



Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma

**ABSTRACT BOOK GISCI 2019
CONVEGNO NAZIONALE
RICCIONE 30-31 MAGGIO**

pag	Titolo	Primo autore
3	Azione condivisa di prevenzione primaria e secondaria alle new-enters	ASP Vibo Valentia
4	Operatori sanitari e screening per il cervico-carcinoma in Trentino, quali determinanti di adesione?	Betti Francesca
5	Studio Consensus "Integrazione dei programmi di vaccinazione e di screening per la prevenzione del cervicocarcinoma: interventi per ridefinire e implementare nuovi protocolli di screening per le donne vaccinate prima dell'età di inizio dello screening": risultati preliminari della positività per HPV	Bisanzi Simonetta
6	HPV test a 12 mesi: persistenza dell'infezione e correlazione cito-istologica in relazione alla genotipizzazione parziale	Buriani Carolina
8	Il possibile ruolo della citologia di triage al richiamo a 12 mesi nello screening con test HPV primario	Burroni Elena
9	Falsi negativi in citologia di triage: revisione di 192 Pap test di triage negativi e correlazione con il risultato istologico al controllo ad 1 anno	Cannistrà Stefania
10	Garantire equità nell'accesso allo screening della cervice uterina. L'esperienza del programma di screening di Torino con le donne Straniere Temporaneamente Presenti (STP)	Castagno Roberta
11	Identificazione, gestione e monitoraggio di campioni non conformi in un laboratorio centralizzato di screening: nuovo indicatore prestazionale per un laboratorio centralizzato?	Cellai Filippo
12	Accuratezza della ricerca di HPV oncogeni da campioni ottenuti tramite auto-prelievo per la prevenzione del carcinoma cervicale	Cocuzza Clementina
13	Screening con HPV-TEST nella ASL2 savonese: considerazioni sul secondo round	De Leonardis Damiana
14	Il carcinoma disseminato in una donna anziana: un evento prevedibile?	Di Claudio Giovanni
15	Casi di carcinoma della cervice in donne che avevano una storia di screening: revisione di tutti i Pap test presenti in archivio	Di Stefano Chiara
16	Ruolo del Papilloma Virus in un caso di AGC (Cellule Ghiandolari Atipiche)	Di Toro Fiorella
17	Valutazione citologica del canale cervicale in donne con colposcopia insoddisfacente	Fabbi Enrica
18	Lesioni CIN2+: confronto della diagnosi istologica tra biopsia e pezzo escisso	Frayle Helena
19	Biomarcatori per il triage delle donne HPV positive: risultati del trial NTCC2	Giorgi Rossi Paolo
20	Studio test HPV su donne non vaccinate con meno di 30 anni: analisi preliminari sulle differenze per stato di nascita tra le aderenti	Larato Cristina
21	Rischio di tumore secondario extra cervicale in una coorte di donne sottoposte a conizzazione per neoplasia intraepiteliale cervicale di alto grado, opportunità di diagnosi precoce	Libero Carola
22	Il Carcinoma invasivo invisibile	Lucchi Ivana
23	Tendenze dell'incidenza del cancro cervicale per stadio di malattia nella popolazione bersaglio del programma di screening della Regione Emilia-Romagna (1995-2014)	Mancini Silvia
24	Riproducibilità inter-laboratorio della doppia colorazione p16 ^{ink4a} /Ki-67 in donne HPV positive: risultati dello studio NTCC2	Mancuso Pamela
25	Ruolo del curettage endocervicale per lo studio dell'endocollo in pazienti con GSC non visibile	Oliverio Giovanni
26	Citologia vaginale degli elementi ghiandolari atipici in pazienti con isterectomia per adenocarcinoma dell'endometrio	Pironi Flavio

27	Follow Up post colposcopico con esito negativo al test HPV: rilevanza del co-testing	Rizzolo Raffaella
28	La diagnosi citologica delle lesioni cervico-ghiandolari nell'esperienza di Reggio Emilia: studio comparativo cito-istologico e casistiche a confronto	Sartori Giuliana
29	Prevenzione a domicilio. L'auto-prelievo per la ricerca di HPV oncogeni nella lotta al cervicocarcinoma	Sechi Illari
30	Evoluzione del processo di centralizzazione della citologia cervicovaginale in Ausl Romagna	Szymczuk Stefania
31	Metilazione genica come biomarcatore di aggressività: efficacia della combinazione di geni umani e virali nella identificazione di lesioni cervicali di alto grado	Trevisan Morena
32	Triage di donne giovani con citologia border-line: possibile impiego del test mRNA APTIMA HPV	Venturoli Simona

Area di pertinenza: Comunicazione/organizzazione

Titolo: Azione condivisa di prevenzione primaria e secondaria alle new-enters

Autori: ASP Vibo Valentia: Screening Oncologico, Servizio Vaccinazione

Autore referente: Teresa Landro teresa.landro@aspvv.it tel. 0963 962959 cell. 3404968197

Obiettivi

Si è strutturata un'azione congiunta di sensibilizzazione allo Screening Oncologico delle New Enter ed alla prevenzione vaccinale delle infezioni HPV correlate, con vaccino 9-valente, in attuazione del Piano Nazionale di Prevenzione 2017/2019 e del Calendario Vaccinale della Regione Calabria, che prevede la vaccinazione HPV in offerta attiva e gratuita alle donne 25enni.

Metodi

- 1) In collaborazione con il Dipartimento di Prevenzione si è individuata, come popolazione target, le donne nate nel 1993 residenti nella provincia di Vibo Valentia;
- 2) si è pianificato l'intervento sul territorio aziendale predisponendo sedi e date dedicate per i rispettivi interventi;
- 3) Sono state attivate presso strutture aziendale, postazioni supplementari per i prelievi del Test di Screening;
- 4) sono stati elaborate ed inviate congiuntamente sia la lettera con appuntamento ad eseguire il 1° Pap Test che l'invito ad eseguire la vaccinazione anti papilloma virus con le sedi vaccinali di riferimento;
- 5) Si è cercato di sensibilizzare i MMG, si sono inviate PEC ai Comuni, si sono intraprese azioni Web. (sito web aziendale facebook, gruppo Medici aderenti WhatsApp).

Risultati

n° inviti 853 inesitate >84 = estensione n° 769

(ad oggi) donne aderenti n° 208 Vaccinazioni n°44

Dai colloqui effettuati è emerso un maggiore interesse alla prevenzione delle patologie HPV correlate, suscitato indirettamente in adolescenti e donne adulte non incluse negli appuntamenti da screening.

Conclusioni

L'esperienza è ancora in fase iniziale (40 giorni di attività), ma stiamo verificando che la sinergia operativa messa in atto da strutture aziendali differenti, potenzia le rispettive capacità operative, riduce la criticità della carenza di personale, migliora la compliance agli interventi preventivi ed implementa la cultura della prevenzione oncologica nella classe medica e nella popolazione generale.

Area di pertinenza: Comunicazione/organizzazione e valutazione

Titolo: Operatori sanitari e screening per il cervico-carcinoma in Trentino, quali determinanti di adesione?

Autori: Betti Francesca¹, Mantovani William¹, Del Pezzo Chiara², Gramola Silvia¹, Zottele Letizia¹, Pancheri Serena¹, Gentilini Maria³, Tateo Saverio², Barbareschi Mattia⁴, Pusiol Teresa⁴, Sannicolò Renzo⁵, Ferro Antonio⁶.

1. Servizio Coordinamento Screening, Dipartimento di Prevenzione, APSS, Trento
2. Unità Operativa di Ginecologia e Ostetricia dell'Ospedale S. Chiara di Trento, APSS, Trento
3. Servizio Epidemiologia Clinica e Valutativa, Dipartimento di Governance, APSS, Trento
4. Struttura Complessa Multizonale di Anatomia ed Istologia Patologica e Citodiagnostica, APSS, Trento
5. Servizio soluzioni sanità elettronica, Dipartimento Tecnologie, APSS, Trento
6. Direzione Dipartimento di Prevenzione, APSS, Trento

Autore referente: Betti Francesca francesca.betti@apss.tn.it

Introduzione

Le Aziende Sanitarie hanno un ruolo nella promozione della salute, testimoniato anche nell'adesione ai programmi di screening.

In questo lavoro abbiamo valutato se l'adesione alla campagna di screening cervicale è differente tra gli operatori sanitari rispetto alla popolazione generale.

Metodi

L'analisi è stata condotta sulle lettere inviate dal 01/2016 al 12/2018 (n. 124.966), con una regressione logistica multipla, considerando come variabili indipendenti: essere operatore sanitario APSS (si/no), tipo di test (Pap test vs HPV test), tipo d'invito (con o senza appuntamento), anno d'invito (2016-2017-2018) e cittadinanza (italiana o straniera).

Risultati

L'essere operatore sanitario ha un odds ratio (OR) di adesione significativamente maggiore rispetto alla popolazione generale (OR=1.42 (95% IC (1.33;1.52))). Ma c'è differenza tra i professionisti sanitari: i dirigenti sanitari (medico e non) hanno una adesione minore rispetto al personale di comparto OR=0.49 (0.40;0.60).

L'analisi ha evidenziato anche altre variabili associate ad una maggiore adesione: le lettere inviate nel 2017 e 2018 rispetto a quelle inviate nel 2016 (2017 vs 2016 OR=1.79 (1.73;1.85), 2018 vs 2016 OR=1.65 (1.60;1.71)); l'invito con appuntamento rispetto a quello senza appuntamento (OR 1.68 (1.62;1.76)) e la cittadinanza italiana rispetto alla straniera (OR=1.55 (1.50;1.61)).

Conclusioni

Il cambio del modello organizzativo del programma di screening del cervico-carcinoma (chiamata ad HPV/PAP test con appuntamento) si associa ad un miglioramento dell'adesione negli anni 2017 e 2018. Anche se l'adesione negli operatori sanitari (61.9%) è maggiore di quella nella popolazione generale (51.3%), tuttavia è ben lontana dal livello desiderabile suggerito dal GISCI. Potrebbe essere opportuno interpretare maggiormente il ruolo di testimone congruente dell'azienda sanitaria e aumentare l'adesione allo screening adottando strategie orientate alla realtà dei professionisti della salute, anche tenendo conto delle differenze come quelle evidenziate tra dirigenza e comparto.

Area di pertinenza: Ricerca e innovazione tecnologica

Titolo: Studio *Consensus* “Integrazione dei programmi di vaccinazione e di screening per la prevenzione del cervicocarcinoma: interventi per ridefinire e implementare nuovi protocolli di screening per le donne vaccinate prima dell’età di inizio dello screening”: risultati preliminari della positività per HPV.

Autori: Simonetta Bisanzi^{1*}, Jessica Viti¹, Carmen Visioli², Giampaolo Pompeo¹, Elena Burroni¹, Cristina Sani¹, Filippo Cellai¹, Anna Iossa³, Carolina Filomena³, Carmelina Di Pierro³, Marzia Matucci¹, Paola Mantellini³, Lisa Lelli³, Marco Zappa², Francesca Carozzi¹
Istituto per lo studio, la prevenzione e la rete oncologica (ISPRO)

¹ S.C. Laboratorio Regionale Prevenzione Oncologica

² S.C. Epidemiologia Clinica e di Supporto al Governo Clinico

³ S.C. Screening e Prevenzione Secondaria

Autore referente: Simonetta Bisanzi s.bisanzi@ispro.toscana.it tel 055 32697868

Obiettivi

Valutare la positività per HPV ad alto rischio (HR) e i tipi coinvolti in donne vaccinate contro HPV all’età di 16 anni e in donne non vaccinate che si presentano allo screening a 25 anni, per individuare il miglior protocollo di screening.

Metodi

Lo studio, multicentrico, prevede su donne 25enni l’esecuzione del test HPV primario per la ricerca di HR-HPV (a Firenze, Cobas HPV 4800 Roche) invece del Pap test. Se HPV negativa, la donna è invitata a nuovo test HPV a 30 anni. Se HPV positiva, viene eseguito il triage citologico: se normale, la donna è richiamata a Pap test a 28 anni e, se ancora normale, a test HPV a 30 anni; se anormale (ASC-US+), la donna è inviata in colposcopia. Sui campioni HPV positivi si procede alla genotipizzazione tipo-specifica (test Anyplex HPV HR, Seegene).

Risultati

Su 935 donne partecipanti a Firenze, il 19,7% è risultato positivo per HR-HPV. Non considerando le 68 donne con stato di vaccinazione non dichiarato, le non vaccinate (43/151) hanno una positività per HPV significativamente maggiore (28,5% vs 17,9%, $p=0,01$) rispetto alle vaccinate (128/716). La citologia di triage, disponibile al momento per 179 donne, risulta positiva (ASC-US+) nel 33,9% delle vaccinate (42/124) e nel 41,5% delle non vaccinate (17/41) ($p=0,38$). Nessuna citologia ASC-H+ è stata osservata. L’invio in colposcopia è minore nelle vaccinate (5,9%=42/712 vs 11,4%=17/149) e la differenza è statisticamente significativa ($p=0,02$). Dall’analisi di genotipizzazione parziale con test Cobas, la prevalenza di HPV16/18 nella popolazione totale è 1,3% (12/935), di cui 11/151 nelle non vaccinate (7,3%) e 0% nelle vaccinate ($p<0,01$). La genotipizzazione completa di 82 campioni HPV positivi, nelle prime 458 donne arruolate, conferma tutti gli HPV16/18 e gli HPV classificati come ‘other’ dal test Cobas. Nelle vaccinate rispetto alle non vaccinate si osserva anche una diminuzione non significativa di tutte le infezioni non HPV16/18 (15,9% vs 22,9%, $p=0,13$) e di HPV31/33/45 (2,9 % vs 4,8%, $p=0,39$).

I genotipi prevalenti nelle vaccinate sono HPV39 (3,5%) e HPV56 (3,5%), nelle non vaccinate è HPV59 (7,2% vs 0,9% nelle vaccinate, $p<0,01$). Le coinfezioni sono il 34,1% (28/82), senza differenza tra vaccinate e non (31,5% vs 34,8%, $p=0,78$).

Conclusioni

I risultati preliminari dello studio confermano l’efficacia della vaccinazione, dimostrata da una maggiore presenza di HR-HPV nella popolazione di non vaccinate e dall’assenza di infezioni da HPV16/18 nelle vaccinate. Il tasso di anomalie citologiche nelle vaccinate è circa la metà delle non vaccinate, con minore invio in colposcopia, e sarà importante verificare la differenza di progressione e del tempo di trasformazione neoplastica delle lesioni fra i due gruppi. La prevalenza di HPV31/33/45 tende a diminuire tra le vaccinate - noto effetto di cross-protezione del vaccino bivalente - con una differenza non ancora significativa. Attendiamo la conclusione dell’arruolamento per valutazioni più approfondite.

Area di pertinenza: HPV di screening

Titolo: HPV test a 12 mesi: persistenza dell'infezione e correlazione cito-istologica in relazione alla genotipizzazione parziale.

Autori: Carolina Buriani¹, Elisabetta Depetrini¹, Anna Lucia Delazer¹, Osanna Bulzoni¹, Rossella Parolini¹, Cristina Zampini¹, Aldo De Togni², Caterina Palmonari², Francesca Mezzetti³, Carmen Bazzani³, Lorenzo Pizzi³ e Giovanni Lanza¹

1. UO Anatomia Patologica. Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara.

2. Modulo organizzativo Dipartimentale di Epidemiologia e Screening Oncologici. Azienda USL di Ferrara.

3. Dipartimento di Sanità Pubblica – Azienda UsI di Bologna.

Autore referente: Carolina Buriani c.buriani@ospfe.it

tel: 0532236350; cell: 3336266965

Obiettivi

- valutare il ruolo della genotipizzazione parziale fornita dal sistema Cobas[®] 4800 (Roche) nella persistenza dell'infezione da HR-HPV nell'HPV-TEST a 12 mesi, a seguito di test HPV positivo con citologia di triage negativa alla baseline.

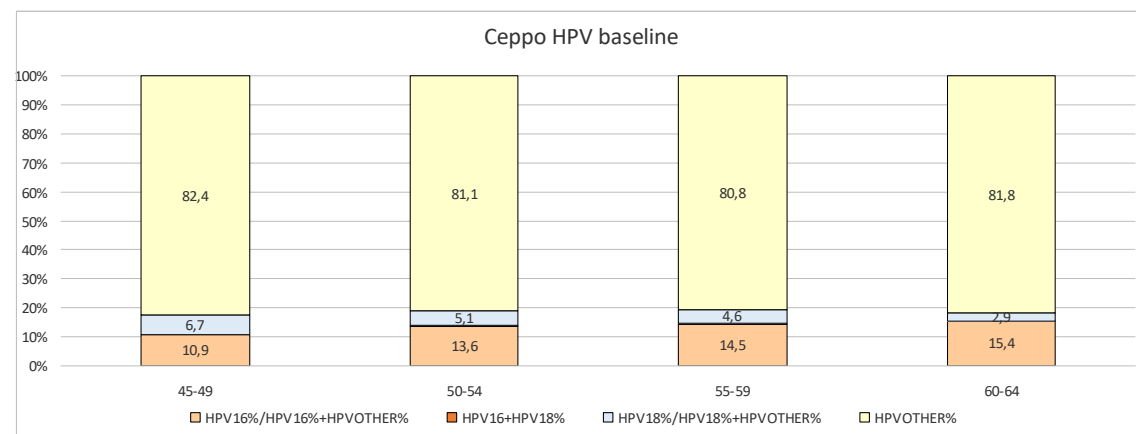
- correlare la genotipizzazione parziale con la diagnosi citologica al richiamo e con la diagnosi istologica di follow-up.

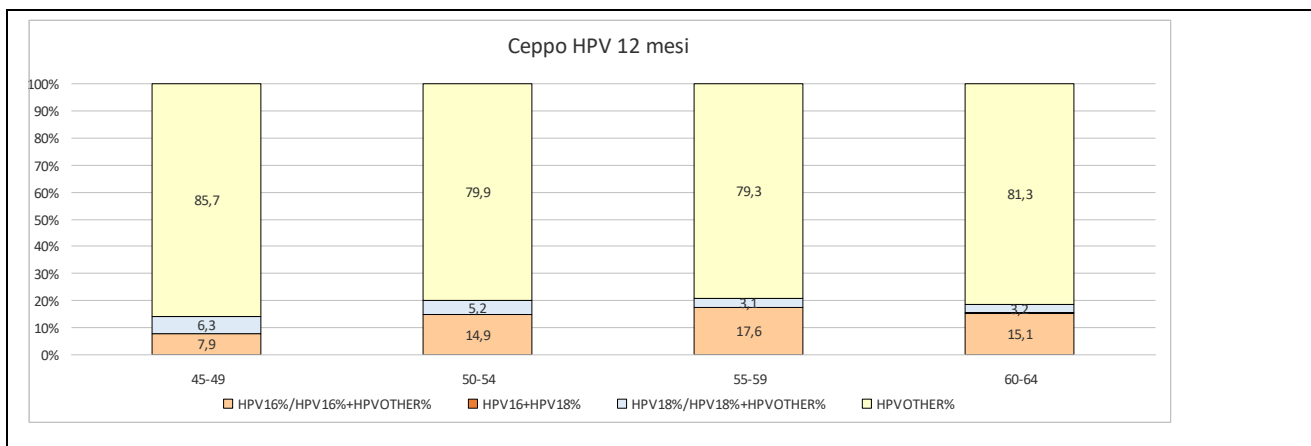
Metodi

Nell'ambito del programma di screening per il tumore della cervice uterina, nel 2016 e 2017, al Laboratorio Unico di Ferrara sono state esaminate 1796 donne risultate HR-HPV positive con citologia negativa alla baseline e richiamate ad HPV-TEST dopo 12 mesi. Le fasce di età invitate ad eseguire un test HPV di screening sono state rispettivamente 50-64 e 45-49 anni, secondo quanto stabilito dal "progetto di centralizzazione dell'esecuzione del test HPV DNA presso l'Azienda Ospedaliero Universitaria di Ferrara per i programmi organizzati di screening dell'AVEC". Il test HPV viene eseguito con il sistema Cobas[®] 4800 (Roche) che fornisce una genotipizzazione parziale per HPV16, HPV18 e HPVOTHER (HPV31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68). In AVEC al richiamo a 12 mesi, in caso di positività del test HPV viene eseguito anche un pap-test, nonostante la donna venga invitata ad eseguire la colposcopia indipendentemente dall'esito della citologia.

Risultati

HPV TEST a 12 mesi anno 2016/2017	Invitate	Aderenti	% adesione	HPV-	HPV+	% HPV+	% VPPCIN2+
Ausl Ferrara	642	551	85,8	214	337	61,1	2,23
Ausl Bologna	930	721	77,5	290	431	59,7	2,56
Ausl Imola	224	193	86,2	91	102	52,8	dati non disponibili
TOTALE	1796	1465	81,6	595	870	59,3	





Ceppo HPV	Persistente	Totale complessivo	% persistenza
HPV16/HPV16+HPVOHR	120	193	62,18
HPV16, HPV18	0	1	0,00
HPV18/HPV18+HPVOHR	34	72	47,22
HPVOHR	700	1199	58,38
Totale complessivo	854	1465	58,29

Ceppo HPV	NEG	ASC+	ASCH+	Totale complessivo	% citologia NEG	% citologia POS	% citologia ASCH+
HPV16/HPV16+HPVOTHER	89	33	9	122	72,95	27,05	7,38
HPV18/HPV18+HPVOTHER	29	7	0	36	80,56	19,44	0,00
HPVOTHER	532	170	23	702	75,78	24,22	3,28
Totale complessivo	650	210	32	860	75,58	24,42	3,72

	Citologia 12 mesi NEGATIVA	Citologia 12 mesi POSITIVA
% CIN2+	1,3	4,5

Ceppo HPV	NEG	CIN1	CIN2	CIN3	Totale complessivo	CIN2+	% VPPCIN2+
HPV16/HPV16+HPVOTHER	6	15	5		26	5	4,90
HPV18/HPV18+HPVOTHER	1	6	2		9	2	6,90
HPVOTHER	38	103	8	2	151	10	1,75
Totale complessivo	45	124	15	2	186	17	2,41

Conclusioni

- alla baseline HPV16 cresce all'aumentare delle fasce d'età, HPV18 decresce, gli HPVOTHER mostrano un andamento invariato nelle diverse fasce d'età.
 - alla ripetizione a 12 mesi HPV16 è maggiormente rappresentato nelle fasce d'età >50 anni, HPV18 non mostra significative variazioni, gli HPVOTHER sono maggiormente rappresentati nella fascia d'età 45-49.
 - HPV16 mostra maggior persistenza rispetto agli altri ceppi con una maggior % di diagnosi citologiche positive e ASCH+, dato confermato anche dal follow up istologico che mostra una maggior % di diagnosi CIN2+ legate all'HPV16.
 - HPV18 mostra una minore persistenza ma un VPP% CIN2+ maggiore rispetto agli altri ceppi.
- In questi dati preliminari la genotipizzazione parziale dimostra un potenziale ruolo nella stratificazione del rischio delle donne richiamate ad HPV-TEST dopo 12 mesi.

Area di pertinenza: 5 Ricerca e innovazione tecnologica

Titolo: Il possibile ruolo della citologia di triage al richiamo a 12 mesi nello screening con test HPV primario

Autori: Elena Burroni, Giampaolo Pompeo, Filippo Cellai, Simonetta Bisanzi, Cristina Sani, Marzia Matucci, Francesca Carozzi

Elena Burroni (Laboratorio Regionale Prevenzione Oncologica, ISPRO) – Firenze

Autore referente: Elena Burroni e.burroni@ispro.toscana.it tel: 05532697858

Obiettivi

In Italia, l'algoritmo con test HPV primario prevede che le donne HPV positive (HPV+) con citologia di triage normale ripetano il test HPV a 12 mesi e, se positivo, effettuino la colposcopia. L'elevata percentuale di test HPV+ a 12 mesi incide molto sul carico di lavoro del secondo livello. Nel nostro laboratorio viene allestita e letta la citologia delle donne HPV+ a 12 mesi ma il suo esito non influisce sul protocollo.

Lo scopo di questo studio è valutare l'impatto dell'utilizzo della citologia di triage al richiamo a 12 mesi, applicando una strategia alternativa a quella attuale.

Metodi

Sono state considerate le donne dell'area fiorentina (34-64 anni) aderenti al richiamo a 12 mesi tra il 2014 e marzo 2019, risultate HPV+ con il test HR-HC2 (2014-giugno 2016) e con il test Cobas®4800 HPV (luglio 2016-marzo 2019), invitate ad effettuare la colposcopia.

I risultati di HPV e citologia del richiamo a 12 mesi e del successivo follow-up sono stati incrociati con quelli della colposcopia/istologia.

Risultati

Nel periodo considerato la persistenza è del 57,6% (2959/5133). 2647 donne risultate HPV+ a 12 mesi (1770 Cobas; 877 HC2) hanno finora aderito alla colposcopia: il 75,9% (2008/2647) non aveva anomalie citologiche e il 5,5% (110/2008) aveva una lesione CIN2+. Tra le donne con anomalie citologiche (LSIL+), il 19,9% (127/639) aveva una lesione CIN2+ (p. <0.0001).

Tra le donne HPV+/citologia normale: il 26,2% (363/1384) era HPV16/18+, il 73,8% (1021/1384) era Other HPV+. 25 CIN2+ (6,9%) erano HPV16/18+ e 48 CIN2+ (4,7%) erano Other HPV+, differenza non statisticamente significativa.

Tra le donne HPV+/citologia anormale: il 37% (143/386) erano HPV16/18+ e il 63% (243/386) erano Other HPV+. 42 CIN2+ (29,4%) erano HPV16/18+ e 35 CIN2+ (14,4%) erano Other HPV+, p<0,001.

Le donne HPV persistenti che al controllo ad 1 anno non hanno lesioni, vengono seguite dallo screening con follow-up annuale. I risultati di questo ulteriore follow-up sono disponibili per 877 donne: il 2,3% (15/650) delle donne HPV+/citologia normale aveva una CIN2+ vs il 4,9% (11/224) delle donne HPV+/citologia anormale, p-value <0,05.

Conclusioni

Se al richiamo a 12 mesi si applicasse il protocollo che prevede l'invio in colposcopia solo delle donne HPV+/citologia anormale, si risparmierebbe il 76% di colposcopie a fronte della perdita del 46,4% (110/237) di CIN2+.

Inviando in colposcopia anche le donne HPV+/citologia normale/HPV16/18+ si perderebbe il 32% di tutte le CIN2+ (48/150), con un risparmio di colposcopie del 38,6% (1021/2647).

Il dato del successivo esame di follow-up indica comunque che le donne HPV+/citologia anormale al richiamo a un anno hanno un rischio maggiore di sviluppare lesioni CIN2+ rispetto a quelle HPV+/citologia normale.

Pertanto al momento è opportuno mantenere il protocollo attuale. Però, alla luce di questi risultati emerge l'importanza di individuare biomarcatori da affiancare alla citologia di triage a 12 mesi per inviare a colposcopia la popolazione a maggior rischio di CIN2+ nel gruppo delle HPV+/citologia normale.

Area di pertinenza: Citologia di screening e di triage

Titolo: Falsi negativi in citologia di triage: revisione di 192 Pap test di triage negativi e correlazione con il risultato istologico al controllo ad 1 anno

Autori: Carozzi F.M.¹, Matucci M.¹, Confortini M, Di Stefano C.¹, Cannistrà S.^{1*}

¹ S.C. Laboratorio Regionale Prevenzione Oncologica (LRPO), ISPRO Firenze.

Autore referente: Stefania Cannistrà s.cannistra@ispro.toscana.it tel: 05532697812

Obiettivi

Scopo fondamentale della citologia di triage è aumentare la specificità del test HPV-HR, utilizzato come test primario nello screening del tumore del collo dell'utero. La lettura del Pap test infatti consente di selezionare le donne HPV+ con lesioni istologiche da sottoporre a follow-up immediato da quelle con citologia negativa, quindi a minor rischio, da ricontrollare ad 1 anno.

Obiettivo di questo lavoro è la revisione di Pap test di triage negativi in donne con lesioni CIN2+ emerse al controllo ad 1 anno e valutare la riproducibilità della citologia di triage negativa in un contesto di screening.

Metodi

Sono stati revisionati un totale di 192 vetrini di citologia di triage negativa (triennio 2013-2015). Sono stati estratti dal data base dello screening, tutti casi di HPV+ con citologia di triage negativa che al controllo ad 1 anno sono risultati CIN2+, a cui sono stati associati un ugual numero di vetrini che al controllo ad 1 anno sono risultati rispettivamente CIN1 e negativi. La casistica era quindi costituita da 64 CIN2+, 64 CIN1 e 64 negativi con precedente Pap test di triage negativo.

I 192 vetrini di triage negativi sono stati rivalutati da 5 citologi in modo indipendente e in cieco, cioè il citologo non conosceva il risultato dell'assessment al controllo ad 1 anno. Per ciascun caso è stata calcolata la diagnosi di maggioranza e confrontata con la diagnosi iniziale e per i casi in cui (30/192) almeno 2 lettori alla revisione avevano individuato anomalie citologiche LSIL+ (nel LRPO non viene utilizzata la categoria ASC-US per la citologia di triage) i casi sono stati rivalutati e discussi collegialmente al microscopio multiplo. Di questi 7/30 avevano una 'diagnosi di uscita' di LSIL+. Inoltre per i 64 casi con CIN2+ al controllo ad 1 anno, è stato calcolato il K di Cohen totale (neg vs LSIL+) e il K di ciascun lettore verso la 'diagnosi definitiva dopo revisione' (sempre neg vs LSIL+).

Risultati

La revisione non ha confermato il risultato citologico iniziale di negatività in 13/192 (6,7%): 9/64 casi di CIN2+ (14,1%), 1/64 casi di CIN1 (1,5%) e 3/64 casi negativi al controllo ad 1 anno (4,7%). La concordanza grezza è risultata del 88.2% per tutti i 192 casi rivalutati; per i casi CIN2+ al controllo ad 1 anno il K di concordanza tra lettori verso la 'diagnosi di uscita della revisione' ha dato valori compresi tra 0.33 e 0.56 essendo stato inferiore l'accordo sui casi più complessi con poche o minime alterazioni citologiche.

Conclusioni

Questo studio evidenzia una elevata riproducibilità nella lettura della citologia di triage e sottolinea l'importanza della revisione sistematica dei Pap test di triage delle donne che al controllo ad 1 anno mostrano una lesione CIN2+. Sulla base dei risultati di questa revisione ogni laboratorio dovrebbe valutare l'opportunità di inserire il re-screening della citologia di triage come controllo di qualità interno. La revisione ha mostrato che solo in 8 casi su 64 (un caso è stato rivalutato come inadeguato) vi è stata una eventuale sottostima della lesione (errore di interpretazione) mentre nei rimanenti casi (55/64) la revisione ha confermato che non erano presenti anomalie nel Pap test di triage (questo errore viene definito di screening ed è legato alla mancata desquamazione di cellule dalla lesione o ad un prelievo non eseguito correttamente).

Area di pertinenza: Comunicazione/Organizzazione e valutazione

Titolo: Garantire equità nell'accesso allo screening della cervice uterina. L'esperienza del programma di screening di Torino con le donne Straniere Temporaneamente Presenti (STP).

Autori: Castagno R¹, Appiano S², Sacchi L², Bronzino M.P³, Garena F¹, Brunelli L², Guglielmotti E², Ferrando C², Rau M², Giordano L¹

¹ Epidemiologia e Screening - CPO Piemonte AOU Città della Salute e della Scienza di Torino

² Associazione di volontariato Camminare Insieme di Torino

³ Sermig – Arsenale della Pace di Torino

Autore referente: Livia Giordano: livia.giordano@cpo.it tel: 011/6333852

Obiettivi

- 1) Creare sinergie tra operatori di screening, mediatori culturali e professionisti delle associazioni che offrono accoglienza/assistenza ai migranti affinché le donne STP entrino a far parte del percorso di screening cervicale.
- 2) Offrire alle STP la possibilità di effettuare almeno un test di screening all'interno di un programma organizzato.
- 3) Valutare la qualità degli esiti e la prevalenza della patologia cervicale in queste donne.

Metodi

Il CPO ha avviato una collaborazione con 2 tra le principali associazioni di accoglienza/assistenza alla popolazione migrante della città di Torino: il Sermig/Arsenale della Pace (da giugno 2015) e l'Associazione di volontariato 'Camminare Insieme' (da giugno 2017).

- a) Sono stati predisposti 2 centri di effettuazione di Pap test /test HPV con le stesse modalità previste nel programma organizzato.
- b) Il personale di accoglienza è stato appositamente formato, così come il personale che effettua i test.
- c) Sono stati predisposti opuscoli informativi multilingue e specifici incontri di sensibilizzazione con il personale medico e sanitario del CPO e le STP afferenti alle 2 Associazioni.
- d) I prelievi effettuati vengono periodicamente inviati al CPO e le informazioni anamnestiche inserite sul sistema informativo del programma di screening. L'esito dei test viene inviato alle 2 associazioni che contattano le donne interessate per la consegna del referto e/o l'eventuale necessità di approfondimenti.

Risultati

Sono stati effettuati 316 test di screening: 79 Pap test, 237 test HPV. Le STP provengono principalmente da: Nigeria (28,2%), Romania (22,8%), Marocco (13,6%), Perù (7,9%), Senegal (2,9%). Ad aprile 2019 l'esito è disponibile per 313 donne (99,1%): 290 (92,7%), hanno avuto un esito negativo (di queste, 31 hanno avuto un negativo ad 1 anno dopo un test HPV), 15 (4,8%) sono state richiamate per una colposcopia mentre 8 (2,6%) devono ripetere il test (in quanto inadeguato o presenza di flogosi/infiammazioni).

Delle 15 STP inviate in colposcopia 6 non si sono presentate né all'appuntamento né al sollecito, 2 hanno un appuntamento tra maggio e giugno 2019. Per le altre 7 gli esiti sono stati: ripetizione della colposcopia a 1 anno (2), ripezioni di Pap test + test HPV a 1 anno (3), CA squamoso invasivo (1), CIN 3 (1). Ad oggi, il Detection Rate per CIN2+ è stato di 6.4 ‰.

Conclusioni

La collaborazione tra il programma di screening e le principali associazioni per l'accoglienza/assistenza ai migranti di Torino ha portato da una parte, ad una maggiore sensibilizzazione di queste donne alla prevenzione del tumore della cervice uterina, e dall'altra ha permesso di identificare delle lesioni in un sottogruppo di popolazione con un rischio di base ed un'incidenza più elevate per questo tumore rispetto a quelli delle donne italiane.

Tuttavia è necessario porre particolare attenzione a mantenere un'attiva rete di follow-up per sensibilizzare e garantire a tutte le donne richiamate per approfondimenti il completamento del percorso di screening.

Area di pertinenza: Comunicazione/organizzazione e valutazione (area 1)

Titolo: Identificazione, gestione e monitoraggio di campioni non conformi in un laboratorio centralizzato di screening: nuovo indicatore prestazionale per un laboratorio centralizzato?

Autori: Filippo Cellai*[^], Elena Burroni*, Simonetta Bisanzi*, Stefania Cannistrà*, Marzia Matucci *, Giampaolo Pompeo*, Cristina Sani*, Jessica Viti*, Francesca Carozzi*

* S.C. Laboratorio Regionale di Prevenzione Oncologica (Istituto per lo studio, la prevenzione e la rete oncologica - ISPRO)

Autore referente: Filippo Cellai f.cellai@ispro.toscana.it tel: 05532697857

Obiettivi

I campioni non conformi sono la principale causa di errori pre-analitici. La loro identificazione, gestione e monitoraggio periodico rappresenta un indicatore importante nella valutazione della qualità del processo di un laboratorio di grandi dimensioni. Un'analisi retrospettiva delle non conformità (NC) pre-analitiche riscontrate in fase di presa in carico del campione, sia per le NC "minori", risolvibili all'interno del laboratorio, sia per le "maggiori", per cui è necessaria la ripetizione del prelievo, è stata eseguita al fine di valutare la proporzione tra campioni non conformi e campioni presi in carico, e proporre un nuovo indicatore prestazionale di un laboratorio centralizzato di screening.

Metodi

Nel laboratorio centralizzato della Regione Toscana, sono eseguiti i test HPV di screening e letti gli eventuali pap test di triage (fascia di età 34-64 anni) afferenti a 10 delle 12 ex ASL toscane, i pap test di screening (fascia di età 25-33) di 5 ex ASL e i test HPV e/o pap test di follow-up di 10 ex ASL. La registrazione delle NC durante la presa in carico e accettazione dei campioni è eseguita giornalmente, tramite procedure informatizzate e strumenti di registrazione dedicati. È stato valutato il numero di campioni non conformi pervenuti in laboratorio nell'anno 2018, suddivisi per tipologia di test e di non conformità.

Risultati

Durante la fase di presa in carico dei campioni per test HPV (primario, follow-up, triage) provenienti da ex ASF 10 Firenze e dalle altre aziende toscane, sono state identificate rispettivamente 166 e 379 NC su 18551 e 75973 campioni presi in carico (0.89% e 0.50%). Tra queste, un totale di 177 campioni (0.19%) sono stati rifiutati dal laboratorio perché arrivati oltre il tempo massimo di processabilità (ThinPrep, 42 gg dalla data di prelievo), in particolare per quanto riguarda i campioni provenienti dalle altre aziende (46.2%). Altre tipologie di NC riscontrate comprendevano: documentazione sanitaria incompleta o errata (75%) e impossibilità di accesso allo screening (test già eseguito, fascia età non elegibile) (15%), per l'area fiorentina, e incongruenza tra dati su campione e sulla scheda anamnestica/lista dei campioni (31.1%), per le altre aziende. Un totale di 34226 pap test, provenienti da ex ASF 10 e altre ASL (primario, follow-up) sono infine stati presi in carico, e 418 (1.22%) campioni non conformi sono stati identificati.

Conclusioni

La gestione e il monitoraggio periodico dei campioni non conformi in un laboratorio centralizzato di screening, costituisce uno strumento importante sia nella valutazione dell'impatto delle NC sul *workflow* di laboratorio, sia come indicatore di qualità nella gestione dei campioni da parte dei centri inviati afferenti ai programmi di screening. Analogamente al numero di test inadeguati, la definizione di valori accettabili e desiderabili per il numero di campioni non conformi potrebbe costituire un indicatore di qualità utile, anche in ottica di accreditamento dei laboratori clinici.

Area di pertinenza: Ricerca e innovazione tecnologica

Titolo: Accuratezza della ricerca di HPV oncogeni da campioni ottenuti tramite auto-prelievo per la prevenzione del carcinoma cervicale

Autori: Clementina Cocuzza¹, Marianna Martinelli¹, Rosario Musumeci¹, Federica Sina², Benedetta Montanini¹, Robert Fruscio^{1,2}, Narcisa Muresu³, Illari Sechi^{1,3}, Giovanni Sotgiu³, Andrea Piana³, Fabio Landoni^{1,2}

1 Dipartimento di Medicina e Chirurgia - Università di Milano Bicocca

2 Ospedale San Gerardo, ASST Monza

3 Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Sperimentali – Università di Sassari

Autore referente: Clementina Cocuzza * clementina.cocuzza@unimib.it

Obiettivi

L'auto-prelievo per la ricerca di HPV oncogeni è stato proposto come nuovo approccio non-invasivo nella prevenzione del carcinoma cervicale, in grado di favorire l'adesione di donne che non partecipano ai programmi di screening. L'obiettivo del presente studio è stato quello di valutare l'accuratezza diagnostica per HPV oncogeni da campioni vaginali e di urina ottenuti tramite auto-prelievo rispetto a quella da campione cervicale prelevato dal ginecologo.

Metodi

Lo studio ha reclutato donne che hanno eseguito colposcopia presso l'Ospedale San Gerardo di Monza a seguito di PAP-TEST positivo per displasia cervicale. A tutte le donne arruolate nello studio è stato chiesto di effettuare un tampone vaginale ed il prelievo di urina primo-mitto, utilizzando FloqSwabs® (Copan, Brescia, Italia) e ColliPee (Novosanis, Belgio) rispettivamente. Prima dell'esame colposcopico è stato prelevato dal ginecologo un campione cervicale, quale riferimento. Tutti i campioni sono stati inviati al Laboratorio di Microbiologia e Virologia Clinica dell'Università di Milano-Bicocca dove sono stati conservati a -20°C. L'estrazione del DNA è stata effettuata attraverso il sistema automatizzato NucliSENS easyMAG (bioMérieux) e la ricerca di HPV ha previsto l'utilizzo del kit Anyplex™ II HPV 28 (Seegene).

Risultati

Sono state reclutate 150 donne (età media 38.5 anni). Il 65% dei campioni cervicali sono risultati positivi per almeno un genotipo di HPV oncogeni in rapporto al 67% e 68% dei campioni vaginali e di urina, rispettivamente, mostrando un'ottima concordanza del campione vaginale (K= 0.909) ed urinario (K= 0.803) con quello cervicale. I genotipi più frequentemente riscontrati sono stati HPV-16, -31, e -51.

Il 27 % (41/150) delle donne ha mostrato una colposcopia positiva, con carcinoma in situ nel 7.3%, CIN3 nel 48.8%, CIN2 nel 12.2% e CIN1 nel 19.8% dei casi; la loro positività virologica è risultata dell'87.8% (36/41) sia nei campioni cervicali che vaginali, e 85.4% (35/41) nelle urine, mostrando una buona sensibilità nei campioni ottenuti tramite auto-prelievo.

Conclusioni: I risultati preliminari hanno mostrato un'elevata accuratezza dell'HPV test effettuato sia da campioni vaginali che urinari ottenuti tramite auto-prelievo, con esiti sovrapponibili a quelli ottenuti dal tradizionale campione cervicale effettuato dallo specialista, indicando buone prospettive future per l'utilizzo dell'auto-prelievo nello screening per la prevenzione del carcinoma della cervice uterina.

Area di pertinenza: 2. HPV di screening: Aspetti, organizzativi, logistici, gestione campioni, centralizzazione, adesione al protocollo, controlli di qualità, formazione etc.

Titolo: Screening con HPV-TEST nella ASL2 savonese: considerazioni sul secondo round.

Autori: De Leonardis D.¹, Ardoino S.¹, Franco A.², Lualdi S.¹, Venturino E.¹

1ASL2 Liguria S.C. Anatomia Patologica; 2 ASL2 Liguria. S.C. Igiene e Sanità Pubblica

Autore referente: Damiana De Leonardis d.deleonardis@asl2.liguria.it tel: 0198404729

Obiettivi

Osservare i risultati relativi al secondo round di screening (richiamo a 5 anni) con test HPV primario sul territorio della ASL2-Savonese dove non era attivo in precedenza un programma di screening organizzato con pap-test.

Metodi

Lo screening inizia a dicembre 2011 con l'impiego del test hr-HPV ad intervallo quinquennale per le donne di età compresa tra i 30-64 anni (63.489). Dal 2017 vengono richiamate per il 2° round le donne risultate negative alla prima chiamata. In caso di test-HPV positivo è previsto il triage con pap-test. Se l'esito della citologia è negativo è indicata la ripetizione del test HPV a 12 mesi mentre in presenza di esito positivo o inadeguato è previsto l'invio a colposcopia.

Risultati

Adesione allo screening 53,4%.

Sono stati eseguiti negli anni 2017-2018, come 2°round, n.8878 test-HPV.

Risultati del TEST-HPV: 466(5%) positivi e 8413(95%) negativi.

Per i 466 casi positivi è stato esaminato il pap-test eseguito con striscio convenzionale: n.100(21%) con referto citologico inadeguato/lsil+ (non viene utilizzata la categoria ASCUS); n.366 con referto citologico negativo per le quali è stata indicata la ripetizione del test hr-HPV a 12 mesi.

Categoria diagnostica	N	%
negativi	366	78,5
inadeguato	27	5,7
LSIL	64	13,7
LSIL-H	3	0,6
ASC-H	1	0,2
HSIL	4	0,8
AGC	1	0,2
Ca squamocellulare	0	0

Donne indirizzate alla colposcopia n.100 (1,1% delle screenate).

L'adesione alla colposcopia è stata pari al 93% (93/100) e per 60 donne (60%) sono state praticate biopsie.

Sono state trovate n.6/8878 CIN2+ con una DR pari 0,7 ‰ e VPP per CIN2+ pari al 6% (6/93).

Conclusioni

Adesione soddisfacente con un trend di lieve incremento all'adesione rispetto ai dati pubblicati nel 2016: 53,4% (2018) vs 48,4% (2014). Si può speculare induttivamente nella fidelizzazione allo screening delle rispondenti.

La positività nel 2° round al hr-HPV si abbassa: 5% (2°round) Vs 8,6% (1°round) e si assiste ad un importante decremento dei Pap-Test di triage positivi.

Il citolettore del 2°round si trova in una condizione simile allo screening con pap-test primario in quanto la possibilità di trovare lesioni sarà molto bassa e comunque si tratterà in grande prevalenza di lesioni di basso grado come evidenziato dalla DR (da 7,7‰ nel 1°round a 0,7‰ nel 2°round).

Area di pertinenza: Organizzazione e valutazione

Titolo: Il carcinoma disseminato in una donna anziana: un evento prevenibile?

Autori: Di Claudio G., Szymczuk S., Pironi F., Fabbri E.

Ospedale Santa Maria delle Croci

Unità Operativa di Anatomia Patologica

Viale Vincenzo Randi 5, 48121 Ravenna

Autore referente: Giovanni di Claudio giovanni.diclaudio@auslromagna.it tel.: 0544 28 5104

Obiettivi

Nella coorte d'età elevata il progressivo declino fisiologico e l'incidenza di patologie influenzano l'adesione agli ultimi intervalli dello screening cervicale. Il caso presentato è contestualizzabile nell'odierna riflessione inerente l'aggiornamento della strategia preventiva per le donne anziane.

Metodi

In una paziente di 84 anni, tramite l'analisi della documentazione d'archivio, veniva accuratamente ricostruita una particolare storia oncologica, gestita nel tempo in diversi ambiti territoriali della Romagna afferenti al Servizio Sanitario Regionale.

Risultati

Alla paziente, con una storia d'adesione insoddisfacente allo screening cervicale, veniva riscontrato nel febbraio 2016 un carcinoma lobulare infiltrante della mammella di destra. Nel mese di aprile 2017 si evidenziava una inattesa localizzazione polmonare di linfoma non Hodgkin. Nel mese di novembre 2017 una mastectomia sottocutanea repertava un'area di carcinoma lobulare senza invasione. Nel mese di gennaio 2018 si rilevava alla PET un'area circoscritta di iperfissazione a livello uterino meritevole di approfondimento, registrando un sanguinamento genitale anomalo. L'esame citologico convenzionale repertava un carcinoma invasivo della cervice con aspetti neuroendocrini e la relativa biopsia un carcinoma scarsamente differenziato di tipo basaloide infiltrante ma l'immunofenotipo appariva non confermare l'aspetto neuroendocrino. Nel mese di ottobre 2018 la paziente evidenziava un esteso interessamento sostitutivo in entrambi i lobi epatici, a livello surrenale destro e linfonodale. Veniva quindi effettuata una biopsia epatica. La diagnosi era localizzazione epatica di carcinoma a piccole cellule di verosimile origine cervicale.

Conclusioni

Sebbene un test HPV-HR negativo nella coorte di età più alta fornisca una rassicurazione contro l'insorgenza di carcinoma cervicale per il resto della vita, la strategia di screening attuale potrebbe evidenziare una lacuna riferibile al periodo terminale dell'azione preventiva. Secondo il rapporto annuale ISTAT 2018 la speranza di vita alla nascita per le donne ha raggiunto 84,9 anni, con l'aumento in circa di 6 punti in Emilia Romagna rispetto alla media nazionale. È stato recentemente evidenziato che nei paesi industrializzati all'incremento dell'età anagrafica non corrisponde un aumento dell'età biologica, che invece tende a mantenersi a livelli inferiori: in Italia questo divario si attesterebbe in circa 10 anni. In un'epoca che ancora non beneficia dell'arrivo delle vaccinate, sembra profilarsi una finestra di popolazione di anziane con tassi d'incidenza di neoplasie genitali maligne non trascurabile. Appare necessario riflettere sul ruolo della prevenzione oncologica in un periodo della vita della donna precluso allo screening poiché il quesito riferito all'età della sua interruzione non sembra oggi avere una risposta definitiva, dipendendo dalla tolleranza al rischio sotto il profilo individuale, sociale e dalle risorse disponibili. Pertanto, potrebbe essere vantaggioso un incremento della citologia cervicale limitato a questa fascia di donne anziane, caratterizzate da un'insoddisfacente partecipazione agli intervalli raccomandati.

Area di pertinenza: Citologia di screening e di triage

Titolo: Casi di carcinoma della cervice in donne che avevano una storia di screening: revisione di tutti i Pap test presenti in archivio

Autori: Di Stefano C.¹, Matucci M.¹, Cannistrà S.¹, Maddau C.¹, Turco P.¹, Paolucci L.¹, Rubeca T.¹, Fuzzi B.¹, Petreschi C.¹, Carozzi F.^{1*}

¹ S.C. Laboratorio Regionale Prevenzione Oncologica (LRPO), ISPRO Firenze.

Autore referente: Francesca Carozzi f.carozzi@ispro.toscana.it tel: 05532697852

Obiettivi

Al fine di migliorare la concordanza e l'accuratezza diagnostica in citologia cervico vaginale, all'interno del LRPO è stato allestito un set di vetrini relativi a 9 casi di citologia cervico vaginale con diagnosi istologica di cancro.

Obiettivo della lettura di questo set è stato inoltre di valutare se nei vetrini precedenti la diagnosi istologica di carcinoma fossero già presenti alterazioni morfologiche non evidenziate o sottostimate che avrebbero potuto modificare la storia clinica delle pazienti.

Metodi

Nel periodo che va dal 2004 al 2016 nel programma di screening cervico vaginale di ex ASF 10 Firenze sono stati effettuati 485.725 test di screening e da una revisione della casistica sono stati individuati 9 casi con diagnosi istologica di cancro. Per ogni caso sono stati recuperati dall'archivio tutti i vetrini precedenti la diagnosi di cancro per un totale di 28 Pap Test di cui 11 di citologia di Triage. Tutti i vetrini sono stati rivalutati in modo indipendente e in cieco da 14 lettori. Per ciascun vetrino oggetto della revisione è stata calcolata la diagnosi di maggioranza e la concordanza tra lettori è stata valutata con il Kappa di Cohen. I risultati della revisione sono stati discussi in una giornata di studio e i casi discordanti sono stati rivalutati collegialmente con l'ausilio di immagini digitali.

Risultati

L'analisi dei risultati ha evidenziato una concordanza tra la diagnosi di maggioranza della revisione e l'interpretazione citologica originale in 27/28 casi (96.14%). L'interpretazione originale iniziale di negativo non è stata confermata in 01/15 Pap test (6.6%) e in 01/28 (3.58%) Pap test la revisione ha determinato un upgrade dell'anormalità citologica iniziale (da AGC a probabile adenocarcinoma).

La concordanza grezza tra interpretazione citologica iniziale e diagnosi di maggioranza alla revisione è stata del 92.8% (26/28). Alla revisione, il K di Cohen relativo di concordanza totale dei 14 lettori è stato di 0.63. Il K di Cohen per ogni singola categoria è risultato rispettivamente di: 0,71 per i negativi, 0,36 per ASC-US, 0.70 per AGC/AGC probabile adenocarcinoma, 0.35 per ASC-H e 0.77 per HSIL/Ca.

Conclusioni

Il risultato emerso dalla rivalutazione dei 28 vetrini, considerando i dati di concordanza grezza tra interpretazione iniziale e diagnosi di maggioranza (92.8%), indica come dal punto di vista citologico non sarebbe stato possibile un'anticipazione diagnostica. Solo per un caso infatti la revisione avrebbe determinato l'invio della paziente ad approfondimento diagnostico (passando da negativo come interpretazione iniziale ad AGC alla revisione). Per questi casi sarà importante valutare la intera storia di screening rivalutando quindi non solo i Pap test ma anche l'adesione ai protocolli di follow-up.

Area di pertinenza: HPV di screening: Aspetti, organizzativi, logistici, gestione campioni, centralizzazione, adesione al protocollo, controlli di qualità, formazione etc

Titolo: Ruolo del Papilloma Virus in un caso di AGC (Cellule Ghiandolari Atipiche)

Autori: Di Toro Fiorella¹, Crocetta Valentina¹, Ianzano Ciro¹, De Cecco Raffaella¹

¹U.O.S.D. di Screening del Cervico-Carcinoma e Citodiagnostica-P.O. Lanciano

Autore referente: Fiorella Di Toro: fiorella.ditoro@asl2abruzzo.it cell. 3284541947

Obiettivi

Nella classificazione Bethesda 2014 (Cytopathology 2015) viene sottolineato che il Pap-Test non è designato per lo screening delle lesioni ghiandolari, sia per la difficoltà di campionamento che di interpretazione rispetto alle lesioni squamose. Infatti la diagnosi di AGC (Cellule Ghiandolari Atipiche), in citologia cervico-vaginale, è spesso associata a condizioni benigne, tuttavia, dal 9% al 38% delle donne con diagnosi AGC risultano avere una CIN2+ e di queste il 3-17% un carcinoma invasivo [*Epidemiol Prev* 2015; 39(3) Suppl 1: 1-125]. In questo lavoro viene presentato il caso clinico di una giovane donna con atipie ghiandolari endocervicali e la sua evoluzione in 5 anni.

Metodi

Una donna caucasica di 30 anni, inserita nel programma di Screening del Cervico-carcinoma della ASL02 Lanciano-Vasto-Chieti, è risultata positiva all'HPV-DNA test nel 2014 con un Pap-Test di triage negativo. Nel 2015 di nuovo positiva al test di screening molecolare ha avuto una diagnosi di AGC nel Pap-Test di triage; la paziente è stata inviata, secondo linee-guida, a colposcopia che ha dato esito negativo. I Pap-Test sono stati allestiti in strato sottile utilizzando il processore ThinPrep®5000-Hologic. Sono stati effettuati ulteriori test di approfondimento: il Dual Stain, mediante CINtec Cytology Dual Stain Kit (Mtm Laboratories), per valutare la co-espressione delle proteine p16/ki67; test molecolari utilizzando il kit d'estrazione Qigen e l'HPV sign PQ Qigen, per determinare il ceppo virale; l'mRNA test con kit Biomerieux per eventuale integrazione del virus

Risultati

I test di approfondimento effettuati hanno dato i seguenti risultati: positività del Dual Test, rilevazione del ceppo 16 al test molecolare di genotipizzazione e confermata integrazione del genotipo stesso con l'mRNA test. Nel 2016 sono stati allestiti Pap-Test selettivi di portio e canale che non hanno mostrato atipie ghiandolari, tuttavia è stata osservata un'iperplasia delle cellule sottocilindriche. Sempre nel 2016 la donna è stata invitata a eseguire nuovamente il test molecolare di screening ma non ha aderito. Nel 2018 è stata eseguita una biopsia della portio che ha dato un quadro morfologico compatibile con adenocarcinoma ben differenziato di verosimile origine endocervicale, confermato anche dai test di immunistochimica.

Conclusioni

Lo studio dell'iter diagnostico ha messo in evidenza l'associazione tra l'adenocarcinoma di verosimile origine endocervicale e la presenza del Papilloma Virus, dandoci conferma dell'importanza del corretto inquadramento della diagnosi di AGC soprattutto nelle giovani donne. L'utilizzo di HPV-DNA test validati all'interno di un programma di screening organizzato, con l'applicazione dei protocolli delle linee guida europee, può essere efficace nella prevenzione dei carcinomi invasivi non solo di origine squamosa ma anche per gli adenocarcinomi.

Area di pertinenza: Approfondimenti diagnostici e trattamento

Titolo: Valutazione citologica del canale cervicale in donne con colposcopia insoddisfacente

Autori: Fabbri E., Szymczuk S., Di Claudio G., Pironi F.

Ospedale Santa Maria delle Croci - Unità Operativa di Anatomia Patologica

Viale Vincenzo Randi 5, 48121 Ravenna

Autore referente: Enrica Fabbri: enrica.fabbri@auslromagna.it tel.: 0544 28 5788

Obiettivi

La valutazione citologica del canale cervicale in donne con colposcopia insoddisfacente è eseguita poiché è noto che anche una lesione citologica di basso grado, possa non di rado celare una lesione clinicamente significativa. L'obiettivo di questo studio è quello di valutare il reale beneficio di questa metodica confrontandola con i dati scaturiti dal follow-up.

Metodi

Al servizio di citopatologia dell'Anatomia Patologica del presidio Ospedaliero di Ravenna, dal 01 gennaio 2018 al 31 dicembre 2018 sono state analizzati 303 campionamenti del canale cervicale ottenuti tramite cytobrush in pazienti prevalentemente provenienti dal DH diagnostico e/o follow-up. I preparati citologici, allestiti secondo la metodica convenzionale di Papanicolaou, sono stati complessivamente osservati da 4 citologi determinando i principali parametri per la valutazione dell'accuratezza quali sensibilità, specificità e valore predittivo positivo (VPP). Sono stati considerati come gruppo di controllo 12 campioni endocervicali allestiti in fase liquida (LBC), verificando infine il grado di coerenza con il dato istopatologico definitivo.

Risultati

Nei preparati citologici analizzati si sono complessivamente evidenziati 58 casi di atipia. Le lesioni clinicamente significative intercettate immediatamente sono state 12, mentre 19 sono state rilevate a seguito di ulteriore verifica istologica dopo citologia negativa. Nella valutazione dell'accuratezza è emerso che il valore della sensibilità era pari a 38,70%, la specificità si attestava a 83,03% ed il VPP per CIN2+ a 20,68%. Il limitato numero di campioni allestito in LBC evidenziava una sensibilità del 66,66%, specificità del 85,71% ed un valore predittivo positivo (VPP) per CIN2+ del 71,42%.

Conclusioni

Sebbene il campionamento citologico endocervicale sia una metodica diffusa e generalmente accettata in termini di gestione clinica, i dati raccolti hanno evidenziato un limite della sua efficacia riferibile all'apparente bassa sensibilità. La metodica di allestimento convenzionale ha comportato alcune difficoltà di focalizzazione di lesioni clinicamente significative, inquadrate come atipie di significato indeterminato ora squamose ora ghiandolari, dovute a comuni difetti di conservazione/fissazione verosimilmente contenibili tramite l'utilizzo della metodica LBC. Il risultato preliminare del confronto parametrico tra i due gruppi di campioni con diverso allestimento, mostrando un incremento della sensibilità e del VPP, suggerirebbe che l'utilizzo della LBC rispetto alla metodica convenzionale potrebbe favorire una maggiore coerenza nell'inquadramento della lesione.

Area di pertinenza: Approfondimenti diagnostici e trattamento

Titolo: Lesioni CIN2+: confronto della diagnosi istologica tra biopsia e pezzo escisso.

Autori Helena Frayle¹, Silvia Gori¹, Jessica Battagello², Annarosa Del Mistro¹, Manuel Zorzi²

¹Istituto Oncologico Veneto IOV-IRCCS, Padova

²Registro Tumori del Veneto, Azienda Zero, Padova

Autore referente: Helena Frayle: helena.frayle@iov.veneto.it tel.: 049 8215867

Obiettivi

Confrontare la diagnosi istologica delle lesioni CIN2+ alla biopsia con quella del pezzo escisso in donne aderenti a programmi di screening con test HPV, per valutare il tasso di regressione di CIN2 e CIN3.

Metodi

Lo studio ha coinvolto i cinque programmi di screening cervicale delle provincie di Padova e Rovigo. Sono stati considerati tutti gli interventi chirurgici effettuati in donne che avevano effettuato un test HPV di screening nel periodo maggio 2015 – settembre 2018, per lesioni CIN2+ diagnosticate al baseline (colposcopia dopo test HPV e citologia di triage positivi) o al richiamo a 1 anno (colposcopia dopo persistenza dell'infezione HPV). Per ciascun intervento sono stati registrati l'esito della biopsia diagnostica e l'esito dell'intervento, distinguendo le seguenti categorie: <CIN2, CIN2, CIN3, carcinoma; la regressione è stata valutata complessivamente e distinguendo per baseline vs. richiamo a 1 anno, e per fascia di età. La regressione è stata definita come cambio da CIN2+ a <CIN2. La probabilità di regressione è stata calcolata mediante l'analisi statistica Chi-quadro.

Risultati

Complessivamente nel periodo di studio sono state effettuate 470 escissioni, 406 al baseline e 64 al richiamo a 1 anno, a seguito di 279 diagnosi biottiche di CIN2 (59,4%), 165 diagnosi di CIN3 (35,1%) e 2 di carcinoma squamoso (5,1%). In relazione all'età, 40 interventi hanno interessato donne 25-29enni, 112 donne 30-34enni e 318 donne 35-64enni. Complessivamente, la diagnosi biottica di CIN2 si è associata ad una istologia chirurgica uguale o maggiore di CIN2 nel 70,2% dei casi (74,8% nelle donne 25-44enni, 59,3% nelle 45-64enni; $p=0.014$), mentre la diagnosi biottica di CIN3 è stata associata a CIN2+ nel pezzo escisso nell'86,7% delle pazienti, senza differenze significative per fascia di età ($p=0.80$). La regressione è stata osservata nel 29,75% (83/279) dei casi CIN2 e nel 13,33% (22/165) dei casi CIN3. L'analisi separata delle lesioni trattate al baseline e al richiamo a 1 anno mostra che la regressione ha avuto luogo nel 27,5% vs. 43,6% ($p=0.04$) delle CIN2 e nel 13,9% vs. 9,5% ($p=0.58$) delle CIN3, rispettivamente.

Conclusioni

La regressione osservata è maggiore per le lesioni CIN2 rispetto alle CIN3, ed è significativamente maggiore per le CIN2 diagnosticate al richiamo a 1 anno rispetto al baseline. La regressione delle CIN2 è stata più frequente nelle donne con più di 45 anni.

Area di pertinenza: Ricerca e innovazione tecnologica

Titolo: Biomarcatori per il triage delle donne HPV positive: risultati del trial NTCC2

Autori: Paolo Giorgi Rossi¹, Francesco Venturelli^{1,2}, Pamela Mancuso¹, Francesca Carozzi³, Simonetta Bisanzi³, Anna Iossa⁴, Elena Allia⁵, Anna Gillio-Tos⁵, Laura De Marco⁵, Guglielmo Ronco⁶, Annarosa Del Mistro⁷, Daniela Gustinucci⁸, Basilio Passamonti⁸, Elena Cesarini⁸, Simonetta Bulletti⁸, Teresa Pusioli⁹, Francesca Rollo¹⁰, Maria Benevolo¹⁰, e gruppo di lavoro NTCC2

¹ Servizio di Epidemiologia, Azienda Unità Sanitaria Locale – IRCCS di Reggio Emilia

² Clinical and Experimental Medicine PhD Program, Università di Modena e Reggio Emilia

³ ISPRO Istituto per lo studio, la prevenzione e la rete oncologica, Laboratorio Regionale di Prevenzione Oncologica, Laboratorio Regionale HPV e Biologia Molecolare, Firenze

⁴ ISPRO Istituto per lo studio, la prevenzione e la rete oncologica, Screening e Prevenzione Secondaria, Firenze

⁵ Centro Unico Screening Cervico Vaginale, Torino

⁶ Centro di Riferimento per l'Epidemiologia e la Prevenzione Oncologica in Piemonte (CPO), Torino

⁷ Istituto Oncologico Veneto IOV - IRCCS, Padova

⁸ Laboratorio Unico di Screening USL Umbria1, Perugia

⁹ Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari, Trento (APSS Trento)

¹⁰ Istituto Nazionale Tumori Regina Elena IRCCS, Roma

Autore referente: Paolo Giorgi Rossi paolo.giorgirossi@ausl.re.it

tel 0522/335490

Obiettivi:

New Technology in Cervical Cancer 2 (NTCC2) è un trial clinico randomizzato all'interno di programmi di screening organizzati con test HPV-DNA come test primario. Uno degli obiettivi di NTCC2 è valutare l'accuratezza di due nuovi biomarcatori, Aptima HPV Assay (Hologic) per HPV E6-E7 mRNA e CINtec PLUS Assay (Roche Diagnostics) per la doppia colorazione p16^{ink4a}/Ki-67, come test di triage in confronto alla citologia.

Metodi:

Sono stati analizzati i dati raccolti in 4 dei 5 centri partecipanti ad NTCC2. Le donne reclutate sono state testate con test HPV-DNA e, se positive, sottoposte a triage con citologia e testate per i biomarcatori. Le donne con citologia positiva (\geq ASC-US) sono state inviate a colposcopia immediata mentre quelle con citologia negativa sono state randomizzate a colposcopia immediata o ritestate con HPV-DNA ad un anno. Sono state calcolate la percentuale di positività, la sensibilità per CIN2+ ed il valore predittivo positivo (VPP) di citologia, E6/E7 mRNA e p16^{ink4a}/Ki-67. Si presentano i risultati dei primi 24 mesi di follow up.

Risultati:

Delle 40.509 donne reclutate, 3147 (7,8%) sono risultate HPV-DNA positive. Tra queste, la positività alla citologia è stata del 26,5% (831/3139 valutabili), quella all'mRNA 66,8% (2092/3131 valutabili) e quella alla p16/Ki-67 39,2% (1203/3069 valutabili).

Complessivamente, sono state identificate 174 lesioni CIN2+ (78 CIN2, 95 CIN3 e 1 adenocarcinoma). La sensibilità è 66,1% (115/174; IC95% 58,5-73,1) per la citologia, 96,0% (167/174; IC95% 91,9-98,4) per mRNA e 83,9% (146/174; IC95% 77,6-89,0) per p16/Ki-67. Il VPP stimato è 13,8% (115/831; IC95% 11,6-13,4) per la citologia, 8,0% (167/2092; IC95% 6,9-9,2) per mRNA e 12,1% (146/1203; IC95% 10,4-14,1) per p16/Ki-67.

Nel gruppo delle donne con citologia negativa sottoposte a colposcopia immediata (n=951) sono state identificate 34 CIN2+ (3,6%) (19 CIN2; 15 CIN3), mentre in quello delle donne che hanno completato il follow up ad un anno (n=970) sono state identificate 25 CIN2+ (2,6%) (13 CIN2; 12 CIN3). La detection rate relativa è 0,72 (IC95% 0,43-1,20).

Tra le 7 CIN2+ mRNA negative, 2 (1 CIN2; 1 CIN3) erano positive alla citologia, mentre 5 erano negative alla citologia: 4 identificate in colposcopia immediata (3 CIN2; 1 CIN3) e 1 al follow up (CIN3). Tra le 28 CIN2+ p16/Ki-67 negative, 11 erano positive alla citologia mentre 17 erano negative, 12 identificate nel braccio di colposcopia immediata (7 CIN2; 5 CIN3) e 5 in quello di follow up ad un anno (4 CIN2; 1 CIN3).

Conclusioni:

La positività ad mRNA è troppo alta per un uso efficiente come test di triage. La p16/Ki-67, sebbene presenti un tasso di positività più alto della citologia, data la migliore sensibilità, potrebbe permettere intervalli più lunghi in donne HPV-positive ma negative al test di triage, caratteristica importante per rendere più efficiente l'algoritmo. Entrambi i test, se negativi, sembrano capaci di individuare lesioni CIN2+ con maggiore probabilità di regressione.

Area di pertinenza: Comunicazione/organizzazione e valutazione

Titolo: Studio test HPV su donne non vaccinate con meno di 30 anni: analisi preliminari sulle differenze per stato di nascita tra le aderenti.

Autori

Cristina Larato¹, Raffaella Rizzolo¹, Anna Gillio Tos², Laura De Marco², Luigia Macrì², Nicolina Leo¹, Laura Massari¹, Livia Giordano¹, Paola Armaroli¹

¹SSD Epidemiologia Screening. AOU Città della Salute e della Scienza, CPO-Torino

²Centro Unico Screening Cervico-Vaginale, AOU Città della Salute e della Scienza, Torino

Autore referente: Cristina Larato cristina.larato@cpo.it tel:011 6333885

Obiettivi: A novembre 2018 è partito lo studio 'Gestione sperimentale con test per la ricerca del DNA di papilloma virus umano delle donne con meno di 30 anni' (HPV<30). Obiettivo è valutare se l'utilizzo del test HPV come "filtro" per preselezionare le donne che non hanno bisogno di screening fino a 30 anni comporti un minore invio in colposcopia e minore sovradiagnosi rispetto allo screening con Pap test. Lo studio prevede di includere tutte le donne non vaccinate invitate al primo round di screening o al secondo se al round precedente hanno avuto un Paptest negativo. Le aderenti allo studio vengono randomizzate a due bracci: convenzionale (Pap test), sperimentale (HPV test). Obiettivo di questa analisi è valutare, in base allo stato di nascita, eventuali differenze di partecipazione allo screening, adesione e rifiuti allo studio, tasso di positività dell'HPV test.

Metodi: Sono incluse in questa analisi le donne residenti o domiciliate a Torino, nate nel 1992, invitate a partecipare allo studio da novembre 2018 e marzo 2019. Le donne sono state classificate in base al luogo di nascita (codice Belfiore) e in base all'appartenenza ad un paese PFPM (Paese Forte Pressione Migratoria) o PSA (Paese Sviluppo Avanzato), classificazione della Banca Mondiale del 2006 che ripartisce i Paesi rispetto al Reddito Nazionale Lordo.

Risultati: A Torino sono state invitate 3903 donne di cui 1136 (29%) nate in un paese straniero. L'adesione allo screening è stata del 35.1%, nate all'estero 25.5% e italiane 39.0% (RR=0.85 95%CI 0.81-0.88, p<0.001): PFPM UE/Europa 30.1%, PSA 25.5%, PFPM America/Oceania 24.8%, PFPM Asia 23.9%, PFPM Africa 19.9%.

L'adesione allo studio tra le partecipanti allo screening è stata dell'85.1%, nate all'estero 73.1% e italiane 89.4% (RR 0.73 95%CI 0.65-0.82, p<0.001): PSA 91.7%, PFPM UE/Europa 80.1%, PFPM America/Oceania 79.4%, PFPM Africa 62.9%, PFPM Asia 45.5%.

Il 24% delle donne randomizzate al braccio HPV (140/584) sono risultate positive al test HPV, 23.9% italiane e 24.5% nate all'estero: PFPM America/Oceania 41.7%, PSA 33.3%, PFPM UE/Europa 26.8%, PFPM Africa 11.8%, PFPM Asia 0%.

Conclusioni: I risultati preliminari di questa analisi suggeriscono di porre più attenzione a strategie di invito mirate. Infatti, quasi un terzo delle donne che entrano nello screening è nato all'estero e di queste solo un quarto aderisce all'invito. L'effetto è più importante tra le donne nate nei PFPM. La percentuale di rifiuti allo studio delle donne nate all'estero è significativamente più alta rispetto alle italiane; questo indica difficoltà di comunicazione e di comprensione del documento informativo e del consenso informato.

Non si osservano differenze significative nella positività al test HPV elevata in tutta la popolazione con meno di 30 anni.

I risultati potrebbero essere associati ad indicatori socio-demografici quali lo stato civile, l'istruzione, la professione, il tempo di permanenza in Italia che ci proponiamo di analizzare.

Area di pertinenza Gruppo di secondo livello (tema4)

Titolo: Rischio di tumore secondario extra cervicale in una coorte di donne sottoposte a conizzazione per neoplasia intraepiteliale cervicale di alto grado, opportunità di diagnosi precoce.

Autori: Carola Libero *, Mario Preti*, Stefano Rosso **, Leonardo Micheletti*, Livia Giordano***, Silvana Privitera****, Niccolò Gallio*, Paola Busso**, Chiara Benedetto*, Silvia Patriarca **

* SC Ginecologia e Ostetricia 1 U - Città della salute e della scienza di Torino

** SSD Registro Tumori Piemonte – Città della Salute e della Scienza di Torino

*** SSD Epidemiologia e Screening – Città della Salute e della Scienza di Torino

**** SC Anatomia Patologica - Città della salute e della scienza di Torino

Autore referente: Carola Libero carola.libero@edu.unito.it cell 3472462007

Obiettivi

Si stima che l'infezione da papillomavirus umano (HPV) sia responsabile del 5,2% di tutti i tumori umani. Tra questi il più noto e studiato è il carcinoma della cervice uterina e più recentemente i tumori di ano, pene, vagina, vulva, orofaringe-cavo orale, testa-collo. Poco investigata è invece l'insorgenza di neoplasie extracervicali in pazienti trattate per neoplasia cervicale intraepiteliale di alto grado (CIN 2-3), e a riguardo nessuno studio è stato condotto in Italia.

L'obiettivo del lavoro è stimare il rischio di secondo tumore extracervicale in una coorte di donne sottoposte a rimozione chirurgica di CIN 2-3, distinguendo tra neoplasie in distretti HPV-correlati e non, e in base al grado della CIN trattata.

Metodi

È stata creata una coorte di 6469 pazienti che hanno subito un intervento di conizzazione a partire dal 1992 presso il Dipartimento di Ginecologia e Ostetricia dell'Università di Torino con diagnosi istologica di CIN2-3. Di queste, 5745 risultavano residenti in Piemonte. La serie storica del Registro Tumori Piemonte (RTP) include i residenti in Torino dal 1985, i residenti nell'Area Metropolitana di Torino (ex Provincia) dal 2008, il resto del Piemonte dal 2013. La coorte di riferimento è stata quindi ridotta a 3185 pazienti per osservare solo i casi congruenti con la popolazione osservata dal RTP. Il rischio di tumore HPV-correlato è stato calcolato come Rapporto Standardizzato di Incidenza (RSI) utilizzando, per il calcolo degli attesi, i tassi di tumore età specifici (classi di età quinquennali) della popolazione in esame, nei periodi menzionati, con limiti di confidenza calcolati secondo il metodo di Byar e secondo la formula esatta di Haenszel.

Risultati

Nella coorte di pazienti, sono state individuate 7 occorrenze di Tumori HPV-correlati: rispetto ad un atteso di 0.47 casi, con un RSI di 14.8 (CI 95%: 5.9-30.5). Significativi sono i rischi per i carcinomi della lingua (RSI=23.9; 4.7-68.0) e per la bocca nel suo complesso (RSI=15.2; 4.1-39.1). Per ano (RSI=8.7), vulva (RSI=18.2) e vagina (RSI=25.2) i limiti di confidenza includono l'unità.

Si sono registrati rischi statisticamente significativi anche per altri tumori, quali quello polmonare (RSI=9.5;5.57-15.28), vescicale (RSI=5.4, 1.47-13.82), per i quali si ipotizza la condivisione di fattori di rischio comuni, il fumo di tabacco in primis, e mammario (RSI=3.12;01-7.27) per il quale si ipotizza un eccesso di controlli spontanei. Si evince un rischio maggiore di presentazione di tumore extracervicale in donne con precedente storia di CIN3 in confronto a quelle con storia di CIN2.

Conclusioni

I risultati supportano l'ipotesi dello studio di un aumento di rischio degli altri tumori HPV-correlati nella coorte di pazienti operate per CIN2-3. Secondo i risultati è ipotizzabile la necessità di diagnosi precoce per cancro anale, vaginale, vulvare in popolazioni ad alto rischio, come le donne trattate per CIN 2-3.

Area di pertinenza: Approfondimenti diagnostici e trattamento

Titolo: Il carcinoma invasivo invisibile

Autori: Lucchi I., Di Claudio G., Fabbri E., Pironi F., Szymczuk S., Rossi G.

Ospedale Santa Maria delle Croci

Unità Operativa di Anatomia Patologica

Viale Vincenzo Randi 5, 48121 Ravenna

Autore referente: Ivana Lucchi ivana.lucchi@auslromagna.it tel.: 0544 285366

Obiettivi:

La comparsa di un carcinoma invasivo della cervice uterina nel follow-up (FU) delle pazienti trattate per lesione preneoplastica HPV correlata è generalmente un evento che desta particolare interesse in sede di Audit o S.E.A. L'obiettivo di questo lavoro è quello di documentare morfologicamente alcuni aspetti comuni nella pratica citologica che rendono potenzialmente invisibile il bersaglio della prevenzione.

Metodi:

Nel gestionale informatico del servizio di Anatomia Patologica del presidio Ospedaliero di Ravenna, dal 01/01/2016 al 30/04/2019 sono stati complessivamente recuperati 69 casi di carcinoma squamoso infiltrante (CSI) complessivamente diagnosticati negli ambiti territoriali della AUSL della Romagna. Per ogni caso si è provveduto ad effettuare un'analisi della storia clinica delle pazienti segregando quelle afferenti a percorsi di FU. Dei casi, allestiti sia in convenzionale sia in strato sottile, si è determinata la percentuale di pregressi esami refertati come negativi in un tempo antecedente di 5 anni o concomitante alla diagnosi istologica. Nel cluster sono stati analizzati da 5 citologi in cieco i criteri morfologici riferibili all'adeguatezza dei preparati ed eventuale assenza di atipia cellulare, utilizzando le indicazioni fornite dal sistema di refertazione Bethesda 2001.

Risultati:

Nel periodo in esame dei 69 casi di CSI 14 hanno avuto un antecedente o concomitante esame citologico negativo; tra questi, 3 casi appartenevano a percorsi di FU. Dalla revisione morfologica emergeva che in tutti e 3 i preparati non erano evidenziabili atipie e 2 erano caratterizzati da una bassa cellularità. Il risultato del test HPV era disponibile in 2 dei 3 casi, evidenziando una positività in uno ed una inattesa negatività nell'altro.

Conclusioni:

Nella presente osservazione il Pap test, oltre a manifestare una sua tradizionale bassa sensibilità come mostrato dal risultato di negatività espresso nel 20,28% dei CSI, ha evidenziato un limite come strumento di monitoraggio nel FU nel 4,34% dei CSI. Due dei tre casi avevano una scarsa cellularità, al limite inferiore dell'adeguatezza e uno di questi era stato riallestito conformemente alla procedura di gestione interna. Inoltre, la negatività al test HPV-HR rafforzava, in sede di formulazione della risposta citologica, l'ipotesi di una coerenza con una negatività del preparato. Infine, uno dei 3 preparati presentava rari elementi metaplastici normotipici tali da rendere insospettabile la reale presenza del carcinoma. Le presenti osservazioni confermano che la citologia cervicale deve essere considerata principalmente come un test di screening e che in qualche caso può servire come consulto medico fornendo un'interpretazione che contribuisce a una diagnosi, come enfatizzato nelle diverse edizioni del Bethesda System. La diagnosi finale e la gestione del paziente si basano non solo sul risultato citologico, ma integrano l'anamnesi, i risultati dei test di laboratorio e le interpretazioni istopatologiche.

Area di pertinenza: Comunicazione/organizzazione e valutazione

Titolo: Tendenze dell'incidenza del cancro cervicale per stadio di malattia nella popolazione bersaglio del programma di screening della Regione Emilia-Romagna (1995-2014)

Autori: [Silvia Mancini](#)¹, Alessandra Ravaioli¹, Lauro Bucchi¹, Flavia Baldacchini¹, Orietta Giuliani¹, Rosa Vattiato¹, Paolo Giorgi Rossi³, Cinzia Campari⁴, Debora Canuti⁵, Enza Di Felice⁶, Priscilla Sassoli de Bianchi⁶, Stefano Ferretti⁶, Nicoletta Bertozzi⁶, Annibale Biggeri⁷, Fabio Falcini^{1,2} e Workgroup per la valutazione dello screening cervicale in Emilia-Romagna

Autore referente: Silvia Mancini silvia.mancini@irst.emr.it tel: 0543 739453

1 Romagna Cancer Registry, Romagna Cancer Institute (Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori, IRST, IRCCS), Meldola, Forlì, Italy

2 Local Health Authority, Forlì, Italy

3 Epidemiology Unit, Azienda Unità Sanitaria Locale – IRCCS di Reggio Emilia, 42122 Reggio Emilia, Italy

4 Cancer Screening Unit, Azienda Unità Sanitaria Locale – IRCCS di Reggio Emilia, 42122 Reggio Emilia, Italy

5 Local Health Authority, Rimini, Italy

6 Department of Health, Emilia-Romagna Region, Bologna, Italy

7 Department of Statistics, Computer Science, Applications “G. Parenti”, University of Florence, Florence, Italy

Obiettivi: Riportare i risultati di uno studio intention-to-screen sulle variazioni dell'incidenza dei tumori cervicali per stadio di malattia che sono seguite all'introduzione di un programma di screening citologico organizzato per le donne di 25-64 anni (1.219.000 il primo gennaio del 2018) residenti nella Regione Emilia-Romagna.

Metodi: Sulla base dell'andamento dell'incidenza totale del cancro cervicale riportato in uno studio precedente (doi: 10.1002/ijc.31806), il periodo coperto dallo studio, 1995-2014, è stato diviso in quattro parti: 1995-1996 (pre-screening, o anni di riferimento), 1997-1998 (fase di implementazione dello screening), 1999-2006 (fase di transizione, quando l'incidenza è diminuita) e 2007-2014 (fase stazionaria, quando l'incidenza si è stabilizzata). Lo stadio di malattia è stato classificato come pre-invasivo (neoplasia intraepiteliale cervicale di grado 3 e adenocarcinoma in situ), precoce (pT1a), avanzato (pT1b o maggiore e yT) e ignoto (pT1 non altrimenti specificato, pTx, e informazione mancante). I tassi di incidenza medi annui osservati nelle suddette fasi sono stati confrontati con i tassi attesi (tassi osservati negli anni di riferimento) utilizzando l'Incidence Rate Ratio (IRR), calcolato con un modello di regressione di Poisson.

Risultati: Riguardo i tumori squamosi, il tasso d'incidenza della CIN3 è cresciuto del 60% nella fase di implementazione. In seguito, l'aumento si è stabilizzato poco sotto questo valore. Parallelamente, vi è stata una caduta dell'incidenza di tutti i tumori invasivi. La riduzione dei cancri avanzati nella fase di transizione è stata più rapida. Nella fase stazionaria, tuttavia, la riduzione dei cancri precoci ha raggiunto la stessa ampiezza. Nella fase di transizione e nella fase stazionaria, i tassi di incidenza dell'adenocarcinoma in situ e dell'adenocarcinoma precoce sono aumentati irregolarmente e non significativamente. L'adenocarcinoma avanzato ha mostrato variazioni modeste e nessuna variazione nella fase stazionaria. I tassi d'incidenza dei tumori ghiandolari devono essere giudicati con prudenza per una significativa riduzione delle lesioni invasive in stadio ignoto. Nella fase stazionaria, gli IRR erano i seguenti: CIN3, 1.55 (intervallo di confidenza al 95%, 1.41-1.70); carcinoma squamoso in stadio precoce, 0.49 (0.36-0.67); carcinoma squamoso in stadio avanzato, 0.44 (0.33-0.57); carcinoma squamoso in stadio ignoto, 0.69 (0.48-0.99); adenocarcinoma in situ, 1.44 (0.72-2.88); adenocarcinoma in stadio iniziale, 2.65 (0.82-8.53); adenocarcinoma in stadio avanzato, 1.03 (0.56-1.91); e adenocarcinoma in stadio ignoto, 0.46 (0.23-0.92).

Conclusioni: Dopo la loro stabilizzazione, le variazioni dell'incidenza per stadio di malattia comprendevano un aumento del 55% per la CIN3, una diminuzione del 45-50% per i carcinomi squamosi precoci ed avanzati, e nessun cambiamento significativo per i tumori ghiandolari. I dati serviranno a quantificare l'impatto incrementale della conversione allo screening basato sul test HPV.

Area di pertinenza: Ricerca e innovazione tecnologica

Titolo: Riproducibilità inter-laboratorio della doppia colorazione p16^{ink4a}/Ki-67 in donne HPV positive: risultati dello studio NTCC2

Autori: P. Mancuso¹, P. Giorgi Rossi¹, F. Venturelli^{1,2}, E. Allia³, G. Ronco⁴, D. Gustinucci⁵, S. Bulletti⁵, E. Cesarini⁵, F. Carozzi⁶, S. Bisanzi⁶, T. Rubino⁷, G. Carlinfante⁷, N. Marchi⁸, A. Farruggio⁸, T. Pusiol⁹, F. Rollo¹⁰, M. Benevolo¹⁰ e il Gruppo di lavoro NTCC2

¹ Servizio di Epidemiologia, Azienda Unità Sanitaria Locale – IRCCS Reggio Emilia, Italia

² Clinical and experimental medicine PhD program, Università di Modena e Reggio Emilia

³ Centro Unificato Screening Cervico-vaginale, Torino

⁴ CPO, Torino

⁵ AUSL Umbria1, Perugia

⁶ ISPRO, Firenze

⁷ Centro di Citologia Cervico-Vaginale, Azienda Unità Sanitaria Locale - IRCCS Reggio Emilia

⁸ ULSS 17, Este-Monselice

⁹ APSS, Trento

¹⁰ Istituto Nazionale Tumori Regina Elena IRCCS, Roma

Autore referente: Pamela Mancuso pamela.mancuso@ausl.re.it

tel 0522/335368

Obiettivi

New Technologies for Cervical Cancer 2 (NTCC2) è un trial randomizzato all'interno di programmi di screening organizzati con test HPV-DNA come test primario. Lo scopo di NTCC2 è valutare nuovi biomarkers, Aptima HPV Assay (Hologic) per il test HPV E6-E7 mRNA e CINtec PLUS Assay (Roche Diagnostics) per la doppia colorazione p16^{ink4a}/Ki-67 come test di triage in confronto alla citologia. L'obiettivo dello studio è valutare la riproducibilità inter-laboratorio della lettura del test p16^{ink4a}/Ki-67 tra i campioni raccolti in NTCC2.

Metodi

I campioni di citologia in fase liquida ThinPrep, derivati da 3147 donne positive al HPV-DNA di baseline, sono stati immunocolorati con CINtec® PLUS Assay in quattro centri e sono stati letti in sette diversi centri coinvolti nello screening e nella ricerca sul cervicocarcinoma. I risultati di immunocolorazione sono stati classificati come positivi (almeno una cellula con doppia colorazione p16^{ink4a}/Ki-67), negativi o inadeguati. Ogni vetrino immunocolorato è stato analizzato e valutato in modo indipendente da tre diversi laboratori, per un totale di 8989 letture. Per valutare la riproducibilità inter-laboratorio delle letture, è stata calcolata la Kappa di Cohen (K) per l'accordo complessivo tra lettori multipli e relativo Intervallo di Confidenza al 95% (IC95%), utilizzando il metodo bootstrap con correzione di bias.

Risultati

Il 9.7% delle letture è risultato inadeguato (868/8989), principalmente per scarsa cellularità e per decadimento della colorazione del vetrino. La concordanza totale sulla valutabilità è risultata bassa (K=0.232, IC95%: 0.190-0.274). Considerando solo prima e seconda lettura, la concordanza aumenta (K=0.380, IC95%: 0.324-0.436). Delle 8121 letture valutabili, 2568 sono positive (31.6%) e 5553 negative (68.4%), con una buona concordanza sulla positività (K=0.579, IC95%: 0.552-0.607). Anche in questo caso, considerando solo la prima e la seconda lettura, la concordanza aumenta (K=0.679, IC95%: 0.648-0.709). Nelle 3147 donne HPV+ al baseline sono state individuate 174 lesioni CIN2+. Tra questi 174 casi, 151 avevano il test p16^{ink4a}/Ki-67 valutabile: 104 sono risultati positivi per tutte le tre letture, 22 per due letture su tre, e 15 per una sola lettura. Dieci sono risultati negativi per tutte e tre le letture. La concordanza complessiva sulla positività nelle CIN2+ risulta K=0.449 (IC95%: 0.318-0.597) mentre nelle non CIN2+ risulta K=0.542 (IC95%: 0.508-0.579).

Conclusioni

La doppia colorazione p16^{ink4a}/Ki-67 ha mostrato una moderata riproducibilità molto simile a quella del pap test. NTCC2 è il primo studio che ha valutato in maniera sistematica la riproducibilità dell'interpretazione della doppia colorazione tra più laboratori nella real practice. Per l'introduzione del test p16 come test di triage in alternativa al pap test o ad altri test molecolari saranno fondamentali, oltre ai dati di riproducibilità, i risultati di sensibilità, specificità, VPP, Dr e, non ultimo, i costi.

Area di pertinenza: Approfondimenti diagnostici e trattamento

Titolo: Ruolo del curettage endocervicale per lo studio dell'endocollo in paz. con GSC non visibile.

Autori: G. Oliverio, A. Tononi, P. Assirelli, M. Piva, A. Parodi, L. Grosso, D. Canuti;

Ausl Romagna, ambito di Rimini.

Autore referente: Giovanni Oliveiro giovanni.oliverio@auslromagna.it tel.339 3311145

Obiettivi

Valutare l'utilità diagnostica del curettage endocervicale in pazienti in screening, inviate a colposcopia di secondo livello per pap-test anormale o persistenza di hpv-test positivo, in casi con GSC non visibile e senza aree di trasformazione anormale escervicali.

Metodi: Nel 2018 sono state sottoposte a curettage endocervicale 141 donne di età compresa tra 25 e 64 anni, con le caratteristiche precisate negli obiettivi; nei casi con es. istologico del curettage risultato CIN2+ è stata eseguita la conizzazione; nei casi con es. istologico del curettage neg/L-SIL le pazienti sono in follow-up.

Risultati

Le pazienti che avevano eseguito il pap test erano 33(23%) e 6 di esse avevano ASC-H/H-SIL: in queste ultime l'esame istologico del curettage è stato CIN2+, l'esame istologico del cono è stato H-SIL in 5 pazienti ed L-SIL in 1 paziente ;nelle 27 pazienti con citologia d'invio ASC-US,L-SIL e AGC l'esame istologico del curettage è risultato neg./L-SIL e sono in follow-up.

Le pazienti con hpv-test positivo erano 108(77%);43 di queste avevano citologia AGC,ASC-H o H-SIL: l'esame istologico del curettage è stato ADENOCARCINOMA in 2 casi, CIN 2+ in 13 casi e neg/L-SIL in 28 casi; l'esame istologico del cono è stato ADENOCARCINOMA IN SITU in 2 pazienti, H-SIL in 8 pazienti ed L-SIL in 5 pazienti. Nelle 65 pazienti con citologia neg/ASC-US/L-SIL l'esame istologico del curettage è stato CIN 2+ in 4 casi nei quali l'esame istologico del cono è stato H-SIL.

Conclusioni

Sono state eseguite 25 conizzazioni(18%) su 141 pazienti sottoposte a colposcopia e curettage; l'esame istologico del cono ha confermato quello del curettage nei 2 Casi di adenocarcinoma e in 17 delle 23 pazienti con H-SIL.

I risultati ottenuti in questa casistica hanno confermato la validità del curettage endocervicale per lo studio delle pazienti con GSC non visibile

Area di pertinenza: Approfondimenti diagnostici e trattamento

Titolo: Citologia vaginale degli elementi ghiandolari atipici in pazienti con isterectomia per adenocarcinoma dell'endometrio

Autori: Pironi F., Di Claudio G., Fabbri E., Szymczuk S.

Ospedale Santa Maria delle Croci

Unità Operativa di Anatomia Patologica

Viale Vincenzo Randi 5, 48121 Ravenna

Autore referente: Flavio Pironi flavio.pironi@auslromagna.it tel.: 0544 285367

Obiettivi

Il fondo vaginale è la sede più comune di recidiva in pazienti trattati per adenocarcinoma dell'endometrio. Sebbene numerosi gli studi dimostrino che il tasso di rilevamento delle recidive in soggetti asintomatici ottenuto tramite la citologia vaginale sia sostanzialmente basso, questo esame rimane ancora oggi parte integrante degli algoritmi di gestione e controllo clinico dei pazienti sottoposti ad isterectomia. Al fine di valutare ulteriormente l'efficacia della citologia vaginale come strumento di sorveglianza, è stata condotta una revisione della morfologia degli elementi ghiandolari in quadri citologici di atipia verificandone l'accuratezza diagnostica.

Metodi

Al servizio di citopatologia dell'Anatomia Patologica del presidio Ospedaliero di Ravenna, dal 01/01/2016 al 01/04/2019 sono state analizzate 1079 citologie vaginali di pazienti isterectomizzate per neoplasia endometriale. I preparati citologici refertati come atipici, allestiti secondo la metodica convenzionale di Papanicolaou, sono stati valutati da 4 citologi conducendo un'ulteriore analisi dettagliata della documentazione ottenuta dal follow-up. Sono stati infine determinati i principali parametri per la stima dell'accuratezza diagnostica.

Risultati

Dei 1079 preparati citologici analizzati si sono evidenziati 14 casi di atipia ghiandolare con un numero di recidive di neoplasia pari a 5. Gli elementi ghiandolari atipici rinvenuti mostravano complessivamente caratteristiche morfologiche compatibili con quelle ben note in letteratura, rilevando l'assenza di cellule macrofagiche schiumose multinucleate. Nella valutazione dell'accuratezza emergeva che il valore della sensibilità era pari a 38,46%, la specificità si attestava a 99,16% ed il valore predittivo positivo (VPP) per neoplasia endometriale a 35,71%.

Conclusioni

Nell'esame citologico della cupola vaginale la frequenza di recidive di adenocarcinoma dell'endometrio è tradizionalmente bassa sebbene l'eterogeneità dei dati di letteratura, compresi tra il 0,1% ed il 50%, dipenda dalla stadiazione del tumore. La frequenza riscontrata in questo studio (0,46%) appare giustificata dal fatto che l'80% delle neoplasie rinvenute erano di stadio I FIGO 2009. L'importanza d'intercettare i quadri atipici rimane un traguardo da focalizzare con estrema cura e l'indicazione all'esame bioptico rimane un utile strumento per confermare la presenza di adenocarcinoma. Oltre la morfologia, la determinazione del profilo immunofenotipico con marcatori come vimentina, p53 e ki67 è utile nella definizione dell'istotipo e del grado, fornendo indicazioni prognostiche e terapeutiche.

La raccolta di una storia clinica completa e un attento esame obiettivo con campionamento bioptico delle eventuali lesioni visibili, rimane ad oggi una strategia di monitoraggio necessaria per il rilevamento di recidiva vaginale.

Area di pertinenza: HPV di Screening

Titolo: Follow Up post colposcopico con esito negativo al test HPV: rilevanza del co-testing

Autori: Raffaella Rizzolo¹, Cristina Larato¹, Paola Armaroli¹, Laura De Marco², Elena Allia², Donatella Maso², Vania Buratti², Daniela Loche², Giuseppina Alfonso², Maria Teresa Benenti², Elisa Ferrentino², Lorenzo Graneri², Patrizia Luparia², Luigia Macri², Anna Gillio Tos²

¹ CPO, Centro per la Prevenzione Oncologica in Piemonte, Torino

² Centro Unico Screening Cervico-Vaginale, AOU Città della Salute e della Scienza, Torino

Autore referente: Raffaella Rizzolo raffaella.rizzolo@cpo.it tel. 011 6333851

Obiettivi

Per il Follow Up (FU) post colposcopico di donne non inviate a trattamento, l'algoritmo ministeriale raccomanda il richiamo dopo un anno ad eseguire un esame di FU che prevede un co-testing (Test HPV e Pap test).

Obiettivo generale è valutare la rilevanza del co-testing, ovvero dell'aggiunta del Pap test nel FU post colposcopico di questa categoria di donne anche in caso di esito negativo al test HPV di FU.

Obiettivi specifici sono:

- i) rilevare il numero di lesioni di alto grado identificabili a seguito di un test HPV negativo nel FU post colposcopico
- ii) valutare il VPN di un test HPV negativo nel FU post colposcopico
- iii) effettuare un'analisi di costo-efficacia

Metodi

Sono incluse nello studio le donne residenti a Torino che hanno partecipato allo studio *Pilota-HPV* (anni 2010-2013) o che hanno aderito al programma regionale di screening cervicale con test HPV primario (*DGR 2013*, anni 2014-2018). Sono state selezionate le donne che a seguito di un invio in colposcopia non sono state inviate a trattamento, e hanno eseguito il test di FU post colposcopico (co-testing) negli anni 2011-2018 il cui esito è risultato negativo al test HPV.

Per gli anni 2010-2013 sono state incluse le donne >35 anni, per gli anni 2014-2018 le donne > 30 anni.

Risultati

Negli anni 2011-2018 sono state identificate 2320 (310, *Pilota-HPV*; 2010, *DGR*) donne che a seguito di un invio in colposcopia non sono state sottoposte a trattamento e hanno eseguito un co-testing nel FU post colposcopico. Tra queste, 1171 (50.47%, 95%CI 48.4-52.5) hanno avuto esito negativo al test HPV, tra cui 14 (1.2%) hanno avuto una citologia ASCUS+ (1 ASCUS, 13 LSIL). Sono state rilevate 1 CIN2 e 2 CIN3 istologicamente confermate, tutte e tre con citologia negativa al primo co-testing di FU. Il VPN del test HPV è risultato 99.7% (95%CI 99.3-99.9).

Non allestendo il Pap test (co-testing) a seguito di un esito HPV negativo si sarebbe risparmiata la lettura di 1171 Pap test. Considerando il costo di allestimento (0.87 euro) e di lettura (7,96 euro) di un singolo Pap test per un totale di 8.83 euro (*HTA, Epidemiologia e Prevenzione 2012*), la stima del risparmio ammonta a 10340 euro.

Conclusioni

Il limitato numero di lesioni di alto grado individuate in donne non sottoposte a trattamento che in seguito a FU post colposcopico hanno ottenuto un esito negativo al test HPV, pone il dubbio sulla rilevanza di utilizzare il co-testing in questo contesto.

L'elevato VPN dell'esito HPV negativo supporta il potenziale invio della donna a ripetere il test HPV l'anno successivo come da protocollo, mantenendo l'accuratezza dell'indagine anche senza co-testing. Tale approccio risulta migliorativo in termini di costo-efficacia.

Si ritiene necessaria la replicazione dell'indagine su un numero esteso di programmi di screening per ottenere la potenza statistica a supporto di una eventuale raccomandazione al non utilizzo del Pap test (co-testing) in caso di esito negativo al test HPV nel FU post colposcopico.

Area di pertinenza: Citologia di screening e di triage

Titolo: La diagnosi citologica delle lesioni cervico-ghiandolari nell'esperienza di Reggio Emilia: studio comparativo cito-istologico e casistiche a confronto.

Autori: Sartori G., Rubino T., Monica M., Fodero C., Carlinfante G.

Struttura Semplice di Citologia Cervico-Vaginale di Screening, Azienda USL / IRCCS di Reggio Emilia

Autore referente: Giuliana Sartori Giuliana.Sartori@ausl.re.it tel. 0522/296774

Obiettivi

La diagnosi citologica di neoplasia endocervicale è oggettivamente difficile, si caratterizza per un'alta percentuale di falsi negativi e nel 50% circa dei casi si associa alla presenza di una lesione squamosa. Scopo di questo studio è il confronto cito-istologico e la genotipizzazione parziale HPV delle diagnosi di AGC fatte presso il Laboratorio Unico AVEN nel triennio 2015-2018 (screening con HPV test e citologia in strato sottile) rispetto alle medesime diagnosi del Centro di Citologia Cervico-Vaginale di Reggio Emilia nel triennio 2012-2015 (screening con Pap-test convenzionale).

Metodi

Revisione delle diagnosi citologiche di AGC con valutazione delle corrispondenti diagnosi istologiche, della relativa genotipizzazione parziale quando disponibile (Cobas 4800, Roche) e confronto tra le due casistiche.

Risultati

Nel triennio 2012-2015 sono state effettuate 62 diagnosi di AGC su un totale di 110462 Pap test convenzionali (0.06%); nel triennio 2015-2018 si sono registrati 69 casi di AGC su 76448 TP (0.09%), tuttavia, se si considerano solo i casi di triage per test HPV+ le diagnosi di AGC sono state 38 su 12003 (0.32%).

Nel periodo 2012-2015 il dato istologico era disponibile in 59 su 62 casi, risultando negativo in 44 casi (74.6%), mentre nei restanti 15 casi (25.4%) era presente una lesione ghiandolare (13) o squamosa CIN2+ (2). Nel periodo 2015-2018 l'istologia era disponibile in 65 casi su 69, risultando negativa in 35 casi (53.8%), con CIN1 in 3 casi (4.6%) e con presenza di una lesione ghiandolare (14) o squamosa CIN2+ (13) nei restanti 27 casi (41.6%). Considerando, invece, la sola citologia di triage l'istologia era disponibile in 35 su 38 casi, in particolare era negativa in 13 (37.1%), con CIN1 in 2 (5.8%) e con una lesione ghiandolare (9) o CIN2+ (11) nei rimanenti 20 casi (57.1%).

Complessivamente 50 (72.5%) dei 69 casi di AGC diagnosticati nel triennio 2015/2018 sono risultati HPV+ ed in 46 di essi l'istologia era disponibile (92.0%). L'HPV16, da solo o in coinfezione, è risultato positivo in 9 dei 14 ADK (64.3%), in 1 delle 16 lesioni squamose (6.3%) ed in 5 delle 16 istologie negative (31.3%). L'HPV18, da solo o in coinfezione, è risultato positivo in 3 dei 14 ADK (21.4%), in 3 delle 16 lesioni squamose (18.8%) ed in 3 delle 16 istologie negative (18.8%). Infine, il gruppo HPV Other, da solo o in coinfezione, è risultato positivo in 4 dei 14 ADK (28.6%), in 14 delle 16 lesioni squamose (87.5%) ed in 11 dei 16 istologici negativi (68.8%).

Conclusioni

I nostri risultati hanno evidenziato un aumento delle diagnosi di AGC nei casi di citologia di triage HPV+ nel triennio 2015-2018 (0.32%) rispetto al triennio 2012-2015 (0.06%) cui però corrisponde solo un modesto aumento delle corrispondenti diagnosi istologiche di ADK (22% vs 25.7%), mentre si è registrato un più considerevole aumento di lesioni squamose CIN 2+ (3.4% vs 31.4%). La revisione dei preparati citologici ha evidenziato la presenza in prevalenza di alterazioni solo a carico di gruppi cellulari, sottolineando la difficoltà, dal punto di vista citologico, di distinguere la componente squamosa rispetto a quella endocervicale, in assenza di cellule singole.

I dati di genotipizzazione parziale, infine, hanno mostrato che la positività per HPV16 è risultata associata ad un maggior rischio di ADK, pertanto la valutazione del genotipo HPV potrebbe risultare utile nella stratificazione del rischio di queste lesioni.

Area di pertinenza: Ricerca e innovazione tecnologica

Titolo: Prevenzione a domicilio. L'auto-prelievo per la ricerca di HPV oncogeni nella lotta al cervicocarcinoma

Autori: Narcisa Muresu¹, Andrea Piana¹, Andrea Cossu¹, Marianna Martinelli², Clementina Cocuzza², Martina Deriu³, Francesca Cosso³, Stefania Mesina³, Marco Bisail³, Giovanni Sotgiu¹, Illari Sechi^{1*}

1 Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Sperimentali

2 Dipartimento di Medicina e Chirurgia - Università di Milano Bicocca

3 Lega Italiana Lotta ai Tumori, sede provinciale di Sassari

Autore referente: Illari Sechi: illarisechi@yahoo.it

Obiettivi: Il presente lavoro, svolto in collaborazione con la Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori (LILT) di Sassari, si pone come obiettivo primario il miglioramento dell'adesione allo screening cervicale nella popolazione femminile "mai aderente" ed il mantenimento dell'adesione nelle donne "fidelizzate", attraverso lo strumento dell'autoprelievo vaginale.

Metodi: Il protocollo di studio, ha previsto il reclutamento di tre diverse tipologie di utenti: donne di età compresa tra i 25 e i 64 anni che non hanno aderito mai all'invito per lo screening del cervico carcinoma; donne che hanno eseguito il PAP-TEST da oltre tre anni; donne che hanno eseguito il PAP-TEST o HPV-DNA TEST da meno di un anno. Alle utenti contattate, è stato effettuato un tampone vaginale (FloqSwabs® (Copan) da parte di personale specializzato e consegnato un kit per l'autoprelievo contenente un sistema per il prelievo di un campione di urina del primo mitto, UriSwab™ (Copan), un ulteriore tampone vaginale ed un questionario con specifiche domande al fine di valutare il grado di accettabilità e gradimento all'autoprelievo. Tutti i campioni biologici raccolti sono stati inviati al Laboratorio di Epidemiologia Molecolare della Sezione di Igiene del Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Sperimentali dell'Università degli studi di Sassari, conservati a temperatura ambiente fino al momento dell'analisi. Il protocollo di estrazione del DNA è stato condotto attraverso l'utilizzo del KitQIAamp DNA Mini Kit 50 (QIAGEN); la successiva reazione di amplificazione ha previsto l'utilizzo del kit Anyplex™ II HPV HR Detection.

Risultati: Nel periodo compreso tra i mesi di dicembre 2018-maggio 2019, sono state reclutate 100 utenti (età media 44,5). Il 20% ha dichiarato di non aver mai aderito allo screening. Oltre il 90% delle utenti ha trovato semplice e pratico l'utilizzo del dispositivo e, complessivamente, ha preferito l'autoprelievo al campionamento effettuato dal clinico. E' stata riscontrata una positività per HPV pari al 20% con genotipi più frequenti HPV16, 31, 51 e 56. Il 6% delle donne "mai-aderenti" allo screening è risultata positiva per HPV-16. Elevati livelli di concordanza sono stati riscontrati tra il prelievo effettuato dal clinico e l'autoprelievo vaginale (K Cohen:0,85) e concordanza discreta tra auto prelievo vaginale e auto prelievo di urina (K Cohen:0,60).

Conclusioni: Nel complesso i risultati ottenuti, pur riguardanti ancora un ridotto numero di utenti, sono suggestivi di una possibile adozione dell'autoprelievo negli algoritmi dello screening organizzato sia per gli elevati valori di accuratezza evidenziati, sovrapponibili a quelli ottenuti con il tradizionale prelievo effettuato dallo specialista, sia per semplicità di esecuzione, gradimento degli utenti, nonché per i costi contenuti.

Area di pertinenza: Citologia di screening e di triage

Titolo: Evoluzione del processo di centralizzazione della citologia cervicovaginale in AUSL Romagna

Autori: Szymczuk S., Fabbri E., Di Claudio G., Bernardi L., De Paola F., Lucchi I., Rossi G.

Ospedale Santa Maria delle Croci

Unità Operativa di Anatomia Patologica

Viale Vincenzo Randi 5, 48121 Ravenna

Autore referente: Stefania Szymczuk stefania.szymczuk@auslromagna.it tel.: 0544 28 5366

Obiettivi

Il processo di centralizzazione può avvenire attraverso fasi transitorie che evidenziano spesso criticità in termini di organizzazione, qualità di processo e modificazione di modalità operative sedimentate. L'obiettivo è stato quello di analizzare l'evoluzione della centralizzazione della citologia di screening e di triage realizzata in AUSL Romagna nel passaggio dal Laboratorio Unico di Pievesestina (PVS) all'U.O. di Anatomia Patologica di Ravenna (RA), attraverso la valutazione dei parametri di accuratezza disponibili.

Metodi

Lo studio è stato condotto analizzando i dati registrati nei gestionali operativi dell'AUSL Romagna. L'attività del braccio di controllo PVS, riferita al periodo febbraio-dicembre 2018, vedeva la contemporanea presenza di 2 citologi su 6, provenienti da diversi ambiti territoriali (Forlì, Cesena, Rimini e Ravenna), in regime di turnazione settimanale. Il braccio selezionato RA, riferito al primo trimestre 2019, era caratterizzato da 3 unità di personale dedicato quotidianamente alla lettura con turnazione settimanale di un citologo proveniente dagli altri ambiti territoriali, attuando procedure quotidiane di controllo interno di qualità (CQI). I criteri morfologici utilizzati erano quelli del sistema Bethesda 2014.

Risultati

I dati scaturiti dall'analisi effettuata nel braccio PVS, erano i seguenti:

Pap refertati 6231 di cui 2874 di triage (46,12%). La percentuale complessiva di anormalità era 36,33%; gli inadeguati erano 2,07%. La distribuzione classi diagnostiche era: ASCUS 13,2%, LSIL 66,4%, ASCH 13,8%, AGC 1%, HSIL 5,6%, CA 0%. Non erano apparentemente disponibili dati coerenti per il calcolo del VPP complessivo o per classe diagnostica.

L'analisi effettuata nel braccio RA, evidenziava:

Pap refertati 2268 di cui 1171 di triage (51,63%). La percentuale complessiva di anormalità era 38,75%; gli inadeguati erano 1,27%. La distribuzione classi diagnostiche era: ASCUS 9,5%, LSIL 63,3%, ASCH 19,4%, AGC 1,5%, HSIL 5,9%, CA 0,04%. VPP per CIN2+ (%) complessivo per citologia ASCUS+ = 27,95. VPP per CIN2+ (%) per le singole categorie: ASCUS = 3,70; LSIL = 11,86; ASCH = 43,97; AGC = 54,54; HSIL = 87,50; CA = 100,00.

Conclusioni

Sebbene la percentuale di anomalie evidenziate da PVS a RA appaia sostanzialmente invariata si è riscontrata ulteriore diminuzione degli inadeguati rispetto a pregressi valori comunque accettabili. L'apparente VPP complessivo per CIN2+ calcolato in RA sembra attestarsi a valori decisamente maggiori rispetto al dato medio per citologia atipica pubblicato in Regione Emilia-Romagna (15,5%). Particolarmente rilevanti sono state la bassa frequenza delle ASCUS in RA, consolidando l'azzeramento della categoria nel triage, nonché il numero di lesioni clinicamente significative intercettate dalla categoria AGC. Le attività di CQI implementate in RA, pur consentendo una quantificazione preliminare della qualità della citologia, dovrebbero essere condotte sistematicamente con specifici strumenti informatici dedicati a monitorare complessivamente il reale andamento periodico dei parametri analizzati.

Area di pertinenza: Ricerca e innovazione tecnologica

Titolo: Metilazione genica come biomcatore di aggressività: efficacia della combinazione di geni umani e virali nella identificazione di lesioni cervicali di alto grado

Autori: Morena Trevisan¹, Chiara Grasso¹, Laura Gaetano¹, Valentina Fiano¹, Carlotta Sacerdote², Anna Gillio Tos³ e Laura De Marco^{1,2,3}

¹ Laboratorio Epidemiologia Molecolare, CeRMS- Università di Torino e CPO Piemonte

² Epidemiologia dei Tumori, AOU Città della Salute e della Scienza e CPO Piemonte, Torino

³ Centro Unico Cervico-Vaginale, AOU Città della Salute e della Scienza, Torino

Autore referente: Morena Trevisan: laboratorio.epidemiologia@cpo.it

Obiettivi

Il test HPV-DNA, utilizzato come test primario nello screening per la prevenzione del cervicocarcinoma è sensibile ma poco specifico per individuare lesioni pre-neoplastiche di alto grado (hgCIN), e necessita di test di triage per limitare sovra-diagnosi e sovra-trattamento. La metilazione genica è uno dei nuovi biomarcatori in studio con questo obiettivo.

Questo studio intende valutare se la combinazione della metilazione in geni selezionati può aumentare l'efficacia di identificazione di hgCIN. Specificamente, si intende valutare in una popolazione non sottoposta a screening I) l'associazione tra la metilazione dei geni *FAM19A4* (FAM) e *hsa-mir124-2* (MIR) e hgCIN; II) l'efficacia di combinare la metilazione di uno dei due geni precedenti con la metilazione del gene HPV L1.

Metodi

Le analisi di metilazione sono state condotte su DNA estratto da campioni cervicali di 376 donne (età 15-47) non sottoposte a screening e reclutate a Curitiba (Brasile): 204 controlli senza lesioni cervicali (51 HPV+, 153 HPV-), 172 hgCIN (103 CIN2, 69 CIN3). La metilazione del promotore dei geni *FAM19A4* (FAM) e *hsa-mir124-2* (MIR) è stata valutata con QIASure Methylation test (Qiagen); la metilazione sul gene HPV L1 (CpGs 5601-5616) delle donne positive ai ceppi HPV16,18,31,45 con *home made* PCR e pyrosequencing (Fiano, PONE 2018). La performance dei test è stata valutata considerando sensibilità e specificità per lesioni CIN2/3; l'associazione dello stato di metilazione con hgCIN è stimata da Odds Ratio [OR (intervallo di confidenza al 95%)] aggiustati per età, fumo, etnia e numero di partners.

Risultati

Per i geni FAM o MIR sono risultati metilati almeno in un gene 60/240 (29.41%) controlli (14 HPV+, 46 HPV-), 69/103 (66.9%) CIN2 e 59/69 (85.5%) CIN3. La sensibilità per CIN2 e CIN3 è di 67% (57.9-76.0) e 86% (77.2-93.8), la specificità 71% (64.3-76.8). L'associazione tra metilazione di FAM e MIR e rischio di hgCIN è risultata come segue: CIN2/3 [FAM: OR **7.36** (4.66-11.62); MIR: OR **11.26** (6.31-20.09)], CIN2 [FAM: OR **5.08** (3.05-8.46); MIR: OR **6.17** (3.25-11.68)] e CIN3 [FAM: OR **15.02** (7.34-30.75); MIR: OR **28.95** (7.34-30.75)]. Stratificando per età il rischio è maggiore sopra i 35 anni: CIN2/3 [FAM: OR **8.26** (4.61-14.80); MIR: OR **10.18** (4.73-21.93)].

Combinando la metilazione del gene MIR, più performante, con la metilazione nel gene HPV L1, l'associazione aumenta: CIN2/3 OR **132,26** (17,32-∞), CIN2 OR **49,07** (6,02-399,64) e CIN3 OR **448,81** (52,90-∞).

Conclusioni

"QIASure Methylation test" ha dimostrato un tasso di positività per hgCIN più elevato rispetto a quello dichiarato dal produttore. La metilazione di *hsa-mir124-2* è più predittiva, e la sua combinazione con la metilazione in HPV L1 aumenta fortemente l'associazione con hgCIN.

I risultati supportano il ruolo della metilazione come marker di aggressività suggerendo la possibilità di utilizzo combinato di geni selezionati umani e virali per affinare la determinazione del rischio di hgCIN.

Area di pertinenza: Ricerca e innovazione tecnologica

Titolo: Triage di donne giovani con citologia border-line: possibile impiego del test mRNA APTIMA HPV

Autori: Venturoli S^{1*}, Costa S³, Plazzi M¹, Terzano P², Re MC¹

¹UO Microbiologia e Virologia e ²UO Ginecologia e Fisiopatologia della Riproduzione Umana – A.S.L. di Bologna, Policlinico di S.Orsola; ³Casa di Cura Madre Fortunata Toniolo, Bologna.

Autore referente: Simona Venturoli simona.venturoli@unibo.it tel. 3475024851

Obiettivi

La disponibilità di nuovi test molecolari sta cambiando l'approccio allo screening del cervico carcinoma. In particolare, la sovraespressione dell'mRNA E6/E7 di HR-HPV può indicare un rischio maggiore di progressione della malattia rispetto alla presenza del DNA virale. Soprattutto in donne giovani (≤ 35 anni), dove la positività ad HPV-DNA è elevata (circa 20-25%) a fronte di una maggiore regressione delle lesioni preneoplastiche, è particolarmente importante stratificare il rischio oncologico con un test altamente specifico. In quest'ottica, abbiamo valutato l'impiego dei test Aptima HR-HPV e Aptima HPV 16, 18/45, per la ricerca e tipizzazione parziale dell'mRNA E6/E7 di HR-HPV, nel triage di donne giovani (≤ 35 anni), con citologia di screening border-line, seguite presso l'U.O. Ginecologia del Policlinico S.Orsola.

Metodi

Il nostro studio comprende, ad oggi, 127 casi di giovani donne [età mediana 29 anni (range 26-35)] con citologia border line (38 ASCUS/89 LSIL) afferenti al programma di screening della Regione Emilia Romagna. Sui campioni cervicali, raccolti in Thin Prep LBC (Hologic), sono stati eseguiti retrospettivamente i test Aptima HPV-HR e Aptima HPV16, 18/45. I risultati ottenuti sono stati confrontati con quelli del test di routine a DNA (HR-HPV RealTime ABBOTT) e con i risultati della colposcopia e dell'istologia su biopsia mirata.

Risultati: La positività complessiva all'mRNA è risultata pari al 40%, rispettivamente 24% delle ASCUS e 47% delle LSIL. Il 36% delle donne mRNA positive hanno mostrato una infezione da HPV 16 o 18/45. La colposcopia è risultata positiva nel 55% dei casi e nel 7% mostrava aspetti riferibili a lesioni di alto grado (Area di Trasformazione Atipica G2). È stata eseguita una biopsia mirata su tutti i casi con colposcopia positiva. Tutti i casi con istologia CIN2 o maggiore (CIN2+), il 71% delle CIN1 ed il 13% dei casi negativi sono risultati HPV mRNA positivi. Il test HPV DNA ha mostrato una positività sovrapponibile a HPV mRNA nelle CIN2+ (100%) e CIN1 (79%), mentre nelle donne con istologia negativa la positività al DNA è risultata del 75%. In sintesi, l'HPV mRNA ha mostrato una sensibilità del 100% per CIN2+ ed una specificità maggiore rispetto al DNA (52% vs 21%).

Conclusioni

L'utilizzo del test Aptima HPV-HR nel triage di donne giovani con citologia border-line potrebbe consentire una stratificazione del rischio oncologico più accurata, riducendo il numero di casi inviati al secondo livello, prospettando inoltre la possibilità di estendere l'intervallo di follow-up nel caso di negatività a HR-HPV mRNA.