

SEMINARIO DI CITOLOGIA E CITOGENETICA:
ASPETTATIVE E PROSPETTIVE PER UN BIOLOGO
Roma 23 Ottobre 2013

QUALE CITOLOGIA NEL FUTURO PROSSIMO

Massimo Confortini

Direttore SC Citopatologia SC Citologia Analitica e Biomolecolare

ISPO Firenze





Ministero della Salute
Direzione Generale della Prevenzione

screening oncologici

Raccomandazioni per la pianificazione e l'esecuzione degli screening di popolazione per la prevenzione del cancro della mammella, del cancro della cervice uterina e del cancro del colon retto

4.2. Test di screening

L'esame citologico cervico-vaginale, o Pap test, è l'unico test di screening per il carcinoma della cervice uterina

Ministero della Salute

Direzione generale della prevenzione

Raccomandazioni per la pianificazione e l'esecuzione degli screening di popolazione per la prevenzione del cancro della cervice uterina, del cancro della mammella, del cancro del colon retto

In attuazione dell'art. 2 bis della Legge 138/2004 e del Piano nazionale della prevenzione 2005-2007, approvato con Intesa Stato Regioni del 23 Marzo 2005

- L'esame può essere eseguito con striscio convenzionale o con sistemi di preparazione in fase liquida (citologia su strato sottile).
- La lettura può avvenire con l'ausilio di sistemi di lettura automatici.

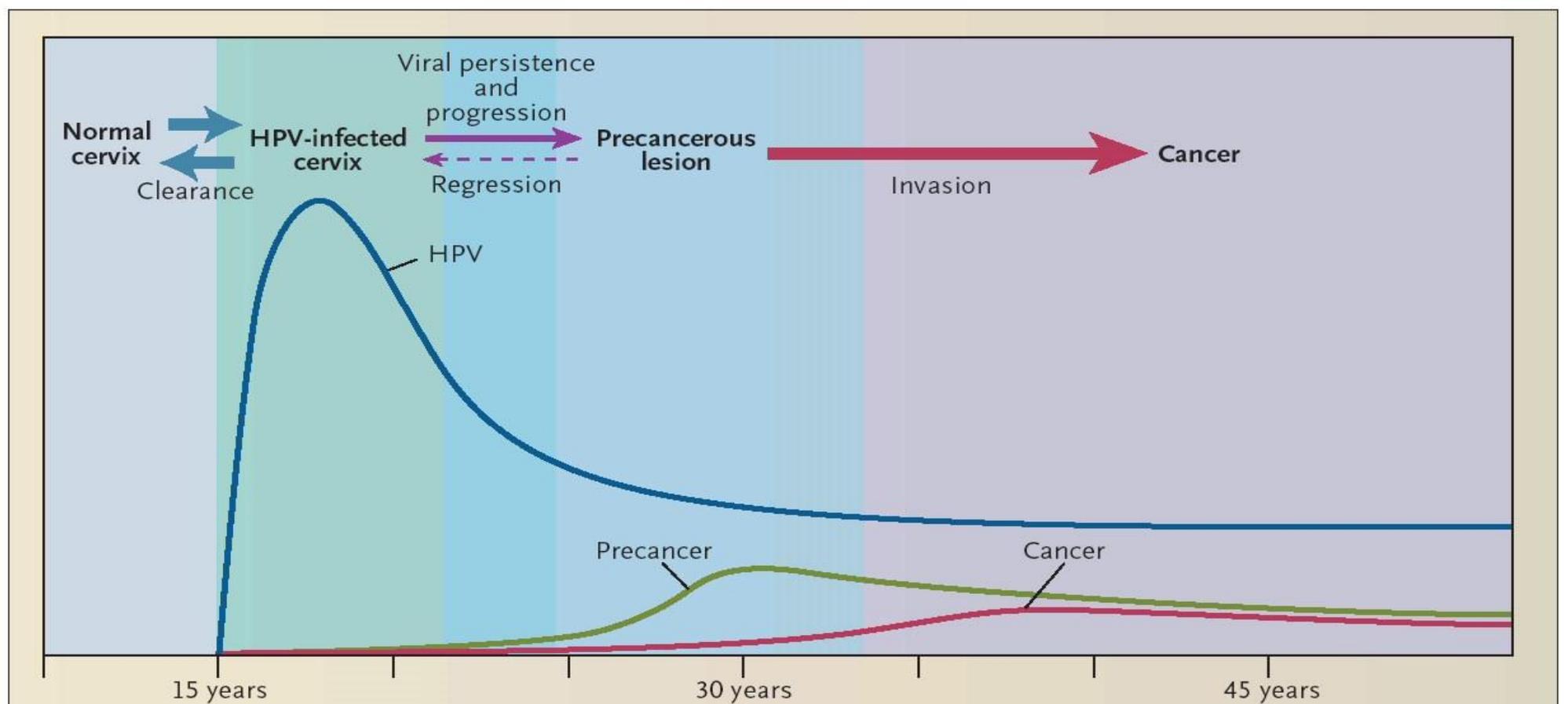
HPV E CARCINOMA CERVICALE

Studi
epidemiologici

Studi di
biologia molecolare

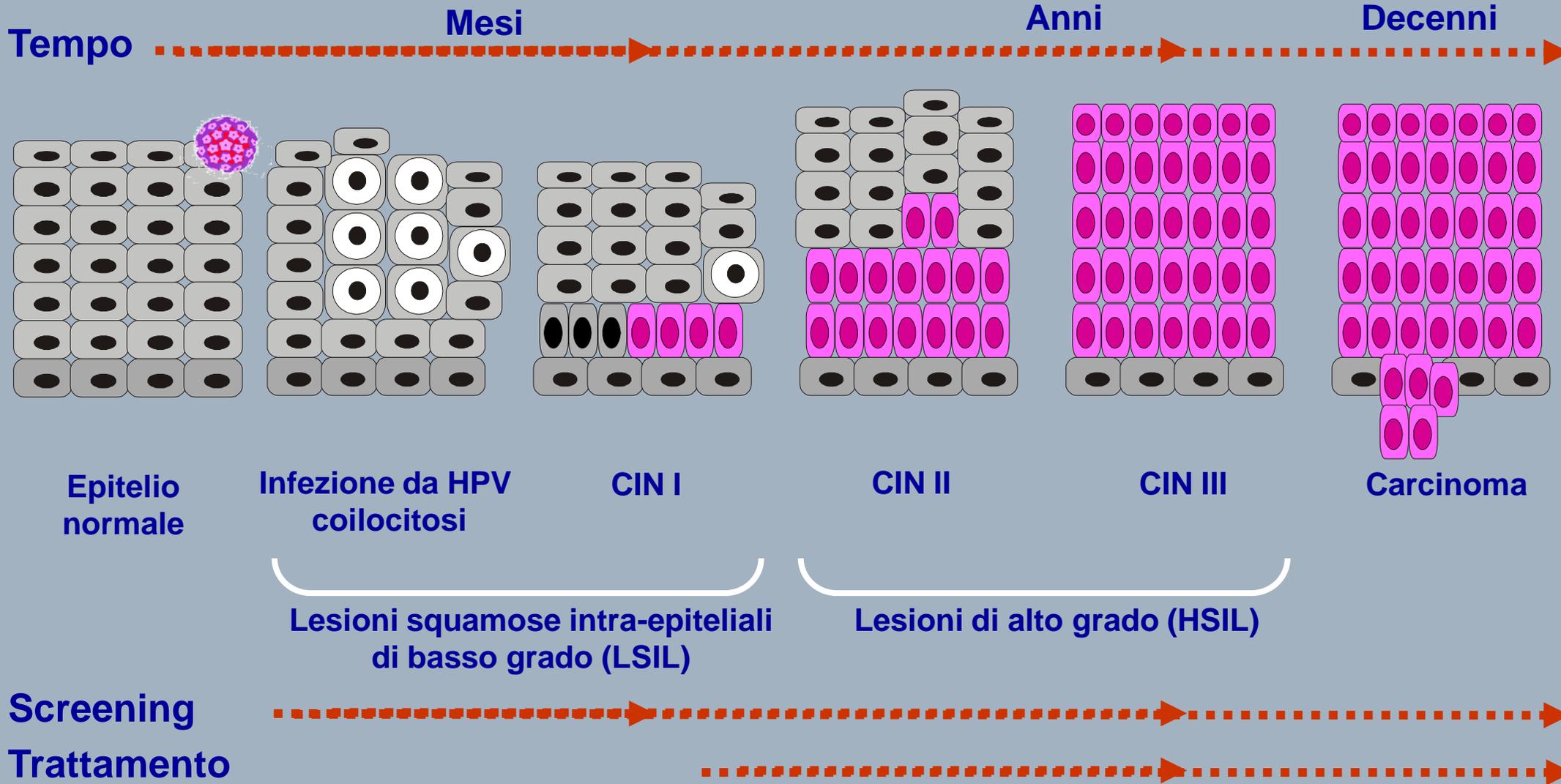
L'infezione da HPV è un passaggio essenziale
per lo sviluppo delle lesioni intra-epiteliali
e del carcinoma della cervice

STORIA NATURALE DELL'INFEZIONE DA HPV



- le infezioni genitali da HPV sono molto più frequenti intorno ai 20 anni
- la grande maggioranza delle infezioni si risolve (= test HPV negativo) entro uno-due anni
- solo in una piccola percentuale di donne l'infezione persiste e si associa a lesioni, e anche queste possono regredire spontaneamente → concetto di **persistenza** (stesso tipo)
- la storia naturale è legata soprattutto al tipo di HPV e allo stato immunitario

Progressione della malattia



HPV e rischio cancerogeno: 2011

Gruppo 1 (cancerogeni per l'uomo): 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 and 59.

Gruppo 2A (probabilmente cancerogeni per l'uomo): 68.

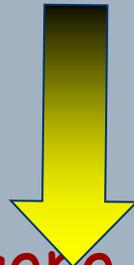
Gruppo 2B (possono essere cancerogeni per l'uomo): 26, 53, 66, 67, 70, 73, 82.

Gruppo 2B (possono essere cancerogeni per l'uomo su base filogenetica): 30, 34, 69, 85 and 97.

Gruppo 3 (non classificabili per la loro cancerogenicità nell'uomo): 6 and 11

PERSISTENZA DEL VIRUS

Studi di follow-up indicano che per lo sviluppo, il mantenimento e la progressione di neoplasia intraepiteliale cervicale è necessaria la continua presenza del DNA di HPV



- Le donne che rimangono croniche portatrici di HPV HR sono al momento descritte come il vero gruppo ad alto rischio per ca cervicale

Infezione da Human Papillomavirus (HPV) e Tumori della Cervice Uterina

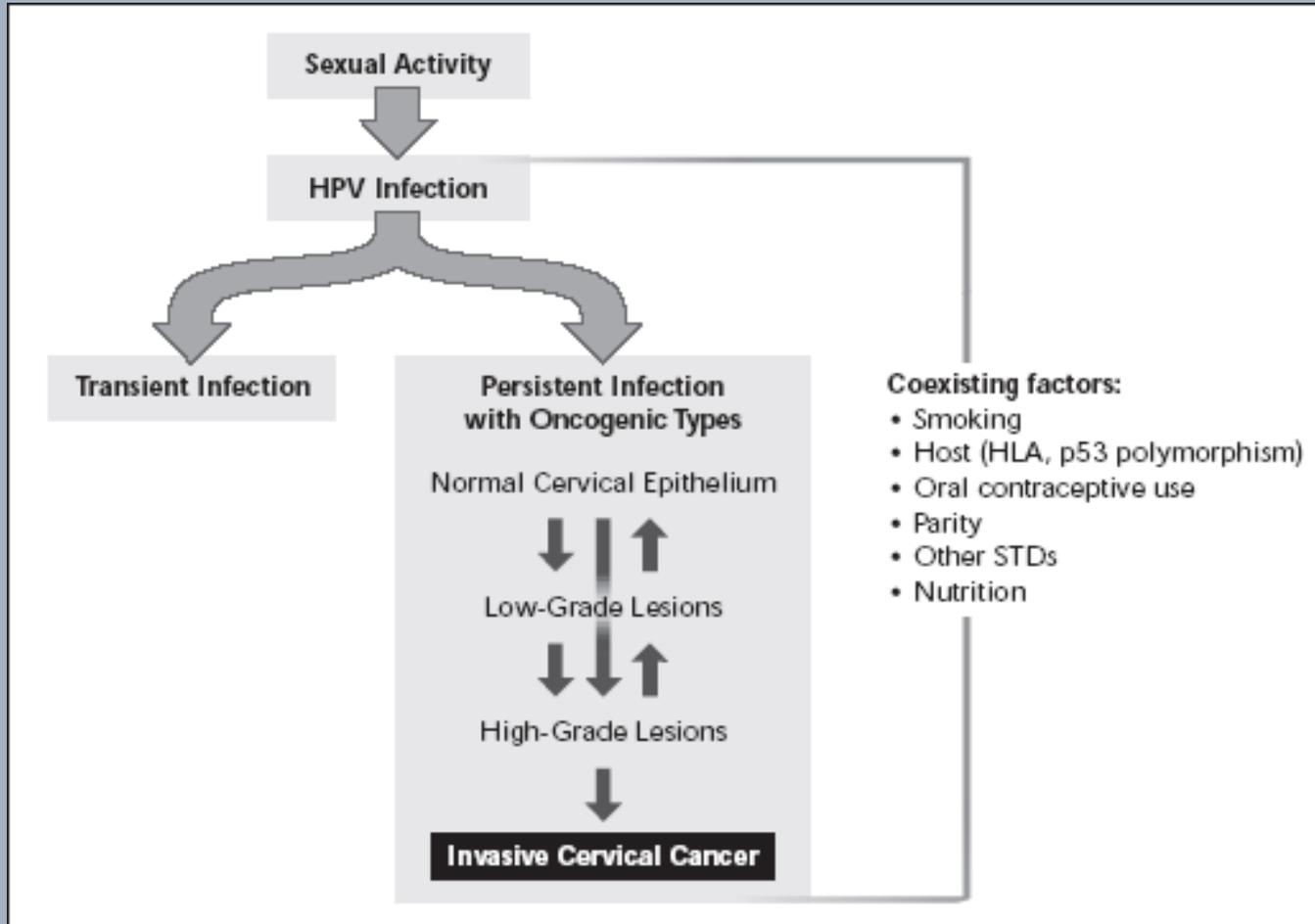


Fig. 4: Etiological model of human papillomavirus (HPV) infection and cervical cancer, illustrating probable role of remote behavioural risk factors for persistent infection and of coexisting factors that mediate lesion progression.

- 99% delle Neoplasie Cervicali sono HPV+.

- Infezione Persistente con HPV ad alto rischio oncogeno è una causa necessaria ma non sufficiente per la neoplasia cervicale.

- Cofattori per le donne HPV+:
contraccettivi orali ≥ 5 anni,
fumo, grandi parità (≥ 5), altre
MST (Clamydia/Herpes Simplex
tipo 2), HIV+

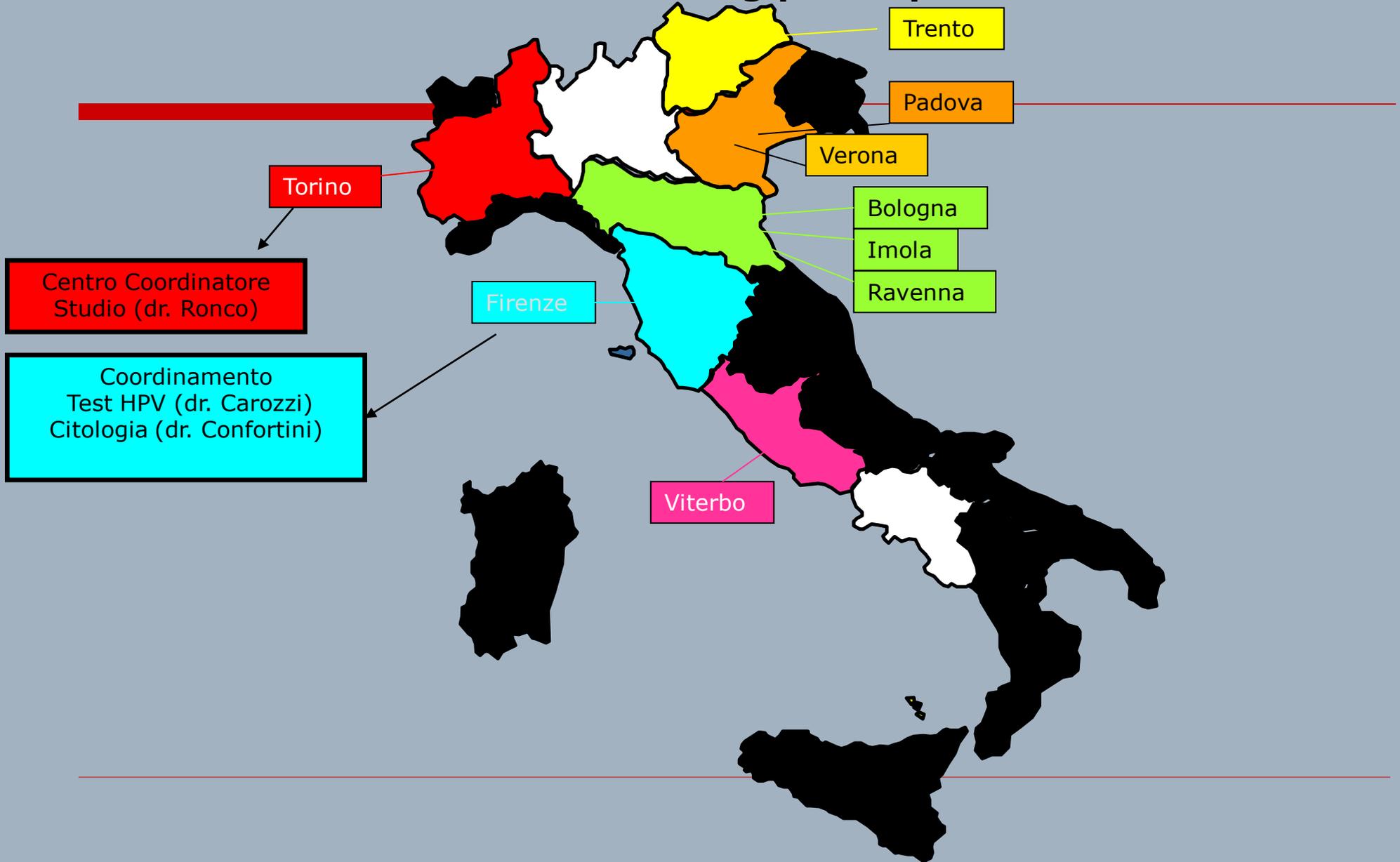
Ministero della Salute
Direzione generale della prevenzione

Raccomandazioni per la pianificazione e l'esecuzione degli screening di popolazione per la prevenzione del cancro della cervice uterina, del cancro della mammella, del cancro del colon retto

In attuazione dell'art. 2 bis della Legge 138/2004 e del Piano nazionale della prevenzione 2005-2007, approvato con Intesa Stato Regioni del 23 Marzo 2005

- Dati di letteratura , gruppi e società scientifiche concordano nell'utilizzo del test HPV nel triage e nel monitoraggio post-trattamento.
- Per una decisione sull'introduzione del test quale screening primario , sarà necessario attendere la conclusione degli studi randomizzati in corso.
- L'utilizzo di marcatori biologici che possano aumentare la specificità è tuttora un obiettivo di ricerca

Studio NTCC – Trial randomizzato multicentrico Centri Screening partecipanti



Sintesi principali risultati reclutamento

- La citologia liquida non è più sensibile ma è meno specifica che la citologia convenzionale per CIN di alto grado.
-
- Gli stessi risultati si ottengono con lettori con grande esperienza di citologia liquida. **Art. in preparazione**
- **Il test per DNA di HPV oncogeni è più sensibile ma meno specifico che la citologia convenzionale.**
- Associare la citologia al test HPV per lo screening primario migliora solo marginalmente la sensibilità ma diminuisce di molto la specificità
- Con Hybrid Capture2 cut-off a 2 RLU migliore che a 1 RLU

GISCI

Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma

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



Risultati degli studi sperimentali di efficacia , sull'utilizzo del test HPV nello screening primario

Il test HPV ha una sensibilità nettamente superiore rispetto al Pap test sia nelle donne di età compresa tra i 25 ed i 34 anni che in quelle di età superiore

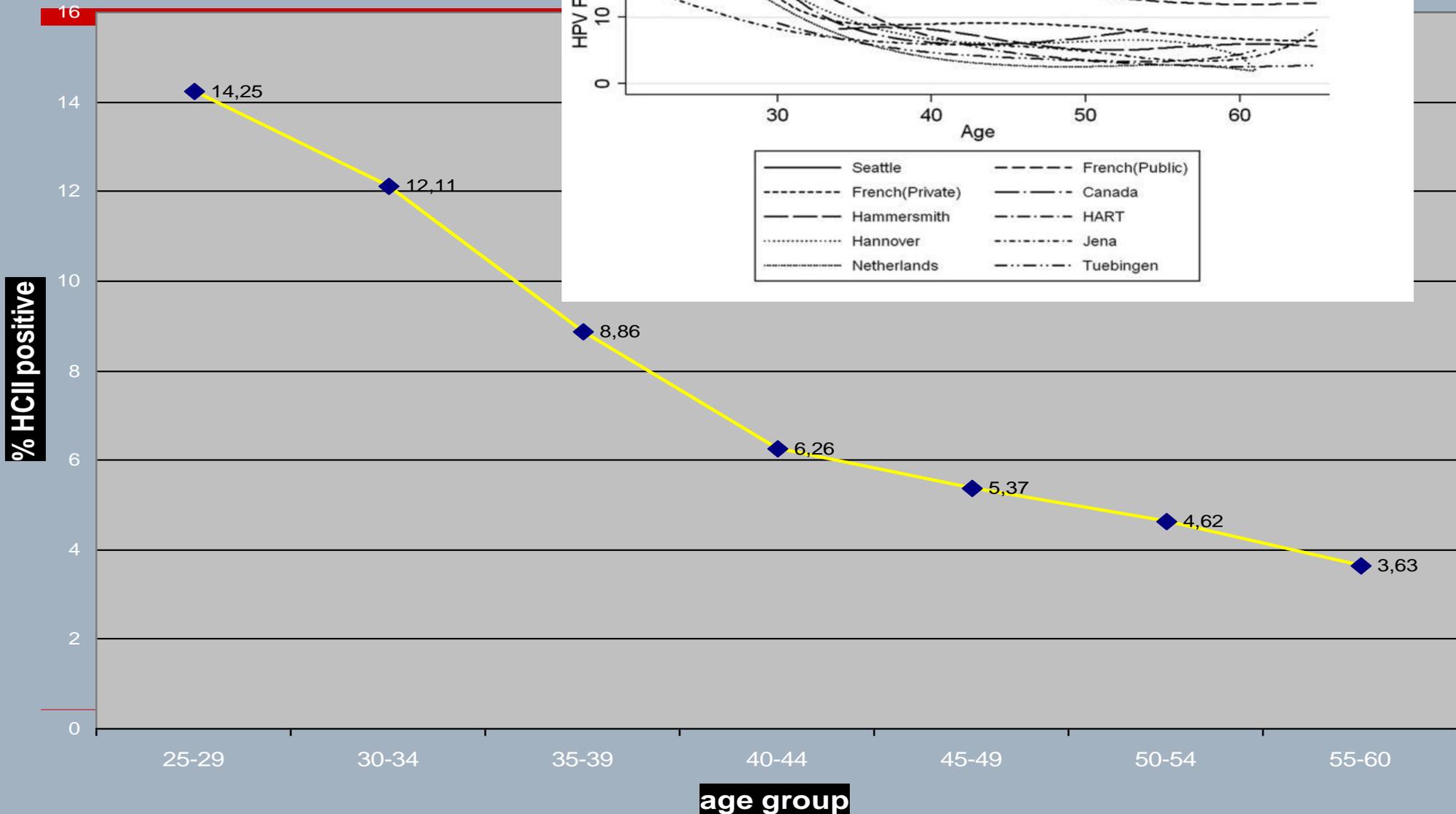
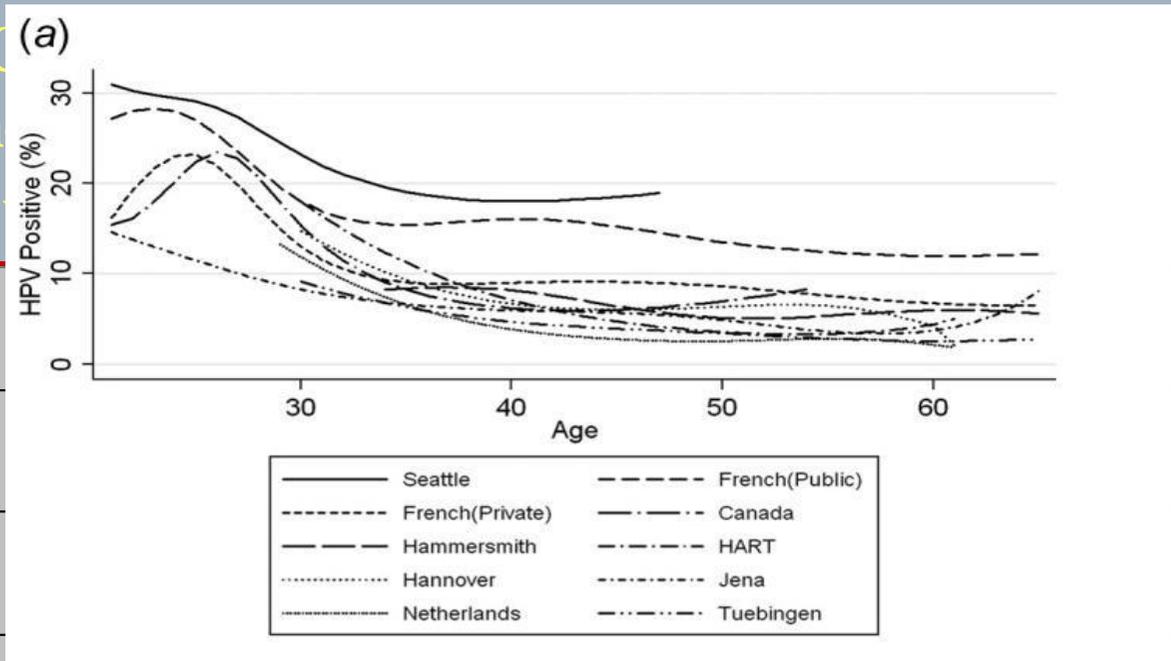
Il test HPV ha una più bassa specificità che comporterebbe con l'invio diretto in colposcopia dei casi HPV positivi un aumento elevato di colposcopie ed una diminuzione del valore predittivo positivo del test di primo livello.

GISCI

Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma

NTCC

Proportion of women First



Il nuovo algoritmo

- 1. L'introduzione di un test filtro fra HPV e colposcopia permette di riportare su valori accettabili la specificità.**
- 1. 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).**
- 1. 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).**

Risultati degli studi sperimentali di efficacia , sull'utilizzo del test HPV nello screening primario

Lo studio italiano NTCC ha inoltre dimostrato che la sovradiagnosi nelle donne al di sopra dei 35 anni è modesta.

Nelle donne fra i 25 e i 35 anni, la sovradiagnosi è stata invece cospicua, in particolare quando si è adottato un protocollo con invio diretto in colposcopia per tutte le donne HPV positive

GISCI

Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma

Prelievo striscio convenzionale +
STM (per test HPV)
o prelievo in fase liquida

Test HPV

Negativo

Positivo

colorazione e lettura
vetrino

5 aa o più

Negativo

Inadeguato

Positivo

Ripete 1a

Colposcopia

Se usiamo intervalli più brevi
il test HPV non funziona

Quale strategia?

	Endpoint CIN2+				Endpoint CIN3+			
	Detection rate per 1000	Relative sensitivity (95% CI)	PPV %	Relative PPV (95% CI)	Detection rate per 1000	Relative sensitivity (95% CI)	PPV%	Relative PPV (95% CI)
Experimental arm								
Liquid-based cytology \geq ASCUS or HPV \geq 1 pg/mL	4.49	1.47 (1.03 to 2.09)	4.5	0.40 (0.23 to 0.66)	2.33	1.25 (0.78 to 2.01)	2.3	0.34 (0.21 to 0.54)
Liquid-based cytology \geq ASCUS	3.23	1.06 (0.72 to 1.55)	6.5	0.57 (0.39 to 0.82)	1.86	1.00 (0.61 to 1.64)	3.7	0.54 (0.33 to 0.87)
Liquid-based cytology \geq LSIL	2.39	0.78 (0.52 to 1.18)	12.7	1.11 (0.75 to 1.64)	1.50	0.80 (0.48 to 1.36)	7.9	1.14 (0.69 to 1.90)
Invio diretto HPV \geq 1 pg/mL	4.37	1.43 (1.00 to 2.04) [†]	6.6	0.58 (0.33 to 0.98)	2.27	1.22 (0.76 to 1.96)	3.5	0.50 (0.32 to 0.79)
	4.25	1.41 (0.98 to 2.01)	8.5	0.75 (0.45 to 1.27)	2.21	1.19 (0.74 to 1.92)	4.4	0.63 (0.40 to 1.00) [†]
Striage citologico cytology \geqASCUS and HPV \geq1 pg/mL	3.11	1.02 (0.69 to 1.50)	18.8	1.66 (1.16 to 2.36)	1.80	0.96 (0.58 to 1.59)	10.9	1.57 (0.97 to 2.54)
Conventional arm								
Conventional cytology \geq ASCUS	3.06	1.00 (referent)	11.4	1.00 (referent)	1.86	1.00 (referent)	6.9	1.00 (referent)
Conventional cytology \geq LSIL	2.52	0.82 (0.69 to 0.95)	21.4	1.88 (1.60 to 2.06)	1.56	0.84 (0.66 to 0.95)	13.3	1.92 (1.53 to 2.13)

Il nuovo algoritmo

Questo algoritmo permette di stratificare la popolazione di screening in tre fasce:

- **popolazione a bassissimo rischio di patologia (donne con test HPV negativo),**
- **popolazione ad alto rischio di patologia (donne con test HPV positivo e diagnosi citologia di anormalità (ASC-US o più grave) da inviare a colposcopia,**
- **popolazione a medio rischio di patologia (donne con HPV positivo e citologia negativa) da inviare a ripetizione del test HPV ad un anno.**

Triage citologico

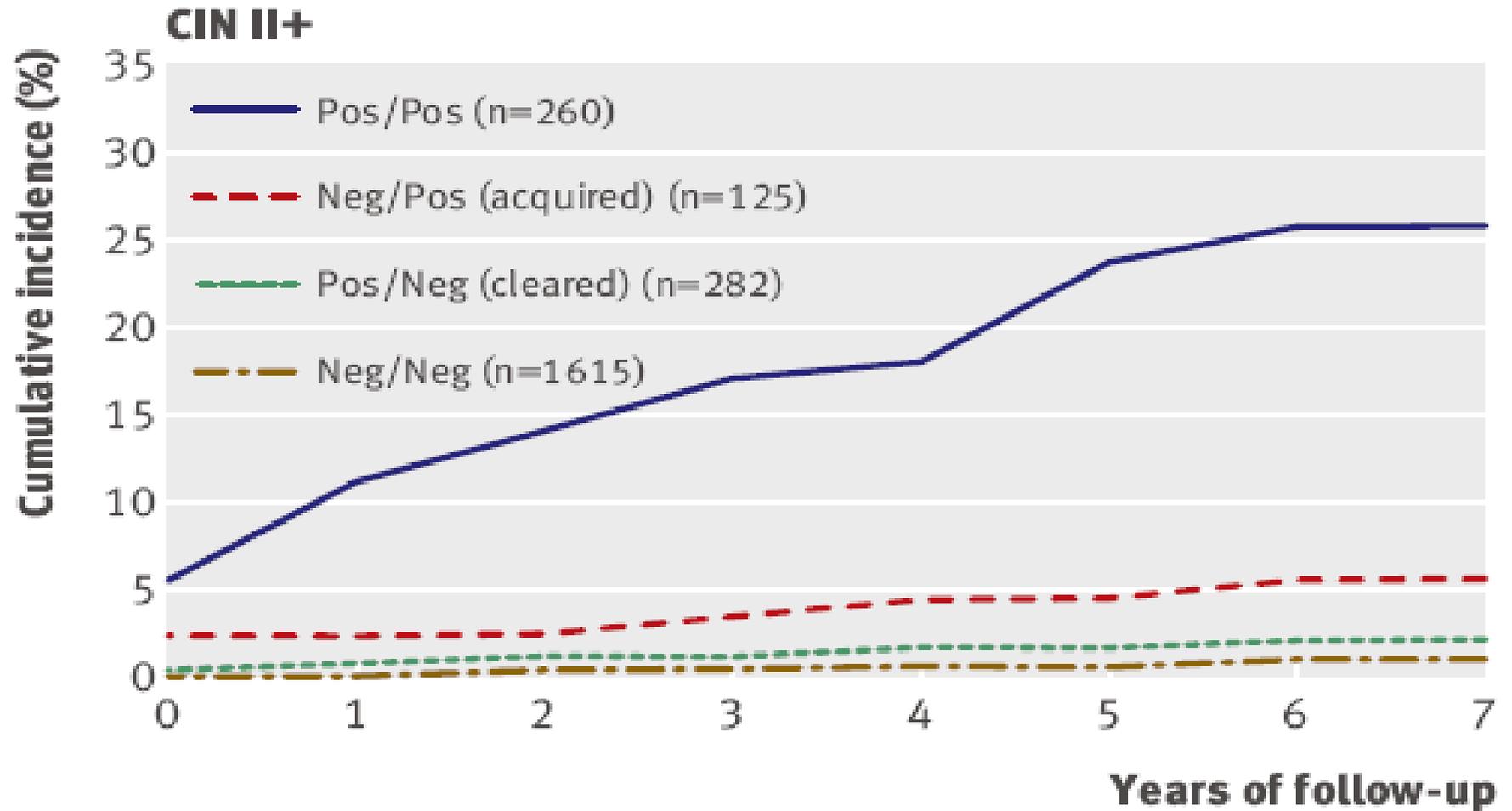
- I casi citologici saranno casi ad alta prevalenza di citologia anormale. E' ipotizzabile che la frequenza di anomalità si attesti da un 30 al 50% dei casi esaminati.**
 - Tenendo conto che la media nazionale di invio al secondo livello colposcopico basata sulla survey nazionale 2007 è circa il 2,4%, la possibilità di trovare anomalità nel triage è più che decuplicata.**
-

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.

Quanto tempo intercorre fra infezione e lesione?

Incidenza cumulativa di CIN2+ per esito di test HPV ripetuti ad un anno



Referto HPV positivo/ Citologia positiva (ASC-US+)

Gentile Signora,

le scriviamo per informarla che il Test HPV da lei eseguito in data _____,
nell'ambito del programma di prevenzione dei tumori del collo dell'utero, ha dato il
seguente esito:

TEST HPV: ha evidenziato la presenza di Papilloma Virus
(Tipi testati: 16,18,31,33, 35,39,45,51,52,56,58,59,68)

U.O. di Citologia Analitica e Biomolecolare

Il Pap Test è risultato: **ASC-US/LSIL/HSIL/ASC-H**

U.O. di Citopatologia

Le consigliamo di effettuare una colposcopia.

Responsabile organizzativo del Programma di Screening

PROGETTI PILOTA

% ASC-US o lesioni più gravi (ASC-US+) tra donne con test HPV positivo

CENTRO	%
Torino (a)	38.8%
Trento (a)	20.1%
Reggio Emilia (a)	36.9%
Total pilot 1 (a)	33.4%
Val Camonica (b)	46.7%
Ferrara (b)	44.5%
Veneto (b)	61.3% (primo periodo) 32.6% (secondo periodo)
Firenze (b)	28.7%
Roma G (b)	30.0%

a: età 35-64 anni b: età 25-64 anni

Programma Screening HPV	Invitate	Adesione corretta all'invito	Tasso di positività all'HPV	Tasso positività al pap test	Tasso invio in colposcopia
Abruzzo 2010	46.000	23.661 (51,44%)	10,44%	45,24%	4,73%
Abruzzo 2011	64.042	27.067 (42,26%)	10,04%	43,11%	4,33%
Roma G I° Round	24.000	7649 (32,5%)	5,6%	33%	1,8%
Roma G II° Round	24.500	5700 (23%)	8,4%	20%	2,8%
Veneto	93.457	46.392 (56,3%)	6,6%	41,9%	2,7%
Valcamonica 2010	10.199	6495 (63,68%)	8,76%	47,45%	4,6%
Valcamonica 2011	11.092	6938 (62,55%)	9,34%	44,75%	5,01%

Programma Screening HPV	Tasso identificazione di CIN2+	VPP per CIN2+ alla colposcopia
Abruzzo 2010	6,8%	24,67%
Abruzzo 2011	4,0%	ND
Roma G I° Round	2,7%	16%
Roma G II° Round	2,1%	7,4%
Veneto	3,1%	13,1%
Valcamonica 2010	7,39%	16,33%
Valcamonica 2011	10,38%	24,49%

Indicatore	Formula	Dati necessari	Note
Primo livello			
1. Estensione degli inviti	Donne invitate / target nel periodo *100	Donne residenti Donne invitate	Target nel periodo: residenti / 3 (annuale), residenti / 6 (semestrale)
2. Adesione corretta all'invito	Donne aderenti / (Donne invitate - inviti inesitati - Donne escluse dopo l'invito per test recente) *100	Donne invitate Inviti inesitati Donne escluse dopo l'invito per test recente Donne aderenti	Per classe quinquennale d'età e nelle due classi 25-34 e 35-64
3. Proporzione di test HPV positivi	HPV positivi / HPV totali *100	HPV totali HPV positivi	Per classe quinquennale d'età e nelle due classi 25-34 e 35-64
4. Proporzione di test HPV smarriti o vuoti	HPV smarriti o vuoti / HPV totali *100	HPV totali HPV smarriti o vuoti	Registrare a parte eventuali piastre inadeguate
5. Proporzione di Pap test positivi	Pap test positivi / Pap test totali *100	Pap test totali Pap test positivi	Sono letti i Pap test delle donne HPV+ Pap test positivo: ASC-US+ Per classe quinquennale d'età e nelle due classi 25-34 e 35-64
6. Proporzione di Pap test inadeguati	Pap test inadeguati / Pap test totali *100	Pap test totali Pap test inadeguati	

Secondo livello

7. Tasso di richiamo a colposcopia	Donne inviate a colposcopia / donne screenate *100	Donne screenate (=aderenti) Donne inviate a colposcopia	Sono inviate a colposcopia le donne HPV+ Pap+ Per classe quinquennale d'età e nelle due classi 25-34 e 35-64
8. Adesione alla colposcopia	Donne aderenti alla colposcopia / donne inviate a colposcopia *100	Donne inviate a colposcopia Donne aderenti alla colposcopia	Per classe quinquennale d'età e nelle due classi 25-34 e 35-64
9. VPP di HPV+ / Pap+ alla colposcopia	Donne sottoposte a colposcopia con diagnosi CIN2+ / donne sottoposte a colposcopia *100	Donne aderenti alla colposcopia Donne con diagnosi CIN2+	Per classe quinquennale d'età e nelle due classi 25-34 e 35-64
10. Tasso di identificazione di lesioni istologiche CIN2+ al reclutamento	Donne con diagnosi CIN2+ / donne screenate *1000	Donne screenate (=aderenti) Donne con diagnosi CIN2+	Per tipo di lesione (CIN2, CIN3) Per classe quinquennale d'età e nelle due classi 25-34 e 35-64

Tempi dello screening

20. Tempo fra test di screening ed esecuzione del test	Donne con esecuzione del test entro 21 (15) giorni di calendario / donne screenate *100	Data di esecuzione del prelievo Data di esecuzione del test	
21. Tempo fra test di screening e invio richiamo ad 1 anno	Donne con invio del richiamo ad 1 anno per HPV+ e Pap- entro 21 (15) giorni di calendario / donne con test di screening HPV+ e Pap- *100	Data di esecuzione del prelievo Data di invio del richiamo ad 1 anno per HPV+ e Pap-	
22. Tempo fra test positivo ed esecuzione dell'approfondimento	Donne che effettuano la colposcopia entro 30 giorni dalla data del prelievo di primo livello / donne che effettuano la colposcopia *100	Data di esecuzione del prelievo Data di esecuzione della colposcopia	

Protocollo (2)

Donne HPV+ cito-

1 anno

Test HPV
+ prelievo cito

Negativo

Positivo

5 aa o più

Cito +
Colposcopia

La citologia viene letta
Prima dell'effettuazione
della colposcopia
Anche se da essa non
dipende l'indicazione operativa

Programma Screening HPV	Follow-up a 1 anno Adesione corretta all'invito	Follow-up a 1 anno Tasso di positività al test HPV	Follow-up a 1 anno Tasso di positività al pap test	Follow-up a 1 anno Tasso di identificazione CIN2+
Abruzzo 2010	31,55%	53,2%	33%	0,2‰
Abruzzo 2011	ND	ND	ND	ND
Roma G I° Round	58%	54,2%	63,3‰	0,65‰
Roma G II° Round	ND	ND	ND	ND
Veneto	82,2%	55,6%	23,3%	2,07‰
Valcamonica 2010	82,06%	53,02%	39,47%	3,26‰
Valcamonica 2011	ND	ND	ND	ND

PROGETTO FORMATIVO ONS

- ❑ La necessità di avviare un percorso formativo per tutte le figure professionali coinvolte nel cambiamento
 - ❑ L'omogeneità dell'offerta formativa unica su tutto il territorio nazionale da promuovere sulla base di esigenze locali o regionali
 - ❑ La definizione di un modello formativo composto da una parte che risponda all'esigenza di conoscenza dell'intero percorso e da una parte che sia specifica per le problematiche delle singole fasi del processo e dei professionisti coinvolti
-

supplemento 1
numero **3/4**
anno 36
maggio
agosto
2012

EPIDEMIOLOGIA & PREVENZIONE

Rivista dell'Associazione italiana di epidemiologia

epo

CON IL CONTRIBUTO DI:

Guglielmo Ronco, Gabriele Accetta,
Claudio Angeloni, Marc Arbyn,
Luisa Barzon, Annibale Biggeri,
Maria Calvia, Ettore Capoluongo,
Francesca Carozzi, Carla Cogo,
Massimo Confortini, Jack Cuzick,
Antonio Federici, Antonio Frega,
Bruno Ghiringhella, Anna Gillio Tos,
Livia Giordano, Patrizia Maioli,
Chris JLM Meijer, Carlo Naldoni,
Franco Napoletano, Davide Perego,
Vicki Rabino, Raffaella Ribaldone,
Anna Sapino, Nereo Segnan,
Mario Sideri, Peter JF Snijders,
Carlo Sotgiu, Nicola Surico,
Marco Zappa, Manuel Zorzi,
Paolo Giorgi Rossi

agenas  AGENZIA NAZIONALE E IPVA
SERVIZI SANITARI REGIONALI

 REGIONE
LAZIO

SALERNO
AGENZIA DI SANITÀ PUBBLICA

 OSSERVATORIO
NAZIONALE
SCREENING
CPO
Centro di Riferimento per l'Epidemiologia
e l'Promozione Strategica in Femmine

HTA REPORT

HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT

RICERCA DEL DNA DI PAPILLOMAVIRUS UMANO (HPV) COME TEST PRIMARIO PER LO SCREENING DEI PRECURSORI DEL CANCRO DEL COLLO UTERINO

HPV DNA BASED PRIMARY SCREENING
FOR CERVICAL CANCER PRECURSORS

EDIZIONI
iinferenze

www.osservatorionazionale screening.it

Falsi negativi nella citologia di triage

- ***Errore di prelievo***: E' dovuto alla mancata desquamazione di cellule patognomoniche della lesione o all'inadeguatezza del prelievo. Si ricorda che gli inadeguati, nel nuovo algoritmo, vanno a colposcopia immediata
 - ***Errore di screening*** : dovrebbe in teoria essere quasi nullo in quanto legato all'errore di attenzione proprio della citologia di screening
 - ***Errore di interpretazione***: rimane una possibile causa di falsi negativi. Si sottolinea che non è corretta la definizione di falso negativo come oggi intesa
(Pap test negativi precedenti di 3-5 anni una diagnosi istologica di CIN2+) ma si dovrebbe parlare di falso negativo "temporale" intendendo i casi HPV+ cito- che al successivo controllo annuale (HPV persistenti)evidenziano una lesione CIN2+
-

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
-

HPV 16 e 18 e cancro della cervice

