

# CRITERI GISCI PER L'APPLICAZIONE DI NUOVE TECNOLOGIE NEI PROGRAMMI DI SCREENING DELLA CERVICE UTERINA



A cura del Gruppo di lavoro "Test di primo livello"

Coordinatori: M. L. Schiboni, G. Tinacci

Sottogruppo: "Valutazione di Nuove Tecnologie  
e della Possibile Applicazione negli Screening"

Referenti: M. Confortini, B. U. Passamonti

Componenti:

P. Bulgaresi, CSPO Istituto Scientifico Prevenzione Oncologica Firenze; M. P. Cariaggi, CSPO Istituto Scientifico Prevenzione Oncologica Firenze; M. Confortini, CSPO Istituto Scientifico Prevenzione Oncologica Firenze; M. L. De Falco, ASL Napoli 4; V. Maccallini, ASL Avezzano/Sulmona; B.U. Passamonti, ASL 2 Perugia; G. Pontani, ASL Roma B; A. Pojer, Osp. Santa Chiara Trento; M. L. Schiboni, Az. Osp. S. Giovanni-Addolorata Roma; N. Spita, ASL 2 PERUGIA; G. Tinacci, AS Firenze; G. M. Troni, Istituto Scientifico Prevenzione Oncologica Firenze; M.C. Tufi, ASL Roma G

---

Documento approvato al Convegno Nazionale GISCI 2007

(Catania, 3-4 maggio 2007)

Ultimo aggiornamento: giugno 2007

---

Progetto grafico:

EVIDENZIA immagine&comunicazione - Belluno

---

Per comunicazioni:

Segreteria GISCI

Via del Pratellino, 7 - 50131 Firenze

Tel. +39 055 55374 211 - Fax +39 055 55374 209

s.kom@cspo.it - www.gisci.it

---

# Indice

---

Premessa	2
Aspetti generali	2
Citologia in fase liquida (LBC)	2
Letture automatica	2
<b>1 Citologia in fase liquida</b>	<b>4</b>
1.1 Thinprep: studi condotti in Italia	6
1.2 Surepath: studi condotti in Italia	6
1.3 Conservabilità del campione a temperatura ambiente	7
1.4 Formazione	7
<b>2 Lettura computer-assistita su Pap Test convenzionale</b>	<b>8</b>
2.1 Raccomandazioni	12
<b>3 Impiego di sistemi di lettura computer-assistita nella lettura di preparati citologici in strato sottile</b>	<b>13</b>
3.1 Studi condotti in Italia	13
3.2 Strato sottile e lettura computer assistita: valutazione dei costi	14
<b>Bibliografia essenziale</b>	<b>18</b>
<b>Appendice: Livello delle evidenze e forza delle raccomandazioni (20)</b>	<b>22</b>

## Premessa

Nella primavera 2004 si è svolta a Lione presso l'International Agency for Research on Cancer (IARC) una riunione di consenso, fra i maggiori esperti in Europa, sui Programmi di screening della cervicе uterina. Questa premessa riprende alcune delle linee di indirizzo trattate per le nuove tecnologie per avviare un approfondimento ed una valutazione sistematica sull'argomento. In particolare si sottolineano alcuni punti nei quali si affronta l'applicabilità di due tecnologie che oggi si affiancano alla citologia convenzionale quali:

- Citologia in fase liquida
- Lettura automatica

Il possibile ruolo del test HPV è già stato oggetto di uno specifico documento approvato dal GISCI.

## Aspetti generali

L'applicazione della citologia in fase liquida e della lettura automatica nei Programmi di screening deve basarsi sulla valutazione del costo e sulla sua fattibilità a livello locale. E' imperativo che l'introduzione delle nuove tecnologie si accompagni a studi di valutazione a lungo termine sull'incidenza di cancro invasivo, al monitoraggio e all'implementazione continua della qualità del processo.

L'età e l'intervallo di screening devono essere gli stessi utilizzati per la citologia convenzionale. Per valutazioni di efficacia a lungo termine devono essere disegnati studi randomizzati di confronto fra la citologia convenzionale e quella in studio.

## Citologia in fase liquida (LBC)

Studi di meta-analisi di LBC dimostrano una sensibilità e specificità della metodica per lo meno comparabili a quelle della citologia convenzionale.

I possibili vantaggi della LBC includono un più rappresentativo trasferimento delle cellule dallo strumento di prelievo al vetrino, una riduzione del numero di strisci insoddisfacenti, una riduzione dei tempi di lettura e la possibilità di riutilizzare il liquido residuo per metodiche molecolari. Gli studi dimostrano inoltre un incremento significativo delle lesioni citologiche di alto grado. Queste affermazioni non sono però estrapolabili per tutti gli strumenti disponibili e devono essere conseguentemente rivalutate per singolo sistema introdotto in commercio.

## Lettura automatica

L'introduzione di questa tecnologia si basa sul possibile incremento della sensibilità, ad esempio permettendo una più chiara individuazione di cellule atipiche squamose o ghiandolari di piccole dimensioni. Dovrebbe inoltre permettere un aumento di specificità, selezionando le immagini più atipiche riportabili a criteri oggettivi e riproducibili.

Un vantaggio innegabile di questa tecnologia è l'aumento della produttività.

Alcuni studi randomizzati prospettici indicano che le performances ottenute con l'ausilio dello strumento automatico di lettura sono sovrapponibili a quelle ottenute con la citologia convenzionale. In questa area gli sviluppi della tecnologia sono estremamente rapidi. Uno sviluppo del primo Sistema AutoPap è il Focal Point con lo Slide Wizard. I pochi studi pubblicati indicano una performance equivalente a quella ottenuta con l'AutoPap.

Un altro sistema recentemente commercializzato è il Cytoc ThinPrep Imaging System. Anche per questo strumento gli studi condotti sono scarsi, ma dimostrano un incremento statisticamente significativo di lesioni citologiche di alto grado.

Questa nuova generazione di lettori automatici per citologia in fase liquida immessa in commercio necessita di essere valutata in studi randomizzati.

---

---

Sulla base di quanto sopra riportato, questo documento ha lo scopo di:

- fornire evidenze scientifiche sulla sufficienza dei dati disponibili in letteratura per avviare un processo di integrazione delle nuove tecnologie nella realtà italiana.  
In assenza di tali dati, stimolare eventuali studi multicentrici in grado di dare risposte attendibili in termini di accuratezza e costi
- fornire le informazioni e le linee guida necessarie ad un corretto utilizzo e conseguentemente all'implementazione delle nuove tecnologie nei Programmi di screening
- definire un percorso formativo adeguato per mantenere livelli ottimali nella qualità della lettura
- stimare l'impatto in termini di costi dell'introduzione delle nuove tecnologie in Programmi di screening

E' in primo luogo necessaria una valutazione approfondita dei risultati degli studi condotti sull'efficacia della LBC e della lettura automatica, prendendo in considerazione studi a livello internazionale o effettuati in Italia nell'ambito di Programmi di screening, che abbiano un valido disegno dello studio e soprattutto confrontino le diverse metodologie avendo come end-point lesioni CIN2+ istologicamente confermate.

# 1 CITOLOGIA IN FASE LIQUIDA

Numerose reviews e meta-analisi sono state pubblicate allo scopo di confrontare la sensibilità e specificità relative della LBC rispetto alla citologia convenzionale (CC). I primi studi si sono basati su campioni "split-sample" mentre più recentemente su campioni "direct to vial". Questo cambiamento ha permesso di migliorare le performances della LBC. La maggior parte degli studi mettono a confronto i risultati citologici ottenuti in LBC e CC rilevando una frequenza diagnostica di SIL più alta con l'utilizzo della citologia in strato sottile (Tabelle 1 e 2). Dati molto contraddittori si hanno sulla frequenza della atipie di significato indeterminato che risentono di numerosi fattori confondenti legati alle difficoltà diagnostiche di questa categoria e ad una probabile scarsa esperienza e formazione dei lettori in LBC. Pochissimi studi (Tabelle 3 e 4) hanno come end-point l'istologia e questo è un limite evidente alla rapida introduzione della metodica.

L'effetto dell'introduzione di LBC sul tasso di inadeguati è stato valutato in numerosi studi "direct to vial". Secondo la meta-analisi prodotta da Arbyn il rapporto di inadeguati fra LBC e Citologia convenzionale è 0.70 (95% CI 0.39-1.27).

Da segnalare una recente meta-analisi di Davey nella quale si sottolinea la cattiva qualità della maggior parte degli studi prodotti. L'autore raccogliendo i dati degli studi ritenuti validi arriva a conclusioni in contraddizione con quanto già pubblicato. In particolare l'autore rileva una presenza di inadeguati con la citologia in fase liquida simile a quella della citologia convenzionale.

Pochi studi hanno valutato il risparmio nei tempi di lettura. Viene generalmente sottolineato un risparmio dovuto alla minor superficie di lettura e allo strato sottile, che evita continue messe a fuoco, ma viene altresì rilevata una più intensa concentrazione nella lettura dovuta a possibili casi dove possono essere presenti rare cellule indicative di una lesione di alto grado.

Nello studio prodotto da Payne (2000) la stima del tempo di lettura di un preparato ThinPrep è di 3 minuti contro una media di 4-6 minuti per il convenzionale. A questa devono comunque essere aggiunti circa 2 minuti per la lettura dell'anamnesi e la refertazione comuni alle due tecniche. Sommando questi due minuti al tempo di lettura si ottiene una stima di 5 minuti per il TP e di 6-8 minuti per il convenzionale con un conseguente risparmio stimato variabile dal 16 al 38%.

**Tab. 1 - Thin Prep: Pooled ratios of test positivity for liquid-based cytology (direct-to-vial studies) versus conventional testing**

TEST THRESHOLD	POOLED ESTIMATE	95% CI	N. OF STUDIES
HSIL+	1.72	1.42-2.08	21
LSIL+	1.74	1.47-2.06	21
LSIL	1.80	1.52-2.12	21
ASC+	1.23	1.07-1.40	19
ASC	0.95	0.84-1.09	19

Da Arbyn et al (2004)

**Tab. 2 - SurePath: Pooled ratios of test positivity for liquid-based cytology (direct-to-vial studies) versus conventional testing**

TEST THRESHOLD	POOLED ESTIMATE	95% CI	NO. OF STUDIES
HSIL+	1.47	1.14-1.89	7
LSIL+	1.52	1.24-1.86	7
LSIL	1.54	1.25-1.90	7
ASC+	1.19	0.96-1.46	7
ASC	0.93	0.67-1.31	7

Da Arbyn et al (2004)

**Tab. 3 - Thin Prep: Ratio of sensitivity and specificity for CIN2+**

			NO. OF STUDIES
Ratio of sensitivities (LBC/CC)	0.95	0.88-1.03	2
Ratio of specificity (LBC/CC)	1.08	0.90-1.30	2

Da Arbyn et al (2004)

**Tab. 4 - SurePath: Ratio of sensitivity and specificity for CIN2+**

			NO. OF STUDIES
Ratio of sensitivities (LBC/CC)	0.95	0.81-1.11	1
Ratio of specificity (LBC/CC)	0.94	0.87-1.01	1

Da Arbyn et al (2004)

## 1.1 | THINPREP: STUDI CONDOTTI IN ITALIA

Sono stati condotti in Italia alcuni studi di cui due trial randomizzati.

I dati di studi non randomizzati pubblicati fino ad oggi sono solo relativi ad uno studio condotto presso il CSPO di Firenze su una serie consecutiva di 297 pazienti inviate in colposcopia che avevano eseguito un Pap test nei mesi immediatamente precedenti.

Al momento della colposcopia è stato effettuato un prelievo per la citologia in strato sottile (Thin-Prep) ed i risultati citologici sono stati confrontati con la citologia convenzionale e con il risultato istologico.

I dati mostrano un'accuratezza della metodica sovrapponibile alla citologia convenzionale ma una scarsa concordanza delle categorie diagnostiche fra le due metodiche.

Il trial multicentrico NTCC ha previsto una randomizzazione al primo anno di 50.000 donne in due bracci di cui uno convenzionale, dove era effettuato un Pap test con citologia convenzionale, ed uno sperimentale dove era effettuata una citologia in strato sottile ed un test HPV. I risultati sono in parte pubblicati e dimostrano un incremento di sensibilità (non significativo) ed una più evidente perdita di specificità, legata al maggior numero di diagnosi ASCUS della citologia in strato sottile rispetto a quella convenzionale.

Da sottolineare che lo studio ha evidenziato la necessità di un percorso formativo per i citologi basato non solo su un training iniziale ma su un consolidamento dell'esperienza che richiede un numero congruo di letture di preparati. Lo studio ha inoltre messo in chiara evidenza una diminuzione del numero di inadeguati nei preparati in strato sottile.

Un altro trial multicentrico è stato condotto dalla Regione Abruzzo ed ha coinvolto tre Programmi di screening con una randomizzazione nei due bracci di circa 8.600 donne (4.336 convenzionale vs 4.318 strato sottile).

Lo studio, anche questo in pubblicazione, oltre a confrontare l'accuratezza delle due tecniche ha stimato anche i costi per donna esaminata e per lesione CIN2+ trovata.

Anche questo studio ha evidenziato un calo consistente di inadeguati nel braccio sperimentale.

La sensibilità nei due bracci è stata sostanzialmente uguale.

In controtendenza rispetto allo studio NTCC il numero di diagnosi citologiche ASCUS è diminuito in modo significativo con lo strato sottile.

Sono stati calcolati anche i tempi medi di lettura in relazione alla formazione dei citologi, ottenendo una curva di apprendimento abbastanza significativa, con una riduzione del tempo, rispetto al convenzionale, del 34% dopo un mese e del 53% a regime dopo sei mesi. Questo dato non tiene chiaramente conto dei tempi necessari per anamnesi, refertazione e Controllo di Qualità.

## 1.2 | SUREPATH: STUDI CONDOTTI IN ITALIA

Allo stato attuale non sono stati pubblicati studi randomizzati sul sistema di citologia in fase liquida "SurePath".

Sono stati avviati studi in ambito di Programmi di screening al fine di valutare sensibilità, specificità, tasso di inadeguati e tasso di invio al secondo livello ottenuti con questa metodica rispetto a quella convenzionale.



## 1.3 | CONSERVABILITA' DEL CAMPIONE A TEMPERATURA AMBIENTE

### ThinPrep

Evidenze scientifiche internazionali ed anche alcuni studi condotti in Italia in parte all'interno dello studio NTCC dimostrano che il DNA presente è stabile a temperatura ambiente per diversi anni e conseguentemente permette studi molecolari retrospettivi e la ricerca di HPV nel triage e follow-up successiva agli esami di primo livello per un tempo estremamente ampio.

Il conservante permette anche studi su mRNA che rimane stabile a temperatura ambiente per circa 3 settimane.

### SurePath

I dati conosciuti sul tempo e la temperatura di conservazione del liquido conservante "SurePath" per l'esecuzione di test molecolari sono insufficienti a definire protocolli applicativi in ambito di screening. E' necessario valutare nell'ambito di studi controllati la stabilità delle molecole (DNA, RNA, etc.) in funzione del tempo dal prelievo e della temperatura di conservazione.

**In sintesi: lo strato sottile è non inferiore al convenzionale per la sensibilità, livello dell'evidenza 1 in accordo alla classificazione CeVAS; questa affermazione non è valida per la specificità.**

## 1.4 | FORMAZIONE

La lettura citologica di un Pap test raccolto in fase liquida richiede uno specifico percorso formativo sulla base di criteri uniformi da definirsi a livello nazionale. Tale percorso è auspicabile avvenga in Centri inseriti in Programmi di screening con comprovata esperienza di lettura.

Lettori esperti in citologia convenzionale devono comunque prendere confidenza con le caratteristiche peculiari delle cellule presenti in un vetrino in strato sottile e con il diverso aspetto degli elementi del fondo.

L'esperienza maturata con la citologia convenzionale, pur ovviamente utile, rende talora più difficile l'adattamento ad alcuni nuovi parametri.

Per i lettori non ancora esperti si suggerisce un addestramento direttamente per lo strato sottile, nel caso in cui sia prevista questa metodica di allestimento nel loro Centro di lettura o Programma di screening.

Come per la citologia convenzionale, si raccomanda la partecipazione a Controlli di Qualità interni ed esterni, come già previsto nello specifico documento GISCI.

Numerosi studi a livello internazionale hanno testato la validità della lettura computer assistita, analizzando una importante quantità di dati e di parametri e dimostrando l'affidabilità in termini di accuratezza di questa metodica.

Sono stati pubblicati alcuni studi italiani condotti presso l'Istituto Tumori di Milano, il CPO di Torino ed il CSPO di Firenze che evidenziano un'accuratezza del sistema sovrapponibile alla lettura convenzionale. Inoltre sono stati raccolti dai centri che utilizzano lo strumento di lettura computer-assistita alcuni dati sulle performances dello strumento. In particolare questi dati, che si riferiscono ad un anno di attività, riportano la suddivisione dei vetrini letti dalla macchina sulla base di un indicazione di riletture (Review) o di non necessità di riletture (No Further Review) (Tabella 5)

Dai casi inviati alla riletture è stata inoltre calcolata la frequenza dei vetrini anormali (ASCUS+) e per alcuni centri anche la diagnosi istologica al successivo approfondimento (Tabella 6 e 7).

Questi dati indicano una situazione omogenea per quanto concerne sia la percentuale di NF review (Range 21.02-16.07 media 18.86) che di Process review (vetrini non letti dalla macchina). Questi dati dimostrano anche una adattabilità dello strumento in diverse condizioni di impiego dovute a disomogeneità nel prelievo (molti centri prelievo) e nella fase di fissazione e colorazione. La percentuale di anormalità all'interno dei review varia in modo consistente fra i diversi laboratori (range 1.54-4.09 media 2.32). Una possibile causa di questa variabilità può comunque essere una diversa prevalenza di lesioni nelle popolazioni screenate (primo passaggio o successivi).

Se noi rapportiamo il dato medio sopra indicato (RR= 2.32%) al dato medio italiano (RR circa 2.90%) di invio al secondo livello si può notare che, pur in presenza di una popolazione selezionata (sono stati eliminati i NFR), non vi è in realtà un aumento del tasso di invio al secondo livello. Questo confronto ha comunque molti bias e va quindi considerato come puramente indicativo.

La tabella 8 riporta i dati di riletture rapida o convenzionale dei casi NFR. Questi dati evidenziano un'unica successiva diagnosi citologica di HSIL su un totale di 28759 esami rilette.

La tabella 9 riporta i dati istologici relativi ai 9 casi ASC-US+ del Centro di Perugia in cui non si evidenziano lesioni CIN2+.

**Tab. 5: Distribuzione dei Pap-test in un anno di attività. Utilizzo del Focal Point**

Centri lettura	N. vetrini letti	Further review	No further review	Process review	Rerun
Ivrea	23940	17152 71,65%	4753 19,85%	2035 8,50%	*
Firenze	49560	37197 75,05%	7962 16,07%	4401 8,88%	*
Perugia	37306	26605 71,32%	7399 19,83%	2618 7,02%	684 1,83%
Roma	33703	23337 69,24%	7086 21,02%	3280 9,73%	*
Regione Abruzzo	33190	22308 67,21%	6312 19,02%	3727 11,23%	843 2,54%
<b>Totale</b>	<b>177699</b>	<b>126599</b> <b>71,24%</b>	<b>33512</b> <b>18,86%</b>	<b>16061</b> <b>9,04%</b>	<b>1527</b> <b>0,86%</b>

\* In questi centri i vetrini classificati come Rerun sono stati processati al Focal Point

Tab. 6: Classificazione citologica dei vetrini Review

Centri lettura	Negativi	ASC-US	ASC-H AGC	LSIL	HSIL	Ca invasivi	Totale Anormalità
Ivrea 17152	16802 97.96%	70 0.41%		228 1.33%	44 0.26%	8 0.05%	350 2.04%
Firenze 41598	40538 97.45%	551 1.32%	244 0.59%	149 0.36%	113 0.27%	3 0.01%	1060 2.55%
Perugia 26605	26196 98.46%	180 0.68%	42 0.16%	85 0.32%	102 0.38%		409 1.54%
Roma 23337	23027 98.67%	54 0.23%	9 0,04%	184 0.79%	63 0.27%		310 1.33%
Regione Abruzzo 22308	21396 95.91%	392 1.76%	56 0.25%	379 1.70%	73 0.33%	12 0.05%	912 4.09%
<b>Totale 131.000</b>	<b>127.959 97.68%</b>	<b>1598 1.22%</b>		<b>1025 0.78%</b>	<b>395 0.30%</b>	<b>23 0.02%</b>	<b>3041 2.32%</b>

Tab. 7: Classificazione istologica dei vetrini Further Review (FR)

Centri lettura	FR	Anormali ASCUS+	Istologie Totali	Negativi istologici	CIN 1 istologici	CIN 2+ istologici
Perugia	26605	409	278 67,97%	61 21,94%	116 41,73%	101 36,33%
Firenze	41598	1060	529 49,9%	235 44,42%	107 20,23%	187 35,35%
Regione Abruzzo	22308	912	459 50,33%	111 24,18%	255 55,56%	93 20,26%
Roma	23337	310	143 46,13%	19 13,29%	85 59,44%	39 27,27%
<b>Totale</b>	<b>72250</b>	<b>1631</b>	<b>880 53,95%</b>	<b>191 21,70%</b>	<b>456 51,82%</b>	<b>233 26,48%</b>

Tab. 8: Classificazione citologica dei vetrini NFR

Centri lettura	ASC-US	ASC-H AGC	L-SIL	H-SIL	Totale
Firenze * 7962	35 0,44%	7 0,09%	4 0,05%		46 0,58%
Perugia * 7399	4 0,05%	2 0,03%	3 0,04%		9 0,12%
Roma * 7086	3 0,04%		5 0,07%		8 0,11%
Regione Abruzzo **	32 0,51%	3 0,05%	37 0,59%	1 0,016%	73 1,16%
<b>Totale 28759</b>	<b>74 0,26%</b>	<b>12 0,04%</b>	<b>49 0,17%</b>	<b>1 0,003%</b>	<b>136 0,47%</b>

\* lettura rapida del vetrino N.F.R.

\*\* lettura convenzionale del vetrino N.F.R.

Tab. 9: NFR, distribuzione diagnosi citologiche e istologiche

Valutazione citologica	N. esami	Biopsie pervenute	Diagnosi istologica	
			Negativo	CIN I
LSIL	3	3	1	2
ASC-US	4	1*	/	1
ASC-H	2	2	2	/
<b>Totale</b>	<b>9</b>	<b>6</b>	<b>3</b>	<b>3</b>

\* Dei 3 ASC-US senza biopsia 2 avevano esame colposcopico negativo, 1 successivo follow-up citologico negativo

In relazione all'accuratezza delle diagnosi eseguite con l'ausilio del sistema Focal point è in via di pubblicazione un'ulteriore esperienza italiana (Perugia) nella quale sono stati esaminati al Focal Point GS (FPGS) nell'anno 2004, e contemporaneamente sottoposti a lettura convenzionale, 37306 Pap-test, di cui:

- 34004 (91,15%) erano qualificati per lo scanning (Qualified);
- 3302 (8,85%) erano "Process Review" o "Rerun" e quindi indirizzati direttamente alla lettura convenzionale.

I 34004 campioni "Qualified" risultavano:

- 7399 (19,83%) "No Further Review" (NFR) e quindi teoricamente reperibili come negativi;
- 26605 (71,32%) "Review" e quindi da sottoporre alla lettura della mappa di n. 15 punti (FOV) presso le Review Station.

La riletta convenzionale di tutti i Pap-test ha evidenziato 418 casi ASCUS+, di cui 409 valutati dal FPGS tra i Review e 9 tra i NFR.

E' stato inoltre pubblicato dal CSPO di Firenze uno studio (Tumori, luglio agosto 2006) riguardante una serie consecutiva di 24.503 casi ottenuti su un totale di 153.269 processati in un periodo di 4 anni (2002-2005) e catalogati dal Focal Point come No Further Review. I citologi della U. O. di Citopatologia hanno effettuato una riletura rapida dei NFR che ha dato i seguenti risultati:

Classificazione	Casi	%
Negativi	24.250	98,96
Non valutabili per sangue e/o flogosi	32	0,13
Inadeguati per scarsa cellularità	68	0,27
Cellule endometriali	5	0,02
ASCUS vs Reattivo	118	0,48
ASCUS vs SIL	15	0,06
AGUS	4	0,00
LSIL	11	0,04
<b>Totale</b>	<b>24.503</b>	<b>100,00</b>

Il risultato colposcopico/istologico dei 148 casi classificati alla revisione rapida come ASCUS vs R+ è mostrata nella tabella sottostante:

Risultato finale	ASCUS vs R	ASCUS vs SIL	AGUS	LSIL
Senza ulteriori accertamenti	53	3	1	1
Negativi al follow-up citologico	58	0	1	0
Negativi al follow-up colposcopico	6	11	1	5
Condiloma-CIN I (biopsia)	1	1	0	5
Ad. Cervicale Microinvasivo (biopsia)	0	0	1	0
<b>Totale</b>	<b>118</b>	<b>15</b>	<b>4</b>	<b>11</b>

In sintesi la lettura automatica è non inferiore a quella non assistita (livello di evidenza 1 in accordo alla classificazione CeVAS)

## 2.1 | RACCOMANDAZIONI

Da una serie di esperienze effettuate in ambito nazionale si sono inoltre ricavate alcune indicazioni che, condivise anche da altri laboratori, possono essere uno strumento utile per valutare l'acquisizione di queste apparecchiature in un Programma di screening:

- Il Focal Point System ha una potenzialità di processazione superiore a 40.000 Pap-test di tipo convenzionale annui. Il laboratorio che acquisisce questa apparecchiatura deve avere questa potenzialità o deve essere in grado di consorziarsi con altri laboratori, dotandosi di stazioni di revisione a distanza. Nella seconda ipotesi è consigliabile che la processazione del materiale sia centralizzata in un solo laboratorio per garantire la standardizzazione della colorazione degli strisci da sottoporre al Focal Point.
- L'organizzazione del Programma di screening deve essere tale da garantire un flusso costante di esami per non avere periodi di fermo del sistema, con conseguente impatto negativo sui costi.
- Le performances degli apparecchi devono essere garantite e l'intervento di ripristino in caso di guasti deve essere pressoché immediato.

**Inoltre l'acquisizione del sistema di lettura computer-assistita necessita della messa a punto di alcune procedure operative, che si propongono come raccomandazioni: (livello di evidenza 2++ e forza della raccomandazione A, in base alla classificazione CeVAS)**

- segnalare, nella scheda di risposta per la paziente, che la valutazione è stata fatta con il supporto di un sistema di lettura computer-assistita.
- individuare, a fini legali, la figura di responsabile della risposta No Further Review (N.F.R.) nel responsabile della struttura.
- stabilire una **procedura comune** per tutte le risposte fornite dal Focal Point, come di seguito elencato:
  - Process Review: rilettura completa di tutto il vetrino al proprio microscopio
  - Scant Cellularity: rilettura completa di tutto il vetrino al proprio microscopio
  - Rerun: • ulteriore passaggio del rack o vetrino non processato
  - Review: • lettura dei punti individuati dal Focal Point
    - lettura di tutto il vetrino nel caso che nei punti si siano rilevate delle anomalie
- N.F.R.: accettazione della valutazione indicata dal Focal Point

In molti lavori l'analisi dei dati mostra che nel 1° e 2° quintile si ritrova il maggior numero di lesioni CIN2+, ma mostra che alcune lesioni CIN2+ si ritrovano, anche se in numero limitato, anche nel 4°-5° quintile, consigliando un ampliamento del numero di N.F.R.

Allo stato attuale esistono in commercio due sistemi di lettura computer-assistita impiegabili per la lettura di preparati in strato sottile:

- Cytoc THINPREP IMAGING SYSTEM (TIS) operativo su preparati THINPREP PAP TEST
  - Tripath FOCALPOINT SYSTEM (FPS) operativo su preparati SUREPATH
- Entrambi i sistemi si basano sulla lettura di campi ottici (F.O.V.): 22 campi il TIS e 15 il FPS.

Il FPS segue la stessa metodologia di analisi utilizzata per la lettura dei preparati convenzionali ed emette un report finale con indicazioni diagnostiche per categorie teoricamente negative (No Further Review) o classificabili per diversa potenzialità di anomalità (quintili) con indicazione alla lettura di revisione da parte del citologo (Review - Process Review - Scant Cellularity).

Il TIS è stato concepito non per emettere una indicazione diagnostica ma per effettuare un lavoro preliminare di lettura del vetrino (screener) che si conclude con la selezione di 22 campi ottici teoricamente sufficienti per esprimere la successiva diagnosi effettuata dal citologo nella stazione di revisione.

Il tempo di processazione (lettura da parte del sistema computer-assistito) di vetrini preparati in strato sottile è inferiore al convenzionale (circa 50%). Conseguentemente le potenzialità operative sono molto superiori rispetto al convenzionale (che è di circa 60.000 casi annui).

Due studi pubblicati nel 2004 che hanno utilizzato il FocalPoint GS con LBC su una casistica di circa 10.000 campioni, indicano una performance identica a quella del FocalPoint su citologia convenzionale con un incremento della frequenza delle diagnosi di HSIL.

Recentemente sono stati pubblicati diversi studi che hanno utilizzato il ThinPrep Imaging System su una casistica di oltre 1.000.000 di campioni. E' stato dimostrato un aumento statisticamente significativo della frequenza delle lesioni citologiche HSIL+, sia rispetto al convenzionale che alla metodica ThinPrep manuale, ed un considerevole incremento della produttività.

### 3.1 | STUDI CONDOTTI IN ITALIA

Sono stati avviati in Italia due studi relativi ai Sistemi FocalPoint System e Cytoc ThinPrep Imaging System.

Presso il CSPO di Firenze è in atto uno studio sul FocalPoint System su una serie consecutiva di pazienti al fine di valutare, oltre l'accuratezza della nuova procedura, costi aggiuntivi e risparmio nel tempo di lettura.

Presso la Regione Abruzzo è in atto da dicembre 2006 uno studio regionale randomizzato multicentrico basato sul consorzio dei sei programmi aziendali con stazioni di revisione remote e centralizzazione delle procedure di preparazione e di lettura automatica:

- Cytoc THINPREP IMAGING SYSTEM con preparati ThinPrep Pap Test
- Tripath FOCALPOINT SYSTEM con preparati convenzionali.

Oltre alle valutazioni di costo efficacia saranno confrontati entrambi i sistemi di lettura computer assistita e la loro introduzione come utilizzo primario nello screening regionale organizzato.

Questi studi sono propedeutici all'introduzione di sistemi di lettura computer-assistita abbinata alla citologia in fase liquida. Conseguentemente si raccomanda che l'adozione di questi sistemi integrati LBC e lettura automatica in Programmi di screening sia basata su dati raccolti da realtà italiane sui seguenti punti:

- Costi aggiuntivi rispetto alla lettura manuale in citologia convenzionale sia di reattivi che di personale.
- Risparmio dei tempi di lettura del sistema integrato rispetto alla lettura manuale in citologia convenzionale.

- Numero di inadeguati e tasso di invio al secondo livello rispetto alla citologia convenzionale.
- Sensibilità e specificità relative rispetto alla citologia convenzionale.

Inoltre l'adozione di questi sistemi deve comunque prevedere:

- Un adeguato volume di attività anche con il consorzio di più centri.
- Un adeguato sistema di trasporto e stoccaggio dei campioni.
- La centralizzazione della preparazione, possibilmente con sistemi automatici ad alta capacità operativa, e della lettura automatica dei vetrini.
- Una adeguata e circostanziata formazione dei citologi per favorire tra l'altro l'adattabilità alla colorazione specifica e la manualità necessaria all'utilizzo del microscopio di revisione e della strumentazione collaterale.
- La segnalazione nel referto che la valutazione diagnostica è stata effettuata con l'ausilio di un sistema di lettura computer-assistita.
- L'identificazione nel responsabile della struttura, a fini legali e nel caso di utilizzo del sistema FPS, del responsabile della risposta No Further Review.
- La definizione di una procedura comune per tutte le categorie delle risposte fornite dal FPS come suggerite per il sistema convenzionale.
- Il controllo di qualità interno ed esterno multicentrico.

E' in ultimo auspicabile che entrambi i sistemi siano aperti alle varie metodiche di preparazione in strato sottile.

### 3.2 | Strato sottile e lettura computer assistita: valutazione dei costi

Mentre esistono numerosi studi a livello nazionale ed internazionale che valutano le performance delle varie apparecchiature presenti sul mercato per l'allestimento dei pap-test in strato sottile e per la lettura computer assistita, non esistono studi concreti che forniscano un'indicazione sull'entità dell'impatto economico di queste nuove metodiche in un programma di screening.

In Italia, per quanto riguarda la valutazione del rapporto costo/beneficio delle due metodiche, convenzionale e strato sottile, sono stati fatti due studi che, anche se con risultati leggermente diversi, possono fornire delle valide indicazioni.

Il primo riguarda una valutazione fatta nell'ambito del trial randomizzato studio NTCC, che ha coinvolto centri di screening di 6 regioni. Lo studio, nella prima parte (anno 2003), prevedeva il reclutamento di circa 50.000 donne dello screening randomizzate in due bracci così divisi:

- 25.000 donne su cui veniva effettuato il pap-test convenzionale,
- 25.000 donne su cui veniva effettuato il pap-test in strato sottile (ThinPrep) e il test HPV.

In base ai risultati preliminari dello studio è stata fatta una valutazione dei costi del pap-test di screening. La valutazione è stata fatta considerando le varie situazioni o metodiche utilizzate. In ogni tabella sono riportati, per ogni fase dello screening, il costo unitario, il costo per esame e il costo per donna, costo che varia in funzione delle ripetizioni per l'inadeguatezza del preparato. A questi, nella parte destra delle tabelle, sono stati aggiunti i costi generali di struttura.

Il costo è stato valutato per esame, per donna e per lesione trovata.

Nella tabella che segue sono riportati i costi relativi al pap-test convenzionale con invio a colposcopia come 2° livello di tutti i casi ASCUS +.



PAP TEST CONVENZIONALE (costi espressi in €)						+ costi generali		
FASE	Ade-sione	% *	Costo unitario	Costo per donna	Costo per test	Costo unitario	Costo per donna	Costo per test
Organizzaz., valutazione, invito, prenotazione		100,0%		3,80	3,60		4,50	4,30
Prelievo, trasporto		100,0%		5,70	5,50		6,90	6,60
Inadeguati		4,1%						
Accettazione, preparazione, lettura		100,0%	11,88	12,4	11,88	14,00	14,80	14,30
Spedizione negativi		96,5%	0,66	0,70	0,66	1,00	0,80	0,80
Richiamo positivi		3,5%	4,41	0,20	0,20	5,00	0,20	0,20
Colposcopia	90%	3,2%	32,30	1,00	1,00	39,00	1,20	1,20
Trattamento ambulator.	50%	1,6%	42,68	0,70	0,70	51,00	0,80	0,80
Totale				24,40	23,50		29,20	28,20
COSTO PER LESIONE TROVATA						Costi con l'aggiunta delle spese generali		
Donne esaminate				22466		22466		
CIN2+ individuate				97		97		
Costo per lesione CIN2+				5651,24		6762,96		

\* percentuale di applicazione della specifica spesa sul totale

Nella tabella che segue sono riportati i costi relativi al pap-test in strato sottile con invio a colposcopia come 2° livello di tutti i casi ASCUS +

PAP TEST IN STRATO SOTTILE (costi espressi in €)						+ costi generali		
FASE	Ade-sione	% *	Costo unita-rio	Costo per donna	Costo per test	Costo unita-rio	Costo per donna	Costo per test
Organizzaz., valutazio-ne, invito, prenotazione				3,80	3,60		4,50	4,30
Prelievo, trasporto **		100,0%		12,80	12,50		15,40	15,00
Inadeguati		2,5%						
Accettazione, prepara-zione, lettura (-25%)		100,0%	10,89	11,20	10,90	13,00	13,40	13,10
Spedizione negativi		93,6%	0,66	0,60	0,60	1,00	0,80	0,70
Richiamo positivi		6,4%	4,41	0,30	0,30	5,00	0,30	0,30
Colposcopia	90%	5,7%	32,30	1,90	1,90	39,00	2,20	2,20
Trattamento ambulator.	50%	2,9%	42,67	1,20	1,20	51,00	1,50	1,50
<b>Totale</b>				<b>31,70</b>	<b>31,00</b>		<b>38,10</b>	<b>37,20</b>
COSTO PER LESIONE TROVATA						Costi con l'aggiunta delle spese generali		
Donne esaminate			22708			22708		
CIN2+ individuate			102			102		
Costo per lesione CIN2+			7057,29			8842,10		

\* in questo costo sono compresi i 7 € per l'acquisto del vial

\*\* percentuale di applicazione della specifica spesa sul totale

Il secondo studio (in press) è stato condotto nell'ambito dello screening della Regione Abruzzo. Sono state arruolate 8600 donne, randomizzate in due bracci. Nello studio sono stati analizzati i costi del pap-test convenzionale vs il pap-test in strato sottile (ThinPrep) ed i risultati sono stati riferiti ad una popolazione di 10.000 donne per braccio. Nella tabella sottostante sono riportati, per ogni fase dello screening, il costo unitario e il costo per esame. La valutazione finale è stata fatta per singolo esame e per lesione trovata.

Costi espressi in €	Pap-Test convenzionale (CCT)			Pap-Test in strato sottile (LBC)			Diff. (%) LBC vs. CCT
	Casi	Costo unitario	Costo totale	Casi	Costo unitario	Costo totale	
<b>Fase di screening</b>							
<b>Prelievo e trasporto (con Vial)</b>	10.430	6.30	65.709	10.130	12.30	124.599	+ 89.6 %
<b>Richiamo per inadeguato</b>	430	0.80	344	130	0.80	104	- 69.8 %
<b>Preparazione del test</b>	10.430	1.70	17.331	10.130	3.80	38.494	+ 122.1 %
<b>Lettura del test</b>	10.430	11.90	124.117	10.130	5.70	57.741	- 53.5 %
<b>Colposcopia (+invito + biopsia)</b>	500	43.60	21.800	410	43.60	17.876	- 18.0 %
<b>Costo totale</b>		229.301			238.814		
<b>Costo per donna (10.000)</b>		22.93			23.88		+ 4,2%
<b>Costo per lesione CIN II+ (50)</b>		3.858			3.972		+ 4.2%

I due studi hanno dato risultati abbastanza diversi sia sui costi che sulle percentuali di inquadramento nelle varie categorie diagnostiche.

In entrambi i casi è stata riscontrata una riduzione consistente dei preparati non valutabili fra LBC vs CCT mentre, per quanto riguarda la percentuale di casi inquadrati nella categoria ASCUS, esiste una netta divergenza fra i due studi. Si registra infatti un aumento nel primo e una diminuzione significativa nel secondo. Anche per quanto riguarda i tempi di lettura, nel primo studio è stata stimata una riduzione del 25% mentre nel secondo studio, in base ad una curva di apprendimento, la riduzione arriva anche al 50%. Probabilmente la differenza dei costi è legata al numero inferiore di approfondimenti e alla velocizzazione della lettura.

Il dato riguardante il risparmio dei tempi di lettura non risulta in linea con quelli riportati nella maggior parte della letteratura internazionale (vedi ultimo paragrafo pag. 4).

Presso il CSPO di Firenze è in corso uno studio su una serie consecutiva di pap-test in strato sottile (SurePath) letti con l'aiuto del FocalPoint System. Lo scopo è quello di valutare, oltre all'accuratezza, l'impatto economico dell'abbinamento strato sottile/lettura computer assistita.

Il numero di esami effettuato (1198 casi) è ancora troppo basso per poter fare una valutazione basata sul numero di lesioni trovate. Inoltre le nuove apparecchiature, per funzionare al meglio, hanno bisogno di una messa a punto e di una standardizzazione raggiungibile solo dopo un congruo numero di esami.

E' stato fatto quindi solo un confronto fra il costo del pap-test, limitato alla sola parte di preparazione e lettura, in una valutazione teorica dei vari scenari di: solo pap-test convenzionale, pap-test convenzionale + lettura computer assistita, pap-test in strato sottile, pap-test in strato sottile + lettura computer assistita. Per la valutazione del costo del personale è stato considerato il costo aziendale (stipendio lordo + contributi aziendali), come attività lavorativa è stata considerata quella del CSPO di Firenze nell'anno 2006 (10 citologi con una media di lettura di oltre 8000 preparati citologici/anno).

I tempi di lettura sono stati cronometrati a più riprese in tutte le situazioni (pap-test convenzionale, pap-test convenzionale + F.Point, pap-test in strato sottile, pap-test in strato sottile + F.Point). Il calcolo dei costi è stato fatto in base alla riduzione percentuale dei tempi di lettura nei vari scenari.

Scenari	Pap-test conv.	Pap-test conv.+ F.Point	Pap-test in str. sottile	Pap-test in str. sottile + F. Point
Costo tecnico	1,30	1,40	1,70	1,80
Costo lettore	10,40	7,50	7,00	5,20
Costo vial strato sottile	0	0	5.00	5.00
<b>Incidenza del leasing del F. Point in tre diverse situazioni di attività</b>				
Leasing F.Point x 25000 /test /anno	0	4.28	0	4.28
Leasing F.Point x 40000/test /anno	0	2.67	0	2.67
Leasing F.Point x 60.000/test /anno	0	1.78	0	1.78
<b>Costo per esame: considerando 3 possibili scenari di attività di una struttura:</b>				
Costo esame x 25000 /test /anno	11,7	13,18	13,70	16,30
Costo esame x 40000/test /anno	11,7	11,57	13,70	14,70
Costo esame x 60.000/test /anno	11,7	10,68	13,70	13,80

In questa parte preliminare possiamo vedere che, per quanto riguarda preparazione e lettura, il costo del pap-test in strato sottile (SurePath) nella situazione analizzata è comunque superiore a quello del pap-test convenzionale. Resta da valutare quanto questo risultato sarà influenzato dalla diversità di ripetizioni e/o approfondimenti.

Poiché con le nuove metodiche (strato sottile e lettura computer assistita) si ha sicuramente una riduzione dei tempi di lettura, una loro introduzione nella routine può portare a:

- riduzione del personale (pensionamenti)
- aumento del numero dei pap-test
- utilizzazione del personale per altri compiti

Ognuna di queste situazioni (riduzione dei costi del personale e/o aumento del numero di esami) porterà necessariamente ad una riduzione del costo unitario per esame che sarà variabile a seconda delle scelte operate da ogni singolo laboratorio.

I dati sopra riportati sono solo un esempio di come può essere costruita un'analisi dei costi, che possono essere legati all'introduzione di nuove tecnologie nelle varie realtà in cui si attuano dei programmi di screening. Vi è in primo luogo da sottolineare che in questi studi sono stati analizzati i costi partendo da due diversi end-point. Negli studi con strato sottile effettuato con il ThinPrep si è preso come costo di riferimento il costo per lesione CIN2+ individuata. Nello studio effettuato con SurePath il costo calcolato è il costo unitario per singolo esame.

Queste analisi rappresentano solo un possibile modello di calcolo per valutazioni che devono essere riportate in ambito locale sulla base dei dati di screening e dei costi interni.

## Bibliografia essenziale

- 1 - Arbyn M, Baldauf JJ, Da Silva D, et al. Methods and techniques of cervical cancer screening. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. European Network for Cervical Cancer Screening Munich, 2004; 73-139 Wegeser JH, Brack S. Does liquid-based technology really improve detection of cervical neoplasia? A prospective, randomized trial comparing the ThinPrep Pap Test with the conventional Pap Test, including follow-up of HSIL cases. *Acta Cytol.* 2001; 45: 709-714.
- 2 - Bergeron C, Bishop J, Lemarie A et al. Accuracy of thin-layer cytology in patients undergoing cervical cone biopsy. *Acta Cytol* 2001; 45:519-24.
- 3 - Biscotti CV, Dawson AE, Dziura B, Galup L, Darragh T, Rahemtulla A, Wills-Frank L. Assisted primary screening using the automated ThinPrep Imaging System. *Am J Clin Pathol.* 2005 Feb; 123(2):281-7.
- 4 - Bolger N, Heffron C, Regan I, Sweeney M, Kinsella S, McKeown M. Implementation and evaluation of a new automated interactive image analysis system. *Acta Cytol.* 2006 Oct; 50(5):483-91.
- 5 - Bulgaresi P, Cariaggi MP, Troni M.G, Ciatto S.: Quality control of the Autopap Screening System employed as a primary device. Rapid review of smears coded as No Further Review. *Tumori*, 92: 276 - 278, 1006 Bulgaresi P, Cariaggi MP, Troni M.G, Ciatto S.: Quality control of the Autopap Screening System employed as a primary device. Rapid review of smears coded as No Further Review. *Tumori*, 92: 276 - 278, 1006.
- 6 - Chang AR, Lin WF, Chang A: Can technology expedite the cervical cancer screening process? A Hong Kong experience using the AutoPap Primary Screening System with location-guided screening capability. *Am J Clin Pathol* 2002; 117:437-443.
- 7 - Chase J. A large reference lab's experience with ThinPrep Imaging System. 2006 ASC Abstract. *Cancer Cytopathology* 2006 Oct Suppl; 108 (5):347.
- 8 - Chivukula M, Saad RS, Elishaev E, White S, Mauser N, Dabbs DJ. Introduction of the Thin Prep Imaging System™ (TIS): Experience in a High Volume Academic Practice. *CytoJournal* 2007 Feb; 4:6.
- 9 - Cibas ES, Hong X, Crum CP, Feldman S. Age-specific detection of high risk HPV DNA in cytologically normal, computer-imaged ThinPrep Pap samples. *Gynecol Oncol.* 2006 Dec 5; [Epub ahead of print].
- 10 - Commonwealth of Australia Medical Services Advisory Committee: Computer-assisted image analysis for cervical screening. MSAC reference 12c Assessment report [Monograph Online]. Canberra, 2003. Available from URL: [www.msac.gov.au/pdfs/reports/msacref12c.pdf](http://www.msac.gov.au/pdfs/reports/msacref12c.pdf) [accessed May 17, 2006].
- 11 - Confortini M, Bonardi L, Bulgaresi P, et al: A feasibility study of the use of the AutoPap screening system as a primary screening and location-guided rescreening device. *Cancer (Cancer Cytopathol)* 2003; 99:129-134.
- 12 - Corkill M, Knapp D, Martin J, Hutchison ML. Specimen adequacy of ThinPrep sample preparation in a direct-to-vial study. *Acta Cytol.* 1997; 41:39-44.
- 13 - Coste J, Cochand-Priollet B, De Cremoux P, Le Glès C, Cartier I, Molinié V et al. Cross sectional study of conventional cervical smear, monolayer cytology, and human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening. *BMJ.* 2003; 326, 733.
- 14 - Davey E, Barratt A, Irwing L, et al. Effect of study design and quality on unsatisfactory rates, cytology classifications, and accuracy in liquid-based versus vconventional cervical cytology: a sitematic review. *Lancet* 2006; 367:122-32.

- 15 - Dawson AE. Can we change the way we screen?: The ThinPrep Imaging System. *Cancer Cytopathol.* 2004 Dec; 102(6):340-4.
- 16 - Dziura B, Quinn S, Richard K. Performance of an imaging system vs. manual screening in the detection of squamous intraepithelial lesions of the uterine cervix. *Acta Cytol.* 2006 Jun; 50(3):309-11.
- 17 - Franco EL, Duarte-Franco E, Ferenczy A. Prospects for controlling cervical cancer at the turn of the century. *Salud Publica Mex* 2003; 45(S3):367-375.
- 18 - GISCI, Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma: Recommendations for quality control of cervico-vaginal cytology. [Article in Italian]. *Epidemiol Prev* 2004; 28(S1):1-16.
- 19 - Hessling JJ, Raso DS, Schiffer B, Calicott J, Husain M, Taylor D. Effectiveness of thin-layer preparation vs. conventional Pap smears in a blinded split-sample study. Extended cytologic evaluation. *J Reprod Med* 2001; 46: 880-86.
- 20 - Come produrre, diffondere e aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica. Manuale Metodologico. Programma nazionale per le linee guida. Maggio 2002  
[www.assr.it/plg/manuale\\_pnlg.pdf](http://www.assr.it/plg/manuale_pnlg.pdf)
- 21 - Kurman RJ, Solomon D, Nayar R: The Bethesda System for reporting cervical /Vaginal Cytologic Diagnoses cytology. Second Edition. New York: Springer-Verlag, 1994 2004.
- 22 - Lee JSJ, Nelson AC: Stanley F: Patten, JR., M.D., Ph.D. and the development of an automated Papanicolaou smear screening system. *Cancer* 1997; 81:332-336.
- 23 - Lee KR, Birdsong GG, Corkill ME, et al. Comparison of conventional Papanicolaou smears and a fluid-based, thin layer system for cervical cancer screening *Obstet Gynecol.* 1997; 90: 278-284.
- 24 - Linder J, Derzco A, Sneider N. Increased detection of cervical abnormality with ThinPrep Imaging System: a comparative analysis of over one million Pap Tests. 2006 ASC Abstract. *Cancer Cytopathology* 2006 Oct Suppl; 108 (5):345.
- 25 - Lozano R. Comparison of computer-assisted and manual screening of cervical cytology. *Gynecol Oncol.* 2007 Jan; 104(1):134-8. Epub 2006 Sep 7.
- 26 - Nanda K, McCrory DC, Myers ER et al: Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. *Ann Intern Med* 2000; 132:810-819.
- 27 - Papillo J, John TS, Leiman G. Is the ThinPrep Imaging System effective in low risk screening populations? 2006 ASC Abstract. *Cancer Cytopathology* 2006 Oct Suppl; 108 (5):338.
- 28 - Parker EM, Foti JA, Wilbur DC. FocalPoint slide classification algorithms show robust performance in classification of high-grade lesions on SurePath liquid-based cervical cytology slides. *Diagn Cytopathol* 2004; 30:107-110.
- 29 - Pflueger L, Frankenfield K. Impact of the ThinPrep Imaging System on HSIL detection rates. 2006 ASC Abstract. *Cancer Cytopathology* 2006 Oct Suppl; 108 (5):339.
- 30 - Ramey L. Increased disease detection: a comparison between ThinPrep Imaging System review and manual review of ThinPrep Pap Tests. 2006 ASC Abstract. *Cancer Cytopathology* 2006 Oct Suppl; 108 (5):342.
- 31 - Roberts JM, Thurloe JK, Bowditch RC, Hyne SG, Greenberg M, Clarke JM, Biro C. A three-armed trial of the ThinPrep Imaging System. *Diagn Cytopathol.* 2007 Feb; 35(2):96-102.
- 32 - Ronco G, Ricciardi V, Naldoni C et al: Livello di Attivazione ed indicatori di processo dei programmi organizzati di screening cervicale in Italia. In Secondo Rapporto dell'Osservatorio Nazionale per la Prevenzione dei Tumori Femminili. Rosselli Del Turco M, Zappa M. Editors. Roma, Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori [Monograph Online], 2003:36-47.  
Available from URL: [www.osservatorionazionale screening.it/osservatorio/pubblicazioni/rapporti/2\\_rapporto\\_2003.pdf](http://www.osservatorionazionale screening.it/osservatorio/pubblicazioni/rapporti/2_rapporto_2003.pdf) [accessed May 20, 2006].

- 33 - Sawaya GF, Brown AD, Washington AE, Garber AM. Current approaches to cervical cancer screening. *N Engl J Med* 2001; 344:1603-1607.
- 34 - Sherman ME, Mendoza M, Lee KR et al. Performance of liquid-based, thin layer cervical cytology: correlation with reference diagnoses and human papillomavirus testing. *Mod Pathol* 1998; 11:837-43.
- 35 - Shingleton HM, Orr JW: *Cancer of the cervix*. Philadelphia Philadelphia (PA): JP Lippincott, 1995.
- 36 - Travers H, DeHaan S, Severson S. Impact on detection of cytologic abnormality rates after implementation of the ThinPrep Imaging System at a medium volume privately owned reference laboratory. 2006 ASC Abstract. *Cancer Cytopathology* 2006 Oct Suppl; 108 (5):339.
- 37 - TriPath Imaging. FocalPoint [product insert, export-only version]. Burlington: TriPath Imaging Inc., 2004. Available from URL: [www.tripathimaging.com/Product\\_Insert\\_APPS\\_INTL.pdf](http://www.tripathimaging.com/Product_Insert_APPS_INTL.pdf) [accessed May 16, 2006].
- 38 - Troni M.G, Cariaggi M.P, Bulgaresi P, Stefano Ciatto: The Reliability of sparing Pap test conventional reading in cases reported as No Further Review at AutoPap-assisted cytological screening. Survey of 30.658 cases with repeat cytological screening follow-up (in Press).
- 39 - Vassilakos P, Petignat P, Boulvain M, Campana A. Primary screening for cervical cancer precursors by the combined use of liquid-based cytology, computer-assisted cytology and HPV DNA testing. *Br J Cancer* 2002; 86:382-388.
- 40 - Wilbur DC, Norton NK: The primary screening clinical trials of the TriPath AutoPap® System. *Epidemiology* 2002; 13:S30-S33.
- 41 - Wilbur DC, Parker EM, Foti JA: Location-guided screening of liquid-based cervical cytology samples. *Am J Clin Pathol* 2002; 118:399-407.
- 42 - Willis BH, Barton P, Pearmain P, Bryan S, Hyde C. Cervical screening programmes: can automation help? Evidence from systematic reviews, an economic analysis and a simulation modelling exercise applied to the UK. *Health Technol Assess* 2005;9:13. Monograph Online available from URL: [www.hta.nhsweb.nhs.uk/fullmono/mon913.pdf](http://www.hta.nhsweb.nhs.uk/fullmono/mon913.pdf) [accessed May 17, 2006].
- 43 - Wright TC, Cox JT, Massad LS, Twiggs LB, Wilkinson EJ. 2001 Consensus guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. *JAMA* 2002; 287:2120-2129.
- 44 - Zanetti R, Gafà L, Pannelli F, Conti E, Rosso S (Editors): *Cancer in Italy. Incidence data from Cancer Registries. Third volume: 1993-1998*. Roma, Il Pensiero Scientifico Editore, 2002.

## Appendice: Livello delle evidenze e forza delle raccomandazioni (20)

### Livello delle evidenze:

#### PROVE DI TIPO

- I** Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati.
- II** Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato.
- III** Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi.
- IV** Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi.
- V** Prove ottenute da studi di casistica («serie di casi») senza gruppo di controllo.
- VI** Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee guida o consensus conference.

### Forza delle raccomandazioni

#### PROVE DI TIPO

- A** L'esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II.
- B** Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba sempre essere raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata.
- C** Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento.
- D** L'esecuzione della procedura non è raccomandata.
- E** Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura.



the *Journal of Applied Behavior Analysis* (1974), and the *Journal of Experimental Psychology: Applied* (1975).

There are a number of reasons why the *Journal of Applied Behavior Analysis* is the most widely cited journal in the field of behavior analysis.

First, the journal has a long history of publishing high-quality research in the field of behavior analysis. The journal was founded in 1968 and has since published a wide range of research, including experimental, clinical, and applied research.

Second, the journal has a high impact factor, which is a measure of the journal's influence in the field. The journal's impact factor is consistently high, reflecting the high quality of the research published in the journal.

Third, the journal has a wide readership, both within the field of behavior analysis and in related fields. The journal is read by researchers, clinicians, and students alike, and is considered a must-read for anyone interested in behavior analysis.

Finally, the journal has a strong reputation for publishing research that is both scientifically rigorous and practically applicable. The journal's focus on applied research has made it a leading journal in the field of behavior analysis.

In conclusion, the *Journal of Applied Behavior Analysis* is the most widely cited journal in the field of behavior analysis for a number of reasons. Its long history of publishing high-quality research, its high impact factor, its wide readership, and its focus on applied research all contribute to its status as a leading journal in the field.

There are a number of reasons why the *Journal of Applied Behavior Analysis* is the most widely cited journal in the field of behavior analysis.

First, the journal has a long history of publishing high-quality research in the field of behavior analysis. The journal was founded in 1968 and has since published a wide range of research, including experimental, clinical, and applied research.

Second, the journal has a high impact factor, which is a measure of the journal's influence in the field. The journal's impact factor is consistently high, reflecting the high quality of the research published in the journal.

Third, the journal has a wide readership, both within the field of behavior analysis and in related fields. The journal is read by researchers, clinicians, and students alike, and is considered a must-read for anyone interested in behavior analysis.

Finally, the journal has a strong reputation for publishing research that is both scientifically rigorous and practically applicable. The journal's focus on applied research has made it a leading journal in the field of behavior analysis.

In conclusion, the *Journal of Applied Behavior Analysis* is the most widely cited journal in the field of behavior analysis for a number of reasons. Its long history of publishing high-quality research, its high impact factor, its wide readership, and its focus on applied research all contribute to its status as a leading journal in the field.

There are a number of reasons why the *Journal of Applied Behavior Analysis* is the most widely cited journal in the field of behavior analysis.

First, the journal has a long history of publishing high-quality research in the field of behavior analysis. The journal was founded in 1968 and has since published a wide range of research, including experimental, clinical, and applied research.

Second, the journal has a high impact factor, which is a measure of the journal's influence in the field. The journal's impact factor is consistently high, reflecting the high quality of the research published in the journal.

Third, the journal has a wide readership, both within the field of behavior analysis and in related fields. The journal is read by researchers, clinicians, and students alike, and is considered a must-read for anyone interested in behavior analysis.

Finally, the journal has a strong reputation for publishing research that is both scientifically rigorous and practically applicable. The journal's focus on applied research has made it a leading journal in the field of behavior analysis.

In conclusion, the *Journal of Applied Behavior Analysis* is the most widely cited journal in the field of behavior analysis for a number of reasons. Its long history of publishing high-quality research, its high impact factor, its wide readership, and its focus on applied research all contribute to its status as a leading journal in the field.

There are a number of reasons why the *Journal of Applied Behavior Analysis* is the most widely cited journal in the field of behavior analysis.

First, the journal has a long history of publishing high-quality research in the field of behavior analysis. The journal was founded in 1968 and has since published a wide range of research, including experimental, clinical, and applied research.

Second, the journal has a high impact factor, which is a measure of the journal's influence in the field. The journal's impact factor is consistently high, reflecting the high quality of the research published in the journal.

Third, the journal has a wide readership, both within the field of behavior analysis and in related fields. The journal is read by researchers, clinicians, and students alike, and is considered a must-read for anyone interested in behavior analysis.

Finally, the journal has a strong reputation for publishing research that is both scientifically rigorous and practically applicable. The journal's focus on applied research has made it a leading journal in the field of behavior analysis.

In conclusion, the *Journal of Applied Behavior Analysis* is the most widely cited journal in the field of behavior analysis for a number of reasons. Its long history of publishing high-quality research, its high impact factor, its wide readership, and its focus on applied research all contribute to its status as a leading journal in the field.

There are a number of reasons why the *Journal of Applied Behavior Analysis* is the most widely cited journal in the field of behavior analysis.

First, the journal has a long history of publishing high-quality research in the field of behavior analysis. The journal was founded in 1968 and has since published a wide range of research, including experimental, clinical, and applied research.

