



Un solo prelievo in fase liquida, per molti test.

**Per la tua sicurezza diagnostica
Per la salute dei tuoi pazienti**

Busto Arsizio (VA)
Via F. Ferrer 25/27

toma@tomalab.com



Tel **0331 652911** r.a.
Fax 0331 652919

www.tomalab.it



GESTIONE CLINICA DELLA SALUTE DELLE DONNE

**Prevenzione e diagnosi predittiva del
carcinoma della cervice uterina**

**Diagnostica delle infezioni del basso
tratto genitale, delle vie urinarie e
dell'area pelvico-anoale**



UNA FIALA, UN UNICO PRELIEVO,
UN ALGORITMO DIAGNOSTICO PER LA
PREVENZIONE DEL CERVICOCARCINOMA

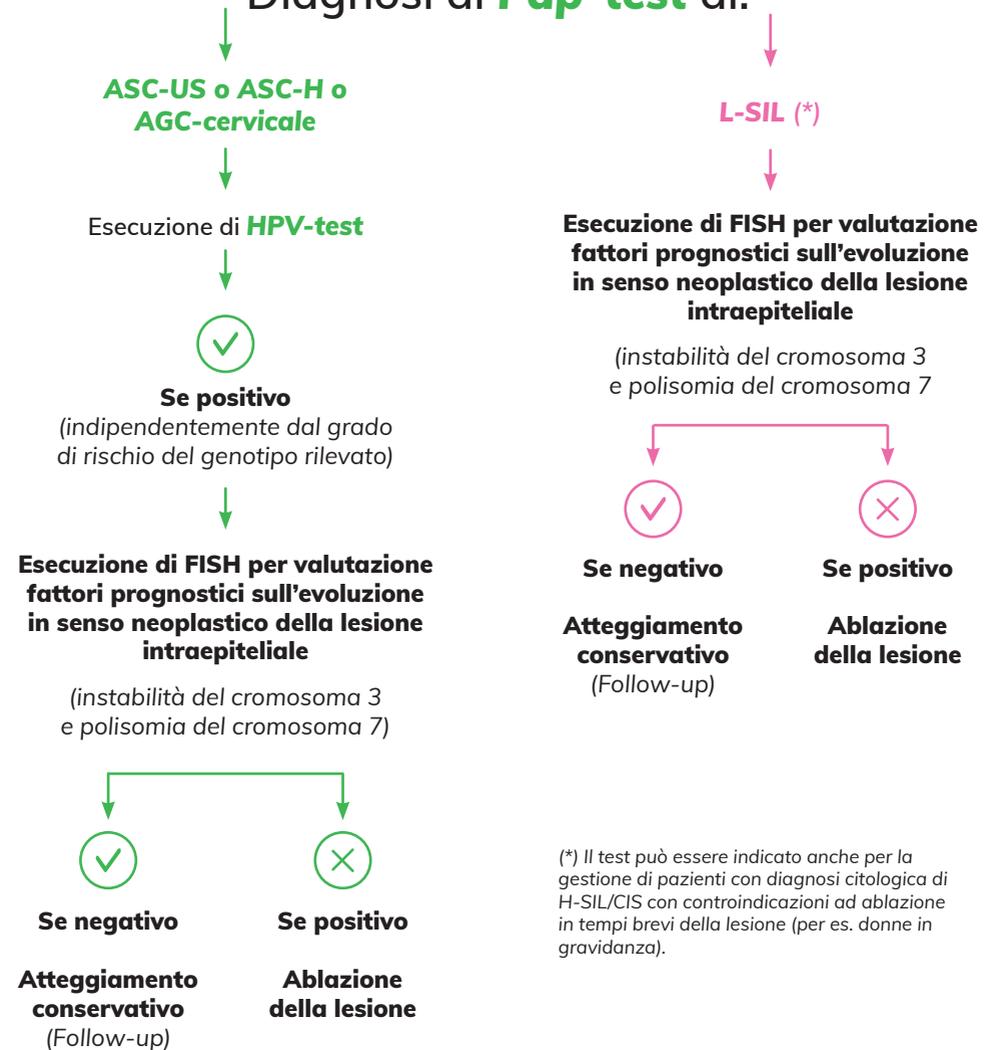


Laboratorio **leader nella genetica** applicata all'oncologia, alla patologia ginecologica, all'infertilità, alle patologie perinatali e alle malattie rare, è **presente da più di 40 anni** ed è iscritto nel registro dei fornitori della Pubblica Amministrazione, servendo più di 40 ospedali e 200 centri specialistici ginecologici in tutta Italia.

Accreditati e convenzioni:



Diagnosi al **Pap-test** di:



(*) Il test può essere indicato anche per la gestione di pazienti con diagnosi citologica di H-SIL/CIS con controindicazioni ad ablazione in tempi brevi della lesione (per es. donne in gravidanza).

UN SOLO PRELIEVO – MOLTI TEST

OLTRE IL PAP-TEST IN STRISCIO CONVENZIONALE



Prof. Gaetano Bulfamante
Università degli
Studi di Milano
Direttore S.C. di
Anatomia Patologica e
Patologia Molecolare
TOMALab

Il Pap-test rappresenta ancora oggi l'esame diagnostico principale per la prevenzione del carcinoma infiltrante della cervice uterina.

Nonostante questo, il Pap-test in **striscio convenzionale è gravato da numerosi limiti**: le cellule frequentemente sono troppo sovrapposte e/o il campione risulta troppo pieno di emazie e granulociti, elementi che peggiorano la qualità della valutazione delle cellule epiteliali cervicali. Questo rappresenta un limite diagnostico che mette a rischio la paziente ma anche chi ha eseguito il prelievo e chi lo ha letto.



Non diagnosticare una patologia preneoplastica o già inizialmente infiltrativa rappresenta un grave rischio per la paziente ed è importante fare sì che questi “falsi negativi” non dipendano da una cattiva qualità del campione.

Campione Thin Prep®

Da molti anni la tecnologia del **campione citologico in fase liquida** (Thin Prep®) ha ridotto drasticamente queste cause di “diagnosi falsa negativa”, migliorando nettamente la qualità diagnostica del Pap-test che da “striscio convenzionale” è diventato “in strato sottile”: minima sovrapposizione cellulare, lisi delle emazie eventualmente presenti, minima quantità di cellule infiammatorie che possono rendere poco visibili le cellule epiteliali oggetto dell'esame.



Fiala Thin Prep®
per prelievo citologico in fase liquida e Pap-test in strato sottile, con differenti apparati di prelievo



Strumentazione per produzione Pap-test in strato sottile

Questa tecnologia è stata approvata dalla Food and Drug Administration (FDA) americana come “migliorativa del test” nel 1996. In seguito l’FDA ha certificato che il test aumenta la sensibilità diagnostica per le lesioni squamose e ghiandolari.

Oggi però **la tecnologia dello “strato sottile” permette numerose altre diagnosi, a partire da un unico prelievo, anche in tempi successivi: una unica fiala oggi per molteplici diagnosi entro 90 giorni** dal prelievo.



TOMALab e il suo staff diagnostico di elevatissima qualità ed esperienza sono in grado di **supportare le tue necessità cliniche nel tempo**, seguendo il tuo algoritmo diagnostico e le **specifiche caratteristiche e necessità della paziente**.

TOMALab non offre solo un test di laboratorio ma può supportarti nel percorso diagnostico clinico e terapeutico, perché la sua mission è essere **al fianco del medico per il bene dei pazienti**.

TOMALab e il suo staff rimangono a disposizione per ogni quesito e per valutare insieme i migliori approcci e algoritmi diagnostici utili alle pazienti e ai loro partner.

Gaetano Bulfamante
Andrea Aldovini

e lo staff di citodiagnostica e patologia molecolare di TOMALAB



Pap-test in strato sottile da campione citologico cervico-vaginale in fase liquida

DELLA CERVICЕ UTERINA

OGNI ESAME INUTILE... È INUTILE.

Negli ultimi anni la diagnostica delle patologie preneoplastiche e delle neoplasie in stadio precoce (in situ o microinfiltranti) della cervice uterina si è arricchita di molte nuove metodiche.

Questo ha ridotto drasticamente il numero di carcinomi infiltranti ma ha incrementato massivamente il numero di casi di patologie preneoplastiche, soprattutto di basso grado, e di Pap-test caratterizzati dalla presenza di atipie cellulari di incerto significato biologico (ASC-US, ASC-H, AGC).

Purtroppo alcune di queste metodiche sono spesso utilizzate in modo ridondante o non integrato in un adeguato percorso diagnostico o non rispondono per le loro caratteristiche alle necessità cliniche, risultando alla fine “confondenti” e non “chiarificatrici” per il percorso diagnostico-terapeutico della paziente.

Diagnosi

Dopo una diagnosi di ASC-US o ASC-H o AGC o L-SIL effettuata su un Pap-test in striscio convenzionale non è **consigliabile** ripetere **prima di 3-6 mesi** il campionamento citologico della cervice uterina per ricercare la presenza dell’HPV: queste lesioni cervicali sono spesso molto piccole e il prelievo per il Pap-test può avere rimosso la maggior parte delle cellule patologiche.



Un secondo prelievo, troppo ravvicinato al primo, per eseguire l’HPV-test, può produrre una diagnosi molecolare “falsa negativa” poiché le cellule patologiche possono non avere avuto il tempo di ricrescere in numero sufficiente per essere quantitativamente adeguate nel secondo prelievo.

Il rischio è quello di trovarsi in una situazione dove la lesione epiteliale evidenziata con la citodiagnostica è realmente HPV-correlata (e quindi è potenzialmente preneoplastica), ma l’assenza di cellule patologiche nel secondo prelievo non permette di dimostrare la presenza dell’HPV a livello della cervice uterina.



- **Ma come soddisfare l'ansia della paziente dopo una diagnosi di ASC-US/ASC-H/L-SIL/AGC?**
- **Come evitare di produrre una diagnosi falsa negativa all'HPV-test?**
- **Come evitare il rischio che nel frattempo la paziente si rivolga ad altri per fare subito un HPV-test?**

La metodologia del campione in fase liquida elimina queste problematiche.

Il primo campione effettuato per il Pap-test viene utilizzato solo in parte e **il residuo permette di eseguire numerosi altri test entro 90 giorni dal prelievo.**



TOMALab oggi, da un unico prelievo in fase liquida, può offrirti la possibilità di differenti algoritmi diagnostici, che puoi modulare nel tempo, per 90 giorni, sulla base delle caratteristiche della tua paziente.

Nello specifico:

1.

Prelievo in fase liquida con **immediata contemporanea esecuzione di Pap-test e di HPV-test** (con sua genotipizzazione ricercando sia ceppi ad alto, che a medio, che a basso rischio).

2.

Prelievo in fase liquida con **sola esecuzione del Pap-test**. In caso di sua positività per ASC-US/ASC-H/L-SIL/AGC seguirà su richiesta dello specialista la ricerca molecolare dell'HPV, con sua genotipizzazione (ceppi ad alto, a medio e a basso rischio).

3.

In caso di rilievo molecolare di HPV e su richiesta dello specialista, analisi dell'**instabilità dei cromosomi 3 e 7**, per la valutazione predittiva nella singola paziente della capacità di evoluzione della lesione preneoplastica in neoplastica infiltrante.

4.

Esame della eventuale presenza di **infezioni associate di tipo batterico, virale, micotico**, nella paziente.

L'esito di queste indagini possono orientare sull'utilità di equivalenti esami delle aree ano-rettale e perineale e vulvo-vaginale della paziente e del partner, anche in assenza di lesioni macroscopicamente evidenti.



GENOTIPIZZAZIONE DELL'HPV

NELLO SCREENING SPONTANEO DELLE LESIONI HPV-CORRELATE AD OGNI DONNA IL MIGLIOR TEST



TOMALab mette al centro del suo intervento diagnostico le necessità del singolo paziente e la qualità delle sue procedure, dei test utilizzati e del proprio personale.

I programmi di Screening Organizzato gratuito per la prevenzione del cervicocarcinoma, hanno come obiettivo la riduzione dei casi di cancro infiltrante, sia per limitare la mortalità per questo tumore, che per riduzione della spesa sanitaria legata alle terapie del cancro.

Essi **sono strutturati anche sulla base delle disponibilità economiche del Sistema Sanitario Nazionale e del Sistema Sanitario Regionale** in quanto offerti gratuitamente. In Lombardia la chiamata della donna avviene ogni 3 anni; in quelle di età superiore ai 30 anni l'HPV-test è utilizzato come test primario, mentre in quelle di meno di 30 anni è utilizzato **solo nel caso di diagnosi di ASC-US** al Pap-test. L'HPV-test utilizzato **ricerca unicamente i 14 genotipi ad alto rischio dell'HPV** ritenuti i **più correlati con il rischio di sviluppare un carcinoma infiltrante della cervice uterina**.

Studi Medici
Specialistici

Le pazienti che afferiscono ad uno Studio Medico Specialistico privato hanno esigenze e richieste diverse.

TOMALab ritiene che il solo pannello di genotipi ad alto rischio dell'HPV sia inadeguato alla gamma di necessità delle pazienti che afferiscono spontaneamente ad uno Studio Medico Specialistico.

Le pazienti di uno Studio Medico Specialistico **hanno bisogno di risposte rapide e di elevata qualità**, per monitorare la propria salute, per avere risposte a problematiche specifiche e per evitare eventuali disagi al partner.

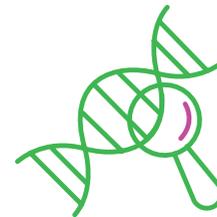
Nel caso di patologie di cervice/vagina/vulva correlate all'HPV, queste pazienti risultano **il più delle volte affette da lesioni di basso grado** (L-SIL o condilomi) o di incerta correlazione con una infezione da HPV (ASC-US, ASC-H, AGC-cervicale, leucoplachie o alterazioni di aspetto macroscopico verrucoso).

Queste tipologie di alterazioni epiteliali **frequentemente NON SONO sostenute dai genotipi ad alto rischio dell'HPV** rilevati

dai Kit diagnostici normalmente offerti.

I genotipi dell'HPV a rischio basso o intermedio possono anche essi, se pure più raramente, fare progredire la patologia in senso neoplastico.

Utilizzare per l'HPV-test offerto alla paziente un pannello di soli genotipi ad alto rischio, fa sì che in circa il 40% dei casi, non si identifichi il genotipo dell'HPV in una donna risultata positiva al Pap-test, creando così una situazione di "diagnosi mediche discrepanti" difficile da capire per la paziente e difficile da gestire per il suo medico curante.



Oggi TOMALab offre un pannello di genotipizzazione dell'HPV capace di riconoscere 28 diversi genotipi, inclusi:

- **16 ad alto rischio**

(16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 70, 73, 82),

- **4 a rischio intermedio**

(26, 53, 66 e 69)

- **8 a basso rischio**

(6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61),

che porta la **capacità di identificare il genotipo virale in caso di Pap-test positivo, dal 60% all'88%.**



Nel caso di esigenze specifiche TOMALab è comunque in grado, su richiesta, di ricercare e determinare ognuno degli oltre 120 genotipi dell'HPV, naturalmente con metodiche molto più complesse, lente e costose di quella normalmente utilizzata.

OLTRE L'HPV-TEST

LA RICERCA DELL'INSTABILITA' DEL CROMOSOMA 3 E DELLA POLISOMIA DEL CROMOSOMA 7

Non tutte le lesioni intraepiteliali squamose del tratto genitale inferiore (cervice/vagina/vulva) progrediscono fino al carcinoma infiltrante.

È noto che quelle di alto grado (H-SIL/CIS/displasia di grado medio/displasia di alto grado) hanno una probabilità più elevata rispetto a quelle di basso grado, **ma quale è il rischio specifico della singola paziente?**

Anche la conoscenza del genotipo dell'HPV presente nella lesione epiteliale (alto, intermedio o basso rischio) fornisce una indicazione di massima ma non rappresenta un fattore predittivo del rischio della singola paziente.



Oggi TOMALab è in grado di offrire un test predittivo per ogni paziente risultata affetta al Pap-test da una lesione intraepiteliale squamosa (L-SIL o H-SIL o CIS) e positiva all'HPV-test per un genotipo dell'HPV (di alto o basso rischio o di rischio intermedio).

Tramite la **metodica FISH** TOMALab è in grado **sulla riserva del campione in fase liquida già utilizzato per il Pap-test in strato sottile e per l'HPV-test o su di un preparato istologico biotipico** di analizzare **contemporaneamente l'instabilità del cromosoma 3 e la polisomia del cromosoma 7.**

L'espressione del locus genico 3q26 del cromosoma 3 (corrispondente al gene della telomerasi - hTERC) e la polisomia del cromosoma 7, forniscono un parametro predittivo relativo al rischio di evoluzione neoplastica della lesione nella singola paziente.

Incremento cromosoma 3

L'aumento del numero di copie del locus genico 3q26 nel cromosoma 3, con conseguente amplificazione dell'espressione del gene TERC, appare essere un evento importante, anche nel basso tratto genitale, nella progressione della displasia epiteliale squamocellulare in carcinoma infiltrante (A.H.N. Hopman et al. Genomic integration of oncogenic HPV and gain of the human telomerase gene TERC at 3q26 are strongly associated events in the progression of uterine cervical dysplasia to invasive cancer. J Pathol. 2006 Dec;210(4):412-9), ed un fattore prognostico relativo al rischio di progressione anche delle lesioni di basso grado in carcinoma infiltrante (K. Heselmeyer-Haddad et al. Genomic amplification of the human telomerase gene (TERC) in pap smears predicts the development of cervical cancer. Am J Pathol. 2005 Apr;166(4):1229-38 // T. Dorji et al. Gain of hTERC: a genetic marker of malignancy in oral potentially malignant lesions. Hum Pathol. 2015 Sep;46(9):1275-81).

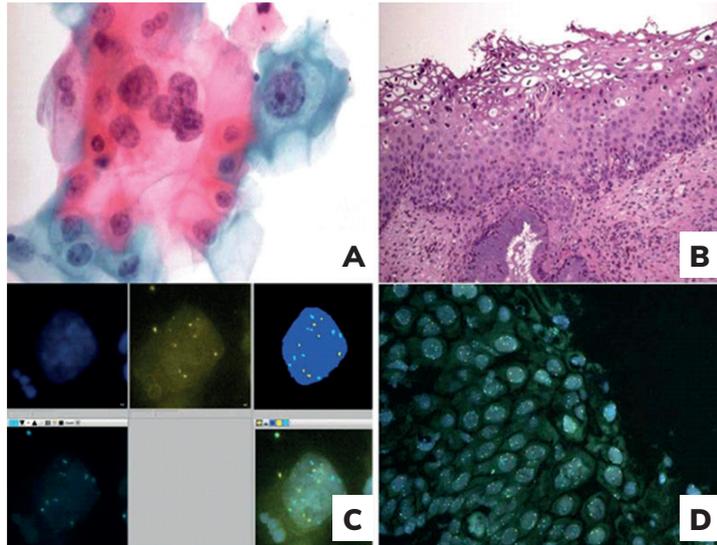
Incremento cromosoma 7

L'incremento di copie del cromosoma 7 è stato considerato tra i fenomeni biologici legati alla capacità di una cellula squamosa infettata dall'HPV di progredire verso il carcinoma infiltrante. È possibile che questo fenomeno sia legato alla iperespressione del gene FSCN1, presente nel cromosoma 7, gene che codifica una proteina capace di distruggere l'adesione intercellulare favorendo la progressione neoplastica (W.N. Hittelman et al. Detection of chromosome instability of tissue fields at risk: in situ hybridization. J Cell Biochem Suppl. 1996;25:57-62 // I. Gupta et al. Fascin in Gynecological Cancers: An Update of the Literature. Cancers (Basel). 2021 Nov 17;13(22):5760).



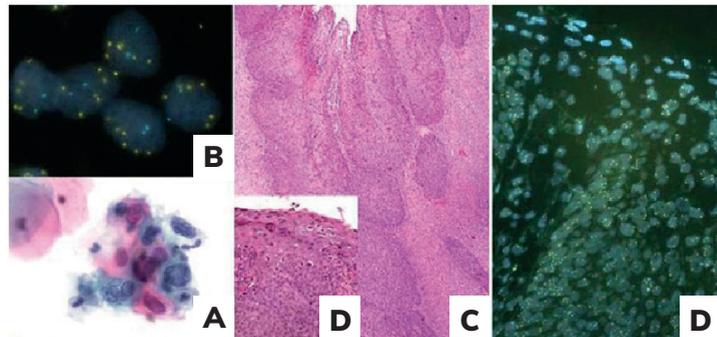
TOMALab effettua la valutazione FISH mediante l'utilizzo di un sistema automatico di acquisizione ed elaborazione di immagini in microscopia a fluorescenza di ultima generazione (**IKONISCOPE20®**), che **permette di ricercare con estrema sensibilità le cellule epiteliali squamose in evoluzione neoplastica.** **IKONISCOPE20® incrementa la significatività statistica del test analizzando rapidamente fino a 2 milioni di cellule. La metodica al microscopio ottico a fluorescenza normalmente utilizzata valuta invece solo poche decine di cellule**

VALUTAZIONE PROGNOSTICA DEL RISCHIO DI PROGRESSIONE DI UNA LESIONE SQUAMOSA INTRAEPITELIALE



**BASSO
RISCHIO**

A: Citologia (Pap-test) - displasia di basso grado con modificazione citopatica da HPV; **B:** Istologia - displasia di basso grado con modificazione da HPV nella parte superficiale dell'epitelio; **C:** FISH su citologia: cellula displastica con aumento (gain intracellulare) delle copie di 3q26 (segnale giallo) corrispondente al gene della telomerasi e presenza di polisomia del cromosoma 7 (segnale azzurro); **D:** FISH su tessuto displastico con aumento (gain intracellulare) delle copie di 3q26 (segnale giallo) corrispondente al gene della telomerasi e presenza di polisomia del cromosoma 7 (segnale azzurro).



**ALTO
RISCHIO**

A: Citologia (Pap-test) - displasia di alto grado con atipia citologica severa; **B:** FISH su citologia: cellule displastiche con aumento (gain intracellulare) delle copie di 3q26 (segnale giallo) corrispondente al gene della telomerasi e presenza di polisomia del cromosoma 7 (segnale azzurro); **C:** Istologia - displasia di alto grado coinvolgente l'epitelio a tutto spessore; **D:** particolare istologico ad alto ingrandimento; **E:** FISH su tessuto displastico con aumento (gain intracellulare) delle copie di 3q26 (segnale giallo) corrispondente al gene della telomerasi e presenza di polisomia del cromosoma 7 (segnale azzurro).

MICROBIOLOGIA E VIROLOGIA MOLECOLARE



TOMALab è in grado di offrire al Medico Specialista tutte le più moderne soluzioni per la **diagnosi molecolare delle infezioni batteriche, virali e fungine più frequenti nell'area vagino-ano-perineale e delle vie urinarie.**

Per quanto riguarda la diagnostica microbiologica, i problemi legati al tradizionale approccio culturale vengono superati dall'**adozione di test molecolari multiparametrici, in grado di individuare rapidamente, in un'unica determinazione e con elevatissima sensibilità e costi contenuti, gli agenti patogeni di tuo interesse.**



Tutti i test infettivologici molecolari offerti da TOMALab si basano sulla tecnologia Thin Prep® e possono essere eseguiti anche sulla riserva dell'unico campione prelevato per Pap-test;

pertanto da un unico campione è possibile ricavare tutte le informazioni necessarie in maniera singola o integrata.

Indichiamo di seguito **alcuni pacchetti di determinazioni infettivologiche che potrebbero essere di tuo interesse ma siamo pronti a valutare insieme a te altre determinazioni o pacchetti di determinazioni di tuo interesse.**

**DIAGNOSTICA
MOLECOLARE
DELLE
INFEZIONI
SESSUALMENTE
TRASMESSE**

- Chlamydia trachomatis (CT)
- Neisseria gonorrhoeae (NG)
- Mycoplasma genitalium (MG)
- Mycoplasma hominis (MH)
- Trichomonas vaginalis (TV)
- Ureaplasma urealyticum (UU)
- Ureaplasma parvum (UP)

**DIAGNOSTICA
MOLECOLARE
DELLE
INFEZIONI
GENITALI**

- Herpes simplex virus type 1 (HSV-1)
- Herpes simplex virus type 2 (HSV-2)
- Cytomegalovirus (CMV)
- Varicella-zoster virus (VZV)
- C. trachomatis serovar L (LGV)
- Treponema pallidum (TP)
- Haemophilus ducreyi (HD)

**DIAGNOSTICA
MOLECOLARE
DELLE
VAGINOSI
BATTERICHE**

- Gardnerella vaginalis (GV)
- Atopobium vaginae (AV)
- Megasphaera type 1 (Mega1)
- BV-associated bacteria 2
- Mobilincus spp.** (Mob)
- Bacteroides fragilis (BF)
- Lactobacillus spp.* (Lacto)

**DIAGNOSTICA
MOLECOLARE
DELLE
CANDIDOSI**

- Candida albicans (CA)
- Candida glabrata (CG)
- Candida tropicalis (CTp)
- Candida parapsilosis (CP)
- Candida krusei (CK)
- Candida lusitaniae (CL)
- Candida dubliniensis (CD)