

Centro di Riferimento per l'Epidemiologia e la Prevenzione Oncologica  
in Piemonte

# CRPO

## SYLLABUS A CURA DEI COMPONENTI DEL GRUPPO PER IL CONTROLLO DI QUALITÀ IN CITOLOGIA CERVICO VAGINALE “PREVENZIONE SERENA” DI TORINO

G. Montanari, F. Parisio, G. Accinelli  
R. Arisio, B. Ghiringhello, L. Viberti.

Con la collaborazione di: S. Arnaud, D. Campione, D. Casetta, A. Coccia,  
C. Cozzani, A. Del Piano, C. Fiorito, P. Luparia e M. Gussio, P. Ferrara.

# Q

# 13

# QUADERNI



Centro di Riferimento per l'Epidemiologia e la Prevenzione Oncologica in Piemonte

Regione Piemonte

SCDU e SCDO Epidemiologia dei Tumori

Dipartimento di Scienze Biomediche e Oncologia Umana

Centro di Ricerca in Medicina Sperimentale di Torino

Università di Torino e Azienda Sanitaria Ospedaliera S. Giovanni Battista di Torino

# SYLLABUS A CURA DEI COMPONENTI DEL GRUPPO PER IL CONTROLLO DI QUALITÀ IN CITOLOGIA CERVICO VAGINALE “PREVENZIONE SERENA” DI TORINO

G. Montanari, F. Parisio, G. Accinelli

R. Arisio, B. Ghiringhello, L. Viberti.

Con la collaborazione di: S. Arnaud, D. Campione, D. Casetta, A. Coccia,  
C. Cozzani, A. Del Piano, C. Fiorito, P. Luparia e M. Gussio, P. Ferrara.

Quaderno n° 13

Torino - Gennaio 2007

Quaderno n° 13 - Gennaio 2007

---

Syllabus a cura dei componenti del gruppo per il Controllo di Qualità in Citologia Cervico Vaginale “Prevenzione Serena” di Torino.

G. Montanari<sup>1</sup>, F. Parisio<sup>2</sup>, G. Accinelli<sup>3</sup>, R. Arisio<sup>2</sup>, B. Ghiringhello<sup>2</sup>, L. Viberti<sup>4</sup>.

Con la collaborazione di: S. Arnaud<sup>1</sup>, D. Campione<sup>5</sup>, D. Casetta<sup>6</sup>, A. Coccia<sup>2</sup>, C. Cozzani<sup>8</sup>, A. Del Piano<sup>4</sup>, C. Fiorito<sup>2</sup>, P. Luparia<sup>7</sup> e M. Gussio<sup>7</sup>, P. Ferrara<sup>8</sup>.

- 1 Centro di Riferimento per l'Epidemiologia e la Prevenzione Oncologica in Piemonte.
- 2 Azienda Sanitaria Ospedaliera O.I.R.M.- S. Anna, Torino.
- 3 Dipartimento di Scienze Biomediche ed Oncologia umana - Sezione di Anatomia Patologica - Università di Torino.
- 4 Ospedale Evangelico Valdese, Torino.
- 5 Presidio Ospedaliero Martini, Torino.
- 6 Ospedale San Giovanni Bosco, Torino.
- 7 Ospedale San Giovanni Antica Sede, Torino.
- 8 Ospedale Maria Vittoria, Torino.

CPO Piemonte [www.cpo.it](http://www.cpo.it) - e-mail: [info@cpo.it](mailto:info@cpo.it)

SCDU Epidemiologia dei Tumori  
ASO San Giovanni Battista di Torino  
Via Santena 7, 10126 Torino - tel. 011/6336744 - fax 011/6334664

SCDO Epidemiologia dei Tumori  
ASO San Giovanni Battista di Torino  
Via S. Francesco da Paola 31, 10123 Torino - tel. 011/6333862 - fax 011/6333861

Progetto grafico e revisione editoriale a cura di Marisa Fiordalisse  
Impaginazione e Stampa a cura di Visual Data Snc

## PRESENTAZIONE

Il presente Syllabus è il frutto del lavoro collegiale del Gruppo del Controllo di Qualità in citologia cervico-vaginale che opera nell'ambito dello Screening citologico per la prevenzione del carcinoma cervicale uterino del progetto "Prevenzione Serena" della Regione Piemonte.

Questa pubblicazione vuole essere sia un utile strumento di consultazione posto vicino al microscopio del Citologo sia un contributo di conoscenza per gli altri Operatori dello Screening.

Gli incontri regolari dei Citologi piemontesi, hanno permesso un miglioramento sia della accuratezza diagnostica del Pap test, sia della sua riproducibilità, chiaramente evidenziabile dai dati dell'UVOS (Unità di Valutazione Epidemiologica dello Screening) del Centro di Prevenzione Oncologica (CPO) della Regione Piemonte.

Gli incontri per il Controllo di Qualità in citologia cervico-vaginale hanno inoltre comportato un minor ricorso al II° livello di screening (colposcopia) ed una cooperazione con tutti i livelli dello screening citologico per il follow-up delle donne trattate e non.

È stata prodotta una scheda citologica regionale. L'inserimento dei nuovi lettori nel gruppo ha costituito e costituisce un importante e controllato momento di formazione continua.

Un metodo di lavoro altamente apprezzabile che merita un doveroso riconoscimento formale da parte dell'Amministrazione regionale.

Dr. Mario Valpreda

Assessore alla Tutela della Salute e Sanità della Regione Piemonte

Nello screening delle lesioni preinvasive e invasive del collo dell'utero si cercano alterazioni delle cellule che si sfaldano dalla sua superficie del collo dell'utero. La accuratezza delle fasi di prelievo, allestimento e lettura del preparato citologico dipende grandemente dall'operatore, e dalla standardizzazione delle classificazioni usate.

Il gruppo di citopatologi del programma di Screening Prevenzione Serena ha grandemente contribuito a migliorare tale processo attraverso la formazione degli operatori e i controlli di qualità che sono stati introdotti e sviluppati nel corso degli anni. Il "Syllabus" con le sue immagini e le sue minuziose tabelle, si candida ad essere uno strumento per migliorare gli standard delle classificazioni citologiche nella pratica clinica e quindi per migliorare riproducibilità e validità della diagnosi citologica.

In un programma di screening si deve tutelare la popolazione assistita, tendendo a ridurre gli svantaggi e ad incrementare i vantaggi: ridurre il numero di prelievi da ripetere, o di richiami non necessari in colposcopia, significa risparmiare ansia e disagi alle donne, e risorse per il Servizio Sanitario: ma questi obiettivi sono perseguibili se si aumenta il valore predittivo della citologia, a parità di sensibilità. In altre parole se vi è un incremento della qualità.

Mi auguro che il "Syllabus" consenta di innalzare ulteriormente gli standard degli indicatori di qualità, adottati a livello nazionale dall'Osservatorio Nazionale Screening (ONS), su proposta del Gruppo Italiano per lo Screening Citologico (GISCI), rispetto ai quali gli operatori di Prevenzione Serena hanno dato un apporto fondamentale.

Nereo Segnan

Coordinatore Regionale di Prevenzione Serena

## RINGRAZIAMENTI

È doveroso esprimere i sensi delle più viva gratitudine per la qualificata collaborazione alla redazione di questo vademecum al CPO (Centro di Prevenzione Oncologica della Regione Piemonte) ed in particolare al Dott. Nereo Segnan, al Prof. Gianni Bussolati, che ci ha ospitato nel Dipartimento da lui diretto ed al servizio di Anatomia Patologica dell'ospedale Sant'Anna (Direttore Dott. Bruno Ghiringhello) per il contributo scientifico ed iconografico. Si ringraziano inoltre tutti i componenti del gruppo della Formazione del CPO nelle persone della Dott.ssa Livia Giordano e del Prof. Roberto Navone.

Hanno attivamente collaborato anche l'Unità di Valutazione del CPO (UVOS) rappresentata dal Dott. Guglielmo Ronco, dal Dott. Ettore Mancini, dalle Sig.re Francesca Garena e Marisa Fiordalise.

# INDICE

<b>CAPITOLO 1. SPECIFICAZIONI</b> .....	7
Qualità .....	7
Inadeguato .....	7
Infiammazione .....	8
Diagnosi descrittiva: negativo modificazioni cellulari reattive (ACR-MCR-BCC) .....	8
Le Atipie delle cellule epiteliali (ASC-AGC-ACUS) .....	9
LSIL (Lesioni Squamose di Basso Grado) .....	9
HSIL (Lesioni Squamose di Alto Grado).....	9
Carcinoma squamoso e adenocarcinoma .....	9
<b>CAPITOLO 2. ADEGUATEZZA</b> .....	11
Adeguatezza .....	11
Striscio ipocellulare .....	12
Inadeguato non tecnico: Infiammazione Oscurante .....	13
Inadeguato non tecnico: Striscio ematico .....	13
Inadeguato non tecnico: Citolisi .....	14
Inadeguato non tecnico: Materiale cellulare non valutabile perché degenerato .....	14
Inadeguato tecnico: Fissazione inadeguata .....	15
Inadeguato tecnico: Striscio spesso .....	15
<b>CAPITOLO 3. QUADRI FISIOLGICI</b> .....	17
Cellule Endocervicali .....	17
Quadro Estroprogestinico .....	18
Exodus (Endometrio in fase mestruale o perimestruale nella donna fertile).....	18
Fase Estrogenica .....	19
Fase Progestinica .....	19
Gravidanza .....	20
Menopausa (Striscio Atrofico) .....	20
Modificazioni benigne: Metaplasia squamosa matura.....	21
Modificazioni benigne: Paracheratosi o Discheratosi .....	21
Modificazioni benigne: Squame cornee .....	22
Modificazioni benigne: Blue Blobs .....	22
<b>CAPITOLO 4. FLOGOSI</b> .....	23
Actinomyces .....	23
Candida Albicans .....	24
Torulopsis Glabrata .....	24
Trichomonas Vaginalis .....	25
Quadro compatibile con Herpes Virus .....	25
Vaginosi batterica (Gardnerella Vaginalis).....	26

<b>CAPITOLO 5.</b>	<b>MODIFICAZIONI CELLULARI REATTIVE (ACR, MCR, BCC)</b> .....	27
	Riparazione tipica .....	27
	Distrofia .....	28
	Da IUD .....	29
	Da presenza di cellule endometriali normali.....	30
	Da terapia attinica .....	31
	Da flogosi .....	32
<b>CAPITOLO 6.</b>	<b>ANOMALIE SQUAMOSE DI INCERTO SIGNIFICATO (ASC-US)</b> .....	33
	ASC-US segni minori di HPV.....	33
	ASC-US in atrofia .....	34
<b>CAPITOLO 7.</b>	<b>ANOMALIE SQUAMOSE CHE NON ESCLUDONO L'HSIL O UN CARCINOMA SQUAMOSO (ASC-H)</b> .....	35
	ASC-H Riparazione atipica.....	35
	ASC-H metaplasia squamosa atipica.....	36
	ASC-H para e discheratosi atipica .....	38
<b>CAPITOLO 8.</b>	<b>ANOMALIE CELLULARI DI INCERTO SIGNIFICATO (ACUS)</b> .....	39
	ACUS .....	39
<b>CAPITOLO 9.</b>	<b>ANOMALIE CELLULARI GHIANDOLARI (AGC)</b> .....	40
	AGC Versus Reattivo.....	40
	AGC Versus Neoplastico .....	41
<b>CAPITOLO 10.</b>	<b>LESIONE SQUAMOSA EPITELIALE DI BASSO GRADO (LSIL)</b> .....	42
	Alterazioni cellulari da HPV senza displasia (CIN I).....	42
	LSIL CIN I senza effetto citopatico virale.....	43
	LSIL: Alterazioni cellulari da HPV con CIN I.....	44
<b>CAPITOLO 11.</b>	<b>LESIONE SQUAMOSA EPITELIALE DI ALTO GRADO (HSIL)</b> .....	45
	HSIL Displasia moderata (CIN 2) .....	45
	HSIL Displasia grave – carcinoma squamoso in situ (CIN 3) .....	46
<b>CAPITOLO 12.</b>	<b>CARCINOMA SQUAMOSO</b> .....	47
<b>CAPITOLO 13.</b>	<b>ADENOCARCINOMA</b> .....	49
	Adenocarcinoma probabilmente endocervicale .....	49
	Adenocarcinoma probabilmente in situ (AIS) .....	50
	Adenocarcinoma probabilmente endometriale .....	51
<b>CAPITOLO 14.</b>	<b>CELLULE TUMORALI MALIGNI (CTM)</b> .....	52
<b>CAPITOLO 15.</b>	<b>SCHEDA CITOLOGICA CON PROVVEDIMENTI CONSIGLIATI</b> .....	53
<b>CAPITOLO 16.</b>	<b>DOCUMENTO SUL CONTROLLO DI QUALITA' IN CITOLOGIA CERVICO-VAGINALE DI SCREENING "PREVENZIONE SERENA" (1992-2005). Elaborazione dei dati</b> .....	55
<b>Bibliografia</b> .....		63



## SPECIFICAZIONI<sup>(\*)</sup>

La presente stesura di un syllabus di citologia e diagnostica cervico-vaginale costituisce una indicazione delle potenzialità classificative e diagnostiche cui l'esame citologico può giungere ancorché in condizioni ottimali di cellularità, allestimento dei preparati, nonché in rapporto con opportune notizie cliniche.

Rimane fermo che l'esame citologico ha il fine di trasmettere ad altri medici informazioni clinicamente rilevanti usando termini standardizzati.

### QUALITÀ

Nel TBS 2001 è stata eliminata la categoria "adeguato ma limitato da... (meno che ottimale)". Tale categoria varia in letteratura dal 2 al 20%, non comporta scadenze diverse del Pap test ed è ragione di scarsa riproducibilità della lettura. Nel 1998 in sei centri di lettura italiani la concordanza diagnostica su di un set sull'adeguatezza, in cui la categoria "adeguato ma limitato da..." era stata eliminata, ha raggiunto un KI di 60.

*Statistica Kappa di Cohen (che tiene conto della concordanza dovuta al caso):*

- $K = 1$ : Concordanza totale.
- $K = 0,75$ : Concordanza ottima.
- $0,40 > K < 0,75$ : Concordanza buona.
- $K < 0,40$ : Concordanza scarsa.

Nel consenso sui vetrini discordanti, la concordanza è sempre stata raggiunta per cui si è decisa, già da quell'epoca, l'eliminazione della categoria nell'ambito dello screening italiano per cervico-carcinoma.

Per valutare l'adeguatezza di un preparato è necessario leggere 10 campi ad obiettivo

10x sulle due diagonali (5 per diagonale). Sull'adeguatezza è necessario fare riferimento al vademecum di immagini fotografiche di campi microscopici di adeguati/inadeguati, che tengono conto anche della situazione ormonale.

La presenza di anomalie cellulari comporta comunque un giudizio diagnostico, anche se il preparato è inadeguato. Per alcune categorie diagnostiche sono indispensabili le notizie cliniche; in assenza di esse lo striscio deve essere considerato inadeguato.

Il TBS 2001 considera adeguato uno striscio anche in assenza di cellule endocervicali e/o di componenti della zona di trasformazione; viene suggerita comunque la necessità, nelle Donne in premenopausa di segnalarne la presenza o assenza: nel Pap test tradizionale si considerano presenti in quantità osservabile un minimo di due gruppi di almeno cinque cellule ciascuno; in citologia su strato sottile si considerano presenti le cellule cilindriche endocervicali e/o metaplastiche anche se inferiori a cinque e con alterazioni di tipo degenerativo.

### INADEGUATO

Con la categoria diagnostica inadeguato per assenza o scarsità di cellule squamose, per fissazione impropria e per striscio ematico, intendiamo un inadeguato per motivo tecnico causato da difetti di prelievo o di allestimento del preparato. Il computo di tali tipi di inadeguati è utile per valutare la qualità del prelievo. L'inadeguatezza del prelievo secondo le linee guida europee non deve superare il 5% delle diagnosi del laboratorio.

\* Le specificazioni in oggetto sono concordate entro il gruppo del Controllo di Qualità in citologia cervico-vaginale dello Screening per cervico-carcinoma "Prevenzione Serena" di Torino e verificate con gli screening della Regione Piemonte.

- **Assenza o scarsità di cellule squamose:** cellule squamose ben conservate e visibili (non in ammassi spessi) che coprono meno del 30% del vetrino.
- **Fissazione inadeguata:** indipendentemente dal tipo di fissativo usato, la fissazione deve seguire immediatamente il prelievo; se eseguita con spray, questo deve essere alla distanza di circa 20 cm dal vetrino e deve emettere un solo getto. L'essiccamento può determinare artefatti, colorazioni abnormi, "cellule tipo pop-corn", ecc...
- **Striscio ematico:** le emazie ben conservate o lisate non devono ricoprire più del 50% del preparato. La presenza di uno striscio ematico può dipendere, oltre che da un prelievo non corretto, anche da una situazione clinica non idonea (esempio metrorragia, ecc.).

Con inadeguato per citolisi e per infiammazione oscurante intendiamo un inadeguato di tipo non tecnico che dipende invece da caratteristiche della donna che si sottopone al test. Nella categoria di inadeguato non tecnico rientrano le seguenti possibilità: citolisi, flogosi oscurante, scarsità di cellule in strisci di atrofia, presenza di emazie a tappeto.

- **Citolisi:** il numero dei nuclei nudi supera nei due campi diagonali il 50% del materiale in esame.
- **Infiemmazione oscurante:** presenza di detriti, elementi infiammatori che coprono più del 50% del preparato indipendentemente dalla presenza di agenti infettivi.
- **Altro:** squame cornee che coprono più del 50% del preparato; ammassi di cellule squamose che coprono più dell'85% del preparato; presenza di materiale estraneo (residui di terapia endovaginale, gel per ecografia, sperma, ecc.)

Smarrito/distrutto significa vetrino smarrito o distrutto. Includiamo in queste categorie anche i vetrini pervenuti con numero e nome non leggibili.

## INFIAMMAZIONE

**Agenti infettivi.** Con vaginosi batterica intendiamo la presenza di flora comprendente la gardnerella, i mobiluncus, i peptostreptococchi, ecc...

Non abbiamo incluso il lepthotrix che da solo non ha valore diagnostico, ma suggerisce la presenza di Trichomonas.

La voce di **infiammazione di origine non specificabile** in genere fa riferimento a quadri di eritroplachia allo speculum o di epitelio cilindrico alla colposcopia. Da un punto di vista citologico esistono numerosi leucociti senza apparente agente infettivo che comporta una cervicite abatterica.

Nella voce **altro** si includono altri agenti non elencanti sopra.

In accordo con il TBS 2001, non ci sembra utile contemplare la possibilità di una evidenziazione citologica di un'infezione da chlamydia. Il riscontro di vaginosi batterica o di miceti senza infiammazione deve essere segnalato indicando contemporaneamente "NO" alla voce "Presenza di Infiammazione".

## DIAGNOSI DESCRITTIVA: NEGATIVO-MODIFICAZIONI CELLULARI REATTIVE (ACR-MCR-BCC)

Si tratta di modificazioni cellulari reattive benigne, associate a riparazione tipica (epitelio rigenerativo, metaplasia immatura), distrofia, presenza di IUD, terapia attinica, flogosi.

Di regola le MCR da flogosi dovrebbero essere inviate a 3 anni, salvo che le modificazioni creino dubbi sulla diagnosi. In tal caso, ripetere dopo terapia. In presenza di infezione da miceti con marcate alterazioni cellulari da flogosi sarebbe opportuno la ripetizione del prelievo dopo terapia antiflogistica potendo essa nascondere un'eventuale lesione di basso grado.

Alla seconda diagnosi non è possibile indicare nuovamente ripetizione dopo terapia ma solo ripetizione a 3 anni. Le ripetizioni dopo terapia antiflogistica non devono superare il 5% del totale delle flogosi.

La riparazione tipica, composta da elementi cellulari immaturi, comporta il controllo ad

1 anno. In caso di ripetizione dello stesso quadro citologico il successivo controllo va a 3 anni.

Le MCR da terapia attinica vengono inviate in colposcopia.

La categoria MCR comprende anche la “presenza anomala di endometrio normale” in Donne di età  $\geq 40$  anni e al di fuori dei primi otto giorni del ciclo mestruale. Tale categoria prevede un invio al secondo livello per una valutazione clinico-strumentale. Il colposcopista deciderà eventuali provvedimenti.

#### LE ATIPIE DELLE CELLULE EPITELIALI (ASC - AGC - ACUS)

Sono anomalie più marcate di quelle riferibili ad un processo reattivo ma non sufficienti per una diagnosi positiva definitiva. Possono sottintendere una lesione versus SIL di basso o alto grado o Carcinoma squamoso, ma non chiaramente classificabile.

Le ASC si possono suddividere in ASC-H (non si esclude l'HSIL o un Carcinoma squamoso) e in ASC-US (atipie di incerto significato); le ACUS sono atipie cellulari di incerto significato che però rappresentano patologie di cellule non differenziabili, di probabile origine giunzionale o derivanti da metaplasia atipica nelle cripte endocervicali; le AGC sono atipie cilindriche di incerto significato.

Le ASC-H vanno in colposcopia e non devono superare il 5-15% delle ASC.

Le ASC-US si ripetono a 6 mesi e non si esclude che potrà, come alternativa, essere eseguito in seguito un HRHPV test come consigliato dal TBS 2001.

Nelle ASC in atrofia, data la presenza di cellule immature dello strato basale, spesso con citolisi (nuclei nudi) e/o flogosi che comporta alterazioni degenerative dei nuclei, è opportuno provocare la maturazione dell'epitelio con una breve terapia estrogenica locale e ripetere lo striscio prima dell'invio in colposcopia. Le ASC in atrofia si includono nelle ASC-US. Comprendiamo nelle ASC-US i segni minori di infezione da HPV.

Le ASC non devono superare il 4% delle diagnosi citologiche del laboratorio ed essere al massimo il doppio delle diagnosi totali di SIL del laboratorio.

Le AGC non devono superare lo 0,3-0,5% di tutte le diagnosi del laboratorio.

Le ACUS non devono superare il 1% di tutte le diagnosi del laboratorio.

#### LSIL (LESIONI SQUAMOSE DI BASSO GRADO)

In accordo con la diagnosi istologica in cui si tende a eliminare la distinzione tra CIN con o senza coilocitosi, e in accordo con le tecniche di tipizzazione virale che dimostrano la presenza di HPV ad alto rischio in ogni tipo di displasia, specifichiamo che la distinzione tipologica dei due tipi di LSIL ha per i citologi solo importanza come un “esercizio di stile”, ma non comporta né una diversa raccomandazione, né nella realtà clinica un diverso trattamento, per queste ragioni abbiamo deciso di eliminare dalla scheda tali distinzioni (Coilocitosi, CIN I).

#### HSIL (LESIONI SQUAMOSE DI ALTO GRADO)

Anche se per alcuni Autori la displasia grave ed il K in situ sono istologicamente distinguibili ed in citologia alcune caratteristiche sembrano specifiche di una sottocategoria, abbiamo deciso di uniformarci al TBS che riduce le categorie diagnostiche per una migliore riproducibilità.

Ugualmente, in citologia, non distinguiamo la displasia moderata dalla grave.

#### CARCINOMA SQUAMOSO E ADENOCARCINOMA

In citologia nella diagnosi del Carcinoma squamoso non vengono distinte le varietà microinvasiva da quella invasiva, né gli istotipi cheratinizzante, non cheratinizzante e a piccole cellule.

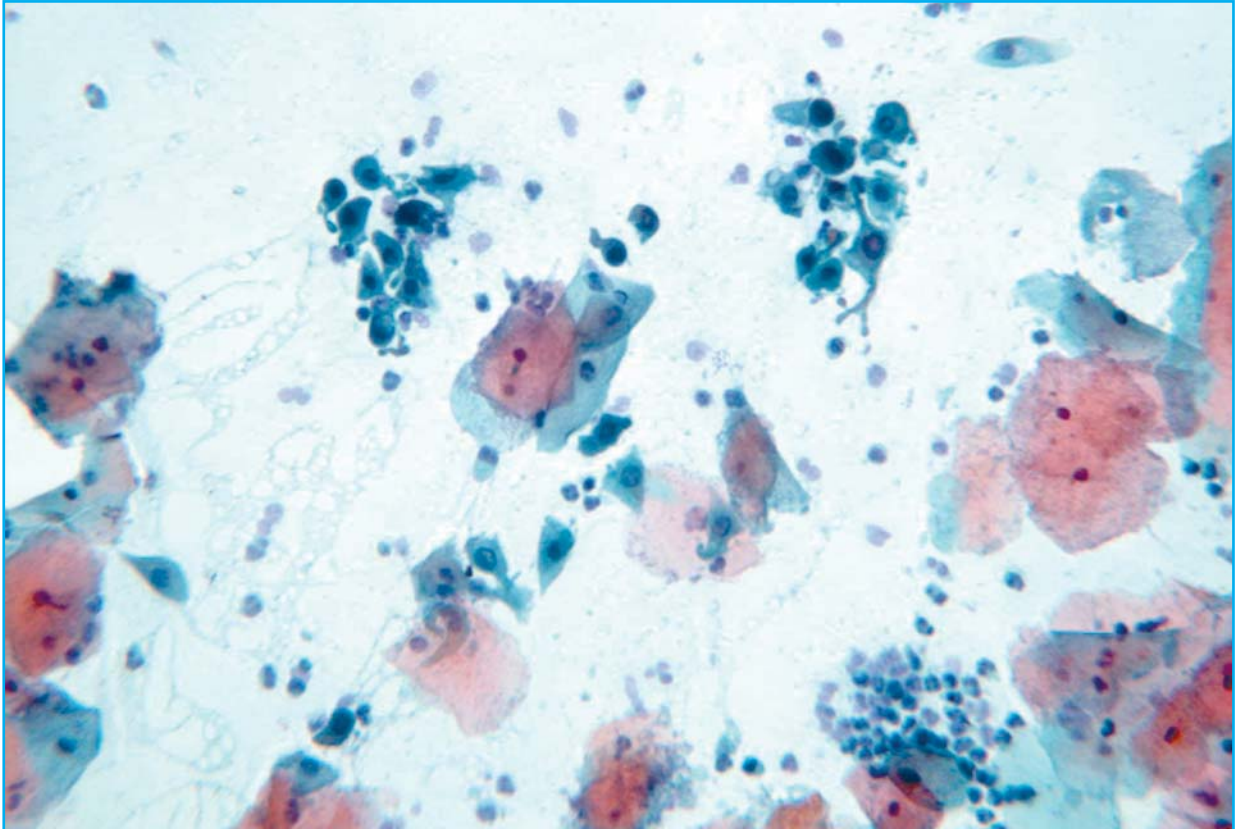
Non vengono distinte inoltre la varietà invasiva e microinvasiva né gli istotipi perché la diagnosi differenziale non è rilevante in ambito di screening, non mutando gli ulteriori accertamenti diagnostici.

Non vengono distinti l'adenocarcinoma endocervicale in situ, l'adenocarcinoma endocervicale invasivo e l'adenocarcinoma endometriale per lo stesso motivo, anche se per il clinico un'indicazione sull'apparte-

nenza di una cellula cilindrica neoplastica, quando possibile, può essere orientativa sul percorso diagnostico. Consigliamo di aggiungere questa specificazione, se il Pap test permette di farla, nelle note.

## ADEGUATEZZA

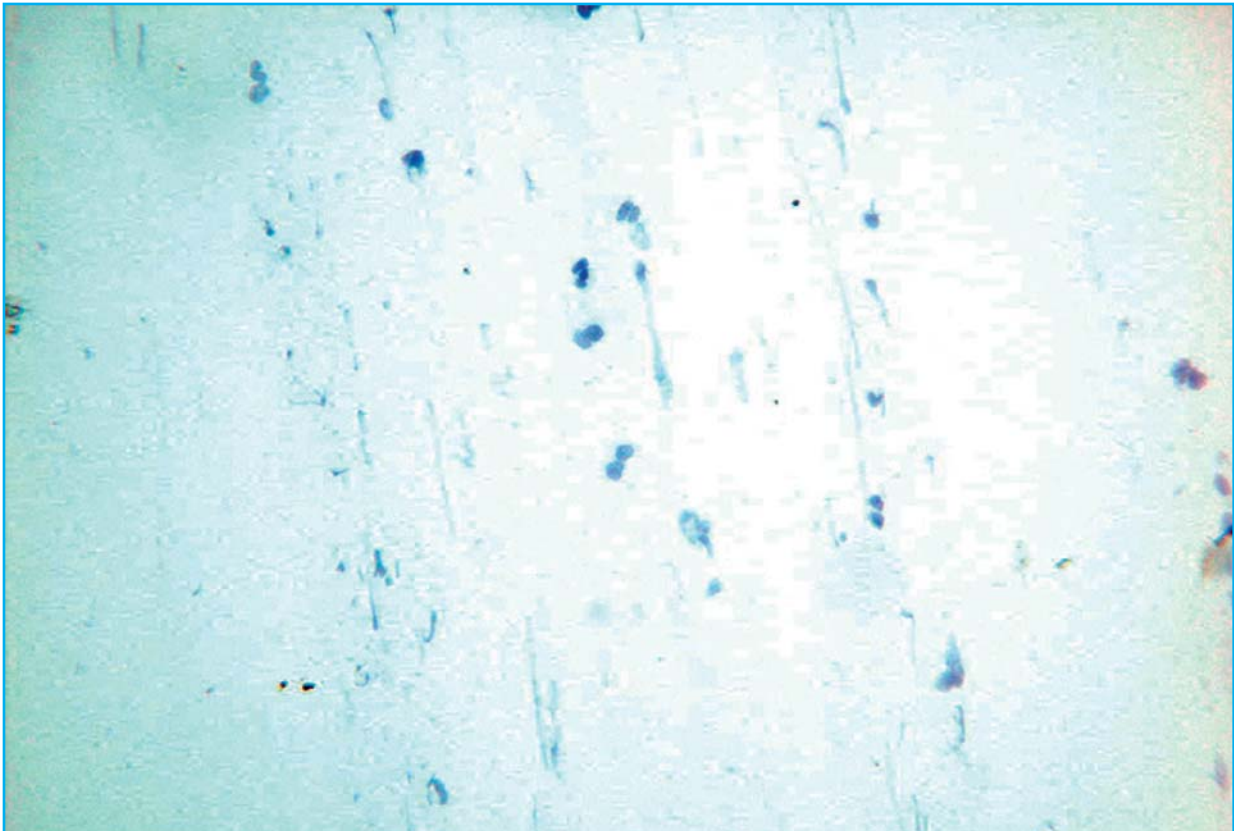
### Adeguate

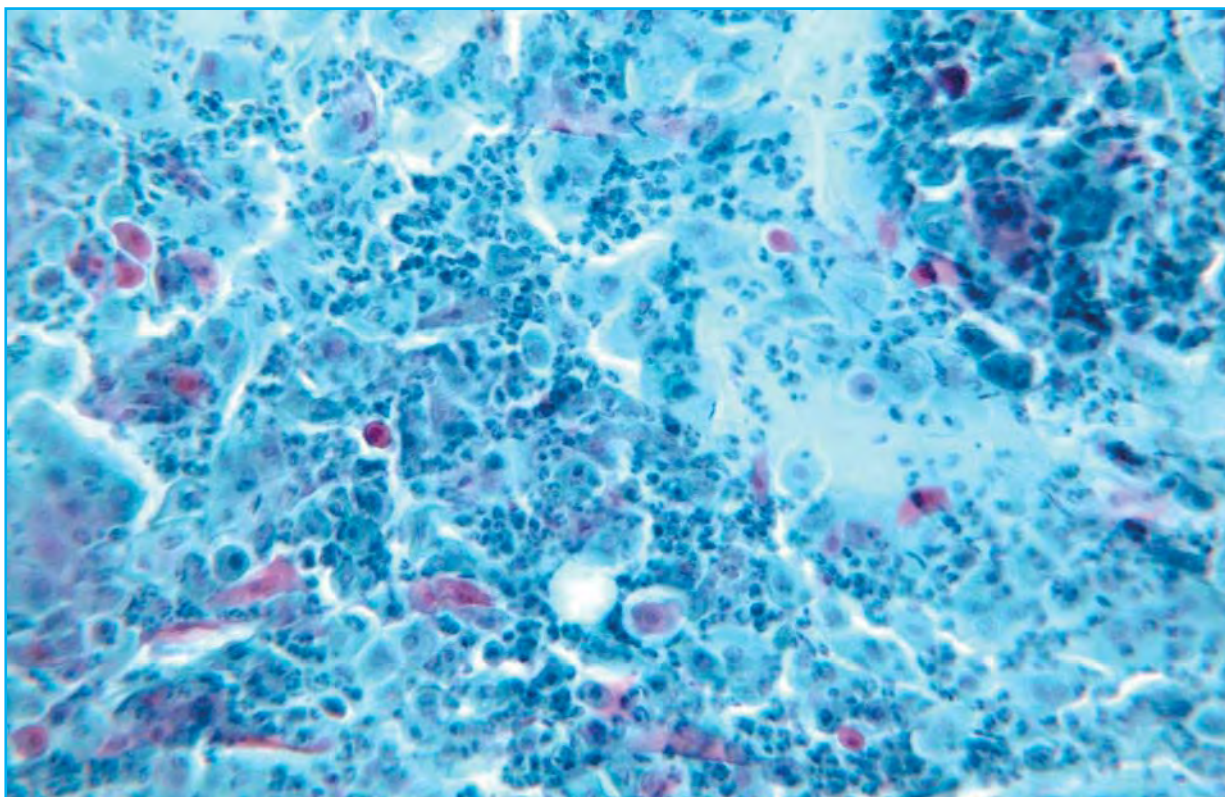
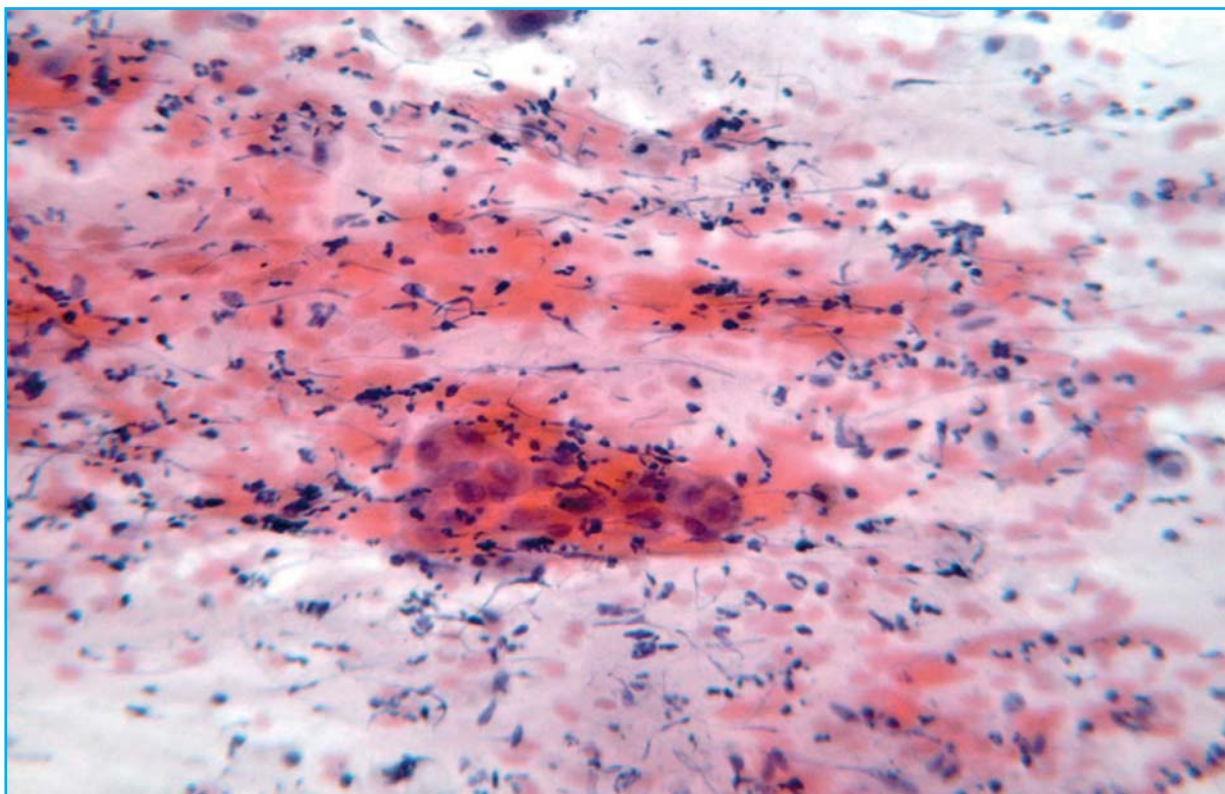


Cellularità squamosa (soglia minima 8-12.000 cellule per vetrino; più 5.000 in strato sottile).  
Segnalare la presenza di cellule della zona di trasformazione in donne in premenopausa.



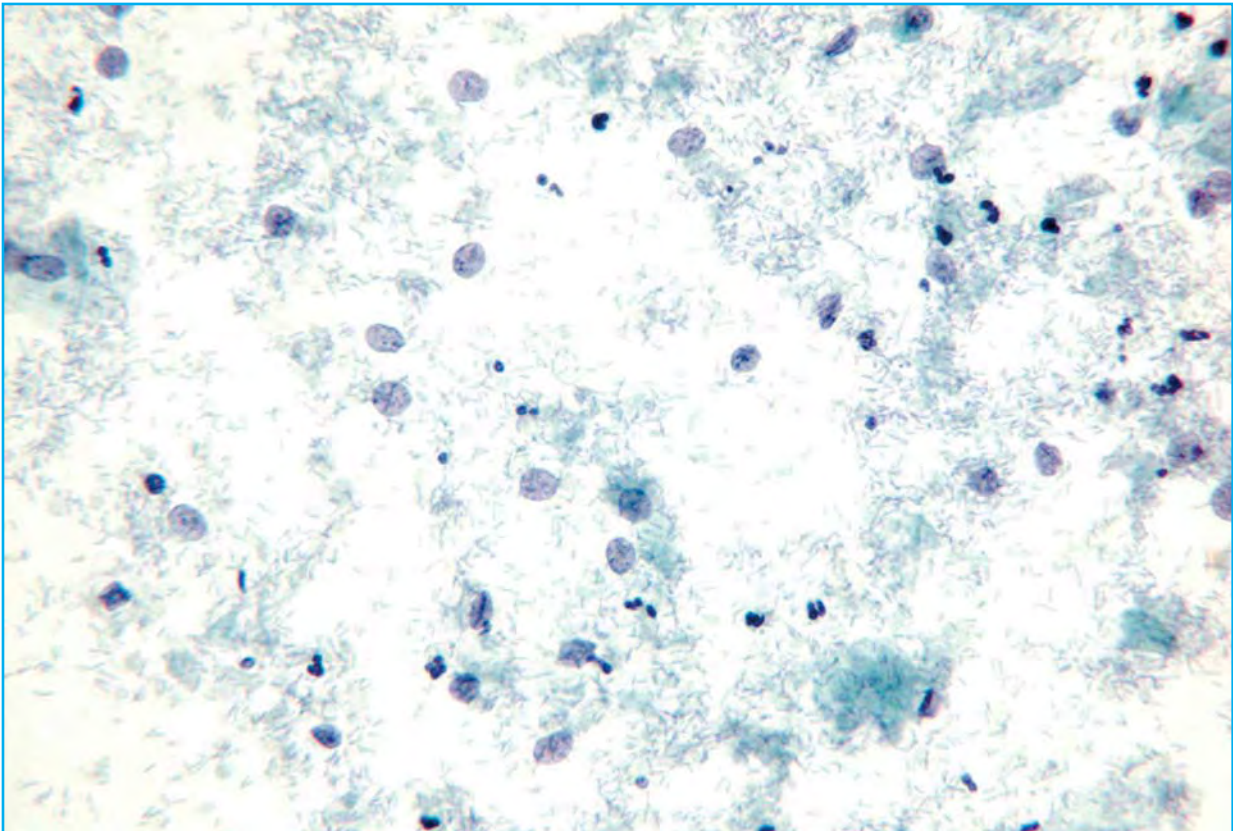
**Striscio ipocellulare (Assenza/scarsità di cellule squamose)**



**INADEGUATO NON TECNICO****Infiammazione Oscurante****Tappeto Oscurante di emazie**



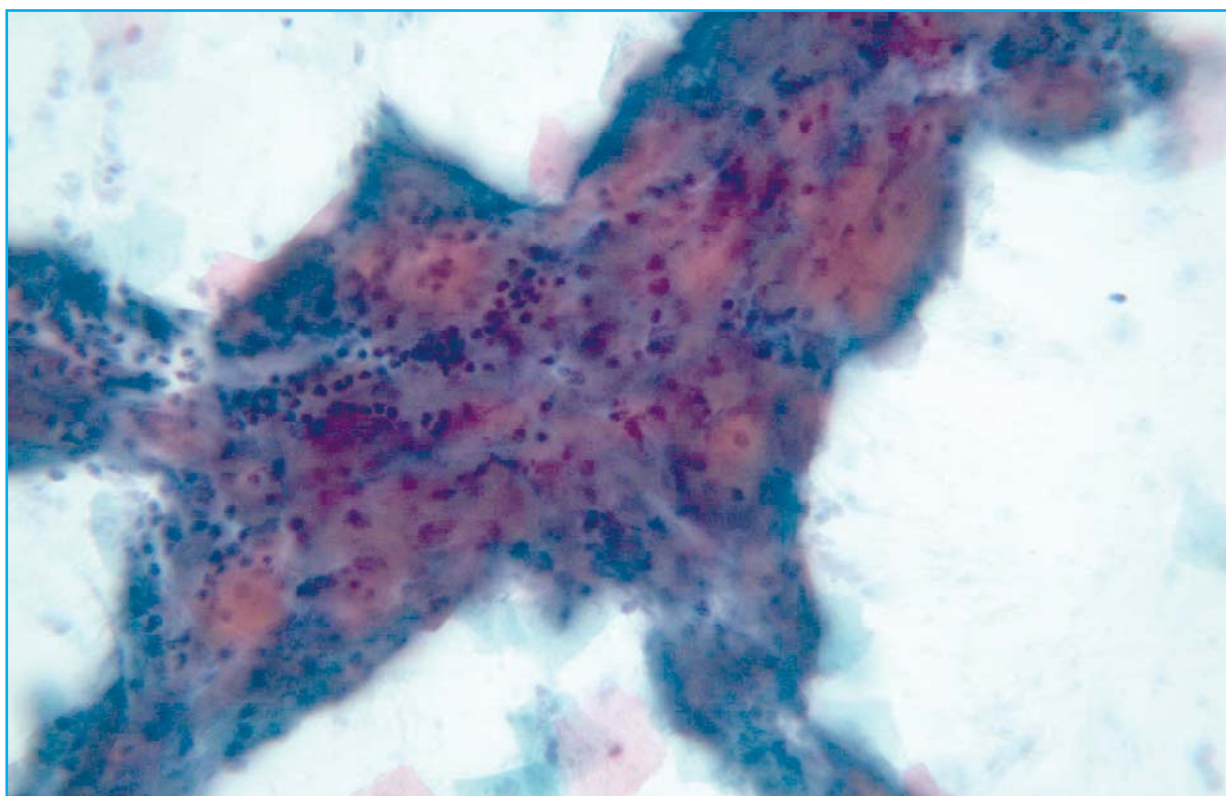
**Citolisi**



**Materiale cellulare non valutabile perché degenerato**



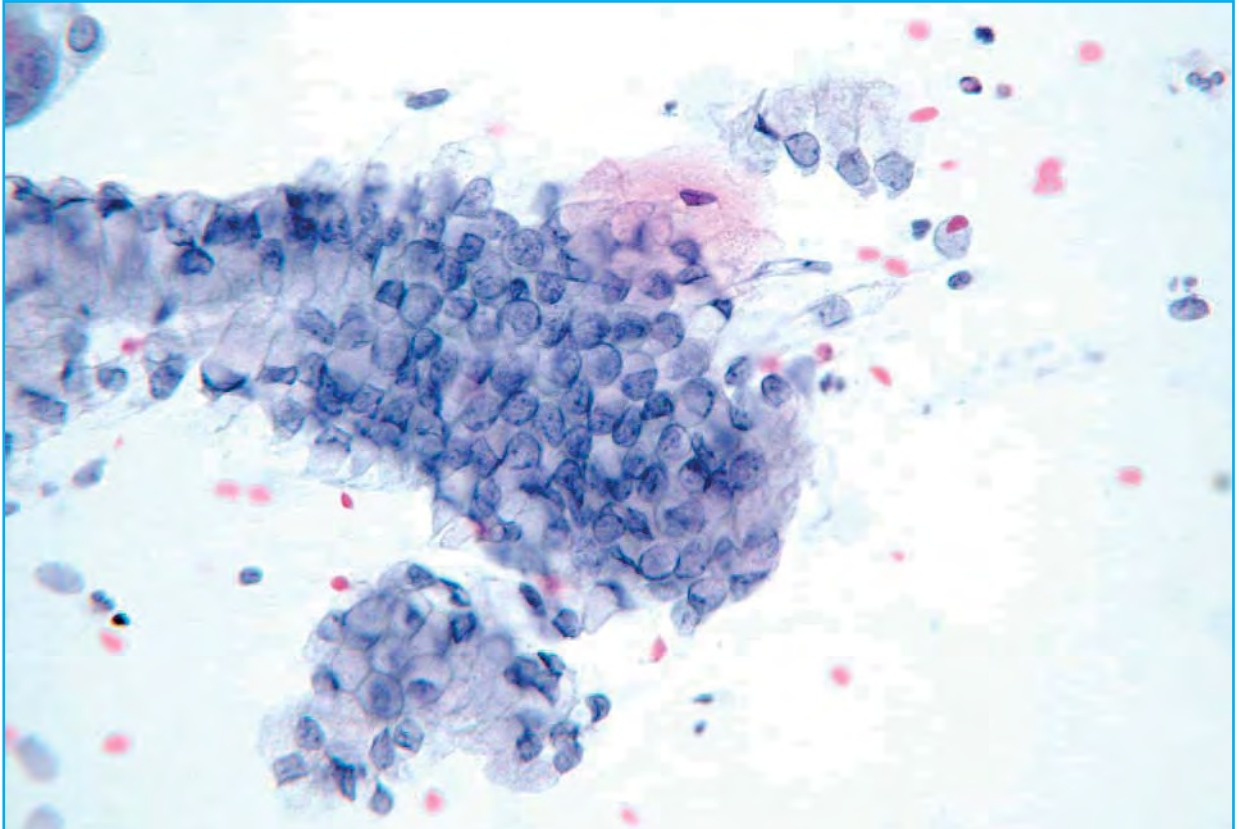


**INADEGUATO TECNICO****Fissazione inadeguata****Striscio spesso (con sovrapposizione cellulare)**



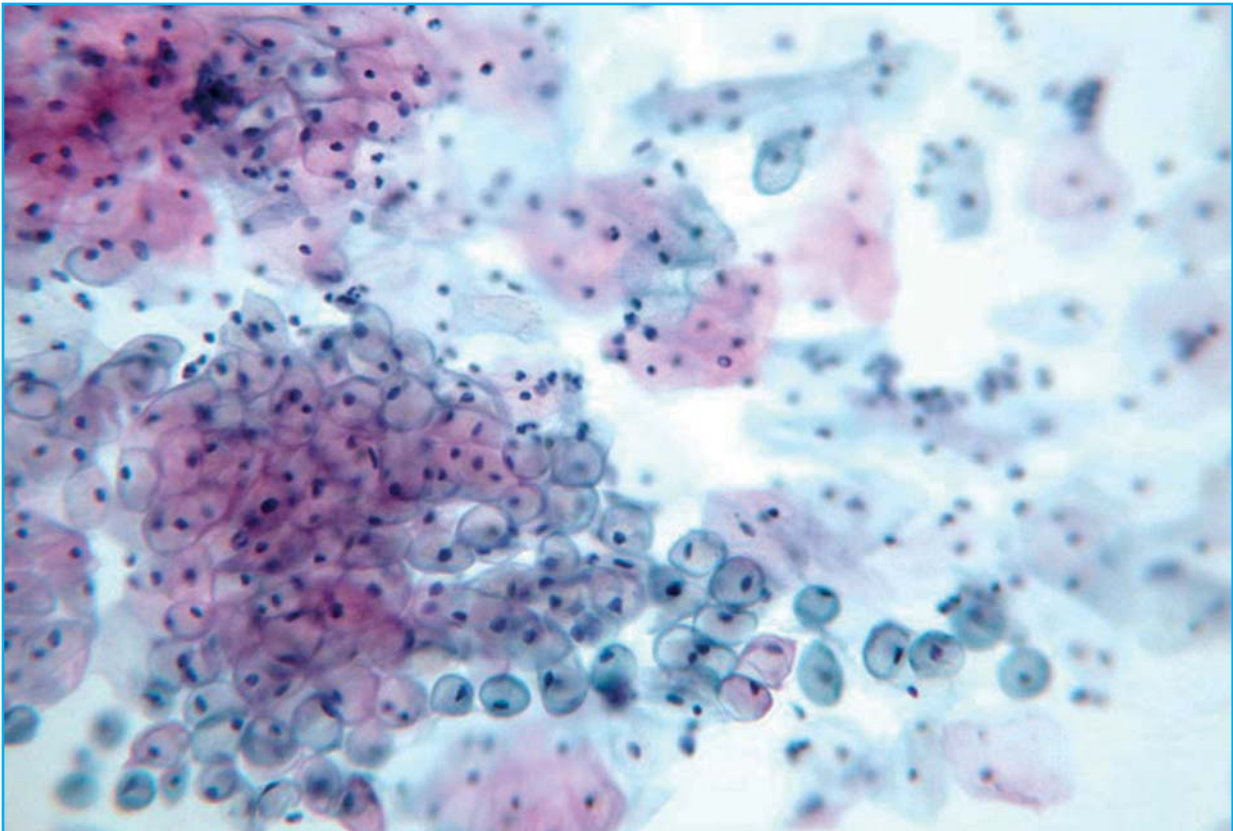
## QUADRI FISIOLGICI

### Cellule Endocervicali

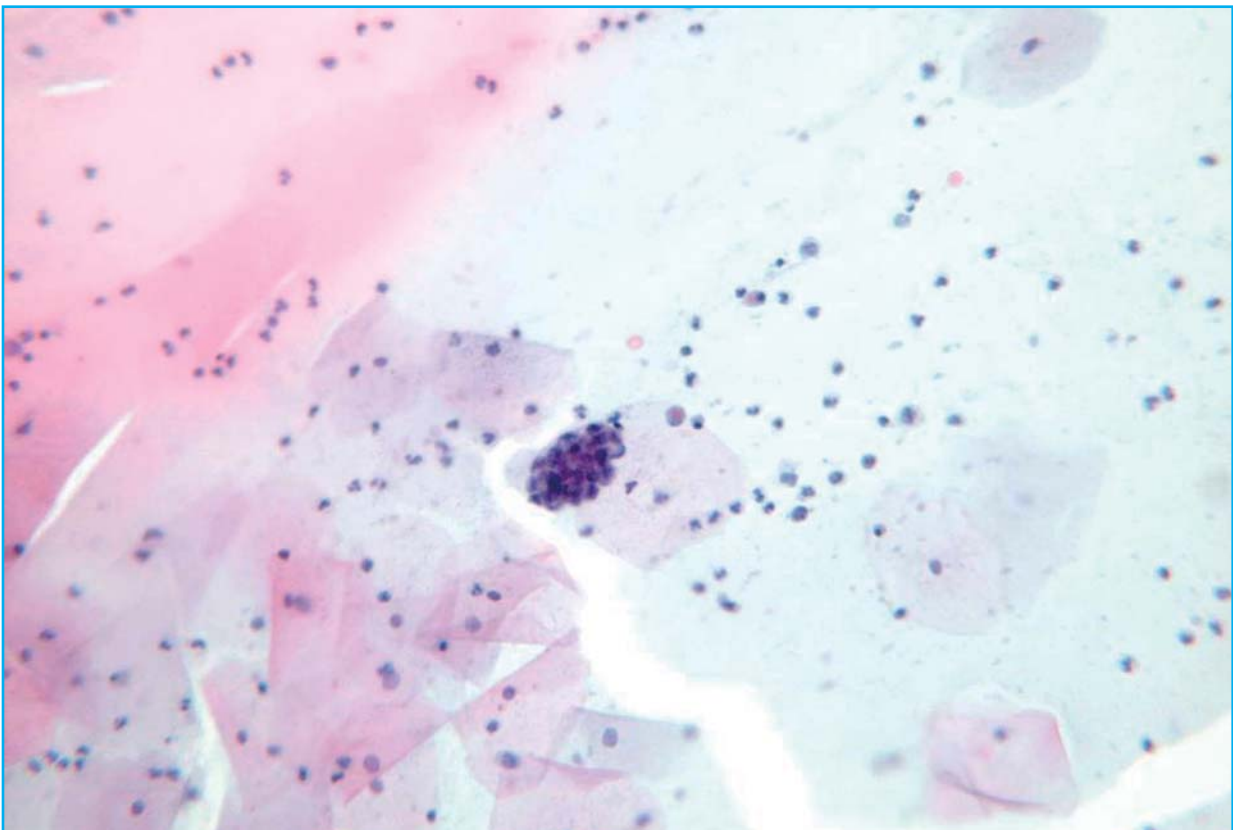




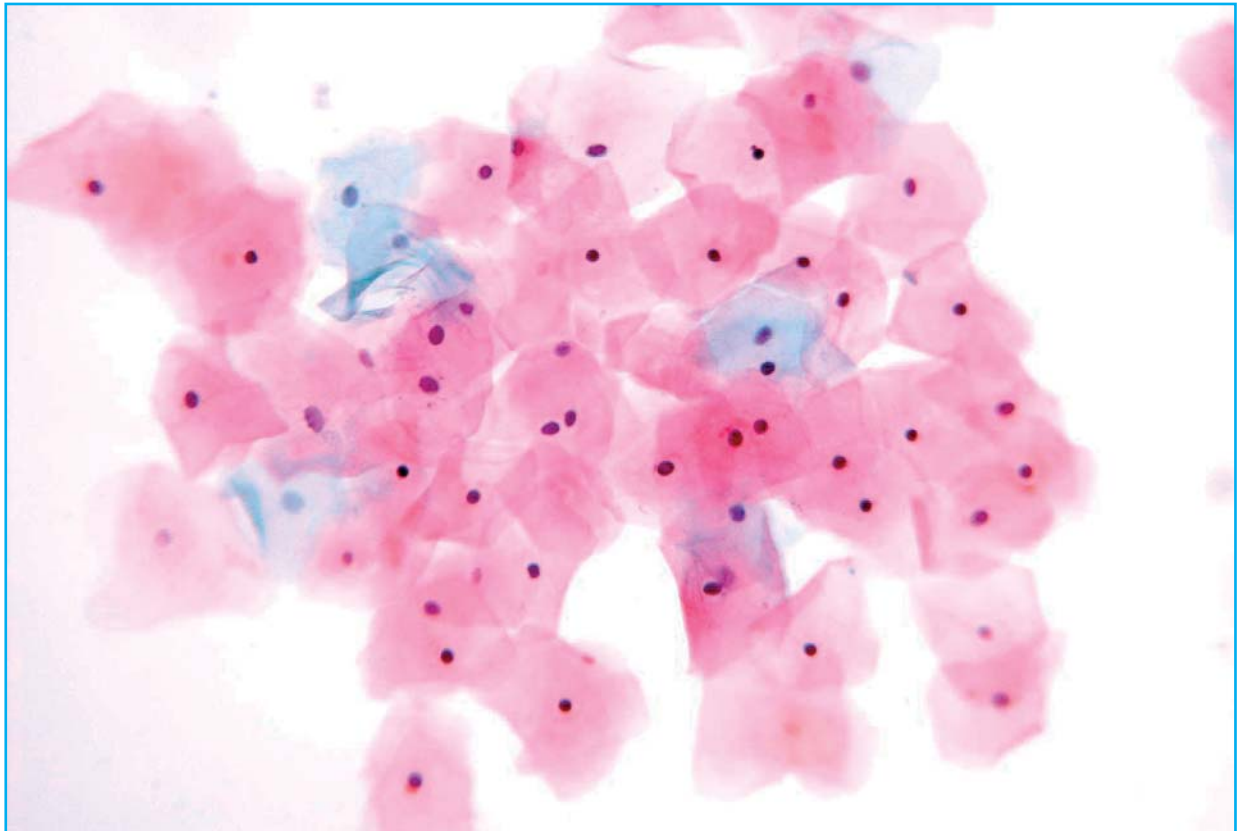
**Quadro Estroprogestinico**



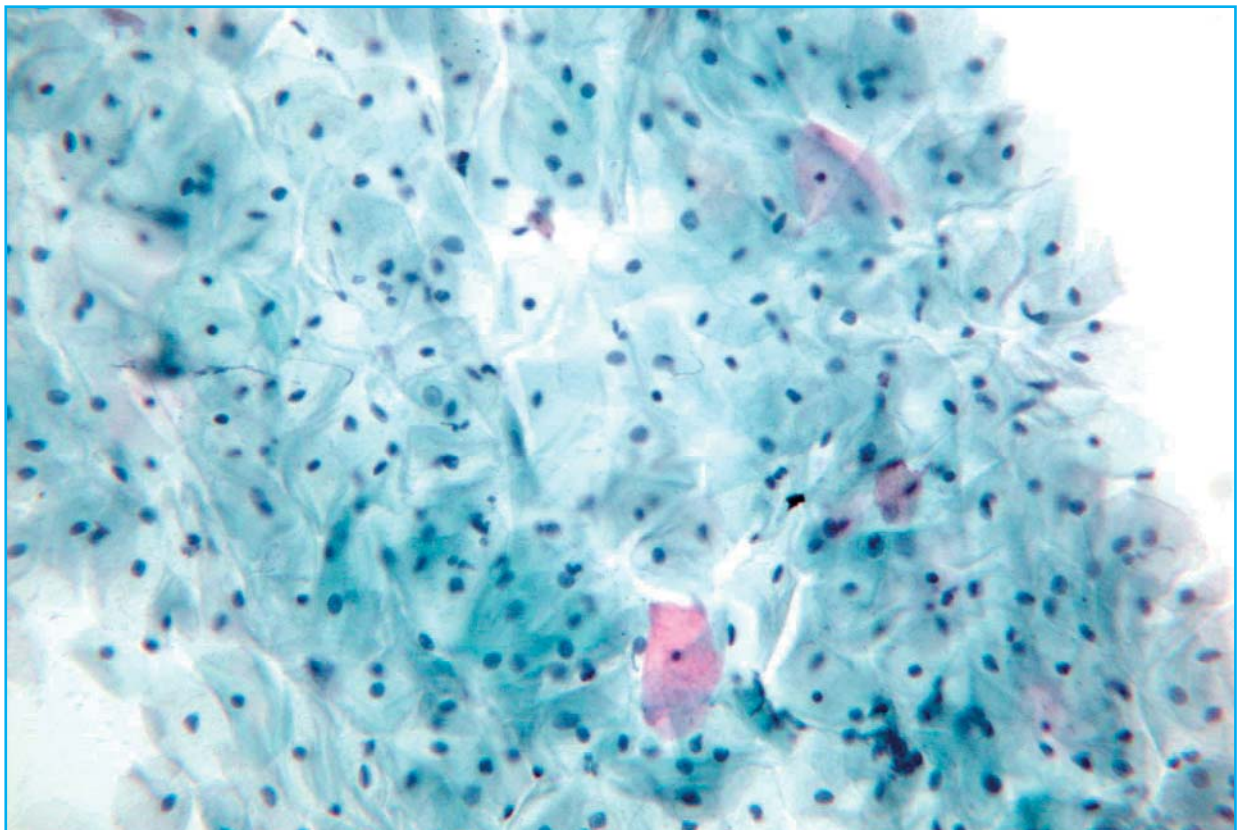
**Exodus (Endometrio in fase mestruale o perimestruale nella donna fertile)**



**Fase Estrogenica**

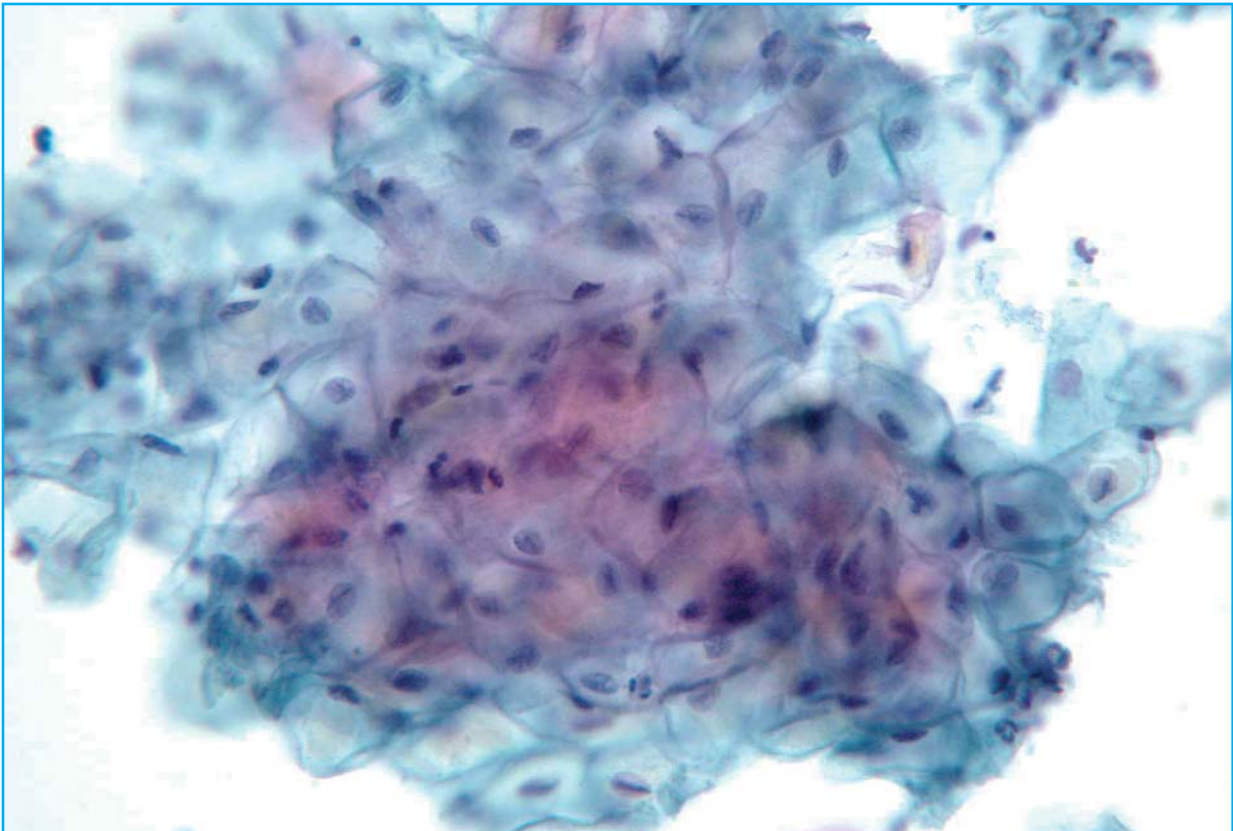


**Fase Progestinica**

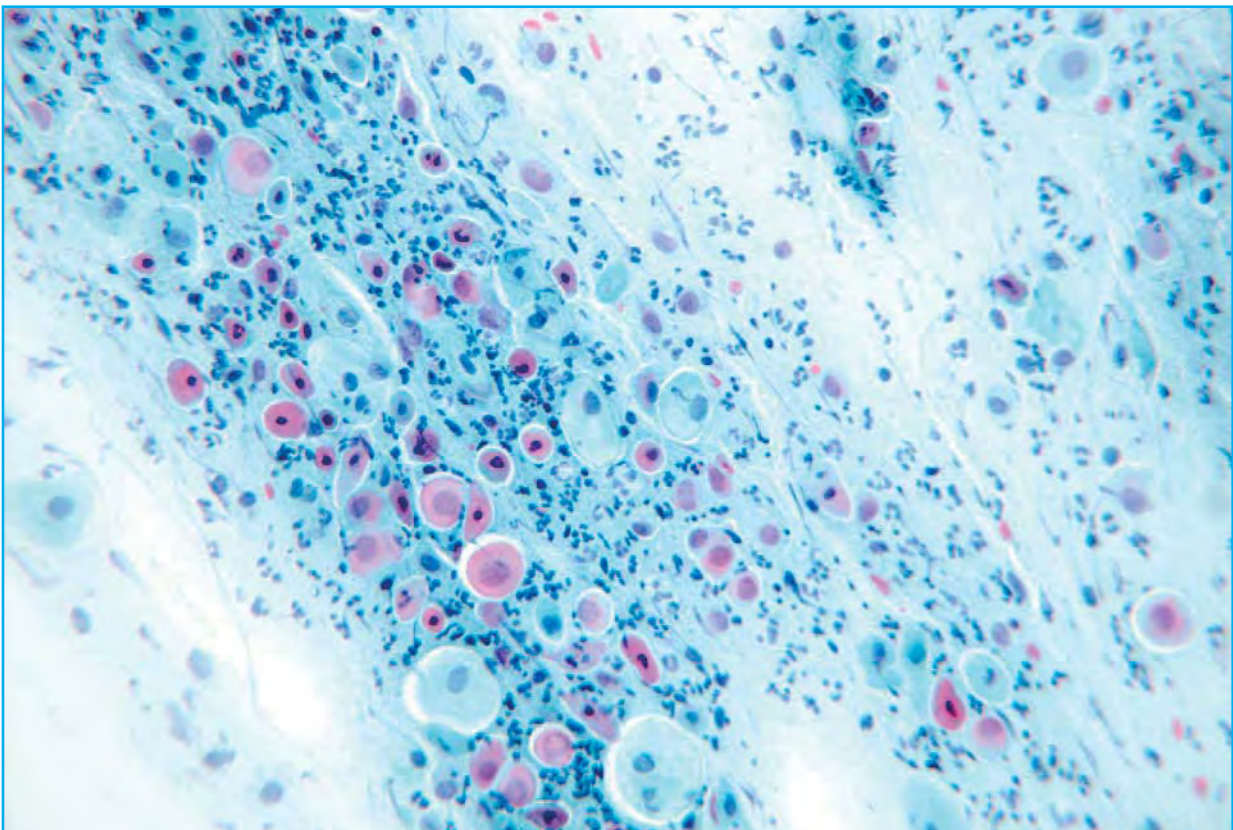




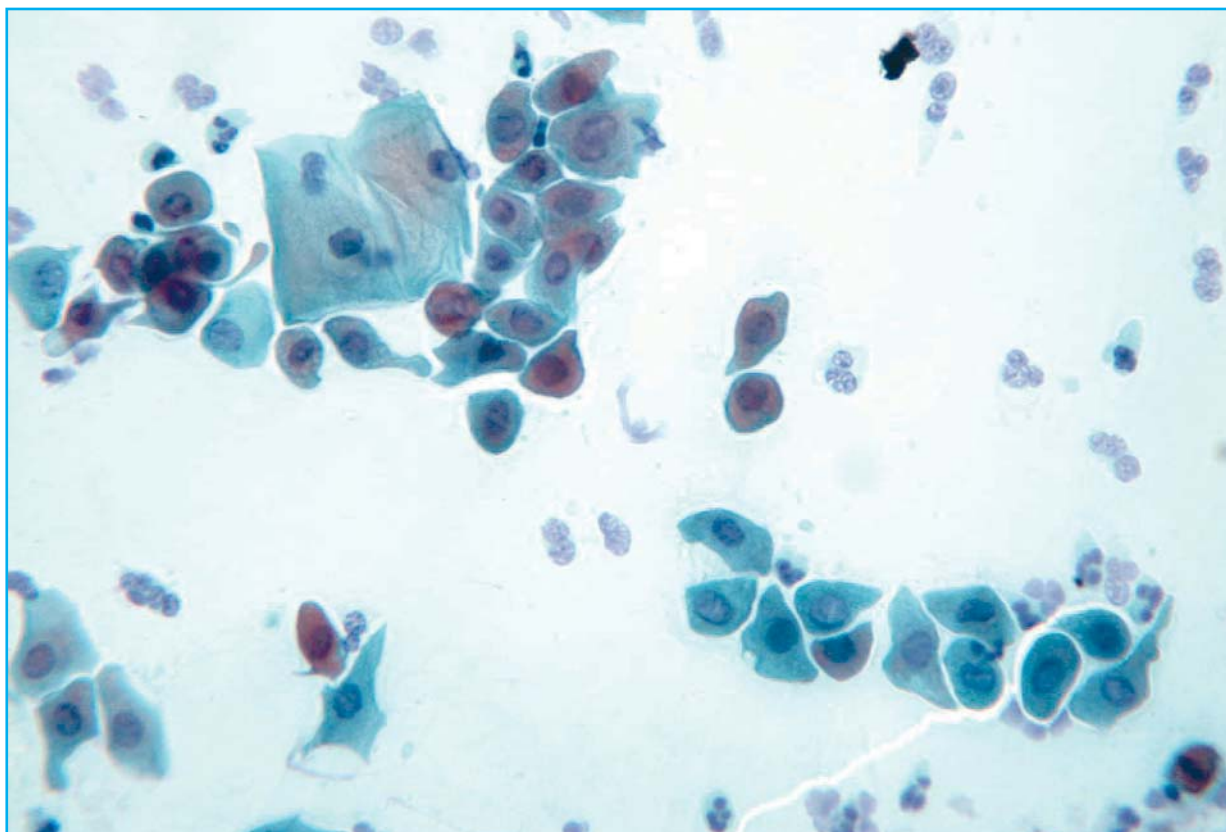
**Gravidanza**



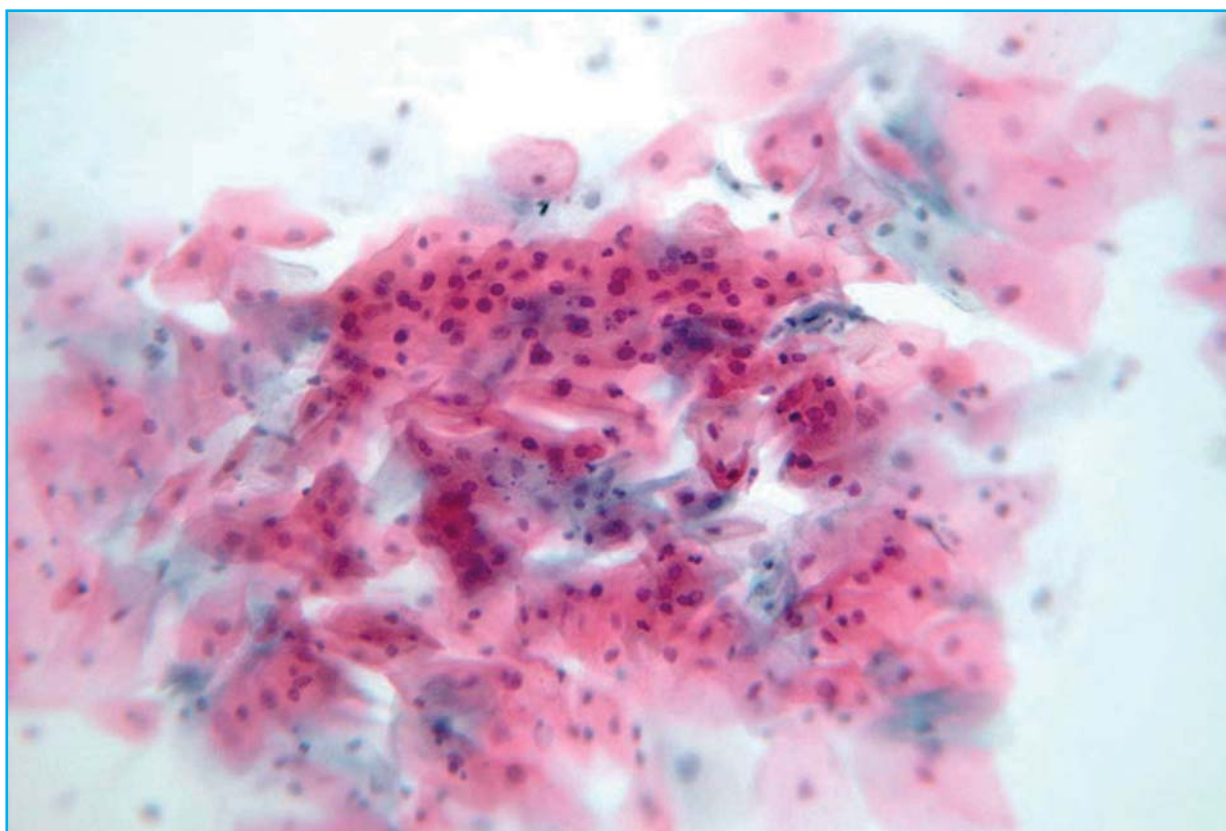
**Menopausa (Striscio Atrofico)**



**Modificazioni benigne: Metaplasia squamosa matura**

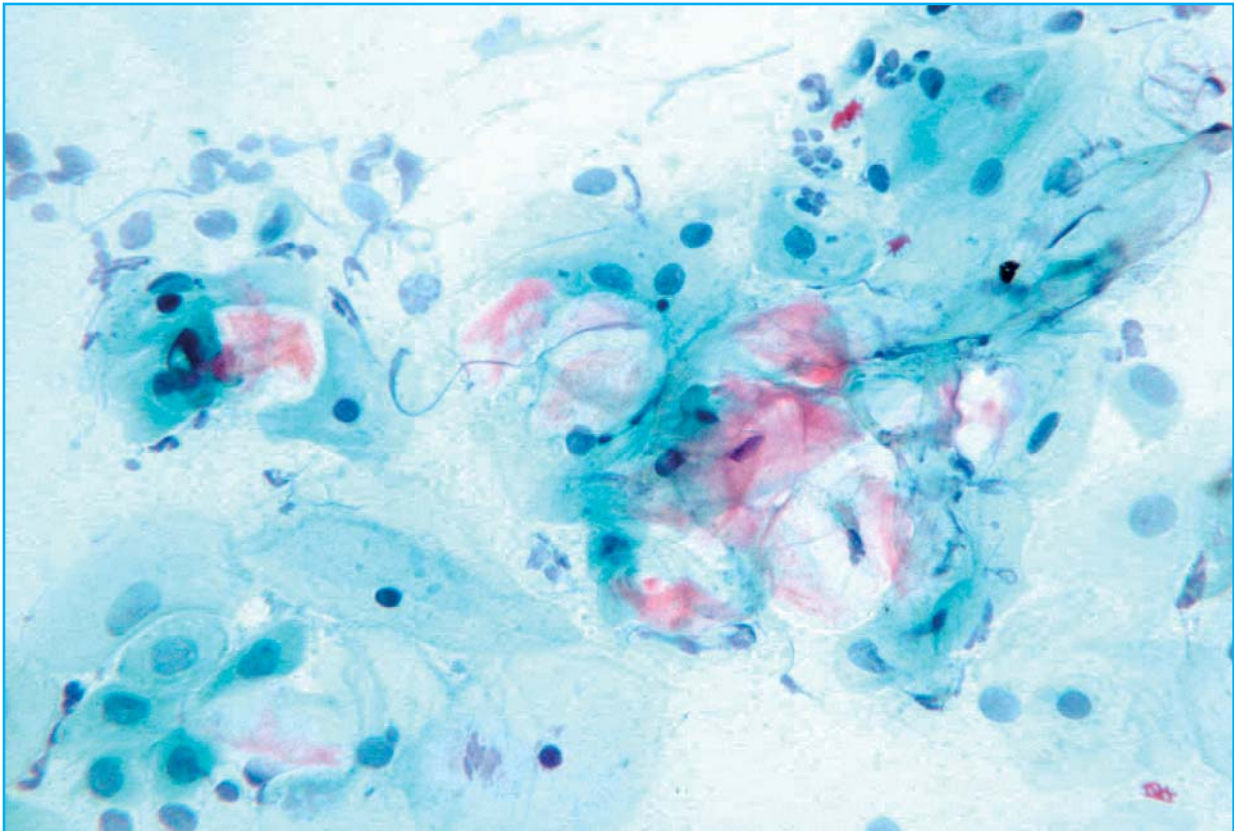


**Modificazioni benigne: Paracheratosi**

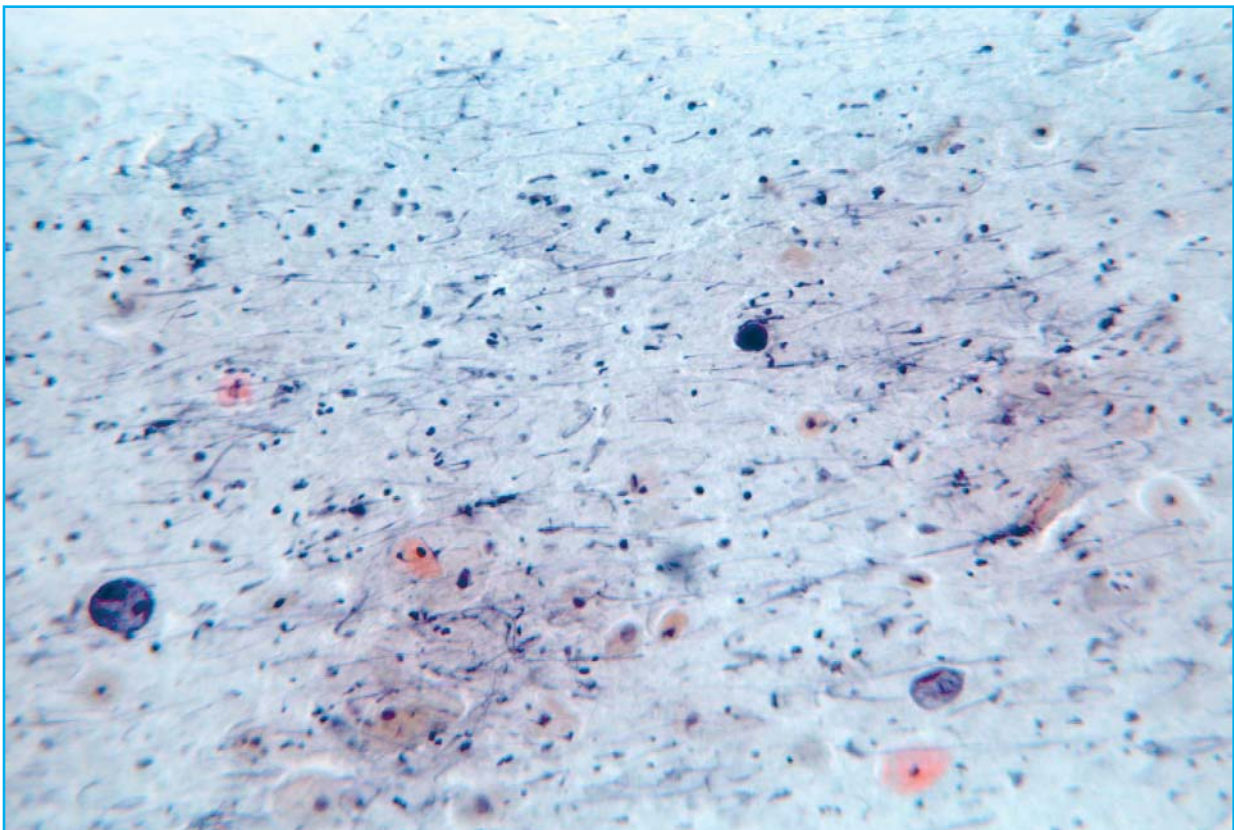




**Modificazioni benigne: Squame cornee**



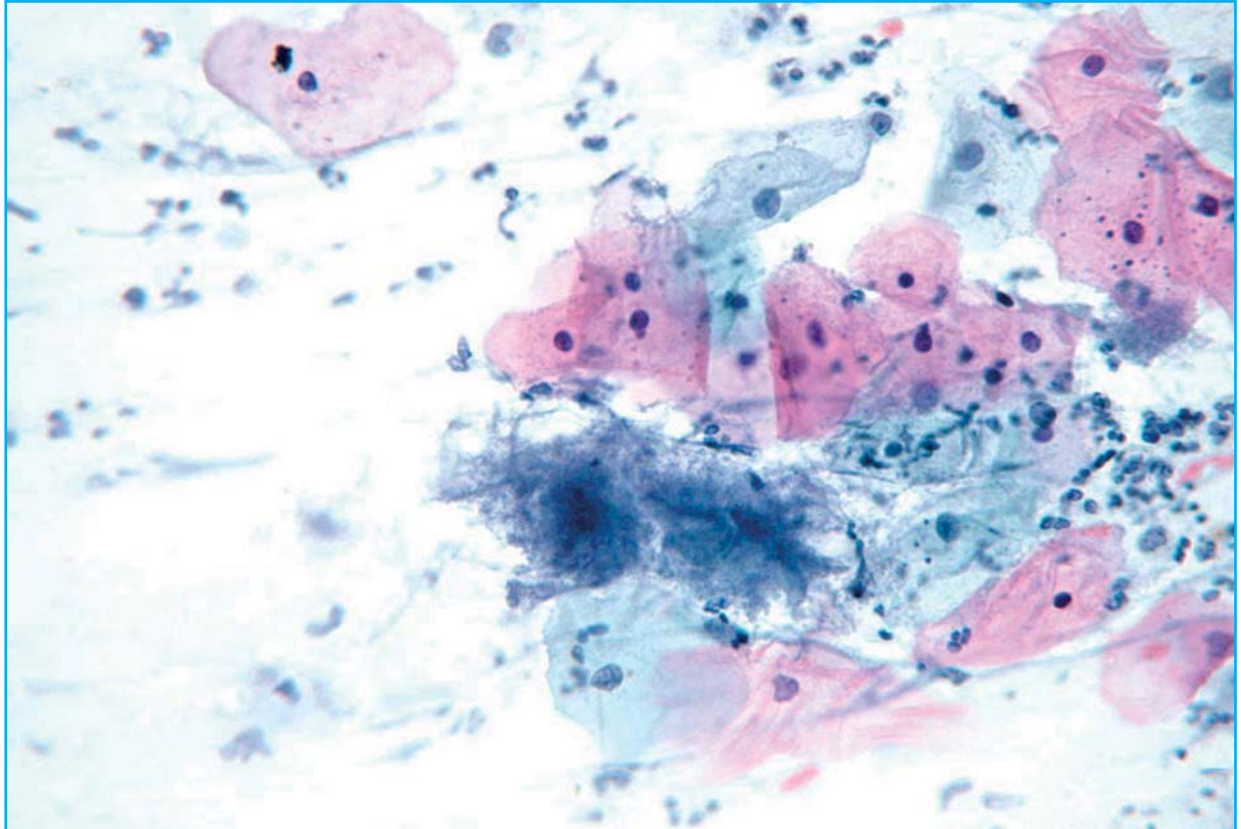
**Modificazioni benigne: Blue Blobs**



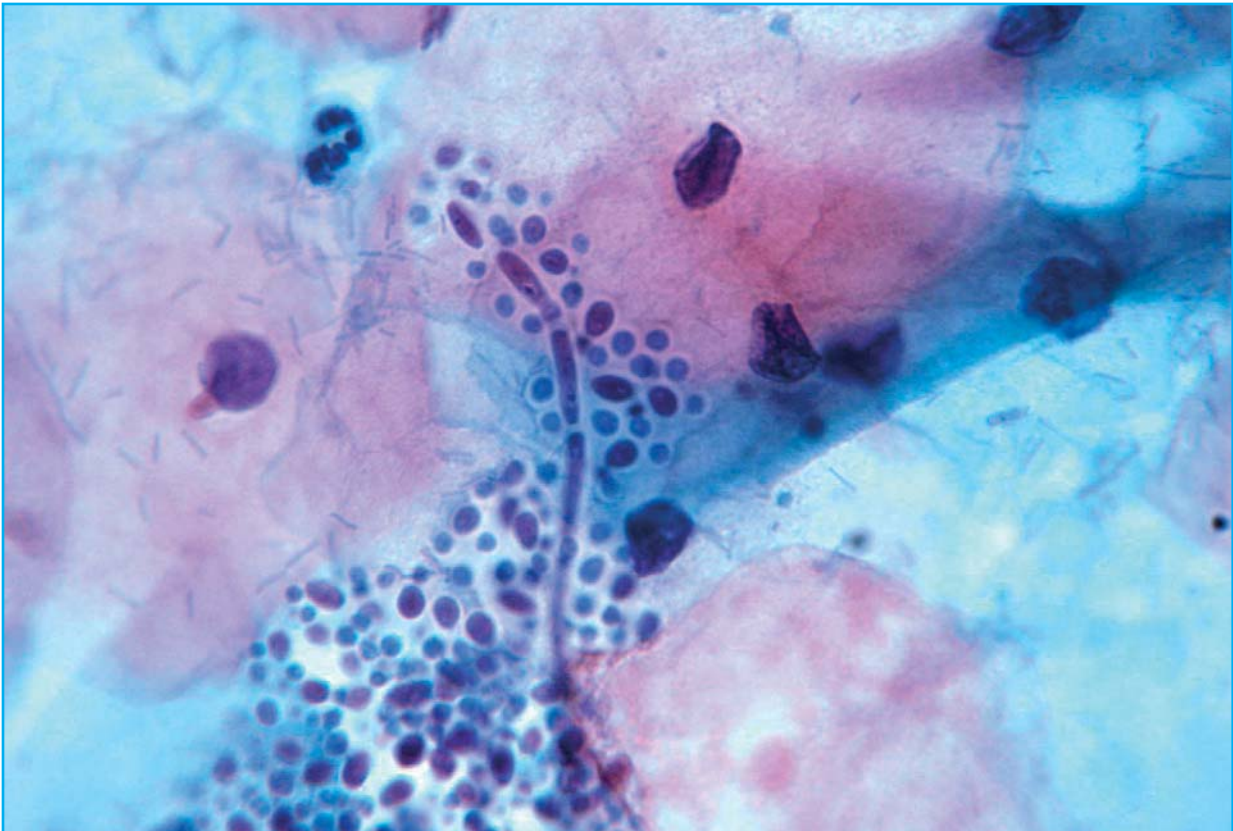


## FLOGOSI

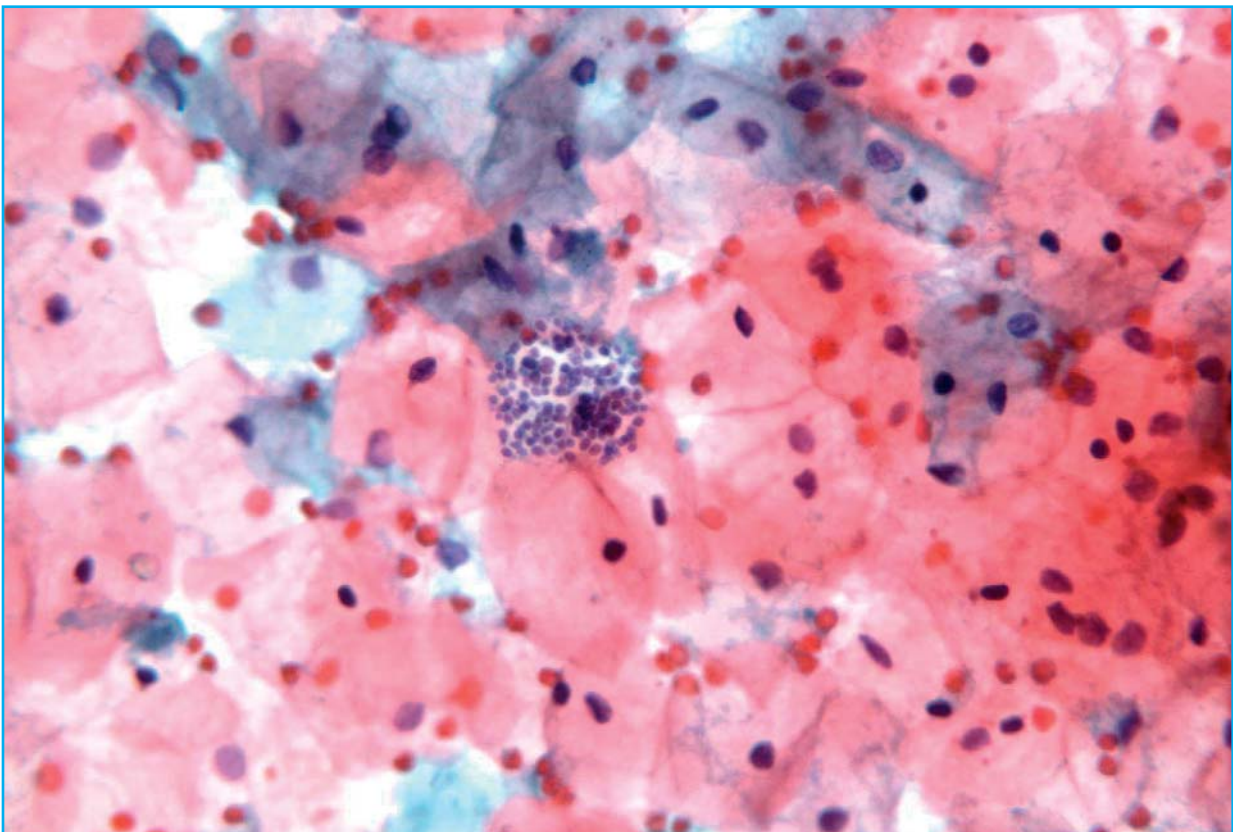
*Actinomyces*



**Candida Albicans**

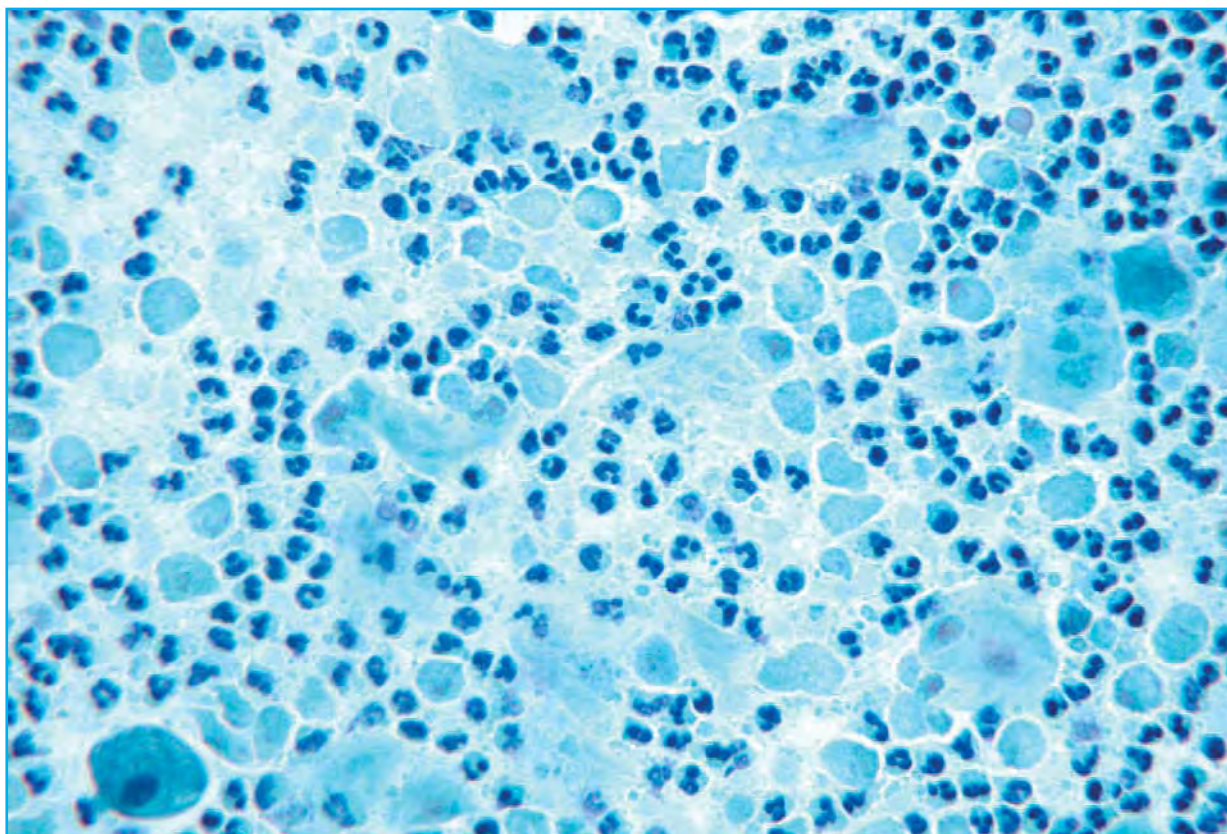


**Torulopsis Glabrata**

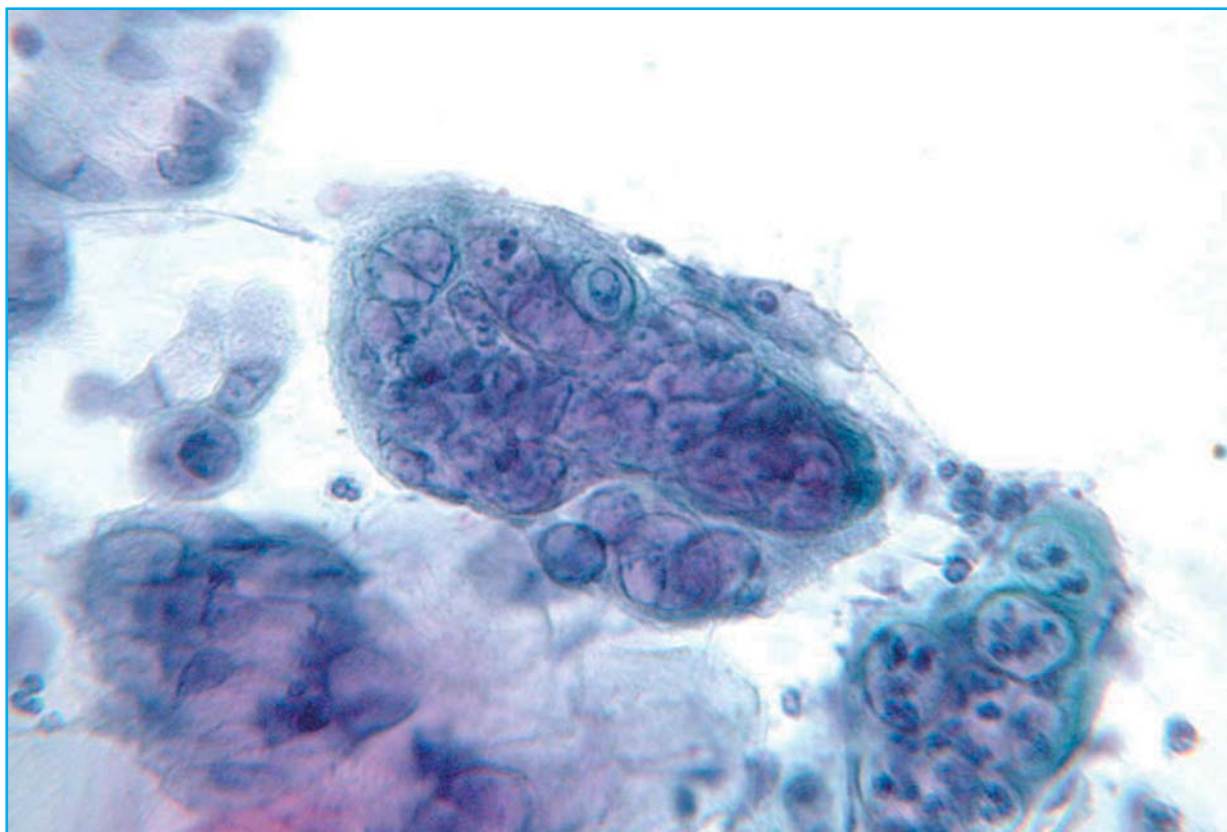




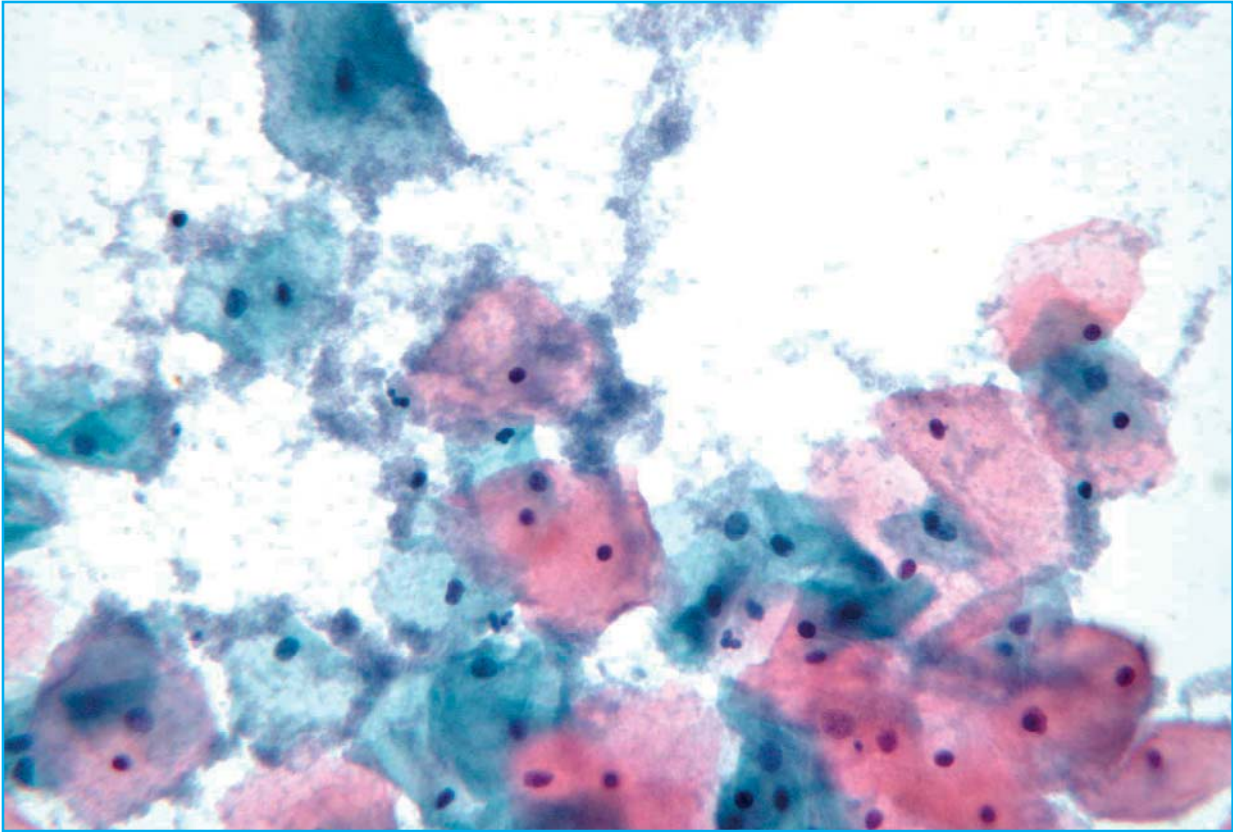
**Trichomonas Vaginalis**



**Quadro compatibile con Herpes Virus**



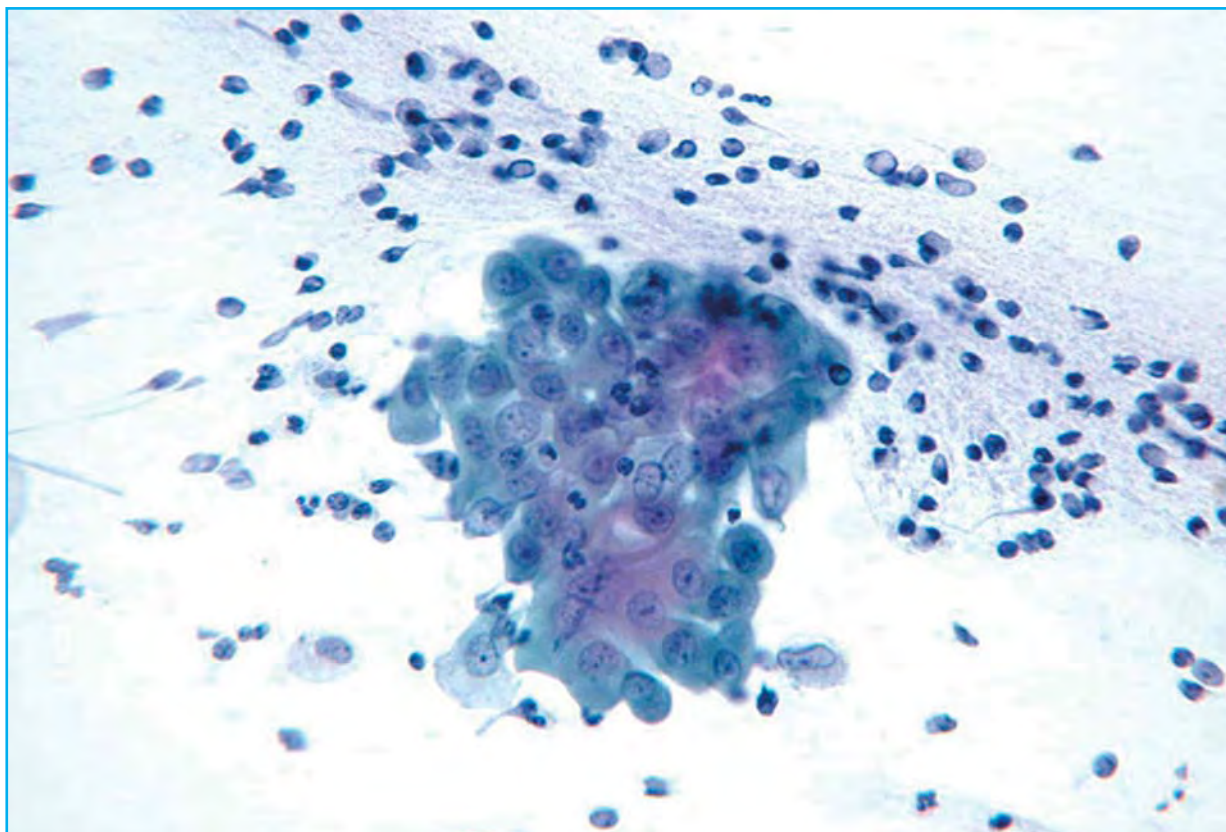
**Vaginosi batterica (*Gardnerella Vaginalis*)**





## MODIFICAZIONI CELLULARI REATTIVE (ACR-MCR-BCC)

### Riparazione tipica



### Specificazione

È in genere associata a flogosi, riguarda i tre epiteli della cervice uterina.

### Caratteri del nucleo

Discreto monomorfismo. Nuclei ingranditi con nucleolo evidente.

### Caratteri del citoplasma

Per lo più basofilo.

### Caratteri del fondo

Pulito o flogistico.

### Disposizione cellulare

Lembi monostratificati con nuclei orientati nello stesso senso.

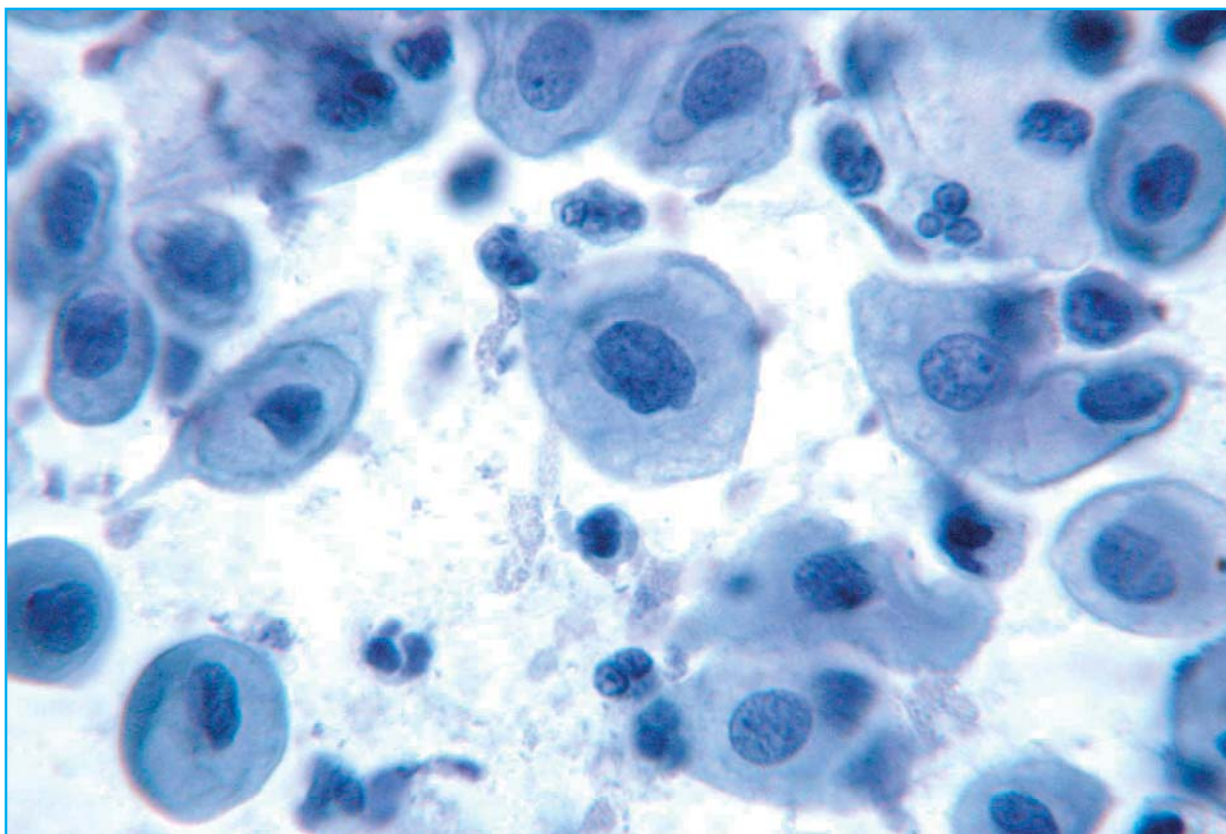
### Diagnosi differenziale

- Riparazione atipica

### Provvedimenti consigliati

Controllo a 1 anno.

## Distrofia



### Specificazione

Riguarda l'epitelio squamoso e cilindrico. La fissazione immediata è importante.

### Caratteri del nucleo

Nuclei ingranditi almeno 2 volte o picnotici. Nuclei nudi per citolisi.

Contorni nucleari ispessiti.

### Caratteri del citoplasma

Basofilo o eosinofilo. Talora citolisi.

### Caratteri del fondo

Per lo più sostanza di fondo granulare basofila, talora blue blobs.

### Disposizione cellulare

Lembi monostratificati di cellule simil-basali con nuclei talora allungati e ipercromici.

### Diagnosi differenziale

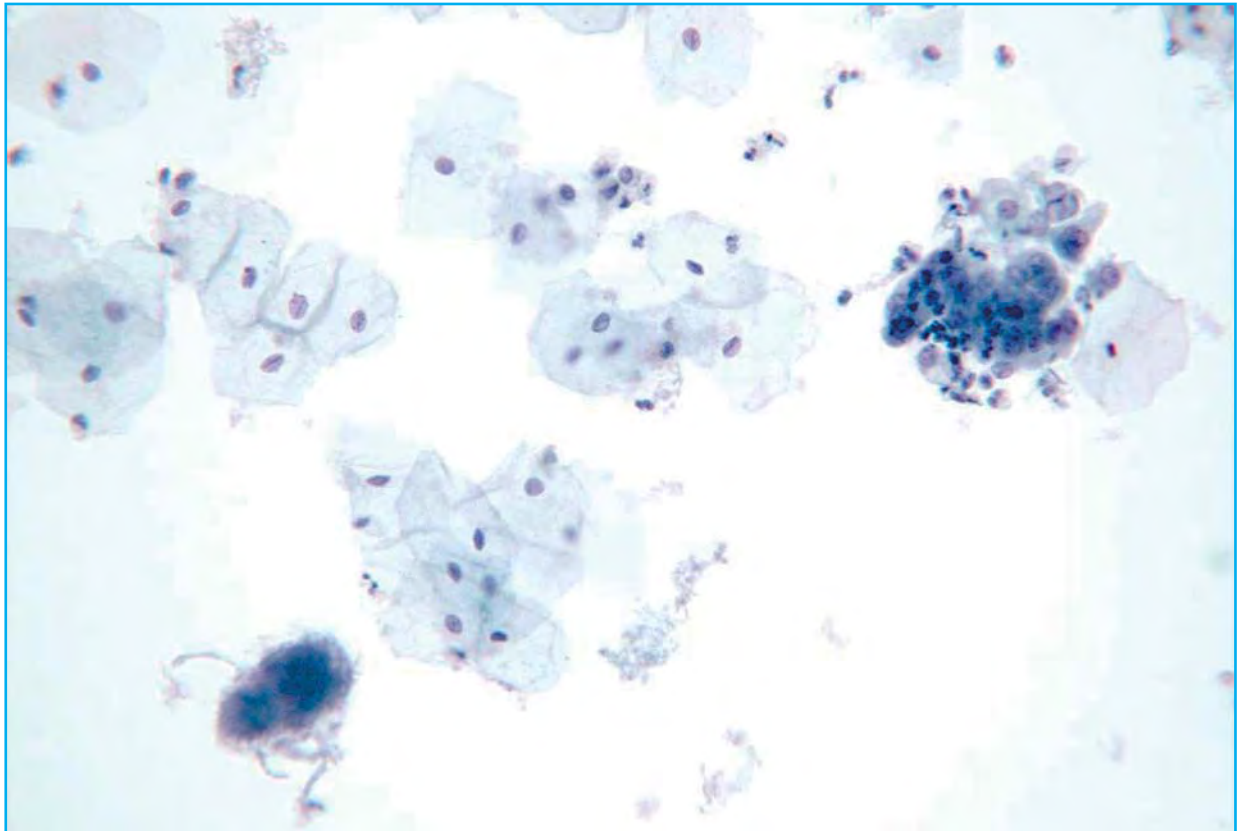
- Striscio essiccato (aumento del volume nucleare, eosinofilia).
- ASC-US
- HSIL
- Carcinoma squamoso

### Provvedimenti consigliati

Controllo a 3 anni.

Controllo dopo terapia antiflogistica, antidistrofica.

Dopo 2 diagnosi consecutive di MCR controllo a 3 anni o a 1 anno a giudizio del citologo.

**Da IUD****Specificazione**

Riguarda l'epitelio cilindrico (endocervicale e endometriale).

Frequente l'associazione con l'Actinomyces.

**Caratteri del nucleo**

Nuclei ingranditi, nucleoli evidenti. Membrana nucleare ispessita.

**Caratteri del citoplasma**

Citoplasma vacuolizzato o molto scarso con inversione N/C.

**Caratteri del fondo**

Pulito o ematico o flogistico.

**Disposizione cellulare**

Isolate o in gruppi tridimensionali.

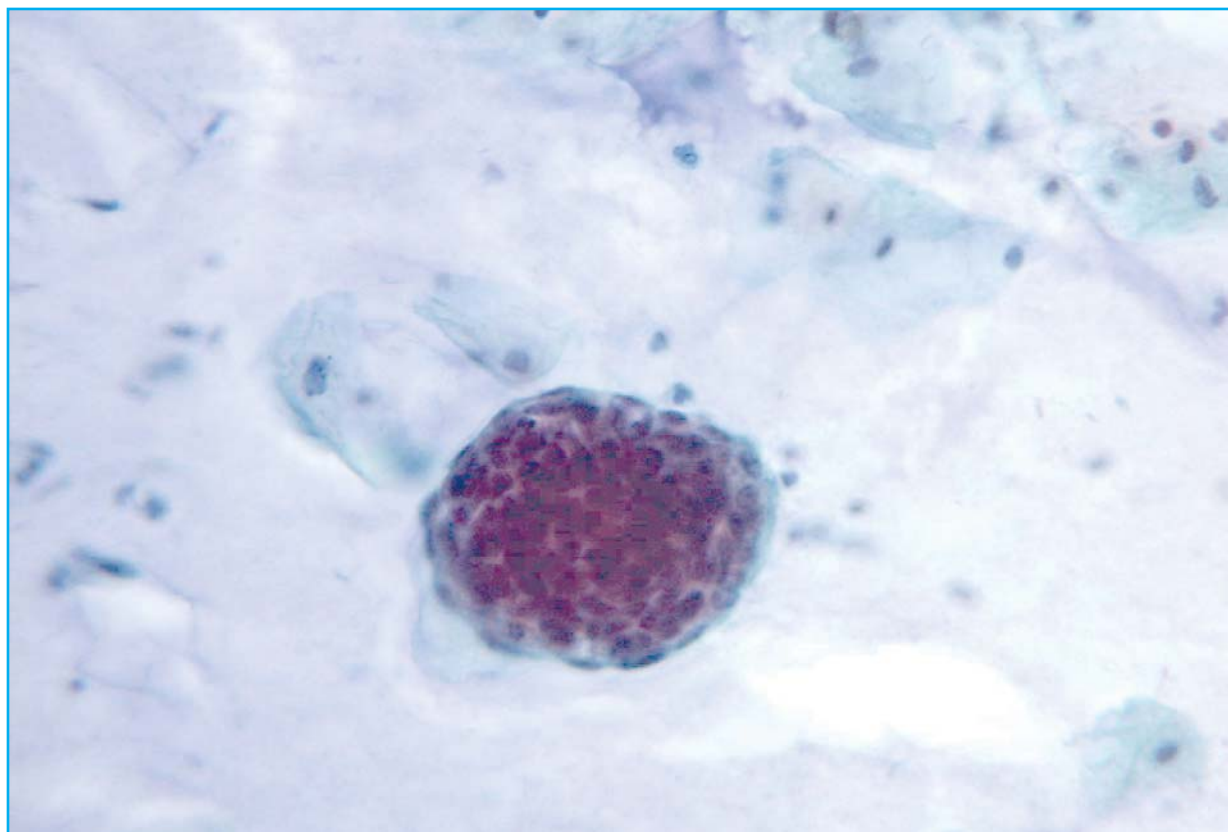
**Diagnosi differenziale**

- ASC-US
- ASC-H
- AGC
- Adenocarcinoma di endometrio, ovaio, salpinge.

**Provvedimenti consigliati**

Controllo a 3 anni.

### Da presenza di cellule endometriali normali



#### **Specificazione**

In menopausa o nella donna mestrata dopo l' 8° giorno del ciclo.

In anamnesi negativa per IUD.

#### **Caratteri del nucleo**

Nucleolato regolare.

#### **Caratteri del citoplasma**

Citoplasma basofilo.

#### **Caratteri del fondo**

Pulito o ematico talora exodus di istiociti.

#### **Disposizione cellulare**

A papilla.

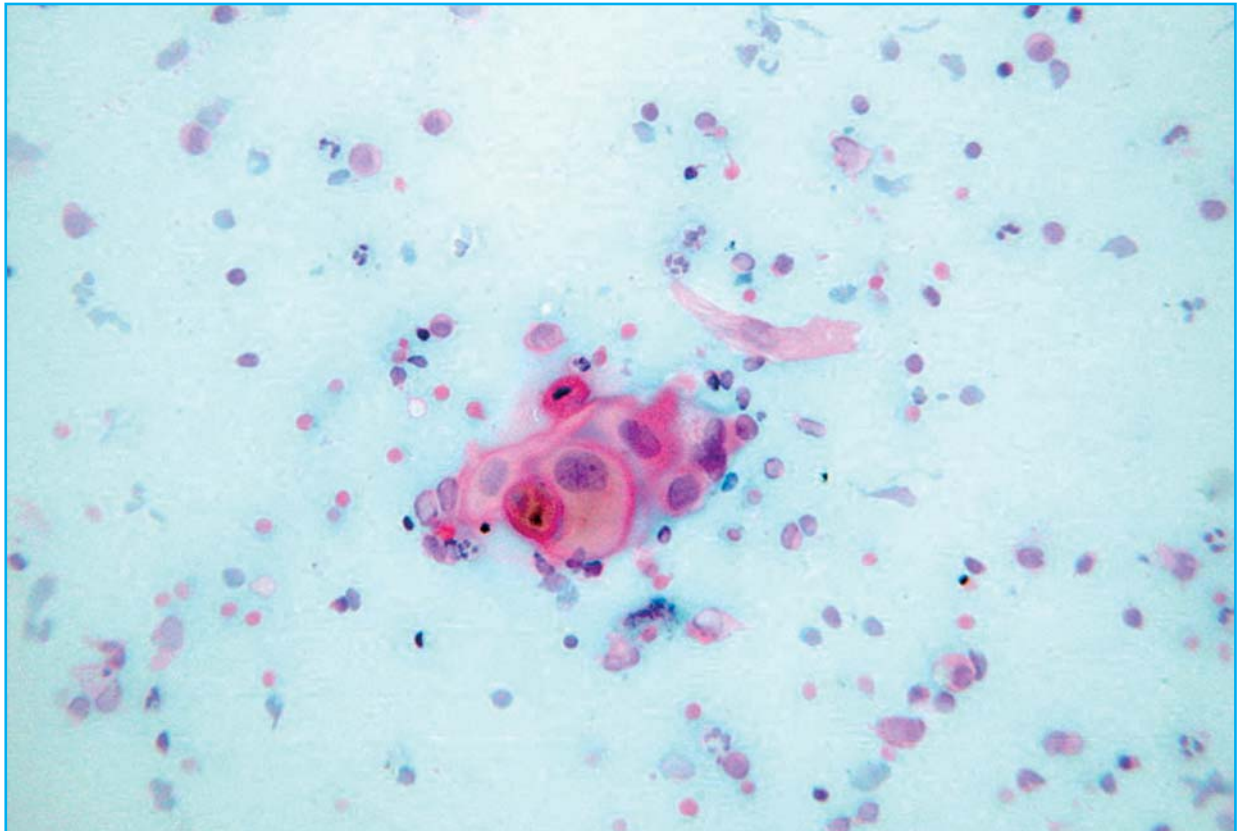
#### **Diagnosi differenziale**

- ACUS
- AGC
- HSIL
- Carcinoma squamoso

#### **Provvedimenti consigliati**

Invio in colposcopia con eventuale valutazione clinico-strumentale dell'endometrio.



**Da terapia attinica****Specificazione**

Riguarda per lo più l'epitelio squamoso; è particolarmente importante in questo caso l'anamnesi.

**Caratteri del nucleo**

Nuclei ingranditi sino a 5 volte.

Plurinucleazioni.

Ipercromia con struttura cromatinica opacata.

Irregolarità del contorno nucleare.

**Caratteri del citoplasma**

Policromatofilia. Cannibalismo.

Forme bizzarre (a fibra, a girino), gigantismo cellulare, citolisi.

**Caratteri del fondo**

Ematico, necrotico, pulito.

**Disposizione cellulare**

Cellule isolate o in lembi monostratificati.

Cellule di volume ingrandito.

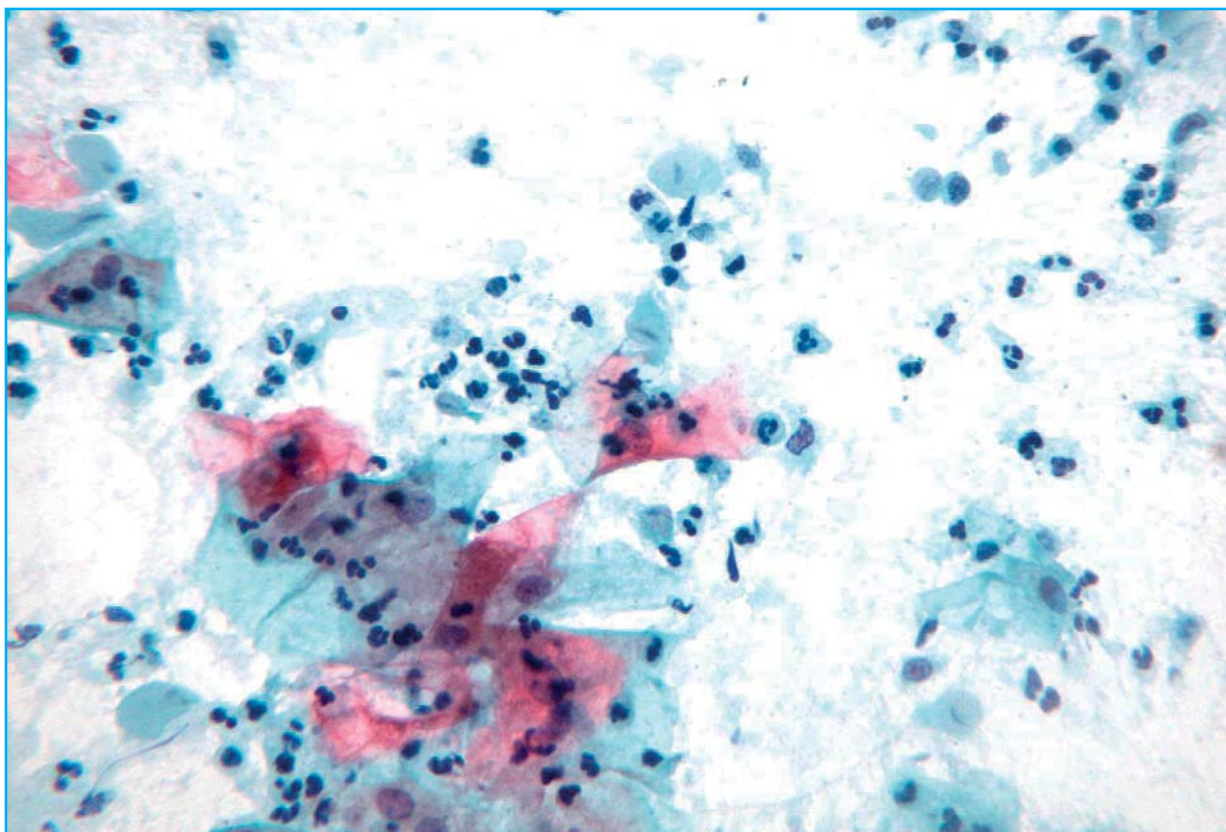
**Diagnosi differenziale**

- ASC
- Persistenza di neoplasia.

**Provvedimenti consigliati**

Invio al II° livello per il follow-up apposito.

## Da flogosi



### Specificazione

Riguarda i tre epiteli della cervice uterina comprendendo la flogosi endocervicale da Chlamydia, che può essere solo suggerita dal citologo con richiesta di ulteriori accertamenti.

### Caratteri del nucleo

Nucleo ingrandito 1,5 – 2 volte per le cellule squamose; 2-3 per le cellule cilindriche.

Nucleoli prominenti singoli o multipli.

Lieve ipercromia ma struttura cromatinica conservata.

Picnosi.

### Caratteri del citoplasma

Policromatofilia, vacuolizzazioni o aloni perinucleari.

### Caratteri del fondo

Ematico, flogistico.

### Disposizione cellulare

Regolare.

### Diagnosi differenziale

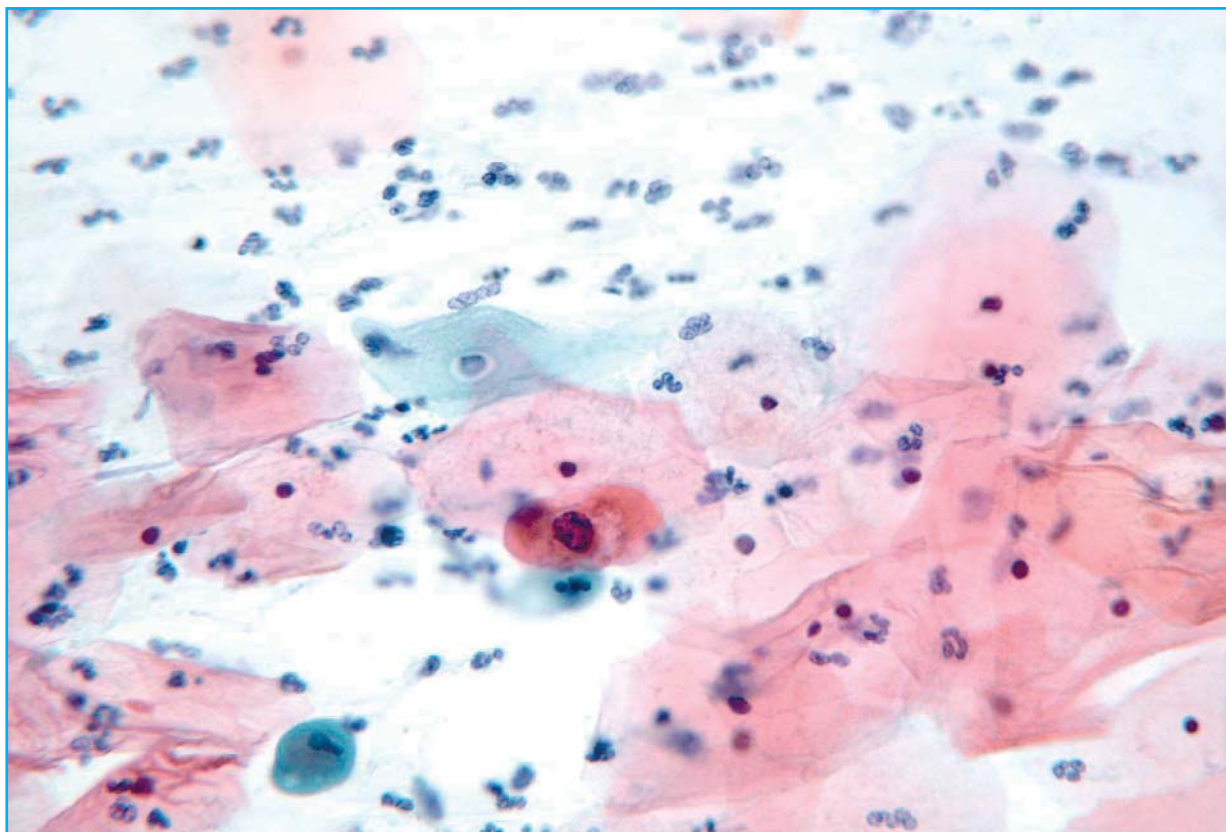
- Segni minori da HPV.

### Provvedimenti consigliati

- Controllo a 3 anni.
- Controllo dopo terapia antiflogistica.
- Con 2 diagnosi consecutive di MCR da flogosi controllo a 1 anno.

## ANOMALIE SQUAMOSE DI INCERTO SIGNIFICATO (ASC-US)

ASC-US segni minori di HPV



**Specificazione:** Iper-para-discheratosi tipica diffusa.

### Caratteri del nucleo

Nucleo da cellula intermedia in cellule superficiali eosinofile o policromatofile (paracheratosi tipica). Nuclei ad ombra o assenti (ipercheratosi). Nuclei picnotici in cellule orangiofile parabasali (discheratosi). Presenza di cellule per lo più binucleate, ma anche plurinucleate con nuclei con cromatina con cromocentri evidenti.

**Caratteri del citoplasma:** Aloni perinucleari incompleti (non circoscrivono interamente il nucleo). Spesso anofilia (citoplasma tigrato).

**Caratteri del fondo:** Squame cornee anucleate orangiofile (ipercheratosi). Pulito.

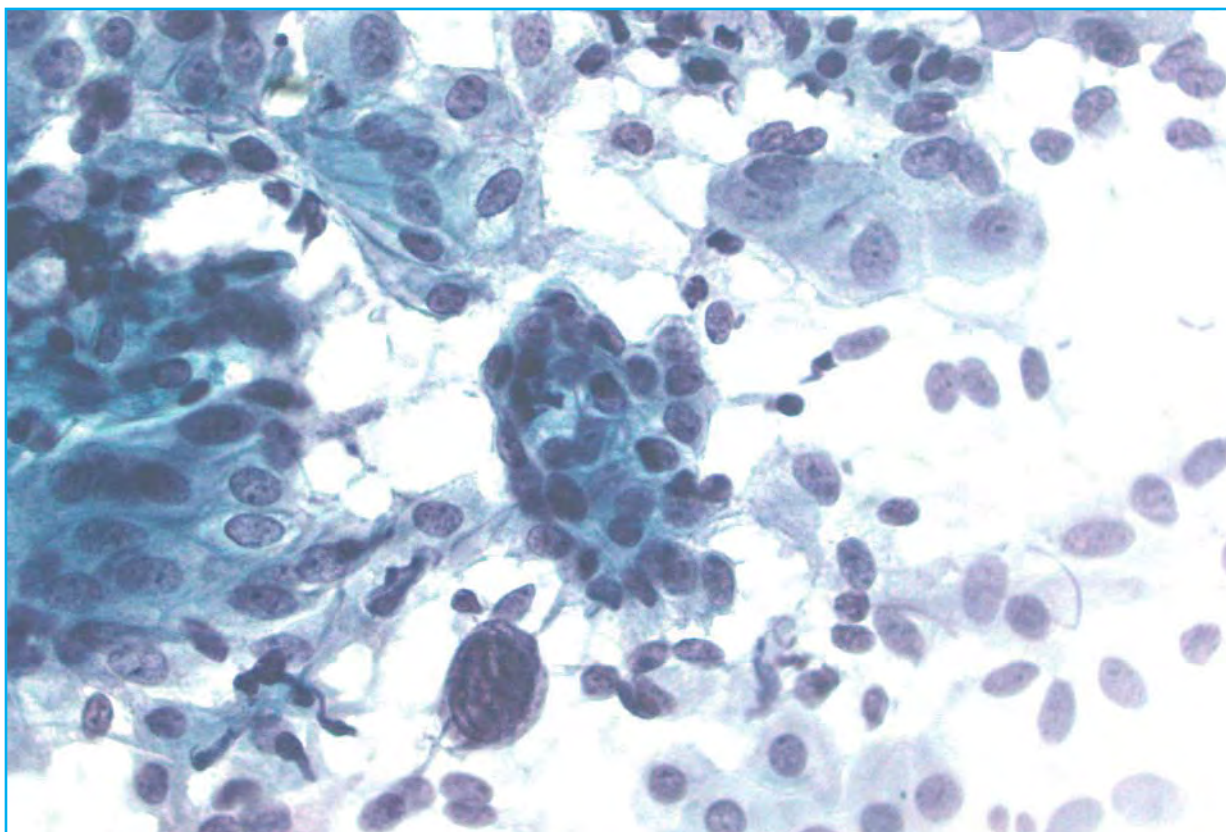
**Disposizione cellulare:** Cellule sia isolate che in ammassi. Caratteristiche le cellule di piccola taglia rotondeggianti o a fibra o a girino (discheratosi).

### Diagnosi differenziale

- Entro i limiti della norma
- Infezione da HPV (LSIL)
- LSIL (CIN I)
- Carcinoma squamoso.

**Provvedimenti consigliati:** Controllo citologico a 6 mesi, HR-HPV test invio in colposcopia.



**ASC-US in atrofia****Specificazione**

Cellule immature in ammassi. Numerosi nuclei nudi.

**Caratteri del nucleo**

Ingrandimento del nucleo almeno 2 volte la norma.

Marcata ipercromasia. Irregolare contorno nucleare. Anomala distribuzione della cromatina. Anisonucleosi.

**Caratteri del citoplasma**

Scarso o assente. Basofilo o policromatofilo.

**Caratteri del fondo**

Sfondo necrotico-emorragico. Nuclei nudi, degenerati, voluminosi

Sfondo talora pulito.

**Disposizione cellulare**

Cellule sia isolate che in ammassi.

Caratteristiche le cellule di piccola taglia rotondeggianti o a fibra o a girino.

**Diagnosi differenziale**

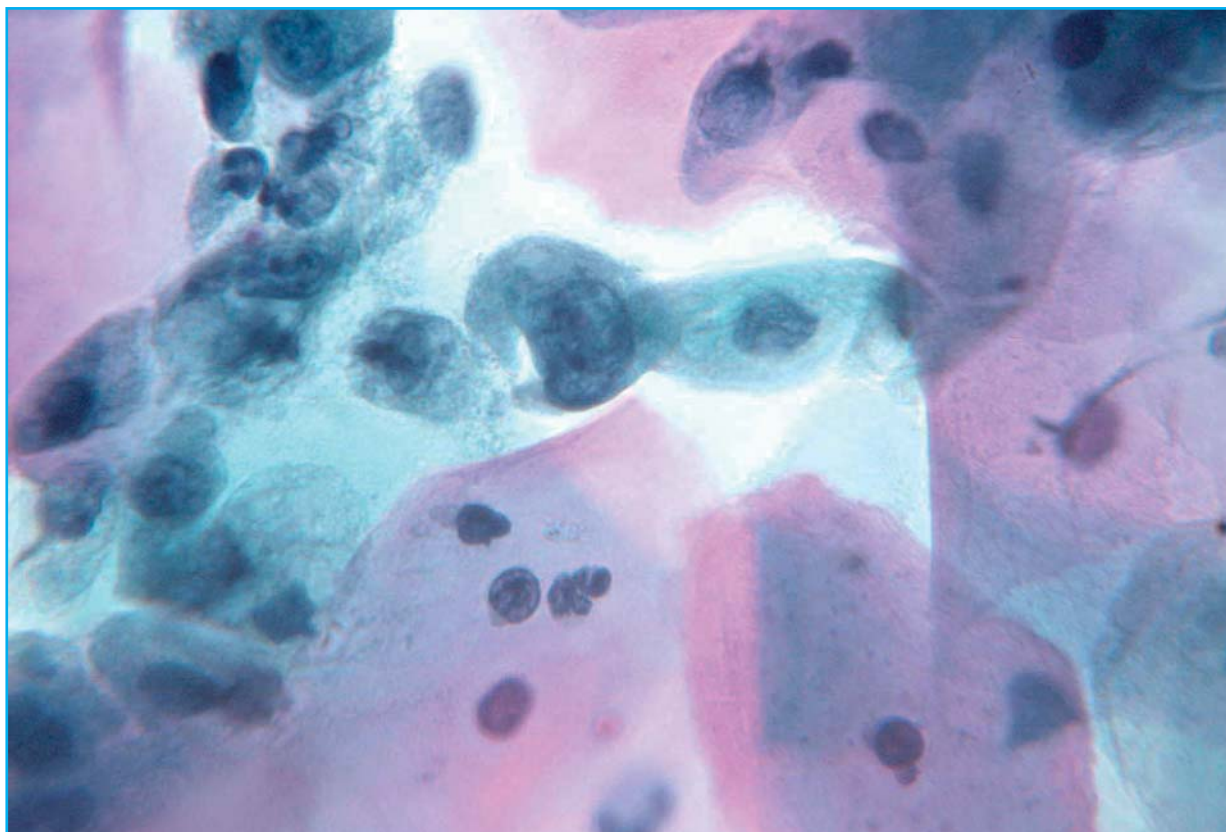
- MCR da distrofia
- HSIL
- Carcinoma squamoso
- Cellule connettivali
- Adenocarcinoma

**Provvedimenti consigliati**

Colposcopia se le alterazioni permangono dopo terapia estrogenica.

## ANOMALIE SQUAMOSE CHE NON ESCLUDONO L'HSIL O UN CARCINOMA SQUAMOSO (ASC-H)

### ASC-H Riparazione atipica



#### Specificazione

Lembi spesso pluristratificati con nuclei non polarizzati (non orientati nello stesso senso).

#### Caratteri del nucleo

Anisonucleosi. Nucleo ingrandito con nucleolo prominente. Bi o polinucleazione. Possibili le mitosi.

**Caratteri del citoplasma:** Basofilo, non denso con aspetto schiumoso.

**Caratteri del fondo:** Per lo più pulito.

#### Disposizione cellulare

Aspetto pseudosinciziale.

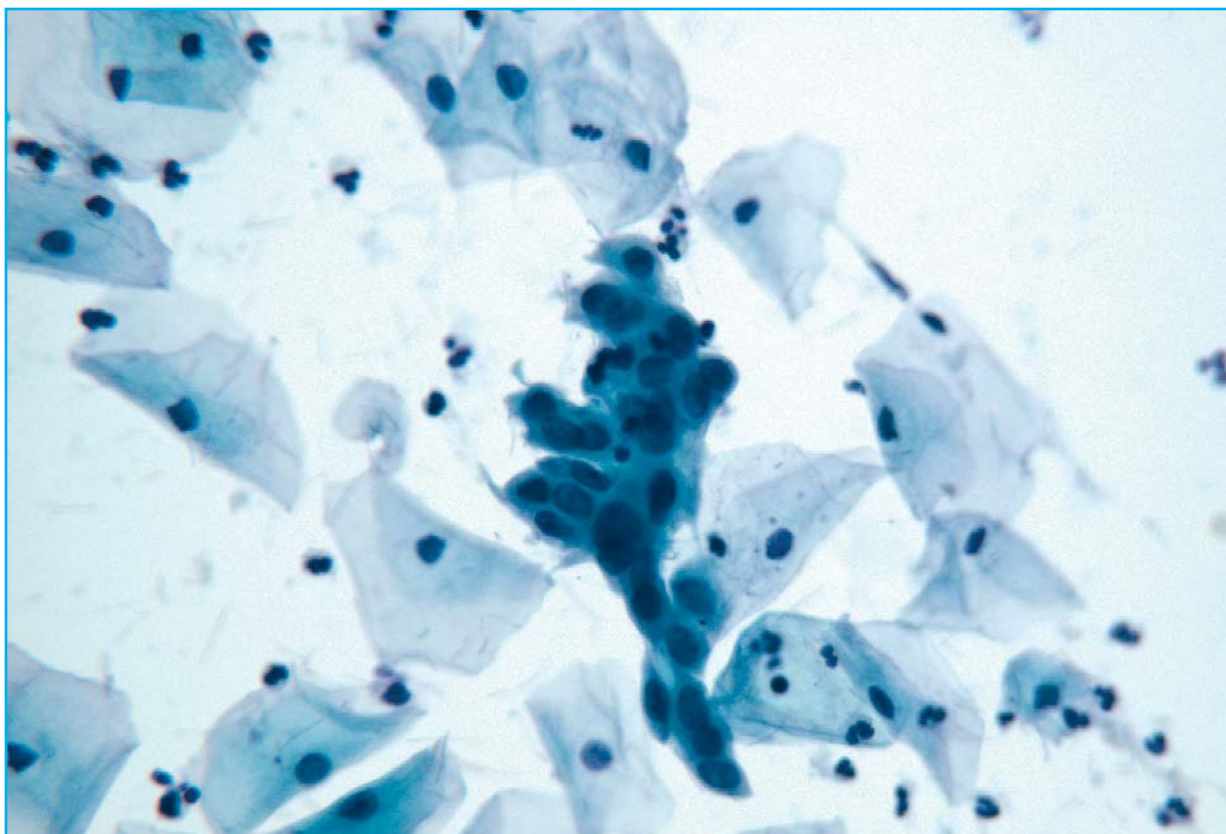
#### Diagnosi differenziale

- Riparazione tipica
- Alterazioni da radiazioni
- Polipo con flogosi
- Infezione erpetica
- Adenocarcinoma

#### Provvedimenti consigliati

Colposcopia.

### ASC-H metaplasia squamosa atipica



#### **Specificazione**

Gruppi di cellule metaplastiche con atipie.

#### **Caratteri del nucleo**

Anisonucleosi.

Ipercromasia marcata con cromatina opacata.

Nuclei grandi almeno 2 volte quello di una cellula metaplastica normale.

#### **Caratteri del citoplasma**

Basofilo o policromatofilo.

#### **Caratteri del fondo**

Per lo più pulito.

#### **Disposizione cellulare**

Aspetto a filiera.

#### **Diagnosi differenziale**

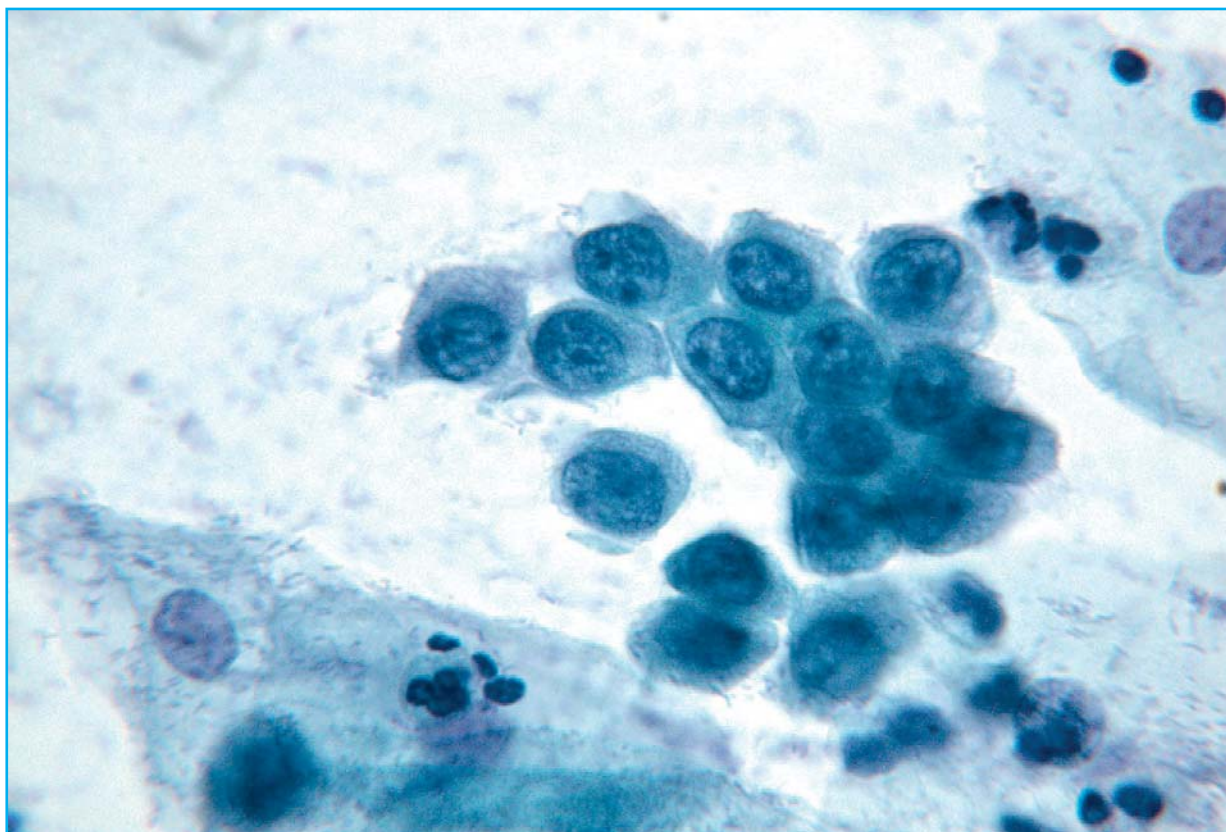
- HSIL

#### **Provvedimenti consigliati**

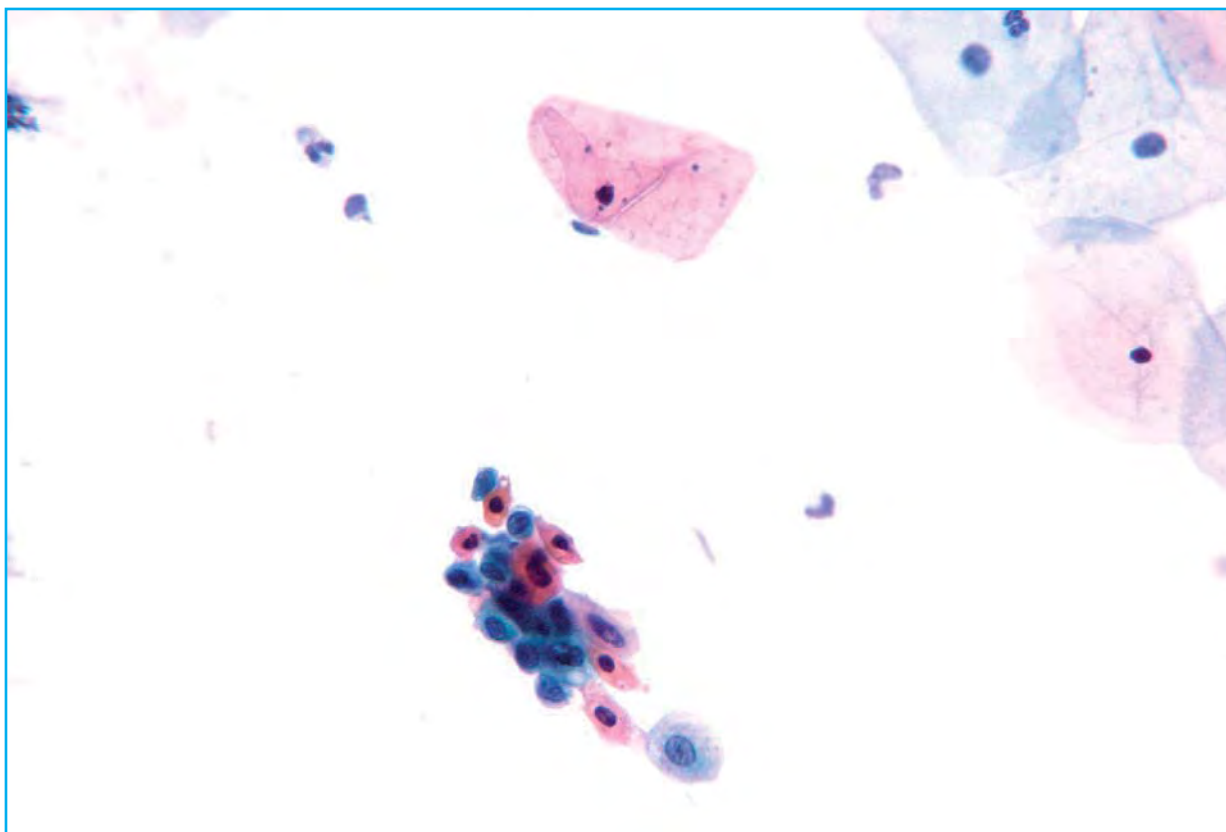
Colposcopia.



**ASC-H metaplasia squamosa atipica**



### ASC-H para e discheratosi atipica



#### **Specificazione**

Talora disposizione cellulare a perla, paracheratosica e/o cornea con nuclei atipici.

#### **Caratteri del nucleo**

Anisonucleosi. Membrana nucleare irregolare. Picnosi o opacamento della cromatina.

#### **Caratteri del citoplasma**

Citoplasma eosinofilo o orangiofilo.

#### **Caratteri del fondo**

Ombre nucleari.

#### **Disposizione cellulare**

Cellule a girino o a fibra.

Cellule squamose di piccole dimensioni eosinofile con nucleo irregolare marcatamente ipercromico; picnosi irregolari.

#### **Diagnosi differenziale**

- Paracheratosi tipica
- MCR
- LSIL
- HSIL
- Carcinoma squamoso

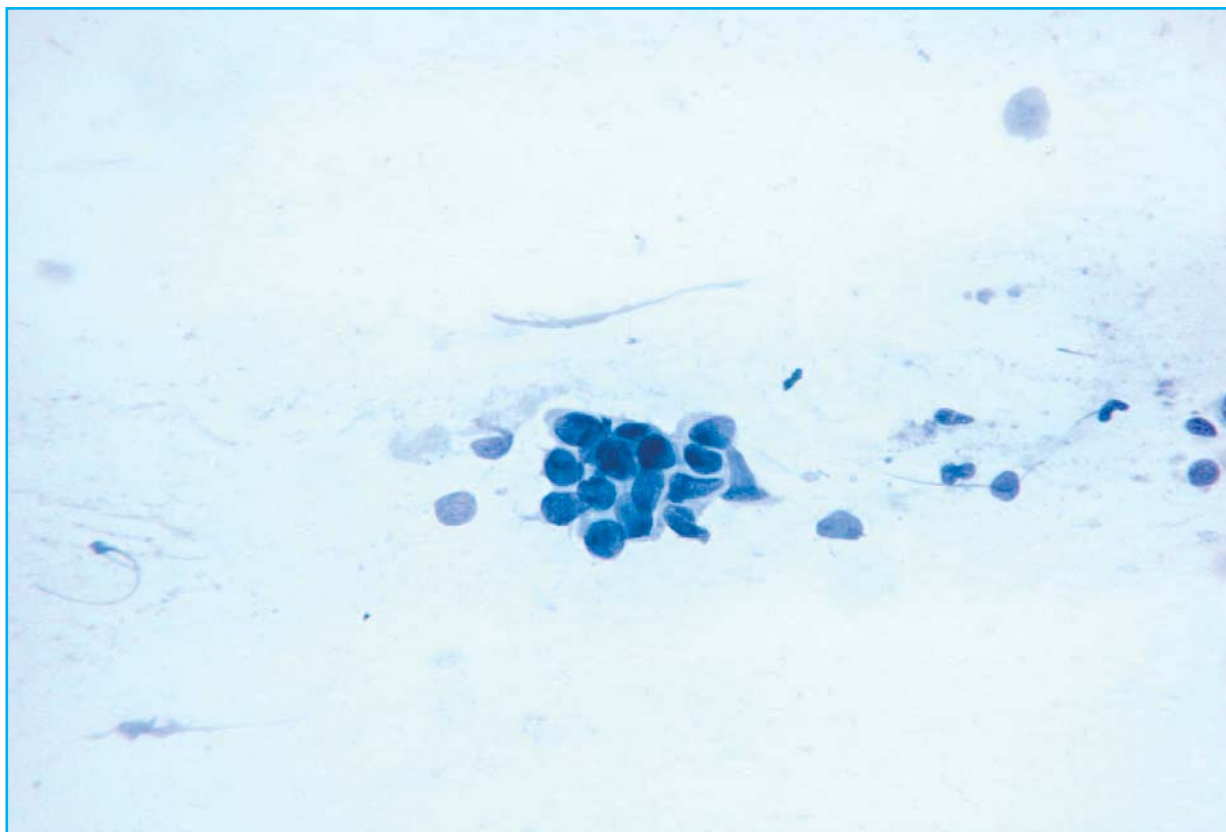
#### **Provvedimenti consigliati**

Colposcopia.



## ANOMALIE CELLULARI DI INCERTO SIGNIFICATO (ACUS)

### Acus



### Specificazione

Cellule di piccola taglia isolate o in piccoli ammassi con inversione del rapporto N/C.

**Caratteri del nucleo:** Nucleo voluminoso ipercromico con disegno cromatinico opacato. Nuclei ingranditi con nucleolo evidente.

**Caratteri del citoplasma:** Citoplasma molto scarso, compatto e basofilo.

**Caratteri del fondo:** Generalmente pulito.

**Disposizione cellulare:** Cellule isolate o accostate in piccoli gruppi monodimensionali.

### Diagnosi differenziale

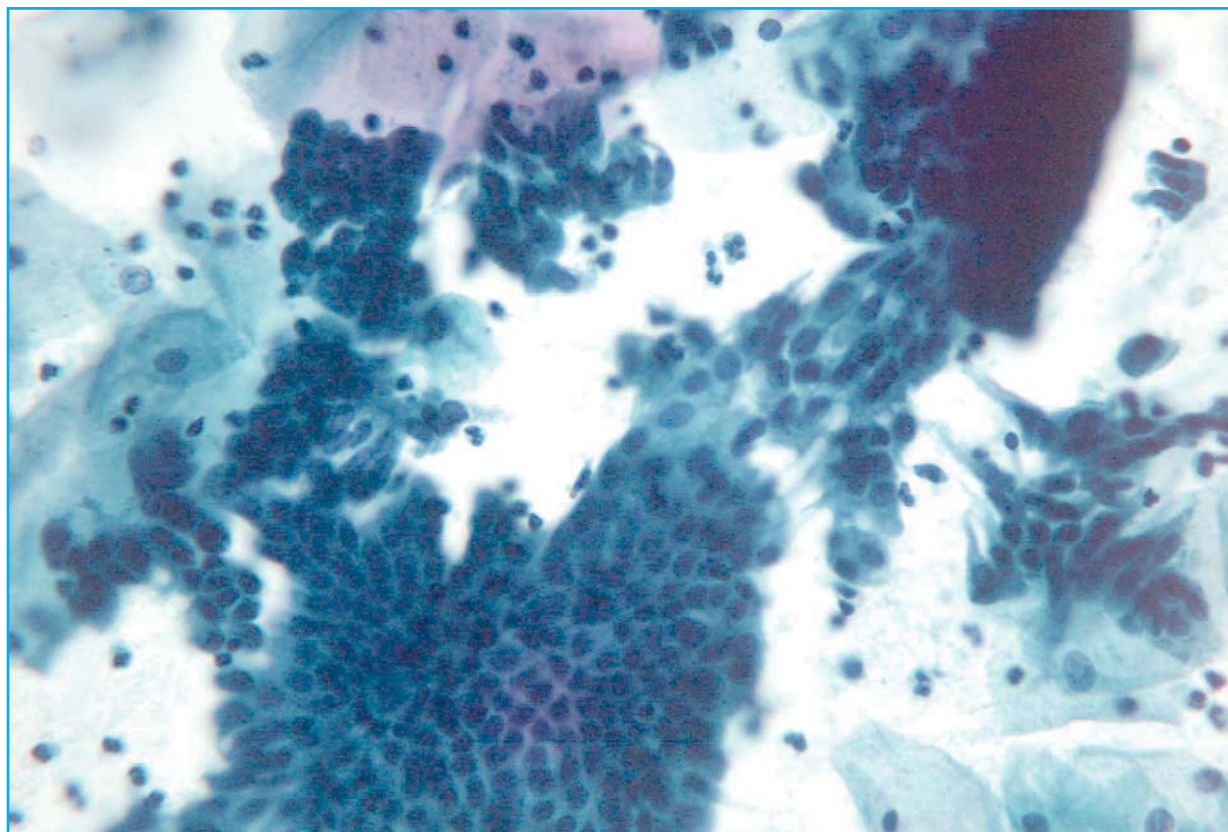
- Cellule endometriali
- Cellule figurate del sangue
- Cellule di riserva
- ASC
- AGC
- HSIL

### Provvedimenti consigliati

Colposcopia.

## ANOMALIE CELLULARI GHIANDOLARI (AGC)

### Versus Reattivo



### Specificazione

Cellule morfologicamente cilindriche sia endocervicali che endometriali. Talora bordi sfrangiati negli ammassi cellulari. La presenza di nido d'ape orienta verso la diagnosi di benignità, la disposizione a rosette e la presenza di mitosi orientano verso la malignità.

**Caratteri del nucleo:** Nucleo ingrandito sino a 2 volte la norma.

Nucleoli prominenti. Multinucleazioni. Cromatina granulare a sale e pepe e/o addensata intorno alla membrana nucleare.

**Caratteri del citoplasma:** Basofilo, talora con vacuoli.

**Caratteri del fondo:** Indifferente per la diagnosi.

**Disposizione cellulare:** Papillare, a rosetta, pseudostratificazione.

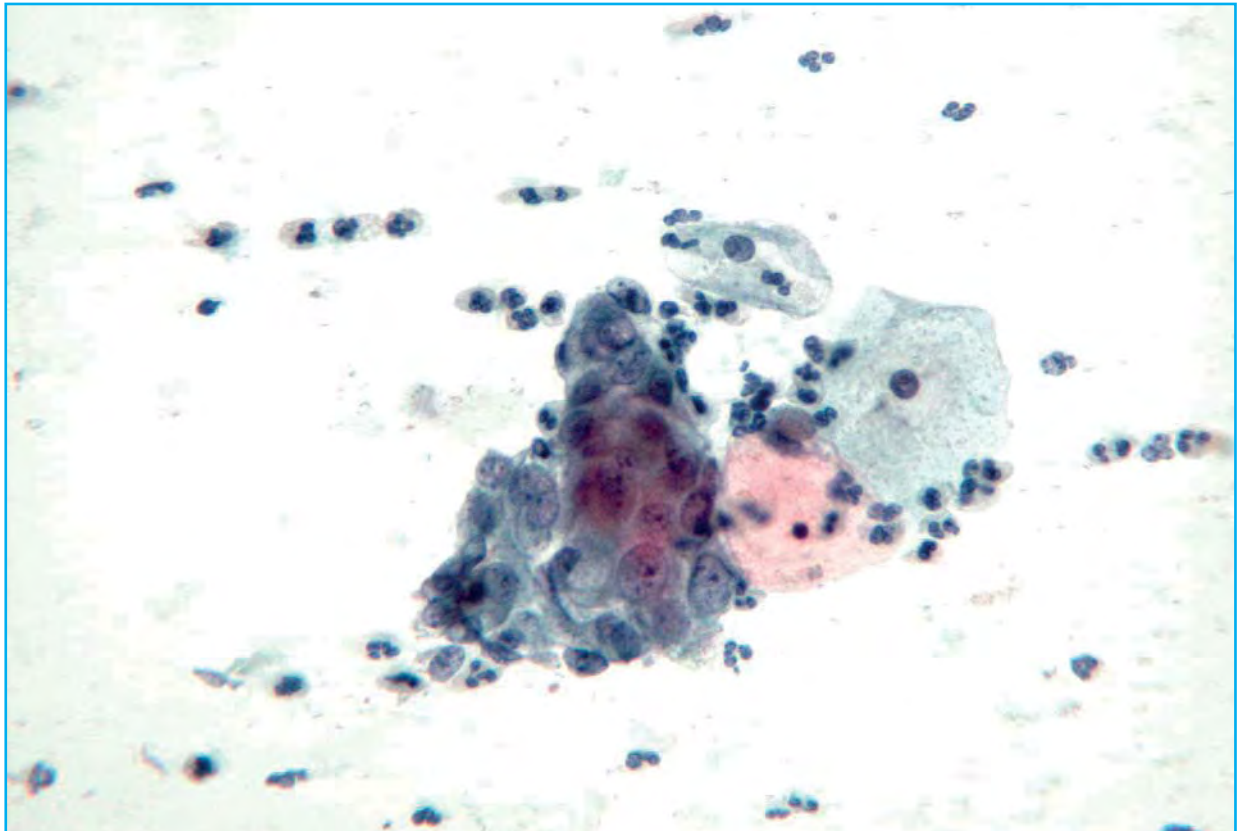
### Diagnosi differenziale

- MCR da flogosi
- MCR da IUD
- Adenocarcinoma
- CTM

### Provvedimenti consigliati

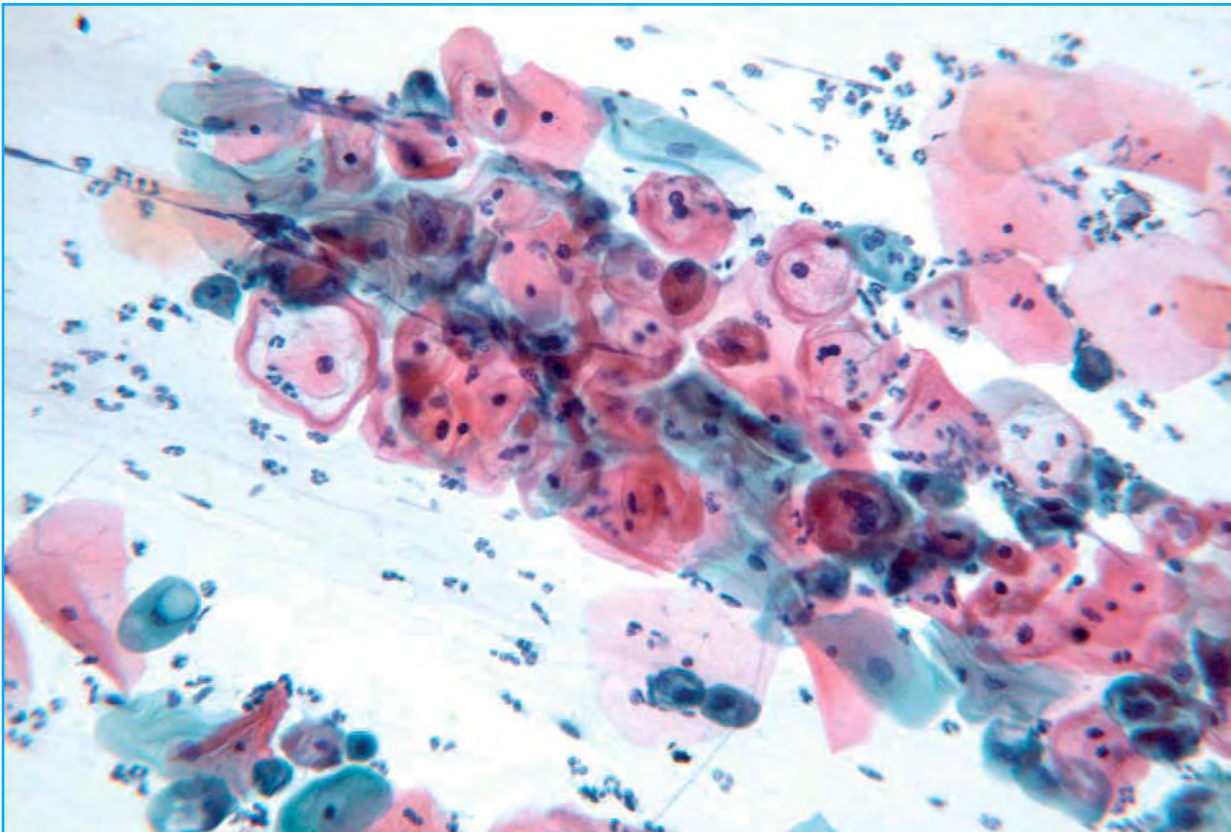
Colposcopia con eventuale valutazione clinico-strumentale dell'endocollo e/o dell'endometrio.

**Versus Neoplastico**



## LESIONE SQUAMOSA EPITELIALE DI BASSO GRADO (LSIL)

### a) Alterazioni cellulari da HPV senza displasia (CIN 1)



#### **Specificazione**

Cellule mature di varia taglia superficiali o intermedie.

Cellule di piccola taglia (discheratociti).

#### **Caratteri del nucleo**

Nuclei almeno 3 volte più grandi del nucleo di una cellula intermedia.

Frequenti le bi-multinucleazioni quindi la membrana nucleare può sembrare irregolare.

Non evidente il disegno cromatinico: cromatina opacata (degenerata), da cui può risultare ipercromasia. Nucleo a volte lobato.

#### **Caratteri del citoplasma**

Eosinofilo, basofilo o policromatofilo.

Aloni perinucleari coesistenti con anomalie nucleari da effetto citopatico virale.

Bordi citoplasmatici indistinti.

#### **Caratteri del fondo**

Infiammatorio o pulito.

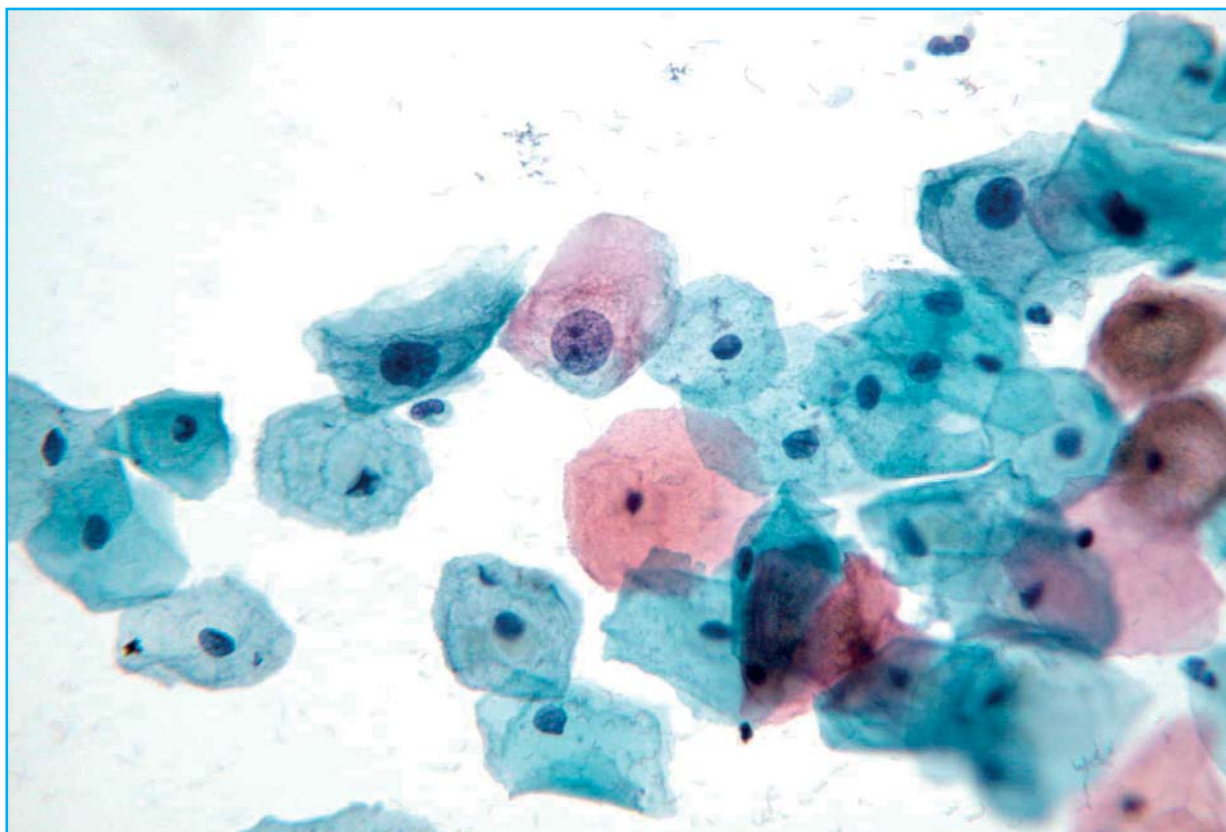
#### **Disposizione cellulare**

Cellule isolate o in ammassi, talora a perla.

Caratteristiche le cellule di piccola taglia rotondeggianti o a fibra o a girino (discheratosi).



**b) LSIL CIN 1 senza effetto citopatico virale**



**Specificazione**

Le anomalie nucleari sono limitate alle cellule di tipo superficiale o intermedio.  
La disposizione è per lo più a cellule singole.

**Caratteri del citoplasma**

Citoplasma eosinofilo o basofilo. Bordi cellulari ben distinti.

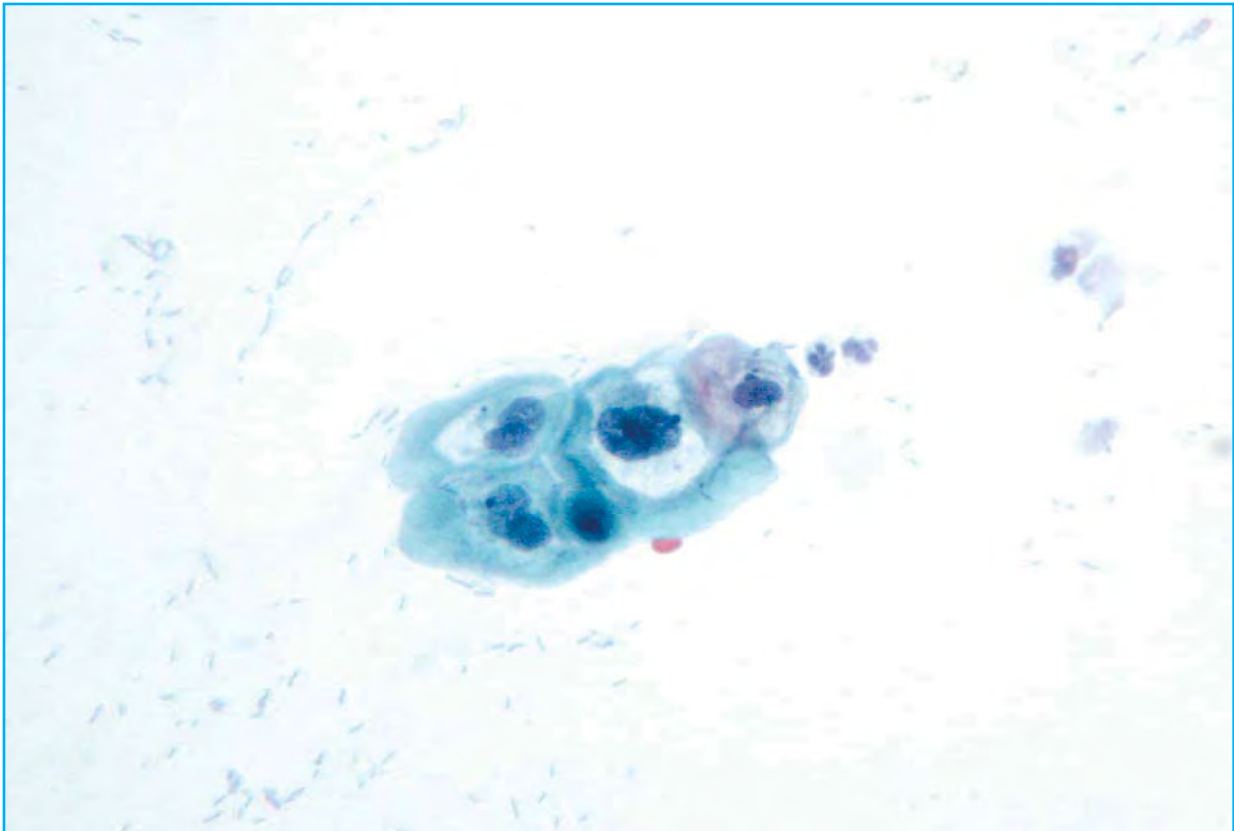
**Caratteri del fondo**

Infiammatorio o pulito.

**Disposizione cellulare**

Per lo più singole.

c) Alterazioni cellulari da HPV con CIN 1



*Commistione tra le due forme descritte.*

**Diagnosi differenziale**

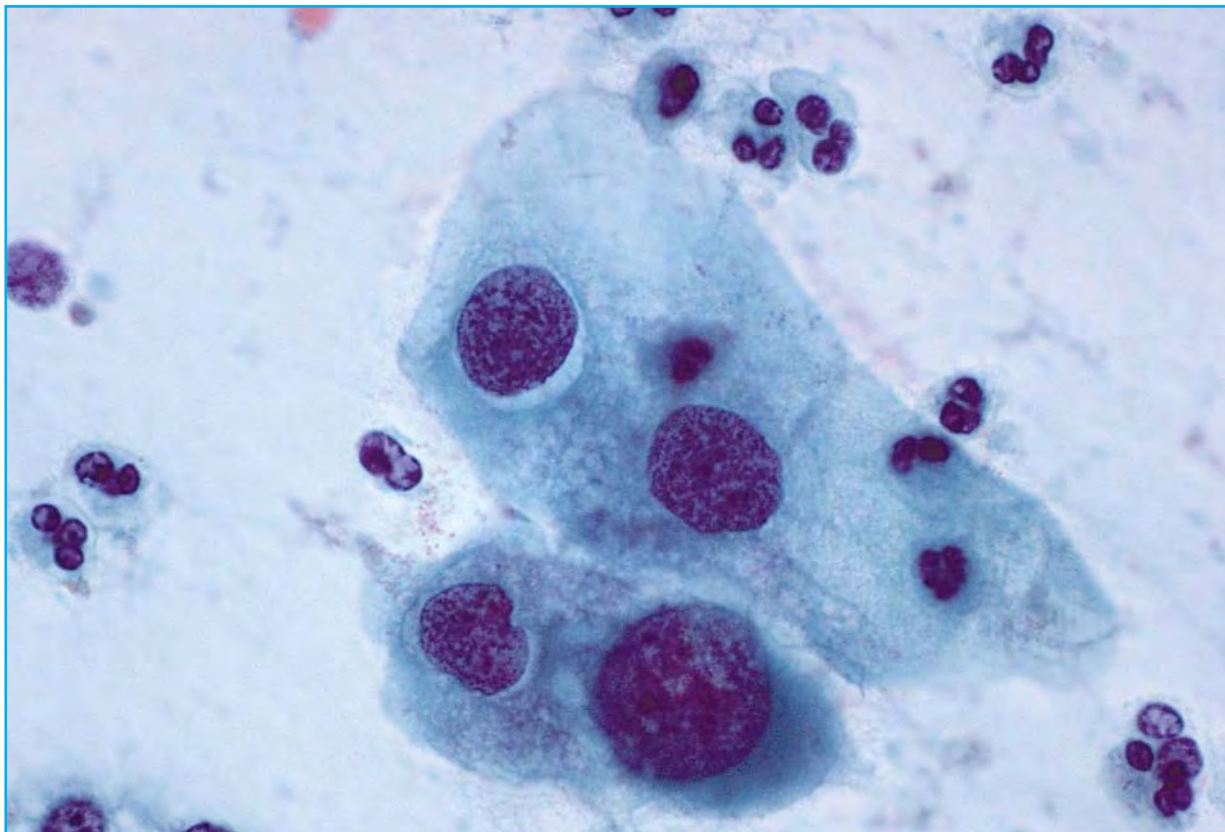
- Flogosi intensa
- Infezione erpetica
- Segni minori di HPV
- Radioterapia
- HSIL

**Provvedimenti consigliati**

Colposcopia.

## LESIONE SQUAMOSA EPITELIALE DI ALTO GRADO (HSIL)

### a) HSIL Displasia moderata (CIN 2)



#### **Specificazione**

La displasia moderata (CIN 2) è una delle categorie diagnostiche con minor riproducibilità e quindi viene inglobata dal TBS 2001 nell'HSIL.

Le cellule dell'HSIL sono in genere più piccole di quelle dell'LSIL.

Lo striscio usualmente è ricco di cellule anormali. Sono spesso presenti contemporaneamente cellule da LSIL e discheratociti.

Cellule endocervicali atipiche sono spesso presenti quando la lesione ha localizzazione giunzionale. Le cellule sono spesso monomorfe.

#### **Caratteri del nucleo**

Nuclei grandi almeno 2 volte il nucleo di una cellula parabasale. Disegno cromatinico riconoscibile con cromocentri. Assenti i nucleoli. Membrana nucleare irregolare. Rapporto N/C a favore del nucleo.

#### **Caratteri del citoplasma**

Citoplasma scarso per lo più basofilo con margini distinti, ma più abbondante che nel CIN 3.

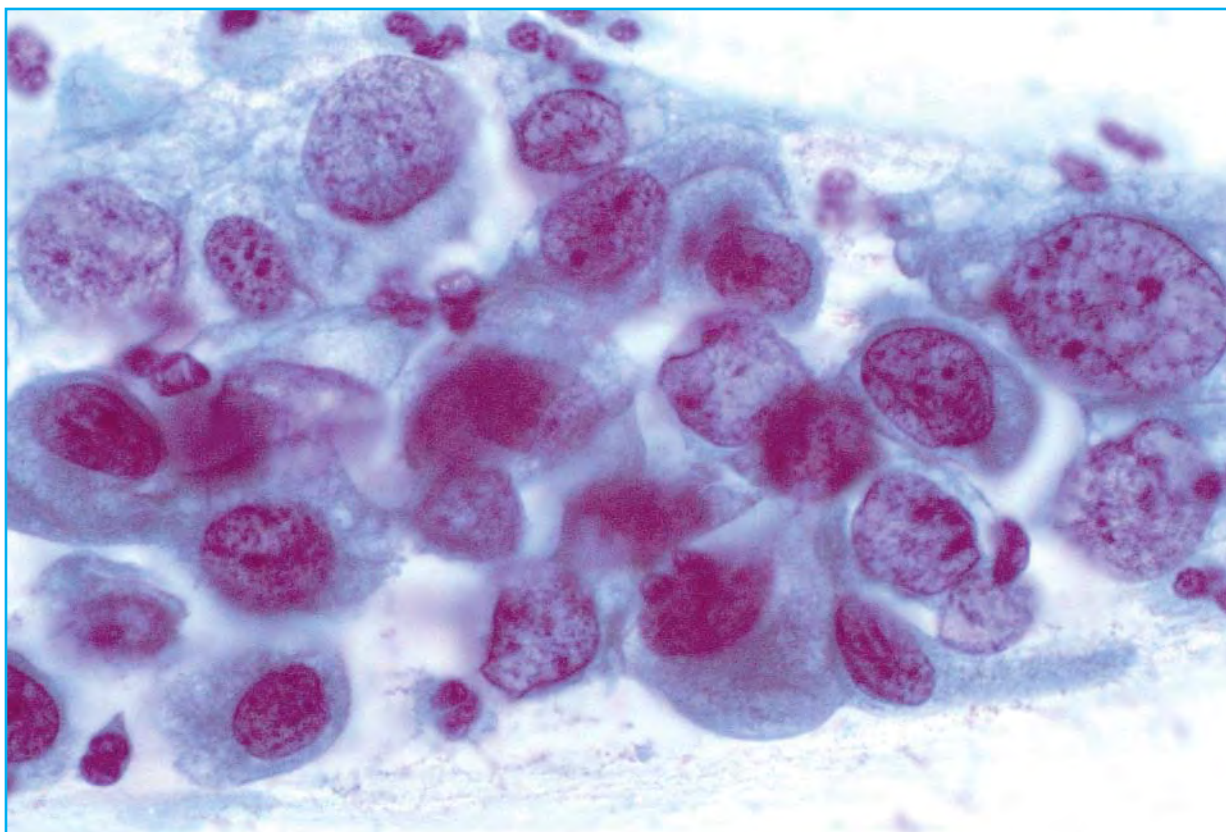
#### **Caratteri del fondo**

Pulito o infiammatorio.

#### **Disposizione cellulare**

Raramente isolate, generalmente in agglomerati.

**b) HSIL Displasia grave-carcinoma squamoso in situ (CIN 3)**



**Specificazione:** Nel CIN 3 lo striscio usualmente è ricco di cellule anormali.

**Caratteri del nucleo:** Nuclei ipercromatici con cromocentri basofili multipli.

Dimensioni di almeno 2 volte il nucleo di una cellula parabasale, ma l'area citoplasmatica si riduce ad una sottile rima, donde un notevole aumento del rapporto N/C. Membrana nucleare irregolare. Nucleoli generalmente assenti. Nuclei nudi anisonucleotici per citolisi.

*Per il carcinoma in situ:* nuclei con membrana nucleare ispessita che presenta una o più incisure. Disegno cromatinico riconoscibile con cromocentri. Minore ipercromasia.

**Caratteri del citoplasma:** Scarso, per lo più basofilo, raramente orangiofilo. Talora aspetti simil-sinciziali dovuti alla coesione delle cellule.

*Per il carcinoma in situ:* citoplasma scarso ma più abbondante rispetto al CIN 3.

**Caratteri del fondo:** Pulito o infiammatorio.

**Disposizione cellulare:** Singole o in lembi o aggregati sinciziali, talora cellule a fibra.

*Per il carcinoma in situ:* cellule per lo più monomorfe con disposizione a filiera in colate di muco. A volte aspetti di microbiopsia.

**Diagnosi**

- Endometrio
- MCR da distrofia
- ACUS
- ASC
- K squamoso
- Adenocarcinoma.

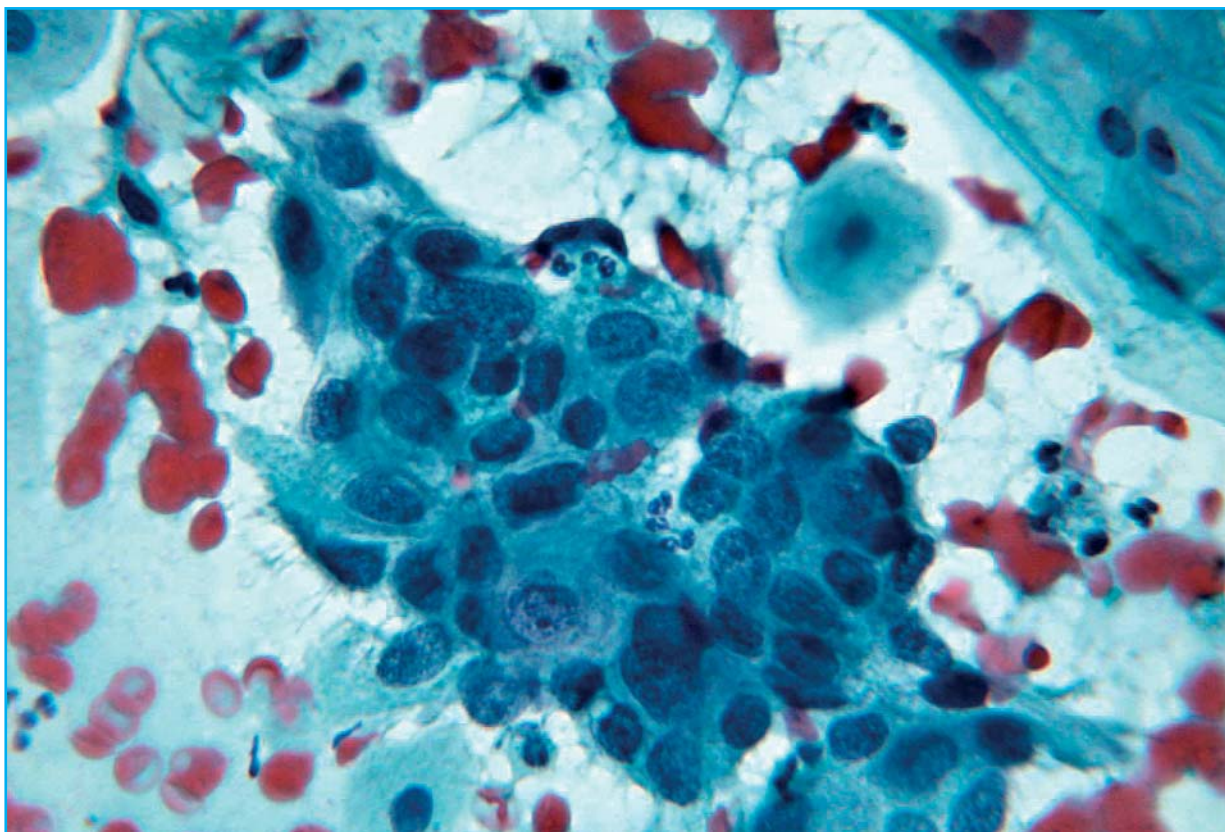
**Provvedimenti consigliati:**

Colposcopia.



## CARCINOMA SQUAMOSO

### Carcinoma squamoso



#### Specificazione

Le cellule hanno nuclei francamente atipici come nelle HSIL, sono polimorfe e sono accompagnate dalla diatesi tumorale.

#### Caratteri del nucleo

Cromatina irregolare a grosse zolle. Polimorfismo nucleare. Possibili mitosi atipiche. Macronucleoli.

**Caratteri del citoplasma:** Fenomeni di fagia.

**Caratteri del fondo:** Presenza di sangue lisato e fibrina. Necrosi marcata.

#### Disposizione cellulare

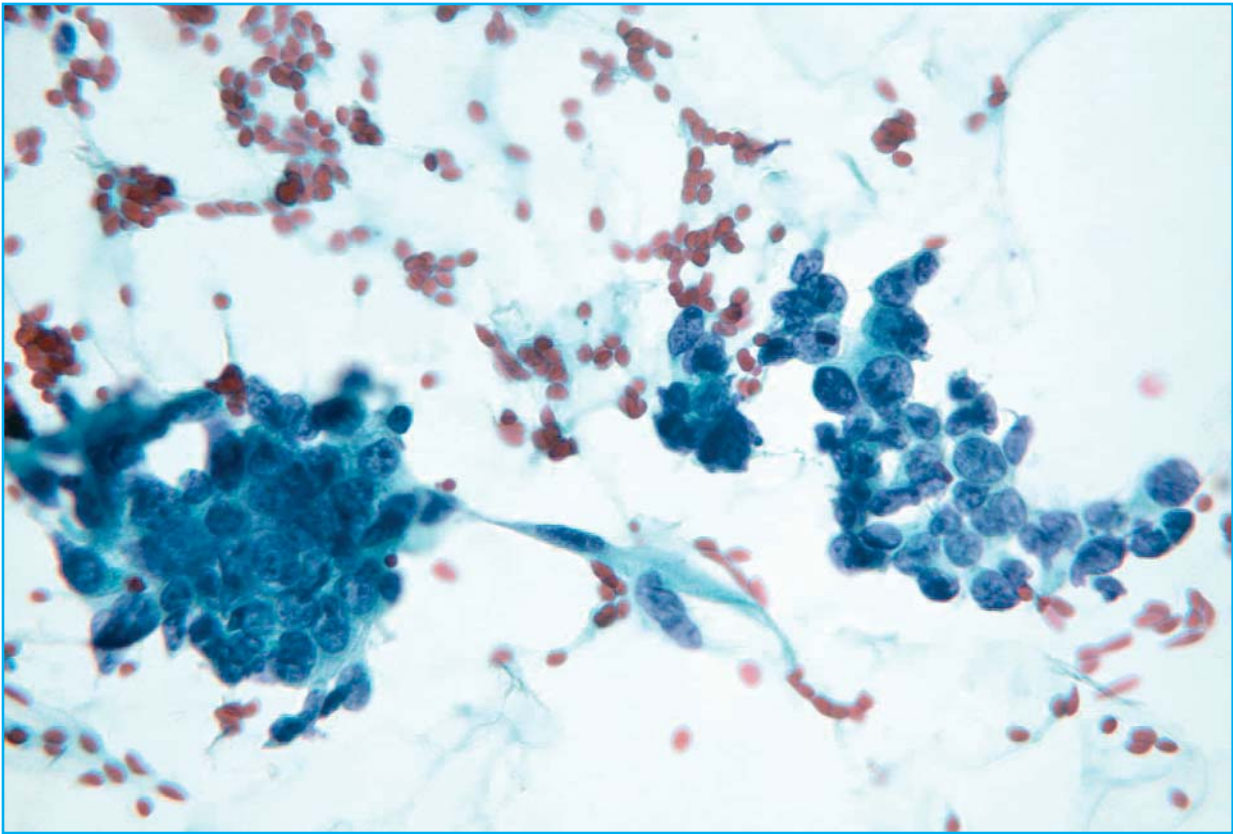
Irrilevante per la diagnosi.

#### Diagnosi differenziale

- Infiammazione con necrosi
- Radioterapia
- HSIL
- Adenocarcinoma invasivo.

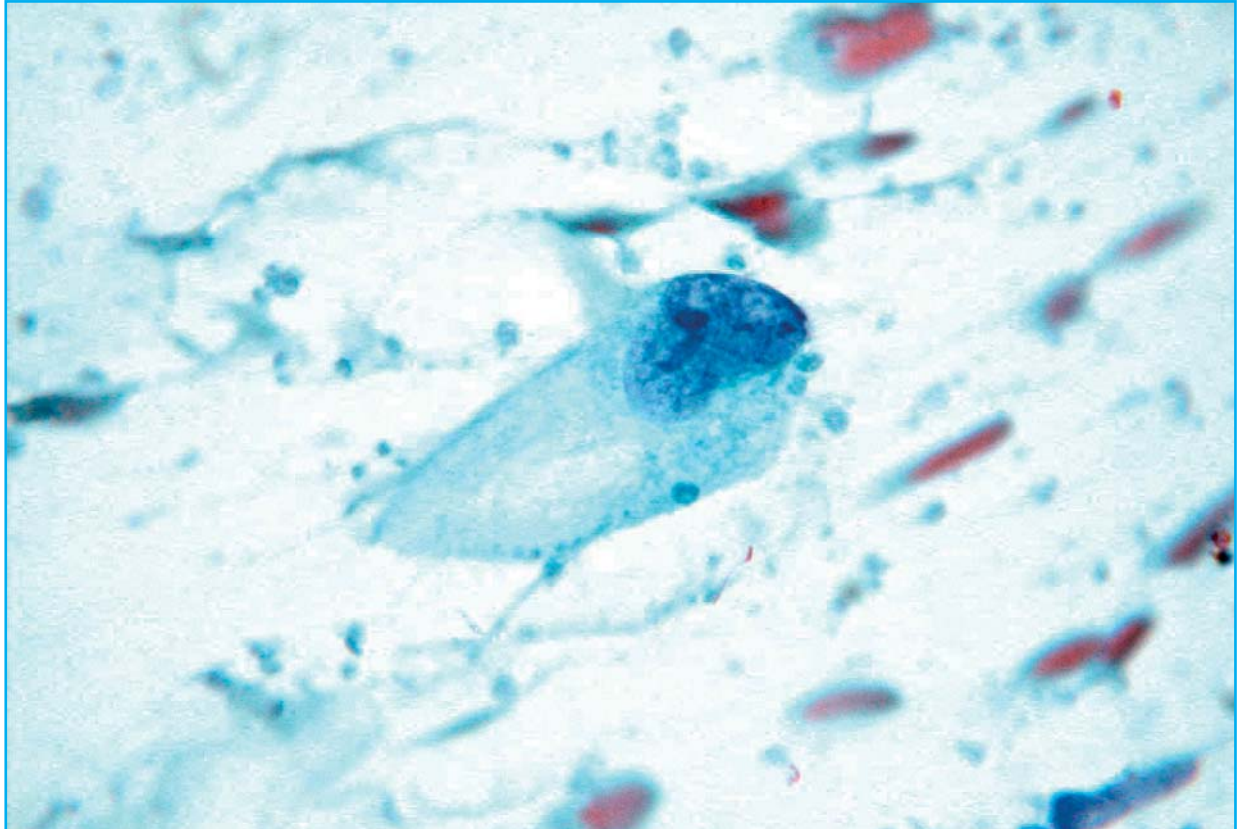
#### Provvedimenti consigliati

Colposcopia.



## ADENOCARCINOMA

### Adenocarcinoma probabilmente endocervicale



#### Specificazione

La diagnosi di adenocarcinoma è una diagnosi difficile soprattutto nelle forme ben differenziate. Il criterio della disposizione cellulare è più importante dell'atipia cellulare. La diagnosi differenziale tra endocollo e endometrio è complessa e poco riproducibile e non può essere oggetto di citologia di screening. Difficile la diagnosi di AIS (Adenocarcinoma In Situ).

#### Caratteri del nucleo

Nucleo lievemente ipercromico con nucleolo/i evidenti. Affollamento e sovrapposizione dei nuclei. Disposizione a palizzata. Nuclei ingranditi, allungati, stratificati.

*Per la forma invasiva:* macronucleoli nuclei chiari con cromatina a grosse zolle, mitosi.

#### Caratteri del citoplasma

Basofilo, talora vacuolizzato. Bordi sfrangiati.

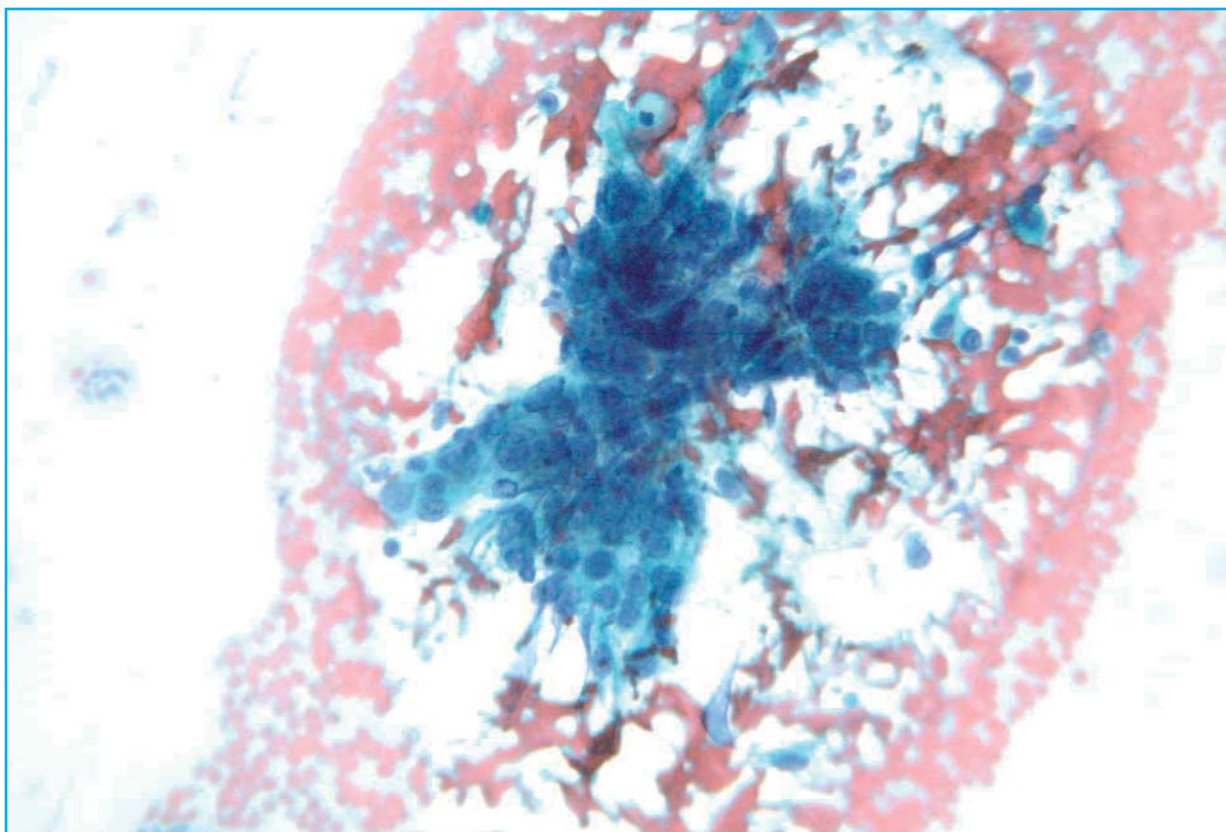
*Per la forma invasiva:* frequenti fenomeni di fagia.

#### Caratteri del fondo

Inflammatorio o necrotico.



### Adenocarcinoma probabilmente in situ (AIS)



#### **Disposizione cellulare**

A fuoco d'artificio, a fiore e a cellule singole colonnari con nucleo ad un polo. Cellule "in fuga" alla periferia di ammassi cellulari (AIS).

*Per la forma invasiva:* cellule isolate, in gruppi papillari, rosette o in lembi sovrapposti.

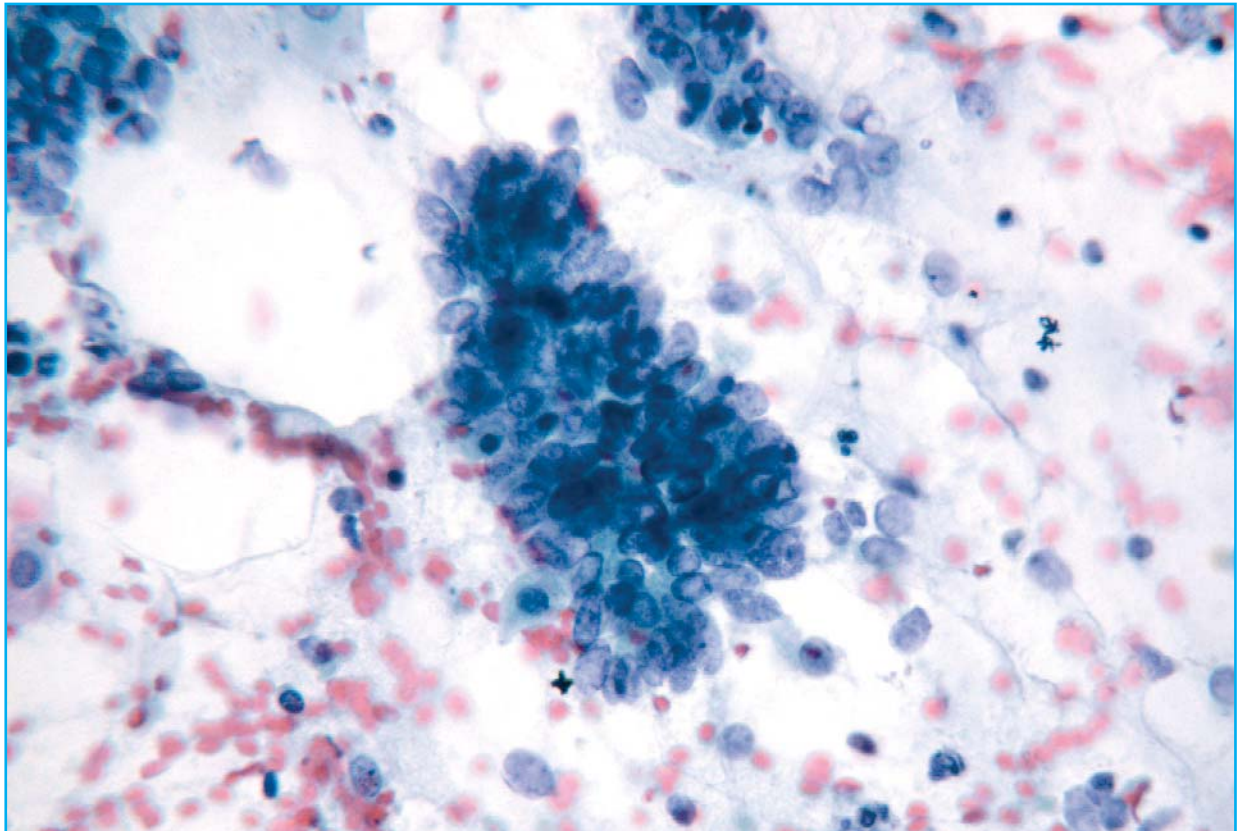
#### **Diagnosi differenziale**

- Endometrio normale degenerato
- Metaplasia tubarica (ciglia)
- Riparazione atipica
- Adenosi microghiandolare
- Carcinoma squamoso
- CTM.

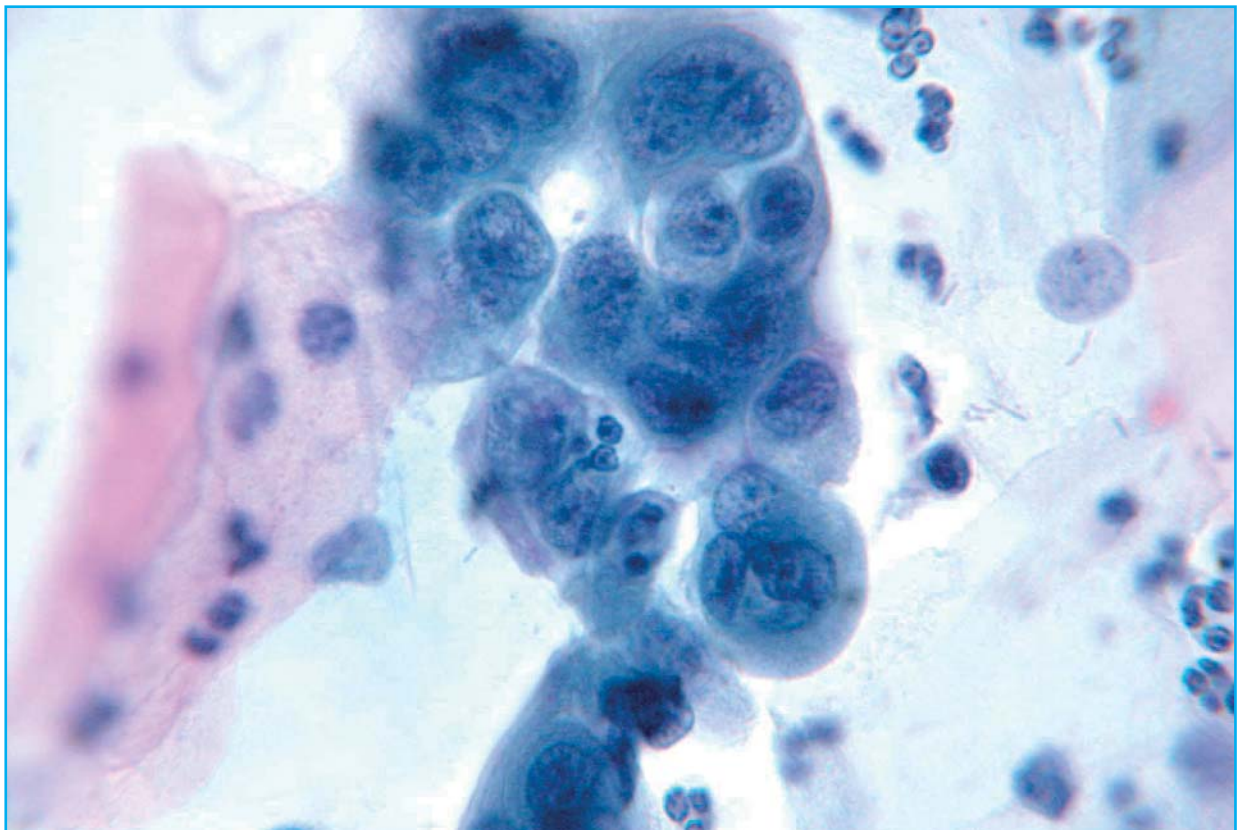
#### **Provvedimenti consigliati**

Coloscopia con eventuale valutazione clinico-strumentale dell'endocollo e/o dell'endometrio.

Adenocarcinoma probabilmente in situ (AIS)



Adenocarcinoma probabilmente endometriale





## CELLULE TUMORALI MALIGNI (CTM)



### **Specificazione**

Quasi tutte le neoplasie possono avere localizzazione genitale metastatica.

Ogni cellula atipica morfologicamente insolita deve far pensare ad una localizzazione secondaria.

### **Caratteri del fondo**

Indifferente. Spesso pulito o necrotico-emorragico.

### **Provvedimenti consigliati**

Se le caratteristiche citologiche suggeriscono una tipizzazione, questa deve venire formulata per essere utile al clinico per ulteriori accertamenti.



## SCHEMA CITOLOGICA CON PROVVEDIMENTI CONSIGLIATI

Regione Piemonte  
Screening per cervico-carcinoma  
Prevenzione Serena

### QUALITÀ

**ADEGUATO**

Presenza di cellule endocervicali e/o di componenti della zona di trasformazione: SI  NO

**INADEGUATO**

Motivo:

- Assenza e/o scarsità di cellule squamose
- Fissazione inadeguata
- Striscio ematico
- Citolisi
- Infiammazione totalmente oscurante
- Altro: \_\_\_\_\_

**SMARRITO/DISTRUTTO**

**MICROORGANISMI:** SI  NO

- |  |                          |  |                          |
|--|--------------------------|--|--------------------------|
| Candida Albicans                                 | <input type="checkbox"/> | Torulopsis Glabrata                        | <input type="checkbox"/> |
| Vaginosi batterica                               | <input type="checkbox"/> | Trichomonas Vaginalis                      | <input type="checkbox"/> |
| (Gardnerella Vaginalis, pepto-streptococchi ...) | <input type="checkbox"/> | Effetto citopatico da Herpes simplex virus | <input type="checkbox"/> |
| Actinomiceti                                     | <input type="checkbox"/> |  |                          |
| Altro: _____                                     |                          |  | <input type="checkbox"/> |

**INFIAMMAZIONE:** SI  NO

**DI ORIGINE NON SPECIFICABILE**

### REFERTO CITOLOGICO

#### NEGATIVO

- Negativo per lesioni intraepiteliali o maligne
- Negativo-modificazioni cellulari reattive

Da distrofia

Da IUD

Da flogosi

Da riparazione tipica

Da TER. attinica

negativo per altro

presenza anomala di endometrio >= 40 anni

#### POSITIVO

- Atipie cellule squamose (ASC)
- ASC-US (atipie di incerto significato)
- ASC-H (non si può escludere l'hsil)

Atipie cellule cilindriche (agc) AGC

Atipie cellule di origine indeterminata Endo-eso cervicali (ACUS) ACUS

SIL di basso grado – LGSIL (CIN I)

SIL di alto grado – HGSIL (CIN II-III)

Infezione da HPV: presente  assente

CA. squamoso

ADENO-CA

CTM NAS

**PROVVEDIMENTI CONSIGLIATI**

**RIPETIZ. PAP-TEST** a scadenza standard  dopo terapia antiflogistica   
 dopo terapia antidistrofica  a 6 mesi  a 1 anno   
 altro \_\_\_\_\_

**Il referto è definitivo?** SI  NO

lettore che ha refertato ed eventuale supervisore: \_\_\_\_\_

**DATA REFERTO:** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**PROVVEDIMENTI CONSIGLIATI**

Inadeguato 

- Per infiammazione oscurante → Ripetere dopo terapia antiflogistica
- Per distrofia marcata → Ripetere dopo terapia antidistrofica

Negativo per lesioni intraepiteliali o maligne  
 Negativo-modificazioni cellulari reattive da distrofia  
 Negativo-modificazioni cellulari reattive da IUD } Invio a 3 anni

Negativo- modificazioni cellulari reattive da flogosi e distrofia }
 

- Invio a 3 anni
- Controllo dopo terapia antiflogistica e antidistrofica

Negativo- modificazioni cellulari reattive da riparazione tipica → Invio a 1 anno

Negativo- modificazioni cellulari reattive da terapia attinica }  
 Presenza anomala di endometrio >= 40 anni } Invio in colposcopia

ASC-US (atipie di incerto significato) }
 

- Invio a 6 mesi
- HRHPV test se test positivo invio in colposcopia
- Controllo dopo terapia antidistrofica se ASC-US in atrofia)

**Tutti i Positivi (comprese ASC-H, AGC e ACUS) vanno in colposcopia.**

# DOCUMENTO SUL CONTROLLO DI QUALITÀ IN CITOLOGIA CERVICO-VAGINALE DI PREVENZIONE SERENA (1992-2005).

## Elaborazione dei dati.

**GR Montanari.**

Il Controllo di Qualità in citologia cervico-vaginale, oltre ad aumentare la riproducibilità della diagnosi citologica e di conseguenza la sua sensibilità e la sua specificità [1] ha una funzione di formazione continua del personale coinvolto, il cui lavoro viene sottoposto a verifica “non fiscale”, ma tendente a favorire il lavoro di gruppo e la corresponsabilità, nell’esprimere una diagnosi, di tutto il “team diagnostico”. La tendenza attuale in citologia diagnostica è di usare, anche nel Controllo di Qualità, tecniche alternative come l’automazione o l’evidenziazione di positività o meno ai test molecolari per il Virus del Papilloma Umano (HPV).

La particolare attenzione che, in questi ultimi anni, è stata data al Controllo di Qualità del Pap test è legata anche a ripercussioni medico legali. È noto [2] che negli Stati Uniti la maggior parte (76,6%) dei risarcimenti per controversie legali in Anatomia Patologica è legata ad errori in citologia cervico-vaginale, nonostante solo un terzo di tutte le cause intentate nella branca anatomopatologica siano per errori del Pap test.

Contrariamente alle tendenze attuali, che affidano alle macchine o alla biologia molecolare il Controllo di Qualità in citologia cervico-vaginale, il gruppo per il Controllo di Qualità in citologia cervico-vaginale dello screening Prevenzione Serena di Torino ha deciso di puntare sulla validità tuttora attuale del Controllo di Qualità interlaboratori di tipo prettamente morfologico. Inoltre descriviamo un’esperienza, tra le prime, di ottemperare alla “Conferenza Permanente per i rapporti fra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Trieste [3] che, nel capitolo 2.16, recita:

*“...al fine di garantire un’adeguata qualità, e in particolare per garantire che ogni screener veda un numero adeguato di preparati positivi, un laboratorio non deve esaminare meno di 25.000 Pap-test l’anno. Tale dimensione può essere raggiunta anche mediante il consorzio di diversi laboratori, a condizione che si garantisca la circolazione di tutti gli strisci positivi tra tutti gli screener, frequenti sessioni di revisione comune di preparati e la gestione in comune delle attività di valutazione e miglioramento della qualità ...”*

In Italia la I° survey del GISCi [4] ha evidenziato che solo 8/43 laboratori (18,6%) interpreta più di 25.000 test all’anno e 8 interpretano meno di 10.000 test all’anno (18,6%).

Lo screening del cervicocarcinoma “Prevenzione Serena” della città di Torino è attivo dal 1992. Inizialmente sono stati coinvolti nell’attività di screening 8 unità di prelievo e 3 centri di citologia, corrispondenti alla Anatomia Patologica dell’Ospedale Sant’Anna, alla Anatomia Patologica dello Ospedale San Giovanni Antica Sede e al Centro Provinciale Antitubercolare, nei quali l’attività di screening spontaneo per il cervicocarcinoma data dagli anni sessanta.

Attualmente, il programma di screening di Torino è organizzato con 6 centri di lettura citologica in ospedali diversi che leggono circa 40.000 Pap test/anno ed un centro di secondo livello con diagnostica cito-istologica. I Controlli di Qualità applicati routinariamente nello screening citologico per cervicocarcinoma “Prevenzione Serena” di Torino sono:

- Correlazione cito-istologica
- Rescreening dei Pap test pregressi nei casi falsi negativi



- Monitoraggio statistico delle diagnosi
- Valutazione dei cancri intervallo
- Partecipazione alla circolazione di set di vetrini diagnostici
- Peer review (lettura collegiale)

Tuttavia, il suddetto screening ha avuto anche esperienza di altri Controlli di Qualità:

- Revisione rapida
- Semina di vetrini
- Immagini digitali
- Citologia assistita da strumenti automatici
- Citologia in fase liquida con HRHPV test
- Follow-up dei casi falsi positivi.

**La prima fase** del Controllo di Qualità del Pap test nello screening “Prevenzione Serena” (1992) prevedeva:

- Una revisione del 5% dei Pap test diagnosticati negativi, scelti con criteri di casualità, nelle letture giornaliere di ogni citologico (206/4.120 Pap test)
- Una revisione tra citologi e tra citologi e supervisori che evidenziò: nessuna discordanza maggiore (CIN e carcinoma invasivo), una discordanza del 3,8% sugli inadeguati evidenziata dai supervisori, nessuna discordanza sugli agenti flogistici ed una discordanza dell'1,9% sugli HPV senza CIN evidenziata dai supervisori.

**La seconda fase** del Controllo di Qualità del Pap test nello screening “Prevenzione Serena” (1993) prevedeva:

- Circolazione di set standard
- Controllo tra citologi e supervisori
- Controllo tra supervisori (consensus diagnosis)
- Controllo tra supervisori ed esame istologico.

**La terza fase** del Controllo di Qualità del Pap test nello screening “Prevenzione Serena” (1994) prevedeva la circolazione di due set di vetrini tra i 5 Centri di Lettura previsti a Torino, al CSPO di Firenze ed in Danimarca; il K Index è sempre rimasto sotto la soglia dello 0,67:

	I° set KI	II° set KI
• Inadeguato:	0,35	0,45
• Negativo:	0,32	0,38
• MCR (ACR. BCC):	0,16	0,19
• ASC/AGC:	0,06	0,17
• LSIL:	0,56	0,41
• HSIL:	0,50	0,64

Ciò nonostante, la valutazione dei dati nell'anno '93 ha evidenziato che mentre la riproducibilità della diagnosi citologica dei tre laboratori sulle lesioni preneoplastiche e neoplastiche era ragionevole, era invece bassa soprattutto nei quadri di modificazioni cellulari reattive (MCR) e negli strisci inadeguati (tabella 1).

Questi risultati comportavano un'alta percentuale di ripetizione del prelievo e di invii in colposcopia, perché alcune

**Tabella 1.** “Prevenzione Serena” Torino, donne rispondenti tra il 1-12-92 ed il 31-12-93 (Totale 14.343).

DIAGNOSI	LAB 1		LAB 2		LAB 3	
	N	%	N	%	N	%
Inadeguato	199	4,6	374	9,0	428	7,4
Modif. Reattive	998	23,1	170	4,0	360	6,3
LGSIL	32	0,7	5	0,0	12	0,3
Altro	3.097	71,6	3.671	87,0	4.907	86,0
Pap Test	4.326	100,0	4.220	100,0	5.707	100,0

Modificazioni Cellulari Reattive e un risultato due volte inadeguato venivano inviate in colposcopia dal programma. Con l'ingresso dal 1° gennaio 1999 degli altri 3 centri di citologia corrispondenti alle Anatomie Patologiche dell'Ospedale

Martini, dell'Ospedale Maria Vittoria e dell'Ospedale San Giovanni Battista III Servizio dell'Università di Torino si è temuto che la situazione potesse peggiorare. Tale peggioramento è evidenziato dai dati delle donne inviate nel 1999, che mostrano

notevoli variazioni riguardanti le categorie borderline (tabella 2) e gli inadeguati che

tuttavia non sono così accentuate per i tre laboratori di nuova cooptazione (tabella 3).

**Tabella 2.** Distribuzione delle diagnosi citologiche per laboratorio.

	S.G.A.S.	C.P.A.	S. Anna	Martini	M.Vittoria	Molinette	Totale	
	%	%	%	%	%	%	N	%
Inadeguato tecnico	0,32	7,77	2,37	1,91	2,27	5,31	1.327	3,39
Inadeguato infezione oscurante	0,14	5,35	2,51	0,36	0,23	2,40	904	2,31
Negativo	51,50	79,76	77,04	93,63	87,03	86,29	29.119	74,40
Modif. Reattive	46,87	6,47	16,36	3,56	8,87	4,94	7.338	18,75
ASCUS/AGUS	0,34	0,28	0,72	0,28	1,02	0,42	185	0,47
LSIL	0,77	0,29	0,91	0,18	0,20	0,09	231	0,59
HSIL	0,05	0,06	0,09	0,08	0,20	0,09	31	0,08
CTM	0,01	0,02	0,00	0,00	0,00	0,00	3	0,01
Totale	100,00 (9.431)	100,00 (10.181)	100,00 (10.923)	100,00 (3.877)	100,00 (2.560)	100,00 (2.166)	39.138	100,00

**Tabella 3.** “Prevezione Serena” Torino, donne rispondenti nel 1999.

LAB	S.G.A.S.	C.P.A.	S. Anna	Martini	M.Vittoria	Molinette
Modif. Reattive	46,8%	6,5%	16,3%	3,5%	8,8%	4,9%
DATI DEL 1992-93	23,1%	4,0%	6,3%	-	-	-

Queste due ultime tabelle dimostrano, a nostro avviso, l'utilità dell'istituzione del gruppo per il Controllo di Qualità, votato dal Comitato Tecnico Scientifico della Città di Torino. Il gruppo si è riunito per la prima volta all'inizio del 1999 ed ha evidentemente influenzato, fin dai primi incontri, i risultati dei tre laboratori di nuova entrata. Il lavoro del gruppo è stato oggetto di valutazione nell'ambito del Comitato, mediante almeno una relazione annuale, l'ultima delle quali riguarda i dati del secondo semestre 2001. Gli scopi e la composizione del gruppo sono stati ribaditi nel verbale della Riunione del Comitato Tecnico del 24/01/2001 [5].

Il gruppo si riunisce all'incirca quindicinalmente e coinvolge tutti i 18 lettori impegnati nello screening Prevenzione Serena Torino; hanno aderito spontaneamente lettori di altri centri di lettura citologica. Si pensa di poter ottenere così un coinvolgimento nel Controllo di Qualità di lettori di citologia non coinvolti nello screening.

I Controlli di Qualità sono stati estesi alla Regione Piemonte dal 2004. Viene utilizzato per la lettura un microscopio a testata multipla e viene formulata una diagnosi di maggioranza. I casi incerti vengono sottoposti al giudizio di tutti i presenti con il coordinamento di tre supervisori (GM, BG, FP) allo scopo di esprimere una diagnosi, che viene poi valutata con il controllo istologico eseguito dalle tre colposcopie di II° Livello e valutato dal team dell'Anatomia Patologica dell'Ospedale Sant'Anna il cui Primario (BG) è sempre presente al gruppo. Il gruppo è stato coordinato da tre supervisori fino al II° trimestre 2005, in cui i supervisori sono diventati cinque (GM, BG, FP, GA, SA, BG). La scelta di condurre il gruppo in tre e poi in cinque Citopatologi di esperienza, è nata dall'esigenza di evitare il più possibile che la diagnosi del supervisore influenzasse troppo la diagnosi di maggioranza e si venisse così a creare all'interno del gruppo l'“Opinion Leader”. I suddetti incontri del Gruppo del Controllo

di Qualità, a partire dalla fine dell'anno 2001 sino ad oggi, sono stati tutti verbalizzati e giacciono al CPO Piemonte e all'Assessorato della Sanità della Regione Piemonte.

Il gruppo lavora anche revisionando i preparati discordanti nella correlazione istologica, dei quali viene seguito il follow-up. Mediante tale revisione collegiale dei preparati discordanti nella correlazione citostologica, il gruppo può così intervenire sulla specificità, cercando di ridurre i falsi positivi.

Il gruppo ha prodotto una scheda di referenziazione citologica per gli screening in accordo con il TBS 2001 [6], approvata dalla SIAPEC, sezione Piemontese, ed un syllabus. Il syllabus è un vademecum di definizioni delle caratteristiche morfologiche delle varie categorie diagnostiche del TBS (prima 1991 ora 2001), con la descrizione delle caratteristiche dei nuclei, dei citoplasmici, del fondo e del tipo di aggregazione cellulare, con l'elenco delle diagnosi differenziali in rapporto ad analogie morfologiche e con le raccomandazioni da utilizzare secondo le indicazioni del programma di screening riguardanti il comportamento per le varie categorie diagnostiche. Il syllabus, correlato di immagini fotografiche, è parte integrante ed esplicativa della scheda e si pensa ad una sua pubblicazione da parte del CPO e della Regione Piemonte, ed è pubblicabile anche sul Sito Nazionale della SIAPEC.

Le riunioni per il Controllo di Qualità sono state accreditate secondo la normativa per la Formazione Continua in Medicina (E.C.M.) [7].

Tramite le riunioni del gruppo del Controllo di Qualità interlaboratori, con la revisione collegiale dei preparati, vi è stata una riduzione dei richiami alla ripetizione del Pap test e di invii al secondo livello colposcopico, con beneficio in termini di costi e di "stress psicologico" per le donne convocate dallo screening (vedi Tabelle 4-10). La revisione dei preparati discordanti con l'istologia è servita in termini culturali e for-

mativi per un controllo dei falsi positivi e quindi per migliorare la specificità della diagnosi di primo livello. Vi è stato inoltre un miglioramento apprezzabile della riproducibilità tra i laboratori, poiché si interviene in fase prediagnostica. Gli incontri sono occasioni di formazione continua degli operatori, con integrazione ed inserimento dei nuovi lettori. La formulazione di un syllabus ha fornito un promemoria utile ad ogni operatore, da consultare in fase di elaborazione diagnostica. L'esperienza maturata ha portato il gruppo a porre, nelle specificazioni allegate alla scheda citologica, alcune limitazioni alla variabilità delle diagnosi, indicando che, ad esempio, la percentuale di Modificazioni Cellulari Reattive per flogosi, con indicazione a ripetere il prelievo, non deve superare il 5% del totale delle Modificazioni Reattive. Le altre Modificazioni Reattive vanno al controllo triennale.

In un regime di assenza di Controlli di Qualità dei test di biologia molecolare e di lettura automatica, il classico Pap test mantiene, se eseguito con correttezza, una sua dignità diagnostica.

Tuttavia, attualmente, si prevede l'utilizzo di immagini digitali inviate sia per CD che per telepatologia, per le realtà regionali extra torinesi. Da uno studio di concordanza in telepatologia a "Prevenzione Serena" condotto dal Dott. Riccardo Arisio nel 2003, in cui sono stati teletrasmessi 18 casi con diagnosi citologica con Pap test dal negativo al carcinoma invasivo, è emerso che il K complessivo interosservatori è stato 0,58, 0,41 per il negativo, 0,47 per LSIL, 0,77 per HSIL.

In sintesi, la revisione collegiale dei Pap test ha prodotto i seguenti effetti:

- Riduzione dei richiami in citologia
- Riduzione degli invii al II° livello colposcopico
- Miglioramento della riproducibilità interlaboratorio
- Formazione di nuovi lettori, nonché una continua produzione di formazione
- Produzione di un Syllabus utile ad ogni



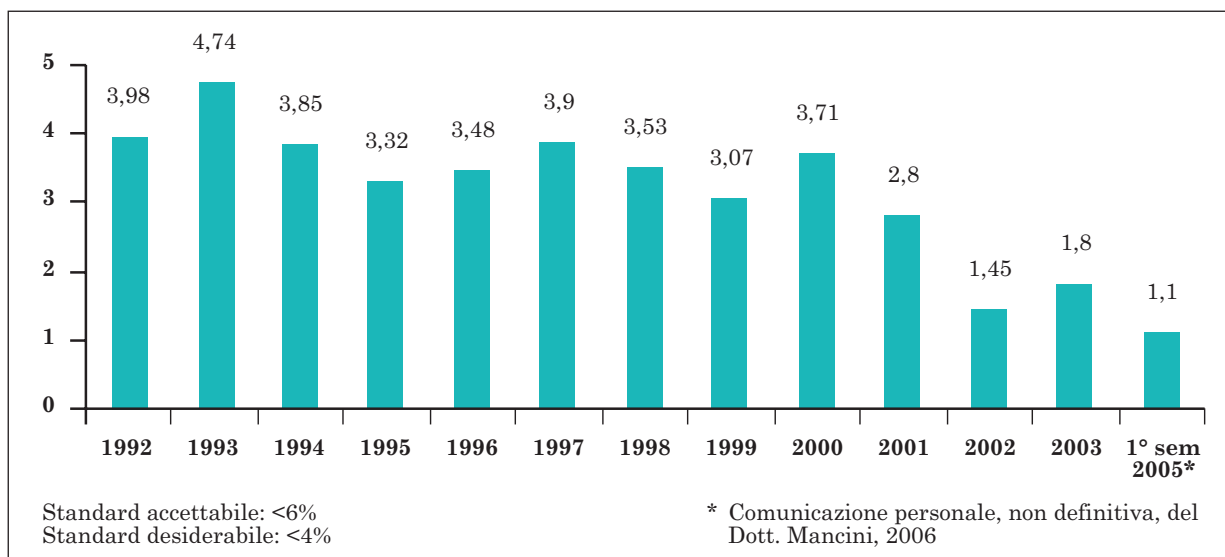
citoscreener nell'elaborazione diagnostica

- Espressione, con il consenso di tutti i partecipanti, di alcuni "paletti" limitati-

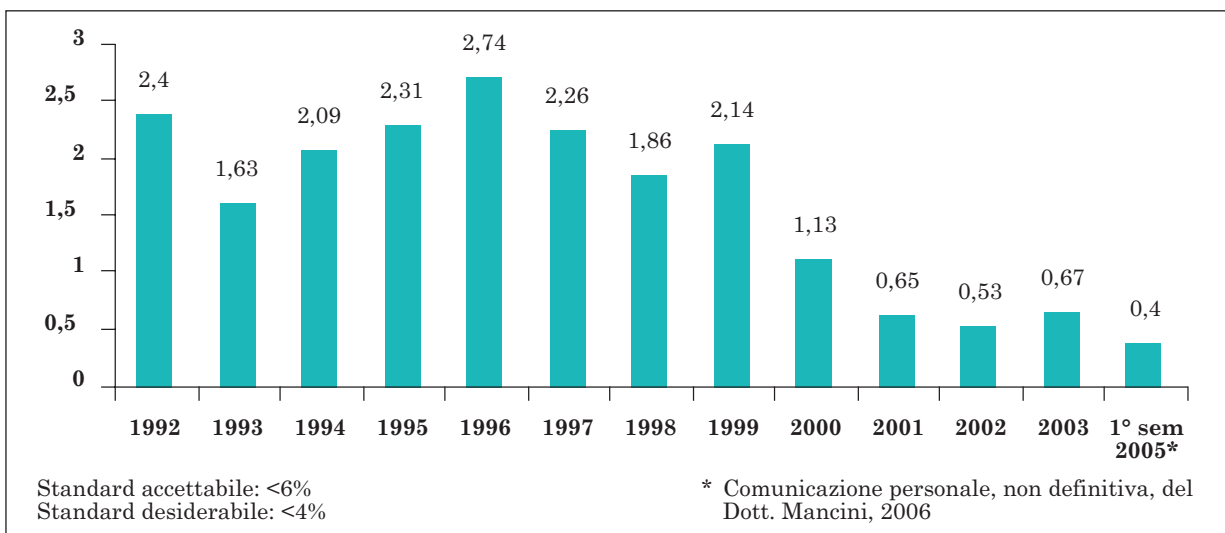
vi di alcune diagnosi (ad esempio MCR, ASC)

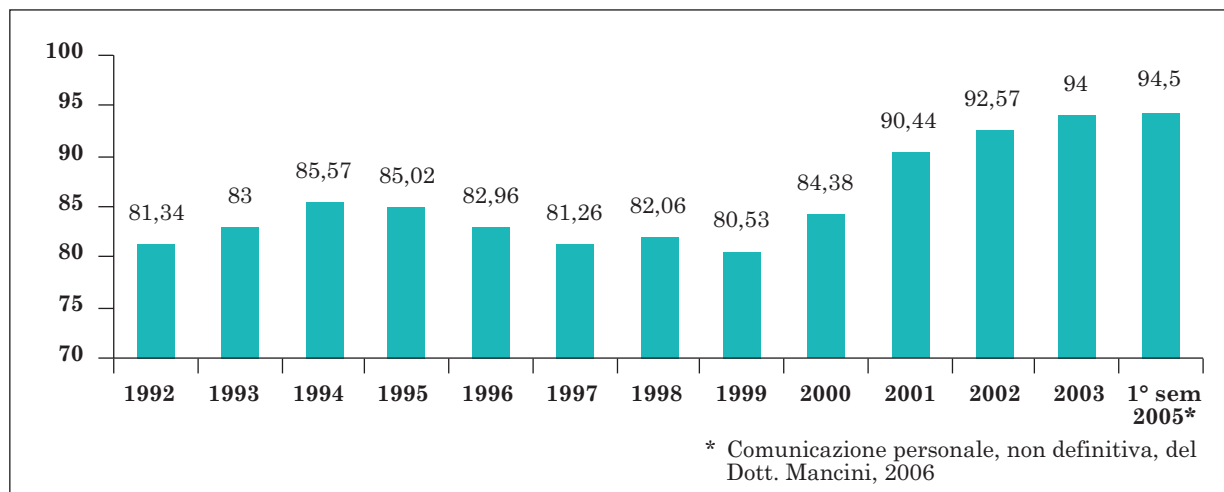
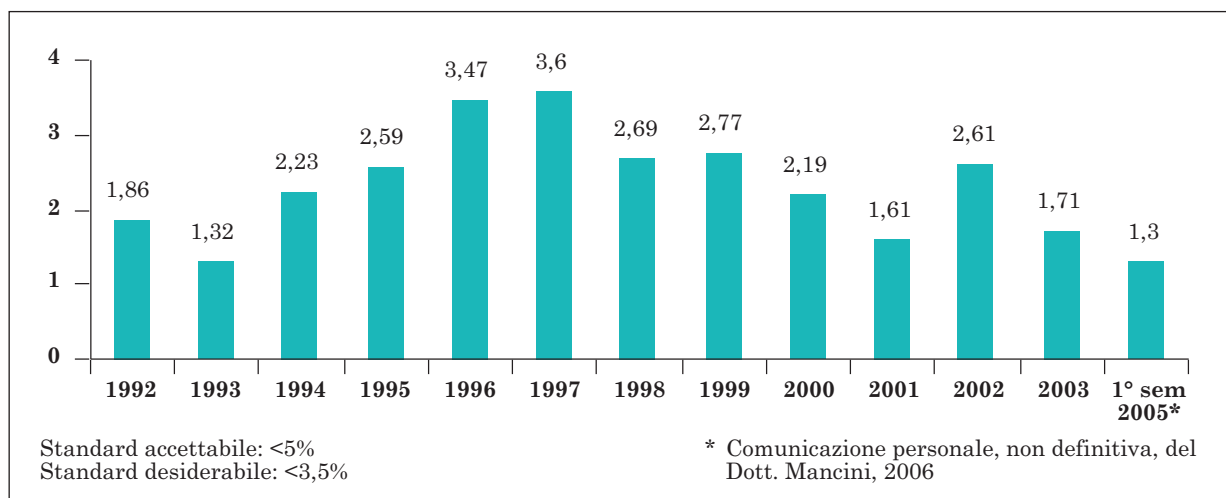
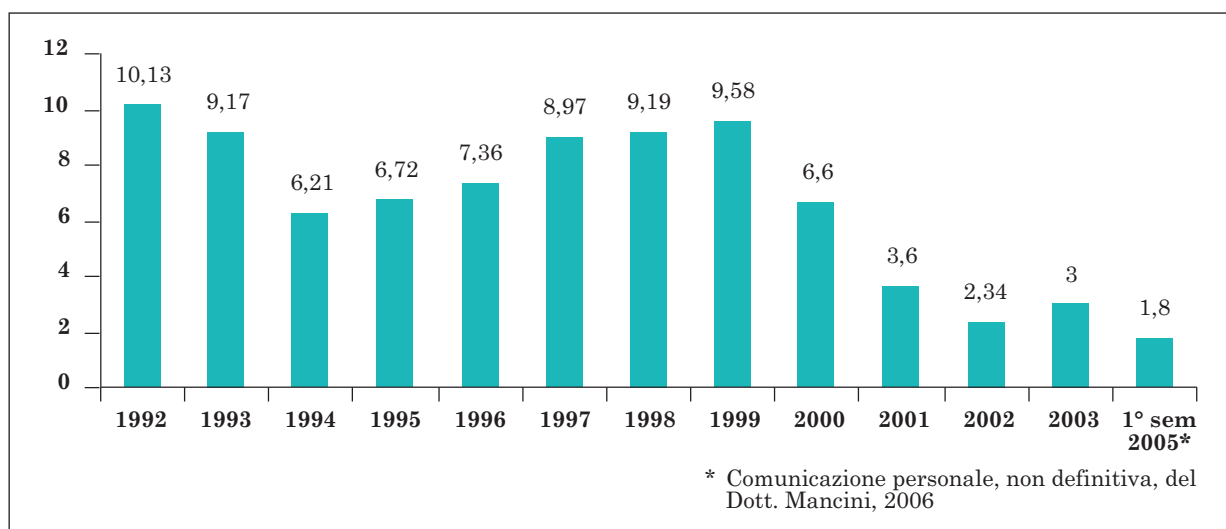
- Produzione di una scheda citologia, approvata dalla SIAPEC regionale.

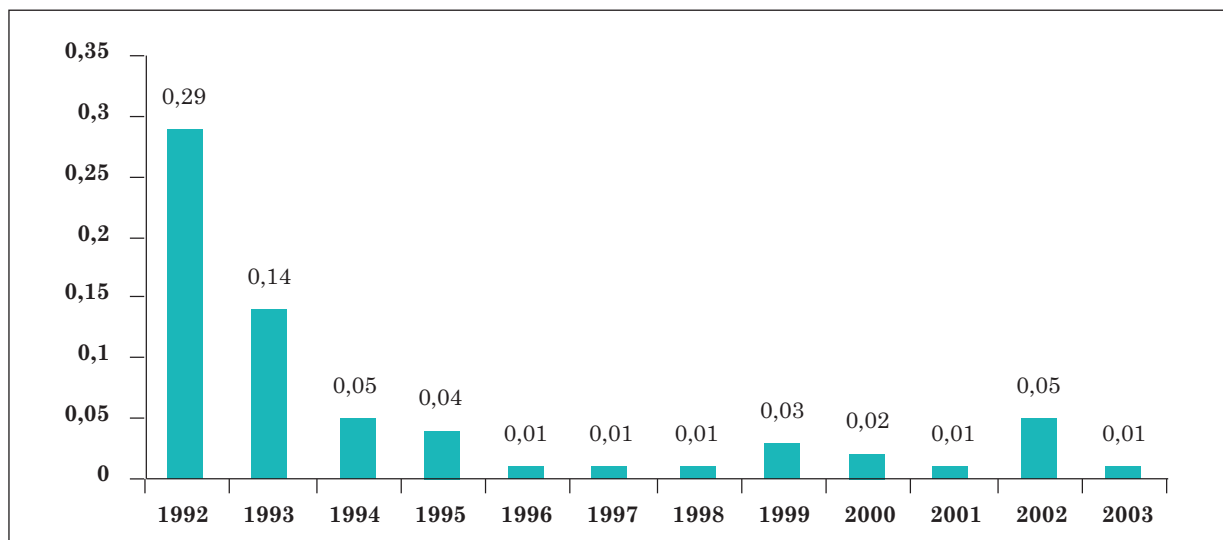
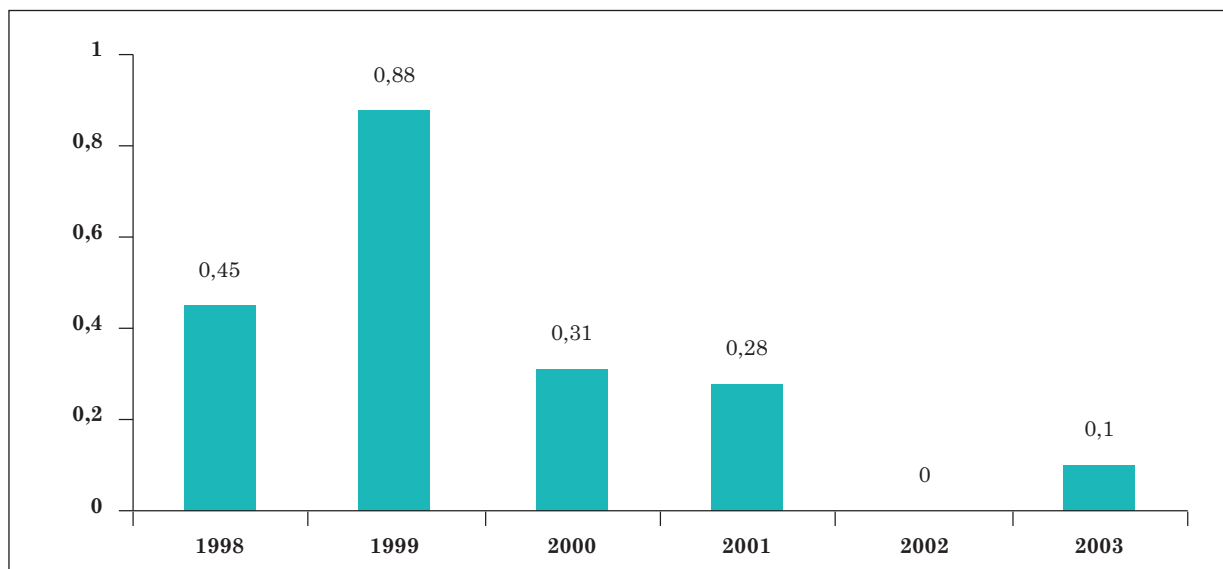
**Tabella 4.** Ripetizione immediata % (= inadeguatezza tecnica).



**Tabella 5.** Ripetizione dopo terapia per inadeguatezza (%).



**Tabella 6.** Ripetizione a tre anni (%).**Tabella 7.** Invio in colposcopia (%).**Tabella 8.** Ripetizione per MCR% (%).

**Tabella 9.** Lettere ad hoc (%).**Tabella 10.** Ripetizione a breve termine 6-12 mesi (% media).

Il Valore Predittivo Positivo (VPP) deriva dal rapporto fra i veri positivi e la somma fra i veri positivi ed i falsi positivi, ad oggi questi sono i dati (Dott. Ettore Mancini, 2006):

ANNO 2000	VPP CIN I + = 13,7%	VPP CIN II + = 7,9%
ANNO 2001	VPP CIN I + = 24,5%	VPP CIN II + = 13,1%
ANNO 2002	VPP CIN I + = 26,6%	VPP CIN II + = 13,6%
ANNO 2003	VPP CIN I + = 26,6%	VPP CIN II + = 12,6%

Il tasso di identificazione (Detection Rate):

ANNO 2000	DR CIN I + = 2,01‰	DR CIN II + = 1,22‰
ANNO 2001	DR CIN I + = 3,27‰	DR CIN II + = 1,75‰
ANNO 2002	DR CIN I + = 3,70‰	DR CIN II + = 1,70‰
ANNO 2003	DR CIN I + = 3,00‰	DR CIN II + = 1,80‰





## BIBLIOGRAFIA

1. COCCHI V, SINTONI C, CARRETTI D, SAMA D, CHIARI U, SEGALA V, DELAZER AL, GRILLI N, PAPALEO R, GHIRARDINI C, BUCCHI L. External quality assurance in cervical vaginal cytology: International agreement in the Emilia Romagna region of Italy. *Acta Cytol* 1996; 40: 480.
2. KAMINSKY DB. Irreducible error rate. The Pap smear scenario. National Patient safety Foundation, Chicago, 1999.
3. Conferenza Permanente per i rapporti fra lo Stato, le Regioni e la Province Autonome di Trento e Trieste. *Gazzetta Ufficiale* N°100 del 2/05/2001 allegato 3 bis, 115.
4. RONCO G, IOSSAA, NALDONI C, PILUTTI S, ANGHINONI E, ZAPPA M, DALLA PALMA P, CIATTO S, SEGNAN N. A first survey of organized cervical cancer screening programs in Italy. *Tumori* 1998; 84: 624.
5. Comitato Tecnico Interaziendale di Prevenzione Secondaria dei Tumori A.S.L. 1-2-3-4 – Aziende Ospedaliere OIRM - Sant'Anna e San Giovanni Battista. Verbale della Riunione del 24/01/2001 punto 6, 2.
6. The 2001 Bethesda System. Terminology for reporting results of Cervical Cytology *JAMA*, 2002; 287: 2114.
7. Normativa ECM. Decreto Legislativo del Ministero della Sanità 229 del 19/6/99: Norma per la razionalizzazione del Sistema Sanitario Nazionale, in particolare articolo 16 bis, ter, quater, quinties, sexies.

## QUADERNI CPO-PIEMONTE \*

- N° 1 MERLETTI F, MIGLIARETTI G, CADUM E, CISLAGHI C, DAL CASON M. "Atlante della mortalità tumorale nelle province di Novara e Verbano-Cusio-Ossola 1980-1991." Novara 1999.
- N° 2 CICCONE G, MIGLIARETTI G, ROSATO R, MASSA A, EMANUELLI S, MERLETTI F. "La mobilità sanitaria per ricoveri oncologici nella Regione Piemonte con approfondimenti sul Polo di Novara (anno 1997)." Novara 1999.
- N° 3 SACERDOTE C, FIORINI L, DALMASSO M, VINEIS P. "Alimentazione e rischi di cancro: indagine su un campione di 10054 volontari residenti nell'area torinese." Torino, luglio 2000.
- N° 4 MAGNANI C, PASTORE G, MOSSO ML, DALMASSO P, VISCOMI S, MADON E, ZANETTI R, MERLETTI F, TERRACINI B. "Frequenza e prognosi dei tumori infantili in Piemonte. Il Registro dei Tumori Infantili in Piemonte 1967-94." Torino, gennaio 2001.
- N° 5 CICCONE G, ROSATO R, MIGLIARETTI G, MERLETTI F. "La mobilità sanitaria per ricoveri oncologici nella Regione Piemonte. (anno 1998)." Torino, giugno 2001.
- N° 6 CICCONE G, PISCOPO M, ROSATO R, MERLETTI F. "La mobilità sanitaria per ricoveri oncologici nella Regione Piemonte. (anno 1999)." Torino, dicembre 2001.
- N° 7 ROSATO R, BALDI I, DI CUONZO D, PAGANO E, MERLETTI F, CICCONE G. "La mobilità sanitaria per ricoveri oncologici nella Regione Piemonte. (anno 1997 - 2001)." Torino, giugno 2003.
- N° 8 GIORDANO L, CHARRIER L, COPPO A, D'ELIA P, DI STEFANO F, MOLINAR R, PICCINELLI C, SENORE C, SEGNAN N. "Le attività di contrasto al fumo di tabacco nella Regione Piemonte." Torino, gennaio 2005.
- N° 9 VANARA F, SENORE C, SEGNAN N. "Screening del cancro coloretale." Torino, gennaio 2005.
- N°10 MINOZZI S, SENORE C, CICCONE G, DE ANGELIS C. "L'utilizzo dell'ecoendoscopia nella diagnosi e stadiazione dei tumori gastroenterici." Torino, febbraio 2005.
- N°11 PAGANO E, CICCONE G. "Radioterapia in Piemonte: strutture, attività e fabbisogno. Anni 2001-2003." Torino, maggio 2005.
- N°12 ALESSI D, PASTORE G, BAGNATI R, BAUSSANO I, DALMASSO P, DAMA E, GREGORI D, MAULE M, MOSSO ML, TERRACINI B, ZANETTI R, ZUCCOLO L, MERLETTI F, MAGNANI C. "Frequenza e prognosi dei tumori infantili in Piemonte. Il Registro dei Tumori Infantili del Piemonte 1967-2004" Torino, gennaio 2006.

## PUBBLICAZIONI CPO-PIEMONTE \*

RELAZIONE SANITARIA SULL'ONCOLOGIA IN PIEMONTE: ASPETTI EPIDEMIOLOGICI.  
Relazione 2004.

RELAZIONE SANITARIA SULL'ONCOLOGIA IN PIEMONTE: ASPETTI EPIDEMIOLOGICI.  
Relazione 2003.

SARCOMI DEI TESSUTI MOLLI NELL'ADULTO - linee guida clinico organizzative per la Regione Piemonte. Ottobre 2004.

CARCINOMA DEL POLMONE - linee guida clinico organizzative per la Regione Piemonte.  
Febbraio 2004.

TUMORE DELLA MAMMELLA - linee guida clinico organizzative per la Regione Piemonte.  
Luglio 2002.

TUMORI DEL COLON-RETTO - linee guida clinico organizzative per la Regione Piemonte.  
Settembre 2001.

\* LE PUBBLICAZIONI CPO-PIEMONTE sono presenti nel sito: [www.cpo.it](http://www.cpo.it)





