

# **Il Pap test come test primario nello screening**

Antonella Pellegrini

UOC Anatomia Patologica Az. Osp. S.Giovanni-Addolorata Roma

**Lo screening**

***non è fare un Test***

## ***Cosa è lo screening ?***

un **esame sistematico**, condotto con mezzi clinici, strumentali o di laboratorio

## ***Target ?***

popolazione generale o un suo sottogruppo

## ***Obiettivo ?***

individuare una malattia in una fase preclinica,  
o precursori della malattia

# Obiettivo

**Classificare i soggetti sottoposti al test in**

**negativi**

*nessun accertamento  
ulteriore*

**positivi**

*invio a successive  
indagini*

**Lo screening è offrire,**  
gratuitamente e attivamente con invito personale  
alla popolazione a rischio per età,  
quelle pratiche che si sono dimostrate  
in grado di incidere in modo significativo  
sulla storia naturale della malattia  
(riduzione di morbilità e mortalità),  
mantenendo un rapporto conveniente  
tra i costi (economici, psicologici, sociali) e i benefici

***Definizione dell'OMS***

# Un programma di screening organizzato è un intervento di sanità pubblica

- è un **processo complesso** organizzato in varie fasi
- **ciascuna fase è soggetta a controllo di qualità**
- coinvolge più discipline e professioni
- prevede un **bilancio tra effetti positivi e negativi**
- deve **valutare i costi**, per poi tenerne conto
- agisce su una popolazione asintomatica
- deve **garantire la massima equità**, offrendo la possibilità di un guadagno di salute a tutti i cittadini, indipendentemente dal livello socioculturale e dalle disponibilità economiche
- implica importanti **aspetti etici**

# Lo screening organizzato è un intervento di popolazione basato su

- **invito attivo** da parte del servizio sanitario
- **protocolli definiti**, e gratuiti, in base al risultato del test di screening e di quelli di approfondimento
- **sistemi di fail-safe** che garantiscano un'elevata compliance agli approfondimenti ed ai trattamenti raccomandati
- **registrazione sistematica dei dati** e loro uso per il **monitoraggio (indicatori)**

**Diverse prove indicano  
che lo screening cervicale organizzato  
è più efficace e soprattutto più costo efficace  
di quello spontaneo (Anttila et al. 2008)**

**Le Linee guida europee** (Arbyn et al 2008) **ed italiane** (Ministero Salute 2006) raccomandano questo tipo di approccio

**L'Handbook della IARC** sullo screening cervicale (2005) valuta che lo screening citologico con intervalli di 3-5 anni riduca del 70% o più il rischio di sviluppare un tumore cervicale invasivo

**Le Linee guida italiane** (Ministero Salute 2006) indicano intervalli triennali ed un'età di inizio dello screening a 25 anni e un termine a 64 per le donne screenate regolarmente

# Legislazione in italia

- **DPR 23.07.1998** approvazione Piano sanitario nazionale 1998-2000  
**estende gli screening a tutto il territorio nazionale**
- Legge finanziaria del 2001 esenzione dal ticket per
  - Mammografia ogni 2 aa per donne 45-69 aa
  - Pap test ogni 3aa per donne 25-64 aa
  - Colonscopia ogni 5aa per popolazione > 45 aa
- **DCPM 29.11.2001 inserisce i tre screening tra i LEA**
- DPR 7.04.2006 approvazione Piano sanitario nazionale 2006-2008

# Linee guida italiane

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**

2006

# RACCOMANDAZIONI PER LO SCREENING DEL CARCINOMA DELLA CERVICE UTERINA

- Esiste uno **stretto legame tra il cancro della cervice e l'infezione da parte di alcuni ceppi di Papilloma virus umano (Hpv)**
  - Lo screening cervicale contribuisce a ridurre non solo la mortalità, ma anche l'incidenza della neoplasia invasiva
- **Il test di screening per il carcinoma della cervice uterina è il Pap test**
- Ogni programma di screening cervicale dovrebbe prevedere **l'esecuzione di un Pap test ogni 3 anni nelle donne di età compresa tra 25 e 64 anni**
  - L'obiettivo di un programma di screening cervicale è far eseguire uno o più Pap test ogni 3 anni ad almeno l'85% della popolazione bersaglio
  - Nuove strategie

- *Lo screening cervicale ha l'obiettivo di*  
**prevenire il cancro cervicale con il**  
**minimo di effetti collaterali possibile**
  
- *Lo screening cervicale deve*  
**utilizzare le risorse disponibili in**  
**modo ottimale**

# Test di screening

- L'esame citologico cervico-vaginale, o **Pap test**, è l'unico test di screening per il carcinoma della cervice uterina
- L'esame può essere eseguito con **striscio convenzionale o con sistemi di preparazione in fase liquida (citologia su strato sottile)**
- La lettura può avvenire anche **con l'ausilio di sistemi di lettura automatici**
  - In base ai dati disponibili, è stato recentemente valutato che l'efficacia di uno screening fondato sull'uso di queste metodiche è simile a quella di uno screening basato sulla citologia convenzionale
  - Entrambe le tecniche consentono una riduzione dei tempi di lettura
  - I dati disponibili dimostrano inoltre una riduzione della percentuale di test inadeguati con la citologia in fase liquida
- L'utilizzo della **citologia in fase liquida deve permettere successive indagini molecolari**

# Valutazione e miglioramento di qualità

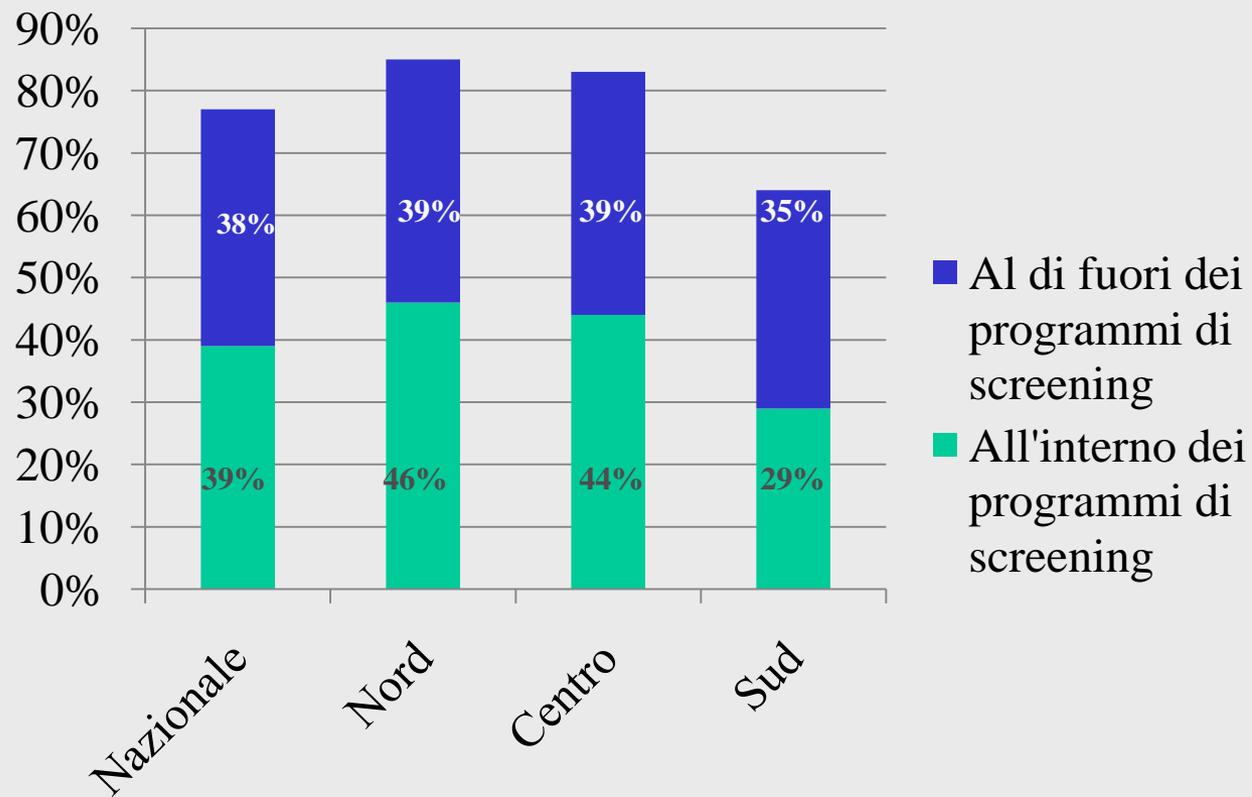
- In particolare, vanno adottate opportune procedure di verifica e miglioramento della qualità nella lettura citologica, ..... in grado di monitorare e migliorare la riproducibilità e il livello di accuratezza in termini di sensibilità, specificità e valore predittivo
- È essenziale adottare **Controlli di qualità (Cdq) interni**
- Si raccomanda l'adozione di **Cdq esterni**

# Refertazione, classificazione e archiviazione dei preparati citologici e istologici

Si raccomanda di classificare i preparati citologici secondo sistemi confrontabili e, in particolare, di adottare la revisione 2001 del **Sistema di refertazione Bethesda** (TBS 2001) per la **citologia** e della classificazione OMS per l'istologia

<b>Anno attività</b>	<b>2006-2008</b>	<b>2009-2011</b>	<b>2012</b>
<b>Numero di donne che hanno fatto screening</b>	4.303.218	4.523.802	1.686.501
<b>Proporzione di donne che hanno aderito all'invito</b>	39%	40%	41%

**Osservatorio Nazionale Screening**



**PASSI**

# Piano Nazionale della Prevenzione 2014-2018

*Nella situazione italiana, dove lo screening organizzato coesiste con un'ampia attività spontanea, le interazioni tra i due segmenti sono cruciali:*

***occorre fare in modo che interagiscano e si integrino.....***

Documento di indirizzo

# Che cos'è il Pap test ?

**È un esame di facile esecuzione, innocuo, indolore e poco costoso**

**Si ottiene strisciando e fissando su un vetrino le cellule prelevate dalla superficie del collo dell'utero**

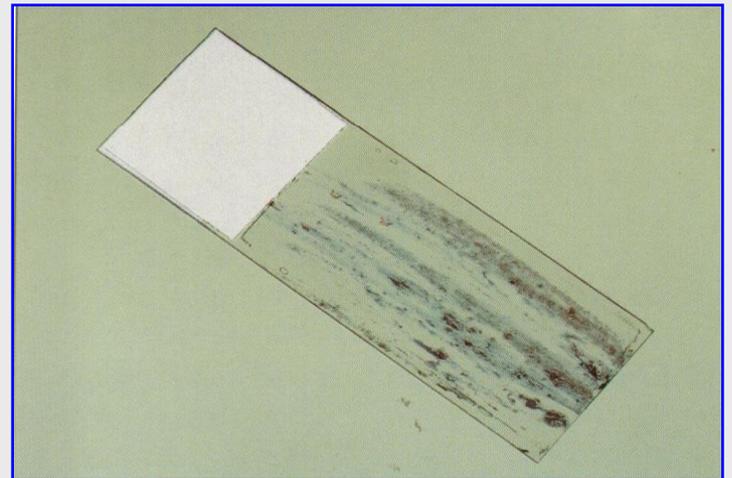
**Il vetrino viene successivamente colorato ed esaminato al microscopio per individuare eventuali lesioni pre-neoplastiche o neoplastiche**



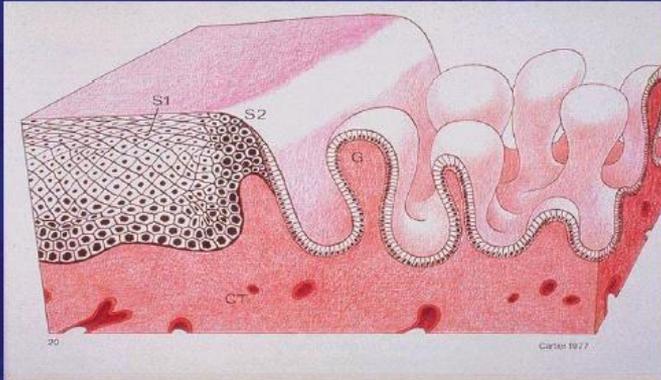
Spatola di Ayre



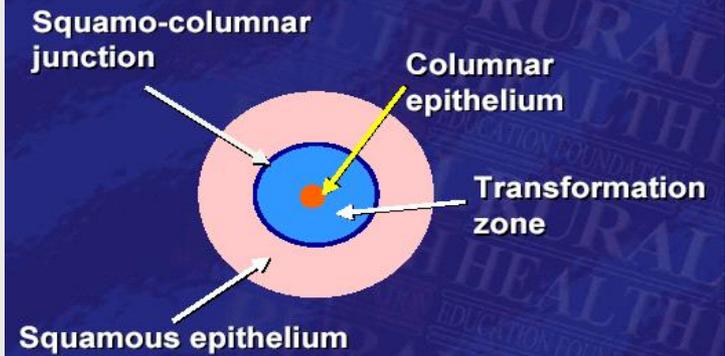
Cytobrush



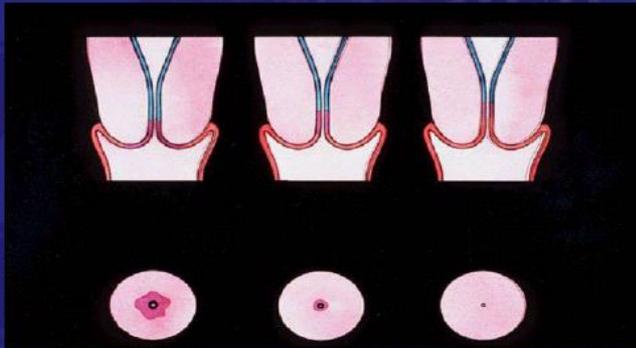
## Squamo-columnar junction



## Diagram of the TZ



## Transformation zone



# La terminologia

- **Classi di Papanicolaou** anni '40 e '50
- **Displasia** anni '60
- **CIN** 1967
- **HPV** 1976

**Bethesda System**

**1988, 1991, 2001**

# Il Sistema Bethesda 2001

- Assenza di lesioni intraepiteliali o neoplastiche maligne
- Atipie delle cellule epiteliali



CELLULE SQUAMOSE	CELLULE GHIANDOLARI
<b>ASC-US</b> di significato indeterminato	<b>AGC</b>
<b>ASC-H</b> non si esclude HSIL	
<b>LSIL</b> lesione squamosa intraepiteliale di basso grado	<b>AIS</b>
<b>HSIL</b> lesione squamosa intraepiteliale di alto grado	<b>Adenocarcinoma</b>

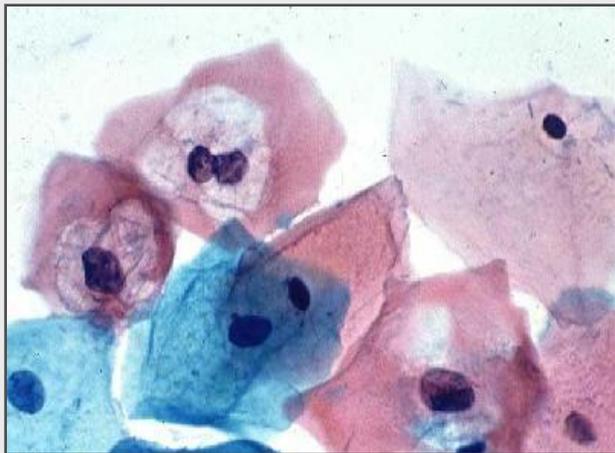
# Lesione squamosa intraepiteliale (SIL)

comprende lo spettro di lesioni non invasive dell'epitelio cervicale associate a HPV

## LSIL

Lesione squamosa intraepiteliale di **basso grado**

*Infezione da HPV*

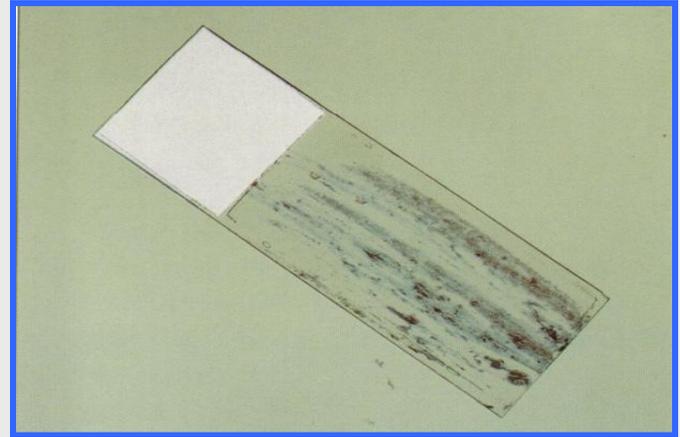


## HSIL

Lesione squamosa intraepiteliale di **alto grado**

*Precursore del carcinoma invasivo*





**Sensibilità molto variabile**  
**Problemi di adeguatezza**  
**Specificità elevata**

# FALSI NEGATIVI

*La percentuale di falsi negativi ha valori molto diversi nei vari studi* **dal 10 al 50%**

determina la **sensibilità** del test

*Bisogna però sottolineare che le casistiche dei diversi studi non sono omogenee*

Generalmente in letteratura viene considerato **falso negativo** un **Pap test negativo** di una donna che riceveva una **diagnosi istologica di CIN2 o più** nei successivi 36 mesi

# CAUSE DEI FALSI NEGATIVI IN CITOLOGIA

**Assenza** di cellule atipiche nello striscio  
in presenza di una lesione

**Presenza** di cellule atipiche nello striscio,  
ma non rilevate

# **Assenza di cellule atipiche**

- **variabilità biologica della lesione**
- **errore di prelievo**
- **errore nella fase di allestimento**

# Presenza di cellule atipiche, ma non rilevate

**Errore di lettura**



***di screening***

***di interpretazione***

*Alcuni lavori della letteratura dimostrano che*  
**nell'80%** *dei casi di falsi negativi*  
**la causa sarebbe legata al prelievo**  
*e nel 20% alla lettura*

# CdQ in citologia cervicale

l'insieme delle procedure utilizzate per  
**monitorare e migliorare la qualità**  
della lettura del Pap test

# Parametri

## Riproducibilità

*Capacità di riprodurre la stessa diagnosi su quadri morfologici simili*

**Intra/Interlaboratorio**

## Accuratezza

***Sensibilità, Specificità,  
Valore predittivo positivo***

**CdQ interno**

*Intralaboratorio*

**CdQ externo**

*Interlaboratorio*

# Tipologie di Controllo di Qualità Interno

- **Monitoraggio statistico delle risposte citologiche**
- **Predittività classi diagnostiche**
- Correlazione cito-istologica
- **Revisione falsi negativi**
- Inserimento casi a diagnosi conosciuta
- Lettura set di vetrini
- Lettura set di immagini digitali
- **Lettura collegiale (*peer review*)**
- Rescreening 10%
- Rescreening mirato (lesioni intervallo)
- Rescreening globale
- Rescreening rapido
- Rescreening parziale
- Rescreening con sistemi automatici

# Peer review



# Tipologie di Controllo di Qualità Esterno

- Lettura set di vetrini
- Lettura set di immagini digitali
- Test di competenza



Two major determinants of the effectiveness of public health screening programmes are high coverage of the target population and quality of the total screening episode

<http://www.iarc.fr>