



Regione Liguria

Il Programma di Promozione della Qualità del Pap Test in Liguria

Progetto finanziato con D.G.R. 1297 del 16/11/2004

LINEE GUIDA OPERATIVE E PERCORSI DIAGNOSTICO-TERAPEUTICI

EDIZIONE n. 1

REVISIONE n. 0

Approvate dalla Regione Liguria con delibera n. 1002 del 07/08/2008

INDICE GENERALE

PREMESSA	pag. 3
MODALITÀ OPERATIVE	pag. 5
DOCUMENTI DI RIFERIMENTO	pag. 6
GRUPPO DI ANATOMIA PATOLOGICA	
Campioni citologici	pag. 7
Campioni istologici di biosie e coni cervicali	pag. 14
Bibliografia	pag. 22
GRUPPO DI GINECOLOGIA	
Linee guida e percorsi diagnostico-terapeutici	pag. 24
Sinossi delle linee guida esaminate e indicazioni regionali relative ai principali quesiti	pag. 32
Bibliografia	pag. 38
ALLEGATI	
1. Richiesta esame citologico	pag. 40
2. Referto citologico pap test	pag. 44
3. Classificazione di Bethesda 2001	pag. 45
4-7. Percorsi diagnostico-terapeutici per pap test non negativi	pag. 46
8. Referto colposcopico	pag. 49

PREMESSA

Il Piano Nazionale di Prevenzione Oncologica 2005-2007 prevede l'attivazione e l'implementazione su tutto il territorio nazionale dello screening organizzato per il cervico-carcinoma con il raggiungimento della copertura di almeno il 50% della popolazione bersaglio per le aree in cui non è ancora attivo un programma organizzato e con copertura totale nelle aree in cui è già parzialmente attivo un programma ^[1].

Il Piano di Prevenzione Oncologica della Liguria prevede l'attivazione di un programma di screening di popolazione per il cervico carcinoma con l'inizio del 2007.

I risultati delle iniziative di screening organizzato per il cervico carcinoma, in fase di avvio sono, in generale, piuttosto modesti a fronte di una più o meno diffusa attività di screening spontaneo ed i tempi per il raggiungimento di livelli accettabili di partecipazione sono piuttosto lunghi ^[3].

L'obiettivo dei programmi di screening organizzato è quello di promuovere l'effettuazione del pap test in condizioni di qualità elevata. Dato il ritardo con il quale l'iniziativa prenderà avvio in Liguria rispetto alla maggior parte delle regioni italiane e, quindi, del numero di anni che saranno fisiologicamente necessari perché il programma possa raggiungere la copertura della popolazione bersaglio ed avere un'adeguata penetrazione sul territorio, si è ritenuto opportuno, prima dell'attivazione del programma, porre le condizioni per far sì che vengano drasticamente ridotte le disparità di trattamento tra le donne che effettueranno il test in regime di screening organizzato e quelle che sceglieranno di continuare ad effettuarlo spontaneamente presso strutture di fiducia.

Il sistema per migliorare uniformemente le prestazioni sanitarie in un'area geografica è rappresentato dall'adozione di linee guida basate sull'evidenza scientifica, dalla loro diffusione capillare e dall'attuazione di controlli di qualità attraverso l'identificazione di indicatori facilmente rilevabili. Il monitoraggio degli indicatori può, successivamente, consentire l'attivazione di interventi di audit mirati.

La stesura di linee guida, in accordo con la metodologia indicata dal Piano Nazionale Linee Guida, richiede la formazione di un comitato multidisciplinare che prevede anche la presenza di esperti metodologi e la rappresentanza e dei cittadini/pazienti per la definizione dei quesiti ai quali le linee guida devono rispondere, una revisione sistematica della letteratura, l'istituzione di un comitato di estensori del documento e un panel di esperti che ne valuti i contenuti. Queste condizioni implicano un impegno umano ed economico rilevante non giustificato nel caso in cui siano già disponibili linee guida di qualità e l'obiettivo sia quello di promuovere l'adozione sul territorio di percorsi diagnostico-terapeutici condivisi e di adottare sistemi per la rilevazione di indicatori che consentano di monitorarne l'applicazione. L'analisi delle linee guida disponibili, di documenti di consenso e della letteratura più recente, laddove non ci fossero linee guida disponibili, è la tappa preliminare per la stesura di percorsi diagnostico-terapeutici regionali che hanno lo scopo di aiutare strutture ed operatori sanitari a razionalizzare l'uso delle risorse e a migliorare la qualità dell'assistenza e degli esiti clinici.

Nel settore della prevenzione, della diagnostica e del trattamento del tumore cervico-vaginale, numerose Agenzie e Società Scientifiche hanno reso disponibili nell'ultimo decennio linee guida che per molti aspetti danno indicazioni sovrapponibili.

Per la stesura di queste indicazioni si è, quindi, deciso di procedere utilizzando le modalità operative che in Liguria sono già state impiegate nel 2004 per la stesura delle linee guida regionali per la consulenza Genetica in Oncologia e che nel 2005 sono state fatte proprie dalla Rete Oncologica Regionale per la definizione delle linee guida regionali per la prevenzione diagnosi e trattamento delle neoplasie della mammella e del colon retto. Il principio sul quale si basa la procedura adottata consiste nell'individuazione delle linee guida disponibili a livello nazionale ed internazionale, nella valutazione dei contenuti e dell'aggiornamento e quindi nel confronto per quanto riguarda gli specifici quesiti che il gruppo di lavoro ha giudicato irrinunciabili.

Per quanto riguarda la sezione Anatomia Patologica è stato invece un manuale di procedure operative per la standardizzazione delle metodiche di laboratorio e delle pratiche amministrative che le accompagnano.

La corretta applicazione dei percorsi sarà misurata attraverso la rilevazione di indicatori di performance secondo quanto indicato nei manuali operativi allegati ai percorsi.

MODALITÀ OPERATIVE

Per le sezioni di Anatomia Patologica e Ginecologia sono stati costituiti gruppi editoriali costituiti ciascuno da 4 componenti dei due gruppi di lavoro più il coordinatore del progetto.

Anatomia Patologica

Dott. Luca Anselmi

Dott. Ezio Fulcheri

Dott.ssa Maria Sironi

Dott. Mauro Truini

Ginecologia

Dott. Paolo Cristoforoni

Dott.ssa Susanna Erba

Dott.ssa Daniela Gerbaldo

Dott. Fausta Orsi

Coordinamento: Dott.ssa Luigina Bonelli

Segreteria: Sig.ra Alessandra Guelfi

I gruppi editoriali hanno identificato i quesiti che, in questa fase iniziale del progetto, sono stati considerati fondamentali e irrinunciabili riservandosi di approfondire i diversi argomenti in tempi successivi.

I file contenenti i quesiti identificati è stato inviato per posta elettronica a tutti i componenti dei gruppi di lavoro di Anatomia Patologica e Ginecologia per consentire la condivisione del percorso a livello regionale. I quesiti riformulati dopo i commenti ed i suggerimenti dei componenti dei gruppi di lavoro sono riportati all'inizio di ogni sezione e a questi i gruppi editoriali si sono attenuti nella stesura di questo manuale.

La prima stesura dei documenti è stata discussa collegialmente dai due gruppi editoriali per consentire la necessaria condivisione ed integrazione dei contenuti. I documenti rivisti alla luce della discussione all'interno dei gruppi sono stati inviati via e-mail a tutti i componenti dei gruppi di lavoro regionale con l'invito a segnalare la necessità di modifiche/integrazioni. Si è quindi tenuta una riunione dei due gruppi di lavoro per la presentazione e l'approvazione finale dei documenti dopo la revisione operata dai gruppi editoriali sulla base dei suggerimenti ricevuti.

I contenuti del documento sono stati condivisi da ginecologi ed anatomopatologi che operano nelle strutture del SSN che si impegnano ad applicarle nell'attività quotidiana e a diffonderne la conoscenza.

Il documento sarà riveduto con frequenza almeno biennale e, comunque, ogni volta che si presenti la necessità di modificarne i contenuti in base alla disponibilità di nuove evidenze scientifiche.

Documenti di riferimento

1. Legge 26 maggio 2004, n. 138: "Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 29 marzo 2004, n. 81, recante interventi urgenti per fronteggiare situazioni di pericolo per la salute pubblica" Testo del decreto-legge coordinato con la legge di conversione. *Gazzetta Ufficiale* n. 125 del 29 maggio 2004
2. www.ccm.ministerosalute.it/ccm/documenti/PDF_Liguria/Liguria_progetti_cronoprogrammi_screening.pdf.
3. Rosselli Del Turco M e Zappa M. Quarto rapporto Osservatorio Nazionale Screening, 2005.
4. Piano Nazionale della Prevenzione 2005-2007

GRUPPO REGIONALE ANATOMIA PATOLOGICA

CAMPIONI CITOLOGICI

1.0 PERSONALE ABILITATO ALLA LETTURA DEL PAP TEST

2.0 PROCEDURE DI GESTIONE DEI CAMPIONI CITOLOGICI CERVICO - VAGINALI (PAP-TEST)

- 2.1 Richiesta di esame citologico cervico - vaginale
- 2.2 Modalità di trattamento del campione citologico
- 2.3 Identificazione del campione citologico
- 2.4 Modalità di invio del materiale
- 2.5 Recapito del campione citologico
- 2.6 Accettazione del campione citologico
- 2.7 Allestimento
- 2.8 Colorazione
- 2.9 Assegnazione del preparato al lettore
- 2.10 Refertazione
- 2.11 Consegna del referto
- 2.12 Archiviazione

3.0 CONTROLLI DI QUALITÀ IN CITO-ISTOPATOLOGIA CERVICOVAGINALE

- 3.1 Premessa
- 3.2 Proposta di Controlli di Qualità interni ed esterni
 - 3.2.1 Controlli di qualità interni
 - 3.2.1 Controlli di qualità esterni

4.0 BIBLIOGRAFIA

1.0 PERSONALE ABILITATO ALLA LETTURA DEL PAP TEST

I preparati citologici (PAP test) allestiti sia con metodica tradizionale sia su strato sottile possono essere esclusivamente letti da

- medici specialisti in anatomia patologica
- biologi con comprovata esperienza nel campo specifico di diagnostica
- citotecnici/citologi con possesso del titolo specifico (proficiency test, corsi di formazione specifici riconosciuti a livello regionale o nazionale)

La Regione Liguria, nell'ambito delle attività volte alla formazione del personale che sarà impegnato nello screening cervico-vaginale, a partire dal 2007 organizzerà per tutte le figure professionali coinvolte nella diagnostica cito-patologica periodici corsi di aggiornamento. In via preliminare si ipotizza che i corsi possano essere ripetuti almeno ogni due anni. Questa cadenza consentirebbe a ciascun lettore di testare il mantenimento della competenza e la possibilità di formare nuovo personale in modo da consentire il naturale turn-over presso le U.O. di Anatomia Patologica.

2.0 PROCEDURE DI GESTIONE DEI CAMPIONI CITOLOGICI CERVICO - VAGINALI (PAP-TEST)

La procedura ha per oggetto la definizione della corretta modalità di richiesta di esame di campione citologico cervico – vaginale all'U.O. di Anatomia Patologica, della gestione e del controllo delle ottimali condizioni di recapito, allestimento, ed assegnazione dei preparati citologici al lettore.

La procedura si propone di identificare e descrivere le modalità relative alla:

- compilazione della **richiesta di PAP test**
- modalità di trattamento del **prelievo del campione citologico**
- **recapito del campione citologico** all'U.O. di Anatomia Patologica
- **accettazione del campione citologico**
- **allestimento del campione citologico**
- **assegnazione al lettore**
- **archiviazione**

con lo scopo di garantire le condizioni di accesso ottimali, per consentire l'emissione conclusiva di referti diagnostici accurati e tempestivi, basati sulla osservazione di preparati allestiti secondo procedure tecnicamente valide ed interpretati secondo un processo analitico-cognitivo supportato da adeguate informazioni cliniche.

2.1 Richiesta di esame citologico cervico - vaginale

La richiesta di prestazione all'U.O di Anatomia Patologica deve essere documentata dal modello informatizzato (**allegato 1**)

2.1.1 Compilazione della richiesta

In ogni richiesta devono essere riportati i seguenti dati, indispensabili per la corretta diagnosi citologica:

Identificazione dell'utente

- Cognome e nome dell'utente
- Data di nascita

Identificazione del mittente

- Struttura di provenienza
- Reparto o ambulatorio dove e' stata eseguita la prestazione
- Timbro e firma leggibile dell'operatore che ha eseguito la prestazione (prelevatore)
- Nominativo dell'operatore richiedente la prestazione, se diverso da quello del prelevatore

Dati clinici ed anamnestici di supporto per una corretta diagnosi

- Esami istologici/citologici pertinenti già effettuati (se eseguiti in altra sede riportare la diagnosi completa quando disponibile o almeno le notizie disponibili)
- Esami di laboratorio pertinenti
- Data delle ultime mestruazioni o inizio della menopausa
- Eventuali terapie locali o sistemiche in corso o pregresse

- Eventuali patologie infettive rilevanti (indicare le rilevanti)

2.1.2 Identificazione del materiale

- Tecnica di prelievo (Striscio convenzionale – fase liquida)
- Tipologia del campione citologico
- Data del prelievo

2.2 Modalità di trattamento del campione citologico

Il prelievo del campione viene effettuato nei centri individuati sulla richiesta e la relativa responsabilità è assegnata a tali centri ed ai relativi prelevatori.

2.3 Identificazione del campione citologico

2.3.1 Citologia convenzionale (vetrini strisciati)

Sull'apposita banda smerigliata, a lapis, sullo stesso lato del materiale, devono essere riportati:

- Cognome e nome dell'utente
- Eventuale numero identificativo corrispondente a quello riportato sulla richiesta di esame citologico (PAP test)

2.3.2 Citologia in fase liquida

Sulla provetta devono essere riportati:

- Cognome e nome dell'utente
- Numero identificativo corrispondente a quello riportato sulla richiesta di esame citologico (PAP test)

Modalità di prelievo	Fissazione	Istruzioni particolari
Citologia convenzionale	Unico vetrino fissato in citospray	Utilizzare l'apposita richiesta
Citologia in fase liquida	Confezionato con liquido fissativo	Utilizzare l'apposita richiesta

2.4 Modalità di invio del materiale

I campioni devono essere custoditi in appositi contenitori che li proteggono da danneggiamenti e ne garantiscono l'isolamento.

2.5 Recapito del campione citologico

Ogni campione deve essere accompagnato da apposita richiesta di esame citologico. La richiesta di esame deve essere opportunamente protetta dal possibile contatto con materiale biologico.

2.6 Accettazione del campione citologico

Le operazioni di accettazione sono svolte dal personale amministrativo e/o tecnico.

L'operatore in accettazione deve effettuare una prima verifica dello stato del campione e della completezza della documentazione allegata.

Il campione deve essere sempre accompagnato dai seguenti documenti debitamente compilati

- richiesta di esame citologico (vedi allegato)
- impegnativa o eventuale ricevuta di pagamento *ticket*
- in regime di screening organizzato, quando sarà attivato, sarà adottata una specifica procedura di accompagnamento.

L'operatore inserisce nel sistema di gestione i dati contenuti nella richiesta (comprensivi di eventuali notizie cliniche e tipo di materiale, definisce il tipo di esame ed inserisce la data della richiesta, di accettazione, di allestimento e di consegna dei preparati al lettore; identifica il richiedente e la provenienza, assegna al caso un codice numerico progressivo, trascrivendolo sulla richiesta e sul vetrino, e verifica l'esistenza di esami precedenti.

2.7 Allestimento

2.7.1 Citologia Convenzionale

Non viene richiesto alcun trattamento prima della colorazione

2.7.2 Citologia in fase liquida

Il cervex-brush contenuto nella provetta deve essere stemprato delicatamente, più volte, lungo le pareti del vial in modo da staccare tutto il materiale citologico adeso.

Sulla parte smerigliata del vetrino "thin prep slide" deve essere riportato nome e cognome dell'utente.

Il vetrino ed il vial dovranno essere collocati nell'apposito strumento in uso nell'U.O. che, utilizzando un menù dedicato, provvederà in automatico al corretto allestimento del preparato.

2.8 Colorazione (sia di preparati convenzionali che in fase liquida)

Tutti i prelievi citologici vengono colorati secondo il metodo di Papanicolau utilizzando le modalità riportate nei manuali del laboratorio di citologia.

Come note di procedura aggiuntive vengono ricordate le seguenti:

- i coloranti devono essere scelti della stessa ditta di produzione, se sfusi, o possibilmente predisposti in Kit
- gli alcoli vengono sostituiti giornalmente
- i coloranti vengono sostituiti in relazione al numero di preparati ed al degrado/decadimento del colorante, comunque, almeno una volta alla settimana.

Effettuata la colorazione il citotecnico provvede ad etichettare i singoli vetrini riportando il cognome dell'utente ed il numero di accettazione del campione in esame.

Note: La colorazione base è quella di Papanicolau preferibilmente eseguita con strumentazione automatica a tempi standard. Per la colorazione in coloratore automatico valgono le seguenti raccomandazioni:

- viene raccomandato l'uso di coloranti in Kit predisposti e controllati per validazione
- i coloranti debbono essere filtrati ogni giorno
- il tecnico deve controllare che sul preparato non ci siano depositi o precipitati di colorante
- il tecnico deve controllare che il preparato sia montato e chiuso con coprioggetto in modo ottimale senza che si formino bolle d'aria.

Effettuata la colorazione il citotecnico provvede ad etichettare i singoli vetrini riportando il cognome dell'utente ed il numero di accettazione del campione in esame.

2.9 Assegnazione del preparato al lettore

Questa fase rappresenta il momento di assegnazione formale della responsabilità di conduzione di un caso sino alla formulazione del referto.

L'operatore in accettazione provvede all'assegnazione dei casi distribuendoli tra i diversi lettori sulla base dei turni predisposti dal Direttore del Servizio (o da suo incaricato) e formalizzati sul modulo relativo (Modulo presente in ogni U.O. di Anatomia Patologica).

2.10 Refertazione

Il gruppo di lavoro Ligure ha concordato di utilizzare un unico modello di refertazione che fa riferimento alla classificazione di Bethesda 2001 (**allegato 2**).

Nella refertazione deve essere sempre riportata l'adeguatezza del campione, secondo i parametri del sistema Bethesda (**allegato 3**). La mancanza di adeguatezza del campione citologico obbliga alla ripetizione immediata del prelievo.

Può essere posto un commento alla diagnosi, non di indicazione terapeutica (la cui responsabilità è del ginecologo) ma di indicazione diagnostica aggiuntiva (come riportato nel Bethesda).

2.11 Consegna del referto

Il referto viene consegnato alla struttura richiedente

2.12 Archiviazione

2.12.1 vetrini

I vetrini colorati vanno stoccati negli appositi archivi per almeno anni dieci, indipendentemente dalla diagnosi.

2.12.2 referti

La copia cartacea dei referti citologici viene conservata indefinitamente.

3.0 CONTROLLI DI QUALITÀ IN CITO-ISTOPATOLOGIA CERVICOVAGINALE

I Controlli di Qualità (CdQ) sono l'insieme delle procedure messe in atto per monitorare e migliorare la qualità della diagnostica dei PAP test, attraverso il controllo del suo livello di accuratezza (sensibilità e specificità) e riproducibilità (concordanza interlaboratorio, interosservatore ed intraosservatore), sia in senso retrospettivo che prospettico.

Il CdQ dev'essere considerato non una verifica fiscale, ma uno strumento per migliorare le prestazioni, attraverso lo scambio continuo delle opinioni tra i lettori e quindi un training didattico, senza determinare un eccessivo carico di lavoro.

La scelta dei CdQ deve basarsi sull'integrazione di procedure in grado di:

- Valutare la riproducibilità ed accuratezza dei singoli lettori e del laboratorio
- Tendere a migliorare in prospettiva questi parametri
- Essere idonee alle caratteristiche organizzative, strumentali e di organico del laboratorio
- Essere compatibili col volume di attività e col numero di lettori.

Tali CdQ devono prendere in considerazione:

- Comparabilità dei sistemi di refertazione (classificazione secondo Bethesda)
- Volume di attività e numero di lettori
- Sistema di archiviazione dati, referti e vetrini

I CdQ non incidono direttamente sul risultato conseguito, ma devono essere in grado di valutare ed implementare l'intero processo, quindi con procedure a monte di tutto l'iter diagnostico.

Tali procedure devono tener conto di due fattori determinanti:

- Il numero di PAP test annui letti
- Il numero di personale coinvolto

e di due livelli di standard a cui attenersi:

- Uno standard accettabile che è da intendere come livello minimo
- Uno standard ottimale, desiderabile, che è da intendere come livello di maggior garanzia, verso cui tendere.

•

3.1 Proposta di Controlli di Qualità interni ed esterni

Nella realtà della Regione Liguria, facendo riferimento ai dati della Survey presentata il 06/07/05, tutti i laboratori di lettura dei PAP test sono da considerare di piccole dimensioni (dati GISCI: laboratorio di piccole dimensioni= volumi annui inferiori a 15.000 esami).

Per quanto riguarda il personale coinvolto, prevalgono i laureati medici/biologi (18), su citotecnici/tecnici (11).

I controlli di qualità applicati devono essere in grado di monitorare e migliorare la riproducibilità, intra ed interlaboratorio, ed il livello di accuratezza in termini di sensibilità, specificità e valore predittivo.

Le tipologie di CdQ devono essere complementari fra loro in modo da permettere una stima di tutti questi parametri ed idonee alle caratteristiche proprie di ciascun laboratorio. Devono essere prese in considerazione per il raggiungimento di standard accettabili od ottimali anche le risorse in termini di personale.

Uno standard accettabile è inteso come livello minimo di procedure di CdQ alle quali un laboratorio, dedicato allo screening deve attenersi.

Lo standard desiderabile è un livello di maggior garanzia della qualità del processo di lettura ed in prospettiva rappresenta il "Gold standard" al quale si deve giungere .

- Standard Accettabile:

Il confronto tra frequenze di categorie diagnostiche sarà 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.

- **Standard Desiderabile:**

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.

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.

La rilettura rapida è in grado comunque di incidere anche sul livello di concordanza fra due lettori ed è un valido strumento anche per la preparazione dei lettori.

Viene proposto di non introdurre la rilettura del 10% in quanto questo CdQ permetterebbe di recuperare un Falso Negativo ogni 10.000 vetrini letti e quindi un Falso Negativo/anno, con un carico di lavoro di circa 200 ore/anno.

Data la tipologia del personale, sarebbe auspicabile l'effettuazione ogni 3-4 anni del test di profitto europeo di tutto il personale coinvolto nella diagnostica.

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).

Nella valutazione dei tempi medi di lettura del PAP test si deve includere il tempo necessario per i CdQ e le relative risorse umane ed economiche necessarie per mantenere costante la valutazione dei CdQ, che dovrebbe essere almeno trimestrale.

3.1.1 Controlli di qualità interni

Standard accettabile

Monitoraggio statistico: valuta e confronta le frequenze diagnostiche tra i lettori

Predittività classi diagnostiche: valuta la capacità di una specifica classe diagnostica di individuare lesioni istologiche CIN2 o più severe

Revisione falsi negativi: rilettura di vetrini precedenti (fino a cinque anni) in pazienti con una diagnosi istologica CIN 1 (desiderabile) CIN 2 o più severe (accettabile).

Standard desiderabile

Rescreening rapido 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

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

3.2.2 Controlli di qualità esterni

Standard accettabile

Lettura di set di vetrini/immagini digitali: lettura di casi citologici o immagini digitali selezionate.

Standard desiderabile

Lettura collegiale inter-laboratorio (es: *Slide seminar*): rilettura da parte di più U. O. di Anatomia Patologica di casi complessi al fine di raggiungere una diagnosi di consenso

Come standard accettabile è 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 casi vengono studiati ogni volta sia ritenuto necessario; i motivi possono essere: conferma diagnostica, diagnosi (quando la formulazione della diagnosi è problematica), discordanza diagnostica nell'ambito dei componenti del servizio.

Il CdQ è quindi indispensabile se si vuole migliorare continuamente la propria attività. Tale sistema permetterà, per esempio, di valutare i tempi di refertazione e sarà possibile un riconoscimento dei carichi di lavoro anche da parte delle singole Amministrazioni, parametro questo di massima importanza ai fini della distribuzione delle risorse.

Inoltre alcune parti del controllo di qualità comportano un continuo stimolo al confronto: basti pensare a quale strumento di affinamento diagnostico possa essere la rivalutazione di tutte le discordanze cito-istologiche. Certamente lo spirito del controllo di qualità deve essere improntato al miglioramento personale e della struttura, scevro da qualsiasi sospetto persecutorio: il fine deve essere un continuo miglioramento, l'individuazione e la risoluzione dei problemi.

GRUPPO REGIONALE ANATOMIA PATOLOGICA

CAMPIONI ISTOLOGICI DI BIOPSIE E CONI CERVICALI

1.0 CAMPIONI ISTOLOGICI: DEFINIZIONE

2.0 PROCEDURE DI GESTIONE DEI CAMPIONI ISTOLOGICI

- 2.1 Compilazione della richiesta di esame istologico
- 2.2 Modalità di trattamento del campione istologico
- 2.3 Recapito del campione istologico
- 2.4 Accettazione del campione istologico

3.0 CAMPIONAMENTO DEL PRELIEVO ISTOLOGICO

3.1 Biopsie cervicali

- 3.1.1 Campionatura del materiale
- 3.1.2 Invio del materiale
- 3.1.3 Allestimento del materiale
- 3.1.4 Referto istopatologico

3.2 Biopsie escissionali

- 3.2.1 Campionatura del materiale
- 3.2.2 Invio del materiale
- 3.2.3 Allestimento del materiale
- 3.2.4 Referto

3.3 Biopsie conoidi

- 3.3.1 Campionatura del materiale
- 3.3.2 Invio del materiale
- 3.3.3 Allestimento del materiale
- 3.3.4 Referto

4.0 PROCESSAZIONE DEL CAMPIONE ISTOLOGICO

- 4.1 Fissazione
- 4.2 Inclusione
- 4.3 Sezionamento al microtomo
- 4.4 Colorazione

5.0 ASSEGNAZIONE DEL PREPARATO AL LETTORE

6.0 REFERTAZIONE

7.0 VALIDAZIONE

8.0 CONSEGNA DEL REFERTO

9.0 ARCHIVIAZIONE

- 9.1 Vetrini
- 9.2 Referti

10.0 CONTROLLI DI QUALITÀ

- 10.1 Controlli di qualità interni
- 10.2 Controlli di qualità esterni

11.0 BIBLIOGRAFIA

1.0 CAMPIONI ISTOLOGICI

Il campione istologico deriva da procedure diagnostiche a seguito di PAP test positivo (biopsia/e cervicale/i) o da procedure diagnostico/terapeutiche (miniconizzazione, conizzazione con ansa o conizzazione chirurgica)

Le tipologie di prelievo istologico della cervice uterina sono le seguenti

- Biopsia mirata con pinza
- Biopsia mirata con ansa
- Curettage del canale cervicale
- LLETZ:(Acronimo per Large Loop Excision of the Transformation Zone).
- Conizzazione
- Conizzazione di ampliamento
- Canale cervicale residuo

2.0 PROCEDURE DI GESTIONE DEI CAMPIONI ISTOLOGICI

La procedura ha per oggetto la definizione della corretta modalità di richiesta di esame su campione istologico all'U.O. di Anatomia Patologica, della gestione e del controllo delle ottimali condizioni di invio, allestimento, ed assegnazione dei preparati istologici al lettore.

La procedura si propone di identificare e descrivere le modalità relative a

- compilazione della richiesta di esame istologico
- modalità di trattamento del prelievo istologico
- invio del campione istologico all'U.O. di Anatomia Patologica
- accettazione del campione istologico
- allestimento del campione istologico
- assegnazione al lettore
- refertazione e validazione
- consegna del referto
- archiviazione

con lo scopo di garantire le condizioni di accesso ottimali, per consentire l'emissione conclusiva di referti diagnostici accurati e tempestivi, basati sulla osservazione di preparati allestiti secondo procedure tecnicamente valide ed interpretati secondo un processo analitico supportato da adeguate informazioni cliniche.

2.1 Compilazione della richiesta di esame istologico

La richiesta di prestazione all'U.O di Anatomia Patologica deve essere documentata dal modello informatizzato o cartaceo che viene utilizzato per tutta l'attività diagnostica del Servizio.

In ogni richiesta devono essere riportati i seguenti dati, indispensabili per la corretta diagnosi istologica:

2.1.1 Identificazione dell'utente

- Cognome e nome dell'utente
- Data e luogo di nascita
- Codice Fiscale da inserire nella scheda istologica e da riportare nel referto

2.1.2 Identificazione del mittente

- Struttura di provenienza
- Reparto o ambulatorio e consultorio dove è stata eseguita la prestazione
- Timbro e firma leggibile dell'operatore che ha eseguito la prestazione
- Nominativo dell'operatore richiedente la prestazione, se diverso da quello del prelevatore

2.1.3 Dati clinici ed anamnestici di supporto per una corretta diagnosi

- Esami istologici/citologici pertinenti già effettuati; se gli esami sono stati eseguiti in altra sede riportare la diagnosi completa, quando disponibile, o almeno le notizie utili.
- Esami di laboratorio pertinenti
- Data delle ultime mestruazioni o età inizio della menopausa
- Eventuali terapie locali o sistemiche in corso o pregresse
- Eventuali patologie infettive cervico-vaginali

2.1.4 Identificazione del materiale

- Tecnica di prelievo (biopsia, ansa a freddo, laser, chirurgia)

- Tipologia del campione istologico
- Data del prelievo
- Eventuale reperaggio operatorio: l'informazione è indispensabile per anse, coni o miniconi

2.2 Modalità di trattamento del campione istologico

Il prelievo del campione viene effettuato nel centro indicato nella richiesta e la relativa responsabilità è assegnata a tale centro ed ai relativi prelevatori.

Il materiale va inviato in contenitori a bocca larga, con coperchio ermetico, delle dimensioni congrue a quelle del campione.

Le biopsie vanno inviate in contenitori contenenti formalina neutra tamponata.

I pezzi operatori a fresco devono essere recapitati entro due ore dal prelievo.

2.2.1 Identificazione del campione istologico

Il contenitore va contrassegnato mediante etichettatura con i dati anagrafici della paziente e con una numerazione araba, se della stessa paziente sono stati eseguiti prelievi multipli a sedi multiple.

2.3 Recapito del campione istologico

Ogni campione deve essere accompagnato da apposita richiesta di esame istologico.

La richiesta di esame deve essere opportunamente protetta dal possibile contatto con materiale biologico.

Il materiale a fresco deve essere recapitato entro due ore dal prelievo.

Il materiale in formalina può essere recapitato in giornata (e comunque al più presto).

2.4 Accettazione del campione istologico

Le operazioni di accettazione sono svolte dal personale tecnico e/o amministrativo.

L'operatore in accettazione deve effettuare una prima verifica dello stato del campione e della completezza della documentazione allegata e della corrispondenza dei dati fra campione e richiesta.

Il campione deve essere sempre accompagnato dai seguenti documenti debitamente compilati

- richiesta di esame istologico
- impegnativa¹ o eventuale ricevuta di pagamento ticket (richiesta per esame eseguito in regime di Day Hospital o Day Surgery)

L'operatore inserisce nel sistema di gestione i dati contenuti nella richiesta, comprensivi di eventuali notizie cliniche e tipo di materiale, definisce il tipo di esame ed inserisce la data della richiesta, di accettazione, di allestimento e di consegna dei preparati al lettore; identifica il richiedente e la provenienza, assegna al caso un codice numerico progressivo, trascrivendolo sulla richiesta e sul/i contenitore/i del/dei campione/i, e verifica l'esistenza di esami precedenti.

3.0 CAMPIONAMENTO DEL PRELIEVO ISTOLOGICO

3.1 Biopsie cervicali

a. Biopsia mirata con pinza: il prelievo deve essere effettuato esclusivamente sotto guida colposcopia. eseguito con pinza metallica a morso, sempre dopo applicazione di acido acetico al 3-5% e molto spesso anche dopo applicazione di soluzione iodo-iodurata di Lugol. Salvo diversa indicazione, il campione non viene orientato ma descritto secondo le ore dell'orologio ed inviato in formalina.

b. Biopsia mirata con ansa: Prelievo bioptico con tecnica sovrapponibile alla precedente ma eseguito con l'angolo di una piccola ansa diatermica quadra: le dimensioni sono generalmente maggiori di quelle ottenibili con pinza e i margini, seppure potenzialmente danneggiati dal calore, più retti.

3.1.1 Campionatura del materiale

Le biopsie, se indicato, devono essere **orientate su nastro di carta bibula** ove sono appoggiate con la pinza dal prelevatore

¹ in regime di screening organizzato sarà adottata una specifica procedura di accompagnamento.

Occorre stabilire le **dimensioni standard** delle biopsie per avere parametri di valutazione nel caso siano insufficienti e quindi occorra definire come inadeguato o sub ottimale il campionamento.

Si definisce

- **ottimale** un campione bioptico che abbia un diametro >4 mm
- **sub ottimale** un campione bioptico che abbia un diametro compreso tra 2 e 4 mm
- **inadeguato** un campione bioptico che abbia un diametro <2 m

3.1.2 Invio del materiale

Il materiale bioptico deve essere accompagnato dalla **scheda colposcopica** con la rappresentazione schematica della portio ove sia segnalata la sede del prelievo.

3.1.3 Allestimento del materiale

Ogni biopsia deve essere **inclusa in una singola cassetta** da inclusione

Per ogni biopsia deve essere ottenuta **una sezione microtomica** rappresentativa di tutta la superficie di inclusione (biopsia pareggiata) ed una seconda sezione microtomica a livello inferiore non superiore a 20 micron per consentire la conservazione di una riserva significativa del materiale.

3.1.4 Referto istopatologico

(informazioni essenziali irrinunciabili)

Nel referto deve essere riportata:

la **sede del prelievo**: esocervice, zona di trasformazione, endocervice

Questo parametro è utile per definire la biopsia **rappresentativa** o **non rappresentativa** della sede anatomica biopsiata.

la **presenza di metaplasia squamosa**:

- matura
- immatura

La definizione del grado di displasia deve seguire ancora la **dizione CIN** (Cervical Intraepithelial Neoplasia) anche se invalsa la tendenza ad uniformare la terminologia della diagnostica istologica con quella impiegata in citodiagnostica per le lesioni squamose intraepiteliali (SIL).

a) viene pertanto raccomandato di classificare la biopsia cervicale con la dizione

- CIN 1
- CIN 2
- CIN 3 / Ca is

Le lesioni displastiche devono essere definite anche per la **tipologia di estensione**

- Espansione superficiale
- Espansione criptica

Per quanto riguarda la **descrittiva delle lesioni virali** deve essere segnalata

a livello istologico :

- la configurazione condilomatosa
- la configurazione condilomatosa piana (secondo criteri noti di: paracheratosi, discheratosi, ipercheratosi, effetti citopatici indicativi di infezione virale da - HPV)

a livello citologico:

- la presenza di effetti citopatici indicativi di infezione virale da HPV
- la franca coilocitosi

3.2 Biopsie escissionali

a. Curettage del canale cervicale: prelievo istologico ottenuto tramite raschiamento del canale con curette (di varie forme, dalla kevorkian al cucchiaio al cilindro alla spirale tagliente). È fastidioso per la paziente e gravato dalla copresenza di molto muco e sangue. È generalmente non mirato, ma cerca di essere rappresentativo dell'intera circonferenza del canale.

b. LLETZ:(Acronimo per **Large Loop Excision of the Transformation Zone**): asportazione dell'intera zona di trasformazione con ansa diatermica. Per definizione il pezzo è generalmente discoide, a maggiore estensione orizzontale (cioè poco profondo). Spesso non viene differenziato dalla conizzazione. Deve essere orientato (tradizionalmente con punto di repere). margini di escissione è in questo senso limitato, visto che alla procedura segue sempre un ulteriore trattamento termico del letto del cono).

3.2.1 Campionatura del materiale

Le biopsie **non possono essere** orientate per definizione e in conseguenza delle modalità stesse del prelievo. Per tali motivi nel referto non potranno essere definite le condizioni dei margini.

Occorre **separare in contenitori differenti** le biopsie escissionali di base dalle biopsie "di rifinitura" del margine alto (endocervicale) o basso (esocervicale).

3.2.2 Invio del materiale

Il materiale bioptico deve essere accompagnato dalla **scheda colposcopica** o la rappresentazione schematica della portio ove sia segnalata la sede del prelievo.

3.2.3 Allestimento del materiale

Ogni biopsia deve essere **inclusa in più cassetine** da inclusione numerate dopo aver sezionato ogni lembo escissionale con sezioni distanti 2 mm l'una dall'altra.

Per ogni biopsia deve essere ottenuta **una sezione microtomica** rappresentativa di tutta la superficie di inclusione (biopsia pareggiata) ed una seconda sezione microtomica a livello inferiore non superiore a 20 micron per consentire la conservazione di una riserva significativa del materiale.

3.2.4 Referto

Nel referto devono essere riportate le seguenti informazioni:

Numero di sezioni macroscopiche esaminate

Entità del **danno termico** marginale

Sede del prelievo: esocervice, zona di trasformazione, endocervice.

Questo parametro è utile per definire la biopsia **rappresentativa** o **non** rappresentativa della sede anatomica biopsiata.

Presenza di metaplasia squamosa:

- matura
- immatura

La definizione del grado di displasia deve seguire ancora la **dizione CIN** (Cervical Intraepithelial Neoplasia) anche se invalsa la tendenza ad uniformare la terminologia della diagnostica istologica con quella impiegata in citodiagnostica per le lesioni squamose intraepiteliali (SIL).

a) viene pertanto raccomandato di classificare la biopsia cervicale con la dizione

- CIN 1
- CIN 2
- CIN 3 / Ca is

Le lesioni displastiche devono essere definite anche per la **tipologia di estensione**

- Espansione superficiale
- Espansione criptica

Per quanto riguarda la **descrittiva delle lesioni virali** deve essere segnalata

a livello istologico :

- la configurazione condilomatosa
- la configurazione condilomatosa piana (secondo criteri noti di: paracheratosi, discheratosi, ipercheratosi, effetti citopatici indicativi di infezione virale da - HPV)

a livello citologico:

- la presenza di effetti citopatici indicativi di infezione virale da HPV
- la franca coilocitosi

3.3 Biopsie conoidi

a. Conizzazione: biopsia conoide che deve contenere l'intera zona di trasformazione inclusiva del canale cervicale. Può essere eseguita con bisturi a lama fredda, laser o, sempre più spesso, con elettrobisturi utilizzando vari tipi di elettrodi ad ago sottile, a spatola, ad ansa (= ansa diatermica) con filo di tungsteno di 0.2 mm di diametro ed utilizzo di elettricità ad alta frequenza (che dovrebbe determinare minor danno termico marginale). Il campione deve essere orientato.

b. Conizzazione di ampliamento: generalmente eseguita dopo conizzazione o ansa diatermica a seguito delle quali residui un coinvolgimento dei margini con persistenza istologica di displasia nel canale residuo. Viene di regola eseguita con bisturi a lama fredda, con laser o con diatermia utilizzando elettrodi ad ago capaci di forgiare il prelievo in forma quanto più possibile "cilindrica" (cilindrizzazione) per consentire la completa "lettura" del canale cervicale.

c. Canale cervicale residuo: Prelievo endocervicale (che può essere istologico o sempre più frequentemente citologico) eseguito al termine della procedura di conizzazione (quindi anche dopo la vaporizzazione o la coagulazione finale per controllare l'emostasi). È il campione più rappresentativo per valutare il rischio di persistenza di lesione dopo trattamento (il valore dei margini di escissione è in questo senso limitato, visto che alla procedura segue sempre un ulteriore trattamento termico del letto del cono).

3.3.1 Campionatura del materiale

Le biopsie devono essere **orientate** con punto di reperi in filo di sutura posizionato alle ore 12.

Occorre stabilire per ogni reperto la **tecnica di campionatura** seguendo i protocolli internazionali che prevedono essenzialmente:

- Rondelle parallele distanti 2 mm l'una dall'altra senza aprire la biopsia conoide nel canale.
- Apertura della biopsia conoide con taglio longitudinale alle ore 12 individuando e contrassegnando i 4 quadranti che vengono successivamente sezionati con sezioni parallele distanti 2 mm l'una dall'altra.
- Prelievo del margine endocervicale (alto) prima dell'apertura della biopsia conoide mediante una sezione a tutto spessore e successivamente trattamento della biopsia secondo il punto precedente.

3.3.2 Invio del materiale

Il materiale biptico deve essere accompagnato dalla scheda colposcopica con la rappresentazione schematica della portio ove sia segnalata la sede del prelievo.

3.3.3 Allestimento del materiale

Ogni sezione macroscopica deve essere **inclusa in una singola cassetta** da inclusione

Per ogni sezione macroscopica deve essere ottenuta **una sezione microtomica** rappresentativa di tutta la superficie di inclusione (biopsia pareggiata) ed una seconda sezione microtomica a livello inferiore non superiore a 20 micron per consentire la conservazione di una riserva significativa del materiale.

3.3.4 Referto

Nel referto devono essere riportate le seguenti informazioni:

Numero di sezioni macroscopiche esaminate

Entità del **danno termico** marginale

Sede del prelievo: esocervice, zona di trasformazione, endocervice.

Questo parametro è utile per definire la tipologia della conizzazione

Presenza di metaplasia squamosa:

- matura
- immatura

La definizione del grado di displasia deve seguire ancora la **dizione CIN** (Cervical Intraepithelial Neoplasia) anche se invalsa la tendenza ad uniformare la terminologia della diagnostica istologica con quella impiegata in citodiagnostica per le lesioni squamose intraepiteliali (SIL).

a) viene pertanto raccomandato di classificare la biopsia cervicale con la dizione

- CIN 1
- CIN 2
- CIN 3 / Ca is

Le lesioni displastiche devono essere definite anche per la **tipologia di estensione**

- Espansione superficiale
- Espansione criptica

Per quanto riguarda la **descrittiva delle lesioni virali** deve essere segnalata

a) **a livello istologico** :

- la configurazione condilomatosa
- la configurazione condilomatosa piana (secondo criteri noti di: paracheratosi, discheratosi, ipercheratosi, effetti citopatici indicativi di infezione virale da - HPV)

b) **a livello citologico:**

- la presenza di effetti citopatici indicativi di infezione virale da HPV
- la franca coilocitosi

Devono essere riportate:

a) le condizioni dei margini

- margine alto (endocervicale)
- margine bas (esocervicale)
- margine laterale

specificando se sono coinvolti da metaplasma senza displasia o da lesioni displastiche (e di quale grado)

b) la distanza minore delle lesioni dai margini

4.0 PROCESSAZIONE DEL CAMPIONE ISTOLOGICO

L'allestimento del/i campione/i istologico/i deve seguire le procedure interne del Servizio di Anatomia Patologica.

4.1 Fissazione

La fissazione ottimale è quella in formalina tamponata per un tempo dipendente dalle dimensioni del prelievo.

4.2 Inclusione

L'inclusione avviene con la tecnica routinaria, ponendo particolare attenzione all'orientamento delle biopsie cervicali e al marcaggio (con fili di sutura o chine colorate) dei margini di escissione per i pezzi operatori.

4.3 Sezionamento al microtomo

In tutti i casi devono essere eseguite sezioni semiseriate di tutti i campioni in esame, con un minimo di tre sezioni a piani differenti per ciascun campione, eventualmente associate a sezioni in bianco per eseguire colorazioni istochimiche ed immunoistochimiche richieste dal Patologo.

4.4 Colorazione

Tutte le sezioni istologiche vengono colorate con Ematossilina Eosina (E.E.), utilizzando le modalità riportate nei manuali del laboratorio, possibilmente con coloritore automatico.

Come note di procedura aggiuntive vengono ricordate le seguenti:

- i coloranti devono essere scelti della stessa ditta di produzione, se sfusi, o possibilmente predisposti in Kit
- gli alcoolii vengono sostituiti in relazione al carico di lavoro del laboratorio giornalmente
- i coloranti vengono sostituiti in relazione al numero di preparati ed al degrado/decadimento del colorante, comunque, almeno una volta alla settimana
- il tecnico deve controllare che sul preparato non ci siano depositi o precipitati di colorante
- il tecnico deve controllare che il preparato sia montato e chiuso con coprioggetto in modo ottimale senza che si formino bolle d'aria, al termine del montaggio automatico dei vetrini.
- effettuata la colorazione, il tecnico provvede ad etichettare i singoli vetrini riportando il cognome della paziente ed il numero di accettazione del campione in esame.

Oltre alla colorazione di routine, è possibile anche effettuare la reazione istochimica PAS su richiesta del Patologo.

Inoltre sono consigliate le colorazioni immunoistochimiche per l'indice di proliferazione MIB1 e per la p16.

5.0 ASSEGNAZIONE DEL PREPARATO AL LETTORE

Questa fase rappresenta il momento di assegnazione formale della responsabilità di conduzione di un caso sino alla formulazione del referto.

L'operatore in accettazione provvede all'assegnazione dei casi distribuendoli tra i diversi lettori sulla base dei turni predisposti dal Direttore del Servizio (o da suo incaricato) e formalizzati sul modulo relativo (Modulo presente in ogni U.O. di Anatomia Patologica).

6.0 REFERTAZIONE

La refertazione deve seguire le indicazioni anatomo-patologiche internazionali, facendo particolare attenzione alle definizioni di patologia e, nel caso di pezzi operatori, alla precisazione della situazione dei margini chirurgici.

7.0 VALIDAZIONE

La validazione del referto deve essere effettuata a diagnosi completa, dopo la rilettura e verifica del testo, e deve comprendere data e ora di validazione.

8.0 CONSEGNA DEL REFERTO

Il referto viene consegnato alla struttura richiedente.

Si **consiglia** una tempistica di refertazione inferiore a sette giorni dal momento dell'accettazione del materiale. La risposta deve pervenire alla struttura richiedente entro 15 giorni e comunque non oltre le 4 settimane.

9.0 ARCHIVIAZIONE

9.1 Vetrini

I vetrini colorati vanno stoccati negli appositi archivi per almeno anni venti, il materiale incluso in paraffina per almeno anni venticinque, indipendentemente dalla diagnosi.

9.2 Referti

La copia cartacea dei referti istologici viene conservata indefinitamente.

In accordo con la legge 626/94 e successivi aggiornamenti i referti su sistema informatico come back up devono essere conservati in ambiente ignifugo e lontano dal sistema centrale.

10.0 CONTROLLI DI QUALITÀ

Facendo riferimento ai presupposti già indicati per i controlli di qualità della citologia (PAP test), si propone quanto segue:

10.1 Controlli di qualità interni

Correlazione tra citologia e istologia, tra biopsia e cono

10.2 Controlli di qualità esterni

Set di vetrini cito-istologici da far circolare tra i Patologi, costituiti da un caso per ciascuna Anatomia Patologica coinvolta

- Frequenza delle categorie diagnostiche
- Immagini virtuali a campi fissi

BIBLIOGRAFIA

1. Approvazione dell'atto di indirizzo e coordinamento alle regioni e province autonome di Trento e di Bolzano, in materia di requisiti strutturali, tecnologici ed organizzativi minimi per l'esercizio delle attività sanitarie delle strutture pubbliche e private. DPR 14 gennaio 1997. Gazzetta Ufficiale n.37 del 20 febbraio 1997.
2. Branca M, Duca PG, Riti MG, Rossi L, Leoncini L, Turolla E, Morosini PL: Reliability and accuracy of reporting cervical intraepithelial neoplasia (CIN) in 15 laboratories throughout Italy: phase 1 of national program of external quality control in cervical screening. The national working group of external quality control in cervical cancer screening. *Cytopathology* 1996;7:159-172
3. Cariaggi MP, Confortini M, Mirri F, Tinacci G: Interobserver reproducibility :a new approach to quality by using digital images (D.I, Test™). *Acta Cytol* 2001;45:488-90.
4. Ciatto S, Cariaggi MP, Minuti PM, Confortini M, Palli D, Pas L, Schenck U, Bonaccorsi A, Corradis G, Olivati S, Pieri L, Carretti D, Cocchi V: Interlaboratory reproducibility in reporting inadequate cervical smears – a multicentre multinational study. *Cytopathology* 1996;7:386-390
5. Cocchi V, Carretti D, Fanti S, Baldazzi P, Casotti MT, Piazzini R, Prosperi L, Morselli Labate AM: Intralaboratory quality assurance in cervical/vaginal evaluation of intercytologist diagnostic reproducibility. *Diagn Cytopathol* 1996;16:87-92
6. Confortini M, Biggeri A, Cariaggi MP, Carozzi MF, Minuti PM, Russo A, Palli D: Intralaboratory reproducibility in cervical cytology. *Acta Cytol* 1993;37:49-54
7. Confortini M, Carozzi F, Dalla Palma P, Ghiringhello B, Parisio F, Prandi S, Ronco G, Ciatto S, Montanari G, GISCi working group for cervical cytology: Interlaboratory reproducibility of atypical squamous cells of undetermined significance report: a national survey. *Cytopathology*.2003;14:263-8.
8. Dudding N, Hewer EM, Lanucki L, Rice S: Rapid screening a comparative study. *Cytopath* 2001;12:235-248.
9. Davey DD, McGoogan E, Somrak TM, Allen KA, Beccati D, Cramer SF, Frable WJ, Hauser Nj, Hewer EM, Le stadi J, Lulla MK, O'Rourke D, Suprun HZ. Competency assessment and proficiency testing. *Acta Cytol*2000;44:939-43.
10. Melamed MR: Quality control in the cytology laboratory. *Acta Cytol* 1976;20:203-206.
11. Mitchell H, Medley G, Drake M: Quality control measures for cervical cytology laboratories. *Acta Cytol* 1988;32:288-292.
12. 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;28:224-6.
13. Mulkey DA: Interobserver agreement about cervical cytologic and histologic diagnosis. *JAMA* 2001;13:2885-6.
14. O'Sullivan JP, Ismail S, Barnes WSF: Inter and intra-observer variation in the reporting of cervical smears : specialist cytopathologists versus histopathologists. *Cytopathology* 1996;7:78-89.
15. O'Sullivan JP: Observer variation in gynecological cytopathology. *Cytopathology* 1998;9:6-14
16. Palli D, Confortini M, Biggeri A, Russo A, Cariaggi MP, Carozzi MF: A quality control system involving peer review of abnormal cervical smears. *Cytopathology* 1993;4:17-25
17. Renshaw A.A, Ison K.M., Wilbur D.C.: The human false negative rate of rescreening Pap-tests. *Cancer*; 2001;93:106-110
18. Ronco G, Montanari G, Confortini m, Parisio F, Berardengo E, Delpiano AM, Arnaud S, Campione D, Baldini D, Poll P, Lyng E: Effect of circulation and discussion of cervical smears on agreement between laboratories. *Cytopathology*2003;14:115-20.
19. Ronco G, Montanari G, Aimone V, Parisio F, Segnan N, Valle A: Estimating the

- sensitivity of cervical cytology: errors of interpretation and test limitations. *Cytopathology* 1996;7:151-8.
20. Sama D, Cotignoli T, Guerrini L, Maioli P, Sintoni C, Bucchi L : Intralaboratory reproducibility of cervical cytology diagnoses in the external quality assurance scheme of the Emilia-Romagna region of Italy. *Gynecology Oncology* 1996; 60:404-408.
 21. Sawaya GF, Brown AD, Washington AE, Garber AM: Current approach to cervical-cancer screening. *N Engl J Med* 2001;21:1603-1607.
 22. Selvaggi S M: Implication of low diagnostic reproducibility of cervical cytologic and histologic diagnoses. *JAMA* 2001;11:1506-1508
 23. Solomon DE, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'connor D, Prey m, Raab S, Sherman M, Wilbur D, Wright T Jr, Young N; Forum Groups Members; Bethesda 2001 Workshop: The Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002;287:2114-9.
 24. Stoler MH, Schiffman M: Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations. Realistic estimates from the ASCUS –LSIL triage study. *JAMA* 2001;11:1500-1505.
 25. Taylor R N, Gagnon M, Lange J, Lee T, Draut R, Kujawsky E : CitoView. A prototype computer image-based Papanicolaou smear proficiency test. *Acta Cytol* 1999; 43,1045-1051.

GRUPPO REGIONALE DI GINECOLOGIA

1.0 FORMAZIONE DEL PERSONALE

2.0 IL PAP TEST: ASPETTI TECNICO-ORGANIZZATIVI

2.1 Norme per l'effettuazione del prelievo citologico

3.0 FLUSSI INFORMATIVI, MODULISTICA E REFERTAZIONE

3.1 Scheda identificativa del prelievo

3.2 Refertazione

3.3 Modalità di consegna del risultato del test

3.3.1 risultato negativo

3.3.1 risultato non negativo

4.0 PAP TEST ANORMALE: LINEE COMPORTAMENTALI PER LA DIAGNOSI, IL TRATTAMENTO ED IL FOLLOW UP

4.1 Pap test anormale

4.2 Indicazioni alla colposcopia

5.0 MODALITÀ DI REFERTAZIONE DELLA COLPOSCOPIA E CONSEGNA DEL REFERTO

6.0 FOLLOW-UP DEI CASI DI CIN TRATTATI CONSERVATIVAMENTE

7.0 DIAGNOSI ISTOLOGICA DI CONDILOMI PIANI/CIN 1

8.0 FORMAZIONE DEI MEDICI COLPOSCOPISTI

9.0 REQUISITI QUALITATIVI MINIMI DI UN AMBULATORIO DI COLPOSCOPIA

10.0 INDICATORI PER IL MONITORAGGIO DELL'ATTIVITÀ COLPOSCOPICA E STANDARD DI RIFERIMENTO

11.0 SINOSI DELLE LINEE GUIDA ESAMINATE E INDICAZIONI REGIONALI RELATIVE AI PRINCIPALI QUESITI

12.0 BIBLIOGRAFIA

1.0 FORMAZIONE DEL PERSONALE ADDETTO AL PRELIEVO

Il personale – medico e sanitario non medico – coinvolto nello screening cervicale deve essere formato mediante corsi specifici (di base e di aggiornamento permanente) riguardanti i concetti fondamentali dello screening del cervicocarcinoma, la classificazione citologica secondo Bethesda, i protocolli diagnostici per la gestione del pap test anormale, i protocolli terapeutici, gli aspetti comunicativi e di counseling.

2.0 IL PAP TEST - ASPETTI TECNICO-ORGANIZZATIVI

2.1 Norme per l'effettuazione del prelievo citologico

2.1.1 Personale

Il prelievo citologico deve essere effettuato da personale sanitario specificamente formato. La figura professionale funzionalmente deputata al prelievo citologico cervicale è quella dell'ostetrica/o; è allo stato attuale considerato accettabile l'esecuzione del prelievo da parte di personale infermieristico adeguatamente formato; va disincentivata, in ambito di screening, l'esecuzione del prelievo da parte del personale medico.

2.1.2 Tempistica

Il prelievo deve idealmente essere effettuato a distanza di almeno tre-quattro giorni dal termine della mestruazione e di due-tre giorni dall'utilizzo di ovuli o lavande interne. Costituisce controindicazione all'esecuzione del prelievo la presenza di leucorrea abbondante o altri evidenti segni di flogosi cervico-vaginale in atto.

2.1.3 Tecnica di esecuzione

- Citologia convenzionale (vetrini strisciati):

Il prelievo prevede due campionamenti separati della cervice uterina:

A) il prelievo dall'esocervice, eseguito per primo al fine di evitare eventuali contaminazioni da sangue causato dal prelievo endocervicale, va effettuato con spatola di Ayre;

B) il prelievo dell'endocervice viene eseguito utilizzando uno spazzolino dedicato (cd. cytobrush), al fine di ottenere il maggiore e più rappresentativo numero di cellule dalla zona di trasformazione cervicale, limitando tuttavia il traumatismo tissutale e la conseguente contaminazione da emazie.

E' utile precisare che la spatola di Ayre va ruotata per 360° mentre il cytobrush va ruotato solo per mezzo giro (180°), al fine di limitare il sanguinamento dell'epitelio pur mantenendo la piena rappresentatività del prelievo.

Il materiale ottenuto con il campionamento va strisciato su due zone distinte dello stesso vetrino e fissato immediatamente con apposita soluzione alcolica spray. Il vetrino deve essere contrassegnato in maniera inequivocabile con i dati della paziente (vedi procedure accettazione pap-test).

- Citologia in fase liquida (su strato sottile)

Prevede il prelievo del campione citologico con dispositivi plastici dedicati e il trasferimento del materiale prelevato in soluzione fissativa alcolica posta all'interno di apposite provette. Il dispositivo di prelievo va quindi immerso nella soluzione e opportunamente movimentato al fine di stemperare nel mezzo liquido il maggior numero possibile di cellule cervicali. Il trasferimento su vetrino di un campione delle cellule in sospensione all'interno della provetta di trasporto avviene nel laboratorio di citologia. La provetta va opportunamente contrassegnata prima del trasferimento.

2.1.4 Locali e attrezzature: requisiti minimi e aspetti organizzativi.

Il prelievo citologico cervico vaginale va eseguito in un ambulatorio medico a norma, attrezzato in maniera consona alla tipologia della visita. Costituisce titolo auspicabile e raccomandabile la disposizione dell'ambulatorio e degli accessori al fine di offrire alla paziente la maggior tutela possibile della dignità e della privacy (locale o area spogliatoio dedicata e adeguatamente schermata, disponibilità di locale igienico dedicato, riduzione al minimo indispensabile del personale sanitario coinvolto, ecc).

3.0 FLUSSI INFORMATIVI, MODULISTICA E REFERTAZIONE

3.1 Scheda identificativa del prelievo

Prima di effettuare il Pap test, il prelevatore compila la scheda identificativa con i dati anagrafici della donna e le notizie cliniche utili al lettore per l'interpretazione del preparato (richiesta dell'esame citologico, allegato 1). Sulla scheda devono inoltre essere apposti il numero di identificazione del vetrino e il codice dell'operatore per i successivi controlli di qualità.

Al momento dell'accettazione della paziente è necessario anche provvedere all'ottemperanza delle procedure di eventuale consenso informato (se così previsto dalla azienda o ente di riferimento) e per il trattamento dei dati personali. Tali moduli devono anche prevedere l'esplicitazione delle modalità di consegna o di eventuale spedizione dei referti.

3.2 Refertazione

Il gruppo di lavoro regionale ha concordato di adottare la classificazione di Bethesda nella sua ultima versione, denominata The Bethesda System 2001 e su questa base è stata redatta la scheda di refertazione citologica cervico-vaginale che sarà utilizzata da tutte le unità operative di Anatomia Patologica della Liguria (vedi allegato 2).

3.3 Modalità di consegna del risultato del test.

L'esito del pap test rappresenta a tutti gli effetti un referto medico. Esso deve pertanto essere comunicato alla donna rispettando la normativa vigente in termini di riservatezza. E' fondamentale che ogni centro di prelievo definisca con apposita procedura scritta la modalità di comunicazione del risultato del test all'utente.

La procedura per la consegna del risultato del test deve essere differenziata per negativo e non negativo e a seconda che si agisca in ambito di assistenza ordinaria o in ambito di screening organizzato.

3.3.1 Risultato negativo

- Ambito clinico: non sono previste specifiche modalità. Il centro di prelievo può scegliere la modalità che risulta più efficiente in relazione alla propria organizzazione interna.

- Ambito di screening: deve essere disponibile una segreteria organizzativa che si occupi di far pervenire alla donna tramite lettera personale il risultato del test nei tempi e nei modi stabiliti dal manuale operativo del programma.

3.3.2 Risultato non negativo

- Ambito clinico: il referto relativo ad un test non negativo deve essere consegnato alla donna da personale competente a discutere i contenuti del referto e le opportune procedure di approfondimento.

- Ambito di screening: la segreteria organizzativa provvede a contattare telefonicamente l'utente nei tempi più brevi per concordare gli appuntamenti per gli opportuni esami di approfondimento indicati.

4.0 PAP TEST ANORMALE: LINEE COMPORTAMENTALI PER LA DIAGNOSI, IL TRATTAMENTO ED IL FOLLOW UP

4.1 Pap test anormale

Si definisce Pap test anormale (pap test non negativo) in contesto di screening qualunque campione citologico che presenti anomalie cellulari – ASCUS o più severe – secondo la classificazione di Bethesda 2001 (allegato 3).

4.2 Indicazioni alla colposcopia

Le vigenti linee guida nazionali ed internazionali concordano sulla necessità di inviare a colposcopia ogni paziente cui sia stata riscontrata citologia L-SIL (lesione squamosa intraepiteliale di basso grado) o più severa. Le pazienti con citologia ASC-US (anormalità delle cellule squamose di significato indeterminato) possono essere inviate direttamente a colposcopia o, in alternativa e forse preferibilmente, sulla base dei più recenti dati di letteratura, essere sottoposte a prelievo per la ricerca del DNA dei sottotipi ad alto rischio oncogeno del papillomavirus umano (HR HPV DNA test) e inviate a colposcopia solo in caso di positività. La negatività del test (purchè eseguito con metodica standardizzata e validata) comporta invece il re-invio a screening. Le pazienti con diagnosi citologica ASC-H (anormalità delle cellule squamose, non si può escludere H-SIL) devono invece essere riferite direttamente a colposcopia.

Per la gestione del pap test anormale sono stati adottati i percorsi diagnostico terapeutici (linee guida nazionali) definiti dalla Società Italiana di Colposcopia e Patologia Cervico Vaginale (SICPCV, ultima edizione 12/2006) integrati dai percorsi definiti dal Gruppo di studio italiano screening citologico (GISCI) e dal "Consensus guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities" e delle "Consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia" promulgate dalla American Association for colposcopy and cervical pathology (ASCCP) nel 2007. Tali percorsi, presentati come flow charts negli allegati n. 4, 5, 6 e 7 (citologia ASCUS, L-SIL, H-SIL e sospetta per carcinoma, AGUS, rispettivamente), possono essere sinteticamente riassunti come segue:

4.2.1 Citologia ASCUS, colposcopia negativa o non soddisfacente

Sondaggio del canale cervicale (indifferentemente istologico – con curette endocervicale o dispositivo idoneo - o citologico, con cytobrush) ed esecuzione di HPV test per la ricerca dei virus ad alto rischio (HR HC-2) se non già eseguito.

Negatività canale e HPV test: ritorno a screening

HPV test positivo: controllo (citologico, event integrato da nuovo HPV test) a 12 mesi

L-SIL o peggio: gestione come da protocollo terapeutico (vedi oltre).

4.2.2 Citologia ASCUS o più, colposcopia anormale

Esecuzione di biopsia/e mirata e gestione in base al riscontro istologico. Sondaggio del canale cervicale se giunzione non completamente escocervicale.

In presenza di citologia di invio di alto grado (H-SIL) e colposcopia anormale, grado G2, è accettabile non eseguire la biopsia mirata e procedere direttamente con l'esecuzione di ansa diatermica (cosiddetto "see and treat"), informando la paziente sulla possibilità di una certa percentuale (variabile dal 5 al 30%) di sovratrattamento insita nella metodica.

4.2.3 Citologia L-SIL e colposcopia negativa

Sondaggio del canale cervicale (indifferentemente istologico – con curette endocervicale o dispositivo idoneo - o citologico, con cytobrush). Se negativo, controllo colposcopico a sei mesi. Accettabile la ripetizione, in occasione del primo esame colposcopico, specie se soddisfacente e negativo, del prelievo citologico e/o HPV DNA test.

4.2.4 Citologia LSIL e colposcopia anormale, G1, con istologia CIN 1

Nuovo controllo colposcopico a sei mesi. Se il quadro persiste, è accettabile la prosecuzione del follow up colposcopico (il tasso di guarigione spontanea entro due anni dalla prima diagnosi è di oltre il 70%) o l'esecuzione di terapia escissionale. È importante la corretta informazione della paziente e la condivisione delle decisioni cliniche, anche al fine di gestire nel migliore dei modi le – frequenti – ricorrenze/persistenze citologiche ed istologiche.

In presenza di anomalie colposcopiche maggiori (G2) è preferibile la escissione diagnostica/terapeutica con ansa diatermia.

4.2.5 Citologia HSIL e colposcopia (soddisfacente) negativa

Sondaggio del canale cervicale, attenta osservazione dei fornicati e della vagina, ripetizione del Pap test dopo 3 mesi con escissione diagnostica nel caso di nuova citologia anormale. In caso di negativizzazione, nuova ripetizione di pap test (idealmente integrato con HPV test) entro 12 mesi dal primo pap test sentinella.

4.2.6 Citologia H-SIL, colposcopia anormale e istologia CIN1

Ripetizione di Pap test, colposcopia e biopsia mirata dopo 3 mesi, a seconda della concordanza della risposta istologica col quadro colposcopico. In alternativa, accettabile l'escissione diagnostica in casi selezionati previa revisione dei preparati citologici ed istologici.

4.2.7 Qualsiasi citologia, colposcopia anormale e istologia CIN 2-3

Terapia escissionale. È preferibile effettuare il trattamento con ansa diatermica in anestesia locale in regime di chirurgia di giorno, se compatibile con la topografia della lesione e in assenza di sospetto colposcopico o istologico di invasione .

4.2.8 Qualsiasi citologia, istologia carcinoma microinvasivo 1A1

La diagnosi di carcinoma microinvasivo (stadio FIGO Ia1 o Ia2) è eseguibile solo su un ampio campione di biopsia conoide avente margini valutabili ed indenni, oppure su un campione di trachelectomia o di isterectomia. La presenza di carcinoma su uno dei margini richiede la ripetizione della conizzazione finalizzata alla esclusione di un carcinoma francamente invasivo o, in alternativa, il trattamento come per un carcinoma allo stadio IB1. L'ampia conizzazione chirurgica

con margini liberi è considerata trattamento adeguato per il carcinoma microinvasivo IA1. È preferibile, almeno per la recisione del margine apicale del cono, utilizzare – in caso di sospetto di invasione stromale - un tagliente a lama fredda, ciò in relazione al possibile danno termico che potrebbe limitare l'interpretazione del campione istologico. È accettabile, in assenza di ulteriore desiderio riproduttivo, l'esecuzione di isterectomia totale extrafasciale, previa accurata valutazione colposcopica di vagina e fornicia.

4.2.9 Qualsiasi citologia, istologia carcinoma microinvasivo 1A2

Il trattamento corretto del cervicocarcinoma microinvasivo allo stadio FIGO 1995 IA2 è ad oggi ancora oggetto di discussione nella comunità scientifica internazionale, anche a causa della obiettiva difficoltà di confrontare i dati presentati in letteratura nel corso degli ultimi 15 anni, mentre la definizione stessa della patologia è stata modificata tre volte. Ad oggi, considerato che esiste in questo stadio un rischio di coinvolgimento linfonodale pelvico stimabile intorno al 3-13%, mentre è considerato estremamente limitato – in assenza di infiltrazione degli spazi linfovascolari - il rischio di diffusione parametriale, sembra preferibile l'esecuzione di isterectomia extrafasciale (tipo I sec. Piver) con linfadenectomia pelvica e, nelle pazienti desiderose di mantenere la funzione riproduttiva, l'esecuzione di ampia conizzazione a lama fredda con linfadenectomia extraperitoneale o – meglio – laparoscopica.

4.2.10 Citologia AGC, colposcopia negativa o non soddisfacente

Eseguire sempre adeguata valutazione del canale cervicale (citologica od istologica); la biopsia endometriale è indicata nelle donne di età > di 35 anni o in presenza di perdite ematiche atipiche o di indicazione ecografica. È necessaria la conizzazione diagnostica (preferibilmente utilizzando tagliente a freddo almeno per la porzione apicale) in presenza di "AGC - favor neoplastic". In presenza di lesioni ghiandolari è importante che il cono sia ampiamente rappresentativo del canale cervicale: è pertanto necessario che il volume sia adeguato e, nelle pazienti in età fertile, possibilmente eseguito in modo da risparmiare quanto più possibile lo stroma cervicale (cilindrizzazione laser o con ago sottile).

In caso di negatività istologica endocervicale ed endometriale, con citologia AGC – NOS, è indicata la ripetizione del Pap test ad intervalli di 4-6 mesi fino ad almeno tre prelievi negativi, associando colposcopia al controllo a sei mesi dalla prima diagnosi ed eseguendo terapia escissionale diagnostica in presenza di qualunque anomalia citologica.

5.0 MODALITÀ DI REFERTAZIONE DELLA COLPOSCOPIA E CONSEGNA DEL REFERTO

Allo scopo di uniformare a livello regionale le modalità di esecuzione dell'esame, raccolta dei dati e refertazione è stato sviluppato un programma specifico (esempio di stampa allegato al n. 8) da utilizzarsi presso tutti i centri di colposcopia.

Il software consente la registrazione in automatico di una serie di parametri (tempistica, numero e tipologia prelievi, concordanza colposcopia-istologia, ecc) finalizzati al controllo di qualità sul centro e sui singoli operatori.

Il referto va consegnato in forma cartacea alla paziente secondo procedure dettagliate per iscritto dai singoli centri e costantemente monitorate, il tutto nel rispetto delle vigenti norme in tema di privacy.

6.0 FOLLOW-UP DEI CASI DI CIN 2-3 TRATTATI CONSERVATIVAMENTE

Il follow-up prevede un esame colposcopico con prelievo citologico dopo 6 mesi dal trattamento e successivamente solo controlli citologici (a 12 e 24 mesi dal trattamento e quindi nuovamente triennale in presenza di negatività ripetuta).

È da sconsigliare, comunque, l'esecuzione di un Pap test prima di sei mesi dall'esecuzione della terapia, a causa della possibilità di falsi positivi secondari al processo riparativo e con conseguente rischio di sovratrattamento.

Il protocollo di follow-up non viene modificato in relazione allo stato dei margini del pezzo asportato (salvo casi particolari segnalati dal patologo, sostanzialmente legati alla impossibilità di escludere con certezza una lesione invasiva).

È in corso di valutazione l'impiego dell' HPV test come "test di cura" (un prelievo al primo controllo post trattamento, eseguito a sei mesi dalla terapia) nella selezione dei casi a maggior rischio di

recidiva (persistenza di HR HPV DNA). Le pazienti risultate positive manterrebbero lo schema di follow up citologico annuale descritto, mentre le negative verrebbero rinviate a screening. Al momento attuale il gruppo regionale raccomanda l'esecuzione di HC-II (HR HPV DNA test) al primo controllo di follow up (sei mesi dopo il trattamento) e il mantenimento dello schema di follow up sopra specificato.

7.0 DIAGNOSI ISTOLOGICA DI CONDILOMI PIANI/CIN 1

Rappresenta un effetto non voluto dello screening e sostanzialmente ininfluenza ai fini della prevenzione del cervico-carcinoma. Alla paziente deve essere chiarito che tale infezione è endemica, di scarso significato clinico, di facile diffusione e che, in base alle conoscenze attuali, non necessita di terapia, di controllo del partner o dell'uso del profilattico. Nel caso in cui la paziente voglia sottoporsi ad una terapia (distruttiva o escissionale) dell'anormalità colposcopica è opportuno chiarirle che detto trattamento non implica necessariamente l'eliminazione del virus nell'apparato genitale e che saranno possibili recidive.

8.0 FORMAZIONE DEI MEDICI COLPOSCOPISTI

La colposcopia è esame specialistico eseguito da ginecologi specificamente formati, continuamente aggiornati dal punto di vista culturale e controllati da quello qualitativo.

8.1 Formazione di base

Il curriculum formativo del colposcopista prevede la partecipazione a corsi di base, lo studio di testi e di atlanti specialistici e, soprattutto, la frequenza presso un centro di colposcopia sotto la supervisione di un tutor.

8.2 Formazione del responsabile di un centro di colposcopia

Per il responsabile di ogni centro di II livello è richiesto l'Accreditamento di Eccellenza in Colposcopia conferito dalla Società Italiana di Colposcopia e Patologia Cervico Vaginale (S.I.C.P.C.V.). Il titolo ha valenza triennale, è rinnovabile e rilasciato in seguito ad esame (quiz a risposta multipla su base informatica). Tale esame è sostenibile gratuitamente in numerose sedi distribuite sul territorio nazionale (solitamente in occasione di congressi o corsi patrocinati dalla SICPCV) previa presentazione alla Segreteria SICPCV di curriculum specifico e documentazione dimostrante l'esperienza colposcopica acquisita).

9.0 REQUISITI QUALITATIVI MINIMI DI UN AMBULATORIO DI COLPOSCOPIA:

- Ambulatorio dotato di lettino con movimento di Trendelenburg
- colposcopio di qualità ed in perfetto stato di funzionamento
- auspicabile la presenza di un isteroscopia per eventuale valutazione del canale o della componente endometriale
- spazi dedicati alla informazione e alla conversazione con la paziente
- Disponibilità di adeguata attrezzatura informatica: hardware e software dedicato, sistemi ridondanti per il back up dei dati e procedure di back up, accesso alla rete per la trasmissione a distanza dei dati, idoneo sistema di documentazione delle immagini

10.0 INDICATORI PER IL MONITORAGGIO DELL'ATTIVITÀ COLPOSCOPICA E STANDARD DI RIFERIMENTO

In ambito colposcopico gli indicatori di qualità più diffusamente riconosciuti sono quelli definiti nell'ambito del NHS Cervical Screening Programme tradotti e diffusi in Italia dal GISCI nel 1996.

Gli indicatori di qualità sotto riportati riguardano aspetti tecnici, clinici, organizzativi e relazionali e devono essere osservati in ogni servizio di colposcopia al fine di corrispondere una prestazione di adeguato livello qualitativo.

Il non rispetto degli standard definiti può essere indicazione all'attivazione di una procedura di audit mirato. Il gruppo di lavoro definirà il livello minimo accettabile oltre il quale proporre una procedura di audit.

10.1 Indicatori per il monitoraggio dell'attività colposcopica e standard di riferimento

Indicatore	Standard di riferimento
1 Tempo di attesa per l'espletamento della colposcopia	almeno il 90% degli esami devono essere espletati entro 60 giorni dalla richiesta.
2 Tempo di attesa per l'espletamento della colposcopia in caso di H-SIL	almeno il 90% degli esami devono essere espletati entro 30 giorni dalla richiesta
3 Comunicazione alla donna del risultato e del successivo piano di gestione	In almeno il 90% dei casi la comunicazione deve avvenire entro 21 gg. dalla colposcopia
4 Tempo di attesa per la conizzazione diagnostica e/o terapeutica	L'appuntamento dovrebbe essere, idealmente, assegnato entro 45 giorni dalla richiesta tenendo conto della sincronizzazione con il ciclo mestruale ed eventualmente coordinando la programmazione degli appuntamenti con gli altri centri regionali
5 Tasso di recidive per operatore (alto grado)	< 10%
6 Registrazione degli esami colposcopici <ul style="list-style-type: none">- visibilità della giunzione squamocolumnare- presenza o assenza di lesione visibile- giudizio colposcopico riassuntivo riguardo alla natura dell'anormalità e alla necessità di trattamento in presenza di una lesione visibile	≥ 95% dei casi ≥ 95% dei casi ≥ 95% dei casi
7 Biopsia in H-SIL	≥ 90% dei casi è sottoposto a biopsia (prelievo di materiale ed invio ad esame istologico)
8 Adeguatezza del prelievo bioptico	≥ 90% dei prelievi bioptici adeguato all'esame istologico
9 Tasso di positività bioptica per CIN	> 85% delle biopsie deve risultare CIN
10 Predittività della colposcopia per lesioni di alto grado o più severe	≥ 70% dei casi biopsiati devono essere lesioni di alto grado o più severe (cioè concordanza impressione colposcopica/esito biopsia ≥ 70% per gli alti gradi);

11 Trattamento	≥ 80% dei trattamenti deve essere trattato ambulatoriamente in anestesia locale
12 Durata del trattamento ambulatoriale	≥ 85% dei trattamenti deve essere completato entro 15 minuti dall'inizio della procedura
13 Complicanze emorragiche	
- precoci	≤ 5%
- tardive	ricoveri per emorragia secondaria tardiva: ≤ 2%
14 Tasso di stenosi cervicale secondaria al trattamento	≤ 2%
15 Follow up dei casi trattati	controllo citologico a 6 mesi libero da malattia in ≥ 90% dei casi trattati
16 Tasso di malattia invasiva dopo trattamento per CIN II o CIN III	≤ 3/1.000 dei casi (compresi gli stadi Ia1 e Ia2)
17 Carico di lavoro minimo	Ogni colposcopista deve gestire direttamente o supervisionare almeno 100 nuovi casi all'anno

11.0 SINOSI DELLE LINEE GUIDA ESAMINATE E INDICAZIONI REGIONALI RELATIVE AI PRINCIPALI QUESITI

Situazione clinica	Indicazioni linee guida internazionali	Indicazioni regionali
<p>Citologia ASCUS*, colposcopia negativa o non soddisfacente</p> <p>* SICPCV 2006: Colposcopia subito oppure HPV test e colposcopia solo se positivo.</p> <p>* NHSCSP 2004: Ripetizione citologia (fino a tre volte), con invio a colposcopia se persistente positivo.</p> <p>* ASCCP 2006: HPV DNA test (>> se citologia sentinella in fase liquida) e invio a colposcopia solo se positivo.</p>	<p>SICPCV 2006: Se non lesioni evidenziabili, valutazione canale e vagina. Se confermata negatività, controllo cito-colposcopico a sei mesi, con rinvio a screening se ancora negativo.</p> <p>NHSCSP 2004: Se colpo negativa e soddisfacente: Pap a sei mesi. Se pap negativo, ritorno a screening. Se pap nuovamente borderline: ripetizione pap a 12 mesi. Se LSIL ("mild dyscariosis"): colposcopia entro 12 mesi. Se > L-SIL: subito nuova colposcopia.</p> <p>ASCCP 2006: HPV DNA test se non già eseguito (vedi indicazione). Ripetizione citologia a 6-12 mesi o solo HPV test a 12 mesi.</p>	<p>Invio immediato a colposcopia o – soprattutto in caso di citologia sentinella in fase liquida - esecuzione HPV DNA test (solo HR) e invio a colposcopia dei casi positivi.</p> <p>In occasione della colposcopia, sondaggio del canale cervicale (istologico con curettage o citologico con cytobrush) ed esecuzione di HR HPV test se non già eseguito.</p> <p>Negatività (citologia e HPV test): ritorno allo screening.</p> <p>Citologia negativa, HPV test positivo: controllo (citologico, eventualmente integrato da nuovo HPV test) a 12 mesi.</p> <p>L-SIL o più: gestione come da protocollo terapeutico in caso di positività del canale cervicale.</p>
<p>Citologia ASCUS, colposcopia anormale</p>	<p>SICPCV 2006: Esecuzione di biopsia mirata. Biopsia CIN 1, GSC visibile: ripetere colposcopia a sei mesi o trattamento se desiderato dalla paziente. Biopsia CIN 2 o più: trattamento escissionale.</p> <p>NHSCSP 2004: Se colposcopia positiva di basso grado (G1): trattamento immediato o follow up colposcopico a intervalli di sei mesi per due anni (biopsia mandatoria solo se la lesione colposcopica persiste per > 24 mesi). Biopsia CIN 2 o più: trattamento escissionale.</p> <p>ASCCP 2006: Biopsia CIN 1, GSC visibile: follow up senza trattamento (trattamento accettabile solo dopo almeno 24 mesi di persistenza). Il F/U prevede ripetizione citologia a 6 e 12 mesi o HPV test a 12 mesi, con ritorno a screening se negativi.</p>	<p>Esecuzione di biopsia/e mirata e gestione in base al riscontro istologico. Sondaggio del canale cervicale se giunzione non completamente visualizzata e/ endocervicale.</p> <p>Istologia CIN 1: preferibile il semplice follow up senza trattamento (primo controllo, colposcopico e citologico, a 6-12 mesi). Accettabile, specie in caso di persistenza del reperto per oltre 12 mesi e se preferito dalla paziente, il trattamento escissionale con ansa diatermica.</p> <p>Istologia CIN 2 o oltre: trattamento escissionale.</p>

	Biopsia CIN 2 o più: trattamento escissionale.	
<p>Citologia L-SIL e colposcopia negativa</p> <p>*SICPCV 2006: Colposcopia subito.</p> <p>*NHSCSP 2004: preferibile invio a colposcopia subito; accettabile ripetizione citologia (fino a tre volte), con invio a colposcopia se persiste positività; ritorno a screening dopo 3 risultati normali.</p> <p>*ASCCP 2006: Colposcopia subito (dati ALTS non hanno supportato il triage con HPV test). Da valutare nelle post menopausali.</p>	<p>SICPCV 2006: GSC visibile o GSC non visibile ma ECC negativo: controllo colposcopico a sei mesi, con ritorno a screening se negativo e trattamento escissionale se positivo.</p> <p>NHSCSP 2004: Se colposcopia negativa e soddisfacente: ripetizione Pap test a sei mesi. Se pap negativo: ritorno a screening; se pap nuovamente borderline, nuova ripetizione a 12 mesi.; se LSIL ("mild dyscariosis") colposcopia entro 12 mesi; se pap > L-SIL: colposcopia.</p> <p>ASCCP 2006: Ripetizione citologia a 6 e 12 mesi oppure HPV DNA test a 12 mesi. Se negativi ritorno a screening, se ≥ ASC o HPV positivo ripetizione colposcopia. Previste alternative in caso di adolescenti, gravide o post-menopause.</p>	<p>Sondaggio (citologico e/o istologico) del canale cervicale e della vagina in toto.</p> <p>Controllo colposcopico a sei mesi se confermata negatività.</p> <p>Accettabile la ripetizione – in occasione del primo esame colposcopico – del prelievo citologico e/o l'esecuzione del HPV DNA test (specie nelle pazienti post menopausali).</p> <p>Ritorno a screening in presenza di nuova negatività, trattamento escissionale in caso di positività (CIN 2 o più). Preferibile la gestione attendista (vedi paragrafo successivo, wait & see) in presenza di diagnosi istologica di CIN 1.</p>
<p>Citologia L_SIL, colposcopia positiva, istologia CIN 1</p>	<p>SICPCV 2006: GSC visibile: controllo a sei mesi o trattamento. GSC non visibile: controllo a sei mesi o trattamento escissionale.</p> <p>NHSCSP 2004: Se colpo positiva di basso grado (G1, ricordare che non è richiesta esecuzione biopsia): trattamento immediato o follow up colposcopico a intervalli di sei mesi per due anni (biopsia mandataria solo se la lesione colposcopica persiste per > 24 mesi). Biopsia CIN 2 o più: trattamento escissionale.</p> <p>ASCCP 2006: Follow up senza trattamento indipendentemente dalla GSC. Ripetizione citologia a 6 e 12 mesi o HPV DNA test a 12 mesi. Se negativi ritorno a screening, se ≥ ASC o HPV positivo ripetizione colposcopia. Se persiste il CIN 1, follow</p>	<p>Nuovo controllo colposcopico a sei mesi, con rivalutazione del canale cervicale.</p> <p>Se il quadro persiste, è preferibile la prosecuzione del follow up colposcopico, accettabile l'esecuzione di terapia (necessariamente escissionale se GSC non completamente visualizzabile). È importante la corretta informazione della paziente e la condivisione delle decisioni cliniche, anche al fine di gestire nel migliore dei modi le – frequenti – ricorrenze/persistenze citologiche ed istologiche.</p>

	<p>up ulteriore. Trattamento proponibile solo in caso di persistenza per 24 mesi o più (escissionale se GSC non visualizzabile).</p>	
<p>Citologia HSIL* e colposcopia (soddisfacente) negativa</p>	<p>SICPCV 2006: GSC visibile: controllo colposcopico a tre mesi; se ancora negativo, ulteriore colposcopia dopo sei mesi.</p> <p>NHSCSP 2004: indispensabile il prelievo bioptico anche in presenza di quadro colposcopico normale. Scelta tra trattamento escissionale o colposcopia ogni 6 mesi. Se persistenza di "severe dyskaryosis" al F/U: trattamento escissionale.</p> <p>ASCCP 2001-02: revisione dell'intero materiale disponibile (citologia sentinella, riscontri colposcopici, prelievi bioptici); se conferma, ripetizione citologia a 6 e 12 mesi o HPV test a 12 mesi</p>	<p>Sondaggio del canale cervicale, attenta osservazione dei fornici e della vagina, ripetizione del Pap test dopo 3 mesi con escissione diagnostica nel caso di nuova citologia anormale.</p> <p>In caso di negativizzazione, nuova ripetizione di pap test (idealmente integrato con HPV test) entro 12 mesi dal primo pap test sentinella.</p>
<p>Citologia H-SIL, colposcopia anormale e istologia CIN 1.</p>	<p>SICPCV 2006: GSC visibile: controllo a tre mesi o trattamento. GSC non visibile: trattamento escissionale.</p> <p>NHSCSP 2004: trattamento escissionale preferibile oppure colposcopia ogni 6 mesi. Se persistenza di "severe dyskaryosis" al F/U: trattamento escissionale.</p> <p>ASCCP 2006: Tre opzioni accettabili: escissione diagnostica (non nelle adolescenti); revisione dell'intero materiale disponibile (citologia sentinella, colposcopia, biopsie); osservazione con colposcopia e citologia semestrali per un anno. Se conferma, possibile prosecuzione osservazione o procedura</p>	<p>Colposcopia G1, GSC visibile: Ripetizione di Pap test, colposcopia e biopsia mirata dopo 3 mesi. In casi selezionati accettabile l'escissione diagnostica previa revisione del preparato citologico ed istologico.</p> <p>Colposcopia G2: revisione del materiale disponibile (citologia, colposcopia e istologia) e terapia escissionale diagnostica se confermati.</p>

	escissionale diagnostica.	
Qualsiasi citologia, colposcopia anormale e istologia CIN 2-3.	<p>SICPCV: trattamento, preferibilmente escissionale; trattamento ablativo eseguibile in presenza di lesioni piccole, completamente escervicali e con GSC completamente visualizzata.</p> <p>NHSCSP 2004: trattamento escissionale.</p> <p>ASCCP 2006: colposcopia soddisfacente: terapia escissionale o ablativa della zona di trasformazione. Colposcopia non soddisfacente: trattamento escissionale diagnostico.</p>	<p>Terapia escissionale. E' preferibile effettuare il trattamento con ansa diatermica in anestesia locale in regime di chirurgia di giorno se compatibile con la topografia della lesione e in assenza di sospetto colposcopico o istologico di invasione.</p> <p>In presenza di citologia di invio di alto grado (H-SIL) e colposcopia anormale (G2) è accettabile in casi selezionati non eseguire la biopsia mirata e procedere direttamente con l'esecuzione di ansa diatermica (cosiddetto "see and treat"), informando la paziente sulla possibilità di una certa percentuale (quantificabile nel 5-30% dei casi, e inversamente proporzionale alla esperienza del colposcopista) di sovratrattamento insita nella metodica. La scelta "see and treat" non deve essere applicata ad adolescenti o soggetti in gravidanza.</p>
Qualsiasi citologia, istologia carcinoma microinvasivo 1A1	<p>NHSCSP 2004: trattamento escissionale. N.B.: se la lesione interessa i margini, è necessario ripetere l'escissione per escludere una lesione invasiva occulta.</p> <p>FIGO/IGCS 2003: Isterectomia totale extrafasciale, vaginale o addominale (valutare eventuale presenza di VAIN per dosare eventuale allargamento vagina). In caso di desiderio di fertilità è accettabile il semplice follow up citologico, con esecuzione di Pap test a quattro e dieci mesi e poi annualmente se i primi due negativi.</p>	<p>Ampia conizzazione chirurgica. E' preferibile almeno per la recisione del margine apicale del cono, utilizzare un tagliente a lama fredda, ciò in relazione al possibile danno termico che potrebbe limitare l'interpretazione del campione istologico. Accettabile isterectomia se completamento percorso riproduttivo, previa esclusione VAIN.</p>
Qualsiasi citologia, istologia carcinoma microinvasivo 1A2	<p>NHSCSP 2004: n.d.</p> <p>FIGO/IGCS 2003: isterectomia radicale modificata (tipo 2 sec. Piver – Rutledge) con linfadenectomia pelvica. In assenza di coinvolgimento degli spazi linfovaskolari può essere eseguita isterectomia extrafasciale (tipo 1 sec Piver) con linfadenectomia</p>	<p>... Ad oggi, considerato che esiste in questo stadio un rischio di coinvolgimento linfonodale pelvico stimabile intorno al 3-13%, mentre è considerato estremamente limitato – in assenza in invasione degli spazi linfovaskolari - il rischio di diffusione parametricale, sembra preferibile l'esecuzione di isterectomia extrafasciale (tipo I sec. Piver) con linfadenectomia pelvica e, nelle pazienti desiderose di mantenere la funzione riproduttiva,</p>

	<p>pelvica. Se desiderio di fertilità, accettabili conizzazione con linfadenectomia pelvica extraperitoneale o laparoscopica o trachelectomia radicale con linfadenectomia pelvica laparoscopica.</p>	<p>l'esecuzione di ampia conizzazione a lama fredda con linfadenectomia extrafasciale o – meglio – laparoscopica”.</p>
<p>Citologia AGC, colposcopia negativa o non soddisfacente</p> <p>Tutti: colposcopia</p>	<p>SICPCV 2006: ECC e biopsia endometriale, con controllo colposcopico a sei mesi se negativi e trattamento escissionale diagnostico se canale positivo (CIN o AIS).</p> <p>NHSCSP 2004: considerare altre patologie ginecologiche e non, effettuare una biopsia endocervicale ed endometriale.</p> <p>ASCCP 2006: ECC, HPV test e biopsia endometriale (nelle donne di > 35 anni o in presenza di AUB). In caso di negatività ripetizione Pap test ogni 4-6 mesi per quattro volte: in caso di ASC/L-SIL ripetere colposcopia, in caso di H-SIL o AGC trattamento escissionale diagnostico. In caso di citologia sentinella “AGC-favor neoplasia” necessaria terapia escissionale diagnostica non appena escluso invasivo a ECC o biopsia endometriale.</p>	<p>Eeguire sempre sondaggio del canale cervicale (ECC preferibile). La biopsia endometriale è indicata nelle donne > 35 anni o in presenza di perdite uterine anomale. Necessaria conizzazione diagnostica in presenza di AGC-favour neoplasia (cilindrizzazione). Suggestire isterectomia in caso di AIS confermato su cono, a motivo della frequente multifocalità e della scarsa attendibilità dell'esame colposcopico. In donna giovane che desidera mantenere la fertilità, informare che il tasso di recidiva può raggiungere il 9% e che la conizzazione profonda a lama fredda può essere preferibile.</p>

12.0 BIBLIOGRAFIA

1. American Cancer Society. Cancer Facts & figures, 2002.
2. Walboomers JM et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;199:12-9.
3. Holoway P et al. Natural history of dysplasia of the uterine cervix. *J Natl Cancer Inst* 1999;76:1902-13.
4. American Cancer Society Guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. *CA Cancer J Clin* 2002;52:342-362.
5. ICSI (Institute for Clinical Systems Improvement) Health Care Guideline: Management of initial abnormal Pap smear. Fourth edition, April 2003.
6. ACOG Practice Bulletin, Cervical Cytology screening, August 2003.
7. ASCCP Practice Committee: Management Issues Related to Quality of the Smear, 1997.
8. Davey DD, ASCCP Patient Management Guidelines: Pap test specimen adequacy and quality indicators, 2002.
9. Solomon D, Davey D, Kurman R, et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002;287:2114-19.
10. Manos MM, Kinney WK, Hurley LB, et al. Identifying women with cervical neoplasia. *JAMA* 1999;281:1605-10.
11. Sherman ME, Schiffman MH, Lorincz AT, et al. Toward objective quality assurance in cervical cytopathology. *Am J Clin Pathol* 1994;102:182-7.
12. Stoler MH, Schiffman M. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations. *JAMA* 2001;285:1500-5.
13. Solomon D, Schiffman M, Tarrone R. Comparison of three management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:293-9.
14. Kobelin MH, Kobelin CG, Burke L, Lavin P, Niloff JM, Kim YB. Incidence and predictors of cervical dysplasia in patients with minimally abnormal Papanicolaou smears. *Obstet Gynecol* 1998;92:356-9.
15. Jones BA, Novis DA. Follow-up of abnormal gynecologic cytology: a college of American pathologists Q-probes study of 16132 cases from 306 laboratories. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:665-71.
16. Arbyn M et al. Virologic versus cytologic triage of women with equivocal Pap smears: a meta analysis of the accuracy to detect high-grade intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer* 2004;96:280-93.
17. Brown FM, Faquin WC, Sun D, Crum CP, Cibas ES. LSIL biopsies after HSIL smears. *Am J Clin Pathol* 1999;112:765-768.
18. American College of Obstetricians and Gynecologists. Cervical Cytology: Evaluation and Management of Abnormalities. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 1993:1-7. ACOG Technical Bulletin 183.
19. Sherman ME, Schiffman M, Cox JT, Group TA. Effects of age and human papilloma viral load on colposcopy triage. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:102-107.
20. 2006 Consensus Guidelines for the Management of Women with Abnormal Cervical Cancer Screening Tests. For the 2006 ASCCP (American Society of colposcopy and cervical pathology) – sponsored consensus conference. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197(4): 346-355.
21. 2006 Consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia. For the 2001 American Society of Colposcopy and Cervical Pathology - sponsored consensus conference. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197(4):340-345.
22. Gestione della paziente con Pap test anormale. Linee guida. Edizione 2006. A cura della Società Italiana di colposcopia e patologia cervico-vaginale (SICPCV). La colposcopia in Italia, Anno XXIII, Dicembre 2006.
23. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Dalla Palma P, Del Mistro A, De Marco L, De Lillo M,

- Naldoni C, Pierotti P, Rizzolo R, Segnan N, Schincaglia P, Zorzi M, Confortini M, Cuzick J; the New Technologies for Cervical Cancer screening (NTCC) Working Group. 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;7:547-55.
24. Colposcopy and programme management. Guidelines for the NHS Cervical Screening Programme. NHSCSP publication n. 20, April 2004.
 25. Carozzi FM, Confortini M, Cecchini S, Bisanzi S, Cariaggi MP, Pontenani G, Raspollini MR, Sani C, Zappa M, Ciatto S. Triage with human papillomavirus testing of women with cytologic abnormalities prompting referral for colposcopy assessment. *Cancer* 2005;105:2-7.
 26. Mitchell MF, Schottenfeld D, Tortolero-Luna G, Cantor SB, Richards-Kortum R. Colposcopy for the diagnosis of squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1998;91:626-631.
 27. Luesley DM, Cullimore J, Redman CWE, et al. Loop diathermy excision of the cervical transformation zone in patients with abnormal cervical smears. *BMJ* 1990;300:1690-1693.
 28. Bigrigg A, Haffenden DK, Sheehan AL, Codling BW, Read MD. Efficacy and safety of large-loop excision of the transformation zone. *Lancet* 1994;343:32-34.
 29. Bigrigg MA, Codling BW, Pearson P, Read MD, Swingler GR. Colposcopic diagnosis and treatment of cervical dysplasia at a single clinic visit. *Lancet* 1990;336:229-231.
 30. Soofer SB, Sidawy MK. Atypical glandular cells of undetermined significance. *Cancer* 2000;90:207-214.
 31. Kim TJ, Kim HS, Park CT, et al. Clinical evaluation of follow-up methods and results of atypical glandular cells of undetermined significance (AGUS) detected on cervicovaginal pap smears. *Gynecol Oncol* 1999;73:292-298.
 32. Geier CS, Wilson M, Creasman W. Clinical evaluation of atypical glandular cells of undetermined significance. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:64-69.
 33. FIGO Committee on Gynecologic Oncology and IGCS (International Gynecological Cancer Society). Staging classifications and clinical practice guidelines of gynaecologic cancers. 2nd edition, revisited, December 2003.
 34. Berek JS, Hacker NF. Practical gynecologic oncology. 4th edition, 2005. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.

Anamnesi Patologica

PARTICOLARI SITUAZIONI CONFONDENTI per la citologia cervicale e la diagnostica istologica su biopsia mirata

Pregresse Infezioni (alcune in particolare)

- Entamoeba histolytica
- Trichomonas vaginalis (cervicite enfisematosa)
- Schistosoma haematobium (iperplasia pseudoepiteliomatosa)
- Candida
- Turulopsis glabrata
- Actinomyces israelii
- Neisseria gonorrhoeae
- Micobacterium tuberculosis
- Treponema pallidum
- Calymmatobacterium granulomatis (granuloma inguinale)
- Haemophilus ducreyi (cancroide)
- Haemophilus vaginalis
- Gardnerella vaginalis
- Ureoplasma urealiticum
- Clamydia trachomatis (linfgranuloma venereo)

Terapia medica

A) di interesse ginecologico

- Estrogenica
- Pessario
- Contraccettivi locali ad anello
- IUD e IUD medicati

B) di interesse oncologico

- Terapia radiante
- Chemioterapia

C) di interesse ematologico

- Immunosoppressiva

D) di interesse reumatologico

- Uso prolungato di steroidi

E) di interesse nefrologico

- Dialisi

F) varie

- Esposizione prenatale ad Dietilstilbestrolo (DES)

Terapia chirurgica e traumi in genere

1. Traumatismi con ferite lacere sulla cervice:

- recente parto spontaneo
- lacerazioni cervicali incidentali

2. Precedenti recenti interventi sulla cervice:

- conizzazione a lama fredda
- conizzazione laser
- conizzazione con ansa diatermica
- diatermo-coagulazione
- crioterapia

Malattie del tratto genitale superiore ed inferiore possono determinare un substrato confondente. (Anamnesi patologica ginecologica recente)

1. Altra patologia cervicale

- Prolasso utero vaginale
- Cervicite cronica erosiva/distrofica
- Poliarterite nodosa

2. Patologia vaginale

- Vaginite atrofica
- Vaginite desquamativa
- Vaginite lignea (Sindrome con congiuntivite linea e laringite)
- Vaginiti granulomatose
- Endometriosi vaginale
- Sarcoidosi
- Arterite gigantocellulare

3. Patologia vulvare

- Distrofia vulvare
- Craurosi vulvare
- Lichen sclerosus vulvare
- Malacoplachia
- Sindrome di Bechet (ulcere genitali, orali ed uveite, etc)
- Cistocele e/o rettocele

4. Patologia pelvica in genere

- Annessite e periannessite di qualsivoglia etiologia
- Sindrome aderenziale pelvica
- Malattia infiammatoria pelvica

5. Patologie endocrine ed ovariche in particolare

- S. Turner
- S: Stein Leventhal
- Disgenesia ovarica
- Tumori ovarici tipo sex cord tumors – Sertoli Leydig

Malattie sistemiche e d'organo che possono interferire con il trofismo della portio e determinare un substrato confondente per la citologia cervicale.

1. Anomalie del cariotipo o geniche

- Trisomia 21
- Turner
- Alterazioni gonadiche inserite in complessi sindromici
- Sindromi polimalformative

2. Anoressia (di qualsiasi natura)

3. **Obesità** (di qualsiasi natura)

4. **Avitaminosi e patologie carenziali**

- deficit Vit B12
- deficit Acido folico

5. **Disendocrinopatie**

- Iperpituitarismi: Adenoma ipofisario (Prolattinoma)
- Ipopituitarismi: S. di Sheehan
- Iperteroidismi
- Ipotiroidismi: a) Tiroiditi non autoimmuni; b) Iperplasie tiroidee
- Diabete
- Ipercorticosurrenalismi: a) Adenoma surrenalico; b) S. di Cushing

6. **Malattie autoimmuni**

- LES
- Sclerodermia
- Amiloidosi generalizzata
- Tiroiditi autoimmuni

7. **Malattie ematologiche con deficit della coagulazione**

- Porfiria
- Emofilia
- Porpore di vario tipo

8. **Malattie dell'apparato gastroenterico**

- Morbo di Crohn
- Inflammatory Bowel disease
- Diverticolosi del sigma-retto

9. **Malattie dell'apparato urinario**

- Infezioni urinarie intercorrenti
- Cistite interstiziale

Bibliografia di riferimento

1. Boon M.E., Suurmeijer A.J.H.. The Pap smear. Coulomb Press Leyden, Leiden 1991.
2. Clement P.B., Young R.H.. Atlas of gynecologic surgical pathology. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 2000.
3. Coleman D.V., Evans D.M.D.. Biopsy pathology and cytology of the cervix. Arnold, London 1999.
4. Crum C.P., Kenneth R.L. Diagnostic Gynecologic and obstetric pathology. Elsevier Saunders, Philadelphia, 2006.
5. Dallenbach-Hellweg G., v Knebel Doeberitz M, Trunk M.J.. Color atlas of histopathology of the cervix uteri. Springer, Berlin, 2006
6. Fu Y.S. and Reagan J.W., Pathology of the uterine Cervix, vagina and vulva. MPP, Saunders, 1989. Mencaglia L., Colafranceschi M., Hamou J., Gilardi G.. Testo atlante di microcolposcopia e patologia cervicale. Poli, Milano 1992.
8. Mills S.E., Carter D., Grenson J.K., Oberman H.A., Reuter V.E., Stoler M.H. Sternberg's diagnostic surgical pathology. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2004.
9. Rosai J.. Rosai and Ackerman's surgical pathology. Mosby New York 2004.
10. Silverberg S.G., De Lellis R.A., Frable W.J., Li Volsi V.A., Wick M.R.. Silverberg's principles and practice of surgical pathology and cytopathology. Churchill Livingstone, London, 2006.
11. Singer A., Monaghan J.M.. Lesioni precancerose del basso tratto genitale femminile. CIC Edizioni Internazionali. Roma 1996.
12. Solomon D., Nayar R. Il sistema Bethesda per refertare la citologia cervicale. CIC, Roma 2004
13. Weidner N., Cote R.J., Suster S., Weiss L.M. Modern surgical pathology. Saunders, Philadelphia, 2003.

Cognome _____ Nome _____
 Codice fiscale _____
 Struttura _____
 richiedente _____

ESAME CITOLOGICO N°

ADEGUATEZZA DEL CAMPIONE:

- Adeguato per una valutazione diagnostica
 - in presenza di cellule endocervicali e/o rappresentative della zona di trasformazione
 - in assenza di cellule endocervicali e/o rappresentative della zona di trasformazione
- Inadeguato per una valutazione diagnostica (_____)

-CLASSIFICAZIONE GENERALE-
 (secondo Bethesda System 2001)

NEGATIVO PER LESIONI INTRAEPITELIALI O PER NEOPLASIA MALIGNA

- ANORMALITA' DELLE CELLULE EPITELIALI**

FLOGOSI: lieve media grave

INFEZIONE: Protozoaria (Trichomonas) micotica batterica virale (HSV)

ALTERAZIONI CELLULARI REATTIVE O DISTROFICHE:

- Alterazioni cellulari associate alla flogosi
- Alterazioni riparative e da riepitelizzazione
- Modificazioni cellulari in cervicopatia metaplastica
- Alterazioni conseguenti a terapia radiante
- Alterazioni conseguenti alla presenza di IUD
- Atrofia-distrofia
- Presenza di cellule endometriali (donne > 40 anni)

ANORMALITA' DELLE CELLULE SQUAMOSE:

- Cellule squamose atipiche di significato indeterminato (ASC-US)
- Lesione intraepiteliale squamosa di basso grado (SIL LG)
- Cellule squamose atipiche, non escludibile lesione intraepiteliale squamosa di alto grado (ASC-H)
- Lesione intraepiteliale squamosa di alto grado (SIL HG)
- Carcinoma a cellule squamose

ANORMALITA' DELLE CELLULE GHIANDOLARI:

- Cellule ghiandolari atipiche (AGC) _____ endocervicali endometriali
- Cellule ghiandolari atipiche sospette per neoplasia _____ endocervicali endometriali
- Adenocarcinoma endocervicale in situ (AIS)
- Adenocarcinoma _____ endocervicale endometriale

COMMENTI: _____

Data _____

Timbro e Firma

ADEGUATEZZA DEL PREPARATO

- Soddisfacente per la valutazione (*segnalare la presenza/assenza di cellule cilindriche endocervicali / di componenti della zona di trasformazione*)
- Insoddisfacente per la valutazione (*specificare la ragione*)
- Rifiutato e non sottoposto a colorazione (*specificare la ragione*)
- Insoddisfacente per la valutazione di anomalità delle cellule epiteliali a causa di... (*specificare la ragione*)

CLASSIFICAZIONE GENERALE

- Negativo per lesioni intraepiteliali o maligne
- Anormalità delle cellule epiteliali
- Altro

DIAGNOSI DESCRITTIVA

NEGATIVO PER LESIONI INTRAEPITELIALI O MALIGNE

Organismi

- *Trichomonas vaginalis*
- Microrganismi fungini morfologicamente suggestivi di specie di *Candida*
- Presenza di flora suggestiva di “*vaginosi batterica*”
- Batteri compatibili con *Actinomiceti*
- Modificazioni cellulari compatibili con *Herpes simplex virus*

Modificazioni non neoplastiche

- Modificazioni cellulari reattive associate a:
 - Infiammazione (compresa la riparazione tipica)
 - Radiazioni
 - Dispositivi intrauterini (IUD)
 - Presenza di cellule ghiandolari dopo isterectomia totale
 - Atrofia

ANORMALITÀ DELLE CELLULE EPITELIALI

Cellule squamose

- Cellule squamose atipiche (ASC) di incerto significato (ASC-US) non si può escludere l’H-SIL (ASC-H)
- Lesioni intraepiteliali squamose di basso grado (L-SIL) includenti: HPV/displasia lieve/CIN 1
- Lesioni intraepiteliali squamose di alto grado (H-SIL) includenti: displasia moderata e grave /CIN 2 e CIN 3/CIS
- Carcinoma squamocellulare

Cellule ghiandolari

- Cellule ghiandolari atipiche (AGC) (specificare se endocervicali, endometriali o non specificabili)
- Cellule ghiandolari atipiche suggestive di neoplasia (specificare se endocervicali, endometriali o non specificabili)
- Adenocarcinoma endocervicale in situ (AIS)
- Adenocarcinoma

Altro

- Cellule endometriali in donne ≥ 40 anni di età

Tabella I – Gestione della paziente con diagnosi citologica: ASC-US o ASC-H

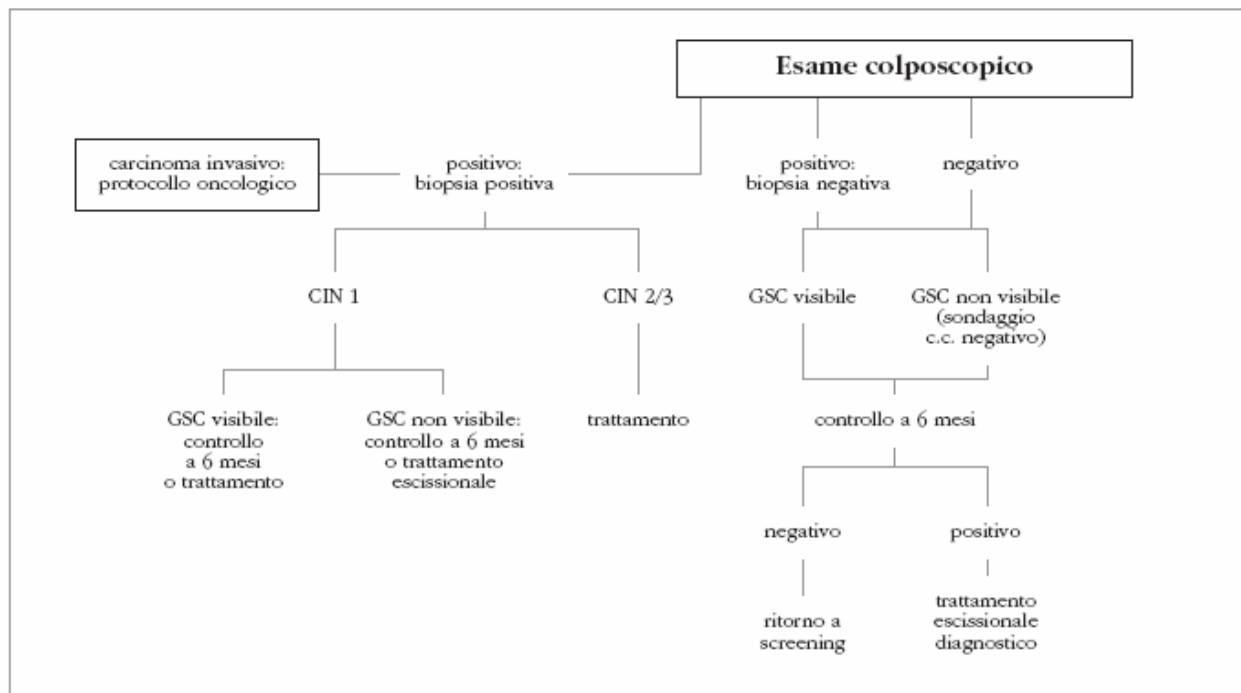


Tabella II – Gestione della paziente con diagnosi citologica: SIL di basso grado (L-SIL)

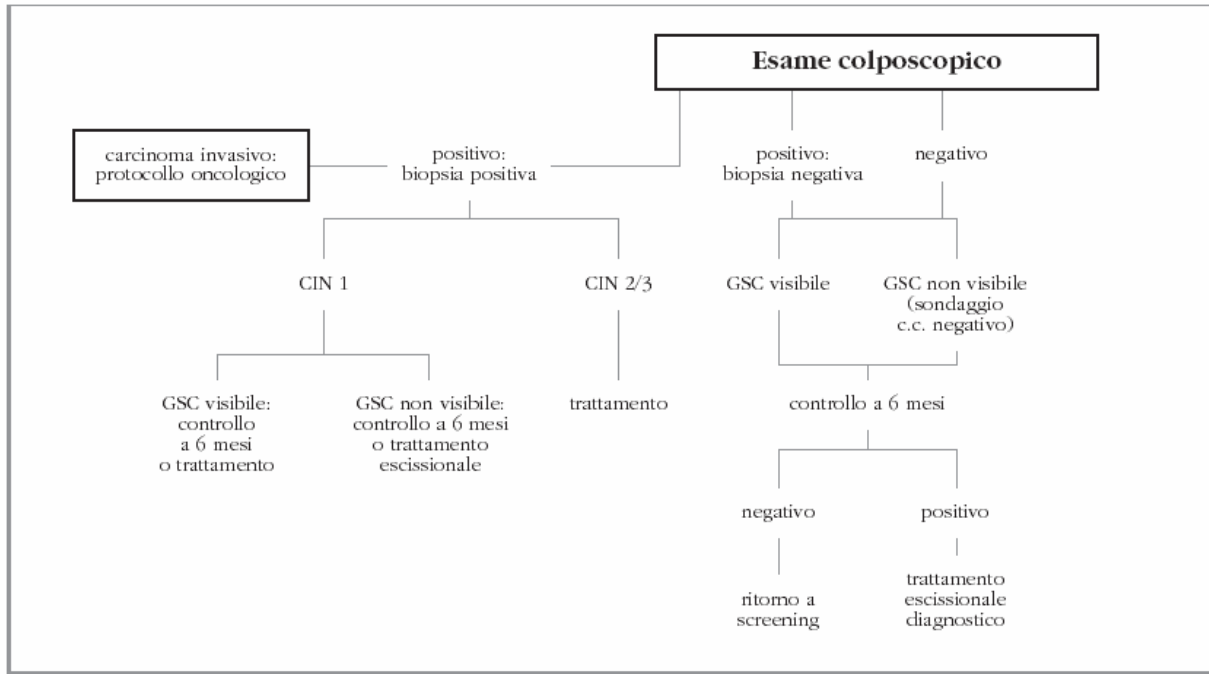


Tabella III – Gestione della paziente con diagnosi citologica: SIL di alto grado (H-SIL) o carcinoma squamocellulare

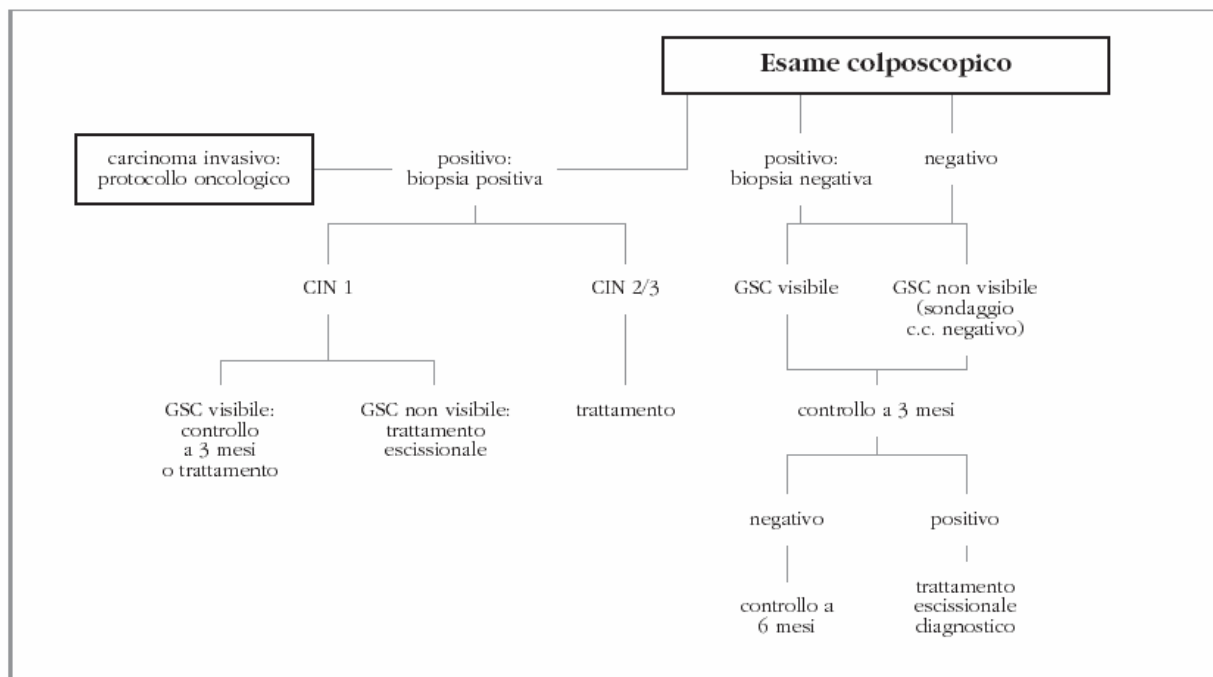
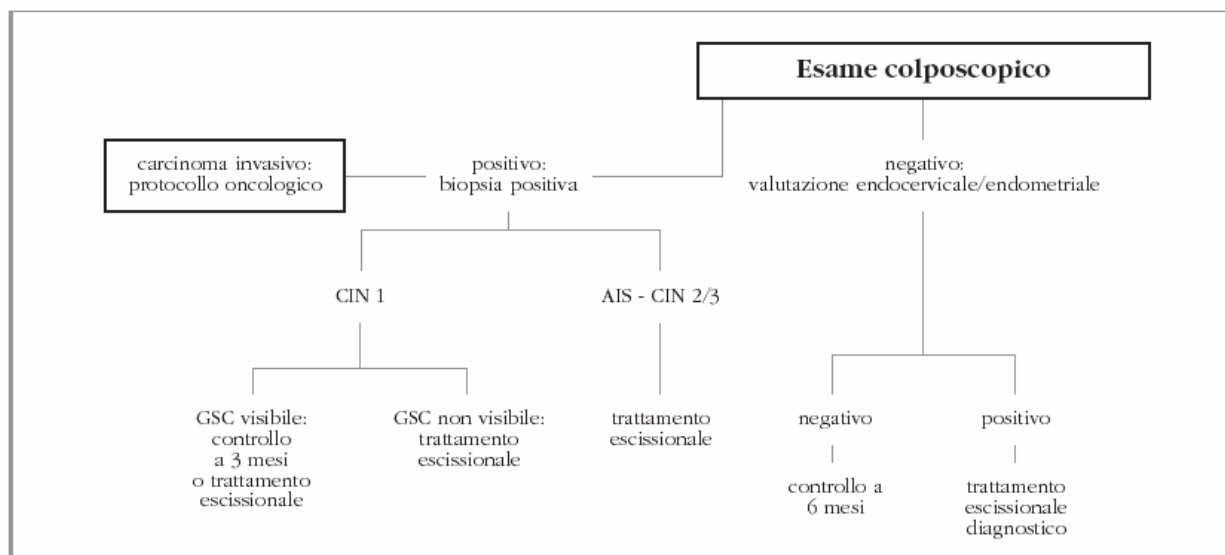
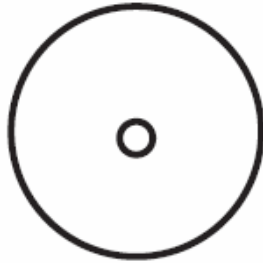


Tabella IV – Gestione della paziente con diagnosi citologica: AGC-AIS o adenocarcinoma



Allegato 4. - Scheda colposcopia

CONCLUSIVO: giunzione squamocolonnare (GSC)		<input type="checkbox"/> visibile escocervicale <input type="checkbox"/> visibile endocervicale
INSODDISFACENTE PER:		<input type="checkbox"/> GSC non visibile <input type="checkbox"/> cervice non completamente evidenziabile
<input type="checkbox"/> flogosi intensa <input type="checkbox"/> atrofia grave		
QUADRO COLPOSCOPICO NORMALE		
Epitelio originale:	<input type="checkbox"/> trofico <input type="checkbox"/> atrofico	Epitelio cilindrico:
		<input type="checkbox"/> fino a 1/3 <input type="checkbox"/> fino a 2/3 <input type="checkbox"/> superiore a 2/3
Zona di trasformazione normale (ZTN):	<input type="checkbox"/> incompleta <input type="checkbox"/> completa	<input type="checkbox"/> sbocchi ghiandolari <input type="checkbox"/> cisti di Naboth
QUADRO COLPOSCOPICO ANORMALE		
		<input type="checkbox"/> dentro la zona di trasformazione <input type="checkbox"/> fuori dalla zona di trasformazione
Trasformazione anormale Grado 1 (G 1):	<input type="checkbox"/> epitelio bianco sottile piatto <input type="checkbox"/> epitelio bianco sottile micropapillare/microconvoluto <input type="checkbox"/> mosaico regolare <input type="checkbox"/> puntato regolare	
Trasformazione anormale Grado 2 (G 2):	<input type="checkbox"/> epitelio bianco ispessito piatto <input type="checkbox"/> epitelio bianco ispessito micropapillare/microconvoluto <input type="checkbox"/> mosaico irregolare <input type="checkbox"/> puntato irregolare	
		<input type="checkbox"/> sbocchi ghiandolari ispessiti <input type="checkbox"/> vasi atipici
		<input type="checkbox"/> sospetta neoplasia invasiva
REPERTI MISCELLANEI		
Sospetta condilomatosi: <input type="checkbox"/> florida; <input type="checkbox"/> leucoplasiforme; <input type="checkbox"/> a punti bianchi; <input type="checkbox"/> mosaiciforme; <input type="checkbox"/> mista		
<input type="checkbox"/> Leucoplachia/Cheratosi	<input type="checkbox"/> Esiti di trattamento	<input type="checkbox"/> Erosione/ulcera
<input type="checkbox"/> Colpite (.....)	<input type="checkbox"/> Endometriosi	<input type="checkbox"/> Vescicole/bolle
<input type="checkbox"/> Area iodochiara, non acidofila	<input type="checkbox"/> Deciduiosi	<input type="checkbox"/> Cupola vaginale
<input type="checkbox"/> Superficie micropapillare non acidofila	<input type="checkbox"/> Polipo	<input type="checkbox"/> Tessuto di granulazione
TEST DI SCHILLER	
<input type="checkbox"/> Captante		
<input type="checkbox"/> Non captante		
<input type="checkbox"/> Captazione disomogenea		

Paziente

Nata a il / /

Dichiaro liberamente ed in piena consapevolezza di essere stata messa al corrente dal Dottore

.....

- in merito al tipo ed alle caratteristiche degli esami strumentali, a ben determinare l'eventuale stato di malattia;
- in merito alla natura ed alle caratteristiche cliniche della malattia della quale sono affetta:

.....

.....

- di essere stata informata sulle possibilità terapeutiche;
- di essere stata messa al corrente dei rischi e delle possibili sequele correlate con il trattamento;

CIÒ PREMESSO DICHIARO DI ACCETTARE:

- a) di essere sottoposta a biopsia/e della lesione per l'accertamento istologico definitivo, dando il mio consenso a documentazione fotografica della/e lesione/i come anche alla esecuzione di accertamenti qui specificati:

.....

*Firma della Paziente.....

**Firma del Medico

- b) di essere sottoposta all'intervento terapeutico propostomi di:

.....

*Firma della Paziente.....

**Firma del Medico

Pur essendo stata informata esaurientemente del mio stato di salute e consapevole dei rischi connessi alla mancata esecuzione dell'indagine diagnostica o della terapia

RIFIUTO IL MIO CONSENSO A TALI METODICHE

*Firma della Paziente.....

**Firma del Medico

..... li / /

* Firma della paziente o della persona autorizzata ad acconsentire per la paziente se questa è minore o se portatrice di incapacità o limitazioni legalmente riconosciute
** Firma del medico che raccoglie il consenso