ISPRO
Istituto per lo studio, la prevenzione e la rete oncologica

Istituto Oncologico Veneto I.R.C.C.S.

GISCi
Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma

Ruolo della citologia nel protocollo di richiamo ad un anno

Dott. Pompeo Giampaolo e Dott.ssa Gori Silvia

27 • 28 ottobre, Verona
CONVEGNO NAZIONALE GISCi 2022

Presenter:
Dott. Pompeo Giampaolo

Il sottoscritto POMPEO GIAMPAOLO

ai sensi dell'art. 3.3 sul Conflitto di Interessi, pag. 17 del Reg. Applicativo dell'Accordo Stato-Regione del 5 novembre 2009,

dichiara

☒ *che negli ultimi due anni NON ha avuto rapporti diretti di finanziamento con soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario*

☐ *che negli ultimi due anni ha avuto rapporti diretti di finanziamento con i seguenti soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario:*

- *……*
- *……*

Obiettivo di questa raccolta dati e contesto di applicazione

Verificare se ci siano le condizioni per rendere più efficiente il protocollo del richiamo a un anno, valutando l'introduzione di un test di triage:

- Citologia
- Genotipizzazione HPV

- Questi sono test già effettuati in molti centri
- Applicazione retrospettiva di possibili protocolli alternativi sulla casistica delle donne già screenate (dati già disponibili nei vari centri)

Quale è la strategia applicata al Richiamo a un anno in Italia?

- Invio in colposcopia delle donne HPV persistenti

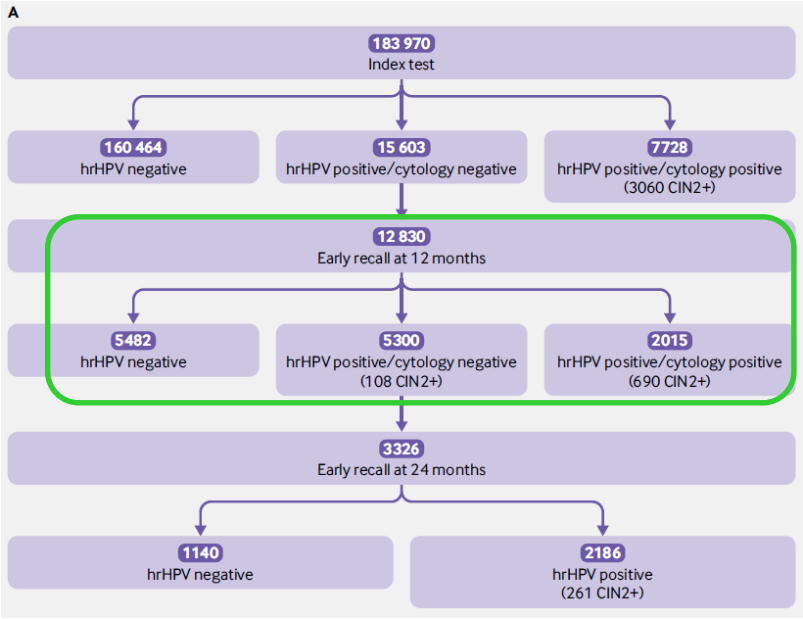
Dati di Firenze (2013 – 2017)

- 123843 donne screenate
- 2455 colposcopie al baseline (717 CIN2+)
- 2734 HPV persistenti (2526 colposcopie al R a 1 anno – 278 CIN2+)
- DR e VPP al R a un anno: 2.2‰ e 11%

Tratto da: Carozzi F, Burroni E, Confortini M, et al. Implementation of a centralized HPV-based cervical cancer screening programme in Tuscany: First round results and comparison with the foregoing Pap-based screening programme. *J Med Screen*. 2022;29(2):110-122. doi:10.1177/09691413211067922

Quale è la strategia applicata al Richiamo a un anno in uso in altri Paesi?

United Kingdom



- Triage citologico al R a un anno
- se Pap triage NILM, FUP a ulteriori 12 mesi con solo test HPV

Dati di 6 centri NHS:

- 183970 donne screenate
- 7315 donne HPV persistenti (2015 a colposcopia – 690 CIN2+ su 1937 colpo effettuate)
- DR e VPP al R a un anno (HPV+/cito+): 3.7 ‰ e 36%

Tratto da: Rebolj M, Rimmer J, Denton K, et al. Primary cervical screening with high risk human papillomavirus testing: observational study. *BMJ*. 2019;364:l240. Published 2019 Feb 6. doi:10.1136/bmj.l240

Quali sono i dati considerati in questa analisi per il GISCI?

- Firenze: periodo luglio 2016 – giugno 2018; 40496 donne screenate
- Padova (PD), Emilia Romagna (ER) e Umbria (UM): periodo 2015 – 2018 - 230218 donne

PD: 141645; ER: 51491; UM: 37082

Test HPV e citologia:

- rilevazione HPV-HR con genotipizzazione parziale (HPV16, HPV18, Other HPV)
- citologia per tutte le donne risultate HPV-HR+ (risultato della citologia non utilizzato attivamente nell'attuale protocollo)

Quali sono i parametri considerati per questa analisi?

- risultato test HPV e dettaglio della genotipizzazione ("16/18" e "non 16/18")
- risultato della citologia al R a un anno: Negativo (NILM), Basso grado (LG) e Alto grado (HG: ASC-H, HSIL. AGC, CA e ADK)
- colposcopie effettuate al R a un anno
- lesioni CIN2+ e CIN3+ trovate al R a un anno - n° e %
- DR e VPP per CIN2+ delle strategie al R a un anno
- sensibilità relativa (%) per lesioni CIN2+ e CIN3+

Quali sono le strategie alternative messe a confronto rispetto a quella attuale?

- Strategia 1: invio a colposcopia se HPV+ e citologia LG+
- Strategia 2: invio a colposcopia se positivo a HPV 16/18 o citologia LG+
- Strategia 3: invio a colposcopia se HPV+ e citologia HG
- Strategia 4: invio a colposcopia se positivo a HPV 16/18 o citologia HG

I dati nel dettaglio – performance R a 1 anno (Firenze)

Firenze						CIN2+		CIN3+	
Tipo HPV	Citologia di triage	N°	CIN2	CIN3+	Cancro	N°	%	N°	%
16/18	NILM	255	12	4	0	16	6,27%	4	1,57%
16/18	LG	70	15	1	0	16	22,86%	1	1,43%
16/18	HG	36	11	10	2	23	63,89%	12	33,33%
Non 16/18	NILM	730	20	4	0	24	3,29%	4	0,55%
Non 16/18	LG	109	9	0	1	10	9,17%	1	0,92%
Non 16/18	HG	30	8	4	0	12	40,00%	4	13,33%
Totale		**1230**	**75**	**23**	**3**	**101**	**8,21%**	**26**	**2,11%**

Performance della strategia attuale:

DR lesioni CIN2+ al R a 1 anno: 101/40496 (2.5‰)
VPP di HPV-HR+ per lesioni CIN2+: 8.2%

I dati nel dettaglio – performance R a 1 anno (Padova)

Padova						CIN2+		CIN3+	
Tipo HPV	Citologia di triage	N°	CIN2	CIN3+	Cancro	N°	%	N°	%
16/18	NILM	255	4	5	0	9	3,53%	5	1,96%
16/18	LG	99	7	2	0	9	9,09%	2	2,02%
16/18	HG	29	8	8	0	16	55,17%	8	27,59%
Non 16/18	NILM	850	7	3	0	10	1,18%	3	0,35%
Non 16/18	LG	266	13	2	0	15	5,64%	2	0,75%
Non 16/18	HG	55	12	5	1	18	32,73%	6	10,91%
Totale		**1554**	**51**	**25**	**1**	**77**	**4,95%**	**26**	**1,67%**

Performance della strategia attuale:

DR lesioni CIN2+ al R a 1 anno: 77/141645 (0.5‰)
VPP di HPV-HR+ per lesioni CIN2+: 4.9%

I dati nel dettaglio – performance R a 1 anno (Umbria)

Umbria						CIN2+		CIN3+	
Tipo HPV	Citologia di triage	N°	CIN2	CIN3+	Cancro	N°	%	N°	%
16/18	NILM	202	11	8	0	19	9,41%	8	3,96%
16/18	LG	37	3	3	0	6	16,22%	3	8,11%
16/18	HG	32	8	15	3	26	81,25%	18	56,25%
Non 16/18	NILM	556	17	4	0	21	3,78%	4	0,72%
Non 16/18	LG	106	9	3	0	12	11,32%	3	2,83%
Non 16/18	HG	42	10	9	0	19	45,24%	9	21,43%
Totale		**975**	**58**	**42**	**3**	**103**	**10,56%**	**45**	**4,62%**

Performance della strategia attuale:

DR lesioni CIN2+ al R a 1 anno: 103/37082 (2.8‰)
VPP di HPV-HR+ per lesioni CIN2+: 10.6%

I dati nel dettaglio – performance R a 1 anno (Emilia Romagna)

Emilia Romagna						CIN2+		CIN3+	
Tipo HPV	Citologia di triage	N°	CIN2	CIN3+	Cancro	N°	%	N°	%
16/18	NILM	122	5	3		8	6,6%	3	2,5%
16/18	LG	26	0	0		0	0,0%	0	0,0%
16/18	HG	81	3	4		7	8,6%	4	4,9%
Non 16/18	NILM	513	7	6		13	2,5%	6	1,2%
Non 16/18	LG	71	12	2		14	19,7%	2	2,8%
Non 16/18	HG	17	3	1		4	23,5%	1	5,9%
Totale		**830**	30	16	0	**46**	5,5%	**16**	1,9%

Performance della strategia attuale:

DR lesioni CIN2+ al R a 1 anno: 46/51491 (0.9‰)
VPP di HPV-HR+ per lesioni CIN2+: 5.5%

I dati nel dettaglio – PD, FI e UM (Complessivo)

FI + PD + UM						CIN2+		CIN3+	
Tipo HPV	Citologia di triage	N°	Cin2	Cin3+	Cancro	N°	%	N°	%
16/18	Negativo	712	27	17	0	44	6,18%	17	2,39%
16/18	Basso grado	206	25	6	0	31	15,05%	6	2,91%
16/18	Alto grado	97	27	33	5	65	67,01%	38	39,18%
Non 16/18	Negativo	2136	44	11	0	55	2,57%	11	0,51%
Non 16/18	Basso grado	481	31	5	1	37	7,69%	6	1,25%
Non 16/18	Alto grado	127	30	18	1	49	38,58%	19	14,96%
All	**All**	**3759**	**184**	**90**	**7**	**281**	**7,48%**	**97**	**2,58%**

Performance della strategia attuale (centri di PD, FI e UM):

DR lesioni CIN2+ al R a 1 anno: 281/219223 (1.3‰)
VPP di HPV-HR+ per lesioni CIN2+: 7.5%

Quante lesioni CIN2+ sono caratterizzate da una citologia di triage NILM? Qual potrebbe essere il contributo della genotipizzazione?

CIN2+ con citologia NILM
120
% CIN2+ con citologia NILM/totale CIN2+
36,7

Range: 24,7 % - 45,7 %

Centro Screening	N° NILM/tot CIN2+ (n° e % HPV16/18+)
Firenze	40/101 (16; 40%)
Padova	19/77 (9; 47,4%)
Emilia Romagna	21/46 (8; 38,1%)
Umbria	40/103 (19; 47,5%)

Mandando in colposcopia le donne HPV16/18+, recupero il 43,3% delle lesioni CIN2+ con citologia NILM

Italia vs UK – confronto protocollo R a un anno solo HPV-HR+

Dati UK: il 13% delle donne HPV+/cito- al R a un anno (108 donne) aveva una CIN2+ (campione di 849 donne HPV+/cito- che hanno effettuato la colposcopia).

* simulando l'applicazione del protocollo con invio a colpo delle donne HPV-HR+, ipotizzando un tasso di adesione alla colposcopia al R a un anno del 96% (riportato nell'articolo).

	Donne screenate	colposcopie effettuate	Lesioni CIN2+	CIN2+ con citologia NILM	CIN2+ con citologia NILM/totale (%)	VPP per CIN2+ (strategia HPV+)	VPP per CIN2+ (strategia HPV+/cito-)
Italia	270714	4589	327	120	36,7%	7,1%	3,4%
UK*	183970	7022	1350	660	48,9%	19,2%	13,0%

Criticità dati UK: partecipazione al FUP a 24 mesi al 76%

I dati nel dettaglio – performance strategie alternative R a 1 anno (Firenze)

Strategia 1: invio a colposcopia se HPV+ e cito LG+				**Strategia 2:** invio a colposcopia se positivo al 16/18 o citologia LG+			
Sensibilità relativa (cin3+):	18/26	69,2%	8 lesioni perse	Sensibilità relativa (cin3+):	22/26	84,6%	4 lesioni perse
Sensibilità relativa (cin2+):	61/101	60,4%	40 lesioni perse	Sensibilità relativa (cin2+):	77/101	76,2%	24 lesioni perse
N° colposcopie evitate sul totale	985/1230	80,1%	245 colpo effettuate	N° colposcopie evitate sul totale	730/1230	59,3%	500 colpo effettuate
VPP CIN2+	61/245	24,9%		VPP CIN2+	77/500	15,4%	
Strategia 3: invio a colposcopia se HPV+ e citologia HG				**Strategia 4:** invio a colposcopia se positivo al 16/18 o citologia HG			
Sensibilità relativa (cin3+):	16/26	61,5%	10 lesioni perse	Sensibilità relativa (cin3+):	21/26	80,8%	5 lesioni perse
Sensibilità relativa (cin2+):	35/101	34,7%	66 lesioni perse	Sensibilità relativa (cin2+):	67/101	66,3%	34 lesioni perse
N° colposcopie evitate sul totale	1164/1230	94,6%	66 colpo effettuate	N° colposcopie evitate sul totale	839/1230	68,2%	391 colpo effettuate
VPP CIN2+	35/66	53,0%		VPP CIN2+	67/391	17,1%	

I dati nel dettaglio – performance strategie alternative R a 1 anno (Padova)

Strategia 1: invio a colposcopia se HPV+ e cito LG+				**Strategia 2:** invio a colposcopia se positivo al 16/18 o citologia LG+			
Sensibilità relativa (cin3+):	18/26	69,2%	8 lesioni perse	Sensibilità relativa (cin3+):	23/26	88,5%	3 lesioni perse
Sensibilità relativa (cin2+):	58/77	75,3%	19 lesioni perse	Sensibilità relativa (cin2+):	67/77	87,0%	10 lesioni perse
N° colposcopie evitate sul totale	1105/1554	71,1%	449 colpo effettuate	N° colposcopie evitate sul totale	850/1554	54,7%	704 colpo effettuate
VPP CIN2+	58/449	12,9%		VPP CIN2+	67/704	9,5%	
Strategia 3: invio a colposcopia se HPV+ e citologia HG				**Strategia 4:** invio a colposcopia se positivo al 16/18 o citologia HG			
Sensibilità relativa (cin3+):	14/26	53,8%	12 lesioni perse	Sensibilità relativa (cin3+):	21/26	80,8%	5 lesioni perse
Sensibilità relativa (cin2+):	34/77	44,2%	43 lesioni perse	Sensibilità relativa (cin2+):	52/77	67,5%	25 lesioni perse
N° colposcopie evitate sul totale	1470/1554	94,6%	84 colpo effettuate	N° colposcopie evitate sul totale	1116/1554	71,8%	438 colpo effettuate
VPP CIN2+	34/84	40,5%		VPP CIN2+	52/438	11,9%	

I dati nel dettaglio – performance strategie alternative R a 1 anno (Umbria)

Strategia 1: invio a colposcopia se HPV+ e cito LG+				**Strategia 2:** invio a colposcopia se positivo al 16/18 o citologia LG+			
Sensibilità relativa (cin3+):	33/45	73,3%	12 lesioni perse	Sensibilità relativa (cin3+):	41/45	91,1%	4 lesioni perse
Sensibilità relativa (cin2+):	63/103	61,2%	40 lesioni perse	Sensibilità relativa (cin2+):	82/103	79,6%	21 lesioni perse
N° colposcopie evitate sul totale	758/975	77,7%	217 colpo effettuate	N° colposcopie evitate sul totale	556/975	57,0%	419 colpo effettuate
VPP CIN2+	63/217	29,0%		VPP CIN2+	82/419	19,6%	
Strategia 3: invio a colposcopia se HPV+ e citologia HG				**Strategia 4:** invio a colposcopia se positivo al 16/18 o citologia HG			
Sensibilità relativa (cin3+):	27/45	60,0%	18 lesioni perse	Sensibilità relativa (cin3+):	38/45	84,4%	7 lesioni perse
Sensibilità relativa (cin2+):	45/103	43,7%	58 lesioni perse	Sensibilità relativa (cin2+):	70/103	68,0%	33 lesioni perse
N° colposcopie evitate sul totale	901/975	92,4%	74 colpo effettuate	N° colposcopie evitate sul totale	662/975	67,9%	313 colpo effettuate
VPP CIN2+	45/74	60,8%		VPP CIN2+	70/313	22,4%	

I dati nel dettaglio – performance strategie alternative R a 1 anno (ER)

Strategia 1: invio a colposcopia se HPV+ e cito LG+				**Strategia 2:** invio a colposcopia se positivo al 16/18 o citologia LG+			
Sensibilità relativa (cin3+):	7/16	43,8%	9 lesioni perse	Sensibilità relativa (cin3+):	10/16	62,5%	6 lesioni perse
Sensibilità relativa (cin2+):	25/46	54,3%	21 lesioni perse	Sensibilità relativa (cin2+):	33/46	71,7%	13 lesioni perse
N° colposcopie evitate sul totale	635/830	76,5%	195 colpo effettuate	N° colposcopie evitate sul totale	513/830	61,8%	317 colpo effettuate
VPP CIN2+	25/195	12,8%		VPP CIN2+	33/317	10,4%	
Strategia 3: invio a colposcopia se HPV+ e citologia HG				**Strategia 4:** invio a colposcopia se positivo al 16/18 o citologia HG			
Sensibilità relativa (cin3+):	5/16	31,3%	11 lesioni perse	Sensibilità relativa (cin3+):	8/16	50,0%	8 lesioni perse
Sensibilità relativa (cin2+):	11/46	23,9%	35 lesioni perse	Sensibilità relativa (cin2+):	19/46	41,3%	27 lesioni perse
N° colposcopie evitate sul totale	732/830	88,2%	98 colpo effettuate	N° colposcopie evitate sul totale	584/830	70,4%	246 colpo effettuate
VPP CIN2+	11/98	11,2%		VPP CIN2+	19/246	7,7%	

I dati nel dettaglio – performance strategie alternative R a 1 anno (complessivo)

Strategia 1: invio a colposcopia se HPV+ e cito LG+				**Strategia 2:** invio a colposcopia se positivo al 16/18 o citologia LG+			
Sensibilità relativa (cin3+):	76/113	67,3%	37 lesioni perse	Sensibilità relativa (cin3+):	96/113	85,0%	17 lesioni perse
Sensibilità relativa (cin2+):	207/327	63,3%	120 lesioni perse	Sensibilità relativa (cin2+):	259/327	79,2%	68 lesioni perse
N° colposcopie evitate sul totale	3483/4589	75,9%	1106 colpo effettuate	N° colposcopie evitate sul totale	2649/4589	57,7%	1940 colpo effettuate
VPP CIN2+	207/1106	18,7%		VPP CIN2+	259/1940	13,4%	
Strategia 3: invio a colposcopia se HPV+ e citologia HG				**Strategia 4:** invio a colposcopia se positivo al 16/18 o citologia HG			
Sensibilità relativa (cin3+):	62/113	54,9%	51 lesioni perse	Sensibilità relativa (cin3+):	88/113	77,9%	25 lesioni perse
Sensibilità relativa (cin2+):	125/327	38,2%	202 lesioni perse	Sensibilità relativa (cin2+):	208/327	63,6%	119 lesioni perse
N° colposcopie evitate sul totale	4267/4589	93,0%	322 colpo effettuate	N° colposcopie evitate sul totale	3201/4589	69,8%	1388 colpo effettuate
VPP CIN2+	125/322	38,8%		VPP CIN2+	208/1388	15,0%	

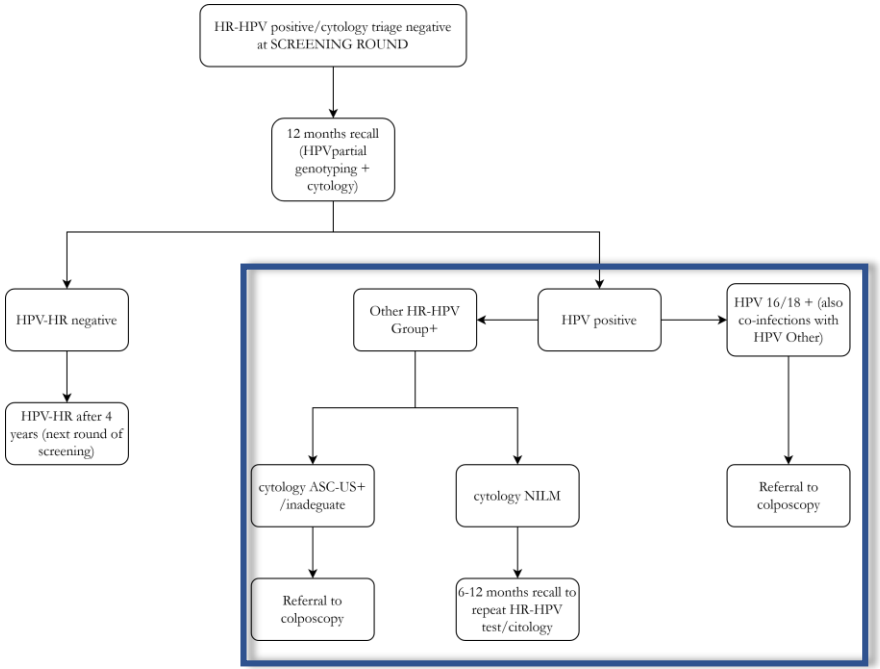
Confronto Strategia n°2 vs. strategia attuale

Sensibilità relativa per CIN2+ : 79%

Colposcopie evitate/posticipate: 58%

Quale potrebbe essere la strategia migliore tra quelle ipotizzate?

La strategia 2 : R a un anno con invio a colposcopia se HPV 16/18+ o citologia LG+



FI+PD+UM+ER	VPP per CIN2+ (%)	Colposcopie evitate/ totale (%)
strategia attuale (HPV-HR+)	7,1%	totale 4589
strategia 1	18,7%	75,9%
strategia 2	13,4%	57,7%
strategia 3	38,8%	93,0%
strategia 4	15,0%	69,8%

Donne HPV-Other+/cito NILM

inviate a FUP a 6-12 mesi (ripetizione del test HPV)

Conclusioni

- strategia attuale R a un anno:
  - 50% delle colposcopie del 1° round (dati di Firenze)
  - lesioni CIN2+ con citologia NILM: 36.7% (dati complessivi)
  - VPP per CIN2+: 7.1% (dati complessivi)

- strategia n°2 applicata al R a un anno (dati complessivi):
  - la citologia potrebbe avere un ruolo importante per la gestione delle donne HPV persistenti "non 16/18"
  - il 58% delle colposcopie sarebbero evitate e/o posticipate (2649 su 4589)
  - VPP per CIN2+: 13.4%
  - sensibilità relativa per CIN2+: 79% (68/327 donne lesioni CIN2+ mandate a un successivo FUP)
  - ancor più necessaria una alta adesione ai protocolli di FUP – potenziare la rete di screening e le sue capacità di intercettare le donne inviate a FUP: sms, messaggi whatsapp e email periodiche
  - ipotesi: applicare questo protocollo per le donne ai round successivi di screening (maggior sicurezza)

Grazie

Firenze – Giampaolo Pompeo, Giuseppe Gorini, Donella Puliti e Cristina Sani
Padova – Silvia Gori
Emilia Romagna – Giuliana Sartori, Cristina Fodero, Cinzia Campari, Roberto Faggiano, Andrea Amico e Carolina Buriani
Umbria - Daniela Gustinucci e Gianfranco Valastro