

Cosa cambia con la citologia in fase liquida



Grazia Maria Troni

Laboratorio Regionale di Prevenzione Oncologica

ISPRO – Firenze

**Convegno Nazionale 2018 : Consolidare il cambiamento
Roma 7-8 Giugno 2018**

Aula Magna della Curia Generalizia della Compagnia di Gesù

supplemento 2
numero 5

anno 36
settembre
2012

EPIDEMIOLOGIA & PREVENZIONE

e&po

Rivista dell'Associazione italiana di epidemiologia

CON IL CONTRIBUTO DI:
Guglielmo Ronco, Maria Calvia,
Massimo Confortini, Vincenzo
Maccallini, Carlo Naldoni, Nereo
Segnan, Mario Sideri, Marco Zappa,
Manuel Zora, Paolo Giorgi Rossi

agarias

ASSOCIAZIONE ITALIANA
DI EPIDEMIOLOGIA E PREVENZIONE

ASSOCIAZIONE ITALIANA
DI EPIDEMIOLOGIA E PREVENZIONE

HTA REPORT

HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT

USO DELLA CITOLOGIA IN FASE LIQUIDA
NELLO SCREENING DEI PRECURSORI
DEL CANCRO DEL COLLO UTERINO

USE OF LIQUID-BASED CYTOLOGY
FOR CERVICAL CANCER PRECURSORS SCREENING

inferenze

“Non esistono attualmente chiare prove che la citologia in fase liquida aumenti la sensibilità del test citologico, né tantomeno che la sua introduzione aumenti l’efficacia dello screening cervicale nel prevenire i tumori invasivi...”

“Lo studio randomizzato italiano NTCC ha dimostrato una diminuzione di specificità che non è stata osservata negli altri due RTC disponibili...”

“Esistono prove che l’uso della citologia in fase liquida riduca la proporzione di test citologici inadeguati, a nche se l’entità di tale effetto pare variare notevolmente”

Citologia Convenzionale

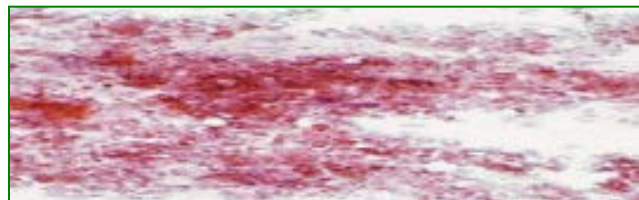
Distribuzione eterogenea del materiale cellulare con variazione dello spessore del campione (operatore dipendente)

Distribuzione topografica delle cellule

Conservazione cellulare non sempre ottimale per errata e/o non immediata fissazione

Fondo sporco

Artefatti cellulari da errato allestimento



LBC

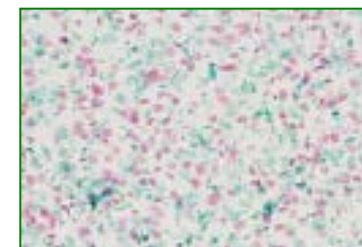
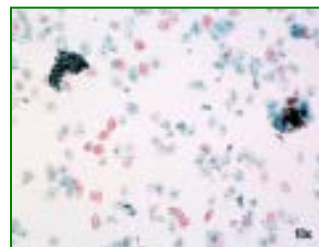
Distribuzione uniforme del materiale cellulare (non operatore dipendente)

Distribuzione random delle cellule con minori sovrapposizioni cellulari

Conservazione delle cellule ottimale (preservazione dettaglio nucleare)

Fondo pulito

Assenti artefatti da strisciamento



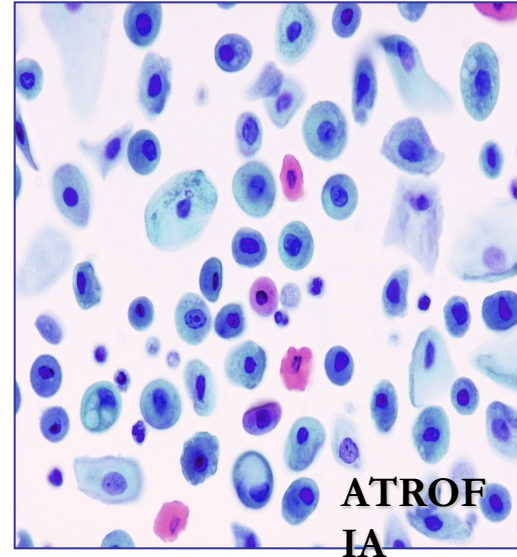
LBC

Quali vantaggi in citologia?

1. **Diminuiscono i preparati inadeguati**
2. **Diminuiscono i tempi di lettura**
3. **Consente di eseguire un unico prelievo**
4. **Consente di eseguire metodiche di biologia molecolare, di immunocitochimica, ed ottenere se necessari ulteriori preparati (es. a scopo didattico, ecc...)**

LBC

- Le cellule presenti sul vetrino sono numericamente minori rispetto alla CC ma maggiormente rappresentative del campione prelevato
- La fase di processazione permette di eliminare la maggior parte delle cellule infiammatorie, delle emazie e di eventuali detriti



LBC

Le cellule dei preparati in fase liquida appaiono di dimensioni più piccole rispetto a quelle degli strisci convenzionali e soprattutto le cellule piccole devono essere sempre esaminate attentamente nonostante l'intensità della colorazione nucleare

E' apparsa perciò evidentel a necessità di teaching per migliorare la specificità questa metodica,

3 strutture di screening cervico-vaginale

ISPRO - Firenze

Laboratorio Unico di Screening – Az.USL Umbria1

Centro Unificato Screening Cervico-vaginale - Torino

hanno valutato le performances della citologia cervico-vaginale, effettuata in citologia convenzionale e in fase liquida.

•Il Centro Unificato Screening Cervico-vaginale di Torino ha valutato i dati relativi alle HSIL in Pap Test primario e in Pap Test di triage con i due metodi.

•Il Laboratorio Unico di Screening – Az.USL Umbria1 e ISPRO hanno valutato dati del Pap Test primario di donne 25-34 anni con convenzionali e in fase liquida

La valutazione è stata fatta in termini di:

Percentuale di anormalità citologiche

Concordanza cito-istologica

VPP

DR

Torino – Centro Unificato Screening Cervico-vaginale – Pap Test convenzionali

Per concessione di Luigia Macrì

HSIL : 2011-2013						
TOTALE	TEST	HSIL	ISTOLOGIA	HSIL(CIN2/CIN3)	LSIL(CIN1)	NEGATIVI
255	PAP	192	185 (96%)	174 (94%)	2 (1%)	9 (5%)
	HPV	63	61 (97%)	59(97%)	0	2(3%)

HSIL: 2011-2013							
ANNO	TOTALE	TEST	HSIL	ISTOLOGIA	HSIL(CIN2/CIN3)	LSIL(CIN1)	NEGATIVI
2011	92	PAP	68	65 (96%)	59(91%)	0	6 (9%)
		HPV	24	24(100%)	23 (96%)	0	1 (4%)
2012	89	PAP	72	70 (97%)	66(95%)	1(1%)	3 (4%)
		HPV	17	16 (94%)	15(94%)	0	1(6%)
2013	74	PAP	52	50 (96%)	49 (98%)	1 (2%)	0
		HPV	22	21(95%)	21 (100%)	0	0

Torino – Centro Unificato Screening Cervico-vaginale – Pap Test in strato sottile

Per gentile concessione di Luigia Macrì

HSIL: 2015-2017							
ANNO	TOTALE	TEST	HSIL	ISTOLOGIA	HSIL(CIN2/CIN3)	LSIL(CIN1)	NEGATIVI
2015	104	PAP	51	49 (96%)	44 (90%)	2 (4%)	3 (6%)
		HPV	53	51 (96%)	46 (90%)	3 (6%)	2 (4%)
2016	222	PAP	103	97 (94%)	92 (95%)	3 (3%)	2 (2%)
		HPV	119	108 (91%)	93 (86%)	10 (9%)	5 (4%)
2017	309	PAP	62	57 (92%)	50 (88%)	4 (7%)	3 (5%)
		HPV	247	224 (91%)	202 (90%)	15 (7%)	7 (3%)

HSIL : 2015-2017						
TOTALE	TEST	HSIL	ISTOLOGIA	HSIL(CIN2/CIN3)	LSIL(CIN1)	NEGATIVI
635	PAP	216	203 (94%)	186 (92%)	9 (4%)	8 (4%)
	HPV	419	383 (91%)	341(89%)	28 (7%)	14 (4%)

Risposte istologiche (%) su biopsia dopo HSIL citologico

Pap Test primario

Risposte istologiche (%)

	neg	CIN1	CIN2+
Convenzionale (anni 2011-2013)	5%	1%	94%
Strato sottile (anni 2015-2017)	4%	4%	92%

Pap Test di triage

Risposte istologiche (%)

	neg	CIN1	CIN2+
Convenzionale (anni 2011-2013)	3%	0%	97%
Strato sottile (anni 2015-2017)	4%	7%	89%

Laboratorio Unico di Screening – Az.USL Umbria1

Per concessione di Daniela Gustinucci

VALORE PREDITTIVO POSITIVO (VPP) DELLE CATEGORIE DIAGNOSTICHE

Pap-test convenzionale fascia di età 25-34

Periodo 2011-2012

VALUTAZIONE CITOLOGICA	Numero* ESAMI	COLPOSCOPIE PERVENUTE %	DIAGNOSI ISTOLOGICA					VPP CIN2+
			NEGATIVO VPP	CIN 1 VPP	CIN 2/3 VPP	CA.Ep.le VPP	ADK VPP	
ASC-US	128	108 (84%)	9 (8%)	46 (43%)	34 (31%)	/	/	31%
ASC-H	68	61 (90%)	4 (7%)	19 (31%)	47 (77%)	/	/	77%
LSIL (CIN 1)	210	169 (80%)	14 (8%)	72 (43%)	38 (22%)	/	/	22%
HSIL (CIN 2)	91	86 (94%)	3 (3%)	19 (22%)	61 (70%)	/	/	70%
HSIL (CIN 3)	42	41 (98%)	1 (2%)	2 (5%)	33 (80%)	4 (10%)	/	90%
AGC	5	4 (80%)	1 (25%)	2 (50%)	1 (25%)	/	/	25%
TOTALE	544	469 (82%)	32 (7%)	160 (34%)	214 (46%)	4 (0.8%)	/	46%

Sono stati esclusi dalla valutazione gli ASCUS ed LSIL con test HPV di triage negativo od inadeguato (124)

Laboratorio Unico di Screening – Az.USL Umbria1

Pap-test in strato sottile fascia di età 25-34

Periodo 06/2014 - tutto 2015

VALUTAZIONE CITOLOGICA	Numero* ESAMI	COLPOSCOPIE PERVENUTE %	DIAGNOSI ISTOLOGICA*					VPP CIN2+
			NEGATIVO VPP	CIN 1 VPP	CIN 2/3 VPP	CA.Ep.le VPP	ADK VPP	
ASC-US *	193	159 (82%)	4 (2%)	40 (25%)	42 (26%)	/	/	26%
ASC-H	116	104 (90%)	5 (5%)	26 (25%)	47 (45%)			45%
LSIL (CIN 1)**	382	309 (81%)	16 (5%)	118 (38%)	65 (21%)	/	/	21%
HSIL (CIN 2)	156	135 (86%)	6 (4%)	35 (26%)	78 (58%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	59%
HSIL (CIN 3)	59	54 (91%)	/	2 (4%)	47 (87%)	2 (4%)	2 (4%)	94%
AGC	5	5 (100%)	/	1 (20%)	3 (60%)	/	/	60%
TOTALE	911	766 (84%)	31 (4%)	222 (29%)	282 (37%)	3 (0.39)	3 (0.39%)	38%

Sono stati esclusi dalla valutazione gli ASCUS ed LSIL con test HPV di triage negativo od inadeguato (347)

Popolazione screenata periodo 2011-2012 fascia 25-34 anni: n°20.202

Totale pap-test convenzionali anomali: 668 (3.3%)

Totale lesioni istologiche CIN2+: 218

Dr 1.07

Popolazione screenata periodo 06/2014 - tutto2015 fascia 25-34 anni: n°18.342

Totale pap-test convenzionali anomali: 1258 (6.8%)

Totale lesioni istologiche CIN2+: 288

Dr 1.57

Laboratorio Regionale Prevenzione Oncologica – ISPRO - Firenze

Pap Test di screening di donne 25-34 anni

Pap Test convenzionali anno 2013: 7864

Pap Test in fase liquida anno 2016: 6707

Pap Test in fase liquida anno 2017: 7527

Distribuzione per classi diagnostiche

Correlazione cito-istologica

VPP CIN2+

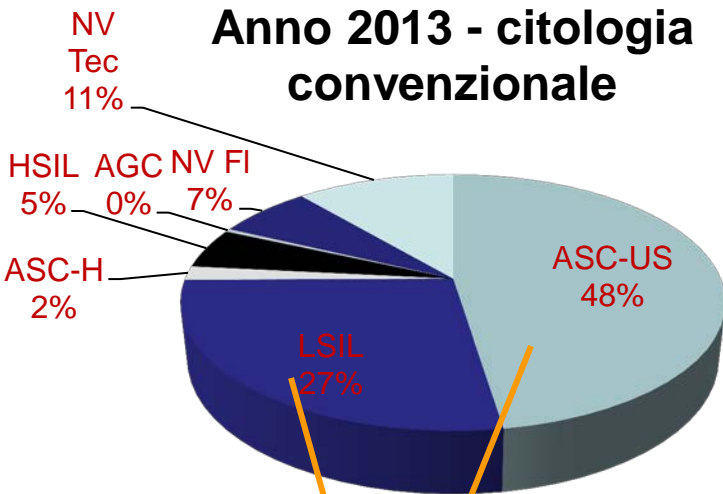
DR

Anno 2013 - citologia convenzionale									
Negativo	ASC-US	LSIL	ASC-H	HSIL	AGC	Carcinoma	NV FI	NV Tec	Totale
7355	242	139	9	26	2	0	34	57	7864
93,53%	3,08%	1,77%	0,11%	0,33%	0,03%	0%	0,43%	0,72%	

Anno 2016/2017 - citologia in fase liquida									
Negativo	ASC-US	LSIL	ASC-H	HSIL	AGC	Carcinoma	NV FI	NV Tec	Totale
12965	634	480	17	45	2	0	19	72	14234
91,08%	4,45%	3,37%	0,12%	0,32%	0,01%	0,00%	0,13%	0,51%	

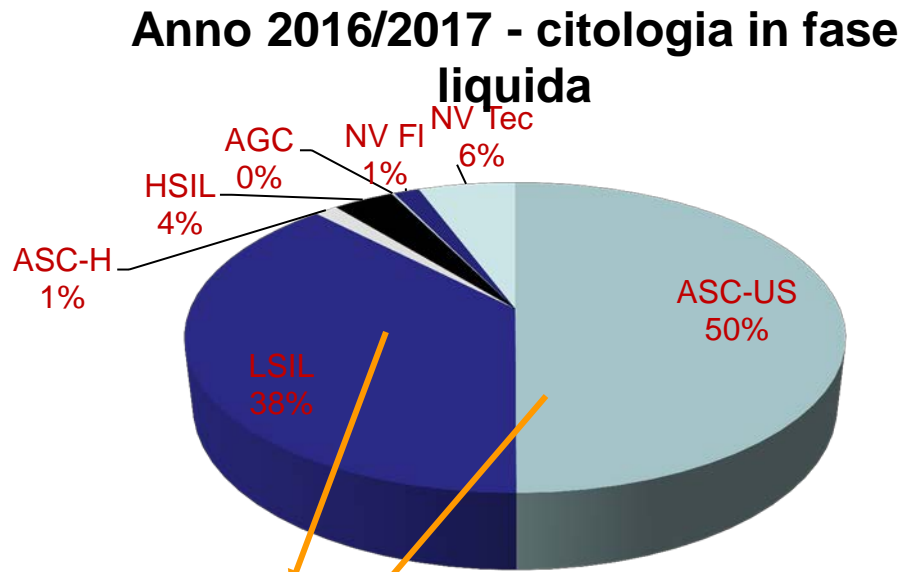
Anno 2016 - citologia in fase liquida									
Negativo	ASC-US	LSIL	ASC-H	HSIL	AGC	Carcinoma	NV FI	NV Tec	Totale
6134	266	227	9	28	1	0	14	28	6707
91,46%	3,97%	3,38%	0,13%	0,42%	0,01%	0%	0,21%	0,42%	

Anno 2017 - citologia in fase liquida									
Negativo	ASC-US	LSIL	ASC-H	HSIL	AGC	Carcinoma	NV FI	NV Tec	Totale
6831	368	253	8	17	1	0	5	44	7527
90,75%	4,89%	3,36%	0,11%	0,23%	0,01%	0%	0,07%	0,58%	



75% delle atipie

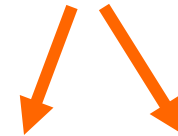
% Atipie citologiche e pap test NV nei Pap Test di screening convenzionali (anno 2013) e in strato sottile (anni 2016/17) Donne 25-34 anni



88% delle atipie

Risposta colposcopica e/o istologica

		Colposcopie effettuate	Negativ o	les virali/ CIN1	CIN2+	
LSIL anno 2013 (139)		119	46	45	28	
		85,61%	38,66%	37,82%	23,53%	
LSIL anno 2016 (227)		201	75	81	45	
		88,55%	37,31%	40,30%	22,39%	
LSIL anno 2017 (253)		212	41	98	73	
		83,79%	19,34%	46,23%	34,43%	



LSIL 2017 in
colposcopia (212)

no biopsia	neg	les vir	CIN1	CIN2	CIN3
39	2	29	69	56	17
18,40%	0,94%	13,68%	32,55%	26,42%	8,02%

					Risposta colposcopica e/o istologica			
		Test HPV	Test HPV +	Colposcopie effettuate	Negativo	les virali/CIN1	CIN2+	
ASC-US anno 2013	242	226	135 (59,73%)	130	41	51	38	
				96,30%	31,54%	39,23%	29,23%	
ASC-US anno 2016	266	203	121 (59,61%)	107	39	48	20	
				88,43%	36,45%	44,86%	18,69	
ASC-US anno 2017	368	355	172 (48,45%)	121	64	48	9	
				70,34%	52,89%	39,67%	7,44%	

ASC-US anno 2017	colposcopia	colposcopia neg	istologia neg	lesioni virali	CIN 1	CIN 2	CIN 3
	121	59	5	6	42	5	4
		48,76%	4,13%	4,96%	34,71%	4,13%	3,31%

Risposta colposcopica e/o istologica

		Colposcopie effettuate	Negati vo	les virali/CIN 1	CIN2+
ASC-H anno 2013 (9)		9	2	1	6
		100,00%	22,22%	11,11%	66,67%
ASC-H anno 2016 (9)		8	0	1	7
		0,89%	0,00%	12,50%	87,50%
ASC-H anno 2017 (8)		6		1	5
		100,00%	0,00%	16,67%	83,33%

		Colposcopie effettuate	Negati vo	les virali/CIN 1	CIN2+
HSIL anno 2013 (26)		23	1	3	19
		0,88%	4,35%	13,04%	82,61%
HSIL anno 2016 (28)		26	2	4	20
		0,93%	7,69%	15,38%	76,92%
HSIL anno 2017 (28)		16		2	14
		0,94%	0,00%	12,50%	87,50%

VPP CIN2+ per classi diagnostiche – 25-34 anni

	ASC-US HPV+	LSIL	ASC-H	HSIL
2013	29,23%	23,53%	66,67%	82,61%
2016	16,81%	22,39%	87,50%	76,92%
2017	7,44%	34,43%	83,33%	87,50%

Detection Rate

	donne screenate		Diagnosi CIN2+		DR
2013	7864		91		1,16%
2016	6707		92		1,37%
2017*	7527		101		1,34%

* Per il 2017 sono state considerate le colposcopie/istologie fino al 2 maggio 2018, per cui i dati potrebbero subire incrementi quando tutte le donne dell'ultimo mese del 2017 avranno effettuato la colposcopia

Conclusioni

La lettura citologica di un Pap Test in fase liquida richiede un training di formazione complesso, soprattutto per citologi esperti abituati alla lettura dei Pap Test convenzionali

L'esperienza pluriennale e la lettura quasi assoluta dei preparati in fase liquida ha fatto sì che, dopo un primo momento di assestamento, le performances in termini di VPP per CIN2+ delle classi diagnostiche LSIL, ASC-H e HSIL fossero migliori rispetto a quelle del Pap Test convenzionale.

La DR per la fase liquida è rimasta stabile e sempre maggiore rispetto ai valori della DR del pap test convenzionale

Grazie per l'attenzione