Convegno Nazionale GISCi 2006

Roma, 20-21 Aprile 2006

“Memoria di Gaetano Nardo.

Il Pap test anormale.”

GR Montanari; CPO Piemonte

"Si può dare qualcosa agli altri.

Non sempre è necessario ricevere prima di dare"

Chögyam Trungpa

GAETANO NARDO

-a-

51 ANNI

- Laurea in Medicina e Chirurgia c/o Università degli studi di Padova 1979.
- Specialità in Ostetricia e Ginecologia c/o Clinica Ostetrica e Ginecologica Università degli studi di Padova 1984.
- Dirigente Medico I° livello UOA Ostetricia e Ginecologia Ospedale civile Maggiore Azienda Ospedaliera di Verona.
- Responsabile centro Diagnosi Precoce dei tumori ginecologici AULSS 20 Verona e responsabile screening Cervico Carcinoma del 1988 al Novembre 2004.
- Responsabile centro di riferimento regionale per la promozione ed il controllo di qualità in colposcopia e del trattamento delle lesioni screen detected dal 2001.

GAETANO NARDO

-b-

51 ANNI

- Responsabile Nazionale II° livello Diagnosi e terapia del gruppo Italiano Screening cervico Carcinoma – GISCi – dal 2001 al 2005.
- Componente del Comitato Tecnico dell'Istituto Oncologico Veneto (IOV) dal 2003.
- Componente del Comitato Scientifico Permanente della Società Italiana di Colposcopia e Patologia Cervico Vaginale dal Gennaio 2004.
- Responsabile Unità operativa Semplice di Oncologia Ginecologica Preventiva O.C.M. Azienda ospedaliera Universitaria di Verona dall'1/01/2005.

"…Allora Amìtra parlò, dicendo: Vorremmo chiederti ora della Morte.

Ed egli disse:
Vorreste conoscere il segreto della morte.

Ma come scoprirlo, se non cercandolo nel cuore della vita?

…

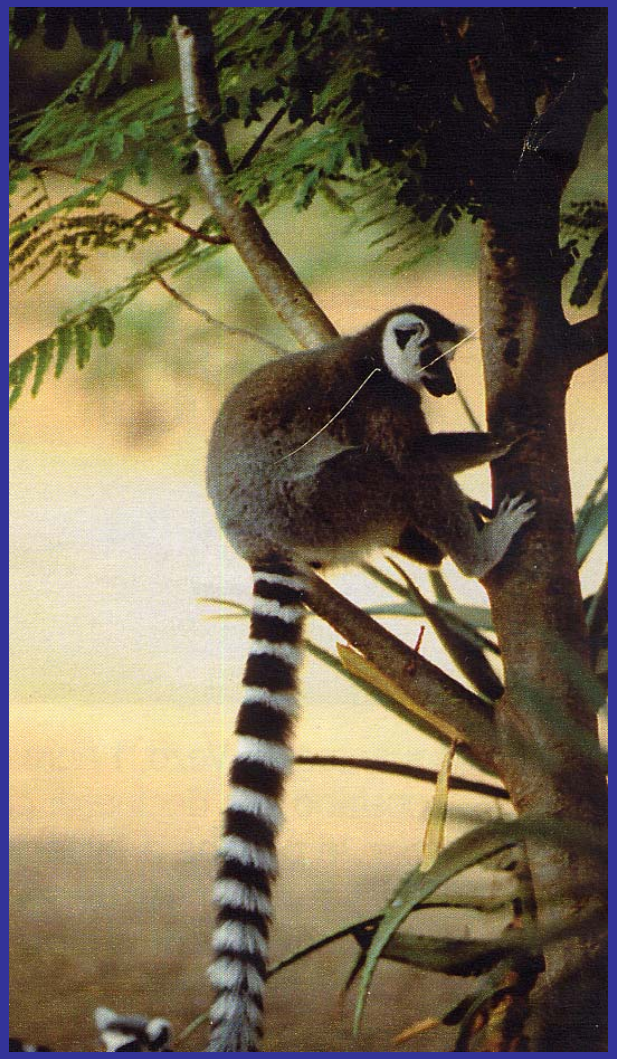
Se davvero volete scorgere lo spirito della morte, spalancate il vostro cuore al corpo della vita.

Giacchè la vita e la morte sono una cosa sola, così come il fiume e il mare…"

Da "Il Profeta" GK Gibran

La prima tappa del cammino spirituale è riconoscere l'esistenza di ciò che è, nominarlo pronunciando piano piano "tristezza", "ricordo" o altro ancora.

Jack kornfield



Gaetano, resterai per sempre nel GISCi , fra di noi.

Vocabolario Zanichelli della lingua italiana

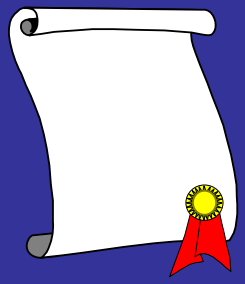
…….

Normale: che è di norma, non patologico, non alterato, abituale. Sinonimi: regolare, tipico, usuale, comune, ordinario.

Anormale: che non è normale, al di fuori della norma, anomalo. Sinonimi: deviante, irregolare, atipico, eccezionale, non solito, inconsueto, singolare.

… ma non credo che uno statistico sia d'accordo (perché non riconosce la curva gaussiana in queste definizioni)

Pap test anormale: diverso significato in citologia clinica e di screening



Dizioni:

Papanicolaou 1954:

classe II: citologia atipica, ma senza evidenza di malignità

classe III: citologia suggestiva, ma non conclusiva di malignità

Classe IV-V: malignità

Per il TBS 2001 diversa dizione di "negativo":

Negativo per cellule anormali o maligne.

Per il Gisci 2006, Gruppo I° livello diversa dizione di "negativo":

Assenza di lesione intraepiteliale o malignità.

Pap test anormale: ogni Pap test che richiede un controllo (sia ripetizione, che colposcopia, che test ancillari)

- Inadeguato
- MCR, ACR, BCC
- ASC-US
- Tutte le lesioni borderline: ASC-H, AGC, SIL di basso grado
- SIL di alto grado +

Ogni classificazione citologica cervicale uterina deve rispondere a tre domande fondamentali dei clinici (IARC 2005)

1. Devo ripetere l'esame citologico?
2. L'esame citologico è normale o anormale?
3. Se l'esame citologico non è del tutto normale, che cosa non va nello specifico?

La citologia è considerata un test di screening, piuttosto che un test diagnostico. Perciò si parla di risultato o interpretazione piuttosto che di diagnosi. Si accentua la necessità che il test sia interpretato alla luce della situazione clinica (TBS 2001)

Table 19. Performance of conventional cytology in various large research studies

Author	Country	Ages	Study size	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Histological cut-off
Cuzick *et al.* (1999a)	United Kingdom	34+	2988	86	98	CIN 2+
Hutchinson *et al.* (1999)	Costa Rica	18+	8636	55	98	CIN 2+
Ratnam *et al.* (2000)	Canada	18–69	2098	56	62	CIN 2+
Denny *et al.* (2000a)*	South Africa	35–65	2944	70	85	CIN 2+
Denny *et al.* (2002)*	South Africa	35–65	2754	40	96	CIN 1+
Cuzick *et al.* (2003)	United Kingdom	30–60	11 085	77	96	CIN 1+
Petry *et al.* (2003)	Germany	30+	8466	44	98	CIN 2+
Salmerón *et al.* (2003)	Mexico	15–85	7868	59	98	CIN 1+
Sankaranarayan *et al.* (2004b)	India	25–65	10 591	65	92	CIN 2+

Cytological cut-off for referral for all studies is ASC or greater except for those studies marked by asterisk, where a cut-off of LSIL or greater was used.
Sensitivity and specificity are estimated cross-sectionally (see Chapter 4)

Da IARC Press. Handbooks of Cancer Prevention, 2005.

Effect of study design and quality on unsatisfactory rates, cytology classifications, and accuracy in liquid-based versus conventional cervical cytology: a systematic review

Elizabeth Davey, Alexandra Barratt, Les Irwig, Siew F Chan, Petra Macaskill, Patricia Mannes, A Marion Saville The Lancet; 364, 122 .2006

Metanalisi in cui sono stati inclusi solo 56 studi su 147.
Nel commento editoriale si evidenzia che:

- Non erano disponibili studi di qualità ideale e solo 5/56 erano di alta qualità.
- Nel Regno Unito è particolarmente sentita la necessità di abbassare la percentuale di strisci inadeguati.
- Con la citologia in strato sottile aumentano le diagnosi di HSIL, ma anche quelle di LSIL e ASC.
- Negli Stati Uniti l'uso della citologia in strato sottile comporta vantaggi economici.
- L'aumento della copertura è prioritaria rispetto all'uso di nuove tecnologie.

Ogni Pap test anormale deve avere un controllo, che può essere:

⇨ Citologico (perdita di pazienti al follow-up).

⇨ Colposcopico (compliance Italia 2004: 84,7%).

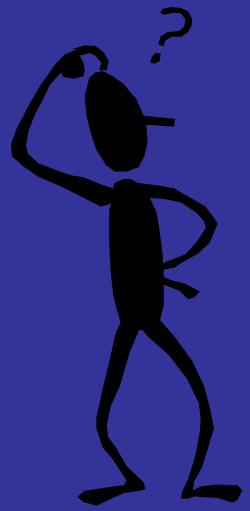
⇨ Test ancillare: per HPV test riconvertito dalla citologia in fase liquida, il vantaggio è un unico prelievo per la donna e quindi meno perdite al follow-up.

CASI PERSI DI ASC-H (2003-2004)

Casistica screening 9% - 13%

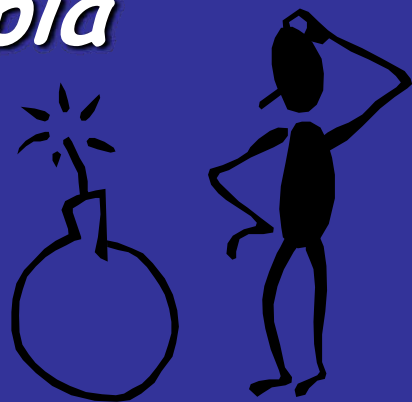
Casistica non screening 16% - 31%

(Fiorito et al, 2006)



I PROBLEMI

- Pap test borderline (ASC, AGC, LSIL)
- Patologia cilindrica
- Cosa inviamo al supervisore
- L' "altro" inviato in colposcopia



Il problema dei Pap test borderline

Il problema dei Pap test anormali borderline, in particolare delle ASC e AGC, si trascina da molto tempo. La categoria è poco riproducibile: nello studio GISCi in 98 Laboratori italiani l'indice K è stato di 0,18 (per le ASC)-0,21(per le AGC).

Il problema dei Pap test borderline

Nuove Linee Guida Europee per lo screening cervicale uterino – 2006. Versione preliminare.

(Per la cortesia del Prof. Dalla Palma e del Dott. Giorgi Rossi).

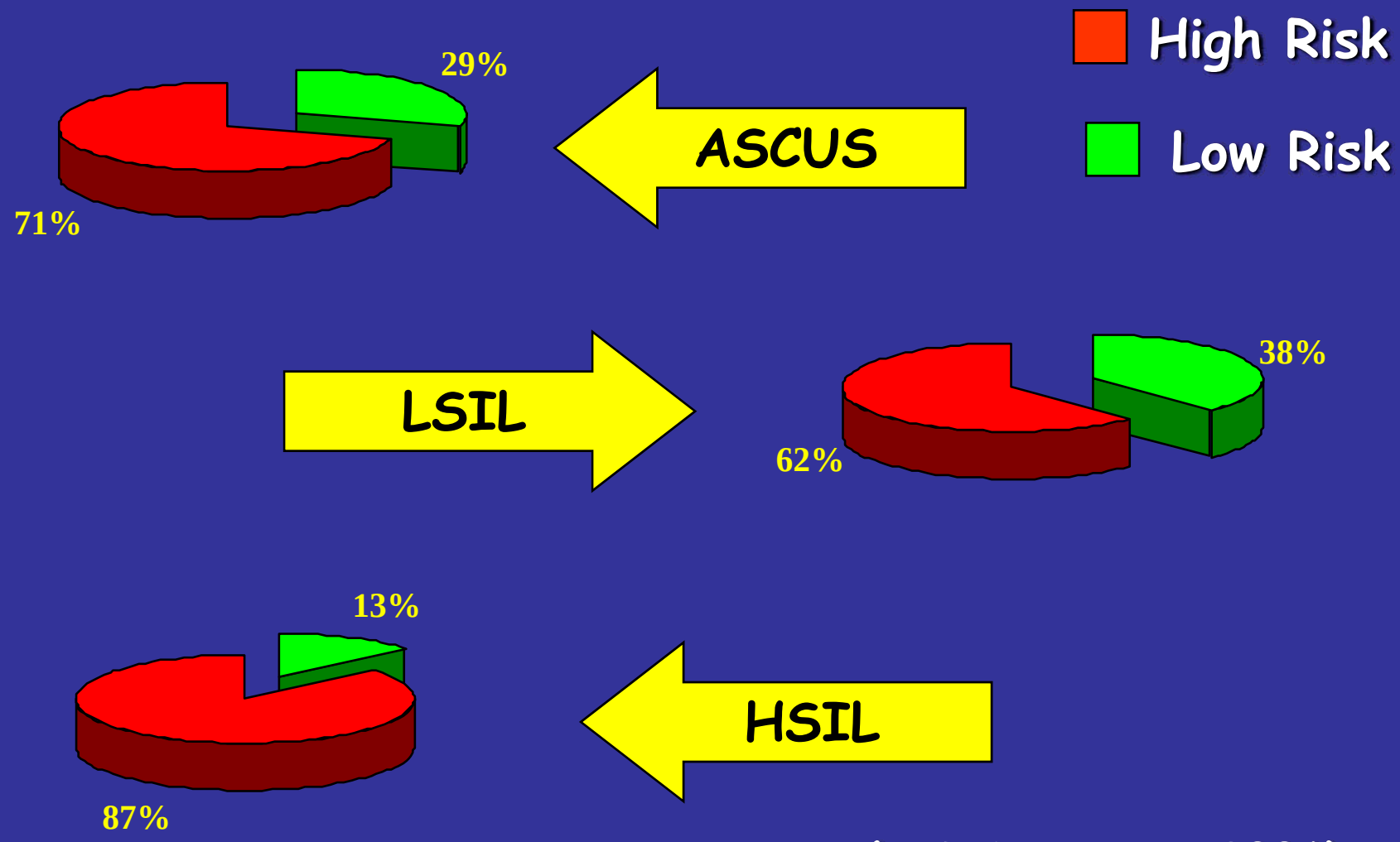
Pap Test Borderline

A4. Protocol for referral to colposcopy

CYTOLOGICAL DIAGNOSIS	WOMEN REFERRED FOR COLPOSCOPY ACCORDING TO THE PROTOCOL				
	NO	YES,			
		ALL	ONLY SOME		
			AFTER REPEATED TEST	AFTER HPV TRIAGE	OTHER, SPECIFY
INVASIVE CANCER					
HSIL					
LSIL					
ASC-H					
AGC					
ASC-US					
OTHER, specify, fill a line per reason					

Il problema dei Pap test borderline

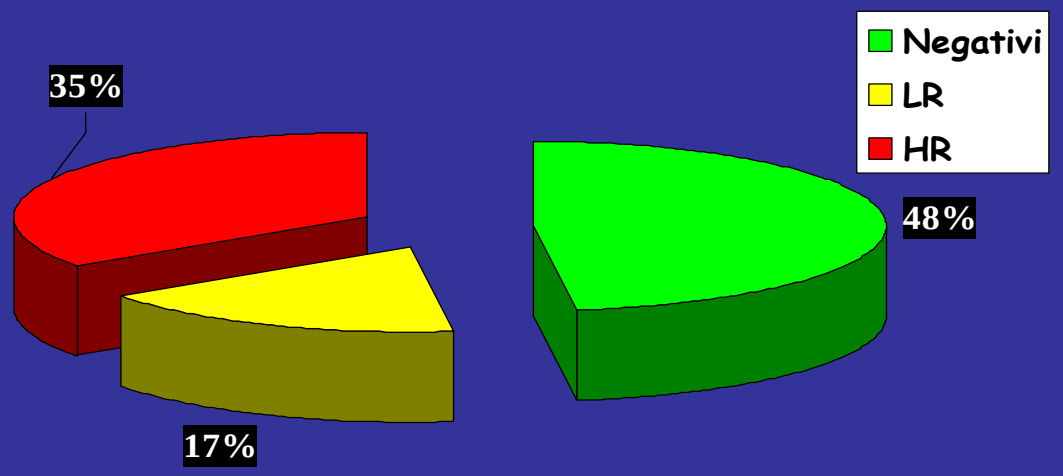
Determinazione vs anamnesi (1999-2003) HPV (HR-LR), citologia

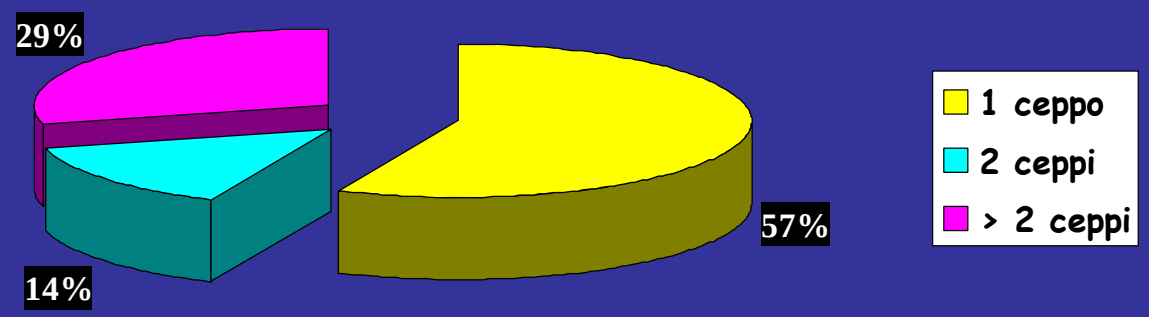


(OIRM S.Anna, 2006)

Il problema dei Pap test borderline

LSIL (1999-2003)





(OIRM S.Anna, 2006)

Il problema del Pap test borderline

Nell' ultimo controllo di qualità di Prevenzione Serena (12 Aprile 2006) ogni Servizio piemontese partecipante ha portato a propria discrezione 2 Pap test con diagnosi di negatività o LSIL, Tali strisci sono stati rivisti indipendentemente e alla cieca dai l8 partecipanti. I 9 LSIL e i 9 negativi (della diagnosi di origine) sono stati tutti confermati in seduta plenaria.

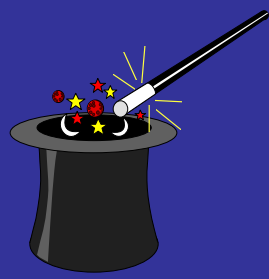
Il problema del Pap test borderline

N° CASO	D.ORIGINARIA	1° LETTORE	2° LETTORE	PLENARIA
1) 906	LSIL	LSIL	LSIL	LSIL
2) 907	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO
3) 1989	LSIL	LSIL	LSIL	LSIL
4) 1990	NEGATIVO	ACR FLOGOSI	ACR FLOGOSI	NEGATIVO
5) 956	NEGATIVO	LSIL	ASCUS	NEGATIVO
6) 957	LSIL	LSIL	LSIL	LSIL
7) 2377	LSIL	LSIL	LSIL	LSIL
8) 2378	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO
9) 8881	LSIL	LSIL	LSIL	LSIL
10) 8882	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO
11) 1981	LSIL	LSIL	NEGATIVO	ASC/LSIL
12) 1984	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO
13) 2341	LSIL	LSIL	LSIL	LSIL
14) 2342	NEGATIVO	INADEGUATO	NEGATIVO	NEGATIVO
15) 1386	LSIL (?)	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO
16) 1399	NEGATIVO	MEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO
17) 997	LSIL	LSIL	LSIL	LSIL
18) 998	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO

Programma di Torino 1992-1998

"Prevenzione Serena"

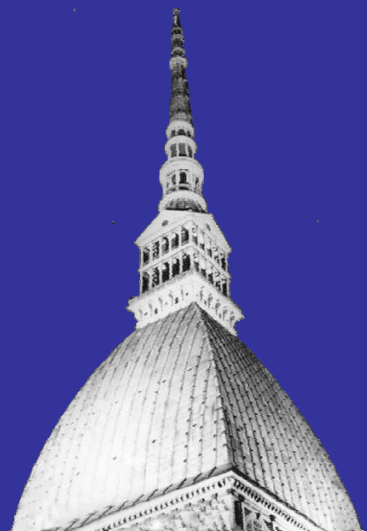
Il problema della patologia cilindrica



11 CERVICO-CARCINOMI INTERVALLO:

- **8 Adeno K (bassa sensibilità della citologia!)**
- **5 / 11 donne non hanno seguito le raccomandazioni al follow-up**

(Ronco G et al, 2005)



Il problema della patologia cilindrica

TBS 2001

La presenza di cellule endometriali, anche normali, va sempre segnalata!!!!

In postmenopausa → Diagnosi: NEGATIVO??? AGC??? Ulteriori accertamenti

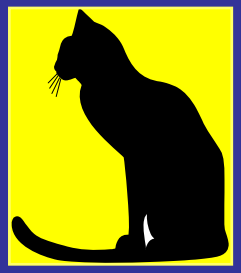
Il problema della patologia cilindrica

Presenza di cellule ghiandolari endometriali

La presenza di cellule endometriali benigne in donne in post-menopausa, non in terapia sostitutiva, spesso indica la presenza di una patologia endometriale anche grave:

18% (Brogi et al. 2002)

41% (Wu HH et al. 2001)

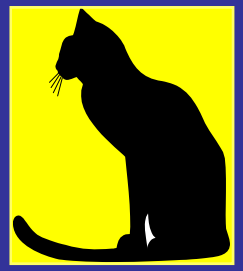


Il problema della patologia cilindrica

Presenza di cellule ghiandolari endometriali

Le atipie in cellule ghiandolari endometriali su strisci di donne in post-menopausa possono essere causate da:

- *artefatti (fissazione non corretta)*
- *condizione flogistica*
- *reale presenza di lesione neoplastica*



Il problema della patologia cilindrica

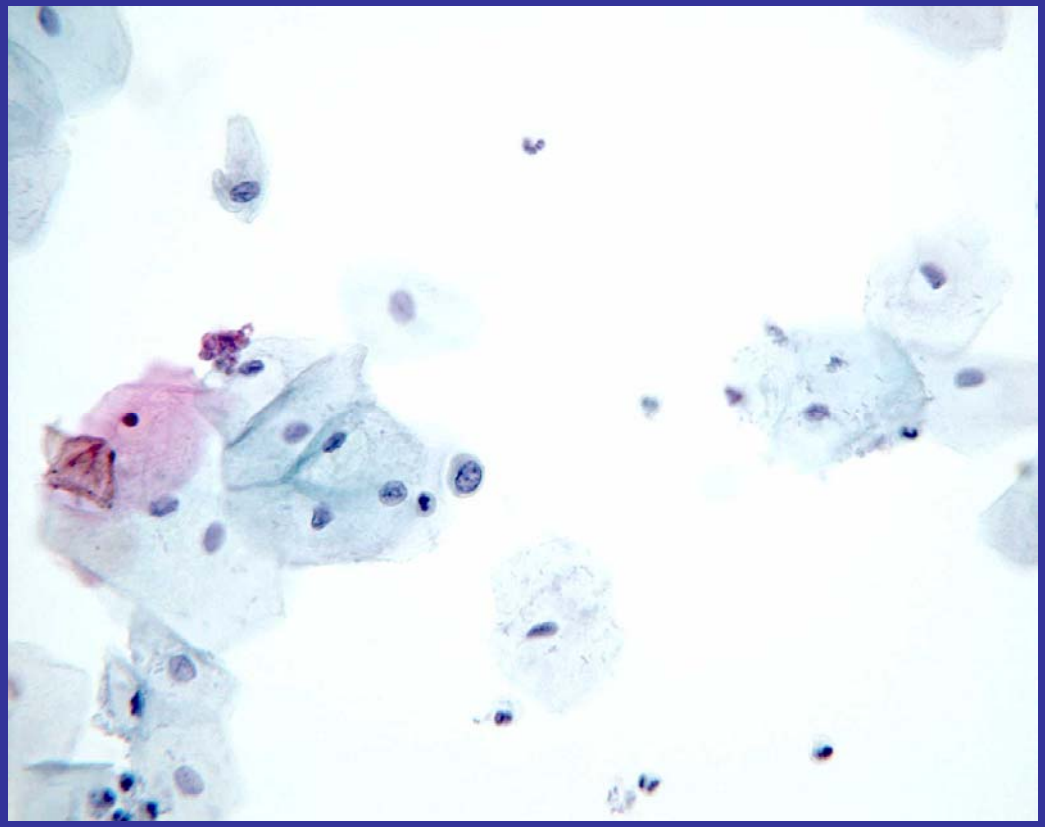
CELLULE AGC

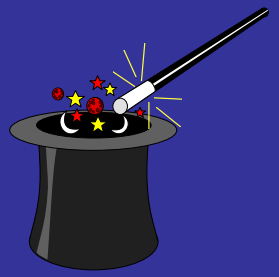
(Atypical Glandular Cells)

In tale categoria rientrano tutte le cellule ghiandolari, endocervicali o endometriali, che non sono francamente benigne o reattive tipiche, ma neppure presentano quelle alterazioni cellulari sufficienti per una diagnosi di neoplasia

Il problema della patologia cilindrica

La AGC citologica è la classica "litigation cell"





(Hansen JN: task Force # 20: Medicolegal Problems. International Consensus Conference on the Fight Against cervical Cancer. Chicago, Illinois, USA; 18-22 March 2000)

Il problema della patologia cilindrica

Il follow-up ha evidenziato la presenza di Adenocarcinoma e Lesioni squamose di alto grado in una percentuale significativa di AGC:

- 53% Adenocarcinoma
- 26% H-SIL

Pertanto è consigliabile uno stretto follow-up per queste pazienti

(Chieng et al. 2000)

Il problema della patologia cilindrica

TBS 2001

In laboratorio AGC %
< 1% (0.3 - 0.5%)

Il problema della patologia cilindrica

PROPOSTA GISCi

- AGC vs neoplastico e AIS sono categorie poco riproducibili
- Utile riunirle in unica categoria

AGC vs NEOPLASTICO/AIS

Il problema della patologia cilindrica

AGC nel Pap test

Diagnosi Differenziale

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

Provvedimenti consigliati

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

(Dal "Syllabus" Screening "Prevenzione Serena" di Torino)

Il problema della patologia cilindrica

Adenocarcinoma nel Pap test

Diagnosi Differenziale

- Endometrio normale differenziato
- Metaplasia tubarica (ciglia)
- Riparazione atipica
- Adenosi microghiandolare
- K squamoso
- CTM

Provvedimenti consigliati

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

(Dal "Syllabus" Screening "Prevenzione Serena" di Torino)

Il problema dell'invio al supervisore

TBS 2001

Appendix 3b:
Suggested triage for hierarchical review of benign conditions.

I suggerimenti sono basati su una revisione della letteratura e sulla pratica corrente nei laboratori di citologia statunitensi.
Triage: Pathologist signout
Triage: Cytotechnologist signout

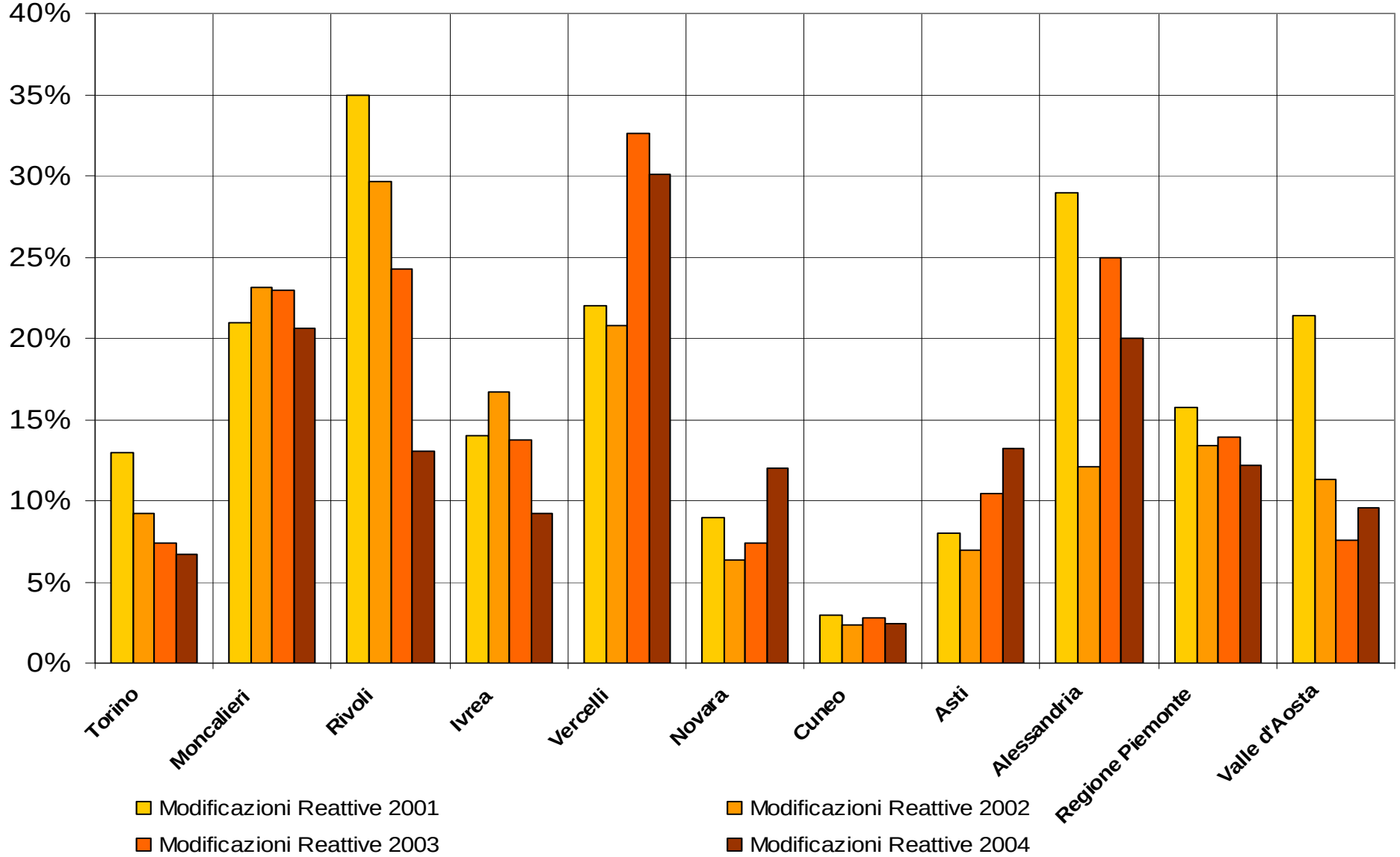
Secondo la mia opinione…
I Patologi devono usare la visione doppia o la peer-review, i Citologi devono sottoporre il vetrino a revisione da parte del Supervisore.

La TELEPATOLOGIA consente l'invio di immagini statiche ad altri laboratori per chiedere pareri e opinioni.
E' in corso una sperimentazione in Piemonte tra 6 ospedali della Regione.

Però, per ciò che riguarda la concordanza, il K complessivo interosservatori: 0,58
0,41 per il negativo; 0,47 per LSIL; 0,77 per HSIL.

Trend modificazioni reattive Anni 2001-2004

Regione Piemonte

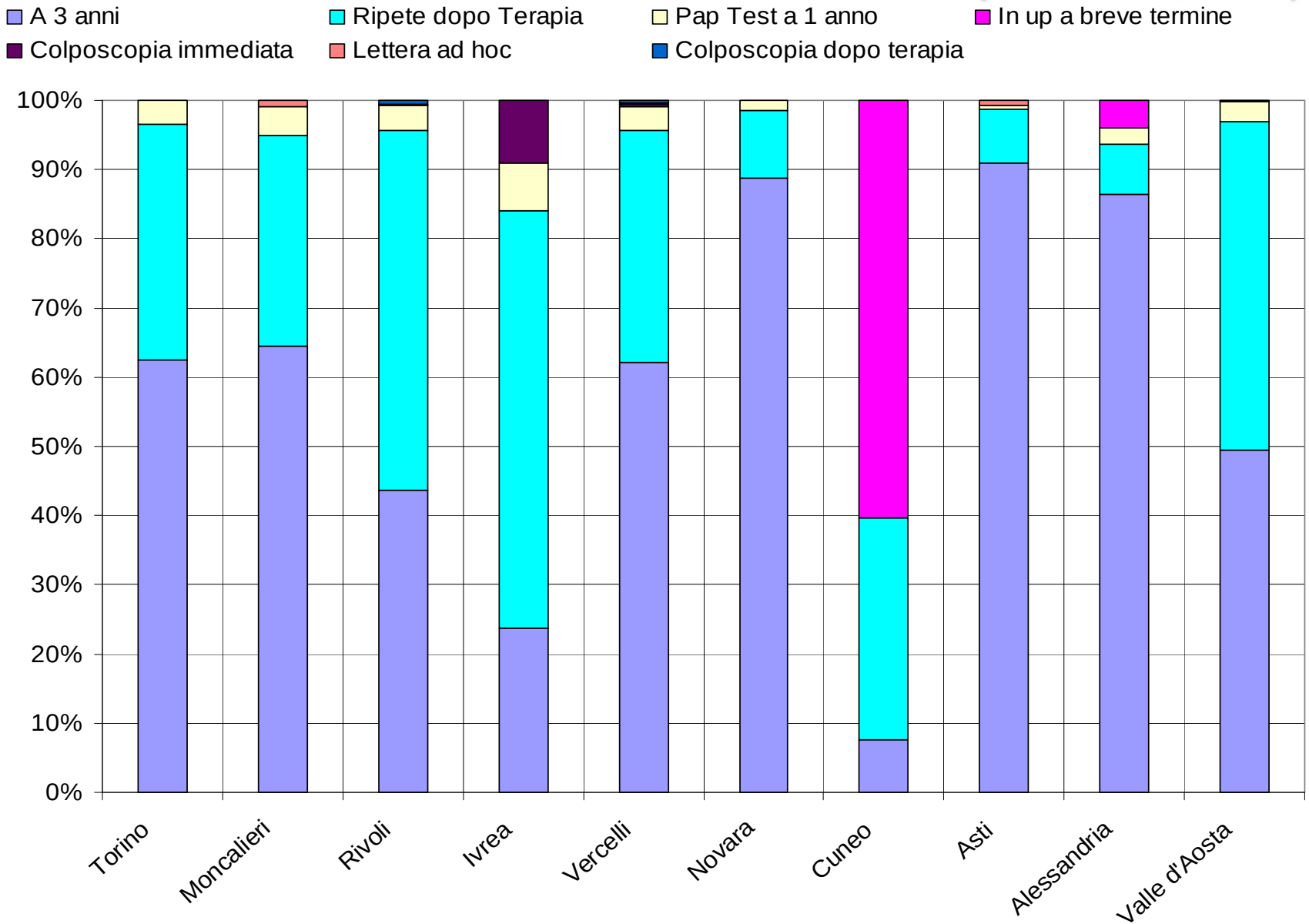


(G Ronco,2006)

Piemonte
Valle d'Aosta

Provvedimenti operativi sulle modificazioni reattive (2004)

(G Ronco,2006)



Inviti in colposcopia per diagnosi citologiche - Anno 2004

(G Ronco,2006)

Standard Regionali
Accettabile: <= 5%
Ottimale: <= 3.5%

Piemonte

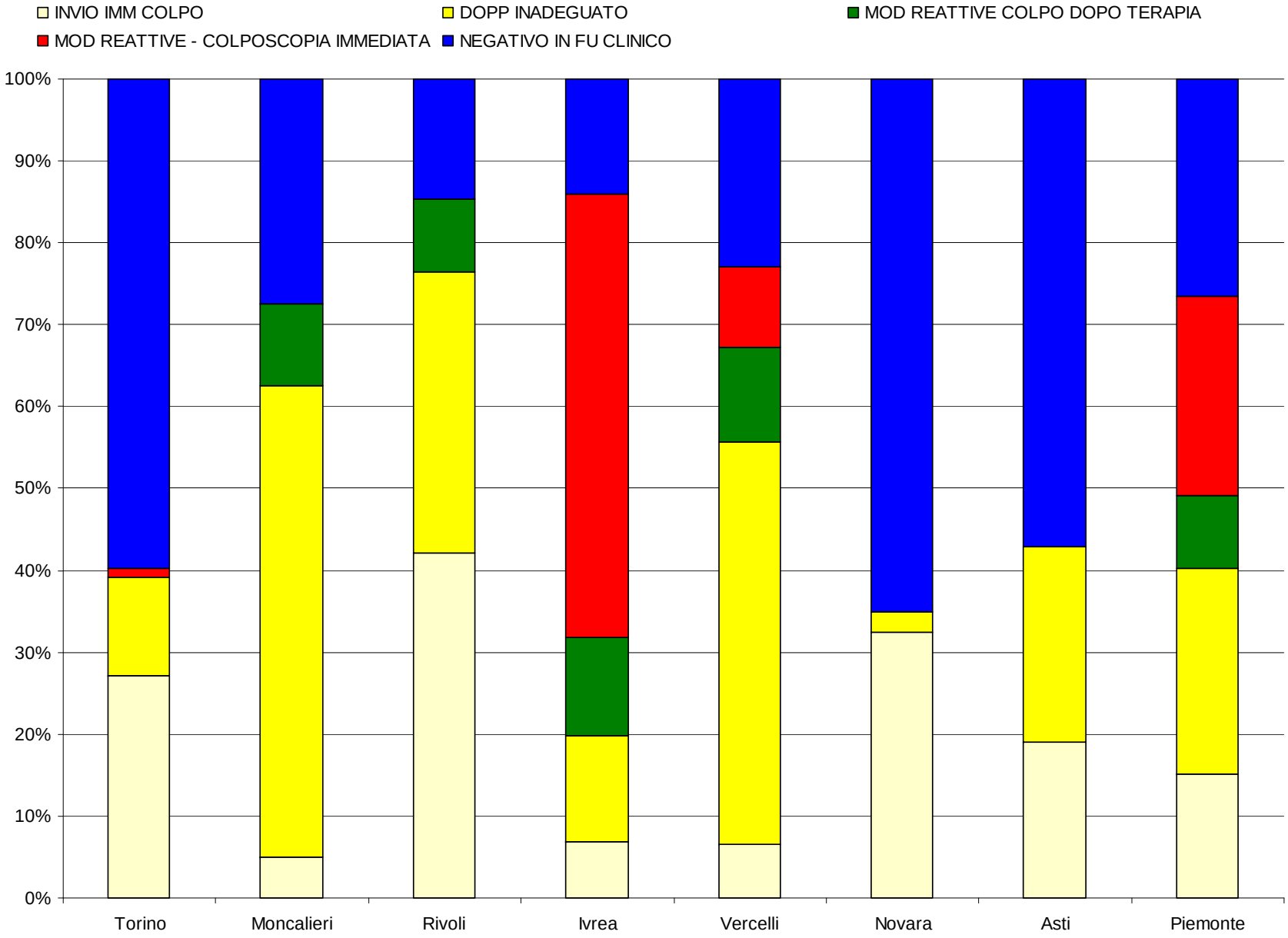
Valle d'Aosta

	Ca INV	HSIL	LSIL	ASCUS/ AGUS	ALTRO	TOTALE	Aderenti	Refferal Rate
Torino	3	33	88	138	93	355	27851	1,27%
Moncalieri	1	12	69	157	82	321	15692	2,05%
Rivoli	0	4	20	101	112	237	12653	1,87%
Ivrea	0	18	244	90	356	708	22266	3,18%
Vercelli	1	7	114	109	123	354	10048	3,52%
Novara	0	13	61	53	40	167	10296	1,62%
Cuneo	0	18	63	101	0	182	20040	0,91%
Asti	1	16	92	105	43	257	14427	1,78%
Alessandria	0	18	32	76	0	126	10691	1,18%
Regione Piemonte	**6**	**139**	**783**	**930**	**849**	**2707**	**143964**	**1,88%**
Valle d'Aosta	1	16	82	21	12	132	6661	**1,98%**

(G Ronco,2006)

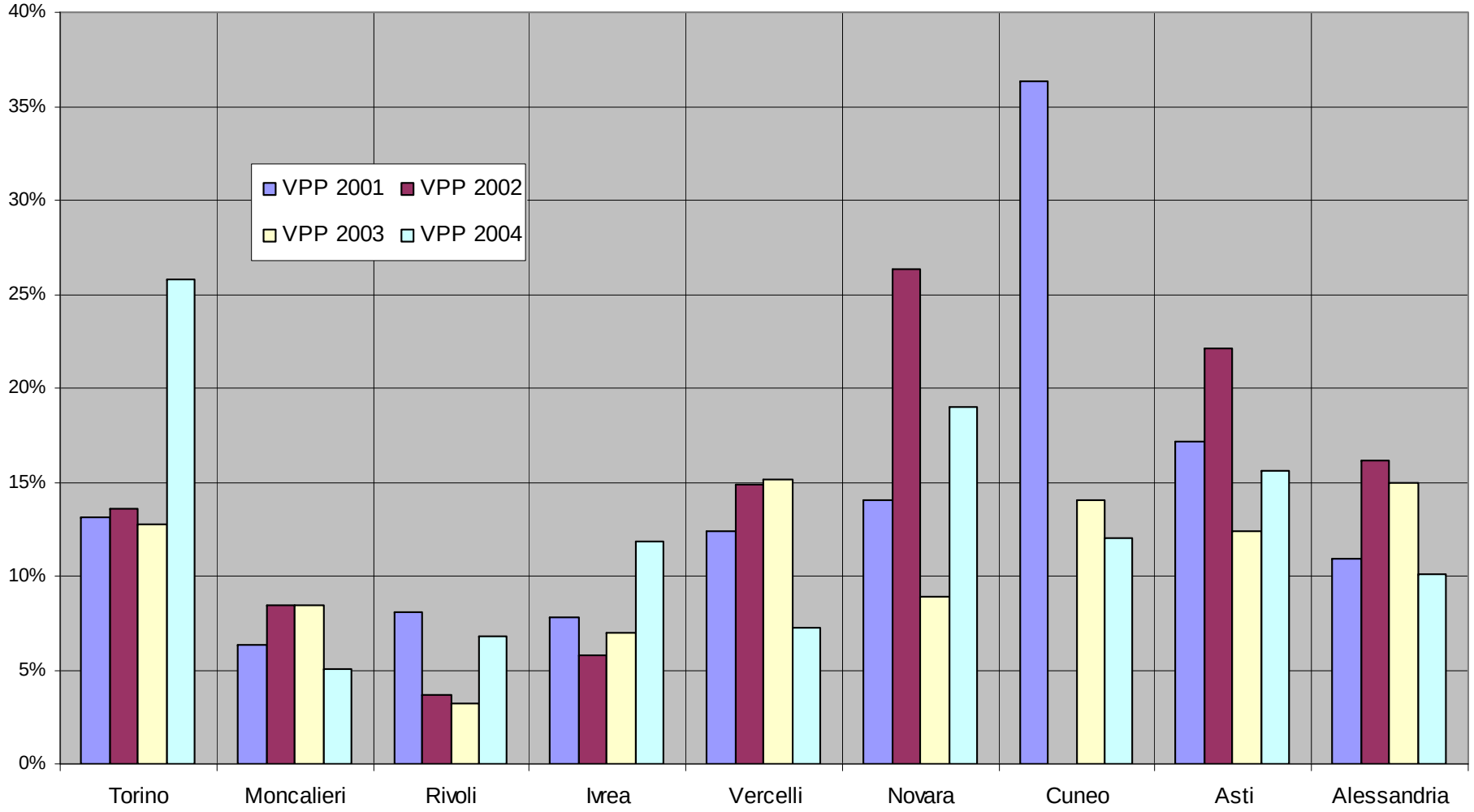
Regione Piemonte

Invii in colposcopia per “Altro” (2004)



Valore Predittivo della Citologia sull' Istologia (CIN2+) 2001-2004 (per Dipartimento su tutti i motivi di invio)

Regione Piemonte



(G Ronco,2006)

Refferal Rate VPP CIN2+ & D.R. CIN2+ per Dipartimento 2004

Piemonte

Valle d'Aosta

	Invitate	Aderenti	Adesione	Refferal Rate	VPP CIN2+	DR CIN2+
Torino	76485	27851	36,4%	1,27%	25,8%	2,23
Moncalieri	34058	15692	46,1%	2,05%	5,1%	0,70
Rivoli	26970	12653	46,9%	1,87%	6,8%	0,63
Ivrea	45905	22266	48,5%	3,18%	11,8%	1,93
Vercelli	28964	10048	34,7%	3,52%	7,2%	1,49
Novara	33444	10296	30,8%	1,62%	18,9%	1,75
Cuneo	53012	20040	37,8%	0,91%	12,0%	0,95
Asti	36654	14427	39,4%	1,78%	15,6%	2,01
Alessandria	28333	10691	37,7%	1,18%	10,1%	1,03
Piemonte	**363825**	**143964**	**39,6%**	**1,88%**	**12,7%**	**1,50**
Valle d'Aosta	**10867**	**6661**	**61,3%**	**1,98%**	**17,4%**	**2,95**

(G Ronco,2006)

Conclusioni

- E' necessario uno stretto rapporto con i Clinici;
- Il referto del Pap test indirizza o meno al II° livello e quindi al follow-up e terapia;
- Lesioni borderline: necessità di adottare a proposito (sperimentazione GISCi 2006) il TBS 2001

  ASC-US → HRHPV test

  ASC-H/AGC → colposcopia e provvedimenti

- LSIL, diagnosi (anche istologica) che deve essere particolarmente Oggetto di CdQ
  - → HRHPV test?
  - → colposcopia?
  - → ripetizione a 6 mesi (perdita al follow-up)?
- HRHPV test nel lungo follow-up (almeno 10 anni) dopo terapia per CIN: ogni quanto?

Grazie a tutti voi
per l'attenzione!!