

**GISCI**      **CONVEGNO NAZIONALE 2013**  
**LO SCREENING CERVICALE TRA PRESENTE E FUTURO**  
**ACCOMPAGNARE IL CAMBIAMENTO**  
Riva del Garda 23-24 Maggio 2013

*Presentazione del documento*  
**La citologia di triage**

**Antonella Pellegrini**

UOC Anatomia Patologica

Az. Osp. S.Giovanni-Addolorata, Roma

**Massimo Confortini**

Laboratorio Prevenzione Oncologica

ISPO, Firenze

# **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 Ghiringhella  
Maria Rosaria Giovagnoli  
Daniela Gustinucci  
Marzia Matucci  
Ubaldo Passamonti  
Maria Luisa Schiboni  
Gian Luigi Taddei  
Grazia Maria Troni  
Patricia Turco  
Laura Viberti



## GISCi 2010, Venezia

Questo documento..... intende fornire una serie di **raccomandazioni in merito all'avvio di progetti di fattibilità sull'utilizzo di test HR-HPV come test primario di screening**

**Slide seminar: Il triage citologico dopo test HPV  
Casi selezionati di difficile inquadramento  
Firenze, 10 maggio 2012  
Istituto per lo Studio e la Prevenzione Oncologica**

**WORKSHOP GISCi – L'Aquila, 20 giugno 2012  
HPV test positivo e poi?**

***Citologia Colposcopia e Istologia nello screening con HPV primario e triage citologico***

**Slide seminar: Il triage citologico dopo Test HPV  
Casi selezionati di difficile inquadramento  
Bologna, 1 marzo 2013  
Azienda Ospedaliera S.Orsola-Malpighi,Istituto "F.Addarii"  
Unita' di Anatomia, Istologia e Citologia Patologica**

- **INTRODUZIONE**
- **OBIETTIVI**
- **REFERTAZIONE**
- **CONTROLLO DI QUALITA'**
- **INDICATORI DI QUALITÀ**
- **PERCORSO ORGANIZZATIVO:  
governare il cambiamento**

# Health Technology Assessment

*Ricerca del DNA di Papilloma Virus umano  
come test primario di screening  
dei precursori del cancro del collo uterino*

- **lo screening basato sul test HPV non deve iniziare prima dei 30-35 anni**  
*al di sotto di tale fascia resta raccomandato lo screening citologico*
- **le donne positive al test HPV non devono essere inviate direttamente a colposcopia, ma è necessario utilizzare sistemi di triage**
- **il sistema di triage attualmente raccomandabile è l'esecuzione della citologia nelle donne HPV positive**

*Questo documento  
intende affrontare  
le tematiche emergenti nel  
passaggio  
dalla citologia di screening  
alla citologia di triage*

# *nel triage citologico*

- **cambia la frequenza di anormalità** (intorno al 30-50%) ,  
ma non cambiano i quadri morfologici
- il citologo è consapevole che il **Pap test proviene da una popolazione selezionata a rischio di patologia**  
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, bensì a un **controllo a 1 anno** con test HPV
- il compito del **Pap test è riportare la specificità a livelli accettabili**, cioè distinguere, tra le donne già selezionate da un test estremamente sensibile, quelle che abbiano evidenti atipie citologiche e quindi 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,  
contenendo in tal modo il rischio  
di sovradiagnosi e sovratrattamento,  
e che tenga consapevolmente conto  
non solo della maggiore frequenza di patologia  
ma anche della garanzia di un successivo controllo a 1 anno**



Tale scenario non richiede un nuovo sistema di refertazione,

ma piuttosto una **rimodulazione delle categorie diagnostiche**

*pertanto*

la lettura deve comunque basarsi su sistemi di refertazione riconosciuti, quali il **Sistema Bethesda 2001**

*si ritiene che*

l'utilizzazione della categoria **ASC-US**  
**debba essere azzerata o limitata al massimo,**  
classificando nel modo più netto possibile  
i relativi quadri morfologici

***Saranno classificati***

➤ **NEGATIVI**

**i casi con alterazioni cellulari senza atipia nucleare,**

( lieve discheratosi, lieve coilocitosi, lieve ingrandimento nucleare)

considerandoli insufficienti

per segnalare la possibilità di una vera lesione,

tenuto anche conto del richiamo a un anno

➤ **LSIL**

**le cellule devono presentare atipia nucleare**

..... su rigorosi criteri\_morfologici (TBS 2001)

per evitare una sovradiagnosi ed inutili controlli ad una paziente

con modificazioni citologiche aspecifiche

***Si ribadisce che***

**tale approccio è raccomandato  
solo in caso di refertazione della citologia come triage  
dopo positività del test HPV screening primario,  
*in quanto concorrono entrambi  
a determinare il successivo protocollo di follow-up  
e come tali dovrebbero essere integrati in un'unica risposta***

Per quanto riguarda le altre categorie,  
comprese ASC-H e AGC,  
non si ritiene necessaria una diversa utilizzazione.

*Chiaramente, risultando nulle o molto limitate le ASC-US,  
il rapporto ASC-US/ASC-H risulterà fortemente sbilanciato verso le ASC-H,  
diversamente da quanto previsto dal TBS 2001*

*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 hr*

# **PERCORSO ORGANIZZATIVO:** *governare il cambiamento*

- **Gestione del prelievo**
- **Costi cessanti e costi emergenti**
- **Centralizzazione**

# Gestione del prelievo

.....**unico** .....

... citologia in fase  
liquida

.....**doppio** .....

citologia convenzionale

*La scelta fra le due opzioni ha vincoli principalmente economici*

*Si rimanda all'HTA LBC per un'analisi dettagliata*

# Citologia in fase liquida

## *Vantaggi*

- Prelievo unico
- **Stessa modalità di prelievo nelle due fasce di età**
- Possibilità di automatizzare tutto il percorso
- Possibilità di bancare il materiale residuo
- Riduzione degli esami citologici inadeguati
- **Possibilità di eseguire test ancillari (genotipizzazione HPV, p16, mRNA, ...)**

## *Punti critici*

- **Costi**
- **Compatibilità del liquido conservante con l'esecuzione del Test HPV**
- **Necessità di training per la lettura della LBC**



# Costi cessanti e costi emergenti

*L'analisi dei costi ..... è basata*

- **sulla differenza**

**fra costi cessanti (personale) e costi emergenti (Test HPV)**

- **su una distribuzione del costo della nuova strategia in 5 anni**

*I costi cessanti sono chiaramente legati  
alla diminuzione del personale dedicato alla citologia.....  
.....attenta analisi.....di due aspetti principali*

- **Il tempo di lettura di una citologia di triage  
è superiore alla citologia di screening  
per l'alto numero di citologie anormali presenti**
- **Il mantenimento della citologia di screening  
nelle fasce più giovani  
permette  
di contenere il numero di citologi da ricollocare**

# Centralizzazione

L'adozione della nuova strategia di screening richiede **una forte centralizzazione** dell'attività sia per il test molecolare che per la citologia, *almeno a livello di macroaree*

## *Le attività centralizzate*

- favoriscono la **risoluzione delle criticità organizzative** emergenti dalla nuova strategia di screening
- **garantiscono la qualità della diagnosi**, soprattutto con l'automazione dei processi analitici molecolari e citologici



# CONTROLLO DI QUALITA'

- Data l'opportunità di una forte centralizzazione della citologia di triage, la scelta delle procedure di Controllo di Qualità non dovrebbe più basarsi sulle dimensioni del laboratorio e sul carico di lavoro
- Dovrebbe inoltre essere superato il concetto di standard accettabile e standard desiderabile, riconducendo questo standard al più alto livello qualitativo.

RACCOMANDAZIONI  
SUL TEST HR-HPV  
COME TEST  
DI SCREENING  
PRIMARIO E  
RIVISITAZIONE DEL  
RUOLO DEL PAP TEST

**Standard accettabile**

**Standard desiderabile**

**Controllo interno**

**Controllo interno**

Monitoraggio statistico  
Predittività classi diagnostiche  
Peer review  
Revisione falsi negativi

Monitoraggio statistico  
Predittività classi diagnostiche  
Peer review  
Rilettura rapida di tutto il vetrino anche  
con l'ausilio di sistemi computer-assistiti  
Revisione falsi negativi

**Controllo esterno**

**Controllo esterno**

Peer review

Peer review  
Lettura set di immagini digitali /set  
operativi

**Laboratorio dedicato  
al triage citologico**

# Falsi negativi

- Errore di prelievo
- Errore di screening
- Errore di interpretazione

# Falsi negativi nella citologia di triage

- ***Errore di prelievo***: E' dovuto alla mancata desquamazione di cellule patognomoniche della lesione o all'inadeguatezza del prelievo. Si ricorda che gli inadeguati, nel nuovo algoritmo, vanno a colposcopia immediata
- ***Errore di screening*** : dovrebbe in teoria essere quasi nullo in quanto legato all'errore di attenzione proprio della citologia di screening
- ***Errore di interpretazione***: rimane una possibile causa di falsi negativi. Si sottolinea che non è corretta la definizione di falso negativo come oggi intesa ( Pap test negativi precedenti di 3-5 anni una diagnosi istologica di CIN2+) ma si dovrebbe parlare di falso negativo "temporale" intendendo i casi HPV+ cito- che al successivo controllo annuale ( HPV persistenti)evidenziano una lesione CIN2+



# CONTROLLI DI QUALITA' INTERNI

- Monitoraggio della distribuzione delle diagnosi
- Valutazione del valore predittivo positivo delle diverse categorie diagnostiche e complessivo per ASC-US+
- Lettura collegiale (peer-review) dei quadri anormali e di difficile inquadramento
- Revisione sistematica delle citologie negative che al successivo controllo ad un anno evidenziano una lesione CIN2+
- Rescreening rapido dei negativi
- Rescreening rapido degli inadeguati

# CONTROLLI DI QUALITA' ESTERNI

- Implementazione di un sistema di refertazione uniforme e uso di criteri diagnostici condivisi, anche attraverso strumenti tecnologici quali le immagini digitali
- Circolazione di set standard di Pap test di triage
- Attivazione di seminari di confronto, anche con immagini digitali, su casi complessi di citologia di triage con particolare riferimento ai quadri morfologici borderline.

# INDICATORI DI QUALITA' DELLA CITOLOGIA DI TRIAGE

- Percentuale di Pap test positivi
- VPP di HPV+/Cito+
- Tasso di identificazione di lesioni istologiche CIN 2+ al reclutamento
- Intervallo fra prelievo e data di invio del richiamo ad un anno

# PERCENTUALE DI PAP TEST POSITIVI

- La percentuale di Pap test positivi dopo un test HPV positivo è uno dei punti di iniziale criticità da monitorare in modo continuo nella fase di avvio del nuovo programma .
- I risultati degli studi di fattibilità indicano una variabilità compresa fra il 20% ed il 50%.
- Alla base di questa variabilità ci sono problemi legati da una parte all'esperienza e alla capacità del professionista che legge la citologia di triage, dall'altra all'adeguamento del TBS 2001 alle nuove esigenze: le conseguenze possono comunque rivelarsi catastrofiche in termini di specificità della citologia.
- Ad oggi non siamo in grado di definire uno standard al quale fare riferimento *In prospettiva si dovrà comunque indicare un range di variabilità di questa percentuale che ad oggi potremmo provare ad ipotizzare fra il 25% ed il 35%.*

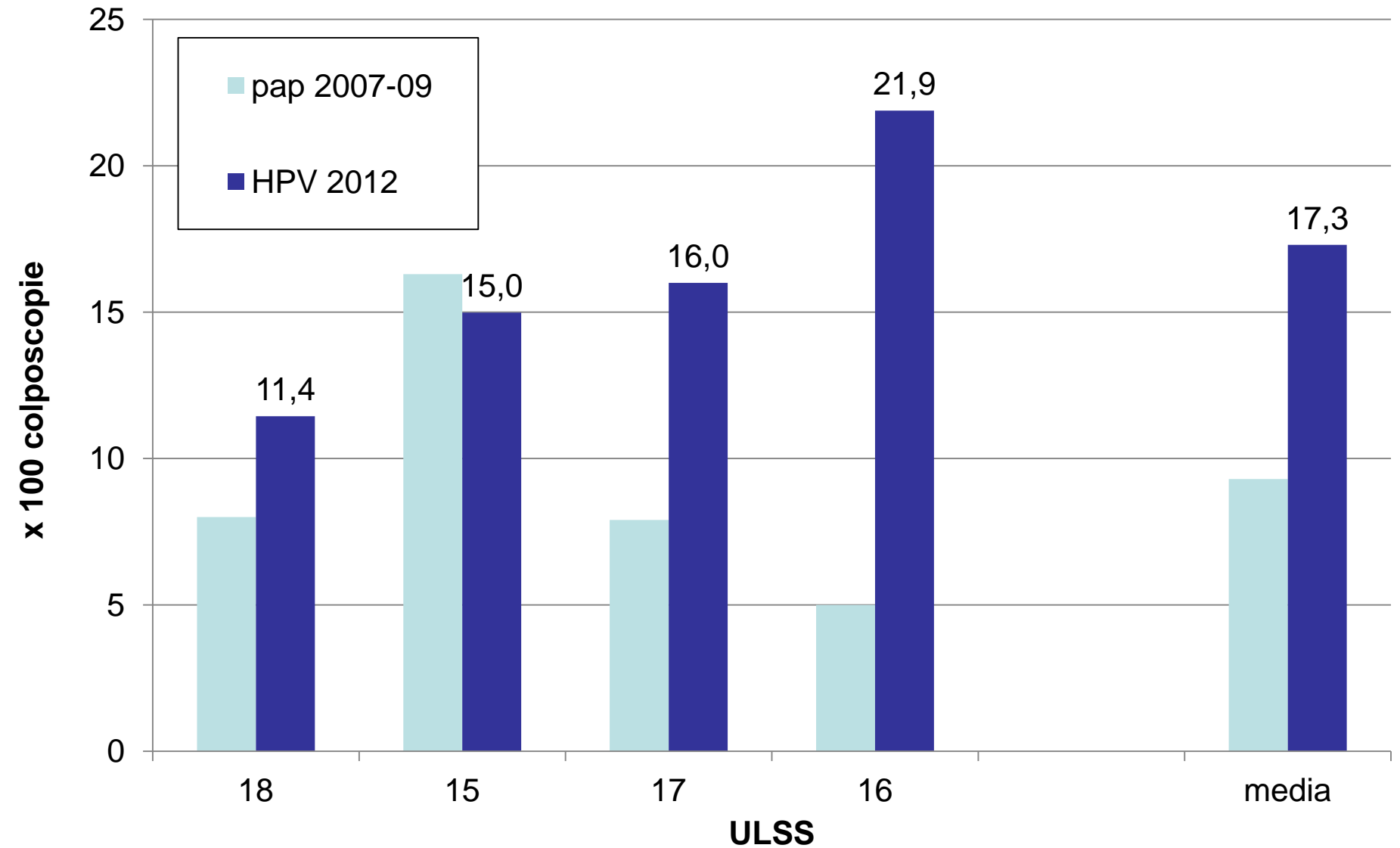
# DISTRIBUZIONE DIAGNOSI CITOLOGIA DI TRIAGE

DIAGNOSI PAP	ulss 15	ulss 16	ulss 17	ulss 18	ulss 19	TOTALE	Numeri totale
Ca Invasivo	0,0	0,4	0,0	0,0	0,0	0,1	3
HSIL	2,8	7,6	0,8	1,0	1,7	3,2	95
LSIL-CIN1	29,4	41,7	18,8	18,7	15,9	26,7	805
ASC-H	0,4	3,0	1,3	1,2	0,0	1,4	41
ASC-US	12,4	6,6	0,0	12,4	17,3	9,3	280
AGC	0,0	0,4	0,0	0,0	0,9	0,2	6
ALTRO	0,1	0,0	0,9	0,0	0,0	0,2	6
Neg	54,9	40,4	78,2	66,7	64,3	59,0	1775

# VALORE PREDITTIVO POSITIVO DI CASI HPV+/CITO+

- Questo indicatore rappresenta il punto essenziale per valutare le performance della citologia di triage. Anche in questo caso non esistono standard di riferimento.
- Si sottolinea che il confronto non potrà avvenire con i dati di altri programmi dove ci sono ulteriori elementi di variabilità, ma con i VPP storici dello stesso programma basato sulla citologia di screening: i risultati di questo confronto sono fortemente indicativi della qualità della citologia di triage.
- *Il VPP della citologia di triage dovrà essere superiore in modo significativo al valore storico della citologia di screening in quanto le citologie anormali nello screening contengono un numero consistente di HPV HR negativi a bassissima o nulla possibilità di lesione CIN2+, che di fatto comporta una riduzione del VPP.*

# VPP per CIN2+ alla colposcopia



# Intervallo fra prelievo e data di invio del richiamo ad un anno

- La valutazione di questo indicatore coinvolge entrambi i test e chiaramente 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 dovrebbe comportare una riduzione degli intervalli test-referto.*