





## DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

**OGGETTO:** Percorso Diagnostico-Terapeutico-Assistenziale (PDTA) dello screening del tumore del collo dell'utero della Regione Marche

### LA GIUNTA REGIONALE

**VISTO** il documento istruttorio, riportato in calce alla presente deliberazione, predisposto dalla P.F. "Assistenza Ospedaliera, Emergenza-Urgenza, Ricerca" dal quale si rileva la necessità di adottare il presente atto;

**RITENUTO** necessario per i motivi riportati nel predetto documento istruttorio, che vengono condivisi, di deliberare in merito;

**VISTO** il parere favorevole di cui all'articolo 16 bis della legge regionale 15 ottobre 2001, n. 20 sotto il profilo della legittimità e della regolarità tecnica del Dirigente della P.F. "Assistenza Ospedaliera, Emergenza-Urgenza, Ricerca" e l'attestazione dello stesso che dalla deliberazione non deriva né può derivare alcun impegno di spesa a carico della Regione;

**VISTA** la proposta del Direttore dell'Agenzia Regionale Sanitaria;

**VISTO** l'articolo 28 dello Statuto della Regione Marche.

Con la votazione, resa in forma palese, riportata a pagina 1

### DELIBERA

- di approvare il "Percorso Diagnostico-Terapeutico-Assistenziale (PDTA) dello screening del tumore del collo dell'utero della Regione Marche" di cui all'*Allegato A* che costituisce parte integrante e sostanziale della presente deliberazione;
- di stabilire che gli eventuali oneri derivanti dalla presente deliberazione sono a carico dei bilanci degli Enti del SSR nell'ambito dei budget assegnati.

IL SEGRETARIO DELLA GIUNTA  
Deborah Giraldi

Il Vice Segretario della Giunta regionale  
(Fabio Tavazzani)

IL PRESIDENTE DELLA GIUNTA  
Luca Ceriscioli



## DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

### DOCUMENTO ISTRUTTORIO

#### Riferimenti normativi

- DGR n.115 del 24/01/00: "Linee guida per l'effettuazione dei programmi screening per la diagnosi precoce dei tumori femminili (mammario e collo dell'utero)";
- DGR n. 899/2005 del 18/07/2005: Progetti relativi al Piano Nazionale della Prevenzione 2005-2007 (intesa Stato, Regioni, Province autonome - 23 marzo 2005). Linee operative per la presentazione dei Piani Regionali - Revoca e sostituzione della D.G.R. 837 del 30.06.2005. Progetto screening timori della mammella, del collo dell'utero e del colon retto
- DGR n.1906 del 22/12//08 "Approvazione delle Linee guida per la organizzazione del Programma Prevenire è volersi bene: lo screening del carcinoma del collo dell'utero, della mammella e del colon-retto nella Regione Marche e dei relativi protocollo diagnostici terapeutici";
- DGR n.1856 del 23/12/2010 "Recepimento intesa Stato-Regioni e Province autonome del 29.4.2010 concernente il Piano nazionale della prevenzione per gli anni 2010-2012
- DGR n.566/2014 del 12/05/2014: "Attivazione test HPV come test primario nello screening per la diagnosi precoce di cervico-carcinoma"
- DGR n.1434 del 22/12/2014 "Recepimento Intesa Stato- Regioni e Province autonome del 13 novembre 2014 concernente il Piano Nazionale della Prevenzione per gli anni 2014-2018"
- DGR n.540 del 15/07/2015 "Interventi regionali di attuazione del Piano Nazionale di Prevenzione 2014-2018
- DGR n.202 del 18/03/2016: "Modifica DGR 540/2015 concernente Interventi regionali di attuazione del Piano Nazionale di Prevenzione 2014-2018
- Decreto del Dirigente della PF ASSISTENZA OSPEDALIERA, EMERGENZA-URGENZA, RICERCA E FORMAZIONE n 10/RAO del 07/04/2016 "Aggiornamento Gruppi di Lavoro Regionali sullo screening, di cui al Decreto ARS n.10 del 08/08/2011"

#### Motivazioni ed esito

L'incidenza e la mortalità del tumore del collo dell'utero (o carcinoma della cervice uterina), stimate in Italia dal 1980 al 2015, sono in continua riduzione. Nel 2013 si stimano in Italia 1.580 nuovi casi di tumore del collo dell'utero e circa 720 decessi, ovvero 5 nuovi casi annui ogni 100.000 donne e 2 decessi l'anno ogni 100.000 donne.

La prevalenza a 15 anni dalla diagnosi, ovvero il numero totale di donne a cui è stato diagnosticato un tumore del collo dell'utero nell'arco dei precedenti 15 anni, si riduce progressivamente e nel 2013 si stimano 17.620 casi prevalenti in Italia ([www.tumori.net/it3/rapporti%20sedi/Cervice.pdf](http://www.tumori.net/it3/rapporti%20sedi/Cervice.pdf)). La riduzione del rischio di ammalarsi e di morire per tumore del collo dell'utero è più accentuata nelle donne oltre i 65 anni di età e via via meno importante nelle più giovani, tanto che dalla metà degli anni 2000 il differenziale di rischio per età si è azzerato o addirittura invertito. Livelli e tendenze di incidenza e mortalità stimate a livello nazionale sono sostanzialmente omogenei sul territorio. Anche l'incidenza e la mortalità per tumore del collo dell'utero sono notevolmente diminuite nella nostra Regione. Nel 2015 a fronte di una popolazione pari a 439.771 donne in fascia di età 25-64 anni si stimano 8 decessi per tumore del collo dell'utero e 33 nuovi casi (Tumori.net). Il sostanziale decremento dell'incidenza e della mortalità del tumore del collo dell'utero nei Paesi industrializzati è principalmente dovuto alla attuazione dei programmi di Screening nella popolazione femminile e alla possibilità quindi di rilevare le lesioni in fase precoce. Una più tempestiva diagnosi ha cambiato drasticamente la terapia delle lesioni della cervice uterina con il passaggio da interventi demolitivi e mutilanti a procedure sempre più limitate, spesso eseguibili in regime ambulatoriale, volte all'escissione della lesione. Il fattore responsabile dello sviluppo del carcinoma cervicale è l'infezione persistente da alcuni tipi di papilloma Virus Umano ad Alto rischio (HPV-HR) mucosotropici. Esiste, infatti, una stretta relazione tra incidenza del carcinoma cervicale e la prevalenza nella popolazione dell'infezione da HPV come testimoniato dalla identificazione del DNA virale nella maggior parte del materiale biotipico. Esistono peraltro diversi fattori individuali ed ambientali che contribuiscono ad aumentare la probabilità di persistenza dell'infezione virale e la progressione verso lesioni di alto grado.



## DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Nella Regione Marche, il programma di screening del tumore del collo dell'utero è stato avviato con la DGR n.115/2000 e si è consolidato con successive deliberazioni, in particolare la DGR 1906/2008 con la quale è stato presentato il Protocollo Diagnostico Terapeutico ed Assistenziale (PDTA) dello screening del tumore del collo dell'utero, redatto in collaborazione con un pool di professionisti, nominati all'uopo, nell'ambito del Gruppo Tecnico-Scientifico Screening del tumore del collo dell'utero, normato con apposito decreto. Come da raccomandazioni ministeriali, il programma regionale di screening del tumore del collo dell'utero è rivolto a tutte le donne di età compresa tra i 25 e i 64 anni, giudicate maggiormente a rischio di insorgenza di tumori al collo dell'utero, e prevede:

- informazione e invito attivo alla popolazione bersaglio con una lettera di invito personalizzata;
- effettuazione e lettura del pap-test di screening;
- esecuzione degli approfondimenti diagnostici a tutte le donne con pap-test dubbio, sospetto o positivo;
- esecuzione dei trattamenti necessari per la donna positiva agli approfondimenti, con inserimento in un percorso di trattamento e di follow-up.

Tutto il percorso viene valutato accuratamente attraverso un Sistema Informativo che permette il monitoraggio annuale degli indicatori di processo e di esito definiti dall'Osservatorio Nazionale degli Screening (ONS).

Esiste una chiara evidenza scientifica che uno screening con tests clinicamente validati per il DNA di HPV oncogeni (HPV-HR), come test di screening primario e con un protocollo appropriato, è più efficace dello screening basato sulla sola citologia nel prevenire i tumori invasivi del collo dell'utero.

I dati della letteratura hanno evidenziato come l'utilizzo del test per HPV-HR come metodologia di Screening primario ogni 5 anni accoppiato al pap-test eseguito solo nelle donne HPV-HR positive, nella fascia di età dai 35 ai 64 anni, possa portare al riscontro di un maggior numero di lesioni squamose della cervice uterina tipo CIN2+, riducendo contemporaneamente il numero dei pap-test da eseguire.

Il Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma (GISCI) ha riconosciuto il nuovo algoritmo proposto dal lavoro di Ronco del 2012 [Health technology assessment report: HPV DNA based primary Screening for cervical cancer precursors. Epidemiol Prev. 2012 May-Aug;36(3-4 Suppl 1): e1-72].

In Italia il Piano Nazionale della Prevenzione 2014-2018 ha dato indicazioni per l'introduzione del nuovo test all'interno del protocollo di screening entro il 2018 in tutti i programmi di screening cervicale italiani (Obiettivo 1.14) (Ministero della Salute 2014).

Pertanto nella Regione Marche, in recepimento delle direttive Ministeriali, si vuole introdurre come test di I livello il test HPV-HR nella fascia di età dai 35 ai 64 anni. Mentre per le donne in fascia di età tra i 25 e i 34 anni, il pap-test rimane il test di I livello data l'elevata incidenza di infezioni da HPV in questa fascia d'età che poi regrediscono spontaneamente.

Al fine di facilitare la transizione verso questo nuovo protocollo di screening, nelle Marche è stato condotto un progetto pilota nell'ambito dell'Area Vasta 3 negli anni 2014-15 (DGR n. 566/2014).

Alla luce dei risultati di tale progetto pilota, il Gruppo Tecnico-Scientifico Screening del tumore del collo dell'utero ha provveduto a redigere un PDTA che, tenendo presenti le nuove acquisizioni scientifiche, soprattutto legate al ruolo dell'HPV, declina in maniera chiara l'intero percorso dello screening del tumore del collo dell'utero, garantendo la continuità assistenziale e la presa in carico totale della donna.

*Il sottoscritto, in relazione al presente provvedimento, dichiara, ai sensi dell'art. 47 D.P.R. 445/2000, di non trovarsi in situazioni anche potenziali di conflitto di interesse ai sensi dell'art. 6 bis della L. 241/1990 e degli artt. 6 e 7 del DPR 62/2013 e della DGR 64/2014.*

Per tutto quanto precede si propone alla Giunta l'adozione della presente deliberazione.

**Il Responsabile del Procedimento**  
Giuseppe Felciangeli



## DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

### PARERE DEL DIRIGENTE DELLA P.F. ASSISTENZA OSPEDALIERA, EMERGENZA URGENZA, RICERCA

Il sottoscritto, considerata la motivazione espressa nell'atto, esprime parere favorevole sotto il profilo della legittimità e della regolarità tecnica della presente deliberazione e dichiara, ai sensi dell'art. 47 del D.P.R. 445/2000, che in relazione al presente provvedimento, non si trova in situazioni anche potenziali di conflitto di interesse ai sensi dell'art. 6bis della legge 241/1990 e degli artt. 6 e 7 del D.P.R. 62/2013 e della DGR 64/2014. Attesta inoltre che dalla presente deliberazione non deriva né può derivare alcun impegno di spesa a carico della Regione.

Il Dirigente  
Giovanni Lagalla

### PROPOSTA DEL DIRETTORE DELL'AGENZIA REGIONALE SANITARIA

Il sottoscritto propone alla Giunta Regionale l'adozione della presente deliberazione, in relazione alla quale dichiara, ai sensi dell'art. 47 del D.P.R. 445/2000, di non trovarsi in situazioni anche potenziali di conflitto di interesse ai sensi dell'art. 6bis della legge 241/1990 e degli artt. 6 e 7 del D.P.R. 62/2013 e della DGR 64/2014

Il Direttore  
Lucia di Furia

La presente deliberazione si compone di n° 88 pagine, di cui n° 83 pagine dell'allegato che costituisce parte integrante e sostanziale della stessa.

Il Segretario della Giunta  
Deborah Giraldi  
Il Vice Segretario della Giunta regionale  
(Fabio Tavazzani)



## DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

### *Allegato A*

## PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO-ASSISTENZIALE (PDTA) DELLO SCREENING DEL TUMORE DEL COLLO DELL'UTERO DELLA REGIONE MARCHE

### Sommario

<b>1. INTRODUZIONE .....</b>	<b>8</b>
1.1 EPIDEMIOLOGIA E STORIA NATURALE DEL CANCRO DELLA CERVICE UTERINA .....	8
1.2 IL PAPILOMA VIRUS (HPV).....	8
1.3 LE NUOVE TECNOLOGIE .....	11
1.3.1 I biomarcatori di progressione.....	12
1.4 IL PERCORSO DI SCREENING.....	12
<b>2. I TEST DI I LIVELLO .....</b>	<b>13</b>
2.1 INFORMAZIONE ALLA DONNA .....	13
2.2 FASE PRELIMINARE .....	13
2.3 IL PRELIEVO E L'ALLESTIMENTO DEL PREPARATO .....	14
2.3.1 Tecnica di prelievo del pap test per donne di 25-34 anni.....	14
2.3.2 Allestimento del preparato del pap test.....	14
2.3.3 Tecnica di prelievo del test HPV nelle donne dai 35 ai 64 anni .....	15
2.3.4 Allestimento del preparato per la LBC.....	15
2.4 REFERTAZIONE DEI TEST DI I LIVELLO .....	16
2.4.1 Giudizio di adeguatezza.....	17
2.4.2 Inquadramento diagnostico per pap-test.....	18
<b>3. CONTROLLI SUCCESSIVI .....</b>	<b>19</b>
<b>4. TEST DI II LIVELLO .....</b>	<b>20</b>
4.1 LA COLPOSCOPIA .....	20
4.2 BIOPSIA IN CORSO DI COLPOSCOPIA .....	20
4.3 ANATOMIA PATOLOGICA .....	20
4.3.1 Modalità di prelievo e campionamento del materiale bioptico-operatorio cervicale .....	20
4.3.2 Esame microscopico e refertazione istologica di campione della cervice uterina .....	23
4.4 PERCORSO TERAPEUTICO A SEGUITO DELLA COLPOSCOPIA .....	23
<b>5. CONCLUSIONI E FOLLOW-UP DEL II LIVELLO DI SCREENING .....</b>	<b>24</b>
5.1 DONNE 25 - 64 ANNI: ANOMALIE DELLE CELLULE GHIANDOLARI (AGC).....	24
<b>6. GESTIONE PERCORSI DIAGNOSTICO-TERAPEUTICI NELLE DONNE IN SITUAZIONI PARTICOLARI .....</b>	<b>30</b>
6.1 DONNA CON CARCINOMA MICROINVASIVO .....	30
6.2 DONNA CON ADENOCARCINOMA CERVICALE IN SITU (AIS) .....	30
6.3 DONNE IN GRAVIDANZA.....	30
6.4 DONNA HIV POSITIVA CON PAP TEST ANORMALE.....	31



## DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

<b>7. DIAGNOSI E TERAPIA .....</b>	<b>32</b>
7.1 APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE .....	32
7.1.1. <i>Coinvolgimento della paziente nella proposta terapeutica</i> .....	32
7.1.2. <i>Impostazione terapeutica</i> .....	32
7.2 DIAGNOSI E STADIAZIONE .....	32
7.3 TRATTAMENTO .....	34
7.3.1 <i>Chirurgia</i> .....	34
7.3.1.1 Tumori pre-invasivi.....	34
7.3.1.2 Tumori invasivi iniziali .....	35
7.3.1.3 Tumori localmente avanzati.....	35
7.3.2 <i>Radioterapia</i> .....	35
7.3.2.1 Radioterapia a fasci esterni.....	35
7.3.2.2 Brachiterapia.....	36
7.3.2.3 Radioterapia esclusiva.....	36
7.3.2.4 Radioterapia adiuvante.....	36
7.3.3 <i>Chemioterapia</i> .....	36
7.3.3.1 Trattamento radio – chemioterapico concomitante.....	36
7.3.3.2 Chemioterapia neoadiuvante.....	37
7.3.3.3 Trattamento della malattia metastatica .....	37
7.4. TERAPIA DELLA RECIDIVA .....	37
7.4.1 <i>Terapia della recidiva loco regionale/centrale</i> .....	37
7.4.2 <i>Terapia della malattia metastatica</i> .....	37
7.5 REGRESSIONE TUMORALE .....	38
<b>8. REQUISITI DI QUALITÀ PER LO SCREENING DEL CANCRO CERVICE UTERINA .....</b>	<b>39</b>
8.1. CARATTERISTICHE DEL LABORATORIO .....	39
8.2 PROCEDURE DI CdQ PER IL LABORATORIO .....	40
8.3. CONTROLLI DI QUALITÀ INTERNI .....	41
8.4 CONTROLLI DI QUALITÀ ESTERNI .....	42
8.5 CONTROLLI DI QUALITÀ DEL PAP TEST .....	42
8.5.1 <i>CdQ dei prelievi</i> .....	42
8.5.2 <i>CdQ della diagnostica citologica</i> .....	42
8.6 IL CONTROLLO DI QUALITÀ DELL'HPV.....	44
8.6.1 <i>Controlli di Qualità Interni</i> .....	44
8.6.2 <i>Valutazioni di qualità esterne (VEQ)</i> .....	45
8.7 RACCOMANDAZIONI PER LA QUALITÀ COLPOSCOPICA.....	45
<b>9. SISTEMA DI INDICATORI.....</b>	<b>46</b>
<b>10. GRUPPO TECNICO-SCIENTIFICO SCREENING DEL TUMORE DEL COLLO DELL'UTERO.....</b>	<b>47</b>
<b>11. BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE.....</b>	<b>47</b>
<b>ALLEGATI .....</b>	<b>52</b>



## DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

### 1. Introduzione

#### 1.1 Epidemiologia e storia naturale del cancro della cervice uterina

L'incidenza e la mortalità del tumore della cervice stimate in Italia dal 1980 al 2015 sono in continua riduzione. Nel 2013 si stimano in Italia 1.580 nuovi casi di tumore del collo dell'utero e circa 720 decessi, ovvero 5 nuovi casi annui ogni 100.000 donne e 2 decessi l'anno ogni 100.000 donne.

La prevalenza a 15 anni dalla diagnosi, ovvero il numero totale di donne a cui è stato diagnosticato un cervico-carcinoma nell'arco dei precedenti 15 anni, si riduce progressivamente e nel 2013 si stimano 17.620 casi prevalenti in Italia ([www.tumori.net/it3/rapporti%20sedi/Cervice.pdf](http://www.tumori.net/it3/rapporti%20sedi/Cervice.pdf)). La riduzione del rischio di ammalarsi e di morire per tumore della cervice è più accentuata nelle donne oltre i 65 anni di età e via via meno importante nelle più giovani, tanto che dalla metà degli anni 2000 il differenziale di rischio per età si è azzerato o addirittura invertito.

Livelli e tendenze di incidenza e mortalità stimate a livello nazionale sono sostanzialmente omogenei sul territorio.

Anche l'incidenza e la mortalità per cancro della cervice uterina sono notevolmente diminuite nella nostra Regione. Nel 2015 a fronte di una popolazione pari a 439.771 donne in fascia di età 25-64 anni si stimano 8 decessi per cancro della cervice uterina e 33 nuovi casi (Tumori.net).

Il sostanziale decremento dell'incidenza e della mortalità del cancro della cervice uterina nei Paesi industrializzati è principalmente dovuto alla attuazione dei programmi di Screening nella popolazione femminile e alla possibilità quindi di rilevare le lesioni in fase precoce. Una più tempestiva diagnosi ha cambiato drasticamente la terapia delle lesioni della cervice uterina con il passaggio da interventi demolitori e mutilanti a procedure sempre più limitate, spesso eseguibili in regime ambulatoriale, volte all'escissione della lesione.

Il fattore responsabile dello sviluppo del carcinoma cervicale è l'infezione persistente da alcuni tipi di papilloma Virus Umano ad Alto rischio (HPV-HR) mucosotropici.

Esiste, infatti, una stretta relazione tra incidenza del carcinoma cervicale e la prevalenza nella popolazione dell'infezione da HPV come testimoniato dalla identificazione del DNA virale nella maggior parte del materiale biotipico. Esistono peraltro diversi fattori individuali ed ambientali che contribuiscono ad aumentare la probabilità di persistenza dell'infezione virale e la progressione verso lesioni di alto grado.

#### 1.2 Il papilloma virus (HPV)

Il carcinoma cervicale è il primo cancro ad essere riconosciuto dall'Organizzazione Mondiale della Sanità come riconducibile a un'infezione da Papilloma Virus Umano (HPV). Ad oggi sono stati identificati più di 200 genotipi di HPV che infettano la specie umana dei quali circa 40 sono associati a patologie del tratto genitale, sia benigne che maligne. I diversi tipi di HPV sono distinti in basso ed alto rischio oncogeno:

-Alto rischio: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82.

-Probabile alto rischio: 26, 53, 66.

-Basso Rischio: 6, 11, 40, 43, 44, 54, 70.

*(Classificazione dei papilloma virus oncogeni secondo Munoz ed. all (Biologi Italiani gennaio 2015)).*

Secondo la Classificazione dello IARC esistono sufficienti evidenze per associazione con il tumore del collo dell'utero per i genotipi: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59.

Si tratta di un'infezione a trasmissione sessuale molto frequente soprattutto nelle persone giovani: la maggior parte delle giovani donne si infetta entro pochi anni dall'inizio dell'attività sessuale. L'infezione è generalmente transitoria, si stima che circa l'80% della popolazione sessualmente attiva contrae l'infezione almeno una volta nella vita. L'infezione regredisce spontaneamente in un anno nel 50% circa dei casi e in due anni nell'80% circa dei casi. La persistenza dell'infezione è la condizione necessaria perché il virus espliciti un'azione trasformante sull'epitelio. Per infezione persistente s'intende la positività a due o più test consecutivi in un determinato arco di tempo.

La probabilità di progressione è legata ad una serie di fattori di rischio come infezioni multiple, fumo di sigaretta e l'uso prolungato di contraccettivi orali. Lo sviluppo del carcinoma cervicale è un esito raro di un'infezione molto frequente ed è un processo molto lento: occorrono molti anni perché una lesione pre-tumorale si trasformi in una forma invasiva. La lentezza del processo consente di individuare precocemente e trattare le lesioni intra epiteliali (CIN 2 o più gravi), interrompendo così il processo che da un'infezione HPV ad alto rischio oncogeno persistente può portare al cancro



## DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

attraverso trasformazioni cellulari morfologicamente identificabili.

La ricerca di HPV-DNA, con metodi molecolari, in prelievi cervico-vaginali, si è dimostrata una metodica molto sensibile per la determinazione della presenza di ceppi di virus "ad alto rischio" di evoluzione in lesioni morfologicamente diagnosticabili. La letteratura scientifica (Ronco et al., 2012) ha evidenziato che la ricerca del DNA dell'HPV può essere applicata non solo nel "trriage" delle lesioni borderline (es. ASCUS e LSIL) e nel follow-up delle donne dopo trattamento di lesioni CIN 2+ (*Cervical Intraepithelial Neoplasia*), ma anche come test di primo livello per lo Screening. Il Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma (GISCi) ha riconosciuto il nuovo algoritmo proposto dal lavoro di Ronco del 2012 [*Health technology assessment report: HPV DNA based primary Screening for cervical cancer precursors. Epidemiol Prev. 2012 May-Aug;36(3-4 Suppl 1): e1-72*].

Si riporta, pertanto, per intero *l'executive summary* del report HTA italiano "Ricerca del DNA di papilloma virus umano (HPV) come test primario per lo Screening dei precursori del cancro del collo uterino":

### EFFICACIA ED EFFETTI INDESIDERATI

Esiste una chiara evidenza scientifica che uno Screening con test clinicamente validati per il DNA di HPV oncogeni come test di Screening primari e con un protocollo appropriato è più efficace dello Screening basato sulla citologia nel prevenire i tumori invasivi del collo dell'utero e si accompagna a un aumento di effetti indesiderati che, qualora presente, risulta comunque limitato sia in termini di inutile invio ad approfondimenti diagnostici sia di sovra-diagnosi e conseguente sovratrattamento di lesioni spontaneamente regressive.

### ELEMENTI ESSENZIALI DI UN PROTOCOLLO APPROPRIATO

\* **Le donne positive ad HPV non devono essere inviate direttamente a colposcopia**, ma è necessario utilizzare sistemi di **trriage**. Il metodo attualmente raccomandabile è basato sull'esecuzione della citologia (*Pap test*) nelle donne HPV positive:

- se il test risulta anormale, la donna viene inviata immediatamente a colposcopia;
- se la citologia è negativa, la donna viene invitata a eseguire un nuovo test HPV a distanza di un anno. Nel caso tale test desse ancora esito positivo, la donna verrà inviata a colposcopia; in caso negativo, la donna verrà invitata a un nuovo round di Screening entro gli intervalli previsti.

\* **L'intervallo di Screening** nell'ambito di programmi organizzati di popolazione dopo un test HPV primario negativo **deve essere di almeno 5 anni**. Ci sono prove che il rischio di CIN di alto grado fino a 5 anni dopo un test HPV negativo è inferiore a quello fino a 3 anni dopo una citologia normale; la probabilità di colposcopie e trattamenti inutili sarebbero, invece, plausibilmente rilevanti con intervalli triennali dopo test HPV negativo.

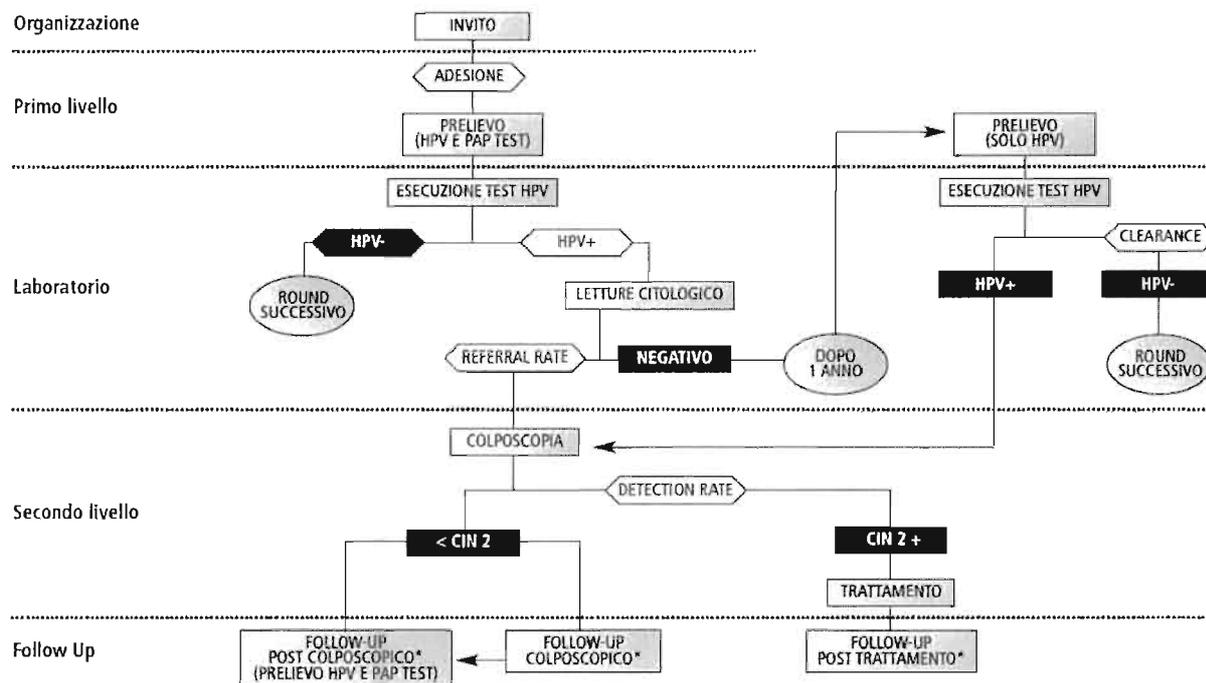
\* **Lo Screening basato sul test HPV non deve iniziare prima dei 30-35 anni**. Ci sono prove che sotto i 30 anni lo Screening basato sul test HPV conduce a sovra-diagnosi di CIN2 che sarebbero regredite spontaneamente, con il conseguente rischio di sovra-trattamento. Inoltre, qualche sovra-diagnosi è plausibile anche tra 30 e 34 anni; al di sotto di questa età, si raccomanda lo Screening citologico.

\* **I test per il DNA di HPV oncogeni utilizzati devono essere validati** quanto a sensibilità e specificità per lesioni di alto grado, secondo ciò che è riportato nelle Linee guida europee.

\* **Non esistono prove che il doppio test con citologia e HPV sia più protettivo** del solo test HPV come test primario, benché, rispetto al solo test HPV, esso comporti un incremento della sensibilità, peraltro non rilevante. Determina, invece, un sostanziale incremento dell'invio a colposcopia e minore valore predittivo positivo dello stesso. Per questo motivo, nel caso si utilizzi il test HPV come test primario, si raccomanda di non aggiungere la citologia in parallelo.

## DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

### Grafico del protocollo di Screening con test HPV



\*Per agevolare la comprensibilità del grafico, si è preferito non specificare la suddivisione del follow-up tra indagini colposcopiche e prelievi citologici; se ne è, invece, tenuto conto nel calcolo dei costi.

### COSTO E VALUTAZIONE ECONOMICA

Applicando il protocollo sopra descritto alla situazione italiana, si stima che i costi complessivi dello Screening basato sul test HPV siano inferiori a quelli di uno Screening citologico convenzionale con gli attuali intervalli, anche se il costo per singolo round di Screening risulta superiore.

### ASPETTI ORGANIZZATIVI

Per motivi di qualità e di costo, sia le attività di lettura dei test citologici sia l'esecuzione del test HPV richiedono di essere centralizzate. Questo requisito è particolarmente accentuato per ciò che concerne i costi dell'esecuzione del test HPV. Si raccomanda pertanto di eseguire i test HPV in un numero limitato di laboratori di riferimento di grandi dimensioni, anche a scopo di monitoraggio e valutazione dell'attività spontanea. Lo Screening con il test HPV implica problemi organizzativi legati alla necessità di triage, alla complessità dei protocolli e alla riconversione delle attività di lettura della citologia.

### IMPATTO SOCIALE, ETICO E LEGALE

La comunicazione dell'esito del test HPV alle donne, in particolare se positivo, è un ulteriore punto cruciale per ridurre, oltre all'impatto emotivo, i possibili rischi che la donna ricorra a modalità inappropriate di gestione con conseguente perdita al follow-up. Lo sforzo



## DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

maggiore deve essere orientato alla **formazione** sia degli operatori sanitari interni all'organizzazione del programma, sia delle componenti esterne, in particolare ginecologi privati e medici di medicina generale.

### RACCOMANDAZIONI

In conclusione, il requisito fondamentale per introdurre programmi di Screening basati sul test HPV come test primario è la capacità di **garantire l'applicazione di protocolli di Screening appropriati**.

Protocolli di Screening che non rispettino le indicazioni sopra formulate possono causare aumenti considerevoli degli effetti indesiderati e dei costi rispetto allo Screening citologico e devono quindi essere evitati, a meno che siano inseriti in attività di studio in grado di fornire chiare indicazioni riguardanti l'efficacia e i costi umani ed economici. A tale scopo è essenziale una corretta **formazione e informazione** della componente sanitaria e della popolazione. In Italia, dove lo Screening organizzato coesiste con un'ampia attività spontanea, le interazioni tra i due segmenti sono cruciali; occorre che le due attività interagiscano e si integrino per garantire la maggiore uniformità e omogeneità di intervento possibile, tramite integrazione degli archivi, un attento monitoraggio e un percorso di progressiva condivisione dei protocolli.

Per garantire la sicurezza del processo di transizione, si ritiene necessario che le attività di Screening organizzato con HPV siano **strettamente monitorate** e che venga costituito un coordinamento nazionale all'interno dell'Osservatorio nazionale Screening (ONS).

**Le conoscenze sullo Screening con HPV sono tuttora in rapida evoluzione.** E' quindi plausibile che nei prossimi anni le ricerche in corso suggeriscano modifiche dei protocolli ottimali, in particolare di gestione delle donne HPV positive. Inoltre sono appena stati pubblicati lavori di validazione di nuovi test e altri sono attesi.

Al fine di chiarire gli aspetti tuttora incerti sui protocolli ottimali, si ritiene opportuno **sfruttare l'attività organizzata di Screening per la generazione di prove scientifiche**. Protocolli differenti in termini di intervalli di Screening, età di applicazione e di metodi di gestione delle donne HPV positive devono essere sperimentati nell'ambito di un progetto di implementazione controllata attraverso progetti multicentrici coordinati dall'ONS.

Si ritiene, infine, necessaria la creazione presso il Ministero della salute di un **gruppo di lavoro** che formuli e **aggiorni** tempestivamente le raccomandazioni per lo Screening e l'elenco dei test da considerare validati.

Per il futuro sarà fondamentale stabilire raccomandazioni specifiche per la popolazione sottoposta al **vaccino** contro l'HPV in età adolescenziale, alla luce dei risultati ottenuti nelle prime coorti di donne vaccinate che arrivano allo Screening.

### 1.3 Le nuove tecnologie

Gli ultimi anni hanno visto nascere nuove tecnologie applicabili allo Screening dei tumori della cervice uterina. Alcune riguardano il sistema di allestimento dei preparati, altre la tecnologia applicata alla lettura dei vetrini ed altre ancora la possibilità di tecniche diagnostiche aggiuntive (ibridazione, amplificazione genica e immunocitochimica) per studiare alcune caratteristiche delle cellule che possono predire la possibile evoluzione delle lesioni.

In letteratura è stato ormai dimostrato che l'introduzione della LBC (*Liquid Based Cytology*) applicata ai pap-test comporta un miglioramento complessivo della diagnostica, con una maggiore rapidità di lettura e conseguente maggiore produttività dei *cyto-screeners*, una riduzione degli esami inadeguati ed un incremento del riscontro di lesioni significative. Purtroppo l'uso della LBC, indipendentemente dal sistema scelto tra quelli presenti in commercio, comporta comunque un iniziale incremento dei costi dello Screening.

L'uso della LBC fornisce preparati di spessore e distribuzione delle cellule molto uniformi. Ciò ha permesso di applicare più facilmente tecniche di analisi di immagine computerizzata, basate non più su sistemi esperti e reti neurali, ma su più semplici e rapidi analizzatori della densità ottica dei nuclei. Infatti alcuni apparecchi per LBC sono integrati da un sistema



## DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

di analisi di immagine per la lettura computerizzata del pap-test, che contribuisce a ridurre ulteriormente i tempi di lettura per cui sarebbe possibile utilizzare un numero inferiore di *cyto-screener* per uno stesso volume di esami. Il maggiore costo dovuto a tali sistemi viene in pratica quasi bilanciato dalla maggiore produttività.

Un altro importante avanzamento tecnologico è dato dalla disponibilità di tecniche diagnostiche dedicate alla ricerca dell'HPV, soprattutto quelli ad alto rischio (HR-HPV) che caratterizzano le lesioni dotate di potenziale evolutivo verso il carcinoma. Tali metodiche si possono applicare sia a cellule integre, mediante ibridazione in situ in fluorescenza (FISH), che mediante rottura delle cellule e successiva estrazione, amplificazione del DNA virale (PCR). Utilizzando queste tecniche di ibridazione ed amplificazione genica, che richiedono una particolare attrezzatura dedicata, è possibile rilevare la presenza di virus HR-HPV.

In caso di negatività del test HR-HPV, si ha una possibilità praticamente inesistente di sviluppare lesioni CIN2+ d'alto grado (HG-CIN), con conseguente elevato valore predittivo negativo (VPN = la probabilità che un soggetto negativo al test sia effettivamente sano) del test. Per contro, in caso di positività, il valore predittivo positivo (VPP = la probabilità che un soggetto positivo al test sia effettivamente malato) per lesione HG-CIN resta basso, dato che in circa l'80% dei casi, il sistema immunitario dell'organismo, specie nelle giovani, riesce ad eliminare il virus e quindi l'infezione risulta abortiva e non si ha progressione verso il cancro.

### 1.3.1 I biomarcatori di progressione

Interessante è l'utilizzo di test dotati di elevato valore predittivo positivo (VPV) come quello per la p16 INK4a, proteina regolatrice del ciclo cellulare normalmente non rilevabile in quanto presente in quantità infinitesimali. La p16 INK4a si accumula nelle cellule infette quando l'avvenuta integrazione tra genoma virale e cellulare causa un blocco del ciclo cellulare stesso; questa sua iper-espressione la rende evidenziabile con tecniche d'immunoistochimica realizzabili in qualsiasi laboratorio di Anatomia Patologica. La p16 INK4a può essere cercata sia su un secondo preparato per strato sottile ottenuto dal primo campione, che sullo stesso pap-test convenzionale che viene ricolorato, senza quindi la necessità di riconvocare la paziente. Il test per la p16 INK4a può essere eseguito nel laboratorio di Anatomia Patologica che già utilizza l'immunocitochimica per la diagnostica differenziale, sia in istologia che in citologia. Considerando casi con score di positività per p16 INK4a uguale o maggiore di 2, sono state rilevate sensibilità e specificità per HG-CIN rispettivamente di 95% e 84% nelle ASCUS e di 100% e 81% nelle L-SIL. Pertanto in Letteratura la p16 INK4a è stata utilizzata in citologia per il triage sia degli ASCUS che delle L-SIL e considerata in istologia come un buon marker per predire la possibile evoluzione delle displasie lievi verso forme più gravi. Dal 2010, è stato introdotto un nuovo test, che accoppia la p16 ad un marcatore di proliferazione, il Ki67 o Mib1. Questo doppio test, P16/Ki67 ha un valore predittivo positivo ancora più elevato della sola p16 INK4a per cui appare un test in grado di predire l'eventuale evoluzione delle lesioni di basso grado.

### 1.4 Il percorso di Screening

Lo Screening organizzato ha come scopo la diminuzione dell'incidenza dei tumori della cervice uterina e della mortalità per la popolazione femminile di età compresa tra 25 e 64 anni, residente nella Regione Marche accompagnando le donne in tutte le fasi del percorso di diagnosi e cura. I dati della letteratura hanno evidenziato come l'utilizzo del test per HPV-HR come metodologia di Screening primario ogni 5 anni accoppiato al pap-test eseguito solo nelle donne HPV-HR positive, nella fascia di età dai 35 ai 64 anni, possa portare al riscontro di un maggior numero di lesioni squamose della cervice uterina tipo CIN2+, riducendo contemporaneamente il numero dei pap-test da eseguire.

Il test HPV identifica con molto anticipo lo stato di rischio di una donna di avere una lesione rispetto a quanto avveniva con il pap-test e quindi è possibile fare il test meno frequentemente, cioè allungare i tempi tra un test HPV e il successivo. L'allungamento dell'intervallo di Screening non è dovuto quindi a motivi di risparmio, ma è dovuto al fatto che il test HPV è un test più protettivo, sensibile e sicuro rispetto al precedente. In Olanda l'intervallo di Screening con test HPV è addirittura di sette anni. Per questo per la donna passare dai tre anni ai cinque anni di intervallo tra i test non comporta una minore sicurezza rispetto a fare un pap-test ogni tre anni.

Il Piano Nazionale di Prevenzione 2014-2018 e quello Regionale 2014-2018 (DGR n. 1434 del 22.12.2014) prevedono che entro il 2018 tutti i programmi di Screening italiani passino dal pap-test al test HPV come test primario per le donne dai 30-35 anni, in modo progressivo e programmato.



## DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Pertanto nella Regione Marche, in recepimento delle direttive Ministeriali, **viene introdotto come test di primo livello il test HPV-HR nella fascia di età dai 35 ai 64 anni**. Mentre **per le donne in fascia di età tra i 25 e i 34 anni il pap test rimane il test di I livello** data l'elevata incidenza di infezioni da HPV in questa fascia d'età che poi regrediscono spontaneamente.

Dunque nel nuovo protocollo le donne saranno suddivise in due fasce di età:

- da 25 a 34 anni
- da 35 a 64 anni

La prima fascia di età verrà sottoposta a pap-Test, la seconda effettuerà il test HPV-HR.

Tutto il percorso del programma di Screening è gestito dalle Segreterie Organizzative dello Screening (SSO):

- il primo livello, ovvero, la selezione della popolazione in esame, la gestione degli inviti e dei richiami successivi, la rete di prelievo e refertazione;
- il secondo livello, ovvero l'organizzazione degli esami di approfondimento resi necessari da un esame di primo livello "anormale"
- il terzo livello, caratterizzato dall'uso di procedure terapeutiche standardizzate secondo le Linee Guida Nazionali ed Internazionali con una presa in carico della donna nel percorso di cura e follow up.

## 2. I test di I Livello

### 2.1 Informazione alla donna

Allo scopo di rendere qualitativamente adeguato il test di Screening è opportuno fornire indicazioni semplici:

- fare il pap-test dal 10° al 22° giorno di ciclo e in assenza di perdite di sangue
- far passare almeno 2 giorni dall'ultimo rapporto sessuale
- non usare ovuli, creme o lavande vaginali nei tre giorni precedenti l'esame
- si può fare il pap-test anche in gravidanza
- per la fascia di età 35 - 64 anni viene effettuato il test HPV anziché il pap test: la modalità di prelievo è identica a quella usata per il *pap test*; quello che cambia è il tipo di analisi effettuata sul campione prelevato.

### 2.2 Fase preliminare

Prima di eseguire il prelievo accertarsi che siano rispettate le condizioni ottimali per l'esecuzione del prelievo stesso:

- a) L'Ostetrica deve compilare correttamente la scheda anamnestica informatica, (data dell'ultima mestruazione ed eventuale patologia pregressa correlata ed eventuale vaccinazione HPV). Vanno registrati nella scheda anamnestica informatica i recapiti telefonici e, se richiesto dall'interessata, l'eventuale indirizzo, diverso da quello della residenza, dove inviare l'esito.
- b) Procedere all'identificazione del contenitore come da consuetudine del Centro di Screening, apponendo una numerazione progressiva, data dal programma informatico, i dati anagrafici della donna, scritti a matita o con apposito pennarello o con codice a barre (come richiesto dall'Anatomia Patologica di riferimento).
- c) Il prelievo va eseguito utilizzando guanti in lattice o in vinile ed un'adeguata sorgente luminosa facilmente orientabile.
- d) La donna va messa distesa sul lettino in posizione ginecologica e possibilmente a vescica vuota.
- e) E' utile avere a disposizione speculum di diversa misura di materiale plastico monouso. La scelta dello speculum appropriato (piccolo, medio o grande) presuppone una valutazione diretta che deve essere fatta considerando: età della donna, trofismo del tessuto, parità, modalità del parto (taglio cesareo, spontaneo), eventuale stato d'ansia o timore.
- f) E' sconsigliato l'uso di lubrificanti per facilitare l'introduzione dello speculum in quanto la presenza di materiale inquinante è causa di inadeguatezza del preparato citologico.



## DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

- g) Ispezionare accuratamente la cervice e in caso di abbondante muco o essudato, detergere delicatamente con un tampone di garza bagnato con soluzione fisiologica.
- h) Nel caso si sospetti una vaginite o in caso di perdite ematiche è consigliabile rimandare il prelievo, salvo un'evidenza clinicamente sospetta.

### 2.3 Il prelievo e l'allestimento del preparato

Il prelievo deve essere effettuato secondo alcune regole tecniche che, se correttamente eseguite, costituiscono la base per un test di qualità. Le Ostetriche che eseguono il prelievo creano un rapporto di collaborazione con la paziente e garantiscono qualità, riservatezza e disponibilità; le stesse devono:

- usare lo speculum a perdere;
- visualizzare e valutare ad occhio nudo la cervice;
- campionare correttamente esocervice, giunzione squamo-colonnare ed endocervice;
- monitorare la propria performance.

Le Ostetriche devono rispettare modalità operative nelle specifiche situazioni che si potranno presentare come mestruazioni (si rimanda l'esame), perdite ematiche (in presenza di una lesione della cervice si procede al prelievo previa detersione delicata con un tampone di garza bagnato con soluzione fisiologica del liquido ematico), leucorrea (si procede al prelievo previa detersione delicata con un tampone di garza bagnato con soluzione fisiologica).

#### 2.3.1 Tecnica di prelievo del pap-test per donne di 25-34 anni

Il prelievo va eseguito campionando per prima l'esocervice ed in un secondo tempo l'endocervice. Questa sequenza non è casuale: infatti le cellule squamose resistono meglio delle endocervicali all'essiccamento. Inoltre un eventuale sanguinamento si verifica più facilmente durante il prelievo dall'endocervice che non dall'esocervice. Il campione deve essere il meno ematico possibile, anche se un minimo sanguinamento durante l'utilizzo del *cytobrush* è indice di buon campionamento dell'endocervice.

Per il prelievo dell'esocervice si utilizza la spatola di *Ayre* (legno di balsa o di plastica), inserendo la parte più allungata all'inizio dell'orifizio cervicale e ruotando la spatola per 360° in senso orario.

Per il prelievo endocervicale si utilizza uno spazzolino (tipo *cytobrush*) inserito nel canale cervicale e ruotato per 90° in senso orario.

E' possibile effettuare il pap test utilizzando la Citologia in fase liquida (*Liquid Based Cytology-LBC*): in questo caso si campiona la giunzione squamo-colonnare con un'unica spatola dedicata (*cervex-brush*) che possiede una parte centrale con setole gommate più lunghe, che campionano dall'endocervice, ed altre più periferiche più corte, per campionare l'esocervice.

Il prelievo viene effettuato inserendo le setole centrali più lunghe nel canale cervicale finché quelle più corte laterali non aderiscono alla superficie della cervice uterina. Quindi lo spazzolino viene ruotato per cinque volte in senso orario, facendo perno sull'orifizio uterino esterno.

#### 2.3.2 Allestimento del preparato del pap-test

Il materiale ottenuto con i 2 prelievi va strisciato in rapida successione su due zone preordinate di uno stesso lato del vetrino, in senso longitudinale. Si ribadisce l'esigenza di utilizzare un solo vetrino per paziente (standard internazionale) altrimenti si raddoppiano i carichi di lettura. Entrambi i lati della spatola vanno strisciati su una parte del vetrino effettuando una leggera pressione. Subito dopo va strisciato il *cytobrush*, imprimendo allo spazzolino un movimento rotatorio in senso antiorario e contemporaneamente esercitando una lieve pressione.

A questo punto bisogna fissare immediatamente (entro pochi secondi) il preparato per evitare alterazioni cellulari dovute all'essiccamento all'aria. I fissativi citologici da utilizzare sono alcool etilico a 90-95° o un fissativo spray (solitamente glicole polietilenico). Se si usa l'alcool, il vetrino va messo nel contenitore pieno di fissativo e così inviato al laboratorio (i vetrini possono soggiornare anche un mese nell'alcool senza che vi siano alterazioni cellulari). Nel caso si utilizzi lo spray, il dispositivo deve essere tenuto a distanza di 15- 20 cm dal vetrino con un'inclinazione di 30-45° e lo spruzzo deve durare almeno 3-4 secondi. Il vetrino viene poi asciugato all'aria per alcuni minuti, messo nei contenitori postali e quindi

Y

**DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE**

inviato al laboratorio di riferimento (il glicole viene rimosso durante la prima tappa di colorazione).

Dopo aver effettuato il prelievo si devono riportare sulla scheda di accompagnamento dell'esame:

- sede del prelievo: endocollo, esocollo, endocollo-esocollo,
- nome del prelevatore
- obiettività ginecologica
- referto del precedente pap test
- data e risultato di eventuale precedente colposcopia
- eventuali pregressi interventi ginecologici (data e risultato istologico)
- eventuale data della vaccinazione HPV
- data ed esito di eventuali test HPV eseguiti in precedenza

**2.3.3 Tecnica di prelievo del test HPV nelle donne dai 35 ai 64 anni**

La LBC prevede l'immersione del campione di cellule prelevate dall'esocervice e dall'endocervice in un liquido di conservazione contenuto in appositi *vials*. I *vials* devono essere aperti e identificati prima di iniziare il prelievo. Il campionamento deve essere effettuato sia nell'esocervice che nell'endocervice.

Il prelievo si può effettuare in due modi:

- **doppio prelievo**: si deve utilizzare una spatola di plastica che garantisce un maggior rilascio di cellule nel mezzo di conservazione; per il prelievo endocervicale si utilizza il *cytobrush*. La tecnica del prelievo è uguale a quella utilizzata per il *pap test* convenzionale. Con questa modalità di allestimento, la qualità del prelievo è meno influenzata dal prelevatore. Infatti viene a mancare la fase in cui il materiale è strisciato sul vetrino, e il ruolo del prelevatore rimane circoscritto a un corretto campionamento dell'eso e dell'endocervice. Nel doppio campionamento, per permettere un maggiore rilascio di cellule nel liquido di conservazione, la spatola e lo spazzolino una volta immersi vanno scossi energicamente molte volte sul fondo e sulle pareti del barattolo oppure sfregati contro le pareti del flacone oppure la spatola di *Ayre* va utilizzata per 'spazzolare' il *cytobrush*.
- **prelievo unico**: la spazzola che presenta una parte più lunga per il prelievo endocervicale e una parte più corta per l'esocervicale. Lo spazzolino una volta introdotto nel canale cervicale viene fatto ruotare per 360 gradi e mentre la parte più lunga campiona l'endocervice la parte più corta della spazzola campiona l'esocervice. La spazzola va scossa energicamente molte volte sul fondo e sulle pareti del barattolo.

In caso di positività del test HPV dovrà essere allestito un vetrino dallo stesso prelievo.

**2.3.4 Allestimento del preparato per la LBC**

L'allestimento del vetrino non è manuale ma viene fatto con appositi apparecchi presso il Laboratorio dove vengono analizzati i campioni. Attualmente sono disponibili diverse attrezzature; i *vials* dei campioni HPV positivi vengono omogeneizzati utilizzando un *vortex* ed in seguito processati con una macchina dedicata che, tramite un processo di filtrazione (*Thin prep*) o per sedimentazione (*Sure path*), permette di ottenere un preparato pronto per la colorazione, solitamente privo di emazie ed elementi flogistici. Il vetrino così prodotto è costituito da cellule disposte a caso e in monostrato su una superficie centrale di circa 3,5 cm<sup>2</sup>. I preparati vengono quindi colorati con Papanicolaou, montati e letti al microscopio ottico. Come per i *pap test* si devono riportare sulla scheda di accompagnamento dell'esame:

- sede del prelievo: endocollo, esocollo, endocollo-esocollo, altro
- nome del prelevatore
- obiettività ginecologica
- referto del precedente pap-test
- data e risultato di eventuale precedente colposcopia



## DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

- eventuali pregressi interventi ginecologici (data e risultato istologico)
- eventuale data della vaccinazione HPV

L'uso della LBC fornisce preparati di spessore e distribuzione delle cellule molto uniformi. Ciò ha permesso di applicare più facilmente tecniche di analisi di immagine computerizzata, basate non più su sistemi esperti e reti neurali, ma su più semplici e rapidi analizzatori della densità ottica dei nuclei. Infatti alcuni apparecchi per LBC sono integrati da un sistema di analisi di immagine per la lettura computerizzata del pap-test, che contribuisce a ridurre ulteriormente i tempi di lettura per cui sarebbe possibile utilizzare un numero inferiore di *cito-screener* per uno stesso volume di esami. Il maggiore costo dovuto a tali sistemi viene in pratica quasi bilanciato dalla maggiore produttività.

Il preparato per LBC consta di una distribuzione di cellule circolari disposte centralmente nel vetrino in non è più riconoscibile una parte escocervicale ed una endocervicale, come nei preparati convenzionali per striscio, ma la lettura è più agevole. Inoltre la così detta "stria discariotica" (in cui le cellule atipiche si ritrovano tutte in fila nel preparato), che facilita il lavoro del *cyto-screener*, non è più apprezzabile nei preparati LBC. Anche le cellule endocervicali risultano più aggregate in quanto tendono a raggrupparsi. Per tali motivi la lettura deve essere particolarmente attenta ed i *cyto-screener* devono essere opportunamente istruiti con corsi dedicati. La lettura, risulta comunque più rapida rispetto alla citologia convenzionale, data la minore superficie da esaminare e nel complesso vengono riportati un minor numero di inadeguati, data l'assenza di sangue e granulociti eliminati dalla fase preparativa del campione. Se necessario il campione per LBC può essere riutilizzato per lo studio con tecniche ancillari (Per esempio p16/Ki67 o altri markers di progressione).

Il sistema di refertazione è lo stesso di quello della citologia convenzionale, ovvero il Bethesda- 2001. Unica differenza è che all'inizio bisogna specificare se il preparato è di tipo LBC o convenzionale (vedi oltre per le categorie diagnostiche).

Gestire due modalità di prelievo diversificate crea, in questo contesto, problematiche organizzative abbastanza rilevanti con un rischio di errori più elevato sia in sede di prelievo, sia nella fase di processazione del campione. Con il prelievo in fase liquida, sullo stesso prelievo si possono effettuare sia il test HPV sia il pap test con una sequenza che dipenderà dalla tipologia di Screening e dall'età della donna. Quindi, in ambulatorio, la tipologia di prelievo rimarrà la stessa e sarà il Laboratorio che, al momento della processazione, gestirà il campione come pap-test primario o come test HPV primario. L'introduzione del prelievo in fase liquida consente di minimizzare le differenze nelle procedure per quanto riguarda il prelievo, semplifica le operazioni in Laboratorio, facilita il management della donna e permette di semplificare l'eventuale stoccaggio del materiale biologico residuo. Per i motivi sopra elencati sarebbe auspicabile che uno stesso Laboratorio gestisse i due diversi percorsi di Screening (test HPV primario e pap-test primario) e che vi fosse un'accettazione o presa in carico dei test di Screening unica per Regione o AV, con un successivo invio dei prelievi al laboratorio centralizzato di riferimento.

#### 2.4 Refertazione dei test di I livello

Allo scopo di categorizzare il giudizio diagnostico si è scelto di adottare come base il "Sistema Bethesda" (TBS) 2001 (Allegato 4 A). Questo sistema classificativo delle diagnosi citologiche, oltre ad introdurre una categorizzazione anche per i casi dubbi (ASC-US, ASC-H, AGC), permette di elaborare facilmente dati e casistiche e di scambiarle con tutta la comunità scientifica.

Lo scopo del pap-test di Screening è quello di rilevare alterazioni morfologiche delle cellule che possano essere correlate al carcinoma della cervice o a suoi precursori. Pertanto l'eventuale presenza di elementi flogistici aspecifici o specifici (miceti, Trichomonas, Chlamydia o batteri), sicuramente utili alla gestione della patologia infettiva di riscontro collaterale al test, ha scarsa rilevanza ai fini diagnostici di lesioni maligne e premaligne, in quanto le alterazioni cellulari prodotte da tali agenti solitamente non vengono confuse con quelle correlate al carcinoma. Non vanno pertanto segnalati nei referti dello Screening.

La refertazione inizia specificando se il campione è uno striscio convenzionale o un campione in LBC.

La diagnosi citologica deve comprendere le seguenti parti:

1. giudizio di adeguatezza;
2. inquadramento diagnostico;

**DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE**

3. data richiamo successivo se negativo.

Le parti 1 e 2 vengono selezionate da chi legge il vetrino al microscopio, mentre la parte 3 e va inserita in automatico secondo protocolli standard prestabiliti.

La diagnosi del test HPV primario deve comprendere:

1. giudizio di adeguatezza;
2. inquadramento diagnostico;
3. data richiamo successivo se negativo.

**2.4.1 Giudizio di adeguatezza****Pap-test**

L'adeguatezza del preparato, inteso come: completezza del prelievo, assenza di materiale interferente con la lettura e correttezza dell'allestimento, viene valutata da chi legge il vetrino e ne costituisce la prima parte. Tuttavia la maggior parte delle cause di inadeguatezza si verificano al momento del prelievo e possono dipendere dall'operatore o dal paziente.

Le principali cause di inadeguatezza sono di seguito elencate:

- mancato campionamento dell'endocervice e della giunzione squamo-colonnare, bassa cellularità;
- campione essiccato per ritardata fissazione;
- uso del fissativo in quantità insufficiente;
- campione contenente eccesso di sangue;
- contaminazione del prelievo con materiale estraneo.

Il TBS 2001 prevede due sole categorie (adeguato/inadeguato), con notazione delle eventuali cause di inadeguatezza. Il giudizio viene pertanto espresso utilizzando due categorie diagnostiche:

**a. campione adeguato per la valutazione:**

1. Prima di valutare gli strisci al microscopio bisogna verificare che l'anagrafica di scheda e vetrino siano le stesse e che la scheda sia stata correttamente compilata in ogni sua parte. Informazioni minime considerate indispensabili per validare l'esame sono: nome, cognome, data di nascita, data ultima mestruazione.
2. Per una corretta valutazione degli strisci convenzionali devono essere presenti sia cellule esocervicali che endocervicali in quantità sufficiente, garantendo il campionamento della giunzione squamo-colonnare. Vengono comunque considerati adeguati anche i campioni privi di componente endocervicale
3. Se è presente del materiale flogistico, questo non deve occupare oltre il 75% del vetrino, che altrimenti verrebbe classificato come inadeguato.

Se queste condizioni vengono verificate, il campione viene considerato adeguato per esprimere un giudizio diagnostico, senza specificare l'eventuale presenza/assenza di cellule endocervicali, e di sangue o flogosi che possono offuscare parzialmente il quadro (la vecchia categoria "sub-ottimale" prevista dal TBS-1991 viene compresa in quella di "adeguato" dal TBS-2001).

**b. campione inadeguato per la valutazione:**

una serie di fattori legati sia alla tecnica di campionamento che a situazioni patologiche sovrapposte possono impedire una corretta valutazione delle alterazioni cellulari correlabili a lesioni premaligne o maligne, per cui l'esame va considerato inadeguato e pertanto ripetuto, dopo l'eventuale rimozione della causa di inadeguatezza. Le principali cause di inadeguatezza rilevabili in laboratorio da riportare nel referto sono:

- preparato rifiutato (informazioni cliniche insufficienti, dati di identificazioni anagrafici incompleti)
- preparato non processabile (vetrino rotto)
- eccesso di materiale ematico (tuttavia la presenza in tal caso di una sola cellula atipica fa sì che il vetrino venga risposto come adeguato con la relativa descrizione citologica)



## DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

- eccesso di materiale flogistico
- sovrapposizione di materiale estraneo inquinante
- fissazione insufficiente/incongruente
- scarsa cellularità (la minima cellularità squamosa per un preparato adeguato viene fissata in 8-12.000 cellule per gli strisci convenzionali e 5000 cellule per i preparati in strato sottile);
- eccesso di citolisi (>50%.delle cellule).

In quest'ultimo caso la richiesta di ripetizione dell'esame deve essere automatica. Il numero degli esami inadeguati per essere considerati accettabili non devono superare **il 5% del totale**; desiderabile è una percentuale  $\leq 3\%$ .

Per il loro contenimento è indispensabile:

- corretto utilizzo di spatola di Ayre, e *cytobrush* e *cervex brush*
- eseguire prima il prelievo sulla portio e poi quello endocervicale
- curare il trasferimento del materiale dai dispositivi di prelievo al vetrino o al *vial* per LBC.

### HPV test

La valutazione dell'adeguatezza del prelievo per l'esecuzione del test HPV è possibile grazie all'utilizzo di un controllo interno. Il controllo interno per ogni campione prevede la rilevazione non solo del DNA eventuale di HPV, ma anche una sequenza di un gene *housekeeping* che conferma la presenza di materiale cervicale idoneo per la ricerca di HPV.

### 2.4.2 Inquadramento diagnostico per pap-test

Dopo aver espresso il giudizio di adeguatezza del campione, la classificazione dell'esame citologico considera le seguenti categorie:

- quadro citologico negativo per lesione intraepiteliale o malignità (*NILM, Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy*);
- quadro citologico riferibile a ASC-US (*Atypical Squamous Cells: Unknown Significance*);
- quadro citologico riferibile a ASC-H (*Atypical Squamous Cells: cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion*);
- quadro citologico riferibile a L-SIL (*Low Grade Squamous Intraepithelial Lesion*);
- quadro citologico riferibile a H-SIL (*High Grade Squamous Intraepithelial Lesion*);
- quadro citologico riferibile a Carcinoma squamo cellulare (*SCC, Squamous Cell Carcinoma*);
- quadro citologico riferibile a AGC (*Atypical Glandular Cells*);
- quadro citologico riferibile a AIS endocervicale;
- quadro citologico riferibile a Adenocarcinoma.

Nella compilazione del referto è possibile selezionare una e non più di una di queste categorie diagnostiche, in modo da facilitare la successiva elaborazione statistica. Eventuali lesioni di accompagnamento alla categoria NILM, legate a processi reattivi o flogistici non vanno segnalate (eccetto la coilocitosi, ovvero alterazioni legate all'HPV). Nell'ambito di questa griglia diagnostica è possibile identificare tre gruppi di risultati a cui far riferimento per l'impostazione dei controlli post-test e degli intervalli di tempo tra un controllo e l'altro.

Un primo gruppo è costituito da tutti i casi riportati come negativi (**NILM**), che non richiedono trattamenti post-test e devono essere richiamati a **3 anni** automaticamente, con la chiusura del referto. Questi casi non necessitano di ulteriori consigli. Pertanto va posta particolare attenzione al giudizio di NILM, che va indicato solo quando si è certi di non aver rilevato cellule dubbie. Questo potrebbe comportare un aumento degli "inadeguati" e degli ASC-US" per cui i lettori di Pap-test vanno opportunamente addestrati a questo tipo di refertazione.

Vengono considerati indistintamente "negativi" sia i casi in cui non vi sono alterazioni cellulari, sia quelli in cui tali alterazioni sono riferibili a alterazioni flogistiche o da infezioni di batteri, miceti o parassiti. Non deve essere presente nessuna alterazione sospetta di neoplasia o di poter progredire verso lesioni di maggiore gravità.



## DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

L'intervallo di Screening è previsto:

- a 3 anni nella fascia di età dai 25 ai 34 anni
- a 1 anno con il test HPV per le donne con test HPV positivo ma con Pap-test NILM.

Il secondo gruppo comprende ASC-US e L-SIL che rappresentano lesioni con basso potenziale evolutivo e pertanto possono essere trattate in modo non aggressivo (vedi II livello). I consigli vengono dati automaticamente alla chiusura del referto, secondo quanto previsto nel II livello.

Il terzo gruppo, rappresentato da ASC-H e H-SIL, comprende lesioni ad elevata probabilità di evoluzione, che richiedono trattamenti più aggressivi (vedi II e III livello). Anche per queste lesioni le donne seguono automaticamente il protocollo del II livello. Questo gruppo di lesioni non richiede l'uso di test di triage in quanto sono lesioni già evolute.

Le donne con lesioni ghiandolari si inviano ad approfondimento diagnostico e sarà la valutazione clinica a definire gli esami più appropriati.

Sono riportati negli allegati i seguenti sistemi di refertazione:

Allegato 4 - A REFERTAZIONE CITOLOGIA CERVICO-VAGINALE - IL SISTEMA BETHESDA 2001

Allegato 4 - B CLASSIFICAZIONE ISTOLOGICA WHO DEI TUMORI DELLA CERVICE UTERINA

Allegato 4 - C Classificazione WHO 2014

Allegato 4 - D CLASSIFICAZIONE DEI TUMORI DELLA CERVICE UTERINA

Allegato 4 - E STADIAZIONE FIGO PER IL CARCINOMA DELLA CERVICE UTERINA

### 3. Controlli successivi

La frequenza dei controlli è un elemento caratterizzante del programma di Screening. La Regione Marche, alla luce delle Linee Guida Nazionali, ha ritenuto di optare per una periodicità di controllo differenziata in base ai risultati dell'esame ed al test effettuato. Il tempo di round successivo di Screening per i casi negativi di pap-test (donne di età dai 25 ai 34 anni) è a tre anni.

Il risultato positivo del pap-test, per le donne di età inferiore a 35 anni, prevede il passaggio al II livello di Screening (vedi successive flow chart).

Nei casi di test HPV negativo nell'età compresa fra i 35 e i 64 anni la ripetizione del test HPV avverrà dopo **5 anni**. Un risultato positivo dell'HPV test prevede l'allestimento del vetrino e la successiva lettura del pap-test.

Se il **pap test è negativo** la donna verrà richiamata **ad un anno** per eseguire il test HPV; se il pap-test è positivo la donna passa al secondo livello dello Screening quindi all'esame colposcopico (vedi successive flow chart).

La donna che giunge al II livello, potrà essere riammessa allo Screening qualora gli esami consigliati ed effettuati risultassero negativi per malignità (vedi successive flow chart). Le eventuali procedure escissionali o ablativie effettuate nell'iter del II livello sono estremamente efficaci (>90%) nel trattamento delle lesioni CIN2+ sebbene vi sia una percentuale non trascurabile di recidive che necessitano di ulteriori terapie.

Va inoltre sottolineato che donne trattate per questo tipo di lesioni rimangono a maggior rischio per molti anni; per questo motivo viene effettuato un follow-up di sorveglianza con la citologia e la colposcopia. Numerosi studi hanno evidenziato che la persistenza del virus è predittiva di un rischio aumentato di possibile recidiva, mentre la scomparsa del virus è associata ad un bassissimo rischio di recidiva. Sulla base di queste evidenze il test HPV è stato inserito nei protocolli di follow-up delle pazienti trattate nelle lesioni CIN 2+ ("Utilizzo del test HPV-HR nel triage delle ASC-US, delle L-SIL in donne con più di 35 anni, nel follow-up delle donne con citologia ASC-US+ dopo un approfondimento di secondo livello negativo per CIN2+ e nel follow-up dopo trattamento delle lesioni CIN2-3": aggiornamento 2012)

([http://gisci.it/documenti/documenti\\_gisci/Aggiornamento\\_documento\\_GISCI\\_2012\\_HPV-hr.pdf](http://gisci.it/documenti/documenti_gisci/Aggiornamento_documento_GISCI_2012_HPV-hr.pdf)).

Se gli esami effettuati durante l'iter di II livello dovessero dare esito positivo per malignità, la donna sarà accompagnata nel percorso assistenziale di cura ed entrerà nel **III livello** caratterizzato dalla terapia.



## DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

### 4. Test di II livello

#### 4.1 La colposcopia

L'esame colposcopico ha l'obiettivo di individuare le alterazioni della mucosa cervicale, di descriverne la topografia e di consentire una biopsia mirata delle lesioni. Per migliorare la qualità dell'esame i colposcopisti devono descrivere accuratamente:

- la localizzazione della giunzione squamo-colonnare
- la zona di trasformazione
- la topografia d'ogni lesione

Alla **Colposcopia** vengono indirizzate:

- le donne **dai 25 ai 34 anni** con un **pap-test Anormale**
- le donne **dai 35 ai 64 anni** in presenza di un **test HPV Positivo** e un **pap-test Anormale**

La scheda di refertazione colposcopica è nell'Allegato 5.

#### 4.2 Biopsia in corso di colposcopia

Se l'esame colposcopico è positivo, si procede a biopsia mirata sotto guida colposcopica. L'esame biptico deve essere praticato con adeguate pinze da biopsia che consentano un prelievo sufficiente per il Patologo per definire una diagnosi. In casi particolari la biopsia può essere eseguita con ansa diatermica.

Durante l'esame colposcopico è consigliabile osservare attentamente la vagina per evidenziare eventuali lesioni isolate o associate alla patologia cervicale. Di particolare importanza è la visualizzazione della giunzione squamo-colonnare (GSC), sia a fini diagnostici che terapeutici. Nel caso in cui la GSC non sia visibile e quando vi siano divergenze tra una colposcopia negativa ed un Pap-Test positivo bisogna indagare attentamente il canale cervicale.

Il canale cervicale si può studiare con i seguenti metodi: *brush* endocervicale, *courettage*, endocervicoscopia, microcolpoisteroscopia. La letteratura evidenzia comunque che tutte le metodiche di studio del canale cervicale presentano una discreta percentuale di falsi negativi, quindi è opportuno qualora lo studio risulti negativo, ma il successivo Pap-Test ancora positivo, procedere a metodiche più invasive, come l'esecuzione di una biopsia impiegando l'ansa diatermica di diametro opportuno.

In caso di AGC è utile su indicazione ecografica e/o isteroscopica, la valutazione istologica dell'endometrio. Nell'Allegato 6 si propone un modello di consenso informato che può essere adottato dai Centri di colposcopia e il modello per la richiesta di esame istologico (Allegato 7).

#### 4.3 Anatomia patologica

I fattori che influenzano la prognosi delle lesioni cervicali sono lo stadio, il volume ed il grado di differenziazione del tumore, il tipo istologico, l'eventuale disseminazione linfatica o vascolare. Su questi parametri il Patologo deve fornire risposte chiare e precise che comprendano tutti i dati macro e microscopici utili ad una corretta stadiazione delle pazienti. Per questo è necessario raggiungere una uniformità sia nei protocolli di campionamento che nella refertazione diagnostica, mantenendo omogeneità nella terminologia.

##### 4.3.1 Modalità di prelievo e campionamento del materiale biptico-operatorio cervicale

Di seguito vengono forniti i requisiti minimi per i rilievi macroscopici e il campionamento dei pezzi chirurgici in patologia cervicale, con l'intendimento di uniformare i protocolli operativi e di garantire la qualità dell'intera procedura diagnostica.

**BIOPSIA CERVICALE** (sinonimo: biopsia con pinza)

**BIOPSIA ENDOCERVICALE** (sinonimo: *curettage* del canale endocervicale)

- 1) Identificazione dei campioni (anagrafica, topografia del prelievo)
- 2) Descrizione macroscopica (numero frammenti, dimensioni)
- 3) Inclusione in toto di frammenti fino a 4 mm. di dimensione massima
- 4) Inclusione di tutti i frammenti inviati



## DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

- 5) Mantenere la suddivisione del materiale inviato
- 6) In caso di prelievi endocervicali utile il recupero e l'inclusione del materiale mucoide presente

### **AMPIA BIOPSIA ESCISSORIALE** (sinonimo: biopsia con ansa o con ago)

- 1) Identificazione dei campioni (anagrafica, topografia del prelievo)
- 2) Descrizione macroscopica. Dimensioni
- 3) Orientamento. Punti di repere
- 4) Inchiostatura dei margini
- 5) Inclusione in toto con sezioni seriate e numerate

### **LEEP** (Sinonimi: Amputazione di collo, Biopsia ad anello, Cono a lama fredda, Cono a laser CO2)

- 1) Campione conoide identificato con punto di repere (punto chirurgico, ink dot) preferibilmente ad ore 12
- 2) Descrizione macroscopica: riportare le dimensioni del cono espresse in mm. corrispondenti alla misura della base del cono (asse circonferenziale) più la misura dell'altezza del cono (asse longitudinale) più lo spessore (mm...x mm...x mm...)
- 3) Inchiostatura dei margini
- 4) Se inviato a fresco, il cono va aperto (ore 12 o ore 3), spillato su un supporto rigido e posto a fissare in formalina per 12-24 ore
- 5) Evitare di creare distacchi mucosi con pinze o specilli per la particolare fragilità degli epiteli cervicali spesso termotraumatizzati dalle procedure di escissione (ansa termica, laser CO2)
- 6) Fissato il cono, viene campionato in modo seriato con sezioni condotte nel senso del canale cervicale, con sezioni di 2-3 mm seriate numerate e identificate per labbro (anteriore/posteriore) o per quadrante (A1-A2-A3-A4).
- 7) Se inviato fissato il cono non viene aperto e viene tagliato integralmente con sezioni longitudinali nel senso del canale cervicale numerate e identificate (*Histopathology specimens. Clinical, pathological and laboratory aspects. D.C. Allen R.I Cameron Spinger 2004*)

È evento sempre più frequente l'invio, assieme a LEEP, di un secondo campione, definito come:

### **ENDOCOLLO** (sinonimo: ampliamento di conizzazione)

- rappresenta il vero margine di resezione endocervicale
- riportare nella descrizione macroscopica:
  - la presenza o meno di repere chirurgico;
  - le 3 dimensioni del campione espresse in mm. (mm...x mm...x mm...)
- provvedere alla inchiostatura dei margini
- campionare in modo seriato con sezioni condotte nel senso del canale cervicale, di 2-3 mm di spessore, seriate ed identificate
- assicurare in fase di taglio l'esecuzione di sezioni seriate e numerate

### **ISTERECTOMIA PER CA. IN SITU/INVASIVO DELLA CERVICE UTERINA**

- 1) Descrizione macroscopica dell'utero. Dimensioni e peso
- 2) Separare gli annessi e la cervice
- 3) Aprire il corpo uterino sui margini laterali fino ai recessi tubarici
- 4) Separare le due emiparti differenziando le pareti anteriore e posteriore (l'orientamento dell'utero è facilitato dal rivestimento peritoneale del corpo che è più esteso e completo sulla faccia posteriore)
- 5) Aspetto della cervice, della cavità endometriale, della parete uterina, del perimetrio.
- 6) Presenza di colletto vaginale. Inchiostare il margine di resezione chirurgico.
- 7) Fissare in formalina tamponata per 12 ore
- 8) Prelievi della cervice in senso radiale (come nel caso della conizzazione)

**DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE**

- 9) Prelievo dell'istmo e del corpo uterino in senso trasversale sulle due pareti del corpo
- 10) Prelievo degli annessi e se presenti dei tessuti del paracolpo, del parametrio e del colletto vaginale

**DIAGNOSI ISTOLOGICA CON VALUTAZIONE DEI PARAMETRI STADIATIVI**

Il referto istopatologico deve contenere un giudizio diagnostico possibilmente univoco, semplice e completo, standardizzato secondo la terminologia WHO/AJCC/UICC TNM. Può essere utile un breve commento esplicativo in caso di possibile equivocità. Per ogni diagnosi va indicata la relativa sede di provenienza anatomica.

**Istotipo (SEC. WHO)**

Neoplasia intraepiteliale squamosa (alto grado/CIN2-CIN 3) (basso grado/CIN1)  
Carcinoma squamoso infiltrante (specificare variante)

**Grado Istologico**

E' stata proposta una grande varietà di sistemi di *grading* per il carcinoma squamoso della cervice, alcuni dei quali prendevano in considerazione solo il grado di differenziazione delle cellule neoplastiche mentre altri consideravano ulteriori fattori quali l'aspetto dei bordi tumorali, l'entità dell'infiltrato infiammatorio e l'invasione degli spazi vascolari. Dalla letteratura non emerge un consenso unanime né un significato prognostico per alcuno dei sistemi proposti. L'espressione di un *grading* viene considerato dal C.A.P. come opzionale.

Per il *grading* del carcinoma squamoso viene comunque suggerito un sistema a 3 gradi:

- GX: il grado non può essere determinato
- G1: neoplasia ben differenziata
- G2: neoplasia a medio grado di differenziazione
- G3: neoplasia a basso grado di differenziazione

Per quanto riguarda invece l'adenocarcinoma cervicale, la maggior parte degli autori che utilizzano un criterio di tipo architetturale (architettura ghiandolare e papillare vs. aree solide) insieme ad un criterio citologico (valutazione degli aspetti nucleari) hanno evidenziato un discreto valore prognostico.

- G1: scarsa componente a crescita solida e atipia citologica di grado lieve/moderato
- G2: aspetti intermedi tra il G1 e il G3
- G3: pattern di crescita solido con atipia nucleare severa

Le neoplasie indifferenziate sia di tipo squamoso che ghiandolare sono inserite in un grado 4 (G4)

**Invasione stromale**

Assente (neoplasia intra epiteliale)

Presente

La microinfiltrazione stromale va sospettata nelle aree di CIN3 con un'ampia componente superficiale ed estensione alle cripte ghiandolari che presentano segni di necrosi associata ad aspetti di cheratinizzazione intraepiteliale con perdita della polarità, aspetti di chiarificazione nucleare e presenza di reazione desmoplastica stromale associata ad un fitto infiltrato infiammatorio linfo-plasmocitario.

Profondità di infiltrazione massima.

Nella valutazione della profondità di infiltrazione si misura la distanza della componente invasiva:

- A) dalla membrana basale nel caso in cui la neoplasia origini dall'epitelio superficiale
- B) dalla membrana basale della ghiandola se la neoplasia origina in profondità da uno sfondato ghiandolare
- C) se non risulta possibile rintracciare microscopicamente l'origine della componente infiltrante della neoplasia si misura la distanza della componente invasiva più profonda dalla membrana basale dell'epitelio superficiale.

Estensione lineare massima della neoplasia lungo il canale endocervicale



## DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Localizzazione della neoplasia rispetto alla circonferenza della portio (riferimento orario o ai quadranti)

### **Valutazione dei margini chirurgici di resezione**

Indenni. Distanza della neoplasia dal margine esc cervicale e endocervicale (apice del cono)

Interessati dalla neoplasia intraepiteliale (specificare)

Infiltrati dalla neoplasia (specificare)

### **Lesioni pre-neoplastiche associate**

- Assenti
- Coilocitosi
- Lesione intraepiteliale squamosa
- Displasia ghiandolare/AIS endocervicale

### **In caso di neoplasia infiltrante, specificare se possibile:**

- Presenza di angioinvasione linfatica e/o venosa
- Presenza di infiltrazione perineurale
- Estensione al corpo uterino (endometrio, miometrio)
- Estensione ai tessuti del paracolpo, parametrio
- Estensione alla vagina (tessuti paravaginale, margine chirurgico distale)
- Stato degli annessi uterini
- Peritoneo di rivestimento

### **Dati immunostochimica / patologia molecolare**

- Espressione p16
- Cinetica proliferativa Ki67
- Determinazione qualitativa HPV con PCR
- *Viral load* HPV (PCR quantitativa)

### **4.3.2 Esame microscopico e refertazione istologica di campione della cervice uterina**

La refertazione microscopica delle lesioni neoplastiche e/o preneoplastiche della cervice uterina prevede la definizione di tutti quei parametri che consentano una definizione adeguata del tipo e grado della lesione per un corretto approccio terapeutico ed una corretta stadiazione delle pazienti. I quadri microscopici delle lesioni preneoplastiche e neoplastiche sono riportati nell'Allegato 4C e 4D.

### **4.4 Percorso terapeutico a seguito della colposcopia**

Il trattamento della CIN può essere distruttivo o escissionale e deve essere eseguito sempre sotto guida colposcopica. L'intervento distruttivo può essere eseguito solo se la GSC è completamente visibile e la lesione circoscritta. Il trattamento distruttivo, pur essendo sconsigliato, prevede eventualmente, in caso di adozione di tale metodica per giustificati motivi, l'impiego della diatermocoagulazione, preferibilmente in radiofrequenza, e del laser CO2. La terapia escissionale consiste nell'asportazione di uno o più frammenti della cervice uterina, e comprende anche il termine storico di "conizzazione". Le tecniche che si possono impiegare per un trattamento escissionale sono: elettrochirurgia a radiofrequenza con ansa diatermica o ago o spatola, laser CO2, bisturi a lama fredda. Il centro che eseguirà il trattamento impiegherà la metodica per la quale ha più esperienza, anche se dai dati della letteratura e nel rapporto costi/benefici sembra avere



## DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

maggiori vantaggi l'impiego dell'ansa diatermica. Il trattamento ambulatoriale, in anestesia locale, dovrebbe essere privilegiato, in questo caso occorre sottolineare che la chirurgia ambulatoriale deve essere eseguita in strutture adeguate, così come previste dalle direttive sull'accreditamento a livello regionale (LR 20/2000). Il frammento, conico, cilindrico o emisferico deve essere adeguato e orientato dal Ginecologo per il successivo allestimento istologico e per questo motivo i margini devono essere leggibili con danno termico ridotto (300  $\mu$ ). Il colposcopista deve cercare di fare un prelievo conico unico in cui è possibile distinguere un margine esocervicale e uno endocervicale. In ogni caso il trattamento della CIN deve essere conservativo, deve preservare la fertilità e la sessualità della paziente e deve consentire un adeguato follow-up. In prima istanza, in tutti i casi di CIN, l'isterectomia non è un trattamento accettabile. In caso di CIN2 e CIN3, con GSC non visibile, il trattamento deve essere escissionale. In caso di CIN2 e CIN3, con GSC visibile, il trattamento preferibile è sempre quello escissionale; può essere accettabile l'impiego del trattamento distruttivo, per lesioni completamente visibili e di piccole dimensioni solo in particolari situazioni motivate e descritte. In lesioni particolarmente estese nell'esocervice può essere utile associare le metodiche in un trattamento combinato. In caso di CIN1 è indicato evitare il trattamento per l'alta probabilità di regressione spontanea e controllarne l'evoluzione almeno, tenendo conto della citologia iniziale di invio. Si ritiene il "See&Treat" un procedimento non di scelta e quindi, normalmente, il trattamento deve avvenire dopo esame bioptico.

### 5. Conclusioni e follow-up del II Livello di Screening

Le pazienti che giungono alla colposcopia hanno un iter differenziato a seconda del quadro citologico che ne ha determinato l'approfondimento colposcopico. Di seguito riportiamo le flow chart relative al:

- Percorso dello Screening con pap-test donne 25-34 anni - ASCUS/LSIL
- Percorso dello Screening con pap-test donne 25-34 anni - ASCH / HSIL
- Percorso dello Screening con Test HPV primario - ALGORITMO 1-2-3

#### 5.1 Donne 25 - 64 anni: anomalie delle cellule ghiandolari (AGC)

Le donne con AGC endocervicale si inviano ad approfondimento diagnostico e sarà la valutazione clinica a definire gli esami più appropriati. Il test HPV è d'ausilio, nella maggior parte dei casi, nel discriminare l'AGC di tipo endocervicale da quello endometriale. Qualora la donna abbia solo il risultato del pap-test come test di primo livello (25-34 anni), sarà dunque opportuno effettuare il test HPV in colposcopia.

Nel caso gli accertamenti diano esito negativo, si ricontrolla con pap-test e colposcopia entro 6 mesi; se questo controllo conferma la negatività, si esegue un ulteriore controllo citologico e HP- test sempre dopo 6 mesi. Con la conferma della negatività, la donna rientra nel percorso di Screening (12 mesi dall'invio).

Le donne che effettueranno HPV DNA test come test primario (35-64 anni) e avranno AGC nel pap-test di triage verranno seguite come i casi di citologia ASC-H+.

#### Follow-up

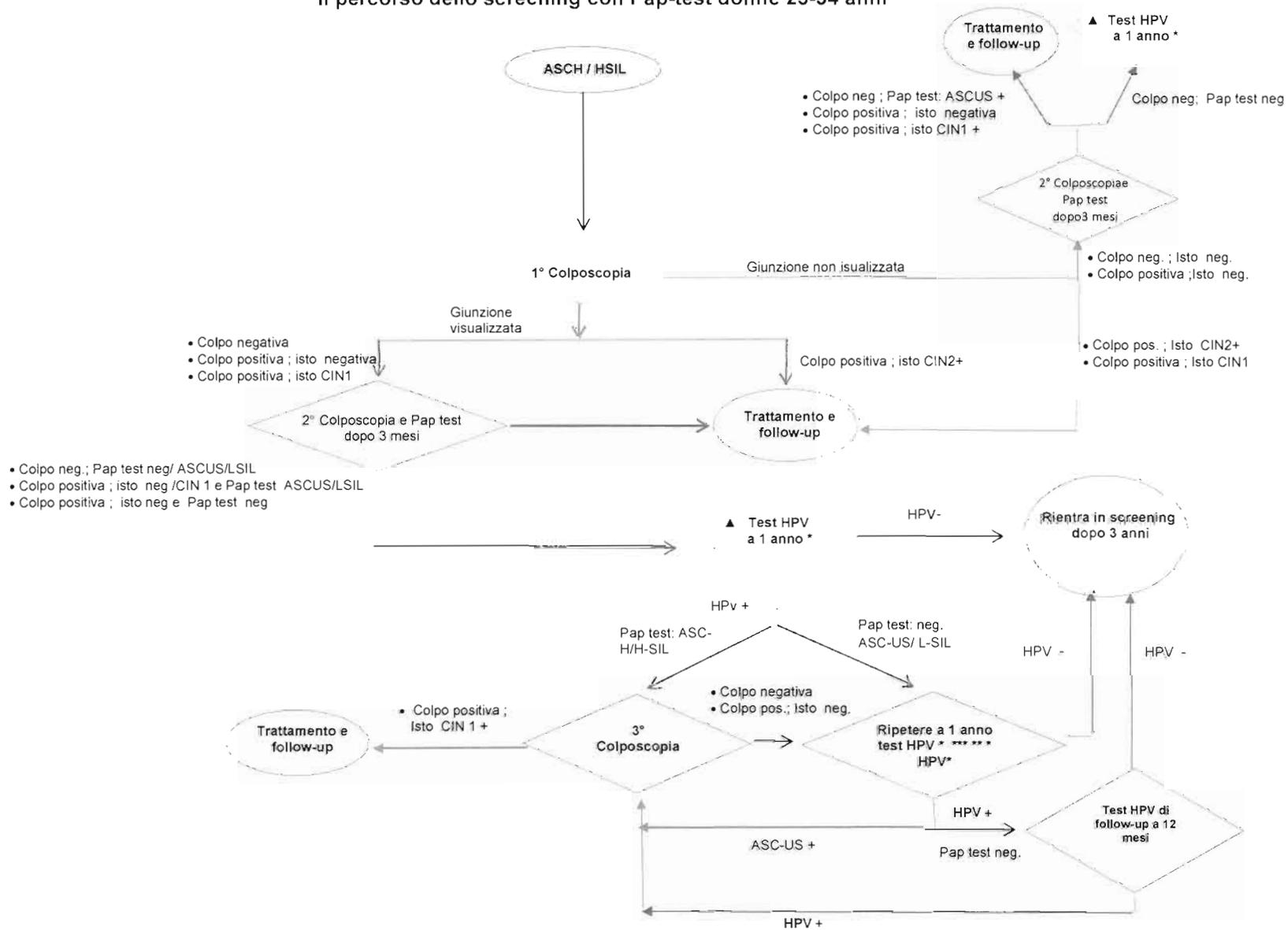
Nel follow-up successivo a un approfondimento di secondo livello negativo o post trattamento, il protocollo prevede di sfruttare l'alto valore predittivo negativo del test HPV per ridurre il numero di controlli in caso di test negativo per le donne di tutte le età, mentre il pap-test è utilizzato per aumentare la specificità dell'algoritmo e per meglio indirizzare gli approfondimenti colposcopici. La colposcopia viene utilizzata per individuare e diagnosticare istologicamente le lesioni da trattare.

In generale un uso razionale dei test permette di concentrare le risorse del secondo livello sul gruppo di pazienti più a rischio. Nell'allegato 12 denominato "POST TRATTAMENTO" sono indicati i percorsi da seguire in caso di CIN1 (allegati A-B-C-D) e in caso di CIN 2-3 (allegati a-b-c-d).





Il percorso dello screening con Pap-test donne 25-34 anni



- Colpo neg. ; Pap test neg/ ASCUS/LSIL
- Colpo positiva ; isto neg /CIN 1 e Pap test ASCUS/LSIL
- Colpo positiva ; isto neg e Pap test neg

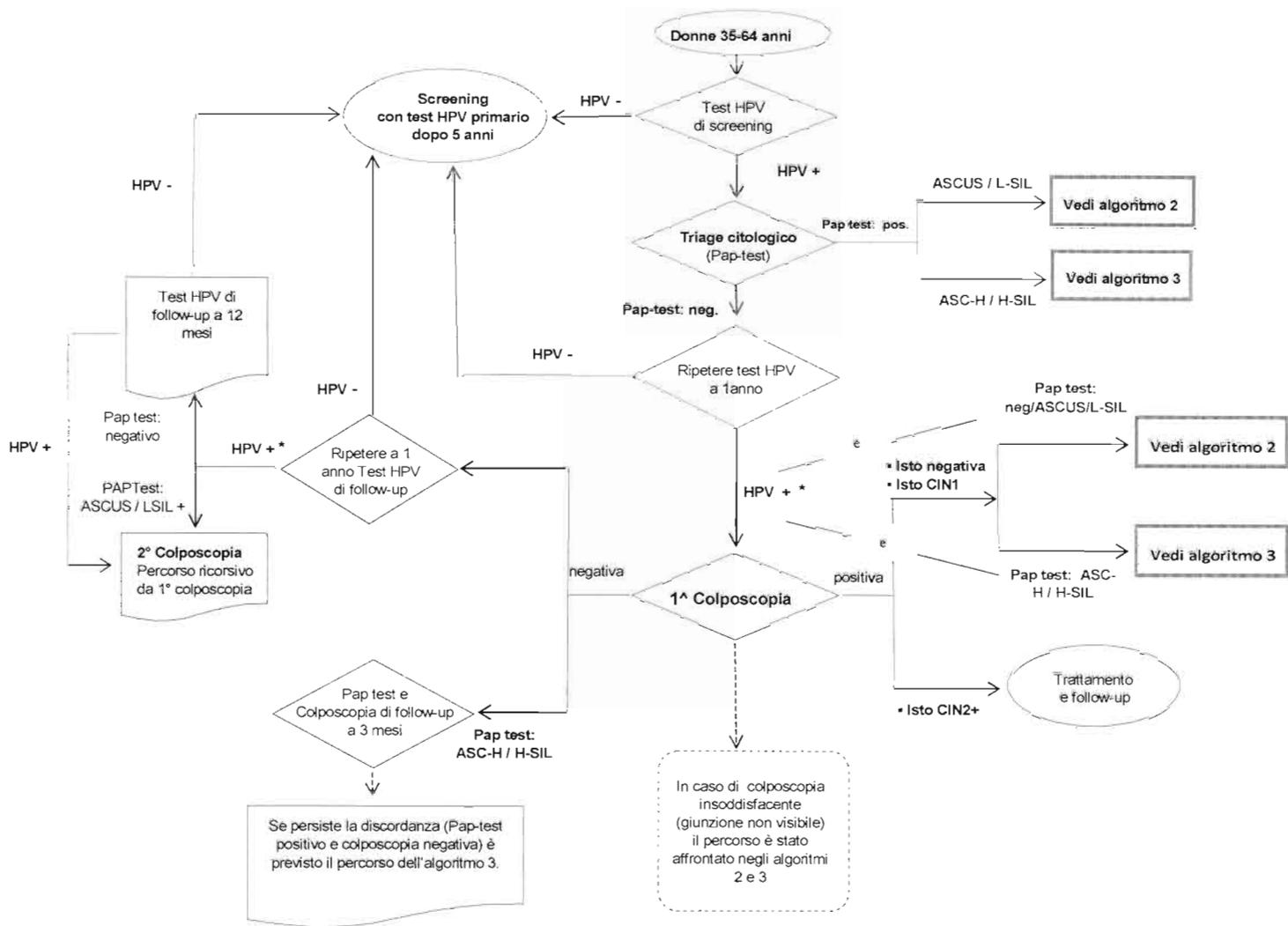
\*In caso di test HPV positivo, dallo stesso prelievo, viene allestito un Pap-test. L'esito di questo Pap-test è inviato unitamente all'esito del test HPV alla donna.

seduta del  
- 4 DIC. 2017  
delibera  
1440



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Il percorso dello screening con Test HPV primario  
ALGORITMO 1



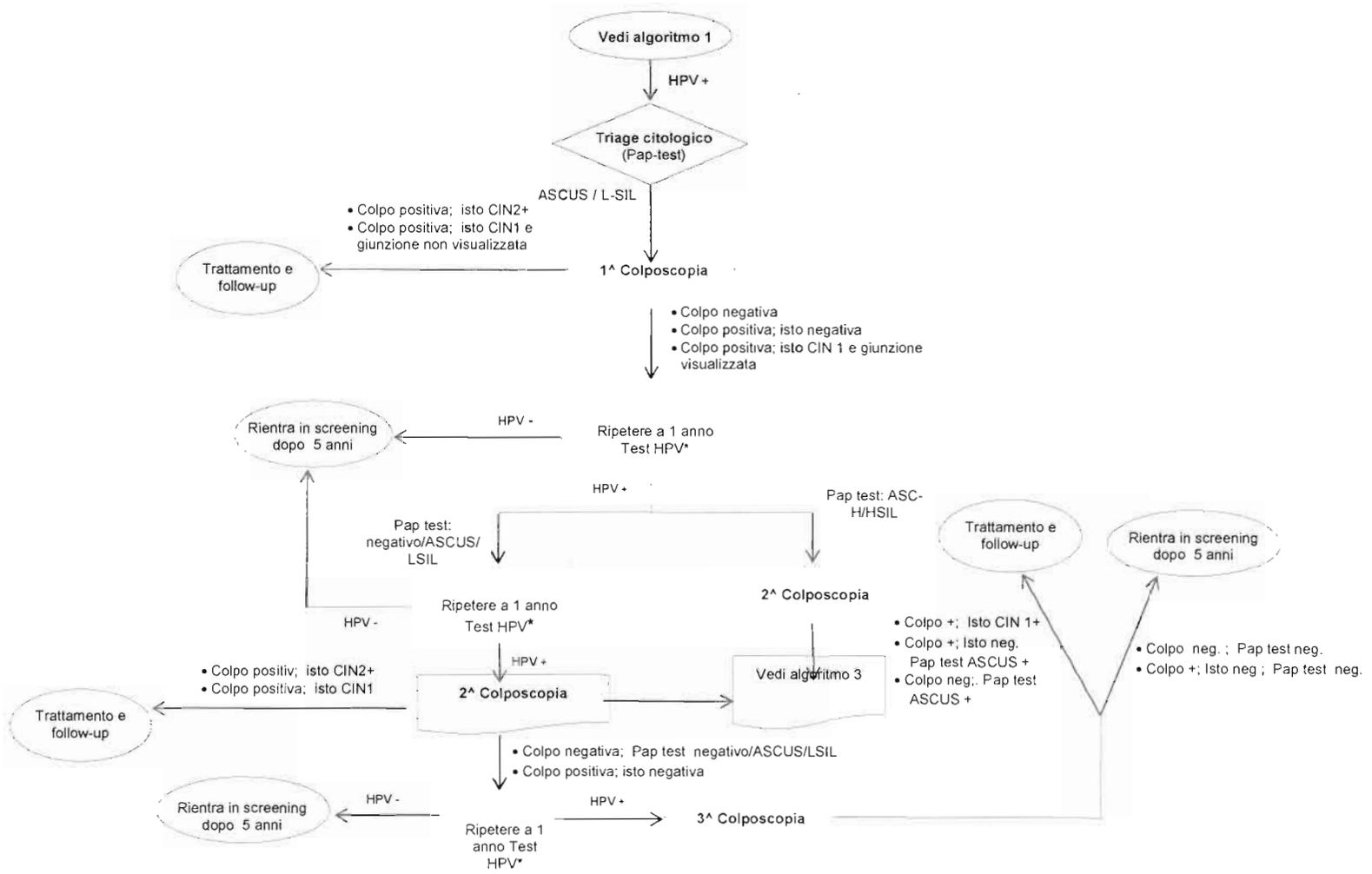
\* In caso di test HPV positivo, dallo stesso prelievo, viene allestito un Pap-test. L'esito di questo Pap-test è inviato unitamente all'esito del test HPV alla donna.

seduta del  
4 DIC. 2017  
delibera  
1440



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Il percorso dello screening con Test HPV primario  
ALGORITMO 2

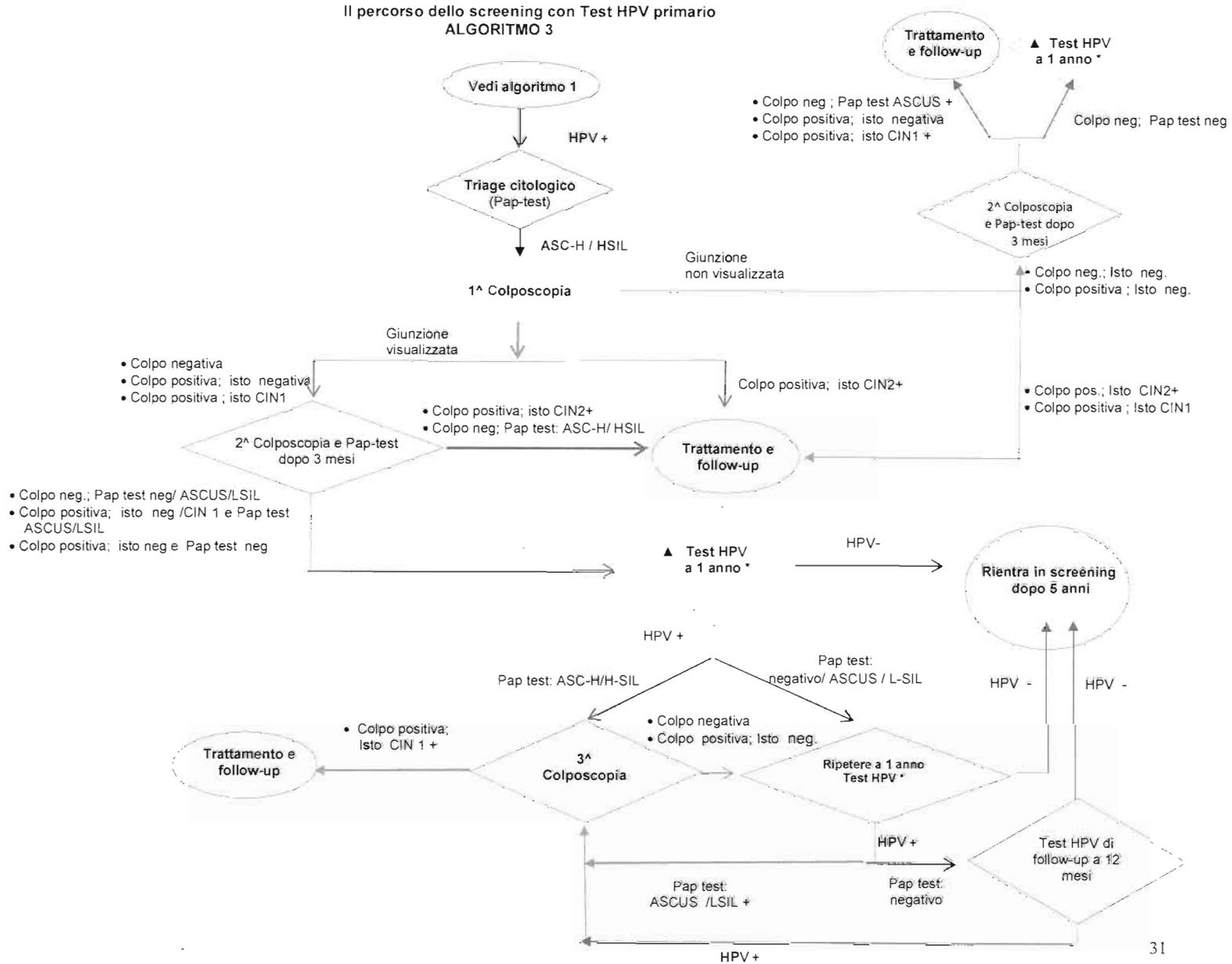


\*In caso di test HPV positivo, dallo stesso prelievo, viene allestito un Pap-test. L'esito di questo Pap-test è inviato unitamente all'esito del test HPV alla donna.

seduta del  
4 DIC. 2017  
delibera  
1440



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE



\*In caso di test HPV positivo, dallo stesso prelievo, viene allestito un Pap-test. L'e: questo Pap-test è inviato unitamente all'esito del test HPV alla donna.

1440  
delibera  
-4 DIC. 2017  
settura del



## DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

**6. Gestione percorsi diagnostico-terapeutici nelle donne in situazioni particolari****6.1 Donna con carcinoma microinvasivo**

1) Lo stadio IA1 del carcinoma microinvasivo squamoso, definito anche "*early stromal invasion*", è caratterizzato da invasione stromale con profondità inferiore o uguale ai 3 mm e da una estensione superficiale inferiore o uguale ai 7 mm. In molti casi (60-80% dei casi) la profondità dell'invasione stromale è inferiore a 1 mm. In circa il 20-40% dei casi di carcinoma stadio IA1, l'infiltrazione stromale ha una profondità compresa tra 1 e 3 mm.

Nello stadio IA2 l'invasione stromale è compresa tra 3,1 e 5 mm, mentre l'estensione superficiale della lesione non supera comunque i 7 mm. Nel caso di diagnosi sul cono di stadio IA1, con margini liberi, in paziente desiderosa di prole, si deve ritenere la conizzazione come trattamento definitivo. In alternativa può essere consigliata l'isterectomia. L'interessamento degli spazi linfovaskolari (ISLV) non cambia lo stadio ma va segnalato nel referto istopatologico. Per quanto riguarda l'approccio terapeutico allo stadio IA2 non sono ancora stati definiti indirizzi standardizzati: i dati più recenti sembrano indicare che l'approccio più corretto sarebbe l'isterectomia con linfadenectomia pelvica. In questi casi l'isterectomia radicale sembra un sovratrattamento.

2) Si possono fare considerazioni a parte per un adenocarcinoma endocervicale microinvasivo, data la difficoltà da parte del patologo nel determinare con certezza la profondità di invasione e quindi la stadiazione patologica. In presenza di lesioni allo stadio IA1, in donne giovani desiderose di prole, che accettino consapevolmente il follow-up, la conizzazione con margini liberi può essere considerata trattamento definitivo. Va ricordato che non sono reperibili sufficienti dati in letteratura che suffraghino l'esecuzione dell'isterectomia radicale, mentre è indicata la linfadenectomia nei casi di infiltrazione degli spazi linfovaskolari o nei casi allo stadio IA2.

**6.2 Donna con adenocarcinoma cervicale in situ (AIS)**

Per quanto concerne l'adenocarcinoma in situ (AIS), in relazione al trattamento ed al follow-up, è necessario fare alcune considerazioni. Vi sono, infatti, per questo tipo di lesione, problematiche inerenti la diagnosi e la possibilità di recidive: la prevalenza di lesioni satelliti e multifocali è di circa il 15%. In caso di diagnosi istologica di AIS la conizzazione a margini liberi può essere l'intervento definitivo, in particolare se la paziente è giovane e desiderosa di prole. In caso di margini interessati andrà eseguita una seconda conizzazione. L'intervento escissionale deve comprendere gli sfondati ghiandolari (cilindrizzazione).

Il follow-up deve prevedere un controllo citologico e colposcopico ogni 6 mesi per due anni: è consigliabile un controllo citologico annuale per altri 3 anni. Alle pazienti in peri-post menopausa occorre dare una adeguata informazione sulle problematiche sopra citate in quanto potrebbe essere fatta la scelta terapeutica dell'isterectomia.

**6.3 Donne in gravidanza**

La gravidanza è una buona opportunità per eseguire il pap-Test in donne che non hanno effettuato un esame recente. Non è improbabile riscontrare un pap-Test anormale in questa condizione dato l'aumento dell'età media della donna che affronta la gravidanza e la diminuzione dell'età d'insorgenza della displasia cervicale. La gestione del pap-Test anormale segue gli stessi principi della condizione non gravida, tenendo conto di alcune differenze per ciò che riguarda la diagnosi e la terapia.

Molti studi segnalano un'alta percentuale di regressione delle anomalie citologiche ed istologiche in fase puerperale e comunque il loro decorso non è peggiorato dallo stato gravidico.

I metodi escissionali, soprattutto le ampie conizzazioni chirurgiche od elettrochirurgiche sono associati ad un aumento di aborti, parti pretermine, emorragie, corionamnioniti, morti fetali. La diagnosi ricalca l'iter proposto per le pazienti non gravide: ogni paziente con Pap-Test anormale deve essere sottoposta a colposcopia e biopsia mirata se la colposcopia è positiva.

La biopsia va eseguita con pinze da biopsia o anche con ansa diatermica; il canale può essere sondato con il *cytobrush*, mentre è controindicato il *courettage*. Si ricorda che dopo la 12° settimana la maggior parte delle GSC si evertano e risultano visibili. I rischi di sanguinamento prolungato da biopsia mirata sono maggiori, ma si tratta sempre di una entità ben controllabile. Sono descritti maggiori rischi di falsi negativi se la biopsia è unica e non multipla.

La conizzazione invece, sia chirurgica che con elettrobisturi, deve essere usata con cautela per l'alto rischio di insuccesso

Y



## DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

ostetrico, fino al 25 % se effettuata nel III trimestre. Alcuni studi con casistiche ridotte mostrano esiti migliori associando il cerchiaggio; inoltre la conizzazione risulta incompleta in circa il 50% dei casi.

Per questi motivi l'indicazione alla conizzazione è soltanto diagnostica al fine di escludere la presenza di un carcinoma invasivo e va riservata in caso di:

- biopsia mirata con esito di microinvasione, sospetto di carcinoma e adenocarcinoma
- HSIL citologico e GSC non visibile.

E' consigliabile effettuarla all'inizio del secondo trimestre poiché la maggior visibilità della GSC permette di ridurre l'aggressione al tessuto sano. Si consiglia di posticipare la terapia della displasia cervicale di ogni grado a 6-12 settimane dal parto dopo una rivalutazione cito-colposcopica e di tenere sotto controllo la lesione durante la gravidanza con esame cito-colposcopico almeno ogni trimestre.

La gestione del carcinoma invasivo verrà effettuata in ambiente oncologico appropriato tenendo conto dei desideri della paziente, dell'epoca gestazionale, del tipo e dello stadio della malattia.

### 6.4 Donna HIV positiva con pap-test anormale

L'infezione da HIV e la relativa immunodepressione sono associate ad una maggiore persistenza ed una minor risoluzione spontanea della infezione da HPV. La persistenza della infezione da HPV può spiegare l'aumentato rischio di SIL nelle donne HIV positive infette. L'alta prevalenza di patologia cervicale soprattutto di natura infettiva in presenza di HPV comporta un basso valore predittivo negativo del pap-test con un numero significativo di SIL che possono sfuggire alla diagnosi. Pertanto, nonostante il CDC di Atlanta consigli per lo Screening delle donne HIV positive un pap-test annuale dopo 2 citologie semestrali negative, la maggior parte degli Autori sono concordi nell'eseguire pap-test semestrali associati a colposcopia.

Tutte le pazienti con pap-test anormali vanno inviate a colposcopia con eventuale biopsia cervicale. Le pazienti HIV positive dopo interventi cervicali per lesioni precancerose hanno un'alta incidenza di recidive (60%) soprattutto se fortemente immunodepresse. Tutte le pazienti con recidiva possono essere sottoposte a più interventi ablativi (escluso la crioterapia) o escissionali o ad interventi di isterectomia qualora ulteriori escissioni non siano più tecnicamente possibili.

Il management delle pazienti HIV positive nell'ambito dello Screening è in funzione di:

- stato immunitario (CD4/CD8)
- carica virale
- condizioni cliniche generali
- dimensioni della lesione
- terapia antiretrovirale
- compliance della paziente al follow-up

E' previsto il seguente protocollo:

#### 1. SCREENING

- Pazienti HIV+ immunocompetenti: pap-test + colposcopia annuale
- Pazienti HIV+ immunodepresse: pap-test + colposcopia semestrale

#### 2. CINI

- Pazienti HIV + immunocompetenti con lesioni piccole: follow-up semestrale (pap-test + colposcopia) per max 2 anni → successivamente terapia distruttiva o escissionale
- Pazienti HIV+ immunocompetenti con lesioni estese: terapia distruttiva/escissionale
- Pazienti HIV+ immunodepresse con lesioni piccole o estese: terapia distruttiva/escissionale

#### 3. CINII-III

Terapia escissionale

Per quanto riguarda la vaccinazione anti HPV: essa è fortemente raccomandata nei bambini HIV+ e si consiglia l'estensione nei soggetti adulti HIV+ nelle fasce di età fino a 26 anni nei maschi e 45 anni nelle donne (Vaccino quadrivalente).



## DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

### 7. Diagnosi e terapia

#### 7.1 Approccio multidisciplinare

La valutazione iniziale delle pazienti dovrebbe avvalersi del contributo di tutte le figure coinvolte nella stadiazione e nella programmazione terapeutica: anatomo-patologo, radiologo, oncologo medico, radioterapista e oncologo ginecologo. Almeno questi ultimi tre dovrebbero valutare collegialmente la paziente per una valutazione che tenga conto, per ogni singolo caso, delle possibilità e dei rischi connessi a ciascun trattamento.

Uguale impianto multidisciplinare deve avere l'ambulatorio per il follow up. Essenziale quest'ultimo anche per la valutazione critica dei risultati terapeutici. Opportuno è l'attivazione di un ambulatorio di "oncologia della fertilità" dove la donna, lungo vivente non solo per patologia tumorale ginecologica, possa trovare ascolto e sostegno prima e dopo le terapie in ordine alla fertilità futura ed al vissuto femminile.

##### 7.1.1. Coinvolgimento della paziente nella proposta terapeutica

Il trattamento delle neoplasie pelviche comporta rischi di morbilità loco-regionale non indifferenti. Alla paziente vanno segnalate le varie alternative terapeutiche, le modalità dei singoli trattamenti, la tossicità di questi e i risultati ottenibili. E' raccomandato il consenso informato scritto.

##### 7.1.2. Impostazione terapeutica

Per la corretta impostazione terapeutica sono indispensabili alcuni parametri:

Anamnesi

Esame obiettivo generale

Conferma istologica mediante biopsia della lesione

Esame ginecologico collegiale (possibilmente in narcosi)

Dati clinici:

Diametro massimo della cervice

Diametro massimo della neoplasia misurabile

Caratteristiche cliniche della lesione (esofitica, endofitica, ulcerante, bottiforme)

Interessamento della vagina (III superiore. III medio III inferiore)

Interessamento dei tessuti paracervicali:

Laterali (prossimale, distale)

Anteriore (setto vescico-vaginale)

Posteriore (setto retto-vaginale)

Presenza di adenopatie clinicamente rilevabili

Si raccomanda una rappresentazione grafica della lesione.

#### 7.2 Diagnosi e stadiazione

Il ruolo principale della stadiazione del tumore della cervice uterina è distinguere i tumori in stadio Ia e Ib1 (che si giovano prevalentemente della terapia chirurgica) dagli stadi più avanzati (che devono essere trattati con terapie integrate quali la chemioterapia di induzione seguita da chirurgia allargata o con radio-chemioterapia concomitante).

Le tecniche radiologiche contrastografiche tradizionali, come l'urografia, il clisma con bario e la linfoangiografia non vengono più utilizzate, mentre è incrementato l'impiego di tecniche quali la Risonanza Magnetica (RM) e la Tomografia Computerizzata (TC).

**La radiografia del torace** è una tecnica di stadiazione che può rilevare versamento pleurico o metastasi polmonari, considerando comunque il fatto che la TC del torace con contrasto è comunque in queste occasioni maggiormente accurata.

**L'urografia** è una tecnica molto sensibile per rilevare l'ostruzione urinaria. Tuttavia una bassa incidenza (2.4%) di ostruzione urinaria è rilevabile negli stadi Ib di malattia e ciò contrasta con l'impiego routinario di questa tecnica. Anche l'uso della cistoscopia, della rettosigmoidoscopia e del clisma con bario non è attualmente raccomandato di routine.

**L'ecografia addominale** è una metodica molto sensibile nell'identificare eventuale idronefrosi, ma ha un ruolo limitato



## DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

nella valutazione dell'estensione locale della neoplasia.

**L'ecografia transvaginale e l'ecografia transrettale** sono state utilizzate per la valutazione dell'estensione locale della neoplasia, ma hanno accuratezza limitata nella identificazione dell'infiltrazione dei parametri e delle pareti della pelvi, a causa del basso contrasto tissutale, del campo di vista limitato e del fatto di essere un esame operatore dipendente.

**La TC** ha un'accuratezza variabile dal 32 all'80% nella stadiazione del tumore cervicale. L'accuratezza della TC incrementa negli stadi più avanzati di malattia; mentre ha un ruolo limitato nella valutazione dell'infiltrazione parametricale iniziale (valore predittivo positivo del 58%). La maggiore limitazione della TC nella stadiazione locale è la difficoltà nel distinguere il tumore dallo stroma cervicale e dalle strutture parametriche. Così la TC è utilizzata soprattutto negli stadi avanzati di malattia per la valutazione delle adenopatie (valore predittivo positivo 50.8-65%; valore predittivo negativo 86-96%) con una sensibilità del 31-65%. La TC è inoltre utilizzata per valutare eventuali metastasi a distanza.

**La RM**, grazie alle sue caratteristiche intrinseche (elevato contrasto tissutale), è molto accurata nella valutazione delle dimensioni del tumore, della sua estensione (esofitico o endocervicale) e della profondità dell'infiltrazione stromale. La RM è nel complesso superiore alla visita clinica e le dimensioni della neoplasia sul pezzo operatorio corrispondono alle dimensioni rilevate alla RM nel 70-94% dei casi. L'accuratezza complessiva della RM nella stadiazione della neoplasia della cervice uterina varia dal 75 al 96%. Per la valutazione dell'infiltrazione parametricale la RM ha una sensibilità del 40-57% e una specificità del 77-80%. La RM è nel complesso superiore alla TC nella valutazione dell'infiltrazione parametricale, mentre per quel che riguarda le adenopatie la sensibilità (30-73%) e la specificità (93-95%) sono sovrapponibili a quelle della TC. Per la valutazione dell'estensione locale di malattia le immagini T2 pesate sono superiori alle sequenze T1 pesate eseguite dopo somministrazione di mdc e.v. Inoltre criteri fondamentali per la valutare la prognosi e la sopravvivenza delle pazienti (come le dimensioni del tumore > 4 cm e l'infiltrazione parametricale) sono ben valutati dalla RM, che è pertanto l'*imaging* di prima scelta. Come la TC anche la RM si basa infatti su un criterio dimensionale nella identificazione di adenopatia e questo può limitare la valutazione delle micro metastasi.

Sebbene il ruolo effettivo della PET nel carcinoma della cervice uterina sia ancora in valutazione, questa metodica può essere utilizzata per la valutazione delle adenopatie e nella recidiva di tumore. La presenza di linfonodi para-aortici positivi alla PET è invece il fattore prognostico peggiore per la sopravvivenza delle pazienti. La TC/PET ha un grosso potenziale nella valutazione dei linfonodi in quanto combina un dato funzionale, metabolico, alla risoluzione spaziale della TC. Per l'identificazione delle recidive, la PET ha dimostrato una sensibilità dell'85.7-90.3% ed una specificità del 76.1-86.7%; la PET ha per ciò un valore aggiunto nelle pazienti che devono essere sottoposte a terapia di salvataggio e necessitano di un'accurata ristadiazione. Per quanto riguarda la stadiazione iniziale essa è raccomandata nelle pazienti candidate ad un trattamento esclusivo con radio-chemioterapia in virtù della maggiore accuratezza nella rivelazione dei linfonodi metastatici e della sua attitudine ad essere utilizzata nel *planning* radioterapico.

**La scintigrafia** può essere usata in pazienti in stadio avanzato (III e IV) con sintomi da metastasi ossee o con ipercalcemia.

### Raccomandazioni

La prognosi del tumore della cervice uterina è principalmente determinata dall'interessamento linfonodale; questo a sua volta è legato allo stadio di malattia, al volume della neoplasia e al grado istologico.

Attualmente il sistema di stadiazione per il tumore della cervice uterina è basato sulla classificazione FIGO (*International Federation of Gynecology and Obstetrics*) (Allegato 4 E):

- La classificazione FIGO è basata sulla visita in anestesia, la coloscopia, la cistoscopia, la rettosigmoidoscopia, l'urografia, il clisma con il bario e la radiografia del torace.
- La classificazione FIGO è gravata da un'alta percentuale di errori: la percentuale di errore è del 28% quando la malattia è in stadio Ib, mentre è del 50-64% quando la malattia è in stadio IIa-IIb.
- La valutazione clinica sottostima lo stadio chirurgico di malattia nel 15-36% delle pazienti. Nello stadio Ib la sottostima dell'estensione del tumore è del 21% e la sovrastima del 6%.
- Nonostante queste limitazioni, moderne tecniche di *imaging* quali gli ultrasuoni, la TC e la RM non sono state incluse negli algoritmi di stadiazione tradizionale: gli argomenti più comuni contro l'uso della TC e della RM sono gli alti costi e la scarsa disponibilità di apparecchiature. Nonostante ciò la RM è ormai comunemente considerata la tecnica di *imaging* più accurata per la stadiazione e la pianificazione terapeutica del tumore della cervice



## DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

uterina. In particolare la RM è più accurata e meno invasiva nella stadiazione pre-trattamento rispetto alle tecniche di imaging incluse nel protocollo FIGO.

- L'Rx torace sistematico di stadiazione non è indicato in pazienti con stadio Ia1, Ia2 e Ib1, mentre mantiene l'indicazione nelle pazienti con stadio superiore se TC torace non eseguibile.
- Le pazienti con stadio clinico  $\geq$  Ib1 e  $<$  IV dovrebbero essere sottoposte ad RM pelvica con mdc.
- L'esame PET con contemporaneo esame TC (indicato in tutte le pazienti con stadio clinico  $\geq$  Ib1) non è applicabile sistematicamente.
- Le pazienti con stadi clinici  $\geq$  Ib1 dovrebbero essere sottoposte ad una TC dell'addome e del torace con mdc.
- Le pazienti non candidate alla chirurgia dovrebbero essere sottoposte sempre a esame TC/PET
- La cistoscopia e la rettoscopia dovrebbero essere utilizzate SOLO in caso di *imaging* dubbio.
- Gli ultrasuoni, l'urografia, il clisma con bario e la linfoangiografia non sono indicati.

### 7.3 Trattamento

La donna che riceve la diagnosi di carcinoma della cervice uterina verrà accompagnata in tutto il percorso di cura che trova, in questo documento, un iter tracciato e basato sulle ultime conoscenze scientifiche con l'integrazione delle varie discipline coinvolte per una assistenza di alta qualità, equa e sostenibile.

#### 7.3.1 Chirurgia

Il trattamento chirurgico del carcinoma della cervice uterina rappresenta un campo elettivo di modulazione della radicalità chirurgica, che può andare (a seconda dello stadio di malattia e dei fattori di rischio patologici) da trattamenti conservativi di conizzazione e trachelectomia, all'isterectomia radicale classica e modificata, e fino ad interventi demolitivi di eviscerazione pelvica.

Le vie di accesso chirurgico sono la via laparotomica, la via laparoscopica assistenza vaginale e, più recentemente, la via endoscopica con approccio robotico. La pietra angolare del trattamento chirurgico primario del cervicarcinoma in stadio precoce rimane l'isterectomia radicale (con gradi variabili di parametrectomia); la linfadenectomia pelvica è indicata in tutte le pazienti con neoplasie allo stadio IA1 ed invasione degli spazi linfo-vascolari e dallo stadio IA2 in poi. L'annessiectomia rappresenta una procedura abitualmente effettuata nelle pazienti in post-menopausa e negli stadi avanzati, mentre nelle pazienti giovani con carcinoma squamoso in stadio iniziale, in casi selezionati, può non essere praticata.

##### 7.3.1.1 Tumori pre-invasivi

Finalità del trattamento dei tumori pre-invasivi della cervice uterina è l'eliminazione di lesioni potenzialmente evolutive e il riconoscimento di lesioni eventualmente già invasive. Il trattamento escissionale deve essere in ogni caso conservativo, soprattutto in considerazione dell'età media d'insorgenza e del desiderio riproduttivo; in particolare, trattamenti meno estesi sono da preferire in età inferiore ai 25 anni e per lesioni minori. Il trattamento escissionale può essere eseguito con lama fredda, ansa diatermica, laser CO2, ago a radiofrequenza. Nei trattamenti escissionali il cono deve essere ottenuto con margini in tessuto sano (possibilmente in un unico pezzo) e il trattamento deve consentire il ripristino di una nuova giunzione squamo-colonnare (GSC) accessibile al follow-up cito-colposcopico.

Il CIN3 rappresenta l'immediato precursore del cancro invasivo e impone il trattamento escissionale/ablattivo. La diagnosi istologica di CIN2 + impone un trattamento escissionale tranne in donne giovani in cui è accettabile un follow-up (colposcopia e citologia), seguito da trattamento in caso di persistenza. Il trattamento escissionale delle lesioni di alto grado è da evitare durante la gravidanza e l'escissione mediante conizzazione è raccomandata solo in caso di malattia invasiva sospetta. L'isterectomia totale è la scelta terapeutica raccomandata in donne con adenocarcinoma in situ (AIS) cervicale che abbiano completato il ciclo riproduttivo. In età fertile con desiderio di prole, la sola conizzazione/cilindrizzazione può essere considerata un'opzione in presenza di margini negativi del cono/cilindro cervicale.



## DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

### 7.3.1.2 Tumori invasivi iniziali

Il tumore invasivo precoce della cervice uterina è rappresentato dalla malattia strettamente confinata alla cervice e corrisponde agli stadi FIGO IA1-IB1, ed in particolare al carcinoma cosiddetto "microinvasivo" (IA1-IA2) e a quello clinicamente visibile  $\leq 4$  cm (IB1). Le attuali linee guida prevedono l'isterectomia radicale con linfadenectomia pelvica come trattamento standard del cervico-carcinoma precoce, con la sola eccezione dei tumori squamosi allo stadio IA1 senza invasione degli spazi linfovaskolari che possono essere trattati con conizzazione o isterectomia extra-fasciale. Al netto dell'eccezione appena fatta, l'isterectomia radicale oncologicamente adeguata al trattamento del cervico-carcinoma precoce può unanimemente definirsi quella di Tipo B sec. Querleu Morrow.

L'isterectomia di tipo C resta a nostra avviso consigliabile nella malattia allo stadio IB1 > 2 cm per la nota correlazione tra dimensioni del tumore e rischio di invasione della paracervice (vedi di seguito). La trachelectomia radicale (vaginale o addominale) è stata largamente praticata in selezionati gruppi di pazienti: età < 40-45 anni, forte desiderio di fertilità, stadio IA1 (con invasione degli spazi linfovaskolari), stadio IA2, stadio IB2 (< 2 cm), istotipo "non sfavorevole", assenza di sospetto di metastasi linfonodali e/o a distanza. Sono state proposte per pazienti a bassissimo rischio anche l'isterectomia semplice o la trachelectomia semplice/ ampia conizzazione. Questa procedura deve essere presa in considerazione solo in pazienti selezionate e messa in atto da parte di Centri di Riferimento che possano garantire adeguata esperienza sia intermini di monitoraggio della paziente che di esecuzione della tecnica.

### 7.3.1.3 Tumori localmente avanzati

L'isterectomia radicale negli stadi localmente avanzati del carcinoma della cervice uterina (IB2- IVA) costituisce uno degli elementi di un approccio multidisciplinare in quanto le opzioni terapeutiche sono rappresentate dal trattamento radiochemioterapico concomitante esclusivo, attualmente considerato lo standard terapeutico oppure dal trattamento chemioterapico neoadiuvante seguito da chirurgia radicale allo stato attuale opzioni sostanzialmente sovrapponibili in termini di sopravvivenza (*trial randomizzato European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC 55994*).

## 7.3.2 Radioterapia

### 7.3.2.1 Radioterapia a fasci esterni

Somministrata con raggi X di alta energia (6-25 MV). Il campo d'irradiazione deve comprendere utero (quando presente), parametri, III superiore della vagina e stazioni linfonodali pelviche; in caso di positività dei linfonodi iliaci comuni o lombo aortici il campo viene esteso a comprendere i linfonodi lombo-aortici. In caso di interessamento del terzo inferiore della vagina (stadio IIIA) c'è indicazione a comprendere nel campo i linfonodi inguinali. I volumi di interesse devono essere delineati su sezioni TC o RM o TC/PET acquisite nella posizione di trattamento; qualora fossero disponibili esami RM o TC/PET eseguiti precedentemente a scopo di stadiazione, questi potranno essere impiegati nel planning utilizzando software di registrazione/fusione di immagini: è preferibile in questo caso l'impiego di algoritmi che consentano la fusione deformabile. Ad oggi la standard radioterapico è il trattamento conformazionale (3D-CRT). L'impiego di tecniche ad intensità modulata (IMRT) è auspicabile per minimizzare la dose all'intestino ed agli organi critici. La guida per immagini, specialmente in questo tipo di tumori, ha permesso una alta conformabilità nell'erogazione di dosi differenti a diversi volumi, vicini tra loro, nonché agli organi a rischio. La necessità di trattare ampi volumi (pelvi, regione lombo aortica), con presenza di molti organi sani spesso embricati alle sedi tumorali, e la necessità di erogare dosi alte per un trattamento efficace hanno trovato, nell'intensità modulata sotto guida di immagine, un aiuto fondamentale. Il trattamento all'intera pelvi viene erogato con frazioni giornaliere di 1.6-1.8 Gy e dosi complessive dell'ordine di 45-50 Gy. Dosi e frazionamenti analoghi sono impiegati per i linfonodi lomboaortici, quando ne sia richiesta l'irradiazione; in questo caso l'irradiazione dei 2 volumi (pelvico e lomboaortico) dovrà, di norma, essere condotta contemporaneamente, eventualmente utilizzando dosi/frazione all'estremo inferiore del range consigliato. Un sovradosaggio di 15-20 Gy dovrà essere erogato ai linfonodi rivelatisi positivi alla PET. Nel trattamento con finalità radicale, la radioterapia transcutanea va sempre integrata con la brachiterapia cervico-vaginale. In presenza di interessamento dei parametri è indicato somministrare una sovradosa di radioterapia; la modalità di esecuzione più efficace di questo trattamento si avvale della brachiterapia interstiziale, molto facilitata dall'impiego di applicatori cervicovaginali predisposti per la guida di aghi da infiggere per via transvaginale. In



## DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

assenza di questa possibilità il sovradosaggio potrà essere somministrato con fasci esterni. La dose aggiuntiva al parametrio infiltrato dovrà essere di 15-20Gy.

### 7.3.2.2 *Brachiterapia*

La brachiterapia è un elemento cardine nel trattamento esclusivo delle neoplasie cervicali e costituisce un fattore prognostico significativo; prevalentemente viene utilizzata come brachiterapia endocavitaria, con sonda endocervicale e colpostati nei forni vaginali. Non è mai giustificato sostituire la fase di brachiterapia con radioterapia transcutanea: la brachiterapia risulta infatti superiore alla IMRT e alla radioterapia a intensità modulata con protoni, sia in termini di dosi al bersaglio sia per la dose agli organi critici. E' indifferente l'impiego di sistemi a basso od alto rateo di dose o a dose-rate pulsato; le dosi somministrate con differenti ratei di dose dovranno essere espresse in termini equivalenti biologici. La dose totale al tumore primitivo, sommando il contributo delle 2 fasi (RT a fasci esterni e brachiterapia) deve raggiungere l'equivalente di 80-85 Gy in frazioni di 2 Gy (LQED 2 Gy). Il tempo complessivo (comprensivo delle 2 fasi) del trattamento deve essere contenuto in 7-8 settimane: diversi studi hanno dimostrato un impatto significativo di questo fattore sulla prognosi, con riduzione del controllo locale e della sopravvivenza nell'ordine di 0.5 - 1% per ogni giorno di trattamento oltre i 50 - 55 giorni i senza che questo comporti un aumento della tossicità.

Un altro fattore con impatto sulla prognosi delle pazienti trattate con radioterapia e rappresentato dalla concentrazione di emoglobina, con differenze significative in termini di sopravvivenza globale (74% con Hb  $\geq$  12 g/dl contro 45% con Hb < 11 g/dl).

### 7.3.2.3 *Radioterapia esclusiva*

Le neoplasie della cervice in fase localizzata (stadio FIGO IB1 - IIA1) possono essere adeguatamente trattate dalla chirurgia radicale (isteroannessetomia radicale con linfadenectomia sistematica pelvica) come dalla radioterapia esclusiva. Per le neoplasie in stadio FIGO  $\geq$  IB2, la radioterapia (sempre e necessariamente comprensiva della brachiterapia) va associata a una chemioterapia concomitante, preferibilmente basata sui derivati del platino (lo schema più utilizzato prevede la somministrazione settimanale di 40 mg/mq di cisplatino per tutta la durata della radioterapia).

### 7.3.2.4 *Radioterapia adiuvante*

L'impiego della radioterapia adiuvante alla chirurgia è strettamente correlato alla presenza di fattori di Rischio minori (volume neoplastico, interessamento degli spazi linfovaskolari, infiltrazione in profondità dello stroma cervicale), in presenza dei quali la sola radioterapia transcutanea pelvica con dosi di circa 50 Gy è in grado di garantire tassi di controllo locale e di sopravvivenza di circa l'80-90% e maggiori (margini interessati o minimi, stadio patologico  $\geq$  T2b o linfonodi positivi) in cui la radioterapia va associata ad una chemioterapia concomitante.

### 7.3.3 *Chemioterapia*

Nella cura del tumore della cervice uterina localmente avanzato, il trattamento chemioterapico svolge un ruolo importante e complementare alla chirurgia ed alla radioterapia, mentre nella malattia metastatica la chemioterapia a base di platino continua ad avere un intento solo palliativo.

#### 7.3.3.1 *Trattamento radio - chemioterapico concomitante*

Nelle pazienti con malattia localmente avanzata e/o con linfonodi positivi è raccomandata la chemioterapia a base di platino associata alla radioterapia. La chemioterapia potenzia l'effetto della radioterapia e la combinazione dei due trattamenti permette di ottenere dei benefici sia in termini di OS (sopravvivenza globale) che di PFS (sopravvivenza libera da progressione). La dose di Cisplatino raccomandata è di 30-40 mg/mq/settimana da avviare con l'inizio della radioterapia e proseguire per tutto il periodo del trattamento radiante (circa sei settimane). I regimi di combinazione in associazione alla radioterapia vs la monochemioterapia sono caratterizzati da un profilo di tossicità peggiore, che hanno reso questi regimi difficile da accettare.



## DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

### 7.3.3.2 Chemioterapia neoadiuvante

La chemioterapia neoadiuvante (NACT) nel trattamento della malattia localmente avanzata deve essere considerata come un metodo di “*debulking* chimico” prima del trattamento locale definitivo. La tripletta paclitaxel, ifosfamide, cisplatino (TIP) permette di ottenere un tasso di risposte superiore rispetto alla doppietta paclitaxel, cisplatino (TP), a fronte però di una maggior tossicità ematologica. Studi recenti hanno dimostrato che la chemioterapia neoadiuvante determina un vantaggio sia in termini di OS e di sopravvivenza libera da progressione rispetto alla sola chirurgia primaria ma in attesa dei risultati dello studio EORTC la radio-chemioterapia concomitante deve essere considerata lo standard.

### 7.3.3.3 Trattamento della malattia metastatica

La chemioterapia ha un ruolo palliativo nel trattamento della malattia metastatica. Il cisplatino rappresenta l'agente citotossico più attivo, con un tasso di risposta del 20-38% e una sopravvivenza mediana di 7 mesi. La schedula di trattamento è di 50-100 mg/mq ogni 3 settimane. Il carboplatino può essere considerato una valida opzione nel trattamento di gruppi selezionati di pazienti con malattia metastatica grazie al suo miglior profilo di tossicità (emesi, nefrotossicità, neurotossicità), mentre per le pazienti *naive* la combinazione cisplatino/paclitaxel continua ad essere preferibile.

## 7.4. Terapia della recidiva

Il carcinoma della cervice uterina è una neoplasia che può considerarsi fatale quando diagnosticata tardivamente a causa degli elevati tassi di recidiva più frequenti entro i primi 2 anni dalla diagnosi. L'incidenza maggiore di ripresa di malattia e locoregionale (pelvi, cupola vaginale) ed extra pelvica (fuori dal campo di irradiazione per le pazienti sottoposte a radioterapia) rispetto alle localizzazioni a distanza (linfonodi aortici e sovraclaveari, polmone). L'approccio terapeutico da utilizzare alla ripresa di malattia deve, pertanto, tenere in considerazione alcuni fattori:

- 1) sede di recidiva (locale, regionale e/o a distanza),
- 2) Disease Free Interval (DFI),
- 3) il tipo di trattamento effettuato in I linea,
- 4) la sintomatologia associata.

### 7.4.1 Terapia della recidiva loco regionale/centrale

Circa il 30-45% delle recidive di malattia da carcinoma della cervice uterina dopo chirurgia radicale si verificano in sede pelvica, generalmente a livello della cupola vaginale tra la vescica ed il retto. In caso di ripresa pelvica centrale dopo terapia primaria vi è indicazione a ritrattamento radicale, che si associa a tassi di sopravvivenza libera da malattia a lungo termine del 40%. Tra le opzioni terapeutiche disponibili:

- radioterapia e/o chemioterapia,
- chirurgia.

La scelta è condizionata dal tipo di terapia effettuata in prima istanza.

Per le pazienti non sottoposte a radioterapia, o che presentano recidiva al di fuori del precedente campo di irradiazione, è indicata la radioterapia in associazione a chemioterapia a base di platino. Eventualmente la chirurgia se fattibile. Le pazienti con recidiva pelvica centrale dopo radioterapia potrebbero essere valutate per eviscerazione pelvica. La mortalità chirurgica è generalmente del 5% o meno, con tassi di sopravvivenza approssimativamente del 50% in pazienti accuratamente selezionate.

### 7.4.2 Terapia della malattia metastatica

Il trattamento d'elezione per pazienti con recidiva di malattia a distanza raramente è associato a risultati ottimali ed a lunghe sopravvivenze. Il cisplatino a 50 mg/mq ogni 3 settimane è stato considerato lo standard in quanto permette di ottenere risposte dal 20% al 30% a fronte del pretrattamento con sopravvivenza libera e totale di circa 3 e 6 mesi, rispettivamente. In associazione tra i farmaci considerati attivi e che hanno avuto uno sviluppo menzioniamo (attività in %): paclitaxel (17%), topotecan (18%), gemcitabina (8,4%), vinorelbina (17%), ifosfamide (49%), fluorouracile (8,8%).



## DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

### 7.5 Regressione Tumorale

I carcinomi localmente avanzati della cervice (soprattutto squamosi) necessitano di radio- chemioterapia combinata prima dell'intervento chirurgico. La sua funzione è quella di eliminare eventuali micrometastasi linfonodali e di ridurre la massa tumorale primitiva in modo tale da poter eseguire un intervento radicale.

I risultati della terapia sono variabili: un quarto delle pazienti risponde in maniera completa dopo pochi cicli di chemioterapia, la metà ha una risposta parziale e le rimanenti non rispondono affatto nonostante la massiva dose somministrata a rischio di tossicità. Gli effetti sono correlati alle dimensioni del tumore, allo stadio, al tipo istologico (maggiore resistenza dell'adenocarcinoma rispetto al carcinoma squamoso), alla sensibilità della lesione (numero di cellule neoplastiche uccise) al ripopolamento tumorale.

Il razionale della combinazione dipende dal fatto che l'indice proliferativo (Mib-1) delle cellule tumorali è aumentato (quindi i 2 hanno un effetto sinergico) ma il danno morfologico sul tumore non differisce da quello della sola radioterapia. Nonostante i progressi delle tecniche di immagine (RM, PET/CT) la diagnosi patologica rimane insostituibile nel determinare la risposta alla terapia e quindi la prognosi.

Istologicamente gli aspetti morfologici del cancro cervicale trattato con radioterapia e chemioterapia ricordano quelli del cancro in altri organi: necrosi tumorale, perdita dell'architettura con formazione di isole di cellule tumorali, discoesione cellulare e aumento della cheratinizzazione (formazione di perle cornee e cheratina acellulare).

Compaiono macrofagi schiumosi e cellule giganti reattive e c'è un aumento dei linfociti e granulociti eosinofili attorno alle cellule tumorali residue.

L'indice proliferativo è basso.

Gli effetti regressivi riguardano sia le cellule che lo stroma. E' aumentata la dimensione delle cellule, senza un aumento del rapporto nucleo citoplasma, e compaiono cellule neoplastiche sinciziali. I nuclei possono andare incontro ad ingrandimenti, vacuolizzazione, picnosi, carioressi, multinucleazioni; il citoplasma può essere eosinofilo o chiaro con aspetto vacuolato o schiumoso. Particolare attenzione è stata data al riconoscimento delle cellule tumorali vitali: si definiscono tali quelle che hanno distinta cromatina nucleare ed intatta membrana nucleare e citoplasmatica. Lo stroma è aumentato, prima lasso poi denso (fibrosi, collagenizzazione, ialinizzazione), con accumuli di colesterolo, depositi di emosiderina, presenza di macro e/o microcalcificazioni e neovascolarizzazione. Lo strato miointimale della parete dei vasi va incontro ad ispessimento e fibrosi con restringimento dei lumi. Nel complesso la differenziazione ed il grado del tumore peggiorano dopo terapia o rimangono uguali ed in alcuni casi non valutabili, quindi è necessario graduarli prima del trattamento. Gli aspetti morfologici del tumore con residuo macroscopico sono gli stessi di quelli prima del trattamento con una quantità variabile di fibrosi ed infiammazione.

#### Anatomia patologica del tumore della cervice uterina

In alcuni casi, per differenziare le cellule giganti neoplastiche da quelle reattive è necessario ricorrere all'ausilio dell'immunohistochimica: citocheratine (CAM 2.5, AE1-AE3) e CD68. L'epitelio squamoso non neoplastico mostra acantosi e focale iperparacheratosi, in alcuni casi cervicite erosiva (effetto della radioterapia). L'epitelio ghiandolare non neoplastico può mostrare atipia nei tumori con regressione parziale e totale (diagnosi differenziale con l'iperplasia atipica ed il carcinoma in situ).

L'unico studio riguardo la graduazione degli effetti istopatologici della radioterapia nel cancro cervicale è quello di Shimosato (1970) (usato in estremo oriente):

0 = Il danno delle cellule neoplastiche non è notato e i nidi neoplastici non sono stati distrutti.

I = Il danno delle cellule neoplastiche non è notato ma i nidi neoplastici non sono stati distrutti.

II = Il danno delle cellule neoplastiche è notato ed i nidi neoplastici sono stati distrutti.

II = a Cellule neoplastiche vitali sono frequentemente osservate.

II b = Cellule neoplastiche vitali sono poche.

III = Cellule neoplastiche non vitali\* sono presenti ma cellule neoplastiche vitali sono difficilmente osservate.

IV = Cellule neoplastiche né vitali né non vitali sono osservate.

\*cellule neoplastiche non vitali sono definite quelle che dimostrano picnosi, carioressi, cariolisi, o nuclei bizzarri ed eccessivo rigonfiamento del citoplasma.



## DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Universalmente la risposta alla terapia viene classificata sec il TNM/AJCC usando la categoria R. Questa categoria non è incorporata nel TMN, comunque può essere riportata nel referto.

Le categorie R sono:

R0: nessun tumore residuo

R1: tumore residuo microscopico

R2: tumore residuo macroscopico

RX: il tumore residuo non può essere determinato.

Il pR0 risposta patologica completa: assenza di cellule neoplastiche residue che invadono lo stroma cervicale; le risposte possono mostrare SIL di alto e basso grado.

Il pR1 risposta patologica parziale: evidenza di singoli o multipli aggregati di cellule neoplastiche (diametro massimo  $< o = 0,3$  cm) che infiltrano lo stroma cervicale. Anatomia patologica del tumore della cervice uterina.

Il pR2 nessuna risposta patologica: evidenza di residuo macroscopico neoplastico (diametro minimo  $> 0,3$  cm) che infiltra lo stroma cervicale.

La classificazione pR1 e pR2 indica persistenza di malattia.

### 8. Requisiti di qualità per lo Screening del cancro cervice uterina

#### 8.1. Caratteristiche del laboratorio

Le caratteristiche del laboratorio da prendere in considerazione per l'applicazione delle procedure di Controlli di Qualità (CdQ) interno ed esterno sono:

1. volume di attività e numero di lettori;
2. uniformità dei sistemi di refertazione;
3. sistema di archiviazione dati, capacità e modalità di conservazione dei vetrini;
4. eventuale presenza di sistemi di lettura automatica o computer assistita;
5. possibilità di telepatologia;
6. citologia in fase liquida;
7. presenza di un registro tumori o di patologia.

Questi requisiti sono utili sia per la programmazione regionale che per i coordinatori locali per definire i più appropriati controlli di qualità sia interni che esterni.

- **Uniformità dei sistemi di refertazione e sistema di archiviazione dati e vetrini.** Il confronto delle frequenze di classi diagnostiche fra laboratori nasce dall'utilizzo di comuni sistemi di refertazione. L'utilizzo del "Sistema Bethesda" (TBS) ormai entrato nella pratica della maggior parte dei Laboratori di Citologia delle Marche, risponde in pieno a questa esigenza. Un sistema di archiviazione dati, sia dei vetrini che dei dati relativi a ciascun esame, è alla base delle procedure di CdQ basate sulla revisione di negativi. Per poter attivare una procedura di controllo per rilevare i falsi negativi deve essere possibile la ricerca dei vetrini degli ultimi tre- cinque anni e le informazioni relative. Per legge i casi negativi devono essere conservati per un periodo minimo di cinque anni ed i casi positivi per un minimo di 20 anni (DPCM 10/2/1984).
- **Presenza di sistemi di lettura automatica.** Questi sistemi trovano impiego nello Screening; è da valutare il problema della responsabilità legale dei Pap-test indicati dal sistema automatico di lettura.
- **La telepatologia statica** ha mostrato negli ultimi anni un incremento importante, soprattutto nei paesi con difficoltà geografiche di trasferimento fisico dei preparati con la dimostrazione di notevoli possibilità di CdQ su preparati sia citologici che istologici. La trasmissione di immagini può avvenire in tempo reale (connessione con reti ad alta frequenza, ADSL o fibre ottiche) o tramite reti a frequenza intermedio-bassa (ISDN o analogiche). I primi consentono la visione dei preparati tramite un microscopio motorizzato (telepatologia dinamica) dove il preparato viene osservato dal ricevente con possibilità di spostamento del campo e dell'ingrandimento come su di un microscopio in locale, in tempo reale. Nei sistemi di telepatologia statica, invece, l'osservatore seleziona i campi da discutere, li "fotografa" con una fotocamera digitale ed invia la sequenza di immagini (statiche) al ricevente, tramite internet.



## DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

- **Citologia in fase liquida.** La citologia in strato sottile permette di ottenere dallo stesso campione più vetrini utilizzabili, oltre che per scopi didattici, anche per specifici controlli di qualità, quali l'allestimento di vetrini a diagnosi conosciuta e la preparazione di set standard. Sul materiale residuo può essere effettuata la ricerca dell'HPV ad alto rischio oncogeno con tecniche di biologia molecolare.
- **Presenza di un registro tumori (RT) o di patologia.** La rilevazione, tramite RT o di patologia, dei casi incidenti di carcinomi in situ o invasivi può consentire di attuare in modo continuativo procedure basate sulla revisione di pap-test precedenti la diagnosi.

### 8.2 Procedure di CdQ per il laboratorio

Alcune procedure vengono messe in opera all'interno del laboratorio e pertanto sono dette interne:

Le procedure **interne** possibili sono:

1. monitoraggio statistico delle risposte citologiche;
2. correlazione cito-istologica;
3. predittività delle classi diagnostiche;
4. revisione falsi negativi/falsi positivi;
5. inserimento casi a diagnosi conosciuta;
6. lettura set standard/operativi di vetrini;
7. lettura set di immagini digitali;
8. lettura collegiale/peer review;
9. riletura (10%, mirato lesioni intervallo, globale per periodi di tempo programmato, rapido, parziale es. si seleziona random, periodicamente anche giornalmente, un certo numero di vetrini negativi, 10%, e si rileggono).

Altre tipologie di CdQ prevedono il coinvolgimento di strutture esterne:

1. lettura set standard/operativi di vetrini;
2. lettura set di immagini digitali;
3. lettura collegiale/peer review;
4. proficiency test

Uno **standard accettabile** è inteso come livello minimo di procedure di CdQ alle quali un laboratorio, dedicato allo Screening deve attenersi. Questo minimo prevede innanzitutto il confronto tra frequenze di categorie diagnostiche, che è possibile solo utilizzando lo stesso sistema di refertazione. L'analisi delle frequenze delle categorie diagnostiche può evidenziare eccessivi scostamenti dalle medie, che sono indicativi di un utilizzo di criteri diagnostici difformi e richiedono l'adozione di correttivi in grado di migliorare il livello di riproducibilità.

La correlazione cito-istologica consente invece di calcolare la predittività delle categorie diagnostiche citologiche. La revisione di pap-test precedenti (24-36 mesi) di pazienti con diagnosi istologica di CIN2 o superiore, permette una stima di sensibilità, e può rilevare la presenza di errori di Screening (mancata rilevazione, errore di interpretazione, compresa la diagnosi negativa su prelievo inadeguato).

Questa procedura richiede carichi di lavoro non eccessivi (15 minuti di revisione per lettore ed eventuali 15 minuti di discussioni collegiale). Necessita comunque della disponibilità di ambienti idonei con citoteche in grado di permettere la conservazione ottimale di pap-test per diversi anni e la loro ricerca in tempi rapidi.

Per **standard desiderabile** si intende invece un livello di maggior garanzia della qualità del processo di lettura ed in prospettiva rappresenta il "Gold standard" al quale si deve giungere. Per un laboratorio di piccole dimensioni la lettura di set operativi di vetrini o immagini digitali risulta lo strumento più idoneo per migliorare la riproducibilità e per avere una stima di sensibilità.

I set operativi dovrebbero essere costruiti riunendo casi complessi provenienti da più laboratori con l'intervento di esperti esterni, sottoposti ai lettori a cadenze periodiche (semestrali), seguiti da riunioni di valutazione e consenso dei casi discordanti.

Il set deve prevedere anche casi di inadeguati.



## DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

La preparazione dei set richiede un carico di lavoro di circa una settimana cui devono essere aggiunte le ore necessarie per l'analisi dei risultati; per la lettura deve essere dedicata una giornata, tenendo conto del numero di vetrini da leggere. In laboratori di piccole dimensioni (vedi Tab. paragrafo 8.4) viene aggiunta la rilettura del 10% di vetrini già letti. Tale metodo risulta sicuramente insufficiente e inadeguato per la ricerca di falsi negativi.

Ad esempio in una popolazione con un'incidenza di CIN3 dello 0.1%, un errore del 10% permetterebbe un recupero di un falso negativo ogni 10.000 vetrini riletti. Tuttavia la rilettura di un esame citologico da parte di più lettori rappresenta un training per i lettori con minor esperienza e comunque la discussione dei casi permette l'adozione di criteri di lettura più omogenei.

Per laboratori di medie e grandi dimensioni (vedi Tab. paragrafo 8.4) si raccomanda la lettura collegiale che, oltre a rappresentare un metodo di valutazione e miglioramento della concordanza, assume un significato di controllo di qualità retrospettivo, in quanto incide direttamente sulla diagnosi definitiva.

Tale procedura è idonea per laboratori con volume di attività medio/alto e richiede la presenza nel laboratorio di un numero minimo di lettori (>3). Per i laboratori con oltre 25000 pap-test si propone, oltre quanto previsto per laboratori medi, la rilettura rapida o parziale in grado di migliorare il livello di riproducibilità intra-laboratorio e di recuperare una percentuale di falsi negativi in alcuni casi non trascurabile.

La scelta di procedure di lettura collegiale o revisione rapida o parziale dipenderà essenzialmente dai dati relativi alle frequenze diagnostiche ed ai valori di predittività dei singoli lettori.

### 8.3. Controlli di qualità interni

Carico di lavoro pap test/anno	Standard accettabile	Standard desiderabile	
<15.000	<ul style="list-style-type: none"> <li>Monitoraggio statistico delle risposte citologiche</li> <li>Predittività classi diagnostiche</li> <li>Revisione falsi negativi</li> <li>Lettura collegiale (peer review)</li> </ul>	Lettura set operativi di vetrini*	rilettura 10%**
15.000-25.000			rilettura 10%**
>25.000			Lettura collegiale Rilettura rapida o/e parziale

NB: i CdQ riportati nello standard desiderabile sono aggiuntivi a quelli indicati nello standard accettabile

\*La concordanza interosservatore può essere monitorata anche con l'ausilio di set di immagini digitali.

\*\*Viene proposto come procedura in grado di migliorare la concordanza fra due operatori di cui uno con esperienza limitata. Ovviamente il laboratorio deve avere un numero di lettori superiore alle 2 unità.

#### Legenda

- Monitoraggio statistico: valuta e confronta le frequenze diagnostiche
- Predittività classi diagnostiche: valuta la capacità di una specifica classe diagnostica di individuare lesioni istologiche CIN2 o più severe.
- Correlazione Cito-istologica: confronta la diagnosi citologica con la conseguente diagnosi istologica
- Revisione negativi: rilettura di vetrini precedenti (fino a 5 anni) in pazienti con una diagnosi istologica di CIN 1.
- Rilettura 10%: rilettura di casi presi a "a random" dalla routine quotidiana.
- Lettura collegiale: rilettura da parte di tutti gli operatori con l'ausilio di un microscopio multiplo di casi complessi al fine di raggiungere una diagnosi di consenso
- Rilettura rapida o parziale: rilettura in un tempo breve di tutto il vetrino o di parte di esso, secondo procedure prestabilite, al fine di rilevare l'eventuale presenza di falsi negativi.



## DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

- Rilettura con l'ausilio di sistemi automatici di lettura: rilettura di casi selezionati dal sistema automatico.

Come standard accettabile è inoltre essenziale l'adozione di controlli di qualità esterni basati sulla circolazione periodica di set di vetrini od immagini digitali di casi complessi raccolti dalle singole realtà laboratoristiche. I laboratori con volumi inferiori ai 15.000 dovrebbero adottare CdQ esterni con periodicità quindicinale/mensile basati su letture collegiali o *peer review* di casi problematici ed emblematici provenienti dai singoli laboratori partecipanti. Anche per i CdQ esterni si possono prevedere ulteriori controlli di qualità, quali i *proficiency test* e la rilettura con sistemi automatici, sulla base del volume di attività e degli obiettivi da conseguire per raggiungere uno standard desiderabile.

### 8.4 Controlli di qualità esterni

Carico di lavoro	Standard accettabile	Standard desiderabile
Laboratorio con <15.000 pap-test per anno	Lettura set di vetrini/ immagini digitali	Lettura collegiale inter-laboratorio*
Laboratorio con 15.000-25.000 Pap-test per anno		<i>proficiency test</i> **
Laboratorio con >25.000 pap-test per anno		<i>proficiency test</i> **

NB: i CdQ riportati nello standard desiderabile sono aggiuntivi a quelli indicati nello standard accettabile

\* Per lettura collegiale interlaboratorio si intende il consorzio di più laboratori che mettono in comune casi positivi, complessi, per riunioni di discussione e di consenso diagnostico

\*\* La partecipazione di lettori a test di profitto viene riportata negli standard desiderabili come procedura in grado non tanto di fornire stime di accuratezza per le quali sono più idonee altre procedure come la circolazione di set di vetrini o immagini digitali quanto di mantenere alto il livello di preparazione del singolo lettore

#### Legenda

- Lettura di set di vetrini/immagini digitali: lettura di casi citologici o immagini digitali selezionate.
- Lettura collegiale inter-laboratorio: rilettura da parte di più laboratori di casi complessi al fine di raggiungere una diagnosi di consenso.
- *Proficiency test* è come una VEQ, cioè campioni prodotti da altri e letti da più laboratori per valutare le performance inter-laboratori.
- Rilettura con l'ausilio di sistemi automatici di lettura, dove presenti: rilettura di casi selezionati dal sistema automatico.

### 8.5 Controlli di qualità del pap-test

Le verifiche per il controlli qualità (CdQ) riguardano sia il prelievo che la diagnostica citologica.

#### 8.5.1 CdQ dei prelievi

Va ricordato che il primo requisito per la valutazione del pap-test, l'adeguatezza del prelievo, dipende in larga parte dai prelevatori, ovvero dal personale ostetrico addetto dei centri di prelievo. Ogni operatore deve monitorare la propria performance, per cui il sistema informatico deve permettere di registrare gli esami inadeguati e loro cause per ciascuno degli addetti, che ne devono essere informati, con cadenza almeno semestrale. Periodicamente, gli addetti al prelievo devono essere aggiornati mediante incontri mirati sulle problematiche connesse al prelievo stesso.

#### 8.5.2 CdQ della diagnostica citologica

Sia le nuove linee guida europee per lo Screening del carcinoma della cervice uterina che le linee guida italiane elaborate dal GISCI delineano le caratteristiche ottimali sia degli operatori che dei laboratori dedicati al pap-test. Per quanto attiene i laboratori, si ritiene che l'attività minima per garantire la qualità diagnostica debba essere un carico di esami/anno pari



## DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

ad almeno 15.000 campioni processati. In particolare in Italia si identificano 3 tipologie di laboratorio: quelli piccoli (meno di 15.000 esami/anno), quelli medi (da 15.000 a 25.000 esami/anno) e quelli grandi (oltre 25.000 esami/anno). I CdQ vanno pertanto modulati a seconda della tipologia di laboratorio. Laboratori considerati piccoli possono essere raggruppati per garantire un adeguato CdQ. Tutto il personale, sia quello addetto alla lettura e supervisione dei preparati, ma anche quello addetto alla colorazione e registrazione dei vetrini e dei referti, deve poter monitorare la propria performance. Il laboratorio dovrebbe essere diretto da personale medico. I *citoscreener* (in Italia la professione non è ancora regolamentata, anche se vi sono alcune scuole universitarie ove è possibile acquisire un master in citologia) devono partecipare a programmi di educazione continua e di CdQ. Il citotecnico senior, ove previsto, deve avere un'esperienza di almeno 5 anni ed è responsabile del CdQ interno. La diagnosi finale dei casi a maggiore complessità diagnostica dovrebbe essere affidata ad un citopatologo, che dovrebbe anche autorizzare il passaggio dei casi al II livello. I suoi compiti sono inoltre di risolvere le discrepanze diagnostiche tra *citoscreener*, rivedere i casi di discrepanza cito/istologica, comunicare col ginecologo, fornire il supporto per l'educazione continua del personale e partecipare ai programmi di CdQ. I carichi di lavoro degli *screeners* devono tener conto del metodo di allestimento del campione (citologia tradizionale o su strato sottile) e dell'eventuale lavoro aggiuntivo eseguito (colorazione, compiti di segreteria, CdQ ecc.). I carichi di lavoro rilevabili in Europa vanno da un minimo di 25 vetrini/giorno ad un massimo di 80. In alcuni Paesi viene dato inoltre anche il carico di lavoro massimo per ore (es. in Germania vengono visti al massimo 10 casi/ora). Le linee guida europee consigliano di non effettuare screening per più di 2 ore consecutive senza pause, e di non stare al microscopio per più di 6 ore/giorno, ma non stabiliscono nessun carico di lavoro prestabilito. Va comunque ricordato che un *citoscreener* dovrebbe leggere almeno 10000 vetrini/anno per mantenere un adeguato standard diagnostico. Il tempo di risposta dei pap-test andrebbe contenuto entro i 10 giorni dall'arrivo del campione in laboratorio.

Per controllo di qualità (CdQ) s'intendono quelle procedure messe in opera per migliorare la qualità delle prestazioni. Parlando di pap-test, queste procedure servono a migliorare la qualità diagnostica. Falsi negativi e falsi positivi non possono essere eliminati completamente in quanto fanno parte della diagnostica qualitativa, gravata dalla soggettività di giudizio; tuttavia possono essere contenuti ad un livello accettabile, ovvero entro i limiti rilevabili in letteratura.

Altra premessa necessaria è che vi sia la possibilità di rilevare questi esami, per cui non si può prescindere da un adeguato sistema informatico, che consenta di monitorare efficacemente tutti i passaggi correlati al pap-test ed al follow-up dei casi. Il CdQ può agire in modo retrospettivo direttamente sul risultato dell'esame (es. la rilettura rapida permette il recupero di alcuni falsi negativi e quindi incide direttamente sulla sensibilità degli esami eseguiti) oppure in modo prospettico, portando al miglioramento della qualità della lettura (es. la *peer-review* migliora la concordanza e quindi incide sulla qualità della lettura).

Tutte le procedure di controllo di qualità devono essere documentate e conservate per i tempi previsti dall'attuale normativa (CdQ interni per 1 anno, CdQ esterni per 3 anni come da DPR 14 gennaio 1997 sui requisiti strutturali, tecnologici ed organizzativi minimi). Il CdQ deve essere inserito nell'attività di routine e dovrebbe essere fatto con metodi che non devono comportare un eccessivo carico di lavoro, permettendo inoltre uno scambio di opinioni tra i vari operatori. Pertanto lo scopo è quello di migliorare i risultati, contenendo il numero di falsi negativi e falsi positivi, migliorando la riproducibilità, l'accuratezza ed il valore predittivo del test. Gli operatori coinvolti nel CdQ devono essere consapevoli che non si tratta di un controllo fiscale del proprio operato bensì di una modalità operativa per migliorare il proprio lavoro.

Parlando di CdQ, i parametri di maggior interesse sono l'accuratezza (frequenza di falsi positivi e falsi negativi) e la riproducibilità del test.

Per esame **falso negativo** s'intende un pap-test refertato negativo in un paziente in cui venga riscontrata istologicamente una lesione CIN2 o maggiore nei successivi 36-60 mesi dal test negativo. Il falso negativo è principalmente dovuto a quattro possibili cause:

1. Assenza di cellule atipiche: si tratta di un errore di campionamento dovuto a caratteristiche intrinseche della lesione (p. es. sua sede in una zona non raggiungibile dal prelievo) o da inappropriata tecnica di prelievo; la probabilità di trovare cellule atipiche in un campione dipende innanzi tutto dalla quantità e dalla rappresentatività delle cellule prelevate; pertanto una corretta esecuzione del prelievo riduce la probabilità di questa fonte di errore ma non la elimina completamente.
2. Errore di Screening: le cellule atipiche sono presenti, ma non vengono rilevate dal lettore. Ciò dipende il più delle



## DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

volte da un campione poco rappresentativo, in quanto comprendente solo poche ed isolate cellule atipiche, oppure quando vi sia una caduta di attenzione del lettore; l'errore di Screening è la causa più frequente quando si sottopongono a revisione i pap-test refertati negativi che hanno preceduto una diagnosi di lesione ad alto grado.

3. Errore di interpretazione: dipende da un'errata valutazione del quadro morfologico presente nel vetrino ed ha come conseguenza una sottostima della patologia presente o la mancata rilevazione della stessa; queste evenienze occorrono più facilmente quando vi siano limiti oggettivi all'osservazione, per scarsa qualità del vetrino (marcata flogosi, cattiva fissazione o colorazione).
4. Errore di abbinamento scheda-vetrino: rappresenta l'evenienza più rara; questi errori possono avvenire durante la fase di accettazione in segreteria (verificabili nei successivi passaggi), di allestimento nel laboratorio (a volte non verificabili, per es. quando si usano tecniche di citologia su strato sottile) o durante la lettura da parte del *cito-screener* (viene letto un vetrino e riportata la diagnosi sul foglio di lavoro di un'altra paziente).

La stima dei falsi negativi è resa difficile dal fatto che le diagnosi citologiche negative non prevedono una verifica colposcopica e/o istologica, se non nei rari casi in cui la donna si sottopone ad esami di approfondimento per particolari motivi (sintomatologia o ansia). L'assenza di verifica sistematica dei casi negativi porta a stime indirette della sensibilità che non sono esatte, per cui sono stati proposti vari metodi di correzione basati sul valore predittivo di ogni categoria diagnostica sottoposta a verifica. La quota di falsi negativi ha un impatto diretto sulla capacità di un programma di Screening di ridurre l'incidenza dei tumori invasivi.

Per **falso positivo** s'intende un risultato refertato positivo in assenza di patologia correlata. Questo risultato determina la necessità di approfondimenti diagnostici e trattamenti non necessari, con conseguente aumento della spesa sanitaria e creando allarmismi ingiustificati in una donna sana. L'unica causa che spiega un falso positivo è da ricondurre ad un errore di valutazione (sovrastima) sia da parte dello *screener* che del supervisore.

I falsi positivi sono riscontrabili facilmente (confronto cito/istologico) in quanto un test positivo implica sempre un approfondimento diagnostico che contribuirà ad un corretto inquadramento del caso. L'esperienza sia dei lettori che del laboratorio, intesa come numero di campioni processati in un anno, frequenza delle lesioni borderline e complessità dei casi osservati, contribuisce al contenimento di questi errori. Dati della letteratura dimostrano che un lettore o un laboratorio con basso volume di attività tendono generalmente a sovrastimare i casi osservati.

Per **riproducibilità** s'intende la capacità di riprodurre la stessa diagnosi su quadri morfologici simili. Ciò può avvenire tra laboratori diversi (concordanza inter-laboratorio), tra lettori dello stesso laboratorio (concordanza intra-laboratorio o inter-osservatore) e per lo stesso lettore a distanza di tempo (concordanza intra-osservatore). Questo parametro è influenzato dai criteri diagnostici, dai sistemi di refertazione adottati e dal livello di esperienza dei lettori. Utilizzando TBS, alcune classi hanno dei limiti intrinseci di riproducibilità in quanto sono borderline (p. es. ASC-US e AGC), mentre in altre (p. es. H-SIL) la riproducibilità è maggiore. Pertanto la frequenza delle classi diagnostiche per ogni lettore e per ogni laboratorio, così come la frequenza di esami inadeguati per ogni prelevatore e centro di prelievo, deve essere monitorata. La riproducibilità può essere migliorata con procedure di educazione ed aggiornamento degli addetti allo screening quali la *peer-review*, la lettura di set di vetrini standard o l'utilizzo di immagini digitali che rappresentino quadri di riferimento specifici. Una buona riproducibilità è una condizione necessaria, anche se non sufficiente, per una adeguata accuratezza diagnostica.

## 8.6 Il Controllo di Qualità dell'HPV

I controlli di qualità (CdQ) per il test HPV sono di due tipi: controlli di qualità interni (CQI) e controlli o valutazioni di qualità esterni (VEQ).

### 8.6.1 Controlli di Qualità Interni

Il test HPV, oltre ad essere validato clinicamente per il DNA di HPV oncogeni, deve permettere l'esecuzione di controlli positivi e negativi in ogni seduta analitica. Tali controlli permettono di validare ogni seduta e di ottenere risultati appropriati. E' importante anche un controllo interno per verificare l'adeguatezza del prelievo. Consiste nella co-amplificazione di un gene *house-keeping* presente nel DNA delle cellule cervicali, in modo da dimostrare che nel prelievo è stato campionato un numero sufficiente di cellule.



## DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

### 8.6.2 Valutazioni di qualità esterne (VEQ)

Oltre alle verifiche intra-laboratorio, sono necessari controlli inter-laboratorio per tenere sotto controllo le performance del test HPV rispetto ad altri laboratori presenti sul territorio nazionale e/o internazionale. La scelta dei controlli di qualità da adottare in un laboratorio deve basarsi sull'integrazione di procedure in grado di valutare riproducibilità ed accuratezza. Devono essere idonei alle caratteristiche organizzative e strumentali del laboratorio ed essere compatibili col volume di attività e con i carichi di lavoro.

Le procedure per il controllo di qualità riguardano sia il prelievo che la diagnostica citologica.

### 8.7 Raccomandazioni per la qualità colposcopica

La colposcopia è una indagine diagnostica per le neoplasie intraepiteliali ed invasive della cervice uterina ed è soggettiva, richiede quindi abilità e competenza, affinché le sue potenzialità possano essere realizzate. Per una diagnosi colposcopica ed un successivo trattamento, adeguati, sono necessari non solo una corretta formazione, ma anche la possibilità di attingere casi da un sufficiente bacino di utenza, cioè lavorare e confrontarsi in un ambiente clinico che preveda una casistica di casi sospetti e positivi per mantenere adeguata e accrescere l'esperienza del colposcopista.

E' necessario inoltre adottare una classificazione uniforme. La formazione deve avere una componente teorica ed una pratica, da eseguire sotto guida di un supervisore, e deve comprendere nozioni sulla fisiologia e patologia cervicale, vaginale e vulvare e sui relativi quadri colposcopici, sull'esecuzione di una corretta biopsia e di un corretto trattamento.

Il colposcopista preparato deve anche saper documentare i quadri colposcopici evidenziati; nell'accurata registrazione dei reperti colposcopici devono essere inclusi:

- la visualizzazione o meno della giunzione squamo-colonnare;
- la presenza o meno di una visione visibile;
- il giudizio colposcopico finale e le eventuali indicazioni al trattamento.

Il colposcopista inoltre deve saper comunicare con la donna e partecipare ad esperienze di audit, almeno con il clinico ed il patologo.

L'esame di II livello, cioè la colposcopia, deve, secondo il *National Health Service Cervical Screening Programme* (NHS-CSP), mantenere i seguenti standard:

1. Tutti i casi con due o più colpocitologie con lesioni ASCUS / AGUS, L-SIL e con un'area di trasformazione anormale dovrebbero avere un esame istologico su campione bioptico
2. Le pazienti inviate alla colposcopia per strisci inadeguati persistenti o in assenza di aree di trasformazione anormale possono non aver bisogno di una biopsia dopo colposcopia
3. Più del 90% delle biopsie dovrebbero essere adeguate ad una lettura istologica accurata; l'adeguatezza delle biopsie dovrebbe essere sottoposta a verifica
4. Tutti i casi di H-SIL dovrebbero avere un esame istologico su campione bioptico guidato dalla colposcopia
5. La percentuale di CIN all'esame istologico deve essere pari o maggiore all'85%
6. L'accuratezza nel predire una lesione di alto grado dovrebbe essere almeno del 70%
7. Il tempo d'attesa della colposcopia in donne con pap-test con lesione di alto grado non deve superare le 4 settimane, e non deve superare le 8 settimane per tutti gli altri inviti in colposcopia.

Per ciò che riguarda il trattamento, gli standard del NHSCSP inglese riguardano i seguenti parametri:

1. Gestione di almeno 100 nuovi casi / anno. Se responsabile di formazione: supervisione diretta di almeno 50 casi / anno
2. Trattamenti ambulatoriali maggiori o uguali all'80%
3. Controlli colpocitologici negativi dopo 6 mesi maggiori o uguali all'90%
4. Percentuale di fallimenti del trattamento istologicamente comprovati minori o uguali all'5%
5. Casi di tumore invasivo dopo trattamento per displasia grave/ca in situ minore o uguale a 3 x 1000
6. Durata del trattamento minore di 10 minuti maggiore o uguale all'85%



## DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

7. Emorragia primaria minore o uguale al 5%
8. *Discomfort* rilevante minore o uguale al 5%
9. Riammissioni per emorragia minore o uguale al 2%
10. Stenosi cervicali minori o uguali al 2%.

E' anche da valutare il numero di colposcopisti per ogni centro di colposcopia, che non deve superare i 5/6, pena la perdita di un'omogeneità diagnostica che nasce dal confronto. Il tempo medio per un esame colposcopico di II livello, globalmente comprensivo di anamnesi, consenso informato, e delle opportune procedure bioetiche, può essere valutato intorno ai 15-20 minuti per donna.

La Società Italiana di Colposcopia e Patologia Cervico-Vaginale (SICPCV) ha studiato la possibilità di fornire a tutti i suoi iscritti una procedura per l'accreditamento professionale per gli operatori in colposcopia e fisiopatologia del tratto genitale inferiore e a tale proposito ha elaborato un manuale specifico.

### 9. Sistema di indicatori

Il programma di Screening organizzato del tumore della cervice uterina ha come obiettivo il raggiungimento e mantenimento di standard quali-quantitativi elevati ed omogenei in modo da ottenere i più alti livelli di beneficio (riduzione della mortalità e/o delle conseguenze causate dalla malattia oggetto dello Screening) nella popolazione che si sottopone al test. "Il tema della qualità è centrale in un programma di Screening. L'elemento di equità contenuto nel fatto che gli Screening sono individuati come Livello Essenziale di Assistenza (LEA) non si può esaurire con la sola offerta del test di primo livello: va garantita la qualità di tutto il percorso diagnostico-terapeutico attivato dalla lettera di invito. Si tratta di un processo complesso che necessita di molti elementi, tra cui la disponibilità di un buon sistema di monitoraggio attraverso indicatori validi".

In questo senso la conferenza degli Assessori alla Sanità delle Regioni e delle Province Autonome ha accettato la proposta del Gruppo di Lavoro Screening in oncologia, istituito in seno al Coordinamento tecnico della Commissione Salute, di un set minimo di indicatori che monitorizzi in continuo le varie fasi del processo di Screening.

I documenti di riferimento sono:

Epidemiologia & Prevenzione: "Indicatori standard per la valutazione di processo dei programmi di screening del cancro del collo dell'utero". - Manuale Operativo - GISCi Supplemento al n. 4/1999

"Indicatori per il monitoraggio dei programmi di screening con test HPV primario"- [www.gisci.it](http://www.gisci.it) 2016.



## DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

## 10. Gruppo Tecnico-Scientifico Screening del tumore del collo dell'utero

Gruppo Tecnico-Scientifico Screening del tumore del collo dell'utero  (Decreto della Dirigente della PF Assistenza Ospedaliera, Emergenza- Urgenza, Ricerca e Formazione n°10/RAO del 07/04/2016)	<input type="checkbox"/> Barocci Simone (Biologo molecolare) <input type="checkbox"/> Bunkheila Feisal (Radioterapista) <input type="checkbox"/> Fazio Paolo (MMG) <input type="checkbox"/> Ferretti Benedetta (Oncologa) <input type="checkbox"/> Ferretti Maurizio (Anatomo-Patologo) <input type="checkbox"/> Fiacconi Silvana (Ostetrica) <input type="checkbox"/> Procaccioli Patrizia (Ginecologo) <input type="checkbox"/> Tommasoni Silvia (Anatomo-Patologo) <input type="checkbox"/> Traini Rita (Ginecologo)
Coordinatore del Gruppo Tecnico Scientifico Screening del tumore del collo dell'utero	Dott.ssa Maria Giulia Volpini
Redazione ed impaginazione	<input type="checkbox"/> Dott.ssa Marinelli Lucia <input type="checkbox"/> Dott.ssa Volpini Maria Giulia
Data stesura	Dicembre 2016



## DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

### 11. Bibliografia essenziale

#### PRELIEVO DEL PAP-TEST E REFERTAZIONE

Branca M., DV Coleman, C. Marsan. Procedure del Pap-test. Cyto Train Leonardo. Pharm It Edizioni Scientifiche, 2001.

Iossa A. et al. Gruppo Comunicazione GISCI. Indicazioni per il prelievo citologico nello screening per il carcinoma cervicale (aggiornamento Maggio 2007) <http://www.gisci.it>.

Siebers AG, De Leew H, Verbeek AI et al. Prevalence of squamous abnormalities in women with a recent smear without endocervical cells is lower as compared to women with smears with endocervical cells. *Cytopathology* 14:85-65,2003.

Arbyn M, Herbert A, Schenk U et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for collecting samples for conventional and liquid-based cytology. *Cytopathology* 18:133-139,2007.

Montanari G, Confortini M, Bellomi A, Cocchi V, Dalla Palma P, D'Ambrosio E, Giovagnoli MR, Navone R, Ronco G; Italian Group for Cervical Cancer Screening. Assessment of specimen adequacy reproducibility: an Italian experience. *Diagn Cytopathol.* 2003 Apr;28(4):224-6.

NHSCSP (2006). Taking Samples for Cervical Screening a Resource Pack for Trainers. Sheffield: National Health Service Cervical Screening Programme, NHSCSP Publication N°23: 1-47.  
Available from [www.cancerscreening.nhs.uk](http://www.cancerscreening.nhs.uk)

Papanicolaou G.N., and Traut H.F. *Diagnosis of Uterine Cancer by the Vaginal Smear.* New York Commonwealth Fund. 1943.

Cogo C, Grazzini G, Iossa A. Analisi degli strumenti informativi all'interno dei programmi di screening per il carcinoma della cervice uterina, in: Osservatorio Nazionale per la Prevenzione dei Tumori femminili, Terzo Rapporto, 2004 [www.osservatoriotumori.it](http://www.osservatoriotumori.it)

Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N, Wiener H, Herbert A, von Karsa L. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Second edition--summary document. *Ann Oncol.* 2010 Mar;21(3):448-58.

Jordan J, Arbyn M, Martin-Hirsch P, Schenck U, Baldauf JJ, Da Silva D, Anttila A, Nieminen P, Prendiville W. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for clinical management of abnormal cervical cytology, part 1. *Cytopathology.* 2008 Dec;19(6):342-54.

Herbert A, Bergeron C, Wiener H, Schenck U, Klinkhamer P, Bulten J, Arbyn M. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for cervical cytology terminology. *Cytopathology.* 2007 Aug;18(4):213-9.

Arbyn M, Herbert A, Schenck U, Nieminen P, Jordan J, Mcgoogan E, Patnick J, Bergeron C, Baldauf JJ, Klinkhamer P, Bulten J, Martin-Hirsch P. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for collecting samples for conventional and liquid-based cytology. *Cytopathology.* 2007 Jun;18(3):133-9.



## DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Wiener HG, Klinkhamer P, Schenck U, Arbyn M, Bulten J, Bergeron C, Herbert A. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for cytology laboratories. *Cytopathology*. 2007 Apr;18(2):67-78. Erratum in: *Cytopathology*. 2007 Jun;18(3):207.

A. Anttila, M. Arbyn, H. De Vuyst, J. Dillner, L. Dillner, S. Franceschi, J. Patnick, G. Ronco, N. Segnan, E. Suonio, S. Törnberg L. von Karsa. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Second edition – Supplements [http://www.gisci.it/documenti/news/EW0115451ENN\\_002.pdf](http://www.gisci.it/documenti/news/EW0115451ENN_002.pdf)

Solomon D, Davey DD, Kurman R et al. The 2001 Bethesda System. Terminology for reporting results of Cervical Cytology. *JAMA*,287:2114-2119,2002.

Solomon D, Nayar R : The Bethesda system for reporting cervical cytology 2<sup>nd</sup> Ed Springer-Verlag ,New York, 2004.

Schiboni M L, Tinacci G. et al. Gruppo "test di primo livello". Documento operativo GISCI per l'applicazione nei programmi di screening del sistema Bethesda 2001 (aggiornato Aprile 2007): <http://www.gisci.it> .

### CONTROLLO DI QUALITA'

Confortini M, Montanari G, Prandi S et al.: GISCI: Raccomandazioni per il controllo di qualità in citologia cervico-vaginale. Documenti GISCI: <http://www.gisci.it> .

Mubiayi N, Bogaert E, Boman F et al. Cytological history of 148 women presenting with invasive cervical cancer. *Gynecol Obstet Fertil* 30:210-217, 2002.

Wilbur DC. False negatives in focused rescreening of Papanicolaou smears: how frequently are 'abnormal' cells detected in retrospective review of smears preceding cancer or high-grade intraepithelial neoplasia? *Arch Pathol Lab Med* 121:273-276,1997.

Amaral RG, Zeferino LC, Hardy E et al. Quality assurance in cervical smears: 100% rapid rescreening vs. 10% random rescreening. *Acta Cytol* 3:244-248,2005.

### ANATOMIA PATOLOGICA

American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practica bulletin. Diagnosis and treatment of cervical carcinomas. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2002; 78: 79-81

American Society of Clinical Pathology Recommendations for the reporting of surgical Specimens Containing Uterine Cervical Neoplasms. *Am J Clin Pathol* 2000:114(6) 847-851

Benedet JL, Bender H, Jones H et al. FIGO staging classification and clinical practica guidelines in the management of gynecologic cancers. Figo Committee on Gynecologic Oncology. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2000; 70: 209-262.

Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al, eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 6th ed. New York: Springer; 2002.

Kurman RJ, Norris HJ, Wilkinson EJ. Tumor of the cervix, Vagina and Vulva. In: *Atlas of Tumor Pathology*, 3<sup>rd</sup> series, Fascicle 4. Washington DC; Armed Forces Institute of Pathology; 1992: 37-118.



## DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Scully RE, Bonfiglio TA, Silverberg SG, Wilkinson EJ. World Health Organization International Histological Classification of Tumours. Histological Typing of Female Genital Tract Tumours. 2<sup>nd</sup> ed. Berlin: Springer-Verlag; 1994.

Sobin LH, Wittekind C. UICC TNM Classification of Malignant Tumours. 6<sup>th</sup> ed. New York: Wiley-Liss; 2002.

Tavassoli FA, Devilee P. (eds.) World Health Organization Classification of tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. IARC Press: Lyon 2003: 259-287.

Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. N Engl J Med 1999; 340: 1154-61

Morris M, Eifel PJ, Lu J, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. N Engl J Med 1999; 340: 1137-43

Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. N Engl J Med 1999; 340: 1144-53

Thomas GM. Improved treatment for cervical cancer. Concurrent chemotherapy and radiotherapy. N Engl J Med 1999; 340: 1198-1200

Whitney CW, Sause W, Bundy BN, et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest oncology Group study. J Clin Oncol 1999 May; 17 (5): 1339-48

### HPV

Bulkmans NW, Berkhof J, Rozendaal L, van Kemenade FJ, Boeke AJ, Bulk S, Voorhorst FJ, Verheijen RH, van Groningen K, Boon ME, Ruitinga W, van Ballegooijen M, Snijders PJ, Meijer CJ. Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer: 5-year follow-up of a randomised controlled implementation trial. Lancet. 2007 Nov 24;370(9601):1764-72.

Naucler P, Ryd W, Törnberg S, et al. Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer. N Engl J Med 2007; 357: 1589-97.

Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F et al. Human papillomavirus testing and liquid-based cytology in primary screening of women younger than 35 years: results at recruitment for a randomised controlled trial. Lancet Oncol 2006; 7: 545-53.

Ronco G, Segnan N, Giorgi-Rossi P et al. Human Papillomavirus testing and liquid-based cytology in primary cervical screening: results at recruitment from the New Technologies for Cervical Cancer randomized controlled trial. J Natl Cancer Inst 2006; 98: 765-74.

Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, et al. Results at Recruitment from a Randomized Controlled Trial Comparing Human Papillomavirus Testing Alone to Conventional Cytology as the Primary Cervical Cancer Screening Test. J Natl Cancer Inst 2008; 100: 492-501.

Ronco G, Cuzick J, Segnan N, et al. HPV triage for low grade (L-SIL) cytology is appropriate for women over 35 in mass cervical cancer screening using liquid based cytology. Eur J Cancer 2007; 43: 476-80.



## DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Carozzi F, Confortini M, Palma et al. The New Technologies for Cervical Cancer screening (NTCC) working group. Use of p16-INK4A overexpression to increase the specificity of human papillomavirus testing: a nested substudy of the NTCC randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2008; 9 (10): 937-945.

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 Mar; 11(3): 249-57.

Solomon D, Davey D, Kurman R et al. Bethesda 2001 Workshop: The 2001 Bethesda System. Terminology for reporting results of Cervical Cytology. *JAMA* 2002; 287(16): 2114-9.

Meijer C, Berkhof J, Castle PE et al. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Int. J Cancer*. 2009; 124: 516-20.

Bouvard V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi et al. A review of human carcinogens-Part B: Biological agents. *Lancet Oncol* 2009; 10 (4): 331-332.

Gisci Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma: [www.gisci.it](http://www.gisci.it).

Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340: 1154-61

Morris M, Eifel PJ, Lu J, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 1137-43

Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 1144-53

Thomas GM. Improved treatment for cervical cancer. Concurrent chemotherapy and radiotherapy. *N Engl J Med* 1999; 340: 1198-1200

Whitney CW, Sause W, Bundy BN, et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest oncology Group study. *J Clin Oncol* 1999 May; 17 (5): 1339-48



## DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

### ALLEGATI

- Allegato 1 – La segreteria Organizzativa Screening
- Allegato 2 – Scheda di risposta del pap test
- Allegato 3 – Lettere e depliant
- Allegato 4 – Classificazioni dell'Anatomia Patologica
- Allegato 5 – Scheda colposcopica
- Allegato 6 – Consenso informato
- Allegato 7 – Richiesta esame istopatologico
- Allegato 8 – Tempario
- Allegato 9 – Trasporto campioni biologici
- Allegato 10 – Indicatori per il monitoraggio di screening con test HPV primario
- Allegato 11 – Miscellanea test HPV
- Allegato 12 – Flow Chart dei post trattamenti
- Allegato 13 – Implementazione



## DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

### Allegato 1



### La Segreteria Organizzativa Screening

La Segreteria Organizzativa Screening è la struttura che segue gli aspetti organizzativi del percorso di Screening; la stessa si occupa di:

- "presa in carico organizzativa" dell'utente/paziente vale a dire seguire gli aspetti organizzativi del percorso tenere traccia dello stesso ed essere di supporto all'utente/paziente durante tutte le fasi di approfondimento diagnostico fino all'eventuale trattamento
- counseling ed informazione, per quanto di propria competenza, nei confronti dell'utente/paziente
- aspetto gestionale-amministrativo:
  - organizzazione degli inviti, dei solleciti e dei richiami della popolazione obiettivo;
  - controllo e archivio gli inviti inesitati;
  - gestione del front-office (acquisizione dei rifiuti, rilascio dei referti...);
  - controllo e gestione del materiale informativo;
  - gestione del numero verde;;
  - gestione appuntamenti per gli approfondimenti diagnostici;
  - verifica dell'adesione al primo ed al secondo livello;
  - collaborazione nella gestione dei rapporti con i MMG produzione periodica degli elenchi dei soggetti sottoposti a screening e relativi esiti per MMG;
  - gestione degli archivi cartacei dei Positivi;
  - raccolta dati necessari al calcolo degli indicatori di attività e di valutazione
  - raccolta dati necessari per i debiti informativi obbligatori nazionali e regionali.

#### 1. Spedizione degli inviti

La SSO genera gli inviti tramite il software regionale. Per la spedizione inoltra i file alla Ditta esterna scelta per la postalizzazione o procede direttamente alla stampa e spedizione.

Se utilizza una Ditta archivia una verifica tracciabile della spedizione andata a buon fine.

Occorre, inoltre, lasciare una traccia di :

- numero del gruppo d'inviti,
- fascia di età chiamata (eventuali residui)
- elenco invitate

#### 2. Controllo delle anagrafiche

Ricontrolla gli inviti inesitati ed segnala le eventuali discrepanze tra programma screening e anagrafica. Gli inesitati vanno conservati e conteggiati alla fine dell'anno.

#### 3. Counseling

Indica un'attività professionale che tende ad orientare, sostenere e sviluppare le potenzialità della donna, promuovendone atteggiamenti attivi, propositivi e stimolando le capacità di scelta.

Informazione esaustiva e completa e facilità d'accesso al percorso di screening: mette la donna nella condizione di decidere al meglio della sua salute.



## DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

### 4. Variazione della data del test di I livello

Se la donna lo richiede la SSO modifica l'appuntamento, tramite software regionale, oppure programma un accesso spontaneo.

### 5. Gestione degli esami negativi

Imbusta e invia a domicilio gli esiti previa verifica che l'elenco dei negativi corrisponda effettivamente agli esiti provenienti dall'Anatomia Patologica o dal Laboratorio di biologia molecolare.

### 6. Gestione degli esami inadeguati di I livello

Imbusta e invia a domicilio la lettera di esito accompagnata da un nuovo invito per eseguire il test.

### 7. Gestione degli esami di II livello

La SSO contatta direttamente la donna (telefonata) per comunicare l'esito e fissa appuntamento per colposcopia (software regionale).

Spedisce l'esito positivo con Raccomandata con Ricevuta di Ritorno o consegna direttamente l'esito alla donna previa firma di un'apposita modulistica che attesta l'avvenuto ritiro.

Insieme all'esito consegna alla donna la lettera con appuntamento dell'esame colposcopico.

Archivia gli esiti positivi.

Concorda con il Referente della U.O. Ginecologia l'agenda delle colposcopie.

Comunica tramite software regionale o per iscritto la lista delle colposcopie di screening al Referente U.O. Ginecologia.

Per la donna che ha effettuato la colposcopia, se tale esame non viene registrato sul software regionale, il Referente dell'U.O. Ginecologia settimanalmente invia una copia alla SSO. In tal caso la SSO trascrive l'esito della colposcopia nel software regionale (firma dell'Operatore della SSO).

Archivia la documentazione cartacea relativa alle colposcopie.

#### Gestione richiami HPV ad 1 anno (follow-up dei casi con Hpv positivo e Pap-test negativo)

La SSO contatta direttamente la donna (telefonata) per comunicare che sarà richiamata ad effettuare nuovamente il test HPV a distanza di un anno ed aggiorna lo scadenziario.

Spedisce la lettera di esiti con Raccomandata con Ricevuta di Ritorno o consegna direttamente l'esito alla donna previa firma di un'apposita modulistica che attesta l'avvenuto ritiro.

#### . Follow up

Se in corso di colposcopia viene effettuata una biopsia o un trattamento e gli operatori non utilizzano il software regionale, alla SSO deve pervenire il cartaceo di chiusura del percorso o con il follow up indicato; in questo caso la SSO lo trascrive nel software regionale (firma dell'Operatore della SSO).

La SSO provvede ad aggiornare lo scadenziario degli appuntamenti di follow up secondo gli algoritmi, del PDTA, che il Ginecologo sceglie.

La SSO contatta direttamente la donna, mediante una telefonata, per comunicare l'esito e fissare gli eventuali appuntamenti o chiusura del percorso. Successivamente spedisce la lettera di esito del II livello.

La SSO controlla mensilmente tutti i percorsi che devono essere regolarmente compilati ed eventualmente chiusi.

### 8. Gestione esami inadeguati di II livello

Imbusta e invia a domicilio gli esiti previa telefonata alla donna per concordare un appuntamento a breve termine.

### 10. Gestione dei solleciti



## DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Controlla periodicamente se la donna ha effettuato gli esami richiesti ed eventualmente la contatta di nuovo e rinvia l'invito.

### 11. Gestione degli esami di III livello

Se la donna deve effettuare un trattamento, (la data è stabilita e comunicata dal Ginecologo) la SSO registra l'esito dello stesso a fine percorso e facilita l'iter da intraprendere.

### 12. Raccolta dei dati Gisci

Le statistiche elaborate dal software regionale dovrebbero essere confrontate con un elenco appositamente creato in ambiente excel contenente i test positivi e relativi esiti (colpo, biopsia, conizzazione/intervento).

Tutti i passaggi sopra descritti devono essere registrati nel software regionale; l'eventuale utilizzo di cartaceo serve inizialmente per un periodo di transizione.



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Allegato 2

SCHEDA DI RISPOSTA DEL PAP-TEST

Cognome..... Nome..... nata il.....

**ADEGUATEZZA : il campione esaminato risulta:**

- 1) **Adeguato** : 1a) con endocervicali o metaplastiche;  
1b) senza endocervicali o metaplastiche;  
1c) con sangue o flogosi parzialmente oscurante il quadro.
- 2) **Inadeguato** : 2 a) per scarsa cellularità;  
2 b) eccesso di materiale flogistico;  
2 c) presenza di artefatti da fissazione incongruente o insufficiente  
2 d) eccesso di materiale ematico  
2 e) eccesso di citolisi;  
2 f) sovrapposizione di materiale estraneo inquinante;  
2 g) preparato non processabile (vetrino rotto);  
2 h) preparato rifiutato per incompletezza/incongruenza dei dati anagrafici o clinici;  
2 i) altro (specificare)

**CATEGORIA DIAGNOSTICA: Il campione esaminato mostra un quadro citologico :**

- **NILM**: negativo per lesione intraepiteliale o malignità.
- **ASC-US**: con presenza di cellule squamose atipiche di incerto significato diagnostico, dubbie per lesione di basso grado.
- **ASC-H**: con cellule squamose atipiche di incerto significato diagnostico, dubbie per lesione di alto grado.
- **L-SIL**: lesione squamosa intraepiteliale di basso grado (DL, CIN1).
- **H-SIL**: lesione squamosa intraepiteliale di alto grado (DM-DG-CIS, CIN2-3).
- **SCC**: con presenza di cellule tumorali maligne squamose (CTM)
- **AGC** : cellule ghiandolari atipiche di incerto significato diagnostico.  
Specificare se:
  - a) endometriali;
  - b) del canale cervicale;
  - c) di origine non precisabile.
- **AGC-H**: cellule ghiandolari atipiche di incerto significato diagnostico, non si esclude un adenocarcinoma.  
Specificare se:
  - a) endometriale;
  - b) del canale cervicale;
  - c) di origine non precisabile.
- **AIS**: riferibile ad adenocarcinoma in situ endocervicale.
- **Adenocarcinoma**: riferibile ad adenocarcinoma.  
Specificare se:
  - a) endometriale;
  - b) del canale cervicale;
  - c) di origine non precisabile).
- **Altro**: Con cellule atipiche riferibili ad altre neoplasie ( specificare)

Data..... Esaminatore.....

Data..... SUPERVISIONE NO SI Anatomopatologo .....



## DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

## Frasario PAP – TEST

## 1) NILM

Campione adeguato

Quadro citologico negativo per lesioni intraepiteliali o malignità. (NILM)

Prossimo controllo fra tre anni

## 2) ASC-US

Campione adeguato

Presenza di cellule squamose atipiche di incerto significato diagnostico (ASC-US), non si esclude una lesione intraepiteliale di basso grado

Si consigliano visita ginecologica e colposcopia

## 3) ASC-H

Campione adeguato

Presenza di cellule squamose atipiche di incerto significato diagnostico (ASC-H), non si esclude una lesione intraepiteliale di alto grado

Si consigliano visita ginecologica, colposcopia ed eventuale biopsia

## 4) L-SIL

Campione adeguato

Cellule squamose atipiche riferibili a lesione intraepiteliale di basso grado (L-SIL o DL o CIN1)

Si consigliano visita ginecologica e colposcopia.

## 5) H-SIL

Campione adeguato

Cellule squamose atipiche riferibili a lesione intraepiteliale di alto grado (H-SIL o DM-DG-CIS o CIN2-3).

Si consigliano visita ginecologica, colposcopia e biopsia.

## 6) Carcinoma SC

Campione adeguato

Cellule squamose atipiche riferibili a carcinoma (CTM)

Si consigliano visita ginecologica, colposcopia e biopsia.

## 7) AGC

Campione adeguato

Presenza di cellule ghiandolari atipiche verosimilmente endocervicali di incerto significato diagnostico (AGC).

Si consigliano visita ginecologica, colposcopia ed eventuale biopsia o raschiamento frazionato.

## 8) AGC-H

Campione adeguato.

Presenza di cellule ghiandolari atipiche presumibilmente endocervicali di incerto significato diagnostico, non si esclude un adenocarcinoma (AGC-H).

Si consigliano visita ginecologica, colposcopia e biopsia o raschiamento frazionato.

## 9) AIS endocervicale

Campione adeguato.

Presenza di cellule ghiandolari atipiche presumibilmente endocervicali riferibili ad adenocarcinoma in situ (AIS).

Si consigliano visita ginecologica, colposcopia con biopsia e/o raschiamento frazionato.

## 10) Adenocarcinoma

Campione adeguato.

Presenza di cellule ghiandolari atipiche presumibilmente endocervicali riferibili ad adenocarcinoma.

Si consigliano visita ginecologica, colposcopia con biopsia e/o raschiamento frazionato.

## 11) Altre neoplasie

Campione adeguato.

Presenza di cellule atipiche riferibili neoplasia maligna non altrimenti precisabile

Si consigliano visita ginecologica, colposcopia con biopsia e/o raschiamento frazionato.



## DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Allegato 3 lettere e depliant



HPV TEST PRIMARIO  
SCREENING TUMORE COLLO DELL'UTERO  
"PREVENIRE E' VOLERSI BENE"



Segreteria Screening Oncologici  
«Indirizzo SSO»

data»

Data di nascita: «DATANASCITA»

«COGNOME\_E\_NOME»

«INDIRIZZO»

«CAP» «COMUNE» («PROVINCIA»)

Gentile Signora,

La invitiamo ad aderire al Programma di Screening organizzato dalla Regione Marche in accordo con il Suo Medico di Medicina Generale.

Tale programma riguarda la prevenzione del tumore del collo dell'utero con l'utilizzo del test per la ricerca del Papilloma Virus Umano (HPV) a livello della cervice Uterina (vedi depliant allegato per i dettagli delle informazioni).

Le abbiamo pertanto riservato un appuntamento per eseguire gratuitamente il TEST HPV e La invitiamo a presentarsi con questa lettera presso:

«STRUTT\_EROGANTE»

IL GIORNO: «GIORNO\_INVITO» ALLE ORE «ALLE\_ORE»

Se Lei non potrà eseguire il test nel giorno stabilito o se desidera ulteriori informazioni La preghiamo di telefonare alla Segreteria Screening Oncologici  
numero verde 800.XX.XXX dal lunedì al venerdì dalle ore XX alle ore XX.

La informiamo che :

- ✎ non occorre l'impegnativa, è sufficiente questa lettera
- ✎ il test verrà effettuato da un'Ostetrica
- ✎ su Sua richiesta Le sarà fornita una giustificazione per il lavoro
- ✎ se nel 201X deve effettuare il pap test potrà eseguirlo con lo stesso prelievo dell'HPV

***E' importantissimo, per Lei e per tutte le donne, aderire al Programma..***

La ringraziamo per l'attenzione e Le porgiamo distinti saluti.

IL MEDICO DI MEDICINA GENERALE  
«MMG»

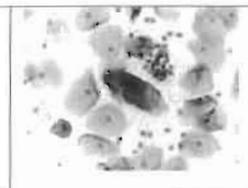
IL RESPONSABILE DEL PROGETTO  
Dott.ssa XXX



## DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE



### IL TEST HPV



La Regione Marche offre il test HPV come primo test di screening per la prevenzione del tumore del collo dell'utero alle donne dai 35-64 anni

#### PERCHÈ PROPONIAMO QUESTO TEST

Di recente ricerche scientifiche hanno evidenziato che eseguire il test di screening con il test HPV migliora le possibilità di diagnosi di lesioni pre-tumorali del collo dell'utero dalle quali è possibile guarire.

Oggi sappiamo che la quasi totalità di queste lesioni è causata da un virus denominato Papilloma Virus Umano - HPV.

#### INDICAZIONI DA SEGUIRE PER LA BUONA RIUSCITA DEL TEST

- ✂ il test non va effettuato durante il flusso mestruale o nei giorni immediatamente precedenti o successivi
- ✂ l'uso di ovuli, candele o lavande vaginali nei tre giorni che precedono il prelievo va evitato
- ✂ i rapporti sessuali nelle 24 ore che precedono il prelievo vanno evitati.

#### LA MODALITÀ DI PRELIEVO

E' identica a quella usata per il Pap test; quello che cambia è il tipo di analisi effettuata sul campione prelevato.

#### I RISULTATI DEL TEST

1. Se il Test HPV risulta negativo Lei rientrerà nel percorso normale dello screening.
2. Se il Test HPV risulta positivo, il Laboratorio esegue, sullo stesso campione già prelevato, il Pap test:
  - Se il Pap test risulterà negativo sarà richiamata ad eseguire un nuovo test HPV dopo un anno.
  - Se il Pap test risulterà positivo sarà necessario un esame di approfondimento (Colposcopia) che Le verrà prenotato direttamente dalla Segreteria Screening presso il centro di Colposcopia della nostra Area Vasta.

La invitiamo pertanto a sottoporsi al test HPV.

Per avere maggiori informazioni relative al virus HPV è possibile consultare il sito:

<http://www.gisci.it/documenti-gisci> visionando tra i Documenti GISCI la sezione "Le 100 domande sull'HPV"



## DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

### PER SAPERNE DI PIÙ

1. Che cos'è il papilloma virus umano - HPV?

E' un Virus Umano che causa un'infezione molto frequente che la maggior parte delle donne prende almeno una volta nella vita.

2. Che cosa fa questa infezione?

In genere non causa alcuna alterazione e si risolve da sola. In una minoranza di casi provoca delle lesioni al collo dell'utero. La maggioranza delle lesioni guarisce spontaneamente, ma alcune, se non curate, progrediscono lentamente verso forme tumorali. Ci vogliono però molti anni perché le lesioni si trasformino e solo pochissime donne con infezione da HPV sviluppano un tumore del collo dell'utero.

3. Quanto tempo dura l'infezione?

La maggior parte delle infezioni guarisce spontaneamente: circa il 50% nel corso di un anno e circa l'80% in due anni.

4. Come si prende?

Questa infezione si prende per via sessuale, anche se non necessariamente in seguito ad un rapporto sessuale completo. In alcuni casi l'infezione può essere trasmessa da una persona all'altra molti anni dopo averla presa. Il fatto di avere l'infezione può, quindi, non avere nulla a che fare con l'attuale partner.

5. Si può sempre effettuare?

Il test HPV e il Pap-test possono essere effettuati in donne in gravidanza e in donne che non hanno mai avuto rapporti sessuali. In tutti questi casi è importante avvisare della propria situazione l'Ostetrica prima dell'esecuzione dell'esame.

6. Come si cura?

Non ci sono ancora farmaci per curare questa infezione. In particolare si è visto che non servono antibiotici, ovuli o lavande vaginali. La cosa più importante però, è identificare in tempo le alterazioni provocate dal virus che sono proprio quelle che cerchiamo con il pap test tradizionale. Quindi partecipare allo screening è la cosa più efficace che Lei possa fare.

7. Si può prevenire?

E' molto difficile prevenirla, infatti è un'infezione molto comune, soprattutto fra le persone giovani e l'uso del preservativo non garantisce una protezione del 100%. Esiste un vaccino contro alcuni tipi di virus, responsabili di circa il 70% dei tumori del collo dell'utero. Dal 2008 è iniziata una campagna di vaccinazione gratuita rivolta alla adolescenti dal 12° anno di età. E' possibile contattare il Servizio di Igiene e Sanità Pubblica per eventuali informazioni.



**DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE**



**HPV TEST PRIMARIO  
SCREENING TUMORE COLLO DELL'UTERO  
"PREVENIRE E' VOLERSI BENE"**

Data di stampa «data»

COD. campione: XXX

Data di Nascita:

Cognome nome

Via

Cap

Comune

Gentile Signora ,

La ringraziamo per aver aderito al Programma di Screening che prevede il test dell'HPV.

Il protocollo dello Screening prevede la ripetizione del test **dopo 5 anni** per le donne in età compresa tra **35 e i 64 anni**.

**Ricordi:**

il test HPV è il test più efficace per prevenire il tumore del collo dell'utero nelle donne della sua età. Come ogni esame però, presenta dei limiti e non può individuare altre malattie ginecologiche. Consulti quindi il suo Medico se dovesse notare qualcosa di insolito per lei, come per esempio perdite di sangue tra una mestruazione e l'altra, dopo la menopausa o dopo i rapporti sessuali.

Se desidera altre **informazioni** sul test HPV o sul Pap-test di screening può:

- telefonare al numero verdeXX dal lunedì al venerdì dalle XX alle XX
- contattare il seguente indirizzo e-mail: xxxxx@xxx.xx
- leggere Le 100 Domande sull'HPV sul sito [www.gisci.it](http://www.gisci.it)

Di seguito Le indichiamo l'esito del test HPV:

**ADEGUATEZZA DEL CAMPIONE:** «adeguato/materiale insufficiente»

**ESITO :** «negativo»

Il Responsabile del Progetto

Dott: .....

- *Il test HPV è stato effettuato presso Il Laboratorio xx , è stato effettuato con un metodo validato per lo screening che individua HPV 16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,68.*



**DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE**

- Il test HPV è stato refertato dal Dott. XX



HPV TEST PRIMARIO  
SCREENING TUMORE COLLO DELL'UTERO  
"PREVENIRE E' VOLERSI BENE"



Data di stampa «data»

COD. campione: XXX

Data di Nascita:

Cognome nome

Via

Cap

Comune

Gentile Signora ,

La ringraziamo per aver aderito al Programma di Screening che prevede il test dell'HPV.

la informiamo che il test HPV da lei eseguito all'interno del programma di prevenzione dei tumori del collo dell'utero è risultato positivo, cioè è stata evidenziata la presenza del Papilloma Virus.

Il Pap-test effettuato sullo stesso prelievo del test dell'HPV è risultato anormale, per cui La invitiamo a sottoporsi alla **Colposcopia**.

Se desidera altre informazioni può:

- telefonare allo 0XXxxxxx dal lunedì al venerdì dalle xx alle xx
- contattare il seguente indirizzo e-mail: xxxxx@xxx.xx
- leggere Le 100 Domande sull'HPV sul sito [www.gisci.it](http://www.gisci.it)

Se desidera altre informazioni sul test HPV o sul Pap-test di screening può:

- telefonare al numero verdeXX dal lunedì al venerdì dalle XX alle XX
- contattare il seguente indirizzo e-mail: xxxxx@xxx.xx
- leggere Le 100 Domande sull'HPV sul sito [www.gisci.it](http://www.gisci.it)

Di seguito Le indichiamo gli esiti dei test:

HPV : «Positivo»

PAT TEST : «positivo «(ASCUS,ASC-H/LSIL/HSIL/CA ACG »)

Il Responsabile del Progetto

Dott: .....

- Il test HPV è stato effettuato presso Il Laboratorio xx , è stato effettuato con un metodo validato per lo screening che individua HPV 16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,68.
- Il test HPV è stato refertato dal Dott. XX



**DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE**

- Il pap test è stato repertato dal Dott. XX



**HPV TEST PRIMARIO  
SCREENING TUMORE COLLO DELL'UTERO  
"PREVENIRE E' VOLERSI BENE"**



Data di stampa «data»

COD. campione: XXX

Data di Nascita:

Cognome nome

Via

Cap

Comune

Gentile Signora,

La ringraziamo per aver aderito al Programma di Screening che prevede il test dell'HPV.

la informiamo che il test HPV da lei eseguito all'interno del programma di prevenzione dei tumori del collo dell'utero è risultato positivo, cioè è stata evidenziata la presenza del Papilloma Virus.

Il Pap-test effettuato sullo stesso prelievo del test dell'HPV è risultato normale.

Poiché le infezioni sostenute da HPV scompaiono da sole nella maggior parte dei casi, non c'è bisogno di molti controlli ravvicinati.

**Riceverà un nostro invito per ripetere il test HPV tra circa 12 mesi**

Se desidera altre informazioni sul test HPV o sul Pap-test di screening può:

- telefonare al numero verde XX dal lunedì al venerdì dalle XX alle XX
- contattare il seguente indirizzo e-mail: xxxxx@xxx.xx
- leggere Le 100 Domande sull'HPV sul sito [www.gisci.it](http://www.gisci.it)

Di seguito Le indichiamo gli esiti dei test:

HPV : «Positivo»

PAT TEST : «negativo/positivo «(ASCUS,ASC-H/LSIL/HSIL/CA ACG »

Il Responsabile del Progetto

Dott: .....

- Il test HPV è stato effettuato presso Il Laboratorio xx , è stato effettuato con un metodo validato per lo screening che individua HPV 16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,68.
- Il test HPV è stato refertato dal Dott. XX
- Il pap test è stato repertato dal Dott. XX



## DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE



SCREENING DEL CANCRO DEL COLLO DELL'UTERO  
"PREVENIRE E' VOLERSI BENE"



Gentile Collega,

ti scriviamo per informarti sulle novità riguardanti lo Screening del tumore del collo dell'utero nelle Marche. In seguito alla delibera della Regione Marche del XX 2016, il test di Screening **per le donne nella fascia di età 35-64 anni** sarà il test per la ricerca di ceppi ad alto rischio oncogeno per Papilloma Virus Umano (**test HPV**).

Questo cambiamento è supportato dai risultati della ricerca scientifica (trial randomizzati). Le evidenze sull'efficacia del test HPV come test di screening primario sono riportate in un documento tecnico di sintesi delle evidenze pubblicato nei quaderni di Epidemiologia e Prevenzione ([www.epiprev.it/pubblicazione/epidemiol-prev-2012-36-3-4-suppl-1](http://www.epiprev.it/pubblicazione/epidemiol-prev-2012-36-3-4-suppl-1))

**Per le donne tra i 25 e 34 anni il Pap test** continuerà ad essere il test di screening perchè in questa fascia è il test di screening ottimale.

I principi fondamentali da seguire affinché un programma con test HPV sia efficace sono:

- 1) utilizzare un test HPV validato per lo screening
- 2) effettuare il test HPV solo all'interno del programma di Screening organizzato e quindi monitorato
- 3) seguire protocolli appropriati di gestione delle donne risultate positive ai test

In sintesi il nuovo protocollo dello Screening basato sul test HPV prevede che:

- le donne con **test HPV negativo** saranno invitate a ripetere il test dopo 5 anni
- le donne con **test HPV positivo e pap test anormale** verranno invitate a colposcopia.
- le donne che, pur essendo **positive al test HPV**, hanno una **citologia normale**, verranno reinvitate ad eseguire il test HPV dopo un anno.

Se il test sarà ancora positivo verranno inviate a colposcopia, mentre se sarà negativo rientreranno nel normale programma di screening (vedi retro).

L'intervallo di 5 anni è stato dimostrato essere sicuro; infatti, il numero di lesioni identificabili dopo 5 anni di intervallo da un test HPV negativo sono minori di quelle identificabili dopo un intervallo 3 anni da un Pap test negativo.

La sfida maggiore nell'adozione di questo protocollo risiede nelle problematiche comunicative destinate dall'HPV che riguarda due ambiti molto critici, le malattie sessualmente trasmesse da una parte e il rischio di cancro dall'altra.

Per questo motivo, da anni il gruppo italiano di lavoro sullo screening del carcinoma della cervice uterina (GISCI) si occupa di questa tematica producendo e aggiornando materiale informativo sull'HPV destinato ad utenti e agli operatori (le 100 domande sull'HPV: [www.gisci.it/documenti/documenti\\_gisci/100d\\_hpv\\_2011.pdf](http://www.gisci.it/documenti/documenti_gisci/100d_hpv_2011.pdf)).

Il Tuo ruolo, come sempre, è fondamentale per garantire la partecipazione consapevole e informata di tutte le donne Tue assistite.

RingraziandoTi in anticipo per la Tua preziosa collaborazione

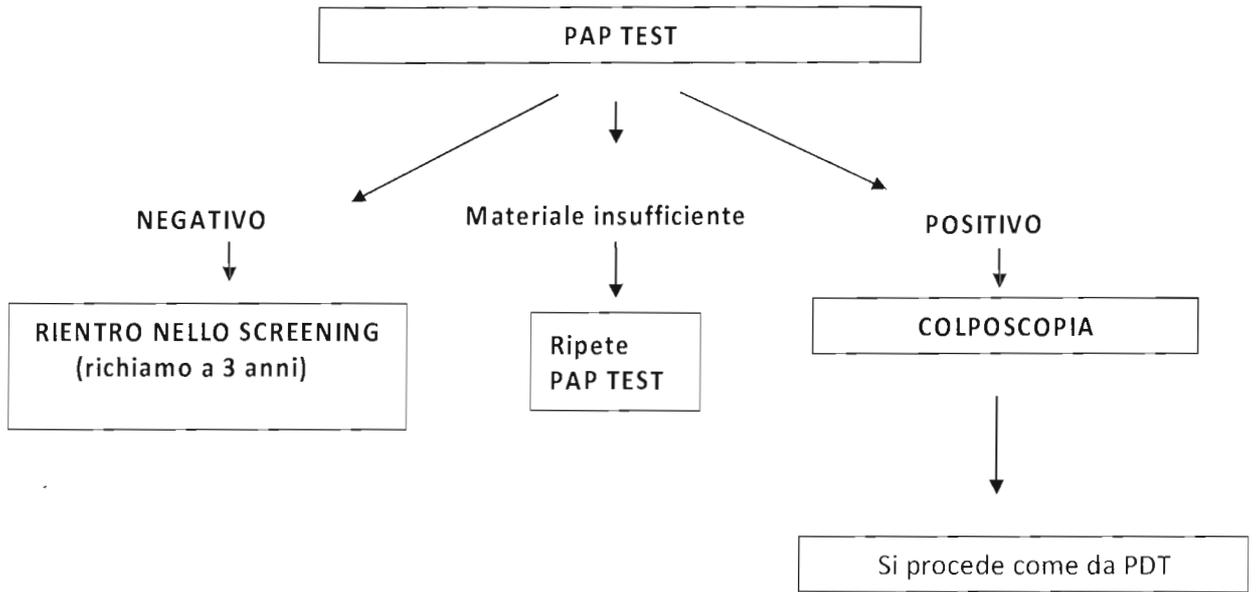
Cordiali Saluti

Il Responsabile  
Centro Unico di Screening AVX  
Dott.

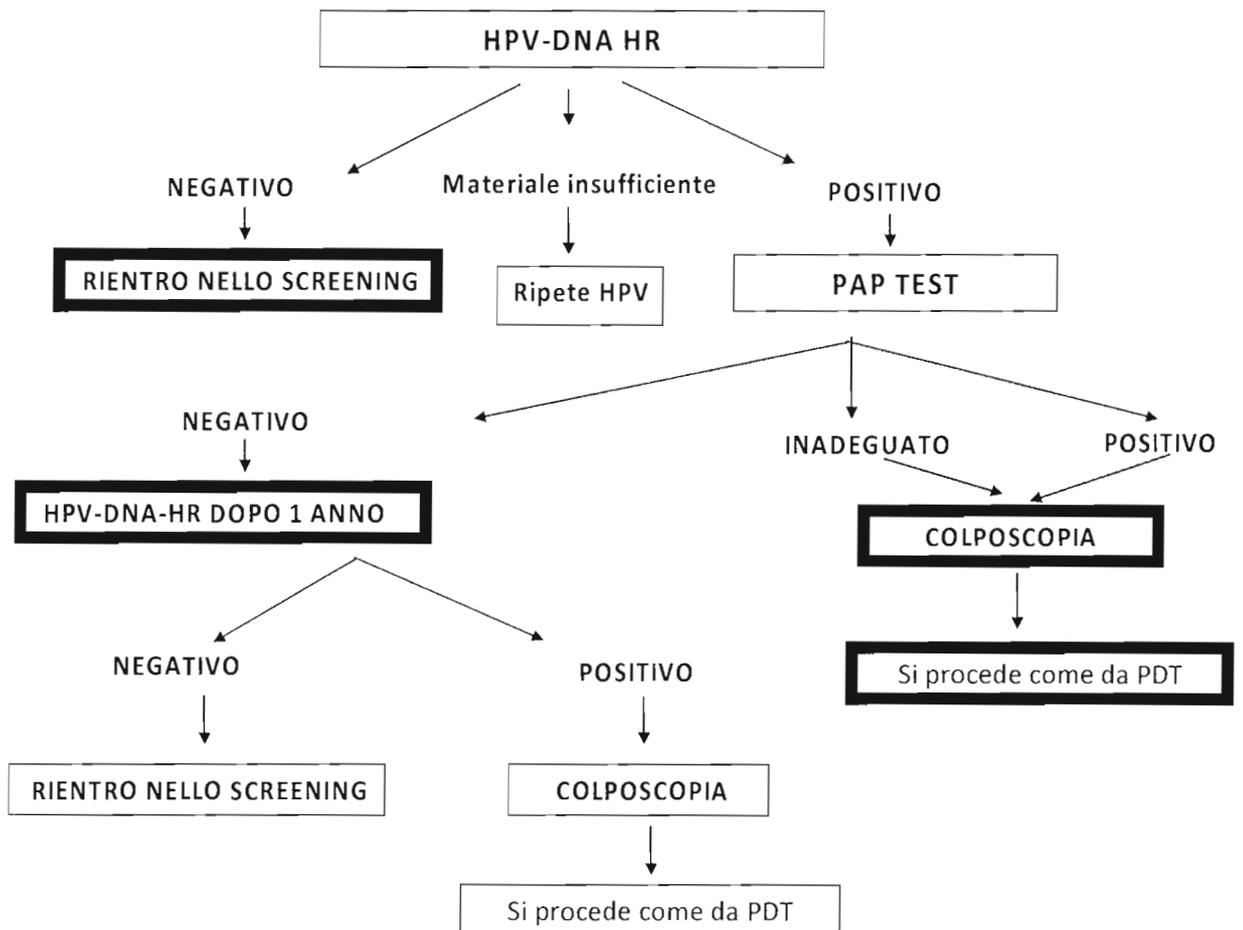


### DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

#### Pap-test per donne d'età: 25-34 anni



#### HPV test primario per donne d'età: 35-64 anni





## DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

### Allegato 4-A

#### REFERTAZIONE CITOLOGIA CERVICO-VAGINALE - IL SISTEMA BETHESDA 2001

**Tipo di campione:** indicare se Pap test convenzionale o in fase liquida

**Adeguatezza del preparato:** sono previste le categorie "soddisfacente" ed "insoddisfacente"; non è ammessa la categoria "soddisfacente ma limitato da...."

**Interpretazione/risultato:** categorizzazione generale.

1. Negativo per lesione intraepiteliale o malignità
2. Anormalità delle cellule epiteliali. Dettagliare con una delle seguenti categorie

#### 2.1 Cellule Squamose

##### 2.1.1 Cellule squamose atipiche (ASC)

2.1.1.1 Cellule squamose atipiche di significato indeterminato (ASC-US)

2.1.1.2 Cellule squamose atipiche di significato indeterminato; non possibile escludere H-SIL (ASC-H)

2.1.2 Lesione intraepiteliale squamosa di basso grado (L-SIL) / displasia lieve, HPV / CIN1

2.1.3 Lesione intraepiteliale squamosa di alto grado (H-SIL) / displasia moderata, grave e carcinoma in situ / CIN2 e CIN3

2.1.4 Carcinoma squamoso con quadri sospetti per invasione

2.1.5 Carcinoma squamoso

#### 2.2 Cellule Ghiandolari

2.2.1 cellule ghiandolari atipiche (AGC) – (NAS o eventualmente specificare: endocervicali, endometriali)

2.2.2 Cellule ghiandolari atipiche probabile neoplasia (NAS o specificare se endocervicali)

2.2.3 Adenocarcinoma endocervicale in situ (AIS)

2.2.4 Adenocarcinoma, NAS

2.2.5 Adenocarcinoma endocervicale

2.2.6 Adenocarcinoma endometriale

2.2.7 Adenocarcinoma extrauterino

#### 2.3 Altre neoplasie maligne: specificare

NAS = Non Altrimenti Specificato



## DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Allegato 4-B

### CLASSIFICAZIONE ISTOLOGICA WHO DEI TUMORI DELLA CERVICE UTERINA

#### Classificazione WHO2003

#### 1. TUMORI EPITELIALI

##### 1.1. TUMORI SQUAMOSI E PRECURSORI

##### 1.1.1. CARCINOMA SQUAMOSO INFILTRANTE

- 1.1.1.1. Cheratinizzante
- 1.1.1.2. Non cheratinizzante
- 1.1.1.3. Basaloide
- 1.1.1.4. Verrucoso
- 1.1.1.5. Condilomatoso
- 1.1.1.6. Papillare (transizionale)
- 1.1.1.7. Linfoepitelioma like
- 1.1.1.8. Squamo-transizionale

##### 1.1.2. CARCINOMA A CELLULE SQUAMOSE INIZIALMENTE INVASIVO (MICROINVASIVO)

##### 1.1.3. NEOPLASIA SQUAMOSA INTRAEPITELIALE

- 1.1.3.1. Neoplasia cervicale intraepiteliale (CIN) 3 / carcinoma a cellule squamose in situ

##### 1.1.4. LESIONI A CELLULE SQUAMOSE, BENIGNE

- 1.1.4.1. Condiloma acuminato
- 1.1.4.2. Papilloma squamoso
- 1.1.4.3. Polipo fibroepiteliale

##### 1.2. TUMORI GHIANDOLARI E PRECURSORI

##### 1.2.1. ADENOCARCINOMA

- 1.2.1.1. Adenocarcinoma mucinoso
- 1.2.1.2. Adenocarcinoma mucinoso di tipo endocervicale
- 1.2.1.3. Adenocarcinoma mucinoso di tipo intestinale
- 1.2.1.4. Adenocarcinoma mucinoso a cellule ad anello con castone
- 1.2.1.5. Adenocarcinoma mucinoso "a minima deviazione"
- 1.2.1.6. Adenocarcinoma mucinoso villo ghiandolare
- 1.2.1.7. Adenocarcinoma endometrioido
- 1.2.1.8. Adenocarcinoma a cellule chiare 36
- 1.2.1.9. Adenocarcinoma sieroso
- 1.2.1.10. Adenocarcinoma mesonefrico

##### 1.2.2. ADENOCARCINOMA INIZIALMENTE INVASIVO

##### 1.2.3. ADENOCARCINOMA IN SITU

##### 1.2.4. DISPLASIA GHIANDOLARE

##### 1.2.5. LESIONI GHIANDOLARI BENIGNE

- 1.2.5.1. Papilloma mulleriano
- 1.2.5.2. Polipo endocervicale

##### 1.3 ALTRI TUMORI EPITELIALI

- 1.3.1 Carcinoma adenosquamoso



## DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

- 1.3.1.1 Variante carcinoma "a cellule vetrose" (glassy cell)
- 1.3.2 Carcinoma adenoideo cistico
- 1.3.3 Carcinoma adenoideo basale
- 1.3.4 Tumori neuroendocrini
  - 1.3.4.1 Carcinoide
  - 1.3.4.2 Carcinoide atipico
  - 1.3.4.3 Carcinoide a piccole cellule
  - 1.3.4.4 Carcinoide neuroendocrino a grandi cellule
- 1.3.5 Carcinoma indifferenziato

### 2 TUMORI MESENCHIMALI E CONDIZIONI SIMIL TUMORALI

- 2.1 Leiomiosarcoma
- 2.2 Sarcoma stromale endometrioido, basso grado
- 2.3 Sarcoma endocervicale indifferenziato
- 2.4 Sarcoma botrioide
- 2.5 Sarcoma alveolare parti molli
- 2.6 Angiosarcoma
- 2.7 Tumore maligno delle guaine dei nervi periferici
- 2.8 Leiomioma
- 2.9 Rabdomioma genitale
- 2.10 Nodulo a cellule fuse postoperatorio

### 3 TUMORI MISTI EPITELIALI E MESENCHIMALI

- 3.1 Carcinosarcoma (tumore misto maligno mulleriano, carcinoma metaplastico)
- 3.2 Adenosarcoma
- 3.3 Tumore di Wilms 37
- 3.4 Adenofibroma
- 3.5 Adenomioma

### 4. TUMORI MELANOCITARI

- 4.1 Melanoma maligno
- 4.2 Nevo blu

### 5. MISCELLANEA DI TUMORI

- 5.1 Tumori di tipo germinale
  - 5.1.1 Yolk sac tumor
  - 5.1.2 Cisti dermoide
  - 5.1.3 Teratoma cistico maturo

### 6. TUMORI LINFOIDI ED EMATOPOIETICI

- 6.1 Linfomi maligni (specificare il tipo)
- 6.2 Leucemia (specificare il tipo)

### 7. TUMORI SECONDARI



## DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

### Allegato 4-C

#### Classificazione WHO 2014

Si allega la nuova Classificazione dei Tumori della Cervice Uterina WHO contenuta nel Volume dei Tumori degli Organi Riproduttivi pubblicata nel 2014 (WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs IARC: Lyon 2014).

L'inserimento nel Protocollo Regionale di questa classificazione aggiornata, vuole essere da stimolo ai Patologi nel mantenere alto il livello diagnostico, non solo nell'ambito della Regione Emilia-Romagna, ma anche a livello Nazionale ed Internazionale.

La nuova revisione della classificazione ha inserito cambiamenti terminologici di cui alcuni importanti che impattano sui programmi di screening nei percorsi di II Livello diagnostico. In particolare questo riguarda le nuove definizioni delle lesioni squamose intraepiteliali suddivise non più in tre gradi (CIN 1, CIN 2, CIN 3), ma in due:

1. Lesioni squamose intraepiteliali di basso grado i cui sinonimi comprendono le neoplasie intraepiteliali cervicali grado 1 (CIN 1), la displasia lieve, il condiloma piatto, l'atipia collocitica e la collocitosi.
2. Lesioni intraepiteliali di alto grado i cui sinonimi comprendono le neoplasie intraepiteliali cervicali grado 2 (CIN2), le neoplasie intraepiteliali cervicali grado 3 (CIN 3), la displasia squamosa moderata, la displasia squamosa severa, il carcinoma squamoso in situ (CIS).

L'adozione della classificazione WHO 2014 dovrà essere concordata fra i patologi e i programmi di screening in una Consensus Conference che analizzerà gli aspetti morfologico -patologici e le ricadute organizzative e gestionali che questi importanti cambiamenti terminologici classificativi comporteranno.



## DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

### Allegato 4 -D

#### CLASSIFICAZIONE DEI TUMORI DELLA CERVICЕ UTERINA a, b

##### Tumori epiteliali

##### Tumori a cellule squamose e loro precursori

##### Lesioni squamose intraepiteliali

Lesioni squamose intraepiteliali di basso grado 8077/0

Lesioni squamose intraepiteliali di alto grado 8077/2

Carcinoma a cellule squamose, NOS 8070/3

Cheratinizzante 8071/3

Non cheratinizzante 8072/3

Papillare 8052/3

Basaloide 8083/3

Condilomatoso 8051/3

Verrucoso 8051/3

Squamotransizionale 8120/3

Linfoepitelioma-like 8082/3

##### Lesioni benigne a cellule squamose 39

Metaplasia squamosa

Condiloma acuminato

Papilloma squamoso 8052/0

Metaplasia transizionale

##### Tumori ghiandolari e loro precursori

Adenocarcinoma in situ 8140/2

Adenocarcinoma 8140/3

Adenocarcinoma endocervicale "usual type" 8140/3

Carcinoma mucinoso, NOS 8480/3

Tipo gastrico 8482/3

Tipo intestinale 8144/3

Tipo a cellule ad anello con castone 8490/3

Carcinoma villoghiandolare 8263/3

Carcinoma endometriode 8380/3

Carcinoma a cellule chiare 8310/3

Carcinoma sieroso 8441/3

Carcinoma mesonefrico 9110/3

Adenocarcinoma misto con carcinoma neuroendocrino 8574/3

##### Tumori ghiandolari benigni e lesioni tumour-like

Polipo endocervicale

Papilloma Mülleriano

Cisti di Naboth

Tunnel clusters

Iperplasia microghiandolare

Iperplasia ghiandolare endocervicale lobulare

Iperplasia endocervicale laminare diffusa

Residui mesonefrici e iperplasia

Reazione di Arias Stella

Endocervicosi

Endometriosi

Metaplasia tuboendometriode

Tessuto prostatico ectopico

##### Altri tumori epiteliali

Carcinoma adenosquamoso 8560/3

Y



## DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Carcinoma a cellule vetrose (Glassy Cell)	8015/3
Carcinoma basale adenoide	8098/3
Carcinoma adenoideo cistico	8200/3
Carcinoma indifferenziato	8020/3
<b>Tumori neuroendocrini</b>	
Tumori neuroendocrini di basso grado	
Carcinoide	8240/3
Carcinoide atipico	8249/3
Carcinoma neuroendocrino di alto grado	
Carcinoma neuroendocrino a piccole cellule	8041/3
Carcinoma neuroendocrino a larghe cellule	8013/3
<b>Tumori mesenchimali e lesioni tumour-like</b>	
Benigni	
Leiomioma	8890/0
Rabdomioma	8905/0
Altri	
Maligni	
Leiomiosarcoma	8890/3
Rabdomiosarcoma	8910/3
Sarcoma alveolare delle parti molli	9581/3
Angiosarcoma	9120/3
Tumore maligno delle guaine dei nervi periferici	9540/3
Altri sarcomi	
Liposarcoma	8850/3
Sarcoma endocervicale indifferenziato	8805/3
Sarcoma di Ewing	9364/3
Lesioni tumour-like	
Nodulo a cellule fusate postoperatorio	
Lesioni lymphoma-like	
<b>Tumori misti epiteliali e mesenchimali</b>	
Adenomioma	8932/0
Adenosarcoma	8933/3
Carcinosarcoma	8980/3
<b>Tumori melanocitici</b>	
Nevo blu	8780/0
Melanoma maligno	8720/3
<b>Tumori a cellule germinali</b>	
Tumori del sacco vitellino (yolk sac tumour)	
<b>Tumori linfoidi e mieloidi</b>	
Linfomi	
Neoplasie mieloidi	
<b>Tumori secondari</b>	

a I codici morfologici derivano dalla Classificazione Internazionale delle Malattie Oncologiche - International Classification of Diseases for Oncology - ICD-O (575A).

I codici 0 indicano tumori benigni.

I codici 1 indicano comportamenti non specificati, borderline o incerti.

I codici 2 indicano carcinoma in situ e neoplasia intraepiteliale di grado III.

I codici 3 indicano tumori maligni.

b La classificazione è stata modificata rispetto alla precedente classificazione WHO dei tumori (1906A), tenendo conto dei cambiamenti delle conoscenze di queste lesioni. Questi codici sono stati approvati dallo IARC/WHO Committee (ICD-O-2013). 42



## DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Allegato 4-E

### STADIAZIONE FIGO PER IL CARCINOMA DELLA CERVICE UTERINA

#### Stadio I

Lesione confinata alla cervice

IA Lesione non visibile, identificata esclusivamente con l'esame al microscopio: profondità di infiltrazione dello stroma non superiore a 5 mm. e diametro maggiore della lesione non superiore a 7 mm. Nessuna lesione identificabile alla osservazione diretta (preclinica).

IA.1 profondità di infiltrazione stromale non superiore a 3 mm. e diametro maggiore non superiore a 7 mm

IA.2 Profondità di infiltrazione stromale fra 3 e 5 mm. e diametro maggiore non superiore a 7 mm

IB Lesione visibile e confinata alla cervice oppure lesione preclinica più grande delle dimensioni previste nello stadio IA

IB1 Lesione fino ai 4 cm.

IB2 Lesione più grande di 4 cm

#### Stadio II

Lesione estesa alla vagina, entro i due terzi superiori, e/o estesa ai parametri ma non alla parete pelvica

IIA Lesione estesa entro i due terzi superiori della vagina ma non ai parametri

IIB Evidente estensione ai parametri ma non alla parete pelvica

#### Stadio III

Lesione estesa al terzo inferiore della vagina o alla parete pelvica; oppure evidenza di idronefrosi o di un rene non funzionante a causa della lesione

IIIA Lesione estesa al terzo inferiore della vagina ma non alla parete pelvica

IIIB Lesione estesa alla parete pelvica oppure idronefrosi o rene non funzionante

#### Stadio IV

Tumore esteso oltre la pelvi o con interessamento clinico della mucosa della vescica o del retto

IVA Tumore esteso ad organi vicini

IVB Tumore esteso ad organi distanti



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Allegato 5



SCREENING CERVICE UTERINA



SCHEDA COLPOSCOPICA

NOME \_\_\_\_\_ COGNOME \_\_\_\_\_

**INSODDISFACENTE PER :**

- GSC non visibile  Flogosi intensa  
 cervice non completamente evidenziabile  Atrofia grave

**QUADRO COLPOSCOPICO NORMALE**

- Epitelio originale :  trofico  Atrofico  
Epitelio cilindrico :  fino a 1/3  
 fino a 2/3  
 Superiore a 2/3

Zona di trasformazione (ZTN)

- Incompleta  Sbocchi ghiandolari  
 Completa  cisti di Naboth

**QUADRO COLPOSCOPICO ANORMALE**

- Dentro la zona di trasformazione  
 Fuori dalla zona di trasformazione

**Trasformazione anormale Grado 1 (G1)**

- Epitelio bianco sottile piatto  
 Epitelio bianco sottile micropapillare/ microinvoluta  
 Mosaico regolare  
 Puntato regolare

**Trasformazione anormale Grado 2 (G2)**

- Epitelio bianco ispessito piatto  
 Epitelio bianco ispessito micropapillare/ microinvoluta  
 Mosaico irregolare  
 Puntato irregolare  
 Sbocchi ghiandolari ispessiti  
 Vasi atipici  
 Sospetta neoplasia invasiva

**REPERTI MISCELLANEI**

Sospetta condilomatosi :  Florida  Leucoplasiforme  a punti bianchi  Mosaiciforme  Mista

- Leucoplachia  Esiti di trattamento  Erosione/Ulcera  Colpite  
 Endometriosi  Vescicole/Bolle  Area iodochiara, non acidofila  
 Decidui  Cupola vaginale  Superficie micropapillare non acidofila  
 Polipo  Tessuto di granulazione

**TEST DI SCHILLER**

- Captante  Non Captante  Captazione disomogenea

ANNOTAZIONI \_\_\_\_\_

DATA \_\_\_\_\_

Medico \_\_\_\_\_



**DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE**

Allegato 6



SCREENING SERVICE UTERINA



MODULO DI CONSENSO INFORMATO

UNITA' OPERATIVA Ostetricia e Ginecologia

La SOTTOSCRITTA \_\_\_\_\_ dovrà sottoporsi a

**COLPOSCOPIA ED EVENTUALE BIOPSIA**

**A TAL FINE DICHIARA**

di essere stata informata dal Dirigente Medico che firma il presente modulo, dei seguenti aspetti relativi al trattamento sanitario volontario cui intende sottoporsi:

- SCOPO, MODALITA' DEL TRATTAMENTO E BENEFICI PREVISTI;
- RISCHI/INCONVENIENTI ragionevolmente prevedibili per la persona;
- MODALITA' DI INTERVENTO
- CONSEGUENZE DEL MANCATO TRATTAMENTO;

*DICHIARA INOLTRE*

- di aver ricevuto dalla Segreteria Screening il depliant informativo per il trattamento preposto,
- che prima di esprimere il consenso al trattamento sanitario diagnostico e/o terapeutico ha avuto il tempo necessario per decidere e l'opportunità di chiedere eventualmente informazione ad un medico di fiducia;
- che tutte le domande poste hanno avuto risposta soddisfacente;

**FIRMANDO IL PRESENTE CONSENSO**

- autorizza il trattamento sanitario diagnostico di cui alla premessa;

FIRMA  
DELLA  
PAZIENTE \_\_\_\_\_

FIRMA  
DEL  
MEDICO \_\_\_\_\_

Sede e data \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_



**DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE**

Allegato 7



SCREENING SERVICE UTERINA



Richiesta esame istopatologico

**PRESTAZIONE: BIOPSIA CON PINZA**

COGNOME \_\_\_\_\_ NOME \_\_\_\_\_

DATA DI NASCITA \_\_/\_\_/\_\_

SEDE ESATTA DEL PRELIEVO \_\_\_\_\_

DATA INIZIO DELLA LESIONE \_\_/\_\_/\_\_

NOTIZIE CLINICHE: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

SINTOMI: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

DIAGNOSI CLINICA: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

EVENTUALE TERAPIA EFFETTUATA: \_\_\_\_\_

ESAMI DI LABORATORIO SIGNIFICATIVI: \_\_\_\_\_

DATA ULTIMA MESTRUAZIONE \_\_/\_\_/\_\_

ESAMI ISTOLOGICI PRECEDENTI \_\_\_\_\_

DATA DELLA RICHIESTA \_\_/\_\_/\_\_

MEDICO RICHIEDENTE: \_\_\_\_\_

FIRMA \_\_\_\_\_

STRUTTURA A CUI VA INDIRIZZATA LA RISPOSTA: \_\_\_\_\_



## DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Allegato 8

### TEMPARIO



TEMPO CHE INTERCORRE TRA	Tempo
1. l'inizio e le fine del prelievo per il test di I livello	8-10 minuti
2. la data di esecuzione del pap test e la data di accettazione del vetrino	3 gg
3. la data di esecuzione del test e la data di refertazione	<= 20 gg
4. la data di arrivo del referto in Segreteria Screening e la data comunicazione alla donna	3 gg
5. la data di refertazione vetrino e la data di effettuazione della colposcopia	<= 28 gg
6. l'inizio e le fine della Colposcopia	15-20 minuti
7. la data effettuazione biopsia e la data di accettazione del campione in Anatomia Patologica	3 gg
8. la data di esecuzione biopsia e la data di refertazione istologica	20 gg
9. la data di arrivo referto istologica al Ginecologo e la data comunicazione alla donna	10 gg
10. la data di arrivo referto istologico e successivo trattamento escissionale o distruttivo	20 gg
11. la data di conclusione II livello e la data di presa in carico del III livello	15 gg
12. la data dell'invito e la data del sollecito	6 mesi



## DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Allegato 9

### Trasporto in sicurezza dei campioni biologici

#### 1. Razionale

Le attività connesse con la spedizione ed il trasporto di sostanze infettive o potenzialmente tali, di campioni diagnostici e di materiali biologici costituiscono un potenziale pericolo di contaminazione del personale e dell'ambiente in caso di incidenti determinanti la fuoriuscita del materiale dai contenitori, in particolare modo se tali incidenti avvengono a causa di inappropriato confezionamento dei materiali.

Nello svolgimento di tali attività, oltre ad utilizzare presidi dedicati è raccomandato rispettare modalità di raccolta, conservazione e trasporto sicuri.

#### 2. Scopo

Garantire la sicurezza degli operatori coinvolti nelle operazioni di confezionamento, trasporto e spedizione di campioni diagnostici e di materiali biologici a potenziale rischio infettivo.

Impedire la dispersione nell'ambiente di potenziali agenti infettanti.

Far sì che il materiale giunga a destinazione nei tempi e nelle condizioni ottimali al fine di poter essere analizzato, garantendo la sicurezza del personale di laboratorio e l'attendibilità del risultato diagnostico.

**3. Campioni diagnostici:** comprendono tutti i materiali di origine umana o animale, inclusi escreti, sangue e suoi componenti, tessuti e fluidi tissutali, raccolti a scopo diagnostico.

**Contenitore primario:** esso contiene il campione. Si tratta di barattoli che sono di materiale impermeabile e a tenuta stagna, con chiusura a vite.

**Contenitore secondario:** è un contenitore di materiale resistente, impermeabile, a tenuta, adatto a contenere e proteggere il recipiente primario. Esso può contenere anche più contenitori primari purché adeguatamente collocati. Deve riportare ben visibile all'esterno il simbolo di rischio biologico; (sacchetto di plastica utilizzato dai laboratori analisi).

Utilizzando le buste in uso al Laboratorio, le stesse delle provette dei prelievi:

- Inserire il campione nella tasca centrale più lunga
- Chiudere la busta ermeticamente
- Inserire il documento di accompagnamento nella tasca esterna
- Trasportare il campione

Aprire e smaltire la busta correttamente.

**Imballo esterno:** è un sistema di imballaggio per la protezione da agenti esterni ed urti durante il trasporto; Il volume totale del materiale da spedire non può essere superiore a 500 ml e, nel caso dovesse superare i 50 ml, occorre aggiungere fra il recipiente secondario e il recipiente esterno, una ulteriore quantità di materiale assorbente.

Al di là delle precedenti definizioni, si raccomanda di considerare tutti i campioni contenenti materiale biologico come potenzialmente infetti e pertanto di adottare durante la loro manipolazione tutte le precauzioni orientate alla sicurezza.

Circolare del Ministero della Salute n. 3 dell'8 maggio 2003:

[http://www.salute.gov.it/imgs/c\\_17\\_normativa\\_394\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/c_17_normativa_394_allegato.pdf)



*Handwritten signature*



## DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

### Allegato 10

#### Indicatori per il monitoraggio dei programmi di screening con test HPV primario

A cura del Gruppo di lavoro sugli Indicatori dello screening con test HPV primario Gisci 2016

#### Periodicità del calcolo degli indicatori

Annuale

Per quanto riguarda la survey dell'Osservatorio Nazionale Screening, ogni anno verranno richiesti i dati sulle attività svolte nelle donne invitate nell'anno precedente e screenate fino al 30 di aprile.

#### Legenda

Tempo zero: primo test HPV ed eventuale Pap test di triage e approfondimenti di secondo livello

Ripetizione a un anno: test HPV ed eventuali approfondimenti di secondo livello in donne HPV+Pap- al tempo zero

Primo esame: primo episodio di screening con test HPV Esami successivi: episodi di screening con test HPV successivi al primo

La struttura della scheda :per ciascun indicatore viene riportata una scheda, con le seguenti informazioni

<b>Definizione</b>	fornisce definizioni rigorose al fine di ottenere dati riproducibili
<b>Scopo</b>	descrive il significato e la rilevanza dell'indicatore ai fini della valutazione
<b>Livello di priorità</b>	è associato alla rilevanza dell'indicatore per il confronto e la valutazione della qualità e dell'impatto del programma
<b>Dati necessari</b>	indica i dati necessari per la costruzione dell'indicatore e fornisce indicazioni su come essi possono essere ottenuti in pratica, tenendo conto anche di possibili modelli organizzativi diversi
<b>Formula</b>	fornisce la formula matematica per il calcolo, con la definizione precisa del numeratore e del denominatore
<b>Interpretazione</b>	descrive i principali problemi che possono insorgere nell'interpretazione dei risultati
<b>Standard di riferimento</b>	Quando i dati di letteratura lo permettono sono individuati degli standard di riferimento che indicano i valori che l'indicatore dovrebbe avere per essere: - <b>accettabile</b> , che rappresenta il valore minimo (o massimo) che l'indicatore dovrebbe raggiungere - <b>desiderabile</b> , che rappresenta il livello ideale.  Nei casi per i quali non è stato possibile definire alcuno standard, viene suggerita comunque la raccolta dei dati ed il monitoraggio dell'indicatore da cui trarre, successivamente, indicazioni sulla bontà, utilità ed adeguatezza del parametro e sul valore dello standard da definire
<b>Soglia di attenzione</b>	per gli indicatori per i quali non vi sono ancora evidenze sufficienti per identificare degli standard di riferimento, si riporta un valore soglia, che non va utilizzato per una valutazione di adeguatezza del programma, ma allo scopo di attivare degli audit di approfondimento degli aspetti specifici che li sottendono



## DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

### Allegato 11

#### MISCELLANEA test HPV

Di seguito sono riportati i riferimenti più recenti dove attingere notizie, chiarimenti ed informazioni necessari per il passaggio al test HPV nello screening.

TESTI DI RIFERIMENTO:

➤ **PROGETTO MIDDIR: screening cervicale con test HPV primario (APRILE 2016):**

3. Risultati della survey MIDDIR: strategie di conversione allo screening basato sul test HPV primario nelle Regioni italiane

5. Tariffe e remunerazioni nel percorso di screening

5.2 Le tariffe nel nomenclatore nazionale

6.9 Analisi dei costi cessanti

6.2 La citologia di screening e la citologia di triage: carichi di lavoro, criteri interpretativi, dismissione dei macchinari e riconversione dell'attività di laboratorio.

6.4 Il test HPV di screening (vedi tabella)

➤ [www.osservatorionazionale screening.it](http://www.osservatorionazionale screening.it)

➤ [http://gisci.it/documenti/documenti\\_gisci/aggiornamento-test-HPV-2016.pdf](http://gisci.it/documenti/documenti_gisci/aggiornamento-test-HPV-2016.pdf).

➤ Toolbox: screening con HPV primario [www.gisci.it](http://www.gisci.it)

➤ "Raccomandazioni sul test HR-HPV come test di screening primario e rivisitazione del ruolo del pap test" [www.gisci.it](http://www.gisci.it)

➤ "Definizione del percorso di screening nelle donne vaccinate contro l'HPV" Documento finale della Consensus Conference [www.gisci.it](http://www.gisci.it)

➤ Indicatori per il monitoraggio dei programmi di screening con test HPV primario [www.gisci.it](http://www.gisci.it)



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

➤ PROGETTO MIDDIR: screening cervicale con test HPV primario (APRILE 2016): 6.4 Il test HPV di screening

I test validati per lo screening

TEST VALIDATO (NOME ABBREVIATO)	PRODUTTORE	METODOLOGIA	MEZZO DI PRELIEVO* utilizzabile indicato dal produttore nel data sheet	REFERENZE BIBLIOGRAFICHE degli STUDI DI VALIDAZIONE, area geografica, tipo di studio e mezzo di prelievo utilizzato negli studi di validazione	NOTE e COMMENTI
Hybrid Capture 2 High-Risk HPV DNA test (HC2)	Qiagen, USA	Ibridizzazione con amplificazione del segnale	STM, ThinPrep, SurePath		Test di riferimento usato in molti studi clinici randomizzati, compreso NTCC
GP5+/6+ PCR-EIA (GP5+/6+ EIA)	Diassay, Olanda	PCR	PBS		Test di riferimento usato nel trial POBASCAM
RealTime High Risk HPV test (Abbott RT hrHPV test)	Abbott, Germania	Real-time PCR	ThinPrep, SurePath, Abbott Cervi-Collect	Carozzi et al, 2011 - Italia - retrospettivo / STM Poljak et al, 2011 - Slovenia - prospettico/ThinPrep Hesselink et al, 2013 - Olanda - retrosp. / non specificato	Test completamente validato. Risultati concordanti nei tre studi.
Cobas 4800 HPV test (Cobas 4800)	Roche, USA	Real-time PCR	Cobas collection medium, ThinPrep, SurePath	Heideman et al, 2011 - Olanda - retrosp. / UCM Lloveras et al, 2013 - Spagna - retrosp. / ThinPrep	Test completamente validato. Risultati concordanti nei due studi.
PapilloCheck HPV-screening test (PapilloCheck)	Greiner Bio-One, Germania	Tecnologia PCR - chip	PapilloCheck collection medium, ThinPrep, SurePath	Hesselink et al, 2010 - Olanda - retrosp. / PBS	Test completamente validato per la versione con 14 tipi di HPV.
Cervista HPV HR test (Cervista)	Hologic, USA	Tecnologia invader	ThinPrep	Boers et al, 2014 - Cina, Olanda - prosp. / ThinPrep Alameda et al, 2015 -Portogallo-retrosp. / ThinPrep	Test completamente validato. Risultati concordanti nei due studi.
BD Onclarity HPV assay (BD Onclarity)	BD Diagnostics, USA	Real-time PCR	SurePath, ThinPrep, BD Onclarity collection medium	Ejegod et al, 2014 - Danimarca, Inghilterra - retrosp. / ThinPrep Cuschieri et al, 2015 - Scozia - retrosp. / ThinPrep	Test completamente validato. Dati discordanti tra i due studi, vedi ri-analisi in Allegato 3.
HPV-Risk assay (HPV-Risk assay)	Self-Screen, Olanda	Real-time PCR	ThinPrep, SurePath	Hesselink et al, 2014 - Olanda - prosp. / ThinPrep	Test completamente validato.
Anyplex II HPV HR Detection (Anyplex II)	Seegene, Korea	Real-time PCR	ThinPrep, SurePath	Hesselink et al, 2016 - Olanda - retrosp. / ThinPrep	Test completamente validato.

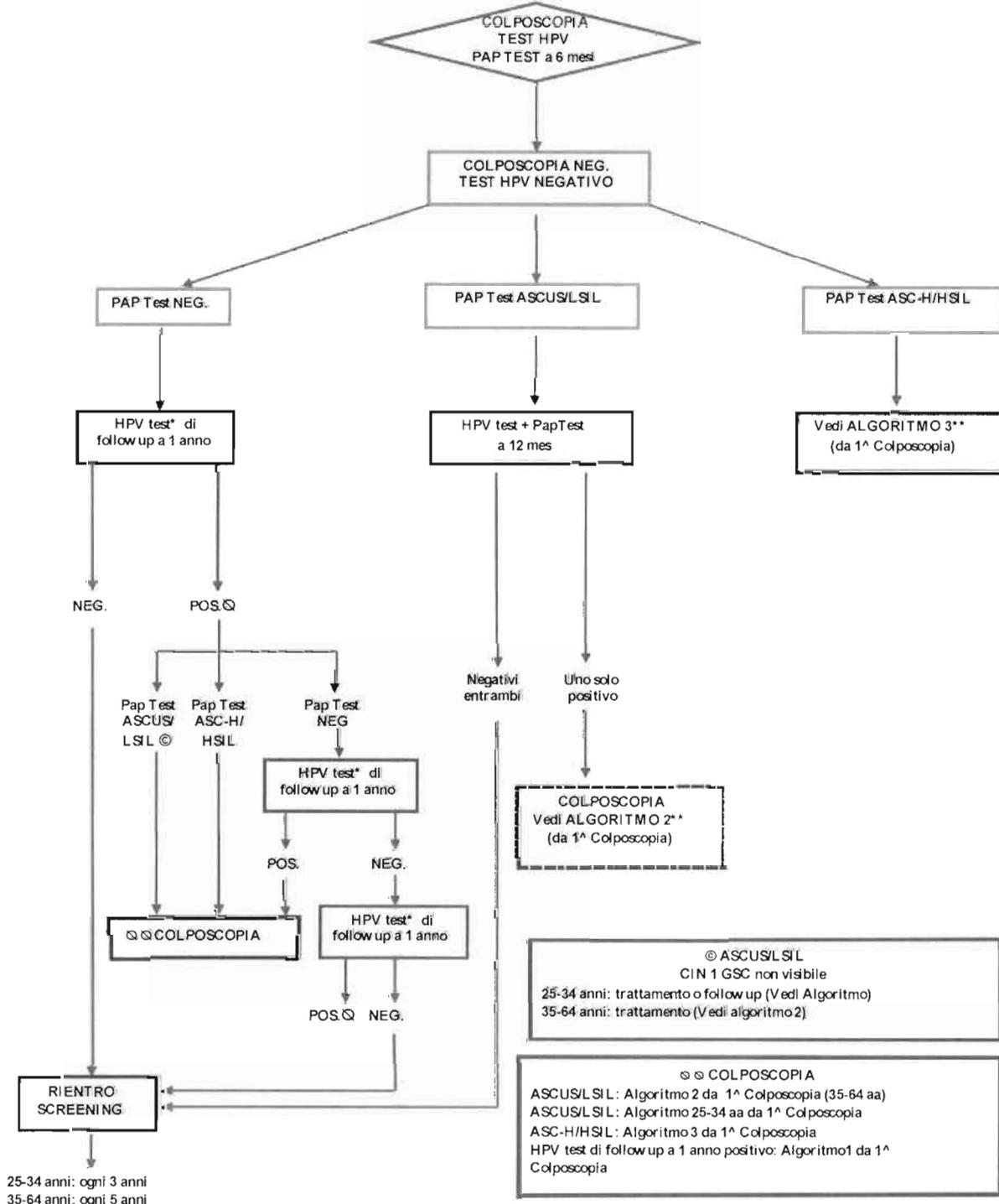
seduta del  
4 DIC. 2017  
delibera  
1440



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

ALLEGATO 12  
A

FOLLOW UP POST TRATTAMENTO PER CIN 1  
ALGORITMO 1



\* In caso di test HPV positivo, dallo stesso prelievo viene allestito un Pap-test. L'esito di questo Pap-test è inviato unitamente all'esito del test HPV alla donna

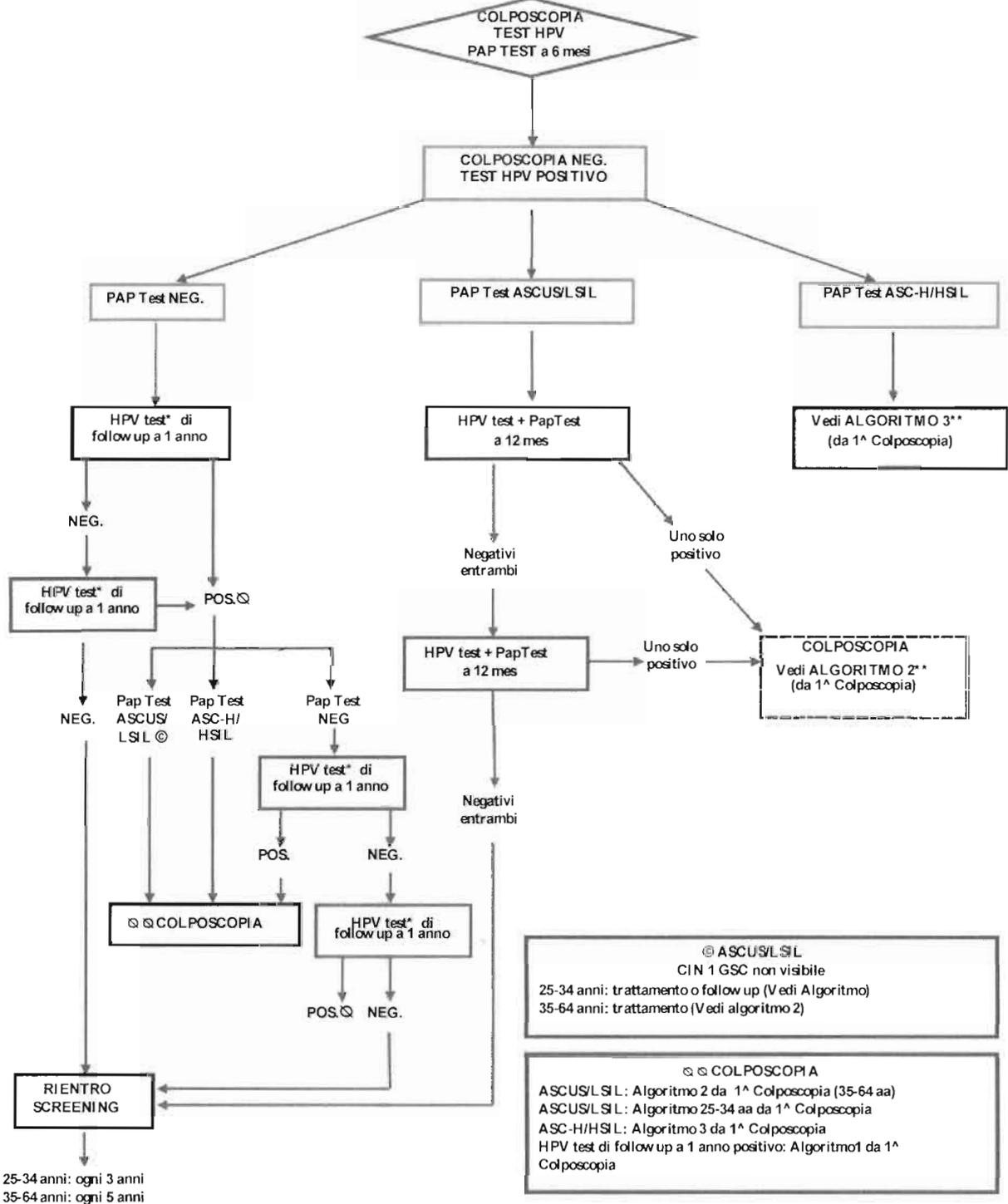
\*\* Quando si rinvia agli algoritmi per l'HPV primario occorre prevedere almeno due test HPV negativi prima del rientro a screening



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

ALLEGATO 12  
B

FOLLOW UP POST TRATTAMENTO PER CIN 1  
ALGORITMO 2



25-34 anni: ogni 3 anni  
35-64 anni: ogni 5 anni

\* In caso di test HPV positivo, dallo stesso prelievo viene allestito un Pap-test. L'esito di questo Pap-test è inviato unitamente all'esito del test HPV alla donna

\*\* Quando si rinvia agli algoritmi per l'HPV primario occorre prevedere almeno due test HPV negativi prima del rientro a screening

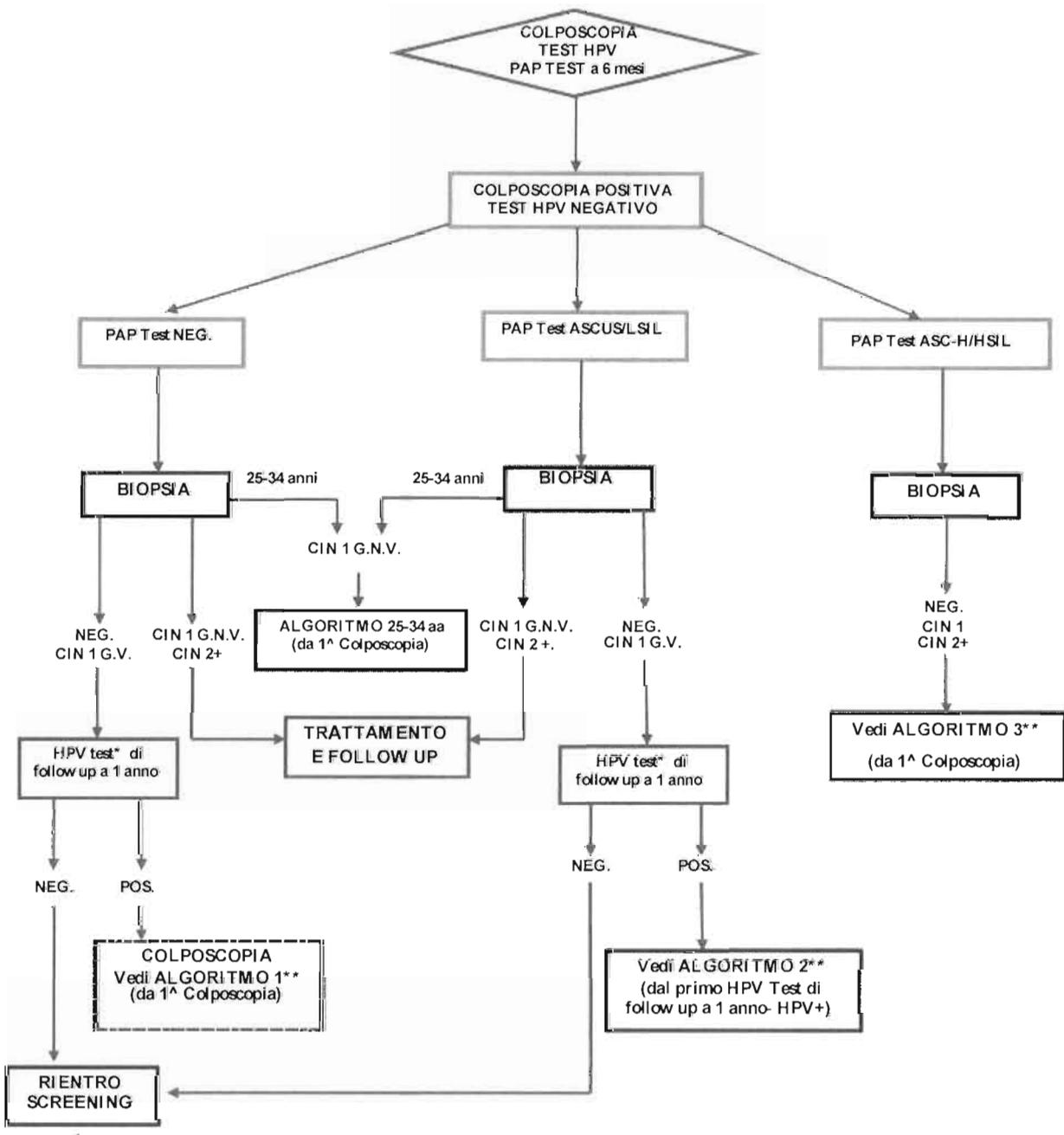
*[Handwritten signature]*



**DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE**

ALLEGATO 12  
C

**FOLLOW UP POST TRATTAMENTO PER CIN 1  
ALGORITMO 3**



\* In caso di test HPV positivo, dallo stesso prelievo viene allestito un Pap-test. L'esito di questo Pap-test è inviato unitamente all'esito del test HPV alla donna

\*\* Quando si rinvia agli algoritmi per l'HPV primario occorre prevedere almeno due test HPV negativi prima del rientro a screening

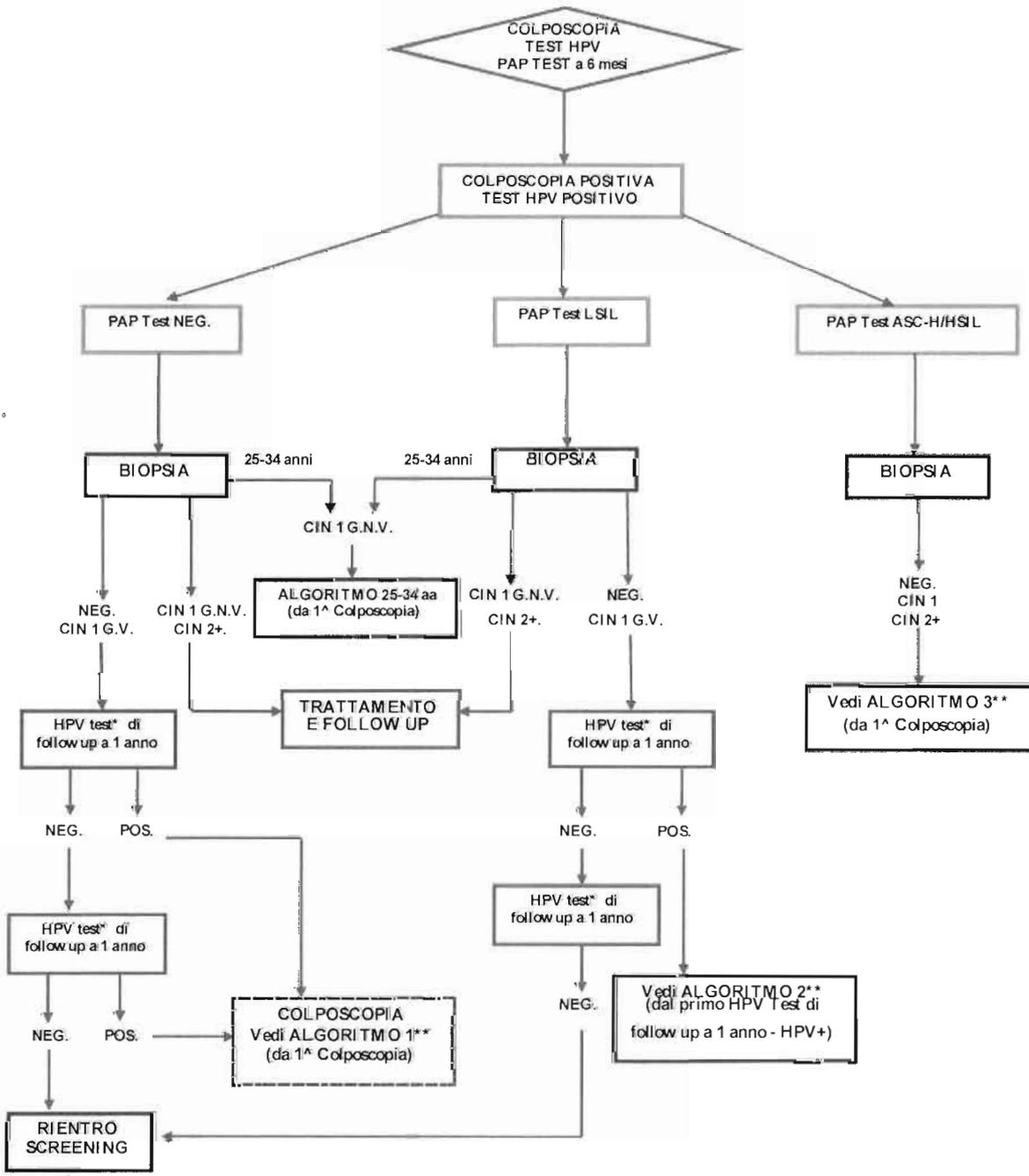
*[Handwritten signature]*



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

ALLEGATO 12  
D

FOLLOW UP POST TRATTAMENTO PER CIN 1  
ALGORITMO 4



25-34 anni: ogni 3 anni  
35-64 anni: ogni 5 anni

\* In caso di test HPV positivo, dallo stesso prelievo viene allestito un Pap-test. L'esito di questo Pap-test è inviato unitamente all'esito del test HPV alla donna

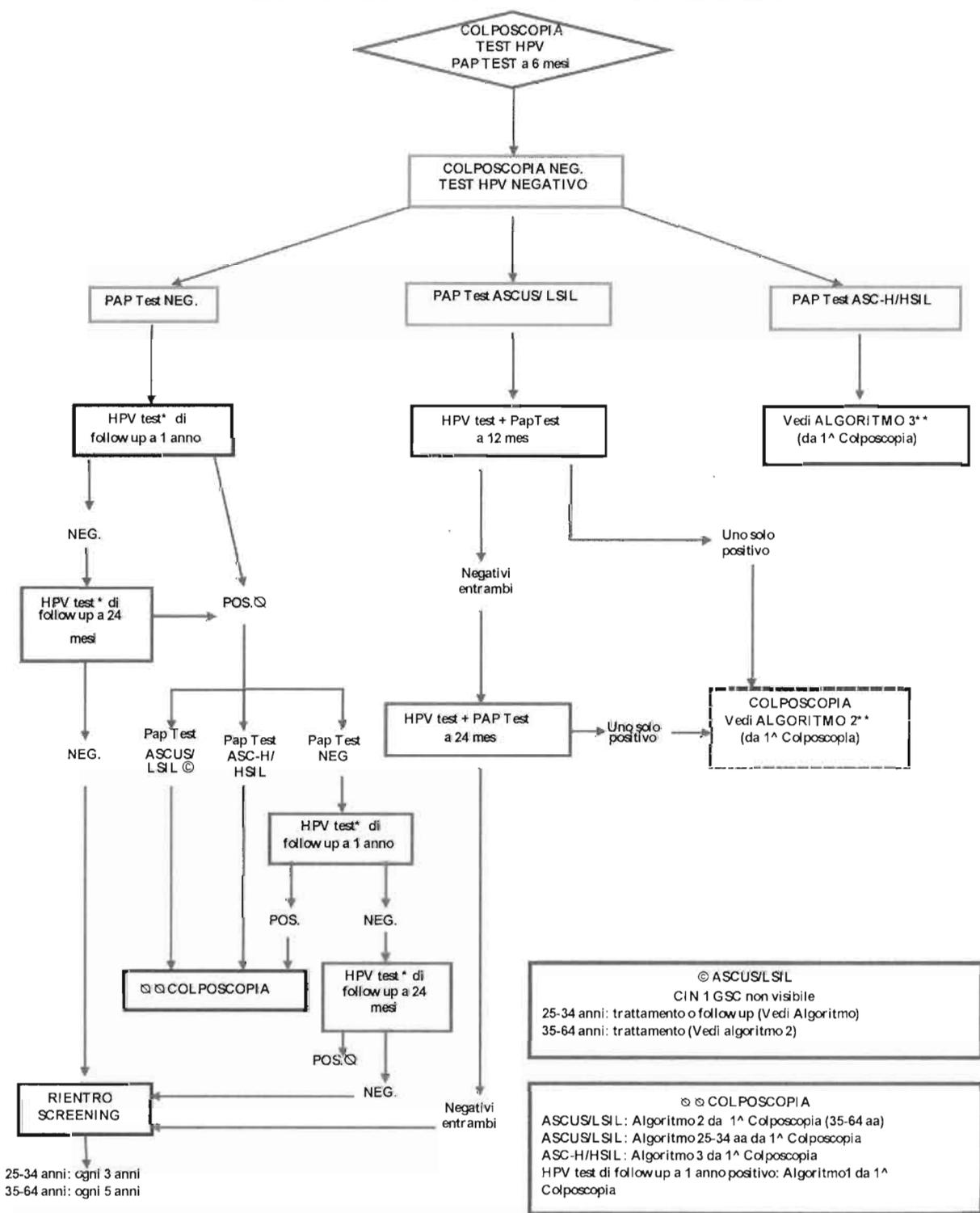
\*\* Quando si rinvia agli algoritmi per l'HPV primario occorre prevedere almeno due test HPV negativi prima del rientro a screening



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

ALLEGATO 12  
a

FOLLOW UP POST TRATTAMENTO PER CIN 2-3  
ALGORITMO 1



\* In caso di test HPV positivo, dallo stesso prelievo viene all'esteso un Papanicolaou. L'esito di questo Papanicolaou è inviato unitamente all'esito del test HPV alla donna

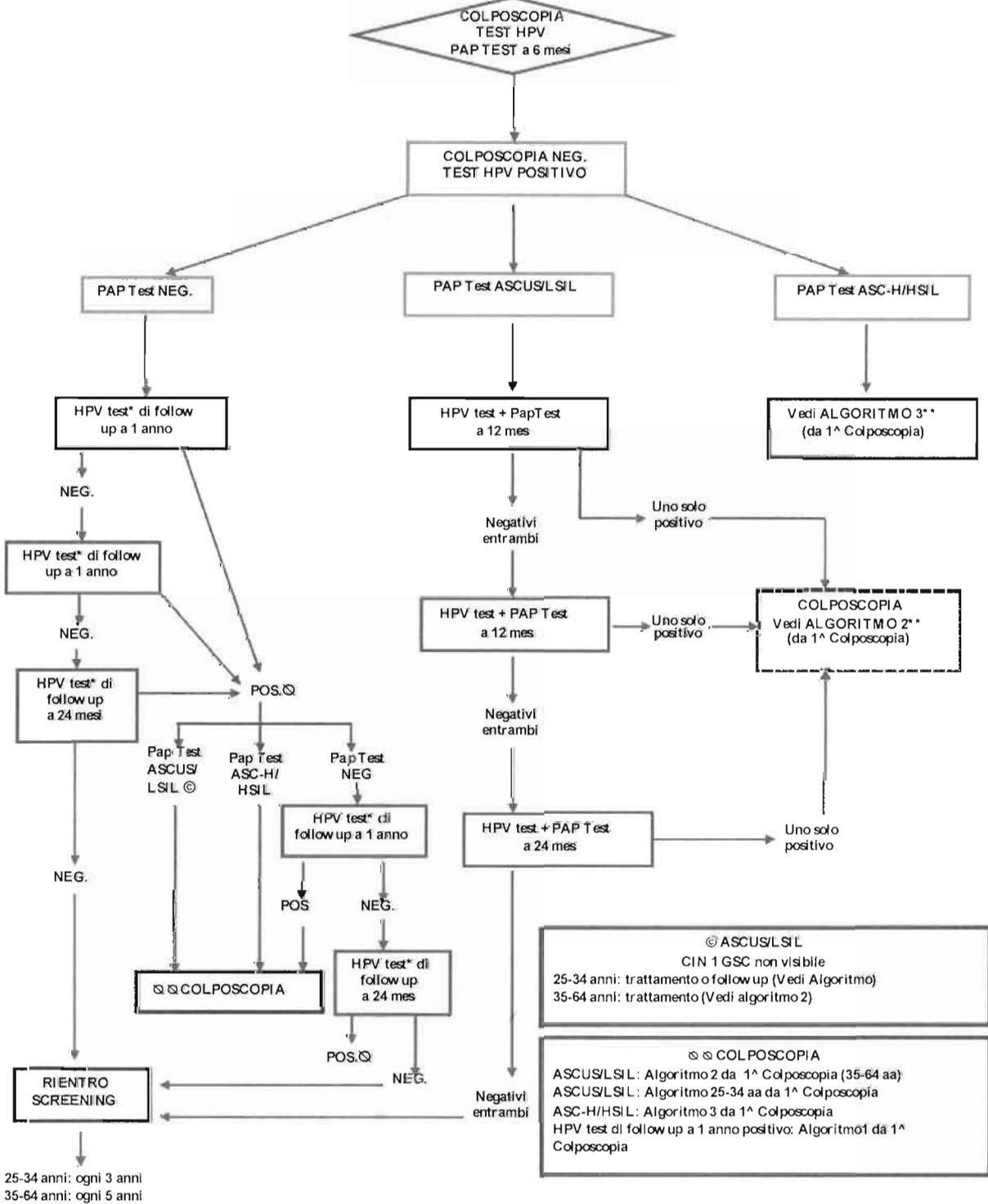
\*\* Quando si rinvia agli algoritmi per l'HPV primario occorre prevedere almeno due test HPV negativi prima del rientro a screening



**DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE**

ALLEGATO 12  
b

**FOLLOW UP POST TRATTAMENTO PER CIN 2-3  
ALGORITMO 2**



\* In caso di test HPV positivo, dallo stesso prelievo viene allestito un Pap-test. L' esito di questo Pap-test è inviato unitamente all' esito del test HPV alla donna

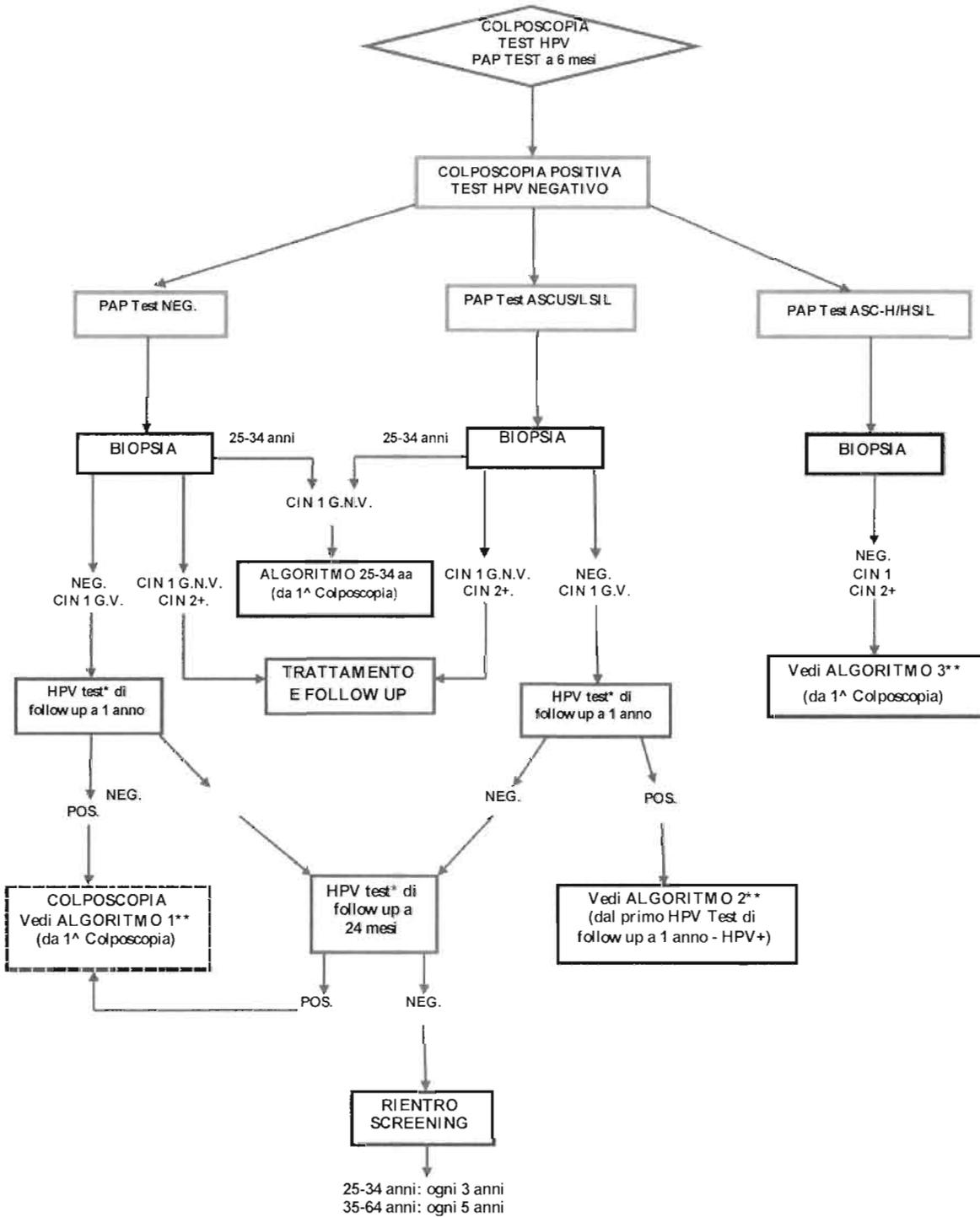
\*\* Quando si rinvia agli algoritmi per l'HPV primario occorre prevedere almeno due test HPV negativi prima del rientro a screening



**DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE**

ALLEGATO 12  
c

**FOLLOW UP POST TRATTAMENTO PER CIN 2-3  
ALGORITMO 3**



\* In caso di test HPV positivo, dallo stesso prelievo viene allestito un Pap-test. L'esito di questo Pap-test è inviato unitamente all'esito del test HPV alla donna

\*\* Quando si rinvia agli algoritmi per l'HPV primario occorre prevedere almeno due test HPV negativi prima del rientro a screening

*Handwritten signature*



## DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Allegato 13

Proposta di implementazione in 5 anni  
utilizzo del test HPV Primario Regione Marche



Popolazione femminile al 01- 01- 2016 per età			
Regione: Marche (dati ISTAT)			
età	popolazione		Totale donne pap test
25-29	38835		
30-34	43219		82.054
			Totale donne HPV
35-39	51764		
40-44	59866		
45-49	61768		
50-54	60000		
55-59	54525		
60-64	49255		337.178

Popolazione femminile da invitare  
Regione: Marche (dati ISTAT 2016)

ROUND	FASCE d'ETA'	POPOLAZIONE
1 anno	64 - 58 anni	70.531
2 anno	57 - 52 anni	68.335
3 anno	51 - 46 anni	74.713
4 anno	45 - 40 anni	71.835
5 anno	39 - 35 anni	51.764

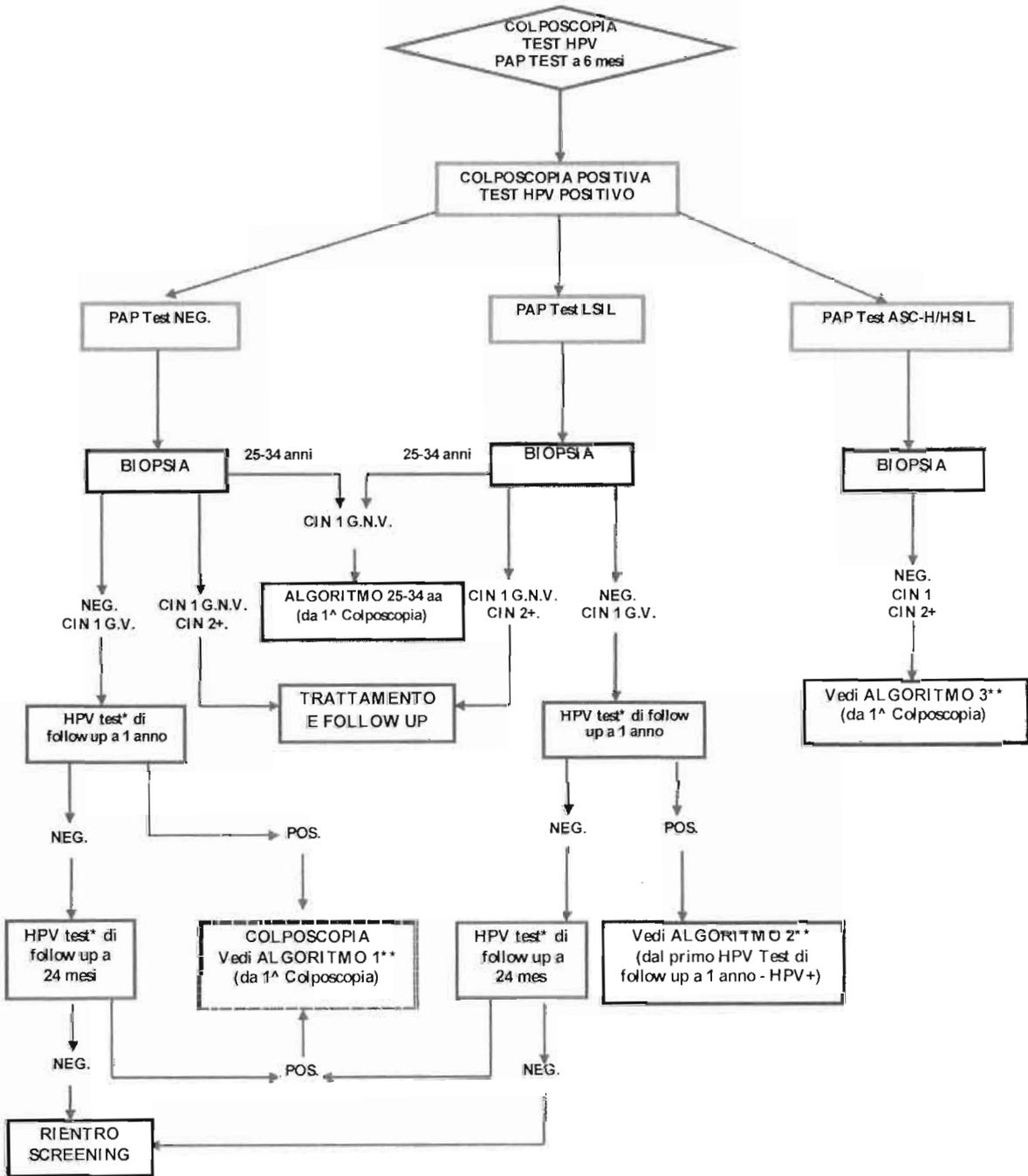
337.178 TOTALE



**DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE**

ALLEGATO 12  
d

**FOLLOW UP POST TRATTAMENTO PER CIN 2-3  
ALGORITMO 4**



25-34 anni: ogni 3 anni  
35-64 anni: ogni 5 anni

\* In caso di test HPV positivo, dallo stesso prelievo viene allestito un Papanicolaou. L'esito di questo Papanicolaou è inviato unitamente all'esito del test HPV alla donna  
\*\* Quando si rinvia agli algoritmi per l'HPV primario occorre prevedere almeno due test HPV negativi prima del rientro a screening

*Handwritten signature*