Convegno Nazionale GISCi 2012
L'Aquila 20-22 giugno 2012

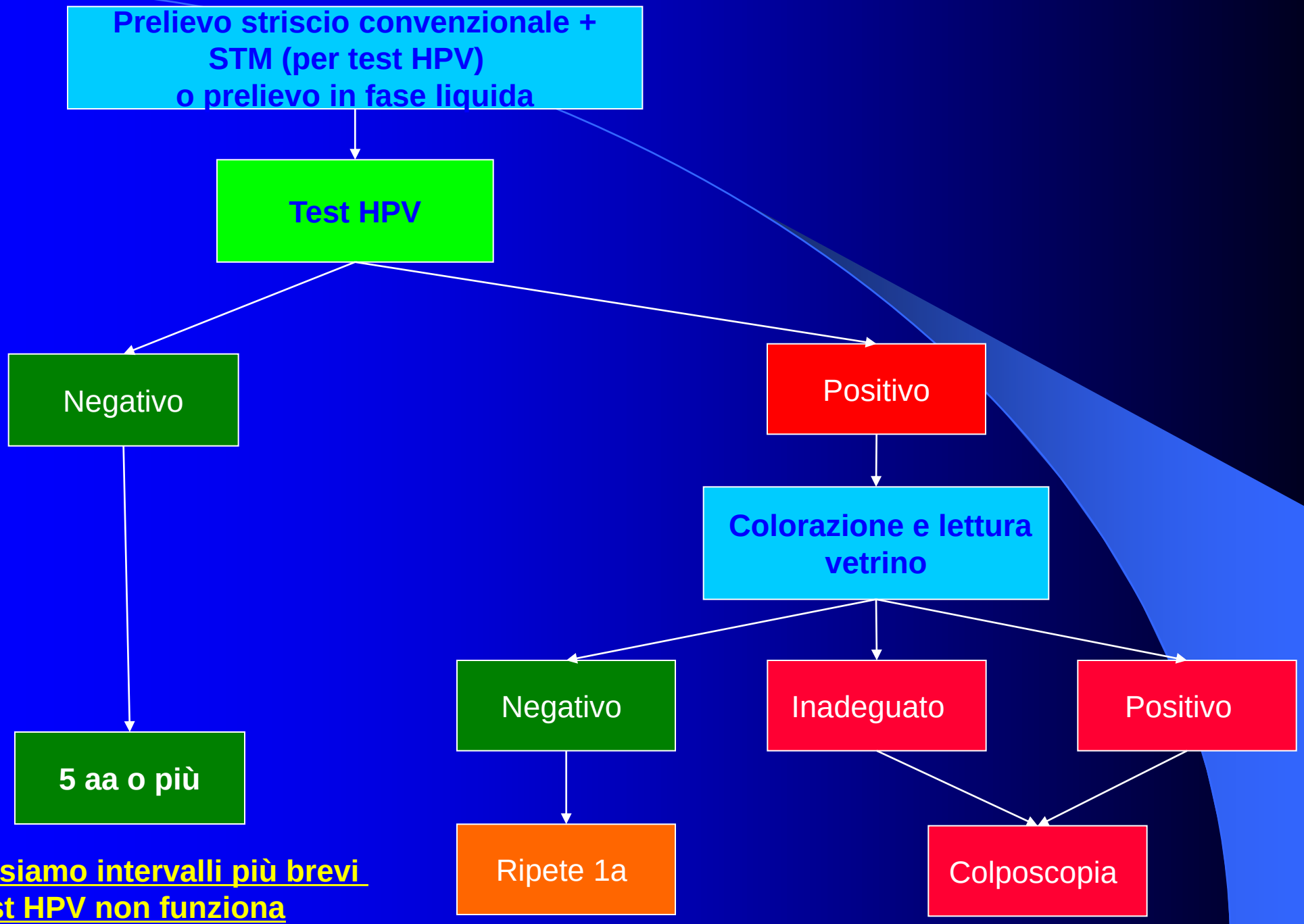
LO SCREENING IN TEMPO DI CRISI
Strumenti per razionalizzare l'uso delle risorse

Test HPV e Citologia di triage:un percorso in costruzione

Massimo Confortini
ISPO Firenze

Istituto Toscano Tumori

ISTITUTO PER LO STUDIO E LA PREVENZIONE ONCOLOGICA



Se usiamo intervalli più brevi il test HPV non funziona

Gruppo di I° livello

4. PROCEDURE DI GESTIONE DEL PRELIEVO IN BASE ALLA METODICA INDIVIDUATA E CONSEGUENTE MODIFICA DEL PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO INTEGRATO DI SCREENING SECONDO PROTOCOLLI VALIDATI

- **Il prelievo può essere unico nel caso si utilizzi il contenitore con liquido preservante (vial) per la citologia in fase liquida in modo da permettere sia la ricerca del papillomavirus sia la lettura della citologia in strato sottile nel caso di test HPV positivo.**
- **Il prelievo deve essere doppio nel caso non si utilizzi la citologia in fase liquida: un primo prelievo da strisciare e fissare per la citologia convenzionale (da colorare e leggere solo nel caso di test HPV positivo) ed un secondo prelievo per il test HPV.**

GISCi

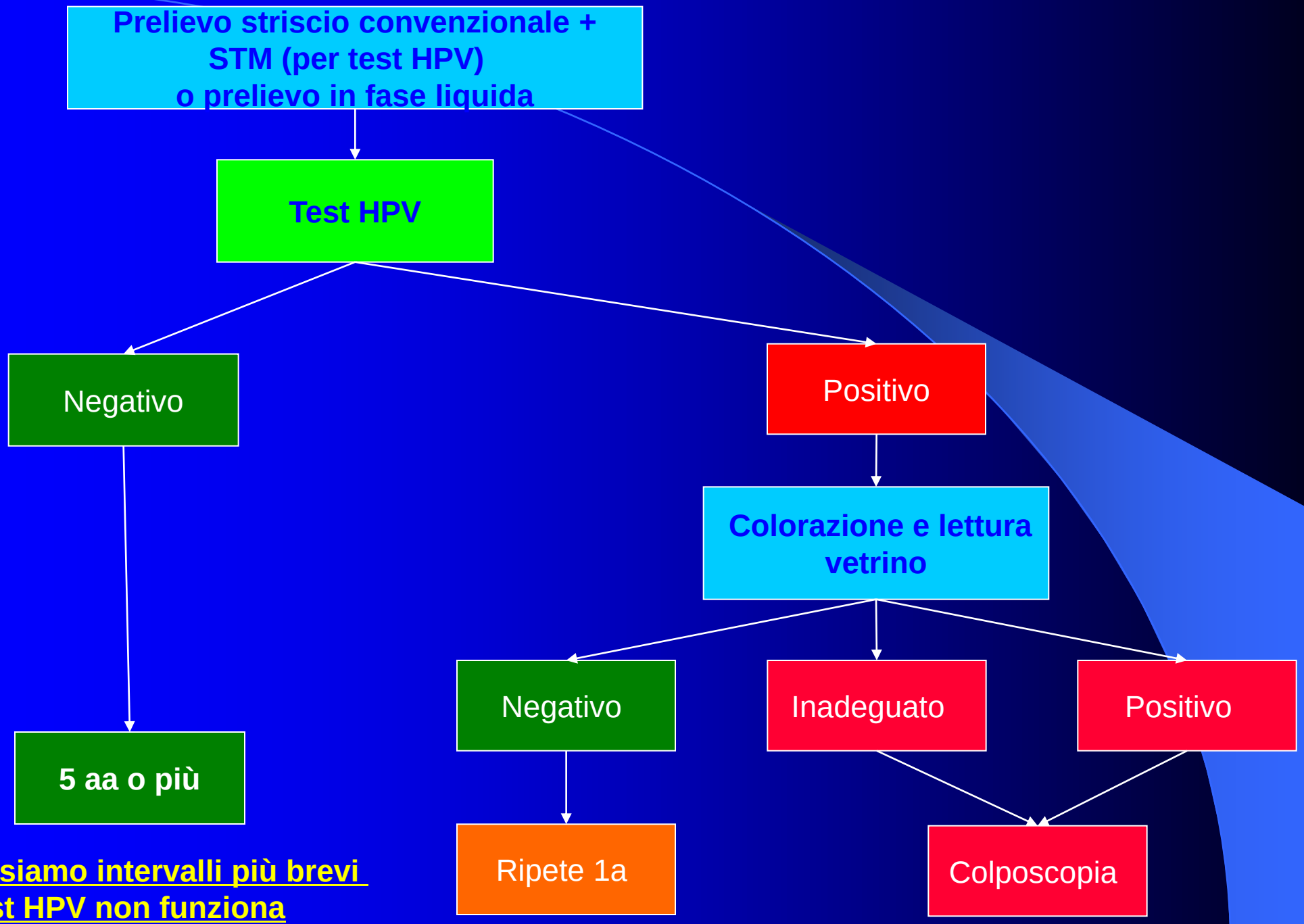
Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma

A FAVORE

1. **Prelievo unico**
2. **Stessa modalità di prelievo nelle due fasce di età**
3. **Possibilità di automatizzare tutto il percorso,**
4. **Banche biologiche per ricerca**

CONTRO

1. **Costi**
2. **Compatibilità liquido conservante e test HPV DNA**
3. **Training lettura LBC**
4. **Difficoltà passaggio citologia conv. vs LBC**



Se usiamo intervalli più brevi il test HPV non funziona

Referto HPV positivo/ Citologia Negativa

Gentile Signora,

le scriviamo per informarla che il Test HPV da lei eseguito in data _____ , nell'ambito del programma di prevenzione dei tumori del collo dell'utero, ha dato il seguente esito:

TEST HPV: ha evidenziato la presenza di Papilloma Virus

(Tipi testati: 16,18,31,33, 35,39,45,51,52,56,58,59,68)

U.O. di Citologia Analitica e Biomolecolare

Il Pap Test è risultato:

Normale: non presenta alterazioni sospette per lesioni pre-tumorali o per tumore del collo dell'utero.

U.O. di Citopatologia

Nella nostra esperienza abbiamo visto che queste infezioni scompaiono da sole nella maggior parte dei casi, senza bisogno di molti controlli ravvicinati. Per questo motivo la inviteremo a ripetere un test di screening fra un anno.

Il Responsabile Organizzativo del Programma di Screening

Triage citologico

- Il triage citologico rappresenta il punto fondamentale dell'algoritmo per riportare la specificità a livelli accettabili. Come test filtro deve essere in grado di stratificare le pazienti HPV positive in pazienti a basso rischio di patologia da inviare ad un controllo annuale e pazienti ad alto rischio di patologia da inviare a colposcopia.
- E'essenziale monitorare in modo continuo le percentuali di citologie negative ed il valore Predittivo Positivo delle diagnosi ASC-US+.

CdQ triage citologico

- **I casi citologici saranno casi ad alta prevalenza di citologia anormale. E' ipotizzabile che la frequenza di anormalità si attesti da un 30 al 50% dei casi esaminati. Tenendo conto che la media nazionale di invio al secondo livello colposcopico basata sulla survey nazionale 2007 è circa il 2,4%, la possibilità di trovare anormalità nel triage è più che decuplicata.**

- **Conseguentemente vi è la imperante necessità di mirare il CdQ a questa nuova situazione che pone il citologo davanti a scelte diagnostiche su casi di pazienti potenzialmente ad aumentato rischio di patologia.**

NTCC - Positività al test HPV e al Pap test

Età (anni)	Positività al test HPV	Triage: quota di Pap+ (ASC-US+)	Screenate inviate a colpo
25-34	13,9%	38%	5,3%
35-60	6,6%	25%	1,7%
TOTALE°	8,4%	30,4%	3,0%

Carico per la citodiagnostica

Carico per la colposcopia

* Studio NTCC. 25-34 anni: Ronco G et al. Lancet Oncol 2006;7:545-53.
35-60 anni: Ronco G et al. JNCI 2006;98:765-74.

° Ipotizzando che il 25% delle screenate totali sia in età 25-34 anni

PROGETTI PILOTA
% ASC-US+ among HPV positive women

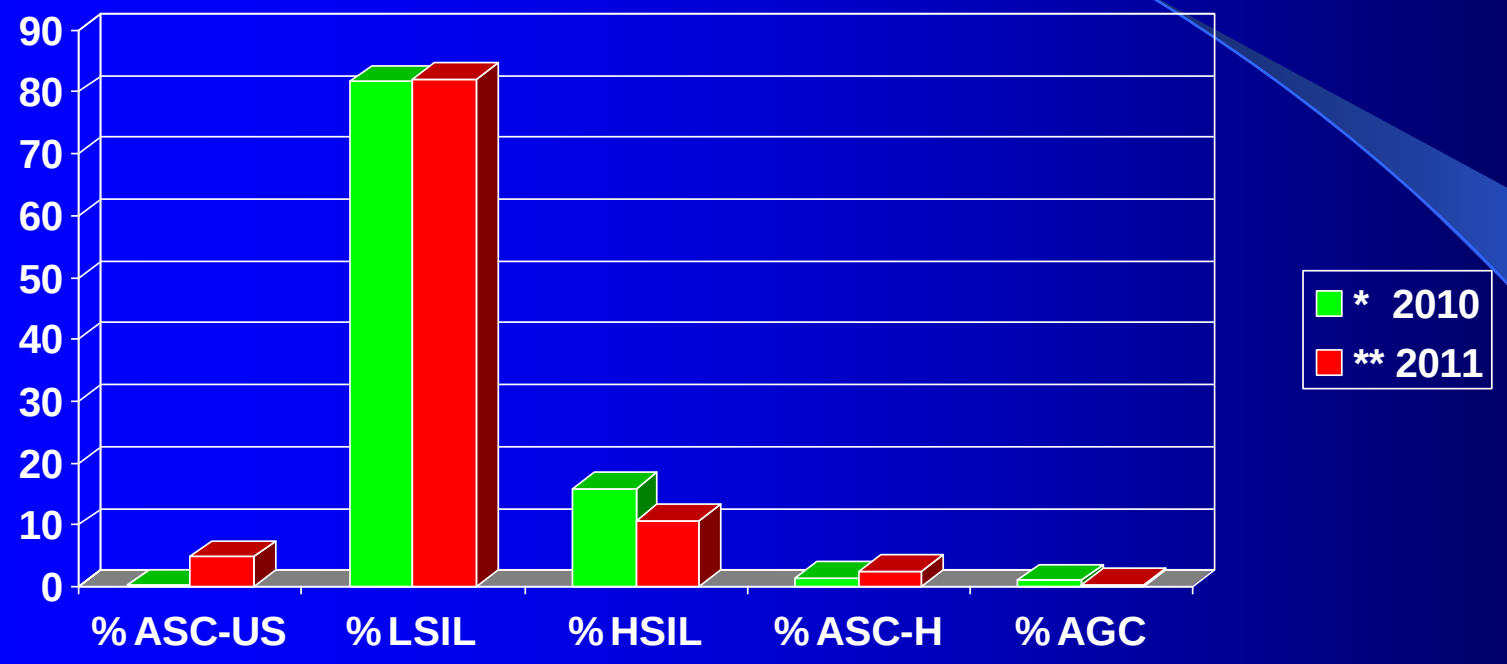
CENTRE	%
Torino (a)	38.8%
Trento (a)	20.1%
Reggio Emilia (a)	36.9%
Total pilot 1 (a)	33.4%
Val Camonica (b)	46.7%
Ferrara (b)	44.5%
Veneto (b)	61.3%(first perod) 32.6% (last period)
Firenze (b)	28.7%
Roma G (b)	30.0%

a: age 35-64 yrs b: age 25-64 yrs

Programma Screening HPV	Invitate	Adesione corretta all'invito	Tasso di positività all'HPV	Tasso positività al pap test	Tasso invio in colposcopia
Abruzzo 2010	46.000	23.661 (51,44%)	10,44%	45,24%	4,73%
Abruzzo 2011	64.042	27.067 (42,26%)	10,04%	43,11%	4,33%
Roma G I° Round	24.000	7649 (32,5%)	5,6%	33%	1,8%
Roma G II° Round	24.500	5700 (23%)	8,4%	20%	2,8%
Veneto	93.457	46.392 (56,3%)	6,6%	41,9%	2,7%
Valcamonica 2010	10.199	6495 (63,68%)	8,76%	47,45%	4,6%
Valcamonica 2011	11.092	6938 (62,55%)	9,34%	44,75%	5,01%

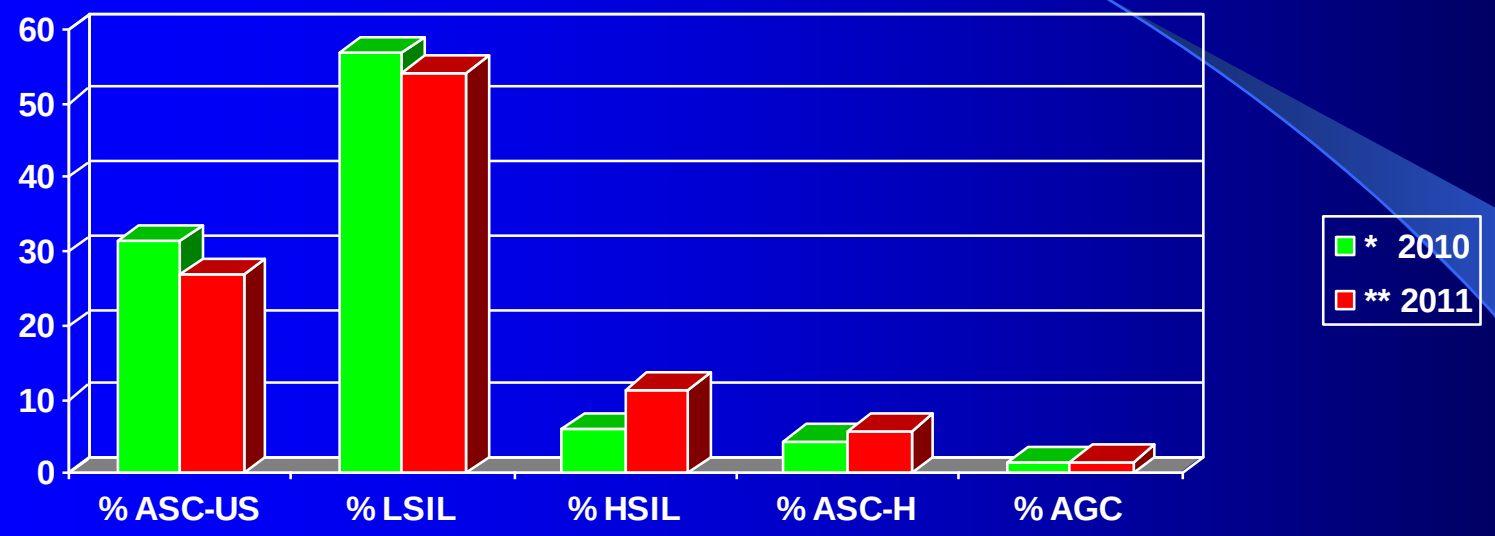
Programma Screening HPV	Tasso identificazione di CIN2+	VPP per CIN2+ alla colposcopia
Abruzzo 2010	6,8‰	24,67%
Abruzzo 2011	4,0‰	ND
Roma G I° Round	2,7‰	16%
Roma G II° Round	2,1‰	7,4%
Veneto	3,1‰	13,1%
Valcamonica 2010	7,39‰	16,33%
Valcamonica 2011	10,38‰	24,49%

Distribuzione pap test anormali Abruzzo



	% ASC-US	% LSIL	% HSIL	% ASC-H	% AGC
* 2010	0,18	81,66	15,74	1,43	0,98
** 2011	4,78	81,98	10,59	2,39	0,26

Distribuzione pap test anormali Valcamonica

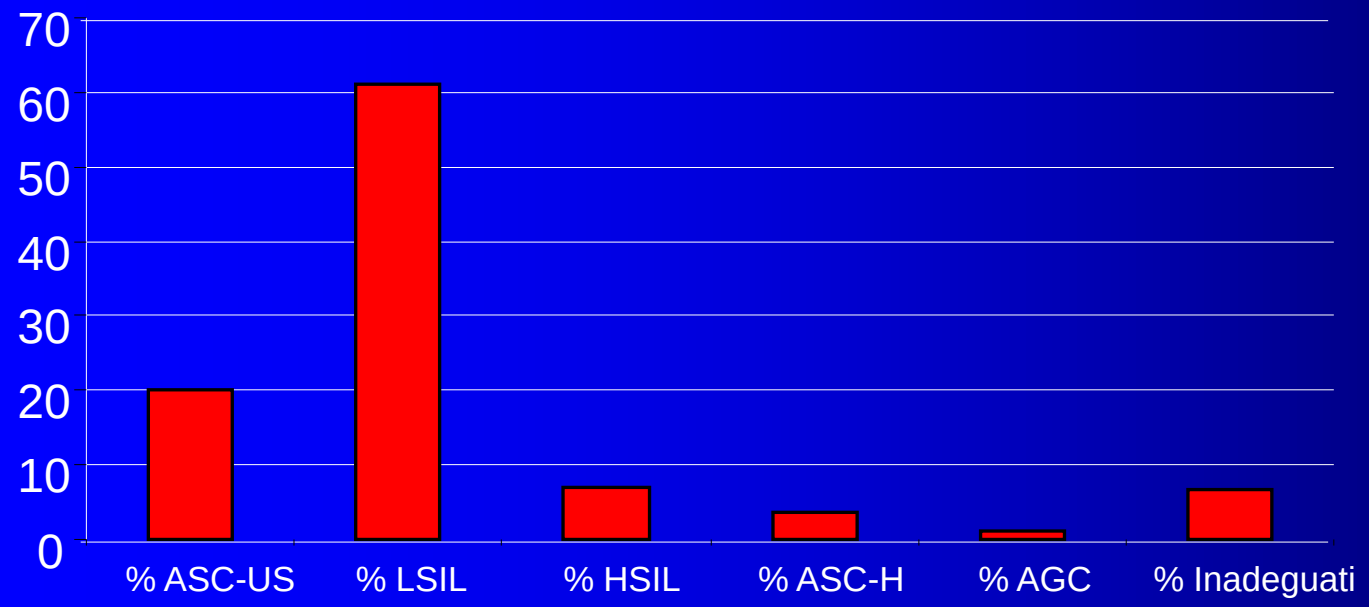


	% ASC-US	% LSIL	% HSIL	% ASC-H	% AGC
* 2010	31,48	56,68	5,92	4,44	1,48
** 2011	26,9	54,14	11,38	5,86	1,72

Veneto

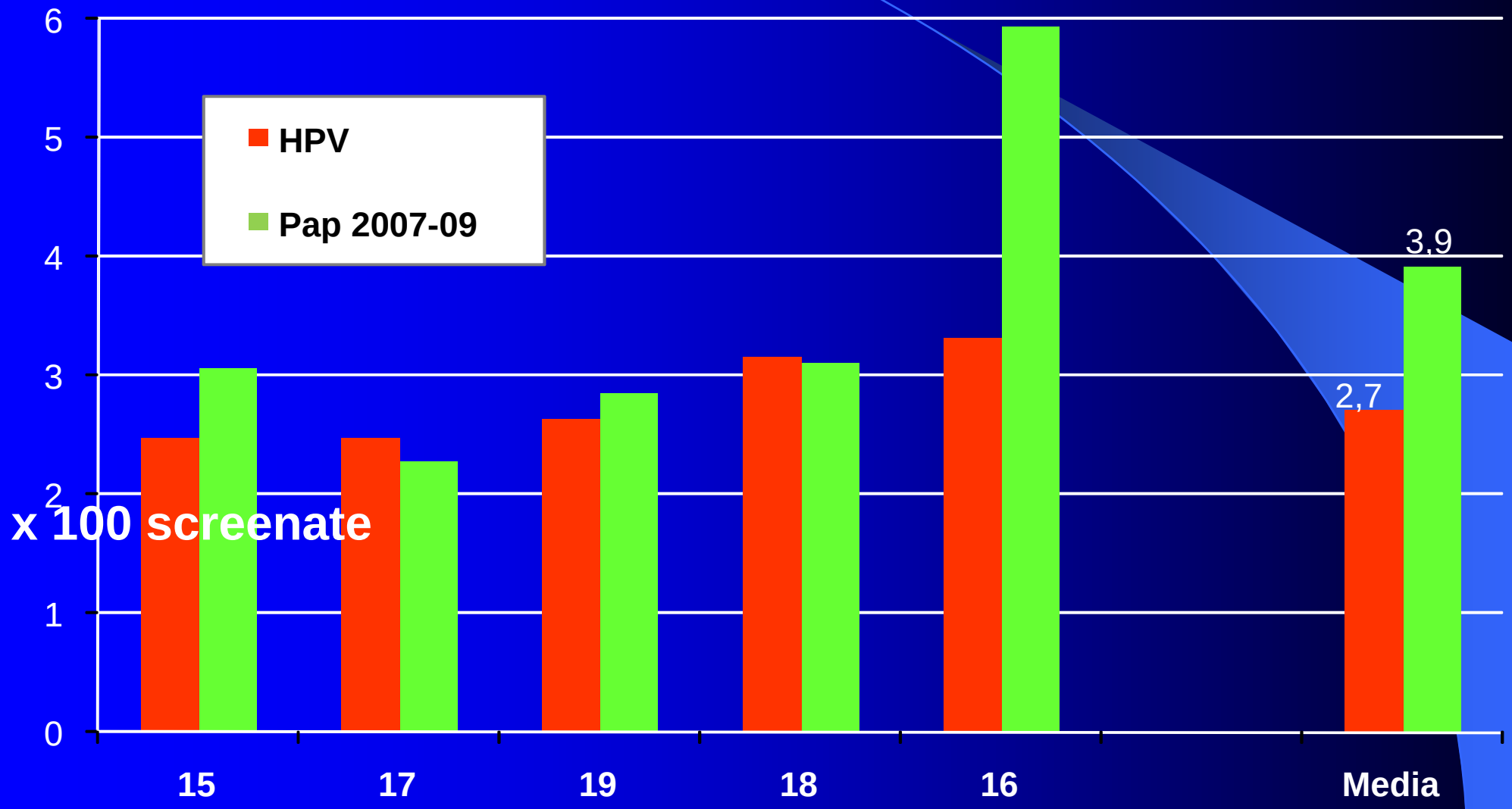
ULSS	Data attivazione	Invitate	Screenate
15 – Alta padovana	lug-10	24067	11586
16 – Padova	giu-11	15388	4983
17 – Este	apr-09	31693	16144
18 – Rovigo	gen-11	14831	8801
19 – Adria	dic-10	7478	4878
Totale		**93457**	**46392**

Distribuzione pap test anormali Veneto



% ASC-US	% LSIL	% HSIL	% ASC-H	% AGC	% Inadeguati
20,1	61,1	7,1	3,5	1	6,8

Tasso di invio a colposcopia *vs* Pap test Veneto



CITOLOGIA di TRIAGE

Non cambiano i quadri morfologici

però

Necessità di rivedere il concetto di ASC-US

nel senso di definire un **modello dicotomico** nel quale il **negativo assume un diverso significato**

in quanto viene inviato ad un controllo annuale

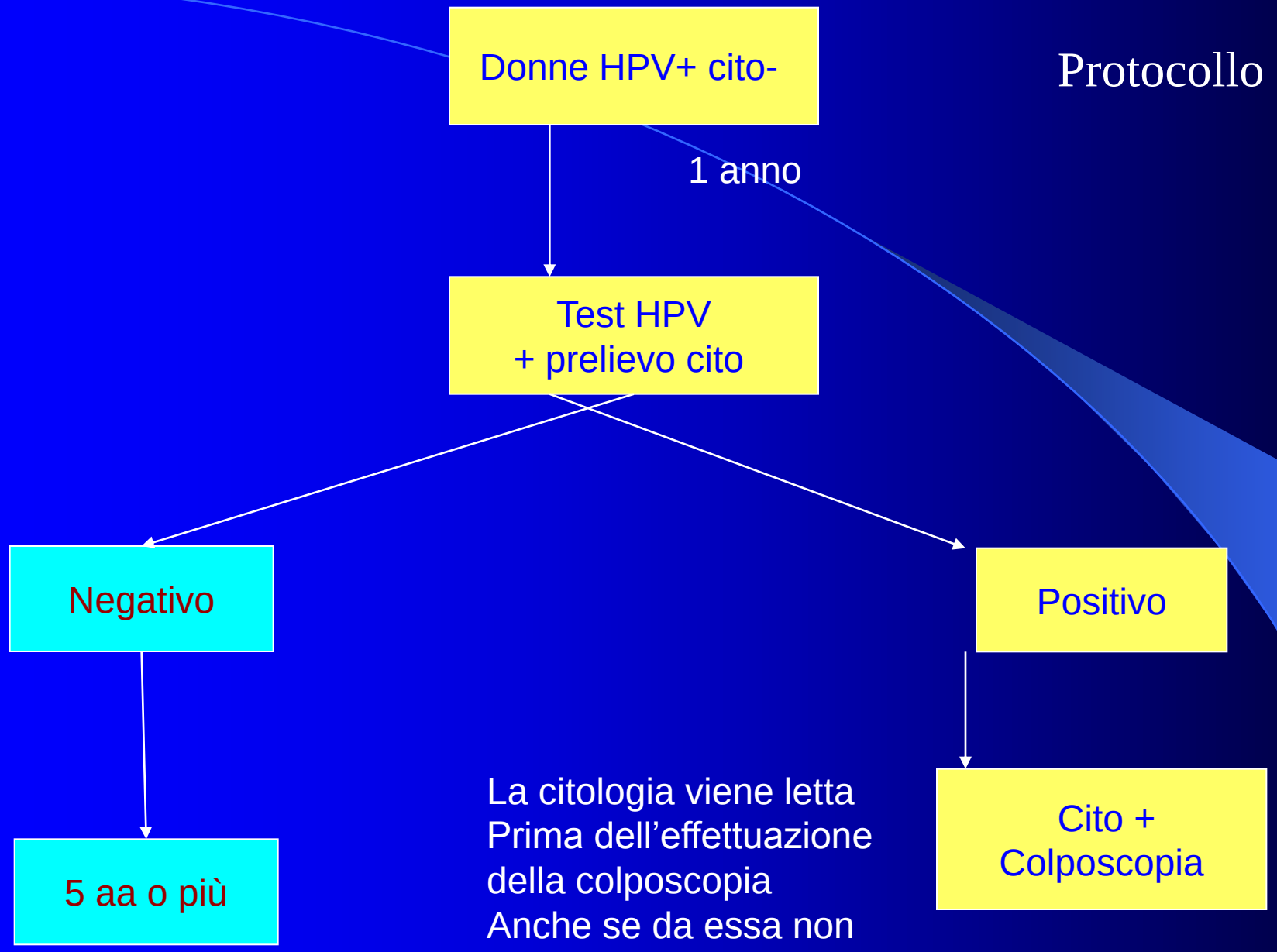
e non triennale come avviene nello Screening tradizionale

Indicatore	Formula	Dati necessari	Note
Primo livello			
1. Estensione degli inviti	Donne invitate / target nel periodo *100	Donne residenti Donne invitate	Target nel periodo: residenti / 3 (annuale), residenti / 6 (semestrale)
2. Adesione corretta all'invito	Donne aderenti / (Donne invitate - inviti inesitati - Donne escluse dopo l'invito per test recente) *100	Donne invitate Inviti inesitati Donne escluse dopo l'invito per test recente Donne aderenti	Per classe quinquennale d'età e nelle due classi 25-34 e 35-64
3. Proporzione di test HPV positivi	HPV positivi / HPV totali *100	HPV totali HPV positivi	Per classe quinquennale d'età e nelle due classi 25-34 e 35-64
4. Proporzione di test HPV smarriti o vuoti	HPV smarriti o vuoti / HPV totali *100	HPV totali HPV smarriti o vuoti	Registrare a parte eventuali piastre inadeguate
5. Proporzione di Pap test positivi	Pap test positivi / Pap test totali *100	Pap test totali Pap test positivi	Sono letti i Pap test delle donne HPV+ Pap test positivo: ASC-US+ Per classe quinquennale d'età e nelle due classi 25-34 e 35-64
6. Proporzione di Pap test inadeguati	Pap test inadeguati / Pap test totali *100	Pap test totali Pap test inadeguati	

Secondo livello			
7. Tasso di richiamo a colposcopia	Donne inviate a colposcopia / donne screenate *100	Donne screenate (=aderenti) Donne inviate a colposcopia	Sono inviate a colposcopia le donne HPV+ Pap+ Per classe quinquennale d'età e nelle due classi 25-34 e 35-64
8. Adesione alla colposcopia	Donne aderenti alla colposcopia / donne inviate a colposcopia *100	Donne inviate a colposcopia Donne aderenti alla colposcopia	Per classe quinquennale d'età e nelle due classi 25-34 e 35-64
9. VPP di HPV+ / Pap+ alla colposcopia	Donne sottoposte a colposcopia con diagnosi CIN2+ / donne sottoposte a colposcopia *100	Donne aderenti alla colposcopia Donne con diagnosi CIN2+	Per classe quinquennale d'età e nelle due classi 25-34 e 35-64
10. Tasso di identificazione di lesioni istologiche CIN2+ al reclutamento	Donne con diagnosi CIN2+ / donne screenate *1000	Donne screenate (=aderenti) Donne con diagnosi CIN2+	Per tipo di lesione (CIN2, CIN3) Per classe quinquennale d'età e nelle due classi 25-34 e 35-64

Tempi dello screening			
20. Tempo fra test di screening ed esecuzione del test	Donne con esecuzione del test entro 21 (15) giorni di calendario / donne screenate *100	Data di esecuzione del prelievo Data di esecuzione del test	
21. Tempo fra test di screening e invio richiamo ad 1 anno	Donne con invio del richiamo ad 1 anno per HPV+ e Pap- entro 21 (15) giorni di calendario / donne con test di screening HPV+ e Pap- *100	Data di esecuzione del prelievo Data di invio del richiamo ad 1 anno per HPV+ e Pap-	
22. Tempo fra test positivo ed esecuzione dell'approfondimento	Donne che effettuano la colposcopia entro 30 giorni dalla data del prelievo di primo livello / donne che effettuano la colposcopia *100	Data di esecuzione del prelievo Data di esecuzione della colposcopia	

Protocollo (2)



La citologia viene letta
Prima dell'effettuazione
della colposcopia
Anche se da essa non
dipende l'indicazione operativa

Richiamo a 1 anno dopo HPV+ Pap-			
15. Proporzione di Pap test positivi in colposcopia	Pap test positivi / Pap test totali in colposcopia *100	Pap test totali Pap test positivi	Per categoria diagnostica Per classe quinquennale d'età e nelle due classi 25-34 e 35-64
16. Adesione alla colposcopia dopo richiamo	Donne aderenti alla colposcopia / donne inviate a colposcopia dopo richiamo *100	Donne inviate a colposcopia dopo richiamo Donne aderenti alla colposcopia dopo richiamo	Per classe quinquennale d'età e nelle due classi 25-34 e 35-64
17. VPP di HPV+ alla colposcopia dopo richiamo	Donne sottoposte a colposcopia con diagnosi CIN2+ / donne sottoposte a colposcopia dopo richiamo *100	Donne aderenti alla colposcopia dopo richiamo Donne con diagnosi CIN2+ dopo richiamo	Per classe quinquennale d'età e nelle due classi 25-34 e 35-64
18. Tasso di identificazione di lesioni istologiche CIN2+ al richiamo	Donne con diagnosi CIN2+ / totale richiami eseguiti *1000	Totale richiami eseguiti Donne con diagnosi CIN2+ al richiamo	Per tipo di lesione (CIN2, CIN3) Per classe quinquennale d'età e nelle due classi 25-34 e 35-64

Richiamo a 1 anno dopo HPV+ Pap-			
11. Tasso invio a 1 anno	Donne inviate a 1 anno / donne screenate *100		Per classe quinquennale d'età e nelle due classi 25-34 e 35-64
12. Adesione al richiamo	Donne aderenti al richiamo a un anno dopo HPV+ Pap- / Donne HPV+ Pap- *100	Donne HPV+ Pap- Donne HPV+ Pap- aderenti al richiamo a un anno	Non si contempla la correzione per test recente, che è una mancata adesione al modello. Per classe quinquennale d'età e nelle due classi 25-34 e 35-64
13. Distribuzione per intervallo effettivo del richiamo dal test indice	Donne che effettuano il richiamo a 6-9, 10-12, 13-15, ecc mesi dal test indice / Donne aderenti al richiamo	Totale richiami eseguiti Tempo intercorso tra il test indice ed il richiamo	Per classe quinquennale d'età e nelle due classi 25-34 e 35-64
14. Proporzione di test HPV positivi al richiamo	HPV positivi / totale richiami eseguiti *100	Totale richiami eseguiti HPV positivi al richiamo	Per classe quinquennale d'età e nelle due classi 25-34 e 35-64 Per intervallo dal test indice

Programma Screening HPV	Follow-up a 1 anno Adesione corretta all'invito	Follow-up a 1 anno Tasso di positività al test HPV	Follow-up a 1 anno Tasso di positività al pap test	Follow-up a 1 anno Tasso di identificazione CIN2+
Abruzzo 2010	31,55%	53,2%	33%	0,2‰
Abruzzo 2011	ND	ND	ND	ND
Roma G I° Round	58%	54,2%	63,3‰	0,65‰
Roma G II° Round	ND	ND	ND	ND
Veneto	82,2%	55,6%	23,3%	2,07‰
Valcamonica 2010	82,06%	53,02%	39,47%	3,26‰
Valcamonica 2011	ND	ND	ND	ND

HPV screening in Olanda

- Triage of hr-HPV positive women by cytology at baseline and **after six months** is recommended with referral to colposcopy if cytology is abnormal
- The five-year CIN2+ risk for hr-HPV positive women with two negative cytology test is 0.8% wich is lower than the accepted risk of <2% for population-based screening.

CITOLOGIA DI TRIAGE

- Non cambiano i quadri morfologici ma cambia in modo significativo la loro frequenza
- Necessità di formazione
- Necessità di rivedere il concetto di ASC-US
- Necessità di definire un modello dicotomico nel quale il negativo assume un diverso significato in quanto viene inviato ad un controllo annuale e non triennale come avviene nello screening

PROGETTO FORMATIVO ONS

- La necessità di avviare un percorso formativo per tutte le figure professionali coinvolte nel cambiamento
- L'omogeneità dell'offerta formativa unica su tutto il territorio nazionale da promuovere sulla base di esigenze locali o regionali
- La definizione di un modello formativo composto da una parte che risponda all'esigenza di conoscenza dell'intero percorso e da una parte che sia specifica per le problematiche delle singole fasi del processo e dei professionisti coinvolti

PROGETTO FORMATIVO ONS

Il programma dovrebbe essere articolato in 4 punti:

- **Corso teorico sui modelli operativi per il test HPV nello screening rivolto ai citologi (parte teorica) ma anche agli altri operatori dello screening**
- **Corsi pratici al microscopio rivolti specificatamente ai citologi**
- **Corsi teorico-pratici sui modelli di controllo di qualità interno ed esterno con l'ausilio di set di vetrini ed immagini digitali**
- **Seminari di consenso e discussione sui controlli di qualità esterni**

Laboratorio dedicato al triage citologico

Standard accettabile	Standard desiderabile
Controllo interno Monitoraggio statistico Predittività classi diagnostiche Peer review Revisione falsi negativi	**Controllo interno** 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 Peer review	**Controllo esterno** Peer review Lettura set di immagini digitali /set operativi

Falsi negativi

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

Falsi negativi nella citologia di triage

- ***Errore di prelievo***: E' l'errore percentualmente più frequente. Dovuto alla mancata desquamazione di cellule patognomoniche della lesione o all'inadeguatezza del prelievo. E' probabile che anche nel l triage la maggior causa di falsi negativi anche se 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+

Falsi positivi nella citologia di triage

- I falsi positivi hanno un impatto diretto sul costo umano ed economico di un programma di screening in quanto determinano approfondimenti diagnostici non necessari e creano allarmismo ingiustificato in una donna sana
- IL VPP (VP/FP+FP) della citologia di triage, riscontrato nei diversi progetti HPV ,è molto variabile e probabilmente risente ancora della difficoltà del citologo ad adeguarsi alla nuova strategia HPV e citologia

"Ogni vita che salvi,
ogni pietra che poggi,
fa pensare al domani ma
puoi farlo solo oggi.."

DOMANI 21/04/2009