORLD.com*, 55

Arbyn M, Smith SB, Temin S, Sultana F, Castle P. Collaboration on Self-Sampling and HPV Testing. Detecting cervical precancer and reaching underscreened women by using HPV testing on self samples: updated meta-analyses. *BMJ* 2018 Dec 5;363:k4823

Arbyn M, Simon M, Peeters E, Xu L, Meijer CJLM, Berkhof H, et al. 2020 list of human papillomavirus assays suitable for primary cervical cancer screening. *Clin Microbiol Infect* 2021;27:1083-1095. doi: 10.1016/j.cmi.2021.04.031

Basu P, Taghavi K, Hu S. Management of cervical premalignant lesions. *Current Problem in Cancer* 2018;42:129-136

Birog EC. Cervical Adenocarcinoma: Diagnosis of Human Papillomavirus- Positive and Human Papillomavirus-Negative Tumors. *Arch Pathol Lab Med* 2017 Dec;141(12):1653-1667

Bogani G, Ditto A, Martinelli F, et al. LASER treatment for women with high grade vaginal intraepithelial neoplasia: a propensity-matched analysis on the efficacy of ablative versus excisional procedures. *Laser Surg Med* 2018;50:933-939

Bouvard V, Wentzensen N et al. The IARC prospective on cervical Cancer screening. Special report. *N Engl J Med* 2021, 11: 1908-1918

Cancer Screening in Five Continents (CanScreen5) project of the International Agency for Research on Cancer (IARC) Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. <https://canscreen5.iarc.fr/index.php>

Cheung L, Egemen D, Chen X, et al. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines: Methods for Risk Estimation, Recommended Management, and Validation. *J Low Genit Tract Dis* 2020;24:90-101

Ciavattini A, Clemente N, Liverani CA, et al. Cervical Excision Procedure: A Trend of Decreasing Length of Excision Observed in a Multicenter Survey. *J Low Genit Tract Dis* 2017; 21:279-283

Ciavattini A, Clemente N, Tsiroglou D, Sopracordevole F, Serri M, Delli Carpini G, Papiccio M, Cattani P. Follow up in women with biopsy diagnosis of cervical low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL): how long should it be? *Arch Gynecol Obstet* 2017 Apr;295(4):997-1003

Ciavattini A, Serri M, Di Giuseppe J, et al. Data on post-partum evaluation of women with abnormal cervical cytology in pregnancy. *Data Brief* 2018;21:2405-2409

Ciavattini A, Serri M, Di Giuseppe J, et al. Long-term observational approach in women with histological diagnosis of cervical low-grade squamous intraepithelial lesion: an Italian multicentric retrospective cohort study. *BMJ Open* 2019;9:e024920

Ciavattini A, Serri M, Di Giuseppe J, et al. Reliability of colposcopy during pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2018;229:76-81

Cleveland A, Gargano J, Park I, et al. HPV-IMPACT Working Group. Cervical adenocarcinoma in situ: Human papillomavirus types and incidence trends in five states, 2008-2015. Int J Cancer 2020;146:810-818

“Colposcopy and Programme management”. Guidelines for the NHS Cervical Screening Programme. NHSCSP Publication number 20. Third Edition March 2016

Cuello M, Espinosa M, Orlandini E, et al. The value of endocervical curettage during LEEP procedures in predicting persistent/recurrent preinvasive cervical disease. Int J Gynecol Obstet 2018;141:337-343

Decker K, Baines N, Muzyka C, et al. Measuring colposcopy quality in Canada: development of population-based indicators. Curr Oncol 2019;26:e286-e291

Documento GISCI “Indicazioni per il prelievo nello screening del carcinoma cervicale” 2016. https://gisci.it/documenti/documenti_gisci/PRELIEVO2016.pdf

Documento GISCI “Test HPV validati per lo screening del carcinoma della cervice uterina”. 2016. http://gisci.it/documenti/documenti_gisci/Raccomandazioni_test_hr-hpv2017.pdf e successivi aggiornamenti

Documento Gisci in collaborazione con SICPCV “Manuale del secondo livello nello screening del carcinoma cervicale. Indicazioni per la qualità nella diagnosi, terapia e follow up della patologia nell’ambito del programma di screening cervicale” II edizione <https://www.gisci.it/documenti-gisci>

Documento GISCI “La citologia di triage nei programmi di screening con HPV come test primario: Indicazioni per l’Implementazione delle Linee Guida Europee 2015” 2019 <https://www.gisci.it/documenti-gisci>

Documento GISCI “Utilizzo del test HPV-HR nel triage delle ASC-US, delle LSIL in donne con più di 35 anni, nel follow up delle donne con citologia ASC-US+ dopo un approfondimento di secondo livello negativo per CIN2+ e nel follow up dopo trattamento delle lesioni CIN2-3” 2018 <https://www.gisci.it/documenti-gisci>

Documento ONS-GISCI “Test Validati per lo screening HPV” Rapporto N. 7, 2022 www.osservatorionazionalescreening.it – www.gisci.it

Documento GISCI “Scrivere di screening. Materiali informativi nello screening citologico” https://www.gisci.it/documenti/altri_documenti/SCRIVERE_DI_SCREENING.pdf

Du P. Human Papillomavirus Infection and Cervical Cancer in HIV+ Women. Cancer Treat Res 2019;177:105-129

European AIDS Clinical Society (EACS). Guidelines for the treatment of adult HIV-positive persons version 10.0, 2019

Garutti P, Bondi A, Boselli F, Cristiani P, Giorgi Rossi P, Manfredi M, Nigrisoli E, Prandi S, Schincaglia P. Protocollo diagnostico terapeutico dello screening per la prevenzione dei tumori del collo dell’utero nella regione Emilia Romagna. V edizione -Anno 2014.

Garutti P, Cristiani P, Fantin GP, et al. Interpretation of colposcopy in a population-based cervical screening services in North-Eastern Italy: an online interregional agreement study. European J Obst Gynecol Rep Biol 2016;206:64-69

Gasci T, Turan T, Ureyen I, Karalok A, Kalyoncu R, Boran N, Tulunay G. Is there any predictor for residual disease after cervical conization with positive surgical margins for HSIL or microinvasive cervical cancer? J Low Genit Tract Dis 2015 Apr;19(2):115-8

Gestione della paziente con PAP-TEST anormale - Linee Guida Edizione 2006. La Colposcopia in Italia. Anno XXI -N.1-dicembre 2006

Giorgi Rossi P, Carozzi F, Federici A, et al. Cervical cancer screening in women vaccinated against human papillomavirus infection: Recommendations from a consensus conference. *Prev Med* 2017;98:21-30

Giorgi Rossi P, Petrelli A, Rossi A, Francovich L, Zappa M, Gargiulo L. L'inappropriatezza nell'uso dei test di screening oncologici femminili in Italia: determinanti di sovra e sottoutilizzo *Epidemiol Prev* 2019; 43 (1):35-47. doi: 10.19191/EP19.1.P35.019

Hartman CA, Teixeira JC, Barbosa SB, Figueiredo SM, Andrade LA, Bastos JF. Analysis of Conservative Surgical Treatment and Prognosis of Microinvasive Squamous Cell Carcinoma of the Cervix Stage IA1: Results of Follow up to 20 Years. *Int J Gynecol Cancer* 2017 Feb;27(2):357-363

Hta Report - Metodi per aumentare la partecipazione agli screening *Epidemiol Prev* 2012; 36 (1) suppl 1: 1-104

Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998 Feb 12;338(7):423-8

Jhingran A, Eifel PJ, Wharton JT, et al. Histologic classification of epithelial tumors. In: Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, et al., editors. *Holland-Frei Cancer Medicine*. 6th edition. Hamilton (ON): BC Decker; 2003

Kalampokas E, Wilson J, Gurumurthy M, Cruickshank ME. Effect of High-Risk Human Papillomavirus but Normal Cytology at Test of Cure on Achieving Colposcopy Standards. *J Low Genit Tract Dis* 2018 Apr;22(2):110-114

Katki A, Schiffman M, Castle P, Fetterman B, Poitras N, Lorey T, Cheung L, Raine-Bennett T, Gage J, Kinney W. Five-Year Risk of Recurrence After Treatment of CIN 2, CIN 3, or AIS: Performance of HPV and Pap Cotesting in Posttreatment Management. *J Low Genit Tract Dis* 2013; 5,17(5 Suppl 1):S78-84

Komatsu H, Oishi T, Osaku D, Sawada M, Kudoh A, Nonaka M, Chikumi J, Sato S, Harada T. Significance of High-Risk Human Papillomavirus Testing for Atypical Glandular Cells on Cervical Cytology. *Acta Cytol* 2018 Jul 10:1-6

Linee guida condivise per la prevenzione del carcinoma della cervice uterina, Raccomandazioni per la gestione delle donne in follow up post trattamento per CIN2 e CIN3. Raccomandazioni pubblicate nel Sistema Nazionale Linee Guida Roma, 14 ottobre 2021 <https://www.gisci.it/linee-guida>

Linee guida condivise per la prevenzione del carcinoma della cervice uterina. Follow up post trattamento CIN2 e CIN3. Raccomandazione: vaccinazione anti-HPV post trattamento. Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida Roma, 21 luglio 2020 <https://www.gisci.it/linee-guida>

Luesley D, Leeson S. Colposcopy and Programme Management. Guidelines for the NHS Cervical Screening Programme. NHSCSP Publication, no. 20. Sheffield, UK: NHSCSP; 2010

Manley K, Wills A, Villeneuve N, et al. Comparison of the Cervex-Brush alone to Cytobrush plus Cervex-Brush. *Cytopatology* 2019;30:157-163

Marth C, Landoni F, Mahner S, et al. Cervical Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2017;28 suppl 4:iv72-iv83

Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, Schiffman M, Solomon D,

Wentzensen N, Lawson HW; 2012 ASCCP Consensus Guidelines Conference. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis* 2013 Apr;17(5 Suppl 1):S1-S27

Mayeaux E, Novetsky A, Chelmow D, et al. ASCCP Colposcopy Standards: Colposcopy Quality Improvement Recommendations for the United States. *J Low Genit Tract Dis* 2017;21:242-248

Meijer CJ, Berkhof J, Castle PE, Hesselink AT, Franco EL, Ronco G, Arbyn M, Bosch FX, Cuzick J, Dillner J, Heideman DA, Snijders PJ. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Int J Cancer* 2009;124:516-20

Minardi V, Federici A, Bertozzi N, Carrozzi G, Trinito MO. Lo screening organizzato funzionante riduce le disuguaglianze di accesso *Epidemiol Prev* 2012; 36 (6): 371-371

Ministero per la Salute-Documento di indirizzo sull'utilizzo dell'HPV-DNA come test primario per lo screening del cancro del collo dell'utero (nota prot. n. 1068-P-14.01.2013 della Direzione Generale della Prevenzione del Ministero della Salute)

Mittal S, Basu P, Muwonge R, et al. Risk of high-grade precancerous lesions and invasive cancers in high-risk HPV-positive women with normal cervix or CIN1 at baseline-A population-based cohort study. *Int J Cancer* 2017;140:1850-1859

Moscicki A, Flowers L, Huchko M, et al. Guidelines for Cervical Cancer Screening in Immunosuppressed Women Without HIV Infection. *J Low Genit Tract Dis* 2019;23:87-101

Nayar R, Wilbur DC. The PAP-TEST and Bethesda 2014. "The reports of my demise have been greatly exaggerated" (after a quotation from Mark Twain). *Acta Cytol* 2015;59(2):121-32

NHS Cervical Screening Programme Colposcopy and Programme Management. NHSCSP Publication number 20 Third Edition March 2016.

Perkins R, Guido R, Castle P, et al. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *J Low Genit Tract Dis* 2020;24:102-131

Petry K, Nieminen P, Leeson S, et al. 2017 update of the European Federation for Colposcopy (EFC) performance standards for the practice of colposcopy. *European J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018; 224:137-141

Pirog E. Cervical Adenocarcinoma: Diagnosis of Human Papillomavirus-Positive and Human Papillomavirus-Negative Tumors. *Arch Pathol Lab Med* 2017;14:1653-1667

Precancerous Lesions of the Cervix, Vulva and Vagina According to the 2014 WHO Classification of Tumors of the Female Genital Tract. https://www.ag-cpc.de/wp-content/uploads/2018/07/Reich-WHO_Cervix_Vulva_Vagina_engl.pdf

Raccomandazioni sul test HR-HPV come test di screening primario -Versione elaborata dal Gruppo di lavoro GISCI 1° livello "HPV test: formazione e valutazione degli indicatori di qualità" Versione definitiva discussa ed approvata dal Gruppo e successivamente ratificata dall'Assemblea GISCI il 15/06/2017 www.gisci.it

Rahimi S, Marani C, Gardner F, et al. Endocervicoscopy and Biopsy to Detect cervical Intraepithelial Squamous Neoplasia in Nonvisible Squamocolumnar Junction With Unsatisfactory Colposcopy: A Pilot Study. *Technol Cancer Res Treat* 2018;17:1533034617753811

Rebolj M, Cuschieri K, Mathews CS, Pesola F, Denton K, Kitchener H. Extension of cervical screening intervals with primary human papillomavirus testing: observational study of

English screening pilot data. *BMJ* 2022;376:e068776

Regione Lombardia Piano Regionale Di Prevenzione 2021-2025. Deliberazione n XI/5389 18/10/2021 <https://www.regione.lombardia.it/wps/portal/istituzionale/HP/istituzione/Giunta/sedute-delibere-giunta-regionale/DettaglioDelibere/delibera-5389-legislatura-11>

Robinson W, Webb S, Tirpack J, et al. Management of cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy with loop excision. *Gynecol Oncol* 1997;64:153-155

Ronco G, Zappa M, Naldoni C, Iossa A, Berrino F, Anghinoni E, Dalla Palma P, Maggino T, Vettorazzi M, Segnan N. Indicatori e standard per la valutazione di processo dei programmi di screening del cancro del collo dell'utero-Manuale operativo. *Epidemiol Prev*. 1999;23 Suppl:1-32.

Ronco G, Biggeri A, Confortini M, Naldoni C, Segnan N, Sideri M, Zappa M, Zorzi M, Calvia M, Accetta G, Giordano L, Cogo C, Carozzi F, Gillio Tos A, Arbyn M, Meijer CJ, Snijders PJ, Cuzick J, Giorgi Rossi P. Health Technology Assessment report: HPV DNA based primary screening for cervical cancer precursors. *Epidemiol Prev* 2012;36(3-4 Suppl 1):1-72. Italian

Ronco G, Dillner J et Al. Efficacy of HPV based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow up of four European randomized controlled trials, Published on line November 3, 2013:3: 1-9

Ronco G, Giubilato P, Carozzi F, et al. Italian cervical cancer screening survey group. Extension of organized cervical cancer screening programmes in Italy and their process indicators, 2011-2012 activity. *Epidemiol Prev* 2015;39:61-76

Ronco G, Arbyn M, Meijer CJLM, Snijders PJF, Cuzick J. Screening for cervical cancer with primary testing human Papilloma virus. In: Anttila A et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Second Edition. Supplements. European Union. 2015.

Schockaert S, Poppe W, Arbyn M, Verguts T, Verguts J. Incidence of vaginal intraepithelial neoplasia after hysterectomy for cervical intraepithelial neoplasia: a retrospective study. *Am J Obstet Gynecol* 2008 Aug;199(2):113.e1-5

Società Italiana di Colposcopia e Patologia Cervico Vaginale (SICPCV), Raccomandazioni 2019. Gestione colposcopica delle lesioni del basso tratto genitale.

Song Y, Zhao Y, Li L, et al. A retrospective analysis of the utility of endocervical curettage in screening population. *Oncotarget* 2017;8:50141-50147

Sopracordevole F, Barbero M, Clemente N, et al. Colposcopic patterns of vaginal intraepithelial neoplasia: a study from the Italian Society of Colposcopy and Cervico- co-Vaginal Pathology. *Eur J Cancer Prev* 2016;27:152-157

Sopracordevole F, Barbero M, Clemente N, et al. High-grade vaginal intraepithelial neoplasia and risk of progression to vaginal cancer: a multicentre study of the Italian Society of Colposcopy and Cervico-Vaginal Pathology (SICPCV). *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016;20:818-824

Sopracordevole F, De Piero G, Clemente N, et al. Vaginal Intraepithelial Neoplasia: Histopathological Upgrading of Lesions and Evidence of Occult Vaginal Cancer. *J Low Genit Tract Dis* 2016;20:70-74

Tainio K, Athanasiou A, Tikkinen K, Aaltonen R, et al. Clinical course of untreated cervical intraepithelial neoplasia grade 2 under active surveillance: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2018;360:k499

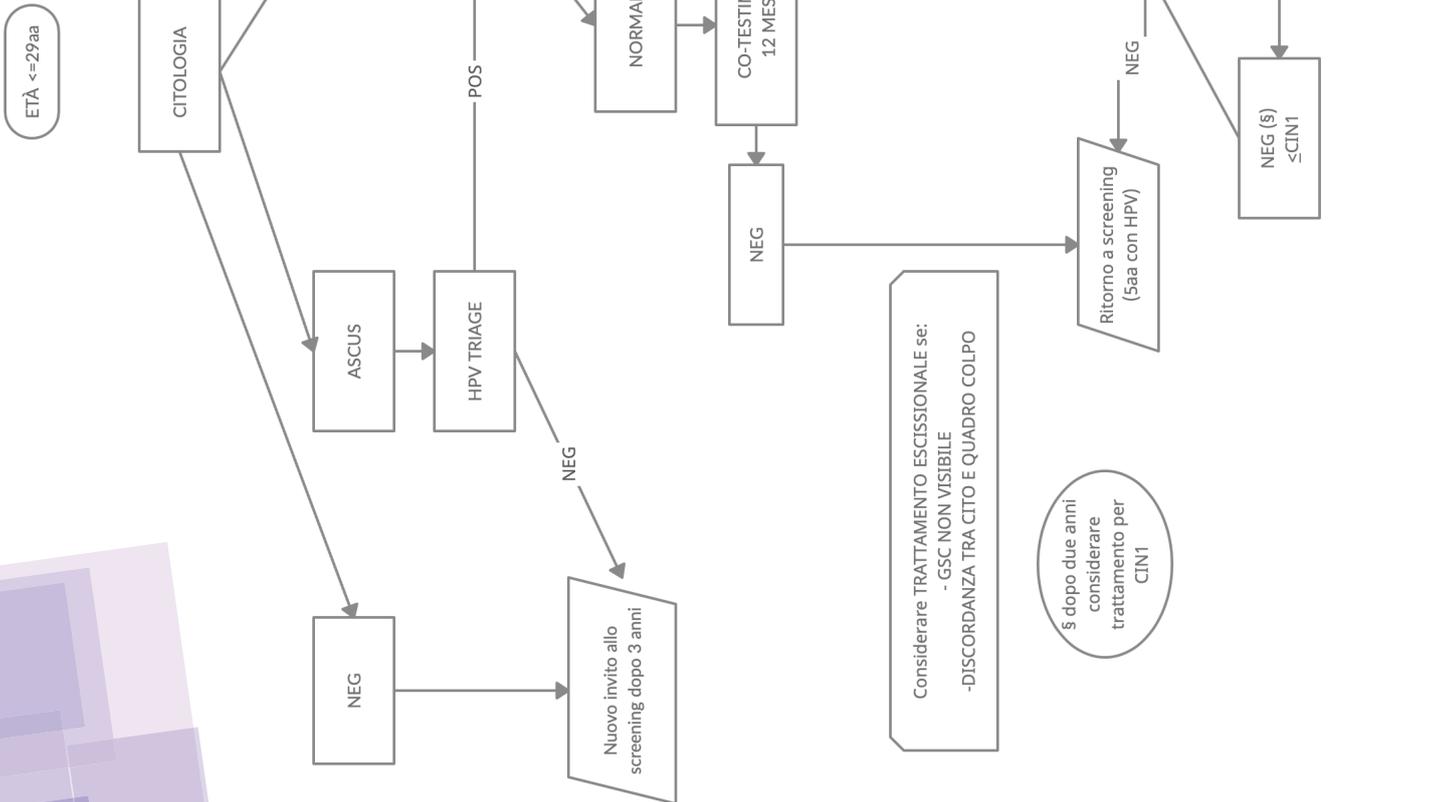
"The Bethesda System for reporting Cervical Cytology". Ritu Nayar & David C. Wilbur. ed Springer, 2014

Ureyen I, Toptas T, Uysal A. Is routine ECC necessary in patients with HPV16 and normal cytology? *Diagnostic Cytopatology* 2018;46:1031-1035

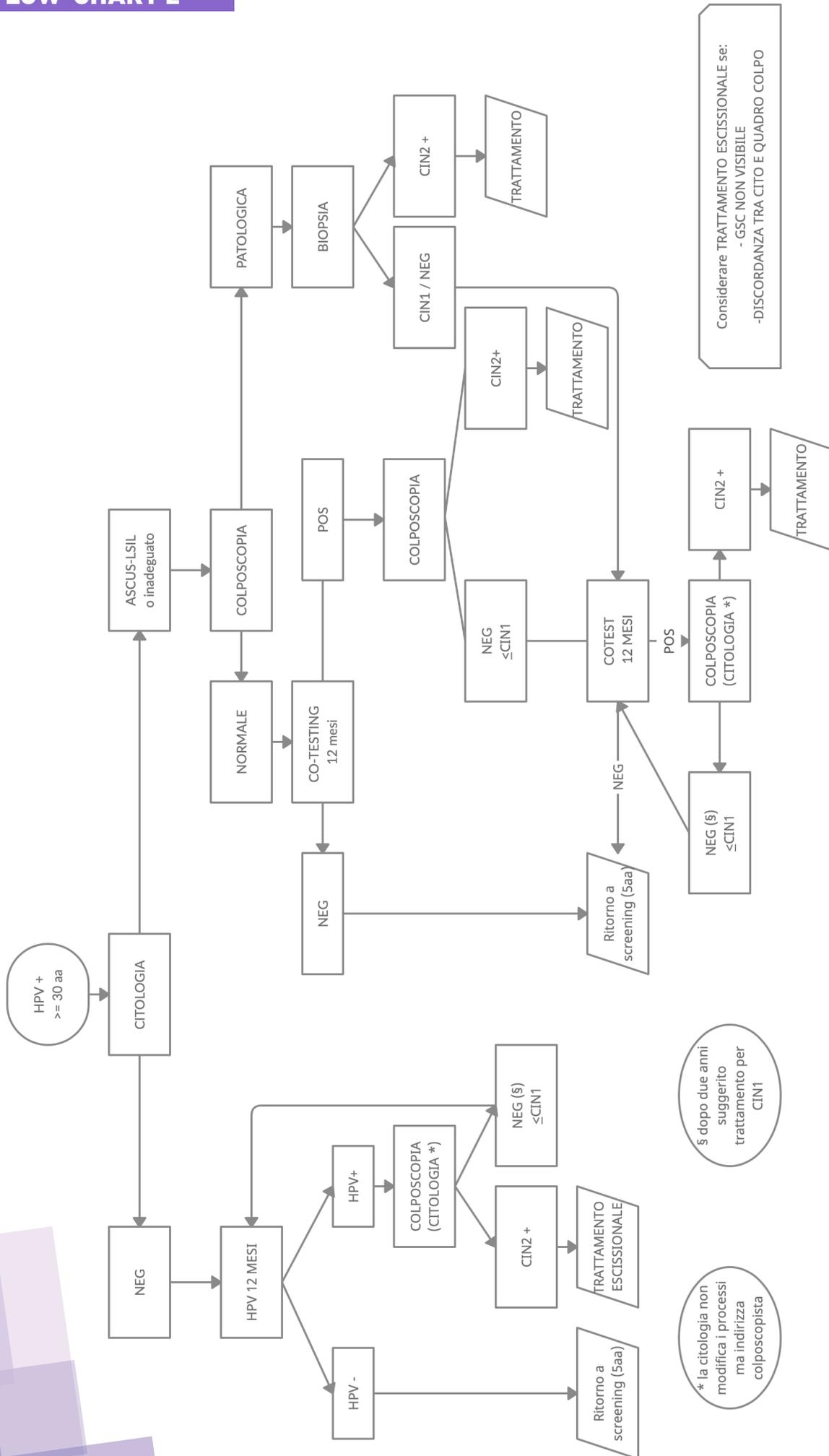
Zorzi M, Giorgi Rossi P, Gruppo di lavoro sugli Indicatori dello screening con test HPV primario. Il Manuale degli Indicatori per il monitoraggio dei programmi di screening con test HPV primario. https://gisci.it/documenti/documenti_gisci/HPV-indicatori-GISCI-2016.pdf

WHO Classification of Tumours: Female Genital Tumours, 5th Edition. 2020. IARC, Lyon (France)

FLOW-CHART 1



FLOW-CHART 2

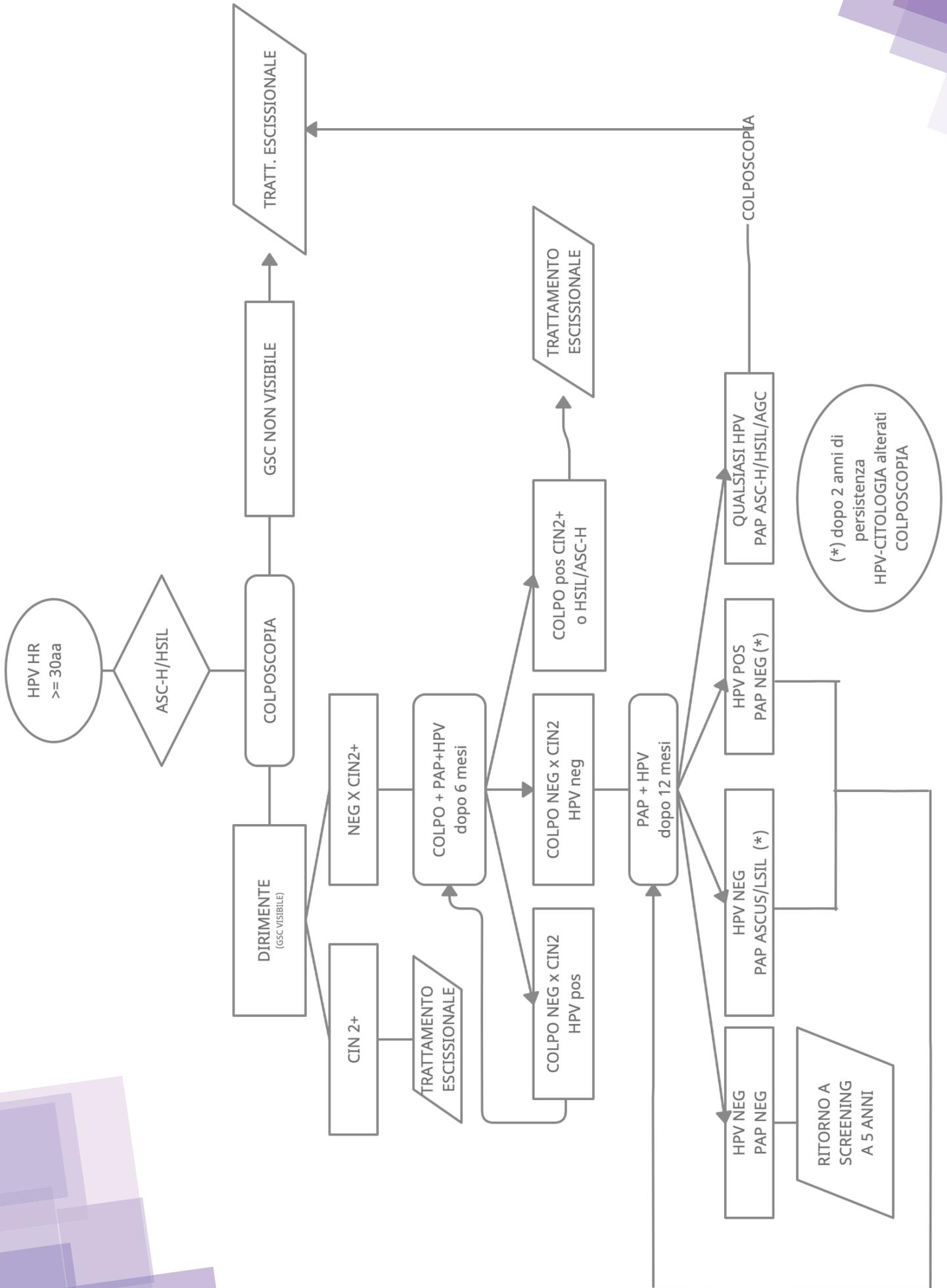


§ dopo due anni suggerito trattamento per CIN1

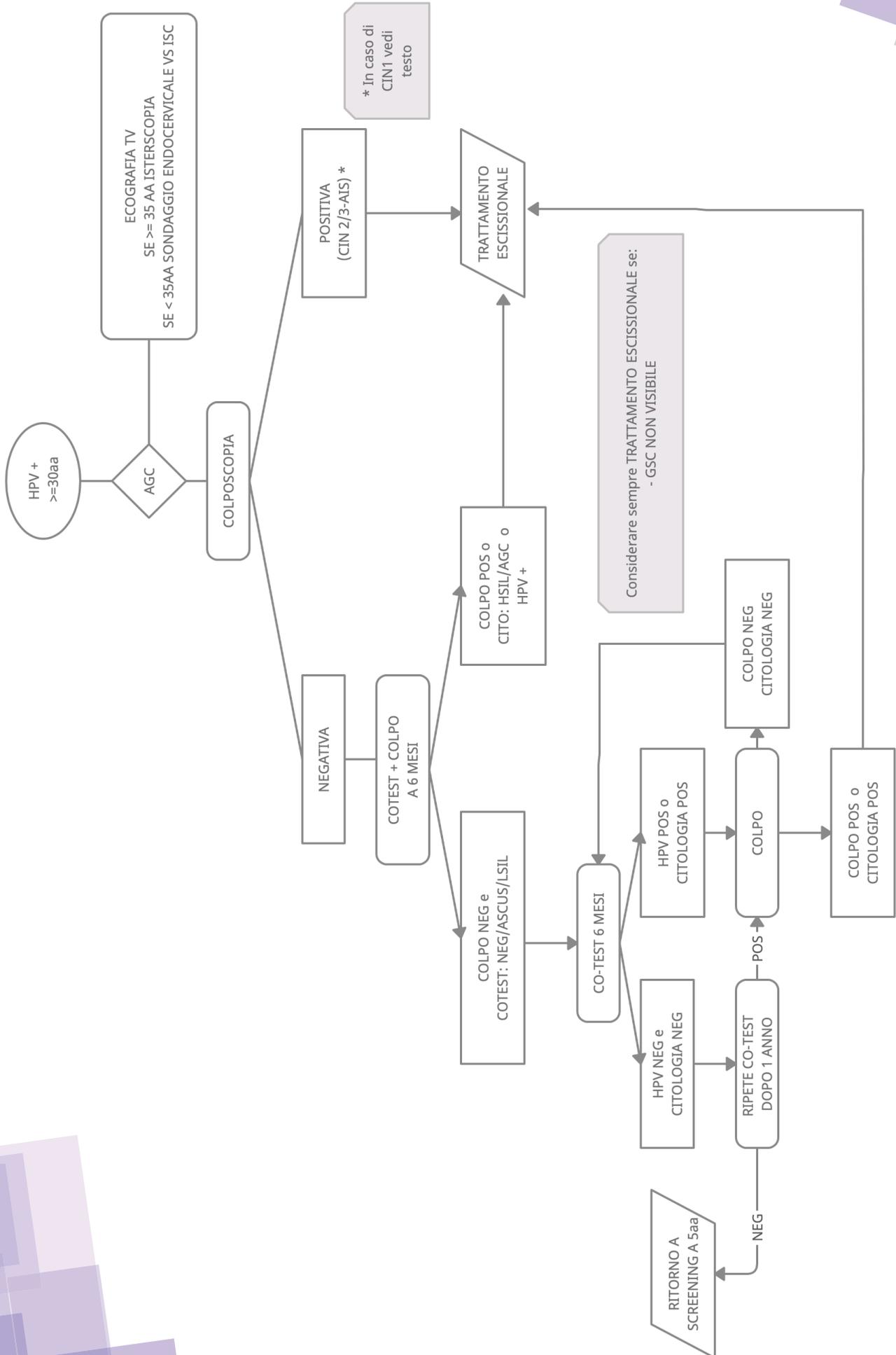
*) la citologia non modifica i processi ma indirizza colposcopista

Considerare TRATTAMENTO ESCISSORIALE se:
 - GSC NON VISIBILE
 - DISCORDANZA TRA CITO E QUADRO COLPO

FLOW-CHART 3



FLOW-CHART 4



FLOW-CHART 5

