

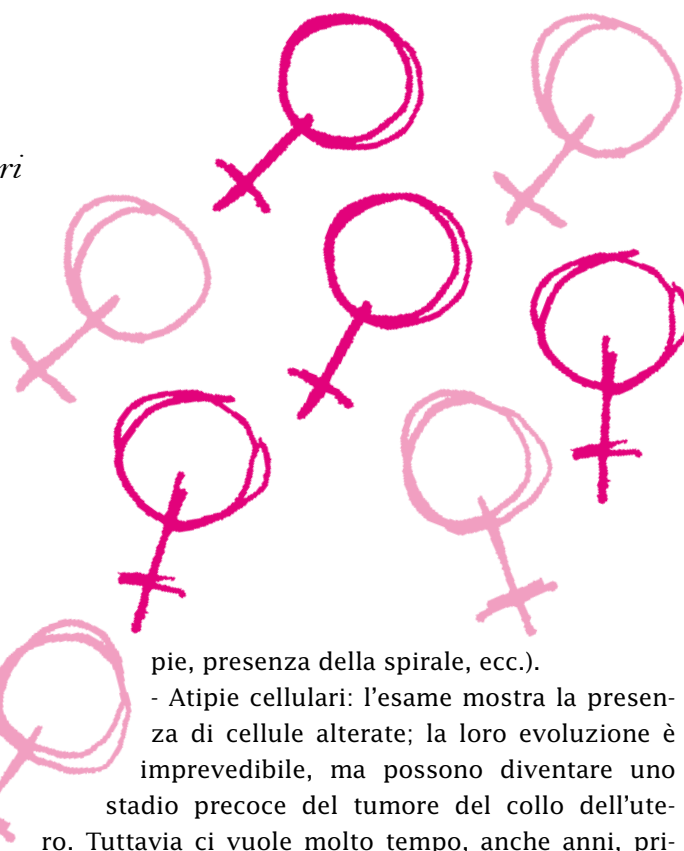
Il pap test

È l'esame di screening per la prevenzione dei tumori del collo dell'utero, basato sull'individuazione di eventuali alterazioni cellulari

Lil pap-test è un esame semplice, rapido e indolore. Viene effettuato quando iniziano i primi rapporti sessuali, poi è ripetuto ogni anno. Andrebbe eseguito anche durante la gravidanza e dopo la menopausa. Il test è compiuto dal ginecologo o dall'ostetrica. Dopo aver inserito delicatamente in vagina lo speculum, piccolo divaricatore per rendere visibile il collo dell'utero, vengono attuati due prelievi: uno esterno con una spatolina sul collo dell'utero, l'altro interno con una piccola spazzola dentro il canale del collo uterino. Il materiale prelevato è strisciato su un vetrino, fissato con uno spray e tramite un contenitore inviato al laboratorio, dove sarà studiato con il microscopio. La funzione del pap-test è di individuare eventuali alterazioni delle cellule del collo dell'utero, prima che diventino cancerose. Segnala anche la presenza di infezioni dovute a funghi (per es. candida albicans), batteri (per es. coccobacilli) e virus (per es. herpesvirus, papillomavirus umano). Il pap-test individua anche i condilomi non visibili a occhio nudo.

L'esito del pap-test è classificato con diversi sistemi. Il più usato in Italia è quello di Bethesda, che prevede i seguenti risultati:

- Nei limiti della norma: l'esame è negativo, le cellule sono normali e non è quindi necessario alcun trattamento.
- Alterazioni cellulari benigne: presenza di cellule alterate, ma non tumorali. Le alterazioni cellulari possono essere di natura infettiva (batteri, funghi o virus) o di natura reattiva (infiammazione, atrofia, particolari tera-

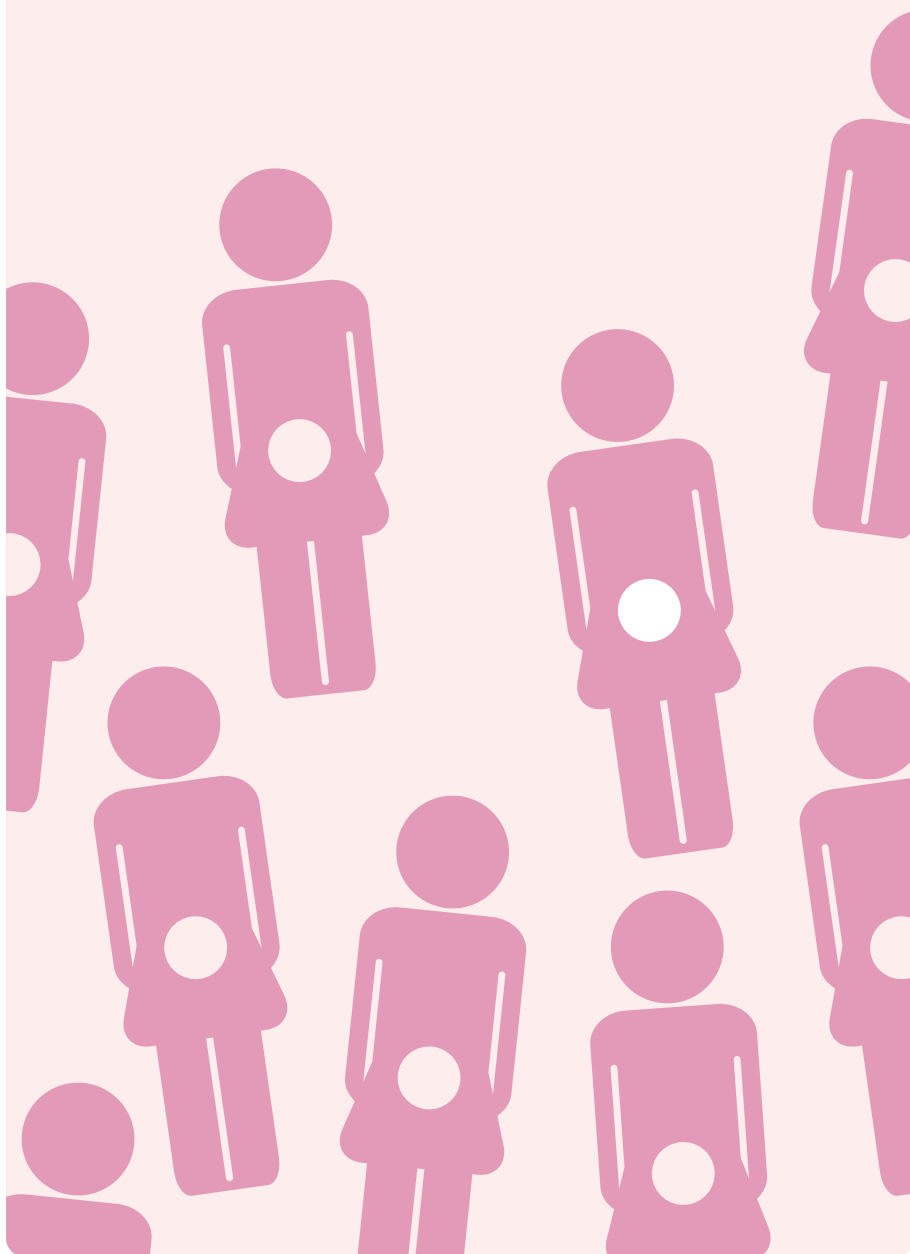


- pie, presenza della spirale, ecc.).
 - Atipie cellulari: l'esame mostra la presenza di cellule alterate; la loro evoluzione è imprevedibile, ma possono diventare uno stadio precoce del tumore del collo dell'utero. Tuttavia ci vuole molto tempo, anche anni, prima che delle atipie cellulari possano trasformarsi in un cancro; questo consente di porre in atto una corretta prevenzione. Le atipie cellulari si distinguono in:
 - Lesioni intraepiteliali squamose di basso grado (SIL1), che comprendono le modificazioni cellulari legate al papillomavirus umano (HPV) e le anomalie cellulari lievi (CIN 1, o displasia lieve).
 - Lesioni intraepiteliali squamose di alto grado (SIL2), che comprendono le anomalie cellulari moderate e severe (CIN 2, o displasia moderata, e CIN 3, o displasia severa).
 - Carcinoma: presenza di cellule tumorali francamente maligne.
- Il pap-test può risultare inadeguato nel 10% dei casi, quando il prelievo è insufficiente o è limitato da alcuni fattori come sangue, muco o errato spatolamento: in questi casi è consigliabile ripetere l'esame.

dott. Claudio Paganotti
specialista in Ostetricia e Ginecologia
Istituto Clinico Città di Brescia
paganotti.it

LE SIGLE DELLO SCREENING

AGGIORNAMENTO 2019



A cura di:

Anna Iossa ISPRO Firenze

Debora Canuti AUSL Romagna

Gessica Martello AULSS 9 Scaligera

Con il contributo di:

Francesca Maria Carozzi ISPRO Firenze

Massimo Confortini Firenze

Annarosa Del Mistro Istituto Oncologico Veneto Padova

Marzia Matucci ISPRO Firenze

Paolo Giorgi Rossi AUSL Reggio Emilia

Gian Luigi Taddei Firenze

Ezio Venturino Azienda Sanitaria n 2 Liguria Savona

Cinzia Campari AUSL Reggio Emilia

**Prima edizione del documento approvata dal Comitato
di coordinamento del GISCI 2014-2016
in data 15 marzo 2016**

Primo aggiornamento maggio 2019

PER COMUNICAZIONI

Segreteria GISCI - segreteria@gisci.it

PROGETTO GRAFICO

EVIDENZIA the branding strategists - Belluno

LE SIGLE DELLO SCREENING

Questa scheda informativa ha l'obiettivo di spiegare alle donne e agli operatori dello screening il significato delle sigle utilizzate nello screening per il tumore del collo dell'utero. La prima sezione della scheda è dedicata alle sigle utilizzate per descrivere le modificazioni cellulari che si possono trovare con il Pap test.

La seconda sezione è dedicata al test HPV e alle sue sigle.

La terza sezione è dedicata alle lesioni diagnosticate sulle biopsie del collo dell'utero effettuate nel corso di una colposcopia, sia nelle donne risultate positive al test di primo livello dello screening (Pap test o test HPV) invitate a effettuare esami di approfondimento, sia durante il follow-up dopo un trattamento.

Sezione 1 PAP TEST

Il Pap test è un esame utilizzato nello screening per analizzare le cellule che rivestono il collo dell'utero. La sigla deriva dal nome del medico Georges Papanicolaou che a metà del novecento propose l'utilizzo del test per la diagnosi del tumore del collo dell'utero.

Nel programma di screening per la prevenzione del tumore del collo dell'utero, il Pap test è il test primario per le donne dai 25 ai 29-34 anni¹, mentre viene utilizzato come test di completamento nello screening con test HPV primario, che si rivolge alle donne dai 30-35 ai 64 anni. In quest'ultimo caso il Pap test è utilizzato per selezionare tra le donne risultate positive al test HPV quelle che dovranno fare esami di approfondimento immediato (donne con test HPV positivo e Pap test positivo) rispetto a quelle che dovranno effettuare un controllo a 12 mesi di distanza (donne con test HPV positivo e Pap test negativo).

LE SIGLE DEL PAP TEST

Le sigle riportate nelle risposte dei Pap test e riassunte nella tabella sottostante provengono dalla classificazione internazionale chiamata Bethesda. In questa classificazione sono utilizzati i termini 'cellule squamose' e 'cellule ghiandolari':

- le cellule squamose sono quelle che rivestono il collo dell'utero e sono chiamate così perché nella parte più superficiale sono appiattite e disposte l'una sull'altra come le squame dei pesci.
- le cellule ghiandolari sono quelle che rivestono la parte più interna dell'utero (il canale cervicale e il corpo dell'utero).

¹ In Italia l'età d'inizio dello screening mediante test HPV varia a seconda della Regione di appartenenza.

SIGLA	DESCRIZIONE	SIGNIFICATO
ASC-US Atypical squamous cells of undetermined significance	Cellule squamose atipiche di significato indeterminato	Le ASC-US sono lievi modificazioni delle cellule squamose spesso dovute a semplici infiammazioni o a particolari situazioni ormonali come la menopausa. Raramente queste modificazioni sono attribuibili a lesioni importanti del collo dell'utero. Sono comunque necessari gli approfondimenti previsti dai protocolli dello screening, che nella maggior parte dei casi evidenziano una condizione di normalità.
LG-SIL o LSIL o SIL DI BASSO GRADO Low-grade squamous intraepithelial lesion	Lesione squamosa intraepiteliale di basso grado	Le LSIL sono lesioni di basso grado e rappresentano le modificazioni cellulari più frequenti. Sono caratterizzate dalla presenza di modificazioni citoplasmatiche e nucleari delle cellule squamose. In molti casi tali modificazioni sono dovute all'infezione da Papillomavirus (HPV). Sono necessari gli approfondimenti previsti dal protocollo dello screening.
ASC-H Atypical squamous cells - cannot exclude HSIL	Cellule squamose atipiche - non si può escludere HSIL	Le ASC-H sono modificazioni più rilevanti delle cellule squamose rispetto alle ASC-US e alle LSIL e per le quali non si possono escludere lesioni istologiche di alto grado (<i>vedi Sezione 3</i>). Le ASC-H potrebbero, in un certo numero di casi, essere espressione anche di un quadro infiammatorio o di atrofia dovuta alla progressiva modificazione delle cellule della cervice conseguente alla carenza di estrogeni. Sono necessari gli approfondimenti previsti dal protocollo dello screening.
HGSIL o HSIL o SIL DI ALTO GRADO High grade squamous intraepithelial lesion	Lesione squamosa intraepiteliale di alto grado	Le HSIL sono lesioni squamose intraepiteliali di alto grado con modificazioni più rilevanti delle cellule squamose che suggeriscono la presenza di lesioni istologiche CIN2 e CIN3 (<i>vedi Sezione 3</i>). Sono necessari gli approfondimenti previsti dal protocollo dello screening.

SIGLA	DESCRIZIONE	SIGNIFICATO
CARCINOMA SQUAMOSO	Carcinoma a cellule squamose (carcinoma squamocellulare)	In questi casi le modificazioni delle cellule squamose indicano la possibile presenza di un tumore. Sono necessari gli approfondimenti previsti dal protocollo dello screening.
AGC o AGC-NOS Atypical Glandular Cells not otherwise specified	<ul style="list-style-type: none"> • Cellule ghiandolari atipiche endocervicali non altrimenti specificate • Cellule ghiandolari atipiche endometriali non altrimenti specificate • Cellule ghiandolari atipiche non altrimenti specificate 	<p>In questo gruppo rientrano tutte le modificazioni delle cellule ghiandolari:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Endocervicali (AGC endocervicale): cambiamenti delle cellule ghiandolari che rivestono il canale cervicale • Endometriali (AGC endometriale): cambiamenti delle cellule ghiandolari che rivestono l'endometrio, cioè il tessuto che ricopre l'interno del corpo dell'utero • Cellule ghiandolari di cui non è possibile individuare la sede (AGC-NOS). Sono necessari gli approfondimenti previsti dal protocollo dello screening.
AGC Atypical Glandular Cells, suspicious for AIS or cancer (AGC-neoplastic)	Cellule Ghiandolari Atipiche per le quali non è possibile escludere una neoplasia	In questi casi le modificazioni delle cellule ghiandolari sono più marcate. Sono necessari gli approfondimenti previsti dal protocollo dello screening.
AIS Endocervical adenocarcinoma in situ	Adenocarcinoma in situ	In questi casi le cellule ghiandolari che rivestono il canale cervicale presentano modificazioni che suggeriscono la presenza di un tumore di origine ghiandolare non invasivo perché non ha raggiunto i tessuti sottostanti. Sono necessari gli approfondimenti previsti dal protocollo dello screening.
ADENOCARCINOMA (endocervicale, endometriale, extrauterino, NOS)	Adenocarcinoma invasivo	In questi casi le modificazioni delle cellule ghiandolari suggeriscono la presenza di un tumore invasivo del collo dell'utero (adenocarcinoma endocervicale) o della cavità uterina (adenocarcinoma endometriale). A volte invece non è possibile individuare con precisione la sede (adenocarcinoma NOS o non altrimenti specificato). Sono necessari gli approfondimenti previsti dal protocollo dello screening.

SEZIONE 2 TEST HPV

È un esame utilizzato nello screening per la ricerca del Papillomavirus Umano e la sigla deriva dalla parola inglese Human Papilloma Virus (HPV). L'esame è effettuato su un campione di cellule prelevate dal collo dell'utero con un prelievo simile a quello che si fa per il Pap test. Per maggiori approfondimenti sull'HPV è possibile consultare "Le 100 domande sull'HPV" (www.gisci.it).

Il test HPV viene utilizzato nello screening come test primario per le donne dai 30-35 ai 64 anni, e come test di triage nello screening con Pap test come test primario rivolto alle donne più giovani (dai 25 ai 29-34 anni).

In quest'ultimo caso il test HPV è definito test di triage perché è utilizzato per selezionare, tra le donne che hanno un Pap test ASC-US o L-SIL, quelle che devono fare esami di approfondimento.

Il test HPV è utilizzato anche come test di controllo nelle donne che hanno effettuato un trattamento e nelle donne che sono entrate in un percorso di sorveglianza dopo un test di screening positivo.

HPV DNA TEST

Nello screening il test HPV è usato per identificare le donne a maggior rischio di avere/sviluppare una lesione, e i test HPV utilizzati sono quelli che consentono di individuare la presenza del genoma (DNA) dei dodici tipi HPV definiti ad alto rischio oncogeno (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59). Questo perché i tipi HPV a basso rischio oncogeno non sono rilevanti ai fini della prevenzione del tumore del collo dell'utero e non è utile ricercarli.

In commercio esistono molti test HPV, ma per essere utilizzati nei programmi di screening i test HPV devono essere "validati", ossia devono essere in grado di individuare le infezioni da virus HPV clinicamente rilevanti.

Sul sito del GISCI (www.gisci.it) è pubblicato un documento, che viene aggiornato periodicamente e che riporta l'elenco dei test HPV clinicamente validati per lo screening. Tutti i test validati per lo screening rilevano i dodici tipi di HPV ad alto rischio, più uno o due tipi a probabile/possibile alto rischio (HPV 66, 68).

Le linee guida italiane ed europee per lo screening cervicale per ora raccomandano i test a DNA.

HPV mRNA TEST

Mentre il test a DNA individua la presenza del virus, il test a mRNA evidenzia la presenza (espressione) delle oncoproteine E6/E7 che sono il segno della replicazione cellulare indotta dal virus HPV. Sono in corso progetti di ricerca che studiano il possibile ruolo del test mRNA E6/E7 come test di triage al posto del Pap test nelle donne con test HPV positivo nello screening con test HPV primario.

DNA è una sigla che viene dall'inglese Deoxyribonucleic Acid, in italiano Acido Desossiribonucleico.

RNA è una sigla che viene dall'inglese Ribonucleic Acid, in italiano Acido Ribonucleico.

DNA e RNA sono acidi nucleici, cioè delle molecole complesse che si trovano nelle cellule e contengono ed esprimono l'informazione genetica di ogni essere vivente. Ogni essere vivente è fatto in uno specifico modo ed ha determinate funzioni perché riceve in eredità una lunga molecola di DNA che contiene tutte le informazioni necessarie e, tramite l'utilizzo di molecole di RNA, può mettere in atto quelle informazioni.

L'RNA messaggero (mRNA) è un tipo di RNA che codifica e porta informazioni durante la trascrizione del DNA.

SEZIONE 3 LE SIGLE DEGLI ESAMI ISTOLOGICI DELLE BIOPSIE

Le sigle che più frequentemente si trovano nelle risposte istologiche delle biopsie sono CIN1, CIN2 e CIN3 che pur appartenendo ad una vecchia classificazione sono ancora in uso. CIN (Cervical Intraepithelial Neoplasia, neoplasia cervicale intraepiteliale) è il nome che si dà alle lesioni istologiche, cioè riscontrate su di un pezzo di tessuto e non su singole cellule. Sono lesioni che per definizione sono limitate all'epitelio, cioè al solo rivestimento più esterno del collo dell'utero, e sono dunque benigne.

La lesione chiamata comunemente CIN è dovuta alle modificazioni di alcune cellule del collo dell'utero e si distingue in vari gradi:

CIN1: sono modificazioni di una piccola parte di cellule (solo lo strato profondo). Queste modificazioni nella maggior parte dei casi scompaiono spontaneamente.

CIN2 e CIN3: sono modificate anche le cellule degli strati più superficiali. Queste lesioni possono regredire, rimanere invariate oppure, più raramente, progredire a tumore. Occorrono però molti anni perché una lesione di questo tipo si trasformi in tumore. Le CIN2 progrediscono più raramente delle CIN3.

Non tutte le CIN devono essere trattate. Le CIN1, che hanno un'altissima probabilità di regredire spontaneamente, in genere sono seguite nel tempo con controlli periodici. Le CIN2 e le CIN3 nella maggior parte dei casi vanno trattate perché non si può prevedere quali di queste guariranno da sole e quali no.

La nuova classificazione WHO, a differenza della classificazione CIN e in analogia alla classificazione citologica, suddivide le lesioni in due sole classi: le lesioni di basso grado e le lesioni di alto grado.

Le CIN1 sono incluse nelle lesioni di basso grado, le CIN3 sono incluse invece in quelle di alto grado. Le CIN2 che hanno caratteristiche biologiche intermedie possono comportarsi come la categoria di basso grado o come quella di alto grado.

Un'altra sigla che si può trovare nelle risposte istologiche è p16. Infatti, a volte, sul tessuto ottenuto con la biopsia, viene effettuato un test per la ricerca della proteina p16, la cui espressione può essere aumentata in presenza di un'infezione da HPV ad alto rischio ed è un'indagine che può essere utile al patologo per la definizione di lesioni di alto grado.