

# Le attività dei gruppi di lavoro GISCi

## *Gruppo di 1° livello*

***Venezia lì, 27-28 maggio 2010  
Convegno Nazionale GISCi  
“Gestire il Cambiamento”  
Basilio Ubaldo Passamonti***

**Componente Comitato di Coordinamento Nazionale Gisci**

UO Citologia, Az. USL2 dell'Umbria, Via XIV settembre,75.  
06124 Perugia.



*Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma*

# Gruppo di 1° livello

- Comparazione delle politiche di screening basate su Pap test e test HPV-DNA.
- Raccomandazioni sull'utilizzo del test HPV-DNA nello screening primario alla luce della possibile revisione delle linee guida nazionali
- Definizione di algoritmi basati su HPV-DNA come test primario e citologia come triage
- Raccolta dati delle applicazioni controllate attualmente previste in Italia
- Definizione di strategie di C.diQ. e del triage citologico
- Definizione di indicatori di qualità del test HPV-DNA nell'ambito dei programmi di screening
- Utilizzo post-colposcopico del test

# Gruppo di 1° livello

## Rivisitazione del ruolo del Pap test e dell'HPV-DNA test nell'era della vaccinazione anti-HPV

**Coordinatori: Donatella Beccati, Massimo Confortini e Basilio Passamonti**

### **Componenti:**

1. Antonella Pellegrini [apellegrini@hsangiovanni.roma.it](mailto:apellegrini@hsangiovanni.roma.it)
2. Deborah French [deborafrench@uniroma1.it](mailto:deborafrench@uniroma1.it)
3. Simonetta Bulletti [nmartinelli@ausl2.umbria.it](mailto:nmartinelli@ausl2.umbria.it)
4. Morena Malaspina [nmartinelli@ausl2.umbria.it](mailto:nmartinelli@ausl2.umbria.it)
5. Maria Luisa Schiboni [mlschiboni@hsangiovanni.roma.it](mailto:mlschiboni@hsangiovanni.roma.it)
6. Gioia Montanari [gioiamontanari@tin.it](mailto:gioiamontanari@tin.it)
7. Paolo Dalla Palma [Paolo.DallaPalma@apss.tn.it](mailto:Paolo.DallaPalma@apss.tn.it)
8. Amedeo Lattanzi [amedeo.lattanzi@aslteramo.it](mailto:amedeo.lattanzi@aslteramo.it)
9. Claudio Angeloni [claudio.angeloni@aslteramo.it](mailto:claudio.angeloni@aslteramo.it);
11. Tatiana Reggi [tatiana.reggi@aslteramo.it](mailto:tatiana.reggi@aslteramo.it)
12. Paolo Barbarino [dott.barbarinop@tiscali.it](mailto:dott.barbarinop@tiscali.it)
13. M. Concetta Tufi [screening@aslromag.it](mailto:screening@aslromag.it)
14. Galliano Tinacci [galliano.tinacci@asf.toscana.it](mailto:galliano.tinacci@asf.toscana.it)
15. Vera Stornelli [vittbera@tin.it](mailto:vittbera@tin.it)
16. Francesca Carozzi [f.carozzi@ispo.toscana.it](mailto:f.carozzi@ispo.toscana.it)
17. Paolo Giorgi Rossi [giorgirossi@asplazio.it](mailto:giorgirossi@asplazio.it)
18. Manuel Zorzi [manuel.zorzi@ioveneto.it](mailto:manuel.zorzi@ioveneto.it)



# Gruppo di 1° livello

## Studio di concordanza inter-laboratorio e VEQ per test HPV-DNA HR

**Coordinatore: Francesca Carozzi**

**Componenti:**

1. Annarosa del Mistro [annarosa.delmistro@ioveneto.it](mailto:annarosa.delmistro@ioveneto.it)
2. Anna Gillio-Tos [gilliotos\\_demarco@yahoo.it](mailto:gilliotos_demarco@yahoo.it)
3. Laura deMarco [gilliotos\\_demarco@yahoo.it](mailto:gilliotos_demarco@yahoo.it)
4. Maria Teresa Sandri [maria.sandri@ieo.it](mailto:maria.sandri@ieo.it)
5. Lucia Giovannelli [lucia.giov@unipa.it](mailto:lucia.giov@unipa.it)
6. Deborah French [deborah.french@uniroma1.it](mailto:deborah.french@uniroma1.it)
7. Maria Benevolo [benevolo@ifo.it](mailto:benevolo@ifo.it)
8. Simonetta Bulletti [sbulletti@ausl2.umbria.it](mailto:sbulletti@ausl2.umbria.it)
9. Basilio Passamonti [bpassamonti@ausl2.umbria.it](mailto:bpassamonti@ausl2.umbria.it)
10. Massimo Confortini [m.confortini@ispo.toscana.it](mailto:m.confortini@ispo.toscana.it)
11. Donatella Beccati [donatella.beccati@unife.it](mailto:donatella.beccati@unife.it)
12. Tatiana Reggi [tataiana.reggi@aslteramo.it](mailto:tataiana.reggi@aslteramo.it)
13. Iva Maestri [msi@unife.it](mailto:msi@unife.it)
14. Maria Luisa Schiboni [mlschiboni@hsangiovanni.roma.it](mailto:mlschiboni@hsangiovanni.roma.it)
15. Federico Morigi [fmorigi@ausl-cesena.emr.it](mailto:fmorigi@ausl-cesena.emr.it)
16. Stefania Benini [stefania.benini@ausl-cesena.emr.it](mailto:stefania.benini@ausl-cesena.emr.it)
17. Paolo Dalla Palma [Paolo.DallaPalma@apss.tn.it](mailto:Paolo.DallaPalma@apss.tn.it)
18. Amedeo Lattanzi [amedeo.lattanzi@aslteramo.it](mailto:amedeo.lattanzi@aslteramo.it)
19. Vincenzo Maccallini [vmaccallini@alice.it](mailto:vmaccallini@alice.it)
20. Gioia Montanari [gioiamontanari@tin.it](mailto:gioiamontanari@tin.it)
21. Morena Malaspina [nmartinelli@ausl2.umbria.it](mailto:nmartinelli@ausl2.umbria.it)
22. Irene Paganini [i.paganini@ispo.toscana.it](mailto:i.paganini@ispo.toscana.it)
23. Antonella Pellelearini [apellearini@hsangiovanni.roma.it](mailto:apellearini@hsangiovanni.roma.it)



## **“INDICE”**

- 1. INTRODUZIONE
- 2. OBIETTIVI
- 3. ALGORITMO BASATO SUL TEST HPV E SUCCESSIVO TRIAGE CITOLOGICO
- 4. PROCEDURE DI GESTIONE DEL PRELIEVO
- 5. II TEST HPV-HR NEI PROGRAMMI DI SCREENING
  - 5.1 La refertazione
  - 5.2 Attuazione di idonee procedure di Controllo di qualità per i test molecolari
- 6. TRIAGE CITOLOGICO
  - 6.1 Attuazione di idonee procedure di Controllo di qualità per il triage citologico
  - 6.2 La formazione del citologo nella lettura di Pap test nel triage dopo test HPV positivo
- 7. CENTRALIZZAZIONE DEI TEST MOLECOLARI E DELLA LETTURA DEL PAP TEST
- 8. DEFINIZIONE DI PROTOCOLLI CONDIVISI SULL'ALGORITMO GENERATO DAL TEST HPV E DAL TRIAGE CITOLOGICO
- 9. VALUTAZIONE DELL'IMPATTO
  - 9.1 Valutazione dell'accettabilità da parte dei professionisti e delle utenti
- 10. VALUTAZIONE DEI COSTI E DELLE RISORSE NECESSARIE
  - 10.1 Valutazione dell'impatto organizzativo sul servizio
- 11. VALUTAZIONE DELLA PERFORMANCE E DELL'IMPATTO SULLA BASE DEGLI INDICATORI OGGI DISPONIBILI ED EVENTUALMENTE DI ALTRI NUOVI E SPECIFICI INDICATORI

# Gruppo di 1° livello

## 1. INTRODUZIONE

- Il ruolo eziologico dell'HPV.....ha suggerito l'applicazione di test molecolari per la ricerca di HPV ad alto rischio oncogeno in ambito di screening. Sulla base di queste evidenze scientifiche il Ministero della salute ha modificato le linee guida sugli screening oncologici (2006)...  
....prevedono l'utilizzo del test HPV nel triage delle diagnosi citologiche di ASC-US e nel monitoraggio delle pazienti post-trattamento.
- Nel 2007 sono stati pubblicati i risultati di due trial randomizzati controllati che hanno paragonato la performance del test HPV con quella del Pap test tradizionale nell'ambito dello screening del cervicocarcinoma. **Il trial olandese** (Bulkams et Al) ..... **Il trial svedese** (Naucler et Al) .....
- **Nel 2010 in Italia** ..... **(NTCC)**, ..... 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.. ..... I risultati preliminari relativi al rescreeing mostrano che le donne con HPV negativo all'arruolamento sono protette dalla malattia per un tempo più lungo rispetto ai tre anni previsti per il Pap test.
- Gli studi pilota oggi in corso prevedono l'introduzione del test HPV come screening primario sia nella fascia 25-64 o solo sopra i 35 anni mantenendo il Pap test nella fascia 25-34.

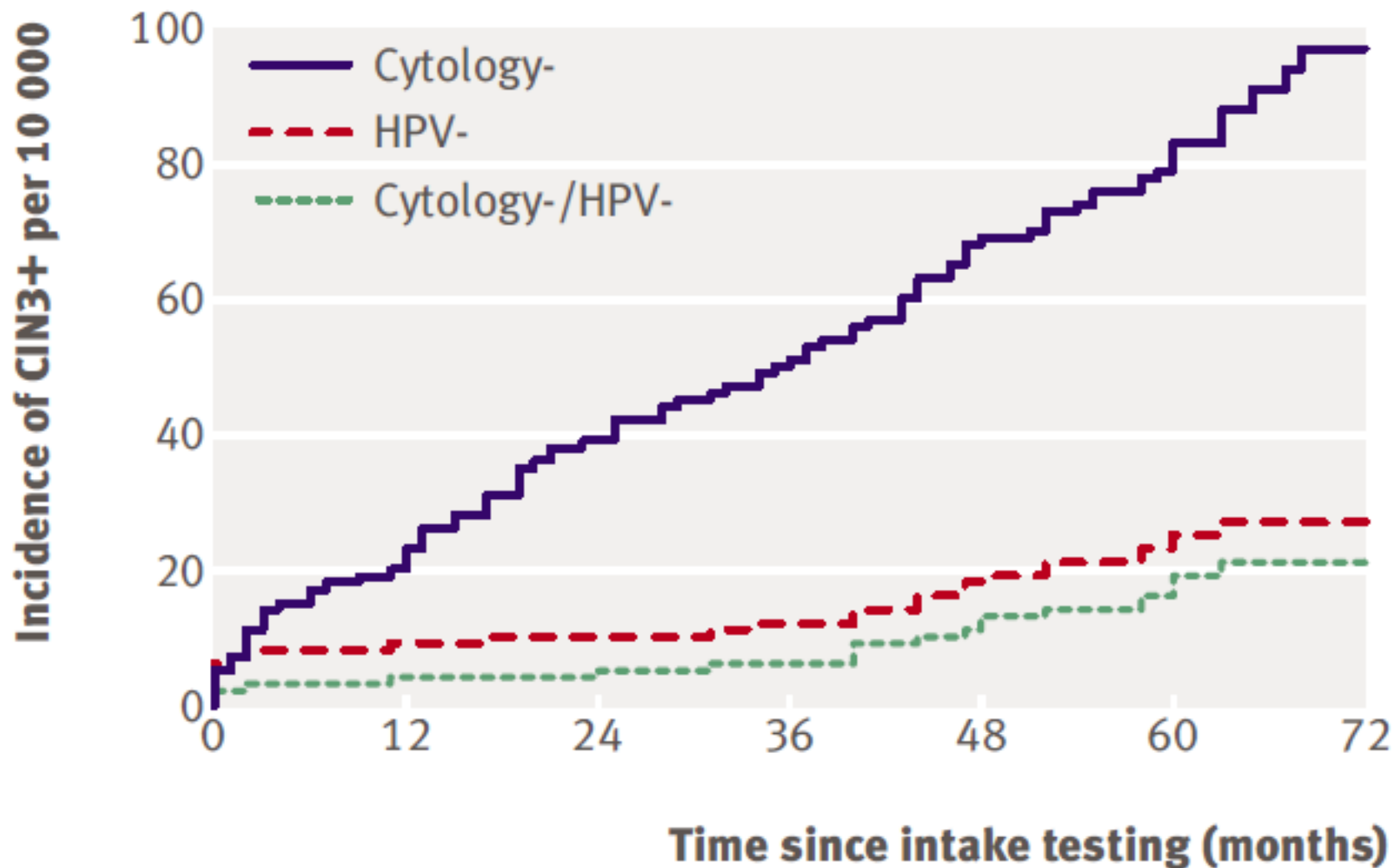
## Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study

Joakim Dillner, Matejka Rebolj, Philippe Birembaut, Karl-Ulrich Petry, Anne Szarewski, Christian Munk, Silvia de Sanjose, Pontus Naucler, Belen Lloveras, Susanne Kjaer, Jack Cuzick, Marjolein van Ballegooijen, Christine Clavel and Thomas Iftner

BMJ 2008;337:a1754  
doi:10.1136/bmj.a1754

Setting Seven primary HPV screening studies in six European countries.

Participants 24 295 women attending cervical screening enrolled into HPV screening trials who had at least one cervical cytology or histopathology examination during follow-up.



# Gruppo di 1° livello

## 2. OBIETTIVI

- **Il presente documento, non basato su una revisione sistematica di tutta la letteratura, ..... Queste raccomandazioni saranno aggiornate, in relazione all'intervallo di screening e all'età di inizio dello screening con hr-HPV, sulla base delle linee guida europee di prossima pubblicazione e del loro recepimento da parte dello Stato italiano.**

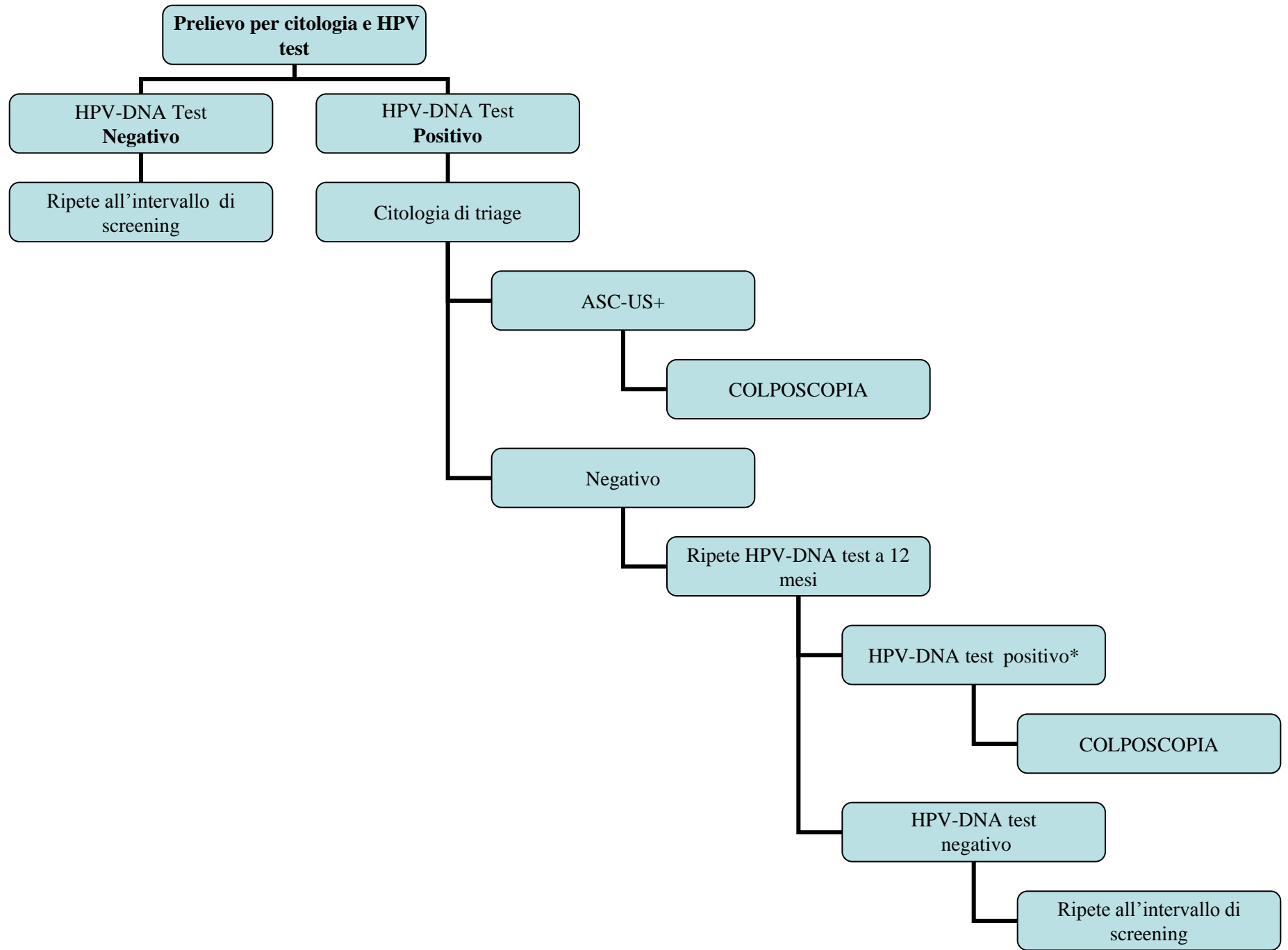
**Si ritiene di dover vincolare tali progetti all'utilizzo di una serie di procedure comuni per i seguenti punti al fine di poter garantire la trasferibilità dei risultati:**

1. **Algoritmo basato sul test HPV e successivo triage citologico**
2. **Procedure univoche di gestione del prelievo a seconda della tecnica individuata,...**
3. **Utilizzo di test validati dalla letteratura scientifica**
4. **Centralizzazione dei test molecolari e della lettura del Pap test identificando laboratori che siano dedicati e siano parte integrante del processo screening, con volumi di prestazioni tali da ottimizzare i costi e le procedure di automazione.....**
5. **Definizione di protocolli condivisi sull'algoritmo generato dal test HPV e dal triage citologico. In particolare per la gestione di donne <35 anni.**
6. **Valutazione dell'impatto organizzativo sulla logistica, le procedure, i software gestionali, i sistemi informativi, ecc.**

# Gruppo di 1° livello

## 3. ALGORITMO BASATO SUL TEST HPV E SUCCESSIVO TRIAGE CITOLOGICO

- **L'algorithmo raccomandato nei progetti di fattibilità è quello riportato in Fig.1 ed è basato sul triage citologico dopo test HPV positivo. Allo stato attuale non sono previsti nell'algorithmo biomarcatori di specificità e progressione estremamente promettenti, ma tuttora oggetto di specifici studi sperimentali.**



# Gruppo di 1° 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.

# Gruppo di 1° livello

## 5- Il Test hr-HPV nei programmi di screening

- Caratteristiche del test *hr-HPV*

a) I test molecolari applicabili in un contesto di screening devono essere standardizzati, validati ed avere una sensibilità e specificità clinica ottimale per lesioni di alto grado.

b) Attualmente le metodiche validate in trial di ampie dimensioni sono Hybrid Capture 2 (hc2) e metodi in PCR che prevedono l'uso di GP5+/GP6+.

c) Per la validazione e introduzione di nuovi test hr-HPV in ambito di screening primario vengono pertanto recepite le indicazioni contenute in un recente articolo di C.Meiyer....(a carico delle aziende)

# Gruppo di 1° livello

## 5.1 Indicazioni sulle modalità di risposta del test hr-HPV nello screening

- **La risposta dovrebbe riportare:**
  - a) l'elenco dei tipi di hr-HPV (HPV ad alto rischio oncogeno) che il metodo può rilevare**
  - b) l'esito del test in modo semplice, con un linguaggio dicotomico: positivo/negativo...o... “è stata/non è stata evidenziata la presenza di HPV HR”**
- **Il principio del metodo utilizzato per la ricerca HPV HR**
- **in caso di HR-HPV positivo, la donna deve ricevere una unica risposta che comprenda non solo il test hr-HPV, ma anche la risposta della citologia di triage e il percorso successivo consigliato.....**
- **Il cut-off del test HR-HPV dovrà essere esplicitato solo se viene utilizzato un cut- off diverso da quello per il quale il test è approvato in scheda tecnica...**

# Gruppo di 1° livello

## 5.2 Attuazione di idonee procedure di Controllo di qualità per i test molecolari

- ... tecniche di biologia molecolare, rendono sempre più attuale l'esigenza di una standardizzazione delle procedure e un controllo dei risultati prodotti.
- In tutti i laboratori devono essere attivi controlli intra-laboratorio **(CQI, PRECISIONE)** archiviati giornalmente. **Il CQI consente di valutare e controllare le prestazioni analitiche di un sistema** e di verificare la stabilità del metodo analitico nel breve, medio e lungo termine....consente di evidenziare variazioni e fornire allarmi in tempo reale...
- I controlli di qualità inter-laboratorio **(VEQ) .... che consente al singolo laboratorio di confrontarsi con gli altri (ACCURATEZZA)**. I materiali di controllo utilizzati dovrebbero avere caratteristiche chimico-fisiche il più possibile simili ai campioni dei pazienti e comprendere l'intera fase di processazione effettuata per i vari tipi di materiali utilizzati per i pazienti.
- Uno degli obiettivi che il gruppo GISCI si propone è promuovere la partecipazione a programmi per la verifica della qualità e di test di profitto.
- L'esecuzione di programmi di CQI e la partecipazione a programmi di VEQ è obbligatoria (linee guida ministeriali). Rappresenta anche un requisito per i procedimenti di accreditamento e di certificazione.

# Gruppo di 1° livello

## 6. TRIAGE CITOLOGICO

- **Il triage citologico rappresenta il punto fondamentale dell'algoritmo per riportare la specificità a livelli accettabili.....**
- **E' essenziale monitorare in modo continuo le percentuali di citologie negative ed il valore Predittivo Positivo delle diagnosi ASC-US+.**

# Gruppo di 1° livello

## 6.1 Attuazione di idonee procedure di Controllo di qualità per il triage citologico.

	Standard accettabile	Standard desiderabile
Laboratorio dedicato al triage citologico	Controllo interno Monitoraggio statistico Predittività classi diagnostiche Peer review Revisione falsi negativi Controllo esterno Peer review	Controllo interno Monitoraggio statistico Predittività classi diagnostiche. Peer review Rilettura rapida di tutto il vetrino anche con l'ausilio di sistemi computer Revisione falsi negativi Controllo esterno Peer review Lettura set di immagini digitali /set operativi

# Gruppo di 1° livello

## 6.2 La formazione del citologo nella lettura di Pap test nel triage dopo test HPV positivo

- **Il personale impiegato nella interpretazione di esami citologici da triage deve ricevere un adeguato training mirato ad un corretto atteggiamento diagnostico di casi non più di screening (popolazione apparentemente sana), ma a forte rischio di patologia. Il passaggio fondamentale è la formazione di una figura professionale che partendo dall'esperienza maturata nello screening primario sia in grado di selezionare fra le pazienti HPV positive quelle con anomalie citologiche a reale rischio di presenza di lesioni, istologicamente confermate.**

# Gruppo di 1° livello

## 7. CENTRALIZZAZIONE DEI TEST MOLECOLARI E DELLA LETTURA DEL PAP TEST

- **L'utilizzo del test HPV nello screening primario richiede la centralizzazione degli esami in laboratori in grado di eseguire in modo automatizzato almeno 20.000 test annui .....**
- **Anche la lettura citologica dovrebbe essere centralizzata per più programmi di screening di aree omogenee al fine di ottimizzare il numero di letture .....**

# Gruppo di 1° livello

## 8. DEFINIZIONE DI PROTOCOLLI CONDIVISI SULL' ALGORITMO GENERATO DAL TEST HPV E DAL TRIAGE CITOLOGICO.

- **Le pazienti inviate a colposcopia da HPV positivo e Citologia positiva dovrebbero essere seguite sulla base dei protocolli locali fino ad oggi utilizzati .....**
- **Un'ulteriore ipotesi di studio per le pazienti con colposcopia negativa successiva ad un HPV persistente ad un anno potrebbe essere l'effettuazione di un test di genotipizzazione o altri biomarcatori ....**

# Gruppo di 1° livello

## 9. VALUTAZIONE DELL'IMPATTO

- L'implementazione di un nuovo test di screening primario che vada a sostituire il collaudato Pap test in un programma organizzato deve essere preceduto, oltre che da prove di efficacia di altissima qualità, anche da prove di fattibilità sul campo .... gli elementi di questa valutazione sono:
  - a) **l'impatto sull'organizzazione del servizio sanitario: logistica, software gestionali, ecc.**
  - b) **l'accettabilità da parte dei professionisti e delle donne del test in sé e dei protocolli di gestione .....**
  - c) **valutazione dei costi e delle risorse, assorbite e liberate, dal cambiamento di test primario .....**

# Gruppo di 1° livello

- 11. VALUTAZIONE DELLA PERFORMANCE E DELL'IMPATTO SULLA BASE DEGLI INDICATORI OGGI DISPONIBILI ED EVENTUALMENTE DI ALTRI NUOVI E SPECIFICI INDICATORI.**
- **La tabella riporta una trasposizione al nuovo modello organizzativo degli indicatori attualmente raccomandati dal GISCi per lo screening convenzionale. Gli indicatori sono presentati per livello, questi indicatori includono però buona parte degli indicatori su cui abbiamo focalizzato l'attenzione nei paragrafi precedenti.**

# *Gruppo di 1° livello*

Screening HPV-DNA hR: Indicatori da rilevare con cadenza semestrale

**GISCI**

*Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma*

*Gruppo di 1° livello*

***Grazie dell'attenzione***

**GISCI**

*Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma*