



**ONB**

Ordine Nazionale dei Biologi

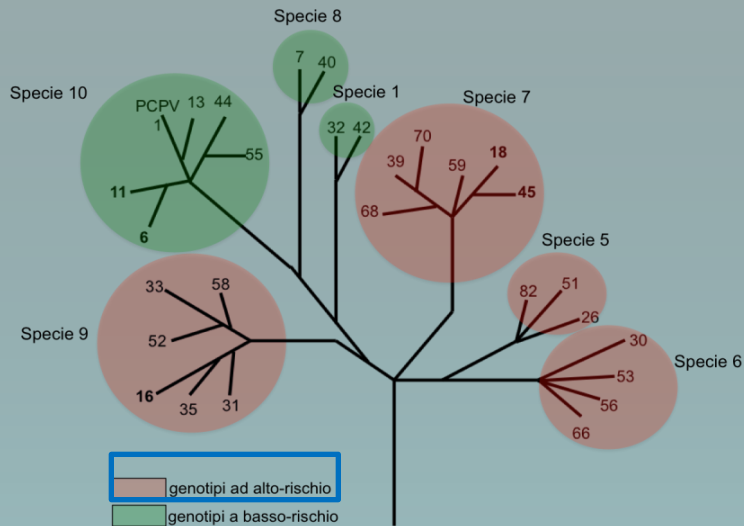


**CITOLOGIA  
ISTOLOGIA  
CITOGENETICA**

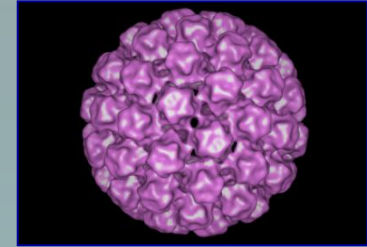
La Citologia negli screening oncologici  
Roma, 19 novembre 2014

# **Il Pap test di triage nello screening con test HPV**

Il Pap test di **triage** è utilizzato  
nel **primo livello dello Screening**  
come test **filtro** dopo il test molecolare

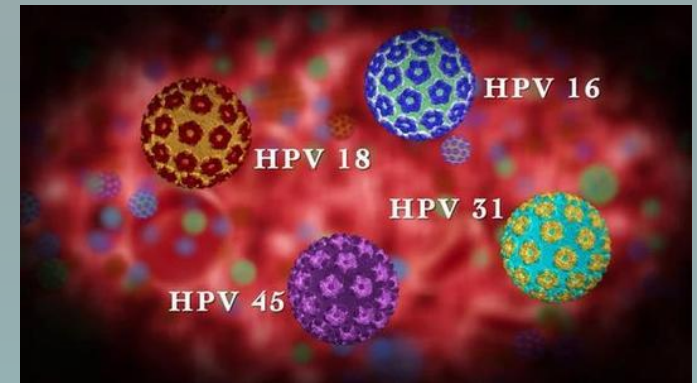
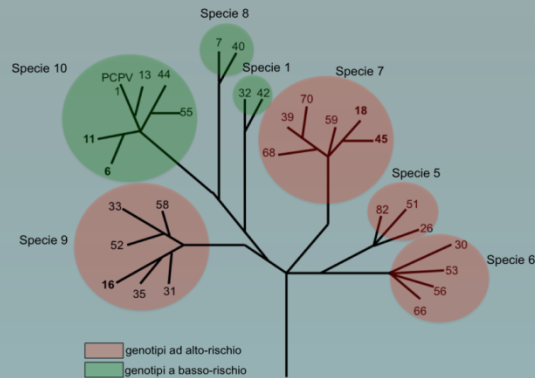


Harald zur Hausen



- Il **carcinoma della cervice uterina** è attribuibile ad infezione da papilloma virus umano (HPV) praticamente nella totalità dei casi
- **L'infezione da HPV è frequente** e nei paesi industrializzati il picco di prevalenza coincide con l'inizio dell'attività sessuale e diminuisce con l'aumentare dell'età
- **L'infezione da tipi oncogeni** (HPV-hr, alto rischio) **regredisce** spontaneamente nella maggioranza dei casi. Il tasso di clearance è di circa il 60% nel corso del primo anno e si riduce con l'aumentare del tempo dall'infezione

Per lo sviluppo delle lesioni intraepiteliali è **necessaria** la **PERSISTENZA**

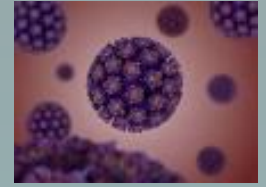


Le **evidenze scientifiche** hanno suggerito l'applicazione di test molecolari per la ricerca di HPV-hr nei programmi di screening

Nel 2007 sono stati pubblicati i risultati di **due trial randomizzati** controllati (uno olandese ed uno svedese) che hanno paragonato la performance del test HPV-hr con quella del Pap test tradizionale nell'ambito dello screening

**In Italia** successivamente un **trial multicentrico** di grandi dimensioni (**NTCC**), con 100000 donne arruolate, ha prodotto risultati sovrapponibili agli altri due studi

# Risultati dei Trial italiano NTCC



Il test HPV-hr ha una sensibilità nettamente superiore al Pap test, che si traduce in una maggiore prevenzione del carcinoma della cervice uterina, ragionevolmente dovuta al trattamento di lesioni intraepiteliali non rilevate dal Pap test.

Lo studio ha però rilevato anche una significativa **sovradiagnosi dovuta all'utilizzo del solo test molecolare**, trattandosi in parte di lesioni che sarebbero regredite spontaneamente soprattutto nella fascia di età 25-30 anni (**minore specificità**)

Pericolo di **sovratrattamento** soprattutto se le donne vengono inviate direttamente in colposcopia

# PNP 2010 - 2012

....è necessario disporre di **test che abbiano un'elevata sensibilità**, ma che al contempo consentano, nella fase di approfondimento, una elevata specificità, per **evitare sovratrattamenti.....**

**Innovazione** screening cancro cervicale mediante:

sperimentazione dell'uso del **test HPV-DNA**, per la sua introduzione come **test primario**, definendo anche strategie e **protocolli di triage** dopo test HPV e metodologie condivise per il **controllo di qualità**

## 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

2012



Il rapporto di Health Technology Assessment (HTA) Italiano del 2012 “Ricerca del DNA di Papilloma Virus umano (HPV) come test primario per lo screening dei precursori del cancro del collo uterino” (1) considera raccomandabile il test HPV per lo screening primario, a condizione che vengano applicati protocolli appropriati.

In particolare:

- lo screening basato sul test HPV non deve iniziare prima dei 30-35 anni; al di sotto di tale fascia resta raccomandato lo screening citologico;
- le donne positive al test HPV non devono essere inviate direttamente in colposcopia, ma è necessario utilizzare sistemi di triage;
- il sistema di triage attualmente raccomandabile è l'esecuzione della citologia (Pap test) nelle donne HPV positive.

# PAP TEST come test di TRIAGE

- viene letto esclusivamente **dopo un test HPV-hr positivo** (test più sensibile)
  - viene utilizzato come **filtro** fra test HPV e colposcopia, ha il compito di **riportare la specificità** del test molecolare su valori accettabili
- E' possibile **allungare l'intervallo di screening** per le donne con test HPV negativo, recuperando e riallocando risorse (es. migliorare l'adesione)



Test HPV-hr positivo

colorazione e lettura  
Pap test

Negativo

Positivo

Inadeguato

Ripete test HPV dopo 1 anno

*Secondo livello:*  
Colposcopia

Il nuovo algoritmo permette di **suddividere le donne**  
con **test molecolare positivo** in:

- donne ad **alto** rischio di patologia  
(citologia **positiva, ASC-US+**)  
**da inviare al secondo livello**
- donne a **medio** rischio di patologia  
(citologia **negativa**)  
**ripeteranno test HPV-hr dopo un anno**

# Documenti GISCi

[www.gisci.it](http://www.gisci.it)

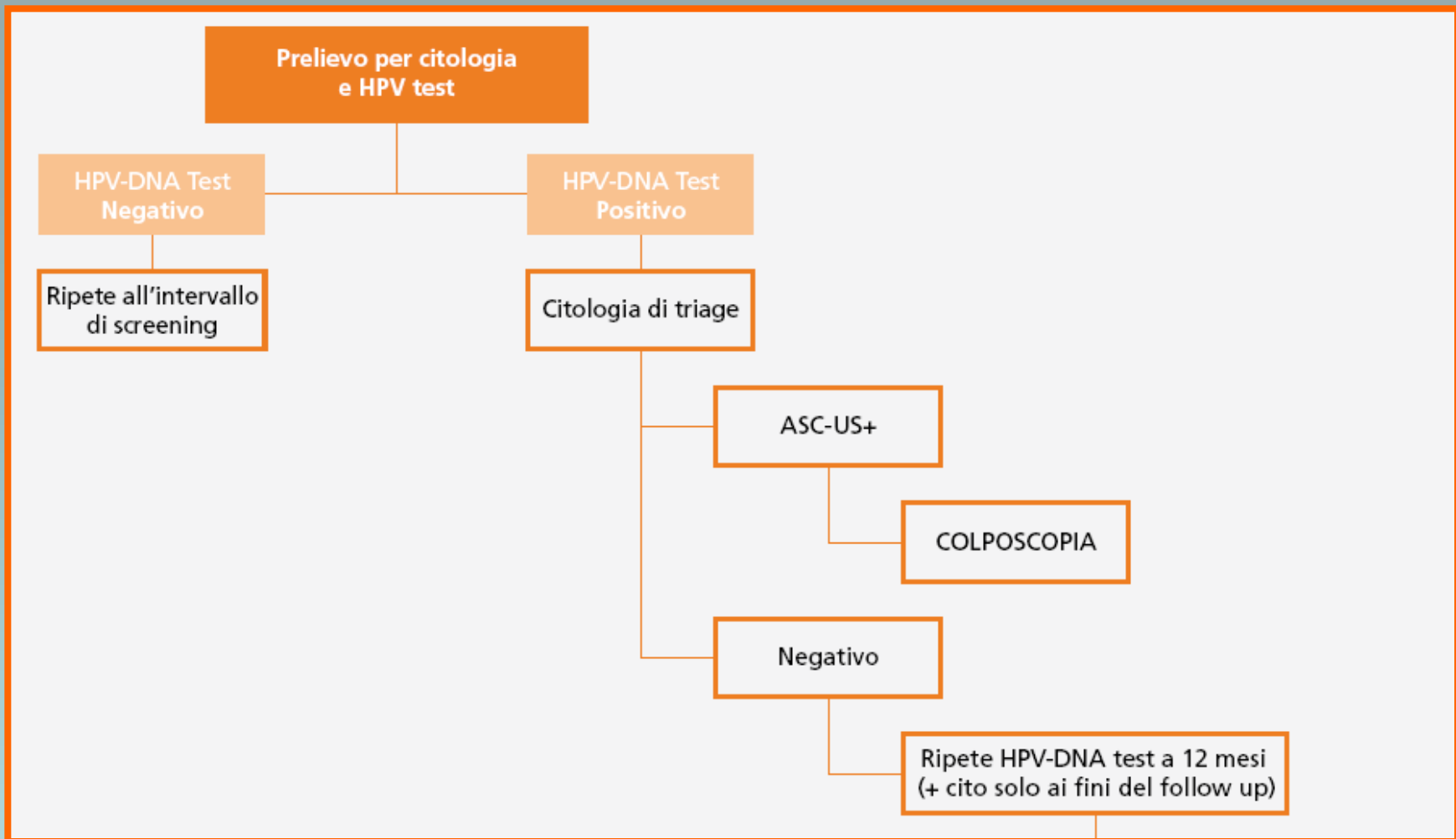


2010



2013

fonte: [www.gisci.it/documenti-gisci](http://www.gisci.it/documenti-gisci)



# Gestione del prelievo

- Prelievo **unico** se si utilizza la fase liquida (vial utile per test molecolare e citologia)
- Prelievo **doppio** se non si utilizza la fase liquida: un **primo** prelievo da strisciare **per citologia** convenzionale ed un **secondo** prelievo **per test molecolare**

*La scelta tra le due opzioni è soggetta principalmente a vincoli economici*

- I vetrini di donne HPV negative non devono essere colorati né conservati

# Formazione del Citologo

- Figura professionale **esperta nella citologia** come screening primario (popolazione apparentemente sana)
- Nella nuova strategia di screening, formazione mirata ad un **corretto atteggiamento diagnostico** rivolto a donne con elevato rischio di patologia tra le quali **selezionare** quelle con anomalie citologiche, a reale probabilità di lesioni di alto grado, da inviare a colposcopia

# Valutazione della citologia

Nel triage citologico **cambia la frequenza di anomalità** (30-50%), ma **non cambiano i quadri morfologici** e la lettura deve continuare a basarsi su sistemi di refertazione conosciuti (TBS 2001)

## Considerazioni:

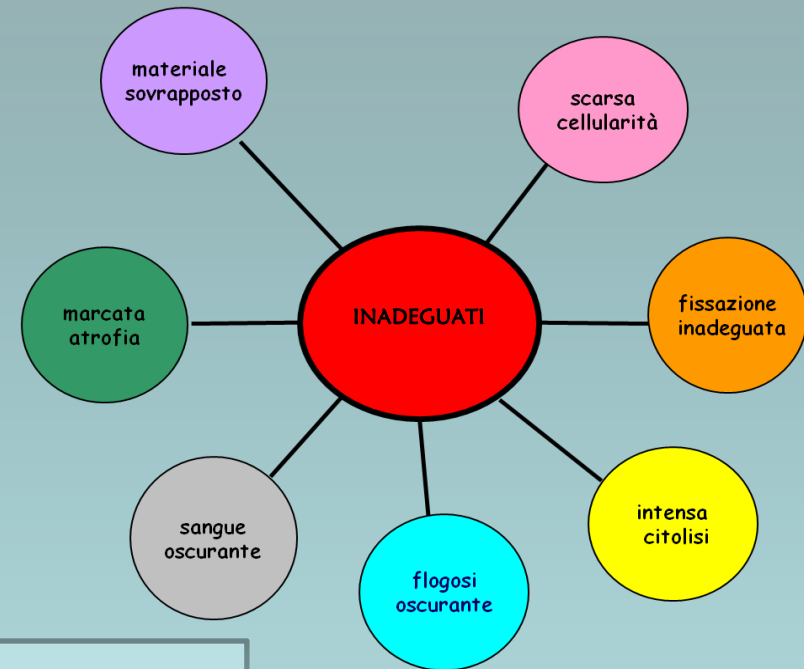
Il citologo è consapevole che il Pap test proviene da una **popolazione selezionata** ed è **esposto a sovradiagnosi** piuttosto che a falsi negativi

- Una valutazione negativa invia ad un **controllo ad un anno, quindi cambia il concetto di “falso negativo” perché limitato nel tempo**

# Conseguenze

Necessità di **adeguare i controlli di qualità** intra ed interlaboratorio in questa nuova situazione in cui il citologo dovrà leggere un minor numero di vetrini, ma di **donne con aumentato rischio di patologia**

Limitare il numero di Pap test  
refertati come inadeguati



Un eccessivo invio in colposcopia sarebbe un  
fallimento del **ruolo di triage** del Pap test



# Rimodulazione della categorie diagnostiche

Considerato che le alterazioni citologiche dei campioni **HPV negativi** non arriveranno alla lettura del citologo e che quelle dovute ad **HPV a basso rischio (HPV-Lr)** saranno estremamente limitate,

**è necessario che la categoria che esprime dubbio (ASC-US) sia azzerata** o limitata al massimo, **classificando nel modo più netto possibile** i relativi quadri morfologici

# Negativo..... per vera lesione

Può comprendere lievi modificazioni cellulari

più facilmente associate ad infezione transitoria da

HPV, comunque monitorabili con tranquillità

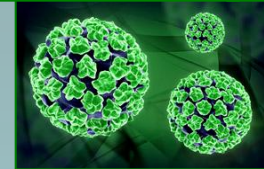
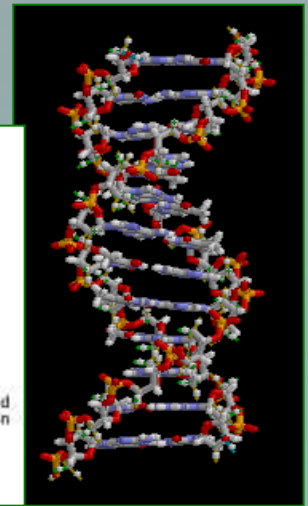
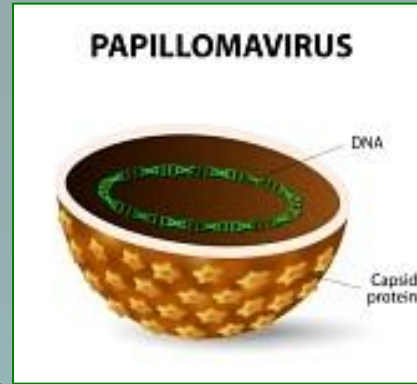
con la ripetizione del Test ad 1 anno

# Il citologo ed il Pap test di triage

Figura professionale **esperta nella citologia cervicale,**  
**abituata al contesto di screening organizzato,**  
**capace di integrarsi nella nuova strategia di screening,**  
**adeguando le proprie modalità di refertazione**  
**al ruolo che il Pap test assume,**  
**senza abbandonare l'adesione a criteri diagnostici rigorosi**

# PNP 2014 - 2018

- ...basare gli interventi di prevenzione, promozione e tutela della salute sulle migliori **evidenze di efficacia**, implementati in modo equo e che siano programmati per ridurre le disuguaglianze...
- ...screening del cervicocarcinoma mediante l'adozione del modello basato sul **test primario HPV-DNA**,  
che **si è dimostrato più costo- efficace**  
che non quello che utilizza il Pap test come test primario...



Coilociti, cellule infettate

