

LA CITOLOGIA DI TRIAGE NEI PROGRAMMI DI SCREENING CON HPV COME TEST PRIMARIO: AGGIORNAMENTO 2019

Gruppo di lavoro Test 1° livello

Coordinatori

Anna Gillio Tos
Luigia Macrì
Grazia Maria Troni

2^ Edizione elaborata dal

Sottogruppo di lavoro GISCI “LA CITOLOGIA DI TRIAGE NEI PROGRAMMI DI SCREENING CON HPV COME TEST PRIMARIO”

Referenti:

Francesca Maria Carozzi
Massimo Confortini
Marzia Matucci
Antonella Pellegrini
Ezio Venturino

Componenti:

Livia Bernardi
Stefania Cannistrà
Giovanni Di Claudio
Cristina Fodero
Prassede Foxi
Daniela Gustinucci
Ivana Lucchi
Ubaldo Passamonti

Versione definitiva discussa ed approvata nella riunione di consenso del gruppo di lavoro del 2/4/2019 e ratificata dall'Assemblea GISCI il 30/05/ 2019

Indice

1. Introduzione

2. Obiettivi del documento

3. Percorso organizzativo: governare il cambiamento

3.1 Pap test convenzionale vs Pap test in fase liquida

3.2 La centralizzazione della citologia di triage

4. La refertazione del Pap Test di Triage

4.1 Cosa cambia

4.2 Il Pap test negativo

4.3 ASC-US

4.4 LSIL

4.5 ASC-H, AGC e HSIL+

4.6 Indicazioni per la refertazione congiunta del test primario (HPV) e della citologia di triage

5. Procedure di Controllo di Qualità

5.1 Controllo di qualità interno (CQI)

5.2 Controllo di qualità esterno (CQE)

5.3 Valutazione esterna di qualità (VEQ)

6. Aggiornamento e formazione del personale

7. Monitoraggio Indicatori

7.1 Valutazione della percentuale di Pap test di triage positivi (ASC-US+/LSIL+)

7.2 Proporzioni di Pap test inadeguati

7.3 Distribuzione dei Pap test per categoria diagnostica

7.4 VPP per CIN2+ in Pap test di triage (ASC-US+)

7.5 Tasso di identificazione di lesioni istologiche CIN2+ al baseline, a 1 anno e totale

7.6 Tempi di risposta

8. BIBLIOGRAFIA

1. Introduzione

Il Piano Nazionale della Prevenzione (PNP 2014-2018) prevede che le Regioni riconvertano il programma di screening per la cervice uterina dal Pap test al test HPV per le donne al di sopra dei 30-35 anni di età entro il 2019, seguendo il protocollo definito nel rapporto italiano di Health Technology Assessment (HTA) pubblicato nel 2012 (1).

Il nuovo protocollo prevede che

- lo screening basato sul test HPV non deve iniziare prima dei 30 anni; al di sotto di tale fascia resta raccomandato lo screening citologico
- le donne positive al test HPV non devono essere inviate direttamente in colposcopia, ma è necessario utilizzare sistemi di triage
- il test di triage raccomandato è il Pap test

L'aggiornamento delle linee guida europee, pubblicate a settembre 2015 (2), prevede l'introduzione del test HPV come screening primario per le donne al di sopra dei 30-35 anni con un protocollo assolutamente analogo a quello riportato nel documento HTA italiano: test HPV e Pap test di triage solo per le donne HPV positive (non co-testing).

Nel programma con HPV come test primario, il Pap test eseguito solo nelle donne HPV positive viene definito 'Pap test di Triage' e rappresenta un test filtro per aumentare la specificità dello screening con test HPV, cioè distinguere, tra le donne già selezionate da un test estremamente sensibile, quelle che abbiano evidenti atipie citologiche e quindi un maggiore rischio di patologia.

Il protocollo dello screening con HPV come test primario affida al risultato del Pap test di triage un ruolo chiave:

- Pap test di triage positivo o inadeguato: colposcopia immediata
- Pap test di triage negativo: ripetizione del test HPV a 1 anno e invio in colposcopia in caso di persistenza dell'infezione HPV

Nello screening con HPV primario la citologia cambia ruolo, diventando un test di triage invece che di screening. Pertanto, se da un lato il numero di letture diminuisce dall'altro la probabilità di osservare citologie anormali tra quelle esaminate aumenta di oltre 10 volte. Nei dati dei programmi pilota italiani la proporzione di donne giudicate con citologia anormale tra le HPV positive varia tra il 20% e il 55%. Questa variabilità deriva da più fattori, che verranno approfonditi nei capitoli successivi, ma che nel loro complesso evidenziano la necessità di re-training o aggiornamento e di condivisione delle modalità di refertazione della citologia di triage, che rimane basata sul sistema di refertazione Bethesda 2014 (3), anche per quei citologi che da tempo sono impegnati nello screening con Pap test primario.

2. Obiettivi del documento

Questo documento intende affrontare le tematiche emergenti nel passaggio dalla citologia di screening alla citologia di triage, fornendo una serie di raccomandazioni ai fini di una applicazione coerente del triage citologico. L'aggiornamento è stato elaborato sulla base dei dati oggi disponibili, provenienti dai risultati dei programmi che a partire dal 2013 hanno introdotto il test HPV primario nello screening del carcinoma della cervice uterina e la citologia di triage per le donne risultate positive al test HPV ad alto rischio.

Come viene fatto per altri documenti GISCI, potrà essere aggiornato o integrato quando saranno disponibili ulteriori dati o evidenze.

In particolare in questo documento verrà considerato il sistema di refertazione Bethesda 2014 (3) in ambito di citologia di triage, verranno date indicazioni su quali controlli di qualità implementare e quali indicatori monitorare costantemente per valutare la performance del Pap test nel nuovo ruolo di test di triage, per migliorare la specificità del test primario e contenere il rischio di sovra-diagnosi.

3. Percorso organizzativo: governare il cambiamento

3.1 Pap test convenzionale vs Pap test in fase liquida

Come indicato nel documento GISCi ‘Raccomandazioni sul test HR-HPV come test di screening primario: 2^a Edizione del 2017 (4), il prelievo nel programma con HPV primario può essere unico nel caso in cui si utilizzi la citologia in fase liquida (LBC) o doppio in caso si mantenga lo striscio convenzionale per il Pap test di triage.

La scelta fra le due opzioni dipende dal modello organizzativo locale e dalle tecnologie a disposizione. Tuttavia l’uso della LBC è raccomandabile in quanto riduce la proporzione dei Pap test inadeguati e **consente modalità di prelievo uguali per tutte le fasce d’età dello screening cervicale nonché l’esecuzione sullo stesso prelievo degli eventuali test di triage previsti dai protocolli.**

Va comunque verificata la compatibilità del liquido conservante con i test HPV-DNA validati per lo screening.

Si rimanda allo specifico rapporto di HTA sulla LBC per un’analisi dettagliata (5).

In caso di doppio prelievo, deve esserne definita la sequenza: negli studi in cui è stato utilizzato il doppio prelievo (8) veniva eseguito prima quello per il Pap test convenzionale e poi quello per il test HPV.

Le modalità di prelievo (6) e le modalità di identificazione dei campioni biologici (7) rappresentano un aspetto importante e vincolante per la gestione delle fasi preanalitiche ed analitiche sia di HPV che di citologia; è fondamentale che i professionisti che leggono la citologia e/o il test HPV siano coinvolti entrambi nella valutazione preliminare dei sistemi di prelievo da utilizzare e nelle modalità di identificazione dei campioni dello screening.

3.2 La centralizzazione della citologia di triage

Per le sue caratteristiche qualitative e quantitative, la citologia di triage comporta la necessità di una forte centralizzazione.

Anche la citologia di screening effettuata solo per le donne al di sotto dei 30-35 anni comporta una forte riduzione dei volumi di attività.

Pertanto, motivi di qualità, organizzazione e costi (1, 2, 9) indicano la necessità che la lettura dei Pap test di screening e di triage venga effettuata **in centri di grandi dimensioni.**

È noto che la qualità della lettura citologica è influenzata dalla numerosità della casistica che il lettore/laboratorio vede annualmente. A supporto di queste valutazioni vi sono le raccomandazioni delle Linee Guida nazionali che prevedono centri di lettura con carichi di lavoro minimi di 15.000 Pap test/anno (9).

Se da un lato il nuovo ruolo della citologia previene plausibilmente il rischio di cadute di attenzione, dall’altro la maggiore frequenza di casi anormali comporta che l’analisi morfologica del preparato divenga più impegnativa.

Il tempo di lettura della citologia di triage è influenzato dalla frequenza delle anomalie al primo round di screening (round di prevalenza) vs i round successivi (round di incidenza), **dalla maggiore complessità della lettura, dal maggiore impegno necessario per l’assicurazione della qualità (CQI, CQE e VEQ).**

Si ritiene opportuna la presenza minima di n. 3 citologi esperti, nei laboratori dove si prevede una centralizzazione dei Pap test di screening e di triage con carichi di lavoro di 15.000 Pap test/anno. Resta inteso che anche per realtà di dimensioni più ampie, i parametri che definiscono il numero di citologi necessari alla attività di lettura di citologia di triage, devono tenere conto di quanto sopra riportato.

4. La refertazione del Pap test di triage

4.1 Cosa cambia

La lettura del Pap test di triage deve basarsi su sistemi di refertazione riconosciuti e già in uso per il Pap test primario, cioè il Sistema Bethesda 2014 (3).

Nella refertazione del triage citologico rispetto al Pap test di screening primario non cambiano i quadri morfologici, ma cambia la frequenza di anormalità.

È importante quindi sottolineare alcuni aspetti essenziali del nuovo contesto:

- il citologo è consapevole che il Pap test proviene da una popolazione selezionata a rischio di patologia ed è quindi più esposto a un rischio di sovradiagnosi piuttosto che di falsi negativi
- una valutazione negativa del Pap test non rimanda la donna al normale intervallo di screening, ma a un controllo a 1 anno con test HPV
- il compito del Pap test di triage è aumentare la specificità dello screening con test HPV, cioè distinguere, tra le donne già selezionate da un test estremamente sensibile, quelle che abbiano evidenti atipie citologiche e quindi un maggiore rischio di patologia.

La funzione di test filtro rende pertanto necessario un diverso approccio alla lettura della citologia, che valorizzi al massimo la specificità e che tenga consapevolmente conto non solo della maggiore frequenza di patologia ma anche della garanzia di un successivo controllo a un anno.

Tale scenario non richiede un nuovo sistema di refertazione, ma chiaramente il cambio di ruolo della citologia comporterà una diversa distribuzione e frequenza e una rimodulazione delle singole categorie diagnostiche.

Le differenze nei tassi di positività tra i centri che effettuano Pap test di triage, evidenziate nelle survey, è in parte proprio legata a questa capacità discriminante che deve acquisire la citologia di triage per svolgere il ruolo richiesto cioè aumentare la specificità del test.

Individuare come anormalità tutte le alterazioni virali senza atipie nucleari determinerebbe il fallimento della citologia come test di triage.

Si raccomanda pertanto di riportare nel referto dei Pap test di triage la nota:

Per la valutazione del Pap test di triage sono state seguite le raccomandazioni del documento GISCi 2019 “La citologia di triage nei programmi di screening con HPV come test primario: aggiornamento 2019”

4.2 Il Pap test negativo

Come per il Pap test di screening (oggi solo nella fascia più giovanile), il referto negativo del Pap test di triage dovrà essere riportato secondo il TBS 2014 ‘:

‘Negativo per lesione intraepiteliale o neoplastica maligna’.

4.3 ASC-US

Si ritiene che l'utilizzazione della categoria ASC-US, intesa dal TBS come alterazioni citoplasmatiche suggestive di effetto citopatico da HPV, debba essere azzerata, in quanto nel programma con HPV primario il Pap test viene letto solo nei casi con HPV positivo e quindi è molto probabile che si trovino modificazioni cellulari compatibili con l'infezione già evidenziata dal test molecolare (vedi anche paragrafo 4.1).

Si dovranno pertanto valutare nel modo più netto possibile i relativi quadri morfologici, classificando come negativi quei casi che presentano densa orangiofilia del citoplasma, alone perinucleare, bi-nucleazioni, ma con minime o senza atipie nucleari.

Per gli altri quadri morfologici che per il TBS potrebbero rientrare nelle ASC-US (es: quadro atrofico atipico o repair atipico), per i quali nello screening con Pap test primario il protocollo prevede il test HPV di triage, in questo contesto il citologo dovrebbe riuscire a classificarli come negativi o come atipici senza l'utilizzo della categoria ASC-US, dal momento che il risultato positivo del test HPV è già conosciuto.

Si ricorda che nello screening con HPV primario il protocollo prevede che le donne con HPV positivo e citologia negativa siano comunque richiamate a controllo dopo un anno.

4.4 LSIL

Devono essere classificati come LSIL i casi in cui siano presenti gli elementi diagnostici descritti nel Sistema di refertazione Bethesda, indipendentemente dal loro numero: per essere diagnostiche di LSIL le cellule devono presentare atipia nucleare, mentre il solo alone citoplasmatico perinucleare oppure la densa orangiofilia del citoplasma, in assenza di alterazioni nucleari, non sono parametri morfologici sufficienti per la classificazione come LSIL.

Si ribadisce che tale approccio è raccomandato solo in caso di refertazione della citologia di triage nel contesto dello screening con HPV come test primario.

4.5 ASC-H, AGC e HSIL+

Si rimanda ai criteri riportati nel TBS 2014.

La categoria ASC sarà rappresentata solo da ASC-H, diversamente da quanto previsto dal TBS 2014, in quanto in citologia di triage si raccomanda di non utilizzare la categoria ASC-US.

Per quanto riguarda le atipie delle cellule ghiandolari, il reperto di AGC di origine endometriale sarà casuale in quanto non legato all'infezione da HPV alto rischio.

4.6 Indicazioni per la refertazione congiunta del test primario (HPV) e della citologia di triage

Nel programma di screening con HPV come test primario e citologia di triage nei casi HPV positivi, l'esito di entrambi i test concorre a determinare il successivo richiamo o approfondimento previsto dall'algoritmo di screening.

La comunicazione alla donna deve quindi prevedere di integrare in un'unica risposta gli esiti degli esami effettuati, associare il consiglio previsto dal protocollo di screening e riportare la seguente nota:

“Per la valutazione del Pap test di triage sono state seguite le raccomandazioni del documento GISCi 2019 “La citologia di triage nei programmi di screening con HPV come test primario: aggiornamento 2019”

5. Procedure di controllo di qualità

Nella citologia di triage la presenza di falsi negativi dovrebbe essere estremamente limitata e legata solo ad errori di campionamento o di interpretazione.

L'errore di interpretazione legato a fattori quali l'esperienza è di fondamentale importanza nella citologia di triage. Il termine esperienza significa avere la possibilità di leggere, giornalmente ed in modo sistematico nel tempo, un grande numero di citologie con quadri complessi, borderline o chiaramente riconducibili ad una lesione.

Il minor numero di citologie da leggere in seguito alla nuova strategia di screening rende quindi necessaria una forte centralizzazione della lettura.

L'errore di attenzione dovrebbe invece essere pressoché assente in quanto il citologo è consapevole di trovarsi di fronte a una casistica selezionata di donne con test HPV positivo. Questo aspetto determina anche un incremento della sensibilità della citologia, quando utilizzata come triage.

È opportuno inoltre sottolineare che il concetto di falso negativo assume nello screening con HPV come test primario un significato diverso, limitato nel tempo, in quanto le donne con test HPV positivo e citologia negativa sono richiamate ad un anno per ripetere il test HPV ed inviate in colposcopia nel caso di persistenza della positività.

Data l'opportunità di una forte centralizzazione, la scelta delle procedure di Controllo di Qualità (CdQ) non dovrebbe più basarsi sulle dimensioni del laboratorio e sul carico di lavoro e dovrebbe essere superato anche il concetto di standard accettabile e standard desiderabile, riconducendo questo standard al più alto livello qualitativo possibile.

Nella citologia di triage è maggiore il rischio di sovradiagnosi e pertanto è assolutamente prioritario mirare il CdQ interno al monitoraggio dell'invio al secondo livello.

È importante ricordare che anche i Pap test inadeguati vengono inviati in colposcopia ed è pertanto auspicabile limitarne il numero, sottoponendo eventualmente anche questa categoria alla lettura collegiale.

5.1 Controllo di qualità interno (CQI)

Si raccomanda l'introduzione dei seguenti controlli di qualità interni

- Valutazione della distribuzione delle diagnosi citologiche per laboratorio e per lettore
- Valutazione del VPP per CIN2+ sia complessivo (LSIL+) che delle singole categorie diagnostiche citologiche per laboratorio e per lettore
- lettura collegiale (peer-review) dei quadri anormali e di difficile inquadramento (ASC-US vs negativi, ASC-US vs LSIL, inadeguati ecc.)
- revisione sistematica delle citologie negative che al successivo controllo ad un anno evidenziano una lesione CIN2 o più grave (CIN2+)

Possono essere introdotte altre forme di controllo di qualità interno, quali ad esempio la revisione rapida dei negativi di triage o la revisione del 10% dei negativi di triage, particolarmente indicato nelle situazioni in cui si rilevino scostamenti significativi nella distribuzione delle categorie diagnostiche.

5.2 Controllo di qualità esterno (CQE)

Circolazione interlaboratorio di set di Pap test di triage o di immagini digitali

5.3 Valutazione esterna di qualità (VEQ)

Qualora disponibili, si raccomanda la partecipazione a programmi esterni di qualità così come previsto dalla normativa vigente.

6 Aggiornamento e formazione del personale

In citologia di triage i quadri citologici non cambiano rispetto alla citologia di screening, ma cambia la loro frequenza: l'aggiornamento dei lettori deve basarsi sulla condivisione del sistema di refertazione Bethesda 2014 adattato al nuovo ruolo della citologia e al nuovo contesto.

Le modalità di aggiornamento devono essere definite localmente in base alle risorse e alla struttura organizzativa del nuovo programma.

Di seguito si riportano alcune modalità che potranno essere adottate:

- Seminari/slide seminar sui criteri di refertazione della citologia di triage
- Tirocinio presso un laboratorio con esperienza in citologia di triage

- Lettura di un set di vetrini (compresi quelli definiti negativi in citologia di triage) preparato all'interno del GISCi e messo a disposizione dei programmi, anche con slide seminar itineranti. In questo caso, la preparazione di più vetrini da uno stesso campione in fase liquida potrebbe essere un'ottima modalità in quanto i vetrini 'originali' possono rimanere in archivio
- Realizzazione di seminari di confronto, anche con immagini digitali, su casi complessi di citologia di triage, con particolare riferimento ai quadri morfologici borderline
- Attivare incontri multidisciplinari (citologia, istologia, ginecologia) per la discussione di casi con discordanze maggiori o di difficile inquadramento diagnostico

Al contempo, laddove il passaggio al nuovo programma preveda anche l'introduzione del Pap test in fase liquida, l'aggiornamento specifico deve riguardare non solo la lettura della citologia di triage ma anche le difficoltà che si possono inizialmente riscontrare nella lettura dello strato sottile rispetto al Pap test convenzionale.

7. Monitoraggio Indicatori

Gli indicatori di qualità da rilevare in un programma di screening con HPV primario e triage citologico sono riportati nel documento GISCi del 2017 (10); riportiamo di seguito quelli di particolare rilevanza per la citologia:

7.1 Valutazione della percentuale di Pap test di triage positivi (ASC-US+/LSIL+)*

*Il mantenimento della categoria ASC-US in questo indicatore è legato alle survey precedenti l'approvazione di questo documento.

La percentuale di Pap test positivi dopo un test HPV positivo è uno degli indicatori da monitorare in modo continuo, soprattutto nella fase di avvio del nuovo programma.

Lo scopo di questo indicatore è contribuire al monitoraggio della qualità del triage.

Ad oggi non siamo in grado di definire uno standard al quale fare riferimento. I dati a disposizione sono quelli degli studi di fattibilità e dei primi programmi passati al test HPV come screening primario. Sulla base delle prime survey è stata stabilita dal GISCi una soglia tra il 20% e il 40% di attenzione.

Valori vicini al limite superiore del range e in minor misura anche al valore inferiore, devono destare attenzione e suggerire azioni per verificare la qualità della citologia di triage: audit con lettori esterni, revisione collegiale, ecc.

Alla base di questa variabilità ci sono problemi legati da una parte all'esperienza e alla capacità del citologo che legge i Pap test di triage, dall'altra all'adeguamento del TBS 2014 alle nuove esigenze.

La valutazione della percentuale dei positivi deve tenere conto anche delle fasce di età invitate ad HPV, specie per quei programmi che iniziano con una implementazione graduale a partire dalle fasce di età più anziane.

In futuro si potrà rivedere tale indicatore, differenziando tra round di prevalenza (primo round di screening) e round di incidenza (round successivi).

La diagnosi di LSIL acquisirà in prospettiva sempre maggior importanza (round di incidenza) in termini di frequenze percentuali rispetto alle altre categorie di anormalità. Sarà quindi fondamentale mantenere alta l'attenzione su questa classe sia in termini di rigore di criteri morfologici adottati che di monitoraggio del suo VPP per CIN2+.

Questa prima fase di passaggio dalla citologia di screening alla citologia di triage ha comunque comportato importanti cambiamenti in quanto l'assenza di LSIL legate ad infezioni a basso rischio dovrebbe aver determinato un aumento del VPP per CIN2+ mentre l'inclusione di una serie di quadri morfologici "borderline" (ASC-US) potrebbe aver determinato una diminuzione del VPP per CIN 2+.

7.2 Proporzione di Pap test inadeguati

Rappresenta la percentuale di donne con Pap test di triage inadeguato sul totale delle donne che hanno effettuato il Pap test di triage e contribuisce al monitoraggio della qualità del triage citologico.

Anche qui non esiste al momento uno standard di riferimento.

Nel manuale degli indicatori (10) è definita una soglia di attenzione per valori >5%, che potrebbe però essere abbassata in considerazione del minor numero di Pap test inadeguati che si è registrato con l'introduzione della citologia in fase liquida.

7.3 Distribuzione dei Pap test per categoria diagnostica

Questo indicatore rappresenta la distribuzione percentuale delle diverse categorie diagnostiche nei Pap test di triage.

Tenuto conto che nel presente documento viene raccomandato l'azzeramento della categoria ASC-US, non dovrebbe essere più necessaria la soglia di attenzione rivolta a questa categoria.

7.4 VPP per CIN2+ in Pap Test di triage positivi (ASC-US+) *

*Il mantenimento della categoria ASC-US in questo indicatore è legato alle survey precedenti l'approvazione di questo documento.

Questo indicatore rappresenta il punto essenziale per valutare le performance della citologia di triage. Anche in questo caso, nel manuale degli indicatori GISCi non è stato individuato uno standard di riferimento.

Tale confronto può avvenire con i VPP storici dello stesso programma basato sulla citologia di screening.

Nello screening con HPV come test primario, il VPP per CIN2+ della citologia di triage dovrà essere superiore in modo significativo al VPP della citologia nello screening con Pap test come test primario, in quanto in quest'ultimo le citologie anormali provengono spesso da donne HPV-HR negative. Tali citologie sono quindi a bassissima o nulla possibilità di sviluppare una lesione CIN2+, il che di fatto comporta una riduzione del VPP.

Invece, il VPP della citologia di triage nello screening con HPV dovrebbe essere solo leggermente superiore a quello osservato nei programmi con Pap test primario che hanno usato il triage con HPV (test reflex) per le categorie citologiche borderline e di basso grado (ASC-US e LSIL > 35 anni).

7.5 Tasso di identificazione di lesioni istologiche CIN2+ al baseline, a 1 anno e totale

Il confronto tra le lesioni istologiche CIN2+ identificate al baseline e quelle identificate a 1 anno (falsi negativi temporanei) potrebbe aiutare a valutare l'accuratezza della citologia di triage.

7.6 Tempi di risposta (HPV primario positivo e Citologia di triage)

La valutazione di questo indicatore coinvolge entrambi i test ed evidentemente dipende dai volumi di attività, dalle modalità organizzative e dalla piena integrazione dei due test.

Il miglior modello organizzativo vede la contiguità anche fisica in un'unica struttura laboratoristica di tutto il processo. Questo permette di lavorare in modo sincrono.

La forte automazione della parte molecolare e la marcata diminuzione degli esami citologici dovrebbero comportare una riduzione degli intervalli test-referto.

Ogni laboratorio dovrebbe strettamente monitorare questo indicatore con periodicità.

Per questo indicatore e per gli altri sopra riportati si fa riferimento al documento GISCI “Indicatori per il monitoraggio dei programmi di screening con test HPV primario” (**10**).

8. Bibliografia

- 1- Ronco G, Biggeri A, Confortini M, et al. HTA report: Ricerca del DNA di papilloma virus umano (HPV) come test primario per lo screening dei precursori del cancro del collo uterino. *Epidemiol Prev* 2012;36 (3/4) suppl 1:1-72.
- 2- Von Karsa L, Arbyn M, De Vuyst H, et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Summary of the supplements on HPV screening and vaccination. *Papillomavirus Res* 2015;1:22-31.
- 3- The Bethesda System for reporting cervical Cytology- Ritu Nayar, David C. Wilbur. Springer 2015
- 4- Documento GISCi: raccomandazioni sul test HR-HPV come test di screening primario: 2^a Edizione del 2017
- 5- Ronco G, Confortini M, Maccallini V et al. HTA report: uso della citologia in fase liquida nello screening dei precursori del cancro del collo uterino. *Epidemiol Prev* 2012;36 (5) suppl 2:1-33.
- 6- Documento GISCi: indicazioni per il prelievo nello screening del carcinoma cervicale. Aggiornamento settembre 2016.
- 7- Ministero della Salute. Consiglio Superiore di Sanità. Sezione Ia- Linee Guida Tracciabilità, raccolta, trasporto, conservazione e archiviazione di cellule e tessuti per indagini diagnostiche di anatomia patologica – Maggio 2015.
- 8- Ronco G, Segnan N, Giorgi-Rossi P et al. Human papillomavirus testing and liquid-based cytology: results at recruitment from the new technologies for cervical cancer randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst.* 2006 7;98(11):765-74.
- 9- Di Stefano F, Giorgi Rossi P, Carozzi F. L'implementazione del DNA-HPV come test primario nei programmi italiani di screening del cervicocarcinoma. Indicazioni dai risultati del Progetto MIDDIR. 2016.
- 10- Indicatori per il monitoraggio dei programmi di screening con test HPV primario. *Epidemiol Prev* 2017;41 (1) suppl 1:1-32.

Appendice

Il documento GISCi “**La citologia di triage nei programmi di screening con HPV come test primario**” ha avuto una prima edizione nel 2013, che viene sostituita dalla presente

La prima edizione era stata elaborata da:

GRUPPO DI LAVORO TEST 1° LIVELLO

Coordinatori: Vincenzo Maccallini Antonella Pellegrini

SOTTOGRUPPO DI LAVORO “TRIAGE CITOLOGICO”

Referenti:

Massimo Confortini
Vincenzo Maccallini
Antonella Pellegrini

Componenti:

Luca Anselmi
Sergio Arnaud
Simonetta Bulletti
Maddalena Camerlo
Maria Rosaria D’Amico
Giovanni Di Claudio
Prassede Foxi
Bruno Ghiringhello
Maria Rosaria Giovagnoli
Daniela Gustinucci
Marzia Matucci
Ubaldo Passamonti
Maria Luisa Schiboni
Gian Luigi Taddei
Galliano Tinacci
Grazia Maria Troni
Patricia Turco
Laura Viberti

Documento approvato al Convegno nazionale GISCi 2013 (Riva del Garda, 23-24 maggio 2013)