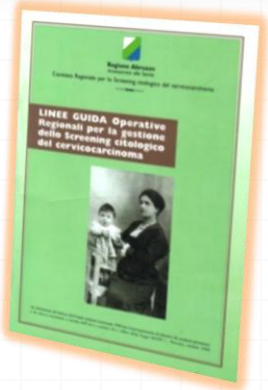
La citologia computer assistita, *fase liquida vs convenzionale:* risultati del trial randomizzato abruzzese

Maccallini V., Angeloni C., Palazzo F. e
Gruppo Screening Cervicocarcinoma Regione Abruzzo

Dr. Vincenzo Maccallini
Unità Operativa Aziendale di Screening Ospedale Serafino Rinaldi Pescina (AQ)
Coordinatore Regione Abruzzo Progetto Implementazione Nuove Tecnologie (ARINT 2006-2009)

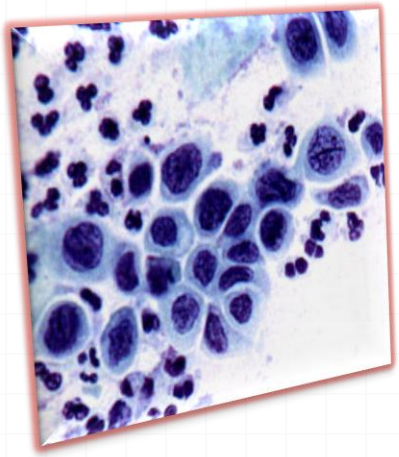
vmaccallini@asl1abruzzo.it



- 1999-2009

Programmi di screening organizzato della cervice uterina in Abruzzo: **n. 6 Centri di screening** *(uno per ASL: L'Aquila, Avezzano-Sulmona, Chieti, Lanciano-Vasto, Pescara, Teramo)*

Web server regionale centralizzato



Protocollo:

PAP Test

POSITIVO *(ASC-US +)*

COLPOSCOPIA

HPV Test .....

NEGATIVO

RICHIAMO 3 ANNI

- Dicembre 2006

IMPLEMENTAZIONE NUOVE TECNOLOGIE NELLA REGIONE ABRUZZO (ARINT)

Studio prospettico regionale randomizzato multicentrico triennale finanziato dalla Regione Abruzzo, per confrontare due sistemi di lettura citologica computer assistita

ARINT 2006-2009

THINPREP IMAGING SYSTEM (*Hologic*)

ThinPrep PapTest
Liquid Based Cytology (LBC)

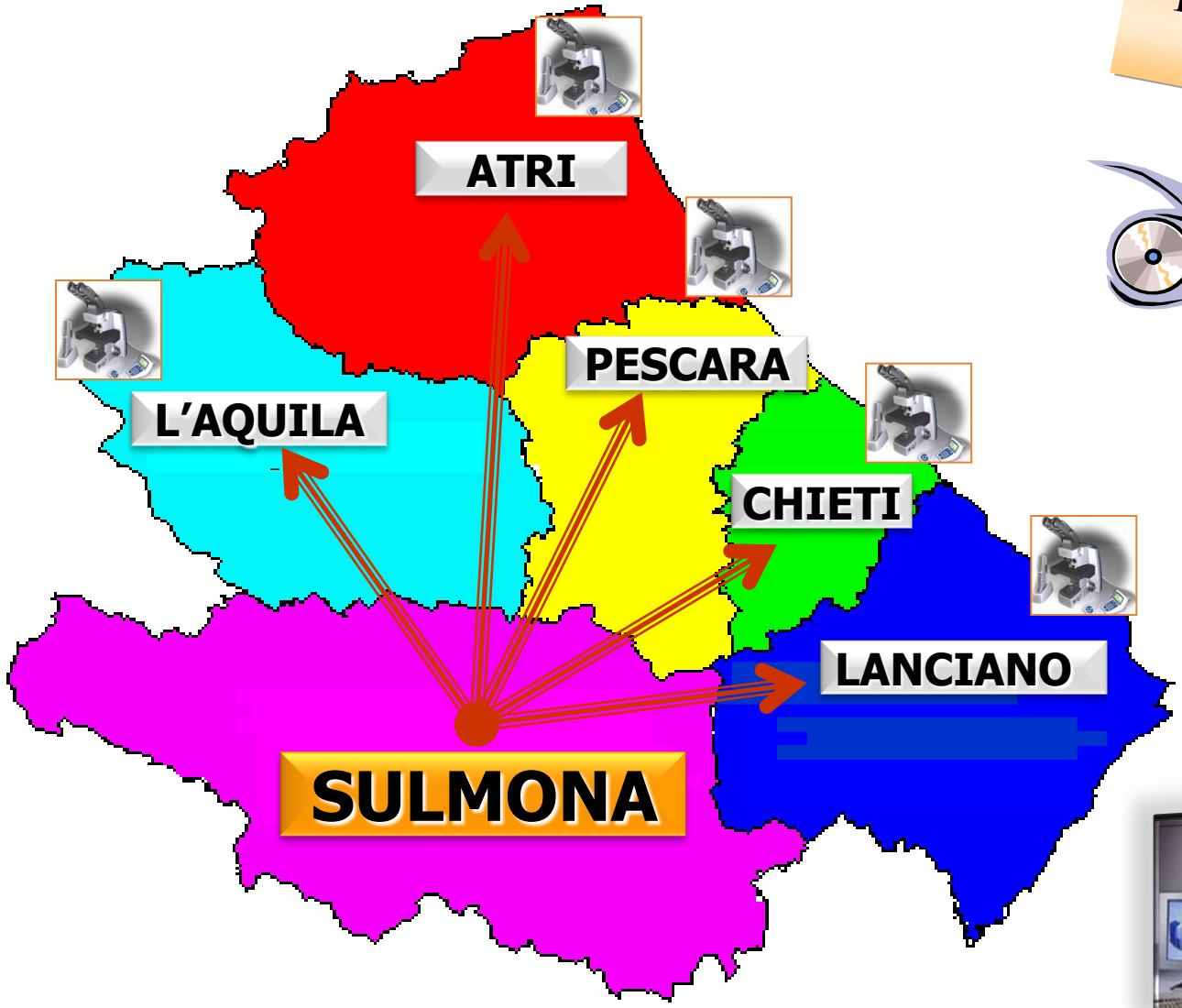
FOCALPOINT SYSTEM (Becton Dikinson)

Conventional Cytology (CC)

Obiettivi

- Valutare ed ottimizzare l'accuratezza diagnostica
- Standardizzare il CdQ (> efficienza & produttività)
- Riduzione dei tempi di lettura
- Abolizione di preparazione in 4 dei 6 centri regionali
- Standardizzazione diagnostica molecolare
- Determinazione delle risorse (valutaz. costo - efficacia)
- Attivazione di ulteriori metodiche innovative

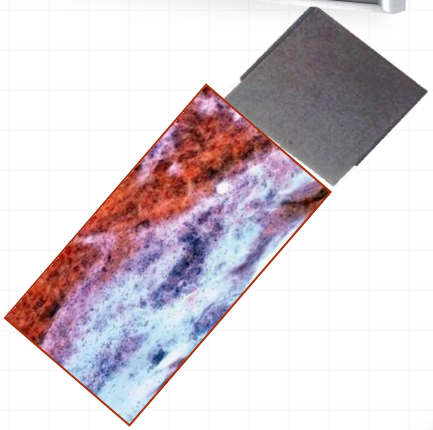
ThinPrep Screening



ThinPrep Imaging System and Remote Review Scopes

Screening Tradizionale

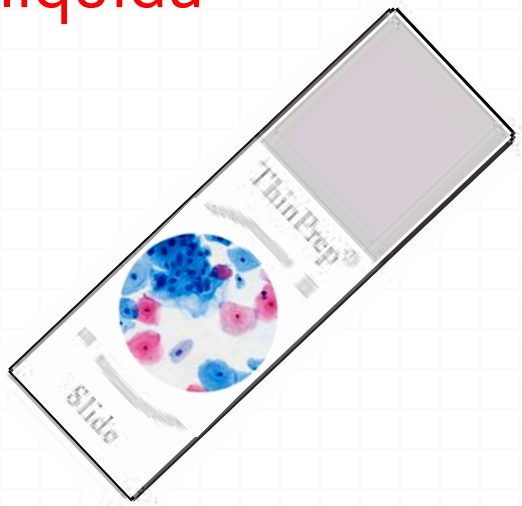
TriPath FocalPoint and Slide Wizard



Arruolamento

Donne in età di screening residenti in Abruzzo, invitate o spontanee:

50% prelievo citologia in fase liquida



50% prelievo citologia convenzionale

Randomizzazione

>>> Gruppi di 3 programmi

>>> Ogni 2 mesi alternano

>>> 2 sistemi

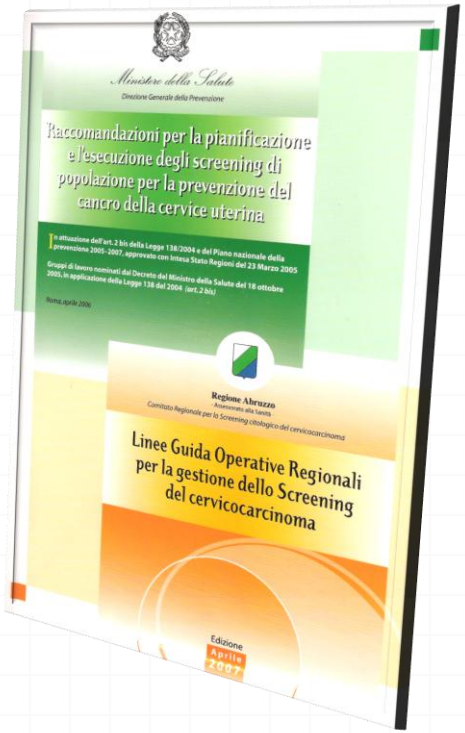
Informazioni

Anagrafiche e storiche

(Consenso informato)

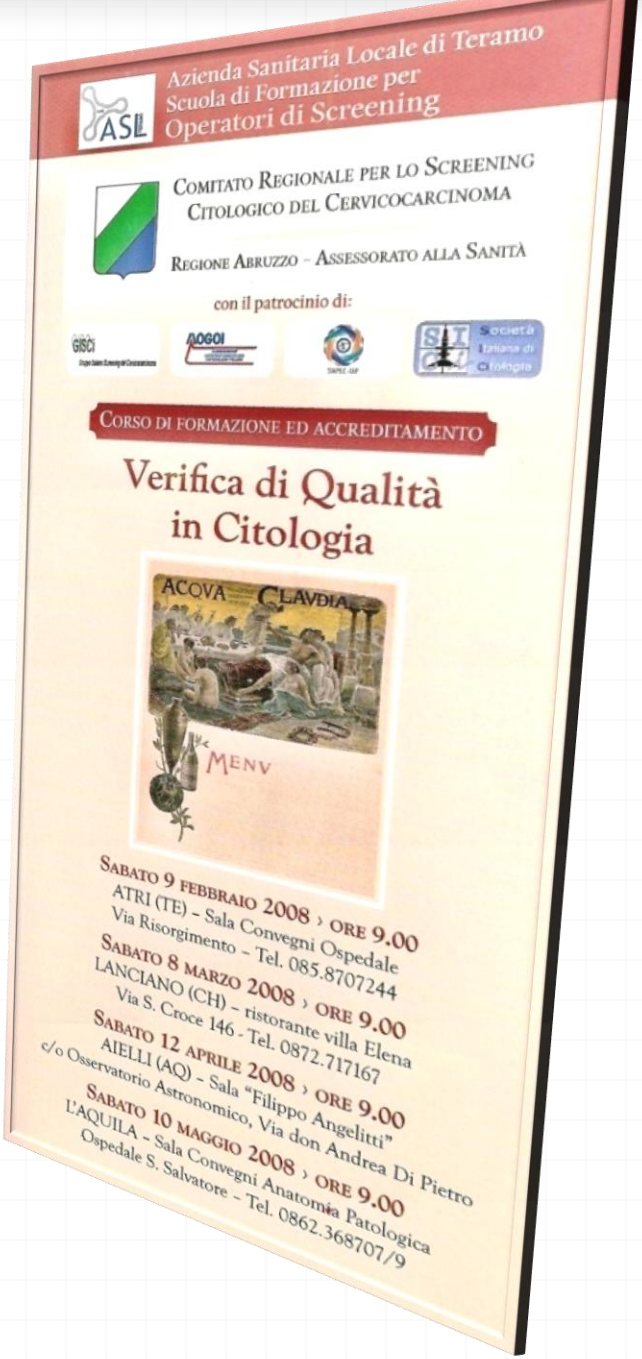
Procedure, classificazioni e CdQ

Linee guida regionali



Formazione

Selezione e Formazione preliminare personalizzata per tutti gli operatori è stata effettuata con corsi finalizzati organizzati dalla Scuola di Screening Oncologici Regionale e dal Coordinamento Regionale



Tab. 1 - Donne Aderenti

	CC-FP	%	LBC-TPI	%	TOTALE	%
INVITATE	33.585	30,1	41.162	36,9	74.747	67,0
SPONTANEE	19.071	17,1	17.597	15,8	36.668	32,9
TOTALE	**52.656**	**47,2**	**58.759**	**52,7**	**111.415**	**100,0**

Nel complesso sono stati effettuati 152.847 Pap Test (60,8% Invito; 39,2% Spontanee) dei quali con prelievo convenzionale 65.465 (42,9%), in fase liquida 87.382 (57,1%).

Tab. 2 - Diagnosi Citologiche

Tipo di screening	CC-FP (%)	LBC-TPI (%)	Totale (%)		p-value
N° Donne	52.656 (**47,3**)	58.759 (**52,7**)	111.415 (100,0)		
Inadeguati *	**2.412 (4,6)**	**1.796 (3,1)**	**4.208 (3,8)**	**-32,6%**	**< 0.0001**
Negativi	48.647 (92,4)	53.367 (90,8)	102.014 (91,6)	-1,7%	< 0.0001
Positivi (ASC+)	**1.597 (3,0)**	**3.596 (6,1)**	**5.193 (4,7)**	**+104%**	**< 0.0001**
ASC/SIL	**1,61**	**1,06**	1,20		

(*) Sono considerati inadeguati i test non ripetuti

L'uso della LBC riduce gli inadeguati[1] e aumenta le diagnosi citologiche positive (ASC +).
Il richiamo per colposcopia è maggiore con LBC (6,1% vs 3,0%).
Le differenze sono statisticamente significative.

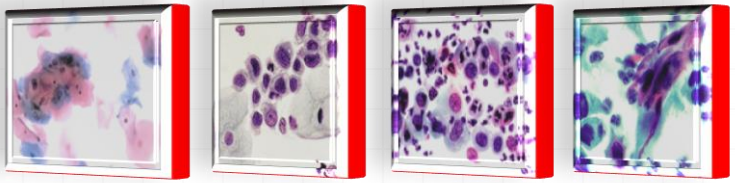
[1] *Conferma il precedente studio eseguito in Abruzzo nel 2002 e concorda con i dati pubblicati in letteratura*

Tab. 3 - Adeguatezza

FOCAL POINT			N° Donne	*THINPREP IMAGING*		
SAT	36.453	69,2%	Satisfactory	56.194	95,6%	SLIDE IMAGED
SBLB	6.069	11,5%	Satisfactory but limited by…			
UNSAT	4.546	8,6%	Unsatisfactory			
NO RPT	5.588	10,6%	No Report (Error code)	2.565	4,4%	SLIDE NOT IMAGED BY..
	52.656	100,0%	Totale	58.759	100,0%	

COMPLETE EVALUATION OF SLIDES :	FocalPoint: 80,7%	vs	ThinPrep Imager: 95,6%
SATISFACTORY BUT LIMITED BY….. :	FocalPoint: 11,5%	vs	Citologo [note]: 3,3%
INADEQUATE SAMPLES:	FocalPoint: 8,6%	vs	Citologo: 3,1%
REJECTION RATES:	FocalPoint : 10,6%	vs	ThinPrep Imager: 4,4%

Tab. 4 - Tasso di Positività Citologico



Tipo di screening	*CC-FP (%)*	*LBC-TPI (%)*	*Totale (%)*		*p-value*
ASC-US	806 (1,53)	1.593 (2,71)	2.399 (2,15)	+77%	< 0.0001
ASC-H	91 (0,17)	155 (0,26)	246 (0,22)	+53%	0.0012
AGC	125 (0,24)	184 (0,31)	309 (0,28)	+32%	0.0164
LSIL	374 (0,71)	1.386 (2,40)	1.760 (1,58)	+232%	< 0.0001
HSIL+	201(0,38)	278 (0,47)	479 (0,43)	+24%	< 0.0001
Positivi (ASC+)	1.597 **(3,03)**	3.596 **(6,12)**	5.193 **(4,66)**	+102%	< 0.0001

Il tasso di positività citologico della LBC-TPI è maggiore (+ 102%) della CC-FP.
Dato confermato dalla correlazione istologica di follow-up pari al 76,8%

Tab. 5 - Follow-up Istologico delle Diagnosi ASC+

Diagnosi	ASC & AGC & LSIL (4.714)			HSIL+ (479)			ASC + (5.193)		
Tipo di Screening	N° Biopsie	N° CIN 1	Correlazione Istologica	N° Biopsie	N. CIN 2+	Correlazione Istologica	N° Biopsie	N. CIN 1+	Correlazione Istologica
CC-FP	463	**233**	50,3 %	110	**72**	65,5 %	573	**397**	69,3 %
LBC-TPI	1.142	**716**	62,7%	210	**144**	68,6 %	1.352	**1.081**	80,0%
Totale	1.605	**949**	59,1%	320	**216**	67,5%	1.925	**1.478**	76,8 %

LBC-TPI trova più lesioni CIN 2+ istologicamente confermate dopo diagnosi di LSIL o HSIL+

Tab. 6 - VPP per CIN 2+ delle Diagnosi Citologiche

Diagnosi	CC-FP	LBC-TPI	p-value
ASC-US	12,9%	10,9%	0.0309
ASC-H	38,3%	35,6%	0.2798
AGC	5,3%	9,1%	0.7676
LSIL	14,4%	14,8%	0.0136
HSIL+	65,5%	68,6%	0.2236

Il VPP per CIN 2+ di entrambi i sistemi non presenta differenze statisticamente significative

Tab. 7 - Detection Rate per CIN 2+ delle Diagnosi Citologiche

Diagnosi	CC-FP	LBC-TPI	p-value	OR
ASC-US	0,06%	0,07%	0.2912	1,28 (0,81 – 2,05)
ASC-H	0,03%	0,05%	0.1398	1,54 (0,86 – 2,76)
AGC	0,00%	0,01%	0.2072	2,69 (0,54 – 13,32)
LSIL	0,04%	0,15%	<0.0001	3,76 (2,34 – 6,05)
HSIL+	0,14%	0,25%	<0.0001	1,79 (1,35 – 2,38)

LBC-TPI trova più lesioni CIN 2+ istologicamente confermate dopo diagnosi di LSIL o HSIL+

Tab. 8 – Correlazione con HPV HR test delle Diagnosi ASC+

Diagnosi	ASC & AGC & LSIL (4.714)			HSIL+ (479)			ASC + (5.193)		
Tipo di screening	N° HPV Test	N° HPV HR+	Correlazione HPV HR	N° HPV Test	N° HPV HR+	Correlazione HPV HR	N° HPV Test	N° HPV HR+	Correlazione HPV HR
CC-FP	479	**199**	41,5 %	44	**31**	70,5 %	523	**230**	44,0 %
LBC-TPI	2.029	**1.139**	56,1 %	156	**144**	92,3 %	2.185	**1.283**	58,7 %
Total	2.508	**1.338**	53,3 %	200	**175**	87,5 %	2.708	**1.513**	55,9 %

Il VPP per la positività al test HPV HR è maggiore nella LBC-TPI con una buona correlazione nelle diagnosi citologiche HSIL+

Table 9 - % delle Lesioni (Diagnosi Citologiche e Istologiche) in relazione al nuovo screening con HPV primario (2010-2011)

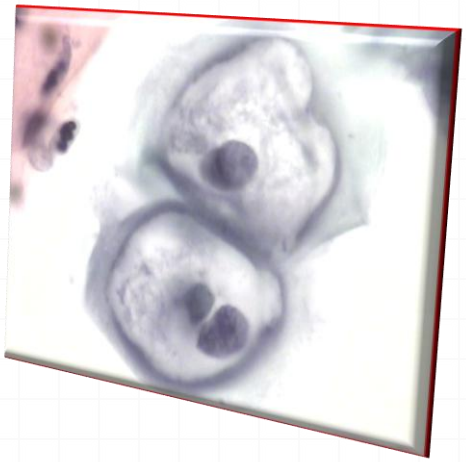
	HPV Test (2010-2011)	PAP Test (ARINT 2006-2009)		
		Combine CC-LBC	Conventional Cytology	Liquid Based Cytology
HPV +	10.44%			
Cytological Diagnoses	4.53%	4,67%	3.03%	6.14%
ASC-AGC	0.23%	2.65%	1.94%	3.29%
LSIL	3.69%	1,63%	0.79%	2.38%
≥HSIL	0.59%	0,39%	0.30%	0.47%
Histological Diagnoses	1.86%	0.98%	0.54%	1.37%
CIN 1	1.18%	0.79%	0.40%	1.13%
≥ CIN 2	0.53%	0.19%	0.14%	0.25%

Osserviamo il tasso di positività citologica equivalente (4.53% vs 4.67%) con una significativa riduzione delle diagnosi dubbie (0.23% vs 2.65%)e una migliore correlazione istologica delle CIN1 (1,18% vs 0.79%) e delle CIN2 (0.53% vs 0.19%).

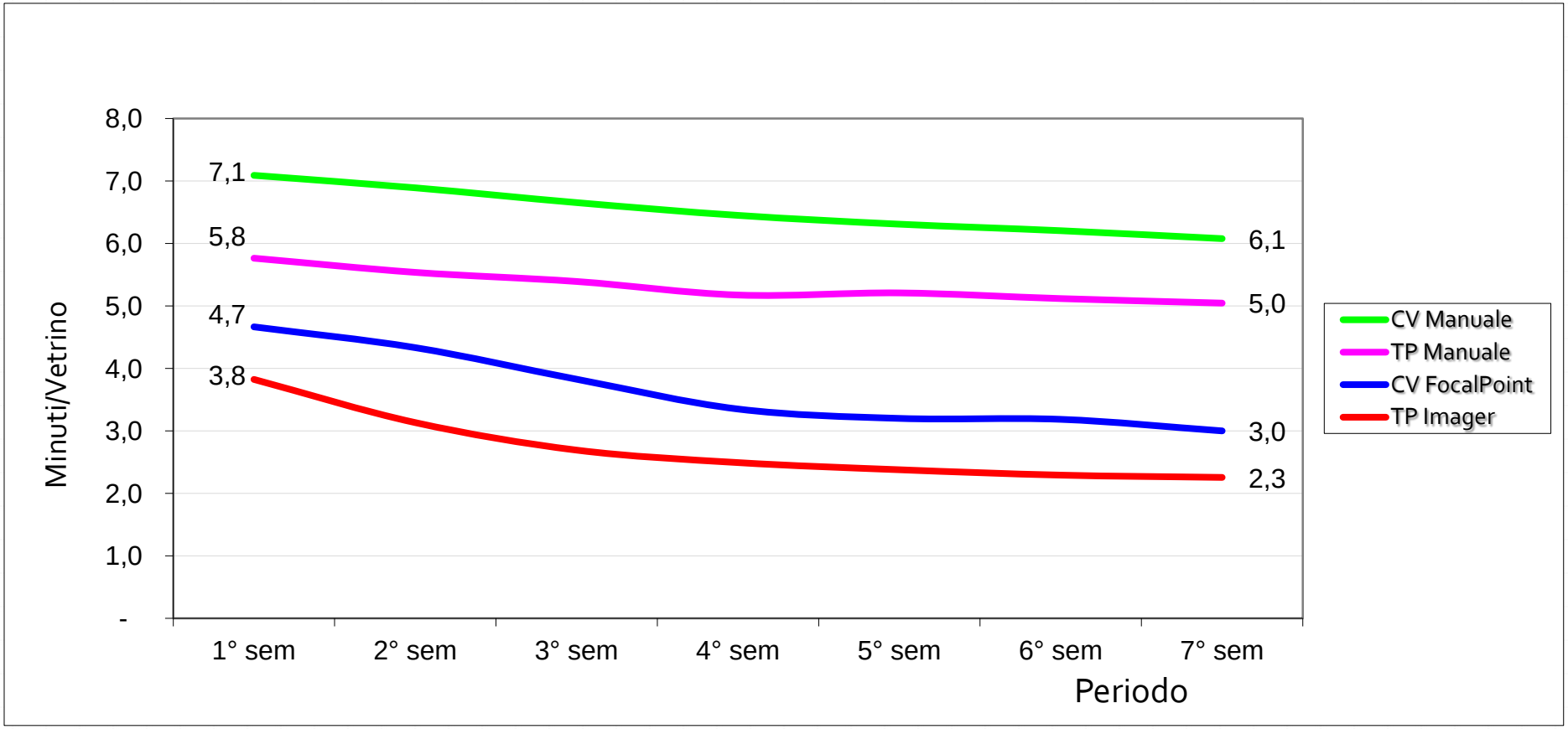
CITOSCREENER: 2 Patologi , 6 Biologi, 4 Citotecnici
SUPERVISORI: 3 Patologi, 3 Biologi

Ogni 6 mesi i supervisori dei centri di lettura hanno rilevato il **tempo di lettura** *(identificazione del campione e lettura al microscopio)* di 100 vetrini di routine consecutivi nei seguenti 4 bracci:

- **Lettura Manuale LBC**
- **Lettura Manuale CC**
- **Lettura Computer-Assistita LBC-TPI**
- **Lettura Computer-Assistita CC-FP**



Media dei Tempi di lettura di 12 Lettori per 100 vetrini per metodica e semestre



I risultati dimostramo una **riduzione del tempo di lettura** con l'aumentare dell'esperienza nell'uso delle nuove tecnologie.

Tab. 9 - Valutazione Economica

Prof. Fabio Palazzo
Istituto di Ricerche sulla Popolazione e le Politiche Sociali, CNR, Roma
Docente di Economia della Salute e della Sanità, Università di Roma "La Sapienza"

Tipo di test	Risultati	N° test
CC-FP	50.950	52.656
LBC-TPI		58.759

Si è proceduto alla valutazione economica dello studio ARINT considerando un numero medio di 50.950 Pap test per anno. Per questa quantità di test è stato calcolato il "costo standard" delle due procedure (convenzionale e strato sottile) e non la spesa effettiva. La scelta è stata motivata dalla preoccupazione di evitare le inefficienze di sistema e di determinare, quanto più possibile, il "costo di produzione" del test.

Tipo di test	Negativi	Positivi	Inadeguati
CC-FP	47.070 (92,4%)	1.546 (3,0%)	2.334 (4,6%)
LBC-TPI	46.275 (90,8%)	3.118 (6,1%)	1.557 (3,1%)

Tab. 10 - Costo totale

	CC-FP		LBC-TPI	
Totale	**1.573.905,14**		**1.834.232,35**	
Personale	940.737,78	*59,8%*	1.015.542,52	*55,4%*
Attrezzature	348.340,16	*22,1%*	227.896,30	*12,4%*
Consumi	284.827,20	*18,1%*	590.793,53	*32,2%*
Livello 0	**160.148,48**	***10,2%***	**160.148,48**	***8,7%***
Personale	28.957,64		28.957,64	
Attrezzature	20.552		20.552	
Consumi	110.639		110.639	
Livello I *(inclusi inadeguati)*	**1.223.872,79**	***77,8%***	**1.370.312,57**	***74,7%***
Personale	762.202,80		750.505,92	
Attrezzature	309.066,86		188.623,00	
Consumi	152.603,13		431.183,65	
Livello II	**120.158,62**	***7,6%***	**234.046,05**	***12,8%***
Personale	81.454,87		167.956,49	
Attrezzature	18.327,96		18.327,96	
Consumi	20.375,78		47.761,60	
Coordinamento e Formazione	**69.725,25**	***4,4%***	**69.725,25**	***3,8%***
Personale	68.122,47		68.122,47	
Attrezzature	393,33		393,33	
Consumi	1.209		1.209	

CC-FP

€ 1.573.905

LBC-TPI

€ 1.834.232

Il costo del personale è stato quindi calcolato sulle retribuzioni medie e sul tempo dedicato (inclusa una quota di "inefficienza fisiologica); il costo dei materiali di consumo sulle quantità effettivamente utilizzate e il costo delle attrezzature sugli ammortamenti "tecnici" e non su quelli finanziari.

+ € 260.327

+ 16,5%

Tab. 11 - Costo per test

ARINT 2009

Tipo di test	CC-FP	LBC-TPI	Differenza
per donna invitata	€ 19,93	€ 23,22	+ € 3,29 (14,17%)
per donna screenata	€ 29,54	€ 34,93	+ € 5,39 (15,43%)

Trial 2002 Abruzzo(*)

Tipo di test	CC	LBC	Differenza
per donna screenata	$ 28,70	$ 29,90	+ $ 1,20 (3,97%)

Tab. 12 - Costo per CIN 2+ scoperto

Tipo di test	CC-FP	LBC-TPI	Differenza
CIN 2+	135	273	+ 138

Costo medio	€ 11.659	€ 6.719
Costo Incrementale	+ € 1.886	

Poiché non vi sono informazioni accettabili per stimare sulla base del numero di CIN 2+ il numero di cancri invasivi, e quindi di morti evitabili o di anni di vita guadagnabili, si può procedere ad un giudizio di congruità economica in modo indiretto.

Da diverse fonti una tecnologia rientra nei parametri economici laddove essa, per ogni anno in più di vita, provoca una spesa sanitaria aggiuntiva non superiore al reddito nazionale pro-capite che, in Italia, è poco più di 25.613 euro nel 2010 (dati ISTAT). Per il National Health Service inglese, il National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) ha stabilito una compatibilità economica con una spesa massima di 20.000 sterline (24.000 euro) per QALYs (anno di vita pesato per la qualità di vita).

Con questi elementi va ritenuta vantaggiosa la maggior spesa per la LBC-TPI se è possibile aumentare di un anno la vita di 10-14 donne. Sulla base dei dati ARINT, è quindi ritenuto accettabile il maggior costo di questa metodologia se ogni 10 donne con diagnosi di CIN 2+ si aumenta la durata della vita di un solo anno.

Tab. 13 - Costo per Carcinoma scoperto

Tipo di test	CC-FP	LBC-TPI	Differenza
Carcinomi	14	29	+ 15

Costo medio	€ 112.422	€ 63.249

Costo Incrementale	+ € 17.355

Conclusioni

	CC-FP	LBC-TPI	p-value	OR
Inadeguati	4,6%	3,1%	< 0.0001	0,66 (0,62 – 0,70)
Positive rate	3,0 %	6,1 %	< 0.0001	2,08 (1,96 – 2,21)
VPP (CIN 2 +)	25,0 %	23,1 %	0.3748	0,90 (0,72 – 1,13)
Detection rate (CIN 2 +)	0,27%	0,53%	< 0.0001	1,96 (1,61 – 2,39)

I risultati confermano che

LBC-TPI riduce i campioni inadeguati
LBC-TPI trova più citologia anormale
Entrambi i sistemi hanno VPP per CIN 2+ equivalente
LBC-TPI trova più lesioni CIN2 +

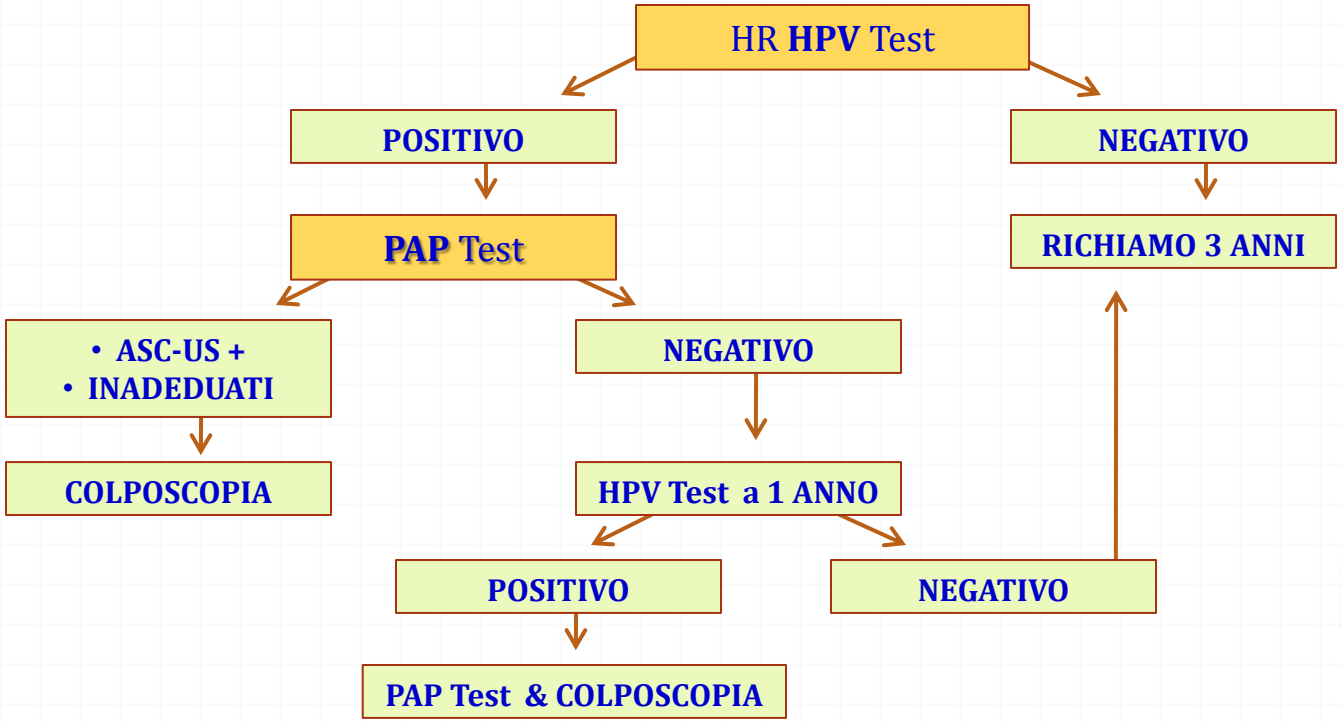
Conclusioni

- I dati confermano una maggiore produttività con LBC-TPI (tempo di lettura).
- I lettori hanno giudicato più facilmente manovrabile ed ergonomicamente migliore il sistema LBC-TPI.
- La comparazione dei due sistemi di lettura computer-assistita non può prescindere dalla loro diversità legata all'allestimento dei vetrini. Ciò comporta che la scelta di un sistema è condizionata dalla adattabilità dei lettori e dei prelevatori (citologi, ostetriche, ginecologi).
- Purtroppo, come ben sanno gli esperti di Health Technology Assessment, le esigenze di bilancio non sempre sono coerenti con i criteri di valutazione economica, ma seguono leggi proprie; pertanto si dovrà giudicare in un contesto diverso la "sostenibilità finanziaria" proveniente da incrementi di spesa derivanti dalle nuove tecnologie, seppure valide in termini di efficacia e di efficienza.

- 2010

Attivazione in Abruzzo progetto con HPV Test primario

Protocollo:



Laboratori molecolari:

n. 2 Pescina e Atri

Web server regionale centralizzato

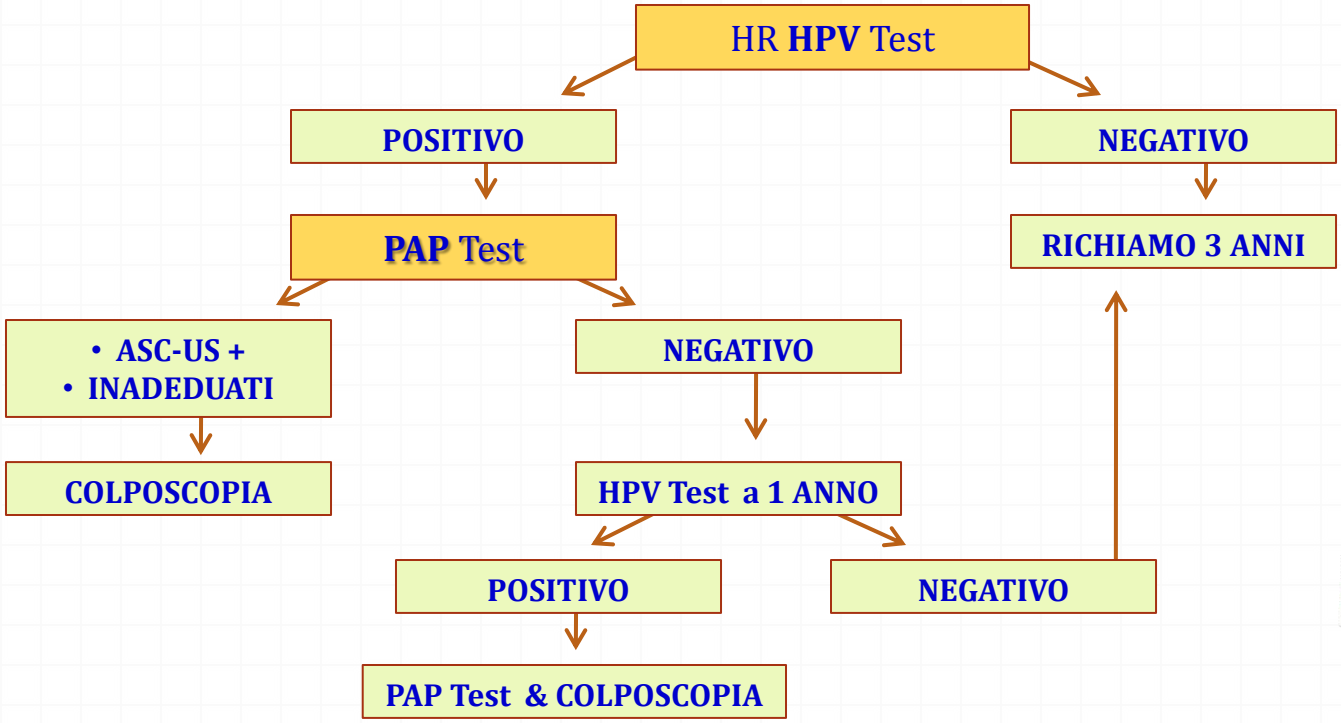
Laboratorio citologico di triage:

n. 1 Lanciano

- 2011-2012

Continua in Abruzzo il progetto con HPV Test primario

Protocollo:



Laboratori molecolari:

n. 3 Pescina, Atri, Lanciano

Laboratori citologici di triage:

n. 3 Pescina, Atri, Lanciano

Pescara ???

Web server regionale centralizzato

Results

Abruzzo Primary high-risk HPV screening results

Year	Invited	Adherence to the Call	**HPV Positive**	**PAP Positive**	**CIN2+ Positive**
2010	**46,000**	**23,661** (51.44%)	**2,471** (10.44%)	**1,118** (4.73%)	**161** (0.68%)
2011	**64,042**	**27,067** (42.26%)	**2,718** (10.04%)	**1,172** (4.33%)	**109** (0.40%)
Total	**110,042**	**50,728** (46.85%)	**5,189** (10.24%)	**2,290** (4.53%)	**270** (0.54%)

The inadequate testing has been limited (*0.3%*).

Grazie a tutti