

GISCI

Il gruppo italiano di lavoro per il Cervicocarcinoma



Viterbo 16-17 giugno 2011

Grand Hotel Terme Salus - Pianeta Benessere
via Tuscanese 26/28

LO SCREENING NEL FUTURO L'EVOLUZIONE DELLO SCREENING

Giornata pregressuale - mercoledì 15 giugno
Sessione Workshop pregressuali



Viterbo - Palazzo Papale

Convegno Nazionale GISCI

Triage hr-HPV dopo ASCUS: la situazione italiana

Francesca Carozzi

isp



ISTITUTO PER LO STUDIO
E LA PREVENZIONE ONCOLOGICA



1

Triage delle diagnosi citologiche di Atipia su Cellule Squamose di Significato Indeterminato

Documento approvato al Convegno Nazionale GISCi 2005 (Sorrento 7 - 8 aprile 2005)

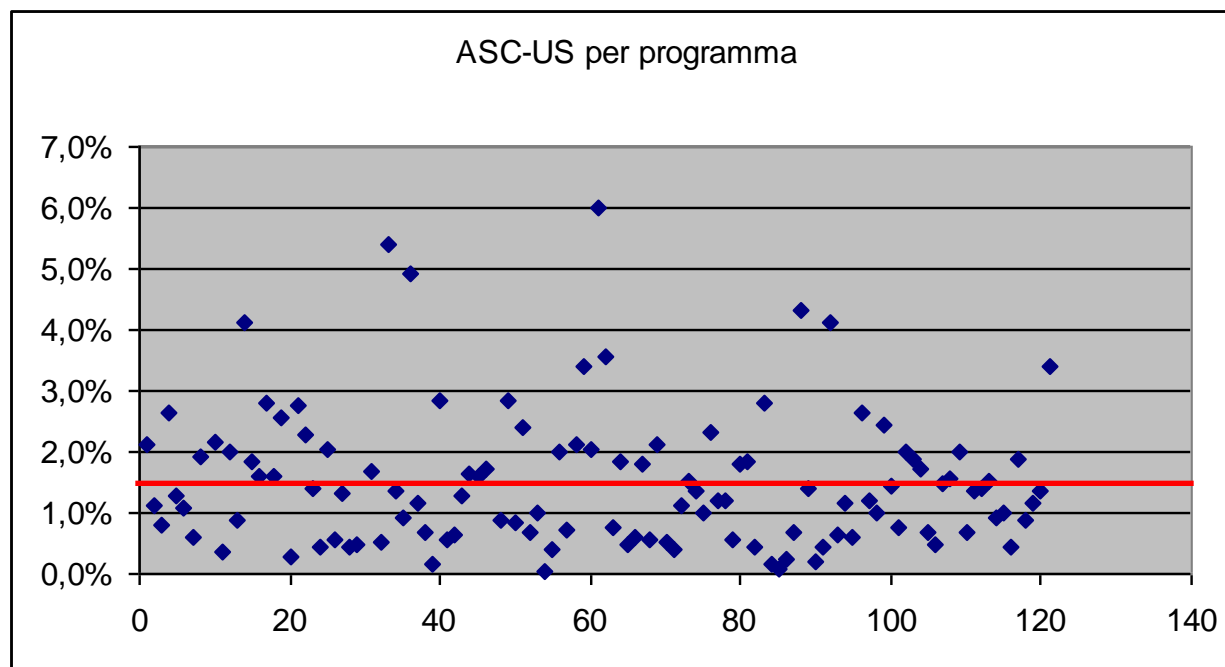
Il consenso internazionale sul sistema di refertazione (Bethesda 2001) e management delle diagnosi " positive ha previsto tre possibili opzioni per le diagnosi citologiche "borderline" di origine squamosa e precisamente:

- Colposcopia immediata
- Ripetizione dell'esame citologico a sei mesi e avvio a colposcopia dei casi persistenti
- Triage alla colposcopia mediante test HPV.

- Si raccomanda di basare la scelta di impiego del triage sulla base dei dati dei singoli programmi di screening relativi alla predittività della diagnosi citologica di ASC-US e delle risorse locali in termini logistici ed economici
- Tipo di test hr-HPV da usare nello screening
- La compliance al test HPV è ipotizzabile si collochi fra quella alla citologia a sei mesi e la colposcopia diretta. Un adeguata opera di comunicazione ed informazione può ragionevolmente portare la compliance al test HPV HR a valori simili a quelli ottenuti con la colposcopia.
- Il protocollo dopo un test HPV+ e successiva controllo colposcopico negativo dovrebbe prevedere la ripetizione del test ad un anno con un invio in colposcopia dei casi HPV+ ed un rientro nei normali intervalli di screening per le pazienti HPV-.
- Più complesso appare stimare il costo del follow-up dei casi HPV+ e negativi alla colposcopia legate a variabili quali il VPP del test HPV e la transitorietà dell'infezione.

Frequenza ASC-US per programmi

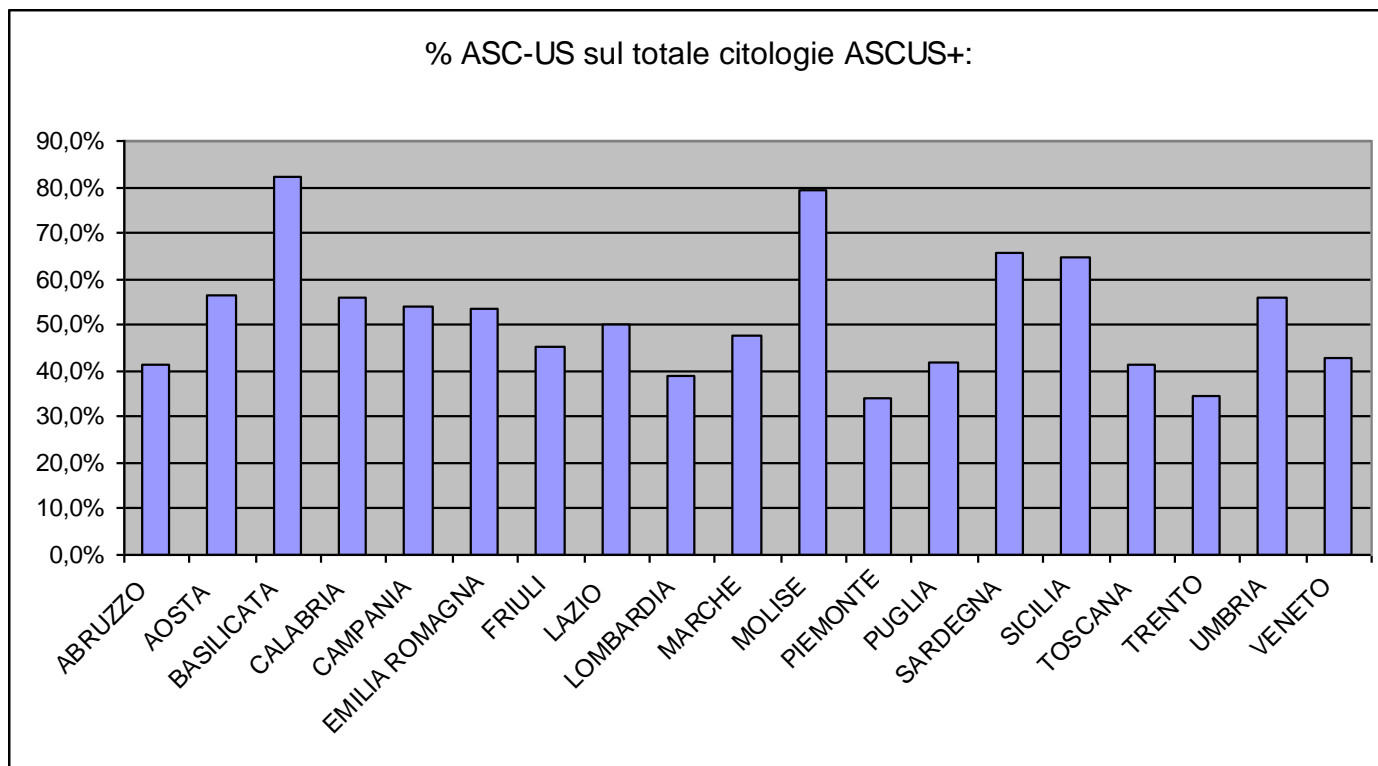
Dati survey 2009



0,0%	minimo
6,0%	max
1,3%	moda
1,5%	media

Survey 2009

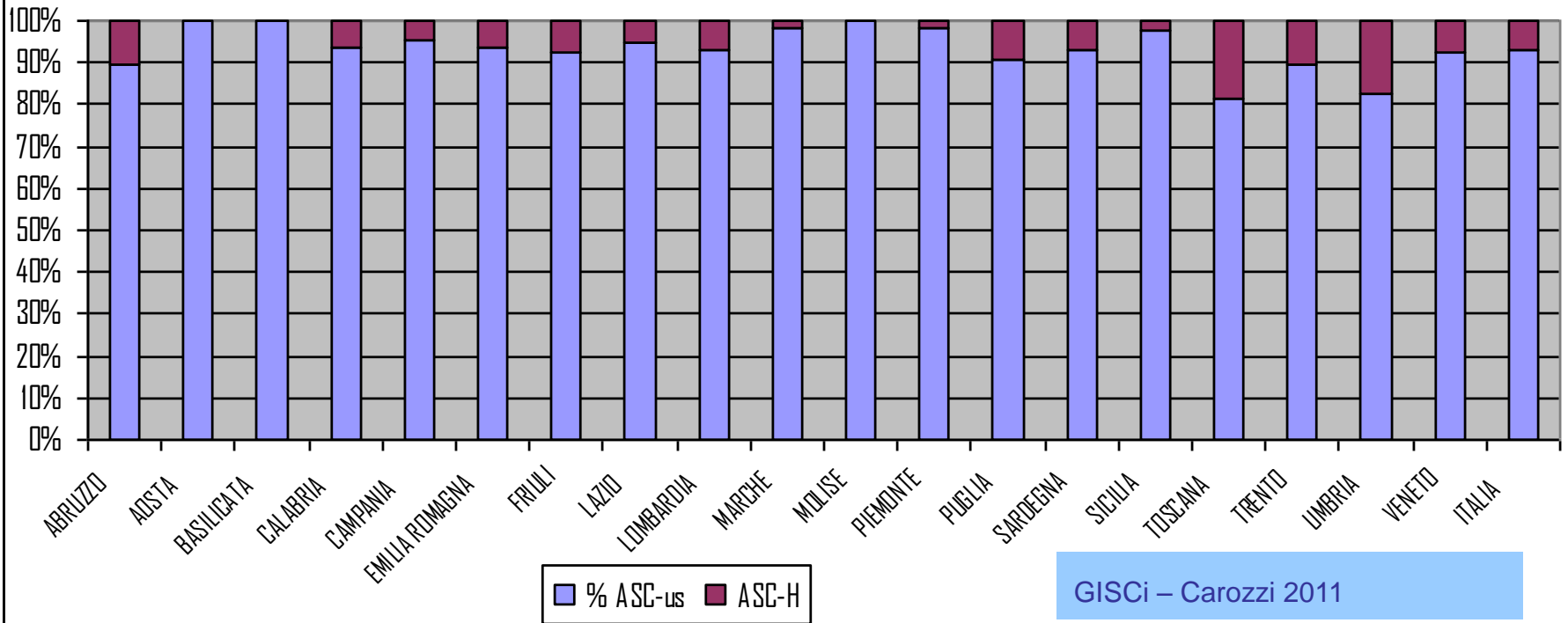
% ASC-US sul totale cito non negative



21182 strisci ASC-US : 48,7% di pap ASC-US sul totale ASC-US+

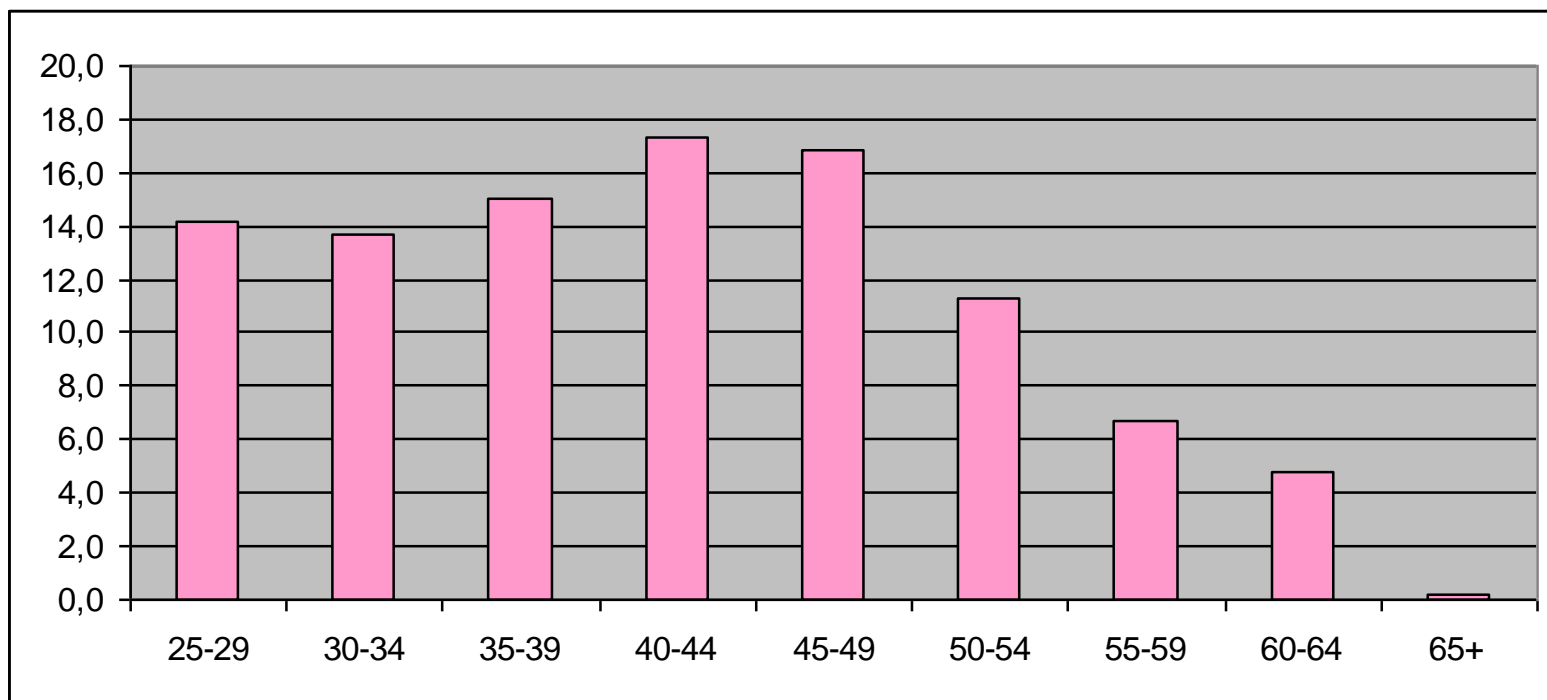
Bethesda 2001: 'ASC-H il 5% delle ASC-US'

ASC: % ASC-US e ASC-H
Dati da survey 2009



Distribuzione ASC-US per età

Dati survey 2009-Tutti i programmi



Dato consistente per tutti i programmi

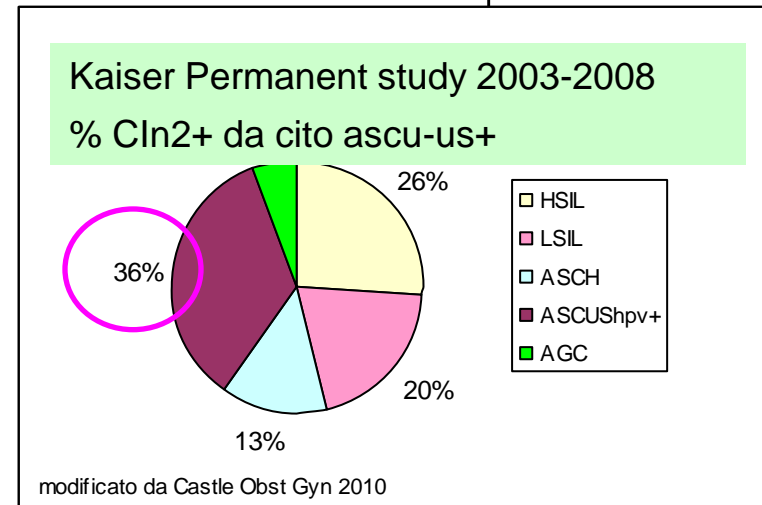
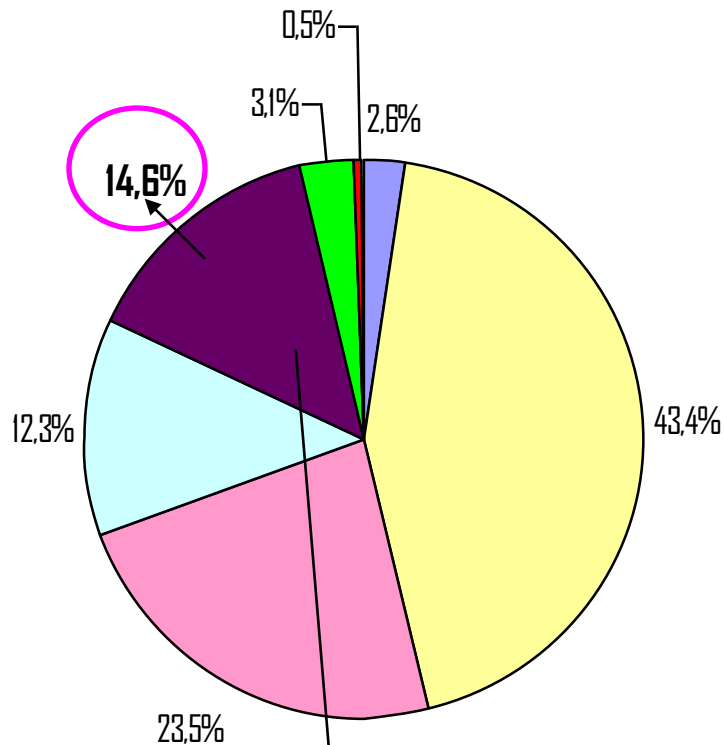
GISCi – Carozzi 2011

Protocollo* ASC-US per regioni/sui programmi da Survey Gisci 2009

	area	n° programmi per regione	ripetizione citologia	Triage HPV	invio diretto	N. strategie
Abruzzo	Sud e Isole	1			1	1
Aosta	Nord	1			1	1
Basilicata	Sud e Isole	1			1	1
Calabria	Sud e Isole	8	2		7	9
Campania	Sud e Isole	12	1	2	9	12
Emilia Romagna	Nord	11	2	3	8	13
Friuli	Nord	1		1		1
Lazio	Centro	9	2	5	4	11
Lombardia	Nord	6	1		4	5
Marche	Centro	13	2	1	12	15
Molise	Sud e Isole	1			1	1
Piemonte	Nord	9		1	9	10
Puglia	Sud e Isole	1			1	1
Sardegna	Sud e Isole	7	4		6	10
Sicilia	Sud e Isole	5	2	1	4	7
Toscana	Centro	12	7	4	6	17
Trento	Nord	1	1		1	2
Umbria	Centro	1		1		1
Veneto	Nord	21	6		12	18
Tutti		121	30 (24,8%)	19 (15,7%)	87 (71,9%)	136

*Dato ricavato dalle tabelle 'con i numeri' non dalla descrizione dei protocolli per incompletezza o incongruenze

Lesioni CIN2+ da citologie da cito ASC-US+ Dati Survey 2009

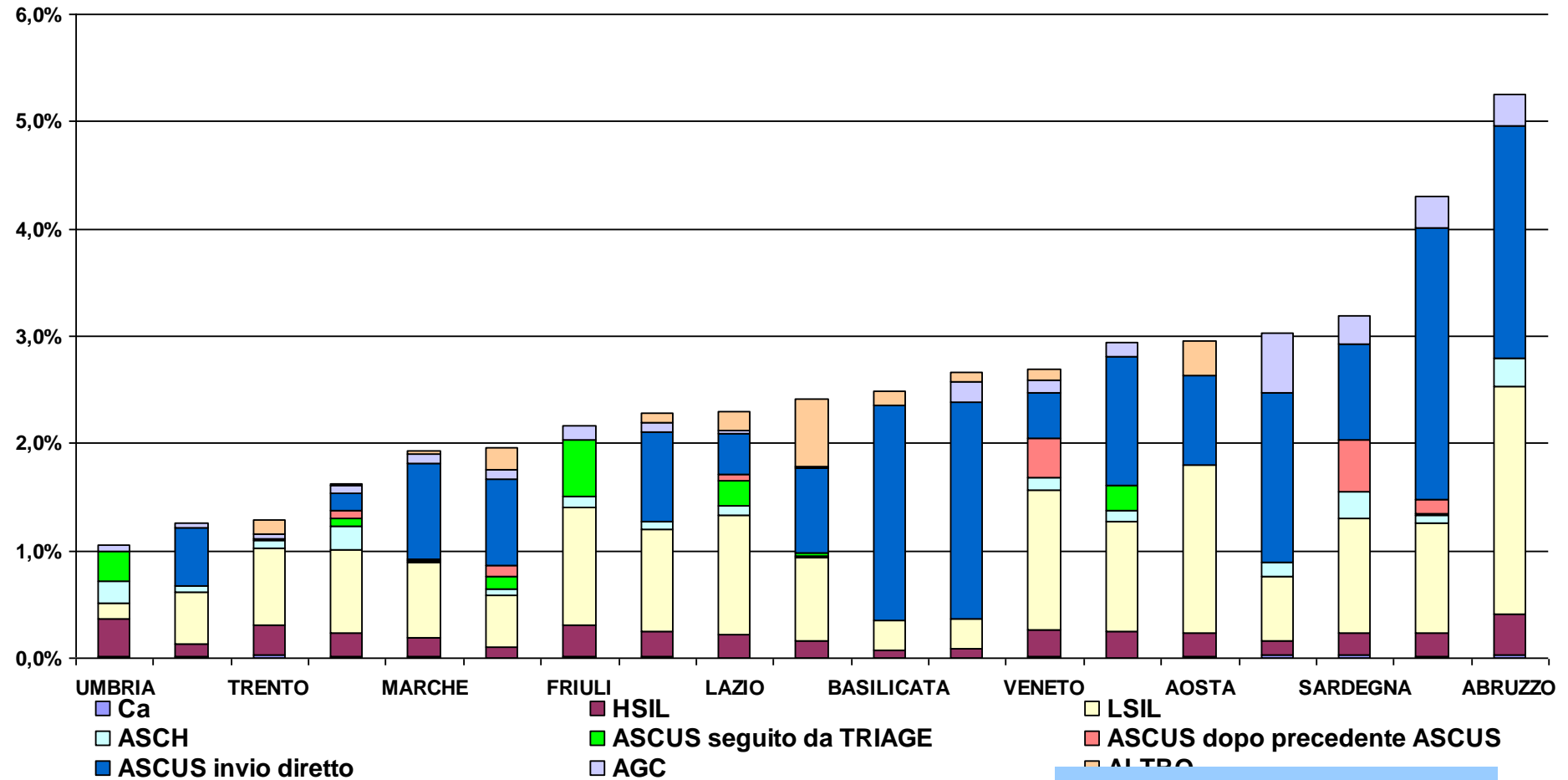


GISCI – Carozzi 2011

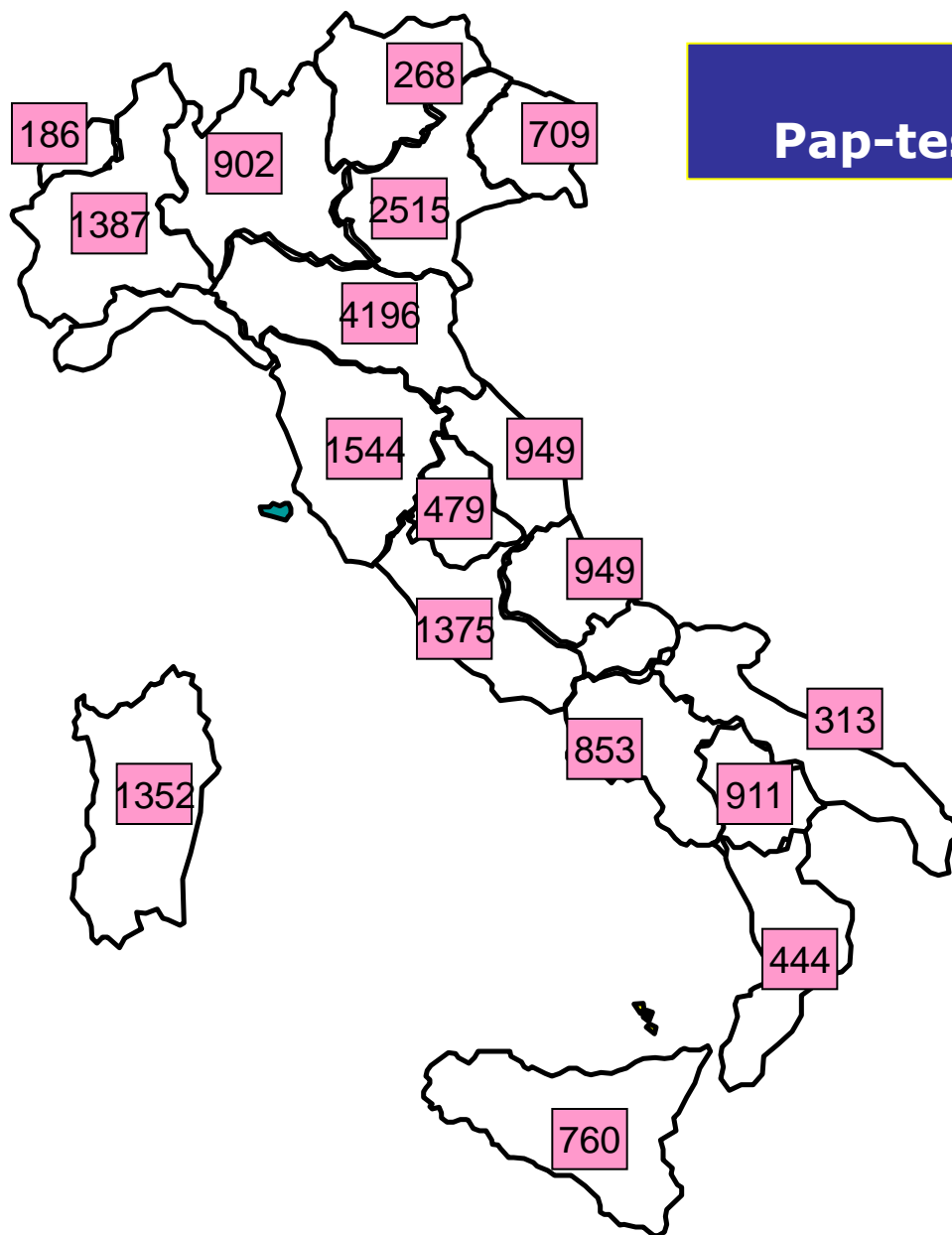
Survey 2009 Gisci
21182 ASC-US che generano , in base alle diverse strategie, il 40% circa delle colpo totali effettuate dai programmi (il 70.1% delle ASC-US vanno a Colpo)

Survey 2009

Referall rate per invio cito



Survey 2009 Pap-test ASC-US per regioni



Perché pochi programmi
hanno inserito il triage HPV?

Pochi numeri per programma:
necessaria centralizzazione e
non solo!

GISCi – Carozzi 2011

5 Il test HR-HPV nei programmi di screening

5.1 | Caratteristiche del test HR-HPV DNA

-
- Per la validazione e introduzione di nuovi test HR-HPV DNA in ambito di screening primario **vengono pertanto recepite le indicazioni contenute** in un recente articolo di C. Meijer, che stabilisce i criteri per la validazione di nuovi test consentendo il confronto del ‘nuovo test’ rispetto al ‘test validato’
 - **I dati relativi alle validazioni di nuovi test devono essere pubblicati su riviste in Medline.**

I test molecolari utilizzabili devono avere una sensibilità e clinica ottimale (mantenendo un accettabile specificità) ed essere standardizzati in un tutte le fasi analitiche e preanalitiche. Le metodiche validate in trials di ampie dimensioni sono Hybrid Capture 2 e metodi in PCR basati sull'uso di Primers Consensus (MY09/11 e GP5+/6+).

IL Test Hr-HPV nello screening cervicale

- ✓ sufficiente nel contesto di protocolli di screening testare il gruppo di HPV ad alto rischio 'in toto'
- ✓ tipi di HPV ad alto e medio rischio Classificazione IARC 2009 16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59 e 68
- ✓ **cut-off di positività** adeguato agli scopi dello screening

Il test HR-HPV nei programmi di screening

Nuovi test validati anche per triage asc-us

[Performance of the Abbott RealTime high-risk HPV test in women with abnormal cervical cytology smears.](#)

3. Cuzick J, Ambroisine L, Cadman L, Austin J, Ho L, Terry G, Liddle S, Dina R, McCarthy J, Buckley H, Bergeron C, Soutter WP, Lyons D, Szarewski A.

J Med Virol. 2010 Jul;82(7):1186-91.

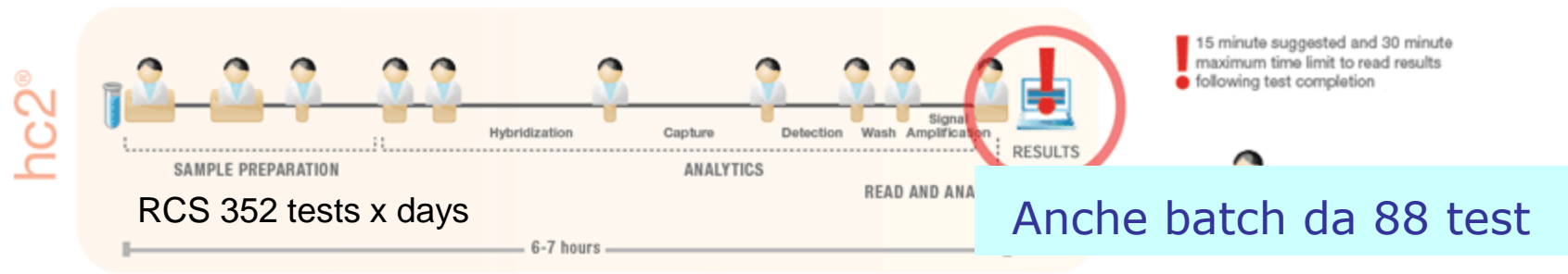
[High-risk human papillomavirus testing in women with ASC-US cytology: results from the ATHENA HPV study.](#)

Stoler MH, Wright TC Jr, Sharma A, Apple R, Gutekunst K, Wright TL; ATHENA (Addressing THE Need for Advanced HPV Diagnostics) HPV Study Group.

Am J Clin Pathol. 2011 Mar;135(3):468-75.



Maximizing lab productivity and lower costs



ma cmq centralizzazione test HPV-hr auspicabile per ottimizzazione costi, tempi e qualità

Abbott RealTime High Risk HPV Anche batch da 24 test
 96 samples in 5h 50 min, Hands-on time less than 180 minutes



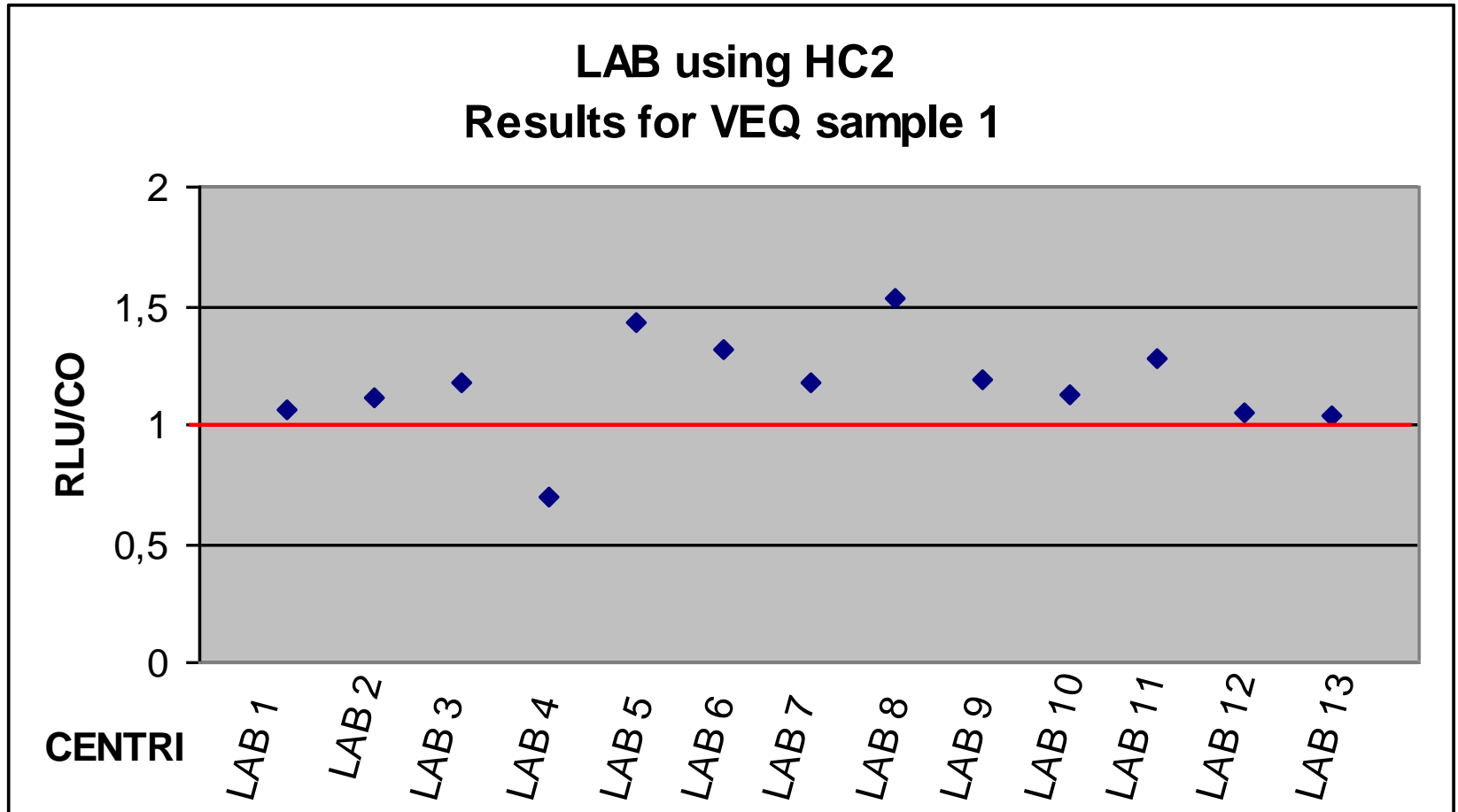
Roche cobas 4800 System throughput of up to 288 HPV tests in 8 hours the first 94 HPV results can be obtained in less than 5 hours.

Anche batch da 22+2 test

Survey 2009 –programmi con indicazioni dati per invio in colpo per triage

quest	Totale ASC-US	Invitate in colposcopia per ASCUS seguito da TRIAGE HPV	Invitate in colposcopia per ASCUS DOPO PRECEDENTE ASCUS	Invitate in colposcopia per ASCUS INVIO DIRETTO
NAPOLI 5	263	49	85	42
AVELLINO 2	.	56		11
FORLI	463	64		
FERRARA	343	131		
RIMINI	498	346		
FRIULI	709	276		
ROMA H	186	5	2	142
ROMA C	283	76		
ROMA D	213	114		
LODI	86	1		
CAMERINO	39	6		19
NOVARA	107	38		67
PALERMO	177	7	61	71
PISTOIA	62	2	10	6
EMPOLI	52	7		
VIAREGGIO	92	7		14
FIRENZE	210	98		
UMBRIA	479	136		

Veq pilota 'Gisci' 2010



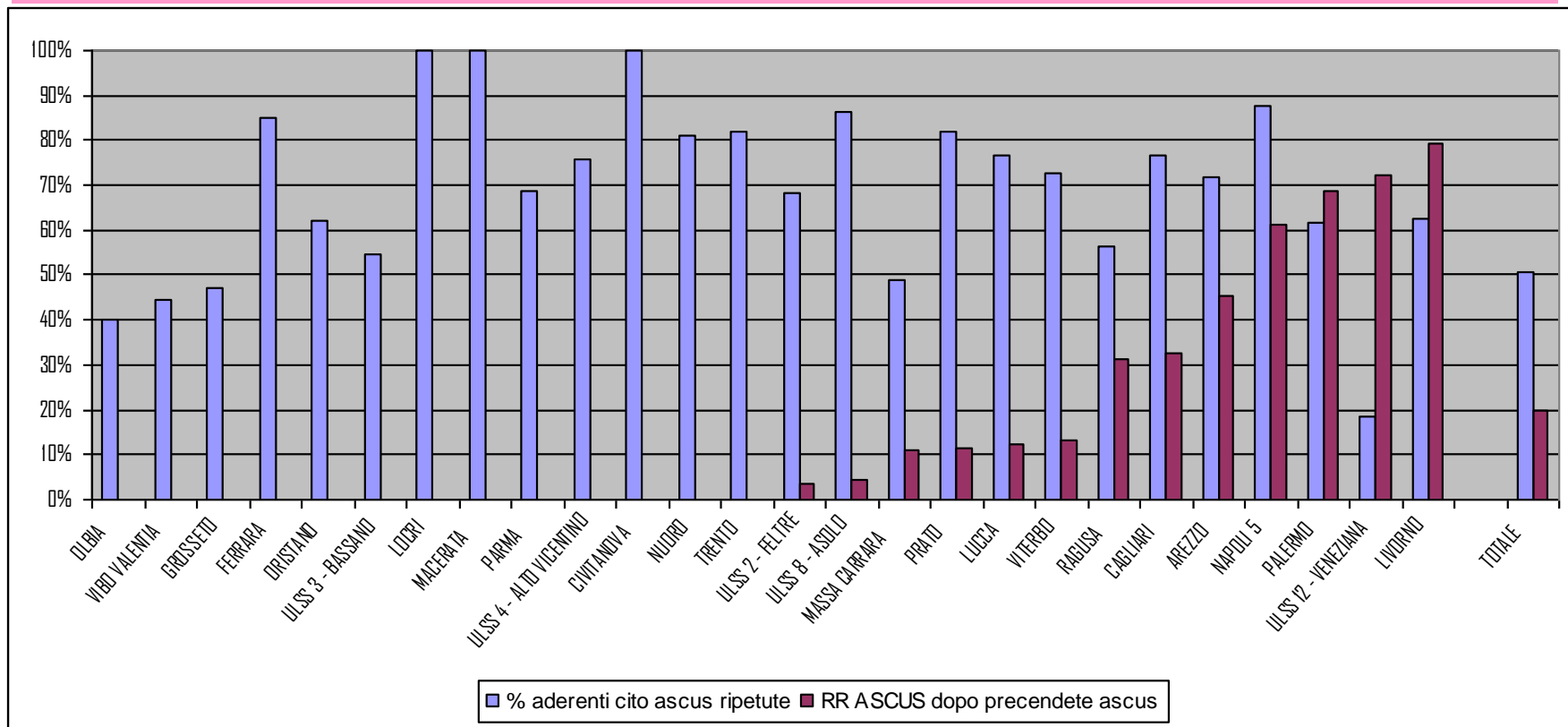
Survey 2009 – 9 programmi con sola strategia triage HPV

Programma	Regione	Totale ASCUS	Compliance triage HPV	HPV hr Metodo	Hr HPV positività	Invitate in colposcopia per ASCUS seguito da TRIAGE HPV	Compliance colpo per TRIAGE	VPP
FORLI	EMILIA ROMAGNA	463				64	98,44%	3,2
FERRARA	EMILIA ROMAGNA	343				131	93,89%	14,6
RIMINI	EMILIA ROMAGNA	498				346	92,49%	3,8
FRIULI	FRIULI	709				276	107,97%	12,8
ROMA C	LAZIO	283				76	92,11%	3,2
ROMA D	LAZIO	213				114	88,60%	6,9
EMPOLI	TOSCANA	52				7	85,71%	12,5
VIAREGGIO	TOSCANA	92				7	85,71%	16,7
FIRENZE	TOSCANA	210				98	92,86%	14,3
UMBRIA	UMBRIA	479				136	70,59%	22,4

Strategia Ripetizione cito per ASC-US

Compliance alla ripetizione e referral rate

Dati survey 2009*



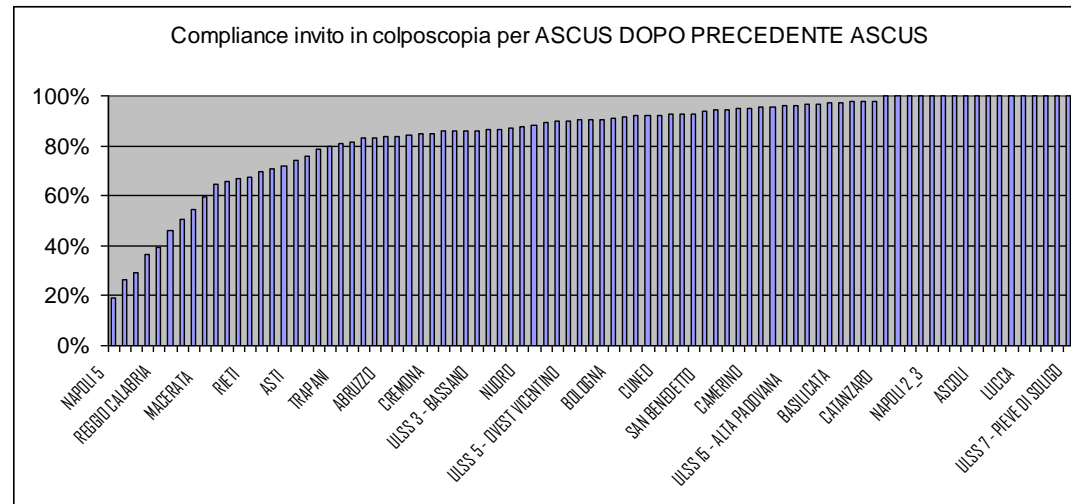
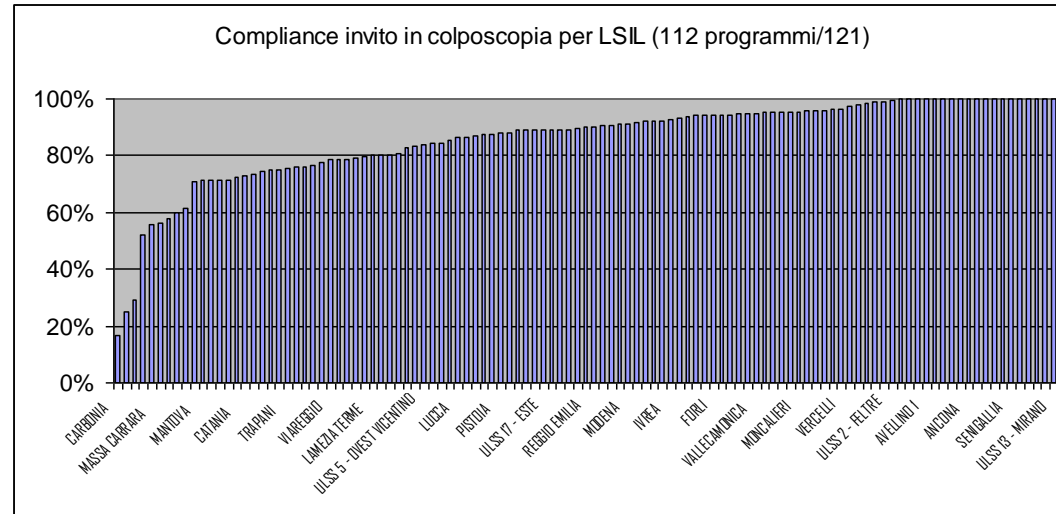
Valore medio compliance alla ripetizione 50%

Referral rate per ascus ripetuto medio 19,6%

N. colpo risparmiata elevato, cmq VPP basso

*solo programmi con dati coerenti rispetto ai numeri presenti nelle corrispondenti tabelle; Es esclusione: colonna ascus a ripetizione (100), n. donne che ripetono cito (0), n. donne con indicazione colpo per ascus ripetuto (100)

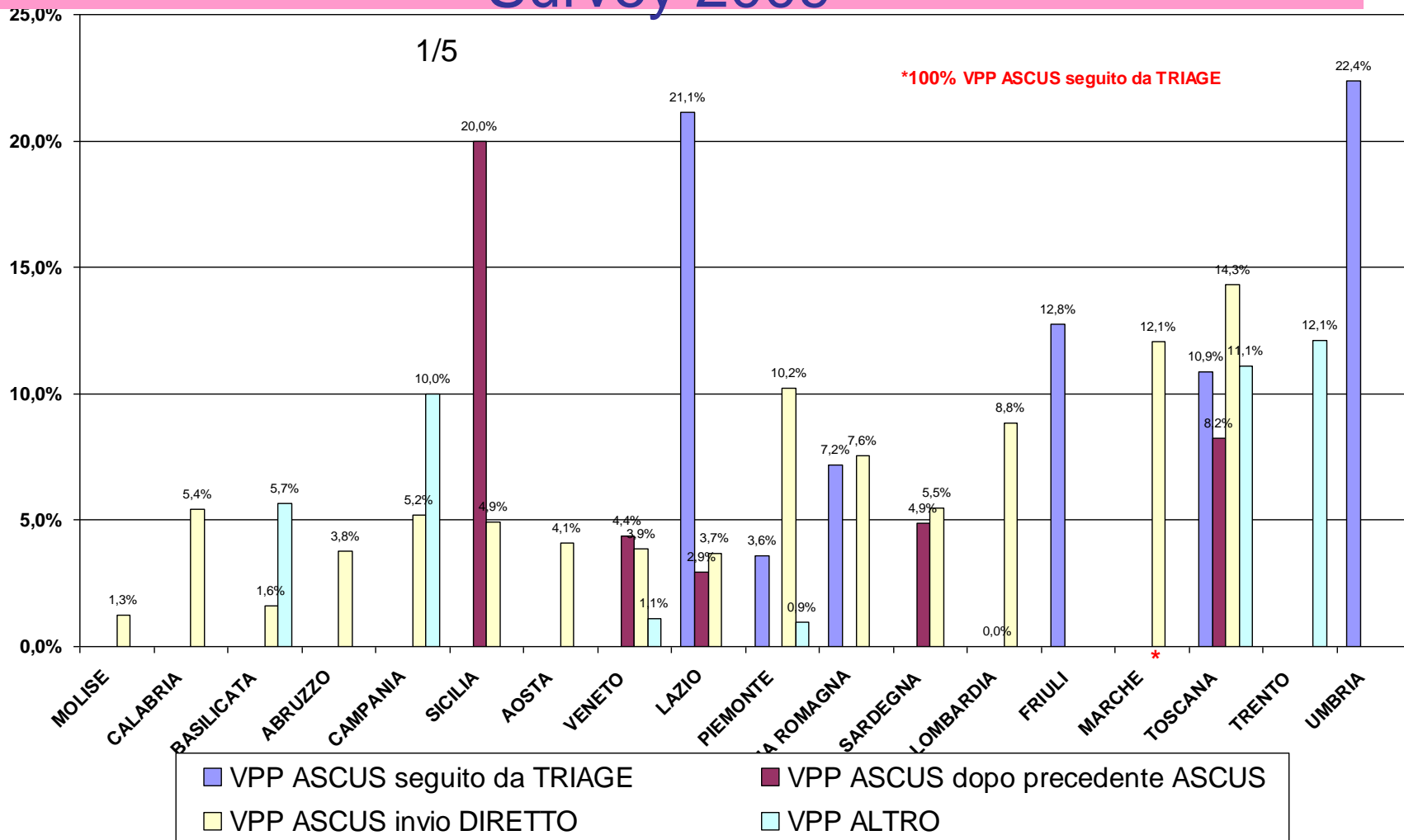
Compliance alla colpo LSIL (invio diretto) e ASC-US invio diretto



VPP per ASC-US

Valutazione Tutti i programmi – tutti i dati

Survey 2009

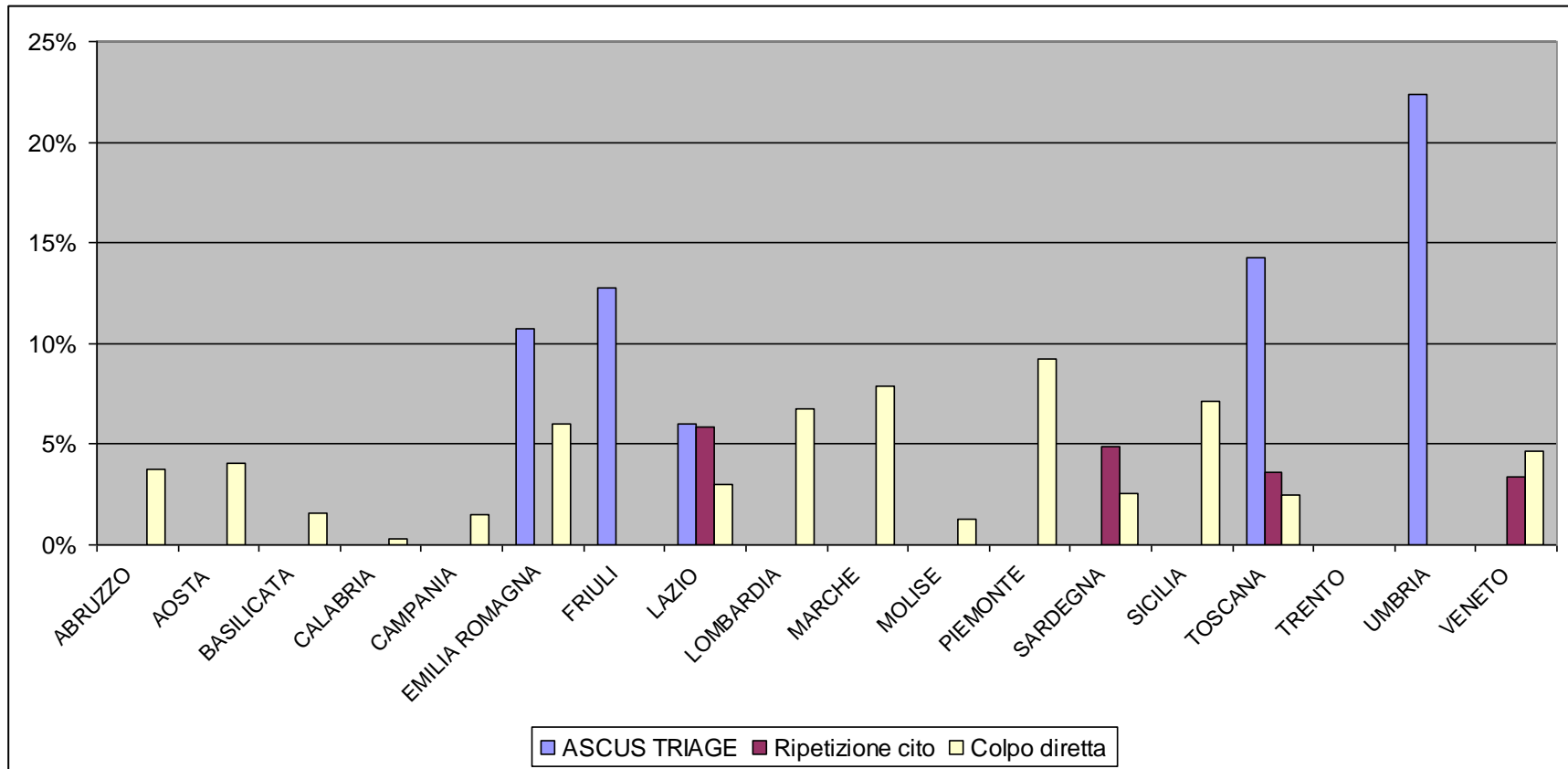


Tutti i programmi

VPP triage 9,7%, VPP ripetizione cito 4%, VPP invio diretto 5,5%

VPP per ASC-US

Valutazione solo su dati 'consistenti e coerenti' Survey 2009



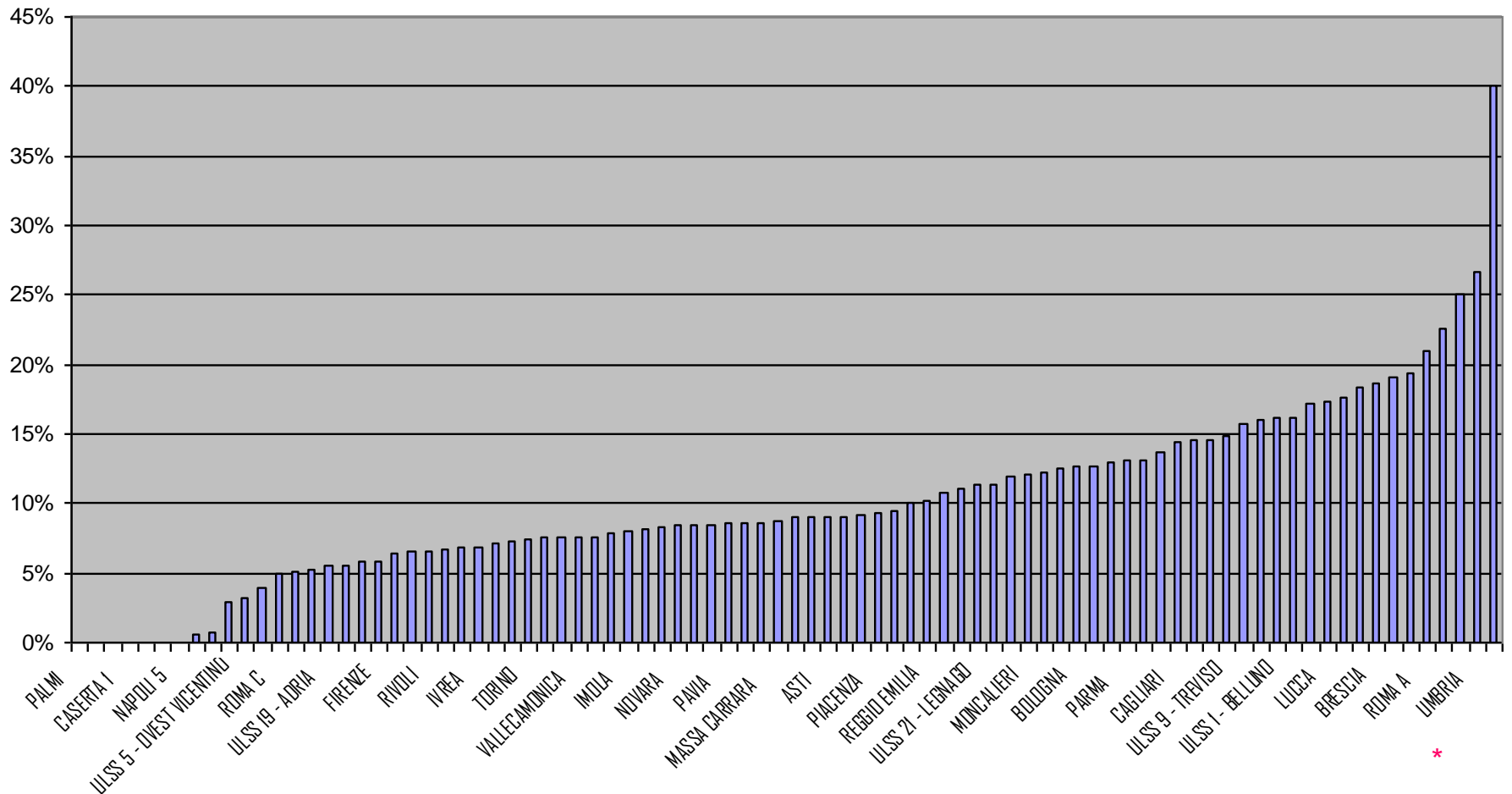
Tutti i programmi

VPP triage 12.1%, VPP ripetizione cito 3.9% , VPP invio diretto 6.0%

- dati recenti dello studio italiano NTCC mostrano che il test HPV utilizzato per il triage delle donne con citologia LSIL ha specificità insufficiente ad età inferiore a 35 anni ma adeguata dai 35 anni in avanti. Di conseguenza il triage con test HPV è raccomandabile come possibile alternativa all'invio diretto in colposcopia nelle donne di 35 o più anni con citologia LSIL, specialmente se il VPP di tale categoria è basso.

VPP LSIL

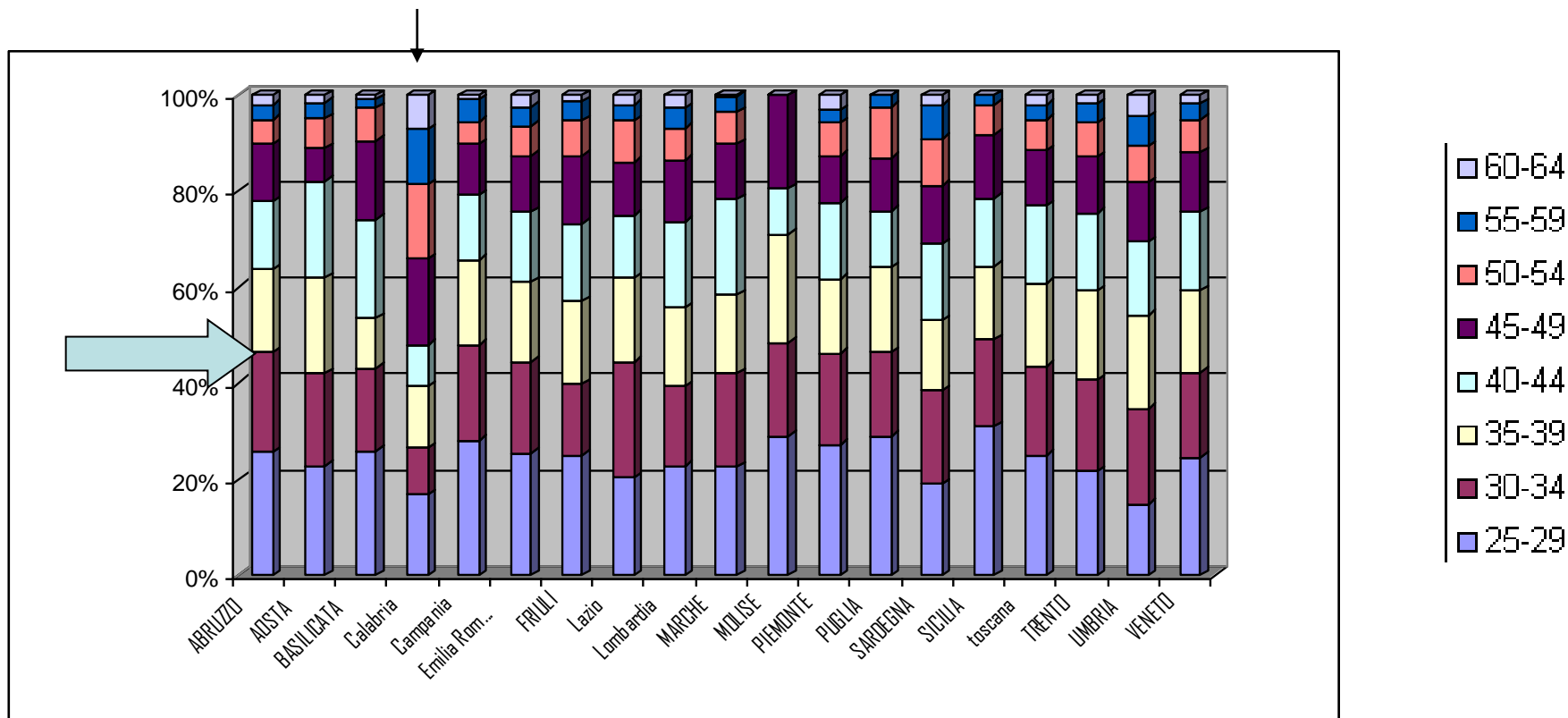
Dati survey 2009-Tutti i programmi



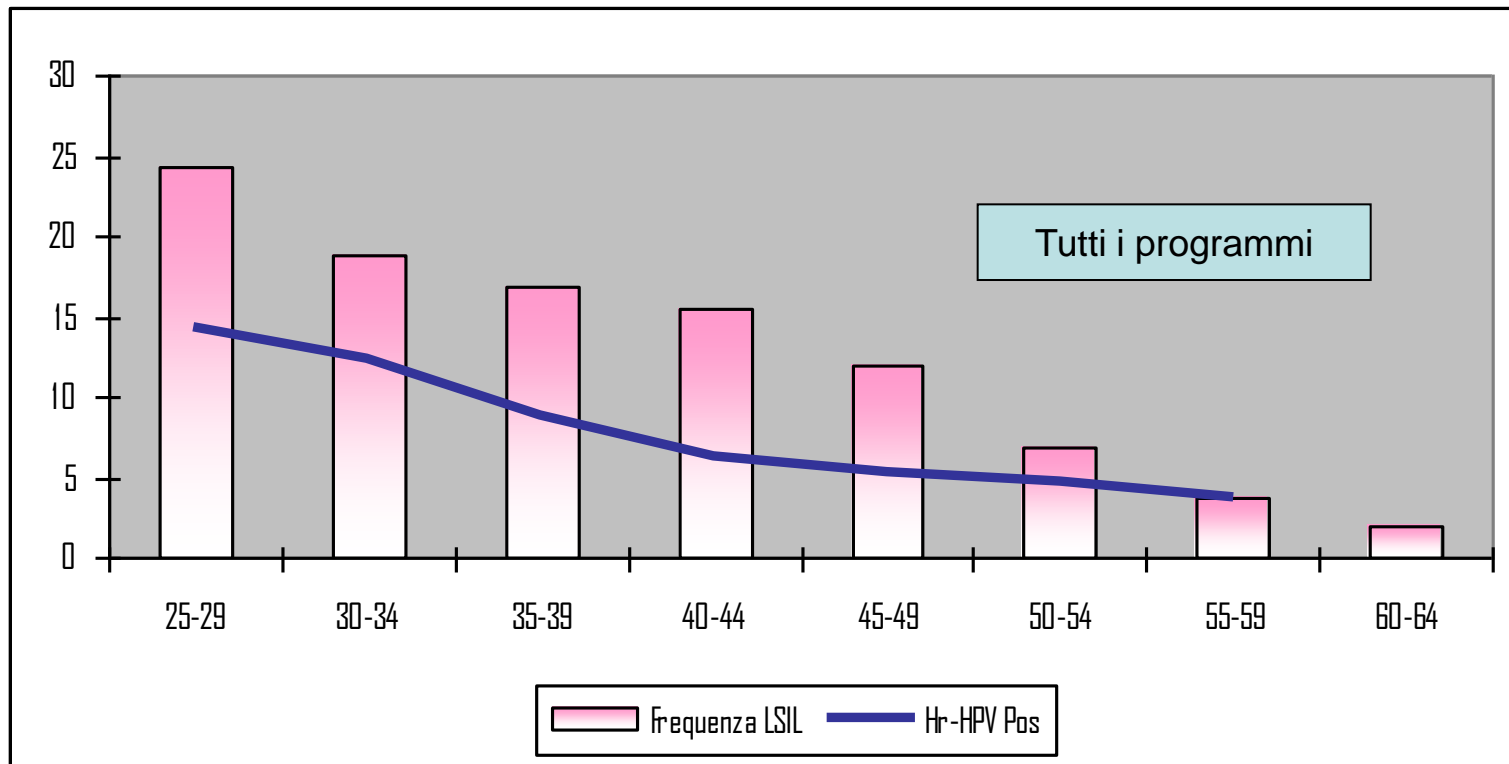
Umbria: unico programma con triage LSIL > 35 aa

Camerino e Forli VPP 26 e 44% no triage secondo protocollo

Distribuzione LSIL per età



LSIL per classi di età (Survey 2009) e frequenza hr-HPV in Italia



Oltre il 40% delle LSIL (43%) individuate sono in donne di età < 35 anni

Alcuni dati da realtà regionali diverse

1

Triage delle diagnosi citologiche di Atipia
su Cellule Squamose di Significato Indeterminato

Documento approvato al Convegno Nazionale GISCi 2005 (Sorrento 7 - 8 aprile 2005)

- impiego del triage sulla base dei dati dei singoli programmi di screening relativi alla predittività della diagnosi citologica di ASC-US e delle risorse locali in termini logistici ed economici
- Tipo di test hr-HPV
- La compliance al test HPV
- Positività al test HPV-hr
- Protocollo dopo un test HPV+ e HPV-.
- Stimare costo follow-up dei casi HPV+ e negativi alla colposcopia legate a variabili quali il VPP del test HPV e la transitorietà dell'infezione.

Protocollo per asc-us HPV neg

- Firenze: rientra nello screening
- Umbria: rientra nello screening
- Padova: rientra nello screening
- Pilota Novara-VCO: rientra nello screening
- Ferrara: controllo ad 1 anno

Questionario 2010 innovazione dati triage hpv !

ETÀ	TRIAGE con HPV ESEGUITO PER QUALSIASI MOTIVO				
	numero di donne con indicazione ad eseguire il test	ESITO HPV HR POSITIVO	ESITO HPV HR NEGATIVO	Test HPV non effettuato dopo l'invito ed entro il 30/7/2011	Totale
<25					0
25-29					0
30-34					0
35-39	<p>Richiedere anche:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tipo di test utilizzato per ricerca hr-HPV ed eventuale cut-off • Tempi di attesa in caso di triage HPV 				0
40-44					0
45-49					0
50-54					0
55-59					0
60-64					0
65+					0
TOT(b)	0	0	0	0	0

Difficoltà di rilevazione dato/ motivo impossibilità

Questionario 2010 dati traige hpv = lo stesso del 2009

DONNE AL 1° SCREENING					
MOTIVO INVIO (CITOLOGIA)	N. DONNE INVITATE	ADERENTI (a) CENTRI DI RIFERIMENTO COLPOSCOPIA	ADERENTI (a) ALTRO (b)	APPUNTAMENTO PENDENTE (c)	Totale Aderenti e Appuntamenti o pendente a+b+c
Ca Invasivo					0
HSIL					0
LSIL/CIN1					0
ASC-H					0
ASC-US seguito da TRIAGE HPV					0
ASC-US dopo precedente ASC-US					0
ASCUS invio diretto					0
AGC					0
ALTRO					0
Totale	0	0	0	0	0

Grazie per l'attenzione!