

**GISCI**

Il gruppo italiano di lavoro per il Cervicocarcinoma



Viterbo 16-17 giugno 2011

Grand Hotel Terme Salus - Pianeta Benessere  
via Tuscanese 26/28

## LO SCREENING NEL FUTURO L'EVOLUZIONE DELLO SCREENING

Giornata pregressuale - mercoledì 15 giugno  
Sessione Workshop pregressuali



Viterbo - Palazzo Papale

Convegno Nazionale GISCI

## Triage hr-HPV dopo ASCUS: la situazione italiana

*Francesca Carozzi*

isp



ISTITUTO PER LO STUDIO  
E LA PREVENZIONE ONCOLOGICA



# 1

## Triage delle diagnosi citologiche di Atipia su Cellule Squamose di Significato Indeterminato

Documento approvato al Convegno Nazionale GISCi 2005 (Sorrento 7 - 8 aprile 2005)

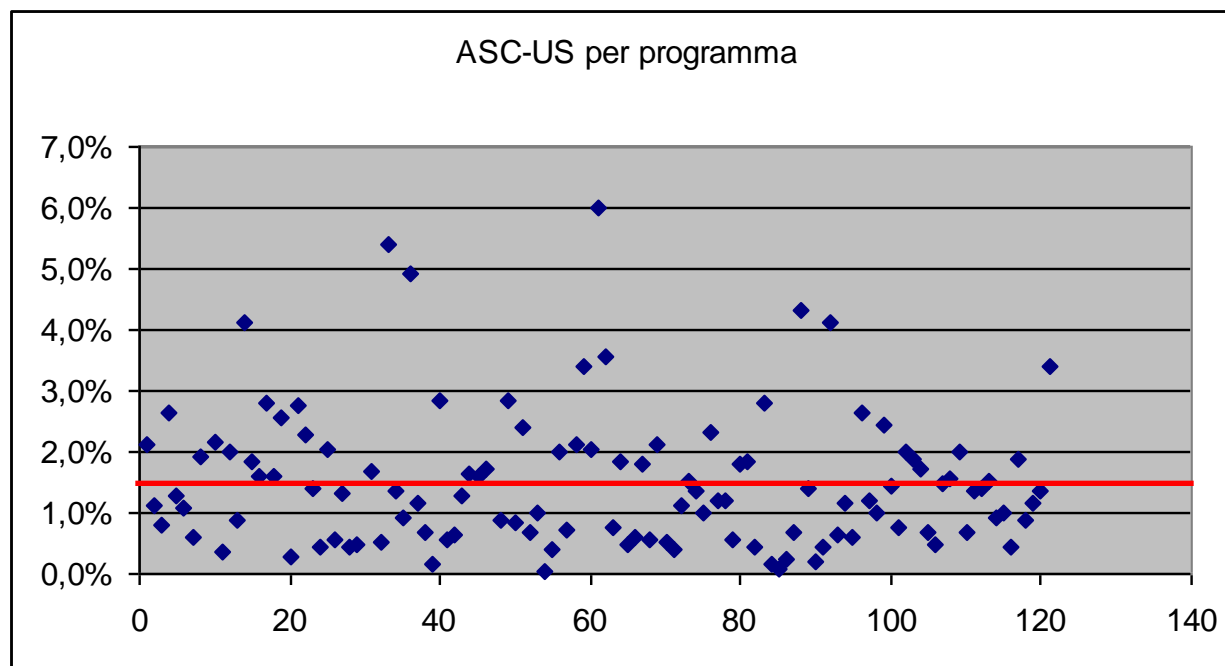
Il consenso internazionale sul sistema di refertazione (Bethesda 2001) e management delle diagnosi " positive ha previsto tre possibili opzioni per le diagnosi citologiche "borderline" di origine squamosa e precisamente:

- Colposcopia immediata
- Ripetizione dell'esame citologico a sei mesi e avvio a colposcopia dei casi persistenti
- Triage alla colposcopia mediante test HPV.

- Si raccomanda di basare la scelta di impiego del triage sulla base dei dati dei singoli programmi di screening relativi alla predittività della diagnosi citologica di ASC-US e delle risorse locali in termini logistici ed economici
- Tipo di test hr-HPV da usare nello screening
- La compliance al test HPV è ipotizzabile si collochi fra quella alla citologia a sei mesi e la colposcopia diretta. Un adeguata opera di comunicazione ed informazione può ragionevolmente portare la compliance al test HPV HR a valori simili a quelli ottenuti con la colposcopia.
- Il protocollo dopo un test HPV+ e successiva controllo colposcopico negativo dovrebbe prevedere la ripetizione del test ad un anno con un invio in colposcopia dei casi HPV+ ed un rientro nei normali intervalli di screening per le pazienti HPV-.
- Più complesso appare stimare il costo del follow-up dei casi HPV+ e negativi alla colposcopia legate a variabili quali il VPP del test HPV e la transitorietà dell'infezione.

# Frequenza ASC-US per programmi

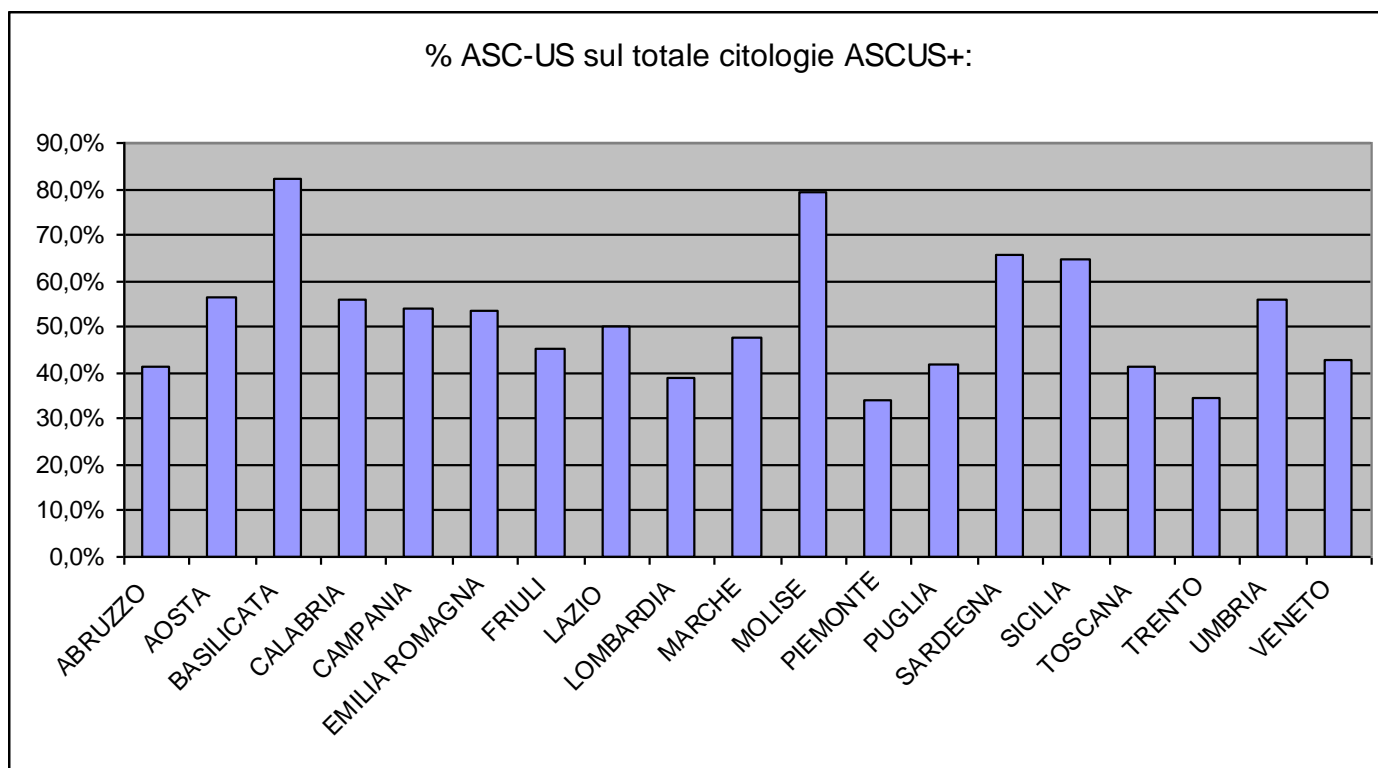
## Dati survey 2009



|      |       |
|------|-------|
| 0,0% | minmo |
| 6,0% | max   |
| 1,3% | moda  |
| 1,5% | media |

# Survey 2009

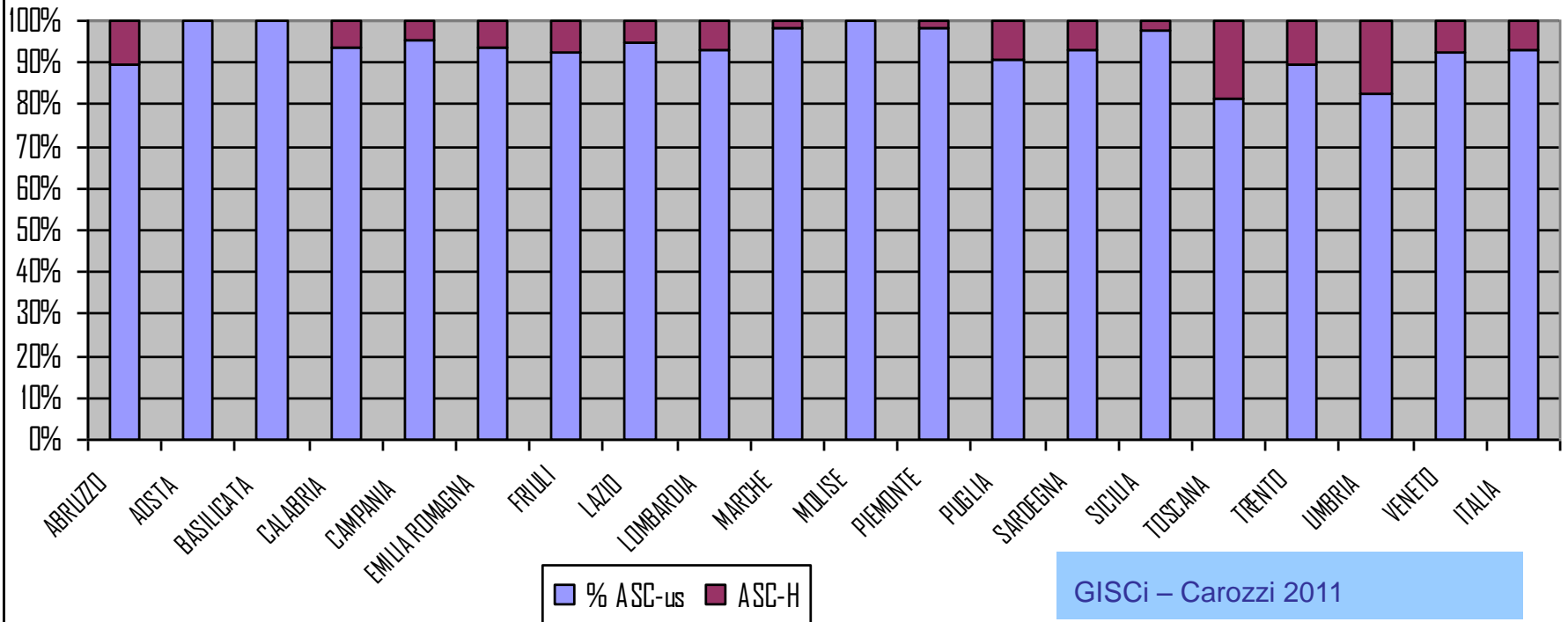
## *% ASC-US sul totale cito non negative*



21182 strisci ASC-US : 48,7% di pap ASC-US sul totale ASC-US+

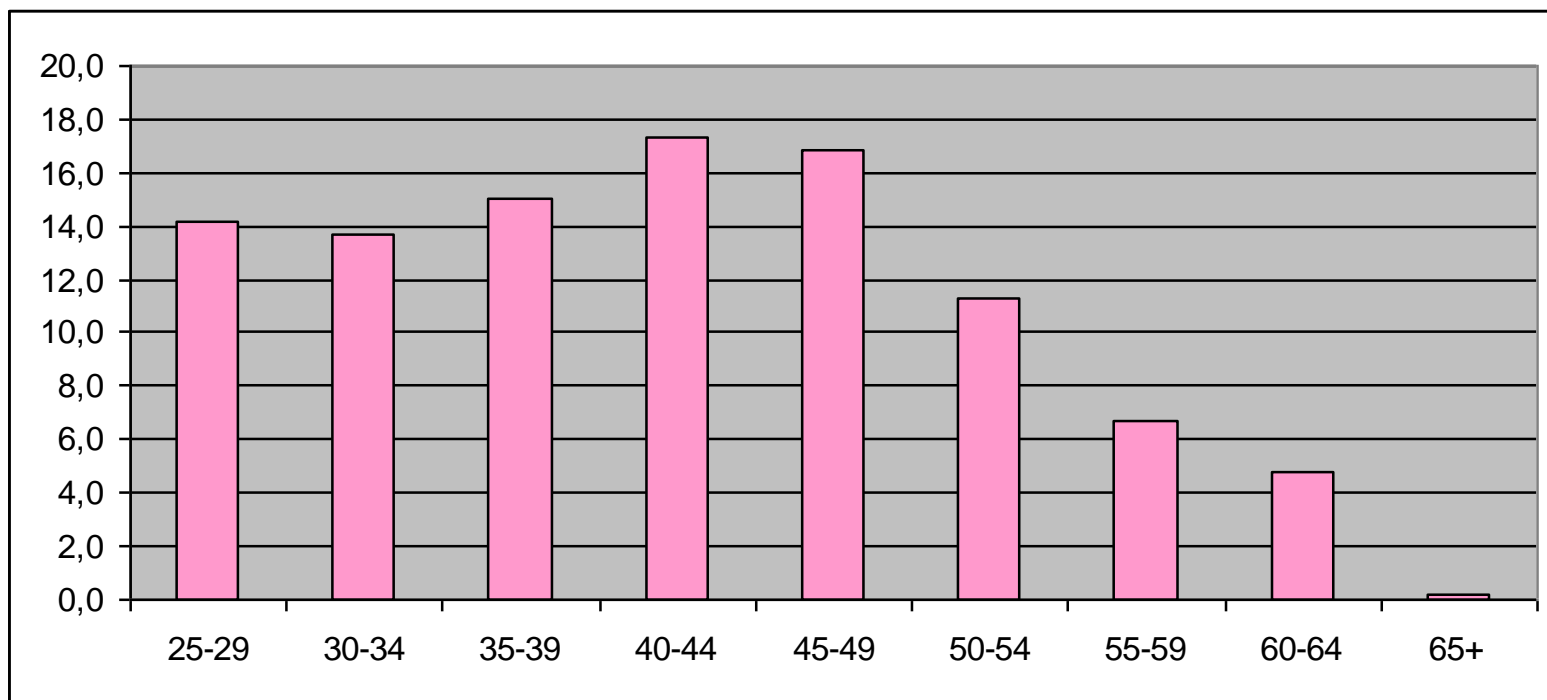
# Bethesda 2001: 'ASC-H il 5% delle ASC-US'

ASC: % ASC-US e ASC-H  
Dati da survey 2009



# Distribuzione ASC-US per età

## Dati survey 2009-Tutti i programmi



Dato consistente per tutti i programmi

GISCi – Carozzi 2011

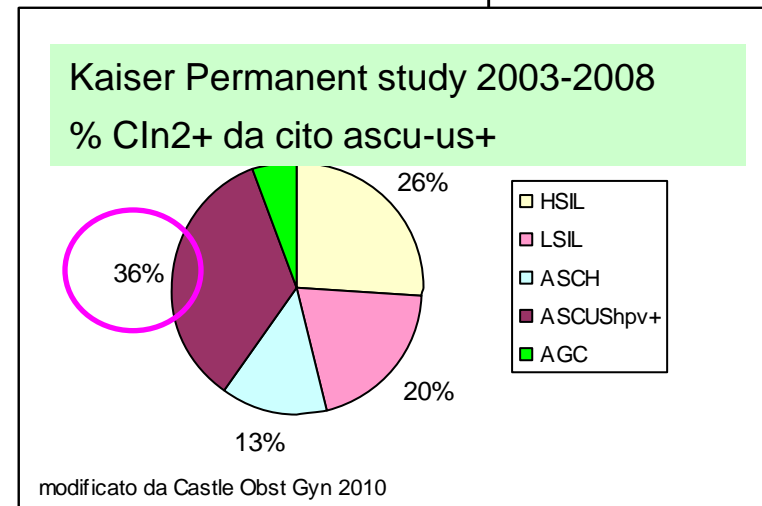
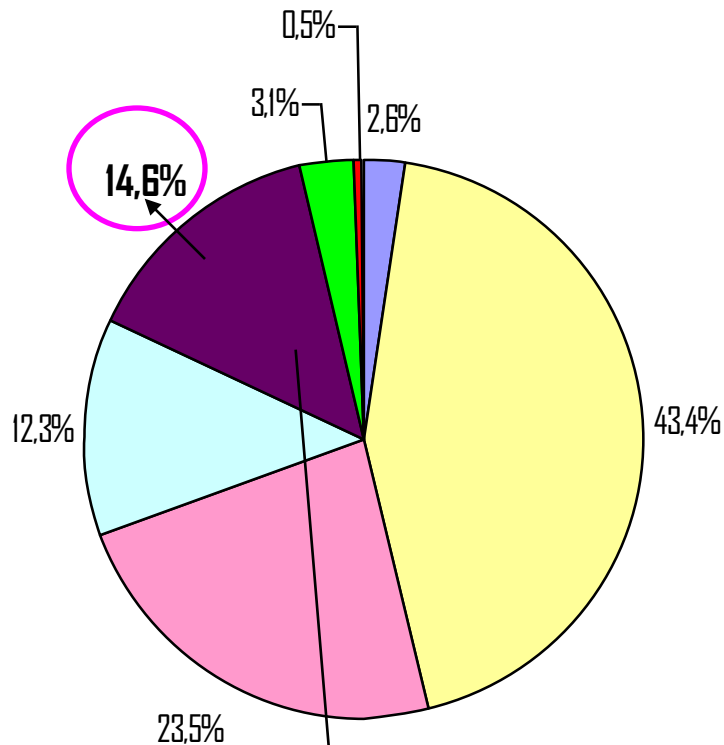
# Protocollo\* ASC-US per regioni/sui programmi da Survey Gisci 2009

|                       | area        | n° programmi per regione | ripetizione citologia | Triage HPV        | invio diretto     | N. strategie |
|-----------------------|-------------|--------------------------|-----------------------|-------------------|-------------------|--------------|
| Abruzzo               | Sud e Isole | 1                        |                       |                   | 1                 | 1            |
| Aosta                 | Nord        | 1                        |                       |                   | 1                 | 1            |
| Basilicata            | Sud e Isole | 1                        |                       |                   | 1                 | 1            |
| Calabria              | Sud e Isole | 8                        | 2                     |                   | 7                 | 9            |
| <b>Campania</b>       | Sud e Isole | <b>12</b>                | 1                     | <b>2</b>          | 9                 | 12           |
| <b>Emilia Romagna</b> | Nord        | <b>11</b>                | 2                     | <b>3</b>          | 8                 | 13           |
| <b>Friuli</b>         | Nord        | <b>1</b>                 |                       | <b>1</b>          |                   | 1            |
| <b>Lazio</b>          | Centro      | <b>9</b>                 | 2                     | <b>5</b>          | 4                 | 11           |
| Lombardia             | Nord        | 6                        | 1                     |                   | 4                 | 5            |
| <b>Marche</b>         | Centro      | <b>13</b>                | 2                     | <b>1</b>          | 12                | 15           |
| Molise                | Sud e Isole | 1                        |                       |                   | 1                 | 1            |
| <b>Piemonte</b>       | Nord        | <b>9</b>                 |                       | <b>1</b>          | 9                 | 10           |
| Puglia                | Sud e Isole | 1                        |                       |                   | 1                 | 1            |
| Sardegna              | Sud e Isole | 7                        | 4                     |                   | 6                 | 10           |
| <b>Sicilia</b>        | Sud e Isole | <b>5</b>                 | 2                     | <b>1</b>          | 4                 | 7            |
| <b>Toscana</b>        | Centro      | <b>12</b>                | 7                     | <b>4</b>          | 6                 | 17           |
| Trento                | Nord        | 1                        | 1                     |                   | 1                 | 2            |
| <b>Umbria</b>         | Centro      | <b>1</b>                 |                       | <b>1</b>          |                   | 1            |
| Veneto                | Nord        | 21                       | 6                     |                   | 12                | 18           |
| <b>Tutti</b>          |             | <b>121</b>               | <b>30 (24,8%)</b>     | <b>19 (15,7%)</b> | <b>87 (71,9%)</b> | <b>136</b>   |

\*Dato ricavato dalle tabelle 'con i numeri' non dalla descrizione dei protocolli per incompletezza o incongruenze



# Lesioni CIN2+ da citologie da cito ASC-US+ Dati Survey 2009

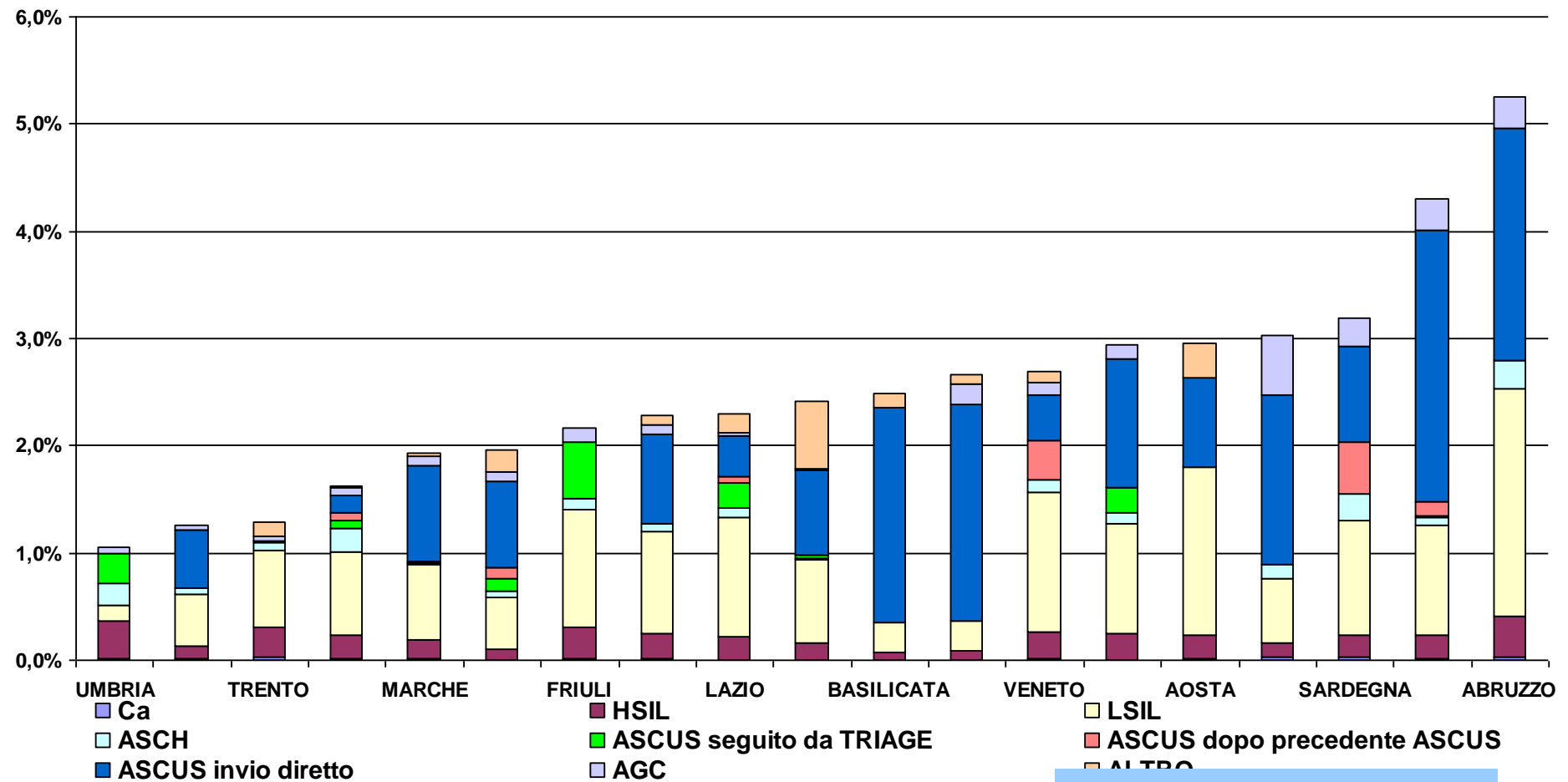


GISCI – Carozzi 2011

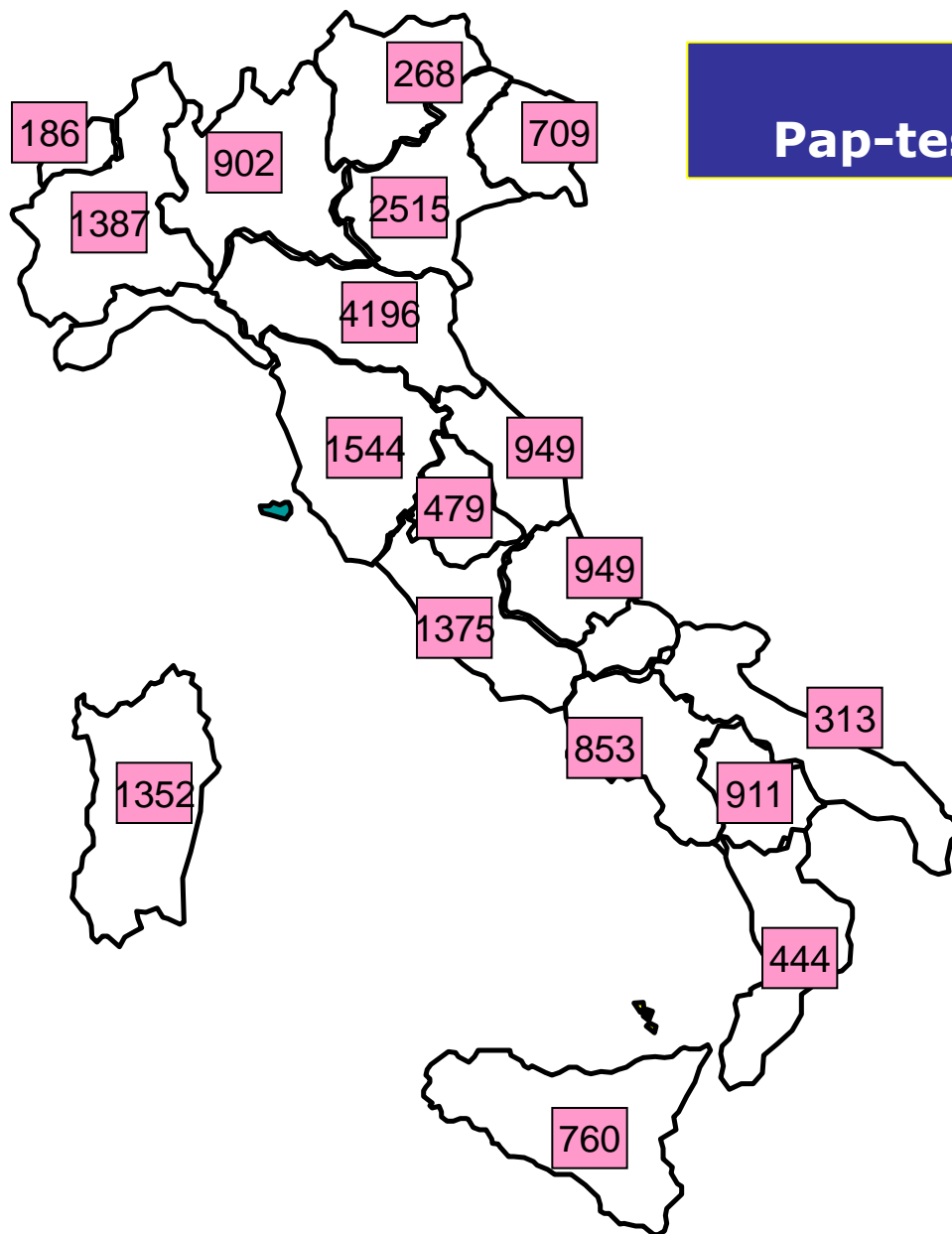
Survey 2009 Gisci  
21182 ASC-US che generano , in base alle diverse strategie, il 40% circa delle colpo totali effettuate dai programmi ( il 70.1% delle ASC-US vanno a Colpo)

# Survey 2009

## Referall rate per invio cito



## Survey 2009 Pap-test ASC-US per regioni



Perché pochi programmi hanno inserito il triage HPV?

Pochi numeri per programma: necessaria centralizzazione e non solo!

GISCi – Carozzi 2011

# 5 Il test HR-HPV nei programmi di screening

## 5.1 | Caratteristiche del test HR-HPV DNA

- .....
- Per la validazione e introduzione di nuovi test HR-HPV DNA in ambito di screening primario **vengono pertanto recepite le indicazioni contenute** in un recente articolo di C. Meijer, che stabilisce i criteri per la validazione di nuovi test consentendo il confronto del 'nuovo test' rispetto al 'test validato'
  - **I dati relativi alle validazioni di nuovi test devono essere pubblicati su riviste in Medline.**

I test molecolari utilizzabili devono avere una sensibilità e clinica ottimale (mantenendo un accettabile specificità) ed essere standardizzati in un tutte le fasi analitiche e preanalitiche. Le metodiche validate in trials di ampie dimensioni sono Hybrid Capture 2 e metodi in PCR basati sull'uso di Primers Consensus (MY09/11 e GP5+/6+).

# IL Test Hr-HPV nello screening cervicale

- ✓ sufficiente nel contesto di protocolli di screening testare il gruppo di HPV ad alto rischio 'in toto'
- ✓ tipi di HPV ad alto e medio rischio Classificazione IARC 2009 16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59 e 68
- ✓ **cut-off di positività** adeguato agli scopi dello screening

# Il test HR-HPV nei programmi di screening

## Nuovi test validati anche per triage asc-us

[Performance of the Abbott RealTime high-risk HPV test in women with abnormal cervical cytology smears.](#)

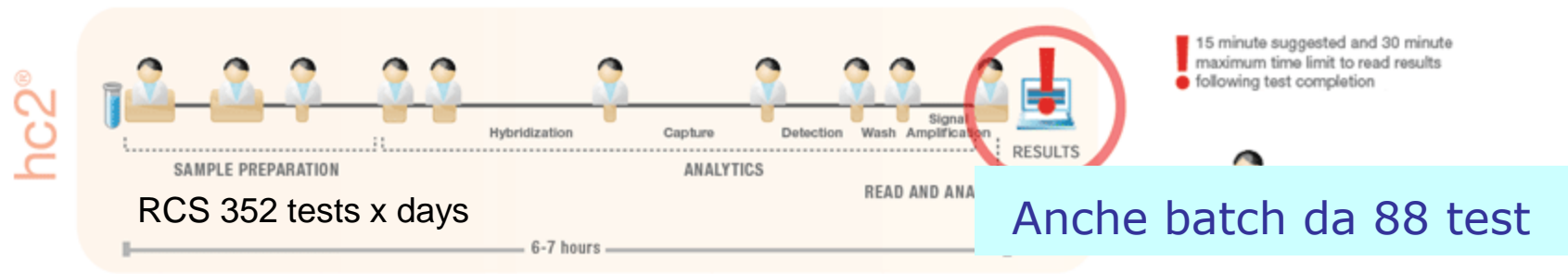
3. Cuzick J, Ambroisine L, Cadman L, Austin J, Ho L, Terry G, Liddle S, Dina R, McCarthy J, Buckley H, Bergeron C, Soutter WP, Lyons D, Szarewski A.  
J Med Virol. 2010 Jul;82(7):1186-91.

[High-risk human papillomavirus testing in women with ASC-US cytology: results from the ATHENA HPV study.](#)

2. Stoler MH, Wright TC Jr, Sharma A, Apple R, Gutekunst K, Wright TL; ATHENA (Addressing THE Need for Advanced HPV Diagnostics) HPV Study Group.  
Am J Clin Pathol. 2011 Mar;135(3):468-75.



# Maximizing lab productivity and lower costs



ma cmq centralizzazione test HPV-hr auspicabile per ottimizzazione costi, tempi e qualità

Abbott RealTime High Risk HPV

Anche batch da 24 test

96 samples in 5h 50 min, Hands-on time less than 180 minutes



**Roche cobas 4800 System** throughput of up to 288 HPV tests in 8 hours the first 94 HPV results can be obtained in less than 5 hours.

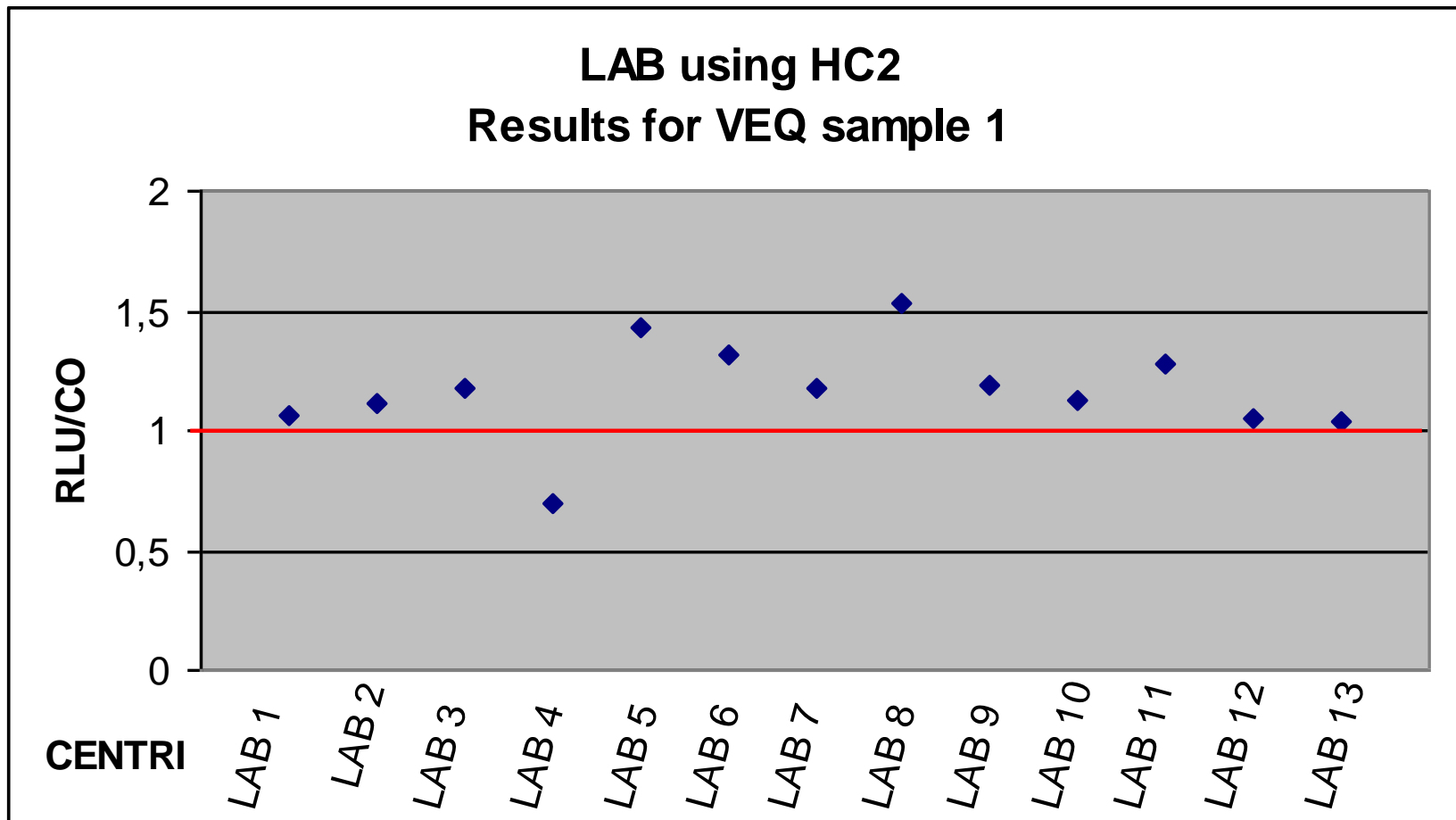
Anche batch da 22+2 test

# Survey 2009 –programmi con indicazioni dati per invio in colpo per triage

| quest      | Totale ASC-US | Invitate in colposcopia per ASCUS seguito da TRIAGE HPV | Invitate in colposcopia per ASCUS DOPO PRECEDENTE ASCUS | Invitate in colposcopia per ASCUS INVIO DIRETTO |
|------------|---------------|---|---|---|
| NAPOLI 5   | 263           | 49  | 85  | 42  |
| AVELLINO 2 | .             | 56  |   | 11  |
| FORLI      | 463           | 64  |   |   |
| FERRARA    | 343           | 131   |   |   |
| RIMINI     | 498           | 346   |   |   |
| FRIULI     | 709           | 276   |   |   |
| ROMA H     | 186           | 5   | 2   | 142   |
| ROMA C     | 283           | 76  |   |   |
| ROMA D     | 213           | 114   |   |   |
| LODI       | 86            | 1   |   |   |
| CAMERINO   | 39            | 6   |   | 19  |
| NOVARA     | 107           | 38  |   | 67  |
| PALERMO    | 177           | 7   | 61  | 71  |
| PISTOIA    | 62            | 2   | 10  | 6   |
| EMPOLI     | 52            | 7   |   |   |
| VIAREGGIO  | 92            | 7   |   | 14  |
| FIRENZE    | 210           | 98  |   |   |
| UMBRIA     | 479           | 136   |   |   |



# Veq pilota 'Gisci' 2010



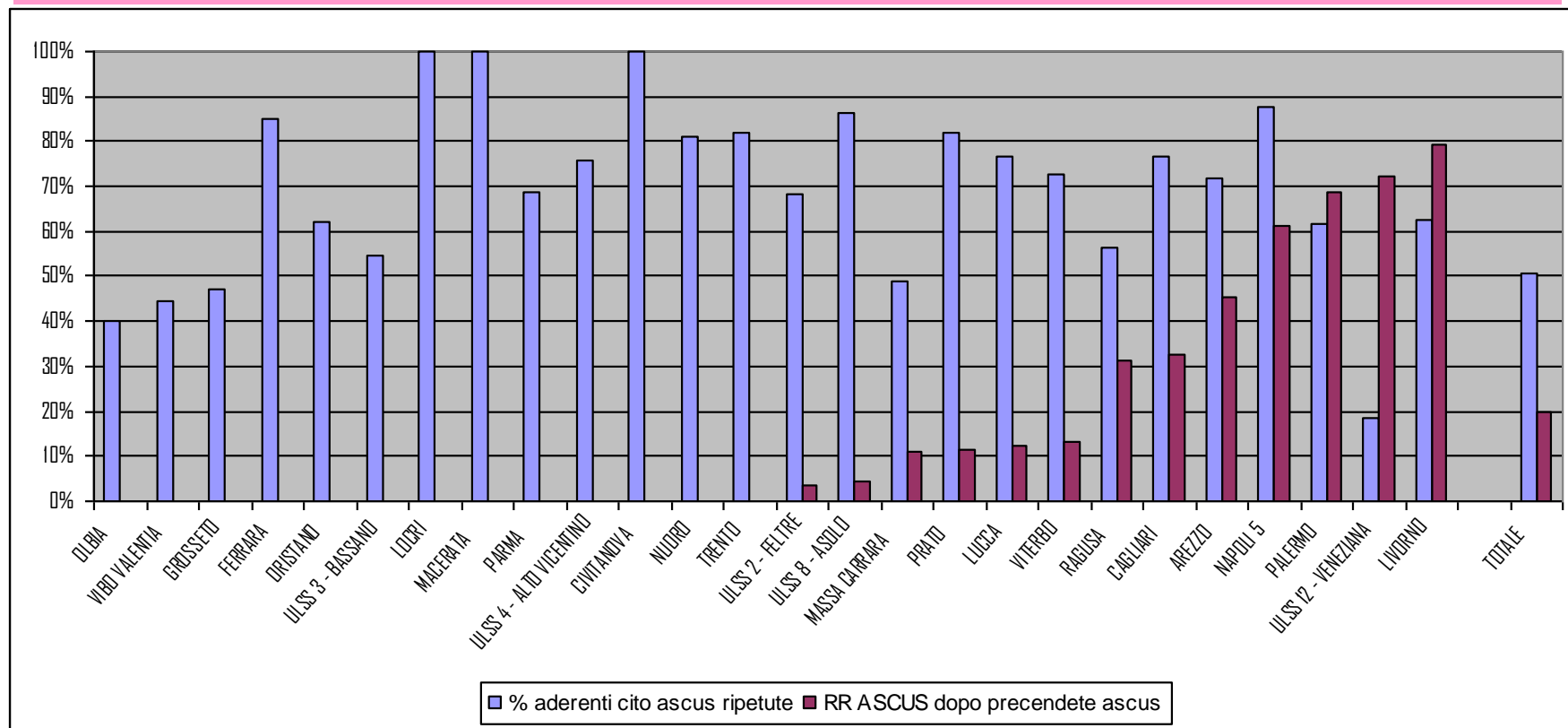
# Survey 2009 – 9 programmi con sola strategia triage HPV

| Programma | Regione        | Totale ASCUS | Compliance triage HPV | HPV hr Metodo | Hr HPV positività | Invitate in colposcopia per ASCUS seguito da TRIAGE HPV | Compliance colpo per TRIAGE | VPP  |
|-----------|----------------|--------------|-----------------------|---------------|-------------------|---|-----------------------------|------|
| FORLI     | EMILIA ROMAGNA | 463          |                       |               |                   | 64  | 98,44%                      | 3,2  |
| FERRARA   | EMILIA ROMAGNA | 343          |                       |               |                   | 131   | 93,89%                      | 14,6 |
| RIMINI    | EMILIA ROMAGNA | 498          |                       |               |                   | 346   | 92,49%                      | 3,8  |
| FRIULI    | FRIULI         | 709          |                       |               |                   | 276   | 107,97%                     | 12,8 |
| ROMA C    | LAZIO          | 283          |                       |               |                   | 76  | 92,11%                      | 3,2  |
| ROMA D    | LAZIO          | 213          |                       |               |                   | 114   | 88,60%                      | 6,9  |
| EMPOLI    | TOSCANA        | 52           |                       |               |                   | 7   | 85,71%                      | 12,5 |
| VIAREGGIO | TOSCANA        | 92           |                       |               |                   | 7   | 85,71%                      | 16,7 |
| FIRENZE   | TOSCANA        | 210          |                       |               |                   | 98  | 92,86%                      | 14,3 |
| UMBRIA    | UMBRIA         | 479          |                       |               |                   | 136   | 70,59%                      | 22,4 |

# Strategia Ripetizione cito per ASC-US

## Compliance alla ripetizione e referral rate

### Dati survey 2009\*



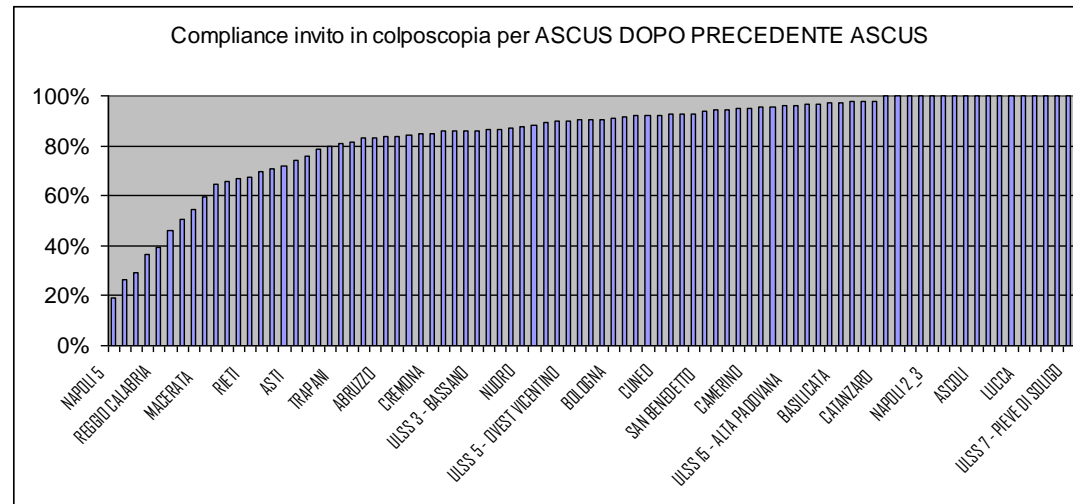
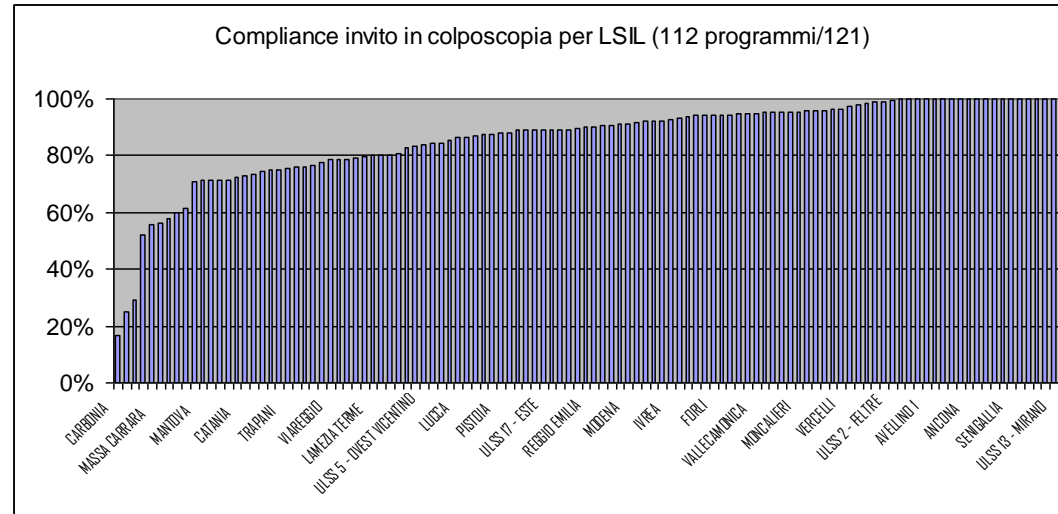
Valore medio compliance alla ripetizione 50%

Referral rate per ascus ripetuto medio 19,6%

N. colpo risparmiata elevato, cmq VPP basso

\*solo programmi con dati coerenti rispetto ai numeri presenti nelle corrispondenti tabelle; Es esclusione: colonna ascus a ripetizione (100), n. donne che ripetono cito (0), n. donne con indicazione colpo per ascus ripetuto (100)

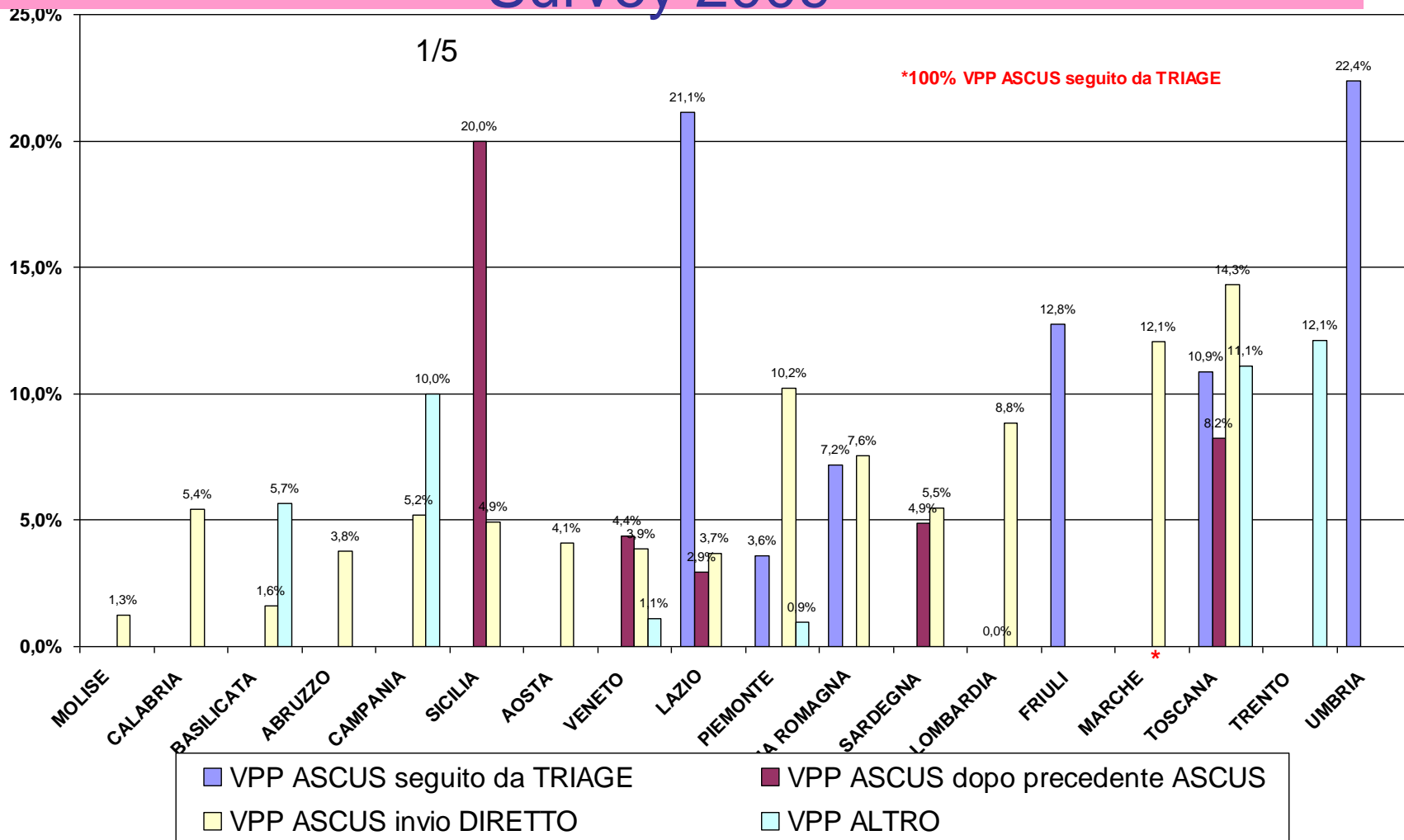
# Compliance alla colpo LSIL (invio diretto) e ASC-US invio diretto



# VPP per ASC-US

## Valutazione Tutti i programmi – tutti i dati

### Survey 2009

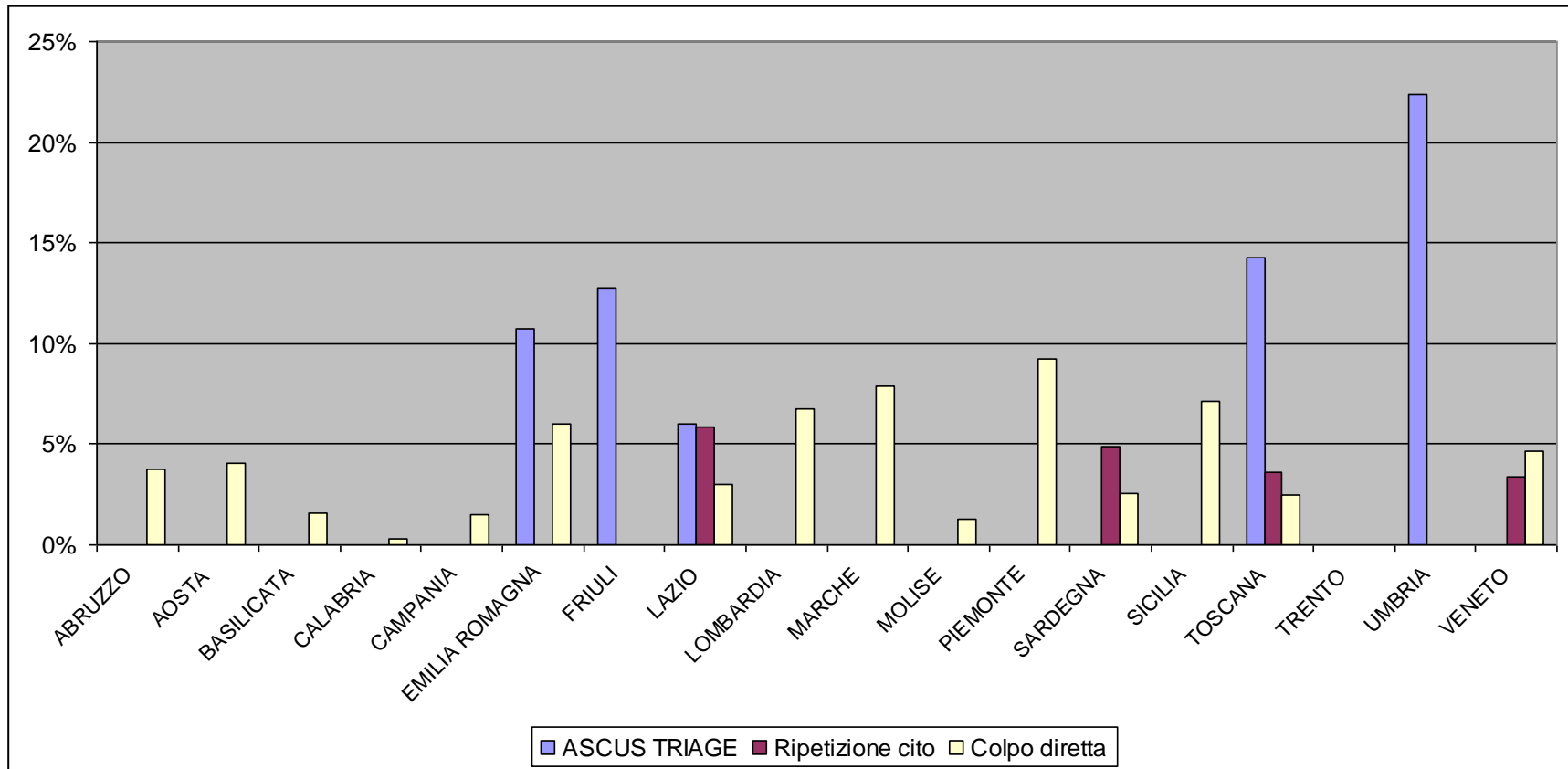


Tutti i programmi

VPP triage 9,7%, VPP ripetizione cito 4% , VPP invio diretto 5.5%

# VPP per ASC-US

Valutazione solo su dati 'consistenti e coerenti' Survey 2009



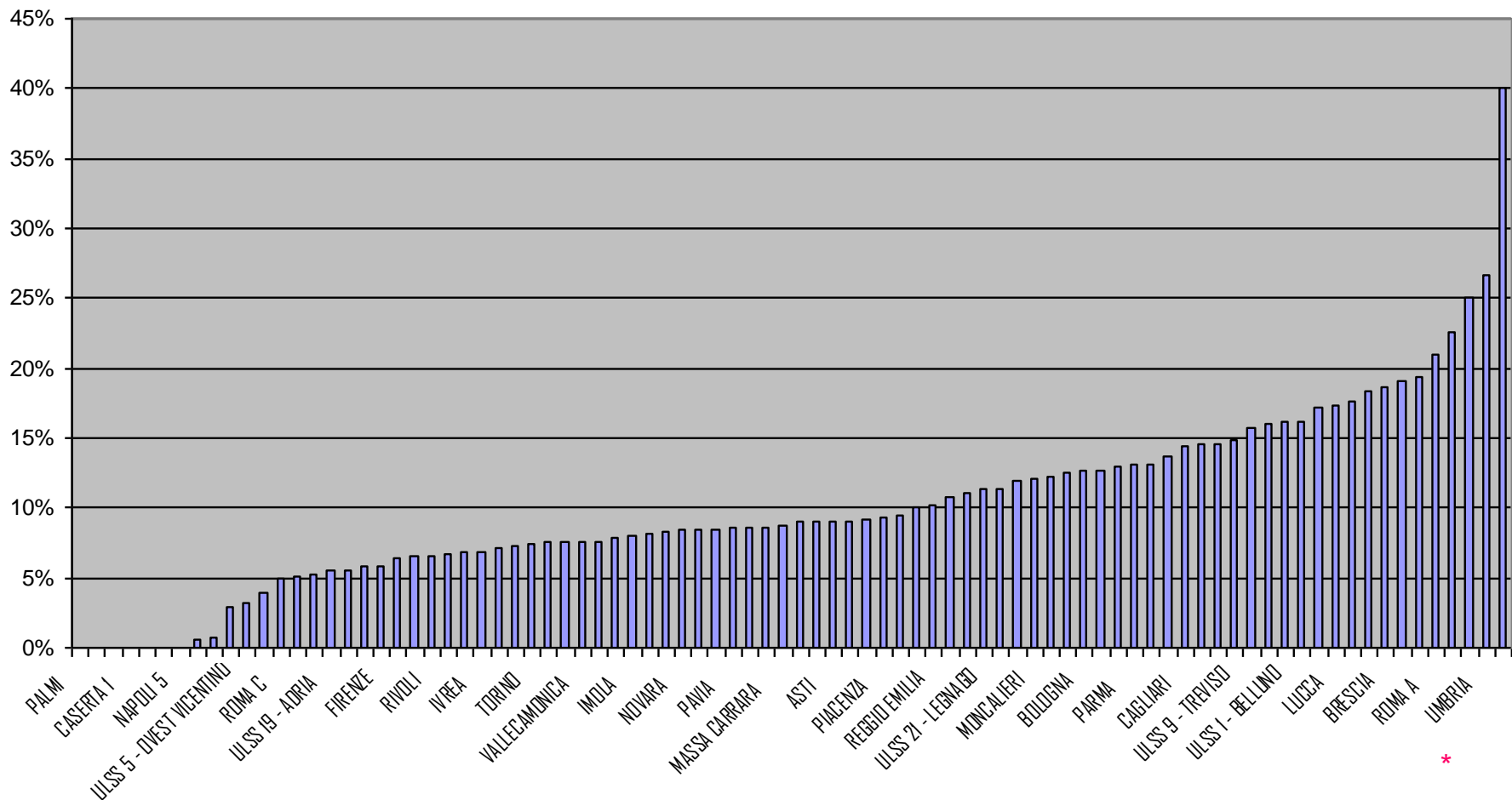
Tutti i programmi

VPP triage 12.1%, VPP ripetizione cito 3.9% , VPP invio diretto 6.0%

- ..... dati recenti dello studio italiano NTCC mostrano che il test HPV utilizzato per il triage delle donne con citologia LSIL ha specificità insufficiente ad età inferiore a 35 anni ma adeguata dai 35 anni in avanti. Di conseguenza il triage con test HPV è raccomandabile come possibile alternativa all'invio diretto in colposcopia nelle donne di 35 o più anni con citologia LSIL, specialmente se il VPP di tale categoria è basso.

# VPP LSIL

## Dati survey 2009-Tutti i programmi

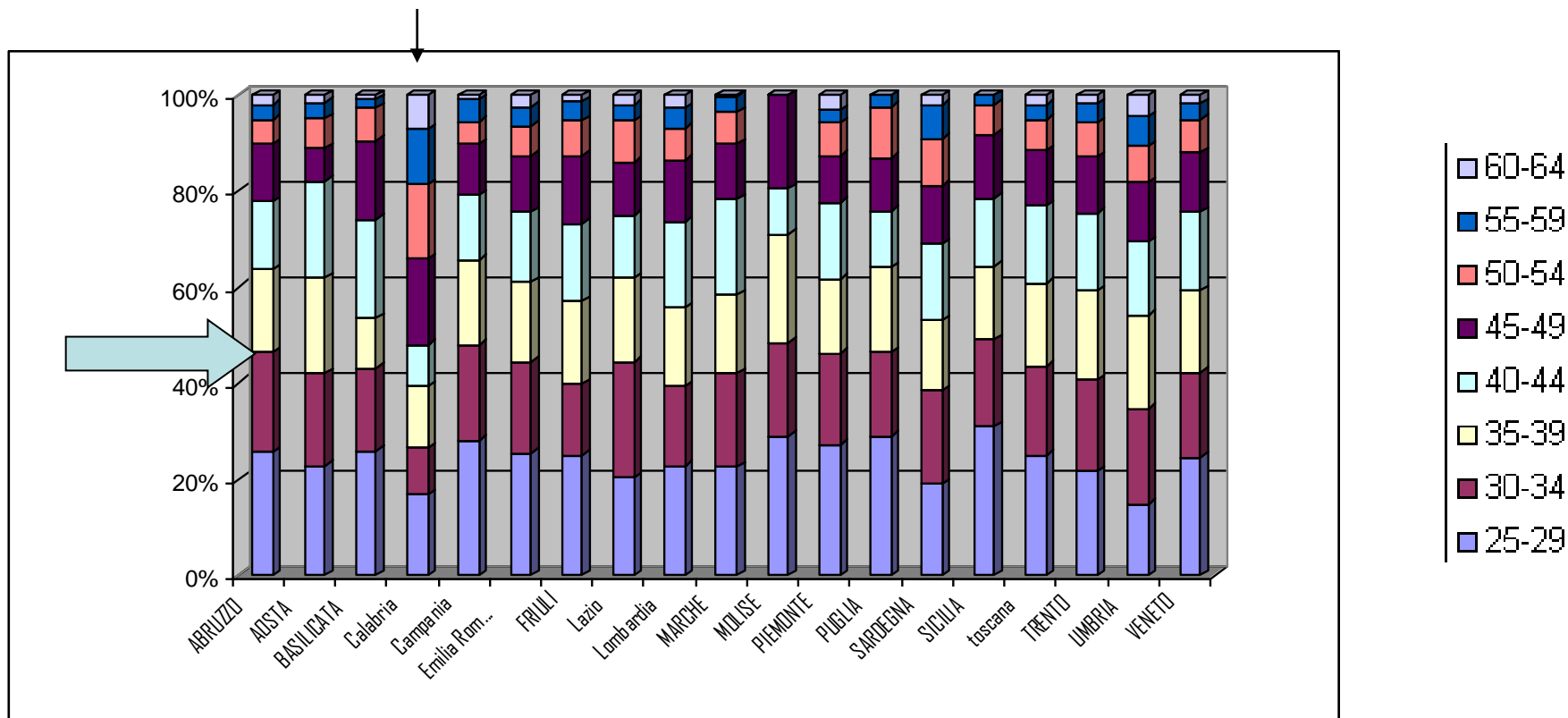


Umbria: unico programma con triage LSIL > 35 aa

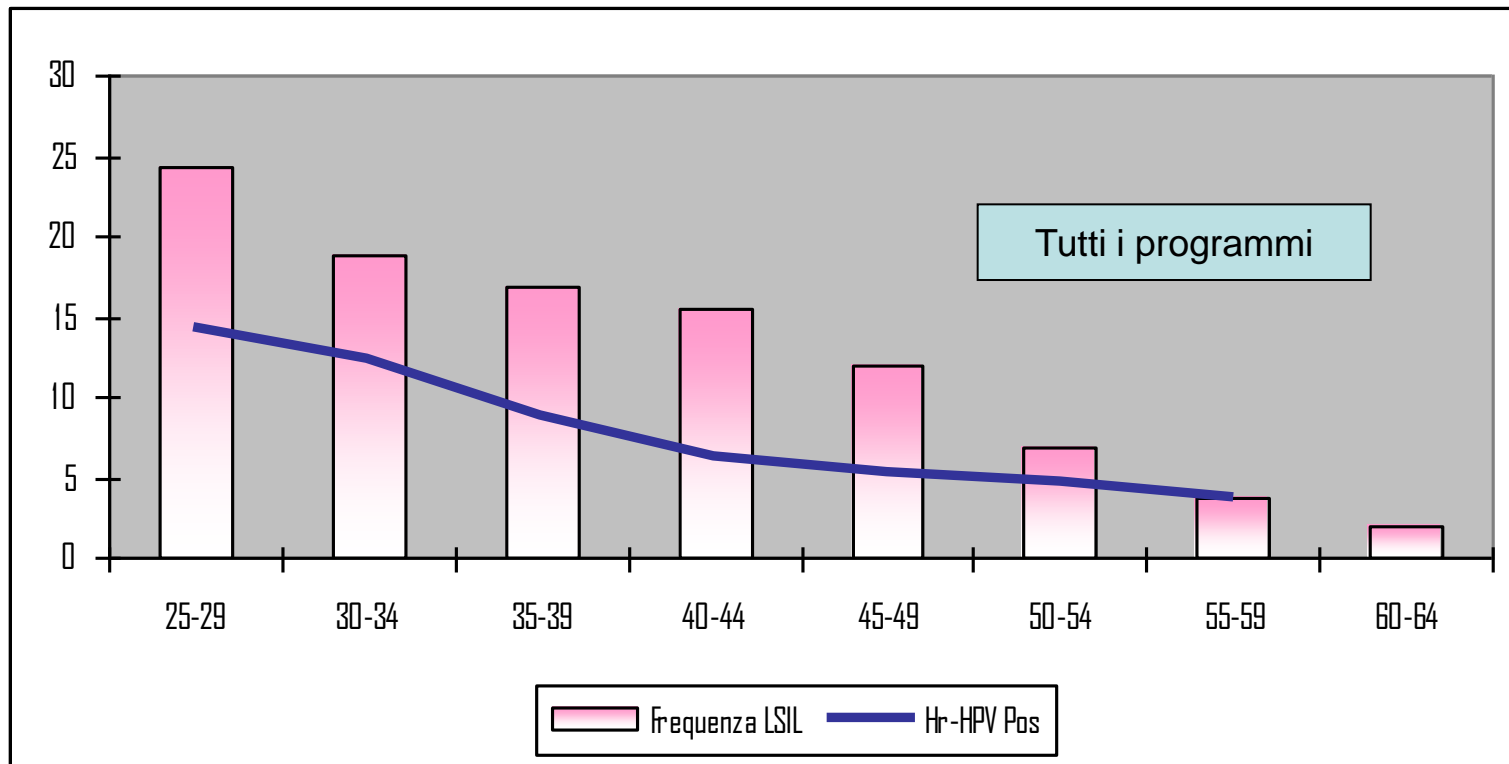
Camerino e Forli VPP 26 e 44% no triage secondo protocollo



# Distribuzione LSIL per età



# LSIL per classi di età (Survey 2009) e frequenza hr-HPV in Italia



Oltre il 40% delle LSIL (43%) individuate sono in donne di età < 35 anni

# Alcuni dati da realtà regionali diverse

1

Triage delle diagnosi citologiche di Atipia  
su Cellule Squamose di Significato Indeterminato

Documento approvato al Convegno Nazionale GISCi 2005 (Sorrento 7 - 8 aprile 2005)

- impiego del triage sulla base dei dati dei singoli programmi di screening relativi alla predittività della diagnosi citologica di ASC-US e delle risorse locali in termini logistici ed economici
- Tipo di test hr-HPV
- La compliance al test HPV
- Positività al test HPV-hr
- Protocollo dopo un test HPV+ e HPV-.
- Stimare costo follow-up dei casi HPV+ e negativi alla colposcopia legate a variabili quali il VPP del test HPV e la transitorietà dell'infezione.

# Protocollo per asc-us HPV neg

- Firenze: rientra nello screening
- Umbria: rientra nello screening
- Padova: rientra nello screening
- Pilota Novara-VCO: rientra nello screening
- Ferrara: controllo ad 1 anno

# Questionario 2010 innovazione dati triage hpv !

| ETÀ    | TRIAGE con HPV ESEGUITO PER QUALSIASI MOTIVO  |                       |                       |   |        |
|--------|---|-----------------------|-----------------------|---|--------|
|        | numero di donne con indicazione ad eseguire il test   | ESITO HPV HR POSITIVO | ESITO HPV HR NEGATIVO | Test HPV non effettuato dopo l'invito ed entro il 30/7/2011 | Totale |
| <25    |   |                       |                       |   | 0      |
| 25-29  |   |                       |                       |   | 0      |
| 30-34  |   |                       |                       |   | 0      |
| 35-39  | <p>Richiedere anche:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• tipo di test utilizzato per ricerca hr-HPV ed eventuale cut-off</li> <li>• Tempi di attesa in caso di triage HPV</li> </ul> |                       |                       |   | 0      |
| 40-44  |   |                       |                       |   | 0      |
| 45-49  |   |                       |                       |   | 0      |
| 50-54  |   |                       |                       |   | 0      |
| 55-59  |   |                       |                       |   | 0      |
| 60-64  |   |                       |                       |   | 0      |
| 65+    |   |                       |                       |   | 0      |
| TOT(b) | 0   | 0                     | 0                     | 0   | 0      |

Difficoltà di rilevazione dato/ motivo impossibilità

Questionario 2010 dati traige hpv = lo stesso del 2009

| DONNE AL 1° SCREENING         |                   |  |                        |                           |   |
|-------------------------------|-------------------|--|------------------------|---------------------------|---|
| MOTIVO INVIO (CITOLOGIA)      | N. DONNE INVITATE | ADERENTI (a) CENTRI DI RIFERIMENTO COLPOSCOPIA | ADERENTI (a) ALTRO (b) | APPUNTAMENTO PENDENTE (c) | Totale Aderenti e Appuntamenti o pendente a+b+c |
| Ca Invasivo                   |                   |  |                        |                           | 0   |
| HSIL                          |                   |  |                        |                           | 0   |
| LSIL/CIN1                     |                   |  |                        |                           | 0   |
| ASC-H                         |                   |  |                        |                           | 0   |
| ASC-US seguito da TRIAGE HPV  |                   |  |                        |                           | 0   |
| ASC-US dopo precedente ASC-US |                   |  |                        |                           | 0   |
| ASCUS invio diretto           |                   |  |                        |                           | 0   |
| AGC                           |                   |  |                        |                           | 0   |
| ALTRO                         |                   |  |                        |                           | 0   |
| <b>Totale</b>                 | 0                 | 0  | 0                      | 0                         | 0   |

Grazie per l'attenzione!