

Direcția generală a protecției sănătății și consumatorului

**NORMELE EUROPENE PENTRU ASIGURAREA CALITĂȚII ÎN
SCREENING-UL ȘI DIAGNOSTICAREA CANCERULUI DE SÂN
EDIȚIA A PATRA**

Editori

M. Arbyn
A. Anttila
J. Jordan
G. Ronco
U. Schenck
N. Segnan
H.G.Wiener
A. Herbert
J. Daniel (editor tehnic)
L. von Karsa

Agencia Internațională de cercetare a cancerului
Centrul Internațional de cercetare a cancerului

Acest document a fost pregătit cu sprijinul financiar al Comisiei Europene prin Programul „Europa Împotriva Cancerului” (European Cervical Cancer Screening Network) și Programul European de Sănătate publică (European Cancer Network).

Expunerile prezentate în acest document aparțin autorilor și nu reflectă neaparat poziția oficială a Comisiei Europene.

Comisia și orice persoană care acționează în numele acesteia nu sunt responsabile pentru modul în care această informație este folosită.

**Europe Direct este un serviciu care vă ajută în
găsirea răspunsurilor la întrebările legate de
Uniunea Europeană
Număr de telefon gratuit (*):
00 800 6 7 8 9 10 11**

(*) Unii operatori de telefonie mobilă nu permit accesul la numere 00 800, sau aceste apeluri pot fi taxate.

Mai multe informații despre Uniunea Europeană sunt disponibile pe internet (<http://europa.eu>)

Mai multe informații despre această publicație pot fi găsite la sfârșitul acesteia.

Luxemburg: Biroul pentru Publicațiile oficiale ale Comunității Europene, 2008

ISBN 978 – 92 – 79 – 07698 – 5

© European Communities, 2008

Tipărit în Belgia

Tipărit pe hârtie albă fără clorină

EDITORI

Marc Arbyn

Unit of Cancer Epidemiology, Department of Epidemiology
Scientific Institute of Public Health
Brussels, Belgium

Ahti Anttila

Mass Screening Registry, Finnish Cancer Registry
Helsinki, Finland

Joe Jordan

Birmingham Women's Hospital
Birmingham, United Kingdom

Guglielmo Ronco

Unit of Cancer Epidemiology
Centre for Cancer Epidemiology and Prevention (CPO Piemonte)
Turin, Italy

Ulrich Schenck

Institute of Pathology, Technical University

Nereo Segnan

Unit of cancer Epidemiology, Department of Oncology
CPO Piemonte (Piedmont Centre for Cancer Prevention) and S. Giovanni Hospital
Turin, Italy

Helene G. Wiener

Clinical Institute of Pathology, Medical University of Vienna
Vienna, Austria

Amanda Herbert

Guy's & St Thomas' NHS Foundation Trust
London, United Kingdom

John Daniel

International Agency for Research on Cancer
Lyon, France

Lawrence von Karsa

European Cancer Network (ECN) Coordination Office
Screening Quality Control Group
International Agency for Research on Cancer
Lyon, France
Munich, Germany

Adresa de corespondență

European Cancer Network (ECN) Coordination Office
International Agency for Research on Cancer
150 cours Albert Thomas
F-69372 Lyon cedex 08 / France

CONTRIBUTORI

Charles Anthony, Center for Public Health and Preventive Medicine

Ormylia, Greece

Ahti Anttila, Mass Screening Registry, Finnish Cancer Registry

Helsinki, Finland

Marc Arbyn, Unit of Cancer Epidemiology, Department of Epidemiology,

Scientific Institute of Public Health

Brussels, Belgium

Joan Austoker, Division of Public Health and Primary Health Care

Oxford, United Kingdom

Jean-Jacques Baldauf, Department of Obstetrics and Gynaecology, Hôpitaux

Universitaires de Strasbourg

Strasbourg, France

Nikolaus Becker, German Cancer Research Centre

Heidelberg, Germany

Christine Bergeron, Laboratoire Pasteur Cerba

Cergy-Pontoise, France

Miklós Bodó, Semmelweis University, I. Pathological Institute

Budapest, Hungary

Peter Boyle

International Agency for Research on Cancer

Lyon, France

Johan Bulten, Institute of Pathology, Radboud University Nijmegen Medical Centre

Nijmegen, The Netherlands

Christine Clavel, Laboratoire Pol Bouin

Reims, France

John Daniel

International Agency for Research on Cancer

Lyon, France

Philip Davies, European Cervical Cancer Association

Lyon, France

Santiago Dexeus, Instituto Dexeus

Barcelona, Spain

Joakim Dillner, Department of Medical Microbiology, Lund University

Lund, Sweden

Lajos Döbrössy, Office of Chief Medical Officer

Iklad, Hungary

Muriel Fender, Association EVE

Strasbourg, France

Livia Giordano, CPO Piemonte

Turin, Italy

Matti Hakama, School of Public Health, University of Tampere

Tampere, Finland

Amanda Herbert, Guy's & St Thomas' NHS Foundation Trust

London, United Kingdom

Reinhard Horvat, Institute of Pathology

Vienna, Austria

Thomas Iftner, Institute of Medical Virology

Tubingen, Germany

Joe Jordan, Birmingham Women's Hospital

Birmingham, United Kingdom

Lawrence von Karsa, European Cancer Network

International Agency for Research on Cancer, Lyon, France

Paul Klinkhamer, PAMM

Eindhoven, The Netherlands

Markos Kyprianou

European Commissioner for Health and Consumer Protection

Elsebeth Lyng, Institute of Public Health, University of Copenhagen

Copenhagen, Denmark

Pierre Martin-Hirsch, Department of Obstetrics and Gynaecology, Royal Preston

Hospital, Preston, United Kingdom

Euphemia McGoogan, formerly Department of Pathology, University of Edinburgh

Edinburgh, United Kingdom

Anthony B. Miller, Deutsches Krebsforschungszentrum

Heidelberg, Germany

Guillermo Domenech Muniz, Directorate General of Public Health

Junta de Castilla y León, Spain

Pekka Nieminen, Helsinki University Central Hospital

Helsinki, Finland

Sonia Pagliusi, formerly, Initiative for Vaccine Research, Vaccines and Biologicals, Family and Community Health, WHO

Geneva, Switzerland

Julietta Patnick, National Health System Cervical Cancer Screening Programme

Sheffield, United Kingdom

Walter Prendiville, Coombe Women's Hospital

Dublin, Ireland

Odette Real, Centro de Oncologia de Coimbra

Coimbra, Portugal

Guglielmo Ronco, Unit of Cancer Epidemiology, CPO Piemonte

Turin, Italy

Amaya Hernandez Rubio, Directorate General of Public Health

Junta de Castilla y León, Spain

Peter Sasieni, Wolfson Institute of Preventive Medicine

London, United Kingdom

Ulrich Schenck, Institute of Pathology, Technical University

Munich, Germany

Nereo Segnan, Unit of cancer Epidemiology, Department of Oncology, CPO Piemonte

and S. Giovanni Hospital, Turin, Italy

Peter Stern, Paterson Institute for Cancer Research

Manchester, United Kingdom

Daniel Da Silva, Centro de Oncologia de Coimbra

Coimbra, Portugal

Pär Sparen, Department of Medical Epidemiology and Biostatistics, Karolinska Institute

Stockholm, Sweden

Silvia Tejero Encinas, Regional Health Service – Hospital General Yagüe of Burgos

Junta de Castilla y León, Spain

Anne Szarewski, Imperial Cancer Fund

London, United Kingdom

Premila Webster, Division of Public Health and Primary Health Care

Oxford, United Kingdom

Elisabete Weiderpass, Norwegian Cancer Register

Oslo, Norway

Helene G. Wiener, Clinical Institute of Pathology, Medical University of Vienna

Vienna, Austria

Maja Zakelj, Epidemiology and Cancer Registries, Institute of Oncology

Ljubljana, Slovenia

Conflicte de interese declarate de autori, colaboratori, editori sau recenzori ai Ghidului European pentru asigurarea calității în screening-ul cancerului de col uterin - Ediția a doua*

M. Arbzn a primit granturi de călătorie de la producătorii vaccinurilor HPV (Smith – Glaxo Kline și Sanofi Pharmaceuticals, Inc.)

P. Davis a fost înainte de anul 2007 membru în comitetul științific consultativ al Roche Molecular Szstems Inc., producător de teste de diagnostic.

J. Dillner este în prezent consultant și beneficiar de granturi de cercetare de la un producător de vaccinuri HPV (Merck/SPMSD).

T. Iftner este inventator de patente în cadrul testelor genotip („Primer și probe pentru detectarea virusurilor papilloma” și „detectarea virusurilor umane papilloma”) ; deținătorii patentelor sunt Spitalul Universitar Tuebingen, respectiv Greiner BioOne.

* Aceste conflicte au fost descoperite de experții implicați, în perioada august - noiembrie 2007. Nu a fost reportat nici un alt conflict de interese relevant acestei publicații

PREFAȚĂ

Prefață

Markos Kyprianou*

Screeningul cancerului de col uterin efectuat o dată la trei - cinci ani ajută la prevenirea a patru cazuri din cinci. Aceste beneficii se pot obține numai dacă screeningul se face într-un mod organizat, în cadrul unor programe organizate la nivel populațional care asigură calitatea la toate nivelele. Aceasta este o lecție foarte importantă care a fost învățată prin cooperarea și colaborarea Pan-europeană în Rețeaua europeană de cancer.

Scrierea Ghidului „Normele europene pentru asigurarea calității în screening-ul cancerului de col uterin - Ediția a doua” este dovada că Uniunea Europeană are un rol unic în a asigura furnizarea de servicii sigure și eficiente care să mențină și să îmbunătățească sănătatea cetățenilor Europei. Experți din majoritatea statelor membre UE au colaborat pentru a realiza recomandările și standardele pentru elaborarea, implementarea și monitorizarea performanțelor programului de screening al cancerului de col uterin, inclusiv principiile pentru diagnosticarea și managementul leziunilor cervicale identificate.

Asigurarea calității în procesul de screening presupune un program de management și coordonare, care să asigure buna funcționare a tuturor aspectelor serviciului. Prima ediție a Ghidului „Normele europene pentru asigurarea calității în screening-ul cancerului de col uterin”, publicată în urmă cu zece ani, a subliniat principiile programului organizat de screening, care a constituit un pivot în inițierea unor noi proiecte pilot în Europa.

„Recomandarea Consiliului pentru screeningul cancerului” adoptată în decembrie 2003, indică statelor membre respectarea normelor UE pentru implementarea sau îmbunătățirea screeningului cancerului, de exemplu, în cazul programelor naționale de screening al cancerului de col uterin. Așadar, apariția celei de a doua ediții a ghidului UE pentru Asigurarea calității în screening-ul cancerului de col uterin dovedește angajamentul Comisiei de a da mai departe invitația primită de la Consiliu de a sprijini dezvoltarea și diseminarea normelor de screening ale UE.

Editorii și colaboratorii acestei ediții îmbunătățite trebuie aplaudați pentru actualizările aspectelor tehnice și a documentației, și pentru evaluarea noilor tehnologii. Recomandările actuale includ indicatori pentru monitorizarea performanțelor programelor, pentru identificarea și acționarea din timp asupra principalelor probleme. Aceste recomandări sunt relevante pentru planificarea programelor europene de screening al cancerului.

Publicarea celei de a doua ediții a normelor de către Uniunea Europeană asigură accesul la standardele și procedurile recomandate oricărei organizații, program sau autoritate a Statelor Membre, fiecărui cetățean european, tuturor persoanelor, organizațiilor și instituțiilor care sunt desemnate să le implementeze.

La final, aș vrea să mulțumesc editorilor și colaboratorilor pentru efortul lor de a compila acest volum, care va fi de mare folos pentru a ghida screeningul cancerului în anii ce vor urma.

Bruxel, Noiembrie 2007

* Reprezentant al Comisiei Europene pentru Protecția sănătății și a consumatorilor

1 INTRODUCERE

Autori

Marc Arbyn – Bruxelles, Belgia

Lawrence von Karsa – International Agency for Research on Cancer (IARC)

INTRODUCERE

1.1 Povara cancerului de col uterin în Uniunea Europeană

În Uniunea Europeană (UE), cancerul reprezintă cea mai importantă cauză de deces, după bolile cardiovasculare, fiind responsabil de un deces din patru. Cancerul este mai frecvent la persoanele vârstnice, dar cancerul de col uterin afectează în primul rând femeile mai tinere, majoritatea cazurilor apărând între 35-50 de ani, când numeroase femei sunt implicate activ în activitatea lor profesională sau în familie (Gustafsson et al., 1997). Pentru anul 2004, Agenția Internațională de Cercetare în Domeniul Cancerului (IARC) a estimat că au fost diagnosticate aproximativ 34.300 femei cu cancer de col uterin în 27 de State Membre ale UE și s-au înregistrat 16.300 de decese datorate acestei neoplazii (Arbyn et al. 2007; Boyle & Ferlay 2005). În cadrul UE, se observă mari diferențe de mortalitate între țări. Cea mai mare mortalitate s-a înregistrat în România și Lituania (rate standardizate față de populația mondială de 13,7 și respectiv 10/100.000 paciente pe an), iar cea mai scăzută, în Finlanda (1,1/100.000 pe an). Numărul cazurilor de cancer de col uterin este ridicat în special în noile State Membre. Cu excepția Maltei, toate celelalte 11 State Membre nou acceptate au rate de incidență și mortalitate mai mari decât cele 15 state aparținând UE înainte de expansiunea din 2004 și 2007. Contrastul est-vest este evident în figura 1, care prezintă distribuția geografică a mortalității, bazată pe estimările făcute în anul 2004.

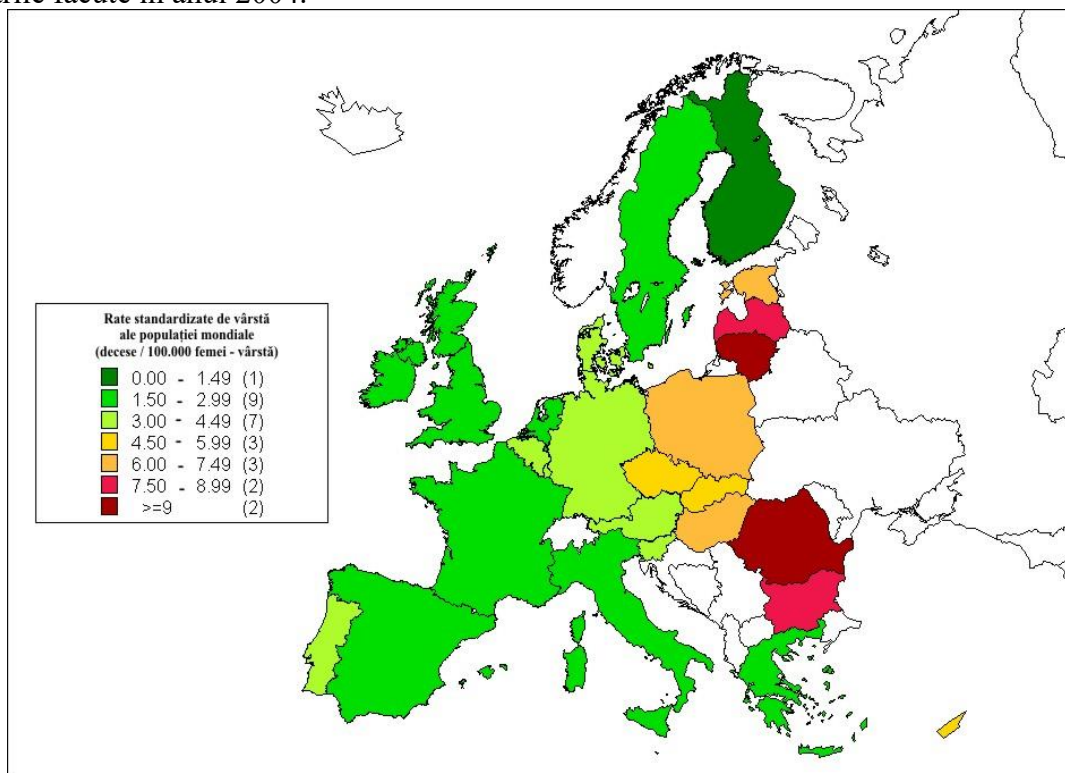


Figura 1. Mortalitatea prin cancer de col uterin în cele 27 de State Membre ale UE (rate standardizate pe vârstă față de populația mondială standard, estimări pentru anul 2004). Adaptat de la Arbyn et al. 2007 a&b.

1.2 Cancerul de col uterin și screening-ul

Dintre toate tumorile maligne, cancerul de col uterin este cel care poate fi controlat cel mai eficient prin screening. Detectarea anomaliilor citologice prin examinarea microscopică a frotiului Pap și tratamentul consecutiv al femeilor cu anomalii citologice de grad înalt, evită dezvoltarea cancerului (Miller 1993). Programele de screening citologic bine organizate la nivel populațional, la intervale de 3-5 ani, pot reduce incidența cu până la 80% (IARC 2005). În țările industrializate, incidența și mortalitatea prin cancer de col uterin a scăzut considerabil, mai probabil ca o consecință a programelor de screening citologic (Bray et al. 2005; Devesa et al. 1987). Totuși, doar în câteva țări există programe bine organizate de screening citologic, de exemplu în țările nordice, Marea Britanie, Olanda și unele părți din Italia (Anttila et al. 2004). În majoritatea celorlalte țări, screening-ul este oportunist, depinzând de inițiativa proprie a femeii sau a medicului acesteia. Acest screening oportunist este caracterizat cel mai adesea printr-o acoperire înaltă în anumite părți selectate ale populației, care sunt testate prea frecvent, coexistând cu o acoperire scăzută în alte grupuri populaționale, mai puțin dezvoltate din punct de vedere socio-economic, precum și printr-o calitate eterogenă, antrenând un raport scăzut de cost-eficiență (van Ballegooijen et al. 2000; van den Akker van Marle et al. 2002; Miller 2002).

1.3 Cauzele cancerului de col uterin

Infecția persistentă cu unul din cele 13 până la 16 tipuri oncogenice de virus papilloma uman (HPV) este necesară dar nu suficientă pentru apariția cancerului de col uterin (Munoz et al. 2003; Cogliano et al. 2005). Date recente provenite din studiile de cohortă au arătat că tipul 16 de HPV are un potențial ridicat de transformare malignă a celulelor cervicale infectate (Schiffman et al. 2005). Calea principală de transmitere a HPV este sexuală. Cancerul de col uterin fără HPV este extrem de rar (Walboomers et al. 1999). Totuși, infecția HPV este foarte frecventă după debutul activității sexuale și de obicei dispare fără să fie nevoie de vreo intervenție. Factorii care determină progresia infecției HPV la leziunile cervicale de grad înalt și cancer sunt puțin cunoscuți. Co-factorii pentru cancerul de col uterin sunt: fumatul, contraceptivele orale, paritatea înaltă, imunosupresia, incluzând infecția cu HIV și infecția cu Chlamydia trachomatis. Prevalența infecției cu HPV a crescut în ultimele decenii și probabil este responsabilă de creșterea riscului de cancer al colului uterin observată la femeile născute după 1940, în majoritatea țărilor industrializate. Evidența covârșitoare care leagă infecția HPV de cancerul de col uterin a determinat dezvoltarea câtorva sisteme de teste pentru a detecta acizii nucleici ai HPV și a obține vaccinuri profilactice și terapeutice.

1.4 Politica europeană: Recomandarea Consiliului din 2 decembrie 2003 legate de screening-ului cancerului

În 2003, toate ministerele naționale responsabile pentru sănătatea publică în Statele Membre ale UE, au aprobat și susținut consensul științific la care au ajuns experții în domeniul profilaxiei cancerului (Consiliul Uniunii Europene 2003; Comitetul consultativ pentru prevenția cancerului 2000; Arbyn et al. 2003). Aceste recomandări constituie un punct de referință în istoria controlului cancerului bazat pe dovezi în Europa. Consiliul UE recunoaște că pentru trei neoplazii – cancerul de sân și de col uterin la femei și cancerul colorectal la ambele sexe – există suficiente dovezi pentru a recomanda programe organizate de screening la nivel populațional în

toate țările UE (Wilson și Jungner 1968; Consiliul Uniunii Europene și Comitetul Miniștrilor 1994). Frotiul Pap este testul standard recomandat pentru screening-ul cancerului de col uterin care ar trebui să înceapă cu grupele de vârstă 20-30 de ani. Comitetul consultativ pentru prevenția cancerului a recomandat în prealabil testarea până la vârsta de 60 de ani la interval de 3-5 ani (Comitetul consultativ pentru prevenția cancerului 2000; Boyle et al., 2003). Mai mult, Consiliul UE recomandă asigurarea unei calități ridicate la toate etapele programului de screening (invitații, screening, confirmarea diagnosticului și tratamentul leziunilor, supravegherea după tratament) astfel încât testul screening ar trebui oferit în cadrul programelor organizate, în timp ce screening-ul oportunist ar trebui descurajat. Sunt necesare sisteme de monitorizare, incluzând legătura între bazele de date, pentru a verifica performanța și impactul programului. În afară de acestea, ar trebui asigurată o acoperire populațională ridicată. Screening-ul poate fi îmbunătățit prin introducerea unor noi metode, dar numai după evaluarea efectelor și cost-eficienței utilizând studii potrivite, bazate pe dovezi științifice solide. Dovezile privitoare la noile tehnici ar trebui să fie periodic acumulate și actualizate.

1.5 Prima ediție a normelor europene pentru asigurarea calității screening-ului cancerului de col uterin

În 1993, prima ediție a normelor pentru screening-ul cancerului de col uterin a fost publicată într-un format sintetic în *European Journal of Cancer* (Jurnalul European de Prevenție a Cancerului) (Coleman et al. 1993). Această ediție a stabilit principiile programului organizat de screening, care sunt valabile și astăzi și a constituit un pivot în inițierea unor noi proiecte pilot în Europa și pionieratul în lansarea conceptului de asigurare a calității. Cu toate acestea, versiunea din 1993 a avut un impact limitat asupra screening-ului oportunist în țările cu o politică de sănătate "liberală". A doua ediție conține mult mai multe detalii tehnice și documentare. Aceasta furnizează în special o trecere în revistă comprehensivă și actualizată a trei noi tehnologii: citologia în mediu lichid, interpretarea automată a frotiului Pap și nu în ultimul rând testarea HPV. În plus, normele actuale au fost extinse cu instrucțiuni comprehensive pentru medicii de familie, ginecologi și citopatologi, de către o echipă multidisciplinară de experți.

1.6 Conținutul ediției a doua a normelor europene

Partea principală a celei de a doua ediții constă în șapte capitole, începând cu Introducerea. Istoria naturală a leziunilor precursoare și cancerul de col uterin, baza științifică epidemiologică pentru screening-ul citologic și principiile pentru definirea, implementarea și evaluarea strategiei de screening bazată pe dovezi sunt tratate în Capitolul 2. De asemenea, sunt discutate diferite sisteme de screening și posibilitățile de combinare a activităților de screening oportunist și organizat. Anexa Capitolului 2 conține o serie de tabele de bază, utile pentru a descrie principalele componente ale unui sistem de screening funcțional la nivel regional sau național și care permit calcularea indicatorilor de performanță. În Capitolul 3, sunt sintetizate cunoștințele actuale ale caracteristicilor testului convențional Pap și a două noi metode de preparare (citologia în mediu lichid) sau interpretare (sisteme automate) ale frotiului citologic. Colposcopia este descrisă doar pe scurt, întrucât nu este un instrument potrivit pentru screening. Capitolul 3 se încheie cu trecerea în revistă a trei posibile aplicații clinice ale testării HPV: screening, triajul femeilor cu rezultate echivoce sau leziuni de grad scăzut ale frotiului Pap și urmărirea după tratamentul conservativ al leziunilor colului uterin. Capitolul 3 include două

anexe: (1) un ghid despre prepararea unui frotiu cervical adecvat și (2) recomandări referitoare la terminologia citologiei cervicale care să permită raportarea rezultatului citologic al frotiului cervical sau a citologiei în mediul lichid, conform unor principii uniforme. Clasificarea uniformă a anomaliilor celulare este o condiție esențială pentru înregistrarea și compararea în timp și deasemenea între diferite programe. Următoarele două capitole, 4 și 5 se referă la asigurarea calității, acreditarea și instruirea în practica laboratorului în citologie și histologie. În Capitolul 6 sunt furnizate normele pentru managementul leziunilor detectate la screening, inclusiv instrucțiuni specifice pentru colposcopiști și tratament. Capitolul final, al 7-lea, include indicatorii cheie de performanță recomandați, referitor la invitație, participare, screening, managementul și tratamentul femeilor cu test pozitiv la screening; majoritatea indicatorilor pot fi calculați din datele tabelelor anexate Capitolului 2. Pentru unii indicatori, este necesară legătura cu registrul de cancer.

Succesul unui program de screening necesită o comunicare adecvată cu femeile, personal medical implicat în program și persoane responsabile de sistemul de sănătate publică. Aceste aspecte sunt tratate într-un apendice special. Ediția actuală a normelor tratează screening-ul leziunilor precursore, inclusiv managementul leziunilor descoperite în screening. Totuși, este de așteptat ca profilaxia primară prin vaccinarea profilactică HPV va fi disponibilă în viitorul apropiat. Astfel, a fost inclus un apendice adițional, cu cele mai noi rezultate ale studiilor experimentale referitoare la vaccinare și un sumar cu întrebările care așteaptă răspuns.

1.7 Viitorul

În viitorul apropiat, două rețele europene nou înființate vor continua să culegă informații despre implementarea screening-ului în Europa și modul în care poate fi îmbunătățit. Rețeaua Europeană pentru Informarea în Epidemiologia Cancerului (The European Network for Information in Cancer Epidemiology – EUNICE) va culege date despre etapele diferite ale procesului de screening în toate Statele Membre, după recomandările din Capitolul 2 și 7. EUNICE va acorda asistență referitor la procedura de culegere standardizată a datelor și formarea epidemiologilor. EUNICE va completa informația asupra numărului actual de cazuri de cancer al colului uterin și va studia cum este influențat de screening și de factorii de risc. Altă rețea, Rețeaua Europeană de Cancer ECN se va concentra asupra dezvoltării și implementării viitoare a normelor de asigurare a calității pentru screening-ul cancerului, cu scopul de a contribui la diseminarea normelor actuale, pentru a studia modul în care normele sunt utilizate în definirea și implementarea celei mai bune practici în fiecare stat membru, pentru a împărtăși experiența între experți, pentru a aduna informația despre noile proceduri de screening și management și pentru a furniza asistență în conducerea și implementarea programelor de screening regionale și naționale.

Anii care urmează vor fi o provocare pentru viitoarea strategie europeană de profilaxie a cancerului de col uterin. În anii 2007 și 2008, vor fi publicate unele rezultate relevante ale câtorva studii europene în curs de derulare, care compară screening-ul citologic cu testarea HPV sau combinația test HPV/screening citologic. Mai mult, se așteaptă ca în viitorul apropiat vaccinurile profilactice pentru infecția cu HPV16 și HPV18 să primească licență¹. Ambele tipuri de HPV sunt legate cauzal de aproximativ 70% din cazurile de cancer de col uterin din Europa (Munoz et al. 2004; Clifford et al. 2003). Vaccinurile care sunt evaluate în prezent în studii

¹ Între timp, în septembrie 2006, s-a aprobat comercializarea pe piața europeană a unui vaccin cvadivalent pentru HPV16, HPV18, HPV6 și HPV11 (cauzatorul negilor genitali).

experimentale de fază a treia au ca scop să protejeze fetele și tinerele femei care nu au fost încă infectate. Aceasta presupune că, pentru următoarele decenii, generațiile care și-au început viața sexuală vor continua să necesite screening. Totuși, pe măsură ce cohortele vaccinate înaintază în vârstă, strategiile de screening necesită modificări. Rețeaua ECN va urma aceste noi direcții de dezvoltare, cu atenție specială și culegerea informației relevante pentru viitoarea actualizare a acestor norme.

Ediția actuală a normelor a fost pregătită de către experți din Statele Membre înainte de extinderea UE din 2004 și 2007. Am menționat deja faptul că numărul cazurilor de cancer de col uterin este substanțial mai mare în cele 11 State Membre noi. Deși la discuțiile finale asupra conținutului normelor au participat experți din 7 țări din cele 11 State Membre noi ale UE, nu se știe în ce măsură normele actuale se adresează sau răspund nevoilor potențiale speciale și capacităților acestor țări. Contactele prin intermediul rețelelor ECN și EUNICE vor fi informative și utile în acest sens. Totuși, autoritățile europene și reprezentanții Parlamentului European ar trebui să fie conștienți că dimensiunea mult ridicată a acestei probleme de sănătate publică necesită atenție specială.

Recomandarea Consiliului recunoaște urgența pentru introducerea programelor organizate de screening având calitatea necesară și solicită un raport detaliat al Comisiei Europene bazat pe informații furnizate de către Statele Membre ale UE înainte de sfârșitul anului 2007. Sperăm ca normele actuale vor contribui la inițierea de către autoritățile sanitare, a unor programe organizate de screening, oriunde acestea încă lipsesc.

1.8 Mulțumiri

La elaborarea acestei ediții a ghidului au participat multe persoane, cărora le mulțumim pentru dedicarea și sprijinul lor. Adresăm mulțumiri îndeosebi colegilor care au lucrat la elaborarea ediției anterioare a Rețelei Europene de Screening a Cancerului de Col Uterin (ECCSN), în mod special domnului prof. Ulrich Schenck și echipei sale, care au coordonat Rețeaua din 1999 în 2003, și deasemenea tuturor experților invitați care și-au adus contribuția cu mare entuziasm la acest ghid. Apreciam în egală măsură dedicarea, sfaturile primite, perseverența, înțelepciunea și răbdarea de care s-a dat dovadă.

Mulțumiri și Direcției Generale de Sănătate și Protecție a Consumatorului din cadrul Comisiei Europene care ne-a sprijinit financiar, și în special domnului Dr. Karl Freese, responsabil tehnic, care a inspirat și a încurajat editorii și co-autorii. De asemenea, aducem mulțumiri domnului dr. Peter Boyle, Director al Agenției Internaționale de Cercetare în Domeniul Cancerului IARC, pentru corectarea manuscrisului final și editarea tehnică, și Cochrane Gynaecological Cancer Review Group (Bath, Marea Britanie) pentru sprijinul financiar.

1.9 Bibliografia

Advisory Committee on Cancer Prevention (2000). Recommendations on cancer screening in the European Union. Advisory Committee on Cancer Prevention. Eur.J.Cancer 36, 1473-1478.

Anttila A., Ronco G., Clifford G., Bray F., Hakama M., Arbyn M., & Weiderpass E. (2004). Cervical cancer screening programmes and policies in 18 European countries. Brit. J. Cancer 91, 935-941.

Arbyn M., Raifu A.O., Autier P., & Ferlay J. (2007a). Burden of cervical cancer in Europe: estimates for 2004. Ann.Oncol. 18: doi: 10.1093/annonc/mdm079.

- Arbyn M., Autier P., & Ferlay J. (2007b). Burden of cervical cancer in the 27 member states of the European Union: estimates for 2004. *Ann. Oncol.* 18, 1425-7.
- Arbyn M., Van Oyen H., Lynge E., Micksche M., Faivre J., & Jordan J. (2003). European Commission's proposal for a Council recommendation on cancer screening. *BMJ* 327, 289-290.
- Boyle P., Autier P., Bartelink H., Baselga J., Boffetta P., Burn J., Burns H.J.G., Christensen L., Denis L., Dicato M., Diehl V., Doll R., Franceschi S., Gillis C.R., Gray N., Griciute L., Hackshaw A., Kasler M., Kogevinas M., Kvinnsland S., La Vecchia C., Levi F., McVie J.G., Maisonneuve P., Martin-Moreno J.M., Newton Bishop J., Oleari F., Perrin P., Quinn M., Richards M., Ringborg U., Scully C., Siracka E., Storm H., Tubiana M., Tursz T., Veronesi U., Wald N., Weber W., Zaridze D.G., Zatonski W., & zur Hausen H. (2003). European Code Against Cancer and scientific justification: third version (2003). *Ann.Oncol.* 14, 973-1005.
- Boyle P. & Ferlay J. (2005). Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Ann.Oncol.* 16, 481-488.
- Bray F., Loos A.H., McCarron P., Weiderpass E., Arbyn M., Moller H., Hakama M., & Parkin D.M. (2005). Trends in cervical squamous cell carcinoma incidence in 13 European countries: changing risk and the effects of screening. *Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev.* 14, 677-686.
- Clifford G.M., Smith J.S., Plummer M., Muñoz N., & Franceschi S. (2003). Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Brit J Cancer* 88, 63-73.
- Cogliano V., Baan R., Straif K., Grosse Y., Secretan B., & El Ghissassi F. (2005). Carcinogenicity of human papillomaviruses. *Lancet Oncol.* 6, 204.
- Coleman D., Day N., Douglas G., Farmery E., Lynge E., Philip J., & Segnan N. (1993). European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Europe against cancer programme. *Eur.J.Cancer* 29A Suppl 4, S1-S38.
- Council of the European Union & Committee of Ministers. Recommendation Nr R(94)11, on screening as a tool of preventive medicine. Strasbourg: Oct. 10, 1994.
- Council of the European Union (2003). Council Recommendation of 2 December on Cancer Screening. *Off J Eur Union-* 878, 34-38.
- Devesa S.S., Silverman D.T., Young J.L., Pollack E.S., Brown C.C., Horm J.W., Percy C.L., Myers M.H., McKay F.W., & Fraumeni J.F. (1987). Cancer incidence and mortality trends among whites in the United States, 1947-84. *J.Natl.Cancer Inst.* 79, 701-745.
- Gustafsson L., Ponten J., Zack M., & Adami H.-O. (1997). International incidence rates of invasive cervical cancer after introduction of cytological screening. *Cancer Causes Control* 8, 755-763.
- IARC (2005). Cervix Cancer Screening. IARC Handbooks of Cancer Prevention. Vol. 10. IARC Press, Lyon
- Miller A.B. (1993). Cervical cancer screening programmes. Managerial guidelines. World Health Organisation, Geneva.
- Miller A.B. (2002). The (in)efficiency of cervical screening in Europe. *Eur.J.Cancer* 38, 321-326.
- Muñoz N., Bosch F.X., Castellsague X., Diaz M., de Sanjose S., Hammouda D., Shah K.V., & Meijer C.J. (2004). Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int.J.Cancer* 111, 278-285.
- Muñoz N., Bosch F.X., de Sanjose S., Herrero R., Castellsague X., Shah K.V., Snijders P.J., & Meijer C.J. (2003). Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N.Engl.J.Med.* 348, 518-527.
- Schiffman M.A., Herrero R., Desalle R., Hildesheim A., Wacholder S., Rodriguez A.C., Bratti M.C., Sherman M.E., Morales J., Guillen D., Alfaro M., Hutchinson M., Wright T.C., Solomon D., Chen Z., Schussler J., Castle P.E., & Burk R.D. (2005). The carcinogenicity of human papillomavirus types reflects viral evolution. *Virology* 337, 76-84.

van Ballegooijen M., van den Akker van Marle M.E., Patnick J., Lynge E., Arbyn M., Anttila A., Ronco G., & Habbema D.F. (2000). Overview of important cervical cancer screening process values in EUcountries, and tentative predictions of the corresponding effectiveness and cost-effectiveness. *Eur.J.Cancer* 36, 2177-2188.

van den Akker van Marle M.E., van Ballegooijen M., van Oortmarssen G.J., Boer R., & Habbema J.D.F. (2002). Cost-effectiveness of cervical cancer screening: comparison of screening policies. *J.Natl.Cancer Inst.* 94, 193-204.

Walboomers J.M., Jacobs M.V., Manos M., Bosch F.X., Kummer J.A., Shah K.V., Snijders P.J., Peto J., Meijer C.J.L.M., & Muñoz N. (1999). Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J.Pathol.* 189, 12-19.

Wilson J.M.G. & Jungner G. (1968): Principles and practice of screening for disease. *Public Health Papers* 34, 1. Geneva, World Health Organisation.

2

Recomandări epidemiologice pentru asigurarea calității în screeningul cancerului cervical

Autori:

Ahti Anttila

Guglielmo Ronc

Elsebeth Lynge

Muriel Fender

Marc Arbyn

Jean-Jacques Baldauf

Julietta Patnick

Euphemia McGoogan

Matti Hakama

Anthony B. Miller

Autori:

Ahti Anttila, Helsinki, Finlanda
Guglielmo Ronco, Torino, Italia
Elsebeth Lynge, Copenhaga, Danemarca
Muriel Fender, Strasbourg, Franța
Marc Arbyn, Bruxelles, Belgia
Jean-Jacques Baldauf, Strasbourg, Franța
Julietta Patnick, Sheffield, Marea Britanie
Euphemia McGoogan, Edinburgh, Marea Britanie
Matti Hakama, Tampere, Finlanda
Anthony B. Miller, Heidelberg, Germania

Colaboratori:

Ch. Anthony, Ormylia, Grecia
M. Bodo, Budapesta, Ungaria
L. Dobrossy, Iklad, Ungaria
G. Domenech Muniz, Junta de Castilla y leon, Spania
A. Hernandez Rubio, Junta de Castilla y Leon, Spania
L. von Karsa, IARC
S. Tejero Encinas, Junta de Castilla y Leon, Spania
N. Becker, Heidelberg, Germania

Revizori:

N. Segnan, Torino, Italia
P. Sasieni, Londra, Marea Britanie
M. Zakelj, Liubliana, Slovenia

Mulțumiri:

Numeroasele completări și sugestii făcute de experții colaboratori, în special cei care participă la întâlnirile Rețelei Europene de Screening a Cancerului de Col Uterin și a Rețelei Europene de Cancer sunt apreciate.

2.1 Sumar

Obiectivul screening-ului cancerului de col uterin este de a reduce mortalitatea și incidența bolii invazive. Dovezile numeroase și solide din programele bine organizate de screening citologic susțin realizarea acestui obiectiv. Programe organizate de screening al cancerului de col uterin se desfășoară în câteva țări ale UE, deși organizarea screening-ului, strategiile și practicile variază considerabil între statele membre.

În 2004, aproximativ 52.000 de cazuri noi de cancer de col uterin au fost diagnosticate în întreaga Europă și circa 27.000 de femei au murit din cauza acestei afecțiuni. A existat o variație de aproximativ 5 ori în ceea ce privește rata incidenței în țările cu cele mai scăzute și cele mai ridicate rate ale bolii. Ratele au fost relativ ridicate în special în țările din Europa centrală și de est, inclusiv în câteva noi state membre în care nu au fost implementate astfel de programe de screening. Dacă o strategie optimă de screening și organizare ar putea fi implementată, în Europa, numărul cazurilor noi de îmbolnăviri și cel al deceselor datorate cancerului de col uterin ar scădea în mod substanțial.

Pentru maximizarea impactului și minimizarea efectelor adverse, screening-ul trebuie să se desfășoare doar în programe organizate. Structura unui program de screening al cancerului de col uterin include definirea strategiei de screening, adică determinarea grupelor de vârstă țintă și intervalul de screening între două rezultate normale ale testului (3 sau 5 ani), alegerea testului screening și stabilirea strategiilor de urmărire și tratament pentru femeile cu rezultate pozitive la screening. Strategia de screening ar trebui să ia în considerare variația în riscul de bază a populațiilor țintă și istoria naturală a bolii, care se caracterizează printr-o perioadă preclinică detectabilă destul de îndelungată și rate de regresie substanțiale ale leziunilor precanceroase. Mai mult, un program de screening bine organizat trebuie să asigure un nivel ridicat de acceptabilitate și acoperire în rândul populației și trebuie să asigure și să demonstreze o bună calitate la toate nivelurile.

Un sistem informațional populațional trebuie instituit pentru monitorizarea continuă a indicatorilor programului de screening. Un cadru legal potrivit este necesar pentru înregistrarea datelor individuale și legătura între bazele de date populaționale, baza de date a screening-ului și registrele de cancer și de mortalitate. Sistemul informațional este un instrument esențial pentru managementul programului de screening; calcularea indicatorilor de participare, de complianță,

de calitate și impact; furnizarea unui feedback pentru a implica personalul medical, factorii de decizie și autoritățile din domeniul sănătății publice.

Structura programului trebuie să permită efectuarea evaluării. Se recomandă un design experimental care este potrivit pentru evaluarea noilor strategii de screening ale programelor organizate. Trebuie evidențiat, după cum s-a menționat și anterior, că obiectivul screening-ului cancerului de col uterin este reducerea incidenței și a mortalității. Observația conform căreia o nouă metodă de screening depistează mai multe leziuni precursore decât frotiul Pap convențional nu demonstrează o eficacitate îmbunătățită. Sunt necesare dovezi suplimentare pentru a stabili dacă aplicarea unei noi metode de screening determină în mare măsură supradiagnosticul și tratamentul în exces al bolii neprogresive.

Scopul acestor norme epidemiologice este de a caracteriza structura organizațională de bază a programelor de screening al cancerului de col uterin și de a recomanda o metodologie comună pentru organizarea, evaluarea și raportarea acestora. Aceste norme sunt relevante în special pentru planificarea noilor programe de screening al cancerului de col uterin în Europa. Diferite soluții care corespund standardelor metodologice recomandate trebuie implementate în diferite țări și regiuni cu niveluri diferite ale resurselor și infrastructură generală a asistenței medicale.

2.2. Introducere

În ultimii 60 de ani, frotiul Papanicolau a fost utilizat pentru a descoperi leziunile precanceroase și cancerul cu celule scuamoase în stadiul invaziv precoce la femeile asimptomatice. Acest test implică recoltarea unui eșantion de celule din epiteliul cervical și examinarea morfologiei lor la microscop, cu scopul identificării celulelor anormale. În funcție de severitatea leziunilor citologice detectate, femeile vor avea nevoie de investigații consecutive, cu repetarea citologiei, colposcopie și histologie dar și tratamentul poate fi necesar.

Principalul obiectiv al screening-ului pentru cancer este de a reduce mortalitatea prin boală. În screening-ul cancerului de col uterin, reducerea incidenței bolii invazive este de asemenea un obiectiv, întrucât leziunile precanceroase pot fi și ele depistate și tratate. Actualmente, există dovezi puternice că programul organizat de screening al cancerului de col uterin poate reduce incidența și mortalitatea (Hakama, 1982; Hakama *et al.*, 1986; Laara *et al.*, 1987; Sankila *et al.*, 2000; IARC, 2005).

Programe organizate de screening pentru cancerul de col uterin există în câteva țări ale UE. Strategia de screening, organizarea și practicile variază între țări (Linos&Riza, 2000; Anttila *et al.*, 2004; IARC, 2005), la fel ca și eficacitatea și raportul cost-eficacitate (van Ballegooijen *et al.*, 2000; Miller, 2002). Ineficiența poate proveni din: (1) distribuția suboptimală a testului screening, care determină ca o proporție substanțială de femei să nu aibă nici un test sau o testare regulată, în timp ce altele pot fi testate în exces, la intervale scurte de timp, chiar dacă s-au dovedit a fi sănătoase; (2) calitate profesională și standarde de screening suboptimale. Pentru a maximiza impactul pozitiv și a minimiza potențialele efecte adverse, se recomandă ca screening-ul să fie oferit în programe organizate (Comisia Europeană, 2003; Consiliul Uniunii Europene, 2003).

Un aspect important este reprezentat de scopul și gradul de completare al informației înregistrate. Sistemul informațional necesar pentru derularea unui program de screening poate fi format din câteva componente, dependente de organizarea serviciilor de sănătate. O înregistrare sigură a cazurilor este importantă. Sunt necesare legături între datele individuale la nivel populațional, screening, registrul de cancer și la nivel de tratament.

La fel ca și pentru orice strategie de sănătate publică, structura unui program de screening trebuie să permită evaluarea sa. Sunt necesare dovezi privind eficiența și calitatea fiecărui program național. Rezultatele activității de screening trebuie publicate regulat pentru a demonstra clar modul de derulare a programului factorilor de decizie, personalului medical, femeilor invitate care efectuează testarea și publicului larg. Alte elemente cheie în monitorizarea și evaluarea screening-ului includ: evaluarea științifică a eficacității și rezultatelor programului de screening bazat pe metode epidemiologice stabilite, stabilirea unui feedback al informației despre cancerul invaziv depistat în timpul sau după efectuarea screening-ului.

Eficiența unui program organizat de screening este o funcție a calității componentelor individuale. Epidemiologia furnizează instrumente care permit planificarea, ghidarea și evaluarea întregului proces de screening, de la aspectele organizatorice și administrative, până la evaluarea impactului. Scopul acestor norme epidemiologice este de a caracteriza structurile organizatorice de bază ale unui program de screening și de a recomanda metodologia de organizare, raportare și evaluare, utilizând terminologia, definițiile și clasificările agreate astăzi. Există doar câteva norme internaționale recunoscute pentru organizarea și evaluarea programelor. Aceste norme vor fi utile pentru demararea unor noi programe de screening a cancerului de col uterin, care sunt

adesea necesare în țări cu resurse limitate în domeniul asistenței medicale și pentru îmbunătățirea programelor existente din Europa. Aderența la aceste norme va permite fiecărui program să-și măsoare rezultatele.

Acest capitol se concentrează asupra caracteristicilor și informației bazate pe dovezi disponibilă asupra eficienței programului de screening al cancerului de col uterin, utilizând citologia convențională ca și test de screening. Informația care utilizează incidența și mortalitatea ca și punct final este disponibilă în mod curent doar pentru acest test. În ultimul deceniu, s-au dezvoltat tehnologii alternative de screening, aducând argumente pentru schimbarea validității și a organizării unui program de screening. Nu sunt disponibile încă informații exacte despre eficacitatea acestor metode (IARC, 2005). Aceste metode și aspectele relevante referitoare la posibilitatea lor de introducere într-un program de screening, sunt discutate în detaliu în Capitolul 3.

2.3 Epidemiologia cancerului de col uterin

2.3.1. Frecvența bolii

2.3.1.1. Incidența și mortalitatea actuală a cancerului de col uterin

Anual, în Europa aproximativ 52.000 de cazuri noi sunt diagnosticate și se înregistrează 27.000 de decese (Arbyn *et al.*, 2007 a&b; Boyle&Ferlay, 2005); 34.300 cazuri din totalul îmbolnăvirilor și 16.300 decese au fost înregistrate în primele 27 membre ale UE (Arbyn *et al.*, 2007b). Rata standardizată pe vârstă, estimată pentru anul 2004 pentru toate țările europene și utilizând populația mondială standard ca referință, este prezentată în Figura 1. Ratele de îmbolnăvire în diferitele țări europene variază de până la 5 ori. Variațiile ratelor de mortalitate par a fi și mai mari. Datorită neclarităților în acuratețea certificatelor de deces legate de cancerul uterin, cu numeroase decese înregistrate ca și cancer uterin, fără altă specificare (ICD-9 179), s-au făcut ajustări pentru această eroare de clasificare. Totuși, aceste ajustări pot fi problematice dacă numărul de cazuri „uter nespecificat” este mare.

2.3.1.2. Tendințe

De importanță particulară pentru demonstrarea efectului screening-ului organizat sunt datele asupra tendințelor incidenței cancerului de col uterin invaziv și mortalității în țările nordice (Hakama, 1982; Laara *et al.*, 1987), unde există date naționale disponibile și de încredere din perioada anterioară implementării programelor de screening.

Spre sfârșitul anilor 1960, Finlanda, Suedia și Islanda aveau programe organizate de screening la nivel național, la fel și câteva regiuni din Danemarca. La mijlocul anilor 1960, s-a observat o scădere atât a incidenței, cât și a mortalității prin cancer de col uterin în Finlanda, Suedia, Islanda și Danemarca. Scăderea comparată cu perioada anterioară screening-ului a fost mai mare în Finlanda (Hristova & Hakama, 1997; Anttila & Laara, 2000), unde ratele mortalității standardizate pe vârstă au scăzut cu peste 80%, de la 7.0 decese la 100.000 la începutul anilor 1960, la 1.2 decese la 100.000 în anii 1990 (rate standardizate pe vârstă față de populația mondială standard). La începutul programului finlandez, femeile cu vârsta între 30-54 de ani au fost invitate la 5 ani interval și doar la începutul anilor 1990 s-au adăugat grupele 55-64 de ani. Toate municipalitățile finlandeze au adoptat programul de invitații (Anttila et al., 1999). În Suedia și Danemarca, care au avut programe organizate la nivel regional, rata mortalității a scăzut cu 52 și respectiv 66%.

În Norvegia, incidența a crescut până la mijlocul anilor 1970 și scăderea mortalității a fost considerabil mai mică (40%) decât în țările nordice (Figura 2). În acel moment, screening-ul oportunist a fost frecvent în Norvegia, iar un program organizat de screening a cancerului de col uterin a început în Norvegia abia în 1995 (Hakaam, 1982; Sankila *et al.*, 2000; Nygard *et al.*, 2002; IARC, 2005).

Incidența în grupele de vârstă mai tinere variază între diferitele țări. De exemplu, în Finlanda în perioada anterioară screening-ului, incidența la grupele 30-34 de ani a fost de 8 la 100.000, în timp ce în Danemarca a fost de 30 la 100.000 (Figura 3). De asemenea, pot exista înregistrări diferite ale criteriilor diagnostice, de exemplu, în proporția cazurilor de cancer microinvaziv al colului uterin. Aceste riscuri diferite trebuie luate în considerare la planificarea strategiei de screening.

Alte dovezi ale impactului unui program organizat de screening asupra mortalității și incidenței prin cancer de col uterin au fost obținute în Marea Britanie. Screening-ul citologic a fost introdus în anii 1960, dar un program organizat, care să includă un sistem de chemare-rechemare și de asigurare a calității, nu a fost inițiat până în anul 1988. În anii precedenți, mortalitatea și incidența a scăzut cu 1-2% pe an, în timp ce din 1988, scăderea a fost de circa 7% pe an, în pofida unui risc bazal crescut la femeile născute începând cu anii 1940 (Sasieni et al., 1995; Quinn et al., 1999; Sasieni&Adams, 1999; Peto et al., 2004; Bray et al., 2005; IARC,

2005). Rata mortalității prin cancer de col uterin a crescut în Irlanda în perioada 1970-2000 în absența unui program de screening, în timp ce în Marea Britanie și în Irlanda de Nord s-a înregistrat o scădere a ratei (Comber&Gavin, 2004).

Scăderi de ordinul a 10-60% s-au observat în incidența și mortalitatea prin cancer de col uterin în unele țări cu programe mai puțin organizate de screening sau oportuniste (Anttila&Laara, 2000; IARC, 2005). În studiile de tendință, există câteva limite în separarea efectelor screening-ului de alți factori care influențează ratele cancerului de col uterin (pentru o discuție a obiecțiilor, vezi IARC, 2005). Utilizarea datelor provenind din înregistrările foarte vechi de spital pentru datele de incidență este problematică din cauza includerii potențiale a cazurilor preinvazive (CIN 3) în seria cazurilor de cancer. Pentru a evita această eroare potențială, datele vechi ar trebui reevaluate (Anttila&Laara, 2000). Utilizarea noțiunii de „cancer uterin, fără altă specificare” (not otherwise specified – NOS), ca și cauză stabilită a decesului a fost frecventă în multe țări. Aceasta afectează comparabilitatea în timp. În Belgia, s-a făcut o încercare de a estima proporția istorică a deceselor datorate cancerului uterin NOS, care ar fi trebuit redistribuite (matematic) colului uterin (Arbyn&Geys, 2002). Ratele standardizate pe vârstă ale mortalității corectate (prin estimare) au scăzut de la 14 la 100.000 în anul 1950 la 4.5 în anii 1990 (o scădere de 68%), în timp ce rata certificată a scăzut de la 6.3 la 3.0 (52% scădere). Întrucât screening-ul a fost practicat de decenii iar informația istorică asupra intensității și calității screening-ului nu este disponibilă, este imposibilă estimarea precisă a riscului de cancer al colului uterin în absența screening-ului în întreaga Europă.

În contrast cu aceste progrese, ratele de mortalitate și incidență prin cancer de col uterin sunt în ascensiune la ora actuală, în special la generațiile recente, în unele țări din estul și nordul Europei, precum Bulgaria, România și Estonia, în care ratele au fost în mod istoric aproape stabile și în care lipsesc activitățile documentate de screening (Bray *et al.*, 2005; IARC, 2005).

Studiile de tendință temporală demonstrează că implementarea completă a screening-ului organizat în Europa ar putea determina o scădere substanțială în nivelul actual al incidenței și mortalității prin cancer de col uterin. Scăderi considerabile pot fi obținute în țări în care lipsesc actualmente programele de screening, dar ratele de cancer se așteaptă să scadă în zone în care a existat anterior doar screening oportunist.

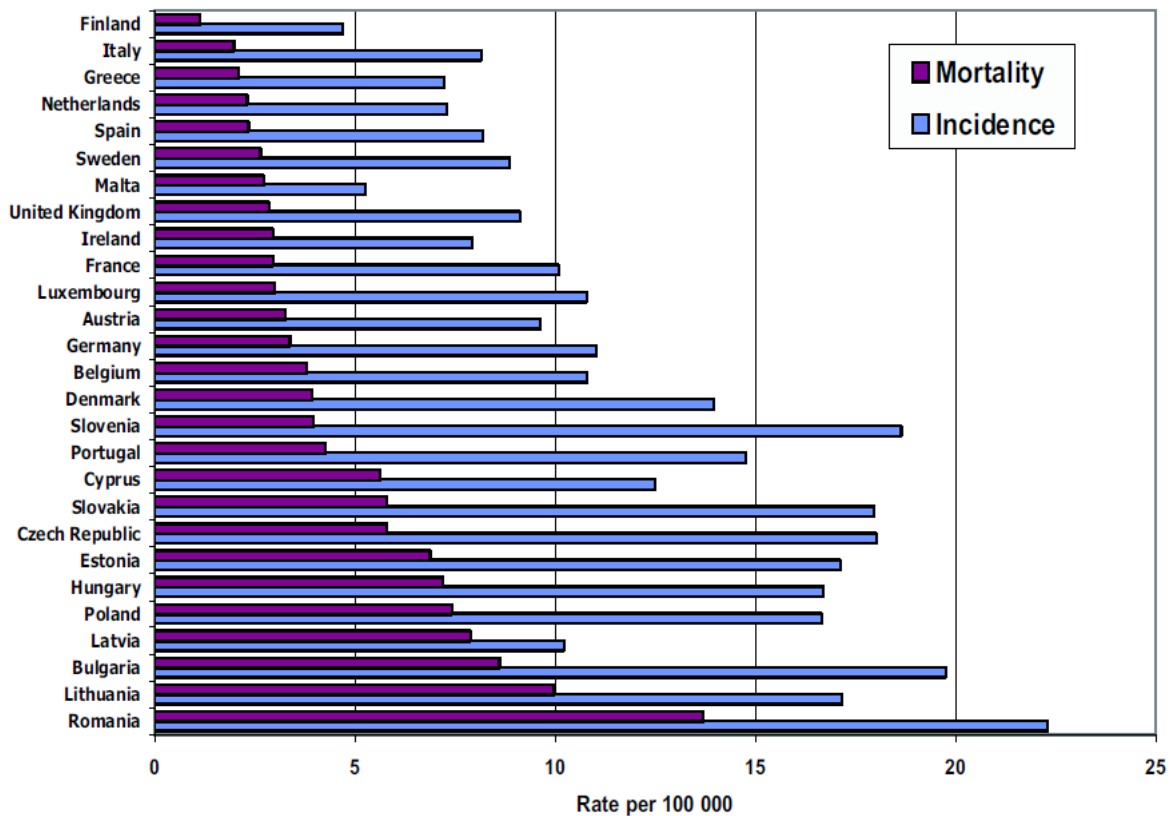


Figura 1. Rata incidenței și a mortalității prin cancer de col uterin în cele 27 state membre ale UE (rate la 100.000 femei-ani), ierarhizate după mortalitatea crescătoare, estimări pentru anul 2004 (standardizare directă față de populația mondială standard) (din Arbyn *et al.*, Ann Oncol., 2007b).

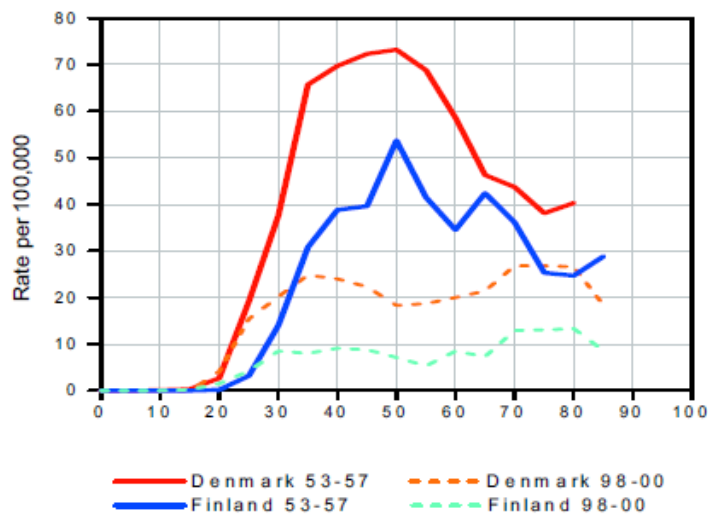


Figura 3. Cancerul de col uterin în Danemarca și Finlanda, incidența pe grupe de vârstă

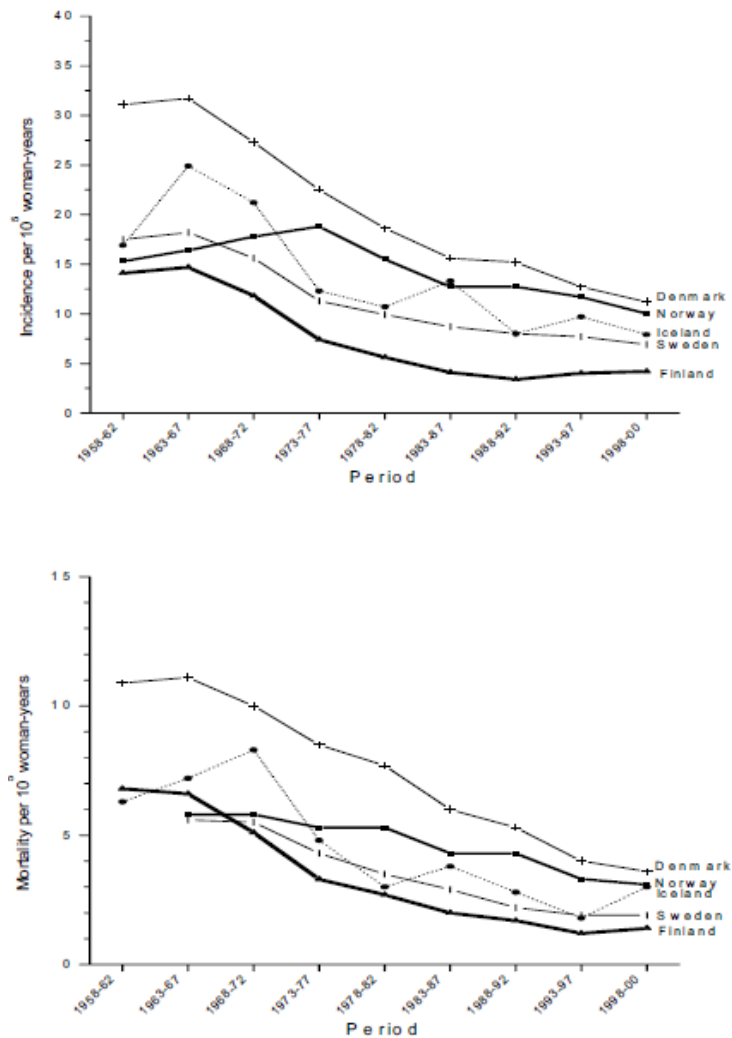


Figura 2. Ratele incidenței și a mortalității prin cancer de col uterin în țările nordice, 1958-2000. Standardizare pe vârstă față de populația mondială standard.

2.3.1.3 Supraviețuirea

Conform studiului EURO CARE-3 (Sant *et al.*, 2003) supraviețuirea relativă la 5 ani a cancerului de col uterin a fost de 62% pentru cancerule diagnosticate în perioada 1990-1994. Au existat unele tendințe către o rată de supraviețuire mai redusă în Europa de est (Polonia 48%, Estonia 53%, Slovacia 57%), în timp ce în alte părți ale Europei variația a fost mică. Studiul EURO CARE 4 indică o rată medie de 60% a cancerelor diagnosticate în perioada 2000-2002 iar rata de supraviețuire estimată în țările est europene (Cehia, Polonia) era oarecum mai scăzută

decât media din alte regiuni ale Europei (Verdecchia *et al.*, 2007). Comparabilitatea supraviețuirii între țări este un subiect controversat; aceasta se datorează diferențelor de urmărire și lipsei unor informații comparabile de stadializare (Berrino, 2003). Un program de screening va introduce erori legate de perioada prodromală care determină supraestimarea supraviețuirii (Berrino, 2003). Pe de altă parte, un program de screening al cancerului de col uterin poate preveni tumorile cu evoluție lentă într-o măsură mai mare decât tumorile cu o evoluție rapidă, determinându-se astfel o tendință controversată de evoluție a ratei de supraviețuire într-o analiză pe o perioadă de timp foarte îndelungată (Dickman *et al.*, 1999). Din moment ce supraviețuirea este legată de stadiul cancerului în momentul diagnosticului, screening-ul poate afecta mortalitatea mai mult decât incidența prin creșterea detectării cancerelor cu evoluție lentă la femeile asimptomatice. Majoritatea acestor leziuni sunt de obicei în stadiul Ib sau microinvaziv. Cu toate acestea, diferențele în ratele de supraviețuire a diferitelor țări indică faptul că evidențierea unor tratamente de calitate în întreaga Europă este o prioritate.

2.3.2. Istoria naturală a bolii

Deciziile referitoare la grupele de vârstă optime și intervalul de screening necesită informații despre ratele specifice pe grupe de vârstă și despre durata perioadei anterioare debutului invaziei, în care leziunile precursoră sunt detectabile. Este clar acum că multe din aceste leziuni, în special displazia ușoară (CIN 1) nu vor progresa și de fapt regresează. S-a raportat o variație substanțială a ratelor de progresie și regresie a leziunilor precanceroase (Östör, 1993) într-o trecere în revistă a lucrărilor publicate anterior. În lucrarea sa, Östör a concluzionat că doar o foarte mică fracțiune a leziunilor CIN 1 și CIN 2, 1% și respectiv 5% ar progresa către cancerul invaziv în absența tratamentului, în timp ce peste 12% din leziunile de tip CIN 3 s-a estimat că progresează (Tabelul 1). Se impun precauții în interpretarea estimărilor (IARC, 2005). Durata perioadelor de urmărire a variat de la <1 la 20 de ani în studiile incluse de Östör în lucrarea sa și grupele de vârstă au putut să varieze; aceste cifre pot astfel să subestimeze ratele de progresie în populațiile supuse screening-ului.

Un studiu de modelare care utilizează date din programul de screening din Columbia Britanică, din Canada, a arătat că regresia leziunilor precanceroase variază în funcție de vârstă: de la 84% la grupa de vârstă 18-34 de ani la 40% la 35 de ani sau mai mult (van

Oortmarssen&Habbema, 1991). Ratele de progresie estimate au fost de 16% și respectiv 60%. Nu s-a făcut distincție între leziunile de grad înalt sau scăzut. Un studiu finlandez a estimat că 28% până la 39% din cazurile de displazie de grad înalt (severă) și carcinom *in situ* combinate vor progresa către cancerul invaziv (Hakama&Rasanen-Virtanen, 1976). Acesta s-a bazat pe comparațiile incidenței cumulative la femeile cu vârsta 30-59 de ani prin utilizarea unui timp mediu de supraveghere de circa 3,5 ani. Studiile utilizând diagnosticul citologic au găsit rate de progresie mai scăzute (IARC, 2005).

Prin modelarea datelor de screening asupra ratei de detectare a leziunilor intraepiteliale și asupra incidenței cancerului după o citologie negativă, Gustafsson & Adami (1989) și van Oortmarssen și Habbema (1991), au estimat în mod independent că durata medie a fazei leziunilor intraepiteliale înaintea progresiei la cancer invaziv este de 12 ani. Studiile observaționale (Luthra *et al.*, 1987; Syrjanen, 1996) au raportat o durată medie de circa 10 ani (cu variații de la 5 la 15 ani) pentru ca o leziune precanceroasă să evolueze către boala invazivă, în cazul în care aceasta rămâne netratată. Progresia ar putea uneori să dureze peste 50 de ani, după cum o arată și canceretele detectate la femeile foarte în vârstă (de exemplu, peste 75 de ani).

Tabelul 1. Probabilitățile de regresie/persistență/progresie a leziunilor precanceroase, (Ostor, 1993)

Severitatea leziunilor	Regresie	Persistență	Progresie la CIN 3	Progresie la cancer invaziv
CIN 1	60%	30%	10%	1%
CIN 2	40%	40%	20%	5%
CIN 3	33%	<55%	-	>12%

2.3.2. Factorii de risc

Infecțiile oncogenice cu HPV sunt cel mai important factor de risc pentru cancerul de col uterin. Raportul riscului sau raportul cotelor (OR) în cazul cancerului de col uterin, pentru expunere variază între 15 și 150 (IARC, 2005). Printre cele peste 130 de tipuri diferite de virusuri Papilloma umane, actualmente circa 16 tipuri au fost clasificate ca prezentând un risc înalt (Capitolul 3). Există și alți factori de risc sau co-factori, precum fumatul (OR în studii caz-martor între 2-5, deasemenea la persoane infectate HPV; IARC, 2005); utilizarea

contraceptivelor hormonale, paritatea (>5 copii) și alte infecții genitale ca Herpes simplex tip 2, Chlamydia trachomatis și HIV. O paritate foarte înaltă nu este o condiție uzuală în țările europene, așa cum este cazul în multe țări în curs de dezvoltare; există deasemenea studii negaive cu număr destul de scăzut de copii per ansamblu. Creșterea riscului de cancer al colului uterin la generațiile tinere născute după 1940 (Bray *et al.*, 2002) sugerează că prevalența factorilor de risc a crescut. HPV este transmis în principal prin contact sexual, chiar dacă în principiu și alte căi sunt posibile. IARC (2005) a revăzut recent informația despre factorii de risc.

Studiile epidemiologice și virusologice indică faptul că infecția HPV este caracterizată printr-o rată foarte ridicată de îmbolnăvire dar și de asanare spontană (IARC, 2005). Cei mai importanți factori determinanți pentru infectarea cu HPV sunt vârsta la primul contact sexual și numărul partenerilor sexuali ai femeii sau ai partenerului ei. În unele studii, au relevat protecția împotriva infecției HPV în cazul utilizării condomului, dar majoritatea studiilor nu au arătat o protecție semnificativă. Câteva explicații pentru aparenta lipsă de protecție au fost propuse, incluzând utilizarea incorectă sau inconstantă și faptul că infecția HPV poate exista într-o arie mai largă a epitelului genital care este acoperit de condom (Rousseau *et al.*, 2003).

2.3.3. Dovezi pentru eficacitatea și eficiența screening-ului citologic

Screening-ul prin froțiul Pap nu a fost evaluat niciodată printr-un studiu randomizat. Totuși, dovezile eficienței sale provenite din studii observaționale sunt foarte convingătoare. Acestea sunt studiile de cohortă care au presupus urmărirea femeilor testate (Hakama&Räsänen-Virtanen, 1976; Johannesson *et al.*, 1982; Berrino *et al.*, 1984; Hakama *et al.*, 1986; Lynge, 2000; IARC, 2005), studiile caz-martor (Clarke&Anderson, 1979; Nieminen *et al.*, 1999; Zappa&Ciatto, 2000; IARC, 2005), precum și studii de tendință temporală și studii corelaționale ecologice sau geografice (Miller *et al.*, 1976; Hakama, 1982; Laara *et al.*, 1987; Engeland *et al.*, 1993, Sigurdsson, 1995; Hristova&Hakama, 1997; Sankila *et al.*, 2000; Anttila&Laara, 2000; IARC, 2005); principalele lor rezultate sunt discutate în secțiunea 2.3.1.2.

Una dintre cele mai convingătoare dovezi este bazată pe un studiu multicentric efectuat de IARC, în care antecedentele individuale de screening au fost corelate cu datele din registrul de cancer (Hakama *et al.*, 1986, a se vedea mai jos). Materialul de studiu a inclus atât studii de cohortă, cât și studii de tip caz-martor. Rezultatele combinate furnizează baza pentru

recomandările referitoare la intervalul la care femeile cu froțiuni negative ar trebui retestate. Studiul a urmărit incidența carcinomului cu celule scuamoase a colului uterin la femeile care la vârsta de 35 de ani au avut două froțiuni negative. Când se ia în considerare impactul strategiei de screening asupra populației țintă, ca în studiile de tendință sau în studiile de urmărire, trebuie avute în vedere: eroarea de selecție între participanți și neparticipanți (IARC, 2005); eroarea legată de perioada prodromală la cancerul detectat ulterior prin screening (Miller, 2002); posibilitatea ca unele cazuri de cancer să fie detectate la femei cu un test screening pozitiv, dar noncompliance. Majoritatea studiilor asupra strategiilor de screening al cancerului de col uterin, utilizând date individuale, sunt bazate pe incidență. Sunt necesare mai multe studii asupra efectului a diferite strategii de screening care utilizează mortalitatea.

2.3.3.1 Grupele de vârstă țintă

Un froțiu recoltat la o vârstă cuprinsă între 35 și 64 de ani este mai eficient în detectarea unei leziuni progresive decât un froțiu recoltat la vârsta de 20 de ani (secțiunea 2.3.2). Tabelul 2 ilustrează impactul diferitelor strategii de screening asupra incidenței cancerului, bazat pe urmărirea femeilor cu froțiuni negative (IARC, 1986). Nu a existat un impact adițional al debutului screening-ului la 20 de ani în comparație cu debutul la 25 de ani. Debutul la vârsta de 30 de ani nu a fost raportat. Dovada unui efect mai scăzut al screening-ului sub vârsta de 30 de ani a fost sugerat de un studiu recent din Marea Britanie (Sasieni *et al.*, 2003) (a se vedea mai jos).

Când se planifică debutul unui nou program, resursele ar trebui concentrate asupra grupelor de vârstă 30-35 la 60 de ani. O idee directoare bună ar fi de a începe screening-ul cu 5 ani înainte de vârsta la care curba incidenței specifice pe grupe de vârstă începe să crească și să atingă vârful (OMS, 1986). Așa cum indică evoluția ratelor de cancer în Finlanda și alte țări nordice, nu toate grupele de vârstă necesită să fie acoperite dintr-o dată; programul poate fi început cu doar câteva grupe. Acoperirea ridicată ar trebui să fie obiectivul principal (Tabelul 2 și 3).

Nu există dovadă fermă pentru vârsta optimă de a înceta screening-ul. Diferite studii au arătat o rată scăzută de detectare a leziunilor de grad înalt peste vârsta de 40 de ani, la femeile testate anterior. Sunt recomandate studii care să utilizeze mortalitatea ca rezultat. Totuși, femeile

peste vârsta de rutină a screening-ului care nu au fost testate niciodată ar trebui testate la cerere, până când se obțin cel puțin două frotiuri negative.

2.3.3.2 Intervalul de screening

Conform studiului multicentric efectuat de IARC (1986), 93% dintre cazurile așteptate de carcinom scuamos al colului uterin ar putea fi evitate prin screening anual, 91% cu screening la trei ani interval și 84% cu screening la 5 ani (Tabelul 2). Un frotiu negativ este asociat cu o reducere puternică a riscului cancerului de col uterin pentru cel puțin 5 ani. Cu toate acestea studiul nu a fost adaptat pentru selecția participării.

Tabelul 4 arată rezultatele a două studii recente despre riscul de cancer de col uterin invaziv la femeile cu test negativ. Unul dintre aceste studii a fost de urmărire, de tip cohortă, efectuat în Olanda, în care estimările fără screening au fost obținute din analiza tendințelor (van den Akker-van Marle *et al.*, 2003). Celălalt a fost un studiu caz-martor efectuat în Marea Britanie (Sasieni *et al.*, 2003). În studiul din Marea Britanie, screening-ul la interval de 3,5 ani și mai mult nu a fost asociat cu protecția femeilor cu vârsta 20-39 de ani (OR>1). Există anumite diferențe între aceste studii, referitoare în primul rând la definiția unui frotiu negativ. Selectarea femeilor testate, estimarea tendinței bazale, dar și criteriile citologice și calitatea screening-ului au putut afecta estimarea riscului relativ (IARC, 2005). Datele indicate de Sasieni au fost utilizate pentru a recomanda screening-ul la 3 ani interval la femeile 25-49 de ani și la 5 ani interval la femeile de 50-64 ani în Marea Britanie. Recomandarea este încă în conformitate cu normele europene actuale.

2.3.3.3 Modalitatea de screening: organizat versus oportunist

Datele despre tendințele incidenței și mortalității prin cancer de col uterin, discutate în secțiunea 2.2, au arătat o scădere evidentă în țările sau regiunile care au implementat pe scară largă programe organizate de screening, comparativ cu țările fără asemenea programe sau care aveau doar screening oportunist. Studiile de cohortă la persoanele invitate la screening (Hakama & Rasanen-Virtanen, 1976; Johannesson *et al.*, 1982; Magnus *et al.*, 1987; Lynge, 2000) au arătat că scăderea incidenței cancerului de col uterin a fost în mod particular mai pronunțată la participanții la screening-ul organizat. Studiile de tendință și de urmărire efectuate în Marea Britanie au demonstrat deasemenea eficiența activităților organizate de screening. Un studiu caz-

martor din Finlanda a indicat că efectul participării în programul organizat a fost de circa două ori mai ridicat decât efectul screening-ului spontan. La femeile participante doar la screening-ul organizat, efectul a fost de 75% (OR pentru cancerul de col uterin: 0,25; IC 95% 0,1-0,5); la femeile participante doar la screening-ul oportunist, efectul screening-ului a fost 43% (OR: 0,57; IC 95% 0,3-1,1) (Nieminen *et al.*, 1999). Majoritatea femeilor au participat în ambele tipuri de screening, iar OR la acest grup a fost de 0,27; IC 95% 0,29-0,75).

În Danemarca, un RR de 0,67 (IC 95%, 0,61-0,73) pentru femeile cu vârsta de 30-59 ani în 1963-1982 a fost observat când s-au comparat regiunile cu și fără screening organizat (Lyngø *et al.*, 1989). O scădere cu 20% a incidenței cancerului invaziv al colului uterin a fost observată în Torino, Italia, la femeile invitate la un program organizat, comparativ cu cele neinvitate, după introducerea programului într-o zonă în care anterior s-a efectuat un screening oportunist intensiv (Ronco *et al.*, 2005).

În concluzie, screening-ul organizat pare a fi mai eficient și cu mult mai eficient din punct de vedere al costului decât screening-ul oportunist.

Tabelul 2. Eficiența diferitelor strategii de screening. Reducerea proporțională a incidenței carcinomului scuamos invaziv al colului uterin, presupunând o complianță de 100% (IARC, 1986). Presupunând că o femeie are un test screening negativ la vârsta de 35 de ani și că ea a avut anterior cel puțin un test screening negativ.

Frecvența screening	Grupa de vârstă	Reducerea incidenței cumulative (%)	Număr de frotiuri/femeie
Annual	20-64	93	54
3 ani	20-64	91	15
3 ani	25-64	90	13
3 ani	35-64	78	10
5 ani	20-64	84	9
5 ani	25-64	82	8
5 ani	35-64	70	6
10 ani	25-64	64	5

Tabelul 3. Reducerea incidenței cumulative a carcinomului scuamos al colului uterin la diferite intervale de screening și proporția femeilor testate cu vârsta 35-64, în comparație cu situația așteptată fără screening (Hakama *et al.*, 1986).

Intervalul de screening	Proporția femeilor testate	Reducerea incidenței cumulative (%)	Număr mediu de teste /femeie în populație
-------------------------	----------------------------	-------------------------------------	---

1 an	20%	19	6
2 ani	30%	28	4,5
3 ani	40%	37	4
5 ani	50%	42	3
10 ani	80%	51	2,4

Tabelul 4. Riscul relativ al carcinomului invaziv al colului uterin în urma screening-ului negativ în comparație cu situația așteptată fără screening în Olanda (van den Akker-van Marle *et al.*, 2003b) și în comparație cu persoane netestate în Marea Britanie (Sasieni *et al.*, 2003)

Timp de la efectuarea testului	Țară&studiu		
	Olanda (van den Akker-van Marle <i>et al.</i> , 2003a ¹)		
	Vârsta 35-64		
	RR (IC 95%)		
0-6 luni	0,12 (0,08 - 0,17)		
7-12 luni	0,06 (0,03 - 0,10)		
1-2 ani	0,08 (0,06 - 0,12)		
2-4 ani	0,15 (0,11 - 0,19)		
4-6 ani	0,20 (0,14 - 0,29)		
6-10 ani	0,18 (0,11 - 0,30)		
	Anglia (Sasieni <i>et al.</i> , 2003) ²		
	Vârsta 20-39	Vârsta 40-59	Vârsta 55-69
	OR (IC 95%)	OR (IC 95%)	OR (IC 95%)
0-18 luni	0,24 (0,16 - 0,37)	0,12 (0,08 - 0,18)	0,13 (0,08 - 0,22)
18-30 luni	0,33 (0,21 - 0,51)	0,14 (0,08 - 0,22)	0,13 (0,07 - 0,23)
30-42 luni	0,67 (0,43 - 1,04)	0,25 (0,16 - 0,40)	0,15 (0,08 - 0,26)
42-54 luni	1,06 (0,65 - 1,72)	0,30 (0,18 - 0,50)	0,18 (0,09 - 0,34)
54-66 luni	1,40 (0,75 - 2,62)	0,61 (0,34 - 1,09)	0,28 (0,14 - 0,57)
66-78 luni	1,86 (0,88 - 3,93)	0,72 (0,36 - 1,43)	0,33 (0,14 - 0,79)
> 6 ani	2,37 (1,16 - 4,85)	0,69 (0,36 - 1,34)	0,55 (0,27 - 1,10)

¹Cancer invaziv de col uterin după două sau mai multe frotiuri negative anterioare, în comparație cu situația estimată în absența screening-ului.

²Cancer invaziv de col uterin de la ultimul frotiu negativ operațional.

2.4 Organizarea screening-ului pentru cancerul de col uterin

2.4.1 Principiile de stabilire a strategiei de screening

2.4.1.1. Decizia de a derula un program de screening

Ar trebui să existe un context național și guvernamental pentru planificarea unui screening pentru cancerul de col uterin (Miller, 1992; OMS, 2002). Pentru a demara programul are nevoie de sprijin politic și finanțare. Este esențial ca programul să fie integrat în sistemul de sănătate și să fie acceptat atât de populație, cât și de persoanele care în mod curent își câștigă existența din recoltarea sau interpretarea frotiurilor.

În multe țări europene, activități de depistare precoce a cancerului de col uterin există sub anumite forme, de exemplu, testarea femeilor invitate personal, asociat cu alte programe, sau testare efectuată în contextul asistenței maternale, sau ca o componentă a sistemului privat de asistență medicală. Este puțin probabil ca simpla furnizare a fondurilor care să crească activitatea existentă va permite programului sau politicii de screening să aibă succes. În paralel cu introducerea principiilor generale ale unui screening organizat, guvernele ar trebui să considere posibilitatea de a nu plăti frotiurile inutile în exces.

2.4.1.2 Strategia europeană de screening

Implementarea programelor organizate de screening pentru cancerul de col uterin a fost recomandată de către Consiliul UE (2003). Conform recomandărilor Consiliului, implementarea sistematică a programelor de screening pentru cancerul de col uterin necesită organizarea unui sistem de chemare-rechemare și asigurarea calității la toate nivelele, precum și un diagnostic eficient și potrivit, tratament și urmărire după tratament conform normelor bazate pe dovezi. Un sistem centralizat de date este deasemenea necesar pentru derularea programelor organizate de screening. Recomandarea Consiliului include ghidare consecutivă privind implementarea, înregistrarea, monitorizarea și evaluarea, instruirea personalului, informarea participanților la screening și introducerea noilor teste de screening. În multe țări, recomandările europene nu sunt încă îndeplinite (Anttila *et al.*, 2004; IARC, 2005).

Screening-ul pentru cancerul de col uterin este recomandat pentru grupele de vârstă 25 sau 30 de ani, până la 60 sau 65 de ani (Comitetul consultativ pentru prevenirea cancerului & Coleman *et al.*, 1993); Recomandarea Consiliului prevede că screening-ul ar trebui să debuteze nu mai devreme de 20 și nu mai târziu de 30 de ani. Recomandarea nu face mențiuni referitoare la vârsta la care screening-ul trebuie oprit. Potrivit recomandării Comitetului consultativ, vârsta la care screening-ul ar trebui oprit, nu trebuie să fie mai mică de 60 de ani. Prima ediție a Normelor de asigurare a calității recomandă programul optim de screening menit pentru

populația de 25 până la 65 ani (Coleman *et al.*, 1993). Potrivit IARC, femeile care au avut întotdeauna doar rezultate negative ar trebui să înceteze screening-ul la vârsta de 65 de ani (IARC, 2005). Țările europene înregistrează o variație substanțială privind intervalul de screening și grupele de vârstă țintă (Tabelul 5). Testarea mai frecventă decât la un interval de 3 ani ar trebui descurajată întrucât este doar cu puțin mai eficientă și cu siguranță nu este eficientă din punct de vedere al costurilor (IARC, 2005). Nu există dovezi ferme privind vârsta optimă la care ar trebui să se înceapă screening-ul (Secțiunea 2.2). Un debut precoce va implica tratamentul multor leziuni de tip CIN care, netratate, nu ar fi progresat niciodată spre cancerul invaziv al colului. Un debut foarte târziu va implica inevitabil omiterea unor cancere invazive incipiente. Un debut al screening-ului la vârsta de 15 ani este evident forțat pentru că incidența cancerului invaziv este practic egală cu zero sub vârsta de 20 de ani, iar debutul precoce al testării va determina tratamentul în exces.

Recomandările făcute de Comitetul consultativ, care au fost stabilite de către programul „Europe against Cancer”, prevăd deasemenea că screening-ul pentru cancerul colului uterin ar trebui oferit cel puțin o dată la fiecare 5 ani, iar dacă resursele permit acest lucru, o dată la fiecare 3 ani. Numărul tratamentelor necesare crește cu numărul mare al frotiurilor efectuate în cursul vieții. În cazul resurselor limitate, screening-ul la interval de 5 ani cu o calitate ridicată și o complianță înaltă este de preferat screening-ului la interval de 3 ani, cu o acoperire proporțional mai redusă.

Tabelul 5. Mortalitatea medie standardizată pe vârstă prin cancer de col uterin la 100 000 în 1995 (Populația europeană standard) legată de strategiile recomandate de screening în unele țări din UE (van Ballegooijen *et al.*, 2000; Bray *et al.*, 2002)

	Mortalitatea prin cancer de col uterin (1995)	Grupe de vârstă țintă	Intervalul de screening (ani)	Frotiuri/durata de viață	Proporția populației supuse unui program corect (%)	Proporția femeilor testate la interval de 3 sau 5 ani (%)
Austria	6,3	20+	1	50+	n.r.e.	n.r.e.
Belgia (a)	4,6	25-64	3	14	58	78
Danemarca	6,3	23-59 (f)	3	13	90	75
Finlanda	1,7	30-60	5	7	100	93
Franța	4,6	25-64	3	14	<5	n.r.e.
Germania	5,5	20+	1	50+	90	80
Grecia (b)	3,0	25-64	3	14	n.r.e.	n.r.e.
Irlanda (c)	4,6	25-60	5	8	n.r.e.	n.r.e.
Italia	3,2	25-64	3	14	13	50
Luxemburg	1,6	15+	1	55+	n.r.e.	n.r.e.
Olanda	2,7	30-60	5	7	100	77
Portugalia (d)	6,3	20-64	3	16	n.r.e.	n.r.e.
Spania (d)	3,5	25-65	3	14	n.r.e.	n.r.e.
Suedia	3,7	23-60	3 (e)	14	100	82
Marea Britanie (Anglia)	5,0	20-64	3 sau 5	10-16	100	61

a) Politică aferentă regiunii flamande a Belgiei; b) Politică referitoare la studiile pilot; c) Politică planificată pentru o regiune a țării; d) Politică pentru doar o singură regiune a țării; e) Screening la 5 ani în intervalul 50-60 de ani; f) Corectat.

2.4.2 Integrarea în sistemul de asistență medicală

Programul organizat de screening pentru cancerul de col uterin este un proces cu mai multe etape:

- Identificarea populației țintă
- Recrutarea femeilor eligibile
- Recoltarea frotiului Pap
- Examinarea frotiurilor Pap și raportarea rezultatului
- Reasigurarea femeilor cu frotiuri normale și informarea despre momentul recoltării frotiului următor
- Rechemarea femeilor cu frotiuri nesatisfăcătoare/neadecvate
- Urmărirea femeilor cu frotiuri anormale, de exemplu, proceduri de diagnostic și tratament dacă este nevoie, incluzând un sistem de siguranță pentru a se asigura că acestea se realizează.
- Înregistrarea, monitorizarea și evaluarea întregului program.

În unele țări, realocarea resurselor deja utilizate pentru activitățile de screening vor fi suficiente pentru a acoperi întreaga populație țintă, în intervalul de screening stabilit. Diferite soluții pot fi propuse pentru a implementa screening-ul organizat pentru cancerul de col uterin (de exemplu, în funcție de existența activităților de screening oportunist). În general, pot fi recomandate sisteme care și-au dovedit eficiența și aspecte adiționale relevante legate de cost-eficacitate și de minimizarea efectelor adverse potențiale trebuie să fie luate în considerare.

În Finlanda și în unele regiuni din Italia, se aplică un sistem general de invitare (Anttila&Nieminen, 2000; Segnan *et al.*, 2000). În Finlanda, programul a fost introdus când activitățile de screening nu erau obișnuite. Toate femeile din populația țintă sunt invitate la intervalul stabilit de către persoanele care recoltează frotiuri și sunt implicate în program. Frotiurile sunt prelucrate și analizate în laboratoare, cu controlul calității. Femeile cu frotiuri anormale sunt tratate conform normelor. Monitorizarea acoperă episodul complet de screening și înregistrările pot fi conectate la registrul de cancer. Avantajele sunt că toate femeile au acces la screening-ul bine organizat și la informația privind strategia corectă de screening. Dezavantajul este că informația nu este colectată pentru screening-ul oportunist, iar observarea standardelor de calitate în screening-ul oportunist nu poate fi verificată.

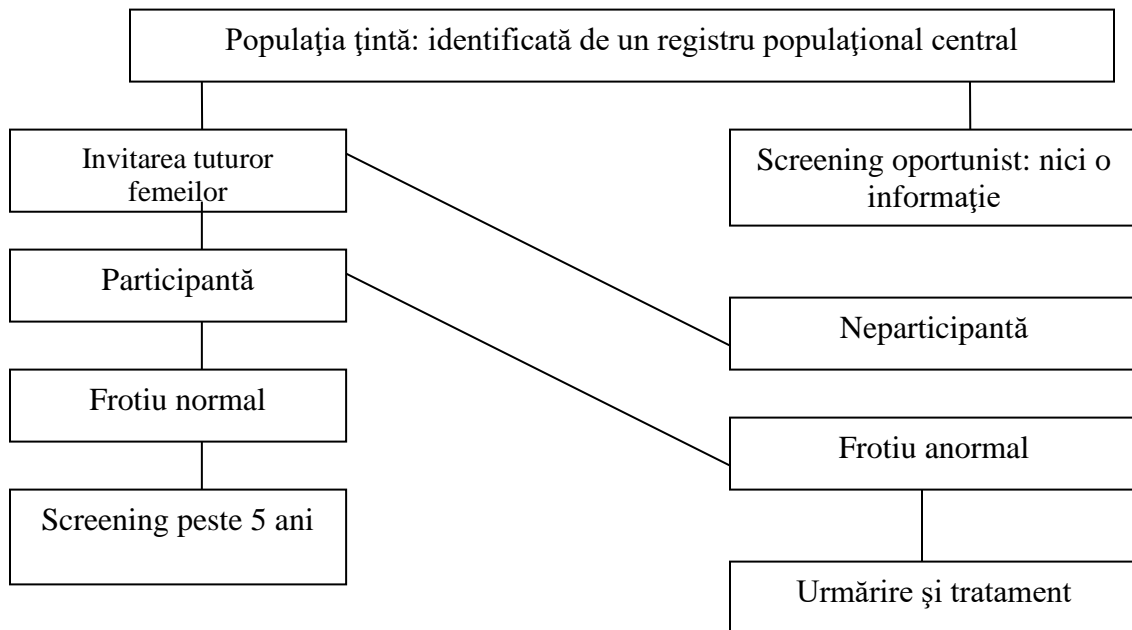
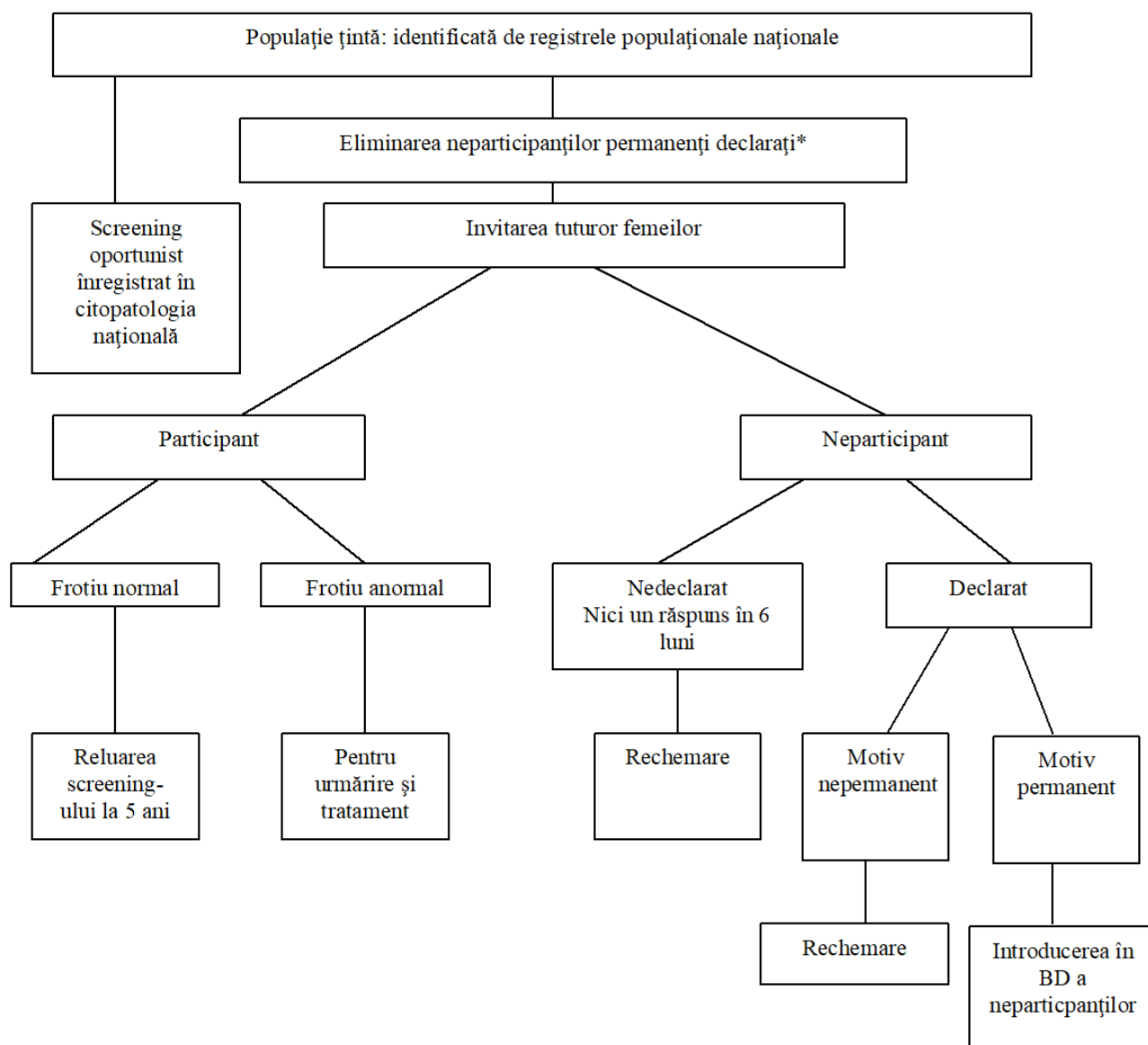


Figura 4. Exemplu de screening al cancerului de col uterin în Finlanda

În cadrul programelor organizate de screening, toate rezultatele froțiilor Papanicolau, colposcopiile, interpretarea histologică a biopsiilor și informațiile privind tratamentul sunt înregistrate.

Se pot stabili programe de screening cu sisteme de chemare-rechemare pentru a face informația disponibilă despre testările oportuniste, așa cum este cazul în Olanda (van Ballegooijen & Hermens, 2000) și în Marea Britanie (Patnick, 2000). În aceste țări, fiecare femeie din grupul de vârstă țintă este invitată la intervalul potrivit pentru a efectua gratuit un frotiu în cadrul programului exemplul Olandei în Figura 5). Persoanele care refuză să se prezinte sunt identificate de către laboratoare și sunt rechemate. Normele de asigurare a calității acoperă toate etapele procesului de screening: recoltarea frotiurilor, citopatologia și managementul frotiurilor anormale. În Olanda, fiecare frotiu recoltat în țară este înregistrat în PALGA (Rețeaua olandeză și Baza de date națională pentru patologie), cu motivele testării (program de screening, frotiu oportunist, frotiu repetat), rezultatul și recomandările referitoare la urmărire. Toate aceste frotiuri sunt supuse controlului de calitate de către laborator. Frotiurile oportuniste nu sunt plătite și din acest motiv, frecvența lor a scăzut.

În Marea Britanie, laboratoarele sunt solicitate de a informa autoritatea sanitară locală despre rezultatul tuturor frotiurilor, care va schimba data pentru viitoarea rechemare. Screening-ul oportunist este puternic descurajat.



* Categorisirea neparticipanților și a motivelor neparticipării nu sunt implementate la nivel național din cauza problemelor privind legislația confidențialității.

Figura 5. Exemplu de screening pentru cancerul de col uterin în Olanda

Când screening-ul oportunist este deja extins, unele țări trimit invitații tuturor femeilor care nu au mai efectuat un frotiu în intervalul de screening pentru a economisi resursele. Acest sistem de chemare/rechemare este utilizat în Danemarca (Coleman *et al.*, 1993) (a se vedea Figura 6) și Suedia (Dillner, 2000). Acest tip de organizare este acceptabil dacă frotiurile oportuniste fac subiectul controlului sistematic al calității; altfel, se poate ajunge la ineficiență și inegalități. Informația despre vârsta recomandată pentru screening și interval ar trebui

efectiv diseminată tuturor femeilor (nu numai celor invitate) și persoanelor care recoltează frotiuri, iar uzul excesiv de frotiuri ar trebui descurajat. Altfel, acest sistem este costisitor. Programul ar trebui să includă o evaluare comprehensivă și activități de asigurare a calității.

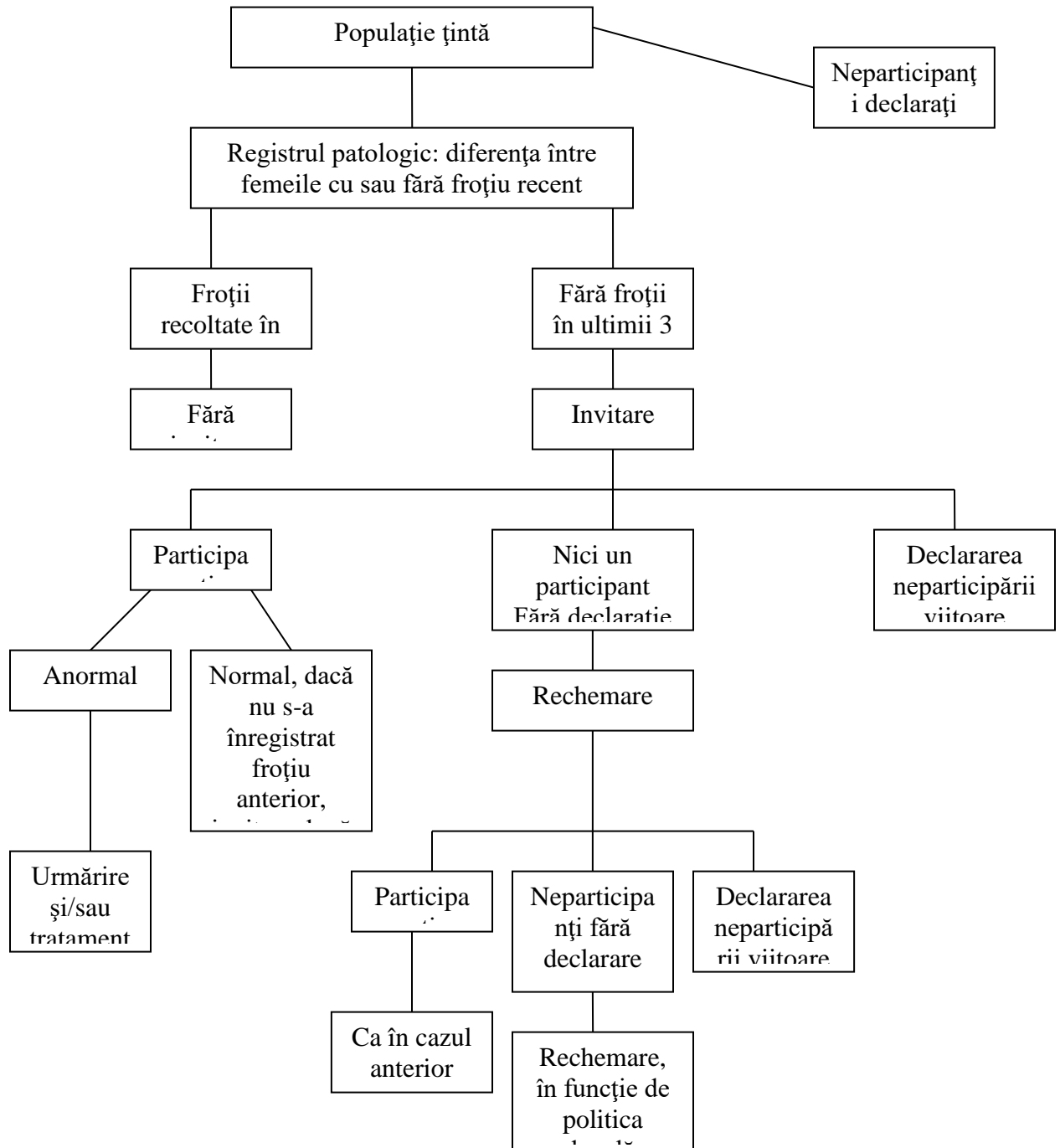


Figura 6. Exemplu de screening al cancerului de col uterin în Danemarca.

În unele regiuni din Franța, un sistem de chemare-rechemare este integrat în sistemul de asistență medicală, în care screening-ul rămâne în principal oportunist (a se vedea Figura 7)

(Schaffer *et al.*, 2000). Persoanelor care recoltează froțiuni li se recomandă să urmeze strategia de screening stabilită prin consens în cadrul unei conferințe naționale. Toate froziurile sunt înregistrate, inclusiv datele de identificare a pacientului și persoana care recoltează froziul, data recoltării și rezultatul analizei. Toate laboratoarele trebuie să accepte procedeele de asigurare a calității și să transmită date computerizate despre fiecare froziu. Laboratoarele au fost recompensate pentru programul informatic necesar pentru înregistrare. Costul froziului este stabilit prin lege. Normele pentru managementul anomaliilor citologice sunt publicate iar rezultatele urmăririi sunt monitorizate. Au fost implementate măsuri de siguranță pentru a evita pierderea din vedere a femeilor care trebuie urmărite. Scrisori personale sunt trimise tuturor femeilor care nu au avut un froziu rambursat de către sistemul de asigurări medicale (care acoperă 80%din populație), în intervalul a trei ani. Nu se trimit scrisori de reinvitație celor care nu au participat la program. Întrucât sistemul este bazat pe colaborarea voluntară a persoanelor care recoltează froziurile de a adera la intervalul de screening recomandat, încă se prelevă un număr mare de froziuri nenesesare. Totuși, calitatea tuturor froziurilor și urmărirea sunt sub control. Rata de participare este monitorizată și au fost implementate instrumente de creștere a complianței populației țintă.

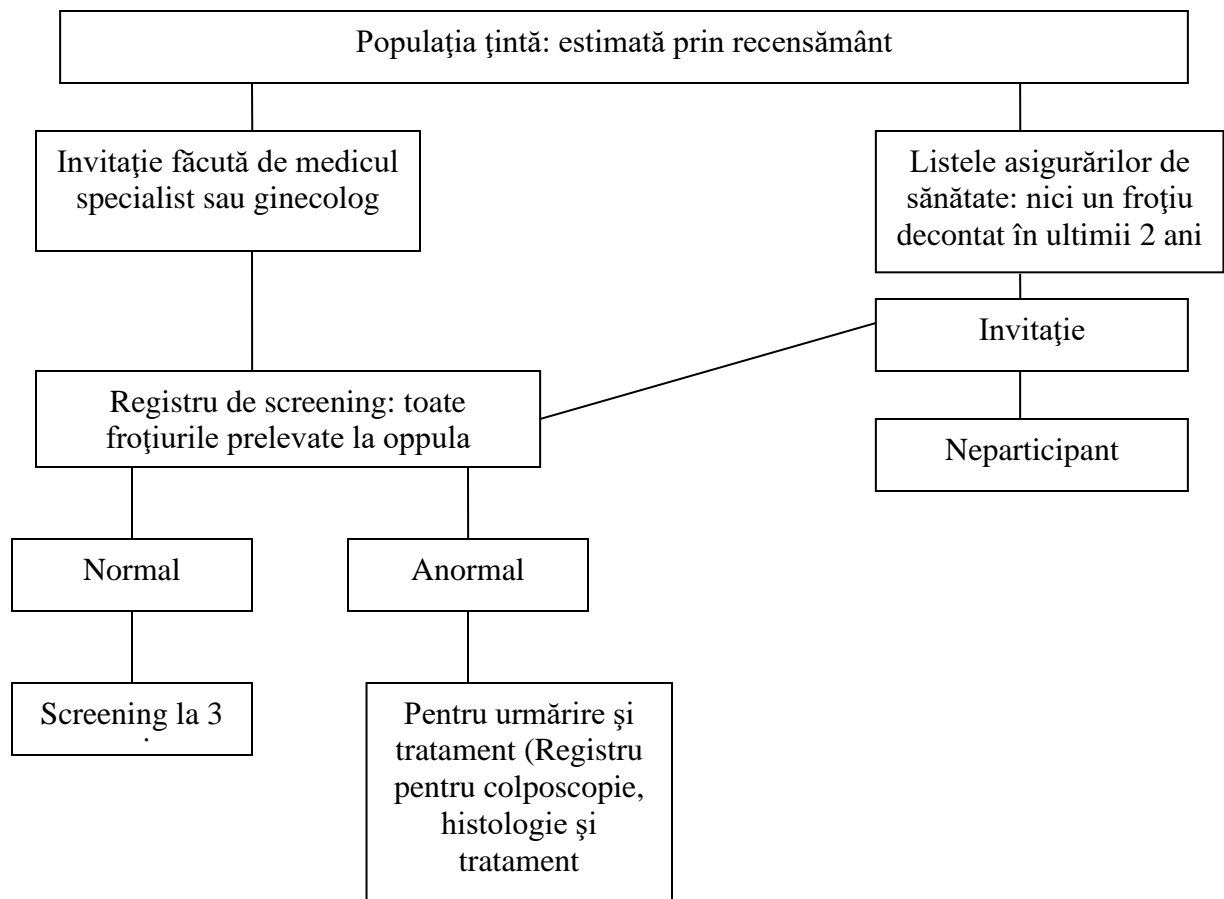


Figura 7. Exemplu de screening al cancerului de col uterin în Alsacia (Franța)

2.4.2.1 Definirea populației țintă, a personalului medical și a facilităților relevante

Înainte de implementarea programului, populația țintă trebuie să fie clar definită. Este necesară descrierea populației țintă și trecerea în revistă a activităților în derulare în aria acoperită de populația țintă. Pentru a derula un program de succes, trebuie să fie disponibile resurse adecvate, atât în ceea ce privește personalul, cât și facilitățile, precum și o infrastructură corespunzătoare. În plus, situația actuală și proiecțiile viitoare ale frecvenței cancerului de col uterin trebuie raportate.

Din cauza diversității sistemelor de sănătate și a diversității condițiilor specifice în diverse țări, aplicarea unui singur demers pentru a organiza asigurarea calității în toate țările europene nu este o țintă fezabilă. Totuși, sunt furnizate norme asupra unor aspecte cruciale. În mod ideal, programele de screening ar trebui implementate la nivel național, dar organizate, conduse și administrate la nivel local, în fiecare țară europeană.

Definirea și descrierea populației țintă

Cum s-a menționat mai sus, zona interesată și populația țintă trebuie să fie clar definite. Un centru administrativ trebuie identificat pentru fiecare zonă și toate resursele necesare pentru întregul proces de screening trebuie să fie prezente și bine inventariate. Dacă nu sunt disponibile toate resursele într-o anumită zonă, centre mari, în special pentru diagnostic și tratament pot deservi mai mult decât o zonă, dacă se stabilesc linii de comunicare adecvate. Este dificilă obținerea datelor adecvate pentru evaluare dacă o mare proporție a froșiurilor este prelevată sau raportată, sau biopsiile sunt efectuate înafara ariei tributare respective. O rată ridicată de migrare va determina probleme în producerea de statistici. Stabilitatea populației este dezirabilă iar mărimea populației din zona tributară ar trebui să fie suficient de mare pentru a asigura stabilitatea statisticilor. Migrarea ar trebui documentată, iar schimbările de adrese, actualizate în mod regulat. Pentru eficiența administrativă optimă și stabilitatea statisticilor, zonele tributare cu cel puțin 250 000 de locuitori permanenți ar trebui definite.

Identificarea personalului medical relevant și a facilităților

Specialiștii de sănătate publică

De la debut, sunt necesari specialiștii de sănătate publică pentru a asigura că programul include un sistem informațional populațional care monitorizează fiecare pas al procesului de screening. Ei vor fi deci responsabili de culegerea datelor și de monitorizarea

continuă a acestora pentru a identifica problemele care necesită intervenție. Acești specialiști în sănătate publică pot funcționa la nivel național sau regional, în timp ce ceilalți profesioniști care furnizează servicii de screening sunt necesari în fiecare zonă. Specialiștii în sănătate publică ar trebui să aibă cunoștințe de bază în domeniul epidemiologiei, statisticii dar și pregătire în comunicare. Un curs european de formare asupra monitorizării și evaluării programelor de screening este de dorit.

Profesioniștii care recoltează froțiurile și facilitățile pentru recoltarea froțiurilor

În funcție de fiecare cultură și sistem de asistență medicală, diferite categorii profesionale pot fi antrenate în recoltarea froțiurilor, de exemplu, medici, asistente sau paramedici. În prezent, medicii de familie sunt adesea principalele categorii care recoltează froțiuni în unele țări europene, precum Danemarca și Olanda. Moașele sau asistentele de laborator joacă acest rol în Finlanda, Suedia, Italia și în unele programe pilot din Grecia. Asistentele medicale pot recolta bine froțiurile, după cum s-a demonstrat în Marea Britanie. În Austria, Belgia, Germania și Franța majoritatea froțiurilor sunt recoltate de către ginecologi.

Fiecare țară ar trebui să stabilească un necesar minim de formare pentru fiecare tip de personal implicat în recoltare care să îndeplinească normele actuale europene (a se vedea Anexa 1, Capitolul 3). Personalul recoltor trebuie să înțeleagă anatomia tractului genital feminin, managementul froțiurilor anormale și de asemenea, procesul screening-ului populațional de masă. Personalul recoltor trebuie să știe cum să utilizeze un specul pentru a vizualiza și evalua aspectul colului uterin și trebuie să înțeleagă importanța recoltării din zona de transformare și trebuie să fie capabil să interpreteze corect un raport al froțiului cervical.

Este important ca femeile să fie mulțumite de serviciile oferite, altfel ele nu se vor reîntoarce pentru re-screening sau urmărire. Înaintea recoltării froțiului, ambianța trebuie să fie potrivită: intimitate, căldură și o atmosferă relaxată, iar femeia trebuie să se simtă confortabil.

Laboratoarele de patologie

Normele pentru laboratoare în cadrul screening-ului pentru col uterin și cerințele profesionale pentru personal (citotehnicieni și patologiști) sunt descrise în Capitolele 4 și 5.

Centrele de diagnostic și tratament

Colposcopiștii bine pregătiți sunt esențiali. Screening-ul nu va fi eficient dacă froțiurile anormale nu sunt urmate de o evaluare corespunzătoare a leziunilor colului uterin și de un management potrivit, dacă este necesar. Fiecare Societate națională de colposcopie trebuie să stabilească un curs de pregătire acreditat pentru colposcopie, urmând normele din Capitolul 6.

Sectorul informatic și personalul de birou

Sectorul informatic și personalul de birou trebuie să trimită invitații și să înregistreze datele în toate etapele procesului de screening. Personalul trebuie să fie conștient de importanța confidențialității și acurateții detaliilor pacientului.

Participarea medicilor de familie

Chiar dacă medicii de familie nu recoltează froțuri, ar trebui să joace un rol important în programul de screening și să fie conștienți de modul de structurare a programului și, îndeosebi, de modalitatea de invitație. Ei pot sfătui persoanele neparticipante în legătură cu screening-ul, aspect important pentru femeile care nu sunt în contact cu maternitatea sau cu serviciile de planificare familială. Experiența Olandei și a Marii Britanii demonstrează eficiența medicilor generalişti în această privință. Medicilor de familie ar trebui să li se pretindă să aibă data și rezultatul froțiului fiecărei femei în fișierul medical computerizat pentru a sfătui femeia să își facă froțiul la momentul potrivit. Medicii de familie ar trebui să primească o copie a rezultatului tuturor froțiurilor efectuate de pacientele lor.

Medicii de familie ar trebui să fie de asemenea conștienți că ratele de mortalitate sunt unul din criteriile importante de evaluare a programului de screening. Ei ar trebui să știe că este necesar un certificat de deces exact: cancerul „de uter fără altă specificare” nu trebuie utilizat pe certificatele de deces; localizarea specifică a cancerului (endometrial sau col uterin) trebuie întotdeauna menționată.

Coordonarea programului

După cum s-a menționat anterior, screening-ul este o activitate care implică asistentele medicale, moașele, citotehnicienii, patologii, ginecologii, medicii de familie, informaticieni și specialiști în sănătatea publică. Toate aceste categorii profesionale necesită coordonare. Un comitet în care să fie reprezentați toți profesioniștii ar trebui creat pentru a monitoriza practica locală și strategiile și de a se asigura că acestea corespund normelor și strategiilor regionale

sau naționale, acolo unde acestea există. Președintele comitetului ar trebui numit manager responsabil al programului.

Președintelui trebuie să i se desemneze responsabilități specifice pentru organizare, legătura cu mass-media, buget, asigurarea calității, evaluare, deși acesta poate delega altora executarea acestor funcții. Managerul programului ar trebui să aibă resursele și autoritatea necesare pentru a coordona toate categoriile profesionale și pentru a implementa deciziile comitetului. Ori de câte ori este posibil, trebuie obținut consensul tuturor participanților în procesul de screening, dar fără a neglija scopul de asigurare a calității.

Infrastructură de date

Un sistem informațional adecvat este necesar. O primă necesitate este o listă actualizată cu fiecare membru al populației țintă eligibile (a se vedea și secțiunea 2.3).

2.4.2.2. Inventarul condițiilor de bază

Înainte de implementarea unui program de screening, ar trebui făcut un inventar al condițiilor de bază, cuprinzând informații despre screening-ul oportunist (a se vedea secțiunea “populația țintă” în tabelele de monitorizare din anexa acestui capitol). Cel puțin informația din tabelele 7 și 8 ar trebui colectată. Este important în acest moment să se verifice fezabilitatea legăturii între registrul de cancer și viitorul registru de screening întrucât aceasta este necesară pentru identificarea cancerelor de interval. Pentru evaluarea eficacității programului, trebuie de asemenea măsurate rezultatele în ceea ce privește reducerea incidenței și mortalității prin cancer de col uterin.

Diferențele în raportarea ratelor de incidență și mortalitate a cancerului de col uterin reflectă, pe lângă variația riscului de bază, și diferențe în criteriile de diagnosticare și înregistrare. De exemplu, cu privire la datele referitoare la incidență, trebuie reținut că tratamentul cancerelor micro-invazive (FIGO stadiu Ia) este relativ conservator, iar supraviețuirea după tratament este foarte ridicată. Ratele de incidență ar trebui folosite excluzând cancerurile micro-invazive (ex.: doar cancerurile invazive), dacă sunt disponibile. O altă variantă pentru obținerea informației relevante, de exemplu despre numărul deceselor prevenibile pe grupe de vârstă care pot constitui grup țintă pentru screening este de a calcula ratele de mortalitate bazate pe incidență. Acest parametru include decesele care rezultă din cancerurile de col pe grupe de vârstă și/sau momentul calendaristic al diagnosticului, posibil deasemenea prin durata perioadei de supraveghere. Acești parametri pot fi generați direct din datele individuale prin corelarea înregistrărilor referitoare la incidență și decese. În absența acestei legături, mortalitatea bazată pe incidență poate fi estimată din incidență și din ratele de supraviețuire relativă.

Este important ca topografia exactă a cancerului să fie menționată pe certificatul de deces, când o femeie moare de cancer uterin. Astfel, funcționarii implicați în statisticile vitale sau în registrul de cancer ar trebui să interogheze personalul medical care a completat certificatul de deces, dacă informația topografică lipsește. Pentru a produce statistici de

încredere, procentul deceselor prin cancer uterin cu topografie cunoscută (col sau corp) ar trebui să fie de cel puțin 80%.

Tabelul 6. Înregistrarea cancerului la populația țintă

Detalii ale registrului	ale	Registrul cancer	de	Registrul cancer col uterin	Supraveghere ad-hoc
Național/regional					
Suprapunere cu zona screening %					
Populațional da/nu					
Accesibil da/nu					
Microinvaziv 1 a înregistrat separat					
CIN3 înregistrat separat					

Tabelul 7. Incidența cancerului de col uterin pe an/perioadă

Grupa de vârstă	Populația	Nr. cazuri	Incidența Incidența(/100.000/an)	Nr. decese	Mortalitate Mortalitate (/100.000/an)
<25					
25-29					
30-34					
35-39					
40-44					
45-49					
50-54					
54-59					
60-64					
Adăugare grupe de vârstă					
Rata standardizată pe vârstă populație mondială standard					

2.4.3 Invitația și participarea

O bază de date administrativă care să conțină detaliile tuturor femeilor din populația țintă este necesară. Datele trebuie să includă numele femeii, data nașterii, numărul asigurărilor sociale sau de sănătate, medicul (unde este cazul) și adresa de contact.

Registrele populaționale pot în general să furnizeze asemenea date, dar trebuie actualizate în mod regulat pentru a înregistra migrația populațională, decesele și schimbările datelor personale. În țările în care registrele populaționale sunt bazate pe zone administrative de mici dimensiuni, comunicarea între registre este esențială. Registrele potrivite pot include: registre populaționale, electorale, de protecție socială, de programe de screening și registre de servicii de sănătate.

Frotiul citovaginal nu ar trebui recoltat în mod normal de la femeile sănătoase, care frecventează cabinetele de planificare familială, pre și postnatale, cu excepția femeilor care sunt peste vârsta locală de debut a screening-ului și care nu au avut un frotiu în intervalul anterior stabilit de către autoritățile locale de sănătate. Totuși, trebuie subliniat că femeile cu simptome sau semne sugestive pentru cancerul de col uterin trebuie investigate în orice moment.

Femeile cu dizabilități nu ar trebui excluse din screening pentru că ele prezintă același risc ca și restul populației. Evaluarea nevoilor speciale ale unui subset din populația țintă, precum minoritățile etnice sau imigranții, cu diverse tradiții culturale și religioase, este important.

În stabilirea strategiei locale, următoarele grupuri trebuie luate în considerare:

- Femei care nu au fost niciodată active sexual au risc scăzut de cancer de col uterin. Dar acest aspect este variabil, în special la femeile tinere. Din motive practice și pentru a evita discriminarea, toate femeile ar trebui invitate la screening, indiferent de experiența sexuală.
- Femeile cu histerectomie pot fi excluse din screening dacă operația nu a avut legătură cu cancerul de col uterin. Cu toate acestea, femeile cu histerectomie subtotală (la care colul uterin rămâne) ar trebui să participe la screening în continuare.

2.4.3.1 Modalități de îmbunătățire a acoperirii și a participării populației țintă

O condiție fundamentală pentru succesul unui program de screening este ca femeile din populația țintă să fie testate. Astfel, trebuie depuse eforturi deosebite pentru a testa femeile care nu au mai fost niciodată testate.

Bariere:

Numărul femeilor participante la screening depinde de vârstă, statut socio-economic și statut marital. În funcție de condițiile locale, femeile necăsătorite, aparținând minorităților etnice și cele cu situație socio-economică slabă, este mai puțin probabil să fie testate (Arbyn *et al.*, 1997; IARC, 2005). Adesea, aceste categorii nu au mai avut niciodată un frotiu, iar contactul cu serviciile de sănătate nu a fost unul recent. S-a demonstrat că invitațiile personale reduc diferențele de acces între asemenea grupuri (Ronco *et al.*, 1991; IARC 2005). Persoanele neparticipante prezintă risc crescut de incidență și mortalitate. Femeile cu dizabilități sunt adesea excluse de la screening, deși multe au factori de risc egali cu restul populației. De exemplu, femeile cu handicap locomotor e posibil să fi fost active sexual înainte accidentul care a produs trauma, iar femeile cu handicap mintal pot adeseori combina activitatea sexuală cu fumatul intens.

Teama de examinarea ginecologică, teama de cancer, stigmatul social, îngrijorarea legată de sexul persoanei recoltare de frotiu, neîncrederea în metodă, disconfortul din experiențele anterioare în serviciile de screening și în sistemul de asistență medicală în general, reprezintă obstacole dificil de înlăturat, care sunt în mare măsură dependente de statutul social și cultural. Instrumentele pentru îndepărtarea acestora necesită să fie adaptate comunității spre care sunt adresate invitațiile. Același lucru este adevărat pentru barierele potențiale care scad accesibilitatea, cum sunt distanța la clinici și timpul de așteptare. Costul testului și/sau al consultației poate fi o barieră în unele sisteme de asistență medicală.

Instrumente pentru creșterea complianței

Pentru populația la risc mediu, se pot face recomandări generale pentru a asigura o rată de participare înaltă. S-a arătat că scrisorile de invitație individuală pot fi foarte eficiente. Scrisorile trimise în numele medicului personal al femeii determină o complianță mai ridicată (Ronco *et al.*, 1997; Segnan *et al.*, 1998). Există dovezi convingătoare că multe femei au o experiență psihologică negativă la primirea unui rezultat de frotiu anormal. Aceste efecte pot compromite complianța pentru o testare ulterioară și urmărire (IARC, 2005). În Anexa I sunt prezentate norme despre comunicarea cu femeile.

În Marea Britanie, stimulentele economice pentru medici s-au dovedit eficiente în creșterea acoperirii, începând cu anul 1993. Astfel, s-a atins și s-a menținut o acoperire mai mare de 80%, comparativ cu circa 25% în 1988, înainte de cointeresarea materială a medicilor și de introducerea unui sistem computerizat de chemare-rechemare.

Costul screening-ului

În Europa, participarea la screening-ul organizat este în general gratuită (Anttila *et al.*, 2004). Costurile pentru screening-ul oportunist sunt acoperite complet sau parțial de către asigurările de sănătate ale femeilor; adesea, se poate solicita și o contribuție personală. Dacă screening-ul nu este gratuit sau în întregime acoperit de asigurările medicale, ar trebui luate măsuri pentru femeile care nu își permit să plătească. Este important ca screening-ul oportunist să nu fie mai ieftin decât programul de screening populațional.

2.4.4 Testul screening și managementul femeilor cu test pozitiv

Mai multe instrucțiuni detaliate despre pregătirea unui frotiu Pap adecvat, despre analiza și asigurarea celei mai bune calități posibile în laboratorul de citologie sunt prezentate în Capitolele 3 și 4. Următoarele recomandări se referă la organizarea programului și la înregistrarea și transmiterea datelor.

2.4.4.1 Recoltarea froțiurilor

Formularul trebuie să fie conceput pentru a permite introducerea facilă în computer a detaliilor despre femeie și despre personalul recoltor; se încurajează utilizarea etichetelor cu cod de bare. Pe formular trebuie să existe spațiu pentru a menționa: tipul de frotiu recoltat, datele de identificare ale femeii și ale lamei, informații clinice (cum ar fi, de exemplu, data ultimei menstruații sau sarcină recentă) și observații (sângerări neobișnuite sau aspect anormal al colului), rezultatul testului de screening și rezultatul histologic.

Comunicarea cu femeile este foarte importantă. Persoana care recoltează frotiul trebuie să explice procedura, spunând femeii la ce să se aștepte și liniștind-o. Deasemenea, aceasta trebuie să întrebe femeia despre starea generală de sănătate și dacă a avut vreun simptom, ca sângerări neobișnuite sau secreții. Orice protocol local de consimțământ trebuie să fie urmat.

Fiecare persoană care recoltează, precum și organizatorii programului trebuie să monitorizeze frecvența froțiurilor nesatisfăcătoare și să urmeze pregătire ulterioară, dacă acest lucru se impune.

2.4.4.2 Interpretarea froțiului și comunicarea rezultatului

Protocoalele detaliate despre prepararea și mânăuirea froțiului Pap trebuie să fie disponibile și urmate (Capitolul 3, Anexa 1). Dacă se introduc teste noi sau se modifică testul Pap, este necesară culegerea mai multor informații.

Calculatoarele utilizate în laborator pentru a genera rezultatul froțiurilor trebuie să aibă un sistem de salvare a datelor, care să se activeze frecvent și la intervale scurte. Dacă rezultatele nu sunt generate de calculator, o copie a fiecărui rezultat trebuie păstrată minimum 10 ani.

Mediul din laborator și pregătirea personalului sunt foarte importante pentru o calitate ridicată a screening-ului (Capitolele 4 și 5). Rezultatul citologic trebuie să fie clasificat conform clasificării standard naționale (Capitolul 3).

Rezultatele pot fi comunicate femeilor în diferite modalități. În multe cazuri, femeia se reîntoarce la persoana care a recoltat froțiul sau cere la telefon informația, uneori se trimite o scrisoare, dar de cele mai multe ori, femeia nu este informată dacă rezultatul este normal. Responsabilitatea pentru informarea femeii cu test pozitiv trebuie să fie clară tot timpul. În mod ideal, femeia ar trebui informată despre rezultatul froțiului, chiar dacă este negativ.

2.4.4.3 Management-ul femeilor cu test screening pozitiv

Scopul principal al unui test screening este de a clasifica subiecții ca probabil sau improbabil de a avea boala care face obiectul screening-ului (Morrison, 1992). Urmând acest principiu, o valoare clară de demarcație este necesară pentru a permite decizia binară: „test negativ” (fără acțiune consecutivă/reîntoarcerea la următorul test de screening) sau „examinare consecutivă necesară”. În mod obișnuit, valoarea de demarcație pentru reexaminare este stabilită la leziunea de tip ASC (corespunzând „discariozei borderline” în sistemul Marii Britanii, sau Pap III în sistemul Munchen) sau mai grav, LSIL, sau mai grav. Comunicarea rezultatului testului screening către femei trebuie să includă o recomandare operațională clară (repetarea screening-ului la intervalul standard, repetare la interval mai scurt, trimitere pentru colposcopie). Pentru a permite monitorizarea, este de asemenea esențial ca recomandarea operațională să fie înregistrată. Câțeva studii au identificat un număr important de cancere invazive la femei cu anomalii citologice care nu au fost tratate adecvat (Sasieni *et al.*, 1996; Baldauf *et al.*, 1997; Zappa&Ciatto, 2000; Gornall *et al.*, 2000). Astfel,

este esențial ca programul de screening să aibă deasemenea un sistem de a identifica și a reaminti femeilor care au fost trimise pentru diagnostic și/sau tratament, dar care nu au urmat procedura recomandată. Acesta, în general, este denumit ca sistem de siguranță. Adesea, femeile sunt contactate direct sau prin telefon dacă se impune efectuarea unei colposcopii. Aptitudini de comunicare sunt necesare pentru a reduce anxietatea (Anexa 1). Prin furnizarea adresei centrelor de referință și consultații pentru colposcopie prestabilite și care pot fi schimbate, se așteaptă creșterea participării.

2.4.4.4 Colposcopia și tratamentul

Screening-ul nu va fi eficient dacă testele anormale nu sunt urmărite în mod adecvat și tratate dacă există indicație. Pentru a evita pierderea din urmărire, femeile ar trebui să beneficieze de acces rapid la colposcopie. Pentru leziunile de grad înalt, întârzierile nu ar trebui să depășească 4 săptămâni. Este inacceptabil ca leziunile cervicale să fie tratate fără colposcopie anterioară. Facilitățile clinice pentru colposcopie trebuie să protejeze demnitatea femeii, iar femeilor ar trebui să li se acorde timp pentru a discuta tratamentul lor înainte și după examinarea colposcopică și/sau tratamentul; aici trebuie inclus și sprijinul social. De asemenea, trebuie asigurat acces femeilor cu dizabilități.

Rezultatul citologic trebuie să fie disponibil colposcopistului înainte de examinare. În mod ideal, serviciile de colposcopie ar trebui să fie auditate.

Este esențial ca rezultatul colposcopiei și sfaturile pentru supravegherea ulterioară să fie explicate cu claritate femeii. Colposcopiile efectuate (data și pacientul), rezultatele histologice, acțiunile și tratamentul recomandat ar trebui înregistrate. Acest lucru este esențial pentru a produce parametrii de monitorizare descriși în anexa acestui capitol.

Un sistem de siguranță ar ajuta să reamintească femeilor care nu se prezintă la consultațiile de urmărire și nu urmează tratamentul. Femeile cu simptome sugestive sau compatibile cu cancerul de col uterin sau alte cancere ginecologice, ca de exemplu sângerări inexplicabile, o tumoră sau ulcerăție vizibilă macroscopic, ar trebui să beneficieze de acces imediat la procedurile de diagnosticare. Normele pentru managementul femeilor cu leziuni, tratamentul și urmărirea acestora, sunt discutate în Capitolul 6.

2.4.5. Sistemul informațional și înregistrarea

Un sistem informațional populațional este structura de bază a unui program organizat de screening. Sistemul informațional trebuie proiectat pentru a susține programul de screening și pentru a permite monitorizarea și evaluarea. Acesta trebuie să:

- Identifice populația țintă. Pentru un program de screening, baza de date trebuie să includă toată populația țintă.
- Identifice femeile din populația țintă - să diferențieze femeile testate de cele netestate și femeile din grupurile țintă speciale
- Permită trimiterea scrisorilor femeilor din populația țintă pentru:
 - a le invita sau a le reaminti să participe la screening când împlinesc vârsta recomandată și pentru a reparticipa la screening la intervalul recomandat
 - a le rechema mai repede dacă este indicat
- Înregistreze rezultatele screening-ului și să identifice femeile pentru care este recomandată o acțiune ulterioară.
- Monitorizeze dacă acțiunea recomandată s-a efectuat urmând detectarea unei anomalii și culegerea informației pentru investigații și urmărire ulterioară.
- Furnizeze urmărirea pe termen lung a pacienților care au urmat un tratament.
- Identifice cancerele și decesele în întreaga populație.
- Permită legătura episoadelor individuale de screening, cu cancerele și leziunile precanceroase, în scopul asigurării sistematice a calității și răspunsului pentru laboratoare și clinicieni.

Dezvoltarea sistemului informațional va fi facilitată de introducerea numărului individual permanent de identificare. Ar trebui utilizat un număr unic personal de identificare, precum numărul de protecție socială, dacă este disponibil, pentru a evita neidentificarea persoanei. Totuși, stabilirea bazei de date pentru a susține programul de screening este posibilă în absența numărului unic individual de identificare și nu ar trebui întârziat dacă acest număr nu este încă disponibil.

Structura sistemului informațional nu trebuie privită ca un exercițiu pur tehnic, care implică experții din sistem; trebuie luate în considerare opiniile și cerințele tuturor categoriilor de personal implicate în program. Consultările și planificarea participanților este esențială. Oportunitățile de îmbunătățire a evaluării și desfășurării programului pot fi pierdute dacă nu se fac eforturi pentru a coordona standardele și definițiile. Este important ca printr-o consultare corespunzătoare, definițiile obișnuite ale datelor să fie stabilite.

2.4.5.1 Înregistrarea programului de screening

Informația trebuie culeasă la nivel individual, cu un sistem centralizat de culegere și raportare a datelor pentru întregul program. Populațiile țintă foarte mari necesită o raportare unificată și rapidă și un sistem de administrare pentru transferarea datelor din fișierele regionale în statisticile naționale; registrele la nivel individual pot fi menținute la nivel regional și nu trebuie transferate într-o unitate centrală. Setul minim de date înregistrat pentru femeile invitate la screening cuprinde: numărul personal de identificare, timpul și locul unde a fost invitată și specificarea dacă invitația a fost pentru intervalul obișnuit de screening sau pentru urmărire. Pot fi incluse informații socio-demografice, ca și informații despre eligibilitate. Dacă programul de screening utilizează un design randomizat, pentru evaluarea politicii de sănătate publică (implementarea de rutină a unei tehnologii noi de screening), statusul indivizilor din diversele grupuri randomizate trebuie să fie precizat. Într-un trial clinic randomizat, acest lucru nu este fezabil. Este de preferat să se includă și fișierele despre femeile netestate sau neinvitate din populația țintă.

Fișierul de screening trebuie să includă numărul personal de identificare; legătura cu înregistrarea invitației; participarea la screening incluzând timpul, locul și motivul (screening prin invitație, screening oportunist, urmărire în screening sau testare datorită simptomelor); informații clinice; tipul de frotiu (convențional sau monostrat); calitatea frotiului; analiza laboratorului; rezultatul testului și recomandări. Fișierele trebuie să includă de asemenea investigațiile de confirmare - colposcopie, histologie și tratament. Aceste informații trebuie să cuprindă suficiente detalii pentru a completa datele din tabelele prezentate în anexa acestui capitol. Publicarea rapidă a tabelor de monitorizare este importantă. Întrucât unitățile de screening și alți diferiți profesioniști în domeniu au deasemenea nevoie de informație pentru desfășurarea propriei activități (studiu între citologie și histologie, pentru a se raporta prelevatorului de frotiuri, pentru a raporta activitatea laboratorului sau a unității către furnizorul programului) este recomandat ca aceste date să fie culese de către unitățile de screening sau laboratoare. Stocarea și controlul calității datelor ar trebui efectuate de către o unitate de înregistrare centralizată a programului național.

2.4.5.2 Culegerea datelor pentru frotiurile oportuniste

Screening-ul oportunist este definit ca practica de recoltare a frotiurilor ori de câte ori există posibilitatea (de la femei care se prezintă la medic pentru orice alt scop) sau la inițiativa

proprie a femeii. Adesea, această practică nu este monitorizată pentru că datele nu sunt înregistrate. Întrucât screening-ul oportunist există în majoritatea țărilor, chiar dacă este descurajat, recomandarea generală este de a-l include în înregistrările obișnuite de screening. Pentru aceasta, trebuie obținută colaborarea completă a tuturor laboratoarelor de citologie din zonă. Fiecare laborator trebuie să transmită în mod uniform date computerizate despre fiecare frotiu prelucrat în zona tributară.

Întrucât majoritatea laboratoarelor care prelucrează frotiurile oportuniste sunt private, cu constrângeri financiare, programul necesar pentru transferul datelor poate fi susținut financiar de către organizația de screening. Datele oportuniste pot fi integrate în sistemul informațional al screening-ului și adăugate registrului de screening unde toate frotiurile pentru fiecare femeie trebuie corelate. Monitorizarea intensității testării și numărul frotiurilor în exces poate astfel fi prelucrat din sursele bazate pe registre. Legătura registrului de citologie cu registrul de biopsii și cu registrul de cancer va permite evaluarea corelării citohistologice și identificarea cancerelor de interval. Înregistrarea tuturor frotiurilor va permite de asemenea monitorizarea urmării după o citologie anormală și va permite adoptarea măsurilor de siguranță. Asigurarea calității va deveni posibilă iar citopatologii vor fi foarte interesați de rezultatele frotiurilor pe care le-au citit.

Dacă înregistrarea frotiurilor oportuniste nu este disponibilă, informația despre screening-ul oportunist poate fi culeasă utilizând chestionarul sau interviul. Când se diagnostichează un caz de cancer, trebuie verificată informația despre frotiurile anterioare, inclusiv cea despre frotiurile oportuniste. Recitirea frotiurilor anterioare poate fi efectuată în această etapă pentru a se obține informații referitoare la eventualele rezultate fals-negative. Această activitate va servi mai mult unui scop educațional decât epidemiologic, cu excepția situației în care se efectuează o verificare sau o recitare în manieră orb a frotiurilor. Dacă nu există o sursă bazată pe registru, integritatea acestei activități nu poate fi asigurată.

2.4.5.3. Înregistrarea cancerelor de col uterin

Fișierele de date din registrul de cancer trebuie validate după recomandările făcute de Registrele Rețelei Europene de Cancer (Jensen *et al.*, 1991; Parkin *et al.*, eds, 2002; Tyczynski *et al.*, eds, 2003). Dacă registrul de cancer nu există în zona de screening, trebuie făcute eforturi pentru a culege informații similare din fișierele de anatomie patologică și din spital. Informația din registrul de cancer trebuie să includă minimum numărul personal de

identificare, situl primar, data și locul diagnosticului, histologia și stadiul. CIN3 și carcinomul micro-invaziv (FIGO stadiul Ia) trebuie înregistrate separat. Se recomandă ca fișierele din registrul de cancer să fie legate de asemenea de fișierul de mortalitate pe cauze de deces. Aceasta îmbunătățește informația atât asupra incidenței, cât și a cauzei de deces, și deasemenea permite calcularea ratelor de mortalitate bazate pe incidență. Implementarea programului de screening nu trebuie întârziată din cauza absenței unui registru de cancer.

2.4.5.4 Stocarea materialelor biologice

Sistemele informaționale se ocupă deasemenea cu stocarea materialelor biologice, precum frotiurile arhivate, blocurile tisulare cu cancer și leziuni precanceroase, sau alte eșantioane de țesuturi. Utilizarea principală a frotiurilor arhivate în programul de screening este în activitățile de asigurare a calității, precum recitirea frotiurilor sau activitățile de audit. O astfel de infrastructură și materialele pot fi valoroase pentru alte cercetări și evaluări ale serviciilor de asistență medicală. Pentru a revedea considerentele etice și juridice referitoare la stocarea în bănci a produselor biologice, ne referim la normele dezvoltate de către proiectul de cercetare european CCPRB (Controlul cancerului folosind registrele populaționale și biobăncile *Cancer control using Population based Registries and Bio-banking*, vezi <http://www.cancerbiobank.org/>).

2.4.6 Aspectele legale și etice ale culegerii datelor și corelării lor

Confidențialitatea informației referitoare la starea de sănătate este un drept individual fundamental. Totuși, comunitatea este cea care organizează screening-ul pentru participanții sănătoși, astfel având o datorie de a demonstra și de a optimiza beneficiile de sănătate și de a minimiza efectele negative și costurile inutile.

Legislația privind protecția confidențialității în statele membre ale UE corespunde cu *Directiva UE de Protecție a Datelor 95/46/EC din 24 octombrie 1995 a Parlamentului European și a Consiliului, asupra protecției persoanei cu privire la procesarea datelor personale și libera lor circulație*. În principiu, este interzisă înregistrarea datelor personale medicale fără consimțământul informat al subiectului în cauză. Legislația națională poate furniza derogări care să permită procesarea acestor date de către profesioniștii de sănătate ca subiect al secretului profesional, în cadrul asistenței curative sau preventive a pacienților, management-ul serviciilor de sănătate și cercetare științifică (Arbyn *et al.*, 1999). Informarea subiectului în cauză este obligatorie când datele personale sunt transmise către o a treia parte.

Se poate renunța la această obligație dacă furnizarea informației implică un efort excesiv. La implementarea unui program de screening, trebuie verificată legislația națională privind confidențialitatea, pentru a stabili dacă se prevede derogarea obligației unui consimțământ informat în schema de înregistrare a cancerului. În funcție de implementarea națională a directivelor UE privind protecția datelor, acestea pot fi utilizate în scopuri științifice (evaluarea screening-ului) fără consimțământul pacientului.

ENCR a studiat consecințele Directivelor UE de Protecție a Datelor asupra înregistrării cazurilor nou diagnosticate de cancer și a elaborat norme (Storm *et al.*, 2004). Aceste norme ar trebui aplicate în culegerea, procesarea, stocarea și eliberarea datelor despre screening-ul cancerului. Recomandarea Consiliului în legătură cu screening-ul cancerului subliniază acest principiu (Consiliul Uniunii Europene, 2003; Comisia Europeană, 2003).

Ori de câte ori este posibil, aceleași principii trebuie aplicate în screening-ul organizat și oportunist. Înțelegerile locale cu furnizorii de date (laboratoare pentru citopatologie și medici) trebuie stabilite, stipulând toate aspectele etice ale transferului și siguranței datelor. Înregistrarea rezultatelor tuturor frotiurilor Pap și a informațiilor histologice de la toate persoanele, indiferent de motivul testării (organizat sau oportunist), poate avea avantaje practice pentru laboratoarele de citopatologie.

Registrul de screening trebuie să conțină testele individuale de screening și istoria urmăririi și trebuie să fie corelabil cu registre populaționale (care să permită invitarea femeilor din populația țintă) și cu registrul de cancer (pentru a identifica cancerele de interval). Registrele de cancer, în schimb trebuie să fie corelabile cu registrele de mortalitate, care permit completarea înregistrării cancerului și evaluarea supraviețuirii pacienților diagnosticați cu cancer (Muir & Demaret, 1991). Persoanele responsabile cu organizarea și evaluarea screening-ului trebuie să asigure că aceste legături sunt posibile din punct de vedere legal, iar dacă acest lucru nu este posibil, să propună adaptarea legislației. Mijloace corespunzătoare de supraveghere trebuie aplicate conform legislației naționale sau reglementărilor administrative locale.

Gradul de completare și acuratețea colectării și procesării datelor sunt aspecte importante privind calitatea. Pentru a evita neidentificarea unei persoane, trebuie utilizat un număr unic de identificare, precum codul numeric personal sau numărul de asistență socială, dacă este disponibil. Evaluarea realizării obiectivelor programului ar trebui considerată o

cerință etică care distinge screening-ul populațional de cel oportunist (Sasieni & Cuzick, 2001).

În concluzie, implementarea unui sistem informațional bine structurat și monitorizat poate mări beneficiile unui program de screening organizat la nivel național. Sistemele informaționale eficiente pot ajuta la asigurarea controlului calității prin corelarea testării și tratamentului cu rezultatele. Ele pot fi de asemenea utilizate pentru a crește eficiența, pentru a scădea efectele dăunătoare, pentru a identifica grupele la risc testate suboptimal (femei vârstnice), pentru a susține evaluarea programului și a răspunde la întrebările de cercetare. Aceste rezultate pot fi utilizate pentru îmbunătățirea ulterioară a programului.

2.5 Monitorizarea și evaluarea

2.5.1 Rezultatul screening-ului

Structura programului trebuie să permită evaluarea. Trebuie făcută distincția între screening ca și exercițiu de cercetare și screening ca și politică de sănătate publică. Rezultatele ambelor pot fi evaluate utilizând o structură randomizată.

Scopul screening-ului pentru cancer este de a reduce mortalitatea specifică prin boală. Astfel, primul indicator al efectului este mortalitatea observată comparată cu mortalitatea așteptată în absența screening-ului. Pentru cancerul de col uterin, boala preinvazivă este detectată prin screening și astfel reducerea incidenței cancerului invaziv este un indicator valid al eficienței, caz în care condiția care este prevenită prin screening fiind decesele viitoare (IARC, 2005). Rata cancerului invaziv poate fi comparată cu cea a leziunilor de tip CIN de grad înalt, în special CIN 3, în aceeași populație.

Pe lângă efectele favorabile, evaluarea ar trebui să ia în considerare și efectele nefavorabile. În evaluarea programului de screening, rezultatele adverse trebuie incluse și comparate cu avantajele.

Indicatorii procesului și cei intermediari (a se vedea secțiunea 2.5.2) sunt adesea utilizați în evaluarea screening-ului. Evaluarea programului de screening bazată doar pe indicatorii procesului este deficitară întrucât și programele ineficiente pot să arate unele schimbări favorabile ale indicatorilor de proces. Astfel, evaluarea trebuie să includă și indicatorii de rezultat. Statutul adevărat al afecțiunii căutat în screening este o leziune care va progresa către un cancer invaziv (IARC, 2005). Datorită tratamentului, progresia leziunilor

detectate prin screening nu este în mod direct observabilă. Totuși, cazurile de cancer invaziv al colului uterin prevenite prin screening pot fi estimate, comparând incidența consecutivă a cancerului invaziv al colului uterin în rândul populației testate cu cea așteptată în absența screening-ului. Un demers similar poate fi făcut pentru specificitate și valoarea predictivă pozitivă a testului screening și a episodului de screening. Este foarte importantă și estimarea proporției leziunilor detectate la screening care ar fi progresat către cancerul clinic, înainte de următoarea rundă de screening (ibid.; pentru probabilitățile de regresie/progresie și durata fazei detectabile preclinice - a se vedea secțiunea 2.3.2). Aceasta este o perspectivă pentru a identifica și soluționa aspectele legate de supradiagnosticare și supratratament.

Evaluarea rezultatului non-experimental:

Dacă o populație potrivită netestată este disponibilă pentru comparația directă, ca și într-un trial randomizat, numărul cazurilor de cancer al colului uterin care ar fi fost prevenite este direct observabil (IARC, 2005). În absența unui grup de comparație randomizat, strict definit, estimările bazate pe datele de incidență și mortalitate standardizate pe vârstă ale cancerului dintr-o populație comparabilă sau dintr-o perioadă în care screening-ul nu s-a practicat, ar trebui să furnizeze o aproximare dacă acestea sunt utilizate judicios. După cum s-a menționat mai înainte, nu sunt disponibile studii randomizate asupra eficacității screening-ului pentru cancerul de col uterin. Dacă efectele sunt considerabile și nu există alți factori care să explice asemenea schimbări, acestea pot fi acceptate în mod rezonabil ca dovadă a eficienței screening-ului.

Puține studii de cohortă și de tip caz-martor au fost efectuate pentru a evalua programele de screening (IARC, 2005). În schimb, majoritatea datelor asupra eficienței screening-ului provin din tendințele temporale și diferențele geografice între populațiile supuse screening-ului de intensitate variabilă (a se vedea secțiunea 2.3.4). Studiile de cohortă presupun o comparație prospectivă între populația țintă testată și o populație relevantă de control. Rezultatele unui studiu de cohortă sunt exprimate în termeni de rate absolute și risc relativ. Un studiu de cohortă necesită identificarea și urmărirea indivizilor din populația țintă și din populația de control. Urmărirea implică corelarea datelor de screening cu datele despre boala care apare consecutiv.

Compararea rezultatului în populațiile testate față de cele netestate sau mai puțin testate utilizând un studiu de tip cohortă suferă în mod potențial de o serie de erori de selecție

și factori de confuzie. Ar putea exista diferențe în nivelul sau tendința riscului bazal sau diferențe în sistemul de asistență medicală din diferitele zone geografice. Femeile testate și netestate pot fi diferite, în ceea ce privește câțiva factori de risc, starea de sănătate sau comportamentul general față de sănătate. Estimarea efectelor între toate persoanele invitate (sau cele cărora li s-a oferit screening-ul) sau în totalul populației țintă este așadar metoda preferată. Când participarea în screening nu este randomizată, diferențele de incidență nu pot fi atribuite în totalitate screening-ului. Totuși, există metode disponibile pentru a corecta participarea selectivă (Cuzick *et al.*, 1997; a se vedea IARC, 2005 pentru o descriere mai detaliată a metodologiei și erorilor în studiile de cohortă prospective).

Evaluarea experimentală a rezultatului:

În ceea ce privește riscul de cancer invaziv, efectul screening-ului citologic în comparație cu absența sa poate fi mare, depinzând în mare parte de calitatea citologiei. Este probabil ca screening-ul cu un test nou să aibă efecte adiționale considerabil mai mici asupra incidenței. Evaluarea unui asemenea efect de dimensiuni mici necesită eșantioane mari și urmărirea pentru câțiva ani.

Trialul randomizat clasic ce are ca scop evidențierea reducerii apariției cancerului, mai pregnantă în grupul experimental decât în cel martor, poate fi considerat prea scump și puțin practic. O alternativă acceptabilă și fezabilă ar fi o metodă de implementare ce implică un screening randomizat. Grupul martor care primește testul screening standard și grupul experimental care primește noul test sunt constituite din indivizi selectați randomizat din populația țintă. Strategia de screening randomizat ar trebui să debuteze înainte ca o nouă metodă să pătrundă în practica de rutină sau să fie folosită pentru screening spontan. Altfel, clinicienii sau femeile care preferă să folosească noua metodă ar putea crea probleme etice, ducând la contaminarea protocolului. Realizarea unei strategii de screening randomizat este acceptabilă din punct de vedere etic, dacă resursele sunt limitate și noua tehnică poate fi oferită doar unei proporții a populației, cu condiția ca fiecărei persoane din grupul experimental să i se aplice noul test și ca trialul să ofere o șansă egală *a priori* celor din populația țintă de a beneficia sau de a evita orice efecte adverse ale noului test.

Strategia de screening randomizat poate fi aplicată în locuri cu standarde ridicate de calitate ale organizării, în care sistemele stabilite de monitorizare și evaluare pot fi utilizate pentru a evalua rezultatele. În asemenea situație, resurse adiționale limitate pot fi suficiente

pentru a derula evaluarea. Țările cu programe bine organizate de screening oferă excelente posibilități pentru evaluarea noilor tehnologii.

Programul finlandez furnizează un exemplu de strategie de sănătate publică randomizată. Cancerul de col uterin este foarte rar la femei după un test citologic negativ: incidența cumulativă este 0,03% pentru un timp de urmărire egal cu un interval de screening (5 ani) (Vikki *et al.*, 1999). Având în vedere proporția mică de leziuni detectate în screening, evaluarea impactului screening-ului asupra incidenței cancerului este o prioritate. Un trial prospectiv randomizat 2:1 asupra screening-ului asistat automat se desfășoară ca parte a unui program național de screening al cancerului de col (Nieminen *et al.*, 2005). Utilizând registrul populațional național, un număr mare de femei (circa 500.000), cu vârsta între 30-60 ani (25-65 în unele municipalități) au fost invitate începând cu anul 1999. Aceste femei au fost randomizate în 2 brațe pentru a li se analiza frotiul, fie convențional (2/3), fie prin metoda asistată automat (1/3), în cadrul programului organizat de screening. Randomizarea s-a efectuat de autoritățile naționale pe baza alocării aleatorii, utilizând numărul personal de identificare eliberat fiecărui rezident al Finlandei. Rezultatele disponibile până acum demonstrează fezabilitatea și gradul de acceptare a structurii studiului și confirmă necesitatea unei structuri care să permită identificarea chiar și celor mai mici efecte asupra indicatorilor de performanță.

Studiul finlandez a fost extins la un studiu multi-braț, cu introducerea în 2003 a unui braț de screening al ADN-ului HPV. Alte trialuri randomizate de screening HPV-ADN, urmând în principal conceptul unui trial clinic, sunt în prezent în derulare în programele de screening a cancerului de col uterin din Italia, Olanda, Marea Britanie și Suedia (Davies *et al.*, 2006).

În plus față de scopul de a demonstra eficiența, este de asemenea importantă studierea în detaliu a oricărei informații adiționale rezultate din testele screening și investigațiile aferente. Există o mare variabilitate în criteriile de diagnosticare a leziunilor precursore. Astfel, sunt necesare cercetări pentru a valida potențialul rezultatelor intermediare pentru a reduce în continuare incidența și mortalitatea prin cancer. Cum s-a menționat mai sus, performanța testului nu furnizează suficiente dovezi în ceea ce privește eficiența unei noi tehnici de screening. Această informație este importantă totuși pentru a decide când este justificată evaluarea prospectivă a unei noi tehnici în programul de rutină. Principiile evaluării noilor metode de screening sunt dezbătute în detaliu în Capitolul 3.

Introducerea noilor tehnologii de screening, bazate pe rezultate validate insuficient epidemiologic, poate avea dezavantaje majore: costuri ridicate, supradiagnostic și supratratament potențial, așteptări false față de creșterea eficacității și întârzierea stabilirii dovezilor. Structura experimentală recomandată este un instrument important, având ca scop să surmonteze aceste consecințe.

Un design de screening randomizat poate demonstra impactul altor strategii alternative. De exemplu, diferite metode de invitație, sau diferite grupe de vârstă țintă (adică, diferite vârste pentru debutul sau încetarea screening-ului) pot fi comparate; instrumentele pentru îmbunătățirea echității sau organizarea asigurării calității pot fi studiate. În funcție de organizarea screening-ului, o metodă de randomizare agregată poate fi uneori potrivită. O structură de screening randomizat poate fi util în faza de construcție a programului: în cazul în care resursele nu sunt încă disponibile pentru întreaga populație țintă, dacă serviciile de asistență medicală și alte infrastructuri necesare nu au fost încă evaluate și dacă nu există siguranță că rezultatul și calitatea dorite vor fi atinse în acest program.

Evaluarea efectelor adverse ale screening-ului:

Beneficiile de screening sunt contracarate de efectele adverse ale testării unei populații numeroase de femei predominant sănătoase pentru a preveni îmbolnăvirea unui număr mic de femei (a se vedea IARC 2005, pag. pp 214). Aceste efecte includ neînțelegerea semnificației unui test pozitiv de către femeie sau personal medical (interpretare ca și „cancer”), consecințele psihologice ale unui rezultat pozitiv (creșterea anxietății și teamă), neînțelegerea semnificației unui rezultat negativ de către femeie sau personal medical (interpretare ca „absența riscului”, mai degrabă decât „risc scăzut”, implicând o potențială subinvestigare a simptomelor), rezultate fals-pozitive ale testului ce conduc la investigații inutile cu costuri psihologice și financiare adiționale, rezultate fals-negative ce pot duce la o eventuală întârziere a intervenției împotriva bolii simptomatice apărută în intervalul de screening, supradiagnosticarea și supratratamentul leziunilor preinvazive care n-ar fi progresat niciodată către boala clinic semnificativă, care atrage după sine riscul complicațiilor tratamentului (stenoza și incompetența colului uterin, efecte adverse potențiale asupra sănătății reproducerii).

Doar câteva investigații empirice au raportat efectele adverse ale screening-ului cancerului de col uterin, dar datele disponibile subliniază importanța subiectului și necesitatea

unor cercetări suplimentare. Riscul supradiagnosticului și supratratamentului unor leziuni clinic ne semnificative rezultă nu doar din faptul că pot exista froțiuni cu rezultate fals- pozitive (Insigna *et al.*, 2004); studiile prezentate în secțiunea 2.3.2 indică rata scăzută de progresie a leziunilor de tip CIN 1 și CIN 2. Van Ballegooijen *et al.* au arătat într-o analiză bazată pe modelare a programului olandez că o creștere a numărului testelor screening într-o populație fixă implică o creștere a numărului de investigații și de proceduri terapeutice minore, precum și o scădere a numărului deceselor prin cancer de col uterin. Într-o trecere în revistă recentă a literaturii, s-a concluzionat că tratamentul excizional al leziunilor CIN este asociat cu o creștere semnificativă a riscului de naștere prematură și greutate scăzută la naștere (Kyrgiou *et al.*, 2006).

2.5.2 Monitorizarea

Screening-ul este un complex de activități ce include diferite etape. Monitorizarea este procesul de evaluare continuă, utilizat pentru a determina calitatea acestor etape și dacă programul îndeplinește obiectivele intermediare. În acest scop, se utilizează „măsurătorile de proces”. Prin ele însele, acestea nu sunt indicatori de succes ai programelor de screening, ci indică dacă programul se derulează într-o manieră în care probabil va obține rezultate de succes, întrucât aceste rezultate sunt improbabile dacă țintele de performanță nu sunt atinse.

Obiectivul final al screening-ului cancerului de col uterin este de a reduce incidența și mortalitatea prin cancer de col uterin, cu cel mai mic efort și cele mai puține efecte adverse pentru femei (costuri umane) și cu cel mai redus cost economic. Monitorizarea furnizează un răspuns precoce cu scopul de a identifica problemele și de a face schimbările necesare. Sisteme de monitorizare continue și comprehensive care acoperă atât screening-ul organizat, cât și cel oportunist sunt necesare, în special pentru că activitatea oportunistă este larg răspândită în multe țări europene. Este recunoscut faptul că există dificultăți în obținerea datelor din activități oportuniste, îndeosebi atunci când un mare număr de profesioniști și servicii de sănătate sunt implicați într-o asemenea activitate.

De exemplu, proporția femeilor testate depinde printre altele de proporția femeilor efectiv invitate și de complianța față de această invitație. Este esențială limitarea numărului de invitații netrimise, cu alte cuvinte, de a menține calitatea listelor de invitații. Livrarea activității de diagnosticare și tratament depinde la rândul ei de comunicarea eficientă a rezultatelor.

Anexa 1 a acestui capitol prezintă tabelele standard care pot fi utilizate pentru raportarea principalelor caracteristici ale programelor de screening și pentru calcularea indicatorilor de performanță discutați în Capitolul 7. Aceste tabele trebuie considerate ca schițe pentru monitorizarea standardizată a activității de screening în UE. Fiecare stat membru trebuie să fie capabil să completeze aceste tabele sau altele similare și să facă datele disponibile pentru compararea indicatorilor de bază ai performanței între țări, cu scopul de a promova schimbul de experiență după recomandările Consiliului UE (2003).

Recomandarea curentă este ca rapoartele statistice să fie produse și publicate la intervale regulate, pentru o rundă de screening de 3 sau 5 ani, și de asemenea anual. Utilizarea unor perioade mai lungi decât o rundă de screening este recomandată pentru activitățile de monitorizare. Întrucât evaluarea și monitorizarea regulată a datelor, incluzând toate testele de screening, cu acțiunile consecutive în programele de screening nu sunt disponibile, punctele de referință europene pentru monitorizarea performanței programului nu sunt încă recomandate. Aceste puncte de referință pot fi considerate în viitor, după primirea datelor de monitorizare și a informației comparative privind riscul de bază biologic și eficiența pe termen lung a programelor. Între timp, punctele de referință naționale pot fi considerate ca o opțiune pentru statele membre.

Tabelele și parametrii trebuie să acopere toată activitatea de screening, dar unele dintre acestea pot de asemenea să fie aplicate unei singure structuri (luând în considerare problemele rezultate din dimensiunile scăzute). De exemplu, specificitatea sau valoarea predictivă pozitivă (PPV) pot fi calculate de către laboratorul care raportează rezultatul sau de către evaluatorul programului. Trebuie reținut că pentru a furniza măsurători corecte, datele trebuie culese la nivel populațional. Astfel, PPV poate fi corect calculată doar când se iau în considerare toate biopsiile legate de testele citologice studiate, inclusiv cele interpretate în unități diferite. Relevanța acestei probleme depinde de condițiile locale.

În mod curent, sisteme separate de monitorizare sunt implementate la nivel național sau regional în câteva state membre. În alte state membre, sistemele informaționale lipsesc, făcând comparația dificilă între diferite zone din Europa și este unul din motivele recomandării parametrilor standardizați din normele actuale.

Având în vedere neajunsurile sistemelor informaționale în multe țări, doar unele din tabelele recomandate și datele detaliate vor fi în mod curent disponibile. Este de așteptat un efort de a schimba sistemele informaționale existente. Dată fiind variabilitatea între țările

europene, standardizarea perfectă și instrucțiunile detaliate aplicabile în întregime în toate țările nu sunt actualmente fezabile. Astfel, este necesar un efort de a valida tabelele din actualele norme în diferite țări europene.

Datele înregistrate inițial pentru alte scopuri pot fi integrate de rutină în sistemul informațional al screening-ului. În absența datelor produse de rutină la nivel populațional, pot fi luate în considerare studii periodice ad-hoc. De exemplu, estimarea acoperirii în Franța a fost obținută din analiza datelor de asigurare (Rousseau *et al.*, 2002; Arbyn & Van Oyen, 2004). Supravegherea prin interviu a fost utilizată pentru a estima acoperirea în diferite țări europene (Arbyn *et al.*, 1997; Kahl *et al.*, 1999; AETS, 2002; Arbyn & Van Oyen, 2004; Mancini *et al.* 2004). Totuși, în multe studii s-a observat o tendință de a supraestima participarea prin interviu (Walter *et al.*, 1988; Montano & Phillips, 1995; Arbyn & Van Oyen, 2004).

2.5.3 Auditarea antecedentelor de screening la cazurile de cancer

Când datele de screening pot fi legate de registrul de cancer, se poate efectua o evaluare comprehensivă cu o examinare oficială sistematică a întregului program de screening. Fiecare caz de cancer trebuie investigat, atât la femeile testate, cât și la cele netestate. Ori de câte ori este posibil, canceretele detectate prin screening trebuie diferențiate de canceretele simptomatice. Întrucât evoluția de la o leziune precanceroasă la boala invazivă necesită de obicei mult mai mult decât o rundă de screening, trecerea în revistă trebuie să includă nu numai canceretele de interval, ci și canceretele invazive care sunt diagnosticate la testele de screening ulterioare. Cazurile CIN 3, dacă sunt detectate între runde, pot fi de asemenea utilizate pentru auditare.

La cazurile de cancer diagnosticate la femeile netestate în screening, trebuie examinate invitația și complianța la invitație. O examinare sistematică va face distincția între eșecurile invitației sau eșecurile în complianța la invitație. Răspunsul la aceste probleme este în mod particular instructiv pentru persoanele însărcinate cu organizarea screening-ului.

Revederea frotiurilor negative ale cazurilor ulterioare incluse într-un set relevant de frotiuri de control pentru evaluarea în manieră orb și non-orb, va permite distincția între: erori de interpretare citologică (erori umane evidente sau frotiuri conținând foarte puține anomalii), probleme atribuite calității frotiului, dificultăți în dezvoltarea criteriilor diagnostice. Această recitare trebuie să implice atât laboratorul original, cât și un laborator extern (de referință).

Auditul bazat pe registru trebuie implementat pentru orice tehnologie de screening introdusă în cadrul programului. Pentru a studia criteriile de specificitate, eşantioane de teste cu rezultate fals-pozitive pot fi de asemenea incluse în audit. Un audit sistematic trebuie să examineze management-ul colposcopiilor, diagnosticul histologic, corectitudinea tratamentului și urmărirea leziunilor precanceroase. Auditul trebuie să evalueze complianța cu recomandările de repetare a frotiului și de efectuare a colposcopiei și trebuie să determine dacă aceste recomandări au fost potrivite.

Cazurile trebuie discutate într-un forum multidisciplinar, astfel încât factorii care au dus la cancer care n-au putut fi prevenite, să poată fi puși în contextul altor factori, stadiul cancerului și dacă boala a fost detectată prin screening (cancerle detectate prin screening le includ și pe cele detectate într-un proces de urmărire).

Rezultatele unui asemenea audit sistematic către profesioniștii de sănătate interesați este foarte instructiv, dar trebuie făcut cu precauție, respectând regulile locale. Un element important al auditului este de a urmări și de a monitoriza laboratoarele pe o perioadă lungă de timp, pentru a demonstra dacă activitatea de asigurare a calității a contribuit la creșterea eficienței, precum și de a identifica barierele cheie. Este important de a verifica dacă sensibilitatea s-a îmbunătățit fără a pierde un nivel bun al specificității și de a monitoriza rata tratamentului pentru a verifica supradiagnosticarea. Verificarea și îmbunătățirea calității datelor din registru este încă o sarcină în cadrul auditului. Capitolele 4, 5 și 6 descriu activitățile de audit în laboratorul de citologie și pentru diagnosticarea și management-ul terapeutic al subiecților cu test screening pozitiv.

2.5.4 Cost-eficiență

Înainte de a se lua decizia de a iniția sau de a schimba un program de screening, trebuie efectuată analiza de tip cost-eficacitate. Pentru a fi comprehensibil, costul pentru sistemul sanitar al fiecărei etape a programului și opțiunile strategiei de screening trebuie evaluate: invitațiile și participarea; recoltarea frotiurilor; modificarea sistemului de testare screening; retestarea și procedurile de urmărire; strategiile de management; documentarea, înregistrarea, monitorizarea și evaluarea. După stabilirea strategiei naționale de screening, bazată pe evaluarea anterioară de tip cost-eficacitate, este recomandabilă implementarea oricăror schimbări mari în strategia sau sistemul laboratoarelor, sau debutul unui nou program într-o manieră etapizată: de exemplu, mai întâi un studiu pilot pentru a evalua fezabilitatea și

pentru a demonstra că eficiența și costurile programului sau strategiei au fost la nivelul așteptat.

Leziunile invazive și preinvazive au diferite stadii preclinice sau detectabile prin screening. Prin generarea antecedentelor individuale de viață, o populație dinamică poate fi simulată ca reprezentând demografia, mortalitatea de toate cauzele și incidența și mortalitatea prin cancer de col uterin. În partea de boală a unui asemenea program, stadiile relevante ale cancerului de col uterin sunt identificate iar istoria naturală este simulată ca o progresie prin stadii. Parametrii cheie în modelarea performanței screening-ului sunt durata medie a bolii preclinice detectabile prin screening, sensibilitatea și îmbunătățirea prognosticului cancerelor detectate prin screening. Programe de simulare pe computer ca MISCAN, elaborate de Universitatea Erasmus din Rotterdam, Olanda, și alte tehnici de modelare bazate pe modelele computerizate Markov și Monte Carlo au fost utilizate în analiza cost-eficacitate (Van Ballegooijen *et al.*, 1992; Van Ballegooijen *et al.*, 2000; van den Akker van Marle *et al.*, 2002; Goldie, 2002; Sherlaw-Johnson & Phillips, 2004; Salomon *et al.*, 2004).

Pe termen scurt, necesitățile și costurile activităților de screening variază substanțial între programe și între tehnologiile de screening, în funcție de reorganizarea activităților și redistribuirea resurselor în sistemul existent de asistență medicală. Diferențele în recoltarea froțiurilor, în prelucrarea froțiurilor și analiza lor (tradițional versus monostrat/în mediu lichid versus testare HPV), în volumul și distribuția testelor screening, efectuarea în exces a testelor și/sau a tratamentelor și costul per test analizat reprezintă câteva exemple. Pe termen lung, rezultatele analizei cost-eficiență depind în mare măsură de eficiența observată a programului (Hristova & Hakama, 1997).

2.6 Bibliografie

Advisory Committee on Cancer Prevention & Lynge E. (2000). Recommendations on cancer screening in the European Union. Advisory Committee on Cancer Prevention. *Eur J Cancer* 36: 1473-1478.

AETS (2002). Uso de la mamografía y de la citología de Papanicolau para la detección precoz del cáncer de mama y de cervix uterino en España. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III, Madrid.

Anttila A. & Laara E. (2000). Cervix cancer: Geographical correlations. In: Evaluation and Monitoring of Screening Programmes (eds Sankila R., Demaret E., Hakama M., Lynge E., Schouten L.J. & Parkin D.M.), pp. 77-97. Europe Against Cancer Programme, Brussels, Luxemburg.

Anttila A. & Nieminen P. (2000). Cervical cancer screening programme in Finland. *Eur J Cancer* 36: 2209-2214.

- Anttila A., Pukkala E., Soderman B., Kallio M., Nieminen P., & Hakama M. (1999). Effect of organised screening on cervical cancer incidence and mortality in Finland, 1963-1995: recent increase in cervical cancer incidence. *Int. J. Cancer* 83: 59-65.
- Anttila A., Ronco G., Clifford G., Bray F., Hakama M., Arbyn M., & Weiderpass E. (2004). Cervical cancer screening programmes and policies in 18 European countries. *Br. J. Cancer* 91: 935-941.
- Arbyn M., Autier P., & Ferlay J. (2007b). Burden of cervical cancer in the 27 member states of the European Union: estimates for 2004. *Ann.Oncol.* 18: 1425-1427. (2007b).
- Arbyn M. & Geys H. (2002). Trend of cervical cancer mortality in Belgium (1954-94): tentative solution for the certification problem of not specified uterine cancer. *Int. J. Cancer* 102: 649-654.
- Arbyn M., Quataert P., Van Hal G., & Van Oyen H. (1997). Cervical cancer screening in the Flemish Region (Belgium): measurement of the attendance rate by telephone interview. *Eur J Cancer Prev* 6: 389-398.
- Arbyn M., Raifu A.O., Autier P., & Ferlay J. (2007a). Burden of cervical cancer in Europe: estimates for 2004. *Ann.Oncol.* 18: in press-doi: 10.1093/annonc/mdm079. (2007a).
- Arbyn M. & Van Oyen H. Analysis of individual health insurance data pertaining to Pap smears, colposcopies, biopsies and surgery on the uterine cervix (Belgium, 1996-2000). *IPH/EPI-REPORTS* 21, 1-100. 2004. Brussels, Scientific Institute of Public Health
- Arbyn M., Wallyn S., Van Oyen H., Nys H., Dhont J., & Seutin B. (1999). The new privacy law in Belgium: a legal basis for organised cancer screening. *Eur J Health Law* 6: 401-407.
- Baldauf J.J., Dreyfus M., Ritter J., Meyer P., & Philippe E. (1997). Screening histories of incidence cases of cervical cancer and high grade SIL. A comparison. *Acta Cytol.* 41: 1431-1438.
- Berrino F. (2003). The EURO CARE Study: strengths, limitations and perspectives of populationbased, comparative survival studies. *Ann.Oncol.* 14 Suppl 5: v9-13.
- Berrino F., Gatta G., d'Alto M., Crosignani P. & Riboli E. (1984). Use of case-control studies in evaluation of screening programmes. In: *Screening for cancer I: general principles on evaluation of screening for cancer and screening for lung, bladder and oral cancer.* (eds Prorok P.C. & Miller A.B.), pp. 29-x. UICC, Geneva.
- Boyes D.A., Morrison B., Knox E.G., Draper G.J., & Miller A.B. (1982). A cohort study of cervical cancer screening in British Columbia. *Clin Invest Med* 5: 1-29.
- Bray F., Loos A.H., McCarron P., Weiderpass E., Arbyn M., Moller H., Hakama M., & Parkin D.M. (2005). Trends in cervical squamous cell carcinoma incidence in 13 European countries: changing risk and the effects of screening. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 14: 677-686.
- Bray F., Sankila R., Ferlay J., & Parkin D.M. (2002). Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995. *Eur J Cancer* 38: 99-166.
- Clarke E.A. & Anderson T.W. (1979). Does screening by "Pap" smears help prevent cervical cancer? A case-control study. *Lancet* 2: 1-4.
- Coleman D., Day N., Douglas G., Farmery E., Lynge E., Philip J., & Segnan N. (1993). European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Europe against cancer programme. *Eur J Cancer* 29A Suppl 4: S1-S38.
- Comber H. & Gavin A. (2004). Recent trends in cervical cancer mortality in Britain and Ireland: the case for population-based cervical cancer screening. *Br. J. Cancer* 91: 1902-1904.
- Council of the European Union (2003). Council Recommendation of 2 December 2003 on cancer screening (2003/878/EC). *Off. J. Eur. Union* L 327/34-38.
- Davies P., Arbyn M., Dillner J., Kitchener H., Ronco G., & Hakama M. (2006). A report on the current status of European research on the use of human papillomavirus testing for primary cervical cancer screening. *Int. J. Cancer* 118: 791-796.

- Dickman P.W., Hakulinen T., Luostarinen T., Pukkala E., Sankila R., Soderman B., & Teppo L. (1999). Survival of cancer patients in Finland 1955-1994. *Acta Oncol.* 38 Suppl. 12: 1-103.
- Dillner J. (2000). Cervical cancer screening in Sweden. *Eur J Cancer* 36: 2255-2259. Engeland A., Haldorsen T., Tretli S., Hakulinen T., Hörte L.G., Luostarinen T., Magnus K., Schou G., Sigvaldason H., Storm H.H., Tulinius H., & Vaittinen P. (1993). Prediction of cancer incidence in the Nordic countries up to the years 2000 and 2010. A collaborative study of the Five Nordic Cancer Registries. *APMIS Suppl* 38: 1-124.
- European Commission (2003). Proposal for a Council Recommendation on Cancer Screening (presented by the Commission). Brussels, 5.5.2003. COM(2003) 230 final. 2003/0093 (CNS), 1-21.
- Goldie S.J. (2002). Health economics and cervical cancer prevention: a global perspective. *Virus Res.* 89: 301-309.
- Gornall R.J., Boyd I.E., Manolitsas T., & Herbert A. (2000). Interval cervical cancer following treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Int. J. Gynecol. Cancer* 10: 198-202.
- Hakama M. (1982). Trends in the incidence of cervical cancer in the Nordic countries. In: *Trends in Cancer Incidence* (ed Magnus K.), pp. 279-292. Hemisphere Publishing Corporation, Washington.
- Hakama M., Miller A.B., & Day N.E. (1986). Screening for cancer of the uterine cervix. From the IARC Working Group on Cervical Cancer Screening and the UICC Project Group on the Evaluation of Screening Programmes for Cancer. *IARC Sci. Publ.* , 1-315.
- Hakama M. & Räsänen-Virtanen U. (1976). Effect of a mass screening program on the risk of cervical cancer. *Am. J. Epidemiol.* 103: 512-517.
- Hristova L. & Hakama M. (1997). Effect of screening for cancer in the Nordic countries on deaths, cost and quality of life up to the year 2017. *Acta Oncol.* 36 Suppl 9: 1-60.
- IARC (2005). Cervix Cancer Screening. IARC Handbooks of Cancer Prevention. Vol. 10. IARC Press, Lyon
- Insinga R.P., Glass A.G., & Brenda B.R. (2004). Diagnoses and outcomes in cervical cancer screening: a population-based study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 191: 105-113.
- O.M. & Storm H.H. (1991). Cancer registration: principles and methods. *IARC Sci. Publ.* (95).
- Johannesson G., Geirsson G., Day N., & Tulinius H. (1982). Screening for cancer of the uterine cervix in Iceland 1965--1978. *Acta Obstet Gynecol Scand* 61: 199-203.
- Kahl H., Hölling H., & Kamtsiuris P. (1999). Utilization of health screening studies and measures for health promotion. *Gesundheitswesen* 61 Suppl: 163-168.
- Kyrgiou M., Koliopoulos G., Martin-Hirsch P., Arbyn M., Prendiville W., & Paraskevaidis E. (2006). Obstetric outcomes after conservative treatment for intra-epithelial or early invasive cervical lesions: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Lancet* 367: 489-498.
- Laara E., Day N.E., & Hakama M. (1987). Trends in mortality from cervical cancer in the Nordic countries: association with organised screening programmes. *Lancet* 1: 1247-1249.
- Linós A. & Riza E. (2000). Comparisons of cervical cancer screening programmes in the European Union. *Eur J Cancer* 36: 2260-2265.
- Luthra U.K., Prabhakar A.K., Seth P., Agarwal S.S., Murthy N.S., Bhatnagar P., Das D.K., & Sharma B.K. (1987). Natural history of precancerous and early cancerous lesions of the uterine cervix. *Acta Cytol.* 31: 226-234.
- Lynge E. (2000). Cohort studies in evaluation of cervical cancer screening. In: *Evaluation and Monitoring of Screening Programmes* (eds Sankila R., Démaret E., Hakama M., Lynge E., Schouten L.J. & Parkin D.M.), pp. 119-131. Europe Against Cancer Programme, Brussels, Luxembourg.
- Lynge E., Madsen M., & Engholm G. (1989). Effect of organized screening on incidence and mortality of cervical cancer in Denmark. *Cancer Res.* 49: 2157-2160.

- Magnus K., Langmark F., & Andersen A. (1987). Mass screening for cervical cancer in Ostfold county of Norway 1959-77. *Int. J. Cancer* 39: 311-316.
- Mancini E., Segnan N. & Ronco G. (2004). I determinanti del ricorso allo screening dei tumori femminili. Rome
- Miller A.B. (1992). *Cervical Cancer Screening Programmes. Managerial Guidelines*. World Health Organization, Geneva.
- Miller A.B. (2002). The (in)efficiency of cervical screening in Europe. *Eur J Cancer* 38: 321-326.
- Miller A.B., Lindsay J., & Hill G.B. (1976). Mortality from cancer of the uterus in Canada and its relationship to screening for cancer of the cervix. *Int. J. Cancer* 17: 602-612.
- Montano D.E. & Phillips W.R. (1995). Cancer screening by primary care physicians: a comparison of rates obtained from physician self-report, patient survey, and chart audit. *Am. J. Public Health* 85: 795-800.
- Muir C.S. & Démaret E. (1991). Cancer registration : legal aspects and confidentiality. In: *Cancer Registration. Principles and methods*. (eds Sensen O.M., Parkin D.M., MacLennan R., Muir C.S. & Skeet R.G.), pp. 199-207. IARC Sci. Publ. 95, Lyon.
- Nieminen P., Kallio M., Anttila A., & Hakama M. (1999). Organised vs. spontaneous Pap-smear screening for cervical cancer: A case-control study. *Int. J. Cancer* 83: 55-58.
- Nieminen P., Kotaniemi L., Hakama M., Tarkkanen J., Martikainen J., Toivonen T., Ikkala J., Luostarinen T., & Anttila A. (2005). A randomised public-health trial on automation-assisted screening for cervical cancer in Finland: performance with 470,000 invitations. *Int. J. Cancer* 115:307-311.
- Nygard J.F., Skare G.B., & Thoresen S.O. (2002). The cervical cancer screening programme in Norway, 1992-2000: changes in Pap smear coverage and incidence of cervical cancer. *J Med Screen*. 9: 86-91.
- Ostor A.G. (1993). Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int. J. Gynecol. Pathol*. 12: 186-192.
- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. (2005) *Global cancer statistics 2002*. *CA Cancer J. Clin*. 55:74-108.
- Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB, eds. (2002) *Cancer Incidence in Five Continents*. IARC Sci. Publ. No. 155, Vol. VIII. Lyon. IARC Press
- Patnick J. (2000). Cervical cancer screening in England. *Eur J Cancer* 36: 2205-2208.
- Peto J., Gilham C., Fletcher O., & Matthews F.E. (2004). The cervical cancer epidemic that screening has prevented in the UK. *Lancet* 364: 249-256.
- Quinn M., Babb P., & Jones J. (1999). Effect of Screening on Incidence and Mortality from Cancer of the Cervix in England: Evaluation Based on Routinely Collected Statistics. *BMJ* 318: 904-908.
- Ronco G., Pilutti S., Patriarca S., Montanari G., Ghiringhello B., Volante R., Giordano L., Zanetti R., Mancini E., & Segnan N. (2005). Impact of the introduction of organised screening for cervical cancer in Turin, Italy: cancer incidence by screening history 1992-98. *Br. J. Cancer* 93: 376-378.
- Ronco G., Segnan N., Giordano L., Pilutti S., Senore C., Ponti A., & Volante R. (1997). Interaction of spontaneous and organised screening for cervical cancer in Turin, Italy. *Eur J Cancer* 33: 1-6.
- Ronco G., Segnan N., & Ponti A. (1991). Who has Pap tests? Variables associated with the use of Pap tests in absence of screening programmes. *Int J Epidemiol* 20: 349-353.
- Rousseau A., Bohet P., Merlišre J., Treppoz H., Heules-Bernin B., & Ancelle-Park R. (2002). Evaluation du dépistage organisé, et du dépistage individuel du cancer du col de l'utérus: utilité, des données de l'Assurance maladie. *Bull. Epidemiol. Hebdom*. 19: 81-84.
- Salomon J.A., Weinstein M.C., & Goldie S.J. (2004). Taking account of future technology in cost effectiveness analysis. *BMJ* 329: 733-736.

- Sankila R., Demaret E., Hakama M., Lynge E., Schouten L.J., & Parkin D.M. (2000). Evaluation and monitoring of screening programmes, Office for Official Publications of the European Communities edn.
- Sant M., Aareleid T., Berrino F., Bielska L.M., Carli P.M., Faivre J., Grosclaude P., Hedelin G., Matsuda T., Moller H., Moller T., Verdecchia A., Capocaccia R., Gatta G., Micheli A., Santaquilani M., Roazzi P., & Lisi D. (2003). EURO CARE-3: survival of cancer patients diagnosed 1990-94-results and commentary. *Ann.Oncol.* 14 Suppl. 5: V61-V118.
- Sasieni P. & Adams J. (1999). Effect of screening on cervical cancer mortality in England and Wales: analysis of trends with an age period cohort model. *BMJ* 318: 1244-1245.
- Sasieni P., Adams J., & Cuzick J. (2003). Benefit of cervical screening at different ages: evidence from the UK audit of screening histories. *Br. J. Cancer* 89: 88-93.
- Sasieni P. & Cuzick J. (2001). Routine audit is an ethical requirement of screening. *BMJ* 322: 1179.
- Sasieni P., Cuzick J., & Farmery E. (1995). Accelerated decline in cervical cancer mortality in England and Wales. *Lancet* 346: 1566-1567.
- Sasieni P.D., Cuzick J., Lynch-Farmery E.L., & National Co-ordinating Network for Cervical Screening Working Group (1996). Estimating the efficacy of screening by auditing smear histories of women with and without cervical cancer. *Br. J. Cancer* 73: 1001-1005.
- Schaffer P., Sancho-Garnier H., Fender M., Dellenbach P., Carbillet J.P., Monnet E., Gauthier G.P., & Garnier A. (2000). Cervical cancer screening in France. *Eur J Cancer* 2215-2220.
- Segnan N., Ronco G., & Ciatto S. (2000). Cervical cancer screening in Italy. *Eur J Cancer* 36: 2235-2239.
- Segnan N., Senore C., Giordano L., Ponti A., & Ronco G. (1998). Promoting participation in a population screening program for breast and cervical cancer: a randomized trial of different invitation strategies. *Tumori* 84: 348-353.
- Sherlaw-Johnson C. & Philips Z. (2004). An evaluation of liquid-based cytology and human papillomavirus testing within the UK cervical cancer screening programme. *Br. J. Cancer* 91: 84-91.
- Sigurdsson K. (1995). Quality assurance in cervical cancer screening: The Icelandic experience 1964-1993. *Eur J Cancer* 31 A: 728-734.
- Storm H., Buiatti E., Hakulinen T., & Ziegler H. (2004). Guidelines on confidentiality in populationbased cancer registration in the European Union. *Lyon* 1-20.
- Syrjänen K.J. (1996). Spontaneous evolution of intraepithelial lesions according to the grade and type of the implicated human papillomavirus (HPV). *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 65: 45-53.
- Tyczynski, J.E., Demaret, E., and Parkin, D.M. (2003) Standards and Guidelines for Cancer Registration in Europe. IARC Technical Publications, no.40. Lyon: IARC Press.
- Verdecchia A, Francisci S, Brenner H, Gatta G, Micheli A, Mangone L, Kunkler I, and the EURO CARE-4 Working Group. Recent cancer survival in Europe: a 2000-02 period analysis of EURO CARE-4 data. *Lancet Oncology*; published on-line August 21, 2007 (DOI:10.1016/S1470-2045(07)70246-2).
- van Ballegooijen M., Habbema J.D., van Oortmarssen G.J., Koopmanschap M.A., Lubbe J.T., & van Agt H.M. (1992). Preventive Pap-smears: balancing costs, risks and benefits. *Br. J. Cancer* 65: 930-933.
- van Ballegooijen M. & Hermens R. (2000). Cervical cancer screening in the Netherlands. *Eur J Cancer* 36: 2244-2246.
- van Ballegooijen M., Koopmanschap M.A., van Oortmarssen G.J., Habbema J.D.F., Lubbe Th.N., & van Agt H.M. (1990). Diagnostic and treatment procedures induced by cervical cancer screening. *Eur J Cancer* 26: 941-945.

- van Ballegooijen M., van den Akker van Marle M.E., Patnick J., Lynge E., Arbyn M., Anttila A., Ronco G., & Habbema D.F. (2000). Overview of important cervical cancer screening process values in EU countries, and tentative predictions of the corresponding effectiveness and cost-effectiveness. *Eur J Cancer* 36: 2177-2188.
- van den Akker van Marle M.E., van Ballegooijen M., van Oortmarssen G.J., Boer R., & Habbema J.D.F. (2002). Cost-effectiveness of cervical cancer screening: comparison of screening policies. *J. Natl. Cancer Inst.* 94: 193-204.
- van den Akker-van Marle ME, van Ballegooijen M., & Habbema J.D. (2003a). Low risk of cervical cancer during a long period after negative screening in the Netherlands. *Br. J. Cancer* 88: 1054- 1057.
- van Oortmarssen G.J. & Habbema J.D. (1991). Epidemiological evidence for age-dependent regression of pre-invasive cervical cancer. *Br. J. Cancer* 64: 559-565.
- Walter S.D., Clarke E.A., Hatcher J., & Stitt L.W. (1988). A comparison of physician and patient reports of Pap smear histories. *J Clin Epidemiol* 41: 401-410.
- WHO (1986). Control of cancer of the cervix uteri. A WHO meeting. *Bull WHO* 64: 607-618.
- WHO (2002). National Cancer Control Programmes. Policies and Managerial Guidelines, 2nd edition. World Health Organization, Geneva.
- Zappa M. & Ciatto S. (2000). Cervix cancer: Case-control studies on screening. In: *Evaluation and Monitoring of Screening Programmes* (eds Sankila R., Demaret E., Hakama M., Lynge E., Schouten L.J. & Parkin D.M.), pp. 99-118. Europe Against Cancer Programme, Brussels, Luxemburg.

Anexa 1

Tabele

A. Caracteristicile unui program de screening

Tabel A1. Definiția populației țintă

Zonă geografică	
Data de începere a programului (lună, an)	
Vârsta minimă pentru a fi inclusă în grupul țintă	
Vârsta maximă pentru a fi inclusă în grupul țintă	
Interval recomandat între teste negative (în ani)	
Grupuri (dacă există) ne eligibile pentru participarea la screening (de ex. histerectomizate)	

Note: Femei cu un test PAP (BPN) recent care îndeplinesc criteriile de eligibilitate sunt incluse în grupul femeilor eligibile să participe la screening

Tabel A2. Mod de invitație

Programul invită?	a <input type="checkbox"/>	Toate femeile din populația țintă eligibilă, indiferent de istoricul Pap (BPN) ?	
	b <input type="checkbox"/>	Toate femeile din populația țintă eligibilă, cu excepția celor care au avut un test Pap (BPN) recent (cu excepția celor din ultimele 6 luni sau un an) ?	
	c <input type="checkbox"/>	Doar femeile din populația țintă eligibilă care nu au beneficiat de un test Pap în intervalul de screening recomandat (trei sau cinci ani) ?	
	d <input type="checkbox"/>	Altceva, specificați, _____	
	e <input type="checkbox"/>	Nu se trimit invitații	
Invitația include?	a <input type="checkbox"/>	O programare, modificabilă	
	b <input type="checkbox"/>	O invitație de a lua legătura pentru a stabili o programare	
	c <input type="checkbox"/>	Altceva, specificați, _____	
Celor non-compliance li se reamintește ?	a <input type="checkbox"/> Da	b <input type="checkbox"/> Câteodată	c <input type="checkbox"/> Nu

3

Metode de screening si diagnostic

Autori

Marc Arbyn
Joakim Dillner
Ulrich Schenck
Pekka Nieminen
Elisabete Weiderpass
Jean Daniel Da Silva
Joe Jordan
Guglielmo Ronco
Euphemia McGoogan
Julietta Patnick
Pär Sparen
Amanda Herbert
Christine Bergeron

Autori:

Marc Arbyn – Bruxelles, Belgia
Joakim Dillner, Lund, Suedia
Ulrich Schenck, Munchen, Germania
Pekka Niemen, Helsinki, Finlanda
Elisabete Weiderpass, Oslo, Norvegia
Daniel Da Silva, Coimbra, Portugalia
Joe Jordan, Birmingham, Marea Britanie
Guglielmo Ronco, Turin, Italia
Euphemia Mcgoogan, Edinburgh, Marea Britanie
Julietta Patnick, Sheffield, Marea Britanie
Pär Sparen, Stockholm, Suedia
Amanda Herbert, Londra, Marea Britanie
Christine Bergeron, Cergy – Pontoise, Franța

Colaboratori:

Jean – Jacques Baldauf, Strasburg, Franța
Odette Real, Coimbra, Portugalia

Referenți:

Ahti Antilla, Helsinki, Finlanda
Anthonz B. Miller, Heidelberg, Germania
Thomas Iftner, Tübingen, Germania
Christine Clavel, Reims, Franța
Peter Sasieni, Londra, Marea Britanie

Mulțumiri

Mulțumim experților cu care am colaborat pentru comentariile și sugestiile făcute, îndeosebi celor care au participat la întâlnirile ECCSN și ECN.
Mulțumim domnului Herman Vanvinckeroye pentru ilustrațiile din Anexa 1.
Mulțumiri și Cochrane Gynaecological Cancer Review Group (Bath, Marea Britanie).

3.1 Rezumat

Screeningul de col uterin necesită folosirea unui test ușor de efectuat de personalul medical sau paramedical, disponibil și acceptabil ca și costuri, care să determine un discomfort minim femeii și să aibă o sensibilitate și specificitate înaltă pentru leziunile intraepiteliale (CIN). Dovada eficacității ar trebui să se bazeze pe capacitatea lui de a reduce morbiditatea și mortalitatea prin cancer. Sensibilitatea înaltă pentru depistarea leziunilor CIN este un criteriu insuficient pentru eficacitate, din moment ce leziunile CIN adesea regresează. Specificitatea este necesară pentru a evita tratamentele inutile, anxietatea și efectele secundare.

Testul Pap convențional îndeplinește parțial aceste criterii. Screeningul citologic la 3 sau 5 ani poate reduce morbiditatea și mortalitatea cu 80% sau mai mult, dacă este realizat într-un mod calitativ organizat. Validitatea testului, în special testarea sensibilității testelor Pap convenționale pentru CIN pe eșantioane reprezentative este moderată: între 50 și 70% pentru CIN; în jur de 80% pentru CIN de grad înalt. Screeningul oportunist este mai puțin eficient în special în ce privește cost-eficiența.

Rata mare a testelor Pap fals negative sau nesatisfăcătoare au dus la dezvoltarea de noi tehnologii, ca de exemplu citologia în mediu lichid și aparate automate de screening. Calitatea evaluării performanțelor acestor metode este scăzută și adesea limitată la evaluarea rezultatelor citologice a eșantioanelor reprezentative; verificarea rezultatelor după un standard bine definit a fost foarte rar desfășurată.

Citologia în mediu lichid a fost la început evaluată printr-un proiect de *studiu comparativ*, în cadrul căruia se prepară mai întâi proba convențională din recipientul de colectare și ulterior se prepară frotiul monostrat. Apoi s-a folosit proiectul de studiu „*direct-to-vial*” pentru justificarea folosirii citologiei monostrat. Rezultatele studiilor comparative indică o creștere a detectării LSIL (leziuni intraepiteliale scuamoase cu grad redus) dar nu și a HSIL (leziuni intraepiteliale scuamoase cu grad înalt). Cu toate acestea, în studiile „*direct-to-vial*” au fost observate rate pozitive semnificative pentru testele LSIL și HSIL, în timp ce valoarea pozitivă predictibilă

Costul citologiei monostrat este considerabil mai mare. Rezultatele studiilor comparative au aratat ca nu exista diferente între ratele de depistare a leziunilor de grad înalt, nici o valoare predictivă pozitivă mai mare, sensibilitate sau specificitate crescute. Totuși, în studiile directe s-au observat rate de depistare crescute a anormalitatilor citologice de grad scăzut sau crescut, pe când valoarea predictivă pozitivă pentru CIN2+ confirmate histologic (gradul II sau leziune mai avansată) nu a fost mai mică decât pentru citologia convențională. Aceste rezultate pot sugera o sensibilitate crescută. În general calitatea preparării frotiului monostrat s-a îmbunătățit, iar interpretarea lor necesită mai puțin timp. E nevoie de trialuri randomizate care să compare cele două tehnici.

Experiența cu aparatul PAPNET, a fost singurul trial clinic randomizat care a comparat tehnica manuală cu cea automatizată de interpretare a citologiei convenționale, din punctul de vedere al incidenței cancerului ca rezultat final. Rezultatele preliminare ale acestui studiu nu au aratat diferențe în depistarea cancerului nici a CIN2+. Specificitatea și valoarea predictivă pozitivă transversală au fost similare.

Colposcopia este uneori propusă ca o metoda de screening alternativ, dar specificitatea sa este prea scăzută pentru a fi acceptată în acest scop. Colposcopia este un instrument esențial de orientare a explorărilor diagnostice ulterioare și tratamentului.

Există dovezi puternice care arată că infecția cu HPV cu transmitere sexuală este o condiție etiologică necesară dar nu suficientă pentru dezvoltarea cancerului de col. Doar tipurile de HPV cu risc înalt sunt asociate cu cancerul de col. Datorită acestor evidente, au fost propuse câteva aplicații de depistare a ADN HPV: (1) screening primar doar pentru tipurile HPV oncogenice sau în combinație cu citologia; (2) trierea femeilor cu rezultate citologice echivoce; (3) follow up-ul femeilor tratate pentru CIN pentru predicția succesului sau a insuccesului.

O metaanaliză recentă a dus la concluzia că trierea femeilor cu leziuni echivoce depistate în urma testului HPV prin metoda Hybrid-Capture II este mai sensibilă și la fel de specifică pentru depistarea CIN de grad înalt comparativ cu citologia repetată. O altă recenzie recentă a indicat că detectarea ADN HPV prezice eșecurile terapeutice mai rapid decât supravegherea citologică.

Detectarea HPV în contextul screeningului primar face obiectul unor intense cercetări. Infecțiile HPV sunt comune și de obicei se vindecă spontan. De aceea, detecția ADN-ului său poate conduce la colposcopii care nu sunt necesare, diagnostic exagerat și disconfort psihologic pentru femeile cu test HPV pozitiv. Este nevoie ca screening-ul cancerului de col uterin să fie făcut în cadrul unui program organizat mai degrabă decât într-un mod oportunist, așadar se aplică screening-ului bazat pe testarea HPV. Specificitatea detecției HPV poate fi crescută prin testarea femeilor cu vârsta de peste 30 ani, la care asanarea HPV este mai puțin frecventă, și prin triere în cazul femeilor identificate cu HPV pozitiv folosind: citologia, repetarea testului HPV după 6-12 luni, confirmarea persistenței aceluiași tip HPV; identificarea încărcăturilor virale ridicate a majorității tipurilor oncogenice (în special HPV 16) și folosirea metodelor standardizate de detecție HPV. Sensibilitatea ridicată a metodelor curente de detecție a ADN HPV produce valori predictive negative foarte ridicate, chiar și pentru precursorii adenocarcinomului care scapă adesea detecției citologice. Studii de cohortă recente indică o durată prelungită (până la 10 ani) a valorii predictive negative a testării HPV. Totuși, este necesară o cercetare longitudinală viitoare, de preferință într-un cadru organizat care garantează o supraveghere optimă, folosind programe randomizate și având ca scop rezultatele relevante. Constatarea unei incidențe scăzute a CIN3+ în rândul femeilor cu test negativ în grupul evaluat prin HPV, comparativ cu grupul evaluat prin citologie, se consideră a fi un rezultat surrogat timpuriu acceptabil, dacă luăm în considerare incidența crescută a leziunilor mai puțin grave și nevoia de management a acestora. În prezent, trialurile populaționale randomizate sunt conduse în câteva State Membre care compară screening-ul HPV, sau cel combinat HPV/citologic, cu screeningul citologic simplu. Aceste rezultate observate pot fi analizate în continuare folosind modele matematice pentru a stabili cea mai bună strategie.

Publicarea rezultatelor a celei de-a doua runde de screening se va face în intervalul 2007 – 2008. Revizuirea politicii de screening europene curente bazată pe citologie va fi luată în considerare dacă trialurile randomizate demonstrează că, incidența cumulată a CIN3 și a cancerului de col uterin invaziv, separat sau împreună, este mai scăzută în a doua rundă de screening la femeile cu HPV negativ, în comparație cu prima rundă de screening în cazul femeilor cu citologie negativă. Trialurile randomizate vor oferi desemenea informații

esențiale, care vor fi folosite pentru recomandarea intervalelor de screening, a grupurilor de vârstă a populației țintă și a testelor clinice relevante.

Înainte de a implementa o nouă strategie de screening, este nevoie ca fezabilitatea, cost-eficiența și asigurarea calității să fie verificate, iar instruirea și supravegherea să fie organizate. O politică de screening randomizat, care să permită desfășurarea unei faze pilot care include controlul calității a unui test sau a unei proceduri în contextul unui program de screening organizat, este un instrument deosebit de puternic pentru o evaluare în condiții reale (real-life).

Un ghid tehnic despre pregătirea unui frotiu Pap adecvat poate fi găsit în prima anexă a acestui capitol. În anexa următoare, vor fi discutate principiile raportării citologice folosind sistemul de clasificare Bethesda. Laboratoarele trebuie să aplice o terminologie acceptată la nivel național, care să poată fi folosită de sistemul Bethesda.

3.2 Evaluarea performanțelor testelor de screening: principii și criterii

Scopul unui program de screening este de a identifica neoplaziile intraepiteliale (CIN²) progresive, și de a preveni evoluția cancerului invaziv, după tratamentul leziunilor identificate (Morrison, 1992). Eficacitatea unui program de screening este dată de sensibilitatea programului, care la rândul ei depinde de sensibilitatea testului screening, de istoricul bolii, și de politica de screening (populația țintă, intervalul de screening, și procedurile de monitorizare ale femeilor cu test pozitiv). Elementele esențiale în evoluția naturală a bolii sunt ratele incidenței, progresia și regresivitatea leziunilor precursoare și distribuția duratei medii a leziunilor. Durata medie de progresie a unei leziuni CIN este de cel puțin 10 ani, iar probabilitatea detecției crește odată cu progresia fazei preclinice (Hakama et al., 1985; van Oortmarssen și Habbema, 1991). De aceea, repetarea unui test screening cu sensibilitate moderată, precum testul Pap, poate reduce incidența și mortalitatea cauzată de cancerul de col uterin până la un nivel rezidual scăzut (van Oortmarssen et al., 1992). Reducerea ratei cumulate a incidenței cancerului este estimată a fi de 91% respectiv 84%, grație unui screening citologic bine organizat, la 3 sau 5 ani (Day et al., 1986; Day, 1989; van Oortmarssen & Habbema, 1991).

După cum am explicat și în Capitolul 2, pe lângă caracteristicile testului screening, succesul programului de screening depinde în principal de participarea populației țintă, de respectarea supravegherii ulterioare și de eficacitatea tratamentului leziunilor identificate. Capitolul 3 se concentrează asupra metodelor de teste screening. În continuare, vom descrie și evalua cinci tipuri principale de teste folosite în prezent în screeningul cancerului de col uterin în Europa, sau propuse ca alternativă sau suplimentare la metodele actuale:

1. Testul Pap conventional
2. Citologia in mediu lichid
3. Screeningul citologic automatizat
4. Colposcopia
5. Detectia HPV

² În acest capitol, „CIN” (neoplazie intraepitelială cervicală) este folosit pentru leziunile histologice confirmate în timp ce terminologia SIL este folosită pentru a descrie descoperirile citologice.

Puterea evidențelor eficienței screeningului

Indicatorii de eficiență, evaluați prin diferite metode de studiu, sunt enumerați în Tabelul 1 și ordonați de la ridicat la scăzut în funcție de nivelul de evidență.

Studiile randomizate care au scopul de a demonstra scăderea cancerului de col uterin invaziv constituie un nivel ridicat de evidență al eficienței screeningului. Observarea unei incidențe mai scăzute a cancerului de col uterin pe un grup de test asigură dovada că noua metodă (inclusiv managementul rezultatelor pozitive) este mai eficientă decât metoda de control. Însă, desfășurarea unui studiu de acest gen necesită resurse financiare enorme și un număr uriaș de persoane care trebuie supravegheate mulți ani, existând un risc de contaminare între grupul experimental și grupul martor³. Între timp, tehnica nouă poate deveni învechită sau indisponibilă. De aceea, s-a propus un studiu al rezultatelor intermediare sau surogate (de exemplu rezultatele de la 4 la 6 din Tabelul 1), care să simuleze cel mai fidel indicatorii relevanți pentru sănătatea publicului, folosind modele matematice. Studiile de cohortă nu permit obținerea mai rapidă a rezultatelor decât studiile randomizate și pot suferi erori sistematice. Studiile caz – control care compară istoricul de screening al femeilor cu sau fără cancer de col uterin sunt potrivite pentru a evalua în retrospectivă eficacitatea, dar sunt de asemenea predispuse la numeroase selecții și erori sistematice. Schimbările în timp sau diferențele geografice ale incidenței sau mortalității pot fi interpretate ca efecte ale screeningului, dar pot fi acceptate ca indicator al eficienței screeningului doar dacă nici un alt factor nu poate să explice plauzibil schimbările observate.

Scopul screening-ului este de a preveni cancerul de col uterin, nu doar de a detecta leziunile preinvazive. Un nou test screening care să identifice (mai devreme) mai multe leziuni CIN nu va avea ca rezultat o scădere pronunțată a incidenței cancerului, pentru că acesta poate să identifice doar leziunile neprogresive.

Tabelul 1 Ordonarea descrescătoare a indicatorilor după nivelul evidenței eficienței metodelor de screening al colului uterin, în funcție de rezultate și design-ul de studiu folosit

Rezultate

1. Reducerea mortalității prin cancer de col uterin, ani de viață câștigați
 2. Reducerea morbidității prin cancer de col uterin: incidența de cancer (Ib+), ani de viață de calitate câștigați
 3. Reducerea incidenței cancerului (inclusiv cancer microinvaziv)
 4. Reducerea incidenței CIN3 sau CIN3+
 5. Creșterea ratei de detecție a CIN3+ sau CIN2+
 6. Creșterea pozitivității testului cu valoarea predictivă pozitivă crescută, similară sau mult scăzută.
-

³ „Contaminare” înseamnă că subiecții studiului care s-au angajat să participe în eșantionul de probă nu respectă procedurile prevăzute în protocolul de studiu. De exemplu, femeile înregistrate în procesul de screening cu o citologie, se testează și HPV în cadrul unui screening oportunist.

Studiu⁴

1. Trial clinic randomizat, trial populational randomizat
 2. Studii de cohorta
 3. Studii caz-control
 4. Studii de tendințe, ecologice sau de colectare a datelor de rutina
-

Acuratețea testului evaluată transversal

Screeningul necesită un test exact (Wilson & Junger, 1968): aceasta însemnând că este pozitiv când CIN este prezent și negativ când CIN este absent. Cu alte cuvinte, un test screening trebuie să aibă o sensibilitate și o specificitate ridicată. Este important ca gravitatea CIN să fie bine definită atunci când se evaluează acuratețea unui test. CIN1 nu are o evoluție care să ducă la cancer (Ostor, 1993; Holowatz et al., 1999) de aceea, sensibilitatea ridicată nu este relevantă în acest caz. Pe de altă parte, CIN2 și CIN3, indică un risc considerabil de dezvoltare a cancerului, astfel încât un test screening este absolut necesar. CIN2 este o situație intermediară, care conține CIN1 supraevaluate și CIN2 subevaluate (Sherman et al., 2002). Diagnosticul histologic de CIN2 este mai puțin reproductibil decât CIN3. De aceea, CIN2 ar trebui să fie rezultatul preferat în cercetarea acurateții diagnosticului în metodele de screening al cancerului de col uterin. Faptul că un nou test screening este mai sensibil decât testul convențional în decelarea CIN3, furnizează dovada că folosirea lui în screening va determina reducerea incidenței cancerului (decât atunci când se urmărește CIN2). Cel mai comprehensiv studiu de evaluare transversală a acurateții testelor screening este aplicarea independentă a tuturor testelor la o populație de screening, urmată de verificarea tuturor subiecților incluși în studiu, indiferent de rezultatele testării screening, folosind un standard de aur valid, evaluat fără cunoașterea prealabilă a rezultatelor testelor screening (Cochrane Methods Group on Systematic Review of Screening and Diagnostic Tests, 1996; Bossuyt et al., 2003). În aceste condiții, este posibilă efectuarea unei estimări exacte a sensibilității și specificității testului.

Verificarea erorilor sistematice (bias)

Adesea, chiar și în contextul cercetării, doar femeile cu test screening pozitiv și neconcludent, sau foarte puține cu test negativ sunt verificate, și această situație determină erori sistematice de verificare reflectate într-o sensibilitate crescută artificial și o specificitate subestimată. Totuși, numărul erorilor sistematice scade atunci când sunt evaluate mai multe teste și cel puțin unul dintre ele este foarte sensibil. Erorile sistematice de verificare pot fi ajustate dacă, pentru atingerea standardului de aur, se reevaluează un eșantion randomizat din testele screening negative (Begg & Greenes, 1983; Choi, 1992; Irwig et al., 1994; Ratnam et al., 2000; Pepe, 2003).

Aplicarea a două teste screening acelorași participanți la studiu, și verificarea prin comparație cu un standard de aur al subiecților cu rezultat pozitiv la unul sau ambele teste, permite o estimare exactă a valorilor predictive pozitive, a sensibilității și a ratei de depistare a

⁴ Au fost luate în considerare doar studiile **controlate**, de exemplu, cele care compară două sau mai multe metode de screening.

cazurilor pozitive (Schatzkin et al., 1987; Chock et al., 1997)^{5,6}. Aceiași parametrii de acuratețe a testului pot fi obținuți din rezultatele studiilor randomizate în cadrul cărora, teste diferite sunt aplicate unor subiecți diferiți, după terminarea primului episod de screening.

Calitatea standardului de aur

Evaluarea standardului de aur bazată pe rezultatele testelor screening implică riscul de supraestimare a sensibilității și specificității. Așadar, verificarea trebuie făcută independent în cadrul diagnosticării, evaluând acuratețea transversală a testului screening. Acest lucru este dificil atunci când testul screening și standardul de aur sunt bazate pe același principiu, de exemplu, când screening-ul VIA (inspecția vizuală a cervixului după aplicarea acidului acetic) este validat folosind colposcopia.

Se presupune că examinarea histologică a materialului obținut în urma biopsiei din cadrul colposcopiei, a conizației cu ansă diatermică sau a chiuretajului endocervical (și în absența biopsiei, a unei colposcopii negative) conferă siguranța că statutul bolii este real. Descoperiri recente indică faptul că această presupunere nu este corectă (Pretorius et al., 2006; Gage et al., 2006).

Atunci când prevalența bolii este scăzută, specificitatea testului poate fi calculată cu aproximație (fără o verificare sistematică a unei probe negative aleasă randomizat) împărțind numărul testelor negative la numărul total al subiecților minus numărul testelor pozitive (Morrison, 1992). (Specificitate $\text{aproximativă} = \frac{\text{testele negative}}{N - \text{testele pozitive}}$, unde N este numărul tuturor indivizilor testați).

Reproductibilitatea unui test este capacitatea de a obține același rezultat – corect sau nu – atunci când testul screening este repetat pe același subiect, și depinde de definirea unui criteriu care să fie aplicat de către personal instruit. O reproductibilitate scăzută implică o medie scăzută a sensibilității și specificității. Reproductibilitatea poate fi îmbunătățită prin instruire și control al calității. Evaluarea testelor noi de screening necesită experimente de reproductibilitate, care să includă de preferat investigations under field conditions.

Sensibilitatea longitudinală

Observarea unei sensibilități transversale ridicate a unui test nou pentru leziunile CIN confirmate histologic, ar implica faptul că, în cadrul programului de screening, acest test nou va duce la reducerea incidenței cancerului letal de col uterin, în comparație cu screeningul citologic convențional⁷.

Cu toate acestea, atunci când argumente biologice și epidemiologice justifică presupunerea că leziunile depistate în exces de noua metodă au o șansă substanțială de progresie (valoare predictivă pozitivă longitudinală acceptabilă) iar testații negativ au o șansă

⁵ Același lucru este adevărat atunci când sunt studiate mai multe teste pe diferite populații, atunci când se consideră că prevalența bolii este aceeași (de exemplu studii randomizate) (Morrison, 1992).

⁶ Atunci când nu sunt verificate toate testele screening pozitive, și selecția cazurilor pozitive verificate nu este aleatorie, pot apărea erori sistematice la nivelul PPV, a ratei de depistare și a sensibilității relative.

⁷ Este important să facem diferența între parametrii acurateței transversale și parametrii acurateței longitudinale. O depistare crescută, rezultată în urma folosirii unui test nou care să identifice leziuni mici CIN2 care regresează masiv, va antrena o sensibilitate transversală ridicată, nefolositoare din punct de vedere clinic pentru că duce la supradiagnosticare. Pe de altă parte, un caz transversal fals, poate fi longitudinal pozitiv; de exemplu o pacientă identificată pozitiv în urma screening-ului, care are leziuni CIN nedetectabile în cadrul colposcopiei, poate dezvolta o leziune de grad ridicat în viitor.

substanțial mai mică de a dezvolta cancer în viitor (valoare predictivă negativă longitudinală crescută), trebuie luată în discuție evaluarea unui test nou în cadrul unui studiu populațional randomizat, preferabil într-un cadru organizat (a se vedea Capitolul 2). Pentru a stabili cea mai bună politică de aplicare a unui test nou, trebuie realizate modele de simulare.

Costurile screeningului

Discuțiile de mai sus insistă asupra influenței pe care o are sensibilitatea testului asupra eficienței programelor. Screeningul cancerului de col este implementat pe o populație foarte mare și de aceea este extrem de costisitor. Costurile sunt determinate de specificitatea testului. Tabelul 2 trece în revistă componentele costurilor atribuite screeningului.

O mică descreștere a specificității poate avea consecințe dramatice asupra costurilor. Numărul adițional al cazurilor fals-pozitive este calculat din aproape toată populația țintă, din moment ce prevalența precursorilor cancerului de col uterin progresiv este foarte mică. Totuși pierderea în specificitate a unui test screening poate fi limitată prin creșterea intervalului de screening, prin creșterea vârstei de debut al testării și prin scurtarea timpului de procesare în cazul testelor pozitive. Se pot folosi modele matematice pentru estimarea indicatorilor finali pe unitate de cost.

Tabelul 2 Rezumatul componentelor costului a unui program de screening

-
1. Prețul unui test screening (investiții și costuri recurente); plata personalului medical (implicat în pregătirea, interpretarea testelor screening, documentare, instruire); costuri logistice (transport, procesare, depozitare); costuri administrative (invitare, înregistrare și analiza datelor).
 2. Specificitatea testului screening: costul pentru supravegherea și tratamentul pacientei cu rezultate fals-pozitive, sau detectate cu leziuni neprogresive (supradiagnostic).
 3. Sensibilitatea testului screening (longitudinală): costul pentru supravegherea și tratamentul cazurilor real pozitive; acest cost poate fi compensat de sumele economisite în cazurile în care pentru cazurile avansate se evită prescrierea tratamentelor.
 4. Costuri umane: timpul petrecut de femei pentru testare, anxietatea și disconfortul în timpul supravegherii, tratamentul femeilor cu rezultate real-pozitive și fals-pozitive, și consecințele întârzierii depistării cancerului la femeile cu rezultat fals-negativ.
 5. Specificitatea controlului calității, trierii și proceduri diagnostice de supraveghere, care contribuie la creșterea valorii predictive pozitive și la economii prin evitarea acordării tratamentului femeilor cu rezultate fals-pozitive.
 6. Calitatea procedurilor de screening; rata satisfăcătoare care influențează decizia de repetare a testelor.
-

Secțiunea a treia debutează cu descrierea și evaluarea testului screening standard actual, adică testul Pap. Următoarele secțiuni prezintă cele mai noi alternative la screeningul citologic folosind citologia în mediul lichid și aparatele automate de screening. Apoi, urmează o scurtă descriere a colposcopiei, din moment ce această tehnică nu este un instrument de

screening folositor. În capitolul 6, colposcopia este descrisă pe larg, în contextul managementului femeilor cu anomalii citologice.

La sfârșitul capitolului, sunt prezentate câteva metode de testare HPV, aplicabile în procedurile din cadrul screening-ului high-throughput, fiind enumerate trei proceduri posibile: 1) screening primar, 2) trierea leziunilor minore de col uterin, 3) supravegherea pacientelor cu CIN de grad ridicat după tratament.

3.3 Citologia cervicală convențională

3.3.1 Descrierea citologiei cervicale convenționale

3.3.1.1 Principiile citologiei convenționale

Pentru colectarea celulelor de pe suprafața colului uterin și a canalului de col uterin este nevoie de un recipient de colectare. Celulele pot fi prelevate pe lame de sticlă, fie depozitate pe o lamelă, după ce au fost în prealabil trecute printr-un mediu lichid (a se vedea ghidul tehnic în Anexa 1: pregătirea corespunzătoare a unui frotiu Pap). Pentru evaluarea microscopică de către un citolog, celulele trebuie mai întâi colorate și apoi vor fi analizate la microscop.

3.3.1.2. Citirea frotiului citologic

Citirea frotiului citologic este o procedură complexă, dat fiind faptul că este imposibil de vizualizat în detaliu sute de mii de celule. Problema căutării celulelor atipice într-un număr mare de celule a dus la dezvoltarea profesiei de cito-tehnician. Acest capitol va descrie fazele de localizare și de interpretare a citologiei cervicale. În realitate, aceste două faze sunt greu de separat.

3.3.1.3. Tehnica de screening și localizarea

Rezoluția ochiului uman este de 100μm. Având în vedere că mărimea nucleului este de 10μm, o mărire de zece ori mai mare este cerința minimă pentru detectarea nucleelor de această mărime. La această mărime, detaliile nucleare nu pot fi recunoscute. În cadrul screening-ului sunt folosite obiective de mărime 10x și oculare de mărime 10x. La această mărime, trăsăturile principale ale nucleului care pot fi observate sunt mărimea și contrastul, rezoluția structurală fiind foarte slabă chiar și după fixarea foveală. O mărime mai scăzută poate fi folosită pentru orientare, însă nu pentru screening-ul în citologia ginecologică. Măririle de 25x și 40x sunt folosite pentru a vedea mai în detaliu obiectele de interes.

Mișcarea lamei

În general, screening-ul unui caz nou începe de la o margine a lamei de acoperire. După inspectarea câmpului vizual, observatorul trece la următorul câmp vizual printr-o mișcare rapidă a platinei microscopului. Acest proces de mișcări și opriri alternative se continuă în aceeași direcție până se ajunge la celălalt capăt al lamei de acoperire. În acest moment, observatorul se mută pe linia următoare, și screening-ul se continuă în direcția opusă. În acest fel, lama este scanată în zig zag până se scanează toată suprafața lamei.

Fiziologia percepției microscopice vizuale

Lama este mutată dintr-un câmp vizual în următorul în 180 de milisecunde, iar în acest timp nu există fixare foveală. Câmpul vizual nou este examinat în timpul perioadei de așteptare de vederea periferică. Dacă după 230 de milisecunde nu este găsit nici un obiect suspect, microscopul se mută pe următorul câmp vizual. Dacă se identifică un obiect suspect, acesta va fi fixat de către fovea, după o mișcare rapidă a ochiului, un saccade. Dacă este necesar, se pot fixa mai multe obiecte în același câmp vizual, fiecare după o mișcare rapidă a ochiului. Apoi, platina va fi mutată la următorul câmp vizual. Acest proces este limitat în desfășurarea screening-ului, deoarece în timpul mișcării platinei nu are loc nici o fixare. marea parte a zonei este acoperită doar de vederea periferică.

Durata screening-ului

Relația dintre timpul total al screening-ului, numărul de câmpuri vizuale și zona analizată a lamei de sticlă din câmpurile vizuale în perioada de așteptare, poate fi calculată. Există o legătură între timpul total al screening-ului și suprafața probei care poate fi văzută în timpul opririi în procesul de screening. Având mai puțin timp pentru o probă, doar o parte din zona totală poate fi analizată. Folosirea unor tehnici speciale de preparare a celulelor, ca de exemplu LBC, rezultând în depozitarea eșantionului reprezentativ printr-o distribuție randomizată într-o zonă limitată a lamei, este în prezent singura abordare acceptabilă pentru a reduce substanțial zona de depozitare. Dacă ar fi să evaluăm timpul petrecut de un cito-tehnician pentru analiza unui caz, trebuie luat în considerare și timpul pentru documentare. Un cito-tehnician care are nevoie de cinci minute/ lamă și de un minut pentru documentare, va citi 10 cazuri pe oră și 60 de cazuri pe zi în timpul celor șase ore petrecute la microscop. Din acest timp, 60 de minute sunt necesare pentru a citi documentele pacientului și pentru a completa formulare.

3.3.1.4. Interpretarea citologică și raportarea

Presupunerea de bază a diagnosticului citologic este că acesta este în legătură cu histologia țesutului. Aceasta înseamnă că deși celulele sunt detașate din țesut și toate informațiile tridimensionale se pierd, se poate stabili un diagnostic.

Rezultatele citologice trebuie categorisite respectând un sistem de raportare, care să fie cel puțin în concordanță cu Sistemul Bethesda (a se vedea Anexa 2).

3.3.1.5. Aplicații clinice a citologiei cervicale

Citologia convențională este metoda standard pentru screening-ul cancerului de col uterin. Repetiția frotiului Pap este folosită ca metodă de triere în cazurile cu leziuni de col uterin minore, și ca metodă de supraveghere după tratamentul leziunilor (A se vedea capitolul 6).

3.3.1.6. Calitatea frotiurilor convenționale

Analiza calității frotiului este o componentă esențială a interpretării frotiului pap. Criteriile după care un frotiu pap este considerat satisfăcător sau nesatisfăcător sunt discutate în secțiunea 3.5, după evaluarea LBC.

3.3.2 Performanțele citologiei convenționale

Sensibilitatea programului

Eficiența citologiei convenționale în screeningul cancerului de col uterin nu a fost niciodată demonstrată în studii clinice randomizate (Tabel 1, studiul de tip 1), dar dovezi ale eficienței sale reies din studii observaționale (studiul de tip 2 - 4). Agenția Internațională de Cercetare în Domeniul Cancerului IARC a făcut un rezumat al acestor evidențe într-o recenzie sistematică în anul 1986 și reeditată în anul 2005 (Hakama et al., 1986; IARC, 2005). Concluzia acestei recenzii este că un interval de screening de 3-5 ani, la femeile 35-55 ani, după 2 teste anterioare cu rezultat negativ oferite într-un cadru organizat, duc la o reducere a ratei cumulative a incidenței cancerului scuamos de col uterin de la 91% la 84% (Day et al., 1986). Sensibilitatea programului este mai scăzută și mai eterogenă în cazul screeningului oportunist decât în cel organizat, datorită sensibilității mai scăzute și mai variabile a testului (control de calitate mai puțin riguros). Durata riscului scăzut asociat cu rezultate negative este mai mică la femeile sub 35 ani. (Sasiemi et al., 1996). Mai multe detalii despre protecția relativă (un parametru de performanță strâns legat de sensibilitatea programului) a screeningului citologic pot fi găsite în tabelele 2 – 5 din Capitolul 2.

Acuratețea transversală a citologiei cervicale

Validitatea transversală a testului citologiei cervicale pentru leziunile CIN folosind ca standard de aur rezultatul histologic al biopsiei, conusului, chiuretajului endo-cervical sau a histerectomiei, a fost evaluată în două studii (Fahey et al., 1995; McCrory et al., 1999; Nanda et al., 2000). Informațiile culese din cel mai recent studiu american au fost reanalizate, iar estimările acurateței sunt rezumate în Tabelul 3.

Tabelul 3. Meta-analiza sensibilității și a specificității citologiei cervicale pentru trei teste (ASCUS+, LSIL+ și HSIL+), în cazul prezenței CIN1+ sau CIN2+ confirmate colposcopic sau histologic extrase din studii cu verificare a standardului de aur completă sau incompletă⁸

a. Rezultat: prezența CIN2+

Toate studiile

Test	Sensibilitate	(95% CI)	Nr. Studii	Specificitate	(95% CI)	Nr. Studii
LSIL+	0,83	(0,80 – 0,90)	46	0,61	(0,55 – 0,67)	46
HSIL+	0,58	0,49 – 0,66	45	0,89	(0,87 – 0,90)	45

Studii fără verificarea erorilor sistematice

Test	Sensibilitate	(95% CI)	Nr. Studii	Specificitate	(95% CI)	Nr. Studii
LSIL+	0,77	(0,58 – 0,97)	6	0,92	(0,89 – 0,95)	6
HSIL+	0,87	(0,78 – 0,96)	1	1,00	(0,99 – 1,00)	1

b. Rezultat: prezența CIN1+

Toate studiile

Test	Sensibilitate	(95% CI)	Nr. Studii	Specificitate	(95% CI)	Nr. Studii
LSIL+	0,67	(0,63 – 0,71)	72	0,73	(0,71 – 0,76)	72
HSIL+	-	-	0	-	-	0

⁸ Informație adaptată din McCrory D.C., Matchar D.B., Bastian L., Datta S., Hasselblad V., Hickey J., Myers E., & Nanda K. (1999). Evaluarea citologiei cervicale. AHCPR Publication Nr. 99-E010, 1-274. Rockville (MD), USA, AHCPR.

Studii fără verificarea erorilor sistematice

Test	Sensibilitate	(95% CI)	Nr. Studii	Specificitate	(95% CI)	Nr. Studii
LSIL+	0,52	(0,38 – 0,66)	9	0,96	(0,94 – 0,98)	9
HSIL+	-	-	0	-	-	0

Există o tendință către sensibilitate ridicată și specificitate scăzută pentru CIN2+, mai mult decât pentru CIN1+. Sensibilitatea scade și specificitatea crește cu cât există mai multe teste citologice de efectuat. După cum ne-a așteptat, în cazul studiilor fără verificarea erorilor sistematice, unde subiecții au fost raportați la standardul de aur, sensibilitatea a fost mai scăzută și specificitatea mai ridicată.

Sensibilitatea scăzută a citologiei în cazul testelor LSIL+ pentru a depista prezența CIN1+ din studiile fără o verificare completă (52%; 95% CI: 38 – 66%), a fost folosită ca justificare pentru screening-ul anual, în comparație cu un screening mai puțin frecvent, sau cu metode noi, mai sensibile. Acest nivel de sensibilitate este citat frecvent în literatură. Trebuie luat în considerare că CIN1+ este rezultatul pe care se bazează acest nivel de sensibilitate. Leziunile CIN1 regresează de obicei, iar atunci când sunt în progres, există șanse ridicate să fie descoperite înainte de a deveni invazive. Unele studii incluse în meta-analiză, îndeosebi cele cu o verificare completă a standardului de aur, au implicat criterii de supraveghere nereprezentative pentru o situație de screening. Sensibilitatea citologiei pentru identificarea leziunilor CIN estimată de către British Columbia (fără o precizare a limitelor testului sau a rezultatelor) a fost de 80% (Boyes et al., 1982; van Oortmarssen & Habbema, 1991). Aceasta este sensibilitatea estimată, evaluată într-un process de screening organizat cu un control al calității efficient.

Cuzick et al. 2006 a extras recent informații din mai multe studii efectuate în Europa și America de Nord, în care a fost testată acuratețea citologiei și a screening-ului HPV pentru depistarea CIN2+. Sensibilitatea citologiei (prag de decizie nespecificat) a fost de numai 53%, iar specificitatea de 96%. Sensibilitatea scăzută se datorează valorilor înregistrate de trei studii germane⁹.

În concluzie, sensibilitatea și specificitatea frotiului pap convențional nu sunt cunoscute cu precizie. Sensibilitatea pentru leziunile CIN2+ la praguri citologice scăzute, este în medie ridicată (70 – 80%), dar în anumite cazuri poate fi și foarte scăzută. Estimarea acurateței variază în funcție de caracteristicile grupului de studiu (vârstă, istoricul screening-ului, contextul screening-ului sau a supravegherii) și de modelul studiului (erori de selecție, definirea pragului de decizie, metoda de evaluare a standardului de aur, erori de evaluare, evaluare independentă a standardului de aur).

În ciuda unei eventuale variații a performanțelor testului, există o dovadă convingătoare că screening-ul citologic este efficient dacă are loc într-un mod organizat cu un control al calității.

3.4 Citologia în mediu lichid

3.4.1 Descriere

⁹ O altă meta-analiză care cuprinde studii din Europa și America de Nord a evidențiat o sensibilitate a citologiei în cazul testului ASCUS pentru depistarea CIN2+, de 70% (95% CI: 60 – 83%). După omiterea studiilor din Germania, sensibilitatea a crescut la 78% (95% CI: 69 – 87%) (Koliopoulos et al., 2006 & 2007; Arbyn et al., 2006).

Citologia în mediu lichid (LBC) este o tehnică nouă prin care materialul celular este transferat pe lama microscopică. Se recomandă folosirea periei cervicale pentru prelevarea probei. Alte opțiuni de prelevare sunt folosirea spatulei Ayre de plastic sau folosirea spatulei de plastic alături de peria endocervicală.

Frotiul nu este transferat în mod obișnuit pe lamă (a se vedea Anexa 1). Proba așezată pe lamă este scufundată într-un lichid special și depozitată într-o cutie pentru transport, care va fi trimisă ulterior la laborator.

În ultimii 15 ani au fost dezvoltate câteva sisteme comerciale, printre care ThinPrep (Cytzc, Boxborough, MA, SUA) și Sistemul BD SurePath® (vechiile AutoCyte PREP, BD Diagnostics, Diagnostic Systems – TriPath SUA) sunt cele mai cunoscute. Prin sistemul ThinPrep – 2000 sau ThinPrep – 3000 automat, lichidul este aspirat printr-o membrană care conține materialul celular, și care este apoi așezată într-un strat subțire pe o lamă, denumit *monostrat*. Proba prelevată prin sistemul BD SurePath® trece printr-un proces de îmbogățire a celulei (Cell Enrichment®) care înlătură materialul celular nefolositor și reziduurile (sânge, mucus, celulele inflamatorii) care pot împiedica vizibilitatea celulelor relevante pentru diagnostic. Doare sistemele ThinPrep și BD SurePath® au fost aprobate în statele Unite de către FDA (Food and Drug Administration) [agenție a Statelor Unite din domeniul medical]. mai există și alte sisteme bazate pe lichide ca de exemplu: CYTOscreen, System® (Seroa), Turbitec® (Labonord), PapSpin® (Shandon), Cytoslide® (Menarini), și SpinThin® (Shandon).

Până recent, doar ThinPrep avea acordul FDA de a pretinde un raport scăzut de nepotrivire și rapoarte ridicate de depistare a LSIL și HSIL. În comparație cu citologia convențională. AutoCyte avea permisiunea doar de a menționa pe etichetă „calitate de preparare îmbunătățită” și „detectarea anomaliilor citologice”. În mai 2003, BD SurePath® a primit de asemenea aprobarea de a depista HSIL.

3.4.2. Rațiunea pentru citologia în mediu lichid

Un prim avantaj atribuit metodelor bazate pe mediu lichid este că aproape toate celulele probei sunt scufundate în lichid, în timp ce cu frotiul convențional, doar o anumită porțiune din materialul celular rămânea ca probă (Rubio, 1977). Trecerea printr-un mediu lichid crește probabilitatea de a avea frotiuri reprezentative (Hutchinson et al., 1994). Sistemele ThinPrep și SurePath produc suprafețe circulare care conțin aproximativ 50.000 – 75.000 de cellule selectate randomizat, în timp ce testul pap convențional conține în jur de 100.000 – 250.000 de cellule, adică 1/5 din materialul celular aflat pe probă (Hutchinson et al., 1994).

Fixarea materialului celular este optimă în cadrul LBC, iar specialistul citologist are nevoie de instruire și de o perioadă de adaptare pentru a lucra cu un fond alterat (Austin & Ramzy, 1998). În marea majoritate a cazurilor, celulele roșii și mucusul lipsesc, iar leucocitele sunt dispuse egal. Fragmentele epiteliale, dificil de interpretat pe un frotiu clasic, sunt desaggregate în timpul preparării, în timp ce grupuri de celule columnare și metaplastice sunt păstrate. Vizualizarea microscopică este confortabilă atunci când există un strat subțire calibrat cu celule bine distribuite, fapt care ajută și evaluarea structurilor citologice (Linder & Zahniser, 1997; Austin & Ramzy, 1998).

Lichidul rezidual poate fi supus mai multor investigații (depistarea ADN a virusurilor papilloma umane sau Chlamydia), sau se pot face mai multe frotiuri, fără a fi nevoie ca pacienta să revină (Sherman et al., 1997; Ferenczy & Franco, 1997).

Pelicula subțire ar putea fi o țintă mai potrivită pentru aparatele automate de screening. O barieră considerabilă sunt costurile ridicate – atât capitalul investit cât și costurile de operare, și faptul că se depinde de disponibilitatea producătorului.

3.4.3 Recenzii, meta-analize și studii pilot recente

În ultimii cinci ani au fost elaborate mai multe recenzii și meta-analize despre performanțele LBC. Concluziile formulate de autori au variat mult, fiind în funcție de criteriile de selecție pentru introducerea indivizilor în studiu și de parametri de performanță luați în considerare. Studiile care au comparat ratele de pozitivitate a testelor pentru anomaliile citologice cu grad redus au rezultat favorabil pentru LBC, pe când studiile care s-au concentrat pe acuratețea leziunilor CIN cu grad ridicat confirmate histologic nu au găsit nici o diferență semnificativă între citologia convențională și LBC. Din acest motiv, s-a luat decizia de a elabora o meta-analiză detaliată în cadrul evaluării unor metode de screening noi, acest lucru fiind una din prioritățile Rețelei Europene de Screening a Cancerului de Col Uterin (Arbyn & Abarca, 2003). Rezultatele acestei meta-analize, inclusive rapoartele publicate între 1991 și 2005, sunt rezumate mai jos.

3.4.3.1 Compararea caracteristicilor LBC cu testul Pap convențional

Au fost efectuate mai multe meta-analize care includ studii menite să compare frotiul convențional Pap (CP) cu LBC folosind criterii de using low-level and progressively higher-level inclusion criteria. Au fost folosite două modele de studii: 1) testarea concomitentă în cadrul căreia CP și LBC sunt făcute în același timp pentru aceeași pacientă¹⁰, și 2) două cohorte cu caracteristici comparabile la care s-a aplicat câte un tip de testare¹¹. The lowest-level outcomes were differences in cytological test positivity rates and quality judgment. Cel mai important rezultat a fost considerat validitatea diagnosticului pentru leziunile CIN2+ confirmate histologic, când toate cazurile, inclusiv cele cu citologii negative, au fost supuse colposcopiei și biopsiei în caz de suspiciuni colposcopice. Meta-analiza pozitivității sau a calității testului a cuprins 108 rapoarte din 93 de studii, dar numai șase rapoarte au permis o verificare fără erori a sensibilității și a specificității.

Diferențe în rata pozitivității testului între LBC și CP

- **Studii cu testare concomitentă (n=48)**

Prin LBC au fost detectate mai multe LSIL decât prin CP: în medie 12% (95% CI: 7-17%) mai multe în frotiurile ThinPrep și 27% (95% CI: 9-48%) mai multe în frotiurile AutoCyte/SurePath.

Ratele cumulate ale pozitivității testului pentru HSIL+ și ASCUS nu au fost statistic diferite.

¹⁰ De obicei, în studiile cu testare CP și LBC concomitentă, CP convențional se prepară mai întâi, iar materialul celular residual din recipientul de colectare este folosit pentru prepararea LBC (studio comparativ).

¹¹ În studiile care implică două cohorte, întregul material celular din recipientul de colectare este transferat în fiolă (direct-to-vial study) în cohorta LBC. În general, comparația se rezumă doar la: înainte versus după introducerea LBC.

- **Studii cu două cohorte (n=35)**

Folosind LBC, au fost detectate mai multe leziuni LSIL și HSIL, iar diferența cumulată observată a fost semnificativă și considerabil mai mare decât în studii cu testare concomitentă.

Pentru ThinPrep: 61% (95% CI: 34-93%) mai multe leziuni HSIL și 77% (95% CI: 54 – 103%) mai multe leziuni LSIL. Pentru AutoCyte/SurePath: 47% (95% CI: 18 – 94%) mai multe leziuni HSIL și 52% (95% CI: 31-76%) mai multe leziuni LSIL. Ratele pozitivității pentru ASCUS au fost similare.

Rata de pozitivitate a testului este considerabil mai mare în studiile cu probă integrală (direct to vial), sugerând existența unor erori în studiile comparative, acest lucru fiind un dezavantaj pentru LBC. Disiparea materialului celular pentru prepararea frotiului Pap convențional poate cauza dispariția elementelor de diagnostic, care devin indisponibile pentru LBC. Alte explicații posibile sunt dificultatea de a compara populațiile în studiile cu probă integrală (direct to vial) (doar unul a fost randomizat), sau eroarea de clasificare datorată suprainterpretării sistematice de către citologi.

Valori predictibile pozitive

Depistarea ridicată a anomaliilor citologice (raport >1) nu oferă suficiente dovezi pentru a putea susține că LBC are o sensibilitate îmbunătățită în comparație cu CP. Așadar, este nevoie de o verificare folosind standardul de aur. Diferențele valorilor predictibile pozitive luate în considerare pentru un test citologic indică dacă rata de pozitivitate a testului citologic LBC este cauzată de creșterea rezultatelor fals-pozitive.

Raportul biopsiilor (proporția probelor cu anomalii, confirmate în urma biopsiei) a fost întotdeauna echilibrat în cadrul studiilor comparative, situația fiind similară și în cadrul studiilor cazurilor cu LBC sau frotiu CP pozitiv. Proporția valorii predictive pozitive (PPV_{LBC}/PPV_{CP}) a fost unitară în studiile comparative, independent de rezultatul histologic și de pragul de decizie citologic, cu excepția AutoCyte la pragul de decizie LSIL+ cu rezultat CIN2+. În cadrul acestei excepții, PPV în cazul LBC a fost mai scăzut decât în cazul CP (proporție: 0,92; 95% CI: 0,85 – 1,00). Cu toate acestea, diferența nu a fost semnificativă ($p=0,047$). Rezultatul PPV similare a fost puternic: în cele mai multe cazuri, eterogenitatea din cadrul studiului nu a fost semnificativă, iar rezultatele nu au variat comparativ cu level of completeness informația despre biopsie.

Se întâmplă de multe ori ca studii cu două cohorte să fie diferite în ceea ce privește raportul biopsiilor. Includerea studiilor cu diferențe mari în verificarea completă a biopsiei în cohortele testate prin LBC și CP, poate avea ca rezultat erori sistematice grave, dacă PPV au fost diferite în ambele moduri de preparare a frotiului.

Pentru meta-analiza raportată aici, PPV relativă a fost aleasă doar dintr-un studiu cu două cohorte, în care raportul biopsiei a fost mai mare de 80% în ambele grupuri comparate, sau în care diferența raportului biopsiei între LBC și CP a fost mai mică de 10%.

Valorile predictive pozitive relative nu au fost niciodată mai scăzute de 1. Mai mult, pentru frotiurile ThinPrep, PPV a leziunilor HSIL+ cu rezultat CIN2+ a fost mai ridicată cu 7% decât pentru CP (proporție: 1,07; 95% CI: 1,02 – 1,12). În cazul AutoCyte, PPV relativă a fost semnificativ mai ridicată la pragul LSIL+ și rezultat CIN2+, și la pragul ASCUS+ cu rezultat CIN1+.

Numeroase studii au fost excluse din start deoarece nu aveau o verificare histologică completă a frotiurilor pozitive în proporție de 80%, sau pentru că diferența raportului biopsiei

era mai mare de 10%. Într-un studiu cu două cohorte verificarea nu este - prin definiție - oarbă la metodele de preparare, crescând riscul de erori în raportare.

Acuratețea (sensibilitate și specificitate) pentru CIN1+ și CIN2+

Verificarea tuturor cazurilor din studiu a fost efectuată doar în 5 studii cu testare concomitentă (Ferenczy et al., 1996a; Ferenczy et al., 1996b; Bergeron et al., 2001; Coste et al., 2003; Confortini et al., 2004) și într-un studiu cu 2 cohorte (Taylor et al., 2006). dat fiind faptul că nu au existat diferențe între sistemele de preparare comerciale, informațiile au fost extrase din toate sistemele LBC.

Meta-analiza prezentată nu a putut ajunge la concluzia că a existat o îmbunătățire a acurateței sistemelor LBC pentru depistarea leziunilor CIN2+ confirmate histologic: proporțiile sensibilității și a specificității nu au fost cu mult diferite față de unity. Coste *et al.* (2003) au concluzionat că frotiul Pap convențional este superior LBC, dar această concluzie a fost bazată pe rezultatul CIN1+.

Proporțiile de acuratețe au fost recalulate, inclusiv studiile cu 80% confirmare de test pozitiv și 5% din cazurile cu rezultat normal. Presupunând că verificarea cazurilor s-a făcut randomizat, am calculat care ar fi cele mai potrivite măsuri pentru a evita erorile sistematice și pentru a avea acuratețea necesară (Begg & Greenes, 1983). Din nou, nu a existat nici o diferență statistică semnificativă între LBC și CP pentru sensibilitatea și specificitatea CIN2+ (95% CI include întotdeauna unitate). Tendința către o sensibilitate mai ridicată pentru CIN2+ se datorează unui rezultat separat (Confortini *et al.*, 2004). Datorită eterogenității din cadrul studiului, diferența nu a fost una semnificativă. Pentru alte praguri de decizie (HSIL+ și LSIL+) rezultatele nu au fost semnificativ eterogene (p pentru Q >0,15, Cochran)¹².

3.4.3.2 Comparație între competența frotiurilor în mediu lichid și a celor convenționale

Nu s-a observat nici o reducere semnificativă a ratei de insuficiență în cadrul studiilor comparative, pe când în studiile direct-to-vial, reducerea a fost pronunțată și semnificativă pentru ThinPrep (proporția ratei: 0,66, 95% CI: 0,42 – 1,02; 23 studii) și pentru AutoCyte/SurePath (proporția: 0,17; 95% CI: 0,10 – 0,32; 11 studii). Eterogenitatea în cadrul studiului a fost semnificativă, fapt care poate fi atribuit standardizării slabe în definirea și aplicarea definițiilor de calitate. Aceeași diferență a fost observată pentru proporția frotiurilor care nu sunt optime sau a frotiurilor SBLB (satisfăcător dar limitat de).

Majoritatea studiilor nu au raportat o informare completă despre calitate . Proporția frotiurilor neclare din cauza sîngelui, a materialului inflamator sau a unei fixări inadecvate a fost redusă în cazul LBC, acest lucru fiind semnificativ în majoritatea situațiilor. Proporția frotiurilor inadecvate datorată unui număr mic de celule a fost mai mare în cazul LBC folosind studii comparative. Pe de altă parte, în studiile direct to vial, proporția lamelor cu celularitate săracă a fost semnificativ mai scăzută pentru lamele SurePath/AutoCyte (proporția: 0,13; 0,02 – 0,32) în comparație cu frotiurile Pap.

¹² Un raport recent despre nivelul de referință al rezultatelor dintr-un studiu randomizat la nivel populațional desfășurat în Italia, care compara citologia convențională cu LBC și testarea HPV, a demonstrat o creștere a rezultatelor pozitive în urma testului citologic, fără o creștere semnificativă a sensibilității și cu o scădere semnificativă a PPV pentru CIN2+ (Ronco *et al.*, BMJ 2007: 335:28).

În studiile comparative, a fost identificată o proporție mai mare de frotiuri cu celule endocervicale (CE) pe lamele LBC, decât pe frotiurile convenționale. În studiile direct to vial, procentajul CE în LBC a fost similar (în cazul ThinPrep) sau mai scăzut (în cazul SurePath/AutoCyte) decât în cazul citologiei convenționale, confirmând astfel dezavantajul folosirii studiilor comparative în LBC.

Păstrarea periilor endocervicale în lichidul de prezervare poate fi benefică pentru celularitate și pentru prezența celulelor endocervicale (Bigras *et al.*, 2003).

3.4.3.3. Proiecte pilot realizate în Scoția și Anglia

În cadrul unui studiu pilot organizat de *Scottish Cervical Screening Programme* (2002) recoltatorii de probe au fost randomizați în două grupuri: un grup care recoltează frotiuri Pap convenționale și altul care folosește prepararea ThinPrep. Frotiurile și eprubetele au fost trimise la patru laboratoare pentru a fi citite de către cito-tehnicieni instruiți să citească frotiuri LBC. Un număr mare de leziuni discariotice severe și moderate au fost găsite în ThinPrep, și un număr mult mai mic de preparări LBC au fost considerate neadecvate. Valorile predictive pozitive (pentru pragul de decizie HSIL+, E. McGoogan, comunicare personală) au fost similare pentru amândouă tehnicile de preparare.

Proiectul pilot NHS (Anglia)

LBC a fost introdusă ca parte a unui proiect pilot efectuat în trei laboratoare selectate, după o perioadă de tranziție de 3 – 6 luni (Moss *et al.*, 2003). Sistemul ThinPrep a fost introdus în două dintre laboratoare, iar SurePath în cel de al treilea. Proporția frotiurilor inadecvate a scăzut semnificativ de la 9,7% (95% CI: 9,4-10,0%) la 2,0% (95% CI: 1,8-2,2%) în cele două laboratoare unde s-a folosit ThinPrep, și la 0,9% (95% CI: 0,8-1,1%) în laboratoarele care au aplicat SurePath.

În laboratoarele care au folosit ThinPrep, au fost descoperite mai multe cazuri de leziuni SIL și HSIL, iar în laboratorul C au fost descoperite mai multe leziuni borderline. În laboratorul care a utilizat SurePath au fost depistate mai puține leziuni HSIL și borderline. Incidența leziunilor depistate cu LBC s-a concentrat pe grupul de vârstă 20 – 34 de ani.

Sensibilitatea și specificitatea leziunilor CIN de grad înalt confirmate histologic, nu au fost documentate în niciunul din cele două proiecte pilot. Totuși, autoritățile din Scoția și Anglia au decis să folosească doar citologia în mediu lichid având ca bază depistarea ridicată a leziunilor de grad înalt, rata scăzută de insuficiență și simularea cost-efect (Mayor 2003).

3.4.3.4 Factori de influență

Analiza meta-regresiei multi-variate a relevat faptul că, câștigul în detectarea HSIL + și LSIL + în 2-studiile de cohortă a fost semnificativ mai mare în studiile publicate înainte de 2001 și în studiile în care citologii au fost instruiți în interpretarea frotiurilor LBC chiar înainte de apariția cohorței LBC. Includerea altor covariabile evaluate nu a contribuit semnificativ la explicarea eterogenității între studii. Factorii evaluați au fost: structura populației studiate, tipul programului (screening, follow-up sau mixt), versiunea sistemului LBC (betaTP, TP2000, TP3000; CytoRich, AutoCyte PREP, SurePath, alte sisteme LBC), dispozitive de recoltare, instruirea recoltorilor, „blinding of screeners”, a examinatorilor, colposcopiștilor și histologilor, controlul calității diagnosticului primar al cito-tehnicienilor, definirea și completitudinea verificării standardului aur, durata perioadei de follow-up și, în

ultimă instanță dar nu în ultimul rând, interesele dezvăluite ale cercetătorului și implicarea producătorilor de dispozitive. Cu toate acestea, având în vedere raportarea în general slabă a detaliilor studiilor, nu poate fi exclusă o influență a unora dintre acești factori asupra rezultatelor.

3.4.3.5 Aspecte economice ale LBC

Timpul de screening a fost măsurat în 10 studii în meta-analiza antementionată. Media simplă a fost de 229 și respectiv 239 secunde pentru frotiul monostrat, respectiv cel convențional (Arbyn et al., 2005). În tehnica LBC este eliminat timpul necesar ajustării obiectivului microscopului din moment ce materialul celular este localizat într-un strat foarte subțire (Payne et al., 2000). McGoogan a raportat că interpretarea specimenului în strat subțire a fost mai obositoare (McGoogan & Reith, 1996). Papillo a remarcat că timpul de evaluare mai scurt a fost compensat parțial de o procesare mai lungă / timp de pregătire (Papillo și colab., 1992). Această remarcă nu mai este valabilă pentru procesurile automatizate. În proiectul britanic, introducerea LBC a fost considerată cost-eficientă în special datorită considerentelor economice: reducerea proporției frotiurilor nesatisfăcătoare și scăderea frotiurilor repetate și timpului de interpretare mai scurt (Moss et al., 2003).

3.4.3.6. Instruire și tendințe temporale

Introducerea LBC necesită o pregătire adecvată a cito-tehnicienilor. Rezultatele raportate în literatura de specialitate reflectă adesea performanța în primele luni după introducerea LBC, când citologii încă nu sunt suficient de obișnuiți cu noua tehnică (McGoogan, comunicare personală). Efectul de învățare a fost demonstrat în studiul demonstrativ NHS, cu rate mai mari de anomalii în timpul primele două luni ale pilotului (Moss și colab., 2003).

3.4.4. Recomandări pentru cercetări viitoare

Cercetările viitoare ar trebui să aplice modele de studiu controlat mai rigide: și anume, studiile randomizate (convenționale versus metode în mediu lichid), în programe de screening reprezentative, cu definiții clare ale rezultatelor studiului, inclusiv validarea rezultatelor testelor prin standarde de aur acceptabile, studii orb pe brațul de studiu și furnizând informații detaliate despre alți factori care pot influența rezultatele studiului. Diferențele în ratele de detectare ale CIN2 + sau CIN3 + confirmate histologic ar fi un rezultat intermediar acceptabil al studiului. Studiile care evaluează adecvarea lamelor ar trebui să acopere toate componentele a aprecierii calității: celularitatea, compoziția, prezervarea, aspectul și prezența obscurității elementelor. În prezent, astfel de studii se desfășoară în Olanda și Italia.

Studiul costurilor și efectelor și a raportului cost-eficiență (cost pe caz suplimentar de CIN2 + detectat) ar trebui extins, utilizând modelări matematice, către rezultate mai relevante, cum ar fi costurile per caz de cancer evitat sau anii de viață salvați. Studiile de cost-eficiență ar trebui să se bazeze pe cele mai bune informații financiare locale disponibile și precise, estimări corecte ale efectelor derivate din studii și meta-analize actualizate și presupuneri plauzibile cu privire la istoria naturală a cancerului de col uterin.

3.4.5. Concluzii

Metaanaliza raportată în această secțiune oferă un anumit suport pentru ipoteza că proiectarea anumitor studii creează un bias care pune LBC în dezavantaj. Detectarea HSIL a fost similară în LBC și CP. Cu toate acestea, 2 studii de cohortă au arătat creșteri substanțiale ale ratelor de detectare a LSIL și HSIL în probele din mediu lichid, în timp ce valoarea predictivă pozitivă pentru displazia moderată sau boala mai severă nu a fost redusă semnificativ în comparație cu frotiurile Papanicolau convenționale. Din această observație, s-ar putea presupune un câștig de sensibilitate fără pierderea specificității. În orice caz, nivelul dovezilor pentru această deducere este scăzut, din cauza design-ului insuficient al proiectelor controlate și probabilitatea ridicată de selecție și al bias-ului de expectanță. Mai mult, studii cu verificare completă, inclusiv un studiu cu 2 cohorte, a indicat sensibilitate și specificitate similare pentru CIN înalt. În consecință, în prezent nu sunt disponibile dovezi care să indice performanțe superioare ale testării citologiei cervicale în mediu lichid. Cu toate acestea, există dovezi că performanța testului LBC este echivalentă cu cea a CP.

Calitatea probelor LBC este superioară celei a CP. În Marea Britanie, proporția de eșantioane inadecvate a scăzut substanțial cu LBC, făcând LBC o opțiune eficientă. În altă parte, impactul asupra numărului frotiurilor nesatisfăcătoare a fost în general redus. Interpretarea frotiurilor LBC necesită mai puțin timp.

Nu sunt disponibile dovezi care să indice o acuratețe mai mare a LBC pentru neoplazia cervicală intra-epitelială de grad înalt. Cu toate acestea, șase studii cu colposcopie completă sau cu verificare prin biopsie oferă dovezi indicând faptul că sensibilitatea și specificitatea transversală sunt egale pentru ambele sisteme de preparare. Prin urmare, implementarea LBC în screening ar trebui să se bazeze pe considerente de cost și fezabilitate locală. Cercetări suplimentare care compară performanța și costul eficienței CP și LBC trebuie efectuate în cadrul unor studii bine planificate.

3.5 Calitatea probei cervicale

3.6 Screeningul citologic automatizat

Screeningul automatizat își propune să crească sensibilitatea și specificitatea decelând de ex. cellule mici atipice, care este știut a fi foarte deficit de recunoscut în screeningul convențional. Crescând eficiența muncii în screening, automatizarea permite citirea mai multor frotiuri fără a spori numărul personalului.

Scopurile screeningului automatizat sunt: (1) creșterea sensibilității și specificității screeningului citologic; (2) scăderea volumului de muncă a citi-tehnicienilor și citopatologilor; (3) scăderea costului programului de screening; (4) în final, scăderea incidenței și mortalității cancerului de col uterin.

Evaluarea performanțelor

Cele câteva studii aplicate au arătat că screeningul citologic automatizat se poate aplica similar cu cel convențional, într-un cadru organizat cu control al calității. Nu există o dovadă de creștere a sensibilității și specificității pentru leziunile relevante pre-invasive cu ajutorul citologiei computerizate. Avantajul constă în creșterea productivității și trebuie să fie comparat cu costul aparatului.

3.7 Colposcopia

Din cauza specificității scăzute colposcopia nu este recomandată ca și metodă de screening.

Colposcopia este o metodă esențială de triere pentru managementul femeilor cu citologie anormală.

3.8 Detectarea ADN HPV

Acuratețea relativă

În general, sensibilitatea pentru HC2 a fost cu 23% (95% CI: 13-23%) mai mare. Într-un trial randomizat (India), rata de detecție a CIN2+ a fost mai joasă în brațul cu screening HPV, comparativ cu brațul cu citologie. În toate celelalte studii, sensibilitatea a fost mai mare, variind între +1% până la +115%. Specificitatea cumulată a HC2 a fost per total cu 6% mai joasă decât detectarea citologică (rata: 0,94; 95% CI: 0,92-0,96;). Tehnica PCR a fost de asemenea mai sensibilă decât citologia pentru detectarea CIN2+ (rata: 1,25; 95% CI: 0,95-1,63) dar diferențele nu au fost semnificative datorită mării heterogenități a studiilor.

Combinăția dintre citologie cu HC2 a avut o sensibilitate cu 45% (95% CI: 31-60%) și respectiv 39% (95% CI: 11-73%) mai mare pentru detectarea CIN2+, respectiv CIN3+, decât citologia singură (cu punct limită ASCUS), pe când specificitatea a fost cu 7% mai joasă (95% CI: 6-8%).

Grupe de vârstă și intervalul de screening HPV

Prevalența HPV la femeile tinere, în asociere cu incidența scăzută a cancerului la această vârstă sugerează o eficiență scăzută a testării HPV. Screeningul HPV la această vârstă are o specificitate scăzută și va conduce la tratamentul multor leziuni tranzitorii. Cuzick a arătat că specificitatea screeningului HPV pentru excluderea prezenței CIN2+ a fost în medie cu 7% mai mare la femeile peste 35 ani comparativ cu cele mai tinere. Chiar dacă nu există o limită clară de la care prezența HPV este asociată cu o valoare predictivă mai mare cu progresia spre boală, se consideră, în Europa, 30 ani vârsta la care se recomandă să se înceapă screeningul HPV.

O valoare predictivă negativă înaltă longitudinală sugerează posibilitatea aplicării intervalelor prelungite de screening.

De asemenea sugerează posibilitatea anticipării încetării screeningului pentru femeile negative.

Concluzii

- În centre bine organizate, cu un înalt nivel de asigurare a calității, screeningul citologic convențional reduce incidența cancerului scuamos de col uterin cu 80% sau mai mult. Sensibilitatea transversală pentru leziunile de grad crescut este foarte variabilă

- Citologia în mediu lichid a arătat aceeași sensibilitate și specificitate ca și citologia convențională, cu excepția a leziunilor de CIN de grad înalt. Procentajul de frotiuri nesatisfăcătoare de obicei este mai mic, iar interpretarea necesită mai puțin timp comparativ cu citologia convențională.
- Un trial populațional mare randomizat, comparând citologia automatizată cu cea convențională de mare calitate, a arătat sensibilitate și specificitate egală pentru CIN de grad mare sau cancer
- Testarea ADN HPV prin metode validate este ușor reproductibilă. Hybrid-Capture II este mai sensibilă și la fel de specifică ca și citologia repetată pentru trierea femeilor cu citologii echivoce în selectarea femeilor care necesită management în continuare. Cele mai multe femei cu LSIL sunt HPV pozitive, limitând eficiența trierii HPV. După tratamentul conservativ a leziunilor cervicale, testarea HPV identifică mai rapid, cu o sensibilitate mai mare și aceeași specificitate leziuni CIN reziduale sau recurente, apoi se continuă cu citologii de follow-up

Screeningul primar cu HC2 sau cu sisteme validate de PCR este mai sensibil pentru identificarea CIN2, CIN3 sau cancer comparativ cu citologia cu ASCUS sau LSIL ca punct de referință, dar este mai puțin specific. Prin combinarea HPV și screening citologic se poate obține un câștig în sensibilitate pentru leziunile CIN de grad înalt, dar cu prețul unei mari pierderi în specificitate, în comparație cu screeningul izolat HC2. Specificitatea screeningului HPV poate fi crescută prin efectuarea lui doar la femeile peste 30-35 ani. Posibilele metode pentru trierea HPV pozitivelor sunt: citologia, repetarea testului HPV 6-12 luni mai târziu, evaluarea încărcăturii virale specifice, integrarea virală, mRNA sau proteine reglatoare ale ciclului celular.

Trialuri controlate randomizate, dorind să demonstreze o rată cumulativă a incidenței a CIN3 la negativele HPV comparativ cu femeile cu citologie negativă, sunt așteptate pentru a putea recomanda screeningul HPV primar în Europa.

3.8.1 Introducere

Recunoașterea relației cauzale puternice între infecția persistentă a tractului genital cu tipurile de papilomavirus uman de mare risc (HPV) și apariția cancerului de col uterin (Bosch et al., 2002, IARC, 2005) a condus la dezvoltarea unei serii de sisteme de detectare a ADN-ului sau a ARN-ului HPV. Detectarea ADN-ului HPV cu grad ridicat de risc este considerată a fi utilă în trei aplicații clinice: 1) ca test primar de screening, exclusiv sau în combinație cu un frotiu Papanicolau pentru detectarea precursorilor cancerului de col uterin; 2) ca un test de triaj pentru a selecta acele femei cu leziuni citologice minore într-un Papanicolau care necesită trimitere pentru diagnostic și tratament și 3) ca un test de urmărire pentru a prezice vindecarea sau eșecul tratamentului cu terapia locală ablativă sau excizională la femeile tratate pentru leziunile intraepiteliale de grad înalt (Cuzick et al 2009b)

Pentru screening-ul primar, revizuirile precedente efectuate de Lorincz și Richart (2003), Franco (2003), IARC (2005) au fost actualizate și rezultatele au fost reunite într-o meta-analiză formală. (Koliopoulos et al , Arbyn 2006)

Această meta-analiză se referea numai la precizia testelor transversale pentru CIN de înaltă calitate. Rezultatele unei mai mari relevanțe pentru sănătatea publică nu sunt încă disponibile din studiile mari randomizate care se desfășoară în prezent în mai multe țări europene (Davies et al 2009)

Au fost publicate mai devreme două recenzii care au comparat triajul citologic și virusologic al leziunilor citologice minore și urmărirea ulterioară tratamentului, efectuate în cadrul rețelei europene de screening a cancerului de col uterin (Paraskevidis et al , Arbyn et al 2006).

3.8.2 Sisteme de detectare a acidului nucleic HPV

În continuare sunt descrise mai multe teste majore ale HPV ADN, care pot fi utilizate pe scara largă.

3.8.2.1 Hybrid Capture 2

Testul de captare hibridă 2 (Digene Corp., Gaithersburg, Maryland, USA) este disponibil comercial.

Testul HPV care utilizează sonde ARN și o detectare sensibilă a hibrizilor de ADN / ARN capturat, dar care nu implică amplificarea ADN țintă (Lorincz, 1997). Detecția ADN-ului HPV producerea semnalul de lumină, a cărui intensitate este legată de încărcătura virală. Acest test are avantajul disponibilității într-un format standard de kit care poate fi utilizat de majoritatea laboratoarelor. Testul a fost utilizat în mai multe studii transversale și longitudinale și a fost dovedit a avea o sensibilitate ridicată pentru detectarea CIN de înaltă calitate și a cancerului (Lorincz, 1997; Sherman și colab., 2003; IARC, 2005). Un dezavantaj este că testul nu permite determinarea tipului de HPV din probă. Aceasta indică numai prezența sau absența tulpinii HPV oncogene, deoarece testul hibridizează cu un amestec de sonde. Există un cocktail de sonde B, care vizează 13 oncogene Tipurile de HPV (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 și 68) A, vizând 5 tipuri benigne de HPV (6, 11, 42, 43 și 44). În afară de tipurile HPV pe care le face testul destinat să detecteze, s-a constatat că testul a detectat și alte tipuri de HPV care hibridizează încrucișat (Peyton și colab., 1998;

Vernon și colab., 2000; Peyton și colab., 2001). Contaminare încrucișată cu alte tipuri de riscridicat pot fi considerate a fi benefice, dar adoptarea unor tipuri cu risc scăzut scade clar specificitatea (Castle et al., 2002b).

Testul de captare hibridă 2 este singurul test de detectare a ADN-ului HPV disponibil în comerț, care este aprobat de către FDA pentru depistarea cancerului de col uterin în combinație cu citologia după vârsta de 30 de ani.

3.8.2.2 Primerul general PCR bazat pe perechea de primeri GP5 + / GP6 +

Sistemul de reacție în lanț a polimerazei GP5 + / 6 + este o versiune extinsă a GP5 / 6 PCR, care utilizează o pereche simplă de primeri consens. Testul GP5 + / 6 + amplifică o regiune de 140 bp în L1 gena și a demonstrat o sensibilitate ridicată și specificitate pentru predicția CIN de grad înalt (Jacobs, 1997). Testul a fost dezvoltat într-un format simplu, rapid de imunoanaliză enzimatică-PCR (EIA-PCR) care este potrivit pentru procesarea unor cantități mari de probe. Un studiu internațional de validare care a fost efectuat înaintea începerii unui studiu HPV de screening primar în Suedia, s-au găsit limite interlaboratoare variația (statistica Kappa de la cel mai rău 0,88, în cel mai bun caz 1,0) (Elfgren, 2003). Comparația reproductibilității între diferitele teste HPV din același studiu a constatat un acord mai mic, ceea ce înseamnă că intermetoda, variabilitatea, a fost considerabil mai mare decât variația intra-laborator inter-metodă.

3.8.2.3 Primerul general MY09 / 11

Acest test PCR amplifică o regiune de 450 bp în gena L1. În prezent, testul este utilizat cu o îmbunătățire (2 seturi de primeri nedegenerați PGMY09 / 11), care s-au dovedit a fi consistența și sensibilitatea mai bună pentru o gamă largă de tipuri de HPV decât primele originale MY09 / 11 (Gravitt și colab., 1998).

Există mai multe studii metodologice care au comparat acest test fie cu capturarea hibridă sau sistemul PCR GP5 + / GP6 +. Sensibilitatea pentru detectarea neoplaziei cervicale pare să fie cam la fel, dar există o cantitate tulburătoare de rezultate discrepante. Qu și colab. (1977) a găsit un acord total de 0,79 (statistici kappa) și Elfgren și colab. (2003) a raportat o statistică kappa de 0,68 atunci când se compară MY09 / 11 și GP5 + / GP6 +. Peyton și colab. (1998) a găsit o kappa de 0,58 comparând MY09 / 11 și Capture Hybrid.

O parte din discrepanțe, dar numai o parte, pot fi explicate prin sensibilitatea diferită pentru anumite tulpini HPV (Jacobs și colab., 1999; Konya și colab., 2000). De exemplu, primerii

MY09 / 11 sunt mai puțin sensibili pentru amplificarea HPV 35 și GP5 + / GP6 + sunt mai puțin sensibili pentru amplificarea HPV 53 și 61 (van der Graaf și colab., 2002). Există, de asemenea, o diferență izbitoare a cantității de eșantioane care sunt simultan pozitive pentru mai multe tipuri de HPV de către diferitele sisteme, cu teste MY09 / 11 care raportează mult mai multe cazuri pozitive HPV (Kornegay și colab., 2001). Diferența rezultă din faptul că GP folosește o pereche de primeri consens, care selectiv se leagă cu cea mai mare afinitate în prima rundă de amplificare la un tip HPV într-un amestec, în timp ce amestecul de primeri permite legarea diferitelor tipuri cu afinitate comparabilă în același timp.

3.8.2.4 SPF10 PCR

PCR SPF10 amplifică o secvență ADN de numai 65 bp dintr-o regiune extrem de conservată a virusului L1 (Kleter și colab., 1998; Kleter și colab., 1999). Având în vedere lipsa ampliconului, analitic sensibilitatea este foarte mare, dar din același motiv, discriminarea de tip este complexă (Iftner & Villa, 2003). S-a arătat că amplificarea SPF10 este utilă pentru testarea ADN-ului HPV în frotiuri arhivate, în care părți ale genomului virale pot fi deteriorate. Se utilizează, de asemenea, în sistemul de tipărire HPV LiPA (a se vedea mai jos).

3.8.2.5 Test Amplificator de HPV

Testul Amplificator HPV (Roche Molecular Diagnostics) este primul din punct de vedere comercial kitul PCR disponibil. Utilizează un set non-degenerat de primeri care vizează un fragment scurt de 170 bp gena L1 a aceluiași 13 tipuri de HPV cu grad ridicat de risc inclus în analiza Capture 2 Hybrid. Kitul folosește polimeraza TaqGold ADN, care minimizează amplificarea nespecifică și mărește sensibilitatea (Iftner & Villa, 2003). Deoarece este vizată doar o secvență scurtă de ADN, sensibilitatea analitică este mai mare decât sistemele care vizează fragmente mai lungi.

3.8.2.6 PCR în timp real

În PCR în timp real, fluorescență legată la primer, este eliberată prin activitatea 5'-exonucleazei aTaq ADN polimeraza. Intensitatea fluorescenței este direct proporțională cu cantitatea amplificată ADN și este măsurată în timp real printr-un fluorometru automat. Prin urmare, permite o precizie și estimarea cantității de ADN țintă care este prezentă într-o probă

(Swan et al., 1997, Josefsson et al., 1999). RT PCR poate fi, de asemenea, aplicat în format multiplex, în care prezența și încărcătura virală de mai multe tipuri de HPV pot fi evaluate simultan și cu controlul cantității de ADN (Tucker și colab., 2001; Moberg și colab., 2003).

3.8.2.7 Metodele de tipizare a ADN-ului HPV

După amplificarea PCR, distincția tipurilor de HPV poate fi realizată prin hibridizarea inversă a sondelor specifice tipului care utilizează o varietate de formate, cum ar fi testele cu benzi de linie și plăcile micro-titru (Iftner & Villa, 2003). Van den Brulle și colab. (2002) au dezvoltat o analiză de tip reverse blot care permite identificarea rapidă și de mare viteză a 37 de genotipuri de papilomavirus uman după GP5 + / GP6 + amplificare.

Kitul de genotipare HPNO (INOGENTICE, Gent, Belgia) este o linie disponibilă comercială pentru analiza probelor care permite detectarea a 25 de genotipuri HPV (6, 11, 16, 18, 31, 33, 34, 35, 39, 40, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 70, 73, 74) după amplificarea PCR SPF-10 (Quint și colab., 2001; van Doorn și colab. 2002). Testul de genotipare HPV de tip Linear Array (Roche Diagnostics, Indianapolis, SUA) este disponibil în comerț sistem de genotipare HPV, care permite determinarea a 37 tipuri de HPV (6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 34, 35, 39, 40, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 61, 62, 64, 66, 67, 72, 73, 81, 82, 83, 84, 89, IS39, CP108) utilizând sonde oligonucleotidice după amplificarea PCR PGMY09 / 11. Identificarea tipurilor este, de asemenea, posibilă prin utilizarea PCR cu primeri specifici de tip care vizează secvențe specifice ale secvențelor gene virale E (Moberg et al., 2003, Moberg și colab., 2004).

Într-un studiu de reproductibilitate în care au fost evaluate trei metode HPV de tipare pe eșantioane. Tipul HPV determinat prin hibridizarea cu blot cu linie inversă (RLB), kappa a fost de 0,87 pentru RLB vs Inno-LiPA, 0,94 pentru INNO-LiPA vs. Amplisense (Medicina cu laser nuclear (Carcheri et al., 2003) și 0,82 pentru RLB vs Amplisense. Acordul a fost semnificativ mai mic pentru prezența infecțiilor multiple (Gillio-Tos și alții, 2006).

3.8.2.8 Cipuri de micro-matrice ADN

În sistemul de detecție microarray ADN, dezvoltat de compania Biomedlab (Seoul, Coreea de Sud) sondele de oligonucleotidă specifice de tip și o probă de control pentru ADN beta-globină sunt fixate într-un diapozitiv.

Proba este mai întâi supusă amplificării PCR în prezența nucleotidelor fluoresceinate.

Amplionii sunt apoi hibridizați pe diapozitiv și scanați cu laser (Kim et al., 2003).

Un alt sistem de ADN-chip este screening-ul PapilloCheck® HPV (Greiner-Bio-One, Frickenhausen, Germania) utilizând amplificarea într-un fragment al genei E1. Este un instrument de diagnostic bazat pe matricea AND pentru detectarea simultană și genotiparea a 24 de tipuri diferite de HPV (inclusiv 6 tipuri de risc scăzut [16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51] și 18 de risc ridicat sau cu risc ridicat, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 70, 73, 82]) utilizând scanarea automată pe un diapozitiv.

În caz contrar, Genomica (Coslada-Madrid, Spania), a dezvoltat Arrayurile clinice HPV®, este inovatoare tubul de matrice cu densitate scăzută, cu matricea plasată pe fundul unui tub mic. Poate detecta 35 HPV genotipuri (inclusiv 24 de tipuri incluse în PapilloCheck, dar și 5 tipuri cu risc scăzut [54, 61, 70, 72 și 81], 1 tip intermediar cu grad ridicat de risc [26] și 6 tipuri nedeterminate [62, 71, 83, 84, 85 și 89]) utilizând amplificarea de 450 bp în regiunea L1, cu o detecție colorimetrică automată. Ultimele două sisteme prezintă un dispozitiv central de amplificare.

Tehnologia Luminex microarray este o metodă inovatoare care permite simultan o mare performanță prin identificarea și cuantificarea seriei mari de tipuri de HPV (Wallace et al., 2005, Schmitt și colab., 2006). În prima etapă, ADN HPV este amplificat folosind un PCR, de exemplu, PGM09 / 11 din GP5 + 6 + PCR. Genotiparea se bazează pe hibridizarea cu sonde tip oligonucleotid specific cuplate la perle de polistiren suspendate care sunt vopsite cu diferite intensități de culoare spectrale, fluoroforidistincte și pentru a fi identificați. Ulterior, bilele hibridizate sunt injectate într-un analizor Luminex care recunoaște semnăturile spectrale. Această tehnică de microarray cu bile lichide a prezentat rezultate analitice excelente, sensibilitate, specificitate și reproductibilitate cu un sistem validat de genotipare bazat pe RLB (Schmitt et al., 2006).

3.8.2.9 Detectarea transcriptelor oncogene virale

ARNm viral poate fi detectat folosind în timp real PCR (nRT-PCR) sau secvența de acid nucleic bazată pe testul de amplificare (NASBA) (Smits și colab., 1995; Sotlar și colab., 1998). Prezența ARNm viral, transcrierile care codifică pentru oncoproteinele E6 și E7 de la virusurile cu papilom cu risc ridicat ar putea fi mai mult predictor specific pentru infecția progresivă decât prezența simplă a ADN-ului HPV (Nakagawa și colab., 2000; Cuschieri și colab., 2004). Există un kit comercial (PreTect HPV-Proofer, NorChip AS, Kokkasta, Norvegia) pentru detectarea mRNA E6 din mRNA HPV 16 și E7 din tipurile HPV 18, 31, 33 și 45.

Integrarea virală în genomul uman, care apare adesea în regiunea E2, are ca rezultat întreruperea HPV ADN și transcripția îmbunătățită a secvenței E6-E7, o condiție care determină în prealabil transformarea neoplazică (zur Hausen, 2002). În aceste condiții, testele care se bazează pe detectarea ADN-ului L1 pot fi negative, în timp ce testele specifice tipului EAR sau E7 mRNA sau tip ADN vor fi pozitive. Molden și colab., au găsit rate ale pozitivității HPV-Proofer și prezența ADN HPV (măsurată cu GP5 / 6 + PCR consens și PCR tip specific) care au crescut cu severitatea citologiei sau histoanormalitatea cervicală logică (Molden et al., 2005b). Cu toate acestea, proporții mai mici de mRNA-positiv, au fost observate ca rezultat în cazuri normale, ASCUS și LSIL, care ar putea fi interpretate ca o posibilă creștere a specificității în comparație cu testarea ADN-ului HPV.

3.8.2.10 Concluzii

În concluzie, testarea HPV a avansat enorm ca performanță, dar cele mai importante teste disponibile care pot fi utilizate în practica clinică au fost evaluate în diferite domenii.

Este clar că monitorizarea continuă a calității este necesară pentru studii și aplicații clinice.

Este de dorit îmbunătățirea și standardizarea în vederea reducerii discrepanțelor pentru: ADN (sau ARN) înainte de PCR, alegerea diferitelor gene HPV (L1, E6, E7 sau E1) pentru poziția oligonucleotidelor și alegerea protocoalelor și a mașinilor (pentru PCR, hibridizare și detectare).

În ceea ce privește testele bazate pe PCR, faptul că unele sisteme nu sunt încă disponibile în comerț este în prezent un dezavantaj semnificativ pentru utilizarea de rutină. Sensibilitatea analitică sau chimică (exprimată ca număr minim de genomuri HPV / ml) trebuie să fie distinsă de sensibilitatea clinică (capacitatea de a detecta leziunile). Sistemele PCR ultra-sensibile nu creșcă în mod necesar sensibilitatea de screening sau triaj comparativ cu sistemele stabilite (cum ar fi

MY09 / MY11 sau GP5 + / GP6 + PCR sau HC2), deoarece nu este asociată detectarea unei sarcini virale foarte scăzute cu un risc crescut de CIN (Ylitalo et al., 2000, Josefsson et al., 2000, Snijders et al., 2003).

Nouă generație de sisteme de genotipare ultra-sensibile este cu siguranță utilă în studiile epidemiologice și studiile de vaccinare. Cu toate acestea, aplicarea acestor sisteme în practica de rutină justifică prudență și ar trebui descurajată din cauza lipsei validării clinice (Meijer et al., 2006). Protocoalele de studiu sunt necesare pentru a compara diferite metode de detectarea

HPV și pentru a stabili performanța testului. În viitor, reactivi standard internaționali pentru calibrare și evaluare analitică reproductibilității din testele HPV, precum și proceduri robuste de control al calității vor fi necesare pentru a asigura corectitudinea utilizării testelor HPV în practica clinică și în special pentru programele potențiale de screening HPV primare pentru cancerul de col uterin (Quint et al., 2006; Pagliusi et al., 2006).

3.8.3 Utilizarea testelor HPV în screening-ul primar

3.8.3.1 Precizia transversală

Precizie absolută

O meta-analiză recentă, înregistrată și ca recenzie Cochrane, a comparat performanța testului HPV ADN în screening-ul primar (Koliopoulos et al., 2006, Arbyn et al., 2006). Meta-analiza a inclus 24 de studii în care a fost recoltat un frotiu Papanicolau și, în același timp, a fost colectată o probă pentru detectarea ADN-ului HPV. Proba a fost analizată cu metoda Hybrid Capture 2 (HC2) utilizând 17 studii, iar în celelalte 7 a fost aplicat un sistem PCR. Scopul a fost de a găsi baza CIN2, CIN3 sau a cancerului de col uterin. Verificarea a constatat în evaluarea colposcopică și examinarea histologică a biopsiilor din zonele suspecte colposcopic, biopsii de excizie sau chiuretaj endocervical. În majoritatea cazurilor, rezultatul histologic și un rezultat negativ al unei examinări colposcopice satisfăcătoare a fost acceptat ca diagnostic standard de aur. În 10 studii, verificarea standardului de aur a fost limitată la femeile cu cel puțin un rezultat pozitiv al testului de screening; în 8 studii, un eșantion aleatoriu de femei screen-negative a fost de asemenea referit pentru colposcopie, permițând ajustarea pentru părtinirea de verificare. În celelalte 6 studii, toate femeile au suferit colposcopie. Meta-analiza sensibilității relative a inclus datele inițiale preliminare din 2 studii clinice randomizate randomizate controlate, în care femeile au fost randomizate la testul citologic sau HPV (Sankaranarayanan et al., 2005; Kotaniemi-Talonen et al., 2005). Rezultatele principale care descriu estimarea cumulată a sensibilității și specificitatea testării HPV, intervalul valorilor minime și maxime, pozitivitatea testului și prevalența precancerului (pentru rezultatele CIN2 + și CIN3 +) sunt rezumate în Tabelul 6.

Per total, sensibilitatea HC2 pentru detectarea neoplaziei intraepiteliale de grad înalt a fost de 89,5% (IC 95%: 85,1-93,1%), dar a variat într-un interval mare între 50% (Sankaranarayanan et al., 2004) și 100% (et al., 2001). Sensibilitatea observată a HC2 a fost extrem de scăzută în cele 3 studii transversale efectuate în India: 50%, 70% și, respectiv, 80% (Sankaranarayanan

et al., 2004) și a fost de asemenea mai mică decât media în alte țări în curs de dezvoltare (81% în Zimbabwe (Blumenthal et al., 2001), 83% în Brazilia (Sarian et al., 2005), 88% în Africa de Sud (Kuhn et al., 2000). Cu toate acestea, sensibilitatea la CIN2+ a fost în mod constant ridicată în șase studii efectuate în Europa și America de Nord: estimarea cumulată a 97,9% (95% CI: 95,9-99,9%; p pentru heterogenitatea inter-studiului = 0,22) (Ratnam și colab. 2000, Clavel et al., 2001, Coste et al., 2003, Petry et al., 2003, Cuzick și colab., 2003, Bigras & De Marval, 2005).

Specificitatea globală a HC2 în excluderea precancerului de col uterin de grad înalt a fost de 87,5% (IC 95%: 85,0-89,9%, interval: 61-95%). În America de Nord și Europa, specificitatea grupată a fost mai mare: 91,3% (IC 95%: 89,5-93,1%, interval: 85-95%).

În 7 studii, s-a utilizat un sistem PCR pentru detectarea secvențelor de ADN HPV (Cuzick et al., 1995, Cuzick și colab., 1999a, Schneider et al., 2000, Oh și colab., 2001, Paraskevaidis și colab., 2001b; Kulasingam și colab., 2002; Agorastos și colab., 2005). Sensibilitatea globală pentru CIN2+ (80,9%, 95%: 70,0-91,7%) a fost mai mică, dar specificitatea sa globală (94,7%, 95%: 92,5-96,9%) a fost mai mare comparativ cu testul HC2. Cu toate acestea, având în vedere utilizarea de primeri diferiți și detectarea secvențelor amplificate, această concluzie nu poate fi generalizată. De exemplu: sensibilitatea a fost de 95% într-un studiu german în care s-au utilizat primeri GP5 + / GP6 + urmată de hibridizarea cu un cocktail de oligonucleotide de 14 tipuri de HPV cu risc crescut (Schneider et al., 2000) și doar 64% într-un studiu britanic în care a fost utilizat testul PCR / Sharp (primeri MY09 / MY11, hibridizare cu 10 tipuri de risc înalt) (Cuzick și colab., 1999a).

Sensibilitatea și specificitatea combinației testului HC2 și a citologiei, luând în considerare ASCUS ca limită pentru pozitivitate, pentru detectarea CIN2+, extrase din cele 6 studii nord-americane și europene, au fost de 99,2% (95%CI: 97,4-100%) și respectiv de 87,3% (95% CI: 84,2-90,4%). Per total, 14,5% (95% CI: 11,0-18,1%) dintre femeile examinate au prezentat un rezultat pozitiv pentru cel puțin un test.

Dintr-o regresie multi-variata s-a ajuns la concluzia că diferențele geografice, probabil din cauza diferențelor de calitate a standardului de aur, au explicat cea mai mare parte a eterogenității inter-studiilor. Completitudinea verificării nu a fost asociată în mod semnificativ cu eterogenitatea inter-studiilor, sugerând un impact minor al prejudecăților de verificare, așa cum se putea aștepta, având în vedere sensibilitatea ridicată a testului HPV.

Precizie relativă

Sensibilitatea relativă și specificitatea testării HPV în comparație cu testarea citologică, luând în considerare ASCUS sau LSIL ca limită, este rezumată în Tabelul 7. În general, sensibilitatea HC2 a fost cu 23% mai mare (95%CI: 13-23%). Într-un studiu randomizat (India), rata de detecție a CIN2+ a fost mai mică la testarea HPV comparativ cu testarea citologică. În toate celelalte studii, sensibilitatea HC2 a fost mai mare, variind de la + 1% până la + 115%. Specificitatea globală HC2 a fost cu 6% mai mică decât cea citologică (ratio: 0,94; CI 95%: 0,92-0,96; interval: 0,67-1,10). PCR a fost, de asemenea, mai sensibil decât citologia pentru detectarea CIN2+ (ratio: 1,25; 95% CI: 0,95 1,63), dar această diferență nu a fost semnificativă datorită eterogenității enorme a studiilor. Valorile cele mai ridicate ale sensibilității relative au fost observate în Germania (1,63 (Schneider et al., 2000) și 2,15 (Petry et al., 2003)), probabil datorită sensibilității slabe a citologiei.

Comparația dintre testarea citologică și testarea cu HC2 a fost de 45% (IC 95%: 31-60%) și 39% (CI 95%: 11-73%) mai mare, respectiv, pentru detectarea CIN2+ sau CIN3+ decât doar testarea citologică (la limita ASCUS+), în timp ce specificitatea a fost cu 7% mai mică (95% CI: 6-8%). Adăugarea unui frotiu Papanicolau la testul HC2 și luând în considerare un ASCUS sau mai mult ca rezultat citologic pozitiv, a crescut sensibilitatea HC2 pentru CIN2+ sau CIN3+ cu 7% și, respectiv, 4%, dar a determinat o pierdere în specificitate de 5% (95% CI: 4-6%) și 7% (95% CI: 5-9%).

Reproductibilitatea

Testarea HPV cu un test validat este obiectivă și foarte reproductibilă. Nu are lipsa de variabilitate a diferitelor laboratoare/diferențelor observatori ai citologiei colului uterin. Castle a observat o mai bună înțelegere atunci când a retestat cu HC2 probe congelate de la o populație din Costa Rica (kappa ne-ponderat de 0,72) (Castle et al., 2002a). Concluzii importante în ceea ce privesc rezultatele HC2 au fost găsite și într-un exercițiu de asigurare a calității în 7 laboratoare italiene (Kappa total = 0,95 cu probe ThinPrep și 0,96 cu eșantioane STM) (Carozzi et al., 2005).

3.8.3.2 Grupele de vârstă care trebuie vizate și intervalele de screening pentru programele de screening HPV

În capitolul 2, recomandările privind grupele de vârstă care trebuie vizate pentru testarea citologică sunt furnizate în principal pe baza incidenței de vârstă specifică pentru cancerul de col uterin. Aceleași considerente se aplică și la screening-ul care vizează testarea HPV. Pentru a defini grupele de vârstă țintă și frecvența testării cu HPV, este necesară și o cunoaștere mai aprofundată a epidemiologiei și istoricului natural al infecțiilor cu HPV.

Mai multe studii europene au evaluat prevalența infecției cu HPV pe diferite grupe de vârstă (Hagmar et al., 1995; Chua și colab., 1996; Kjellberg și colab., 1998; Cuzick și colab., 1999a; Forslund & Antonsson, 2000; et al., 2000, de Sanjose și colab., 2003, Cuzick și colab., 2003, Ronco și colab., 2005). Prevalența tipurilor HPV oncogene este mai mare la femeile mai tinere și scade odată cu creșterea vârstei. Acest lucru poate fi atribuit caracterului tranzitoriu al majorității infecțiilor la vârstă fragedă și modificărilor comportamentului sexual, ceea ce a dus la scăderea ratelor la femeile mai în vârstă. Cu toate acestea, există o variabilitate a prevalenței HPV la anumite vârste specifice în întreaga Europă: de exemplu, prevalența la orice vârstă, inclusiv femeile tinere, este scăzută în Spania (de Sanjosé et al., 2003).

Într-un studiu efectuat în Costa Rica, s-a observat că persistența infecțiilor cu HPV a crescut odată cu vârsta (Castle et al., 2005a). Într-o cohortă de adolescenți, din Marea Britanie, care au devenit recent activi sexual, supravegherea la intervale scurte a revelat o frecvență ridicată a infecției cu HPV (3 ani de incidență cumulată de 44%); CIN de grad înalt a fost dezvoltat ulterior în 5% din infecțiile pozitive HPV (Woodman et al., 2001).

Prevalența HPV la femeile tinere, combinată cu incidența scăzută a cancerului la această vârstă, sugerează eficiența scăzută a testării HPV. Examinarea HPV la această vârstă are o specificitate scăzută și va duce la tratarea multor leziuni tranzitorii. Cuzick a arătat că specificitatea screeningului HPV pentru excluderea prezenței CIN2+ a fost în medie cu 7% mai mare la femeile cu vârsta de 35 de ani sau mai mare în comparație cu subiecții mai tineri (Cuzick et al., 2006). Deși nu există un punct limită clar căruia prezența hrHPV este asociată cu o valoare predictivă mai mare pentru o boală progresivă viitoare, 30 de ani pare a fi o vârstă plauzibilă pentru începerea screeningului HPV în Europa (OMS 2006).

Tabelul 6. Rezumatul metaanalizelor privind performanța testării ADN HPV utilizând HC2 sau PCR în screening-ul primar al cancerului de col uterin. Sensibilitate și specificitate (estimare cumulată, valoarea p pentru eterogenitatea inter-studiului și

intervalul - valoarea minimă și maximă observată) pentru a detecta CIN2+ sau CIN3+ confirmat histologic, rata de pozitivitate a testului și prevalența CIN1.

tabel

Tabelul 7. Precizia relativă a screeningului virologic versus screeningul citologic sau a screening-ului combinat versus testarea cu un test pentru a găsi baza pentru CIN2 sau CIN3

tabel

O înaltă valoare longitudinală predictivă negativă a fost observată la femeile care au un rezultat de bază negativ de HC 2 (Sherman et al., 2003; Lorincz & Richart, 2003, Kahn et al., 2005). Acest lucru sugerează posibilitatea aplicării intervalelor de screening prelungite. Studiile mari randomizate care compară testarea HPV cu screening-ul citologic, care sunt în curs de desfășurare în Europa, se așteaptă să ofere răspunsuri mai clare la această problemă (Davies et al., 2006).

O înaltă valoare longitudinală predictivă negativă a testării HPV sugerează de asemenea posibilitatea unei opriri anticipate a screening-ului la femeile cu HPV-negativ. Datele privind incidența noilor infecții la femeile de vârstă medie/mai în vârstă, de fapt, lipsesc. Acestea ar fi esențiale pentru alegerea rațională a vârstei de oprire.

În concluzie, screening-ul primar prin testarea HPV, dacă este practicat, nu ar trebui să înceapă sub vârsta de 30 de ani și probabil va permite intervale mai mari de screening. Politicile de screening HPV pot fi dezvoltate în viitorul apropiat pe baza rezultatelor proceselor viitoare. Între timp, sunt necesare mai multe studii pentru a determina epidemiologia specifică vârstei infecțiilor cu HPV la diferite populații.

3.8.3.3 Posibile strategii de îmbunătățire a specificității testării HPV pentru screening-ul primar

Studiile longitudinale ale infecției cu HPV arată că infecțiile sunt în mod normal eliminate în decursul a 1-2 ani (Hildesheim și colab., 1994; van Doornum și colab., 1994, Ho et al., 1995, Evander et al., 1995). Cu toate acestea, este clar că femeile care dezvoltă CIN sau cancer au o infecție persistentă cu risc înalt ADN HPV (Remmink et al., 1995, Rozendaal și colab., 1996, Chua & Hjerpe, 1996, Cuzick și colab., 1999b; Forslund & Antonsson, 2000). Pur și simplu repetarea testului HPV pentru identificarea infecțiilor persistente este, prin urmare, o posibilă metodă de creștere a specificității screeningului primar HPV. Cu toate acestea, datele recente

provenite dintr-un studiu de cohortă din Costa Rica au aratat că o treime dintre femeile cu infecție persistentă HPV 16 au dezvoltat CIN3 sau cancer de col uterin în următorii cinci ani, în timp ce infecțiile persistente HPV cu risc scăzut nu au produs niciodată CIN3. (Schiffman și colab., 2005a).

După cum se explică în secțiunea 3.8.3.2, restricționarea screeningului HPV la grupe de vârstă mai înaintate generează o specificitate mai mare.

O altă metodă posibilă de identificare a femeilor care prezintă risc înalt este testarea unei cantități mari de ADN viral sau cu "încărcătură virală mare" (Clavel et al., 1999; Ylitalo et al., 2000, Josefsson et al., 2000). Restricția la probele care conțin o încărcătură virală substanțială reduce riscul de contaminare și crește probabilitatea ca un rezultat pozitiv să reflecte într-adevăr o adevărată infecție. Pentru HC2 s-a observat o specificitate mai mare, cu o scădere neglijabilă a sensibilității în studiile europene atunci când s-a mărit limita de la 1 la 2 pg / ml (Cuzick et al., 2003, Ronco et al., 2006b). Cu toate acestea, într-o populație cu risc crescut din Costa Rica, limita optimă a fost de 1pg / ml (Schiffman et al., 2000).

În cele din urmă, testarea pentru integrarea HPV, detecția codificării ARNm-ului pentru oncogenele E6 sau E7 dintr-un set limitat de tipuri de HPV cu risc înalt și imunostainizarea ciclului celular de reglare a proteinelor (de exemplu, p16) pare să crească probabilitatea ca eșantionul pozitiv HPV să fie derivat dintr-un eșantion care conține CIN progresiv sau cancer de col uterin (Klaes & Woerner, 1999; Cuschieri et al., 2004; Molden et al., 2005a; von Knebel-Doeberitz, 2002).

Cuzick a arătat că femeile cu teste citologice negative, dar cu teste HPV pozitive pot fi îndrumate în siguranță să repete testarea citologică sau HPV de la 6 până la 12 luni după rezultatul pozitiv HPV inițial (Cuzick et al., 2003). Din rezultatele inițiale ale studiului populației finlandeze s-a concluzionat că valoarea predictivă scăzută a unui test pozitiv pentru testul HC2 pentru identificarea CIN2+ ar putea fi crescută la nivel citologic prin triajul citologic al femeilor cu teste HPV pozitive (Kotaniemi-Talonen et al. , 2005).

3.8.3.4 Follow-up-ul și performanța longitudinală

În programele de screening, în general, indicatorii de performanță longitudinali sunt cei mai relevanți, deoarece determină durata efectului de protecție și, astfel, durata intervalului de screening și eficiența costurilor întregului program.

Într-un studiu din Portland, sensibilitatea longitudinală care prezice subsecvent CIN3+, în decurs de 5 - 10 ani a fost de 49% și 35% pentru screening-ul citologic, 75% și 64% pentru screeningul bazat pe HC2 și 86% și 72% pentru testarea citologică și virologică combinată. Riscul cumulativ de 5 ani pentru CIN3 a fost de 4,4% pentru femeile care au fost testate HC2 pozitiv la bază, dar numai 0,24% dintre femeile cu test negativ HC2 și 0,16% atunci când testul HC2 și frotiul Papanicolau au fost negative (Sherman și colab., 2003). Valoarea predictivă negativă longitudinală a unui test negativ combinat, calculată pe o perioadă de 5 ani, a fost foarte mare: 99,91% (IC 95%: 99,85-99,95%). Aceasta înseamnă că numai 9 din 10.000 de subiecți supuși screeningului (IC 95%: 5 15/10 000) vor dezvolta CIN3+ pe o perioadă de 5 ani atunci când citologia și HPV sunt ambele negative. La femeile care au doar un frotiu negativ Papanicolau, acest risc este de 30/10.000 femei testate (95% CI: 23-38 / 10.000).

Cu toate acestea, faptul că testul HPV are o valoare predictivă substanțială longitudinală pentru dezvoltarea viitoare a CIN prezintă, de asemenea, probleme. Pentru a identifica o femeie anterior sănătoasă cu un risc înalt pentru dezvoltarea cancerului, care necesită teste repetate la intervale frecvente, reprezintă un stres psihologic foarte mare.

În prezent, nu se cunoaște dacă este posibil să se provoace eliminarea infecției cu HPV (în absența anomaliilor citologice) printr-o formă de tratament.

Recomandări

Cercetări suplimentare sunt necesare pentru a defini mai bine indicatorii de performanță longitudinală (sensibilitate, specificitate și valorile predictive negative și pozitive) ale testării ADN HPV, precum și a testelor combinate citologice și HPV.

Testarea HPV în screening-ul primar are potențialul de a îmbunătăți eficacitatea, reducând substanțial numărul necesar de episoade de screening oferite femeilor pe parcursul vieții. Datorită specificității scăzute în comparație cu screeningul bazat pe citologie, trebuie evitată testarea anuală HPV.

Este necesară cercetarea algoritmilor optimi de follow-up a femeilor HPV pozitive. Sunt necesare metode adecvate de triaj pentru a identifica femeile HPV pozitive care prezintă riscul apariției cancerului.

Pilotarea testării HPV validată poate fi recomandată dacă este efectuată într-un program de screening organizat, cu o monitorizare atentă a calității și o evaluare sistematică a

rezultatelor, efectelor adverse și costurilor vizate. Implementarea la nivel național nu poate fi luată în considerare decât după ce programul-pilot a demonstrat rezultate reușite în ceea ce privește eficacitatea (sensibilitate relativă, valoare predictivă pozitivă a testului de screening, evaluare triaj și diagnostic), costuri reduse și după rezolvarea adecvată a problemelor organizaționale cheie.

3.8.3.5 Ce tipuri de studii cu ce tipuri de obiective sunt necesare?

Studii transversale

Acest tip de studiu este util pentru a stabili acuratețea secțiunii transversale pentru identificarea CIN de grad înalt. Dovezile, discutate în Capitolul 2, indică faptul că incidența cancerului de col uterin poate fi redusă substanțial prin screening-ul citologic care constă în găsirea și tratarea CIN de grad înalt. Având în vedere sensibilitatea transversală a secțiunii transversale (vezi secțiunea 0) a testării HPV în detectarea CIN2+, se poate presupune că screening-ul bazat pe HPV va fi mai eficient și poate duce la o incidență mai mică a cancerului de col uterin comparativ cu screeningul citologic. Cu toate acestea, această ipoteză are nevoie de confirmare din studii longitudinale bine efectuate, deoarece este posibil ca o mare parte a leziunilor detectate suplimentar prin testarea HPV să nu fie progresive. În acest caz, testarea HPV ar crește riscul de supra-diagnosticare și supra-tratament.

Studii controlate randomizate

Deși dovezile epidemiologice indică un efect foarte important al screeningului citologic asupra incidenței și mortalității cancerului de col uterin (Ponten et al., 1995, IARC, 2005), lipsa evaluării prealabile în studiile randomizate a întârziat implementarea rațională a programelor de screening pentru cancerul de col uterin și a dus la dezbateri pe termen lung cu privire la eficacitatea reală a screening-ului (Raffle et al., 1995). Pentru a evita această greșeală în viitor, nu ar trebui introduse noi programe primare de screening fără a efectua mai întâi teste randomizate pentru a investiga efectul la nivelul populației.

Pentru a avea dovezi directe privind eficacitatea sau cel puțin dovezi privind supra-diagnosticarea leziunilor regresive, diferite grupuri de femei trebuie să fie examinate, gestionate și tratate în conformitate cu strategii diferite și urmărite în timp pentru a observa eventuala apariție a bolii. Randomizarea este designul optim în acest scop (IARC 2005). Mortalitatea și incidența sunt cele mai evidente obiective pentru evaluarea directă a

eficacității. Cu toate acestea, ele necesită o dimensiune mare a studiului și de lungă durată (Davies et al., 2006). Aceasta implică costuri ridicate și oferă rezultate numai după mulți ani. Beneficiile pentru sănătate pot fi amânate și testul de screening evaluat poate să nu mai fie disponibil în momentul obținerii rezultatelor finale ale studiului. O abordare alternativă ar fi să se ia apariția longitudinală a CIN de grad înalt (în special a CIN3) ca punct final. Acesta este obiectivul efectiv adoptat în studiile europene care se desfășoară în prezent. Ceea ce permite estimarea supradiagnosticului cu o dimensiune și durată rezonabilă a studiului. Efectele studiilor randomizate nu pot fi generalizabile, în cazul în care setarea de înaltă calitate a studiilor efectuate de oamenii de știință dedicați este diferită de cea care va fi utilizată într-o politică publică de sănătate (Hakama et al., 1991). Acest lucru poate fi evitat prin aplicarea noilor strategii de screening în cadrul activității de screening de rutină. O abordare metodologică acceptabilă este politica de asistență medicală aleatorie, ceea ce înseamnă că noua politică nu este introdusă pentru întreaga populație țintă, ci doar pentru unele regiuni sau pentru unele cohorte. Prin această strategie, fondurile de cercetare nu sunt necesare și rezultatele se aplică unei politici reale de sănătate nu doar a cadrului de cercetare. Această abordare a fost aplicată cu succes în Finlanda pentru a evalua programul de screening mamografic și noile teste de screening pentru cancerul de col uterin (Hakama și colab., 1991, Nieminen et al., 2004, Anttila și colab., 2006) (vezi și capitolul 2).

Modelarea matematică a fost propusă ca o alternativă sau un instrument complementar care va oferi rezultate în timp util (Royston, 1999). Deși studiile de modelare au furnizat informații valoroase cu privire la beneficiile potențiale ale screening-ului HPV, este îngrijorător să observăm că diferite studii de modelare produc rezultate substanțial diferite (Sherlaw-Johnson și colab., 1999, Cuzick și colab., 1999, Myers și colab. 2000; Goldie și colab., 2004). Unele discrepante rezultă din diferite estimări ale variabilelor de intrare, în special în ceea ce privește ratele de cost, progresia și regresia, sensibilitatea și specificitatea testelor. Variabilele de intrare sunt estimate de obicei din literatura științifică, în care calitatea și stabilirea studiilor variază enorm. Studiile randomizate pot fi utile pentru a furniza estimări fiabile în modelele matematice.

Recomandări

Progresele în examinarea cancerului de col uterin pot fi așteptate din utilizarea judicioasă a unei combinații de studii randomizate, a politicilor randomizate de sănătate și a studiilor de modelare. Modelarea ar trebui utilizată pentru a dezvolta setări optime și modele de studiu

pentru investigarea strategiilor noi de screening care utilizează obiective intermediare (cum ar fi protecția împotriva CIN3). Efectele asupra obiectivelor intermediare pot fi apoi utilizate în studiile de modelare suplimentare pentru a estima efectele asupra obiectivelor finale, cum ar fi mortalitatea și pentru a elabora politici randomizate de îngrijire a sănătății.

3.8.3.6 Trialuri europene randomizate in curs de desfasurare

În studiile clinice randomizate bazate pe populație din cinci state membre ale UE (Finlanda, Italia, Suedia, The Olanda și Regatul Unit), examinarea citologică este în prezent comparată cu HPV screening sau citologie combinată / screening HPV. În toate brațele acestor studii, incidența cumulativă de CIN2 și CIN3 negativa poate fi evaluată de la trei până la cinci ani după screening-ul inițial.

Rațiunea și proiectarea studiilor au fost recent rezumate și discutate de Davies (Davies et al., 2006). Unele rezultate inițiale au fost publicate recent (Bulkmans et al., 2004; Kotaniemi-Talonen și colab., 2005; Elfgrén și colab., 2005; Anttila și colab., 2006; Kitchener și colab., 2006; Ronco și colab., 2006 a & b). Publicarea rezultatelor celui de-al doilea tur este așteptată în perioada 2007-2008. Procesul finlandez va fi urmărit până în 2015, permițând evaluarea incidenței cancerului de col uterin invaziv ca rezultat (Anttila și colab., 2006).

În studiul suedez, femeile cu vârsta de la vârsta de 32-38 de ani, inițial negative din punct de vedere citologic, cu tipul specific, persistența HPV a arătat un risc crescut (28/100) de a dezvolta CIN2 + ulterior într-o medie timp de 19 luni. În sub-cohorta reprezentativă a femeilor din brațul de control cu HPV, numai 2% (2/95) au avut CIN2 / 3.

În politica finlandeză de screening randomizat, femeile în vârstă de 30-60 de ani au fost testate cu metode convenționale citologie sau captură hibridă 2, urmată de triajul citologic. Femeile au fost îndreptate spre colposcopie în brațul citologic, dacă au fost LSIL +, și în brațul HPV dacă erau HC2 + și LSIL +.

Sensibilitatea relativă (hibrid Capture 2 / citologie la LSIL +) pentru a găsi leziunile CIN2 + și CIN3 + a fost 2,0 (CI 95%: 0,7-5,8) și 1,0 (95% IC: 0,3-3,1), respectiv. PPV pentru a găsi CIN2 + a fost de 4% pentru un test pozitiv de HC2; 25% pentru o HC2 pozitivă urmată de triaj citologic care prezintă LSIL + și 26%

pentru descoperirea LSIL + în brațul citologic convențional.

Rezultatele inițiale au fost publicate recent din studiul italian care înrola femeile în vârstă de 35-60 de ani, care au fost testate prin citologie convențională în brațul convențional (referit la colposcopie dacă ASCUS +) și de Capture Hybrid 2 și LBC în brațul experimental (referit la

colposcopie dacă fie ASCUS + sau HPV +) (Ronco și colab., 2006b). Testarea HPV a fost mai sensibilă decât cea convențională prin citologie (sensibilitate relativă pentru CIN2 + = 1,47; CI 95%: 1,03-2,09), dar PPV a fost redusă (relativă PPV 0,40; 95% CI: 0,23-0,60). LBC au prezentat o sensibilitate similară, dar PPV mai scăzută (raport = 0,57; 95% CI: 0,39-0,82) comparativ cu citologia convențională.

În rândul femeilor cu vârsta cuprinsă între 25 și 35 de ani, testarea HPV pozitivă pentru HC2 la 2 pg / ml cut-off cu triaj de citologie a permis o creștere semnificativă a sensibilității față de citologia convențională în monoterapie (sensibilitate relativă = 1,58, 95% CI: 1,03-2,44) cu o pierdere mică în PPV (PPV relativ = 0,84, IC 95%: 0,56-1,25) (Ronco și colab., 2006a).

Rezultatele studiilor europene, observate în a doua rundă de screening, completate de modelarea matematică și luarea în considerare a costurilor, a aspectelor psiho-sociale și a preferințelor femeilor, va fi esențială pentru definirea unei politici de screening viitoare în UE.

3.8.3.7 Using cost-effectiveness modelling to design HPV screening programmes

Într-o serie de studii de pionierat ale lui van Ballegooijen, a fost folosită modelarea matematică să evalueze care dintre programe sunt susceptibile de a fi cele mai rentabile și să identifice zonele critice de incertitudine în care cercetarea este deosebit de necesară (van Ballegooijen et al., 1997; van Ballegooijen și colab., 2000; van den Akker van Marleșicolab., 2003). Concluzii majore din aceste studii au fost ca performanța longitudinală a testului HPV a fost critică pentru a obține cost-eficacitate, deoarece costul ridicat și specificitatea scăzută a screeningului HPV comparativ cu screening-ul bazat pe citologie trebuie să fie compensată printr-un interval de screening mai mare pentru a fi rentabil.

După cum sa discutat mai sus, incidența cumulativă CIN3 la femeile HPV negative a fost observată, comparativ cu femeile negative din punct de vedere citologic, sugerează că screening-ul HPV ar putea să fie mai eficient. Modelele matematice care simulează istoricul natural al cancerului de col uterin pot fi folosit pentru extrapolarea acestui rezultat surogat observat timpuriu la rezultatul dorit (reducerea cu incidența și mortalitatea datorată cancerului de col uterin). Valabilitatea unei astfel de simulări bazate pe model ar trebui să fie confirmată din datele observate, de exemplu, prin supravegherea continuă prin utilizarea legăturii din istoricul de screening cu datele din registrul de cancer.

Modelele matematice pot fi de asemenea utilizate pentru a explora impactul mai multor variabile, cum ar fi schimbările în populația țintă, frecvența de screening, conformitatea populației și opțiunile de gestionare care nu pot fi incluse în studiile randomizate.

Modelele de eficiență a costurilor sunt foarte instructive pentru luarea deciziilor, însă trebuie să se bazeze pe fiabilitatea datelor și a costurile locale actuale.

Recomandări

Proiectarea studiilor de screening HPV, a politicilor de screening și / sau a studiilor de evaluare a politicilor ar trebui să se bazeze cu privire la studiile de modelare a costurilor, specifice fiecărei populații care urmează să fie vizată pentru screening. Studiile de modelare a eficacității costurilor trebuie repetate în diferite populații care pot fi diferite costurile asociate, ratele de infecție cu HPV de diferite tipuri și ratele de fond ale altor factori de risc pentru cancerul de col uterin.

3.8.4 Utilizarea testării HPV In triajul femeilor su probe echivoce

O meta-analiză cuprinzătoare realizată în cadrul Rețelei Europene, analiza cancerului a comparat două opțiuni de triaj pentru femeile cu ASCUS: repetarea frotiului Papanicolau comparativ cu testarea ADN HPV reflex imediată (Arbyn și colab., 2002; Arbyn și colab., 2004a; Arbyn și colab., 2004b). În cadrul studiilor incluse verificarea prin colposcopie și biopsia în cazul colposcopic suspiciune, a fost disponibilă pentru toți subiecții. Datele din două din cele trei brațe de încercare ale Studiului de triaj ASCUS-LSIL (ALTS): femeile care se referă la colposcopie și femeile triate de hibrid Capture 2, au fost de asemenea incluse (vezi mai jos) (Solomon et al., 2001). ALTS a fost randomizat controlat cu 3 brațe, implicând mai mult de 3.000 de femei cu frotiu ASCUS, în anul 2006 și au fost comparate trei opțiuni de management: (1) referire directă la colposcopie, (2) ADN HPV triaj folosind HC2, femeile fiind HPV pozitive și, de asemenea, cele cu HSIL pentru colposcopie și (3) repetarea frotiului, referindu-se femeilor atunci când frotiul repetat a arătat HSIL sau mai multe leziuni grave (Schiffman & Adriaenza, 2000).

În meta-analiză au fost luate în considerare două rezultate: prezența CIN2 + și CIN3 + confirmate histologic. Eterogeneitatea inter-studiului a fost substanțial observată în cadrul studiilor cu toate sistemele de testare a ADN-ului HPV. Prin restrângerea meta-analizei la studii în care a fost utilizat testul de captare hibridă 2, variația inter-studiului a fost redusă substanțial.

Recent, această meta-analiză a fost actualizată în continuare, adăugând studii publicate primul trimestru al anului 2005 (Arbyn et al., 2005). Unele dintre rezultatele acestei analize globale

actualizate sunt prezentate mai jos. Sensibilitatea și specificitatea HC2, colectate din 16 studii, au fost de 94% (IC 95%: 92-96%) și 62% (CI 95%: 56-68%). Sensibilitatea HC2 a fost în general de 14% (ÎÎ 95%: 8-20%) mai mare decât citologia repetată în șase studii în care au fost utilizate ambele metode de triaj (vezi figura 1). variația inter-studiului sensibilității relative nu a fost semnificativă. Specificitatea combinată a HC2 testul și citologia repetată au fost aproape egale (raportul de specificitate = 0,99; ÎÎ 95%: 0,89-1,11).

Cu toate acestea, specificitatea relativă a fost eterogenă în cadrul studiilor și a variat între 0,76 și 1,18. Prevalența globală a CIN2 + în rândul femeilor cu ASCUS a fost de 10% (ÎÎ 95%: 8-12%).

O mai mare sensibilitate a HC2 poate fi de asemenea încheiată atunci când CIN3 + este considerat ca si rezultat. Sensibilitatea și specificitatea pentru CIN3 + a fost de 96% (IC 95%: 94-98) și respectiv 56% (ÎÎ 95%: 49-64%).

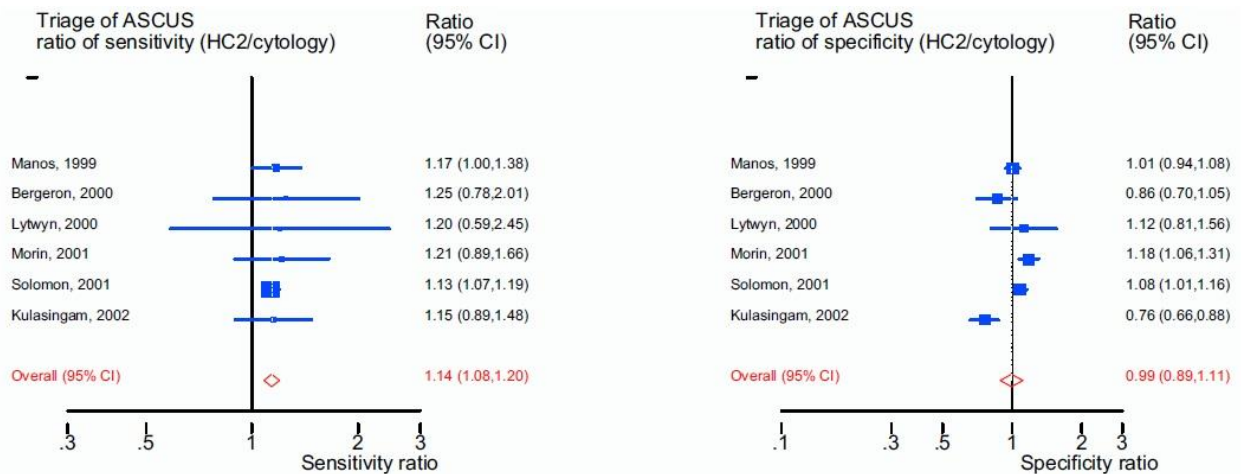


Figura 1. Raportul sensibilității (la stânga) a triajului cazurilor ASCUS utilizând testul HC2 asupra sensibilității și repetarea citologiei, luând în considerare ASCUS (celule scuamoase atipice de semnificație nedeterminată) pozitivitate ca si criteriu, pentru a detecta CIN2 confirmat histologic sau o boală mai rea. În dreapta: raportul de specificitate.

În concluzie, triajul ASCUS utilizând HC2 este semnificativ mai sensibil și la fel de specific comparativ cu repetarea frotiului Papanicolau cu privire la găsirea de neoplazie intraepitelială de grad înalt. Trialul HPV se poate face din lichidul rezidual utilizat pentru LBC, evitând necesitatea de a rechema femeia. Atunci când se utilizează citologie convențională, se poate folosi o probă suplimentară pentru testarea virală de asemenea, să fie luată în mod obișnuit, care ar trebui să fie utilizată numai atunci când frotiul prezintă ASCUS. Efectul cost-efect (triaj

viral / citologic) devine mai puțin evident, atunci când nu se ia o astfel de probă suplimentară iar femeile cu ASCUS trebuie să vină pentru o a doua vizită pentru testul HPV triage (Kim et al., 2002). Această meta-analiză se referă, în esență, la acuratețea secțiunii transversale a prezenței predominante de înaltă calitate CIN. Rezultatele preciziei transversale a acestei meta-analize sunt în concordanță cu cele ale meta-analizei studiul ALTS, cel mai mare studiu care a contribuit. Cu toate acestea, concluziile meta-analizelor sunt robuste deoarece nu se modifică atunci când ALTS este omis (Arbyn et al., 2004a). ALTS a furnizat, de asemenea, date longitudinale de urmărire prin urmărirea femeilor cu un raport inițial de ASCUS la fiecare 6 luni pe o perioadă de 2 ani cu citologie în serie (ASCUS-LSIL Triage Study Group, 2003b). La sfârșit, toate femeile au fost supuse colposcopiei și biopsii au fost luate când CIN a fost suspectată colposcopic. Diagnosticul cumulativ de 2 ani al CIN3 + a fost de la 8% la 9% în total 3 arme de studiu. După ce a controlat insensibilitatea colposcopiei, testarea HPV a arătat o sensibilitate de 92% (IC 95%: 89-95%) pentru CIN3 + prezent și în curs de dezvoltare, și 53% (IC 95%: 51- 55%) dintre femei au solicitat referire la colposcopie (ASCUS-LSIL Triage Study Group, 2003b). Trei frotiuri repetate considerând HSIL drept criteriu de pozitivitate, au arătat o sensibilitate de numai 60% (CI 95%: 51-70%, cu indicație de la 12% (IC 95%: 10-14%) la colposcopie.

Când ASCUS a fost la limita, sensibilitatea citologiei repetate a fost de 97% (IC 95%: 94-100%), cu indicație de 73% (95% CI: 70-75%) la colposcopie.

În concluzie, citologia serială la fiecare șase luni, cu o reducere a ASCUS sau mai rău, este la fel de sensibilă cu un test HPV HPV reflex imediat după o primă observație a ASCUS. Cu toate acestea, sensibilitatea ridicată de citologie repetată depinde de respectarea mai multor vizite de urmărire și implică costurile ridicate pentru vizitele repetate și colposcopia indicată.

Trebuie menționat un avertisment privind triajul HPV reflex la femeile tinere cu vârsta sub 25 de ani vârstă. În acest grup de vârstă, prevalența și, de asemenea, clearance-ul HPV sunt de obicei ridicate, în timp ce probabilitatea de a avea o anomalie progresivă de grad înalt este scăzută (Boardman et al., 2005, Sawaya, 2005; Wright și colab., 2006).

Recomandări

Triajul cu un test non-specific, validat HPV este o opțiune de management recomandată pentru o citologie ASCUS. Repetarea citologiei este încă o opțiune acceptabilă dacă

respectarea urmăririi poate fi asigurată de recomandări sau dacă testele HPV nu sunt disponibile.

3.8.5 Utilizarea testării HPV în triajul femeilor cu LSIL

O altă meta-analiză, sponsorizată de Comisia Europeană și Cochrane Gynecological Cancer Review Group, care se ocupă de managementul femeilor cu un rezultat citologic al LSIL.

Sensibilitatea secțiunii transversale a triajului viral pentru detectarea CIN de grad înalt, utilizând HC2, derivată din 10 rapoartele publicate au fost ridicate (97%, CI 95%: 96-99%), în timp ce specificitatea grupată a fost scăzută (29%, CI 95%: 22-36%) (Arbyn și colab., 2005).

Sensibilitatea generală relativă a testării HPV comparativ cu citologia repetată (derivată doar din patru studii) a fost de 1,07 (95% CI: 0,92-1,25), indicând sensibilitate semnificativ mai mare pentru metoda de triaj virologic (vezi figura 2). În plus, HC2 a prezentat o specificitate substanțială și semnificativ mai scăzută decât repetarea frotiului Papanicolau (combinată, raportul de specificitate de 0,60 (IC 95%: 0,36-0,99). În studiul ALTS, specificitatea HC2, la momentul obișnuit cut-off de 1pg HPV ADN / ml a fost extrem de scăzută în rândul femeilor mai mici de 29 de ani (14%), dar aceasta a fost, de asemenea, scăzută în rândul femeilor în vârstă de 30 de ani sau mai mult (26%) (Sherman et al., 2002). Prevalența globală din CIN2 + la femeile cu LSIL a fost de 19% (CI 95%: 12-25%). Rata de pozitivitate a HPV a fost foarte mare în majoritatea studiilor. Valoarea sa cumulată a fost de 77% (CI 95%: 71-82%).

Din acest motiv, recrutarea femeilor cu LSIL pentru studiul ALTS a fost întreruptă prematur (Grupul ALTS & Anonymous, 2000). Cu toate acestea, urmărirea femeilor și a celor deja înscrise, femeile cu ASCUS a continuat. Sensibilitatea HC2 la înscriere și citologie în serie la 6 luni, intervale de timp de peste 2 ani (la ASCUS +) pentru a detecta CIN3 + care se dezvoltă sau sunt în curs de dezvoltare au fost ambele foarte mari: 95% (CI 95%: 92-98%) și, respectiv, 100%. Rata de referire pentru colposcopie a fost de 84% atunci când clasificarea HPV a fost utilizată și 89% (CI 95%: 87-91%) atunci când a fost prin citologie repetitivă.

Repetarea testului HC2 la un an după ce s-a raportat LSIL - 92% din CIN3 + cumulați a fost asociată o rată de referire de 55% (Cox și colab., 2003; Guido și colab., 2003).

Sunt necesare cercetări suplimentare pentru identificarea marcarilor sensibili care sunt, de asemenea, specifici pentru riscul de a avea leziune CIN de grad înalt sau în curs de dezvoltare. Tipizarea HPV a probelor ALTS a indicat că testarea pentru mai mult de 10 genotipuri HPV

implică o pierdere gravă a specificității, cu aproape nici un câștig suplimentar asensibilitatii (Schiffman și colab., 2005b).

Pe de altă parte, găsierea de HPV16, și poate chiar și altetipuri de HPV foarte oncogene arputea indica un risc serios de progresie, mai ales atuncicândincarcaturaviralaesteridicatășifemeile nu sunt preatinere. În ALTS, risculcumulativ de 2 ani pentru CIN3 + a fost 39% (IC 95%: 34-45%) pentrufemeile LSIL tipizate HPV 16 + (Castle et al., 2005b). Acestrisc a fost de numai 10% (IC 95%: 8-12%) pentrufemeile LSIL fiindpozitivepentru HC2, dar negative pentru HPV 16 a fostchiarmaimicădecâtrisculfără a cunoaștestarea HPV.

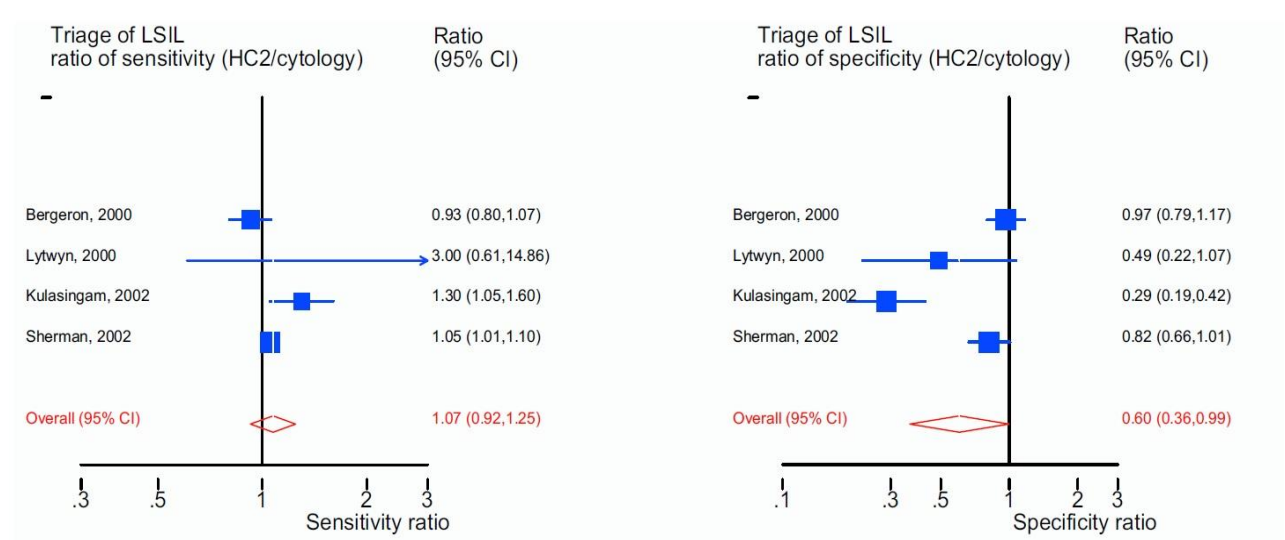


Figura 2. Raportul sensibilității (la stânga) a triajului cazurilor LSIL utilizând testul HC2 asupra sensibilității curepetarea citologiei, luând în considerare ASCUS (celule scuamoase atipice de semnificație nedeterminată) ca si criteriu pozitiv, pentru a detecta CIN2 confirmat histologic sau o boală mai agresiva. În dreapta: raportul de specificitate

Alți markeri ai progresiei moleculare de substituție, proteine de reglare a ciclului celular, markeri de integrare virală și prezența ARN-ului viral care codifică oncoproteinele E6 sau E7 sunt potențiali candidați pentru ca triajul LSIL să fie evaluat în trialuri.

Recomandări

Reflexul triajul HPV utilizând un test non-specific HPV nu este, în general, o opțiune de management utilă în cazul LSIL. Cu toate acestea, testarea HPV reflexă poate fi eficientă la

femeile mai în vârstă cu LSIL. Repetarea citologiei de la 6 până la 12 luni sau testarea HPV la 12 luni, cu sau fără colposcopie, sunt posibile opțiuni de management. Cercetarea este necesară pentru a identifica un test de triaj reflex bun pentru femeile cu LSIL. Constatările ulterioare ale studiului ar trebui să fie raportate cu o stratificare suficientă a vârstei.

3.8.6 Use of HPV testing in follow-up after treatment of CIN

Precizia testării ADN-ului HPV și a citologiei de urmărire în prezicerea bolii reziduale sau recurență după tratament au fost comparate în două recenzii (Paraskevaïdis et al., 2004; Zielinski et al., 2004).

Aceste recenzii au fost actualizate recent, iar rezultatele au fost combinate într-o meta-analiză formală (Arbyn et al., 2005). Procedurile de tratament pentru CIN sunt discutate în Capitolul 6.

Excizia este eficientă și permite examinarea histopatologică a țesutului rezultat la procedurile ablativă. Evaluarea marjei de excizie nu prezice rezidul sau boala persistentă (Jansen și colab., 1994; Soutter și colab., 1997). CIN recurentă este raportată în 0,3-23% femeilor cu margini de excizie libere și la 6,9-84,8% dintre femeile fără margini libere (Dobbs et al., 2000; Paraskevaïdis și colab., 2000; Gonzalez și colab., 2001; Paraskevaïdis și colab., 2001a). Urmărirea prin folosirea frotiurilor Papanicolau după tratament este încă procedura cea mai comună, dar a fost pusă la îndoială pentru sensibilitatea relativ scăzută și variabilă pentru detectarea CIN (Martin-Hirsch et al., 2002). Pentru că infecția cu HPV este esențială pentru dezvoltarea și întreținerea CIN, detectarea ADN-ului HPV poate să prezică rezidurile CIN recurente mai rapid și cu o sensibilitate mai mare. Mai multe studii au constatat că ADN-ul HPV este utilizat în mod obișnuit după tratamentul eficient pentru CIN și determină persistența acestuia. Anticorpul HPV prezice recurența (Elfgren și colab., 1996; Chua & Hjerpe, 1997; Kanamori & Kigawa, 1998; Mann și colab., 2001). Aceste studii au utilizat mai multe modalități diferite de tratament, care au dovedit că au un succes diferit în clearance-ul ADN-ului HPV, sugerând că testarea ADN-ului HPV este utilă pentru evaluarea diferitelor modalități de tratament.

Heterogenitate marcată a studiilor incluse în recenzii cu privire la gradul de tratament al CIN, procedura de tratament, metoda de testare HPV, evaluarea rezultatului (rezidual sau CIN recurent), calendarul și durata urmăririi.

Cu toate acestea, unele concluzii consecvente au fost evidente. În general, testarea HPV ADN după tratamentul a fost pozitivă la 95% (IC 95%: 91-99%, interval: 70-100%) cazuri cu CIN reziduală sau recurentă în timpul monitorizării studiului. Eșecul tratamentului a fost prezis de testarea HPV cu sensibilitate mai mare decât citologia în 7 din 9 studii incluse (Elfgren et al., 1996; Chua & Hjerpe, 1997; Nagai și colab., 2000; Nobbenhuis și colab., 2001; Jain și colab., 2001; Paraskevidis și colab., 2001a; Bar-Am și colab., 2003; Zielinski et al., 2003). În 4 studii, diferența a fost semnificativă (Chua & Hjerpe, 1997; Nobbenhuis și colab., 2001; Jain și colab., 2001; Paraskevidis și colab., 2001a). Într-un studiu, sensibilitatea testării HPV a fost mai mică, dar nu a fost semnificativ mai mică (Bekkers et al., 2002), iar într-un alt studiu a fost egală cu citologia (Zielinski și colab., 2003). În ansamblu, raportul de sensibilitate (HPV / citologie) a fost de 1,27 (ÎI 95%: 1,06-1,27). Specificitatea combinată a testelor HPV nu a fost semnificativ mai mică decât cea a citotoxinei ulterioare (raport: 0,94; ÎI 95%: 0,87-1,01).

Testarea ADN-ului HPV a fost, de asemenea, semnificativ mai sensibilă (raport: 1,30; 95% CI: 1,05-1,62) și nu semnificativ mai specifică (raport: 1,09; IC 95%: 0,98-1,22) decât evaluarea histologică a marginilor țesutului excizat (figura 3).

În concluzie, există dovezi că testarea HPV ulterioară tratamentului poate prezice eșecul tratamentului cu sensibilitate semnificativ mai mare și specificitate similară în comparație cu citologia repetată și histologia țesutului marginilor.

Calendarul efectuării unui test HPV post-tratament

Timpul optim pentru un test HPV post-tratament a fost explorat doar în câteva studii (cf., Nobbenhuis și colab., 2001; Elfgren și colab., 2002). O proporție substanțială a femeilor arată clearance-ul deja la 3 luni, iar clearance-ul este de asemenea semnificativ între 3 și 6 luni. După 6 luni, clearance-ul este mai mic. O evaluare extinsă a posibilelor opțiuni de testare post-tratament în programul de screening olandez care a utilizat anterior citologie la 6, 12 și 24 de luni după tratament s-au găsit dovezi care sugerează că testarea dublă cu citologie și HPV la 6 luni și 24 luni ar fi mai eficient (Zielinski et al., 2003).

Până de curând, cunoașterea rezultatelor pe termen lung după tratamentul CIN a fost limitată. Recent o meta-analiză și un nou studiu retrospectiv de cohortă care leagă datele din registrul cancerului cu istoricul tratamentului au arătat un risc crescut de cancer invaziv de col uterin (risc relativ de 2 până la 3) până la 10 ani

20 de ani după tratamentul conservator al cancerului de col uterin (Soutter et al., 2005; Kalliala et al., 2005). Aceste date demonstrează clar necesitatea de a continua cercetarea pentru strategiile de urmărire post-tratament.

Recomandări

Deoarece femeile care au fost tratate pentru CIN au încă un risc crescut de cancer cervical invaziv, există o nevoie clară de îmbunătățire a regimurilor de urmărire. Utilizarea testelor HPV post-tratament ar trebui să fie explorată în proiectarea de noi regimuri pentru urmărirea tratamentului CIN. Există dovezi de îmbunătățire a monitorizării post-tratament la șase luni prin testarea dublă a citologiei și un test HPV. Dovezile sugerează, de asemenea, că urmărirea ulterioară a femeilor negative pentru HPV, cât și citologia ar trebui să fie mai puțin intensă, dar în prezent nu este posibil să se recomande un regim care ar fi mai eficient. Punerea în aplicare și monitorizarea atentă și / sau randomizarea recomandă schemele ulterioare de urmărire. Studiile ulterioare privind protecția pe termen lung a negativității HPV și a recoltării citologiei este justificată.

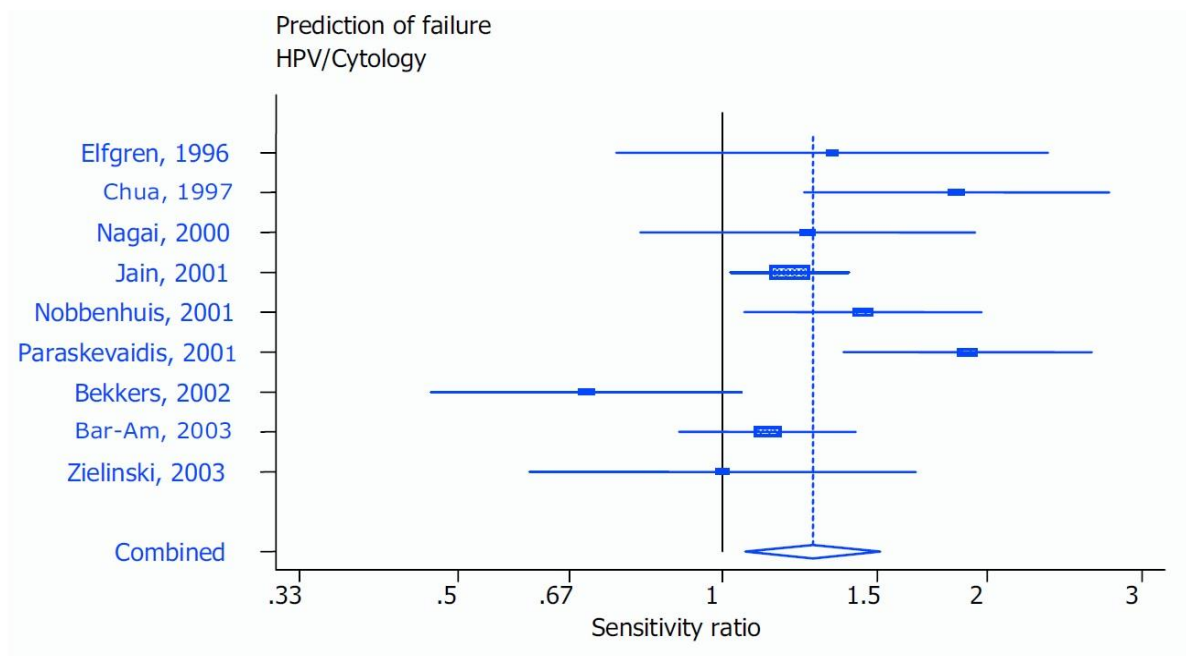


Fig 3. Meta-analiza sensibilității testelor HPV în raport cu citologia de urmărire pentru a fi detectată boală reziduală sau recurentă după tratamentul CIN de grad înalt.

3.9 CONCLUZII

Următoarele concluzii pot fi trase din revizuirile prezentate în acest capitol și în capitolul 2. În setări bine organizate, cu un nivel ridicat de asigurare a calității, screening-ul citologic convențional reduce incidența cancerului de col uterin scuamos cu 80% sau mai mult. (rezultatul 1-3; tipuri de studii 2-4, vezi tabelul 1). Cu toate acestea, dezavantajele screening-ului citologic sunt reproductibilitatea sa scăzută până la moderată și sensibilitatea transversală foarte variabilă pentru leziuni de grad înalt. Prin urmare, calitatea măsurilor de asigurare recomandate în această orientare trebuie să fie pe deplin implementate în mod citologic screening-ul.

Sensibilitatea și specificitatea citologiei lichide este similară cu citologia convențională în detectarea de CIN de înaltă calitate. Procentul frotiurilor nesatisfăcătoare este de obicei mai mic și interpretarea necesită mai puțin timp în comparație cu frotiurile convenționale. Calitatea evaluării raportată în literatură este destul de slabă (rezultatul 6, tipul de studiu 2).

Un studiu amplu bazat pe populație, randomizat, care a comparat citologia automată cu citologia convențională a arătat o sensibilitate și o specificitate egală pentru CIN de înaltă calitate și pentru cancer (rezultatul 5, tipurile de studiu 1-2).

Testul ADN HPV cu metode validate este foarte reproductibil. Tehnologia hibrid-Capture II este mai sensibilă și la fel de specifică în comparație cu repetarea citologiei în triajul femeilor cu citologie echivocă pentru a stabili necesitatea unei gestionări ulterioare. Majoritatea femeilor cu LSIL sunt HPV pozitiv, limitând eficiența triajului HPV reflex. După tratamentul conservator al colului uterin, testarea prin HPV pentru identificarea CIN reziduală sau recurentă este mai rapidă decât prin citologie urmărirea fiind făcută, cu sensibilitate mai mare și nu cu specificitate mai scăzută decât citologie ulterioară.

Screening-ul primar cu HC2 sau sisteme PCR validate sunt în mod substanțial mai sensibile la identificarea CIN2, CIN3 sau cancer decât citologia la ASCUS sau LSIL, dar este mai puțin specifică. Specificitatea de screening HPV poate fi îmbunătățită prin vizarea femeilor cu vârste mai mari de 30-35 de ani. Combinarea HPV și screening-ul citologic produce un câștig mic în sensibilitate pentru leziunile CIN de grad înalt, cheltuială și pierderi considerabile în specificitate, comparativ cu screening-ul de izolare HC2 (rezultatul 4-6, studiul tipurile 1-3, tipul de studiu 1 numai pentru rezultatele 5-6). Metodele potențiale pentru triajul femeilor HPV pozitive sunt: citologia, repetarea testului HPV 6-12 luni mai târziu, testând pentru un set limitat de tipuri de HPV (inclusiv HPV 16), evaluarea sarcinii virale (specifice tipului),

integrarea virală, mRNA sau ciclul celular cu reglementarea proteinelor. Identificarea celei mai bune opțiuni de triaj este încă un subiect de cercetare.

Studiile controlate randomizate controlate pot demonstra o incidență cumulativă mai scăzută a CIN3 și a cancerul de col uterin invaziv ca rezultate articulare sau separate în HPV-negative comparativ cu cel citologic-negativ. Rezultatele acestor studii sunt necesare înainte de examinarea politicilor de screening primar HPV recomandate în Europa. Astfel de politici ar trebui, de asemenea, să asigure posibile creșteri în detectarea și gestionarea leziunilor mai puțin severe.

Screening-ul HPV primar nu ar trebui să fie recomandat fără a preciza grupul de vârstă care trebuie vizat, intervalul de screening și elementele esențiale ale asigurării calității necesare pentru program și punerea în aplicare. HPV screening-ul într-o setare oportunistă nu este recomandat, deoarece respectarea intervalelor adecvate și controlul calității necesare nu pot fi asigurate în mod adecvat în astfel de condiții.

Se poate recomanda pilotarea cu testarea HPV validată a HPV dacă este efectuată într-un screening organizat, program cu o monitorizare atentă a calității și evaluarea sistematică a rezultatelor urmărite, efecte adverse și costuri. Deplasarea spre implementarea națională poate fi luată în considerare numai după ce proiectul pilot a demonstrat rezultate reușite în ceea ce privește eficiența (relativă sensibilitatea, valoare predictivă pozitivă a testului de screening, evaluarea triajului și a diagnosticării), rentabilitatea și după rezolvarea adecvată a problemelor organizaționale cheie.

CAPITOL 3 Anexa 1

Colectarea materialului celular din colul uterin

Prepararea unui frotiu Pap corespunzător

1.1. Introducere

Colectarea corectă a probei din col cu un echipament potrivit contribuie semnificativ la valoarea diagnosticului testului Pap. Frotiurile nesatisfacătoare sunt o importantă cauză a rezultatelor fals negative sau a celor fals positive. Acest ghid are drept scop uniformizarea practicilor corecte din diferite țări din Europa, dar pot exista variații mici ale recomandărilor programelor locale și naționale.

1.2. Facilitati

Programul de screening cervico-vaginal va invita femeile sanatoase. Este important ca femeile sa fie multumite de serviciile oferite, in caz contrar ele nu se vor intoarce pentru rescreening sau pentru testele ulterioare. Mediul in care se va preleva proba pentru frotiu trebuie sa fie corespunzator , confortabil , cu o atmosfera calda si relaxanta. Femeia trebuie sa se simta bine . Este necesar sa se asigure un spot cu lumina reglabila pentru prelevator pentru a putea vizualiza colul inaintea prelevarii probei.

Echipamentul necesar pentru prelevarea probei trebuie pregatit inainte de inceperea examinarii pentru a scurta timpul pe care femeia il petrece intr-o pozitie pe care unii o considera jenanta. Echipamentul ce trebuie pregatit va include manusi, specule, dispozitive pentru probe, lame, fixator, lame pentru frotiurile conventionale sau flacoane si peria de recoltare utilizata in citologia bazata pe lichid (LBC). Un lucru important ce trebuie luat in considerare e intervalul intre prelevarea probei si fixarea intr-un timp cat mai scurt posibil.

Pe langa acestea ar trebui sa fie disponibile pliante unde femeia sa poata gasi informatii pentru o varietate de probleme pe care si le poate pune. Formularul trebuie completat corespunzator.

Contraindicatii pentru screeningul cervical: histerectomie totala, amputatia colului (daca operatia s-a efectuat pentru leziune cervicala, un frotiu vaginal ar trebui efectuat cu o frecventa bine stabilita) si prezenta unei leziuni suspecte vizibila macroscopic pe suprafata colului (in care caz femeia va fi trimisa pentru colposcopie/biopsie)

Factorii care afecteaza calitatea celulelor de pe frotiu

- Menstruatia, pierderea de sange, sangerare continua
- Inflamatii / infectii vaginale
- Raporturi sexuale inainte cu 24 de ore
- Atrofie genitala severa (menopauza)
- Sarcina, perioada de lauzie si de alaptare
 - Manipularea fizica sau iritatie chimica, precum: procedura de examinare digitala a vaginului, crema sau lichid dezinfectant, gel lubrefiant, medicatie vaginala, dus vaginal sau gel spermicid (inainte cu 24 de ore), colposcopie anterioara cu acid acetic (inainte cu 24 de ore), operatie cervicala (inainte cu 3 luni)
- Radioterapie

Este esentiala cunoasterea acestor factori si reducerea efectului lor la minim. Calitatea preparatelor poate fi slaba in cursul sarcinii si in perioada de lauzie datorita schimbarilor inflamatorii reactive. Deci, prelevarea unui frotiu de la femeile insarcinate si cu istorie negativa a screeningului trebuie amanata pana la 6-8 saptamani dupa nastere, doar daca ultimul frotiu a fost facut cu mai mult de trei ani in urma si/sau complianta pentru screening este considerat a fi necorespunzatoare. Daca un frotiu anterior a fost anormal si in perioada intermediara femeia devine gravida, atunci urmatorul frotiu nu trebuie amanat.

Toate informatiile clinice relevante trebuie raportate in formular.

1.3.Pregatirea pentru prelevarea probei

Este necesar sa se explice femeii scopul prelevarii probei si la ce anume sa se astepte. Ea trebuie chestionata in legatura cu starea ei generala de sanatate si asupra unor simptome precum sangerare neregulata sau scurgere. Trebuie notata data ultimei menstruatii sau a unei sarcini recente. Este necesar consimtamantul oricarei manopere sau tratamente locale. Femeia va fi informata asupra repetarii examenilor intre 3 si 6 luni, daca frotiul nu are o calitate satisfacatoare. Se va stabili o modalitate de anuntare a femeii asupra rezultatului testului.

Pentru frotiurile conventionale, se vor scrie cu creionul pe partea mata a lamei datele de identificare a femeii (incluzand cel putin doi parametrii precum numele, data nasterii). Alte metode de marcat pot fi pierdute in timpul procesarii lamei. Pentru LBC, flaconul se eticheteaza cu aceleasi informatii folosind un creion.

Este necesar ca femeia sa stea confortabil pe masa de examinare in pozitie dorsala sau laterala si sursa de lumina sa fie pozitionata in asa fel incat colul sa poata fi vizualizat clar.

Se va alege cel mai mare speculum ce poate fi inserat confortabil ,incalzit la temperatura corpului. Se insera speculum inaintea axei introitusului si cand a ajuns la jumatatea vaginului, roteste cu 90° si se deschide cand e total inserat. Lubrifiantii nu sunt de obicei necesari. Daca e nevoie de putina apa calduta sau de o cantitate mica de lubrifiant solubil in apa se poate folosi dar acestea nu trebuie sa contamineze suprafata colului si sa duca la scaderea calitatii probei. Colul se vizualizeaza prin miscari fine ale speculului solicitand femeii sa fie relaxata. Daca acest lucru se dovedeste a fi greu, se face examinare digitala .Trebuie notat felul cum arata colul si toate modificarile acestuia. Nu se curata colul inainte de a se lua proba.

1.4. Prelevarea probei din zona de transformare

Precursorii cancerului cervical apar mai ales in zona de transformare intre epiteliul scuamos multistratificat exocervical si epiteliul cilindric endocervical. Deci este important ca materialul celular sa fie prelevat in primul rand din aceasta zona. Prezenta celulelor scuamoase metaplazice si a celulelor endocervicale, pe langa celulele scuamoase, indica ca proba a fost prelevata din zona de transformare dar nu poate exista garantia ca proba s-a prelevat de pe toata circumferinta colului.

In trecut , absentia celulelor endocervicale a fost considerata un motiv de repetare a frotiului. Oricum studiile au aratat ca femeile cu frotiuri negative anterioare fara celule endocervicale (EC-) nu prezinta un risc crescut pentru leziuni cervicale viitoare in comparatie cu femeile cu frotiuri negative cu cellule endocervicale (EC+). Totusi, prezenta celulelor endocervicale si/sau metaplazice indica ca proba a fost prelevata din zona tinta.

1.4.1. Instrumentele de prelevare a probelor

Intotdeauna screeningurile cervicale necesita o proba endocervicala si una exocervicala prelevate cu instrumente potrivite. Prelevarea probei din zona de transformare poate fi realizata utilizand spatula din lemn sau plastic de tipuri diferite. Spatulele cu varf intins si periile sunt instrumentele recomandate pentru prelevarea probelor. Se disting doua posibile varfuri ale spatulelor: tipul Ayre si tipul extins sau Aylesbury). Nu este recomandata folosirea tamponanelor din bumbac (port-cotton).

Sunt recomandate trei metode

- Peria cervicala (Cervex-Brush, Rovers, Oss, The Netherlands)
- Combinarea spatulei pentru proba exocervicala si peria endocervicala pentru proba endocervicala
- Spatula extinsa singura

O perie endocervicala nu trebuie folosita niciodata singura.

Peria Cervex Brush este cea mai buna daca femeia este gravida sau are un col care sangereaza usor. Metoda combinata, incluzand peria endocervicala este cea mai buna daca jonctiunea scuamo-cilindrica este inalta (post menopauza), dupa operatia cervicala sau in cazul unui ectopion extins . Peria endocervicala nu trebuie niciodata folosita singura. In Marea Britanie, prelevarea probei cu o spatula de tip extins este recomandata ca prima alegere.

1.4.2. Prelevarea si prepararea frotiului conventional

1.4.2.1. Peria cervicala

Celulele endocervicale si exocervicale sunt prelevate simultan – perii lungi colecteaza celulele endocervicale in timp ce perii scurți colecteaza celulele exocervicale si sunt orientati oblic pentru a colecta celulele cand peria e rotita doar in sensul acelor de ceasornic.

- Perii lungi sunt pozitionati endocervical
- Se roteste peria de cinci ori cu 360° apasand fin, prin rotirea cu mana in sensul acelor de ceasornic intre degetul mare si aratator.
- Se intinde peria pe lungimea lamei , se intoarce si se repeta si pe cealalta parte
- Se fixeaza imediat

Ca fixator poate fi utilizat alcoolul etilic 95%, frotiul trebuie acoperit cu fixator in intregime intr-un container unde se va lasa cel putin 10 minute. Apoi va fi scos din fixator sipus la uscat intr-o cutie cu lame speciala pentru transportat lame.

Daca se foloseste fixarea cu spray, proba trebuie fixata pe lama imediat prin aplicarea spray-ului sub un unghi drept de la o distanta de 20 cm . Daca spray-ul este aplicat de la o distanta mai mica celulele pot fi inlaturate sau inghetate, daca este inclinat, materialul va forma agregate. Folosirea unei cantitati prea mare de fixator duce la formarea de picaturi mici, lucru care trebuie evitat. Fixarea foarte rapida in cateva secunde este esentiala pentru a preveni artefactele uscate.

Este important ca frotiurile sa fie fixate imediat pentru a preveni uscarea partiala la aer care va distruge detaliile celulare. Ar trebui luat in considerare ca frotiurile de la femeile la postmenopauza si frotiurile cu sange se usuca foarte rapid.

1.4.2.2. Combinarea spatulei cu peria endocervicala

Folosirea spatulei

- Se foloseste varful spatulei care este cel mai potrivit anatomiei femeii. Pentru nulipare se foloseste de obicei spatula Aylesbury, pentru multipare se foloseste spatula Ayre. Varful ascutit al spatulei trebuie inserat in canalul cervical pana cand partea interna a suprafetei curbate este aplicata pe suprafata cervicala.
- Spatula se roteste mai mult de un tur complet mentinand in acelasi timp contactul ferm cu colul. Cand se roteste in sensul acelor de ceasornic, se opreste in pozitia orei 3, asa incat materialul recoltat sa ramana pe partea de sus cand spatula e in pozitie orizontala.

- Varful va peria canalul cervical in timp ce partea mai putin protuberanta va peria suprafata exocolului. Se va insista in special pe jonctiunea scuamo –cilindrica pe cat de mult posibil. Daca este prezent ectropion se perie partea exterioara exocolului separat folosind capatul rotunjit al spatulei Ayre.
- Spatula se pune pe un stativ si imediat se preleveaza proba cu peria. Pericolul de uscare este redus daca materialul celular si mucusul raman in contact cu instrumentele de prelevare a probelor.

Prelevarea probei cu peria endocervicala

- Se insereaza peria endocervicala pana la a doua treime in canalul endocervical, in asa fel incat perii mai scurti sa fie inca vizibili, si se roteste fin de la 90° la 180°.

Transferul materialului celular pe lama de sticla

Se roteste peria endocervicala (nu se sterge) imediat peste treimea lamei in directia opusa celei de colectare prin rotirea rapida a mainii). Rotirea se face dintr-o singura miscare (nu in zig zag) si fara a se apasa, pentru a obtine un strat subtire pe frotiu.

Apoi se imprastie materialul de pe spatula cat de repede posibil pe treimea centrala. Materialul de pe ambele parti ale spatulei se indeparteaza prin miscari ferme longitudinale.

O alta alternativa este transferarea materialului de pe perie pe prima jumatate a lamei si a materialului de pe spatula pe jumatatea cealalta a lamei .

Se fixeaza imediat utilizand una din metodele descrise mai sus. Celulele endocervicale se usuca foarte repede iar pentru o fixare mai rapida se pune putin fixator pe lama inainte de intinderea materialului celular.

Pentru persoanele fara experienta care preleveaza probe, poate fi greu sa puna doua probe pe aceeasi lama si sa fixeze ambele mostre inainte ca prima proba sa se usuce. In aceasta situatie poate fi mai usor sa se intinda proba de pe peria endocervicala pe o lama si proba de pe spatula pe o alta lama. In acest caz, prima data se fixeaza proba de pe spatula, inainte de a incepe prelevarea probei cu peria endocervicala.

1.4.2.3 Prelevarea probei doar cu spatula extinsa

In final, o a treia optiune este colectarea celulelor din endocol si exocol cu o spatula extinsa si intinderea unei parti a spatulei pe prima jumatate (in lungime) a lamei iar apoi intinderea partii opuse a spatulei pe a doua jumatate a lamei. Aceasta metoda este prima optiune in Marea Britanie.

1.4.3. Recoltarea frotiurilor pentru citologia bazata pe lichid

Proba LBC este colectata din col in acelasi mod ca in citologia conventionala, dar se pot folosi doar instrumente din plastic pentru prelevarea probelor. Trebuie urmate instructiunile de colectare a probelor. Atat peria simpla cat si combinarea spatulei din plastic cu peria endocervicala sunt recomandate pentru ThinPrep, in timp ce doar peria cu capat detasabil este recomandata pentru sistemul Sure Path. Protocolul de introducere a probei in flaconul cu lichidul de colectare depinde de metodologia folosita si trebuie sa fie in conformitate cu instructiunile de manipulare. In ambele cazuri, capacul trebuie indepartat de pe flaconul inainte de a incepe procedura de prelevare a probei. Procedurile pentru alte metode bazate pe lichid ar trebui adaptate la instructiunile de manipulare.

Pentru sistemul ThinPrep, peria ar trebui presata viguros pe fundul flaconului de 15 – 20 de ori pentru a indeparta materialul celular. Inainte de a indeparta peria, perii trebuie examinati si procedura de introducere in flacon se va repeta pana nu se vor mai vedea reziduri de material pe suprafata periei.

Pentru probele Sure Path, capul periei este detasat in flaconul cu lichidul de colectare. Capacul flaconului trebuie bine inchis pentru a preveni scurgerea in timpul transportarii. Sticluta ThinPrep Preservcyt are un colier de metal care faciliteaza etansarea corecta. Trebuie evitata strangerea prea tare a capacului deoarece aceasta impiedica functionarea procesorului automat Thin Prep T 3000.

1.4.4 Finalizarea prelevării probei

Scoaterea speculumului din vagin

In privinta importantei fixarii rapida a lamelor, speculul poate fi lasat deoparte, explicandu-i femeii inainte de inceperea procedurii motivul pentru care se face acest lucru, pana cand lamele au fost preparate si fixate. Speculul ar trebui sa fie retras fin si apoi se inchida complet.

Completarea formularului

Dupa finalizarea procedurii formularul trebuie completat in totalitate cu prenumele, numele, data nasterii sau alte date clare de identificare ale femeii. Trebuie inregistrat numarul lamelor sau tehnica de prelevare a probelor, data ultimei menstruatii sau a unei recente sarcini si observatii clinice precum sangerare neregulata sau col suspect la examinare. Prelevatorul trebuie sa se asigure ca femeia a inteles procedura si ca a luat la cunostinta cand si cum va primi rezultatul testului.

Informatia trebuie furnizata pe formular chiar daca rezultatul trebuie trimis unui altui medic.

1.5. Transportul la laborator

Dupa fixare lama conventionala trebuie lasata sa se usuce complet. Apoi trebuie pusa intr-un container din plastic pentru a fi transportata la laborator. Daca lamele sunt puse in container prea repede se pot lipi intre ele. Lamele trebuie etichetate cu date de identificare care sa fie identice cu cele de pe formular. Frotiurile LBC trebuie puse intr-o punga de plastic sigilata cu formularul intr-un compartiment separat al pungii ca si la alte probe clinice.

Trebuie sa existe un regulament pentru modul de transportare a mostrelor, a probelor umane, care trebuie respectat riguros.

1.6 Feedback-ul calitatii frotiurilor

Raportul citologic trebuie sa foloseasca sistemul de raportare Bethesda care include o apreciere a calitatii specimenului . Daca frotiul este nesatisfacator trebuie notat motivul acestui lucru. Fiecarui prelevator de probe citologice ar trebui sa i se furnizeze rapoarte periodice asupra calitatii probelor. Rapoartele trebuie comparate cu ale altor medici utilizand aceleasi servicii citologice. Acest feedback furnizat de laborator sau de un registru central este un ajutor in imbunatatirea calitatii preparatelor citologice.

ANEXA 2

Recomandari pentru terminologia utilizata in citologia cervico-vaginala

2.1 Introducere

Rapoartele citologice pot contine o expunere sub forma de text dar acesta trebuie sa fie concis. Toate rapoartele trebuie sa includa o clasificare in linii mari corespunzatoare categoriilor expuse mai sus. Sistemul Bethesda (TBS) a fost pentru prima data propus in 1988 ca un model de interpretare a citologiei celulelor cervicale. Scopul a fost de a unifica terminologia si in consecinta imbunatatirea managementului. Sistemul a fost reevaluat in 1991 in timpul celei de-a doua intalnire de lucru si a fost modificat din nou dupa conferinta de consens din 2001, care pune bazele sistemului Bethesda actual folosit in majoritatea tarilor lumii si care este prezentat sumar in tabelul 1. Urmatorul ghid european recomanda cu fermitate ca toate sistemele de terminologie sa fie traduse in categoriile folosite de TBS.

2.2 Evaluarea probelor

Este inevitabil ca unele frotiuri citologice sa fie nesatisfacatoare pentru evaluare fie din cauza ca sunt prea multe celule fie pentru ca celulele sunt slab fixate sau acoperite cu sange, exudat. Evaluarea calitativa este subiectiva si citologul ar trebui sa noteze in raport motivul acestei evaluari.

Laboratoarelor le este recomandat sa foloseasca minim criteriile de evaluare din TBS, fiind necesare cel putin 8000-12000 de celule scuamoase pentru frotiul conventional si cel putin 5000 pe frotiurile monostrat. Raportul poate cuprinde comentarii despre exudatul inflamator si prezenta elementelor celulare din zona de transformare pe frotiurile conventionale si monostrat astfel incat personalul care preleveaza probele sa poata lua decizii clinice chiar daca testul trebuie repetat.

In Marea Britanie testele nu sunt repetate decat daca acest lucru este recomandat de laborator si protocoalele locale pot fi mai riguroase decat cele recomandate de TBS.

Ghidul european si TBS specifica ca o notare a calitatii frotiurilor trebuie data chiar daca frotiul este satisfactor sau nu. Dovada prelevării probei din zona de transformare trebuie inregistrata chiar daca nu exista o cerinta asupra ei pentru a fi categorisita ca o mostra satisfacatoare.

2.3 Caracterizare generala

Aceasta este o categorie optionala in TBS, care permite analize statistice a principalelor categorii: negative pentru leziuni epiteliale sau malignitate, anomalii ale celulelor epiteliale sau altele

2.4 Interpretare/rezultat

2.4.1 Negativ pentru leziuni intraepiteliale sau malignitate

Categoria ‘negativ pentru leziuni intraepiteliale sau malignitate’ in TBS regroupeaza categoriile ‘normal si modificari benigne’.

Numeroasele variante ale modificarilor celulare benigne au fost descrise si nu trebuie relatate daca nu implica un risc crescut pentru neoplazie. Acestea includ :modificari hormonale (dupa nastere sau atrofic), modificari reparatorii, hiperplazie microglandulara, metaplazia tubo-endometrioida, metaplazie tubara, probe din segmentul uterin inferior, modificari datorate iradierii sau inflamatiilor sau prezentei unui dispozitiv intrauterin (DIU, sterilet) si celule glandulare benigne observate ocazional in speciemenle post-histerectomie. Atata timp cat aceste modificari sunt recunoscute trebuie notate. Prezenta anumitor organisme

precum *Trichomonas vaginalis*, *Candida*, *Actinomyces* și celule multinucleate infectate cu virusul Herpes, trebuie raportate ca având relevanța clinică potențială.

2.4.2 Celule ce indică leziuni scuamoase intraepiteliale/neoplazie/displazie

Există multe diferențe din punct de vedere lingvistic și terminologic în sistemele folosite pentru descrierea spectrului de modificări celulare precanceroase, în continuare descrise ca fiind displazii ușoare, moderate sau severe/carcinom in-situ, care în linii mari se corelează cu neoplazia cervicală intraepitelială (CIN) gradele 1-3. În citologie spectrul displazie/CIN a fost simplificat în TBS ca leziune intraepitelială scuamoasă cu grad scăzut și înalt (LSIL și HSIL). Sistemele numerice (Papanicolaou I-V) nu ar mai trebui folosite: termenii precum discarioză și SIL sunt recomandate astăzi. CIN ar trebui folosit mai degrabă pentru histologie decât pentru citologie.

Câteodată este dificil pentru diverse țări să schimbe terminologia (și vor exista întotdeauna diferențe lingvistice) dar este impetuos recomandat ca toate terminologiile citologice locale să fie transferabile în TBS deoarece acest sistem este folosit frecvent în ziua de azi. Vechea clasificare WHO recunoaște trei grade de displazie (ușoară, moderată și severă) și carcinom in situ. Practic displazia severă poate fi confundată cu carcinomul in situ.

2.4.2.1 LSIL, displazia ușoară, modificări celulare sugestive pentru CIN I

LSIL include modificări cunoscute ca fiind asociate cu infecția HPV, cel mai frecvent manifestată prin prezența coilocitelor. Deoarece LSIL nu poate fi diferentiat de infecția HPV tranzitorie numai prin citologie, apare justificată supravegherea în vederea identificării rarelor cazuri care progresează spre o leziune HSIL. În TBS LSIL corespunde cu diagnosticul histopatologic de displazie ușoară, CIN I.

2.4.2.2 HSIL, modificări celulare sugestive pentru CIN II/displazie moderată

CIN 2 este un grad intermediar în care modificările progresează încet spre CIN3/carcinom in-situ. CIN2 este echivalent cu displazia moderată și discarioză moderată și este inclus în HSIL. Cele mai multe sisteme terminologice includ în aceeași categorie 'leziuni cu grad înalt' atât displazia moderată cât și cea severă, iar acest lucru este ferm recomandat. Indiferent dacă managementul clinic pentru displazia moderată este diferit de cel pentru

displazia severa, displazia moderata trebuie categorisita ca fiind mai degraba de grad inalt decat de grad scazut.

2.4.2.3 HSIL, modificari celulare sugestive pentru CIN3/displazie severa/carcinoma in-situ

HSIL sugerand CIN3 este echivalentul citologic al displaziei severe si carcinomului in-situ. HSIL include discarioza moderata si severa.

2.4.2.4 Carcinomul invaziv al celulelor scuamoase

Diagnosticul cancerului invaziv necesita biopsie histologica daca sunt modificari citologice care sugereaza posibilitatea de invazie. Cele mai multe sisteme incluzand TBS recunosc importanta raportarii acestor modificari si definesc o categorie separata pentru cel mai comun tip de cancer invaziv (carcinomul celulelor scuamoase) sau pentru modificarile in care tipul celular al cancerului invaziv nu este evident.

2.4.2.5 Celule scuamoase borderline/atipice

In practica, cu toate terminologiile, modificarile borderline atipice sunt frecvent raportate desi categoria ar trebui rezervata pentru cazurile in care sunt indoieli asupra faptului ca modificarile sunt reactive sau neoplazice. Majoritatea acestor modificari sugereaza LSIL/displazie usoara si sunt descrise in TBS ca celule scuamoase atipice cu semnificatie nedeterminata (ASC-US) . S-a decis sa se mentina aceasta categorie, care s-a dovedit a fi asociata in aproximativ 10% cu CIN2-3 in biopsii. Acest tip de diagnostic nu trebuie sa depaseasca 3% din frotiuri, dar rata acestui diagnostic depinde de rata diagnosticurilor de LSIL si HSIL.

2.4.2.6. Celule scuamoase atipice – cu grad inalt neexclus (ASC-H)

ASC-H este un subgrup al modificarilor borderline/atipice in care modificarile sunt suspectate de HSIL si ocazional de cancer. Acest diagnostic este folosit cand celulele anormale sunt extrem de putine pentru un diagnostic cert. Cele mai multe sisteme recomanda ca aceste cazuri care ar trebui sa fie rare, sa fie raporate intr-o categorie separata. Acest termen nu ar trebui aplicat la mai mult de 5-10% din cazurile cu atipii ale celulelor scuamoase si este des asociat cu CIN 2-3, confirmat de biopsia dirijata colposcopic. Utilizarea acestui termen ar

trebui monitorizata si controlata cu scopul de a evita folosirea lui in diagnosticul leziunilor HSIL/discariozele cu grad inalt.

2.4.3. Anormalitatile celulelor glandulare

Leziunile glandulare sunt mai putin obisnuite decat cele ale celulelor scuamoase, dar formeaza un grup important pentru ca sunt mai greu de identificat prin screening citologic si sunt mai greu de recunoscut la colposcopie.

2.4.3.1. Adenocarcinomul endocervical in situ

AIS este definit ca un subtip recunoscut in multe terminologii incluzand TBS. Corespunde CGIN cu grad inalt, dar pentru ca nu sunt criteriile clare pentru diagnosticarea CGIN cu grad scazut in citologie, CGIN este de obicei raportat si evaluat ca o singura entitate.

2.4.3.2. Adenocarcinomul

La fel ca in cazul carcinomului celulelor scuamoase, diagnosticul de invazie necesita biopsie histologica. In unele cazuri exista modificari citologice ce sugereaza adenocarcinom invaziv. In UK, este recunoscuta dificultatea de a distinge a adenocarcinomului in situ de cel invaziv si aceste entitati sunt incluse in 'neoplazii glandulare'. Este posibila distingerea modificarilor citologice ce sugereaza adenocarcinom endometrial sau extrauterin de adenocarcinomul endocervical si aceasta ar trebui notata in formular.

2.4.3.3 Modificari borderline/ atipice in celulele glandulare

La fel ca in cazul modificarilor celulelor scuamoase exista cazuri cand modificari ambigue ale celulelor glandulare sunt raportate de citologie. TBS identifica ca fiind un grup separat cel al 'celulelor atipice glandulare'. Modificarile celulelor glandulare in citologia cervicala sunt diverse si unde e posibil, examenul citologic trebuie sa distinga daca modificarile sunt mai degraba endometriale decat endocervicale. Ocazional, de exemplu in prezenta DIU, modificarile atipice/borderline ale celulelor glandulare pot fi considerate probabil benigne si se poate recomanda o repetare imediata. Astfel de modificari trebuie investigate daca ele persista si dupa repetare. Mai mult, daca modificarile sunt in favoarea neoplaziei glandulare, dar sunt insuficiente pentru un diagnostic ferm, a fost propusa de catre TBS categoria 'celule glandulare atipice, sugerand neoplazia' ('favor neoplasia'). Aceasta

categorie este slab definita pe criteriile morfologice, dar de vreme ce identificarea celulelor glandulare atipice este des asociata cu neoplazia, este obligatorie recomandarea pentru investigare.

2.4.4. Alte modificari celulare

Citologia cervicala nu este o metoda buna pentru diagnosticul cancerului endometrial. Din punct de vedere morfologic celulele endometriale benigne nu au fost mentionate in sistemul Bethesda 1988, cu exceptia referirilor la femeile aflate la menopauza. Categoria 'altele' este propusa acum sa clasifice frotiurile fara anormalitati morfologice dar care au aparent celule endometriale benigne la femei cu varsta peste 40 de ani. Prezenta acestor celule indica un risc crescut pentru cancerul endometrial si deci necesita explorare endometriala. Celulele glandulare benigne pot fi gasite dupa histerectomia totala si acest lucru trebuie raportat.

2.5. Remarci aditionale

2.5.1. Corectare automatizata

Sistemul automatizat de citire a lamelor trebuie mentionat in raport si trebuie atasata forma printabila. Daca lama a fost reverificata la microscop, acest lucru ar trebui de asemenea mentionat separat in raport.

2.5.2. Testarea auxiliara

Se considera util sa se propuna recomandari pentru testele auxiliare care pot fi complementare cu citologia. Detectarea ADN-ului HPV cu risc inalt este un prim exemplu a unui test aditional care poate fi complementar cu citologia pentru diagnosticul ASC-US.

2.5.3. Note educationale si sugestii

Recomandarile pentru managementul pacientului trebuie sa fie clare si concise. Trebuie puse la 'sugestii' si in concordanta cu buna practica clinica nationala si internationala.

2.6. Sumar

Daca sunt folosite principiile acestei clasificari ar trebui sa fie mai multe similaritati decat diferente intre terminologiile folosite in Europa si ar trebui sa fie posibil ca orice sistem sa fie transpus in TBS. Conform acestui ghid, clasificarea CIN este rezervata descrierii leziunilor histologice, in timp ce TBS este folosita pentru anormalitatile clinice.

Nici un echivalent european al TBS nu poate fi propus ca singurul sistem de clasificare pentru EU dar toate sistemele ar trebui macar sa fie transpuse in TBS. Sistemele de clasificare citologice pot continua sa foloseasca sistemele in trei parti (three-tier systems) cuprinse in structura de lucru a TBS. Cu toate acestea fiecare stat membru ar trebui sa defineasca o schema de raportare nationala. Un sistem in trei parti ce distinge (1) displazia sau discarioza usoara (incluzand leziuni asociate cu HPV), (2) displazia sau discarioza moderata si (3) displazia sau discarioza severa este perfect acceptat atata timp cat displaziile moderate si severe sunt legate de gradul inalt. Nu este recomandat insa un sistem in doua parti (two-tier system) care introduce in aceeasi categorie displazia usoara si cea moderata. Faptul ca in anumite tari, femeile ce au ca prim rezultat o displazie moderata sunt urmarite indeaproape nu este un motiv suficient pentru a uni displazia usoara cu cea moderata.

Tabelul 1. Sistemul Bethesda 2001 : terminologia pentru raportarea rezultatelor citologiei cervicale

Calitatea frotiului

1. Satisfacator pentru evaluare (se noteaza prezenta/absenta componentelor endocervicale/din zona de transformare)
2. Nesatisfacator pentru evaluare (se specifica motivul)
 - Frotiu respins/neprosesat (se specifica motivul)
 - Frotiu procesat si examinat, dar nesatisfacator pentru evaluarea anomaliilor epiteliale deoarece (se specifica motivul)

Clasificarea generala (optional)

1. Negativ pentru leziunile intraepiteliale sau malignitate
2. Celule epiteliale anormale
3. Altele

Interpretare /rezultate

1. Negativ pentru leziuni intraepiteliale si malignitate
 - Organisme
 - * Trichomonas vaginalis
 - * Organisme fungice compatibile morfologic cu speciile de Candida
 - * Modificari ale florei sugestive vaginozelor bacteriene
 - * Bacterii compatibile morfologic cu speciile de Actinomyces
 - * Modificari celulare compatibile cu virusul Herpes simplex

- Alte constatari non – neoplazice (se raporteaza optional, lista e deschisa)
- * Modificari celulare reactive asociate cu inflamatiei (incluzand modificari reparatorii tipice)
- * Iradiere
- * Dispozitiv intrauterin contraceptiv
- * Celulele glandulare in status post histerectomie
- * Atrofie

2. Anomalii ale celulelor epiteliale

a) Celule scuamoase

- celule scuamoase atipice (ASC) cu semnificatie nedeterminata (ASC-US)
- celule scuamoase atipice nu se poate exclude un HSIL (ASC-H)
- leziuni intraepiteliale scuamoase cu grad redus (LSIL), cuprinzand : HPV/displazie usoara/ neoplazie cervicala intraepiteliala (CIN1)
- leziuni intraepiteliale scuamoase cu grad inalt (HSIL), cuprinzand : displazia moderata si severa, carcinom in situ, CIN2 si CIN3
- carcinom al celulelor epiteliale

b) Celule Glandulare

- celule glandulare atipice (AGC) (specifice endocervicale, endometriale sau fara alta specificare)
- celule glandulare atipice, favor neoplasic (specifice endocervical sau fara alta specificare)
- adenocarcinom endocervical in situ (AIS)
- adenocarcinom

c) Altele (lista e deschisa)

- celule endometriale la femei cu varsta de 40 de ani

Note educative si sugestii (optional)

CAPITOLUL 4

Ghidul laboratorului si asigurarea calitatii practicilor de citologie

4.1. Sumar

Calitatea unui laborator de citologie cervicala depinde de prelucrarea si colorarea adecvata a frotiurilor, screeningul si interpretarea lamelor si raportarea rezultatelor. Acest capitol priveste procedurile recomandate in Europa pentru punerea in balanta a celei mai bune ingrijiri acordate pacientului, asigurarea calitatii laboratorului si eficienta costului.

4.2. Introducere

Examinarea microscopica si interpretarea frotiurilor citologice si histologice este o procedura subiectiva, depinzand foarte mult de indemanarea si experienta investigatorului si de timpul pentru examinarea frotiului.

Scopul asigurarii calitatii optime este de a furniza cea mai buna ingrijire pacientului. In cazul screeningul cervical aceasta inseamna o balanta intre controlul posibil al costurilor si rata redusa a rezultatelor false. Dincolo de prelevarea corecta a probelor din col, calitatea testului depinde si de etapele urmatoare: prelucrarea si colorarea corecta a frotiului, screeningul si interpretarea lamei si raportarea rezultatelor si de ultima etapa care consta in asigurarea acuratetei.

4.3. Personalul si organizarea

4.3.1. Generalitati

Laboratorul trebuie prevazut cu personal calificat condus de un profesionist medical. Laboratorul de citologie (sau grupul de laboratoare citologie ce colaboreaza) trebuie sa proceseze un numar suficient de teste pentru a putea mentine expertiza adecvata. Nu exista date suficiente pentru a face o afirmatie definitiva bazata pe dovezi despre numarul de frotiuri necesar pentru acest scop, dar opinia profesionala a autorilor acestui capitol este ca ar trebui procesate cel putin 15.000 de teste pe an intr-un laborator ce participa la screeningul organizat.

Statutul fiecarui angajat al laboratorului de citologie trebuie inregistrat intr-un document organizatoric pentru a permite monitorizarea performantei la toate nivelurile.

4.3.2. Cerintele pentru cito-tehnicieni

In screeningul cancerului de col uterin sarcina principala a cito-tehnicienilor este screeningul primar al frotiurilor cervicale ale femeilor fara simptoame specifice. Pentru a

atinge scopul de identificare corecta a leziunilor precursoare sarcinile administrative, sarcinile tehnice ale laboratorului, monitorizarea rezultatelor, activitatile referitoare la asigurarea calitatii, arhivarea lamelor si a rezultatelor, intra in atributiile cito-tehnicienilor. Munca lor trebuie sa fie supervizata, asa cum va fi descris in capitolele urmatoare.

- Sarcinile administrative includ contactul cu pacientele, prelevatorii de probe pentru frotiuri, medicii generalisti, ginecologii, alte laboratoare si spitale. Citotehnicienii trebuie sa pastreze confidentialitatea pacientei si trebuie calificati conform cerintelor legale specifice fiecarei tari.
- Sarcinile tehnice de laborator includ prelucrarea frotiurilor, ducerea la bun sfarsit a tehnicilor de laborator si unele proceduri pentru asigurarea starii de sanatate a personalului din laborator.
- Cito-tehnicienii sunt imputerniciti sa participe la educatia continua, la sesiunile de feedback si la programele de control al calitatii.

Principiile si practicile trebuie invatate inainte de a incepe activitatea propriu - zisa in laborator. Bazele educationale pentru cito-tehnicieni (licentiati) difera in cadrul tarilor europene (vezi tabelul 1 pentru exemple).

4.3.2.2. Cito-tehnicenii seniori

Cito-tehnicienii seniori sunt responsabili de obicei pentru controlul intern al calitatii tuturor etapelor din procesul de screening, incluzand administrarea, colorarea si citodiagnosticul cu ajutorul microscopului, si trebuie sa cunoasca protocoalele de calitate externe. De obicei sunt necesari minimum 5 ani experienta in citologia ginecologica.

Sarcinile specifice cito-tehnicienilor seniori sunt:

- Managementul zilnic al laboratorului de citopatologie, incluzand munca si aprecierea personalului.
- Indrumarea tehnicienilor de laborator in prepararea frotiurilor.
- Asistarea si supervizarea cito-tehnicienilor incepatori in performanta procedurilor analitice si a testelor.
- Comunicarea cu cito-patologul responsabil
- Managementul discutiilor cazurilor particulare intre citotehnicieni si intre citotehnicieni si citopatologi.
- Expedierea la timp a rapoartelor citologice la registrul regional sau national de screening in concordanta cu directivele curente.

- Asistenta in mentinerea furnizorilor de echipament si instrumente si in buna functionare de zi cu zi a laboratorului.
- Asistenta oamenilor de stiinta implicati in aceeasi arie a programului.

Citotehnicianul senior responsabil de managementul laboratorului sau citotehnicianul cu experienta si instruire similara in citologia ginecologica pot realiza screeningul la nivel inalt si recitirea lamelor cu anomalii care au fost identificate initial de citotehnician. In Marea Britanie citotehnicienii seniori pot primi un Certificat de Practica Avansata in Citologia Cervicala, care le dau posibilitatea sa raporteze lame de citologie cervicala, incluzand semnalarea cazurilor anormale, sub responsabilitatea totala a citopatologului care conduce laboratorul.

4.3.3. Cerinte pentru alti angajati ai laboratorului

Personalul tehnic al laboratorului trebuie educat experimentat in conformitate cu rolul lor. Personalul tehnic trebuie sa fie capabil sa:

- Sa manipuleze tehnicile de laborator in conformitate cu principiul ghidului si cu descrierea procedurilor
- Sa indeplineasca procedurile de sanatate si siguranta prescrise
- Sa ia parte la programele specifice de control al calitatii.

4.3.4. Cerinte pentru cito-patologi

Cito-patologul este responsabil de evaluarea finala a frotiurilor cervicale. Sarcinile specifice ale cito-patologilor din domeniul citologiei cervicale sunt :

- Evaluarea si autorizarea tuturor cazurilor trimise clinicianului pentru follow-up sau tratament.
- Rezolvarea discrepantelor diagnosticelor cito-tehnicienilor
- Corecarea si discutarea in laborator a cazurilor ce arata discrepante serioase intre discrepantele citologice si/sau histologice.
- Comunicarea cu ginecologii si alti prelevatori de probe. Comunicarea include un raport periodic catre prelevatorii de probe cu importanta deosebita pentru aspectele de calitate ale frotiurilor.
- Comunicarea si educarea cito-tehnicienilor cu accent pe cazurile dificile si pe cazurile cu rezultate cito-histologice discrepante.

- Ghidarea si sustinerea educatiei adecvate (continue) a cito-tehncienilor si a personalului medical incepator.
- Participarea la programele de asigurare a calitatii incluzand pregatirea unui raport anual referitor la rezultatele examenarilor citologice si histologice ulterioare.

4.3.5. Cerintele pentru personalul administrativ

Secretarii si angajatii din domeniul administrativ :

- Trebuie sa cunoasca terminologia medicala de baza
- Trebuie sa fie capabili sa lucreze cu actualul sistem de procesare a cuvintelor si cu baza de date automata ; si
- Trebuie sa respecte confidentialitatea pacientelor

4.3.6. Responsabilitatea finala

Responsabilitatea finala este dependenta de legile nationale in vigoare. In general, specialistii medicali certificati in cito-patologie sunt responsabili de managementul laboratorului.

4.4. Cerintele materiale

4.4.1. Cladiri, incaperi si mobila

Cladirile, incaperile si mobila trebuie sa se supuna cerintelor legilor in vigoare. Cerintele pentru indeplinirea muncii in conditii adecvate :

- Laboratorul ar trebui amplasat, construit si echipat in asa fel incat toate functiile sa fie efectuate in limitele standardelor de siguranta aprobate. Toate spatiile ar trebui sa fie bine iluminate, ventilate, silentioase si spatios
- Camera pentru screening, cea pentru prepararea frotiurilor si secretariatul trebuie sa fie incaperi separate.
- Zona in care se prepara frotiurile trebuie sa fie echipata cu sisteme de exhaustare si cu nise pentru substante biologic periculoase, impreuna cu spatii pentru tezghele adecvate si chiuvete.
- Trebuie sa existe containere de pastrare adecvate pentru substante chimice inflamabile sau otravitoare.

- Cito-tehnicianul trebuie sa aiba un scaun confortabil cu suport pentru spate adecvat si birou spatios care sa permita examinari microscopice si efectuarea inregistrarilor.
- Trebuie luate masuri adecvate pentru prevenirea ranirilor repetate datorate miscarii si a celor datorate problemelor ergonomice.

Indrumatoarele pentru procedurile in caz de urgenta trebuie sa fie cunoscute de intregul personal si manualele pentru siguranta trebuie sa fie accesibile.

4.4.2. Echipamentul de colorare , microscop, sisteme de inregistrare si materiale didactice

Pentru screeningul cervical este recomandata coloratia Papanicolau originala sau modificata.

- Echipamentul necesar depinde de tipul de colorare : automata sau manuala. Dupa colorare, materialul citologic trebuie sa prezinte cromatina bine colorata, contrast si transparența citoplasmatica.

Un microscop binocular de inalta calitate trebuie sa fie disponibil pentru intregul personal ce participa la screening, caruia ii trebuie asigurat un service in mod regulat, incluzand o verificare a setarilor tehnice ce cuprinde competitivitatea suportului lamei si a obiectivului.

- Pentru citologia conventionala sunt esentiale urmatoarele obiective : 4x, 10x, 40x. Obiectivele 4/5x trebuie sa fie prezente pentru a permite o evidentiere a celulelor de interes.
- Pentru citologia bazata pe lichid (LBC) sunt necesare obiectivele 20x.

Personalul care participa la screening trebuie sa introduca rezultatele citologice intr-un sistem computerizat care permite o evaluare calitativa.

Revistele si manualele trebuie sa fie usor accesibile.

4.5. Manipularea si analiza frotiurilor cervicale

4.5.1. Pregatirea laboratorului

Toate procedurile din laborator trebuie sa fie inregistrate si alocate unui membru apropiat al grupului. Tot personalul trebuie sa cunoasca normele si procedurile de siguranta in caz de urgenta.

- In momentul livrării, toate speci­menele (lamele și flacoanele) trebuie să fie însoțite de o cerere cu datele de identificare a pacientei și informații clinice incluzând caracteristicile colului uterin, metodele de contracepție și perioada ciclului menstrual.
- Orice neregularități cu privire la datele clinice ale hârtiei și/sau a speci­menului citologic trebuie înregistrate și soluționate dacă e posibil cu persoana care a trimis testul.
- După verificarea corelațiilor corecte ale frotiului, și a formularului de corespondență, ambele trebuie etichetate cu un număr unic de identificare.
- Înainte de evaluarea frotiului, situația screeningului pacientei trebuie extrasă din fișele laboratorului local și/ sau din bazele de date accesibile cito-tehnicianului.
- Frotiurile fixate cu spray trebuie udate cu etanol sau apă înainte de colorare.
- Frotiurile monostrat trebuie procesate în conformitate cu instrucțiunile de folosire.
- Lamele trebuie colorate în conformitate cu protocolul Papanicolau standard (incluzând controlul colorației).
- Frotiurile trebuie să aibă o lamelă care să acopere tot materialul celular (de obicei în jur de 50/24 mm), iar etichetarea trebuie verificată înainte ca lama să fie dusă spre citire.

4.5.2. Evaluarea frotiului : etapele screeningului

4.5.2.1. Evaluarea inițială

Screeningul inițial este realizat de cito-tehnicieni.

- Lamele trebuie așezate la microscop întotdeauna cu eticheta pe aceeași parte.
- În cazul lamelor convenționale, suprafața acoperită de lamelă trebuie citită în totalitate, fie în sens orizontal fie în sens vertical utilizând mai multe tipuri de citire. În cazul frotiurilor monostrat trebuie citită întreaga suprafață circulară. Sistemele de procesare ale microscopului echipate cu capacitate de marcarea electronică pot fi de ajutor în evaluarea calității froturilor.
- Celulele neobisnuite și/sau anormale trebuie marcate (manual sau cu un îndrumător computerizat).

- Frotiurile repetate trebuie comparate cu frotiurile recomandate
- Rezultatele trebuie raportate in conformitate cu sistemul national standard de clasificare. Trebuie inclusa si o evaluare a calitatii frotiului cervical. In cazul frotiurilor nesatisfacatoare, se recomanda repetarea testului.
- Concluziile si recomandările, incluzand acelea de repetare a frotiurilor cervicale si cele ce se refera la examinările ginecologice, colposcopice sau histologice, trebuie date in conformitate cu indrumatoarele
- Rapoartele trebuie sa permita identificarea cito-tehnicianului/ cito-patologului responsabil de recomandari si concluzii.

4.5.2.2. Evaluarea calitatii frotiurilor printr-un al doilea screening

Urmatoarele cazuri trebuie recitite de o a doua persoana

- Frotiurile inadecvate/nesatisfacatoare
- Frotiurile cu orice anomalii celulare ce duc la recomandari specifice
- Frotiuri cu recomandari anterioare ce se refera la repetare sau la trimiterea pentru examinari ginecologice, colposcopice sau histologice.
- Alte frotiuri cu risc inalt in conformitate cu informatiile clinice sau cu situatia pacientei includ :
 - prima citologie normala dupa citologie sau histologie anormala
 - frotiuri ale cazurilor suspecte clinic (scurgeri anormale, sangerare postmenstruala, col uterin anormal sau suspect)
 - frotiuri negative inainte de un frotiu clasificat ca fiind anormal si care necesita tratamente clinice ulterioare (maximum 5 ani).
 - frotiuri ale femeilor aflate la menopauza cu atrofie, dificil de clasificat, probabil cu celule anormale, cu sfatul de a repeta frotiul dupa o perioada scurta de tratament cu estrogen.

Controlul de calitate al lamelor.

In coformitate cu regulamentul national aceste proceduri pot fi realizate atat de un cito-tehnician si/sau un cito-patolog cat si de doi cito-tehnicieni.

4.5.3. Evaluarea sarcinii de lucru – screeningul initial

Numarul maxim de lame citite pe zi si timpul acordat acestora trebuie sa fie stabilit in cadrul laboratorului si trebuie sa depinda de metoda de preparare a frotiului (metoda conventionala sau cea bazata pe lichid). Trebuie luata in cont si munca suplimentara prestata

de cito-tehnician incluzand colorarea, procedurile de control al calitatii precum si alte activitati. In Europa limitele maxime oficiale ale cantitatii de munca pentru citirea lamelor de catre un cito-tehnician pe zi variaza intre 25 si 80 de cazuri. In unele tari, cantitatea de munca maxima este raportata la ora, in Germania de exemplu, 10 cazuri pe ora.

Este de preferat ca :

- citirea continua a lamelor sa nu depaseaca 2 ore fara o pauza, si
- screeningul primar sa nu depaseaca 6 ore pe zi.

Trebuie pastrata o inregistrare a evaluarilor screeningului primar al fiecarui cito-tehnician, si a rezultatelor finale si retriate pentru controlul calitatii.

4.5.4. Arhivarea

Personalul laboratorului este responsabil pentru administrarea adecvata si arhivarea formularelor, a frotiurilor si scrierea si/sau a raportarea computerizata. Procedurile trebuie sa fie in conformitate cu legislatia nationala, incluzand securitatea datelor pacientelor.

Formularul: Formularul sau echivalentul sau electronic trebuie pastrat minim trei luni.

Frotiurile: Toate lamele depozitate minim 10 ani in conditii adecvate de conservare. Acest lucru este important pentru managementul pacietului la fel ca si pentru controlul calitatii.

Rapoartele : Depozitarea rapoartelor scrise sau computerizate depinde in primul rand de regulamentul national. Este recomandat ca rapoartele sa fie depozitate cel putin 10 ani. Este mai avantajos sa se pastreze inregistrari codate ale rezultatelor citologice pentru raportari ulterioare, chiar daca rezultatele lamelor nu mai sunt disponibile.

Arhivarea frotiurilor Pap si a blocurilor histologice de tesut cervical constituie o sursa foarte importanta pentru bio-banca de cercetare. Uniunea Europeana promoveaza sisteme ce permit cercetarea la grad inalt folosind material biologic uman depozitat.

4.6. Inregistrarea rezultatelor

4.6.1. Sistemul informational al laboratorului

Trebuie sa existe un sistem adecvat de pastrare a inregistrarilor, de preferat computerizat. Trebuie sa fie exact si usor accesibil pentru intregul personal al laboratorului.

Sistemul de inregistrare trebuie sa includa cel putin :

- date de identificare a pacientei
- numele si adresa laboratorului
- numarul ID al laboratorului

- datele sosirii frotiurilor in laborator
- indicatiile pentru examinare :screening, indicatii clinice ulterioare
- tipul examinarii: citologica, histologica sau virusologica
- rezultatele examenarilor laboratorului in conformitate cu sistemele de clasificare actuale standard si date incluzand o decizie asupra calitatii frotiului
- sfaturi pentru repetarea frotiului sau diferite trimiteri
- data raportului final, si
- numele persoanei sau a persoanelor care au evaluat frotiul

Indrumatorul European recomanda ca rezultatele de citologie sa fie raportate utilizand un regulament de terminologie aprobat la nivel national, care poate fi transpus cel mai usor in sistemul Bethesda (vezi capitolul 3, anexa 2)

Recomandarile ulterioare se refara la faptul ca sistemul informational ar trebui sa :

- centralizeze rezultatele testelor multiple pentru aceeasi pacienta
- sa permita accesul usor la detaliile despre citologia si histologia cervicala anterioara a pacientei
- sa furnizeze un mecanism de management side inregistrare a evolutiei clinice de dupa efectuarea testelor citologice, incluzand investigatii : colposcopie, biopsie etc., si
- sa furnizeze date necesare pentru evaluarea programului de screening al populatiei. Toate sau cateva date despre inregistrare mentionate mai sus trebuie trimise registrului regional sau national pentru cancer in conformitate cu directivele actuale, si trebuie pastrate la centrul de screening pentru evaluarile proprii.

4.6.2. Autorizarea rezultatelor

Fiecare raport trebuie verificat pentru nepotriviri inainte de autorizare dupa care poate fi autorizat manual sau electronic.

In conformitate cu recomandarile legale nationale, rapoartele citologice pot fi semnate atat de cito-tehnicieni cat si de cito-patologi.

4.6.3. Timpul necesar laboratorului pentru raportarea rezultatelor

Toate eforturile ar trebui îndreptate pentru raportarea rezultatelor screeningului în 10 zile lucrătoare numărând începând cu ziua în care frotiul a ajuns la laborator. Dacă data limită menționată mai sus nu poate fi respectată trebuie informat doctorul asupra acestui fapt.

4.7. Managementul calitatii

S-a dezvoltat o varietate de concepte privind managementul calitatii (asigurarea calitatii) ca programe active de prevenție. Modelele generice (managementul total al calitatii) ca și modelul stabilit de Fundația Europeană pentru Managementul Calitatii diferă de cele bazate pe implementarea normelor/standardelor internaționale. Un program adecvat de management al calitatii va ajuta la garantarea îngrijirii optime a pacientei și va minimaliza riscul pretențiilor de garanție.

4.7.1. Managementul calitatii interne

4.7.1.1. Managementul calitatii laboratorului (managementul pre-analitic al calitatii)

Laboratorul trebuie să desemneze o persoană care pe lângă munca zilnică în screeningul cervical este calificată în colectarea și administrarea documentelor, să fie capabilă să comunice cu manageri de calitate calificați, sau să fie ea însăși un manager de calitate calificat. De ajutor sunt și îndrumătoarele practice sau cartile de buzunar.

Documentele de management general ar trebui să includă :

- o imagine de ansamblu a laboratorului de screening
- descrierea organizării personalului (incluzând nivelele de competență și responsabilitățile fiecărei persoane, linii de comunicații și infrastructura) și structura documentelor de management

Reteaua de procese trebuie să includă :

- definiția clientului
- procesele managementului
- nucleul procesului, și
- procesul de îmbunătățire și resurse

Descrierea detaliată a proceselor trebuie să includă :

- protocoalele etapelor screeningului lamelor
- descrierea personalului responsabil cu procesele specifice, și

- metode de identificare si de minimalizare a erorilor (de exemplu : verificarea listelor)

Intregul personal trebuie informat iar protocoalele trebuie verificate anual si ajustate in conformitate cu continuarea educatiei medicale a intregului personal.

4.7.1.2. Managementul analitic al calitatii (citologiei)

Acuratetea screeningului trebuie mentionata in protocoalele aprobate anterior pentru definirea performantei autentice. Masurarea acuratetei screeningului trebuie luata in considerare pentru variatiile acuratetei din raportul final, care trebuie de asemenea sa fie mentionate. Metodele folosite pentru evaluarea calitatii trebuie sa faciliteze dialogul in cadrul laboratorului si sa imbunatateasca acuratetea screeningului individual.

Exista trei metodologii principale pentru controlul intern al calitatii citologiei :

- metode bazate pe re-screeningul lamelor
- metode bazate pe monitorizarea ratelor de identificare si de raportare a screeningului
- metode bazate pe corelarea rezultatul citologiei cu rezultatul histologic/clinic

Controlul intern al calitatii bazat pe re-screeningul lamelor

Screeningul multiplu include variante prospective si retrospective. Controlul intern al calitatii screeningului citologic depinde in linii mari de re-screeningul lamelor care initial au fost categorisite ca fiind negative sau inadecvate. Procedurile pot fi proiectate sa identifice posibilele rezultate fals negative inainte ca rezultatele finale sa fie raportate, in acest caz exista posibilitatea de imbunatatire a atentiei acordate pacientei precum si de imbunatatire a acuratetei individuale si a laboratorului. De asemenea, procedurile pot fi proiectate sa monitorizeze acuratetea screeningului, atat prin masurarea sensibilitatii si a specificitatii screeningului in functie de rezultatul final, cat si prin monitorizarea ratei de identificare a anomaliilor citologice.

Urmatoarele proceduri de re-screening sunt propuse pentru a contribui la sensibilitatea screeningului cervical sau la controlul general al calitatii:

- recitirea rapida a frotiurilor care initial au fost raportate ca fiind negative sau inadecvate
- pre- screeningul rapid al tuturor frotiurilor

- re-screeningul aleatoriu (re-screeningul total in procent de 10% a frotiurilor luate la intamplare dintre cele raportate ca fiind negative sau nesatisfacatoare)
- re-screeningul tintit a unor grupuri specifice de pacienti
- punerea la comun a cazurilor anormale de screening
- punerea la comun a cazurilor anormale de re-screening
- re-screeningul retrospectiv al frotiurilor negative ale pacientelor cu un grad inalt de anomalii (recitirea tintita) si,
- re-screeningul automat al frotiurilor care au fost initial raportate ca fiind negative

Recitirea rapida (RR) consta in re-screeningul rapid intre 30 si 120 de secunde, a tuturor lamelor care au fost raportate ca fiind in limite normale sau neadecvate cu scopul de a identifica acele lame care pot contine modificari anormale ce nu au fost observate. Acele frotiuri suspecte sunt verificate pe urma de un cito-tehnician sau de un cito-patolog care va pune diagnosticul final.

- Recitirea rapida sau partiala a frotiurilor a fost introdusa in UK ca o alternativa care s-a dovedit un control standard de calitate foarte folositor.
- Intr-un studiu recent s-au publicat date referitoare la recitirea rapida a frotiurilor cervicale, care au stabilit ca recitirea rapida a tuturor frotiurilor negative a dat rezultate mai bune de identificare a anomaliilor suplimentare decat re-screeningul a doar 10% dintre frotiurile negative

Pre-screeningul rapid al tuturor lamelor (RP)

Pre-screeningul rapid este definit ca verificarea partiala la microscop a unei lame intr-un timp limitat (maxim 120 de secunde) inainte de verificarea in intregime a lamei.

- Diferenta esentiala intre pre-screeningul rapid si revederea rapida este ca in pre-screeningul rapid toate lamele sunt supuse unei verificari partiale rapide de catre un cito-tehnician, in timp ce in recitirea rapida doar lamele care initial au fost considerate negative sunt recitite.
- Avantajul organizatoric al pre-screeningului rapid este ca prin aceasta metoda se identifica rapid cele mai multe cazuri anormale

- Acuratetea screeningului rapid in reluarea leziunilor citologice si intregul screening de rutina pot fi computerizate.
- Procesul nu este influentat de marcarea anterioara a lamelor.
- Pre-screeningul rapid se dovedeste a fi un process de control al calitatii mai bun in ceea ce priveste sensibilitatea decat recitirea rapida, cu un procent de 10%.

Re-screeningul aleatoriu a unei parti luate la intamplare din frotiurile negative

- Re-screeningul la intamplare este folosit pe scara larga in Statele Unite si sugerat de unele tari europene. Regulamentul CLIA '88 specifica ca cele putin 10% din frotiurile negative trebuie supuse re-screeningului realizat de un cito-patolog sau de un cito-tehnician calificat in supervizare.
- Valoarea lui in identificarea diagnosticelor fals negative a fost criticata pentru lipsa de eficienta si de valoarea statistica scazuta.

Re-screeningul tintit a grupurilor specifice de pacienti selecteaza frotiurile de la pacienti despre care se stie ca prezinta risc crescut pentru anormalitati citologice, si este realizat de un cito-tehnician senior sau de un cito-patolog.

Frotiurile selectate pentru re-screeningul tintit pot fi acelea ce prezinta :

- Antecedente de sangerari anormale, repetate, de exemplu : sangerari intre menstruatii, dupa contact sexual, dupa menopauza
- Antecedente de infectii cervicale/vaginale periodice
- un col uterin cu aspecte anormale observate prin colposcopie

Re-screeningul tintit nu este standardizat si posibilitatile lui de a identifica leziunile suplimentare nu au fost comparate cu alte metode precum re-screeningul sau pre-screeningul rapid sau aleatoriu. Cu toate acestea, se considera ca este a fi metoda buna de management al calitatii, fiind practicat in cateva laboratoare europene.

Re-screeningul automat

Beneficiul posibil al acestei metode include reducerea ratei rezultatelor fals negative. Re-screeningul automat este o metoda costisitoare pentru asigurarea calitatii.

Controlul intern al calitatii bazat pe identificarea screeningului si raportarea datelor

Monitorizarea ratelor de identificare ale screeningului primar

Acuratetea screeningului primar poate fi monitorizata fara revederea lamelor, prin masurarea procentajelor principalelor categorii diagnostice (cu grad inalt, cu grad redus, inadecvate, nedeterminate, negative).

Monitorizarea ratelor de raportare ale patologilor

Ratele de raportare citopatologice a rezultatelor inadecvate, cu grad scazut si cu grad inalt formeaza un indrumator util pentru performanta, care este important cand rezultatele finale ale patologului sunt folosite ca rezultate de masurare a performantei screeningului primar.

Controlul intern al calitatii bazat pe corelarea rezultatelor clinice/histologice

Corelarea rezultatelor citologice cu cele clinice reprezinta un aspect important al asigurarii calitatii si necesita existenta unor sisteme care sa poate corela rezultatele citologice cu cele bioptice, colposcopice etc.

Corelatia cito-clinica

Este esential contactul cu clinicienii si accesul la datele registrului de cancer.

- Laboratoarele trebuie sa stabileasca un mecanism de urmarire indeaproape a pacientelor cu frotiuri citologice ce sugereaza leziuni intraepiteliale cu grad inalt si carcinom invaziv.
- Corelarea cito-histologica este un aspect important in educatia interna atat a citologiei cat si a histologiei. Laboratorul trebuie sa aiba o politica bine definita privind metodele folosite pentru corelarea cito-histologica.
- Laboratorul trebuie sa compare daca e posibil toate rapoartele citologice anormale cu histopatologia si sa determine cauzele oricarei discrepante.
- Procesul de corelare trebuie sa fie documentat in cadrul programului de asigurare a calitatii laboratorului.
- Valoarea predictiva pozitiva pentru citologia cu grad inalt furnizeaza o masura a acuratetei rapoartelor citologice

Corelatia cito-virusologica: daca testarea HPV poate fi folosita ca un test de triaj a pacientelor cu diagnostice de ASC-US (celule scuamoase atipice cu semnificatie nedeterminata), pozitivitatea HPV trebuie gasita in cel putin 30% din cazuri. **Auditul cancerelor de interval.** O parte importanta a controlului calitatii o reprezinta re-screeningul frotiurilor pacientelor cu rezultate negative sau cu grad redus in mai putin de 3-5 ani inainte de diagnosticul de cancer invaziv, dar ar trebui luate in considerare toate componentele istoriei

screeningului incluzand erorile screeningului citologic, erorile prelevarii de probe, nerespectarea recomandarilor ulterioare, tratamentul incomplet si daca cancerul a fost sau nu identificat prin screening. O necesitate initiala o reprezinta legatura dintre registrul de cancer si laboratorul de citologie. Revederea lamelor anterioare a femeilor cu cancer invaziv trebuie continuata cat mai mult posibil in contextul procesului de screening de rutina. Aceasta inseamna ca lamele trebuie supuse re-screeningului alaturi de controalele negative si/sau pozitive si ca etichetele trebuie indepartate. Lamele trebuie revazute de mai mult de un cito-patolog/cito-tehnician (preferabil de 3). Diagnosticile revazute trebuie sa distinga interpretarile fals negative clare de trasaturile citologice recunoscute ca fiind cu risc de a fi potential fals negative, ca celule anormale putine mici si palide.

4.7.1.3. Educatia continua interna

Comunicarile si discutiile referitoare la unele cazuri dificile dintre cito-tehnologi si cito-patologici au un impact puternic asupra formarii individuale. Additional:

- Trebuie sa existe manuale cat mai bune si cat mai noi.
- Laboratorul trebuie sa aiba abonament sau acces online la una sau mai multe reviste de citologie.
- Cito-tehnicienii si cito-patologii trebuie sa participe in mod regulat la intalniri unde se prezinta diferite cazuri.
- Trebuie facute evaluari asupra performantei pentru a identifica deficiente de cunostinte si aptitudini care ar putea fi imbunatatite prin programe educationale.

4.7.2. Managementul extern al calitatii

4.7.2.1. Educatia externa continua

Actiunea educationala externa trebuie sa fie un component important al oricarui program de asigurare a calitatii. Actiunea educationala este o cerinta pentru experienta in citologie. Aceasta cerinta poate fi indeplinita prin:

- Organizare de intalniri si simpozioane
- Sesiuni de prezentare a lamelor intre laboratoarele regionale
- Participarea la testarile de competenta

- Cursuri de citotehnologie adresate studentilor, rezidentilor de anatomie patologica, etc. si
- contributi prin studii individuale la manualele laboratoarelor sau la activitatea societatilor medicale.

Sesiunile de prezentare a lamelor intre laboratoare s-au dovedit eficiente pentru cresterea calitatii interpretarii citologiei intre laboratoarele participante. Adicional, trebuie incurajata de catre managerul laboratorului abilitatea tuturor persoanelor implicate in procesul de screening si care participa la educatia medicala continua. Membrii societatilor regionale, nationale sau internationale de citologie trebuie sa fie vazuti ca o parte a educatiei continue externe. Cooperarea cu cito-tehnicienii din alte laboratoare imbunatateste motivarea. Motivarea cito-tehnicienilor este datorata consimtirii lor de a elabora teste de eficienta. Din acest motiv personalului laboratorului trebuie sa i se acorde din timpul de lucru timp necesar pentru a profita de avantajele acestor proceduri.

4.7.2.2. Controlul extern al calitatii competentei in screening

Testul de eficienta este mandatat in cateva tari din Uniunea Europeana. Testul de eficienta, acreditarea si recertificarea nu merg intotdeauna mana in mana.

- Academia Internationala de Citologie ofera teste de eficienta si recertificare bazate pe educarea continua pe baza de credite dobandite prin practica continua in citologie si prin participarea la evenimentele de educatie continua.
- EFCS (The European Federation of Cytology Societies) ofera testul de aptitudini EFCS (testul QUATE), care se bazeaza pe sistemul de testare a eficientei folosit in UK si acceptat pe scara larga de Italia si Danemarca.
- Testele voluntare de abilitate trebuie sa fie destinate educatiei, dar metodele de testare trebuie sa aiba in vedere managementul a slabelor performante care persista.
- Asigurarea externa a calitatii poate lua calea normala a examinarii cazurilor "test", fie prin lame sau fie prin imagini electronice cu evaluarea individuala voluntara a performantei
- Lamele test trebuie proiectate astfel incat sa imite practica normala, si diagnosticele trebuie aprobate inainte de un comitet sau confirmat de histologi.

Monitorizarea laboratorului si ratele rapoartelor personalului pentru gradul inalt si gradul scazut al anomaliiilor citologice si compararea rezultatelor cu standardele nationale pot

constitui mijloace de asigurare a calitatii externe. In UK, ratele rapoartelor din toate laboratoarelor de citologie sunt publicate anual.

4.7.2.3. Acreditarea laboratorului

Bazata pe standarde predefinite, o organizatie externa verifica si in final certifica calitatea institutiei aflata in investigare. Standardele sunt documente agrementate continad specificatii tehnice sau alte criterii precise care pot fi folosite ca reguli sau indrumatoare, pentru a se asigura ca materialele , produsele, procesele si serviciile sunt potrivite pentru scopul lor.

- Standardele externe trebuie sa se distinga de cele interne. In timp ce standardele interne sunt o necesitate pentru orice management al calitatii, valoarea standardelor externe este inca in discutie. In Australia, standardele pentru citologia ginecologica sunt date de catre National Pathology Accreditation Advisory Board.
- O varietate larga de agentii de acreditare internationale/nationale ofera certificare laboratoarelor pe calea auditurilor externe. Aceste organizatii private trebuie sa fie acreditate de diferite ministere. ISO (International Organization for Standardization)este o agentie non-guvernamentala a standardelor organizatiilor nationale din mai mult de 140 de tari, una din fiecare tara. Rezultatele activitatii ISO sunt publicate ca si standarde internationale.

Acreditarea laboratoarelor de citologie este inca voluntara in majoritatea statelor UE. The Clinical Pathology Accreditation (UK) Ltd agreeaza standardele internationale ISO 17011 si ISO 9001: 2000. In Mare Britanie departamentele de citologie vor fi admise pe viitor numai in cadrul departamentelor de histopatologie/patologie . Alte tari au dezvoltat sau dezvolta programe nationale sau locale de acreditare pentru laboratoarele de citologie.

- In caz de acreditare, exista un nivel minim impus pentru ca un laborator de citologie sa poata functiona. In procesul de screening trebuie sa fie implicate minim 4 persoane. Trebuie citite minim 15.000 de lame de citologie anual.
- Recertificarea trebuie sa aiba loc la trei ani dupa prima acreditare , urmatoarea avand loc peste 5 ani.

4.7.3. Responsabilitati pentru controlul calitatii

Managerul laboratorului este responsabil pentru sistemul de calitate și pentru aprobarea îndrumătoarelor și procedurilor de lucru.

4.8. Comunicarea

4.8.1. Alte laboratoare

Laboratoarele trebuie să pună la dispoziția altor laboratoare implicate în programul de screening cervical informații și date clinice relevante.

4.8.2. Medicii generalisti, ginecologii și alți prelevatori de probe

Prelevatorii de probe trebuie informați anual despre procentajul minim al frotiurilor satisfacatoare și nesatisfacatoare față de cel mai slab procentaj al țării/regiunii/laboratorului.

Prelevatorii de probe trebuie să furnizeze informații esențiale după modelul formularului standard.

Ginecologii trebuie să furnizeze date clinice necesare laboratoarelor implicate în programul de screening cervical.

În anumite zone, dacă ginecologul recoltează proba pentru frotiu, copiile rezultatelor frotiurilor sunt trimise femeii în conformitate cu regulamentele interprofesionale locale.

4.8.3. Autoritățile de sănătate publică

Înregistrările citologice și histologice trebuie trimise la intervale regulate la registrul național sau regional de cancer care este responsabil de monitorizarea programelor de screening. Această condiție este obligatorie și trebuie să includă toate înregistrările indiferent de indicațiile examinării, statusul femeii, sau de prelevatorii de probe sau de laborator. Laboratoarele trebuie să primească rapoarte cu rezultatele și impactul evaluării screeningului.

Registrul de screening trebuie să furnizeze date statistice specifice și generale pentru laboratoarele participante

6

6.1 Sumar executiv

Un rezultat al testului Papanicolau cu celule anormale necesită urmărire de către specialistul în colposcopie. Rolul acestui specialist este de a identifica sursa celulelor atipice și de a lua o decizie informată în privința nevoii de tratament. Pentru femeile care necesită tratament, specialistul în colposcopie decide care este cea mai potrivită modalitate de tratament în funcție de fiecare caz în parte. Tot acest specialist este cel care trebuie să facă planul de urmărire pentru fiecare caz. Există protocoale de intervenție în cazurile cu rezultate ASC US și HSIL. Abordarea situațiilor cu LSIL este mai dificilă, întrucât încă nu se poate preciza care este metoda optimă de rezolvare; repetarea testului Babeș Papanicolau și colposcopia constituie o

opțiune, dar testarea HPV ca prima opțiune de management în LSIL nu este suficient de selectivă.

Managementul și urmărirea femeilor cu atipii celulare cervicale se bazează pe asistența de calitate și colectarea cu acuratețe a tuturor datelor. Capitolul 6 prezintă toate aceste aspecte.

6.2 Introducere

Testul Papanicolau anormal, evidențiind celule cervicale cu diferite atipii arată prezența posibilă a leziuni neoplastice progresive care, fără tratament, pot evolua spre o formă de cancer ce poate pune viața în pericol. Așa cum s-a descris în cap. 2, o leziune medie poate regresa spontan, mai ales la femei tinere și de aceea, astfel de cazuri pot să nu necesite deloc tratament. Suspiciunea citologică a unei leziuni cu grad ridicat de atipie implică un risc crescut de **a acoperi (masca ? underline..)** o displazie severă, care prezintă un risc crescut de evoluție spre cancer. La femei cu astfel de probleme trebuie întotdeauna să se efectueze colposcopia și biopsia. Tratamentul potrivit și/sau urmărirea sunt în funcție de rezultatele citologice, colposcopice și histologice și contextual clinic individual.

Acest capitol începe cu descrierea procedurilor utilizate când rezultatul TBP arată atipii celulare, situații în care se poate recurge la repetarea TBP, testarea HPV, colposcopia, biopsia dirijată colposcopic sau excizia zonei de transformare (ZT). Evaluarea endocervicală prin citologie sau chiuretaj este folosită când colposcopia este nesatisfăcătoare sau când există suspiciuni de leziuni endocervicale. *Aceste proceduri diagnostice sunt descrise în paragraful 3.* Examinarea histologică a materialului tisular fost deja descrisă în capitolul precedent (**adică 5 ???**) iar tehnica, interpretarea și terminologia colposcopiei sunt descrise în secțiunea 3.3.

Secțiunea 4 abordează procedurile terapeutice utilizate în mod curent în Europa

Secțiunile 5 și 6 descriu procedurile pentru fiecare categorie citologică din clasificarea Bethesda 2001 și pentru situațiile cu CIN confirmate histologic. Recomandările sunt bazate pe cunoștințele curente/actuale despre istoricul natural al leziunilor cervicale, pe evidențe furnizate de proceduri diagnostice și eficacitatea intervențiilor terapeutice. Complicațiile care pot să apară după tratament sunt descrise în secțiunea 7. Cele trei opțiuni de monitorizare a rezultatelor terapeutice (repetarea TBP, testarea HPV sau colposcopia) sunt descrise în secțiunea 8. Ulterior sunt prezentate recomandări pentru situații clinice particulare, ca de exemplu: sarcină, starea de imunopresie, infecția HIV, postmenopauza, adolescența și discordanțele rezultatelor cito-colpo-histologice. În încheiere sunt prezentate recomandări pentru asistența de calitate și câteva sugestii despre modul de comunicare cu femeile în legătură cu rezultatele screeningului, diagnosticul și tratamentul. La final este inclus un formular pentru colectarea datelor.

6.3 Evaluarea diagnostică a rezultatelor anormale

6.3.1 Repetarea TBP/citologiei

După examenul citologic, epiteliul cervical necesită timp pentru regenerare. TBP (examenul citologic) nu ar trebui repetat mai devreme de 3 luni de la prima testare. Repetarea testului citologic este o opțiune acceptabilă când rezultatul primului test arată ASCUS/ASC-US (1) sau LSIL, precum și în cazul în care acel prim rezultat este nesatisfăcător. În ultimul caz, laboratorul ar trebui să furnizeze informații suplimentare pentru o recoltare cât mai corectă și instrumente potrivite persoanei care recoltează. În cazuri în care există suspiciuni de infecții,

înainte de repetarea testului este necesar tratamentul acestora. La fel, dacă rezultatul inițial a indicat aspecte de atrofie, repetarea testului ar trebui să se facă după tratamentul cu estrogeni. *Repetarea TBP în cazuri în care sunt identificate celule scuamoase atipice cu semnificație nedeterminată sau LSIL este prezentată în secțiunile 6.5.1 și 6.5.2. N-ar trebui de adus aici ?*

(1) În acest capitol sunt utilizate atât denumirea ASCUS cât și ASC-US; recomandările din acest manual fac diferența între ASC-US (celule scuamoase atipice cu semnificație nedeterminată) și ASC-H (celule scuamoase atipice fără posibilitatea de a exclude HSIL), în conformitate cu clasificarea Bethesda 2001. Totuși, mare parte din literatura de referință pentru managementul leziunilor scuamoase borderline folosește termenul mai general de ASCUS așa cum a fost definit în versiunile 1998 și 1991 ale sistemului Bethesda. În prezentul material, termenul ASCUS este folosit în funcție de sursele bibliografice. ASCUS cuprinde ASC-US, ASC-H și celule atipice sugerând procese inflamatorii (ASC-R). Ultima subcategorie (ASC-R) apare în Sistemul Bethesda 2001 “leziuni intraepiteliale fără malignitate”

6.3.2 Testarea VPU/HPV

Recent, testarea VPU/HPV a fost propusă ca abordare alternativă în cazul femeilor cu leziuni citologice minore, permițând clinicianului selectarea cazurilor unde sunt necesare evaluări colposcopice și histologice (Wright și col, 1995; Arbyn și col, 2004a, Arbyn și col, 2004b). În cazul femeilor cu ASCUS, dacă se utilizează citologia lichidă, se poate face și testarea HPV ADN din lichidul rezidual fără a mai fi nevoie ca femeia să fie rechemată pentru acest test. Altfel, testarea HPV se face cu ocazia unei alte examinări în care se folosește peria endocervicală tip Cytobrush

6.3.3 Colposcopia

Cînd rezultatele TBP arată atipii celulare, scopurile colposcopiei sunt:

1. determinarea poziției anatomice/geografice precise a zonei de transformare (ZT)
2. confirmarea sau infirmarea suspiciunii citologice de CIN
3. confirmarea sau infirmarea cancerului invaziv
4. recunoașterea sau respingerea bolii glandulare
5. facilitarea tratamentului și monitorizarea progresiei/regresiei CIN

Colposcopul a fost descris prima oară de Hinselmann (1925). Colposcopul modern este mult mai sofisticat decît cel descris de Hinselmann dar principiul de bază este același, fiind instrumentul care permite observarea mărită a colului uterin de la 6 pînă la 40 de ori comparativ cu simpla observare. Colposcopia este utilizată pentru trei obiective:

1. evaluarea femeii cu citologie cervicală anormală
2. evaluarea femeii cu suspiciuni de probleme cervicale
3. instrument elementar de screening, parte a examinării ginecologice; acesta este modul în care colposcopul a fost utilizat de Hinselmann și este încă folosit în unele țări din Europa și America Latină., de obicei în conjuncție cu examenul citologic (TBP). **De reformulat:** Utilizată în acest mod, colposcopia permite cu o probabilitate crescută depistarea bolii premaligne dar specificitatea evaluării este totuși scăzută.

6.3.3.1 Zona de transformare (ZT)

Zona de transformare este acea parte a cervixului care în viața fetală este acoperită de epitelium columnar și care, prin procesul de metaplazie, devine scuamoasă, fenomen normal, care se petrece la fiecare femeie. Aria epiteliului columnar care prin procesul de metaplazie devine scuamoasă este denumită zonă de transformare (ZT). Stimulul acestui proces este pH-ul

vaginal. Procesul de metaplazie începe sub influența estrogenilor materni, anterior nașterii sau la foarte scurtă perioadă după naștere. Procesul este frenat pînă la pubertate, perioadă în care, sub stimularea propriilor estrogeni, pH-ul redevine din nou acid și orice epiteliu columnar expus acidității vaginale se transformă prin metaplazie în epiteliu scuamos. Importanța zonei de transformare este dată de faptul că aici se dezvoltă CIN care nu poate fi depistat și înlăturat, putînd progresa spre carcinom scuamos invaziv.

Zona de transformare este ușor de identificat de către colposcopist datorită prezenței chisturilor Naboth, deschiderii glandelor și vascularizației caracteristice.

6.3.3.2 Tehnici ale colposcopiei

După consiliere, femeia se așează pe masa de consultație. După examinarea vizuală a vulvei, se instalează speculul vaginal, care permite vizualizarea colului uterin. Dimensiunile speculelor sunt în funcție de anatomia vaginală. Colul uterin este spălat cu ser fiziologic, pentru a înlătura excesul de mucus, sînge, diferite secreții vaginale. *Apoi, folosirea unui filtru verde va crește capacitatea de observare a arhitecturii vasculare a capilarlore cervicale (Jordan, 1985; Sellors & Sankaranarayanan, 2003).* Ulterior, pe cervix se aplică o soluție de 3 – 5 % de acid acetic, fond pe care pot fi observate zone “aceto-albe” de boală premalignă. Zona ar trebui examinată după minimum 20 de secunde. Acidul acetic determină edem tisular și coagularea superficială a proteinelor intracelulare, ceea ce reduce transparența epiteliului. În timpul acestui proces capilarele subepiteliale sunt mai puțin vizibile și chiar epiteliul apare de culoare albă. Motivul pentru care colposcopia are o specificitate joasă este acela că nu toate zonele care apar albe/decolorate sunt premaligne.

Epiteliul aceto-alb poate fi observat în următoarele situații:

1. metaplazie scuamoasă imatură
2. vindecarea/regenerarea epiteliului
3. zonă de transformare congenitală
4. infecție cu HPV
5. neoplazie intrapitelială cervicală
6. o combinație de CIN și HPV
7. carcinomul invaziv al celulelor scuamoase
8. adenocarcinom

Specialistul colposcopist este instruit să recunoască epiteliul scuamos original, epiteliul columnar, joncțiunile scuamo-columnare și zona de transformare. Modificările premaligne apar în zona de transformare, motiv pentru care este foarte important ca examinatorul să identifice, recunoască și evalueze corect această zonă și să decidă dacă este sau nu normală. Zona de transformare congenitală (ZTC) este parte a colului uterin (și uneori a vaginului) care în viața fetală conținea epiteliu columnar, dar care încă din timpul perioadei fetale și imediat după naștere se transformă din epiteliu columnar în epiteliu scuamos prin procesul de metaplazie. Recunoașterea ZTC poate fi uneori dificilă, dar principala caracteristică este aceea de a fi **faintly** aceto-alb, nu se colorează de la soluția de Lugol iar un ochi mai puțin experimentat poate să o confunde cu starea de CIN de grad redus sau **VAIN** (pg 204 mijloc)

Dacă joncțiunea scuamo-columnară nu poate fi văzută pentru că transformarea se extinde în canalul endocervical, ar trebui utilizat un specul endocervical (pentru partea joasă a endocolului). Dacă zona de transformare poate fi integral vizualizată, se consideră că examenul colposcopic este satisfăcător. Dacă această zonă nu poate fi integral vizibilă, (pentru că joncțiunea scuamo-columnară se extinde în canalul cervical, neputînd fi accesibilă colposcopiei), se consideră că examenul colposcopic este nesatisfăcător.

Aplicarea soluției de Lugol (testul Schiller) determină o colorare omogenă maronie/brună a epiteliului scuamos normal, pentru că acest țesut e bogat în glicogen care se colorează în maro la contactul cu soluția de iod. Pe de altă parte, celulele premaligne sunt deficitare în glicogen, de aceea colorarea acestora este deficitară. Aplicarea soluției de Lugol urmărește să delimiteze zonele anormale înainte de instituirea unui tratament. Totuși, cei mai mulți specialiști în colposcopie consideră că utilizarea de rutină a soluției de Lugol nu aduce prea multe beneficii: trebuie subliniat faptul că nu toate epiteliile sărace în glicogen sunt anormale, astfel: metaplazia imatură scuamoasă, epiteliul pe cale de refacere/vindecare, zona de transformare congenitală și epiteliul normal afectat de virusul Papilloma pot să nu conțină glicogen și să nu se coloreze la aplicarea soluției de iod.

NOTĂ: un test Schiller este considerat pozitiv dacă zona vizată nu se modifică la aplicarea soluției de iod.

6.3.3.3 Caracteristici ale colposcopiei sugestive pentru CIN

În cazul stărilor premaligne este posibil să apară modificări ale arhitecturii vasculare subepiteliale, care pot fi sumarizate astfel:

1. punctuație: fin sau rugos, în funcție de severitatea leziunii
2. mozaic: fin sau rugos, în funcție de severitatea leziunii
3. atipii vasculare: sugerează carcinomul
4. gradul de aceto-albire/decolorare: leziunile de grad ridicat sunt mai **densely** decât cele de grad redus
5. marginile leziunii: leziunile de grad redus au margini indistincte, vag conturate, **feathery indistinct sau scalloped(ZIGZAG) edges**, în timp ce leziunile de grad ridicat au margini evidente (**edges sharp straight**)

Caracteristicile colposcopice ale unei leziuni de grad redus sunt: modificări reduse, nesemnificative la aplicarea soluției acetice; vasele subepiteliale pot să nu fie vizibile, or, dacă sunt vizibile, pot apărea punctifore sau în mozaic. La aplicarea soluției iodate, aceste leziuni nu se colorează..

Caracteristicile colposcopice în leziunile cu grad ridicat sunt: modificări puternice la soluția acetică, reacția negativă la aplicarea soluției iodate, mozaic sau punctuație moderat sau rugos, prezența atipiilor vasculare. În cazul în care vasele capilare sunt foarte dezvoltate și cu neregularități, trebuie luată în considerare probabilitatea prezenței unui proces malign. Între aspectele normale și anormale ale epiteliului există o multitudine de indicii de anormalitate.

6.3.3.4 Terminologia colposcopiei

A fost revizuită și aprobată de Federația Internațională de Patologie Cervicală și Colposcopie (sau IFCPC) în anul 2002. În calitate de organizație a specialiștilor în colposcopie și citologie cervicală, IFCPC recomandă utilizarea terminologiei pentru diagnostice clinice, tratamente și în cercetare (Walker și col, 2003)

Tabel 1 Clasificarea IFCPC pentru colposcopie

I Rezultate colposcopice normale

- Epiteliu scuamos original
- Epiteliu columnar
- Zona de transformare

II Rezultate colposcopice anormale

- Epiteliu slab sensibil la acid acetic
- Epiteliu puternic sensibil la acid acetic*
- Mozaic fin
- Punctuație fină (cum îi zice la **punctuation**, că nu găsesc nicări un termen care să meargă)
- mozaic rugos *
- Punctuație rugos*
- Reacția la iod parțial pozitivă
- Reacția la iod negativă*
- Vascularizație atipică

III. Caracteristici colposcopice sugerînd cancer invaziv

IV. Colposcopie nesatisfăcătoare

- Joncțiune scuamo-columnară invizibilă
- Inflamație severă, atrofie, traumatisme
- Col uterin invizibil

V. Miscellanea

- Condilomatoză
- Cheratoză
- Eroziune
- Inflamație
- Atrofie
- Deciduoasă
- Polip

Caracteristici pentru modificări de grad ridicat: epiteliu puternic reactiv la acid acetic, mozaic puternic, punctuație puternică, leukoplachie groasă, vascularizație atipică; caracteristici pentru leziuni cu modificări de grad redus: epiteliu slab reactiv la acid acetic, mozaic fin, punctuation fină, leucoplazie subțire

6.3.3.5 Clasificarea zonei de transformare (ZT)

IFCPC a definit trei tipuri pentru zona de transformare, propunînd un sistem bazat pe trei indicii în funcție de care ZT poate fi clasificată.:

1. dimensiunile componentei ectocervicale ale ZT
2. poziția limitei superioare a ZT
3. gradul de vizibilitate a limitei superioare a ZT

Cele trei tipuri de transformare pot fi caracterizate ca fiind complet ectocervicale, vizibile complet cu o componentă endocervicală sau incomplet vizibile. Termenii de “larg” sau “mic” se referă la componenta ectocervicală a ZT. “Larg” înseamnă că ZT ocupă mai mult de jumătate din epiteliul ectocervical. (pg207)

Tabel 2. Clasificare geografică a ZT

Tipul ZT	DIMENSIUNI	Localizare	Vizibilitate	Calitatea colposcopiei
Tip 1	Mică	Ectocervical complet	Integral vizibilă	satisfăcător
Tip 1	Largă	Ectocervical	Integral vizibilă	satisfăcător

		complet		
Tip 2	Mică	Parțial endocervicală	Integral vizibilă	satisfăcător
Tip 2	Largă	Parțial endocervicală	Integral vizibilă	satisfăcător
Tip 3	-	Complet endocervicală	Parțial vizibilă	nesatisfăcător
Tip 3	Mică	Parțial endocervicală	Parțial vizibilă	nesatisfăcător
Tip 3	Mare	Parțial endocervicală	Parțial vizibilă	nesatisfăcător

Abordarea terapeutică este în funcție de aceste trei tipuri diferite de modificări ale ZT. Dacă un clinician recurge la o tehnică excizională pentru orice circumstanță, este necesară schimbarea abordării în funcție de tipul ZT. Dacă altcineva preferă LLETZ ca terapie de rutină, forma și dimensiunile **exciziei/loop** necesită să fie adaptate în funcție de tipul ZT.

ZT tipul 1

În funcție de criteriile standard, în tratamentul ZT de tip 1 se poate recurge fie la tehnici excizionale fie tehnici de distrucție. Pentru o ZT mică, se poate interveni recoltând o piesă operatorie de 2 x1.5 cm, iar pentru ZT mai mare se va face o excizie mai mare sau o combinație de **loops**.

ZT tipul 2

Deși se poate recurge la o metodă distructivă, totuși, este preferabilă procedura excizională: o excizie de 2x2 cm sau mai largă, în funcție de dimensiunile ZT or o combinație de **loops**.

ZT tipul 3

Pentru acest tip, se poate recurge la tehnica excizională pentru orice tip 3 ZT. Abordarea ZT de tip 3 se însoțește de un risc crescut de excizie incomplată. În această situație, este de luat în considerare alternativa LLETZ. O astfel de alternativă este excizia cu ansă (**straight wire**) excizia prin laser sau **cold knife (cuțit rece)**.

6.3.3.6 Acuratețea diagnostică a colposcopiei

Evaluarea corectă a sensibilității și specificității testului necesită o verificare independentă apelând la un standard sigur (**golden standard**), care de obicei este furnizat de histologie. Dar, acest lucru poate ridica probleme, pentru că, a avea probe care să ofere suficiente date diagnostice, locul intervenției este foarte important, or acesta este decis în funcție de colposcopie. Frecvent, cazuri cu rezultate colposcopice negative sunt frecvent interpretate ca fiind în mod real negative în absența confirmărilor histologice. Mai mult, în cazul leziunilor cervicale glandulare sau în localizări endocervicale ale joncțiunii scuamo-columnare, colposcopia poate fi negativă, chiar și în prezența neoplaziei intraepiteliale. În unele cazuri, CIN poate fi localizat în pereții glandelor iar în jurul orificiului glandular poate o zonă îngustă albicioasă.

Într-o metaanaliză condusă de Mitchell și bazată pe 9 studii, sensibilitatea și specificitatea colposcopiei în depistarea CIN 2 au fost estimate de a fi 98% și 48%.

6.3.3.7 Examinarea colposcopică a vulvei și a vaginului

În primul rînd, vulva ar trebui examinată macroscopic. Inspecția pereților vaginali este parte a examinării colposcopice. În completarea observării colului uterin, speculul este scos, pentru a observa pereții vaginali. Examenul atent permite depistarea unor anomalități, dacă inspecția arată zone anormale pe pereții vaginului sau/și pe colul uterin, se recurge la inspecția colposcopică.

6.3.3.8 Colposcopia la femeia în postmenopauză

După instalarea menopauzei, cervixul femeilor care nu folosesc terapie de substituție poate fi atrofic. Epiteliile vaginal și cervical devin foarte subțiri, permițînd vizualizarea capilarelor subepiteliiale care pot să apară atipic dispuse. La aceste cazuri, utilizarea acidului acetic este inefficientă pentru depistarea premalignității. Dacă evaluarea unui cervix după menopauză este dificilă, este bine ca evaluarea colposcopică să se repete după un tratament estrogenic local de 3 – 4 săptămîni.

6.3.3.9 Colposcopia la gravidă și în postpartum

În sarcină, indicația de colposcopie este determinată de rezultatul TBP. Procedura este aceeași ca și în cazul femeilor care nu sunt gravide. Însă, evaluarea colposcopică la gravide este mai dificilă decît cazul celor care nu sunt însărcinate, pentru că în sarcină, colul uterin este mărit, edematos și mai vascularizat, motiv pentru care ar trebui utilizat un specul mai mare. În plus, cervixul este acoperit de o cantitate mai mare de mucus, dificil de înlăturat, apoi, la primipare, există și posibilitatea prezenței unei metaplazii imature, ceea ce poate duce la confuzii. Modificările deciduale ale epiteliului cervical pot mima epiteliul canceros. În afară de acești factori, modificările vasculare asociate anomalității celulelor cervicale pot fi mai pronunțate, determinînd un colposcopist mai puțin experimentat să concluzioneze că leziunile sunt mai grave decît sunt în realitate.

Femeile gravide cu TBP pozitiv ar trebui examinate de specialiști experimentați. Dacă colposcopistul consideră că sunt elemente citologice sau colposcopice care sugerează malignitate, ar trebui să urmeze o biopsie direcționată colposcopic; dacă nu există semne certe de malignitate, biopsia ar trebui efectuată numai după naștere. Biopsiile efectuate în perioada gravidității sunt frecvent însoțite de sîngerări și chiar mostra recoltată este de multe ori necorespunzătoare pentru evaluarea histologică. Cervixul cu probleme ar trebui examinat citologic (TBP) și colposcopic din 3 în 3 luni în perioada gravidității, cu evaluarea finală (pentru a decide pașii următori) la 3 – 4 luni după naștere.

Colul uterin este dificil de evaluat și în postpartum, imediat după naștere. În perioada postnatală, înainte de prima ovulație, la femeia alăptează și la care nici ciclurile menstruale nu s-au reinstalat, colul uterin poate apărea atrofic, ceea ce face ca atât citologia/TBP cît și colposcopia să fie mai dificile de interpretat. Pentru a depăși această situație, în scopul de a obține rezultate pertinente (citologic/colposcopic) poate fi utilă administrarea unui tratament estrogenic local pentru perioade scurte. Dacă nu există suspiciuni de malignitate, este mai prudent să se aștepte ca statusul estrogenic să revină la normalul din afara sarcinii și abia după aceea se efectuează TBP/colposcopia și/sau tratamentul.

6.3.3.10 Colposcopia: concluzii

1. colposcopia permite identificarea, localizarea și delimitarea leziunilor premaligne cervicale, vaginale și vulvare și permite direcționarea biopsiei

2. în unele țări colposcopia este utilizată în programe de screening dar, datorită specificității scăzute, nu ar trebui folosită în screening-ul primar ci doar la femei cu rezultate TBP pozitive (citologie cervicală anormală)
3. Orice colposcopie trebuie efectuată înainte de a se face vreun tratament a neoplaziei cericale intraepiteliale
4. Colposcopiile ar trebui efectuate doar de specialiști bine instruiți și experimentați
5. Specialiștii colposcopiști ar trebui să treacă prin evaluări a care să confirme că rezultatele colposcopiilor și tratamentele recomandate aferent acestor colposcopii se regăsesc în standardele acceptate internațional
6. Rezultatele colposcopiilor trebuie înregistrate în dosarele pacientelor (NUMAI ??? – asta-I de la mine)

6.3.4 Biopsia cervicală

Biopsia cervicală efectuată sub control colposcopic vizează aria care arată cel mai mare grad de suspiciune privind anormalitățile celulare. Mostre mici pot fi recoltate cu unul or mai multe **forcepsuri de biopsie**, colposcopistul trebuie să se asigure că pune la dispoziția anatomopatologului cea mai bună mostră. Biopsia trebuie să includă atât epiteliu de suprafață cât și stroma, pentru a decide dacă leziunea vizează doar epiteliul sau se extinde și în stroma subiacentă. Biopsia trebuie să includă suficient material interpretabil, nu trebuie să arate semne de termocoagulare și trebuie rapid fixată. Este posibil ca o biopsie țintită să fie insuficientă pentru profunzimea recoltării și astfel nu se poate exclude boala microinvazivă. Există probe că anestezia locală reduce disconfortul asociat cu biopsia. Dacă este necesar, se pot face recoltări din mai multe zone. O tehnică de biopsie recomandă utilizarea ansei diatermice, caz în care anestezia va preceda intervenția propriu-zisă. Avantajul acestei tehnici este de a furniza o mostră care să conțină stromă suficientă și de a nu distruge țesuturile. (Cartier&Cartier, 1993, Abdel-Hady și col. 2001) Acest tip de biopsie este superior **punch biopsiilor** pentru posibilitatea mult crescută de a confirma/infirma cancerul microinvaziv. (Prendiville și col, 1986)

Dacă în timpul manoperei apare o sîngerare, această a ar trebui oprită fie prin diatermie fie prin aplicarea soluției Monsel (vezi anexa 1)

Dacă este necesară și examinarea histologică a materialului endocervical, acesta va fi recoltat cu ajutorul unei chiurete mici sau a unei perii endocervicale (vezi 6.3.5)

Calitatea diagnostică a unei examinări histologice din produsul recoltat prin biopsie poate suferi de numeroase imperfecțiuni. Pe de o parte, erorile privind zona (nepotrivită) din care se face biopsia este cauza majoră a subraportării leziunilor microinvazive, pe de altă parte, sursa de erori este subiectivitatea interpretării histologice (Ismail și col 1989, Stoller&Schiffman, 2001). Pentru mai multe informații despre biopsie, recoltarea mostrelor, păstrarea, transportul, procesarea și examinarea acestora, vezi cap. 5

6.3.5 Chiuretajul endo-cervical (CEC)

Obiectivul este depistarea leziunilor endocervicale scuamoase or glandulare la care nu se poate ajunge prin biopsia directionată colposcopic. Prezența ori absența unei leziuni invazive nu poate fi uneori confirmată pentru că specimenul este recoltat superficial. Destul de frecvent, CEC poate distruge arhitectura locală compromițînd diferențele dintre adenocarcinom in situ și adenocarcinom invaziv. Materialele recoltate cu peria endocervicală furnizează mai puține rezultate fals negative decît CEC (Andersen și col. 1988, Weitzman și col 1988, Hoffman și col 1993, Mgensen și col 1997). În SUA, CEC se efectuează destul de

des împreună cu biopsia cervicală. CEC este mai puțin folosit în Europa, unde, pentru excluderea unei leziuni endocervicale, clinicienii optează mai mult pentru o conizație diagnostică. CEC nu ar trebui efectuat în timpul sarcinii (Wright și col, 2002, iaca – or descoperit gaura la macaroană)

6.4 Proceduri terapeutice

Abordarea bolii confirmate colposcopic poate fi ablativă, excizională iar în unele circumstanțe, se bazează pe urmărire și observație. În tratarea și eradicarea neoplaziei cervicale intraepiteliale nu există proceduri chirurgicale conservative de calitate ridicată certificată. Calitatea este dată de ratele de succes /eșec. Tehnicile excizionale sunt preferate în majoritatea circumstanțelor, datorită superiorității în fața ablației în termenii evaluării histologice a zonei de transformare. Examinarea histologică a țesuturilor excizate permite anatomopatologului să confirme/infirme cancerul microinvaziv, boala glandulară, afectarea marginilor și profunzimea afectării. De asemenea, permite anatomopatologului autoevaluarea propriilor cunoștințe și abilități de diagnostic.

6.4.1 Excizia unei leziuni

Scopul tratamentului excizional este înlăturarea integrală a unei leziuni și întreaga piesă operatorie trebuie examinată histologic. Dimensiunile intervenției sunt stabilite prin examen colposcopic efectuat de un colposcopist experimentat.

În CIN 1 excizia ZT se face dacă leziunea persistă mai mult de un an. În schimb, trebuie efectuată fără amânare în prezența unei neoplazii intraepiteliale de grad crescut sau când există suspiciuni de invazie stromală precoce sau microinvazie.

Tehnicile utilizate pentru excizia zonei de transformare sunt: **LLETZ, conizația cold knife, excizia cu laser și NETZ**. Excizia largă a zonei de transformare (LLETZ) înlătură țesutul cervical cu ajutorul ansei diatermice. LEEP (loop electro-surgical excision procedure = procedura de excizie electrochirurgicală cu ansă) este termenul nord american al LLETZ. Ghidurile europene utilizează LLETZ.

În conizație, țesutul cervical este înlăturat cu ajutorul bisturiului, piesa operatorie având forma unui con. Conizația cu laser și excizia cu laser înseamnă înlăturarea țesutului cervical cu CO2 laser in cutting mode. NETZ (needle excision of TZ = excizie cu ac a ZT) înseamnă că excizia ZT se produce cu ajutorul unui straight diatermic wire (rahat, fiule, rahat, ca sa zic asa). SWETZ (straight wire excision of the transformation zone = excizie dreaptă / directă etc cu sârma a zonei de transformare) și NETZ se referă la aceeași tehnică.

Recomandări pentru efectuarea exciziei:

1. procedura ar trebui efectuată sub control colposcopic
2. atât leziunea cât și întreaga ZT trebuie înlăturate
3. Piesa operatorie ar trebui marcată la ora 12, pentru a ușura munca anatomopatologului
4. Chirurgul ar trebui să evite afectarea/lezarea epitelului ectocervical (**exocervical**) sau a canalului endocervical
5. utilizarea unui dilatator cervical (Hegar) pentru orientarea exciziei nu este utilă
6. dimensiunile și forma piesei operatorii va fi determinată în funcție de localizările/delimitările determinate colposcopic
7. dacă există leziuni ale canalului cervical, excizia ar trebui să fie obligatorie.

8. dacă leziunea afectează canalul endocervical, mostra endocervicală va fi evaluată după excizie
9. Examinarea histologică făcută de un specialist cu experiență în patologia ginecologică este esențială
10. histopatologul ar trebui informat în legătură cu rezultatele citologice și colposcopice
11. Conizația la rece permite ca marginile să nu fie afectate, cum se întâmplă în termocauterizare sau la utilizarea laserului. În meta-studiul Martin-Hirsch și col, conizația la rece are avantaje nete față de celelalte metode (diatermocauterizare sau laser)
12. Excizia zonei de transformare cu fragmente multiple poate complica evaluarea histopatologică. În plus: este extrem de dificil de evaluat o eventuală boală microinvazivă - în caz că aceasta este prezentă, după cum, existând mai multe fragmente de examinat, poate fi foarte dificil de apreciat dacă excizia a fost completă. Dacă se recurge la LLETZ/excizia largă a ZT, orificiul extern și canalul cervical inferior ar trebui regăsite în aceeași piesă, iar afectările laterale de aria centrală pot fi recoltate separat.
13. În efectuarea unei conizații, este necesară o atenție maximă pentru a minimiza efecte secundare precum hemoragia și stenoza cervicală. Riscul hemoragiei poate fi redus prin injectarea colului uterin prealabil intervenției cu adrenalină 1 la 200000. Dacă hemoragia este controlată diatermic și utilizarea soluției Monsel, probabilitatea apariției stenozei cervicale este mai mică decât dacă suturile cervicale sunt utilizate pentru controlul sîngerării.

6.4.2 Terapie locală distructivă

Scopul este de a distruge CIN prin utilizarea diatermiei radicale, vaporizării cu laser, crioterapiei sau coagulării la rece.

Diatermia radicală sau electrocoagularea utilizează electrocauterul (**straight electrodiathermy needle**) pentru a distruge țesuturi pînă la adîncimea de aproximativ 1 cm.

Diatermocagularea este o tehnică ce utilizează căldura pentru a distruge epiteliul cervical la o adîncime de numai 2 – 3 mm. Profunzimea intervenției este prea mică pentru a fi recomandată pentru CIN.

Laser vaporizarea folosește laseri de putere crescută; sub control colposcopic, raza laser este direcționată spre țesutul care urmează a fi excizat; tehnica se bazează prin vaporizarea apei în țesuturi la viteza luminii

Crioterapia (sau criocauterizarea) recurge la distrugerea țesutului prin înghețare; adîncimea la care ajunge este de 3 – 4 mm

Coagularea la rece seamănă cu criocauterizarea, dar distruge țesuturile prin căldură mai mare de 100 grade Celsius

Toate aceste tehnici pot fi efectuate ambulator. O problemă este aceea că țesuturile sunt distruse, nemaiputînd ajunge la evaluări histologice, de aceea există temeri ca **CGIN**, adenocarcinomul in situ, or carcinomul invaziv în stadii de început pot rămîne nedepistate. Este un motiv pentru care se preferă tehnici excizionale. Totuși, urmînd criteriile de selecție a procedurilor operatorii, aceste tehnici pot fi sigure și eficiente. Criteriile de selecție sunt următoarele:

1. Zona de transformare trebuie să fie integral vizibilă
2. Una or mai multe biopsii trebuie prelevate din zona care colposcopic se dovedește avînd cele mai severe modificări

3. Rezultatele biopsiilor ar trebui să fie accesibile înainte de o intervenție distructivă
4. Crioterapia ar trebui evitată la femei cu leziuni extinse, ocupând mai mult de 75% din ectocervix, cu extinderi spre peretele vaginal. Acest lucru este valabil și pentru coagulare dar nu și pentru diatermia radicală
5. Rezultatele citologice, colposcopice și bioptice ar trebui să excludă boala invazivă
6. Rezultatul TBP ar trebui să NU conțină celule glandulare atipice
7. Terapia distructivă ar trebui efectuată sub control strict colposcopic efectuat de un specialist experimentat
8. Urmărirea postoperatorie trebuie adaptată fiecărui caz în parte.

Cînd se recurge la terapia ablativă, distrugerea ZT ar trebui efectuată la o adîncime minimă de 4 mm (însă ar fi mai sigură o adîncime de 7 mm). Intervenția ar trebui extinsă dincolo de marginile leziunii exo și endocervicale.

Literatura și studii extinse arată că cold coagularea și ablația cu raze laser sunt eficiente în tratamentul tuturor gradelor de CIN, cu condiția să fie efectuate de clinicieni experimentați. Diatermia radicală poate fi extrem de eficientă, Chanen & Rome raportează o rată a vindecării de 98,3 % după o singură intervenție. Criocauterizarea ar trebui utilizată doar pentru ZT de tipul 1.

Terapia ablativă ar trebui să aibă ca obiectiv distrugerea întregii ZT, ca fiind zona care furnizează cele mai multe cazuri de recurență.

6.5 Managementul pacienților în funcție de severitatea anomaliilor citologice

În această secțiune se propun abordări manageriale în funcție de tipul și severitatea anomaliilor citologice identificate. Decizia de tratament și alegerea soluției terapeutice trebuie bazată pe istoria naturală a leziunii (vezi cap 2), pe rezultatele citologice luîndu-se în considerare și erorile de interpretare. Soluțiile propuse pentru rezolvarea anomalităților citologice ar trebui să ia în considerare aspecte precum caracteristici individuale, precum vîrstă, fertilitate, riscuri, statut imunitar, etc.

6.5.1.1 Rezultate ale studiilor

Melnikov și col (1998) au revăzut date publicate între 1970 și 1996, urmărind ratele de regresia cumulativă precum și viteza de progresie la intervale diferite de control, folosind metode de meta analiză.

Probabilitatea progresiunii ASCUS la boală invazivă după 6 luni și la HSIL după 24 de luni a fost de 0,06%, respectiv 0,25 %. În programul norvegian de screening, riscul de CIN 2 în primii 2 ani după ASCUS în comparație cu femei avînd rezultate negative a fost de 15 la 30. În studiul ALTS incidența cumulativă la 24 luni a CIN 3 la femei cu ASCUS a variat între 8 și 9 %. În altă metaanaliză vizînd femei cu ASCUS inițial, evoluția la CIN 2 a fost 10 % și riscul de CIN 3 a fost de 6 %. Aceste date arată că femeile cu ASCUS necesită evaluări ulterioare.

În metaanalizele triajului ASCUS pooled sensibilității repetării TBP pentru prezența confirmată a CIN 2, plecînd de la ASCUS

sensibilitatea trans-sectională a citologiei repetate pentru determinarea prezentei CIN 2 confirmate histologic, folosind ASCUS sau (metode) mai slabe (mai puțin performante) cum ar fi un rezultat pozitiv obținut la triaj, acolo unde specificitatea cumulativă a fost de doar 58%...

Sensibilitatea in cazul repetarii frotiului la folosirea LSIL sau HSIL cind (perioada) de oprire (stopare) a fost substantial redusa...

În meta – analiza privind urmărirea femeilor cu ASCUS deja menționată pag 214

6.5.1.2 Opțiuni manageriale pentru cazuri cu ASCUS

În prezența celulelor scuamoase atipice cu semnificație nedeterminată sunt trei opțiuni: testarea HPV, repetarea TBP și colposcopia.

Testele HPV – AND pozitiv trebuie urmate de evaluarea colposcopică. Testarea HPV trebuie repetată după 12 luni – în cazul în care colposcopia și biopsia infirmă CIN. Femeile cu rezultate HPV negative ar trebui să repete TBP după 1 an.

O a doua opțiune este repetarea TBP după 3 – 6 luni folosind ASC-US ca reper de citologie pozitivă. Dacă TBP repetat este negativ, ar trebui repetat din nou după 6 luni. Dacă pacienta are 2 TBP succesive cu rezultat negativ, ea poate fi reintegrată în programul obișnuit de screening. Dacă unul dintre cele 2 TBP este pozitiv (adică rezultatul este mai mult de ASC-US), femeia trebuie îndrumată la colposcopie.

Trimiterea imediată la colposcopie este altă alternativă pe care însă, mai mulți experți o consideră o măsură exagerată. Rămîne o soluție mai ales dacă există suspiciuni legate de complianța la urmărirea în timp (follow up - uri consecutive sub semnul întrebării) sau dacă unde există factori de risc expliți. Efectuarea imediată a colposcopiei ar trebui efectuată în puține cazuri cu ASC-US. Dacă examenul colposcopic nu evidențiază CIN, se recomandă TBP după 1 an.

În cazul femeilor cu ASC-US avînd semne clinice sau citologice de atrofie repetarea TBP ar trebui efectuată după tratamentul intra-vaginal cu estrogeni. Dacă ASCUS este acompaniat de reacții inflamatorii datorate unei infecții, înainte de repetarea TBP este necesar tratamentul antimicrobian. În cazul femeilor gravide cu ASC-US trebuie procedat ca și în cazul celor care nu sunt gravide.

6.5.1.3 Management pentru ASC-H

Femeile cu celule scuamoase atipice și cu suspiciune de HSIL (ASC-H) ar trebui îndrumate la colposcopie. Dacă examinarea colposcopică este negativă iar acest diagnostic este confirmat după revederea citologiei (TBP) colposcopiei și histologiei, TBP este repetat la 6 și 12 luni, fiind recomandat și testul pentru HPV la 12 luni. Astfel de cazuri ar trebui să fie analizate de echipa pluridisciplinară.

6.5.2 Managementul femeilor cu LSIL

6.5.2.1 Date asupra evidențelor

Istoricul LSIL este revizuit în capitolul 2. Elementele importante pentru managementul femeilor cu LSIL este rezumat mai jos.

Meta-analiza Melnikow arată că progresia leziunilor cu grad redus crește semnificativ proporțional cu lungimea follow up-ului. În cazul LSIL, rata progresiei la HSIL a fost de 6,6 % după 6 luni și de 20,8 % după 24 luni. Studiul lui Holowaty este cel mai documentat privind evoluția istoriei naturale a displaziei cervicale, implicând un număr foarte mare de cazuri incluse în registrul citologic Toronto legat de registrul de cancer Ontario. S-a estimat că de-a lungul a 24 de luni 44,3 % din cazuri de displazie moderată au regresat la normal; 0,6 % au progresat la CIN 3 și 0,1% - la cancer. În 10 ani, 87,7% dintre femeile cu displazie moderată au regresat la normal, 2,8 % au progresat la CIN 3 și 0,4% la cancer invaziv.

Într-o meta-analiză incluzând studii care examinează triajul femeilor cu LSIL

Mai multe studii longitudinale, de-a lungul a 1 – 3 ani de urmărire (follow up) arată creșterea ratei progresiunii și reducerea fenomenului de regresie , ca și scurtarea progresiunii și lungirea duratei de regresie la paciente cu LSIL cu HPV pozitiv, în comparație cu situațiile cu LSIL dar cu testul HPV negativ.

Cercetări viitoare ar trebui să identifice instrumente mai specifice pentru a depista care dintre femeile cu LSIL sunt în mod real în pericol de leziuni progresive. Probe de luat în considerare sunt: testarea tipului de HPV, ARN viral, type-specific viral load, vizînd mai ales HPV 16. Evidențele actuale nu susțin nici o metodă ca fiind optimă.

6.5.2.2 Opțiuni manageriale pentru cazuri cu LSIL

Pentru cazurile cu LSIL, sunt două opțiuni manageriale :repetarea TBP și efectuarea colposcopiei; testarea hrHPV ca măsură inițială de management nu este suficient de selectivă. Repetarea TBP este o strategie acceptabilă, mai ales pentru femei tinere nulipare. Testul este repetat la intervale de 6 luni pînă cînd se obțin două rezultate consecutive negative. Se recurge la colposcopie dacă unul dintre aceste teste (care se fac după un prim test cu LSIL) arată ASC-US or o leziune mai severă. Dar, în astfel de situații, înainte de a alege această opțiune, trebuie luată în calcul complianța pacientelor în viitor.

Data fiind prevalența ridicată a CIN cu grad crescut la cazuri cu LSIL – comparativ cu ASC-US, este preferabilă efectuarea colposcopiei.

Cînd colposcopia are un rezultat satisfăcător (negativ) și nu arată leziuni, este utilă repetarea TBP sau hrHPV DNA după 12 luni. De asemenea, recomandările privind managementul cazurilor de ASC-US la femei la menopauză și la cele cu infecție se aplică dacă LSIL este prezent. (NHSCSP, 2004a)

6.5.3. Managementul femeilor cu HSIL

6.5.3.1 Date arătînd evidențe (probe, nu știu cum să le zic, găsesc mai tîrziu)

În meta analiza Melnikow, probabilitatea progresiei de la HSIL la cancer invaziv în 24 luni a fost estimată la 1,4%. Probabilitatea regresiei a fost de 35%. La femeile cu displazie moderată, respectiv severă, Holowaty a găsit o progresie cumulativă la cancer de 0,3 și 1,6 % după 2 ani. Ratele cumulative după 10 ani au fost de 1,2 % pentru displazia moderată și 3,9 pentru displazia severă. Rata pozitivității testului rhHPV în cazul HSIL este în general mai mare de 90 %, putînd ajunge la 100 % în funcție de tipul de test utilizat.

6.5.3.2 Opțiuni manageriale în cazuri cu HSIL

Dacă TBP arată leziuni scuamoase intraepiteliale cu grad ridicat, regula este de a efectua colposcopia și biopsia. Repetarea TBP sau/și depistarea HPV nu sunt recomandate. În cazul în care colposcopia este satisfăcătoare iar colposcopia și biopsia infirmă prezența CIN de grad ridicat, se recomandă **review** citologiei și a histologiei (TBP și rezultatul biopsiei). Managementul/asistența ulterioară/abordările ulterioare ar trebui decis/e în funcție de diagnosticul revizuit. Dacă interpretarea citologică de HSIL este confirmată, la femei care nu sunt gravide, se recomandă exizia ZT. În cazul în care colposcopia este nesatisfăcătoare și este nevoie de infirmarea unei leziuni endocervicale, în scop diagnostic ar trebui efectuate excizia ZT sau conizația. Alegerea tratamentului la femei cu HSIL este în funcție de suspiciunea diagnostică, dimensiunile și tipul ZT, riscul neimplicării femeii la follow up / controale ulterioare, vîrstă și planuri de viitor legate de fertilitate.

În unele scheme de abordare (Munchen report scheme) TBP sugestiv pentru CIN 2 (displazie moderată) sunt grupate împreună cu celule sugestive pentru CIN 1 (report scheme german). În aceste situații, recomandările de abordare /management descrise în această secțiune sunt restrînse pentru situații de displazie severă (modificări sugestive de CIN 3)

6.5.4 Managementul femeilor cu citologie anormală

Raportul citologic ar trebui să definească cu claritate dacă anomalia citologică glandulară are legătură cu celulele glandulare cervicale sau endometriale sau să indice dacă tipul de celule glandulare nu poate fi identificat cu claritate (Solomon și col, 2002)

6.5.4.1 Date despre evidențe

Istoria naturală a leziunilor cervicale glandulare și acuratețea TBP pentru depistarea bolii glandulare intraepiteliale sau invazive sunt destul de puțin documentate. Cu toate acestea, mai multe studii arată că prezența celulelor glandulare atipice (AGC) în TBP este asociată într-o proporție crescută cu neoplazii (endo)cervicale de grad ridicat sau cancer. Prevalența sau incidența cumulativă pe termen scurt a bolii invazive (cancer scuamos, adenoscuamos or endometrial) variază de la 1 la 8 % la controalele ulterioare făcute femeilor cu anomalii glandulare descoperite în TBP. Valoarea predictivă este considerabil mai mare dacă sunt raportate celule glandulare atipice AGC decât în cazul femeilor cu ASCUS și LSIL. De aceea, femeile cu anomalii citologice glandulare necesită în mod particular evaluări atente. Repetarea TBP nu este suficient de sensibilă pentru a depista CGIN sau adenocarcinomul invaziv în comparație cu colposcopia și metodele de explorare endocervicale și endometriale. De asemenea, sunt date puține despre efectuarea testului HPV/AND. Vîrsta este un factor de predicție important pentru originea leziunilor glandulare: mai frecvent, femeile tinere au leziuni endocervicale, în timp ce la femeile mai vîrstnice apare carcinomul endometrial. Clinicianul ar trebui să conștientizeze că originea celulelor glandulare anormale poate fi uterul, trompele uterine sau ovarele, necesitînd evaluări adecvate.

6.5.4.2 Opțiuni de management pentru cazuri cu leziuni glandulare

Dacă TBP arată celule glandulare atipice (ACG) sau adenocarcinom in situ endo-cervical, urmează colposcopia și explorările endocervicale și/sau endometriale.

Dacă o femeie cu ACG sugerînd fie neoplazie, fie adenocarcinom in situ endocervical are un rezultat negativ la colposcopie, în scop diagnostic ar trebui efectuată o conizație. Se recomandă intervenția “la rece”, pentru a evita distrugerea marginilor.

Dacă rezultatul TBP descrie numai ACG fără alte specificări iar colposcopia este negativă pentru neoplazie, se recomandă repetarea TBP din 6 în 6 luni de-a lungul unei perioade de 2 ani, folosind adițional și testarea cu ajutorul periei endocervicale. Explorarea ginecologică ar

trebui efectuată dacă unul dintre TBP efectuate de-a lungul celor 2 ani arată orice grad de anormalitate scuamoasă or glandulară.

Dacă leziunea glandulară este considerată a fi endometrială, dacă femeia are peste 35 de ani or dacă femeia are sîngerări vaginale inexplicabile și sub 35 de ani, colposcopia ar trebui completată cu chiuretajul endometrial, în scopul de a exclude carcinomul endometrial.

6.5.5 Managementul în cazuri cu TBP cu celule endometriale

TBP nu are ca obiectiv depistarea carcinomului endometrial; ocazional însă, testul evidențiază celule endometriale, cu sau fără atipii, contribuind - în unele cazuri la depistarea precoce unui carcinom endometrial. Pentru anatomopatolog interpretarea finală a probelor poate fi problematică, pentru că aceasta nu se poate baza doar pe aspectele morfologice, trebuind să ia în considerare și aspecte precum: vîrsta, istoricul ciclurilor menstruale, eventualul tratament hormonal (terapie de substituție), prezența or absența unui dispozitiv intrauterin. Citologul trebuie să menționeze dacă istoricul este incomplet.

Dacă pentru evaluarea leziunilor cervicale (atît scuamoase cît și glandulare) sunt necesare: repetarea TBP, testarea HPV, colposcopia și în funcție de rezultatele acestor investigații urmînd a se decide pașii viitori, opțiunile de management ulterior sunt limitate în cazul prezenței celulelor endometriale atipice. În acest caz, se pune problema dacă histeroscopia și chiuretajul cavității uterine sunt indicate. Urmărirea prin repetarea TBP nu este potrivită, celulele endometriale putînd fi eliminate cu intermitență.

În funcție de aspectul citologic al celulelor endometriale din TBP, vîrsta pacientei, statusul hormonal și prezența unui DIU se recomandă următoarele:

1. dacă celulele endometriale redau stadiul ciclului menstrual, nu sunt necesare investigații ulterioare
2. dacă celulele nu respectă stadiul ciclului menstrual: la femei tinere, nu este nevoie de investigații ulterioare dar femeile mai vîrstnice necesită evaluări ulterioare
3. celule endometriale cu DIU: nu sunt necesare investigații ulterioare,
4. celule endometriale la femei după menopauză: sunt necesare evaluări ulterioare chiar dacă femeia folosește terapie de substituție hormonală. O minimă explorare cuprinde ecografia transvaginală, pentru evaluarea grosimii endometrului: dacă endometrul măsoară pînă la maximum 4 mm, nu sunt necesare alte investigații. Dacă grosimea este mai mare de 4 mm, este necesară biopsia endometrială, chiuretajul sau histeroscopia și chiuretajul
5. celule endometriale atipice sau modificări citologice sugerînd adenocarcinomul endometrial: se vor efectua: examen ecografic, histeroscopie și biopsie sau chiuretaj în scop diagnostic.

6.6 Managementul CIN confirmat histologic (biopsie)

6.6.1 Managementul pentru CIN 1

În timp ce 60 – 70 % din cazurile suspecte regresează după un timp la normal, aproximativ 15 % persistă. Între 0 – 30 % vor evolua ulterior spre CIN 2 și 3 și mai puțin de 1% - spre cancer invaziv. Anatomopatologul (citologul european) trebuie să fie conștient că diagnosticul de CIN 1 nu este întotdeauna fiabil; S-a demonstrat variabilitatea diagnostică a biopsiei direcționate colposcopic pentru clasificări inițiale de CIN1 ca fiind ASCUS/LSIL Trainge Study. În acest studiu, doar 43 % au fost confirmate cu CIN 1, 41% s-au dovedit normale și 13% au trecut la CIN 2 și 3. Evidențe ulterioare pentru incertitudinea biopsiei colposcopice care sugerau CIN 1 sunt ilustrate de studii care compară piesele operatorii excizate cu ZT. Aceste studii au

demonstrat CIN 2 și 3 în 23 – 55% din speciimene. Managementul bolii cu grad scăzut trebuie să țină cont de șansa crescută de regresie spontană și histologia negativă, dar și de riscul de a ignora leziuni de grad crescut neobservate sau neraportate. Menținerea în observație ca și tratamentul imediat au ambele avantaje și dezavantaje. Se disting două situații: colposcopia satisfăcătoare și colposcopia nesatisfăcătoare.

Colposcopia satisfăcătoare.

Sunt recomandate două opțiuni: urmărirea și tratament. Urmărirea constă în repetarea TBP la 12 și 24 luni sau testarea HPV la 12 luni, cu colposcopie dacă un rezultat TBP arată ASC-US sau leziuni mai serioase. Or cînd testul HPV este pozitiv. Această variantă de abordare este preferată de mulți specialiști, mai ales în cazul femeilor tinere nulipare. Nu există date ferme pentru durata perioadei optime de urmărire or dacă colposcopia crește posibilitatea depistării leziunii de grad ridicat în această perioadă. O altă abordare se referă la tratament, care poate fi ablativ sau excizional.

Colposcopia neatifăcătoare

În această situație, este de preferat tratamentul excizional, datorită riscului de existență ocultă a leziunii de grad ridicat.

Tratamente inacceptabile pentru CIN 1:

1. intervenție imediată: aceasta înseamnă intervenția după prima colposcopie cu înlăturarea ZT, pentru că epiteliul cervical arată modificări acetoalbe. Dacă se constată anomalii citologice de grad redus, rezultă că multe femei primesc un tratament care nu le-a fost necesar.
2. la paciente cu colposcopii nsatisfăcătoare , sunt inacceptabile proceduri locale distructive pentru CIN 1,
3. podofilina sau produse asemănătoare nu sunt acceptabile pentru utilizare vaginală sau pentru colul uterin
4. Histerectomia – ca prim tratament primar pentru biopsia confirmată de CIN 1 este inacceptabilă, dacă nu există o altă indicație pentru intervenție, precum fibromul uterin.

6.6.2 Management pentru CIN 2 și 3

Istoria naturală histologică a leziunilor care confirmă CIN de grad ridicat este documentată de un număr mic de studii (case series) deja tratate. Ostor (1993) a revăzut rezultatele unui număr de 423 femei avînd biopsii cu CIN 2 și 3 confirmate. Progresia spre carcinom in situ a fost de 20 %, însă cu limite de la 0% la 53%. Rata de persistență a fost de 50 % (variabile: de la 15 % la 96%) iar rata de regresia a fost de 29 % (între 4 și 67%)

Femeile cu CIN 2 și 3 necesită tratament; aici, opțiunea pentru urmărirea nu este valabilă. Ablajia locală sau distrucția cu laser, crioterapie, coagulare sau diatermie radicală sunt acceptabile dacă colposcopia este satisfăcătoare. În cazul recurenței sau cînd colposcopia este nesatisfăcătoare, trebuie aleasă LLETZ sau conizația (cold knife). Între abordări ablativă sau excizie, se alege excizia. Dacă se recurge la terapie distructivă or ablativă, condițiile deja menționate trebuie respectate.

6.6.3 Cancerul micro-invaziv

Dacă gradul de invazie nu depășește invazia precoce stromală, tratamentul potrivit este excizia locală. Dacă leziunea este carcinom scuamos microinvaziv (stadiul 1A1 FIGO), atunci este potrivită folosirea unei tehnici excizionale conservative, în următoarele condiții:

1. marginile exciziei nu sunt afectate de CIN și boala invazivă
2. anatomopatologul și echipa pluridisciplinară revăd proba histologică și confirmă faptul că leziunea nu este mai avansată decât stadiul 1A1
3. dacă leziunea invazivă a fost excizată dar CIN se extinde la marginile exciziei (exo și endocervical), excizia trebuie repetată pentru a confirma înlăturarea completă a CIN precum și absența unor posibile focare de boală invazivă viitoare. Aceste confirmări trebuie să existe și la cazurile planificate pentru histerectomie simplă, în scopul de a exclude leziuni invazive oculte ce necesită chirurgie radicală. (pg 221 jos)

6.7 Complicații după tratamentul CIN

Deși astfel de probleme au fost raportate, totuși nu sunt deloc comune. Pe termen scurt, pot fi: sîngerări, leucoree și infecție. Complicațiile pe termen lung sunt stenoza cervicală și avortul în trimestrul doi prin insuficiență cervicală. Complicațiile tîrzii sunt legate în general de conizație. Studiile arată că toate procedurile excizionale sunt asociate cu frecvența crescută a greutății fetale mici la naștere și cu nașterea prematură, comparativ cu femeile care nu au suferit intervenții pe col. Stenoza, ca și rezultatele nesatisfăcătoare colposcopic și citologic ulterior efectuate sunt datorate suturilor hemostatice. Rareori, canalul cervical poate fi stenozat la femeile în perioada de preclimax, situații în care apare hematometria, iar utilitatea TBP de control poate fi compromisă. La femeile în postmenopauză, o problemă poate fi imposibilitatea de a ne baza pe prezența sîngerării postmenopauzale pentru a suspecta carcinomul invaziv endometrial. Stenoza cervicală completă este de asemenea o problemă la femeile cu terapie de substituție. Acestea vor avea nevoie de terapie zilnică cu progestageni pentru a suprima proliferarea endometrială generată de estrogeni.

6.8 Urmărire după tratamentul CIN

Din punctul de vedere a succesului sau eșecului, nu există evidențe că unele tehnici conservative pentru tratamentul CIN ar fi de calitate superioară. Toate femeile tratate pentru CIN 1,2 sau 3 necesită urmărire ulterioară. Procedurile de tratament excizional au avantajul evident pentru că permit evaluarea histologică a materialului recoltat prin biopsie. Examinarea histologică a întregii ZT permite evaluarea statusului marginilor și excluderea bolii microinvazive or glandulare. Femeile cu risc de boli reziduale sau recurente ar trebui să aibă o urmărire susținută, intensivă după tratamentul chirurgical.

Factori care influențează frecvența și durata urmării (follow up-ului):

1. vârsta pacientei: femeile de 40 de ani sau mai mult au un risc mai mare de boală persistentă sau recurentă
2. tipul leziunii: boala glandulară necesită evaluarea postoperatorie atentă a canalului endocervical, de obicei prin utilizarea periei endocervicale
3. gradul leziunii: riscul de persistență și recurență este mai mare pentru leziunile de grad ridicat
4. histologia marginilor excizate (suspiciune de excizie incompletă)

Femeile tratate pentru CIN 1,2 sau 3 necesită TBP la 6 și 12 luni, ulterior, perioada de pînă la 9 ani, TBP se face anual, apoi revin la programul de screening de rutină. Cele mai multe cazuri de recurență/persistență sunt constatate în primele 24 luni. Totuși există evidențe clare că riscul de cancer invaziv persistă pe termen lung, pînă la 10 ani după tratament.

Femeile cu leziuni cu grad redus necesită urmărirea citologică (TBP) la 6, 12 și 24 luni. Dacă toate rezultatele sunt negative, aceste femei sunt re/introduse în programul obișnuit de screening.

Femeile tratate pentru adenocarcinom in situ sunt mai expuse riscului de a dezvolta boli recurente decât cele cu CIN de grad ridicat.

Nu există evidențe clare care să sugereze că performanțele diagnostice ale citologiei în combinație cu colposcopia pentru depistarea bolii persistente după tratamentul CIN ar fi superioare citologiei (TBP) ca unic mod de explorare postoperator. Unii autori (Gardeil) sugerează că colposcopia nu crește probabilitatea de depistare a bolii, alții (Mahadevan & Horwell, 1993, etc..) sugerează că programul de urmărirea în care se face colposcopia **marginally** crește șansele de depistare precoce a bolii și reduce rata rezultatelor fals negative.

6.8.1 Semnificația prezenței marginilor în piesa operatorie

Mai multe studii retrospective a bolii reziduale după LLETZ sau knife conizație au demonstrat că rezultatele negative pentru marginile exciziei sunt asociate cu un risc scăzut de boală reziduală. S-a demonstrat că afectarea marginilor rezecției endocervicale este asociată cu un risc mai mare al bolii reziduale în comparație cu implicarea marginilor exocervicale.

Femei de 40 de ani și peste sunt în cel mai mare risc pentru boala persistentă și recurentă. Pentru toate femeile de 50 de ani și peste cu CIN 3 pe marginile endocervicale și la care citologia și colposcopia sunt satisfăcătoare nu se poate garanta că repetarea exciziei ar putea furniza margini clare. Dacă anatomopatologul constata excizie endocervicală incompletă, este recomandată citologia endocervicală.

6.8.2 Rolul testării HPV în controlul postterapeutic

Studiul sensibilității și specificității testului HPV AND pentru predictibilitatea neoplaziei reziduale sau recurente după tratamentul CIN a constituit obiectivul a două revizuri/revederi sistematice: Paraskevidis și col, Zilinski și col (vezi cap. 3) Primii au concluzionat că testarea HPV posttratamentul CIN permite depistarea mai rapidă și mai eficientă a eșecului terapeutic decât utilizarea TBP ca principal instrument de control postoperator. La aceleași concluzii s-a ajuns și în a doua meta-analiză. Datele celor două meta-analize au fost completate cu studii mai recente (Arbyn, 2005) concluzionându-se că testarea HPV AND are valoare de predictibilitate a CIN recurent/rezidual mai mare și o specificitate mai joasă nesemnificativă în comparație cu urmărirea citologică. Testarea HPV AND a fost mai sensibilă decât histologia marginilor secțiunii. Testul HPV este mai specific dar diferența privind specificitatea a fost nesemnificativă.

6.8.3 Tratamentul leziunilor reziduale și recurente

Prezența bolii reziduale justifică excizia ZT, intervenția distructivă poate fi considerată a fi fost efectuată în respectul condițiilor legate de evaluările preoperative (223 jos). Totuși, recurența posttratament apare frecvent în canalul endocervical, zonă care este nedetectabilă colposcopic și de aceea necorespunzătoare pentru tratamentul ablativ.

6.9 Managementul femeilor cu alte situații clinice particulare

Sunt mai multe situații în care managementul (controlul/urmărirea) și tratamentul sunt diferite de recomandările generale deja prezentate:

1. gravide
2. adolescente
3. femei în postmenopauză
4. femei cu histerectomie
5. femei cu probleme imunitare
6. discrepanțe între citologie, colposcopie și histologie

6.9.1 Managementul anomaliilor citologice la gravide

TBP în sarcină

La femeile gravide cu test negativ la screening, prelevarea probelor pentru TBP ar trebui amânată după naștere, cu excepția cazurilor în care de la ultimul TBP au trecut mai mult de 5 ani. Dacă femeia este chemată pentru testarea de rutină (în programul de screening) și se constată că este gravidă, TBP ar trebui amânat. Dacă un rezultat anterior a fost anormal și între timp femeia a devenit gravidă, continuarea evaluării nu trebuie amânată.

Colposcopia în graviditate

În cazul femeilor la care există criteriile pentru colposcopie: această examinare ar trebui efectuată chiar dacă femeia este gravidă. Obiectivul principal al colposcopiei la gravide este de a exclude boala invazivă și de a amâna biopsia și tratamentul până după naștere. La femei cu citologie de grad redus și la care colposcopia exclude leziuni cu grad ridicat, TBP și colposcopia se repetă la 3 – 4 luni după naștere. Femeile având leziuni cu grad ridicat și la care colposcopia exclude cancerul invaziv ar trebui revăzute din 3 în 3 luni cu ultimul control la 3 – 4 luni după naștere, dată la care ar trebui luată o decizie.

Siguranța amânării tratamentului în cazul femeilor gravide a fost demonstrată în mai multe studii. Incidența cancerului invaziv la gravide este redusă iar sarcina propriu zisă nu afectează prognosticul. Riscul progresiei CIN 3 este redus în sarcină iar rata de regresie spontană este ridicată. Un studiu a raportat o rată de 69 % a regresiei CIN 3 după sarcină., aspect demonstrat histologic.

Dacă colposcopia a fost efectuată în timpul sarcinii, evaluarea post-partum este obligatorie în cazul citologiilor anormale, inclusive biopsia la nevoie. Biopsiile excizionale în sarcină nu se consideră terapeutice, aceste femei trebuie evaluate colposcopic post-partum.

Evaluarea colposcopică în timpul sarcinii necesită o experiență deosebită.

Dacă există suspiciunea clinică sau colposcopică a unei leziuni invazive, biopsia este obligatorie. Procedeele cu risc de complicații hemoragice trebuie efectuate doar în servicii cu resurse adecvate de hemostază. Biopsia cu pensă ciupitoare care sugerează o displazie nu poate exclude invazia.

6.9.2 Adolescente

Carcinomul invaziv la adolescente este practic inexistent (Sasieni și Adams, 1999). Prevalența infecțiilor HPV tranzitorii este mare (Collins și colab., 2002). Screeningul la aceste vârste poate depista displazii ușoare, care ar fi putut involua spontan dacă adolescența ar fi fost testată mai târziu. Există astfel riscul de a efectua colposcopii în exces, de a induce anxietăți inutile și chiar de a supratrata unele leziuni. Pe de altă parte, screeningul sub vârsta

de 20 de ani nu a redus incidența cancerelor invazive la adolescente (Wright și Riopelle, 1984 ; Moscicki și colab., 2004 ; Boardman și colab., 2005 ; Sawaya, 2005).

6.9.3 Femeile în postmenopauză

Incidența citologiilor anormale la aceste femei este foarte scăzută la cele care au avut în antecedente citologii negative. Sângerările în postmenopauză necesită un consult ginecologic și un test citologic, dar nu constituie o indicație de colposcopie.

6.9.4 Femeile histerectomizate

Femeile histerectomizate care au avut displazii pot dezvolta neoplazii cervicale intraepiteliale (până la 1% pe o serie de 341 de cazuri, Gemmell și colab., 1990) și chiar cancere (Burghardt și Holzer, 1980, pe o serie de 177 femei 4% au dezvoltat NCI și 0,6% au evoluat spre forme invazive). O meta-analiză pe termen lung a demonstrat că NCI apar mai puțin frecvent la femeile cu displazii histerectomizate decât la cele tratate local la nivelul colului (522 versus 1587 la 100.000 de femei) riscul recurențelor invazive fiind însă similar (57 versus 67 la 100.000) (Soutter și colab., 2005).

Nu există evidențe clare că examenul colposcopic crește posibilitatea de a depista boala în perioada de urmărire posttratat. . Mai jos e prezentat un ghid de urmărire ulterior histerectomiei:

1. femei care au fost în programul de screening cel puțin timp de 10 ani și la care nu s-au găsit elemente CIN, TBP nu este necesar
2. femei care au fost în programul de screening mai puțin de 10 ani și la care nu s-au găsit elemente CIN, se face TBP la 6 și 18 luni; dacă ambele rezultate sunt negative, nu sunt necesare alte examinări
3. La femei cu CIN cărora pentru motive particulare li s-a făcut histerectomie și la care zona cu CIN a fost integral înlăturată, se face TBP la 6 și 18 luni după intervenție. Dacă citologia de la 18 luni este negativă, nu sunt necesare explorări ulterioare.
4. La femei cu excizie incompletă sau nesigură a CIN urmărirea trebuie să continue ca și cum cervixul ar fi in situ.

6.9.5 Paciente cu probleme imunitare

Pacientele cu imunodeficiențe datorită unei medicații de imunosuprimare, transplant sau alte forme de imunosuprimare prezintă o frecvență crescută de a dezvolta CIN. Riscul progresiunii la boală invazivă este foarte ridicat și rata de succes a tratamentului este mică. Este necesară continuarea supravegherii. Prevalența citologiei cervicale anormale la populații cu transplant renal de aproximativ 15 % și este de 5 ori mai mare decât la populația normală (pe cuvînd că așa scrie). Incidența CIN este crescută și la femei cu lupus eritematos sistemic tratate cu chimioterapice perioade îndelungate.

Există dezbateri dacă femeile cu probleme de imunitate ar trebui supuse mai frecvent controalelor, unele centre efectuînd evaluări anuale de TBP combinat cu colposcopia.

6.9.6 Femei HIV pozitive

Dacă la femei HIV seronegative, prevalența leziunilor cervicale este de aproximativ 3 %, rapoarte/studii incluzînd cross sectional, case-control și studii de cohorte arată o prevalență

crescută a leziunilor scuamoase intraepiteliale, aceasta fiind cuprinsă între 20 și 40 % la femeile seropozitive HIV.

Aceste femei ar trebui să efectueze TBP anual, cu evaluare colposcopică chiar la început. Cazurile la care histologic se confirmă leziuni cervicale de grad ridicat sunt tratate după ghiduri/protocoale existente pentru femeile seronegative HIV.

6.9.7. Proceduri în cazuri cu discrepanțe cito-colposcopice

Ocazional, urmărirea cazurilor cu TBP anormal în grade ridicate arată colposcopii normale. La aceste cazuri există riscul de a avea sau dezvolta ulterior CIN 2. În astfel de situații, înainte de a presupune că TBP este fals pozitiv și înainte de a recomanda o cone biopsy sau excizii loop a ZT, ar trebui repetat examenul citologic (TBP) și revăzut TBP original/inițial.

Dacă anomaliile citologice persistă, este necesară o a doua colposcopie. Evaluarea colposcopică trebuie făcută în condiții optime, dacă este necesar – numai după tratamentul oricărei probleme inflamatorii sau infecțioase locale, iar în cazul femeilor aflate după menopauză, numai după pregătirea adecvată cu tratament estrogenic. O atenție specială trebuie acordată identificării joncțiunii scuamo-columnare (JSC). Dacă aceasta este vizibilă și colposcopic nu se constată anomalii, investigația ar trebui continuată prin examinarea detaliată a vaginului. Dacă nici acum nu se găsesc leziuni evidente, canalul endocervical ar trebui examinat cu maximă atenție. Dacă nu se evidențiază nici o anormalitate, atunci ZT trebuie excizată integral; această manoperă ar trebui combinată cu un chiuretaj endo-cervical.

Dacă JSC nu este vizibilă, iar pe colul uterin și vagin nu se identifică nici o zonă anormală, ZT trebuie excizată în totalitate atât cât este vizibilă și treimea inferioară a canalului endocervical ar trebui de asemenea eliminată; în continuare, trebuie efectuată chiuretajul canalului endocervical.

Managementul depinde și de severitatea anomaliilor citologice. În prezența anomaliilor citologice (TBP) minore, riscul de a eșua în depistarea leziunilor histologic severe prin colposcopie, mai ales dacă biopsia direcționată colposcopic și posibil chiuretajul endocervical sunt negative.

Totuși, când TBP sugerează leziuni de grad ridicat, problema cea mai importantă este de a exclude CIN de grad ridicat sau boala invazivă precoce. În mod ideal, toate cazurile cu discrepanțe citologice, colposcopice sau histologice ar trebui discutate de o echipă pluridisciplinară pentru a identifica măsuri optime de management și tratament.

6.10 Asigurarea calității în managementul pacientelor

Pentru a obține rezultate optime în urma screening-ului cervical, asigurarea calității este importantă pentru toate nivelele. Fiecare program național de screening cervical ar trebui să furnizeze ghiduri și repere relevante pentru propria țară or zonă.

Scopul asigurării calității este de a optimiza complianța și eficiența managementului pacientelor în funcție de standardele definite, de a informa femeile, de a furniza feed back personalului din sănătate și factorilor de decizie.

Grupuri multidisciplinare de lucru reunesc citologi, anatomopatologi și clinicieni, iar acestea ar trebui să existe în toate sistemele de sănătate, indiferent dacă sunt bugetare sau particulare. Întîlnirile multidisciplinare sunt utile pentru discuții generale asupra practicilor citologice, anatomopatologice și colposcopice, fiind utile și pentru discutarea unor cazuri mai neobișnuite

și a celor unde există discrepanțe între diferitele investigații efectuate. De asemenea, ar trebui încurajate evaluările externe ale activităților diferiților specialiști.

6.11 Măsurile de îmbunătățire a urmăririi (follow up)

Responsabilitatea primară pentru a asigura asistență completă unei femei cu TBP anormal începe cu persoana care recoltează TBP. Contribuțiile altor servicii implicate în programul de screening cervical sunt de asemenea esențiale pentru maximalizarea (maximizarea ? că n-am un DEX nou pe aproape) compianței la programul ulterior de urmărire (follow up). Ar trebui puse în practică următoarele:

1. un rezultat TBP anormal ar trebui să conțină cu claritate afirmația “necesită urmărire/ulterioară”
2. o copie a rezultatului TBP ar trebui să ajungă la recoltor și la medicul de familie, în cazul că nu acesta este persoana care a recoltat TBP. De asemenea, femeia ar trebui să primească un document care să o informeze în legătură cu rezultatul TBP sau să o informeze despre nevoia de a contacta medicul (medicul care a efectuat recoltarea testului sau medicul de familie) la o dată/oră menționate
3. persoana care recoltează TBP trebuie să aibă toate rezultatele TBP pentru a asigura că toate rezultatele sunt colectate și arhivate.
4. laboratorul de citologie ar trebui să verifice dacă după fiecare rezultat certificând anomalii cervicale s-au luat măsuri de a continua acțiunile de urmărire și soluționare a cazurilor. Dacă într-un interval de 6 luni de la raportarea unor rezultate de anomalii nu s-au luat nici un fel de măsuri, laboratorul ar trebui să trimită recoltorului or medicului de familie scrisori pentru a le aminti nevoia de a acționa. Procedurile de control a siguranței ar putea fi responsabilitatea managerului de program
5. în ciuda tuturor tentativelor de a asigura soluționarea fiecărui caz, unele femei lipsesc de la controalele de evaluare consecutive unui prin TBP cu atipii cervicale, fie că ele refuză alte investigații, fie că ele nu mai pot fi găsite/li se pierde urma, din diverse cauze. Date despre aceste femei ar trebui să existe într-un registru la responsabilul de program, care ar trebui să adune toate documentele care să probeze tentativele de a contacta aceste femei

6.11.2 Corelații între rezultatele citologice (TBP) și diagnosticul histologic final.

Ar trebui făcute eforturi pentru a corela rezultatele citologice anormale cu rezultatele histologice (în urma tratamentului). Pentru că laboratorul este elementul comun pentru diagnostic și urmărirea femeilor cu citologii anormale, adunarea tuturor datelor despre o pacientă ar trebui să constituie responsabilitatea laboratorului de citologie. Răspunderea ar putea fi și a managerului programului, în colaborare cu laboratorul de citologie.

Dacă modificările celulare inițiale (originale, în text) au fost minore, informarea despre regresivitatea citologică ar trebui să fie suficientă. Dar, în cazurile care necesită evaluări histologice și tratament, citologia inițială ar trebui corelată cu rezultatul histologic final. Modul de lucru trebuie conceput astfel ca dorința de creștere a calității să nu crească riscul exagerărilor prin diagnostice sau/și tratamente excesive. Corelarea între citologie și histologie este o componentă importantă a menținerii și creșterii calității programelor de screening cervical (IARC 2005)

6.12 Informarea pacientelor

Fiecare femeie ar trebui informată oral și în scris despre rezultatele testelor.

În cadrul programelor de screening cervical, un rezultat care să arate anomalii sau /și trimiterea la colposcopii sau tratament pot genera anxietate. Următoarele enunțuri ar trebui luate în considerare pentru a reduce anxietatea femeilor incluse în programul de screening cervical:

1. fiecare femeie ar trebui să primească informații oral și în scris înainte și după efectuarea TBP. Ea ar trebui asigurată și reasigurată că va primi rezultatele fie verbal (dacă este posibil, prin telefon) și în scris.
2. fiecare femeie ar trebui să primească informații verbal și în scris înainte de examenul colposcopic.
3. consilierea ar trebui să fie parte integrantă a colposcopiei
4. femeia ar trebui să primească în scris o invitație pentru colposcopie, aceasta conținând clar: numele persoanei de contact, număr de telefon și data la care trebuie să se prezinte pentru colposcopie
5. în timpul colposcopiei, persoana care face examinarea ar trebui să ofere informații femeii în legătură cu pașii examinării. Trebuie să se spună că rezultatul complet în scris urmează să îl primească într-un anumit interval (de precizat)
6. dacă vizita/consultația pentru colposcopie a inclus și tratamente, atunci rezultatele biopsiei excizionale sau ale puncției – biopsice ar trebui comunicate femeii cât mai curând.
7. informațiile ar trebui să fie accesibile și grupurilor minoritare/de refugiați.

6.13 Colectarea datelor despre tratament și urmărirea leziunilor depistate la screening

Un set minim de indicatori ar trebui urmărit în permanență. O listă minimă de indicatori care pot fi monitorizați este prezentată în tabelul 3, pentru rațiuni practice fiind neapărat necesară și existența unui sistem de audit, avantajul fiind acela că acest sistem facilitează și colectarea unor date omogene. Beneficiile potențiale ale sistemului de audit pot fi realizate dacă medicii (ginecologii) își asumă responsabilitatea pentru audit pe care îl consideră oportunitate pentru educația continuă și îmunătățiri profesionale și nu o modalitate de control a activităților profesionale.

Rezultatele programului de urmărire (ca de exemplu: cancer sau leziuni reziduale precanceroase după tratamentul unor leziuni precanceroase, decese, rata supraviețuirii după tratamentul cancerelor, etc.) trebuie de asemenea incluse în prcesul de audit. Se pot crea baze de date sistematizate colectând toate informațiile despre tratament (de exemplu: operații și coduri diagnostice, creînd și întreținînd legături cu registrul de cancer și registre ale deceselor.

Tabel 3: Date de colectat despre tratamentul leziunilor, informații de la Registrul de cancer în cazuri de apariție a cancerului

6.13.1.1 Identificare personală

informații pentru identificarea persoanei
data nașterii

6.13.1.2 Diagnostic

data diagnosticului
diagnostic și cod
stadiu
grad

6.13.1.3 Tratament:

data tratamentului

numele clinicianului care aplică tratamentul

codul spitalului

codul operației

- radioterapie
- chimioterapie
- histerectomie radicală
- histerectomie totală
- amputație de col
- conizație/excizia ZT:
 - LLETZ
 - NETZ
 - Laser
 - Cold knife
- Terapie locală distructivă:
 - Vaporizare laser
 - Crioterapie
 - Diatermie radicală
 - Cold coagulare

6.13.1.4 Complanța cu:

- tratamentul

- urmărirea

Cazurile de carcinom apărute de-a lungul perioadei de urmărire consecutivă tratamentului (de la registrul de cancer sau/și registrul deceselor)

-Identitate personală

- Date despre diagnosticul de cancer

- Codul diagnosticului

- stadiu

- grad

- Status vital al pacientei

- Cauza decesului

7

Tabelele pentru indicatorii cheie de performanță

Autori:

Guglielmo Ronco

Ahti Anttila

7.1 Sumar practic

O listă a indicatorilor cheie de performanță este furnizată pentru monitorizarea procesului de screening și pentru a identifica și reacționa la problemele potențiale în timp util. Indicatorii se adresează aspectelor procesului de screening care influențează impactul, la fel ca și costurilor umane și financiare ale screening-ului. Se disting trei grupe de indicatori:

1. **Intensitatea screening-ului.** Proporția populației țintă efectiv testată în intervalul recomandat este principalul determinant al succesului unui program de screening. Totuși, testarea prea frecventă crește costurile financiare și umane cu un câștig minim în reducerea incidenței și a mortalității. Indicatorii includ: extensia programului, durata intervalului de screening recomandat, complianța la invitație, acoperirea și numărul de frotiuri efectuate.
2. **Performanța testului screening.** Indicatorii esențiali includ: rata de repetare a citologiei, colposcopia, valoarea predictivă pozitivă pentru colposcopie, specificitatea testului screening și rata de detectare a leziunilor CIN confirmate histologic.
3. **Evaluarea diagnostică și tratamentul.** Indicatorii includ complianța la repetarea citologiei și la colposcopie; tratamentul leziunilor de grad înalt este de asemenea un indicator de performanță esențial. Proporția femeilor histerectomizate pentru leziuni CIN servește ca indicator pentru tratamentul în exces.

Majoritatea indicatorilor cheie de performanță pot fi calculați direct din tabelele prezentate în anexa Capitolului 2. Totuși, un număr de indicatori se bazează pe incidența cancerului invaziv de col uterin la femei cu antecedente diferite de screening.

Acești indicatori furnizează o evaluare mai directă a impactului screening-ului, dar ei trebuie calculați pe perioade îndelungate de timp, iar legătura datelor registrului de screening cu registrul de cancer este necesară pentru unii indicatori.

7.2 Intensitatea screening-ului

De obicei, cel mai important factor care contribuie la succesul screening-ului este **acoperirea**, care reprezintă proporția femeilor din populația țintă testate efectiv cel puțin o dată în timpul intervalului standard recomandat de către programul screening (3 sau 5 ani). Măsurarea directă a acoperirii necesită înregistrarea computerizată a tuturor citologiilor și capacitatea de a conecta rezultatele fiecărei femei în mod individual. Pot exista probleme privind gradul de completare al înregistrărilor, în particular pentru testele efectuate în afara programului organizat; în asemenea cazuri, estimările obținute din supravegheri ad-hoc pot fi utile. Acoperirea trebuie calculată pentru întreaga populație țintă a grupelor de vârstă de interes, definite prin strategia națională sau regională de screening și de asemenea stratificat pe grupe de vârstă de 5 ani. Mai mult, acoperirea ar trebui de asemenea calculată pentru grupul femeilor cu vârstă între 25- 65 ani, pentru care dovezile de eficiență a screening-ului sunt cele mai clare în majoritatea statelor membre UE.

Pentru a obține o acoperire înaltă în screening, este necesară cooptarea întregii populații țintă. Aceasta înseamnă că toate femeile din populația țintă trebuie invitate la fiecare 3 ani (sau 5 ani), ceea ce înseamnă o treime (o cincime) din populația țintă pe an.

Complianța la invitație poate fi un parametru mai puțin relevant dacă screening-ul oportunist este efectuat pe scară largă. trebuie reținut totuși că participarea în programele organizate de screening, în contrast cu screening-ul oportunist, a determinat cea mai mare scădere a incidenței cancerului de col uterin. complianța furnizează o măsură a eficienței trimiterii invitațiilor și în plus furnizează o măsură a calității percepute a programului.

O măsură a **numărului de teste efectuate** este de asemenea esențială. Un mare exces de frotiuri per femeie testată, comparativ cu volumul justificat de protocolul existent de screening s-a observat în multe țări, fapt care este considerat cost ineficient. La fel ca și în cazul acoperirii, măsurătorile de încredere ale numărului de frotiuri efectuate necesită înregistrarea completă a frotiurilor. Subestimarea poate rezulta din înregistrarea incompletă, în particular pentru frotiurile efectuate în afara programului organizat de screening. Estimările obținute din

supravegherea ad-hoc pot fi utile în asemenea cazuri; agențiile de asigurări de sănătate sunt o potențială sursă de informații.

Incidența cancerului invaziv de col uterin la femeile netestate și testate suboptimal, incluzând femeile fără nici o testare în antecedente și femeile care au fost testate la intervale mai mari decât cele recomandate de către programul local furnizează o măsură directă a frecvenței bolii rezultate prin acoperirea insuficientă.

7.3 Performanța testului screening

Rata repetării frotiurilor citologice și rata pentru trimiterea la coloscopie sunt măsurători nu doar pentru costul economic, ci și pentru impactul asupra femeilor (anxietate, timp alocat), care trebuie menținut la un nivel cât mai scăzut posibil. Aceste rate depind de sensibilitatea și de specificitatea testului screening, dar și de prevalența bolii și de protocoalele locale adoptate. Prevalența bolii este mai mare la runda inițială, comparativ cu rundele următoare de screening. Astfel, aceste rate trebuie calculate separat pentru femeile aflate la prima rundă, respectiv la rundele următoare de screening; de asemenea, ratele trebuie calculate separat pe categorii de anomalii citologice care determină indicația de repetare a frotiului.

Rata de repetare a citologiei datorită frotiurilor nesatisfăcătoare furnizează o aproximare a proporției frotiurilor nesatisfăcătoare rezultând din calitatea scăzută a recoltării frotiurilor.

Valoarea predictivă pozitivă (VPP) a indicațiilor de trimitere la coloscopie pentru detectarea leziunilor CIN de grad înalt confirmate histologic este calculată pe baza numărului actual al femeilor care au efectuat colposcopia. Acest indicator arată în mod direct numărul colposcopiilor care trebuie efectuate cu scopul de a găsi o leziune ce necesită tratament. (Acest număr reprezintă reciproca valorii VPP).

VPP globală pentru toate femeile trimise la coloscopie depinde în mare parte de protocolul local de efectuare a colposcopiei. Acest parametru ar trebui astfel calculat pe categorii citologice și pentru diferite grade de leziuni CIN. VPP depinde în mod esențial de specificitate (și într-o măsură minoră de sensibilitate), dar este de asemenea puternic influențată de prevalența bolii. Astfel, ar trebui calculată separat pentru femeile care participă la runda inițială sau următoare de screening. Întrucât VPP depinde de prevalența bolii, ar trebui

calculată și **specificitatea testului**. Aceasta permite comparații ale performanței interpretării citologiei între diferite programe de screening. Deoarece specificitatea nu poate fi calculată direct din datele programului de screening, se poate utiliza următoarea formulă pentru aproximare: număr de femei cu rezultat negativ la testul screening/(număr de femei testate – număr de femei cu leziuni CIN confirmate)

Rata de detectare (RD) a leziunilor de tip **CIN** (în special pentru CIN 2 sau CIN3) depinde de numărul leziunilor prezente în populația testată (adică de prevalența bolii) și de numărul acestora care sunt identificate efectiv (sensibilitate transversală). Deoarece prevalența bolii variază pe arii geografice și este inițial necunoscută, este dificilă utilizarea RD ca indicator de sensibilitate. În plus, RD depinde și de criteriile de interpretare ale histologiei, care sunt supuse variației. Totuși, RD trebuie monitorizată și comparată între programele europene de screening. Aceasta furnizează un instrument pentru a recunoaște diferențele de calitate și pentru a obține date de epidemiologie descriptivă a leziunilor CIN în Europa, necesare pentru studiul consecutiv în vederea îmbunătățirii controlului cancerului de col uterin.

Din nefericire, nu se poate culege un indicator ușor interpretabil al sensibilității screening-ului din sistemul de monitorizare al screening-ului. Este astfel esențial de a lega registrul de screening de datele registrului de cancer. Deși este dificilă obținerea de date comparabile, în principiu, comparația **incidenței cancerelor** detectate la femei **după o citologie normală** față de incidența așteptată în absența screening-ului furnizează o estimare directă a sensibilității testului pentru leziunile invazive (a se vedea Monitorizarea și evaluarea, Capitolul 2, secțiunea 2.5 din Ghidul european). Informația despre incidența cancerului de col uterin la femeile netestate poate fi considerată dacă se face ajustarea pentru eroarea de selecție în relație cu participarea sau neparticiparea la screening. Corespunzător, se pot obține estimări ale sensibilității runde de screening din includerea tuturor femeilor testate în urmărirea cancerelor de col uterin. Pentru sensibilitatea programului, este esențial de a considera de asemenea, femeile invitate, dar netestate. Frotiurile anterioare ale femeilor cu cancer detectat prin screening trebuie de asemenea revăzute (amestecate cu cele ale altor femei care nu dezvoltă cancer pentru a evita interpretarea în exces).

În plus față de acești parametri, distribuția intervalului de raportare (timpul între recoltarea frotiului și comunicarea rezultatului) trebuie monitorizat. Pare puțin probabil că raportarea întârzierilor care nu sunt extreme ar putea influența eficiența screening-ului. Totuși, aceste întârzieri influențează percepția femeilor despre calitatea serviciilor, care afectează participarea și anxietatea.

7.4 Evaluarea diagnosticului și a tratamentului

O condiție importantă pentru succesul programului de screening este ca evaluarea diagnostică este efectiv efectuată când este necesar. Măsurarea **compliancei pentru trimiterea la colposcopie** necesită înregistrarea completă și sistematică a colposcopiilor. Când o înregistrare lipsește din registrul de colposcopie, pacientul sau medicul său ar trebui contactat pentru a obține informația despre efectuarea colposcopiei și pentru a reaminti de necesitatea examinării. Compliancea pentru colposcopie trebuie calculată pentru fiecare categorie de citologie care a fost motiv de trimitere pentru investigații (citologia mai severă fiind de cea mai mare relevanță). În mod clar, compliancea va fi mai ridicată pentru un timp mai lung după trimitere. Astfel, compliancea trebuie monitorizată pentru diferite perioade de timp.

Altă condiție crucială pentru eficiența screening-ului este efectuarea actuală a tratamentului necesar, în mod special pentru leziunile confirmate histologic de tip CIN 2 și CIN 3.

Evitarea tratamentului în exces este altă țintă importantă. Proporția femeilor cu leziuni preinvazive la care se practică histerectomia este un indicator major al tratamentului nenecesar, deși unele cazuri de histerectomie se efectuează pentru o patologie preexistentă. Evaluarea de tip “peer-review” trebuie efectuată pentru a verifica oportunitatea tratamentului în asemenea cazuri. Trebuie avut în vedere că diferențele relevante în proporția femeilor cu leziuni de tip CIN la care se efectuează histerectomia sugerează că practicile locale reprezintă principala cauză a acestor diferențe. Datorită regresiei spontane frecvente, doar o mică proporție a leziunilor de grad scăzut ar trebui tratate.

Absența leziunilor de tip SIL (sau a infecției HPV de risc înalt) poate fi monitorizată de rutină prin urmărirea la 6 luni a femeilor tratate. Acest parametru a fost astfel inclus ca un indicator al calității pe termen scurt a tratamentului.

Incidența cancerului de col uterin la femeile care nu au fost detectate prin screening, deși rezultatele citologice la screening au fost anormale (ceea ce înseamnă **după citologie anormală**), servește ca un indicator sumar direct al eșecului asociat cu evaluarea diagnostică și cu tratamentul. Se pot distinge câteva motive pentru eșecuri. De exemplu, cancerul de col uterin care apare la femeile care nu urmează indicațiile de colposcopie reprezintă un eșec de comunicare. Cazurile care apar la femeile care au efectuat colposcopia, dar fără detectarea leziunilor de tip CIN, reprezintă un eșec al acurateții diagnosticului. Pentru a calcula acest parametru, ar trebui revăzute antecedentele de screening ale fiecărui caz de cancer al colului uterin (a se vedea și Capitolul 2, secțiunea 5.3 din Ghidul European) și ar trebui excluse acele cazuri la care cancerul a fost detectat ca urmare a screening-ului.

Parametrii actuali presupun că citologia este utilizată ca test screening primar, care este recomandată în mod curent. Totuși, majoritatea parametrilor actuali pot fi folosiți, cu mici schimbări, dacă se utilizează o metodă de screening diferită (testarea ADN-ului HPV). Depinzând de testul screening respectiv și de strategia de screening, valorile unor parametri (rata de detectare, VPP sau specificitatea) s-ar putea modifica.

7.5 Definirea parametrilor de performanță în screening-ul cancerului de col uterin

Pentru instrucțiunile generale de calcul a următorilor parametri, a se vedea secțiunea 7.1 și 7.4 din Ghidul European. Instrucțiunile specifice sunt indicate în continuare și în anexa Capitolului 2, către care se fac referiri în câteva din următoarele descrieri ale parametrilor de performanță.

Pentru scopuri de monitorizare pe termen scurt, calculele din anexa Capitolului 2 se bazează pe date agregate anuale. Agregarea suplimentară pe diferite perioade de timp este recomandată în special pe întregul interval de screening, pentru un anumit program de screening (3 sau 5 ani) și este necesară pentru anumiți parametri de performanță. Ori de câte ori este posibil, trebuie luate în considerare perioade de evaluare mai lungi sau mai scurte.

Pentru calcularea pe o anumită perioadă de timp, precum intervalul recomandat de screening (3 sau 5 ani), datele de la începutul și sfârșitul perioadei și procedurile de determinare a populației țintă trebuie înregistrate. Pentru calcule bazate pe mărimea populației țintă, se utilizează media în perioada de timp dată.

A se nota că parametrii 6 (Incidența cancerului invaziv la femeile netestate în screening), 14 (Incidența cancerului după o citologie normală) și 19 (Incidența cancerului invaziv după o citologie anormală) necesită legătura cu datele registrului de cancer. Perioadele de urmărire recomandate pentru calcularea incidenței cancerului de col uterin sunt cu 6 luni mai mari decât intervalul de screening recomandat al programului respectiv (3,5 sau 5,5 ani). Scopul adăugării unei jumătăți de an la intervalul de screening este de a include cancerele detectate prin screening la runda următoare de screening. Calcule bazate pe perioade de urmărire mai îndelungate sunt de asemenea recomandate.

7.5.1 Intensitatea screening-ului

1. Extinderea programului

- Extinderea programului trebuie calculată regional sau național.
- Dacă o regiune întreagă sau o țară este deservită activ de un program screening sau mai multe, atunci extinderea programului în acea regiune sau țară este 100%.

$$\frac{N \text{ femei în populația țintă din zona tributară deservită activ de program}}{N \text{ femei în populația țintă din întreaga regiune sau țară}}$$

2. Acoperirea populației țintă prin invitații

- Lungimea perioadei corespunde intervalului dintre două teste negative recomandate de strategia programului de screening
- Se recomandă stratificarea pe grupe de vârstă de 5 ani.
- Datele se pot obține din Tabelul B1 din anexa Capitolului 2. Se calculează separat, utilizând femeile eligibile la numitor.
- Pentru monitorizarea pe termen scurt se calculează separat pentru femeile invitate în cel mai recent an calendaristic în care screening-ul a fost efectuat.
- Pentru interpretare, a se lua în considerare dacă toate femeile sunt invitate, sau doar un subset (**a se vedea Tabelul A2** din anexa Capitolului 2).

$$\frac{N \text{ femei invitate în perioada definită (3 sau 5 ani)}}{N \text{ femei rezidente în populația țintă}}$$

3. Acoperirea populației țintă cu frotiuri

- Se calculează separat pentru subgrupuri de femei definite prin:
 - 1) statutul invitațional:
 - a. invitată personal
 - b. nu a fost invitată personal
 - c. necunoscut
 - 2) efectuarea frotiului în program:
 - a. în cadrul programului organizat
 - b. în afara programului organizat
 - c. necunoscut
- Stratificarea pe grupe de vârstă de 5 ani este de asemenea recomandată
- Se obțin date din **Tabelul B2** din anexa Capitolului 2 (numitor și numărător).
- Calcularea separată cu femeile eligibile ca numitor.

$$\frac{N \text{ femei testate cel puțin o dată în intervalul definit (3 sau 5 ani)}}{N \text{ femei rezidente în populația țintă}}$$

4. Complanța la invitație

- Se consideră femeile invitate într-o anumită perioadă de timp și cele dintre

$$\frac{N \text{ femei invitate într-o perioadă de timp care au fost testate}}{N \text{ femei invitate în aceeași perioadă}}$$

- acestea care au fost testate.
- O dată de demarcație de 6 luni de la sfârșitul perioadei respective se recomandă pentru a determina dacă o femeie a fost testată ca răspuns la invitație. Dacă se utilizează o altă procedură de demarcație, aceasta trebuie specificată.
 - Se obțin date din **Tabelul B2** din anexa Capitolului 2 (numitor și numărător).

5. Numărul de frotiuri efectuate

- Se includ doar frotiurile efectuate în program (nu și cele repetate, de exemplu după un frotiu nesatisfăcător).
- Un test la fiecare “episod screening”; a se vedea glosarul.
- Pentru numitorul de la a), a se vedea **Tabelul B2** din anexa Capitolului 2.

$\frac{N \text{ teste în } 3 \text{ (5) ani, în populația țintă}}{a)}$
$N \text{ femei din populația țintă testate în aceeași perioadă}$

$b) \text{ Distribuția femeilor testate după numărul de teste screening efectuate în aceeași perioadă}$

6. Incidența cancerului invaziv la femeile netestate și testate suboptimal, într-un interval de timp dat (3,5 sau 5,5 ani)

- Se includ doar cancerurile invazive.
- Se includ cazuri și indicii persoană-ani doar dacă femeia nu a participat la screening în intervalul obișnuit, deci dacă nu a fost testată în ultimii 3,5 (5,5) ani.
- Se face legătura între datele registrului de screening și cele ale registrului de cancer și se calculează incidența standardizată pe vârstă și incidența specifică pe grupe de vârstă, utilizând întreaga populație feminină din grupele de vârstă eligibile pentru screening.
- Se analizează după morfologia cancerului (scuamos versus non-scuamos)
- Se calculează separat (cu numitori potriviți):
 - a. femeile care nu au fost testate niciodată
 - b. femeile testate în antecedente, dar pentru care intervalul de la ultimul test screening > 3,5 (5,5) ani
 - c. femeile care nu au fost invitate niciodată
 - d. femei invitate versus neinvitate în runda respectivă

$\frac{N \text{ cancer invazive detectate la femeile netestate într-un interval dat (3,5 sau 5,5 ani)}}{N \text{ persoane-ani de femei netestate în același interval (3,5 sau 5,5 ani)}}$

7.5.2 Performanța testelor screening

7. Distribuția femeilor testate după rezultatul citologiei

- Se obțin date din **Tabelul B3** (numărător)

$\frac{N \text{ femei testate cu diagnostic citologic}}{N \text{ femei testate}}$

- și din **Tabelul B2** (numitor) din anexa Capitolului 2.
- Se utilizează clasificarea din tabelul 2 din anexa Capitolului 2.
 - Se calculează global și separat pentru subgrupe de femei:
 - a. pentru intervalul obișnuit de screening și perioade mai scurte de timp
 - b. participarea la screening-ul inițial sau consecutiv
-

8. Rata de indicații pentru repetarea citologiei

- Se obțin date din **Tabelul B4** (numărător) și din **Tabelul B2** (numitor) din anexa Capitolului 2.
- Se calculează separat:
 - a. după citologiile care au recomandat repetarea frotiului
 - b. pentru screening-ul inițial sau consecutiv

N femei testate sfătuite să repete testul la un interval mai scurt decât cel obișnuit

N femei testate

9. Complanța față de repetarea frotiului

- A se vedea **nota de subsol** din **Tabelul B4** (numărător) și **Tabelul B2** (numitor) din anexa Capitolului 2.
- Se calculează separat:
 - a. după citologiile care au recomandat repetarea frotiului
 - b. pentru screening-ul inițial sau consecutiv

N femei testate în urma recomandării pentru repetarea citologiei

N femei la care se recomandă repetarea citologiei

10. Rata de indicații pentru colposcopie

- Se obțin date din **Tabelul B5** (numărător) și din **Tabelul B2** (numitor) din anexa Capitolului 2.
- Se calculează separat:
 - a. după citologiile care au determinat trimiterea la colposcopie
 - b. pentru screening-ul inițial sau consecutiv

N femei testate trimise la colposcopie

N femei testate

11. Valoarea predictivă pozitivă pentru indicația de efectuare a colposcopiei

- Datele se obțin din **Tabelul B7** din Anexa Capitolului 2
- Dacă numărul femeilor care au efectuat colposcopia este necunoscut, se va estima din numărul femeilor cu indicații de colposcopie.
- Calculată general și separat, pe:
 - a) citologie (ASCUS+, LSIL+, HSIL +)

N femei testate cu colposcopii cu confirmare histologică CIN

N femei testate care au colposcopie

- b) histologie (CIN1, CIN2, CIN3, cancer invaziv)
- c) screening inițial și consecutiv

12. Specificitatea testului

- Calculată general și separat pe:
 - a) citologie (ASCUS+, LSIL+, HSIL +)
 - b) histologie (CIN1, CIN2, CIN3, cancer invaziv)
 - c) screening inițial și consecutiv
- Specificitatea testului nu poate fi calculată din screening-ul de rutină și datele de supraveghere, întrucât adevăratul numitor nu este cunoscut. Totuși, formulele din dreapta trebuie utilizate pentru a aproxima specificitatea
- Rezultatele normale ale testului se referă la “negativ pentru leziuni intraepiteliale” (rezultate care nu determină repetarea sau supravegherea pentru confirmare)

N femei testate fără indicație de colposcopie

N femei testate care nu au confirmare histologică CIN

N femei testate cu rezultate normale la testul screening
--

N femei testate care nu au confirmare histologică CIN

13. Rata de detectare prin diagnostic histologic

- Datele provin din **Tabelul B7** (numărător) și **Tabelul B2** (numitor) în anexa Capitolului 2.
- A se calcula separat:
 - a. pe histologie (CIN1, CIN2, CIN3, cancer invaziv)
 - b. pe intervalul de screening regulat și pe perioade mai scurte de timp
 - c. pentru screening-ul inițial și runde consecutive

N femei testate cu confirmare histologică CIN

N femei testate

14. Incidența cancerului după citologia anormală

- Citologia normală se referă la cazurile recomandate pentru retestare la intervale regulate.
- Include doar cancerul invaziv la femeile testate, dacă femeia a avut o citologie normală în intervalul ultimilor 3,5 (5,5) ani
- Analiza se va face pe:
 - a. intervalul pe citologia index
 - b. morfologia cancerului (scuamos versus non-scuamos)
- citologia ar trebui revăzută mixată cu cea a altor femei fără cancer.

N femei testate cu cancer invaziv de col uterin detectate la 3,5(5,5) ani după o citologie normală
--

N persoane-ani femei testate în aceeași perioadă după o citologie normală

7.5.3 Evaluarea diagnosticului și tratamentul

15. Complanța la colposcopie

- Datele provin din **Tabelul B6** (numitor) și **Tabelul B8** (numărător) (în anexa capitolului 2).
- Calculată separat pe:
 - a. diferite intervale după indicația de colposcopie (3 luni / 6 luni)
 - b. citologie.

Nr. femei testate care au efectuat colposcopia

Nr. femei testate cu indicație de colposcopie

16. Tratamentul leziunilor de grad înalt

- Datele provin din **Tabelul B9**, din anexa Capitolului 2.

Nr. femei tratate cu CIN 2 sau CIN 3 detectate prin screening

Nr. femei detectate prin screening cu CIN 2 sau CIN 3

17. Proporția (%) femeilor histerectomizate datorită leziunilor intraepiteliale detectate în screening

- Datele provin din **Tabelul B9** din anexa Capitolului 2.
- Calculată separat pe histologie (CIN1, CIN2, CIN3)
- Caracterul adecvat al cazurilor individuale ar trebui evaluat prin dublă recenzie.

Nr. femei testate în screening cu leziuni histologice CIN histerectomizate

Nr. femei testate în screening cu leziuni histologice CIN

18. Proporția (%) femeilor tratate cu CIN1

- Datele provin din **Tabelul B9** din anexa Capitolului 2.
- Caracterul adecvat al cazurilor individuale ar trebui evaluat prin dublă recenzie.

Nr. femei cu leziuni CIN 1 detectate în screening și tratate

Nr. femei cu leziuni CIN 1 detectate în screening

19. Incidența cancerului invaziv după o citologie anormală

- Include femeii testate:
 - a. fără colposcopie efectuată, în pofida existenței indicației
 - b. cu colposcopie efectuată, dar fără leziuni CIN detectate
 - c. cu leziuni CIN, dar netratate
 - d. tratate
 - e. în curs de diagnostic sau urmărire după tratament
- se calculează global și separat pe fiecare subcategorie mai sus menționată
- se includ doar cazurile de cancer invaziv
- se exclud cazurile detectate ca rezultat al screening-ului.

Nr de cazuri de cancer invaziv la femeii testate în screening după citologie anormală

Nr persoane – ani la femeii testate în screening după citologie normală

20. Proporția femeilor cu citologie negativă pentru SIL, 6 luni după tratament

- Datele provin din **Tabelul B10** din anexa Capitolului 2.
- Se includ femeii tratate pentru CIN 2, CIN3 sau adenocarcinom in situ urmărite cel puțin 6 luni după tratament (numitor)
- Se includ femeii negative pentru HPV cu risc înalt (numărător), dacă acest test este utilizat pentru urmărire.

Nr femeii testate și tratate în screening cu citologie negativă după 6 luni

Nr femeii testate și tratate urmărite timp de 6 luni