



Citologia di triage cosa cambia

Presentazione Allestita da: Massimo Confortini*, Maria Luisa Schiboni[°],
Antonella Pellegrini[°] e Francesca Carozzi *

*ISPO- Firenze

[°] Az. Osp. S.Giovanni-Addolorata- Roma

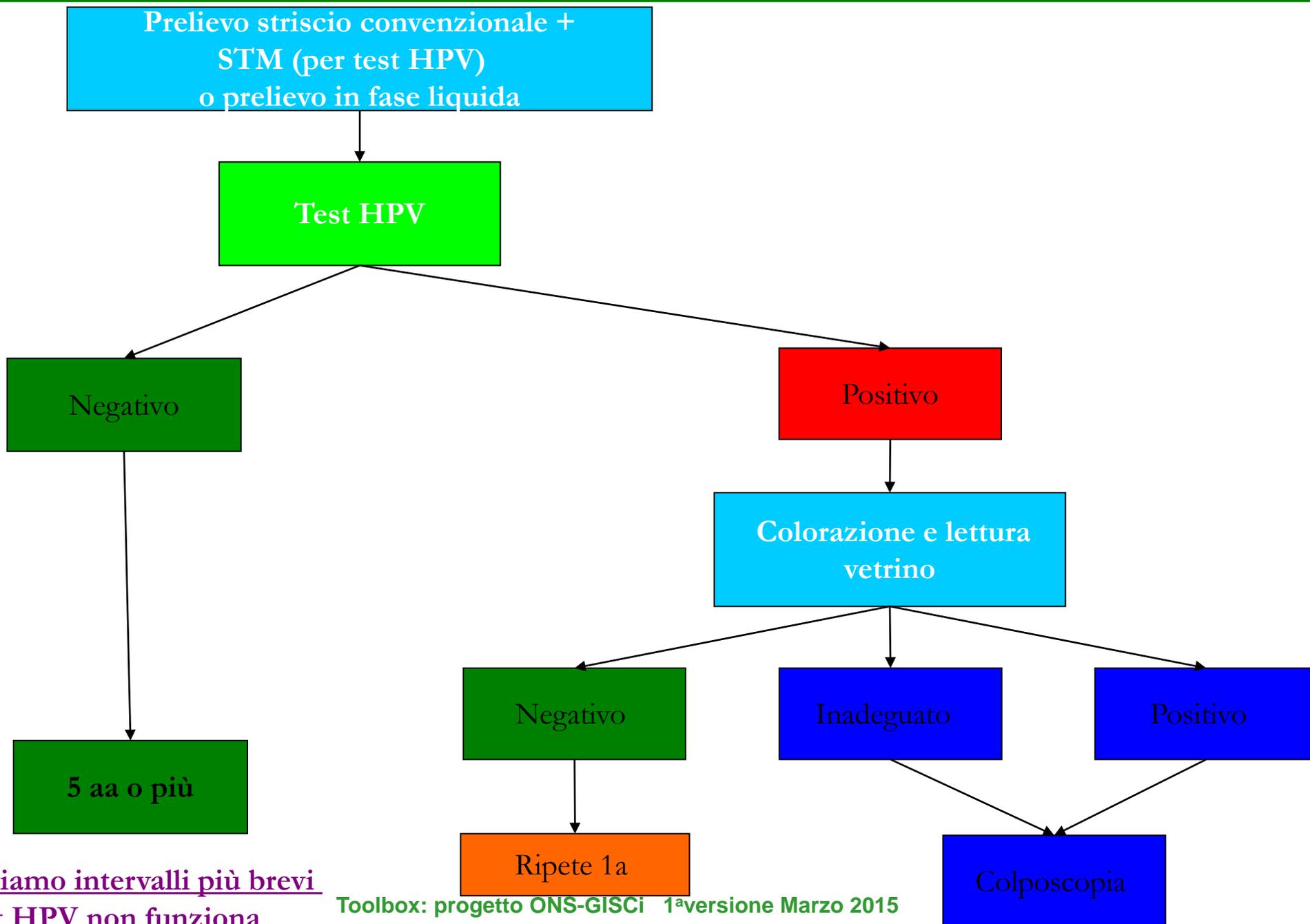
Elementi essenziali protocollo

Gestione donne HPV positive

- **Le donne positive ad HPV non devono essere inviate direttamente in colposcopia, ma è necessario utilizzare sistemi di “triage”.**
- Il metodo attualmente raccomandabile è basato sull'esecuzione della citologia (Pap-test) nelle donne HPV positive.
- Se la citologia è anormale la donna viene inviata immediatamente in colposcopia.
- Se la citologia è negativa la donna viene invitata ad eseguire un nuovo test HPV a distanza di un anno. Se tale test è ancora positivo la donna verrà inviata a colposcopia mentre, se è negativo, la donna verrà invitata ad un nuovo round di screening entro gli intervalli previsti.

Il nuovo algoritmo

1. L'introduzione di un test filtro fra HPV e colposcopia permette di riportare su valori accettabili la specificità.
2. La logica è quella di rovesciare l'attuale algoritmo Pap Test-Test HPV-Colposcopia eseguendo prima il test più sensibile (test HPV) e successivamente il test più specifico (Pap Test).
3. Allo stato attuale questa è l'ipotesi più percorribile in attesa di dati più certi su numerosi biomarcatori molecolari di specificità (genotipizzazione, Proteina p16, overespressione di oncogeni).



Se usiamo intervalli più brevi
il test HPV non funziona

Gruppo di I° livello

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

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

nel triage citologico

- **cambia la frequenza di anormalità** (intorno al 30-50%) ,
ma non cambiano i quadri morfologici
- il citologo è consapevole che il **Pap test proviene da una popolazione selezionata a rischio di patologia**
è quindi più esposto a un rischio di sovradiagnosi piuttosto che di falsi negativi
- una valutazione **negativa del Pap test** non rimanda la donna al normale intervallo di screening, bensì a un **controllo a 1 anno** con test HPV
- **il compito del Pap test è riportare la specificità a livelli accettabili**, cioè distinguere, tra le donne già selezionate da un test estremamente sensibile, quelle che abbiano evidenti atipie citologiche e quindi maggiore rischio di patologia

Triage citologico

- I casi citologici saranno casi ad alta prevalenza di citologia anormale. E' ipotizzabile che la frequenza di anomalità si attesti da un 30 al 50% dei casi esaminati. Tenendo conto che la media nazionale di invio al secondo livello colposcopico basata sulla survey nazionale 2007 è circa il 2,4%, la possibilità di trovare anomalità nel triage è più che decuplicata.
- Conseguentemente vi è la imperante necessità di mirare il CdQ a questa nuova situazione che pone il citologo davanti a scelte diagnostiche su casi di pazienti potenzialmente ad aumentato rischio di patologia.



- **Le donne HPV positive non devono essere inviate direttamente in colposcopia ma devono essere utilizzati dei sistemi di triage**
- **La citologia di triage è il sistema attualmente raccomandabile per la gestione delle donne HPV positive**

3. Controllo di qualità nella citologia di triage

- La presenza di falsi negativi dovrebbe essere estremamente limitata e legata solo ad errori di campionamento o di interpretazione
- Il maggior numero di citologie da leggere in seguito alla nuova strategia di screening rende quindi necessaria una forte centralizzazione della lettura
- Il concetto di falso positivo assume un significato diverso in quanto le donne con test HPV positiva e citologia negativa sono richiamate ad un anno ad eseguire il test HPV e inviate in colposcopia solo in caso di persistenza della positività

3. Controllo di qualità nella citologia di triage

3.1 Controllo di qualità interno

- Valutazione della distribuzione delle diagnosi citologiche
- Calcolo del VPP per CIN2+ sia complessivo (ASC-US+) sia nelle singole categorie diagnostiche
- Lettura collegiale dei quadri anormali e di difficile inquadramento
- Revisione sistematica delle citologie negative che al successivo controllo ad un anno evidenziano una lesione CIN2+
- Re-screening rapido dei negativi

3. Controllo di qualità nella citologia di triage

3.1 Controllo di qualità esterno

- Adozione di un sistema di refertazione uniforme e uso di criteri diagnostici condivisi, anche attraverso strumenti tecnologici quali le immagini digitali
- Circolazione di set standard di Pap test di triage
- Realizzazione di seminari di confronto su casi complessi

PERCENTUALE DI PAP TEST POSITIVI

- La percentuale di Pap test positivi dopo un test HPV positivo è uno dei punti di iniziale criticità da monitorare in modo continuo nella fase di avvio del nuovo programma .
- I risultati degli studi di fattibilità indicano una variabilità compresa fra il 20% ed il 50%.
- Alla base di questa variabilità ci sono problemi legati da una parte all'esperienza e alla capacità del professionista che legge la citologia di triage, dall'altra all'adeguamento del TBS 2001 alle nuove esigenze: le conseguenze possono comunque rivelarsi catastrofiche in termini di specificità della citologia.
- Ad oggi non siamo in grado di definire uno standard al quale fare riferimento *In prospettiva si dovrà comunque indicare un range di variabilità di questa percentuale che ad oggi potremmo provare ad ipotizzare fra il 25% ed il 35%.*



EUROGIN 2013

International Multidisciplinary Congress

Aim of this work

Revaluation of selected cases of ASC-US/HPV+ in order to establish dichotomous cytological reclassification "Negative/Abnormal" and to evaluate **sensitivity** and **PPV**

INDICATORI DI QUALITA' DELLA CITOLOGIA DI TRIAGE

- Percentuale di Pap test positivi
- VPP di HPV+ /Cito+
- Tasso di identificazione di lesioni istologiche CIN 2+ al reclutamento
- Intervallo fra prelievo e data di invio del richiamo ad un anno

Falsi positivi nella citologia di triage

- IL VPP ($VP/FP+FP$) della citologia di triage, riscontrato nei diversi progetti HPV ,è molto variabile e probabilmente risente ancora della difficoltà del citologo ad adeguarsi alla nuova strategia HPV e citologia
- Insieme alla frequenza di anormalità il VPP rappresenta il migliore indicatore della qualità della lettura citologica di triage
- Non esistono standard di riferimento ma ogni centro di lettura dovrebbe confrontarsi con il dato storico del VPP della citologia di screening
- Considerando che i quadri borderline e le LSIL non legati ad HPV HR non si hanno nella citologia di triage il VPP della citologia di triage dovrebbe essere superiore al VPP della citologia di screening

VALORE PREDITTIVO POSITIVO DI CASI HPV+ /CITO+

- Questo indicatore rappresenta il punto essenziale per valutare le performance della citologia di triage. Anche in questo caso non esistono standard di riferimento.
- Si sottolinea che il confronto non potrà avvenire con i dati di altri programmi dove ci sono ulteriori elementi di variabilità, ma con i VPP storici dello stesso programma basato sulla citologia di screening: i risultati di questo confronto sono fortemente indicativi della qualità della citologia di triage.
- *Il VPP della citologia di triage dovrà essere superiore in modo significativo al valore storico della citologia di screening in quanto le citologie anormali nello screening contengono un numero consistente di HPV HR negativi a bassissima o nulla possibilità di lesione CIN2+, che di fatto comporta una riduzione del VPP.*

*I CdQ nel Triage citologico devono essere
adattati
a una nuova situazione, in cui*

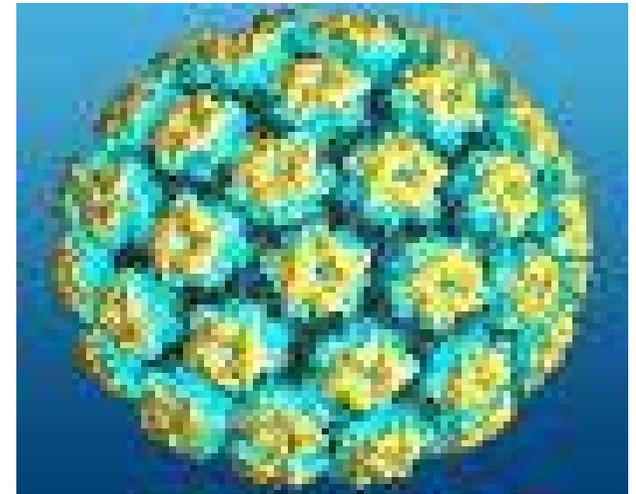
Il citologo dovrà leggere Pap test di una popolazione a rischio aumentato di patologia

I casi saranno ad alta prevalenza di anormalità
(frequenza di anormalità 30-50% dei casi esaminati)

Il citologo avrà un maggiore rischio di sovradiagnosi e un rischio di falsi negativi estremamente limitato

timori e dubbi del citologo.....

- HPV positivo
- Falsi negativi
- Lievi alterazioni da HPV



Parametri

- **Accuratezza**
(Sensibilità, Specificità, Valore predittivo)
- **Riproducibilità Intra/Interlaboratorio**

Parametri di valutazione di accuratezza

- Sensibilità
- Specificità
- Percentuale falsi negativi
- Valore predittivo positivi VPP

Screening
con Pap test

Screening
con Test HR-HPV

Citologia negativa

HPV positivo

Citologia negativa



Intervallo triennale

Controllo annuale

Riportare la specificità a livelli accettabili

significa

evitare di inviare troppe pazienti al secondo livello, cioè

evitare sovradiagnosi

diminuire/ eliminare le ASC-US

Riportare la specificità a livelli accettabili

in termini di CdQ

- ❑ Monitoraggio delle classi diagnostiche,
in particolare citologie negative e inadeguate
- ❑ Monitoraggio del VPP delle diagnosi LSIL
- ❑ Lettura collegiale casi ASC-US+

Evitare sovradiagnosi

in termini di Cdq

Lettura collegiale LSIL

da sempre prevista nei protocolli di CdQ,

acquista adesso un valore aggiunto rispetto alla specificità

Premesso che:

- *i quadri morfologici ASC-US esistono anche nel triage*
- *individuare le ASC-US è sicuramente espressione della sensibilità della citologia, ma non della sua specificità*
- *il Test HPV è molto più sensibile*

la lettura collegiale
dei quadri morfologici classificabili come ASC-US svolge nel triage
citologico
il compito particolare di
riportare la specificità a livelli accettabili

Diminuire/eliminare le ASC-US

in termini di CdQ

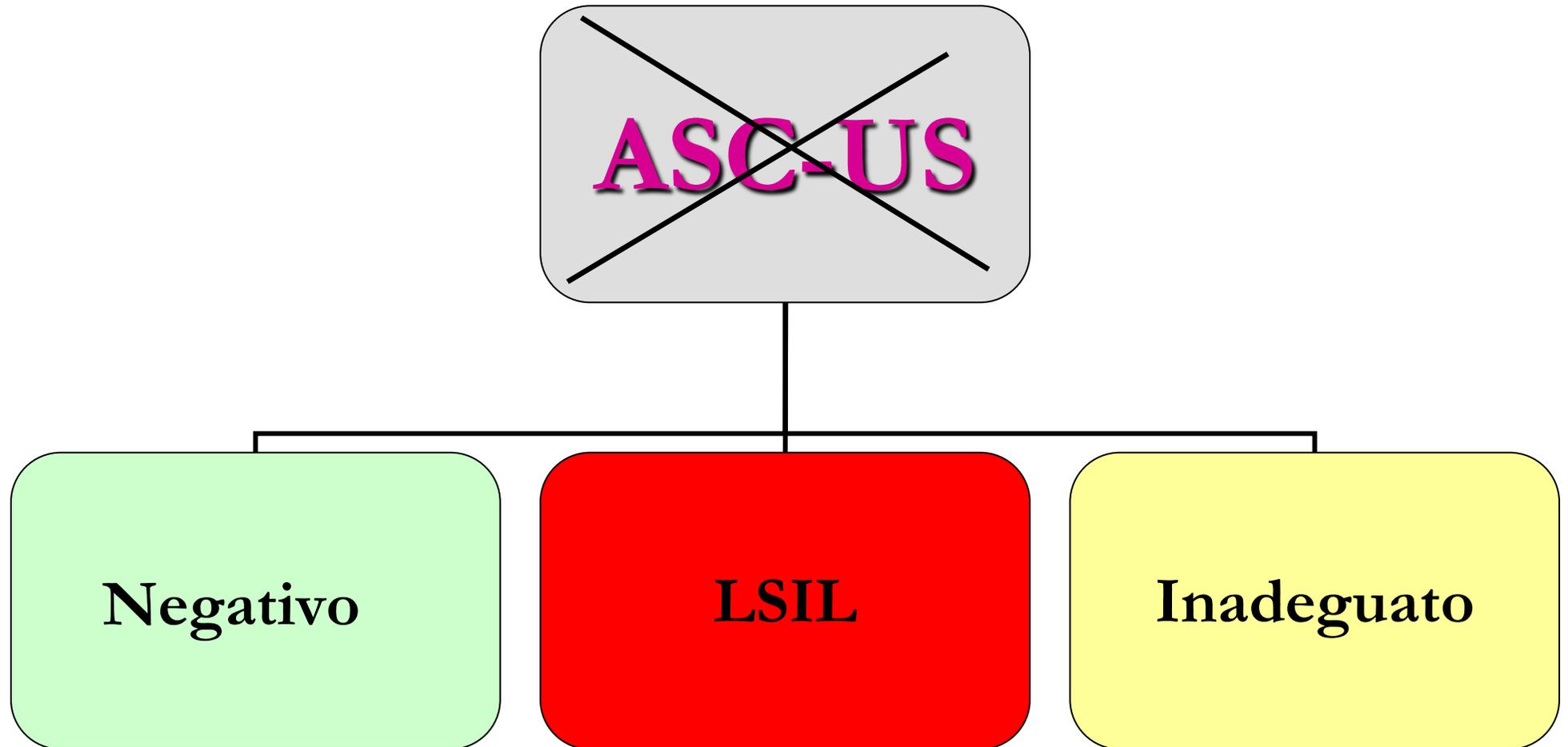
Lettura collegiale ASC-US

Rescreening negativi

e perché no

Lettura collegiale inadeguati

Lettura collegiale ASC-US



Rescreening negativi

*piuttosto abbandonato come CdQ a causa dello scarso c/b,
può diventare nel triage un valido ausilio per il citologo*

ASC-US

(segni lievi, suggestivi di HPV)



Negativo

Lettura collegiale inadeguati

Perché farla?

- Perché nel triage gli inadeguati vanno in colposcopia
- Per limitare l'interpretazione delle alterazioni artefattuali come ASC-US

*Conseguenza di questa “operazione”
è*

la possibilità di ulteriore

perdita di riproducibilità

inter ed intraosservatore

piuttosto che di accuratezza

Riproducibilità

Capacità di riprodurre la stessa diagnosi
su quadri morfologici simili

- **Interlaboratorio**
- **Intralaboratorio**
- **Intraosservatore**

CdQ interno
intralaboratorio

CdQ esterno
interlaboratorio

RACCOMANDAZIONI
SUL TEST HR-HPV
COME TEST
DI SCREENING
PRIMARIO E
RIVISITAZIONE DEL
RUOLO DEL PAP TEST

**Laboratorio dedicato
al triage citologico**

Standard accettabile

Standard desiderabile

Controllo interno

Controllo interno

Monitoraggio statistico
Predittività classi diagnostiche
Peer review
Revisione falsi negativi

Monitoraggio statistico
Predittività classi diagnostiche
Peer review
Rilettura rapida di tutto il vetrino anche con l'ausilio di sistemi computer-assistiti
Revisione falsi negativi

Controllo esterno

Controllo esterno

Peer review

Peer review
Lettura set di immagini digitali /set operativi

non cambiano i quadri morfologici

però.....

necessità di rivedere
l'applicazione della categoria
ASC-US
ed il *concetto* di NEGATIVO

ASC-US

Alterazioni citologiche
qualitativamente e/o quantitativamente insufficienti per una
definitiva interpretazione

Suggestive di lesione squamosa
di basso grado o di grado indeterminato

Negativo..... per vera lesione

Può comprendere lievi modificazioni cellulari
più facilmente associate ad infezione transitoria da HPV,
comunque monitorabili con tranquillità con il protocollo di
ripetizione del Test ad 1 anno

Si tratta comunque di lesioni squamose

✓ a basso rischio di progressione

✓ a bassa predittività per lesioni ad alto rischio di
progressione

ASC-US

Negativo

LSIL

Inadeguato



**La categoria ASC è il
risultato
dell'interpretazione
dell'intero campione
e NON di una singola
cellula**

ASC-H

Alterazioni citologiche suggestive di lesione intraepiteliale squamosa, **qualitativamente e/o quantitativamente insufficienti** per una definitiva interpretazione

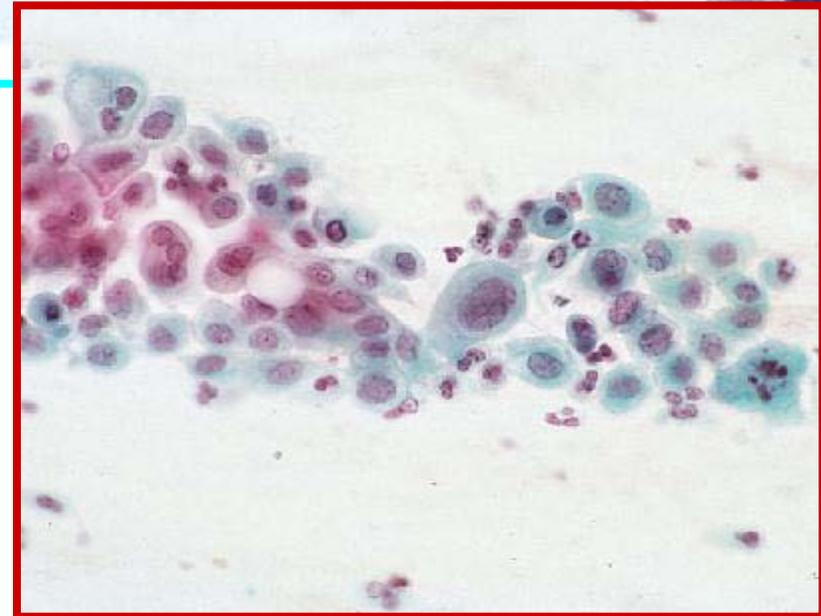
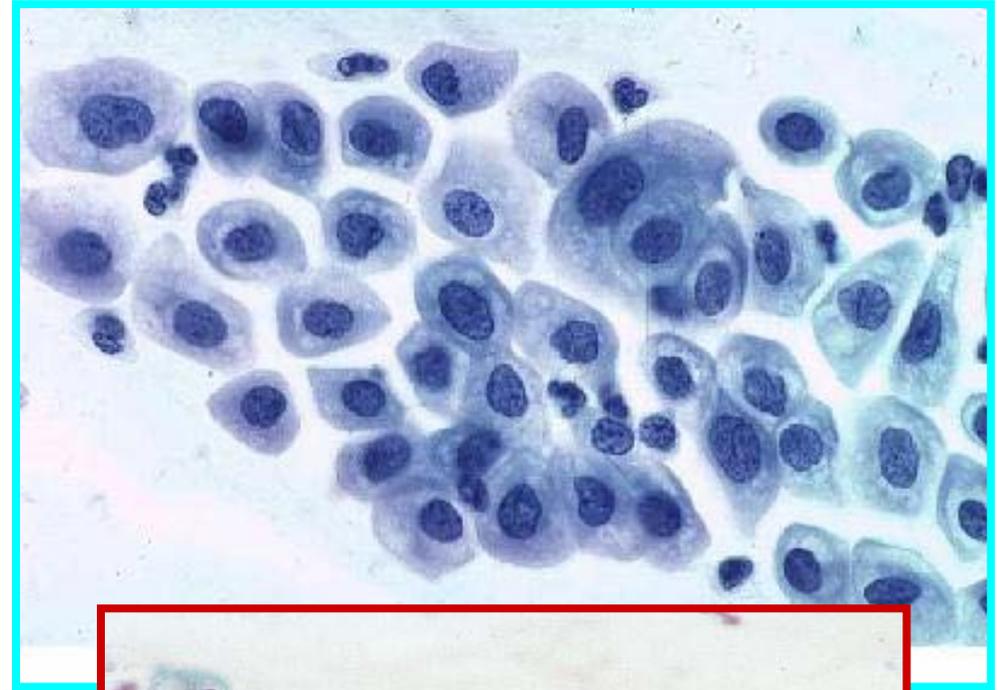
Non si esclude lesione di alto grado

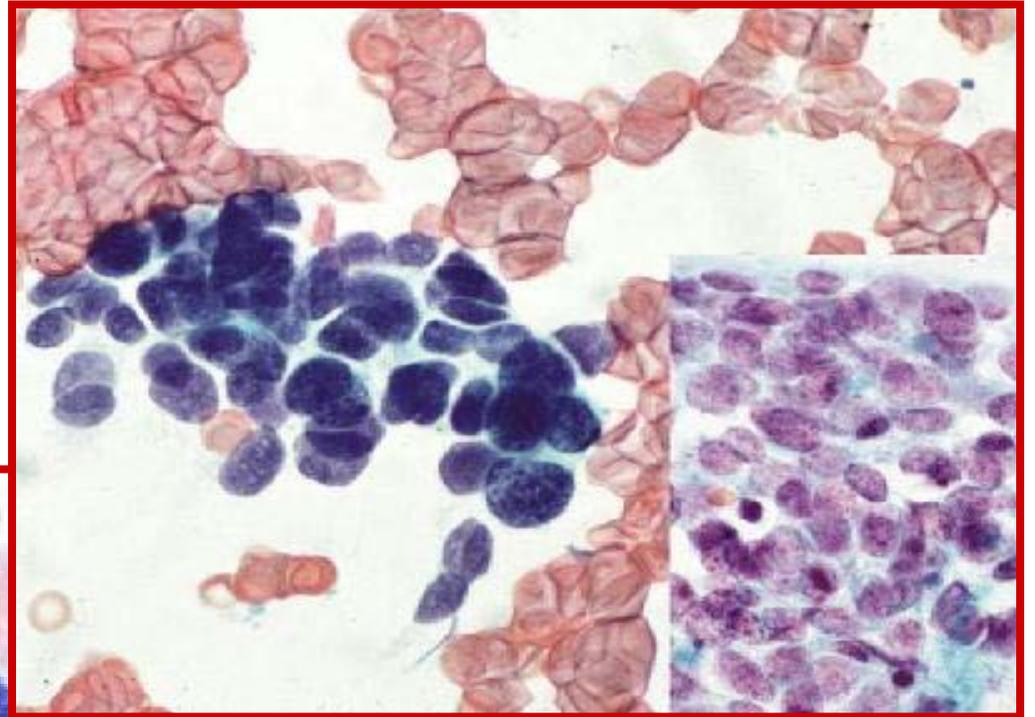
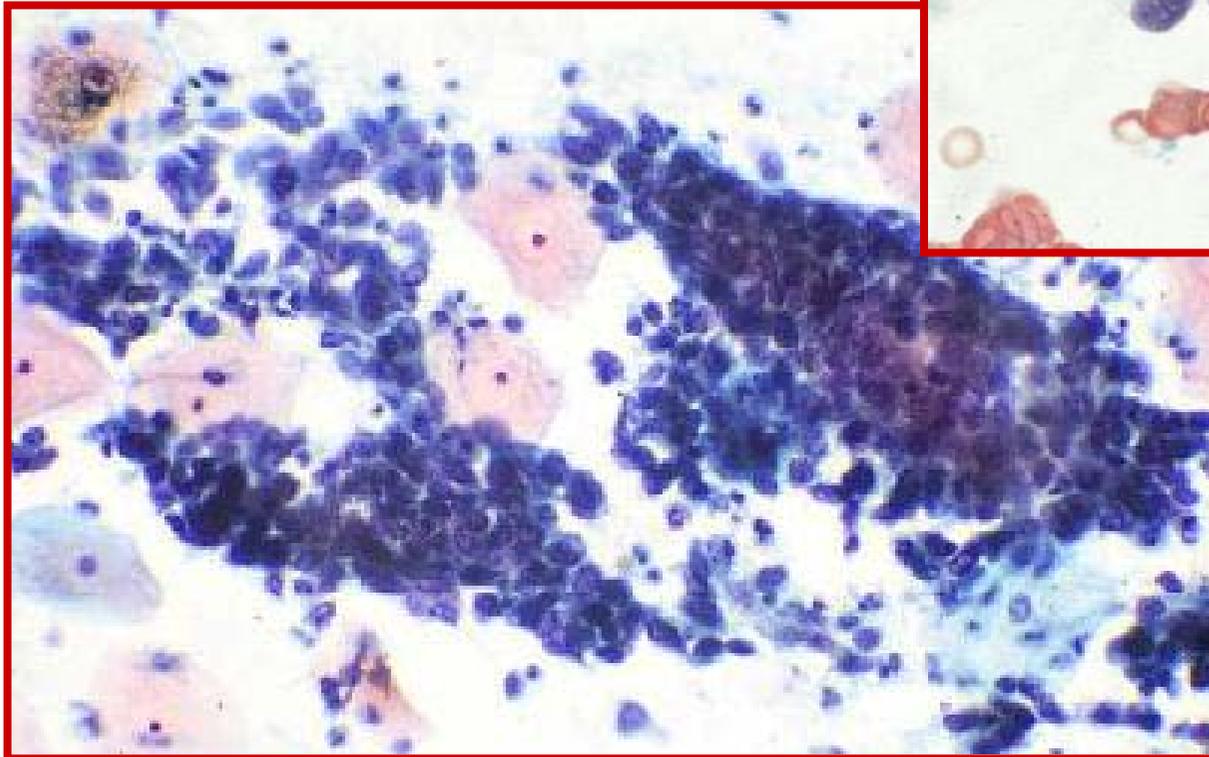
30-40% ASC-H risulta CIN 2+

VPP per CIN 2-3 >ASC-US <HSIL

Meno del 10% delle ASC

- Cellule squamose piccole/medie con **nuclei ingranditi**
- Contorni nucleari **irregolari**
- **Polimorfismo e** alterato rapporto N/C

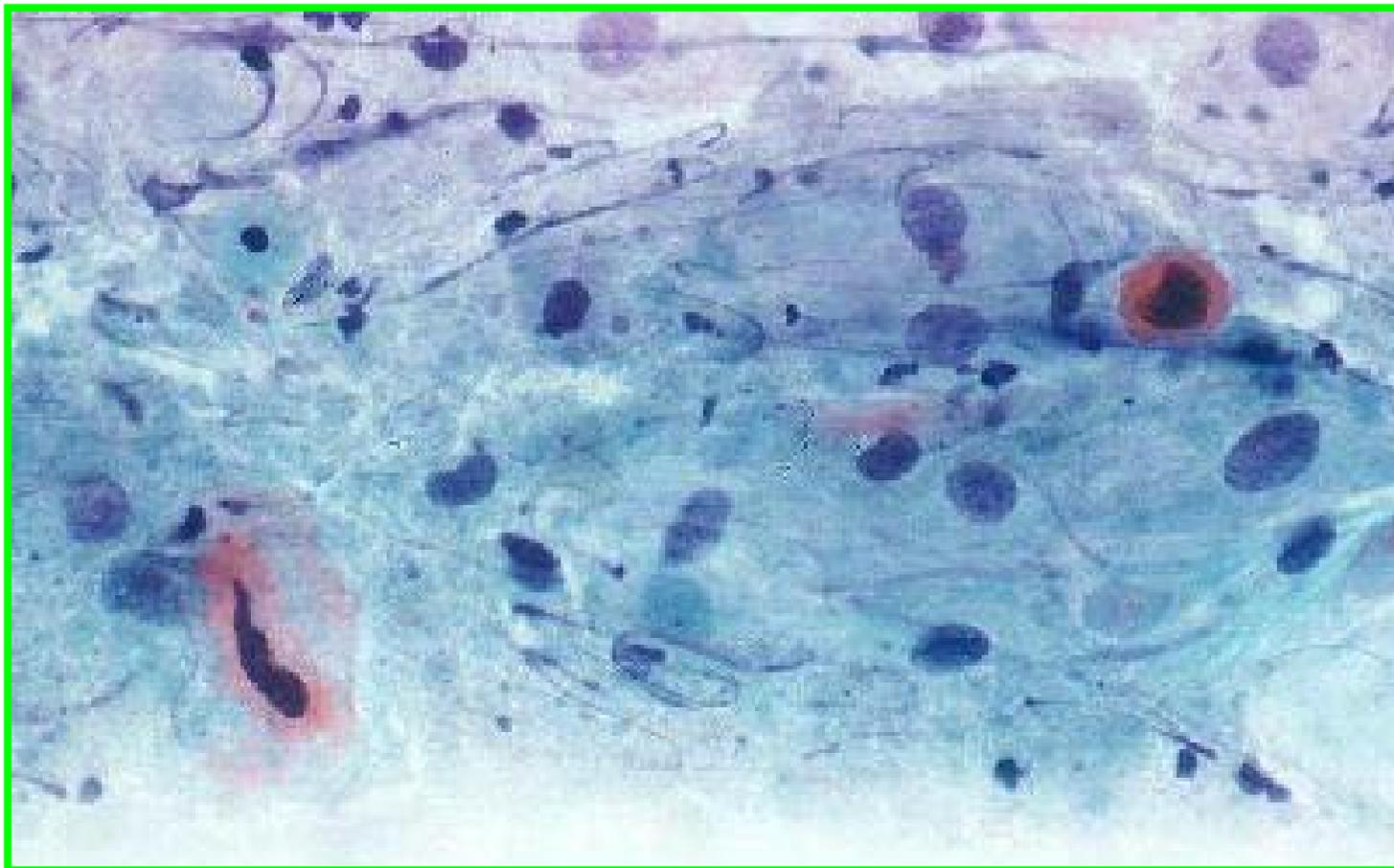




ASC/lesioni cheratinizzanti

I criteri morfologici

del rapporto N/C e dell'entità di anomalia nucleare per
graduare le lesioni squamose cheratinizzanti



ASC-US

Negativo

LSIL

Inadeguato



