

# Regione Lazio

Decreti del Commissario ad Acta

Decreto del Commissario ad Acta 28 giugno 2017, n. U00240

**Programma Operativo 2016-2018 (DCA 52/2017). Approvazione documento di indirizzo per il programma di screening del cervicocarcinoma della Regione Lazio. Modello organizzativo e protocollo diagnostico-terapeutico.**

OGGETTO: Programma Operativo 2016-2018 (DCA 52/2017). Approvazione documento di indirizzo per il programma di screening del cervicocarcinoma della Regione Lazio. Modello organizzativo e protocollo diagnostico-terapeutico.

### **IL PRESIDENTE DELLA REGIONE LAZIO**

VISTA la Legge Costituzionale 18 ottobre 2001, n.3;

VISTO lo Statuto della Regione Lazio;

VISTA la Legge 23 dicembre 1978, n. 833 e successive modifiche e integrazioni, concernente l'istituzione del Servizio Sanitario Nazionale;

VISTO il Decreto Legislativo 30 dicembre 1992, n. 502 e successive modifiche e integrazioni, concernente il riordino della disciplina in materia sanitaria;

VISTA la Legge Regionale 16 giugno 1994, n. 18 e successive modifiche e integrazioni, concernente il riordino del servizio sanitario regionale ai sensi del d.lgs. 502/1992;

VISTO il Regolamento Regionale 6 settembre 2002, n. 1 concernente il "Regolamento di organizzazione degli uffici e dei servizi della Giunta regionale" e successive modifiche e integrazioni;

VISTA la Deliberazione del Consiglio dei Ministri del 21 marzo 2013, con cui il Presidente della Giunta della Regione Lazio Nicola Zingaretti è stato nominato Commissario *ad Acta* per la realizzazione degli obiettivi di risanamento finanziario previsti dal Piano di Rientro dai disavanzi regionali del settore sanitario;

VISTA la Deliberazione della Giunta Regionale del Lazio n. 723 del 14 dicembre 2015 con la quale è stato conferito al dott. Vincenzo Panella l'incarico di Direttore della Direzione Regionale "Salute e Politiche Sociali";

VISTA la DGR n. 66 del 12 febbraio 2007 concernente "Approvazione del "Piano di Rientro" per la sottoscrizione dell'Accordo tra Stato e Regione Lazio ai sensi dell'art. 1, comma 180 della Legge 311/2004";

VISTA la DGR n. 149 del 6 marzo 2007 avente ad oggetto: "Preso d'atto dell'Accordo Stato Regione Lazio ai sensi dell'art. 1, comma 180 della Legge n. 311/2004, sottoscritto il 28 febbraio 2007. Approvazione del Piano di Rientro";

VISTO il patto per la Salute sancito in Conferenza Stato – Regioni e P.A. il 3 dicembre 2009 con il quale, all'art. 13, comma 14 è stato stabilito che per le regioni già sottoposte ai piani di rientro e già commissariate all'entrata in vigore delle norme attuative del medesimo patto restano fermi l'assetto commissariale previgente per la prosecuzione del piano di rientro, secondo programmi operativi coerenti con gli obiettivi finanziari programmati, predisposti dal Commissario ad Acta, nonché le relative azioni di supporto contabile e gestionale;

CONSIDERATO l'art.1 comma 4 del citato Decreto Legislativo 29 aprile 1998, n. 124 che specifica che la partecipazione ai programmi di prevenzione è garantita senza oneri a carico dell'assistito;

VISTO l'Accordo tra il Ministero della Sanità e le Regioni e Province autonome di Trento e Bolzano sulle linee-guida concernenti la prevenzione, la diagnostica e l'assistenza in oncologia. Rep. Atti n. 1179 dell'8 marzo 2001;

CONSIDERATO che il DPCM del 29 novembre 2001 concernente "Definizione dei livelli essenziali di assistenza" colloca tra questi, i programmi organizzati di diagnosi precoce e prevenzione collettiva;

VISTO l'art.2-bis della Legge 26 maggio 2004, n.138 concernente "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" che promuove interventi speciali per l'implementazione sul territorio nazionale dei tre programmi di screening oncologici (mammella, cervice uterina e colon retto);

VISTA l'Intesa, ai sensi dell'articolo 8, comma 6, della legge 5 giugno 2003, n.131, in attuazione dell'art. 1, comma 173, della legge 30 dicembre 2004, n. 311 tra Stato, Regioni e Province autonome di Trento e Bolzano. Atto rep. n. 2271 del 23 marzo 2005;

VISTO il documento tecnico del Ministero della Salute concernente "Raccomandazioni per la pianificazione e l'esecuzione degli screening di popolazione per la prevenzione del cancro della mammella, del cancro della cervice uterina e del cancro del colon retto" 2006, in attuazione dell'art.2 bis della Legge 138/2004 e del Piano nazionale della prevenzione 2005-2007;

PRESO ATTO del Piano nazionale della prevenzione 2010-2012. Azione centrale prioritaria concernente la definizione di documenti tecnici di sintesi delle evidenze scientifiche a supporto della programmazione, monitoraggio e valutazione degli interventi di prevenzione oncologica nella popolazione a rischio del Ministero della Salute - Dipartimento di Sanità Pubblica e dell'Innovazione - Direzione Generale della Prevenzione;

VISTO il "Documento di indirizzo sull'utilizzo dell'HPV DNA come test primario per lo screening del cervicocarcinoma" redatto dall'Osservatorio Nazionale Screening e trasmesso da Ministero della Salute alle Regione in data 14 gennaio 2013;

VISTA la Determinazione n. G02879/2014 dell'11 marzo 2014 "Istituzione del Sistema Informativo Unico Regionale degli Screening Oncologici per i tumori della mammella, della cervice uterina e del colon retto";

VISTA l'Intesa tra il Governo, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano del 10 luglio 2014, concernente il nuovo Patto per la salute per gli anni 2014-2016;

VISTO il Decreto del Commissario ad Acta n. U00247 del 25 luglio 2014 recante "Adozione della nuova edizione dei Programmi Operativi 2013-2015 a salvaguardia degli obiettivi strategici di rientro dai disavanzi sanitari della Regione Lazio";

CONSIDERATO che i Programmi Operativi 2013-2015, di cui al Decreto del Commissario ad Acta n. U00247 del 25 luglio 2014, hanno previsto nell'ambito dell'intervento di "Qualificazione dei programmi di screening oncologici e adeguamento agli standard nazionali" l'emanazione di un documento regionale in materia di screening oncologici finalizzato all'aggiornamento della DGR 4236/97 istitutiva degli screening ed espliciti modelli organizzativi, requisiti, risorse sia umane che tecniche, protocolli e debito informativo;

VISTO il Decreto del Commissario ad acta n. U00191 del 14/05/2015 “Approvazione del Documento Tecnico "Programmi di Screening Oncologici nella Regione Lazio"; che definisce un nuovo modello di offerta regionale per i tre programmi di screening oncologici attivi per i tumori della mammella, della cervice uterina e del colon retto, definendo i bacini d’utenza, i requisiti minimi dei centri, l’articolazione dei percorsi e le modalità di accesso ai percorsi mediante la redazione di un documento tecnico che tenga conto delle indicazioni espresse nella normativa nazionale ed alla luce delle nuove evidenze scientifiche;

VISTO il Decreto del Commissario ad Acta n. U00593 del 16 dicembre 2015 recante la versione definitiva del Piano Regionale della Prevenzione 2014-2018 (di cui al DCA n. U00309 del 6 luglio 2015) ai sensi dell’Accordo Stato- Regioni del 25 marzo 2015 (Rep. Atti n.56/CSR) concernente il Piano nazionale per la prevenzione per gli anni 2014-2018- Documento per la valutazione”;

VISTO il Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 12 gennaio 2017 concernente “Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all’articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502”;

VISTO il Decreto del Commissario ad Acta n. U00052 del 22 febbraio 2017 concernente “- Adozione del Programma Operativo 2016-2018 a salvaguardia degli obiettivi strategici di rientro dai disavanzi della Regione Lazio nel settore sanitario denominato "Piano di riorganizzazione, riqualificazione e sviluppo del Servizio Sanitario Regionale".

CONSIDERATO che nell’ambito degli obiettivi strategici inseriti nel Programma Operativo 2016-2018 sopra citato, tra le azioni previste per il consolidamento dei programmi di screening oncologici è stata inserita l’implementazione dell’utilizzo del test HPV-DNA come test primario nei programmi di screening del cervicocarcinoma, come da raccomandazioni nazionali;

RITENUTO NECESSARIO aggiornare il modello organizzativo e il protocollo diagnostico-terapeutico per lo screening del cervicocarcinoma della Regione Lazio attraverso il documento allegato “*Programma Operativo 2016-2018 (DCA 52/2017). Documento di indirizzo per il programma di screening del cervicocarcinoma: modello organizzativo e protocollo diagnostico-terapeutico*”, parte integrante e sostanziale del presente provvedimento, che introduce il test HPV-DNA come test primario per le donne di età compresa tra i 30 e i 64 anni, come da raccomandazioni nazionali.

VISTA la Determina n. G07813 del 05/06/2017 attraverso la quale:

- si identificano il PO S. Filippo Neri dell’ASL RM1 e l’Azienda Ospedaliera S. Giovanni Addolorata come centri di riferimento per la lettura centralizzata dei test di screening;
- si dà mandato all’Azienda Ospedaliera S. Giovanni Addolorata di attivare le procedure di gara
  - per l’acquisizione dei sistemi diagnostici per la determinazione di HPV-DNA in prelievi cervico-vaginali;
  - per la fornitura di sistemi di trasporto e prelievo di campioni cervico-vaginali per la determinazione di HPV-DNA, di vetrini per citologia e di un sistema completo per l’allestimento dei campioni e relativi materiali di consumo;

ATTESA la necessità di adottare il documento tecnico allegato denominato “*Programma Operativo 2016-2018 (DCA 52/2017). Documento di indirizzo per il programma di screening del cervicocarcinoma: modello organizzativo e protocollo diagnostico-terapeutico*”, parte integrante e sostanziale del presente provvedimento;

## DECRETA

per le motivazioni espresse in premessa che si intendono integralmente richiamate:

- di adottare il documento tecnico allegato denominato “*Programma Operativo 2016-2018 (DCA 52/2017). Documento di indirizzo per il programma di screening del cervicocarcinoma: modello organizzativo e protocollo diagnostico-terapeutico*”, parte integrante e sostanziale del presente provvedimento.

- di dare mandato a ciascuna Azienda Sanitaria dell’implementazione di quanto contenuto nel suddetto documento ed all’Area Prevenzione e Promozione della Salute della Direzione Salute e Politiche Sociali di verificare l’attuazione del modello organizzativo e del protocollo diagnostico terapeutico per lo screening del cervicocarcinoma.

Avverso il presente provvedimento è ammesso ricorso giurisdizionale innanzi al Tribunale Amministrativo Regionale del Lazio nel termine di giorni 60 (sessanta) dalla sua pubblicazione, ovvero, ricorso straordinario al Capo dello Stato entro il termine di giorni 120 (centoventi) dalla sua pubblicazione.

Il presente provvedimento sarà pubblicato sul B.U.R.L.

Nicola Zingaretti



Programma Operativo 2016-2018 (DCA 52/2017).

Documento di indirizzo per il programma di screening del cervicocarcinoma della Regione Lazio. Modello organizzativo e protocollo diagnostico-terapeutico.

**Allegato tecnico**

**Documento a cura di:**

Alessandra Barca- *Dirigente Responsabile Ufficio Screening, Area Prevenzione Promozione della Salute, Regione Lazio*  
Diego Baiocchi- *Area Prevenzione Promozione della Salute, Regione Lazio*  
Riccardo Anselmi Angeli – *UOSD Coordinamento Screening ASL Viterbo*  
Paola Bellardini – *UOC Prevenzione Attiva - UOS Screening ASL Latina*  
Maria Benevolo – *UOC Anatomia Patologica – Istituto Nazionale Tumori Regina Elena*  
Paola Capparucci - *UOSD Screening oncologici ASL Roma 2*  
Antonella Pellegrini - *UOC Anatomia Patologica Azienda Ospedaliera S. Giovanni-Addolorata*  
Patrizio Raggi - *UO Ginecologia Ostetricia COB Viterbo*

*Con il contributo dei referenti delle società scientifiche:*

Alberto Chiriatti – *Medico di Medicina Generale ( FIMMG -Federazione Italiana Medici Medicina Generale)*  
Antonio Frega – *Referente per la Società di Colposcopia e Patologia Cervico Vaginale (SICPCV)*  
Maria Rosaria Giovagnoli – *Referente per Società Italiana di Anatomia Patologica e Citologia Diagnostica (SIAPEC)*  
Antonella Pellegrini – *Presidente Società Italiana di Citologia (SICI)*  
Patrizia Rigato – *Referente per la Società Italiana di Anatomia Patologica e Citologia Diagnostica (SIAPEC)*  
Enrico Vizza – *Referente per la Società di Ginecologia e Ostetricia (SIGO)*

*Revisori esterni*

Francesca Carozzi – *Segretario Gruppo Italiano Screening Cervicocarcinoma (GISCi)*  
Paolo Giorgi Rossi – *Servizio Interaziendale di Epidemiologia, AUSL Reggio Emilia e Arcispedale S. Maria Nuova, IRCCS, Reggio Emilia.*

Si ringrazia per la collaborazione Paola Giannantonio (*Area Rete Programmazione rete ospedaliera e risk management*)

## INDICE

1. PREMESSA .....	4
2. IL NUOVO MODELLO ORGANIZZATIVO.....	6
3. SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI .....	9
4. PROTOCOLLO DI SCREENING E PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO .....	10
5. APPENDICE .....	18
<b>Allegato 1</b> Algoritmo di screening con Pap test come test primario in donne di età compresa tra i 25 e i 29 anni .....	19
<b>Allegato 2</b> Algoritmo di screening con test HPV come test primario in donne di età compresa tra i 30 e i 64 anni .....	20
<b>Allegato 3</b> Sistema Bethesda 2001 per la refertazione della citologia cervicale (aggiornamento 2014).....	21
<b>Allegato 4</b> Facsimile cartella colposcopica.....	23
<b>Allegato 5</b> Facsimile consenso informato alla colposcopia.....	24
<b>Allegato 6</b> Classificazione istologica dei tumori della cervice uterina (WHO 2014).....	25
<b>Allegato 7</b> Stadiazione TNM FIGO per il carcinoma della cervice uterina .....	26
<b>Allegato 8</b> Algoritmo di gestione delle donne con citologia ASC-US e test HPV positivo o con citologia LSIL (con triage molecolare).....	28
<b>Allegato 9</b> Algoritmo di gestione delle donne con citologia ASC-H e HSIL .....	29



## 1. PREMESSA

Nella Regione Lazio sono attivi i tre programmi di screening oncologici (mammella, cervice uterina e colon retto), in quanto interventi di sanità pubblica di comprovata efficacia definiti Livelli Essenziali di Assistenza (1,2).

Tali programmi si rivolgono a fasce di popolazione asintomatica, a rischio generico per età, invitandole attivamente ad effettuare il test di screening e, qualora necessario, indirizzandole verso un percorso integrato di diagnosi e cura che coinvolge diverse discipline e professioni. Essi infatti garantiscono la presa in carico complessiva della persona dal momento del riscontro di positività al test di primo livello per tutto il percorso diagnostico-terapeutico e il follow-up. Oltre a garantire l'equità di accesso e di cure, i programmi di screening devono garantire: un'adeguata informazione alla popolazione interessata sui benefici e sui possibili rischi generali ed individuali, il miglioramento della qualità di vita e il costante monitoraggio della qualità in ogni fase del processo attraverso indicatori specifici organizzativi, di performance e precoci di impatto.

Il carcinoma cervicale è stato riconosciuto dall'Organizzazione Mondiale della Sanità come totalmente riconducibile a un'infezione da Papilloma Virus Umano (HPV) aprendo così nuovi scenari sia in termini di prevenzione primaria, con la vaccinazione, sia di prevenzione secondaria, con l'implementazione di nuove metodologie di screening.

Con DGR 4236 del 1997 e successive integrazioni è stato definito il protocollo dello screening della Regione Lazio per il cervicocarcinoma che prevede l'utilizzo del Pap test come test di screening.

Nel 2013, sulla base di un documento di Health Technology Assessment (HTA) (3) e delle Linee Guida Europee (4), il Ministero della Salute ha emanato un Documento di indirizzo sull'utilizzo del test HPV- DNA come test primario per lo screening del cancro del collo dell'utero specificando alcuni punti essenziali sull'introduzione del nuovo test di seguito elencati (5):

- è raccomandato l'uso di test in grado di rilevare il DNA dei soli tipi di HPV classificati dallo IARC come ad alto rischio oncogeno (6) (High Risk-HPV: HR-HPV), di seguito chiamato test HPV, sconsigliando invece l'uso di metodi che rilevano anche l'infezione da tipi di HPV a basso rischio oncogeno (Low Risk-HPV: LR-HPV);
- i test molecolari usati per la ricerca di HPV ad alto rischio devono essere quelli validati, secondo ciò che è riportato nelle linee guida nazionali ed internazionali (7, 8);
- l'inizio dello screening basato su test HPV deve avvenire non prima dei 30-35 anni; al di sotto di tale fascia d'età resta raccomandato il Pap test;
- nell'ambito di programmi di screening di popolazione, l'intervallo di screening dopo un test HPV primario negativo deve essere almeno di 5 anni;
- le donne positive ad HPV non devono essere inviate direttamente a colposcopia, ma è necessario utilizzare il Pap test di triage;
- si raccomanda di non aggiungere la citologia in parallelo al test HPV in quanto non ci sono prove che il doppio test (Pap test + test HPV) sia più protettivo (9).

Il DCA 191/2015 (10) "Documento Tecnico Programmi di Screening Oncologici nella Regione Lazio" oltre a riorganizzare l'assetto dei programmi di screening oncologici della Regione Lazio attraverso un'azione di reingegnerizzazione dei modelli organizzativi, delle modalità operative, delle strutture coinvolte nel percorso e degli strumenti per il monitoraggio e la valutazione dei processi, sulla base delle più aggiornate indicazioni nazionali, ha introdotto il test HPV come test primario nei programmi di screening della cervice uterina. Nella Regione Lazio, alcune ASL hanno già implementato l'utilizzo del test HPV come test di screening, come esperienze pilota.

Il Piano Nazionale della Prevenzione 2014-2018 (11), recepito dalla Regione Lazio (12), ha dato indicazioni per l'introduzione del nuovo test all'interno del protocollo di screening entro il 2018 in tutti i programmi di screening della cervice uterina (PNP 2014-2018: Obiettivo Ministeriale 1.14; PRP 2014-2018: LP 2.2).

Alla luce delle evidenze scientifiche la Regione Lazio si pone come obiettivo l'introduzione del test HPV su tutto il territorio come test primario nei programmi di screening cervicale, con l'adozione del protocollo raccomandato dal Ministero della Salute, in una logica di appropriatezza, qualità e utilizzo efficiente delle risorse e delle competenze professionali. Tale strategia di screening, che sarà rivolta a tutta la popolazione interessata, farà riferimento a una organizzazione su base regionale, con l'attribuzione di specifiche attività a centri di riferimento sovra-aziendali, al fine di garantire livelli di qualità elevati, realizzare economie di scala e favorirne la sostenibilità a lungo termine.

La Regione intende in questo modo potenziare ulteriormente la strategia di prevenzione primaria e secondaria del tumore della cervice uterina, basata, oltre che sui programmi di screening, sulla campagna vaccinale contro l'HPV, approvata con DGR 133/2008 ed inserita nel nuovo Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale, recepito dalla Regione Lazio (13).

### 1.1 Bibliografia

1. Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 29 novembre 2001 - *Definizione dei livelli essenziali di assistenza* (GU Serie Generale n.33 del 8 febbraio 2002 - SO n. 26)
2. Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 12 gennaio 2017 - *Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza* (GU Serie Generale n. 65 del 18 marzo 2017 - SO n. 15)
3. HTA Report – *Rapporti HTA su screening del cervicocarcinoma* - Epidemiologia & Prevenzione n. 5 Anno 36 settembre-ottobre 2012 36 (3,4) suppl 1e1-72
4. Arbyn M. et al. - *European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening*, IARC, Anno 2008
5. Ministero della salute- *Documento di indirizzo sullo screening per il cancro della prostata, per il tumore del polmone con CT scan a bassa dose, sull'utilizzo dell'Hpv-Dna come test primario per lo screening del cancro del collo dell'utero del Ministero della Salute*. Anno 2013.
6. Bouvard V. et al. – A review of human carcinogens-Part B: biological agents. *Lancet Oncol.* 2009; 10: 321-2.
7. Documento GISCI: "Test HPV validati per lo screening del carcinoma della cervice uterina. Aggiornamento dicembre 2016. Rapporto N. 2". ([www.gisci.it](http://www.gisci.it))
8. Meijer C. et al. Guidelines for Human Papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Int J Cancer* 2009, 124: 516-20.
9. Arbyn M. et al. - : Evidence regarding Human Papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine*, 2012, vol. 30 Suppl. 5, F88-F99.
10. Decreto del Commissario ad Acta n. 191 del 14 maggio 2015: "*Approvazione del Documento Tecnico*" *Programmi di Screening Oncologici nella Regione Lazio*"
11. Ministero della Salute – Accordo Stato- Regioni, Rep Atti n. 156/CSR del 13 novembre 2014 - *Piano Nazionale della Prevenzione 2014-2018*.
12. Decreto del Commissario ad Acta n. 593 del 16 dicembre 2015: *Piano nazionale per la prevenzione per gli anni 2014 – 2018 - Regione Lazio*
13. Decreto del Commissario ad Acta n. 83 del 16 marzo 2017: *Recepimento dell'Intesa, ai sensi dell'articolo 8, comma 6, della legge 5 giugno 2003, n. 131, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano, sul documento recante "Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2017-2019" (Rep. Atti n. 10/CSR del 19 gennaio 2017)*.

## **2. IL NUOVO MODELLO ORGANIZZATIVO**

### **2.1 Introduzione e motivi del cambiamento**

L'incidenza e la mortalità per carcinoma della cervice uterina nei paesi industrializzati sono diminuite drasticamente negli ultimi decenni grazie alla diffusione del Pap test e dei programmi di screening organizzati su di esso basati. È infatti nota la possibilità di individuare le lesioni pre-invasive da HPV attraverso l'esame citologico di cellule prelevate dalla cervice uterina; trattando queste lesioni pre-invasive si può prevenire l'insorgenza del carcinoma della cervice uterina (1).

Lo screening del tumore della cervice uterina attraverso il Pap test è uno degli interventi più costo/efficaci di cui si disponga in prevenzione oncologica (2).

L'incidenza e mortalità per cancro della cervice uterina sono ormai ridotte nella nostra regione a livelli da malattia rara con meno di 3.42/100.000 nuovi casi all'anno e circa 1.19/100.000 morti (3). Inoltre fra i cancri invasivi è molto cresciuta la proporzione di cancri microinvasivi, i quali hanno una prognosi e un trattamento simili alle forme pre-invasive gravi (CIN3) (4).

L'individuazione del Papillomavirus umano come causa necessaria del carcinoma della cervice uterina ha aperto nuove opportunità di prevenzione: il vaccino per prevenire l'infezione e il test HPV per individuare le infezioni e trattare precocemente le eventuali lesioni pre-invasive (5).

Alcuni grandi trial di popolazione condotti in Europa hanno dimostrato che il test HPV è più sensibile del Pap test nell'individuare le lesioni CIN2+ (rapporto 1,14; IC95% 1,08-1,20) e specificità simile (rapporto 0,99; IC95% 0,88-1,10) (6); il follow-up di questi studi ha poi dimostrato che tale maggiore sensibilità si traduce in maggiore anticipazione diagnostica delle lesioni pre-invasive (7, 8, 9, 10, 11), infine in una maggior efficacia nella prevenzione del cancro invasivo (12).

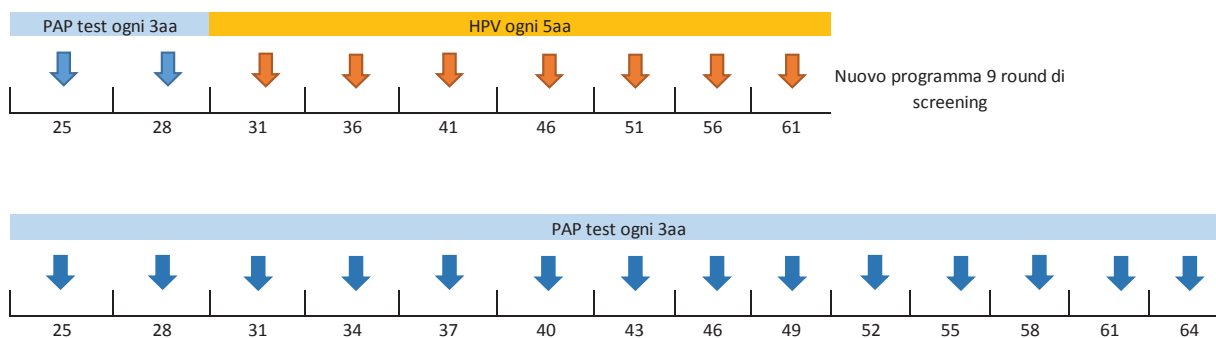
Alla luce di questi risultati molti progetti pilota, anche in Italia, hanno iniziato a valutare la fattibilità di programmi di screening organizzati basati sull'HPV come test di screening primario (13, 14). I risultati di questi studi hanno portato alla revisione delle linee guida sullo screening della cervice uterina. A luglio 2012 è stato pubblicato il report HTA italiano che è stato adottato dal Ministero della Salute, sentito il parere della Commissione Sanità della Conferenza Stato Regioni, come strumento di supporto alle Regioni per la programmazione dello screening della cervice uterina (15). Nel 2015 sono state pubblicate le Linee Guida Europee per lo screening del cervicocarcinoma (5)

### **2.2 Test di screening e distribuzione degli inviti nella fase di transizione**

Attualmente nella Regione Lazio il test primario è il Pap test, secondo il protocollo emanato attraverso le DGR 4236/1997 e DGR 244/2004. Tuttavia alcune ASL hanno già iniziato in via sperimentale ad utilizzare il test HPV come test primario, secondo le indicazioni del Ministero della Salute. Il passaggio all'uso del test HPV su tutta la Regione prevede una fase di transizione che porterà ad ultimare il processo di riconversione nel 2018 come raccomandato dal Piano Nazionale della Prevenzione 2014-2018 (16, 17).

Le conclusioni del report HTA italiano raccomandano di non effettuare il test HPV prima dei 30/35 anni; pertanto nella Regione Lazio l'invito ad effettuare il test HPV partirà dal 30esimo anno di età fino ai 64 anni con un intervallo quinquennale, in previsione anche dell'ingresso dal 2020 delle prime donne vaccinate contro l'HPV nel loro dodicesimo anno di vita, per le quali dovrà essere previsto un nuovo algoritmo di screening (18).

Con l'introduzione del test HPV come test primario, rispetto ai 14 episodi di screening previsti con lo screening citologico tradizionale (con la sola citologia come test primario), le donne saranno sottoposte a 9 episodi di screening.

**Figura 1 - Strategia per lo screening cervicale nella Regione Lazio**

Per evitare sbilanciamenti nei carichi di lavoro è necessario prevedere un periodo di transizione in cui la popolazione target transiti gradualmente dallo screening con Pap test a quello con test HPV. Il processo di riconversione deve tenere conto della differenza di tempistica del nuovo programma rispetto al precedente: si passerà infatti dai 3 anni di intervallo con il Pap test ai 5 anni con HPV test. La progressione graduale seguirà il seguente schema:

- I anno di transizione: HPV per le donne 50-64 anni, Pap test per le donne 25-49 anni;
- II anno di transizione: HPV per le donne 45-64 anni, Pap test per le donne 25-44 anni;
- III anno di transizione: HPV per le donne 40-64 anni, Pap test per le donne 25-39 anni;
- IV anno (a regime): HPV per le donne 30-64 anni, Pap test per le donne 25-29 anni.

Nel primo anno del round di transizione le donne di età 50-64 anni saranno invitate ad effettuare il test HPV mentre le altre saranno invitate ad effettuare il Pap test secondo le modalità già in uso nel programma. Nel secondo anno saranno invitate le donne di età tra i 45 e i 64 anni e il terzo anno saranno invitate ad effettuare il test HPV le donne tra i 40 e i 64 anni. Solo nel quarto anno tutte le donne 30-64 anni verranno invitate ad effettuare il test HPV.

Con il passaggio dell'intervallo da 3 a 5 anni per le donne invitate ad effettuare il test HPV (fascia di età: 30-64 anni) si modificheranno i carichi di lavoro annuali dei Servizi che partecipano ai programmi di screening. Nella Figura 2 è riportata la stima delle donne su base regionale da invitare per anno, secondo la fascia di età corrispondente, in modo tale da garantire un flusso di lavoro costante.

**Figura 2 – Stima delle donne da invitare per anno, durante la fase di transizione**

	Fasce d'età	Tipo di test	Donne da invitare per anno				
			Tempo 0	I anno	II anno	III anno	IV anno
<b>Solo Pap test</b>	25-64	Pap test	563.179				
I anno transizione	50-64	HPV		202.683			
	30-49	Pap test		307.976			
	25-29	Pap test		52.520			
II anno transizione	45-64	HPV			288.403		
	30-44	Pap test			222.256		
	25-29	Pap test			52.520		
III anno transizione	40-64	HPV				373.061	
	30-39	Pap test				137.598	
	25-29	Pap test				52.520	
IV anno	30-64	HPV					339.488
	25-29	Pap test					52.520
<b>Totale inviti</b>			<b>563.179</b>	<b>563.179</b>	<b>563.179</b>	<b>563.179</b>	<b>392.008</b>

### 2.3 Centri Prelievo, modalità di prelievo e centralizzazione

L'attività di prelievo avverrà presso i Centri di prelievo già utilizzati dai programmi di screening aziendali. Il personale prelevatore dovrà essere adeguatamente formato per spiegare alle donne le caratteristiche del nuovo programma di screening e per rispondere ad eventuali domande.

Gli ambulatori e i consultori familiari che effettuano i prelievi devono essere dotati di computer con collegamento alla rete intranet regionale, con accesso al software gestionale regionale dello screening in modo da consentire al personale prelevatore di registrare la presenza della donna all'appuntamento per il test e i relativi dati.

La fase di transizione prevede che il Pap test, per le donne che lo dovranno eseguire come test primario, possa essere eseguito sia con tecnica convenzionale che in fase liquida. Dopo la fine della fase di transizione tutti i prelievi saranno effettuati esclusivamente in fase liquida e le citologie in strato sottile per tutta la popolazione target invitata allo screening.

Il report HTA ha evidenziato la necessità di procedere a una razionalizzazione dei centri al fine di contenere i costi di lettura e di analisi dei test e garantire un'adeguata qualità di lettura, accentrando l'attività su pochi centri selezionati che abbiano un volume di almeno 65.000 test HPV per anno e almeno 15.000 Pap test letti all'anno (15).

### 2.4 Bibliografia

1. IARC Working Group - *The Evaluation of Cancer Preventive Strategies. Cervix Cancer Screening. IARC Handbooks of Cancer Prevention*. N. 10 IARC, Lyon, 2005.
2. Giorgi Rossi P. et al. *Metodi per aumentare la partecipazione ai programmi di screening oncologici*. HTA Report. Epidemiologia e Prevenzione numero 1 ; anno 36; gennaio-febbraio 2012.
3. [www.tumori.net](http://www.tumori.net).
4. Serraino D. et al. - Changes in cervical cancer incidence following the introduction of organized screening in Italy. *Prev Med*. 2015, 75:56-63.
5. Anttila A. et al. - *European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Second Edition*. Supplements. European Union, 2015
6. Cuzick J. al. - Overview of human papillomavirus-based and other novel options for cervical cancer screening in developed and developing countries. *Vaccine* 2008, 26S:K29-41.
7. Ronco G. et al - Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2010,11:249-57
8. Bulkmand NW. et al - Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer: 5-year follow-up of a randomised controlled implementation trial. *Lancet* 2007;370(9601):1764-72.*Lancet* 2007, ; 370: 796-802
9. Naucler P. et al. - Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007, 357:1589-97.
10. Rijkart DC. et al. - Human papillomavirus testing for the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer: final results of the POBASCAM Randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2012, 13:78-88.
11. Kitchener HC. et al.- ARTISTIC: a randomised trial of human papillomavirus (HPV) testing in primary cervical screening. *Health Technol. Assess*2009, 13:1-150
12. Ronco G. et al. - Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet*. 2014, F383:524-32.
13. Ronco G et al. - A first survey of HPV-based screening in routine cervical cancer screening in Italy - Osservatorio Nazionale degli Screening- XI Rapporto. *Epidemiologia e Prevenzione* 2015, 39 (3), maggio-giugno.
14. Confortini M. et al. - Screening for cervical cancer with the human papillomavirus test in an area of central Italy with no previous active cytological screening programme. *J Med Screen*. 2010,17:79-86.
15. Ronco G. et al. - Ricerca del DNA di papillomavirus umano (HPV) come test primario per lo screening dei precursori del cancro del collo uterino. HTA Report. *Epidemiologia e Prevenzione*, 2012, 36 (3-4) suppl 1 e1-72.
16. Accordo Stato- Regioni, Rep Atti n. 156/CSR del 13 novembre 2014 - *Piano Nazionale della Prevenzione 2014-2018*.
17. Regione Lazio- DCA U00593 del 16 dicembre 2015 – Piano Regionale della Prevenzione 2014-2018.
18. Documento Consensus Conference per la definizione del percorso di screening del cervicocarcinoma nelle donne vaccinate contro l'HPV. Pubblicato il 22 aprile 2016. [http://www.gisci.it/documenti/documenti\\_gisci/consensus-conference.pdf](http://www.gisci.it/documenti/documenti_gisci/consensus-conference.pdf).

### 3. SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI

- Le donne di età compresa tra 25 e 64 anni sono da considerarsi elegibili per il programma di screening della cervice uterina della Regione Lazio
- Il test di primo livello per le donne di età compresa tra 25 e 29 anni è il Pap test, con test HPV come triage delle citologie ASC-US (*Atypical squamous cells of undetermined significance*)
- Il test di primo livello per le donne di età compresa tra 30 e 64 anni è il test HPV, seguito da Pap test di triage in caso di positività
- Lo screening basato sul test HPV non deve iniziare prima dei 30 anni
- Nei programmi di screening non è previsto l'utilizzo del doppio test con citologia e test HPV, come test di primo livello
- Per le ASL che dovranno attivare il protocollo HPV per la fascia di età 30-64, la fase di transizione durerà 4 anni durante i quali si procederà in modo incrementale ad invitare le donne ad eseguire il test HPV
- Alle donne non rispondenti al primo invito deve essere inviata una lettera di sollecito entro 60 giorni dalla spedizione della lettera precedente
- L'intervallo previsto tra un test di screening negativo e quello successivo è di tre anni se si è eseguito come test primario il Pap test e di cinque anni se si è eseguito il test HPV
- Il prelievo per i test è unico e in fase liquida
- Le donne positive al test HPV non devono essere inviate direttamente in colposcopia, ma è necessario utilizzare sistemi di triage
- Il Pap test è il test di triage nelle donne HPV positive. Se il Pap test risulta positivo (ASC-US+) le donne vengono inviate in colposcopia; se risulta negativo le donne vengono richiamate ad un anno per effettuare un nuovo test HPV
- Il test di approfondimento previsto per le donne positive al I livello è la colposcopia
- L'esito negativo del test di primo livello dovrà essere comunicato attraverso l'invio di una comunicazione scritta in linea con la tempistica riportata nei manuali degli indicatori [http://www.gisci.it/documenti/documenti\\_gisci/manualeindicatori.pdf](http://www.gisci.it/documenti/documenti_gisci/manualeindicatori.pdf)  
[http://www.gisci.it/documenti/documenti\\_gisci/HPV-indicatori-GISCI-2016.pdf](http://www.gisci.it/documenti/documenti_gisci/HPV-indicatori-GISCI-2016.pdf).
- I test per HPV utilizzati devono essere test validati per lo screening, secondo ciò che è riportato nelle linee guida nazionali ed internazionali
- Sia il Pap test, sia il test HPV sono inoltre utilizzati nel corso dei follow up
- Tutte le informazioni relative al primo livello, all'approfondimento diagnostico, al trattamento e agli esami di follow-up devono essere registrate nel Sistema Informativo dei Programmi di Screening Oncologici della Regione Lazio – SIPSOWeb, istituito con Determina G02879/2014
- Tutto il percorso di screening deve essere continuamente monitorato e valutato secondo gli indicatori nazionali proposti elaborati dal GISCI.



## 4. PROTOCOLLO DI SCREENING E PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO

### 4.1 Popolazione bersaglio e modalità di accesso al programma di screening

La popolazione bersaglio invitata ad eseguire il test di screening è costituita dalle donne residenti nel Lazio di età compresa tra 25 e i 64 anni.

Le donne eligibili sono invitate con un appuntamento prefissato, attraverso una lettera personale, ad effettuare il test di screening presso i centri prelievo segnalati dalla propria ASL di appartenenza sulla lettera di invito.

L'appuntamento prefissato può essere modificato, di norma per via telefonica, tramite il Numero Verde del Centro di coordinamento che gestisce l'agenda degli inviti. Le modifiche avvengono routinariamente per tutte le donne quando l'appuntamento coincide con impedimenti (p.e. ciclo mestruale) o eventuali impegni. L'appuntamento modificato sostituisce quello prefissato.

Tutta la modulistica utilizzata tiene conto delle raccomandazioni GISCI riguardanti i materiali informativi nei programmi di screening (1)

Gli aspetti comunicativi (scritti e verbali) sono molto rilevanti nell'ambito dei programmi di screening (2). L'obiettivo è favorire un'adesione consapevole informando l'utenza circa i benefici e i possibili svantaggi associati al test.

Così come è riportato nel DCA 191/2015 (3) che riorganizza l'offerta dei test di screening nella Regione Lazio, è strategico il coinvolgimento a vari livelli del Medico di Medicina Generale (MMG) e degli specialisti, in particolare i ginecologi, che rappresentano un punto di riferimento per la donna per avere informazioni, chiarimenti e consigli sulla propria salute e sui programmi attivi a livello locale(4).

E' prevista la possibilità di accessi spontanei di donne che, non avendo ricevuto l'invito, ma facendo parte della popolazione bersaglio, chiedono di poter entrare nel Programma di Screening (DCA 191/2015), secondo il corretto periodismo. E' possibile altresì l'inserimento delle donne non rispondenti che chiedono un appuntamento dopo la data prevista nella lettera di invito.

Al fine di favorire le fasce più deboli della popolazione, il programma di screening deve garantire l'accesso alle Straniere Temporaneamente Presenti (STP) e/o domiciliate stabili, con richiesta documentata. Entrambe le tipologie devono essere inserite come attività spontanea.

Le persone che, avendo ricevuto l'invito, dichiarano telefonicamente di aver effettuato un test di recente (da meno di tre anni) al di fuori del programma di screening devono essere escluse temporaneamente con l'indicazione operativa di un nuovo invito per effettuare il test di I livello a tre anni dall'ultimo test (DCA 191/15).

Per le persone non rispondenti è previsto un secondo invito (lettera di sollecito) da inviare entro 60 giorni; per coloro che risulteranno non rispondenti alla lettera di sollecito è previsto il richiamo a nuovo round (3 anni se Pap test e 5 anni se test HPV) dalla data del primo invito.

### 4.2 Esclusioni e sospensioni temporanee dall'invito

Il programma di screening deve prevedere l'esclusione o la sospensione dagli inviti delle donne, secondo i seguenti criteri:

- motivi anagrafici: deceduta o trasferita.
- motivi sanitari: isterectomia totale, malattia grave (malattie invalidanti, oncologiche, ecc.)
- rifiuto documentato
- temporaneamente assente (residente altrove per periodo prolungato)
- in malattia prolungata (fratture, interventi chirurgici, ecc.).

Il rifiuto da parte della donna, e il desiderio di non voler ricevere ulteriori inviti allo screening per qualsivoglia motivo, può costituire motivo di esclusione permanente, purché sia documentato e registrato sul sistema informatico (SIPSOweb)). Infatti l'offerta reiterata di una prestazione sanitaria contro la volontà

di un soggetto si configura eticamente come un atto coercitivo e di invasione della sfera privata. In tal caso sarà fatto presente alla donna che, nell'eventualità che modifichi nel tempo le proprie convinzioni o attitudini nei confronti dello screening, potrà chiedere di essere reinserita nel programma.

Le donne che non hanno mai avuto rapporti sessuali hanno una probabilità molto remota di sviluppare un cervicocarcinoma. Se la donna, opportunamente informata, desidera comunque sottoporsi al test, questo può essere effettuato utilizzando gli strumenti più adeguati.

#### 4.3 Test di screening, intervalli e algoritmi

I test primari di screening per la prevenzione dei tumori della cervice uterina, previsti nel protocollo della Regione Lazio, sono il Pap test e il test HPV.

Nel contesto dello screening, sia il test HPV che il test citologico concorrono a determinare il successivo protocollo di follow-up e come tali devono essere integrati in un unico referto.

##### Il Pap test nelle donne 25-29 anni (Allegato 1 )

Le donne di età compresa tra i 25 e 29 anni saranno invitate ad eseguire il Pap test come test primario ad intervalli triennali.

Come raccomandato dal report HTA, nello screening con Pap test primario viene utilizzato il test HPV quale test di triage per le donne con citologia ASC-US, in considerazione del basso Valore Predittivo Positivo per lesioni di alto grado (VPP 5%) di questa categoria e dell'alto Valore Predittivo Negativo del test HPV (5, 24).

A seguito dell'esito del test citologico effettuato su tale popolazione target, l'algoritmo per lo screening è pertanto il seguente:

- **Pap test "negativo per lesioni intraepiteliali o malignità"**: ripetere il test di screening dopo tre anni (round di screening)
- **Pap test ASC-US**: effettuare il test HPV come test di triage
- **Test HPV di triage negativo**: ripetere il test di screening dopo tre anni (round di screening);
  - **Test HPV di triage positivo**: effettuare l'approfondimento diagnostico (colposcopia)
- **Altri esiti citologici** (LSIL, *Low grade Squamous Intraepithelial Lesion*; ASC-H, *Atypical Squamous Cells cannot exclude HSIL*; HSIL, *High grade Squamous Intraepithelial Lesion*; Carcinoma; AGC, *Atypical Glandular Cells*): effettuare l'approfondimento diagnostico (colposcopia)
- **Pap test inadeguato per motivi tecnici**: ripetere il Pap test
- **Pap test non valutabile per flogosi o infezioni oscuranti**: proporre alla donna una consulenza medica per una terapia adeguata e ripetere il Pap test

In caso di persistenza del test inadeguato per motivi tecnici e del test non valutabile per motivi flogistici effettuare l'approfondimento diagnostico (colposcopia).

Al compimento dei 30 anni le donne rientreranno nella fascia di età in cui è previsto il test HPV come test primario.

##### Il test HPV nelle donne 30-64 anni (Allegato 2)

Le donne di età compresa tra i 30 e i 64 anni verranno invitate ad eseguire il test HPV come test primario ad intervalli quinquennali. In questo contesto solo l'infezione da HPV ad alto rischio (tipi 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) (6) ha rilevanza clinica, per cui il termine "Test HPV" utilizzato nel presente documento per lo screening della cervice indica la ricerca di sequenze dei soli HR-HPV.



Si ribadisce che non esistono prove che effettuare in parallelo la citologia e il test HPV (cosiddetto co-testing) sia più protettivo del solo test HPV come test primario (7), mentre aumenta certamente i falsi positivi (5), i trattamenti non necessari (8), i tempi di refertazione e i costi (5).

Devono essere utilizzati test per il DNA di HPV oncogeni validati per lo screening, secondo quanto riportato dalle linee guida nazionali ed internazionali (9).

Come raccomandato dal report HTA (5), nello screening con HPV primario i casi positivi non devono essere inviati direttamente in colposcopia, ma è necessario utilizzare il triage citologico: questo perché il test HPV, altamente sensibile, evidenzia anche la presenza di infezioni clinicamente non rilevanti e deve essere pertanto seguito dalla citologia per aumentare la specificità del processo di screening.

Il prelievo è effettuato in un mezzo liquido che permette sia la ricerca del DNA virale, sia l'eventuale allestimento del vetrino per la citologia in strato sottile (Pap test di triage).

A seguito dell'esito del test HPV effettuato su tale popolazione target, l'algoritmo per lo screening è pertanto il seguente:

- **Test HPV negativo:** ripetere il test di screening dopo cinque anni (round di screening)
- **Test HPV positivo:** allestire e leggere il Pap test di triage
  - **Test HPV positivo e Pap test di triage negativo:** *ripetere il test HPV dopo un anno. Se la donna non si presenta al controllo ad un anno deve essere sollecitata e se non si presenta deve essere reinvitata dopo un anno*
  - **Test HPV positivo e Pap test di triage positivo (ASC-US+) o non valutabile:** effettuare l'approfondimento diagnostico (colposcopia)

#### 4.4 Centri Prelievo

L'attività di prelievo avverrà presso i Centri di prelievo utilizzati dai programmi di screening aziendali. Come già riportato nel DCA 191/2015 è necessario inserire tutti i consultori e gli ambulatori aziendali nei programmi di screening per garantire la massima penetrazione territoriale e facilitare l'accesso ai programmi di screening, migliorando così la partecipazione delle persone contattate.

Il prelievo sarà in fase liquida per tutte le donne.

Le indicazioni circa le modalità di prelievo sono quelle riportate nel documento GISCi (10).

Il personale addetto ai prelievi deve essere adeguatamente formato per spiegare alle donne le caratteristiche del nuovo programma di screening e rispondere alle eventuali domande (2).

#### 4.5 Refertazione citologica

La refertazione citologica deve essere basata sul Sistema Bethesda 2001 (aggiornamento 2014), unico sistema di refertazione adottato dalla Regione Lazio (11, 12) (Allegato 3).

Anche per quanto riguarda la citologia di triage non si devono seguire altri sistemi di refertazione, ma piuttosto un approccio alla lettura che valorizzi al massimo la specificità, classificando nel modo più netto possibile i relativi quadri morfologici (13, 14).

#### 4.6 Refertazione del test HPV primario

L'esito del test HPV di screening deve prevedere le seguenti opzioni:

Negativo: non è stata evidenziata la presenza di HPV

Positivo: è stata evidenziata la presenza di HPV

Non valutabile: l'analisi del campione non ha fornito un risultato valido

Non eseguibile: il campione in esame non è risultato idoneo per l'esecuzione del test

#### 4.7 Controlli di qualità

Per la citologia ed il test HPV è necessario adottare opportune procedure di Controllo di Qualità Intra e Interlaboratorio che tengano conto sia delle dimensioni del laboratorio e del carico di lavoro, sia degli standard qualitativi (14, 15).

#### 4.8 Comunicazione dell'esito del test di screening

Considerato che lo scopo del test di screening non è quello di fare una diagnosi, ma di individuare un gruppo di persone ad alto rischio di lesioni significative in senso neoplastico, la risposta deve dare un esito "nella norma" o positivo.

Successivamente al caricamento nel Sistema Informativo dei dati relativi agli esiti dei test effettuati presso i Centri di Lettura, i Coordinamenti aziendali dei Programmi di Screening provvedono alla comunicazione dell'esito del test.

Le donne con:

- **Test primario negativo:** ricevono per lettera la comunicazione dell'esito del test con il preannuncio dell'invito al round successivo. Può essere ipotizzabile la consegna manuale, ma solo nel caso in cui la donna lo desideri e non per motivi interni al Centro.
- **Pap test ASC-US e HPV di triage negativo:** ricevono per lettera la comunicazione dell'esito di entrambi i test con il preannuncio dell'invito al round successivo. Può essere ipotizzabile la consegna manuale, ma solo nel caso in cui la donna lo desideri e non per motivi interni al Centro.
- **HPV primario positivo e Pap test di triage negativo:** ricevono per lettera la comunicazione dell'esito di entrambi i test con il preannuncio dell'invito ad un anno dalla data di refertazione. Può essere ipotizzabile la consegna manuale, ma solo nel caso in cui la donna lo desideri e non per motivi interni al Centro.
- **Test primario inadeguato per motivi tecnici:** ricevono una comunicazione verbale o scritta con l'indicazione a ripetere il prelievo
- **Pap test primario non valutabile per flogosi:** ricevono una comunicazione verbale o scritta, a cui sarà allegata copia del referto riportante il motivo dell'inadeguatezza e l'indicazione dell'eventuale agente patogeno riscontrato, con la proposta di una consulenza medica presso il consultorio familiare o il centro di prelievo per la prescrizione della terapia corrispondente e l'invito per la ripetizione del test.

Le donne con:

- **Pap test primario positivo**
- **Pap test ASC-US - HPV di triage positivo**
- **HPV primario positivo – Pap test di triage inadeguato/non valutabile**
- **HPV primario positivo - Pap test di triage positivo**

ricevono una comunicazione telefonica in cui viene proposto un appuntamento per il counselling e l'approfondimento diagnostico.

La gestione delle donne positive che necessitano di approfondimento diagnostico è affidata al Coordinamento dei Programmi di Screening che, tramite operatori formati, contatta i soggetti e fissa loro l'appuntamento per la visita e la colposcopia, nei giorni e negli orari messi a disposizione dei Centri di Secondo Livello. Laddove possibile può essere proposto un counselling con uno specialista per spiegare l'iter diagnostico previsto. La gestione dell'agenda delle sedute di secondo livello è pertanto affidata al Coordinamento dei Programmi di Screening della ASL.

Alle donne per le quali è previsto l'invio in colposcopia non raggiungibili telefonicamente, deve essere spedita una raccomandata con l'esito del test e l'invito a contattare il Centro di II livello o il Coordinamento del programma di Screening.

Se la donna contattata telefonicamente rifiuta di effettuare l'approfondimento previsto o se intende effettuarlo presso una struttura diversa da quella proposta, le deve essere spedita una lettera raccomandata a/r in cui si comunica l'esito del test e viene preannunciato l'invito ad un anno, salvo un rifiuto documentato della donna a partecipare allo screening. La stessa modalità di comunicazione deve essere utilizzata per le donne che non si presentano all'appuntamento prefissato.

In caso di comunicazione documentata di un accertamento e/o trattamento esterno allo screening il ginecologo dello screening valuterà il corretto follow up da proporre alla donna.

#### **4.9 Il Percorso diagnostico - terapeutico (II livello)**

Il Secondo Livello del percorso prevede come approfondimento diagnostico la colposcopia (16).

Le visite e gli esami necessari vengono effettuati presso l'ambulatorio di colposcopia, secondo un'agenda concordata con il Coordinamento dei Programmi di Screening. La disponibilità dell'agenda deve essere tale da garantire l'esaurimento, nei tempi previsti, del carico di lavoro indotto dall'attività programmata in modo da favorire il raggiungimento degli obiettivi di copertura e adesione (DCA 191/2015).

#### **La colposcopia**

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

- la visualizzazione della giunzione squamo-colonnare
- la descrizione della zona di trasformazione
- la topografia delle lesioni.

Il referto dovrebbe sempre includere un disegno con indicata la zona della lesione e il sito della biopsia. Una refertazione unica e condivisa può aiutare a raggiungere questi obiettivi e a valutarli. Le categorie colposcopiche sono le seguenti:

- non eseguibile
- normale – GSC (*Giunzione Squamo-Colonnare*) visibile
- normale - GSC non visibile
- anormale - G1-GSC visibile
- anormale - G1-GSC non visibile
- anormale - G2-GSC visibile
- anormale - G2 -GSC non visibile
- sospetta neoplasia invasiva

Si inserisce a supporto di tutti i centri il facsimile della scheda di refertazione colposcopica con gli item necessari da cui ricavare il referto colposcopico (Allegato 4).

Si raccomanda un'adeguata informazione orale e scritta prima dell'avvio dell'approfondimento diagnostico: a tal proposito viene proposto un modello di consenso informato che può essere adottato dai Centri di colposcopia (Allegato 5).

### La biopsia

Se l'esame colposcopico è positivo si procede *sempre* a biopsia mirata sotto guida colposcopica.

L'esame bioptico deve essere praticato con adeguate pinze da biopsia che consentano un prelievo sufficiente per il patologo per definire una diagnosi. In casi particolari la biopsia può essere eseguita con ansa diatermica (leep diagnostica terapeutica).

Di particolare importanza è la visualizzazione della giunzione squamo-colonnare (GSC), sia a fini diagnostici che terapeutici. Qualora il Pap test evidenzi alterazioni ghiandolari o risulti positivo e la colposcopia negativa, è necessario indagare attentamente il canale cervicale nel caso in cui la GSC non sia visibile.

Il canale cervicale può essere studiato con i seguenti metodi: brush endocervicale, curettage, endocervicoscopia. La letteratura evidenzia comunque che tutte le metodiche di studio del canale cervicale presentano una discreta percentuale di falsi negativi, quindi è consigliabile, qualora lo studio risulti negativo e il successivo Pap test ancora positivo, procedere a metodiche più invasive, come l'esecuzione di una biopsia impiegando l'ansa diatermica di diametro opportuno (leep diagnostica terapeutica (16)).

### La refertazione istologica

La più recente classificazione istologica per i tumori della cervice uterina (WHO 2014) suddivide le lesioni squamose intraepiteliali in basso e alto grado (17, 18) (Allegato 6).

Come riportato in letteratura (19) è raccomandabile associare alla suddetta classificazione binaria l'appropriata terminologia CIN.

Non devono essere usate terminologie ambigue o semplicemente descrittive come la coilocitosi, l'atipia coilocitica, effetti citopatici virali. Pur potendole descrivere nel referto, devono essere accompagnate da una precisa diagnosi. Si ricorda che la diagnosi di condiloma piano rientra nella stessa categoria della CIN1/LSIL. Per tutte le lesioni di alto grado si raccomanda la citazione dello stato dei margini di resezione nelle conizzazioni.

Nel caso di neoplasia microinvasiva e infiltrante il patologo deve sempre specificare la profondità dell'infiltrazione e lo *staging* patologico nel referto diagnostico, per permettere il successivo inquadramento nella stadiazione clinica corretta (Allegato 7).

La determinazione immunohistochimica dell'overespressione della proteina p16 è sconsigliata come metodica di routine, ma può essere utilizzata come ausilio e complemento diagnostico in alcuni casi di diagnosi differenziale, come riportato in letteratura (19).

In sintesi il **Referto Istologico** deve comprendere, oltre all'istotipo, al grading e all'estensione della neoplasia, anche la tipologia di escissione chirurgica che, se eseguita in unico prelievo, permette la misurazione del campionamento tridimensionale effettuato e del suo volume.

L'escissione permette di valutare il margine Esocervicale (base del cono), Profondo (superficie stromale laterale) ed Endocervicale (apice del cono); per ognuno di essi va evidenziato sia il tipo di lesione presente che la distanza (= 0, <1mm, > 1 mm) dal margine di resezione chirurgica (possibilmente chinato) o la persistenza della lesione sul margine chinato.

Va inoltre specificata la tipologia e il relativo esito di metodiche ancillari eseguite (istochimica, immunohistochimica o biologia molecolare) e la stadiazione pTNM e FIGO (con l'anno di edizione) quella riportata è l'ottava edizione, UICC 2017) (Allegati 6 e 7).

**Deve essere assicurato il corretto ed immediato inserimento nel Sistema Informativo (SIPSOweb) di tutti i dati richiesti.**

### Il trattamento

Il trattamento della CIN può essere escissionale o distruttivo e deve essere eseguito sempre sotto guida colposcopica.

Il trattamento distruttivo prevede l'impiego della diatermocoagulazione in radiofrequenza e del laser CO<sub>2</sub>.

La terapia escissionale consiste nell'asportazione di uno o più frammenti della cervice uterina e comprende anche il termine storico di "conizzazione". Le tecniche che si possono impiegare per il trattamento

escissionale sono: elettrochirurgia a radiofrequenza con ansa diatermica o ago o spatola, laser CO<sub>2</sub>, bisturi a lama fredda (19, 20).

Si sottolinea che la metodica con bisturi a lama fredda comporta maggior rischio per la donna nelle eventuali future gravidanze ed è pertanto da utilizzare solo in casi con particolari motivazioni. Il centro che eseguirà il trattamento impiegherà la metodica per la quale ha più esperienza, anche se dai dati di letteratura e nel rapporto costo/benefici sembra avere maggiori vantaggi l'impiego dell'ansa diatermica (20, 21, 22, 23).

Lo specialista deve eseguire un prelievo conico adeguato alle caratteristiche della lesione, in cui sia possibile distinguere un margine escocervicale ed uno endocervicale.

Il frammento conico, cilindrico o emisferico, deve essere adeguato e preferibilmente orientato dal ginecologo per il successivo allestimento istologico e per questo motivo i margini devono essere leggibili, quindi con danno strumentale ridotto al minimo.

**È da evitare assolutamente la frammentazione del campione.**

Può essere utilizzata la tecnica del "doppio passaggio", con orientamento dei pezzi.

In ogni caso il trattamento della CIN deve essere il più possibile conservativo, deve preservare la fertilità e la sessualità della paziente e deve consentire un adeguato follow-up.

**In prima istanza, in tutti i casi di CIN, l'isterectomia non è un trattamento accettabile.**

In caso di lesioni di basso grado (LSIL/CIN1) è indicato evitare il trattamento, per l'alta probabilità di regressione spontanea, e controllarne l'evoluzione tenendo conto della citologia iniziale di invio ad approfondimento diagnostico.

In caso di lesioni di alto grado (HSIL/CIN2-3), con GSC non visibile, il trattamento deve essere escissionale.

In caso di lesioni di alto grado (HSIL/CIN2-3), con GSC visibile, il trattamento preferibile è sempre quello escissionale; può essere accettabile l'impiego del trattamento distruttivo per lesioni completamente visibili e di piccole dimensioni solo in particolari situazioni motivate e descritte.

In lesioni dell'esocervice particolarmente estese può essere utile associare le metodiche in un trattamento combinato.

Il trattamento ambulatoriale, in anestesia locale, deve essere privilegiato tutte le volte che è possibile.

Si ritiene il "see and treat" un procedimento non di scelta e quindi, normalmente, il trattamento deve avvenire dopo esame bioptico.

#### **4.10 Il follow - up**

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

In generale un uso razionale dei test permette di concentrare le risorse del secondo livello sul gruppo di pazienti più a rischio (24).

È consigliabile seguire la donna in follow-up anche se questa esce dalla fascia target di età finché non torna in una condizione di negatività / normalità.

**Deve essere assicurato il corretto ed immediato inserimento nel Sistema Informativo (SIPSOweb) di tutti i dati richiesti.**

#### 4.11 Bibliografia

1. Documento GISCI: *Materiali informativi* ([www.gisci.it/tool box implementazione HPV primario](http://www.gisci.it/tool_box_implementation HPV_primario))
2. Documento GISCI: *“Le 100 domande sull’HPV”*. Aggiornamento maggio 2015 ([www.gisci.it](http://www.gisci.it))
3. Decreto del Commissario ad Acta n. 191 del 14 maggio 2015: *“Approvazione del Documento Tecnico” Programmi di Screening Oncologici nella Regione Lazio*
4. Giorgi Rossi P. et al. – *Metodi per aumentare la partecipazione ai programmi di screening.-HTA Report- Epidemiologia e prevenzione, 2012; 36 (1) suppl 1 e1-104.*
5. Ronco G. et al. – *Ricerca del DNA di papillomavirus umano (HPV) come test primario per lo screening dei precursori del cancro del collo uterino. – HTA Report - Epidemiologia e Prevenzione, 2012; 36 (3-4) suppl 1 e1-72.*
6. Bouvard V. et al. – *A review of human carcinogens-Part B: biological agents. Lancet Oncol. 2009; 10: 321-2.*
7. Anttila A. et al. - *European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Second Edition. Supplements. European Union, 2015*
8. Dalla Palma P. et al. - *The risk of false-positive histology according to the reason for colposcopy referral in cervical cancer screening: a blind revision of all histologic lesions found in the NTCC trial. Am J Clin Pathol 2008,. 129:75-80.*
9. *Documento GISCI:“Test HPV validati per lo screening del carcinoma della cervice uterina –Aggiornamento dicembre 2016. Rapporto N. 2”. (www.gisci.it)*
10. Documento GISCI: *“Indicazioni per il prelievo nello screening cervicale”*. Aggiornamento settembre 2016 ([www.gisci.it](http://www.gisci.it))
11. Solomon D., Nayar R. (Eds). *The Bethesda System for reporting cervical cytology*. New York: Springer-Verlag; 2004 Second edition.
12. Ritu N., Wilbur D. (Eds). *The Bethesda System for reporting cervical cytology*. Springer 2015.
13. Documento GISCI - *Raccomandazioni sul test HR-HPV come test di screening primario e rivisitazione del ruolo del Pap test*. Anno 2010
14. Documento GISCI - *La citologia di triage nei programmi di screening con HPV come test primario*. 2013
15. Confortini M. et al. - *Raccomandazioni per il controllo di qualità in citologia cervico-vaginale. Epidemiol Prev 2004; 28: 1-16.*
16. *Manuale del 2° livello - Raccomandazioni per la qualità nella diagnosi, terapia e follow up delle lesioni cervicali, nell’ambito dei programmi di screening. (www.gisci.it) Anno 2010 In corso di aggiornamento*
17. Kurman R.J. et al. - *WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. Fourth Edition. 2014*
18. Robboy et al *ROBBOY’s, Pathology of the female Reprouictive tract, Second Edition 2009* .
19. Darragh M.T. et al. -*The lower anogenital squamous terminology standardization project for HPV- associated lesions: background and consensus recommendations from the college of american pathologists and the american society for colposcopy and cervical pathology. Int J Gyn Pathol 2012, 32:76–115.*
20. Kyrgiou M. et al. - *Fertility and early pregnancy outcomes after treatment for cervical intraepithelial neoplasia: systematic review and meta-analysis. BMJ 2014, 349:g6192*
21. Bruinsma F.J. et al. - *The risk of preterm birth following treatment for precancerous changes in the cervix: a systematic review and meta-analysis. BJOG 2011; 118:1031-41.*
22. Jakobsson M. et al. - *Loop electrosurgical excision procedure and the risk for preterm birth. Obstet Gynecol 2009, 114:504-10.*
23. Martin-Hirsch P.L. et al. *Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. Cochrane Library 2013.*
24. Documento GISCI - *Utilizzo del test HPV-hr nel triage delle ASC-US, delle L-SIL in donne con più di 35 anni, nel follow-up delle donne con citologia ASC-US+ dopo un approfondimento di secondo livello negativo per CIN2+ e nel follow-up dopo trattamento delle lesioni CIN2-3: aggiornamento 2012.*

## 5. APPENDICE

**Allegato 1** Algoritmo di screening con Pap test come test primario in donne di età compresa tra i 25 e i 29 anni

**Allegato 2** Algoritmo di screening con test HPV come test primario in donne di età compresa tra i 30 e i 64 anni

**Allegato 3** Sistema Bethesda 2001 per la refertazione della citologia cervicale (aggiornamento 2014)

**Allegato 4** Facsimile cartella colposcopica

**Allegato 5** Facsimile consenso informato alla colposcopia

**Allegato 6** Classificazione Istologica WHO 2014 dei tumori della cervice uterina

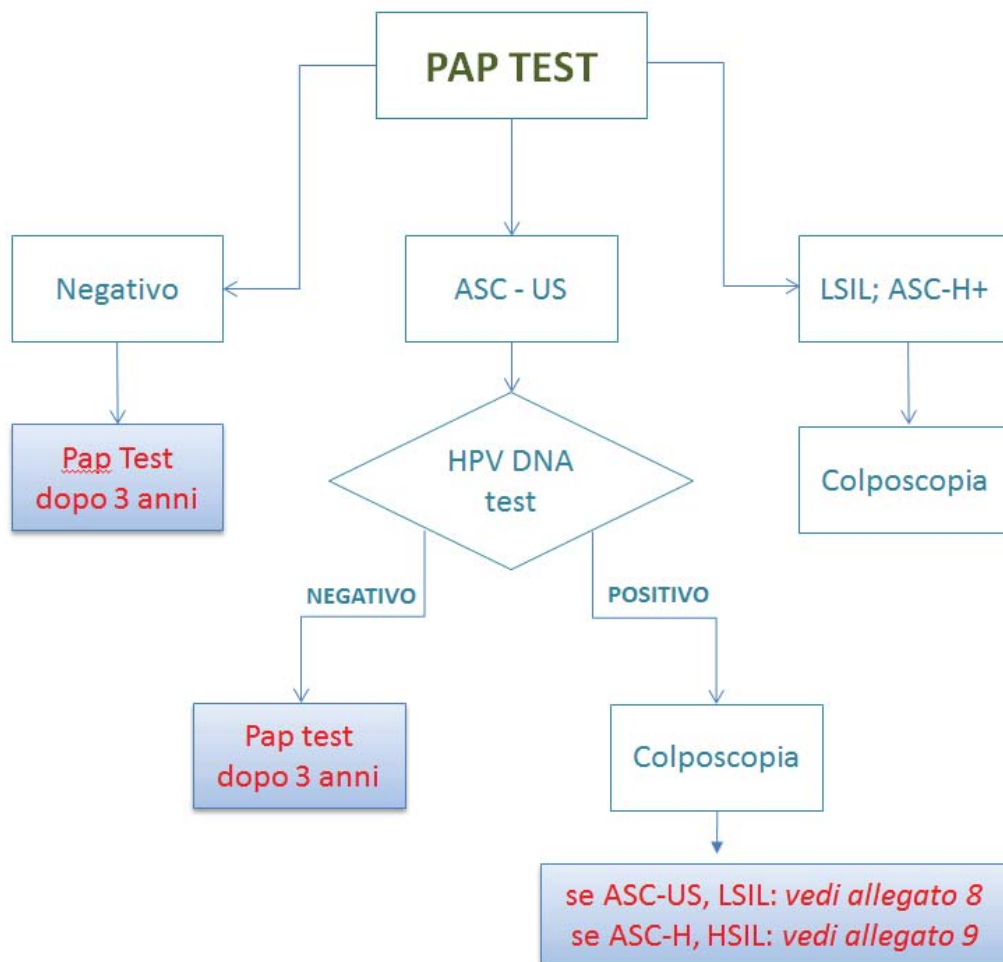
**Allegato 7** Stadiazione TNM FIGO per il carcinoma della cervice uterina

**Allegato 8** Algoritmo di gestione delle donne con citologia ASC-US e test HPV positivo, o con citologia LSIL (con o senza triage molecolare)

**Allegato 9** Algoritmo di gestione delle donne con citologia ASC-H e HSIL

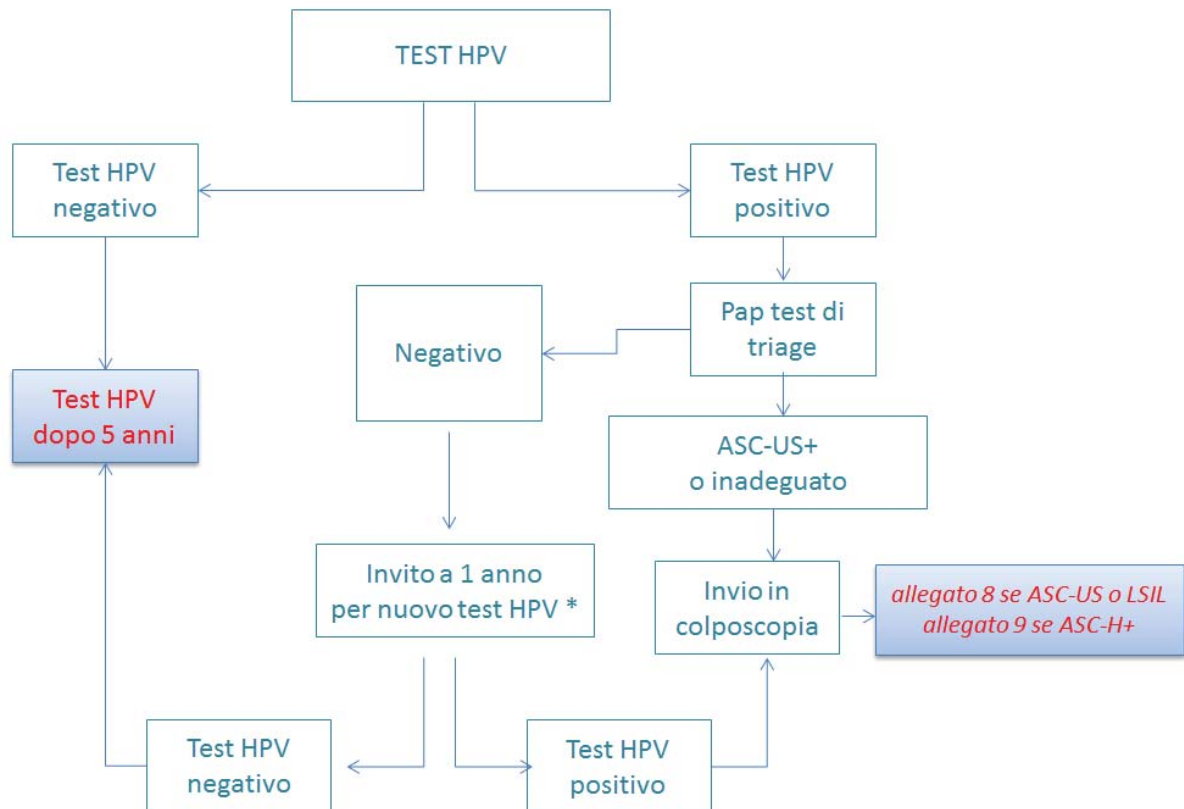


**Allegato 1 – ALGORITMO DI SCREENING CON PAP TEST COME TEST PRIMARIO IN DONNE DI ETA' COMPRESA TRA I 25 E I 29 ANNI**





**Allegato 2 - ALGORITMO DI SCREENING CON HPV COME TEST PRIMARIO IN DONNE DI ETA' COMPRESA TRA I 30 E I 64 ANNI**



\*Se il test HPV ripetuto dopo un anno è ancora positivo (HPV persistente) è raccomandabile allestire e leggere anche la citologia prima dell'invio della donna in colposcopia per meglio definire il follow-up post colposcopico.

## Allegato 3 - SISTEMA BETHESDA 2001 PER LA REFERTAZIONE DELLA CITOLOGIA CERVICALE (aggiornamento 2014)

### TIPO DI CAMPIONE

*(Indicare se preparato convenzionale oppure preparato in strato sottile)*

### ADEGUATEZZA DEL CAMPIONE

- Soddisfacente per la valutazione *(descrivere presenza o assenza della componente endocervicale/ zona di trasformazione)*
- Insoddisfacente per la valutazione di anomalità delle cellule epiteliali a causa di... *(specificare la causa)*
- Respinto/non allestito *(specificare la causa)*

### CLASSIFICAZIONE GENERALE (opzionale)

- Negativo per lesioni intraepiteliali o neoplastiche maligne
- Anormalità delle cellule epiteliali : vedi interpretazione/risultato *(specificare "squamose" oppure "ghiandolari", a seconda dei casi)*

### INTERPRETAZIONE / RISULTATO

#### ➤ NEGATIVO PER LESIONI INTRAEPITELIALI O NEOPLASTICHE MALIGNI

REPERTI NON NEOPLASTICI *(opzionali nel referto; elenco parziale)*

- Modificazioni cellulari reattive associate a:
  - Infiammazione (compresa la riparazione tipica)
  - Radioterapia
  - Dispositivo intrauterino (IUD)
- Atrofia
- Presenza di cellule ghiandolari post- isterectomia

#### MICRORGANISMI

- *Trichomonas vaginalis*
- Miceti morfologicamente compatibili con *Candida* spp.
- Modificazione della flora suggestiva di vaginosi batterica
- Batteri morfologicamente compatibili con *Actinomyces* spp.
- Modificazioni cellulari compatibili con Herpes simplex virus

#### ALTRO

- Cellule endometriali in donna  $\geq 45$  anni di età  
*(specificare se "negativo per lesioni intraepiteliali o neoplastiche maligne")*

#### ➤ ANORMALITA' DELLE CELLULE EPITELIALI

##### CELLULE SQUAMOSE

- Cellule squamose atipiche
  - di significato indeterminato (**ASC-US**)
  - non si esclude lesione squamosa intraepiteliale di alto grado (**ASC-H**)
- Lesione squamosa intraepiteliale di basso grado (**LSIL**) *(comprendente: HPV/displasia lieve/CIN 1)*
- Lesione squamosa intraepiteliale di alto grado (**HSIL**) *(comprendente: displasia moderata e grave, Carcinoma in situ, CIN 2 e CIN 3)*
  - con quadro sospetto di infiltrazione *(quando si sospetta l'infiltrazione)*
- Carcinoma squamocellulare

CELLULE GHIANDOLARI

- ☐ Atipiche (**AGC**)
  - endocervicali (*non altrimenti specificate*)
  - endometriali (*non altrimenti specificate*)
  - ghiandolari (*non altrimenti specificate*)
- ☐ Atipiche (**AGC**)
  - endocervicali, probabile neoplasia
  - ghiandolari, probabile neoplasia
- ☐ Adenocarcinoma endocervicale in situ (**AIS**)
- ☐ Adenocarcinoma
  - Endocervicale
  - Endometriale
  - Extra-uterino
  - Non altrimenti specificato

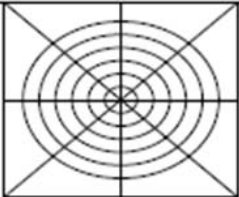
➤ **ALTRE NEOPLASIE MALIGNI** (specificare)

**Bibliografia**

1. Solomon D., Nayar R.(Eds). *The Bethesda System for reporting cervical cytology*. New York: Springer-Verlag; 2004 Second edition.
2. Ritu N., Wilbur D.(Eds). *The Bethesda System for reporting cervical cytology*. Springer 2015.

## Allegato 4 – FACSIMILE CARTELLA COLPOSCOPICA

## CARTELLA COLPOSCOPICA

CONSULTORIO/OSPEDALE .....						
Cognome ..... Nome ..... Data di nascita / / .....						
<b>ESAME COLPOSCOPICO</b>						
Colposcopia	<input type="checkbox"/>	eseguibile				
	<input type="checkbox"/>	non eseguibile				
	<input type="checkbox"/>	insoddisfacente per				
	:					
	<input type="checkbox"/>	cervice non completamente evidenziabile				
	<input type="checkbox"/>	flogosi intensa				
	<input type="checkbox"/>	atrofia grave				
	<input type="checkbox"/>	G.S.C. non visibile				
Giunzione squamo-colonnare (G.S.C.)		<input type="checkbox"/>	visibile endocervicale			
		<input type="checkbox"/>	visibile escocervicale			
<b>QUADRO COLPOSCOPICO NORMALE</b>						
Epitelio originale	<input type="checkbox"/>	trofico		Epitelio cilindrico	<input type="checkbox"/>	fino a 1/3
	<input type="checkbox"/>	atrofico			<input type="checkbox"/>	fino a 2/3
					<input type="checkbox"/>	sup. a 2/3
Zona di trasformazione normale (NTZ)	<input type="checkbox"/>	completa				
	<input type="checkbox"/>	incompleta				
<b>QUADRO COLPOSCOPICO ANORMALE</b>						
<input type="checkbox"/>	Grado 1	<input type="checkbox"/>	Epitelio bianco sottile piatto			
		<input type="checkbox"/>	Mosaico regolare			
		<input type="checkbox"/>	Puntato regolare			
<input type="checkbox"/>	Grado 2	<input type="checkbox"/>	Epitelio bianco ispessito piatto		<input type="checkbox"/>	Sbocchi ispessiti
		<input type="checkbox"/>	Mosaico irregolare		<input type="checkbox"/>	Vasi atipici
		<input type="checkbox"/>	Puntato irregolare			
<input type="checkbox"/>	Sospetta neoplasia invasiva					
<b>REPERTI ASSOCIATI</b>						
<input type="checkbox"/>	condilomatosi florida		<input type="checkbox"/>	Esiti di trattamento		
<input type="checkbox"/>	Cheratosi/Leucoplachia		<input type="checkbox"/>	Endometriosi		
<input type="checkbox"/>	Colpite		<input type="checkbox"/>	Cisti da ritenzione		
<input type="checkbox"/>	Area iodochiara, aceto muta		<input type="checkbox"/>	Erosione/ulcera		
<input type="checkbox"/>	Sup. micropapillare non aceto bianca		<input type="checkbox"/>	Deciduiosi		
			<input type="checkbox"/>	Polipo		
			<input type="checkbox"/>	Vescicole/bolle		
			<input type="checkbox"/>	Tessuto di granulazione		
<b>Impressione colposcopica</b>						
Test di Schiller	<input type="checkbox"/>	Non eseguibile				
	<input type="checkbox"/>	Normale-GSC visibile				
	<input type="checkbox"/>	Normale-GSC non visibile				
	<input type="checkbox"/>	Anormale-G1-GSC visibile				
<input type="checkbox"/>	Anormale-G1-GSC non visibile					
<input type="checkbox"/>	Anormale-G2-GSC visibile					
<input type="checkbox"/>	Anormale-G2-GSC non visibile					
<input type="checkbox"/>	Sospetta neoplasia invasiva					
<input type="checkbox"/>	Captante					
<input type="checkbox"/>	Non captante					
<input type="checkbox"/>	Captazione parziale					
Si consiglia	<input type="checkbox"/>	Biopsia:	<input type="checkbox"/>	Esocervice	<input type="checkbox"/>	Vagina
			<input type="checkbox"/>	Endocervice	<input type="checkbox"/>	Vulva
			<input type="checkbox"/>	Endocervice	<input type="checkbox"/>	Endometrio
Si esegue	<input type="checkbox"/>	Biopsia:	<input type="checkbox"/>	Esocervice	<input type="checkbox"/>	Vagina
			<input type="checkbox"/>	Esocervice	<input type="checkbox"/>	Vulva
			<input type="checkbox"/>	Endocervice	<input type="checkbox"/>	Endometrio
Note.....						
.....						
Codice operatore/Firma.....						
Data ____/____/____						

**Allegato 5 – FACSIMILE CONSENSO INFORMATO ALLA COLPOSCOPIA**

**CONSENSO INFORMATO  
ALLA COLPOSCOPIA**

data \_\_\_\_\_

Io sottoscritta.....

nata il..... a .....

Dichiaro liberamente ed in piena consapevolezza :

- di essermi presentata per effettuare gli accertamenti necessari a seguito di :  
.....
- *di aver informato il medico delle patologie di cui sono affetta, delle terapie in corso e del mio eventuale stato di gravidanza*
- di essere stata informata sulle modalità di esecuzione della **COLPOSCOPIA**
- di aver compreso che per completare l' iter diagnostico e per l' indirizzo terapeutico può rendersi necessaria la **BIOPSIA MIRATA** con **ESAME ISTOLOGICO** del tessuto prelevato
- di essere stata informata che la biopsia non ha complicanze di rilievo(possibile sanguinamento durante e dopo la procedura, algie pelviche)
- di essere stata informata che in caso di gravidanza vengono eseguiti gli accertamenti necessari che non comportano rischi
- do il mio assenso alla documentazione fotografica.

Dichiaro, pertanto di **ACCETTARE** l' accertamento proposto.

Firma della paziente .....

Firma del medico .....

**Allegato 6 – CLASSIFICAZIONE ISTOLOGICA DEI TUMORI DELLA CERVICE UTERINA (WHO 2014)****CLASSIFICAZIONE DEI TUMORI DELLA CERVICE UTERINA a, b****Tumori epiteliali**

Tumori a cellule squamose e loro precursori

- Lesioni squamose intraepiteliali
  - Lesioni squamose intraepiteliali di basso grado 8077/0
  - Lesioni squamose intraepiteliali di alto grado 8077/2
- Carcinoma a cellule squamose, NOS 8070/3
  - Cheratinizzante 8071/3
  - Non cheratinizzante 8072/3
  - Papillare 8052/3
  - Basaloide 8083/3
  - Condilomatoso 8051/3
  - Verrucoso 8051/3
  - Squamotransizionale 8120/3
  - Linfoepitelioma-like 8082/3
- Lesioni benigne a cellule squamose 39
  - Metaplasia squamosa
  - Condiloma acuminato
  - Papilloma squamoso 8052/0
  - Metaplasia transizionale
- Tumori ghiandolari e loro precursori
  - Adenocarcinoma in situ 8140/2
  - Adenocarcinoma 8140/3
  - Adenocarcinoma endocervicale "usual type" 8140/3
  - Carcinoma mucinoso, NOS 8480/3
    - Tipo gastrico 8482/3
    - Tipo intestinale 8144/3
    - Tipo a cellule ad anello con castone 8490/3
  - Carcinoma villoghiandolare 8263/3
  - Carcinoma endometriode 8380/3
  - Carcinoma a cellule chiare 8310/3
  - Carcinoma sieroso 8441/3
  - Carcinoma mesonefrico 9110/3
  - Adenocarcinoma misto con carcinoma neuroendocrino 8574/3
- Tumori ghiandolari benigni e lesioni tumour-like
  - Polipo endocervicale
  - Papilloma Mülleriano
  - Cisti di Naboth
  - Tunnel clusters
  - Iperplasia microghiandolare
  - Iperplasia ghiandolare endocervicale lobulare
  - Iperplasia endocervicale laminare diffusa
  - Residui mesonefrici e iperplasia
  - Reazione di Arias Stella
  - Endocervicosi
  - Endometriosi
  - Metaplasia tuboendometriode
  - Tessuto prostatico ectopico

- Altri tumori epiteliali
  - Carcinoma adenosquamoso 8560/3
  - Carcinoma a cellule vetrose (Glassy Cell) 8015/3
  - Carcinoma basale adenoide 8098/3
  - Carcinoma adenoideo cistico 8200/3 40
  - Carcinoma indifferenziato 8020/3
- Tumori neuroendocrini
  - Tumori neuroendocrini di basso grado
  - Carcinoide 8240/3
  - Carcinoide atipico 8249/3
  - Carcinoma neuroendocrino di alto grado
  - Carcinoma neuroendocrino a piccole cellule 8041/3
  - Carcinoma neuroendocrino a larghe cellule 8013/3

**Tumori mesenchimali e lesioni tumour-like**

- Benigni
  - Leiomioma 8890/0
  - Rbdomioma 8905/0
  - Altri
- Maligni
  - Leiomiosarcoma 8890/3
  - Rbdomiosarcoma 8910/3
  - Sarcoma alveolare delle parti molli 9581/3
  - Angiosarcoma 9120/3
  - Tumore maligno delle guaine dei nervi periferici 9540/3
  - Altri sarcomi
  - Liposarcoma 8850/3
  - Sarcoma endocervicale indifferenziato 8805/3
  - Sarcoma di Ewing 9364/3
- Lesioni tumour-like
  - Nodulo a cellule fusate postoperatorio
  - Lesioni lymphoma-like

**Tumori misti epiteliali e mesenchimali**

- Adenomioma 8932/0
  - Adenosarcoma 8933/3
  - Carcinosarcoma 8980/3
- **Tumori melanocitici**
    - Nevo blu 8780/0 41
    - Melanoma maligno 8720/3

**Tumori a cellule germinali**

- Tumori del sacco vitellino (yolk sac tumour)

**Tumori linfoidi e mieloidi**

- Linfomi
- Neoplasie mieloidi

**Tumori secondari**

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

I codici 0 indicano tumori benigni.

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

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

I codici 3 indicano tumori maligni.

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

**Allegato 7 – STADIAZIONE TNM FIGO PER IL CARCINOMA DELLA CERVICE UTERINA**

sec UICC 2017

<b>STADIAZIONE TNM FIGO PER IL CARCINOMA DELLA CERVICE UTERINA sec UICC 2017</b>		
<b>Categoria</b>	<b>Stadio</b>	<b>Definizione</b>
<b>TNM</b>	<b>FIGO</b>	
<b>TX</b>		Non valutabile il Tumore primitivo
<b>T0</b>		Non evidenza del Tumore primitivo
<b>Tis</b>		Carcinoma in situ
<b>T1</b>	<b>I</b>	Tumore confinato alla cervice
<b>T1a</b>	<b>IA</b>	Carcinoma invasivo identificato esclusivamente con l'esame al microscopio: profondità di infiltrazione dello stroma non superiore a 5 mm. misurato dalla base dell'epitelio e diffusione orizzontale della lesione non superiore a 7 mm
<b>T1a1</b>	<b>IA1</b>	Profondità di infiltrazione stromale non superiore a 3 mm. e diffusione orizzontale non superiore a 7 mm
<b>T1a2</b>	<b>IA2</b>	Profondità di infiltrazione stromale fra 3 e 5 mm con diffusione orizzontale non superiore a 7 mm
<b>T1b</b>	<b>IB</b>	Lesione clinicamente visibile e confinata alla cervice oppure lesione microscopicamente più grande delle dimensioni previste nello stadio T1a/ IA2
<b>T1b1</b>	<b>IB1</b>	Lesione clinicamente visibile non superiore a 4 cm nella dimensione massima
<b>T1b2</b>	<b>IB2</b>	Lesione clinicamente visibile superiore a 4 cm nella dimensione massima
<b>T2</b>	<b>II</b>	Tumore che invade oltre l'utero ma non si estende alla parete pelvica o al terzo inferiore della vagina
<b>T2a</b>	<b>IIA</b>	Tumore senza invasione dei parametri
<b>T2a1</b>	<b>IIA1</b>	Lesione clinicamente visibile di dimensioni massime entro i 4.0 cm
<b>T2a2</b>	<b>IIA</b>	Lesione clinicamente visibile di dimensioni massime superiore ai 4.0 cm
<b>T2b</b>	<b>IIB</b>	Tumore con invasione ai parametri
<b>T3</b>	<b>III</b>	Tumore esteso al terzo inferiore della vagina o alla parete pelvica; oppure causa idronefrosi o un rene non funzionante

<b>T3a</b>	<b>IIIA</b>	Tumore che coinvolge il terzo inferiore della vagina
<b>T3b</b>	<b>IIIB</b>	Tumore che si estende alla parete pelvica oppure causa idronefrosi o rene non funzionante
<b>T4</b>	<b>IVA</b>	Tumore esteso oltre la pelvi o con interessamento della vescica o del retto

**NB** La profondità di invasione deve essere misurata dalla base dell'epitelio oppure dalla superficie delle ghiandole da cui origina. La profondità di invasione è definita come la misura del tumore dalla giunzione epitelio-stromale, della papilla superficiale limitrofa, al punto più profondo di invasione.

#### **N Linfonodi Regionali**

<b>Nx</b>	Linfonodi regionali non valutati
<b>N0</b>	Linfonodi regionali non metastatici
<b>N1</b>	Linfonodi regionali metastatici

#### **M Metastasi a distanza**

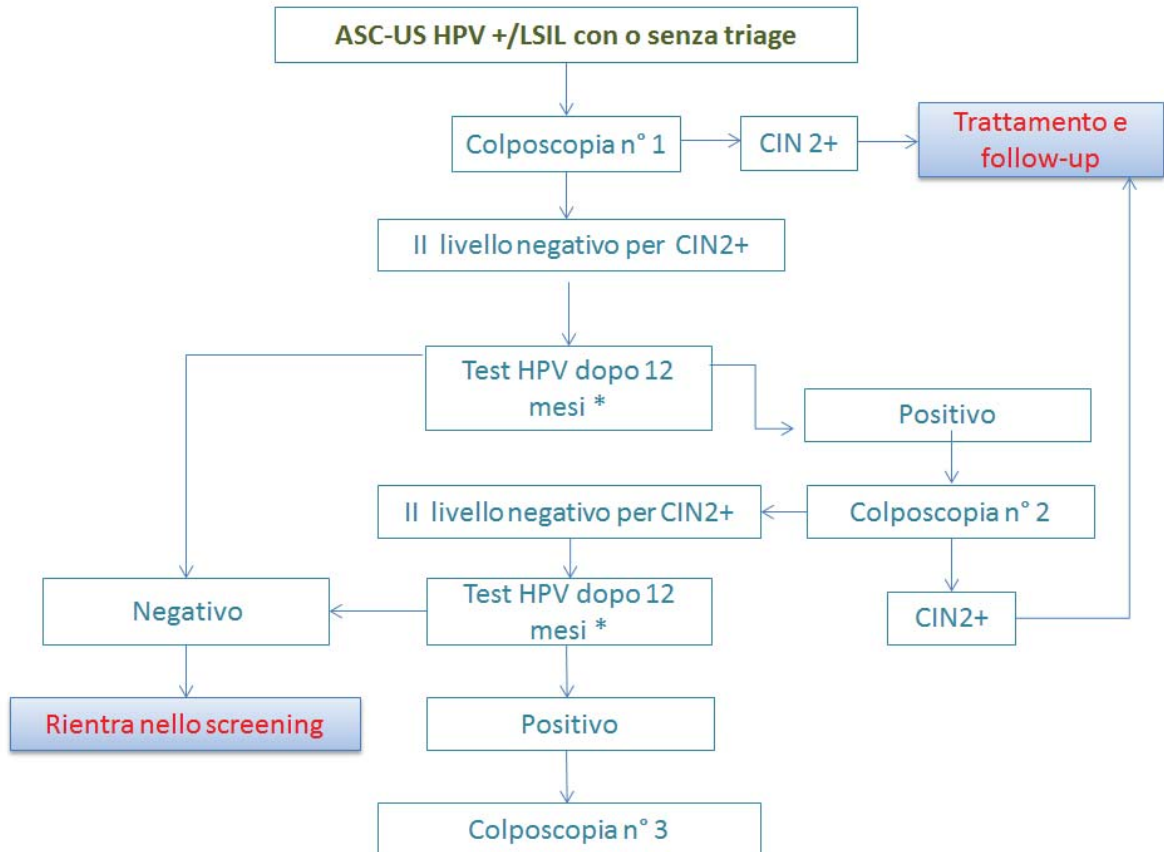
<b>M0</b>	Non metastasi a distanza
<b>M1</b>	Metastasi a distanza ( vanno inclusi i linfonodi inguinali e intraperitoneali) Vanno escluse le metastasi alla vagina, alla sierosa pelvica e agli annessi

**Bibliografia** : TNM Classification of Malignant Tumors Eighth Edition . Union For International Cancer Control

Editors in Chief James D. Brierley; Mary K.Gospodarowicz; Christian Wittekind



**Allegato 8 – ALGORITMO DI GESTIONE DELLE DONNE CON CITOLOGIA ASC-US E TEST HPV POSITIVO, O CON CITOLOGIA LSIL (con o senza triage molecolare)**



\*Se il test HPV ripetuto dopo un anno è ancora positivo (HPV persistente) è raccomandabile allestire e leggere anche la citologia prima dell'invio della donna in colposcopia (n°2 e n°3) per meglio definire il follow up post colposcopico.

**Allegato 9 – ALGORITMO DI GESTIONE DELLE DONNE CON CITOLOGIA ASC-H E HSIL**

