



# REGIONE LAZIO

## Dipartimento Sociale

Direzione Programmazione Sanitaria Politiche della Prevenzione e Sicurezza sul Lavoro

Prot. 15924/4J00

11 FEB. 2008

- Ai Direttori Generali  
delle Aziende Sanitarie Locali  
del Lazio
- Ai Coordinatori dei Programmi  
di Screening  
delle Aziende Sanitarie Locali  
del Lazio

Oggetto: Modifiche delle procedure e del Sistema Informativo per il programma di screening della cervice uterina in applicazione al Sistema di Refertazione Bethesda 2001.

La circolare 6 agosto 1998, n. 29 e successive modifiche definisce le Procedure da adottare all'interno dei programmi di screening dei tumori della mammella e della cervice uterina che devono essere offerti a tutte le donne residenti, in fascia target, dalle Aziende Sanitarie del Lazio ai sensi della DGR 4236/97.

Con l'obiettivo di uniformare il sistema di refertazione, tenuto conto delle indicazioni fornite dalle società scientifiche e richiamando le raccomandazioni del Ministero della Salute, la Regione Lazio recepisce il sistema per la classificazione dei preparati citologici denominato Bethesda 2001 e la relativa gestione di donne con citologia di incerto significato e basso grado.

Per quanto riguarda il sistema informativo, modalità e flussi informativi rimangono invariati. Per quanto riguarda il tracciato record, non sono stati modificati né il numero o la denominazione delle variabili né l'ampiezza dei campi, ma solo alcune modalità per permettere l'introduzione di nuove codifiche.

Si invitano le SS.LL a portare a conoscenza dei contenuti della presente comunicazione all'interno delle rispettive Aziende quanti sono interessati dal Programma di Screening summenzionato affinché vengano attuate le nuove modalità di refertazione a partire dal 15 febbraio 2008.

l'Assessore  
(Augusto Battaglia)



# REGIONE LAZIO

---

## Dipartimento Sociale

Direzione Programmazione Sanitaria Politiche della Prevenzione e Sicurezza sul Lavoro

### **Allegati:**

Documento operativo procedure per i programmi di screening citologico

Allegato 1: La refertazione del sistema BETHESDA 2001

***Allegato 2: Le modifiche introdotte dalla nuova refertazione BETHESDA 2001***

Allegato 3: Le modifiche al tracciato record del Sistema Informativo dello Screening (SISC)

**PROCEDURE PER I PROGRAMMI DI  
SCREENING DEL CARCINOMA DELLA CERVICE UTERINA  
DELLA REGIONE LAZIO**

**RECEPIMENTO PROTOCOLLO BETHESDA 2001**

**Documento operativo**

Allegati al documento:

- All. 1 La refertazione del sistema BETHESDA 2001
- All. 2 Le modifiche introdotte dalla nuova refertazione BETHESDA 2001
- All. 3 Le modifiche al tracciato record del Sistema Informativo dello Screening (SISC)

## **PREMESSA**

Il programma di screening per il carcinoma cervicale garantisce una protezione molto alta se è assicurata un'adeguata copertura della popolazione e se la qualità del programma è buona.

Il valore aggiunto di un programma di screening organizzato rispetto all'accesso spontaneo scaturisce, oltre che dal principio di equità e sanità pubblica che lo ispira, dalle procedure standardizzate e dall'aggiornamento continuo delle stesse in un'ottica di condivisione e di miglioramento continuo.

Negli ultimi anni sono stati fatti molti passi avanti nella pratica della citologia cervico-vaginale e sono comparse importanti nuove tecnologie.

In particolare la comunità scientifica dei morfologi che si occupa di Pap-test ha elaborato una nuova classificazione delle diagnosi denominata Bethesda 2001.

Il nuovo sistema, descritto più avanti nel dettaglio nella sua contestualizzazione italiana (elaborata dal GISCI nel 2006, [www.gisci.it](http://www.gisci.it)), ha come principale obiettivo quello di offrire al morfologo una chiave interpretativa che permetta di ridurre il più possibile le categorie indeterminate o borderline; questa operazione è particolarmente importante nell'ambito dello screening organizzato, dove il Pap-test ha l'obiettivo di individuare quelle donne con un rischio di avere una lesione neoplastica pre-invasiva di alto grado della cervice tale da giustificare una colposcopia, ottenendo di fatto una dicotomizzazione delle risposte. Questo rischio, che si misura attraverso il valore predittivo positivo (VPP) di una particolare categoria diagnostica, non deve essere troppo basso, altrimenti si inviano molte donne ad effettuare accertamenti e talvolta trattamenti non necessari. Infatti le donne che sono inviate in colposcopia ottengono un vantaggio, in termini di prevenzione del cervicocarcinoma, solo se viene individuata una lesione preinvasiva.

Le principali modifiche introdotte dalla nuova refertazione tendono tutte a rendere più riproducibile la valutazione del test di screening, e a "filtrare" in maniera più inequivocabile possibile le categorie a maggior rischio di patologia e che quindi necessitano di ulteriori approfondimenti, rispetto alle donne "sane".

Sulla base di questo principio, per le categorie diagnostiche con un basso valore predittivo positivo si prevede la possibilità di inserire un test di triage, ovvero un test che cerchi di suddividere ulteriormente un gruppo di donne a rischio medio basso (e comunque troppo basso per la colposcopia) in due sottogruppi, uno con rischio trascurabile e uno con rischio tale da giustificare la colposcopia. Il triage proposto dal protocollo di refertazione Bethesda 2001 per la categoria diagnostica "anomalie cellulari squamose di incerto significato, (ASC-US)" sono: la ripetizione della citologia dopo sei mesi, il test HPV immediato o l'invio in colposcopia. Nel primo caso si sfrutta il principio che le lesioni della cervice clinicamente rilevanti, sono solo quelle persistenti e che queste comunque sono molto lente nella loro progressione, dunque molte di queste anomalie cellulari scompaiono dopo sei mesi riportando il rischio della donna a quello della popolazione con Pap-test negativo. Nel secondo caso si sfruttano le nuove conoscenze sulla storia naturale della malattia: il virus dell'HPV (Human Papillomavirus) nei suoi tipi ad alto rischio (16 e 18) è la causa necessaria,

del cancro della cervice uterina, in altri termini, il cancro della cervice uterina è una conseguenza molto rara di un'infezione molto comune (IARC, 2005). Conseguentemente, in caso di negatività del test che identifica il virus (a meno di errori del test) non possono esserci lesioni di alto grado o invasive.

Entrambi i protocolli sono stati valutati in trial randomizzati di popolazione e sono stati anche valutati sul piano dei costi/benefici (Arbyn et al. 2004). Inoltre i nuovi risultati del trial New Technology in Cervical Cancer (NTCC) hanno dimostrato che il triage con HPV può essere anche applicato, con discreto vantaggio nella riduzione delle colposcopie da fare e senza perdere lesioni, nel caso di citologie di basso grado (Low-SIL) in donne di età superiore a 35 anni (Ronco et al, 2007).

Il presente documento è finalizzato al recepimento del protocollo BETHESDA 2001 (TBS01) da parte dei centri attivi nello screening alla cervice uterina della regione Lazio.

Va ad integrazione e parziale modifica del protocollo vigente per lo screening citologico (DGR 4236/97 e integrazioni successive).

Le modifiche qui presentate entreranno in vigore dal 1/2/2008.

Questo documento non è esaustivo e per altri aspetti qui non previsti si deve fare riferimento alle Linee guida europee per l'Assicurazione di Qualità nello Screening Citologico (Coleman et al. 1993) e ai criteri di buona pratica regionali.

**Contestualmente all'introduzione del protocollo BETHESDA 2001 si apportano alcune modifiche riguardo le modalità di classificazione della colposcopia di II livello (vedi allegato 2 ed allegato 3) .**

## INTRODUZIONE

Tale documento è stato condiviso con gli operatori nell'ambito dell'incontro organizzato con i referenti per lo screening citologico.

Lo screening per il carcinoma della cervice uterina è stato introdotto, nella regione Lazio, nel 1997 con la legge istitutiva (DGR 4297 del 8/7/1977). Tale normativa recependo per la refertazione del I livello il protocollo Bethesda 1991, prevedeva:

- La colposcopia per tutti i referti ASCUS+
- Una sola modalità di prelievo del materiale (convenzionale)
- Una sola modalità di lettura del vetrino (manuale)

Con la DGR 244 del 2/4/2004 sono stati deliberati i Criteri di Buona Pratica per lo screening citologico che introducono la lettura automatica ed il prelievo su strato sottile senza però modificare il protocollo ed il tracciato record.

Le raccomandazioni riportate nel Manuale sullo screening del cervicocarcinoma prodotto dalla IARC (IARC Handbooks of Cancer Prevention Vol. 10 "Cervix Cancer Screening" [http://www.iarc.fr/ENG/Press\\_Releases/Recommendations.pdf](http://www.iarc.fr/ENG/Press_Releases/Recommendations.pdf)) hanno introdotto il test HPV nel triage della citologia ASCUS sostenuta dalle raccomandazioni diffuse dal ministero della salute a dicembre 2006.

Il Gruppo Italiano Screening Citologico (GISCI) ha prodotto tre documenti per il recepimento del Bethesda 2001, le applicazioni delle nuove tecnologie (lettura automatica e citologia in strato sottile) e utilizzo del test HPV (human Papilloma virus) in screening ([www.gisci.it](http://www.gisci.it)).

Alla luce di questi importanti cambiamenti si è ritenuto necessario costituire un gruppo di discussione interregionale di analisi e valutazione che rispondesse ai seguenti obiettivi:

- Analizzare e verificare l'attualità del protocollo regionale in uso relativo al percorso di I livello.
- Analizzare le novità emerse sulla refertazione citologica, sull'allestimento del vetrino e sulle nuove tecnologie diagnostiche
- Analizzare, alla luce delle ultime linee guida internazionali, l'introduzione delle novità proposte, sul protocollo in uso.

Il gruppo si è incontrato ad ottobre 2007 ed è arrivato alla condivisione di questo documento, di fatto un'integrazione del precedente protocollo.

Nella stesura del protocollo si è inoltre tentato di considerare positivamente la variabilità fisiologica che esiste fra i vari programmi di screening aziendali, lasciando più possibilità diagnostiche terapeutiche là ove le evidenze non indicano differenze significative sui risultati

Si vuole comunque qui ricordare che la letteratura segnala che la causa principale di insuccesso dei programmi di screening è la mancata applicazione dei protocolli diagnostico terapeutici e quindi si sottolinea l'opportunità di mettere in atto a livello locale tutte le azioni utili per realizzare la maggior adesione possibile ai protocolli da parte dei professionisti che lavorano nei centri di riferimento dello screening; in particolare sarà opportuno attivare procedure di verifica dei risultati ottenuti nei vari

centri analizzando la casistica almeno annualmente

## **ASPETTI PRATICI DELL'APPLICAZIONE DEL NUOVO PROTOCOLLO**

Sono state prese in considerazione le nuove tecniche diagnostiche e i risultati degli studi che valutano la loro introduzione nei programmi di screening.

Con l'applicazione del protocollo TBS01 vengono introdotte delle modifiche in merito a:

- a) Prelievo del materiale citologico
- b) Lettura del vetrino
- c) Adeguatezza del preparato
- d) Interpretazione del risultato
- e) Triage HPV

### **a) Prelievo del materiale citologico**

#### *Evidenze scientifiche*

Il Pap-test è l'unico test di screening per il carcinoma della cervice uterina. L'esame può essere eseguito con striscio convenzionale e con sistemi di preparazione in fase liquida (citologia su strato sottile).

Numerose reviews e meta-analisi sono state pubblicate allo scopo di confrontare la sensibilità e specificità relative alla citologia in fase liquida (LBC) rispetto alla citologia convenzionale (CC) mettendo a confronto i risultati. Questi studi rilevano una frequenza diagnostica di SIL più alta con l'utilizzo della citologia in strato sottile, mentre dati molto contraddittori si hanno sulla frequenza della atipie di significato indeterminato. Secondo la meta-analisi prodotta da Arbyn il rapporto di inadeguati fra LBC e CC è 0.70 (95% CI 0.39-1.27) (Arbyn et al 2001), questa conclusione non è confermata da un'altra meta-analisi (Davey et al. 2006) che non rileva differenze significative nel tasso di inadeguati. Pochissimi studi hanno come end-point l'istologia.

Lo studio randomizzato italiano NTCC ha osservato una riduzione di oltre un terzo degli inadeguati con la LBC, ma una maggiore frequenza di ASCUS ed L-SIL. La sensibilità nei confronti di lesioni di alto grado (CIN2+) è risultata la stessa della CC, ma visto il maggiore invio in colposcopia il valore predittivo positivo è risultato ridotto di più del 40%, dunque la specificità è risultata minore.

**lo strato sottile è non inferiore al convenzionale per la sensibilità (livello dell'evidenza 1 in accordo alla classificazione CeVeAS); questa affermazione non è valida per la specificità.**

### *Costo/efficacia e carichi di lavoro per i servizi*

Rispetto ai preparati convenzionali la tecnica in fase liquida permette di allestire vetrini meglio standardizzati, il prelievo risulta più semplice, la fissazione delle cellule in sospensione è migliore, il tempo di lettura decisamente minore (circa - 30%). L'efficienza complessiva è decisamente migliore con lo strato sottile: a parità di tempo si allestiscono e si leggono più esami. È però necessario un tempo tecnico non previsto per il convenzionale, ed i costi per l'allestimento e la strumentazione portano ad un aumento rilevante delle spese (circa + 25%).

In termini di appropriatezza, l'incremento dei costi non appare ancora bilanciato dalla migliore efficienza.

Queste affermazioni non sono però estrapolabili per tutti gli strumenti disponibili e devono essere conseguentemente rivalutate per singolo sistema introdotto in commercio.

È inoltre necessario tenere conto che i parametri interpretativi, però, non sono identici a quelli applicati ai Pap-test convenzionali ed è necessario un adeguato training dei lettori prima di leggere i preparati in strato sottile.

(Dal documento GISCI: *Applicazione di nuove tecnologie nei programmi di screening della cervice uterina*, [www.gisci.it](http://www.gisci.it))

### *Indicazioni operative per le ASL*

La ASL ha la facoltà di scegliere il tipo di prelievo del materiale. Questo può venire eseguito in maniera convenzionale o per mezzo di fase liquida. La ASL deve comunicare a LAZIOSANITA'-ASP la modalità di prelievo scelta.

I programmi che, invece, usano i due sistemi dovranno aggiungere la lettera C o L alla variabile CODPRE che identifica il codice della Operatrice/Operatore che ha effettuato il prelievo.

## **b) Modalità di lettura del vetrino**

### *Evidenze scientifiche*

Il razionale per l'introduzione della lettura automatica o computer-assistita si basa sul possibile incremento della sensibilità, permettendo una più chiara individuazione di cellule atipiche squamose o ghiandolari di piccole dimensioni. Dovrebbe inoltre permettere di avere un aumento di specificità, selezionando le immagini più atipiche riportabili a criteri oggettivi e riproducibili e infine ottenere un aumento della produttività, vantaggio più evidente di questa tecnologia.

Nel caso della *lettura automatica su preparati convenzionali*, numerosi studi a livello internazionale hanno testato la validità della lettura computer assistita, analizzando una importante quantità di dati e di parametri e dimostrando l'affidabilità in termini di accuratezza di questa metodica.

Sono stati pubblicati alcuni studi italiani condotti presso l'Istituto Tumori di Milano, il CPO di Torino ed il CSPO di Firenze che evidenziano un'accuratezza del sistema sovrapponibile alla lettura convenzionale (Lozano 2007; Confortini et al. 2003).

Per la *lettura computer-assistita di preparati su strato sottile*, allo stato attuale esistono in commercio due sistemi di lettura computer-assistita impiegabili:

- Cytec THINPREP IMAGING SYSTEM (TIS) operativo su preparati THINPREP PAP TEST
- Tripath FOCALPOINT SYSTEM (FPS) operativo su preparati SUREPATH

Gli studi internazionali (Davey et al. 2007) e nazionali (si veda il documento GISCI) hanno dimostrato performance simili se non migliori rispetto alla lettura convenzionale o automatica su preparati convenzionali con un sicuro miglioramento della produttività. Come questo si traduca in termini di rapporto costi/benefici non è ancora chiaro.

**In sintesi la lettura automatica è non inferiore a quella non assistita (livello di evidenza 1 in accordo alla classificazione CeVAS).**

#### *Raccomandazioni per l'implementazione*

Il GISCI, sulla base di una serie di esperienze effettuate in ambito nazionale ha prodotto alcune indicazioni che, possono essere uno strumento utile per valutare l'acquisizione di queste apparecchiature in un Programma di screening:

- Il Focal Point System ha una potenzialità di processazione superiore a 40.000 Pap-test di tipo convenzionale annui. Il laboratorio che acquisisce questa apparecchiatura deve avere questa potenzialità o deve essere in grado di consorzarsi con altri laboratori, dotandosi di stazioni di revisione a distanza. Inoltre è consigliabile che la processazione del materiale sia centralizzata in un solo laboratorio per garantire la standardizzazione della colorazione degli strisci da sottoporre al Focal Point.
- L'organizzazione del Programma di screening deve essere tale da garantire un flusso costante di esami per non avere periodi di fermo del sistema, con conseguente impatto negativo sui costi.
- Le performances degli apparecchi devono essere garantite e l'intervento di ripristino in caso di guasti deve essere pressoché immediato.

Inoltre il GISCI raccomanda, nel caso di utilizzo della lettura computer assistita, la messa a punto di alcune procedure operative:

- segnalare, nella scheda di risposta per la paziente, che la valutazione è stata fatta con il supporto di un sistema di lettura computer-assistita.
- individuare, a fini legali, la figura di responsabile della risposta No Further Review (N.F.R.) nel responsabile della struttura.
- stabilire una procedura comune per tutte le risposte fornite dal Focal Point, come di seguito elencato:
  - Process Review: riletture completa di tutto il vetrino al proprio microscopio
  - Scant Cellularity: riletture completa di tutto il vetrino al proprio microscopio
  - Rerun: ulteriore passaggio del rack o vetrino non processato

- Review:

- lettura dei punti individuati dal Focal Point

- lettura di tutto il vetrino nel caso che nei punti si siano rilevate delle anomalie

- N.F.R.: accettazione della valutazione indicata dal Focal Point

#### *Indicazioni operative per le Asl*

La ASL ha la facoltà di scegliere la modalità di lettura (Manuale o Automatica) dei pap test di screening. La ASL deve comunicare a LAZIOSANITA'-ASP la modalità di lettura utilizzata.

I programmi che utilizzano i due sistemi dovranno aggiungere la lettera M o A alla variabile CODLE che identifica il codice della Operatrice/Operatore che ha effettuato la lettura del vetrino.

#### **c) Adeguatezza**

L'inserimento nella refertazione citologica dell'adeguatezza del preparato viene da molti considerato uno dei contributi più importanti del Sistema Bethesda.

Nel Sistema Bethesda del 1988 erano elencate le ragioni per definire un preparato non pienamente soddisfacente; non erano invece indicati criteri specifici per stabilirne l'adeguatezza.

Con la definizione di tali criteri nel TBS01 è stata eliminata la categoria "adeguato limitato da ...." perché il termine risultava ambiguo per molti clinici e comportava l'inutile ripetizione del test. Ora il prelievo può risultare solo "SODDISFACENTE PER" oppure "NON SODDISFACENTE PER".

#### **d) Interpretazione del risultato**

L'introduzione ed il recepimento del protocollo Bethesda 2001 ha il merito di **semplificare il concetto di lesione:**

- Introducendo solo due gradi di lesione intraepiteliale (basso ed alto).
- Rivedendo la definizione di ASCUS, da sempre considerata una sorta di "dubbio citologico", introducendo i sottogruppi diagnostici ASC-H e ASC-US. Il primo deve essere caratterizzato da un valore predittivo positivo elevato (simile alle SIL) e deve rappresentare solo il 5% circa del totale delle vecchie ASCUS; il secondo è caratterizzato da un valore predittivo positivo basso e può prevedere un test di triage che limiti l'invio in colposcopia.
- Raggruppando le categorie "nei limiti della norma" e "alterazioni cellulari benigne" in una singola categoria meno equivoca. In questo modo diventa più chiaro che le alterazioni benigne sono considerate di fatto negative e non richiedono la ripetizione del test

#### Classificazione generale:

Viene introdotta una singola categoria "Negativo per lesioni intraepiteliale o malignità" che sostituisce le due precedenti categorie "Negativo nei limiti della norma" ed "alterazioni cellulari benigne".

### Anormalità delle cellule epiteliali di tipo squamoso

Le principali modifiche riguardano la classificazione dell'ASCUS (cellule squamose atipiche di significato indeterminato) che viene distinta in due categorie: ASC-US e ASC-H, in quest'ultima categoria rientrano i pap-test dove non è possibile escludere SIL di alto grado.

Le categorie diagnostiche sono dunque:

- Cellule squamose atipiche di significato indeterminato (ASC-US)
- Cellule squamose atipiche, non si può escludere HSIL (ASC-H)
- Lesione Squamosa Intraepitelliale di Basso Grado (LSIL) (Include HPV/displasia lieve/CIN 1)
- Lesione Squamosa Intraepitelliale di Alto Grado (HSIL) (Include displasia moderata, grave e carcinoma in situ/CIN 2/CIN 3/CIS)
- Carcinoma a cellule squamose

### Anormalità di tipo ghiandolare

- Cellule ghiandolari atipiche (AGC; NOS)
- Adenocarcinoma

Non viene recepita la suddivisione in Cellule Ghiandolari Atipiche (AGC); Cellule Ghiandolari Atipiche (AGC), vs. neoplastico; Adenocarcinoma endocervicale In Situ (AIS). Questa informazione può ovviamente essere raccolta localmente, ma non deve essere trasferita dal sistema informativo.

## **e) Identificazione delle lesioni a basso valore predittivo positivo (ASCUS)**

### *Razionale ed evidenze scientifiche*

Il consenso internazionale sul sistema di refertazione (Bethesda 2001) e management delle diagnosi positive ha previsto tre possibili opzioni per le atipie cellulari di origine squamosa di incerto significato (ASC-US) e precisamente:

- Colposcopia immediata
- Ripetizione dell'esame citologico a sei mesi e invio in colposcopia dei casi persistenti
- Triage con Test HPV per ceppi ad alto rischio immediato e invio in colposcopia solo per donne positive al virus.

La metanalisi di Arbyn (Arbyn et al. 2004) ha evidenziato che il triage con test HPV è più sensibile della ripetizione citologica a sei mesi. Lo studio ALTS ha dimostrato che è altrettanto sensibile della colposcopia immediata con evidenti risparmi di colposcopie. Gli studi italiani (Carozzi et al 2007., Dalla Palma et al 2007., Ronco et al 2007) sono giunti a risultati sovrapponibili. Inoltre lo studio NTCC ha dimostrato che il triage con test HPV può dare vantaggi in termini di riduzione delle colposcopie senza perdere lesioni anche in caso di diagnosi di modificazioni citologiche di basso grado (L-SIL) in donne di età superiore ai 35 anni (Ronco et al 2007).

Anche nei programmi di screening italiani vi sono conseguentemente le condizioni per la introduzione del triage come una delle tre possibili azioni successive ad una diagnosi citologica di Atipia su Cellule Squamose di Significato Indeterminato.

La frequenza della diagnosi ASC-US è, in Italia, estremamente variabile con una media inferiore al 3% e con un range da 0 al 7% nelle casistiche (www.osservatorionazionale screening.it).

L'utilizzo del test deve essere limitato alla classe ASC-US per le donne di tutte le età e L-SIL per le donne maggiori di 35 anni, inviando direttamente in colposcopia la classe ASC-H che dovrebbe avere un alto valore predittivo per CIN2+.

Qualora il laboratorio usi qualificare ulteriormente le ASC-US vs un processo reattivo o vs SIL, si dovrebbe fare una valutazione sulla base dei valori predittivi di queste due sottoclassi e conseguentemente utilizzare il test solo per quelle con bassi valori predittivi.

I test molecolari utilizzabili devono essere standardizzati in un tutte le fasi analitiche e preanalitiche. Le metodiche validate in trials di ampie dimensioni sono Hybrid Capture 2 e metodi in PCR basati sull'uso di Primers Consensus (MY09/11 e GP5+/6+).

Le metodiche dovrebbero essere eseguite in laboratori qualificati con esperienza di analisi biomolecolari e con un numero di esami annui non inferiore a 500 test.

In Italia i costi attuali dei test molecolari, in termini di reattivi e personale impiegato, sono relativamente alti.

#### *Indicazioni operative per l'implementazione*

Per le atipie cellulari di incerto significato (ASC-US) in donne di qualsiasi età nella fascia target (25-64) si possono adottare tre differenti protocolli di gestione:

- invio diretto in colposcopia
- ripetizione del citologico a sei mesi
- triage con test HPV dunque invio in colposcopia per le positive e invio a tre anni per le negative.

Per ognuno dei protocolli previsti devono essere tenuti in considerazione vantaggi e svantaggi e applicati gli opportuni meccanismi di monitoraggio:

#### Invio diretto in colposcopia

Il valore predittivo dell'ASC-US può essere molto basso in alcuni programmi, dunque l'invio in colposcopia per questa categoria può essere un protocollo troppo aggressivo che aumenta ingiustificatamente lo stress per le donne e induce trattamenti non appropriati.

In alcuni programmi la disponibilità di colposcopie è limitata, creando lunghi tempi di attesa.

I motivi che sono alla base di un protocollo che non prevede l'invio in colposcopia per citologia ASC-US sono dunque: basso valore predittivo positivo dell'ASC-US e lunghi tempi d'attesa per le colposcopie.

#### Ripetizione citologica a sei mesi

La compliance alla ripetizione citologica nella nostra regione è molto bassa (50%), l'attesa di 6 mesi

fra un test e l'altro può rendere ancora più difficile mantenere buoni livelli di compliance. In questo contesto la ripetizione della citologia a 6 mesi è un protocollo che rischia di non essere applicabile. Qualora si intendesse applicare questo protocollo sarà necessario monitorare la compliance alla ripetizione: **in caso di compliance minore del 60% il protocollo deve essere cambiato per una delle altre due opzioni.** La prima valutazione deve essere effettuata ad un anno dall'inizio dell'applicazione del protocollo (cioè dopo i primi sei mesi di ripetizioni).

#### Triage con HPV

Questo protocollo necessita di introdurre una nuova metodica. L'effettuazione di questi esami molecolari ha chiari benefici di qualità ed economia di scala con elevati volumi di attività. Il basso numero di ASC-US diagnosticati dai programmi della nostra regione impone la necessità di centralizzare i laboratori molecolari.

Il triage con HPV può essere effettuato anche per le lesioni squamose di basso grado (L-SIL) nelle donne di età maggiore di 35 anni (Ronco et al. 2007). Si raccomanda dunque, per motivi logistici, di applicare il triage a entrambe le categorie diagnostiche se si intende attivare l'effettuazione del test HPV in modo da aumentare il numero di test da effettuare e conseguentemente l'efficienza del sistema.

Il triage, se effettuato dopo prelievo convenzionale (striscio) necessita di un secondo prelievo. Può dunque verificarsi un problema di compliance al richiamo. Qualora si intendesse applicare questo protocollo sarà necessario monitorare la compliance al prelievo HPV: **in caso di compliance minore del 60% il protocollo deve essere cambiato per l'invio diretto in colposcopia.** La prima valutazione deve essere effettuata a otto mesi dall'attivazione del nuovo protocollo (in modo da inserire i primi sei mesi di ripetizioni).

Se il prelievo è su strato sottile il triage molecolare può essere effettuato sullo stesso prelievo. **Se il programma già utilizza strato sottile, l'adozione del triage è molto semplificata.**

Per contro però **non è assolutamente raccomandato il passaggio alla citologia in strato sottile al solo scopo di poter effettuare triage con HPV** in quanto i risultati del Trial NTCC (Nuove Tecnologie per il Cancro del Collo dell'utero) (Ronco et al. 2007), condotto in 9 centri italiani, hanno dimostrato che il passaggio allo strato sottile comporta un aumento significativo dell'invio in colposcopia (circa il doppio). Se il triage serve a diminuire l'invio in colposcopia, il concomitante passaggio allo strato sottile può vanificarne l'effetto.

#### **Bibliografia**

- IARC Handbooks of Cancer Prevention Vol. 10 "Cervix Cancer Screening"  
[http://www.iarc.fr/ENG/Press\\_Releases/Recommendations.pdf](http://www.iarc.fr/ENG/Press_Releases/Recommendations.pdf)
- Coleman D, Day N, Douglas G, Farmery E, Lynge E, Philip J, Segnan N. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. European Journal of Cancer, 1993; 29A, Suppl 4: 1-38.
- Come produrre, diffondere e aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica. Manuale Metodologico. Programma nazionale per le linee guida. Maggio 2002  
[www.assr.it/plg/manuale\\_pnlg.pdf](http://www.assr.it/plg/manuale_pnlg.pdf)
- Arbyn M, Baldauf JJ, Da Silva D, et al. Methods and techniques of cervical cancer screening. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. European Network

- for Cervical Cancer Screening Munich, 2004; 73-139 Wegeser JH, Brack S. Does liquid-based technology really improve detection of cervical neoplasia? A prospective, randomized trial comparing the ThinPrep Pap Test with the conventional Pap Test, including follow-up of HSIL cases. *Acta Cytol.* 2001; 45: 709-714.
- Davey E, Barratt A, Irwing L, et al. Effect of study design and quality on unsatisfactory rates, cytology classifications, and accuracy in liquid-based versus conventional cervical cytology: a systematic review. *Lancet* 2006; 367:122-32.
- Confortini M, Bonardi L, Bulgaresi P, et al: A feasibility study of the use of the AutoPap screening system as a primary screening and location-guided rescreening device. *Cancer (Cancer Cytopathol)* 2003; 99:129-134.
- Lozano R. Comparison of computer-assisted and manual screening of cervical cytology. *Gynecol Oncol.* 2007 Jan; 104(1):134-8. Epub 2006 Sep 7.
- Davey E, d'Assuncao J, Irwig L, Macaskill P, Chan SF, Richards A, Farnsworth A. Accuracy of reading liquid based cytology slides using the ThinPrep Imager compared with conventional cytology: prospective study. *BMJ.* 2007 Jul 7;335(7609):31. Epub 2007 Jun 29.
- Arbyn M, Buntinx F, Van Ranst M, Paraskevaidis E, Martin-Hirsch P, Dillner J. 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 Inst.* 2004 Feb 18;96(4):280-93.
- Carozzi F, Confortini M, Cecchini S, Bisanzi S, Cariaggi P, Pontenani G, Sani C, Zappa M, Ciatto S, Raspollini MR. Triage with HPV testing of subjects with cytologic abnormalities prompting referral to colposcopy assessment., *Accettato su Cancer Cytopathology.*
- Dalla Palma P, Poyer A, Girlando S. HPV triage of women with atypical squamous cells of undetermined significance: a 3-year experience in Italian organized programme. *Dalla Palma P, Poyer A, Girlando S Accettato su Cytopathology.*
- Ronco G, Cuzick J, Casadei GP, Cariaggi MP, Dalla Palma P, Naldoni C, Ghiringhello B, Giorgi-Rossi P, Minucci D, Parisio F, Pojer A, Schiboni ML, Sintoni C, Zorzi M, Segnan N, Confortini M and the New Technologies for Cervical Cancer screening (NTCC) Working Group Accuracy of liquid-based versus conventional cytology: overall results of the New Technologies for Cervical Cancer screening (NTCC) randomised controlled trial. *BMJ*, 2007; 335:28.
- Ronco G, Cuzick J, Segnan N, Brezzi S, Carozzi F, Folicaldi S, Dalla Palma P, Del Mistro A, Gillio-Tos A, Giubilato P, Naldoni C, Polla E, Iossa A, Zorzi M, Confortini M, Giorgi-Rossi P; NTCC working group. HPV triage for low grade (L-SIL) cytology is appropriate for women over 35 in mass cervical cancer screening using liquid based cytology. *Eur J Cancer.* 2007 Feb;43(3):476-80. Epub 2007 Jan 12.

## **ALLEGATO 1 – La refertazione del sistema BETHESDA 2001**

### ADEGUATEZZA DEL CAMPIONE

- SODDISFACENTE per la valutazione
- INSODDISFACENTE per la valutazione (*specificare il motivo*)

#### **MODIFICA GISCI:**

**Contrariamente a quanto previsto dal TBS 2001, è da considerarsi insoddisfacente anche il campione in cui non siano presenti almeno 10 cellule endocervicali/metaplastiche (fatta eccezione per le donne in menopausa)**

### CLASSIFICAZIONE GENERALE

- NEGATIVO per lesione intraepiteliale o malignità

#### **MODIFICA GISCI:**

**NEGATIVO: assenza di lesione intraepiteliale o malignità**

- Anormalità delle cellule epiteliali
- Altro

### INTERPRETAZIONE/RISULTATO

- NEGATIVO per lesione intraepiteliale o malignità

#### **MODIFICA GISCI:**

**NEGATIVO: assenza di lesione intraepiteliale o malignità**

## ANORMALITA' DELLE CELLULE EPITELIALI

### **DI TIPO SCAMOSO**

Cellule squamose atipiche (ASC)

- Cellule squamose atipiche di significato indeterminato (ASC-US)
- Cellule squamose atipiche, non si può escludere HSIL (ASC-H)
- Lesione Squamosa Intraepiteliale di Basso Grado (LSIL)  
(include HPV/displasia lieve/CIN 1)
- Lesione Squamosa Intraepiteliale di Alto Grado (HSIL)  
(include displasia moderata, grave e carcinoma in situ/CIN 2/CIN 3/CIS)  
- l'invasione non può essere esclusa
- Carcinoma a cellule squamose

### **DI TIPO GHIANDOLARE**

- Cellule Ghiandolari Atipiche (AGC) (*specificare: endocervicali, endometriali o NOS*)
- Cellule Ghiandolari Atipiche (AGC), vs. neoplastico (*specificare: endocervicali, endometriali o NOS*)
- Adenocarcinoma endocervicale *In Situ* (AIS)

#### **MODIFICA GISCI:**

**Le tre precedenti categorie vengono sostituite da un'unica categoria:  
Cellule ghiandolari atipiche (AGC, NOS)**

- Adenocarcinoma  
(*specificare: endometriale, endocervicale, extrauterino o NOS*)

### ALTRO

Cellule endometriali benigne in donne con età uguale o superiore a 40 anni

(*specificare "Negativo: assenza di lesione squamosa intraepiteliale o malignità"*)

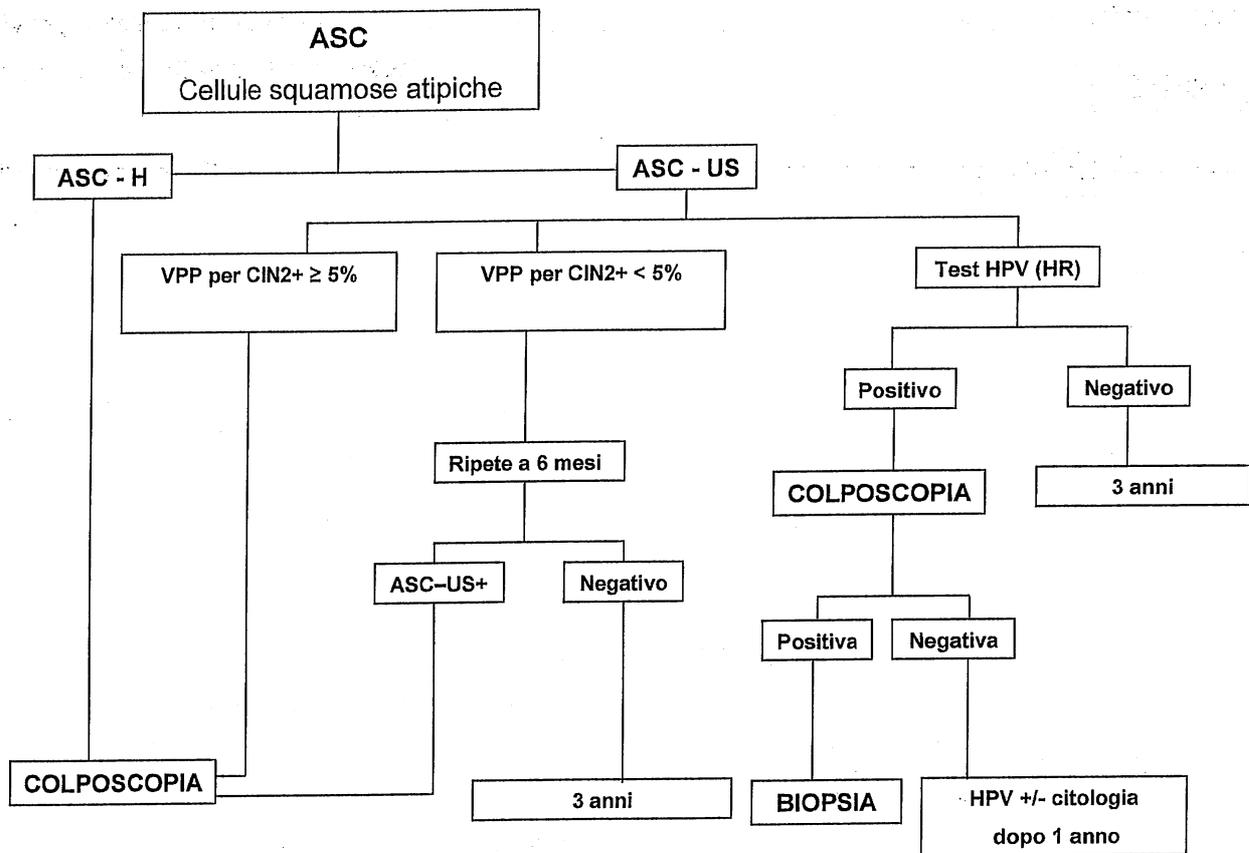
## PROCEDURE SUCCESSIVE ALLA REFERTAZIONE CITOLOGICA PER:

### - CELLULE SQUAMOSE ATIPICHE

Il seguente algoritmo indica tre vie **alternative** per la categoria ASC-US.

La scelta, diversa nelle specifiche realtà locali, dipende principalmente da:

- Centro di lettura (se basata su VPP)
- Risorse economiche ed organizzative locali (se si utilizza test HPV)



### Nota:

nella fase di inizio, non potendo ancora calcolare i VPP con la nuova terminologia (ASC-US, ASC-H), si possono usare i VPP calcolati in precedenza per la categoria ASCUS.

### - CELLULE ENDOMETRIALI BENIGNE IN DONNE CON ETÀ ≥ 40 ANNI

Si segnalano come da TBS 2001 dando indicazione per **ulteriori approfondimenti diagnostici**. La scelta di quali approfondimenti diagnostici effettuare ed in quale ambito deve essere valutata dai Programmi di Screening.

## ALLEGATO 2 – Le modifiche introdotte dalla nuova refertazione TBS01

### - Refertazione del pap test (variabile Refle 1)

Come detto, la classificazione Bethesda01, prevede un giudizio soddisfacente o non soddisfacente del preparato. La classificazione generale sarà:

- **Assenza di lesioni**
- **Giudizio insoddisfacente per...**
- **Anormalità cellule epiteliali**
- **Altro**

Queste sezioni nel sistema informativo sono integrate in un'unica classificazione finalizzata agli obiettivi dello screening. Questo criterio di classificazione non è alternativo alla refertazione più dettagliata che è rilasciata alla donna, di taglio più clinico e finalizzata anche ad una eventuale terapia. Tuttavia qualsiasi refertazione emessa deve essere compresa in un giudizio sintetico, secondo le categorie sotto riportate:

| Variabile REFLE 1                          | Vecchia codifica                      | SISC  | SISC + TBS01  | Nuova codifica            |
|--|---------------------------------------|---|---|---------------------------|
| <b>Assenza di lesioni</b>                  | 1                                     | Referto nella norma   | negativo per lesione intraepiteliale o malignità                | 1                         |
|  | <b>Esame non soddisfacente per...</b> | 2   | Esame tecnicamente inadeguato per scarsa cellularità            | esame insoddisfacente per |
| 3  |                                       | Esame tecnicamente inadeguato per artefatti da fissazione'  | esame insoddisfacente per                                       | 3                         |
| 4  |                                       | Esame tecnicamente inadeguato per allestimento non corretto' o smarrimento vetrino                | esame insoddisfacente per                                       | 4                         |
| 5  |                                       | Esame tecnicamente inadeguato per scarsità o assenza di cellule endocervicali                     | esame insoddisfacente per                                       | 5                         |
| 6  |                                       | Esame non valutabile per sangue   | esame insoddisfacente per                                       | 6                         |
| 7  |                                       | Esame non valutabile per flogosi oscurante = ripetere dopo terapia                                | esame insoddisfacente per                                       | 7                         |
| <b>da eliminare</b>                        |                                       | 8   | Alterazioni cellulari che non richiedono ulteriori accertamenti | Codifica non più valida   |
|  | 9                                     | Alterazioni cellulari persistenti che richiedono accertamento colposcopico o ripetizione a 1 anno | Codifica non più valida   |                           |
|  | 10                                    | Alterazioni cellulari che richiedono ripetizione dopo terapia                                     | Codifica non più valida   |                           |
| <b>Anormalità delle cellule epiteliali</b> | 11                                    | ASCUS   | ASC-US  | 9                         |
|  |                                       |   | ASC-H   | 10                        |
|  | 12                                    | AGUS  | AGC   | 12                        |
|  | 13                                    | SIL di basso grado (comprende alterazioni da HPV, CIN I, displasia lieve)                         | LSIL  | 13                        |
|  | 14                                    | SIL di alto grado (comprende displasia moderata o grave, CIN II/CIN III, CA in situ)              | HSIL  | 14                        |
|  | 15                                    | Carcinoma squamoso  | cellule tumorali maligne  | 15                        |
| 16   | Adenocarcinoma                        | adenocarcinoma  | 16  |                           |
| <b>Altro</b>                               | 17                                    | Cellule tumorali maligne non altrimenti classificabili  | Altre neoplasie maligne   | 17                        |

**- Ripetizione del test per preparati inadeguati o non valutabili (variabile Refle2)**

Così come descritto per il primo prelievo anche nel secondo dovranno essere specificate la tipologia di prelievo (convenzionale/liquida) ed il tipo di lettura (automatica/manale) nelle variabili preposte. Le categorie del secondo prelievo prevederanno anche le modalità per il triage del protocollo HPV come sotto riportate:

| Variabile REFLE 2                          | Vecchia codifica | SISC  | SISC + TBS01                                      | Nuova codifica |
|--|------------------|---|---|----------------|
| <b>Assenza di lesioni</b>                  | 1                | Referto nella norma   | negativo per lesione intraepitelliale o malignità | 1              |
|  | 2                | Esame tecnicamente inadeguato per scarsa cellularità  | esame insoddisfacente per                         | 2              |
| <b>Esame non soddisfacente per...</b>      | 3                | Esame tecnicamente inadeguato per artefatti da fissazione <sup>1</sup>                            | esame insoddisfacente per                         | 3              |
|  | 4                | Esame tecnicamente inadeguato per allestimento non corretto <sup>1</sup> o smarrimento vetrino    | esame insoddisfacente per                         | 4              |
|  | 5                | Esame tecnicamente inadeguato per scarsità o assenza di cellule endocervicali                     | esame insoddisfacente per                         | 5              |
|  | 6                | Esame non valutabile per sangue   | esame insoddisfacente per                         | 6              |
|  | 7                | Esame non valutabile per flogosi oscurante = ripetere dopo terapia                                | esame insoddisfacente per                         | 7              |
| <b>da eliminare</b>                        | 8                | Alterazioni cellulari che non richiedono ulteriori accertamenti                                   | Codifica non più valida                           |                |
|  | 9                | Alterazioni cellulari persistenti che richiedono accertamento colposcopico o ripetizione a 1 anno | Codifica non più valida                           |                |
|  | 10               | Alterazioni cellulari che richiedono ripetizione dopo terapia                                     | Codifica non più valida                           |                |
| <b>Anormalità delle cellule epiteliali</b> | 11               | ASCUS   | ASC-US  | 9              |
|  |                  |   | ASC-H   | 10             |
|  | 12               | AGUS  | AGC   | 12             |
|  | 13               | SIL di basso grado (comprende alterazioni da HPV, CIN I, displasia lieve)                         | LSIL  | 13             |
|  | 14               | SIL di alto grado (comprende displasia moderata o grave, CIN II/CIN III, CA in situ)              | HSIL  | 14             |
|  | 15               | Carcinoma squamoso  | cellule tumorali maligne                          | 15             |
| 16   | Adenocarcinoma   | adenocarcinoma  | 16  |                |
| <b>Altro</b>                               | 17               | Cellule tumorali maligne non altrimenti classificabili  | Altre neoplasie maligne                           | 17             |
| <b>Triage HPV</b>                          | 20               |   | HPV negativo                                      | 20             |
|  | 21               |   | HPV positivo                                      | 21             |
|  | 22               |   | HPV inadeguato                                    | 22             |

Questo campo ( REFLE 2) deve essere utilizzato per il triage HPV. Il test di triage con HPV deve essere effettuato immediatamente (se non sul materiale dello stesso prelievo per la fase liquida), dopo il primo pap test in modo analogo alla ripetizione dopo inadeguato tecnico; nel caso di utilizzo di prelievo in fase liquida il test HPV deve essere effettuato sul materiale residuo dello stesso prelievo.

NB. Qualora il programma adotti la ripetizione citologica dopo ASC-US, il record deve essere chiuso con indop "ripetizione a sei mesi" (vedi indicazione operativa) e la ripetizione non deve essere

riportata come secondo vetrino sullo stesso record, ciò per evitare di tenere in sospeso il record per troppo tempo.

### **-Ulteriori ripetizioni del pap test (variabile Refle 3)**

Così come descritto per i primi due prelievi anche nel terzo dovranno essere specificate la tipologia di prelievo (convenzionale/liquida) ed il tipo di lettura (automatica/manuale) nelle variabili preposte. Le categorie del terzo prelievo sono le medesime del secondo prelievo.

Qualora il risultato dell'ASC-US fosse ottenuto dopo un inadeguato, il test HPV di triage può essere registrato nel campo refle3.

### **- Indicazione operativa (variabile indop)**

L'indicazione operativa pertanto prevede le seguenti possibilità:

| Vecchia codifica | SISC  | SISC + TBS01  | Nuova Indicazione Operativa            | Nuova codifica |
|------------------|---|---|--|----------------|
| 1                | Pap test normale: ripetizione dopo 3 anni                             | Pap-test negativo per lesione intraepitellale o di malignità          | Ripetere pap test dopo tre anni        | 1              |
| 2                | Alterazioni cellulari: Ripetere il pap test a tre anni                | Codifica non più valida   |  |                |
| 3                | Alterazioni cellulari persistenti: Ripetere il pap test a un anno     | Codifica non più valida   |  |                |
| 4                | Alterazioni cellulari persistenti dopo terapia: invio a colposcopia   | Codifica non più valida   |  |                |
| 5                | ASCUS/AGUS e SIL/CIN e CA: eseguire colposcopia                       | ASC – US, ASC-H, ACG, SIL/CIN e CA                                    | eseguire Colposcopia                   | 5              |
| 6                | Indicazione alla ripetizione del pap test non previste dal Protocollo | Indicazione alla ripetizione del pap test non previste dal Protocollo | eseguire Colposcopia                   | 6              |
|                  |   | Atipie di incerto significato (1)                                     | ripetere pap test dopo sei mesi        | 7              |
|                  |   | Esame insoddisfacente per flogosi (2)                                 | ripetere pap test a 1 anno di distanza | 8              |
|                  |   | HPV+ (3)  | eseguire Colposcopia                   | 9              |
|                  |   | ASC-US persistente (4)  | eseguire Colposcopia                   | 10             |

- (1) Solo per i programmi che adottano la ripetizione a sei mesi in caso di ASC-US.
- (2) I protocolli adottati non prevedono in nessun caso l'invio a un anno, viene comunque prevista questa possibilità per casi eccezionali.
- (3) Solo per i programmi che adottano il triage con HPV
- (4) Solo per i programmi che adottano ripetizione a sei mesi. Questa modalità di codifica è possibile solo nel secondo record (quello relativo al test ripetuto dopo sei mesi)

dello stesso round.

**- Codice chiusura record (variabile codchi)**

Il codice chiusura record resta invariato: la modalità "invito anticipato" includerà sia l'invito a sei mesi che quello ad un anno.

**- Esito della Colposcopia (variabile esicol)**

Vengono modificate le modalità preesistenti al fine di inserire una più accurata classificazione delle lesioni riscontrabili:

| Vecchia Codifica | SISC                       | SISC + TBS01                    | Nuova codifica |
|------------------|----------------------------|---------------------------------|----------------|
| 1                | Negativo                   | non eseguibile                  | 1              |
| 2                | G1                         | normale - GSC visibile          | 2              |
| 3                | G2                         | normale - GSC non visibile      | 3              |
| 4                | Insoddisfacente: giunzione | anormale - G1 - GSC visibile    | 4              |
|                  |                            | anormale - G1-GSC non visibile  | 5              |
|                  |                            | anormale - G2 -GSC visibile     | 6              |
|                  |                            | anormale -G2 - GSC non visibile | 7              |
|                  |                            | sospetta neoplasia invasiva     | 8              |

### Allegato 3 – Le modifiche al tracciato record.

Sono presenti solo le variabili soggette a modifica; le modifiche sono evidenziate in grassetto

| N°        | tipo variabile                  | nome variabile   | Lunghezza | inizio campo |
|-----------|---------------------------------|--|-----------|--------------|
| <b>22</b> | <b>CODICE PRELEVATORE</b>       | <b>CODPRE 1</b>  | <b>5</b>  | <b>66-70</b> |
|           | Descrizione                     | Il campo deve contenere il codice identificativo dell'Operatore che effettua il prelievo per il pap test.  |           |              |
|           | Tipo di campo                   | Alfanumerico   |           |              |
|           | Codifica                        | Matricola ASL o altro identificativo univoco<br><b>Le ASL che prevedono il prelievo di tipo convenzionale aggiungano C</b><br><b>Le ASL che prevedono il prelievo in fase liquida aggiungano L</b>   |           |              |
| <b>23</b> | <b>REFERTO LETTURA PAP TEST</b> | <b>REFLE 1</b>   | <b>2</b>  | <b>71-72</b> |
|           | Descrizione                     | Il campo deve contenere il referto del pap test.<br>Per omogeneità viene utilizzata la stessa numerazione per tutti e tre i campi: 23, 28 e 33 che riporta la refertazione del pap test.<br><b>Le modalità del triade HPV sono riferite solo al pap test ripetuto.</b> |           |              |
|           | Tipo di campo                   | Numerico   |           |              |

|  |          |   |  |  |
|--|----------|---|--|--|
|  | Codifica | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <b>Esame negativo per lesione intraepiteliale o malignità</b></li> <li>2. <b>Esame insoddisfacente per scarsa cellularità</b></li> <li>3. <b>Esame insoddisfacente per inadeguato per artefatti da fissazione</b></li> <li>4. <b>Esame insoddisfacente per allestimento non corretto</b></li> <li>5. <b>Esame insoddisfacente per scarsità o assenza di cellule endocervicali'</b></li> <li>6. <b>Esame insoddisfacente per non valutabile per sangue'</b></li> <li>7. <b>Esame insoddisfacente per non valutabile per flogosi oscurante = ripetere dopo terapia</b></li> <li>9. <b>ASC - US</b></li> <li>10. <b>ASC - H</b></li> <li>12. <b>ACG</b></li> <li>13. <b>LSIL</b></li> <li>14. <b>HSIL</b></li> <li>15. <b>Cellule tumorali maligne</b></li> <li>16. <b>Adenocarcinoma</b></li> <li>17. <b>Altre neoplasie maligne</b></li> </ol> |  |  |
|  |          |   |  |  |
|  |          |   |  |  |

| N°        | tipo variabile                      | nome variabile   | Lunghezza | inizio campo  |
|-----------|-------------------------------------|--|-----------|---------------|
| <b>24</b> | <b>CODICE LETTORE</b>               | <b>CODLE 1</b>   | <b>5</b>  | <b>73-77</b>  |
|           | Descrizione                         | Il campo deve contenere il codice identificativo del Citologo che legge il preparato   |           |               |
|           | Tipo di campo                       | Alfanumerico   |           |               |
|           | Codifica                            | Matricola ASL o altro identificativo univoco<br><b>Le ASL che prevedono la lettura automatica aggiungano A</b><br><b>Le ASL che prevedono la lettura manuale aggiungano M</b>                      |           |               |
| <b>27</b> | <b>CODICE PRELEVATORE II PAP</b>    | <b>CODPRE 2</b>  | <b>5</b>  | <b>94-98</b>  |
|           | Descrizione                         | Il campo deve contenere il codice identificativo dell'Operatore che effettua il prelievo per il pap test.  |           |               |
|           | Tipo di campo                       | Alfanumerico   |           |               |
|           | Codifica                            | Matricola ASL o altro identificativo univoco<br><b>Le ASL che prevedono il prelievo di tipo convenzionale aggiungano C</b><br><b>Le ASL che prevedono il prelievo in fase liquida aggiungano L</b> |           |               |
| <b>28</b> | <b>REFERITO LETTURA II PAP TEST</b> | <b>REFLE 2</b>   | <b>2</b>  | <b>99-100</b> |
|           | Descrizione                         | Il campo deve contenere il referto del II pap test.  |           |               |
|           | Tipo di campo                       | Numerico   |           |               |

|          |  |  |  |  |
|----------|--|--|--|--|
| Codifica |  | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <b>Esame negativo per lesione intraepiteliale o malignità</b></li> <li>2. <b>Esame insoddisfacente per scarsa cellularità</b></li> <li>3. <b>Esame insoddisfacente per inadeguato per artefatti da fissazione</b></li> <li>4. <b>Esame insoddisfacente per allestimento non corretto</b></li> <li>5. <b>Esame insoddisfacente per scarsità o assenza di cellule endocervicali'</b></li> <li>6. <b>Esame insoddisfacente per non valutabile per sangue'</b></li> <li>7. <b>Esame insoddisfacente per non valutabile per flogosi oscurante = ripetere dopo terapia</b></li> <li>9. <b>ASC - US</b></li> <li>10. <b>ASC - H</b></li> <li>12. <b>ACG</b></li> <li>13. <b>LSIL</b></li> <li>14. <b>HSIL</b></li> <li>15. <b>Cellule tumorali maligne</b></li> <li>16. <b>Adenocarcinoma</b></li> <li>17. <b>Altre neoplasie maligne</b></li> <li>20. <b>HPV Negativo</b></li> <li>21. <b>HPV Positivo</b></li> <li>22. <b>HPV Inadeguato</b></li> </ol> |  |  |
|----------|--|--|--|--|

| N° | tipo variabile                      | nome variabile   | Lunghezza | inizio campo |
|----|-------------------------------------|--|-----------|--------------|
| 29 | <b>CODICE LETTORE II PAP</b>        | <b>CODLE 2</b>   | 5         | 101-105      |
|    | Descrizione                         | Il campo deve contenere il codice identificativo del Citologo che legge il preparato.  |           |              |
|    | Tipo di campo                       | Alfanumerico   |           |              |
|    | Codifica                            | Matricola ASL o altro identificativo univoco<br><b>Le ASL che prevedono la lettura automatica aggiungano A</b><br><b>Le ASL che prevedono la lettura manuale aggiungano M</b>                      |           |              |
| 32 | <b>CODICE PRELEVATORE II PAP</b>    | <b>CODPRE 3</b>  | 5         | 122-126      |
|    | Descrizione                         | Il campo deve contenere il codice identificativo dell'operatore che effettua il prelievo per il pap test.  |           |              |
|    | Tipo di campo                       | Alfanumerico   |           |              |
|    | Codifica                            | Matricola ASL o altro identificativo univoco<br><b>Le ASL che prevedono il prelievo di tipo convenzionale aggiungano C</b><br><b>Le ASL che prevedono il prelievo in fase liquida aggiungano L</b> |           |              |
| 33 | <b>REFERTO LETTURA III PAP TEST</b> | <b>REFLE 3</b>   | 2         | 127-128      |
|    | Descrizione                         | Il campo deve contenere il referto indicato dal Citologo che legge il preparato  |           |              |
|    | Tipo di campo                       | Numerico   |           |              |

|          |  |  |  |  |
|----------|--|--|--|--|
| Codifica |  | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <b>Esame negativo per lesione intraepiteliale o malignità</b></li> <li>2. <b>Esame insoddisfacente per scarsa cellularità</b></li> <li>3. <b>Esame insoddisfacente per inadeguato per artefatti da fissazione</b></li> <li>4. <b>Esame insoddisfacente per allestimento non corretto</b></li> <li>5. <b>Esame insoddisfacente per scarsità o assenza di cellule endocervicali'</b></li> <li>6. <b>Esame insoddisfacente per non valutabile per sangue'</b></li> <li>7. <b>Esame insoddisfacente per non valutabile per flogosi oscurante = ripetere dopo terapia</b></li> <li>9. <b>ASC - US</b></li> <li>10. <b>ASC - H</b></li> <li>12. <b>ACG</b></li> <li>13. <b>LSIL</b></li> <li>14. <b>HSIL</b></li> <li>15. <b>Cellule tumorali maligne</b></li> <li>16. <b>Adenocarcinoma</b></li> <li>17. <b>Altre neoplasie maligne</b></li> <li>20. <b>HPV Negativo</b></li> <li>21. <b>HPV Positivo</b></li> <li>22. <b>HPV Inadeguato</b></li> </ol> |  |  |
|          |  |  |  |  |
|          |  |  |  |  |

| N°        | tipo variabile                 | nome variabile  | Lunghezza | inizio campo   |
|-----------|--------------------------------|---|-----------|----------------|
| <b>34</b> | <b>CODICE LETTORE III PAP</b>  | <b>CODLE 3</b>  | <b>5</b>  | <b>129-133</b> |
|           | Descrizione                    | Il campo deve contenere il codice identificativo del Citologo che legge il preparato.   |           |                |
|           | Tipo di campo                  | Alfanumerico  |           |                |
|           | Codifica                       | Matricola ASL o altro identificativo univoco<br><br><b>Le ASL che prevedono la lettura automatica aggiungano A</b><br><br><b>Le ASL che prevedono la lettura manuale aggiungano M</b>   |           |                |
| <b>36</b> | <b>INDICAZIONE OPERATIVA</b>   | <b>INDOP</b>  | <b>1</b>  | <b>142</b>     |
|           | Descrizione                    | Il campo deve contenere l'indicazione derivante dal referto dell'ultimo pap test eseguito nell'ambito del I livello e deve corrispondere a quanto Comunicato alla donna insieme alla refertazione.  |           |                |
|           | Tipo di campo                  | Numerico  |           |                |
|           | Codifica                       | 1 - ' Pap test negativo per lesione intraepiteliale o malignità: ripetizione dopo 3 anni'<br>5 - ' ASC - US, ASC-H, ACG, SIL/CIN e CA: eseguire colposcopia'<br>6 - ' Indicazione a ripetizione del pap test non prevista: eseguire colposcopia'<br>7 - ' Atipie di incerto significato: ripetere pap test dopo sei mesi<br>8 - ' Esame insoddisfacente per flogosi: ripetere pap test a 1 anno di distanza<br>9- ' HPV+: eseguire colposcopia'<br>10 - ' ASC-US persistente: eseguire colposcopia' |           |                |
| <b>45</b> | <b>ESITO DELLA COLPOSCOPIA</b> | <b>ESICOL</b>   | <b>1</b>  | <b>181</b>     |
|           | Descrizione                    | Il campo contiene la sintesi della refertazione a fini di screening, e si differenzia per il linguaggio conciso dal referto che verrà consegnato alla donna   |           |                |

|  | Tipo di campo | Numerico   |  |  |
|--|---------------|--|--|--|
|  | Codifica      | <b>1 - Non eseguibile</b><br><b>2 - Normale - GSC visibile</b><br><b>3 - Normale - GSC non visibile</b><br><b>4 - Anormale - G - GSC visibile</b><br><b>5 - Anormale - G1-GSC non visibile</b><br><b>6 - Anormale - G2 -GSC visibile</b><br><b>7 - Anormale -G2 - GSC non visibile</b><br><b>8 - Sospetta neoplasia invasiva</b> |  |  |