

PAP TEST E HPV TEST NELLA PREVENZIONE DEL CERVICOCARCINOMA: ASPETTI CLINICI E RISVOLTI MEDICO-LEGALI

Paolo M. Cristoforoni¹, Carlo Maria Stigliano²

¹ Polo Chirurgico Ginecologico Casa di Cura Villa Montallegro, Genova

² Ginecologia Preventiva, Azienda Sanitaria Provinciale, Cosenza

Nel 1989, in un articolo pubblicato su JAMA, Leopold Koss ha shakespearianamente definito il Pap test “a triumph and a tragedy”. *Trionfo* perché l'intuizione di quasi un secolo fa di Georgios Papanicolaou ha salvato la vita a centinaia di migliaia di donne, *tragedia* perché le limitazioni intrinseche della tecnica e dell'intero sistema dello screening cervicale devono essere ben comprese e valutate sia dagli operatori che dalle pazienti e dalla “società civile”, al fine di ottimizzare i potenziali benefici e limitare gli – ineliminabili – insuccessi.

In qualche modo, e per assurdo, il Pap test può considerarsi vittima del proprio straordinario successo. Le aspettative delle donne e, come vedremo, del pianeta mediatico e giudiziario, sono divenute talmente elevate da pretendere quasi la perfezione, e tale caratteristica, come ben sappiamo, non appartiene ad alcun esame o prestazione medica o umana.

Le considerazioni di Koss, numerosi studi retrospettici presentati nel corso degli anni Novanta e l'accanimento mediatico e medico-legale, specie negli Stati Uniti d'America, hanno profondamente modificato il modo in cui il Pap test viene oggi letto e refertato. Più recentemente è stato messo in discussione, a favore del test virale (HR HPV DNA test), lo stesso ruolo della citologia cervicale quale test primario nello screening organizzato di popolazione.

Il contenzioso medico-legale correlato al Pap test costituisce un terzo circa del contenzioso di laboratorio, ma è responsabile di oltre i tre quarti della spesa derivata, contribuendo in larga parte a posizionare negli Stati Uniti la specialità in anatomia patologica tra quelle a maggior rischio di contenzioso e a maggior costo assicurativo. L'impennata numerica e mediatica del problema viene tradizionalmente associata alla pubblicazione, a partire dal novembre 1987, di una serie di articoli su “The Wall Street Journal” – che hanno peraltro fruttato all'autore, Walt Bogdanich, il premio Pulitzer 1988 –, focalizzati sulla frequenza di Pap test

falsi positivi e sul ruolo di una serie di gravi errori metodologici e organizzativi nella loro genesi. Da allora, i media prima e l'opinione pubblica americana poi, hanno sempre più spesso associato le morti per cervicocarcinoma a errori di laboratorio. Dai primi anni Novanta quasi ogni caso di cancro cervicale invasivo con precedenti citologie negative è stato oggetto di richiesta di "revisione dei preparati da parte di esperti".

Per comprendere meglio la rilevanza del problema è utile fare riferimento ad alcuni studi pubblicati in quegli anni, e in particolare collegare i dati epidemiologici (che descrivevano negli Stati Uniti 14.500 nuovi casi di cancro cervicale invasivo/anno, il 35-40% dei quali aventi almeno un Pap test negativo nei cinque anni precedenti) a uno studio retrospettivo dell'American College of Pathology, dimostrante che il 10% (20%, se nella categoria "anormale" veniva inclusa anche la classe ASCUS, Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance) di tutti i vetrini diagnosticati negativi nei cinque anni precedenti una diagnosi istologica di HSIL (High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion) o carcinoma invasivo erano in realtà falsi negativi. La sintesi di questi dati implicava la potenziale presenza di oltre 1.000 casi all'anno di contenzioso medico-legale in tema di Pap test nei soli Stati Uniti.

Questi numeri, insieme a una serie di aspetti economici e commerciali (importantissimi in un contesto organizzativo – quale quello anglosassone – nel quale anche lo screening oncologico deve rispondere a strette logiche di mercato) hanno portato la comunità internazionale dei patologi a prestare particolare attenzione alle possibili cause di sottostima diagnostica e alla ricerca di potenziali soluzioni. Sono da interpretarsi in questo contesto l'introduzione e la diffusione della citologia in fase liquida, che si è dimostrata capace di evidenziare più lesioni intraepiteliali di basso grado (LSIL), e la lettura automatizzata dei campioni, finalizzata all'accenramento di grandi numeri di prelievi e alla standardizzazione della lettura limitando, per quanto possibile, la variabile umana. Naturalmente, negli anni, i risultati e i riscontri su entrambe le tecniche sono stati variabili e ampiamente dibattuti all'interno della comunità scientifica. Alcuni detrattori hanno addirittura ipotizzato che la propagandata e conseguentemente percepita "maggiore sicurezza" delle nuove tecnologie da parte dell'opinione pubblica abbia implicato, in realtà, un ulteriore incremento delle aspettative e un ulteriore calo della tolleranza all'errore.

Alcune riflessioni tecniche di base sono a questo punto indispensabili. Il test di screening ideale risulta sempre anormale in presenza della malattia: ha cioè una sensibilità del 100%. I falsi positivi evidentemente associati a questa premessa sono – da questo punto di vista – accettabili, perché possono essere definiti e gestiti da esami di secondo livello, certamente più specifici anche se costosi. I veri indesiderabili in questo contesto sono i falsi negativi, perché presuppongono pazienti affette da malattia che non vengono riconosciute e progrediscono potenzialmente verso l'evento oggetto dell'intervento di screening.

Il paradosso è che, nonostante la sua sensibilità sia ben lungi dall'essere prossima al 100%, il Pap test è il principale artefice del 70% di riduzione della mortalità da cervicocarcinoma nei paesi che hanno adottato seri programmi di screening organizzato. Nonostante i numeri in letteratura siano estremamente variabili, viene oggi dai più considerata attendibile una sensibilità per singolo test del 70-85%: questo vuol dire che ogni volta che si esegue un Pap test di screening si va incontro a un 15-30% di rischio di falso negativo. Questa percentuale include sia gli "errori da prelievo" che quella "da lettura". I falsi negativi "da prelievo o da campionamento" sono proporzionalmente più frequenti da quelli "da laboratorio" che, a loro volta, sono in parti simili riferibili alla componente del citotecnico e a quella del citopatologo. Ogni laboratorio, infatti, ha una quota di falsi negativi: anche i laboratori più prestigiosi e quelli supervisionati da esperti di chiara fama. La metà circa dei falsi negativi citologici sono riferibili a LSIL e oltre la metà di queste lesioni va incontro a risoluzione spontanea nel tempo. Le rimanenti lesioni possono persistere o progredire, e la progressione delle lesioni cervicali nel tempo è generalmente lenta. Logica conseguenza di questa analisi è che il modo più efficace di ridurre le conseguenze di un potenziale falso negativo citologico è eseguire il test di screening con maggiore frequenza (di qui la frequenza annuale riportata in numerose linee guida anglosassoni), mantenendo il costo basso. Questo ha evidentemente delle ulteriori implicazioni sull'intero processo, perpetuandone le intrinseche debolezze.

Gli errori di prelievo (o di campionamento, includendo quelli legati allo striscio e alla fissazione del materiale sul vetrino) rappresentano il 50-60% dei falsi negativi: sono i casi in cui le cellule anormali non sono presenti sul vetrino. La metodica in fase liquida ha limitato questa componente di errore, aumentando il numero complessivo di cellule sul campione e riducendo la quota di falsi negativi a questo correlata. Questo spiega altresì la maggiore sensibilità della citologia in fase di guida nella diagnosi di LSIL. Gli errori della quota di lettura di screening del vetrino (di competenza del citotecnico) costituiscono la metà circa dei falsi negativi di laboratorio e sono frequentemente correlati a due aspetti: la cellularità complessiva del vetrino (100 cellule anormali per vetrino sembrano essere la soglia minima di riconoscibilità) e la presenza di difficoltà tecniche obiettive, quali la presenza di occasionali cellule anormali, piccole e isolate, a elevato rapporto nucleo/citoplasmatico, dimostranti limitate anomalie cromatiniche, oppure aggregati di cellule a nuclei addensati, simili a elementi endometriali o a cellule dello strato basale, entrambe presenti in quadri di HSIL e potenzialmente più difficili da evidenziare.

In questo contesto vanno fatte alcune considerazioni in tema di adeguatezza dei preparati. Le più accreditate linee guida citologiche concordano sull'impossibilità di porre diagnosi di normalità (NIL, negativo per lesioni intraepiteliali o neoplasia) su un preparato non adeguato (not satisfactory for evaluation). Allo

stesso tempo, tuttavia, nessun preparato comprendente cellule anormali deve essere dichiarato non valutabile. Per questo motivo, ogni preparato potenzialmente classificabile come “non adeguatamente valutabile” deve essere attentamente analizzato per la presenza di cellule anormali: dal punto di vista medico-legale particolari problematiche possono essere sollevate in presenza di preparati originariamente classificati quali NIL (negativi) e quindi giudicati non adeguati per la valutazione in occasione della successiva riletture retrospettica. Per tutelarsi in questo senso la maggior parte dei laboratori si sono dotati di criteri scritti e estremamente precisi per la definizione di adeguatezza o meno del preparato, di regola corrispondenti ai parametri definiti dal Bethesda System 2001, e comprendenti la presenza nel preparato di almeno 8-12.000 cellule squamose e di un numero minimo (10) di cellule endocervicali ben conservate o metaplastiche.

Gli errori di interpretazione da parte del patologo rappresentano il 50% circa degli errori riferibili al laboratorio e sono spesso correlati alla diagnosi di ASCUS, entità che rappresenta nella sostanza la zona grigia dei patologi. La definizione ASCUS (anormalità delle cellule squamose di significato indeterminato) rappresenta infatti una categoria diagnostica mal definita e caratterizzata da una limitata riproducibilità intra e inter-osservatore. In un classico studio dell’American College of Pathology una moderata concordanza fra patologi esperti è stata raggiunta solo nel 20% dei casi di ASCUS esaminati e, in nessun caso, si è evidenziato un 100% di concordanza fra lettori. Considerato il gran numero di vetrini quotidianamente classificati ASCUS (due milioni di vetri all’anno nei soli Stati Uniti) e la notevole variabilità dei preparati inclusi in questa categoria dai diversi laboratori (diversa frequenza di classificazione e conseguente variabile incidenza di significative anormalità al triage) è intuitiva l’importanza dei parametri di inclusione e delle metodiche di triage. Lo studio ALTS ha dimostrato il valore del test HPV nella selezione di quel sottogruppo di pazienti (circa il 50% del totale) poi dimostranti maggiori anormalità istologiche e pertanto meritevoli di essere inviate a colposcopia.

La dimostrazione che un’infezione persistente da genotipi ad alto rischio di HPV è causa necessaria per lo sviluppo del cervicocarcinoma, un’imponente mole di dati dimostrante la maggiore sensibilità diagnostica del test virale paragonato al Pap test e, soprattutto, l’elevatissimo valore predittivo negativo del test, hanno negli anni più recenti diffuso il test HPV nello screening primario da solo o – peraltro solo negli Stati Uniti – in associazione al Pap test. L’impiego di un test molecolare e non morfologico, certamente meno legato all’interpretazione soggettiva dell’operatore, e intrinsecamente più sensibile (e quindi di rado associato a casi di falsi negativi) rappresenta, dal punto di vista del patologo, un notevole passo avanti riguardo alla responsabilità professionale in ambito cervicale. Come vedremo, non è automatico che questo sia vero anche per il clinico ginecologo, visto che a ogni mutato contesto possono associarsi diversi potenziali di contenzioso.

■ Il contesto attuale in Italia

Oggi in Italia lo screening organizzato è una realtà diffusa su tutto il territorio nazionale, con picchi di capillarità ed efficienza e ampie aree a copertura subottimale. Lo screening spontaneo, eseguito in larga misura nel corso dell'attività libero-professionale ginecologica, rappresenta ancora oggi una percentuale importante di copertura della popolazione, ma presenta evidentemente dei limiti di omogeneità (poche donne vengono screenate molto spesso, alcune irregolarmente e molte per nulla) e di controllo/standardizzazione di qualità e di audit dei risultati. Ciò nonostante, anche – e forse soprattutto – grazie a esso, la conoscenza del Pap test e la sua importanza nella prevenzione oncologica è estremamente diffusa nella popolazione femminile e la scadenza dello “striscio” rappresenta per molte donne un'occasione di accesso a un operatore sanitario e, potenzialmente, alla sensibilizzazione e messa in atto di altre procedure beneficali per la salute.

Un aspetto collegato a questa premessa, e come vedremo di grandissima importanza pratica, è la comprensione reale da parte della donna (e molto spesso anche da parte di numerose altre componenti della società civile) del significato e delle potenzialità – e limiti – del test e dell'insieme delle procedure (test virale, colposcopia, trattamenti conservativi e follow-up), costituenti il sistema della prevenzione cervicale.

L'esperienza quotidiana è che la donna si sottoponga con “piacere e relativa spensieratezza” all'esecuzione di un prelievo – lo striscio – che rappresenta una rassicurante routine sanitaria ma, in caso di riscontro di una qualsivoglia anomalia e necessità di approfondimento diagnostico-terapeutico, si trovi assolutamente spiazzata e impreparata, costretta a confrontarsi con concetti, termini ed esami sconosciuti e intrinsecamente assai poco rassicuranti.

Il ginecologo vive sostanzialmente un'esperienza simile. È culturalmente abituato a considerare il Pap test parte della visita di routine e attende inconsciamente l'esito normale come quello “che accadrà”. L'evenienza di un test anormale costituisce per il clinico una complicazione organizzativa e relazionale. Si trova spesso a disagio nell'informare in maniera comprensibile ma scientificamente adeguata la donna e il suo contesto familiare; a volte è poco aggiornato in tema di percorsi di triage dell'anormale e di indicazioni alle varie opzioni biologiche o strumentali; talvolta contribuisce, per inesperienza o eccesso di zelo, ad accumulare dati inutili e contrastanti capaci solo di incrementare la spesa di gestione e l'ansia dei soggetti coinvolti. Discorso a parte, ed evidentemente assai più complesso, anche se assolutamente sovrapponibile nelle sue linee sostanziali, rappresenta il riscontro tardivo di un carcinoma invasivo in una donna, magari da tempo sintomatica, precedentemente sottoposta a Pap test risultati negativi.

Le situazioni a nostro avviso più frequenti nell'attuale contesto nazionale sono

la comprensione e il reale inserimento dell'HPV DNA test nella pratica quotidiana, la diffusione di una cultura della prevenzione e dei concetti di rischio e di riduzione dello stesso, la corretta gestione degli esami e delle procedure di secondo livello nell'ottica di un'ottimizzazione delle risorse e dei costi/benefici non solo economici, la relativa tutela – che si traduce in una maggiore serenità operativa – nei confronti di contenziosi strumentali una volta che vengano rispettate le regole e i percorsi clinico-terapeutici riconosciuti e validati.

■ Il test HPV

Non è più discutibile il fatto che il test virale sia più sensibile del Pap test nella diagnosi delle lesioni cervicali preneoplastiche (CIN 2+). Dati recenti hanno incontrovertibilmente dimostrato che l'effetto protettivo vale anche per il carcinoma invasivo. La regola generale, negli screening, è che il più sensibile tra i test disponibili vada usato per primo, e questo è tutto, al di là della consapevolezza della minore specificità e delle implicazioni “psicologiche e relazionali” insite nella commistione fra test oncologico e malattia sessualmente trasmessa.

Le premesse storiche e medico-legali alla base della rapidissima diffusione dei test molecolari nello screening cervicale sono state accennate nei paragrafi precedenti. Per il clinico pratico, tuttavia, la presenza dei falsi positivi, cioè donne che risultano positive per la presenza di DNA di Papillomavirus “ad alto rischio oncologico” ma non presentano anomalie evidenziabili al Pap test o alla colposcopia rappresentano evidentemente un problema e una situazione da gestire con attenzione.

I percorsi clinico-terapeutici attualmente più diffusi prevedono il triage citologico della donna HR HPV positiva. Questo implica che di regola, al momento del campionamento cervicale finalizzato all'esecuzione del test virale, si raccoglie anche un prelievo citologico che, adeguatamente archiviato, non venga letto in prima battuta. In presenza di HPV test positivo il campione viene analizzato (reflex Pap test) e due sono evidentemente le opzioni possibili: conferma di un'anormalità citologica (di alto o basso grado, con conseguente triage secondo i percorsi previsti) o riscontro di Pap normale (NIL, negativo per lesioni intraepiteliali o malignità) e quindi la presenza di uno stato discordante “virus positivo/citologia negativa”. Questo stato richiede il controllo (di nuovo virale e citologico) dopo 12 mesi perché, nella stragrande maggioranza dei casi, rappresenta l'esplicitazione di un'infezione virale temporanea, destinata a risolversi spontaneamente.

L'indiscutibilità biologica di questa affermazione è indubbia, così come noti sono l'inutilità, e anzi i dimostrati svantaggi – in termini di sovrastima diagno-

stica, sovratrattamento e incremento dei correlati costi e complicazioni – dell'esecuzione di esami non indicati, o anticipati rispetto alle tempistiche corrette, in questo gruppo di pazienti. Ciò nonostante, è esperienza quotidiana che giovani donne con banalissime infezioni virali temporanee peregrinino senza sosta da un ambulatorio medico all'altro, sottoposte a colposcopie, Pap test ripetuti, improbabili siero-tipizzazioni virali fino a quando, per stanchezza o superficialità, qualcuno arriva a proporre “una bruciatura che risolve tutto”. Il concetto è che oggi le pazienti si informano, chiedono seconde opinioni e navigano su siti più o meno qualificati in rete. Le complicazioni accadono, e se talune implicazioni (vedi, ad esempio, la dimostrata potenzialità negativa in termini ostetrici dei trattamenti escissionali cervicali) possono essere accettabili in presenza di un'indicazione corretta, esse diventano inopportune – e, come vedremo, difficilmente giustificabili – in presenza di un management superficiale quando non manifestamente inappropriato.

Per sintetizzare, quindi, gli aspetti più rilevanti in tema medico-legale sono due: la non appropriata gestione di un HPV DNA test già eseguito e la non corretta indicazione (sia in senso positivo che negativo) al test medesimo. Del primo aspetto abbiamo già accennato, e la sostanza può riassumersi nel “seguire le più aggiornate linee guida nazionali e internazionali”; il secondo merita invece alcune riflessioni di approfondimento.

Le indicazioni scientificamente riconosciute per il test virale sono essenzialmente tre: il triage del Pap test minimamente anormale, il follow-up della paziente trattata per CIN e lo screening primario nelle donne di almeno 30 anni di età.

Questa semplice premessa comporta due indiscutibili implicazioni: è potenzialmente sbagliato non proporlo a chi beneficerebbe dal farlo ed è altrettanto inappropriato eseguirlo in contesti (maschio, giovane donna, sedi extracervicali) dove non è previsto e scientificamente giustificato.

Giova infatti ricordare in questa sede che il test virale non è un test microbiologico ma un test di rischio oncologico. Il suo valore dimostrato cioè sta nel fatto che chi risulta negativo a un HR HPV DNA test validato ha un rischio estremamente basso (attuale e nei 60 mesi successivi) di sviluppare una lesione CIN3 o superiore. Quindi è potenzialmente anticipabile che, nei prossimi anni, vedremo azioni legali promosse da donne (o aventi causa) affette da carcinomi cervicali invasivi non precocemente diagnosticati dallo screening citologico e lamentanti quindi il mancato ricorso al test virale, notoriamente più sensibile, ma anche possibili implicazioni (da sovratrattamento o più semplicemente psico-relazionali) da esecuzione improvvida di test virali in situazioni non appropriate o da inappropriata comunicazione (magari a terzi!) e gestione dei risultati.

■ La cultura della prevenzione: il concetto di rischio in oncologia

In oncologia – così come peraltro in quasi ogni situazione della vita reale – non esiste il cosiddetto “rischio zero”. Per restare nel semplice e rassicurante ambito della prevenzione cervicale, oggi sappiamo che ogni donna ha, alla nascita, un rischio potenziale di morire per cervicocarcinoma (lifetime risk) di circa 1/100. Questo rischio potenziale può venire radicalmente influenzato da numerosi elementi (razza, paese di residenza, abitudini di vita), il più importante dei quali (ad oggi) è lo screening: sottoporsi a un Pap test ogni tre anni porta il rischio di morte a circa un caso ogni 500 donne. Elemento fondamentale da comprendere, in questo contesto, è che l’aumento indiscriminato dei test di screening (ad esempio, Pap test annuali o più frequenti) non comporta un ulteriore significativo calo del rischio di morire a causa della malattia, ma induce piuttosto un notevole incremento dei costi (non solo economici) e della morbilità legata al sovratratteggio di lesioni clinicamente non significative. Ne deriva altresì che nessuna donna – anche colei che si sottopone ai test più sensibili presso i centri di maggiore prestigio – può ritenersi del tutto esente dal rischio di malattia. Il risultato negativo di un test (sia esso un Pap test, un test virale o una colposcopia) riduce semplicemente le chances che quel particolare soggetto abbia la malattia in quel momento o la sviluppi negli anni immediatamente successivi. Sappiamo bene, a questo proposito, quanto sia mendace l’opzione stessa dell’isterectomia finalizzata alla definitiva risoluzione di una lesione displastica che, negli anni successivi, può ripresentarsi – spesso con caratteri di maggiore complessità clinica – in sede vaginale.

Evidente implicazione di quanto sopra esposto è l’attenzione che deve costantemente essere dedicata alla clinica (il riscontro di un test di screening negativo non giustifica il mancato approfondimento clinico di una paziente sintomatica) e alla modalità – e ai contenuti stessi – dell’informazione che si dà alle donne e ai soggetti che le circondano.

È esperienza comune che tutto il sistema dell’informazione (o, più propriamente, della comunicazione) nell’ambito della prevenzione cervicale è improntato sull’assoluta “presunta negatività del test fino a prova contraria”. Questo significa che, fino al momento di un eventuale esito anormale, l’informazione è assente o assolutamente generica e superficiale; alla comunicazione di un – inatteso – riscontro di anormalità fa subito seguito una valanga di informazioni relative alla storia naturale della malattia, alla sua natura virale e sessualmente trasmessa, ai vari esami di secondo livello, il tutto utilizzando una terminologia complessa e assai poco rassicurante. Ne deriva una comprensibile ansia (della donna, del suo entourage e spesso anche del medico di riferimento) che rischia di sfociare in un impasse o, al contrario, in un eccesso di risposta terapeutica.

Oggi, forse, lo sforzo comunicativo associato alla diffusione della prevenzione primaria (la vaccinazione anti HPV) sta producendo i primi timidi effetti positivi, ma è indubbio che molto resta ancora alla preparazione e alla sensibilità del ginecologo che si trova ad affrontare il singolo caso.

L'esplicitazione dell'impossibilità a raggiungere il rischio zero, insieme alla condivisione delle potenzialità e dei limiti dei vari esami della prevenzione possono certamente contribuire da un lato alla migliore collaborazione per il conseguimento del risultato cercato (alleanza terapeutica, compliance al percorso di triage), dall'altro a una migliore accettazione di eventuali – e ineliminabili – eventi indesiderati (falsi negativi, recidive, complicazioni da trattamento).

■ Dalla teoria alla pratica: due casi clinici e una tabella esemplificativa

◆ Caso clinico 1

A.B., 39 anni al momento della diagnosi di carcinoma invasivo della portio IIB.

Sanguinamento intermestruale (irregolare, postcoitale, terapia EP in corso) da oltre due anni. Pap test (2) non adeguati per emazie nei tre anni precedenti. Estesa diatermocoagulazione cervicale l'anno precedente per "ectropion sintomatico".

Elementi di particolare rilievo in questo caso sono: la sintomaticità della paziente, la non adeguatezza dei prelievi citologici, la mancata esecuzione di una colposcopia diagnostica, l'esecuzione di un trattamento distruttivo senza magnificazione colposcopica e in assenza di una rassicurazione istologica di benignità.

È certamente noto che ogni esame – anche se ben eseguito da persona competente – presuppone per definizione una quota di falsi negativi, ma il mancato rispetto dei protocolli e la non esecuzione *tout court* delle procedure che – potenzialmente – avrebbero potuto evidenziare e più precocemente diagnosticare una neoplasia invasiva sono di difficile giustificazione. Dall'altro lato, la distrazione da potenziale spotting in corso di terapia estroprogestinica, l'indubbia presenza di una variabile anatomica (l'ectropion cervicale) capace di giustificare la sintomatologia, la giovane età della paziente, l'occasionale comportamento biologico estremamente aggressivo di alcuni tumori cervicali a sviluppo criptico ed endocervicale sono tutte valide giustificazioni di una situazione che, lo sappiamo bene, nel mondo reale può indubbiamente verificarsi. Il rispetto delle regole e la costante consapevolezza di "quello che ci può essere dietro" sono la migliore garanzia sia per la donna che per il medico.

◆ Caso clinico 2

C.D., 30 anni, infertilità primitiva da fattore tubarico, PID severa in anamnesi temporalmente correlabile ad ampia conizzazione cervicale eseguita a 23 anni per CIN 1 e complicatasi nel postoperatorio.

Questo caso è ben rappresentativo di quello che può essere il rischio opposto. La piena conoscenza della storia naturale della patologia cervicale e la capacità di comunicare appropriatamente alla paziente la costante benignità delle infezioni temporanee da HPV, molto frequenti in età giovanile e quasi sempre spontaneamente risolventesi, deve consentire allo specialista la gestione conservativa di queste lesioni. L'accondiscendere alle pressioni della donna – spesso fomentate da informazioni non scientifiche e alterate dall'ansia – può esitare in comportamenti non solo concettualmente eccessivi ma anche, per fortuna molto di rado, potenzialmente dannosi. Una complicazione come questa, rara ma comunque accettabile in presenza di un intervento terapeutico necessario, appare davvero sgradita in presenza di un'opzione, scientificamente supportata e di regola efficace, rappresentata dal semplice follow-up citocolposcopico.

La generalizzazione in ambito medico è di regola poco sensata, ed è risaputo che ogni caso fa storia a sé e ogni rilettura “a posteriori” è viziata dal senno del poi e dalla conoscenza di come sono andate le cose e quale era il reale significato del sintomo evidenziato. È vero, tuttavia, che alcune considerazioni di massima possono essere accennate in questo contesto.

La prima è rappresentata dal fatto che, almeno nella libera professione, il rapporto diretto con la paziente è intrattenuto dal clinico ginecologo, che viene di conseguenza – almeno in prima battuta – considerato responsabile di ogni esame (sia esso citologico, istologico o biologico molecolare) da questi indicato. Ne deriva, per lo specialista, l'importanza di ricercare la massima qualità e rigorosità scientifica (impiego di test validati, procedure di audit qualitativo) nei “fornitori terzi” di accertamenti diagnostici.

La seconda considerazione riguarda la radicale diversità esistente tra il leggere un vetrino in condizioni “normali” (cioè con notizie cliniche standard e disponibilità temporale limitata, inframezzato com'è a numerosi altri, nella quasi totalità negativi, e spesso con qualità di allestimento o fissazione non ideale) e la “rilettura da parte di esperto” in sede di contenzioso medico-legale, dove assai difficilmente capita di non evidenziare, in qualsiasi vetrino testato, almeno qualche cellula “sospetta per anormalità”. Assai più appropriato, in quest'ottica, sarebbe la tecnica di rilettura – ormai acquisita in numerosi tribunali americani – nella quale il vetrino “incriminato” viene inframezzato a una serie di vetrini “negativi” e tutti i campioni valutati secondo criteri più vicini alla realtà.

La terza, e conclusiva, riflessione riguarda la visione delle diverse opzioni diagnostiche cervicali (l'esame citologico, il test virale e i nuovi marcatori biologici, la colposcopia, la biopsia mirata, la diagnosi istologica su trattamento escissio-

nale conservativo) come un insieme di opportunità, un continuum diagnostico e concettuale che – ben interpretato e adeguatamente utilizzato dal clinico nel rispetto della tutela della paziente (al fine di ridurre al massimo il suo rischio di malattia invasiva limitando allo stesso tempo gli svariati e potenziali danni da sovratrattamento) – può rivelarsi molto spesso vincente.

In quest’ottica riteniamo possa essere utile un sintetico schema riassuntivo delle potenziali criticità medico-legali insite in ogni step della prevenzione cervicale, associate alla formulazione di alcuni “suggerimenti pratici” potenzialmente graditi a chi ogni giorno si trova a doversi confrontare con queste realtà, spesso banali ma talvolta insidiose.

Tabella 1. Criticità medico-legali nella prevenzione cervicale

Esame	Potenziali criticità medico-legali	Osservazioni pratiche
Pap test	Limitata sensibilità (presenza di falsi negativi) Criticità dell’adeguatezza Operatore-dipendenza	Informativa esplicita, consenso informato Ottimizzazione di prelievo e allestimento Condivisione delle notizie cliniche
HPV DNA test	Presenza sul mercato di test non validati Ambiti di applicazione limitati e definiti Implicazioni non oncologiche (partner, trasmissione, sessualità, presunzione di infedeltà)	Esclusivo uso di test validati Rispetto delle indicazioni (solo cervice, mai nelle giovanissime, da suggerire nello screening spontaneo) Informativa chiara quale test di rischio oncologico Esplicitazione dell’assenza di valenza microbiologica e di “marcatore di fedeltà sessuale”
Colposcopia	Accuratezza Limiti della/e biopsie Refertazione	Spiegazione della natura dell’esame e della dinamicità del quadro cervicale Refertazione standard IFCCP Precisa esplicitazione della visibilità della GSC Documentazione iconografica (disegno, immagini) Nel dubbio, una biopsia in più
Trattamenti distruttivi	Carcinoma invasivo occulto Esiti stenotici o cicatriziali invalidanti il follow-up successivo	Rispetto delle indicazioni (lesioni escocervicali di basso grado, GSC tipo 1) Conferma istologica pretrattamento Esecuzione corretta, in diretta visione colposcopica
Trattamenti escissionali	Discordanza istologica (biopsia/cono) Complicanze precoci (emorragie, infezioni) Complicanze tardive (stenosi, ostetriche)	Rispetto delle indicazioni: età, Pap sentinella, grading colposcopico, istologia, biopsia Esecuzione corretta (colposcopio, a. locale, individualizzazione della tecnica, regime preferibilmente ambulatoriale) Condivisione delle scelte e consenso informato

◆ Riferimenti bibliografici

- [1] Koss LG. *The Papanicolaou test for cervical cancer detection. A triumph and a tragedy*. JAMA 1989;261:737-43.
- [2] Naylor B. *The century for cytopathology*. Acta Cytologica 2000;44(5):709-25.
- [3] Dijkstra MG, Snijders PJ, Arbyn M, Rijkaart DC, Berkhof J, Meijer CJ. *Cervical cancer screening: on the way to a shift from cytology to full molecular screening*. Ann Oncol 2014;25(5):927-35.
- [4] Ronco G, Giorgi Rossi P, Carozzi F et al. *Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial*. Lancet Oncol 2010;11(3):249-57.
- [5] Rijkaart DC, Berkhof J, Rozendaal L et al. *Human papillomavirus testing for the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer: final results of the POBASCAM randomised controlled trial*. Lancet Oncol 2012;13(1):78-88.
- [6] Ronco G, Dillner J, Elfstrom M et al. *Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials*. Lancet 2014;383(9916):524-32.
- [7] Castle PE, Stoler MH, Wright TC Jr, Sharma A, Wright TL, Behrens CM. *Performance of carcinogenic human papillomavirus (HPV) testing and HPV16 or HPV18 genotyping for cervical cancer screening of women aged 25 years and older: a subanalysis of the ATHENA study*. Lancet Oncol 2011;12(9):880-90.
- [8] Elfström KM, Smelov V, Johansson AL et al. *Long term duration of protective effect for HPV negative women: follow-up of primary HPV screening randomised controlled trial*. BMJ 2014;348:g130.
- [9] Pileggi C, Flotta D, Bianco A, Nobile CG, Pavia M. *Is HPV DNA testing specificity comparable to that of cytological testing in primary cervical cancer screening? Results of a meta-analysis of randomized controlled trials*. Int J Cancer 2014;135(1):166-77.
- [10] Origoni M, Cristoforoni P, Costa S, Mariani L, Scirpa P, Lorincz A, Sideri M. *HPV-DNA testing for cervical cancer precursors: from evidence to clinical practice*. Ecancermedicalsecience 2012;6:258.
- [11] Tatti S, Bornstein J, Prendiville W. *Colposcopy: a global perspective. Introduction of the new IFCCP colposcopy terminology*. Obstet Gynecol Clin N Am 2013;40:235-50.
- [12] Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT et al.; Members of the LAST Project Work Groups. *The Lower Anogenital Squamous Terminology project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society of Colposcopy and Cervical Pathology*. Int J Gynecol Pathol 2012;32:76-115.
- [13] *Gestione delle pazienti con Pap test anormale. Linee guida edizione 2006*, a cura della Società Italiana di Colposcopia e Patologia Cervico Vaginale. La Colposcopia in Italia; XXI n. 1, dicembre 2006:5-26.
- [14] Arbyn M et al. *European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. 2nd edition. Summary document*. Annals of Oncology 2010;21:448-598.
- [15] Massad LS et al.; The 2012 Consensus Guidelines Conference. *2012 Updated Consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors*. J Low Gen Tract Dis 2013;17(5):S1-25.
- [16] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). *Cervical cancer (version 2.2013)*. National Comprehensive Cancer Network, NCCN.org.
- [17] GISCI (Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma). *Manuale del 2° livello. Raccomandazioni per la qualità nella diagnosi, terapia e follow-up delle lesioni cervicali, nell'ambito dei programmi di screening*. 2009.
- [18] Stigliano C, Sideri M, Piccoli R et al. *Raccomandazioni AOGOI per la gestione della donna già trattata per lesioni genitali HPV correlate*. Settembre 2014.
- [19] Davis Varner C. *Liability issues with the Papanicolaou smear. A defense lawyer's perspective*. Presented at the College of American Pathologists Conference XXX, June 8, 1996. King & Spalding eds., Atlanta.