

# LA CITOLOGIA NEGLI SCREENING ONCOLOGICI

Roma 19 Novembre 2014

---

IL PAP TEST NEI DIVERSI SCENARI: SIMILITUDINI E DIFFERENZE

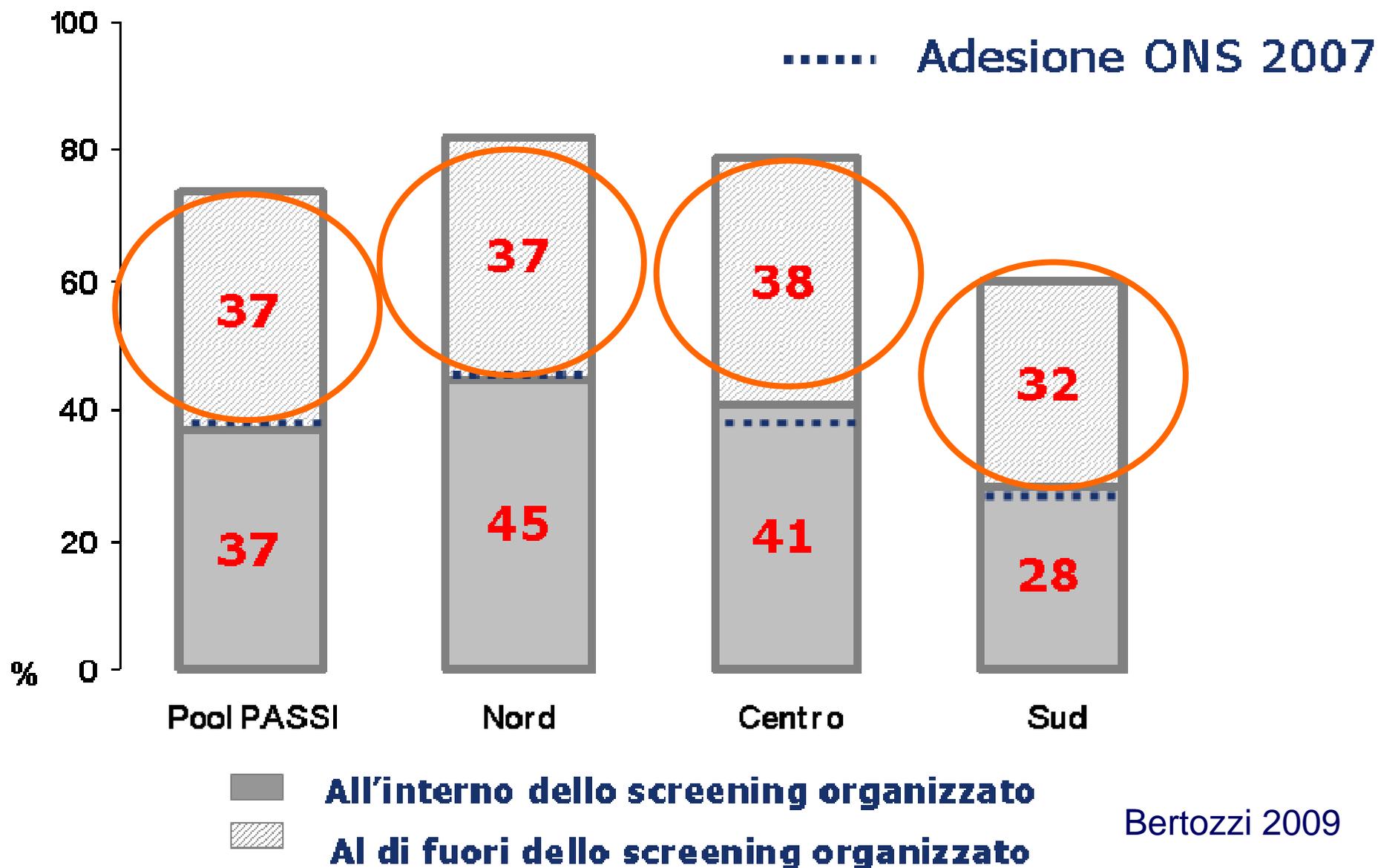
*Massimo Confortini*

*Direttore Laboratorio Prevenzione Oncologica*

*ISPO Firenze*



**Pap test effettuato negli ultimi 3 anni:  
adesione all'interno e al di fuori  
dello screening organizzato (PASSI 2008) (%)**  
*Proxy programma organizzato = test gratuito*



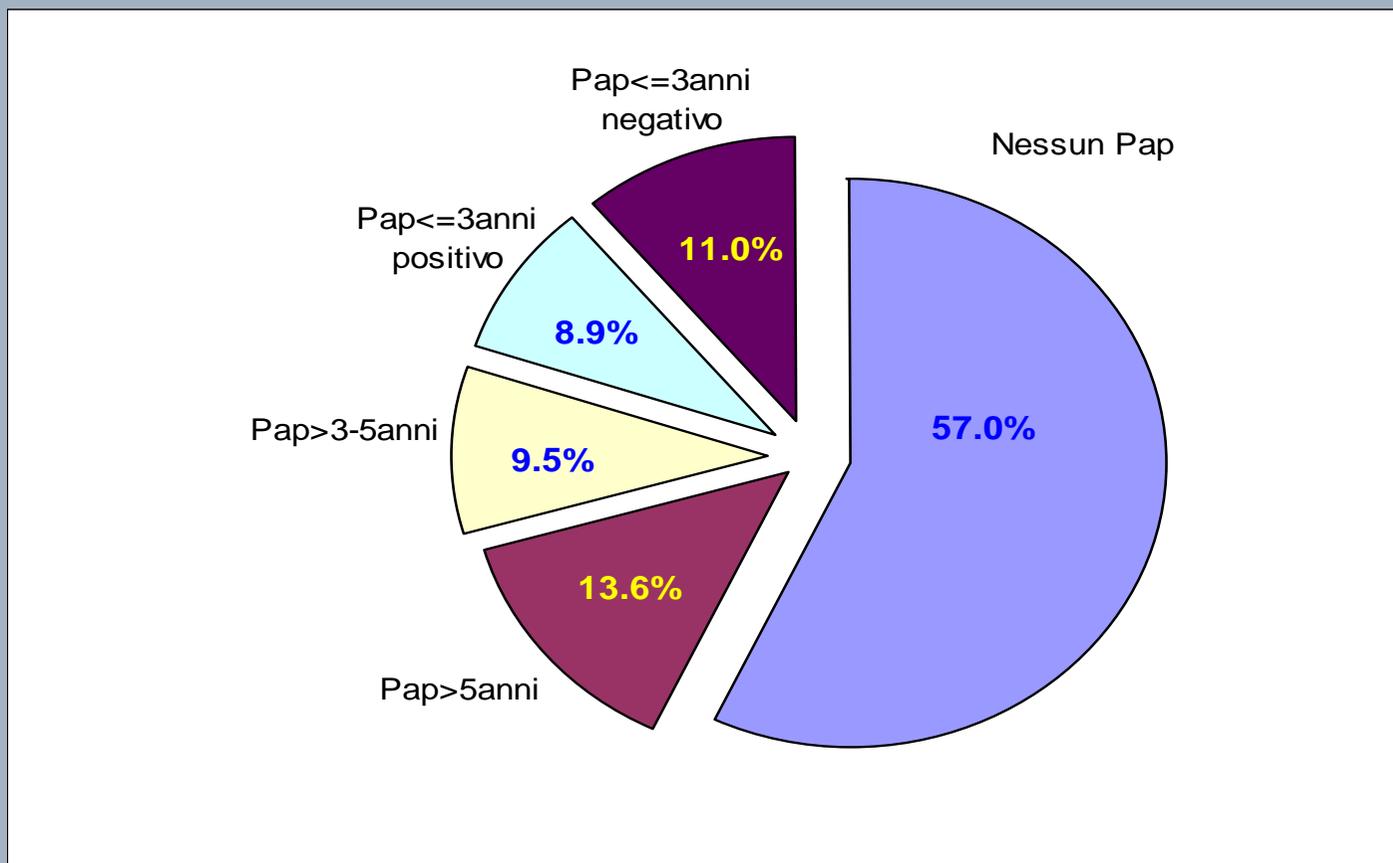
# Pap test in Italia

Donne 25 – 64 anni	16 milioni
Pap test totali /anno	5 – 6.5 milioni (ISTAT 2006)
Pap test/anno screening	1.6 milioni (ONS 2008)

Il 30 % delle donne dichiara di non aver fatto il Pap test nei 3 anni precedenti

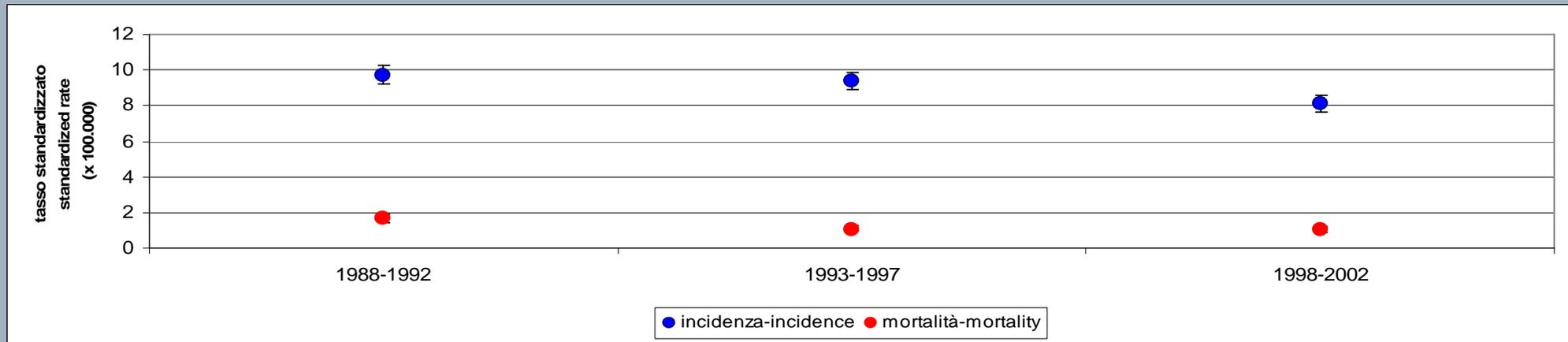
Il 30 % delle donne dichiara di fare il Pap test ogni anno

## Storia\* di Pap test dei casi di tumore invasivo della cervice uterina fra le donne eleggibili - Regione Toscana Periodo 2004 -2006



ESCLUDENDO i Pap test effettuati nei 6 mesi precedenti la data di incidenza del tumore

# Andamento dei tassi di incidenza e mortalità anni 1988-2002



## Anni 2002-2006:

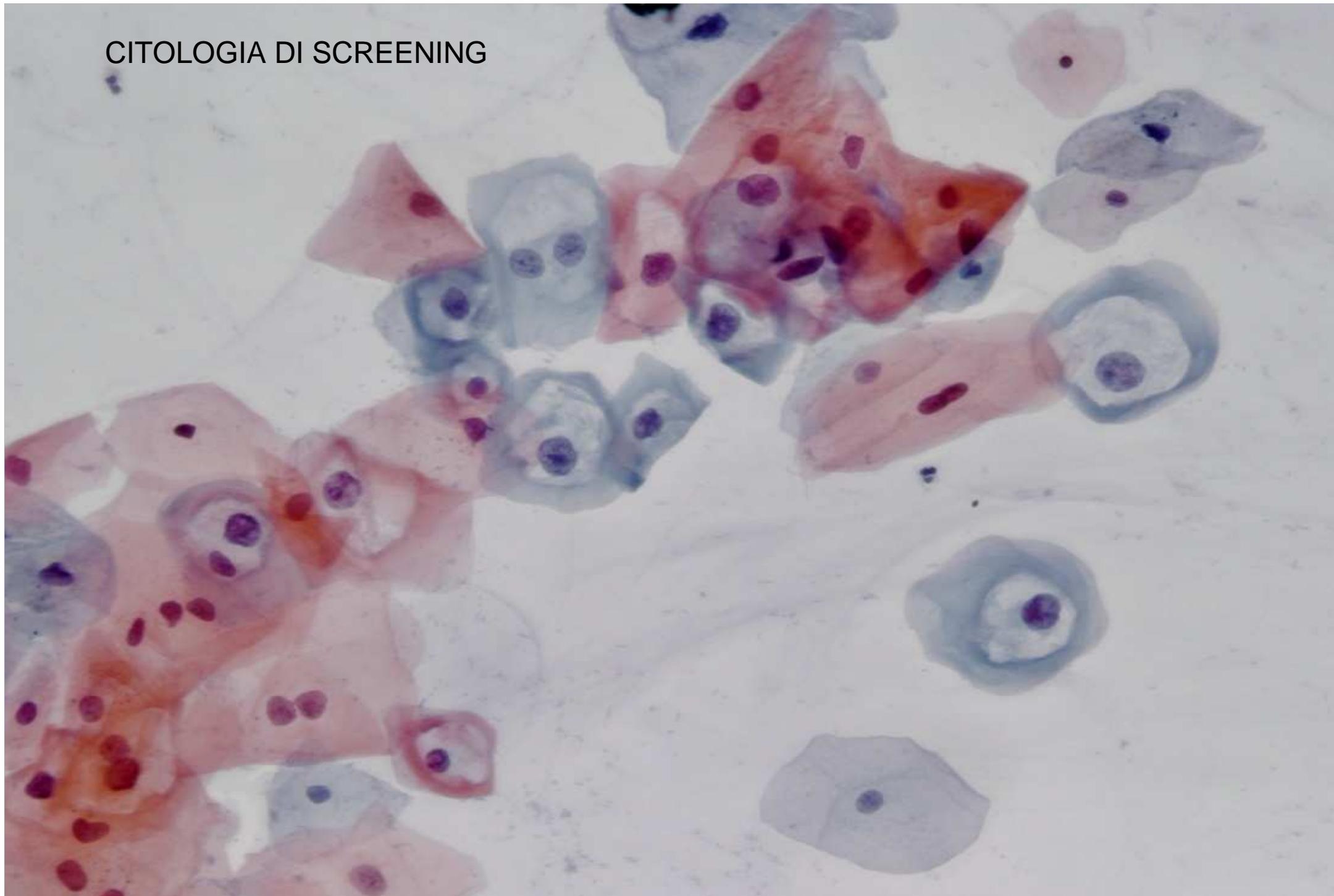
- 2800 nuovi casi annui (incidenza 7.7/100.000 donne tutte le età)
- Circa 1100 morti annue
- Tasso di mortalità corretto per misclassificazione: 3/100.000 donne.

# LA FORMAZIONE IN CITOLOGIA CERVICO-VAGINALE

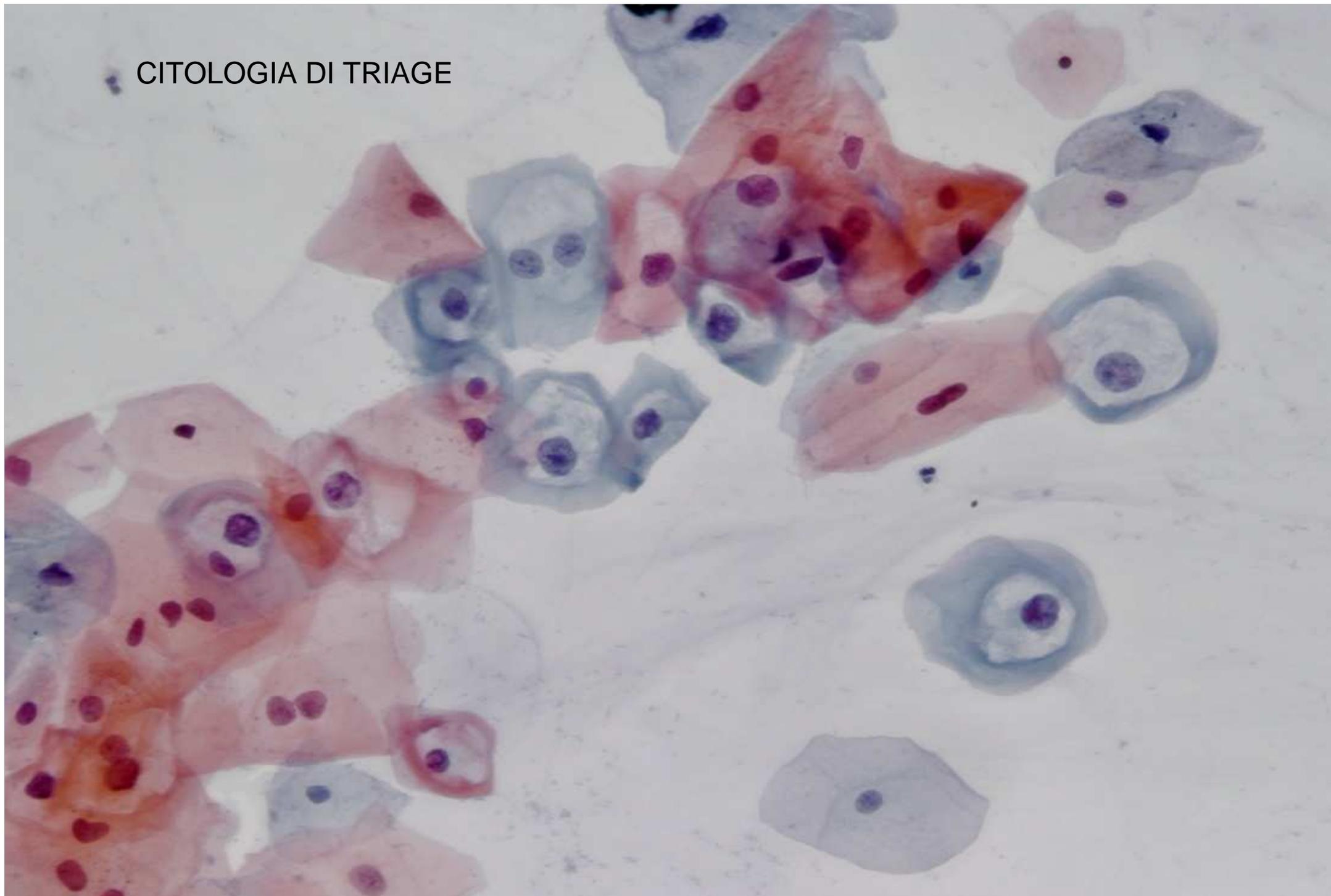
---

- Pap test di screening
  - Pap test spontaneo
  - Pap test di triage dopo HPV+ in round di prevalenza
  - Pap test di triage dopo HPV+ in round di incidenza
  - Pap test ad un anno dopo citologia di triage negativa ( di ausilio alla colposcopia e per mirare il follow-up dopo colpo negativa)
  - Pap test di follow-up dopo colposcopia negativa
  - Pap test di follow-up in paziente conizzata
-

CITOLOGIA DI SCREENING

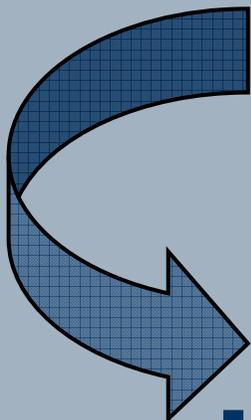


CITOLOGIA DI TRIAGE

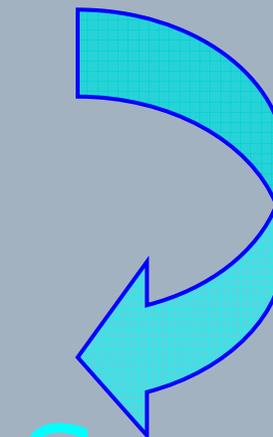
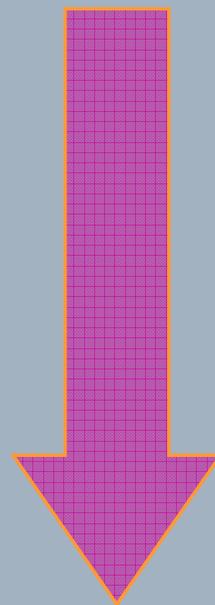


# Screening e PAP TEST

## PUNTI CRUCIALI



**Copertura**



Sensibilità

Riproducibilità

# Screening del carcinoma della cervice uterina

## Partecipazione

Tra i parametri che possono influenzare l'efficacia dello screening sulla popolazione (% di casi totali di cancro prevenibili) la partecipazione (copertura) risulta di gran lunga quello con la maggiore influenza

screening ogni	età	totale test	% casi prevenibili		
			copertura %		
			60%	85%	100%
1 anno	20-64	45	56	79	93
3 anni	20-64	15	54	77	91
3 anni	25-64	13	53	76	89
5 anni	25-64	8	49	69	81

# Falsi negativi

---

- Errore di prelievo
  - Errore di screening
  - Errore di interpretazione
-

# CONTROLLI DI QUALITA' INTERNI

---

- Monitoraggio della distribuzione delle diagnosi
  - Valutazione del valore predittivo positivo delle diverse categorie diagnostiche e complessivo per ASC-US+
  - Lettura collegiale (peer-review) dei quadri anormali e di difficile inquadramento
  - Revisione sistematica delle citologie negative che al successivo controllo ad un anno evidenziano una lesione CIN2+
  - Rescreening rapido dei negativi
  - Rescreening rapido degli inadeguati
-

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

Test HPV

Negativo

5 aa o più

Positivo

colorazione e lettura  
vetrino

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)
<b>Experimental arm</b>								
Liquid-based cytology ≥ASCUS or HPV ≥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 ≥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 ≥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)
<b>Invio diretto</b> HPV ≥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)
<b>Triage citologico</b> cytology ≥ASCUS and HPV ≥1 pg/mL	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)‡
<b>Triage citologico</b> cytology ≥ASCUS and HPV ≥1 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)
<b>Conventional arm</b>								
Conventional cytology ≥ASCUS	3.06	1.00 (referent)	11.4	1.00 (referent)	1.86	1.00 (referent)	6.9	1.00 (referent)
Conventional cytology ≥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)

# 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.*
-

## VPP per CIN2+ alla colposcopia



## Protocollo (2)

Donne HPV+ cito-

1 anno

Test HPV  
+ prelievo cito

Negativo

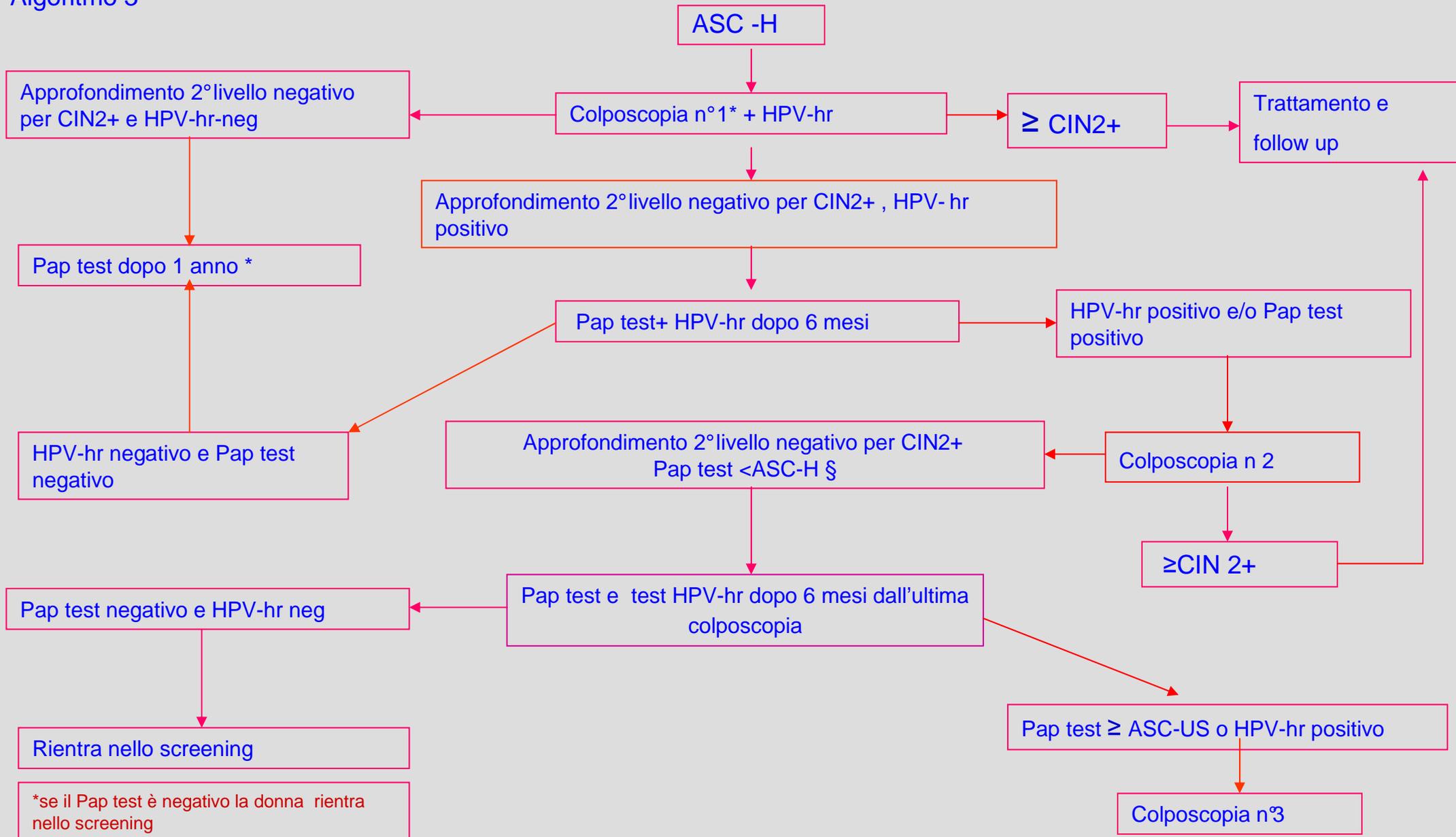
Positivo

5 aa o più

Cito +  
Colposcopia

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

### Algoritmo 3

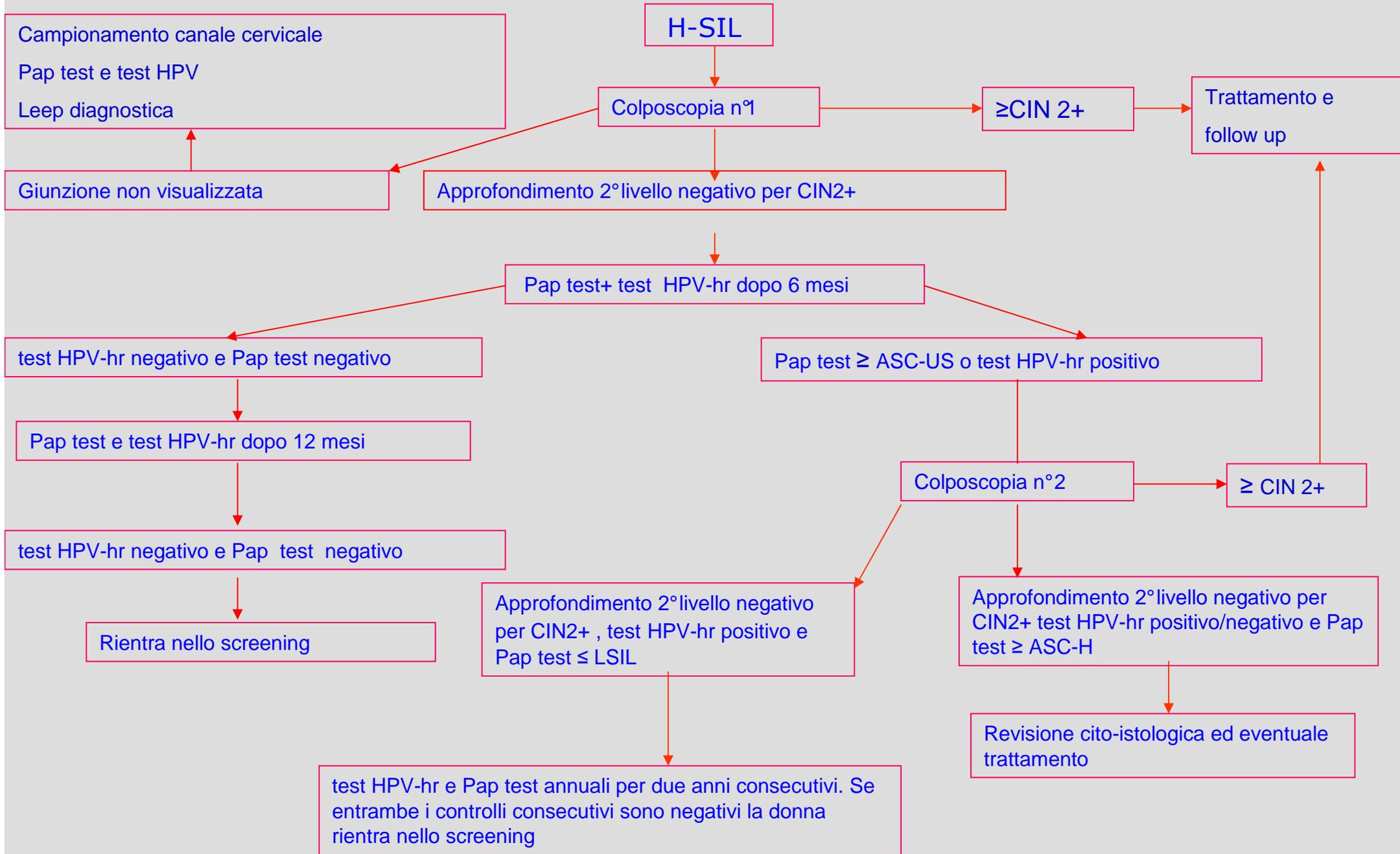


§ nel caso di giunzione non visualizzata o § persistenza di citologia ≥ ASC-H è opportuno prendere in considerazione le seguenti opzioni:

- revisione del vetrino,
- campionamento del canale cervicale,
- Leep diagnostica (da valutare in funzione dell'età e del desiderio di prole).

\*se il Pap test è negativo la donna rientra nello screening

# Algoritmo 4



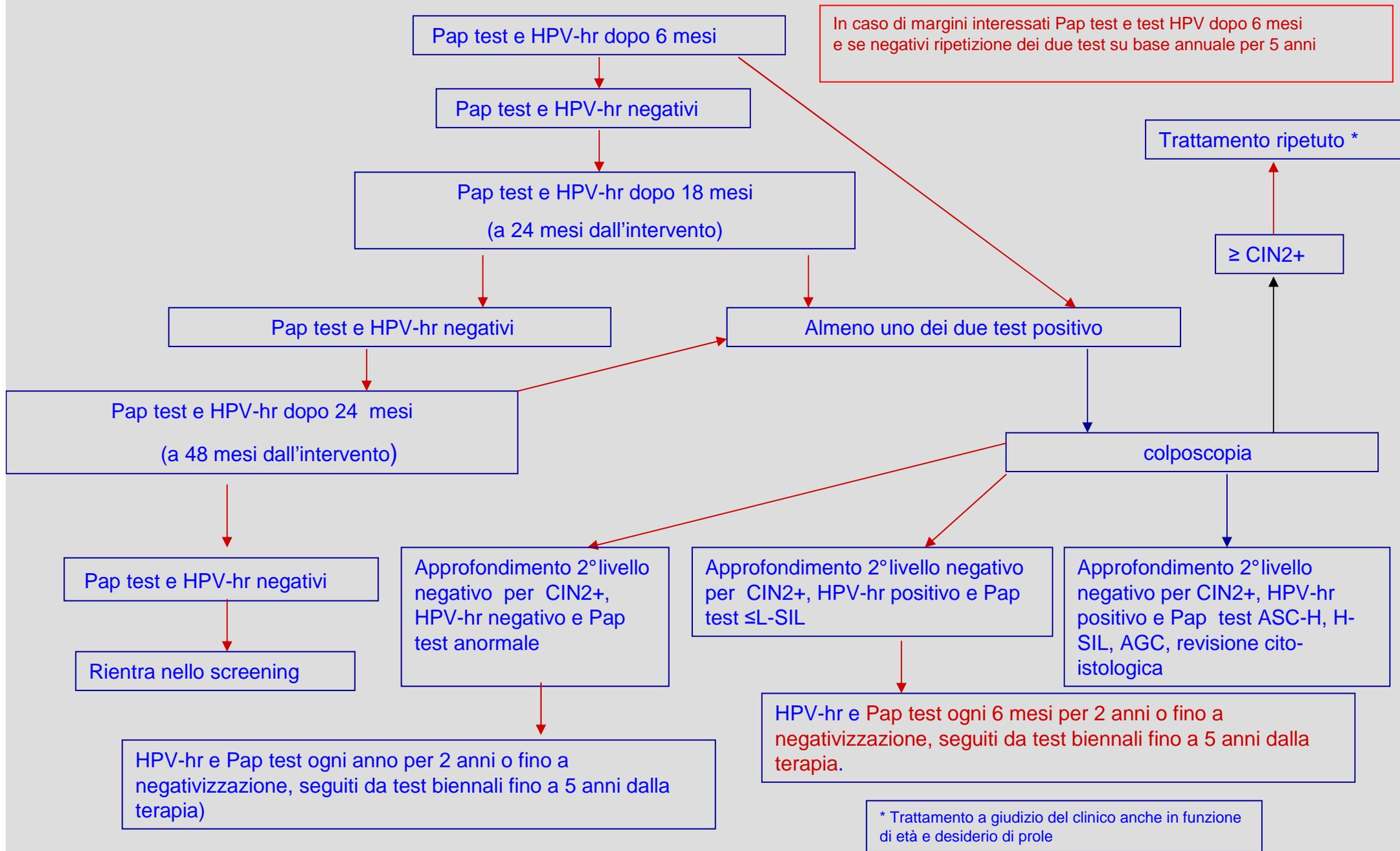
**Table 3. Multivariate analysis of the probability of developing a CIN2 + lesion after post-colposcopic hr-HPV test using Cox Model adjusted by hr-HPV test result, age class, index Pap test results and cervix squamocolumnar junction visualisation**

<b>Variables</b>	<b>Hazard ratio</b>	<b>95% CI</b>
hr-HPV result (reference negative hr-HPV)	104.5 <sup>a</sup>	14.5–755.1
Age class (reference <35 years)	1.3	0.9–1.9
<b>Index Pap test result (reference ASC-US/hr-HPV +)</b>		
ASC-H	2.2 <sup>a</sup>	1.3–3.6
AGC	4.5 <sup>a</sup>	1.5–13.6
LSIL	0.8	0.5–1.4
HSIL	1.6	0.8–3.0
<b>Squamocolumnar junction (reference visible)</b>		
Not visible	0.7	0.4–1.2

Abbreviations: AGC = atypical glandular cells; ASC-H = Atypical Squamous Cells cannot exclude a High-Grade Lesion; ASC-US = Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance; CI = confidence interval; CIN2 + = Cervical Intraepithelial Neoplasia grade 2 or worse; hr-HPV = high-risk human papillomavirus; HSIL = High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion; LSIL = Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion.

<sup>a</sup>Statistically significant.

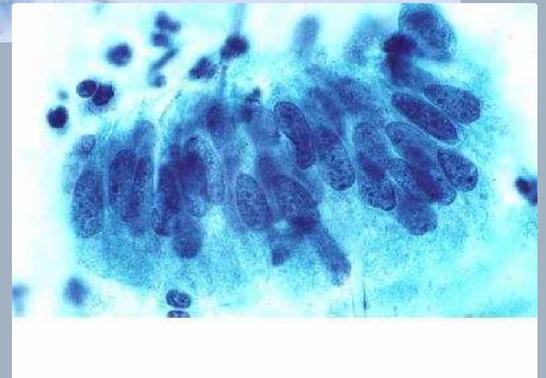
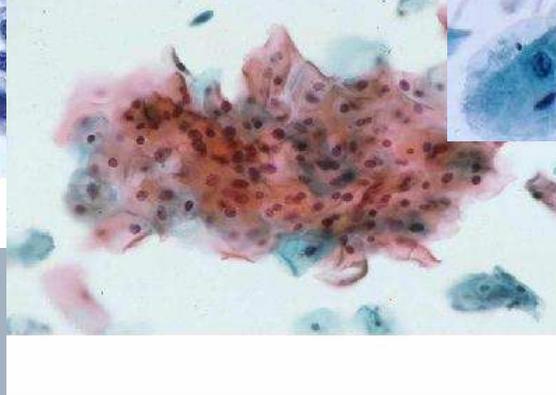
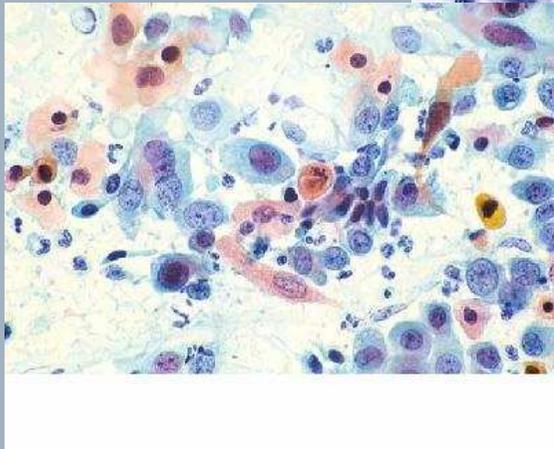
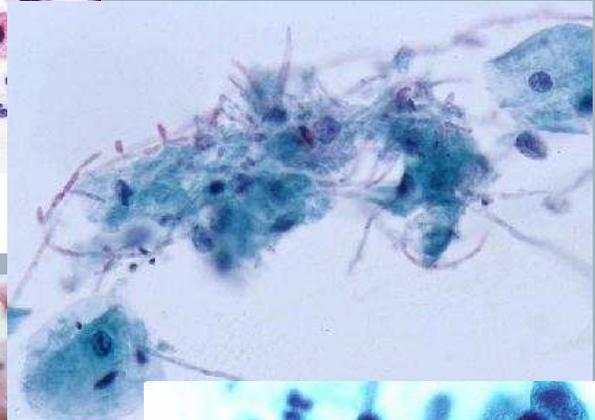
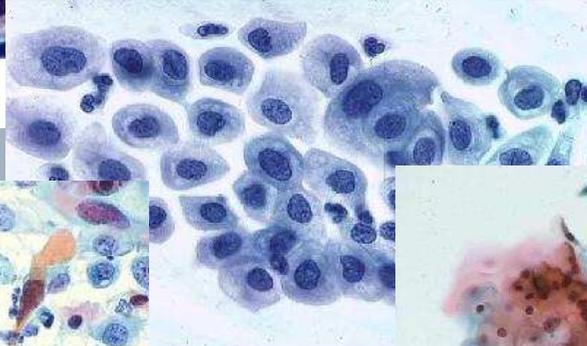
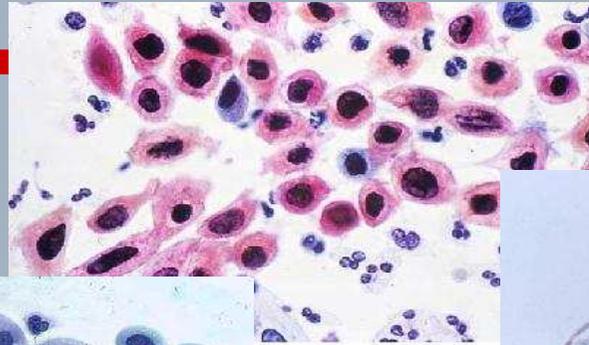
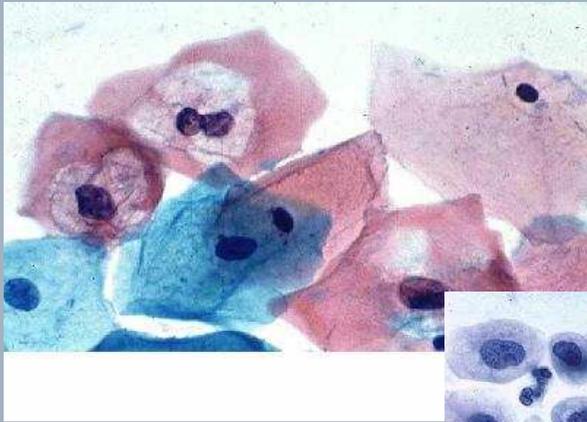
# FOLLOW UP POST TRATTAMENTO



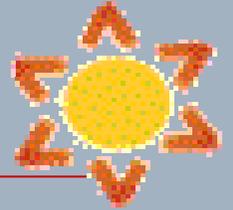
# Intervallo fra prelievo e data di invio del richiamo ad un anno

---

- La valutazione di questo indicatore coinvolge entrambi i test e chiaramente dipende dai volumi di attività, dalle modalità organizzative e dalla piena integrazione dei due test.
  - Il miglior modello organizzativo vede la contiguità anche fisica in un'unica struttura laboratoristica di tutto il processo. Questo permette di lavorare in modo sincrono.
  - *La forte automazione della parte molecolare e la marcata diminuzione degli esami citologici dovrebbe comportare una riduzione degli intervalli test-referto.*
-



# BETHESDA 2001



- 
- Negativo per lesione intraepiteliale o malignità (comprende le modificazioni cellulari benigne)
  - Anormalità
  - Altro
-

# PAP TEST DI SCREENING

- Negativo
- ASC-US
- ASC-H
- LSIL
- HSIL+
- AGC
- Inadeguato
- Controllo a tre anni
- Triage HPV
- Colposcopia
- Colposcopia
- Colposcopia
- Colposcopia+ulteriori accertamenti
- Ripetizione

# TBS 2001

## Epithelial squamous abnormality

---

### Cellule squamose atipiche( ASC)

- Di significato indeterminato (ASC-US)
  - Non si esclude HSIL ( ASC-H)
-

# TBS2001

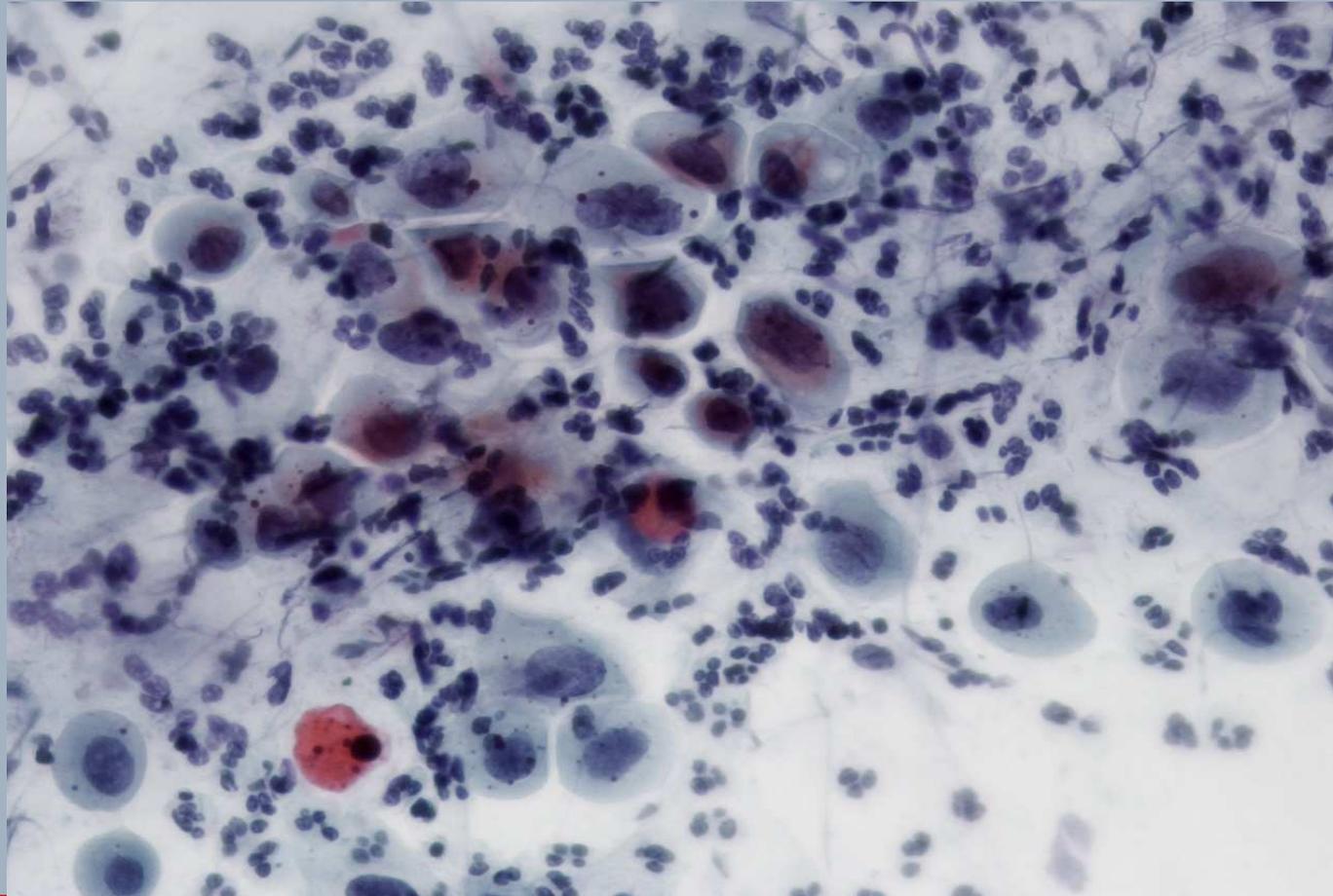
## Management ASCUS

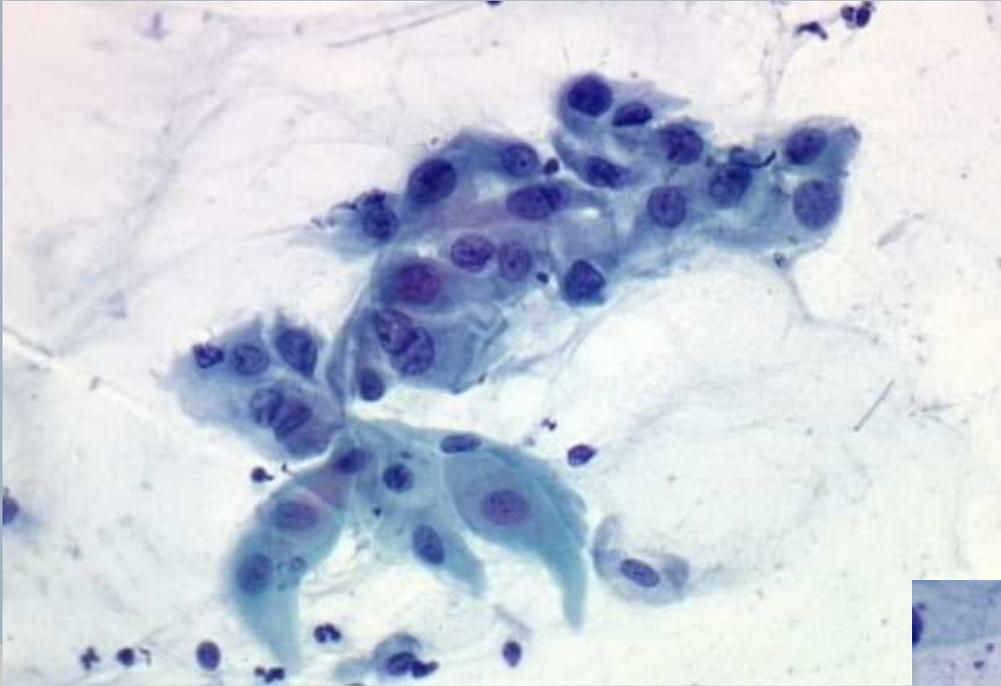
---

- Colposcopia
  - Triage HPV
  - Ripetizione Pap test
-

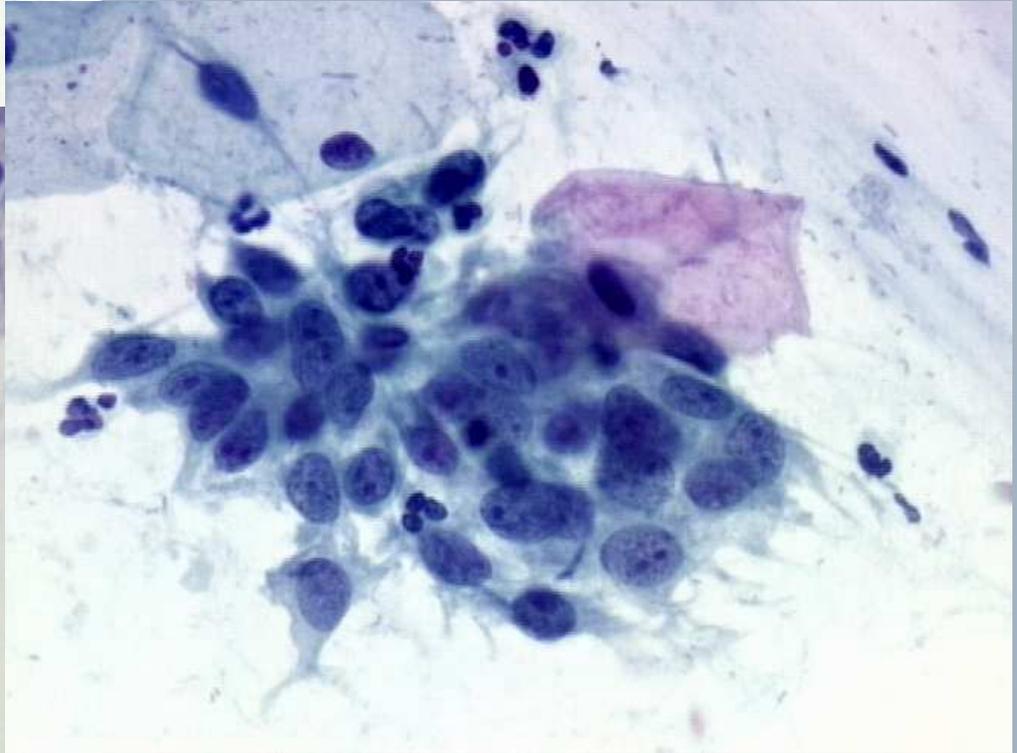
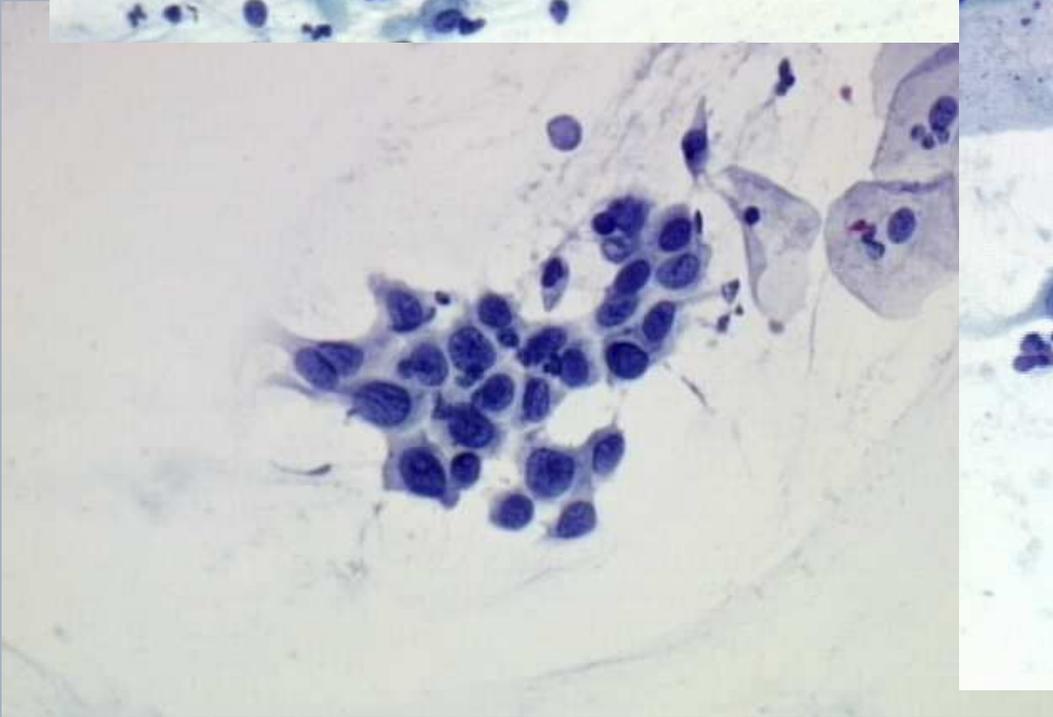
# Caso 1: DM ASC-H

---

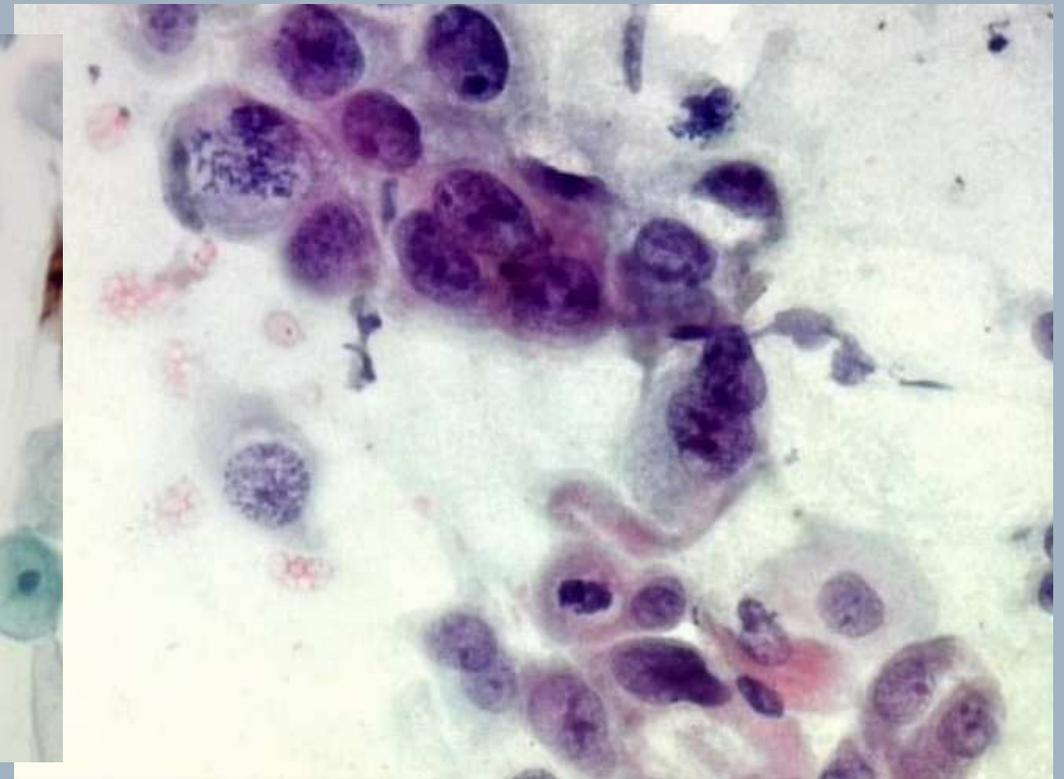
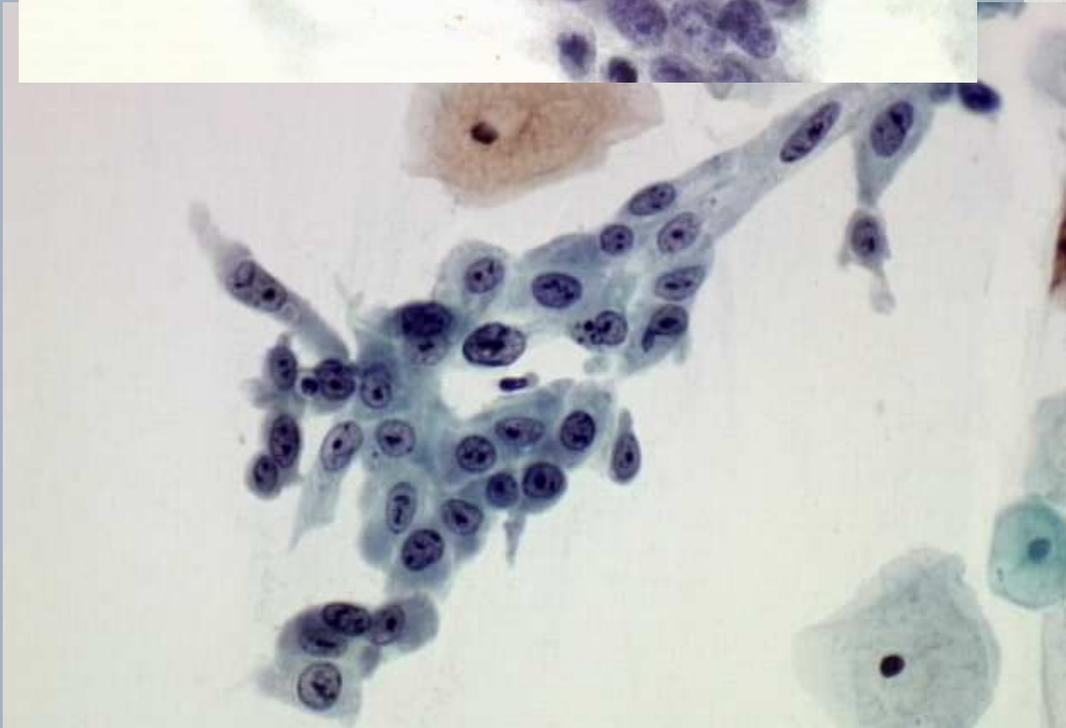


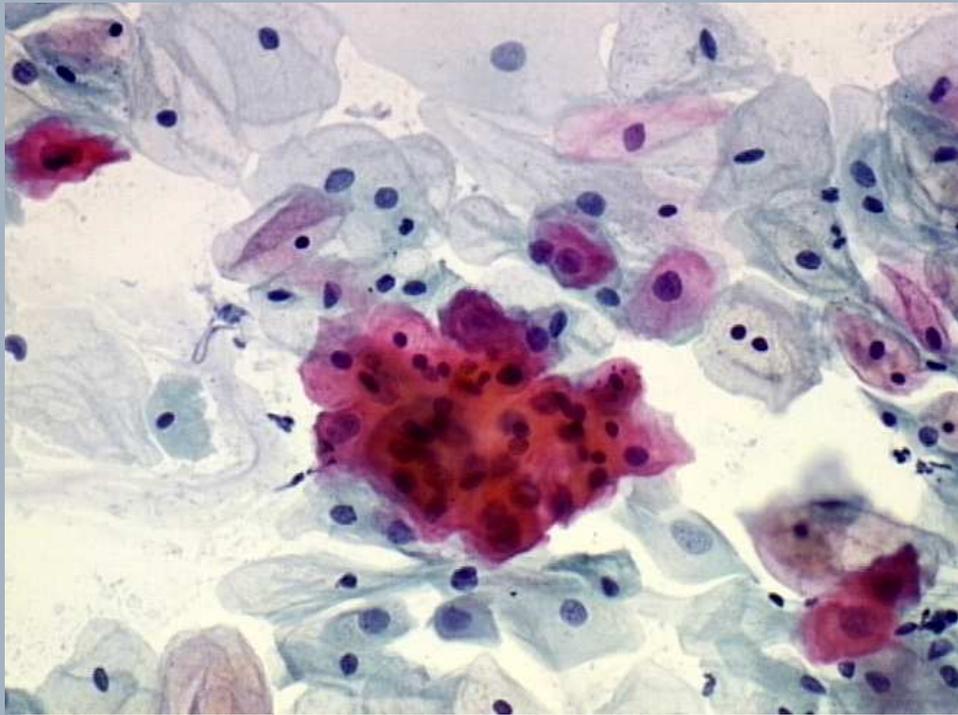


**Metaplasia atipica**

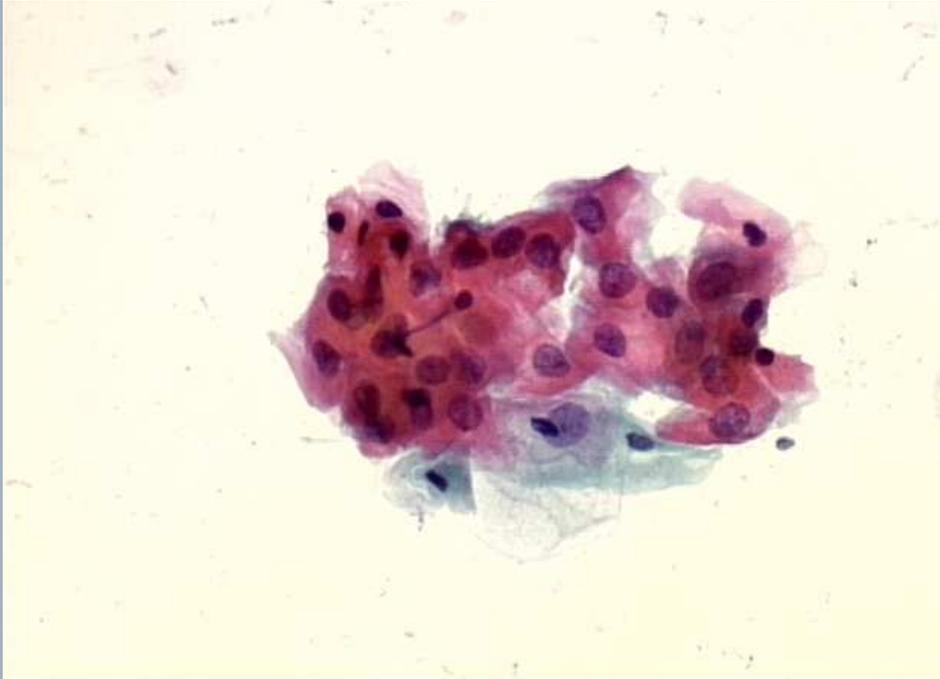


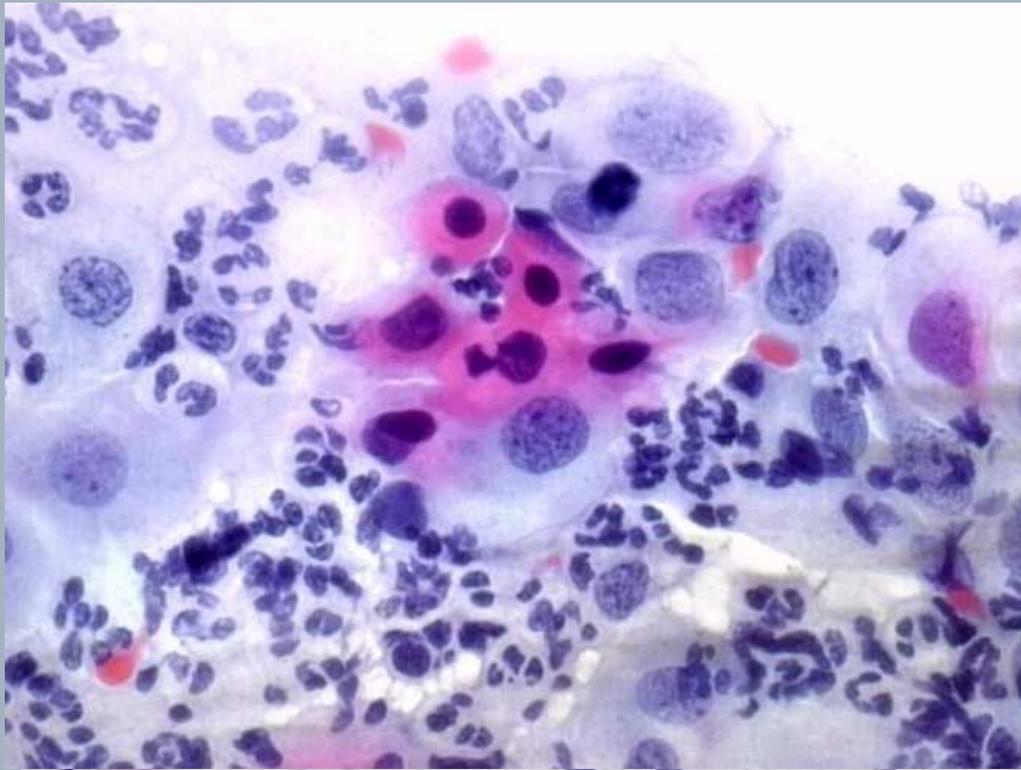
## Riparazione atipica



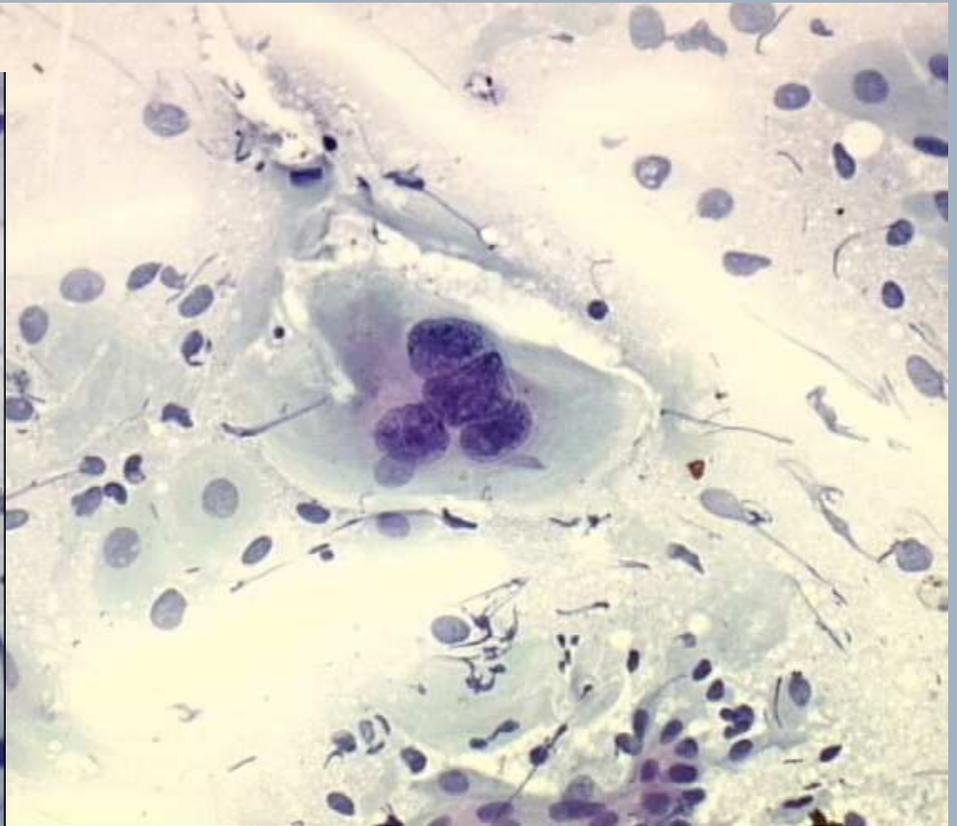
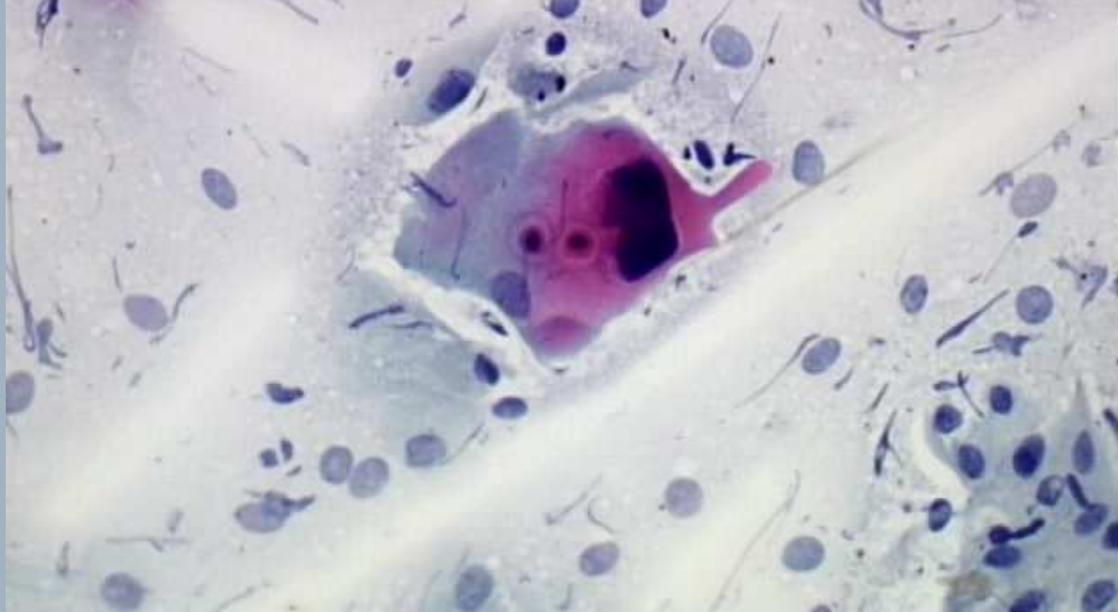


**Paracheratosi atipica**





**Atrofia atipica**



ANORMALITA' DELLE CELLULE  
EPITELIALI

*DI TIPO SQUAMOSO*

ASC-H



colposcopia

# TBS 2001

## Anormalità su cellule squamose

---

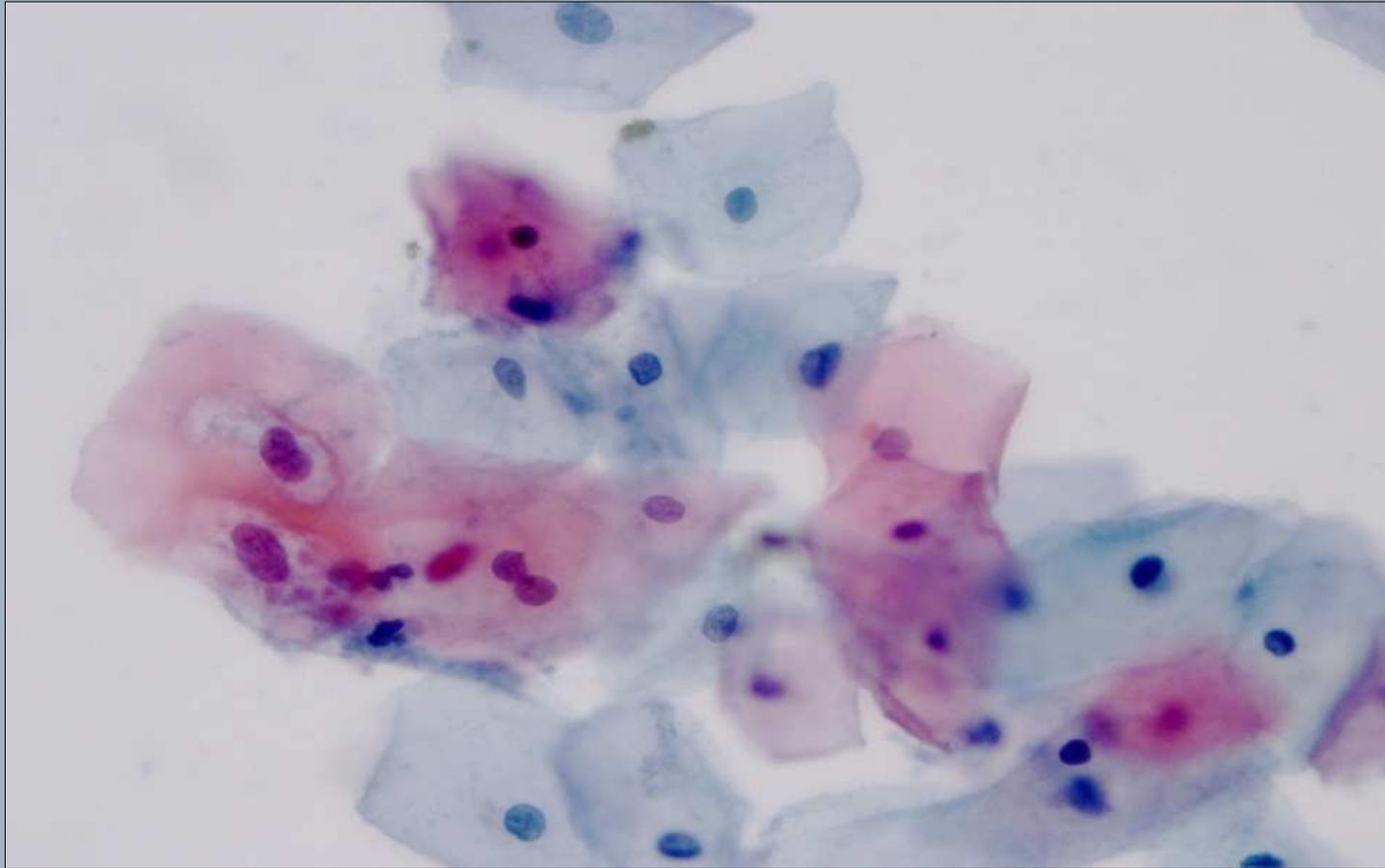
LSIL

HSIL

---

## Caso 2: DM LSIL

---



# TBS 2001

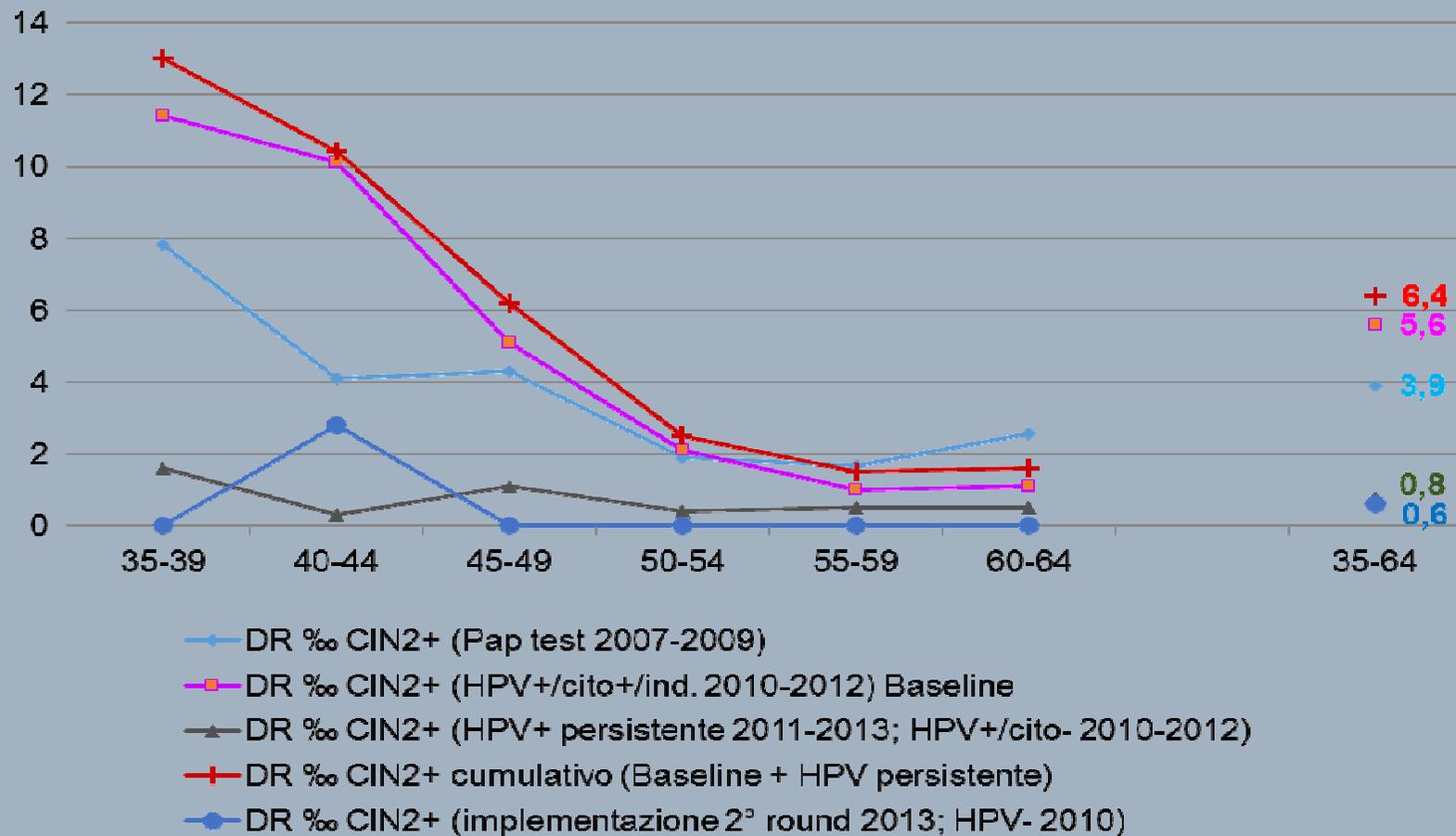
## Anormalità su cellule ghiandolari-AGC

---

- Cellule ghiandolari atipiche NOS
    - Endocervicali
    - Endometriali
    - Ghiandolari
  - Atypical glandular cells ,favor neoplastic
    - Endocervicali
    - Ghiandolari
  - AIS
  
  - Adenocarcinoma
-

## Progetto pilota Vallecamonica

### Tasso di identificazione di lesioni CIN2+ (DR) per fascia di età



# HPV 16 e 18 e cancro della cervice

