

**Convegno Nazionale GISCi**  
**“Lo Screening nel futuro - l’evoluzione  
dello screening”**  
**Viterbo 16-17 giugno 2011**

*HPV-DNA hr test di I° livello: i risultati di  
fattibilità della Regione Umbria*

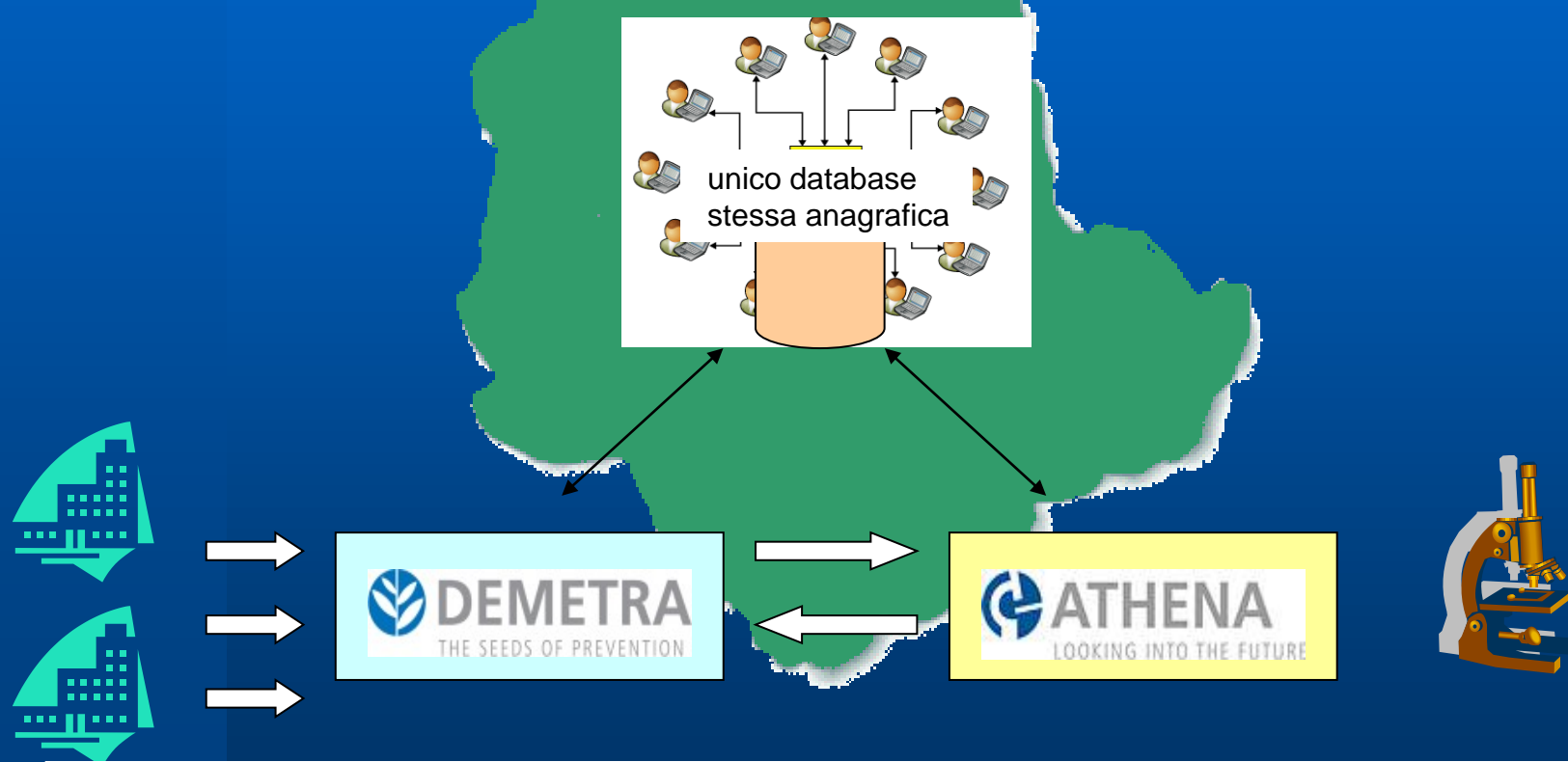
**Basilio Ubaldo Passamonti**  
**Az. USL2 dell’ Umbria**  
**Dipartimento dei Servizi – A.O. Patologia Clinica**  
**Direttore**  
**U.O. di Citologia**

# **IL PIANO SANITARIO REGIONALE 2009-2011**

**Processo di “regionalizzazione” degli  
aspetti strategici:**

- il sistema informativo**
- Laboratorio Regionale di Biologia  
Molecolare**
- Technology Assessment dell’utilizzo  
routinario del prelievo citologico in fase  
liquida (LBC) e del test primario HPV-  
DNA hr**

# Flusso dei dati nella rete informatica



Atena e Demetra colloquiano fra di loro ed entrambe fanno riferimento ad un unico database e ad un'unica anagrafica (anagrafica regionale degli assistiti) ciò vuol dire che tutti condividono in tempo reale le stesse informazioni

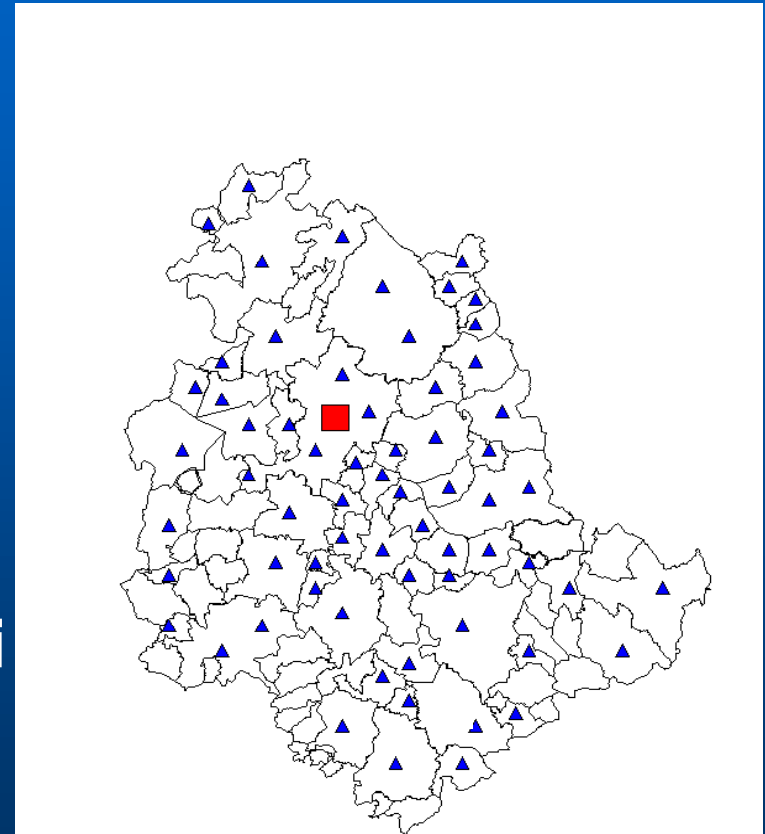
# Lo screening in Umbria

▲ 80 punti per il prelievo

↪ capillarità dell'offerta

■ 1 Laboratorio di  
Biologia Molecolare

↪ qualità delle prestazioni



# Tecnology Assessment

Per studiare e valutare l'impatto organizzativo ed economico, l'applicazione pratica delle nuove tecnologie in una realtà locale esperta ed omogenea, in collaborazione con la Facoltà di Economia, per poi poterlo estendere a tutta la Regione:

- **LBC sia per il Pap-test nelle donne con età 25-34 anni sia per il test HPV-DNA hr come test primario di screening nelle donne con età  $\geq$  35 anni. Sistema di prelievo test-reflex.**
- **nuovi applicativi software**
- **l'automazione come sviluppo sia applicata ai processi citologici sia alla determinazione del test HPV-DNA hr.**



Sistema Cobas  
4800

# Identificazione contenitore e abbinamento nominativo/n. richiesta

- Il contenitore per prelievo viene etichettato (non importa se trattasi di contenitore per pap LBC o test HPV)
- Leggendo il barcode dell'etichetta si abbina, nel software, il n. progressivo del consultorio al nominativo paziente

USL1  
UU 0001  
|||||

A screenshot of a medical software interface showing patient information and a 'Richiesta' (Request) section. The 'Richiesta' section has a yellow background and contains various dropdown menus for scheduling and patient details. A blue arrow points to the 'Richiesta' section.

# HPV-DNA hr test I° livello workflow



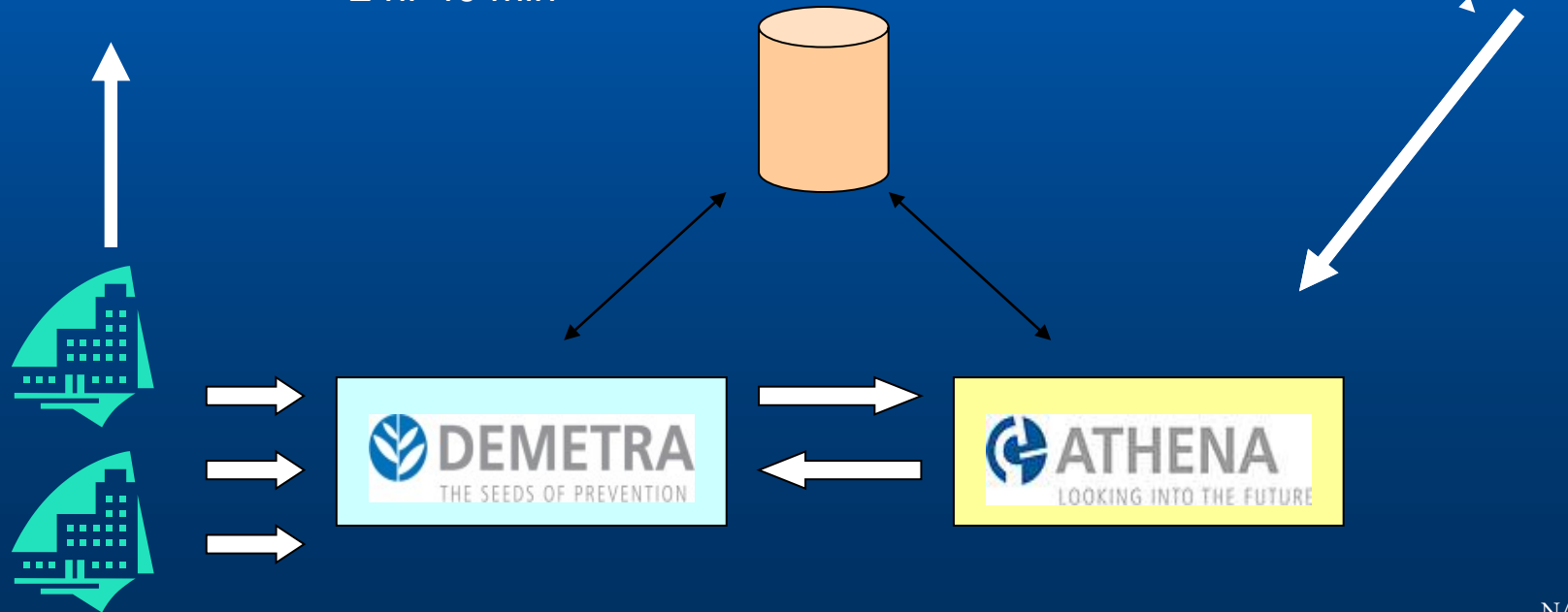
| Sample No | Flags                         | testresult COBAS                       |
|-----------|-------------------------------|--|
| 00080     |                               | Other HR HPV NEG, HPV18 NEG, HPV18 NEG |
| 00514     |                               | Other HR HPV POS, HPV18 NEG, HPV18 NEG |
| 00582     |                               | Other HR HPV NEG, HPV18 NEG, HPV18 NEG |
| 00032     |                               | Other HR HPV NEG, HPV18 POS, HPV18 NEG |
| 00687     |                               | Other HR HPV POS, HPV18 POS, HPV18 NEG |
| 00677     |                               | Failed                                 |
| 00078     |                               | Other HR HPV NEG, HPV18 NEG, HPV18 NEG |
| 00679     |                               | Other HR HPV NEG, HPV18 NEG, HPV18 NEG |
| 00080     |                               | Other HR HPV NEG, HPV18 NEG, HPV18 NEG |
| 00581     | KS,X4 (dot + pipetting error) | Failed                                 |
| 00682     |                               | Other HR HPV NEG, HPV18 NEG, HPV18 NEG |
| 00083     |                               | Other HR HPV NEG, HPV18 NEG, HPV18 NEG |
| 00684     |                               | Other HR HPV NEG, HPV18 NEG, HPV18 NEG |
| 00513     |                               | Other HR HPV NEG, HPV18 NEG, HPV18 NEG |

**Prelievo**

**NA amplificazione**  
2 hr 40 min

**PCR 2 hr**

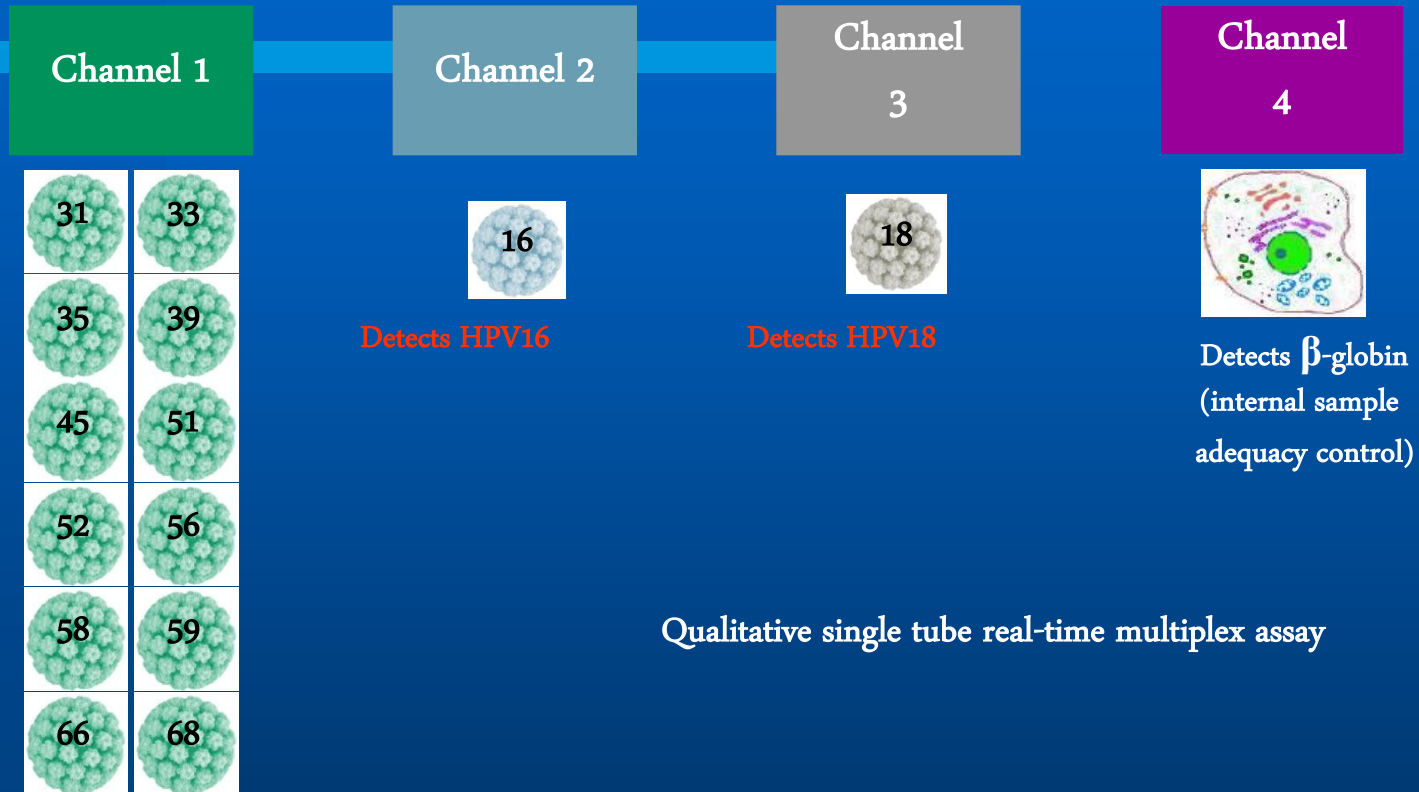
**Risultati**



NA = nucleic acid

PCR = polymerase chain reaction

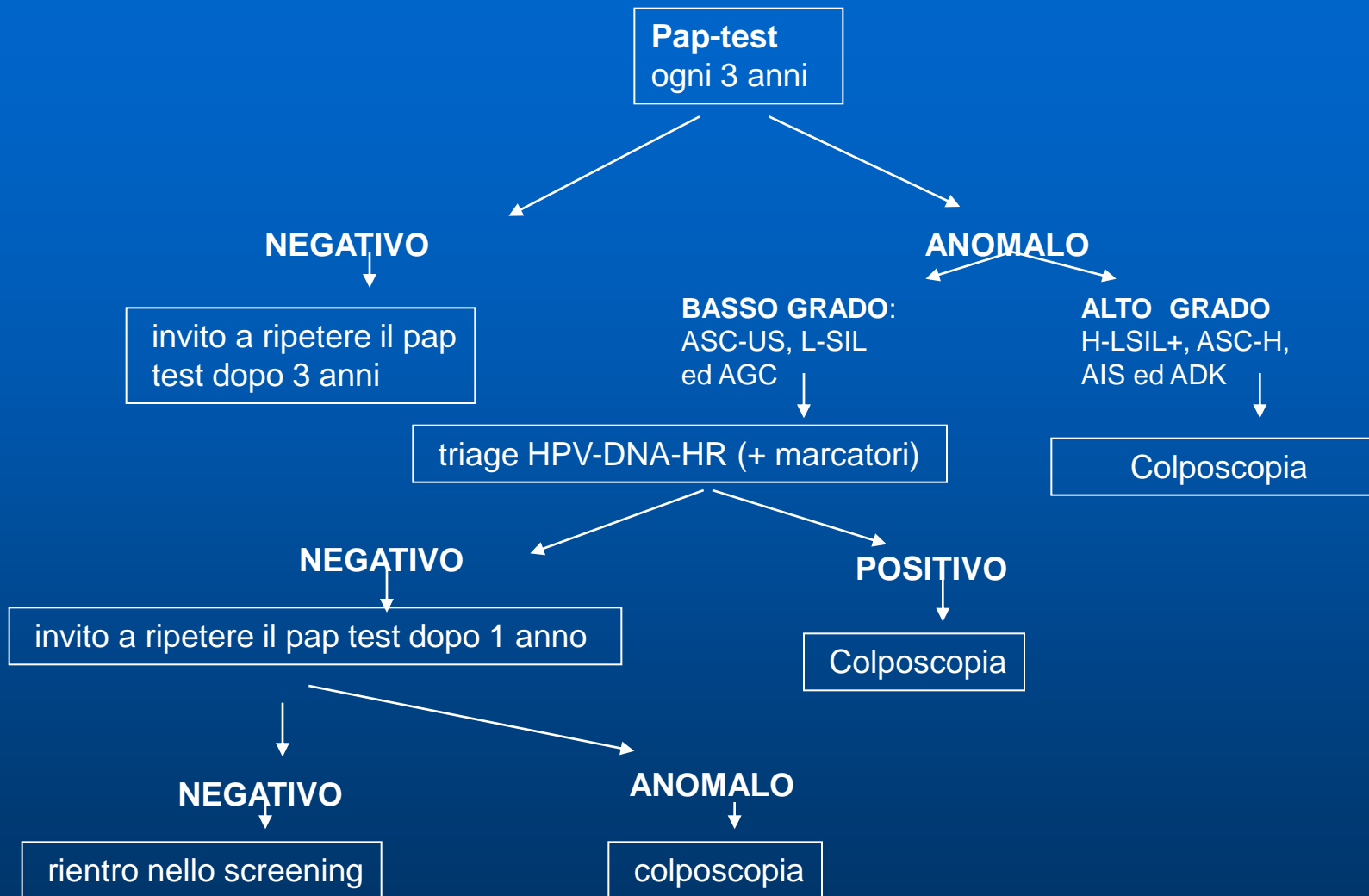
# cobas<sup>®</sup> 4800 HPV-DNA hr Test describe the risultati di HPV per singolo test



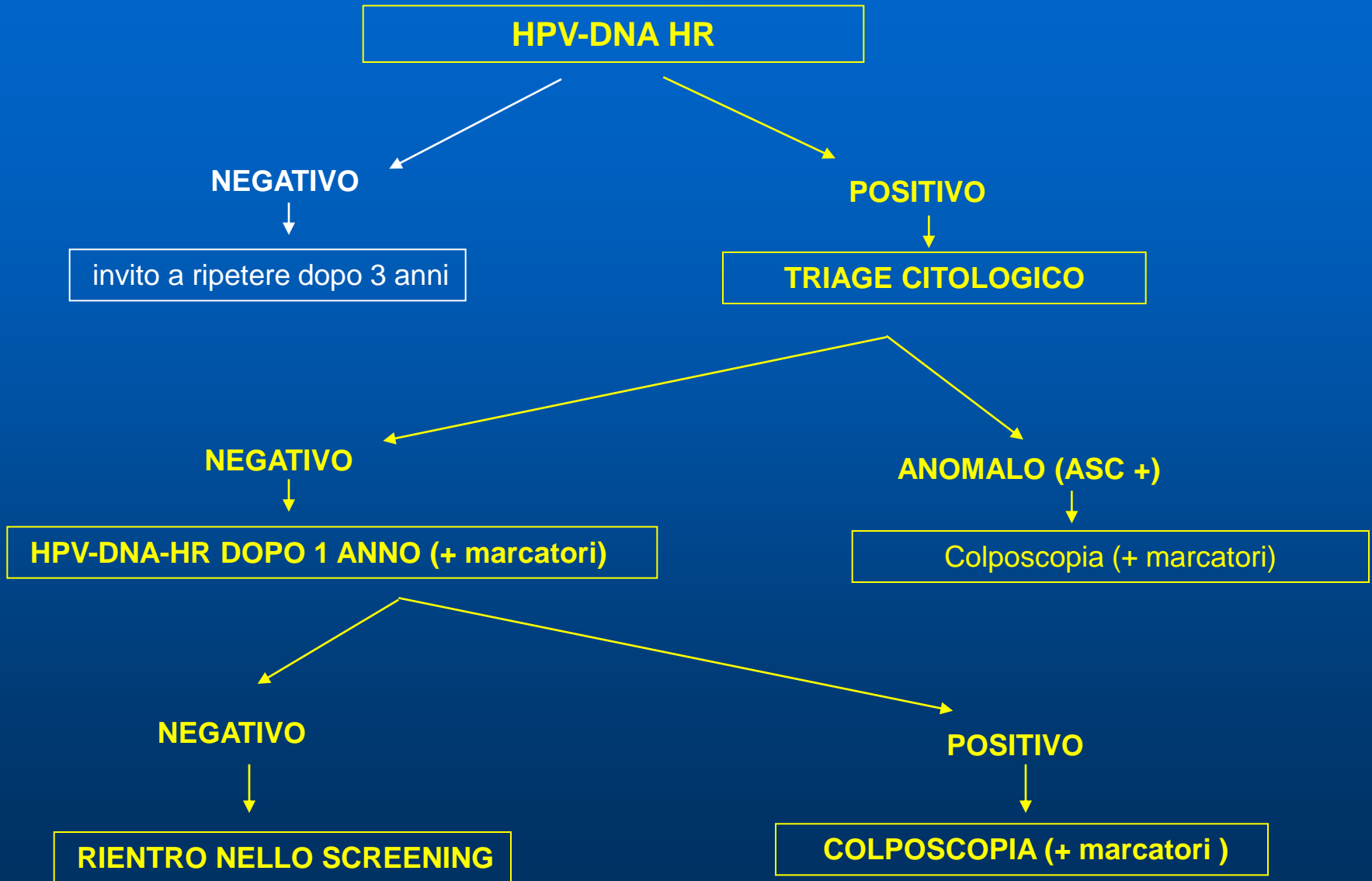
12 hrHPV genotypes as a pooled  
result

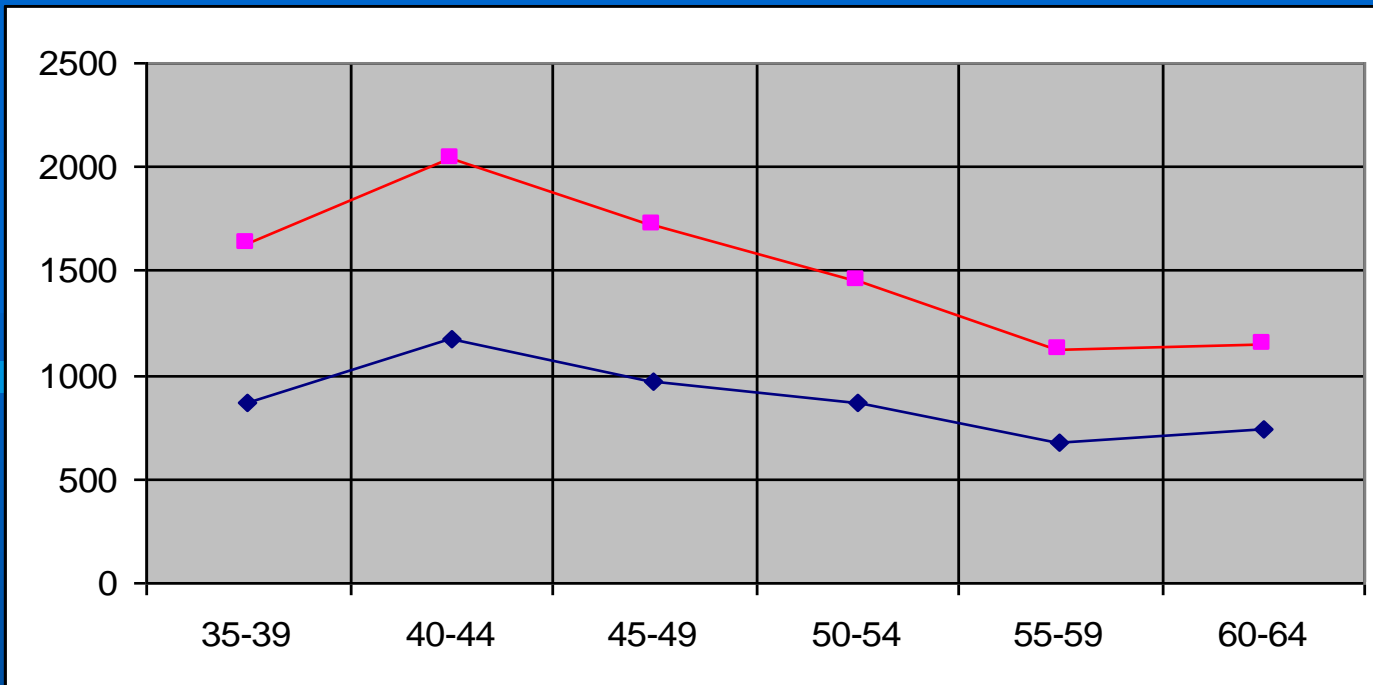
Qualitative single tube real-time multiplex assay

# Algoritmo per donne con età : 25-34 anni da screening attivo



# ALGORITMO per donne con d'età: **35-64** da screening attivo

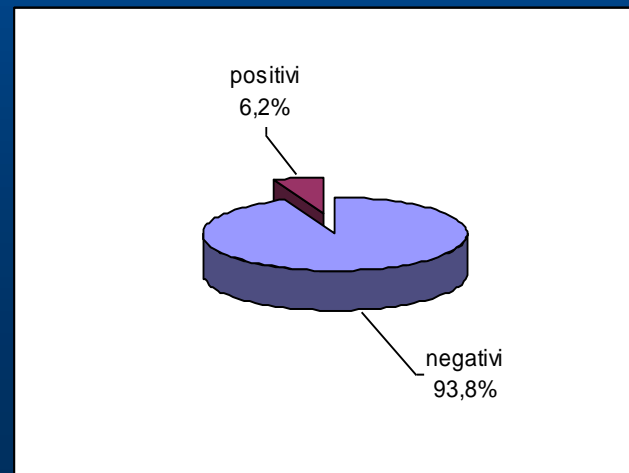




inviti e screenate asl1 nel periodo luglio 2010  
- maggio 2011

| hpv - | hpv + | inadeg. | totale | %hpv+ |
|-------|-------|---------|--------|-------|
| 3584  | 236   | 10      | 3830   | 6,2   |

| classi età    | inviti      | screenate                    |
|---------------|-------------|------------------------------|
| 35-39         | 871         | 758                          |
| 40-44         | 1179        | 861                          |
| 45-49         | 966         | 757                          |
| 50-54         | 862         | 591                          |
| 55-59         | 681         | 443                          |
| 60-64         | 734         | 420                          |
| <b>TOTALE</b> | <b>5293</b> | <b>3830 ( 60,3% - 64,5%)</b> |



# Triage citologico

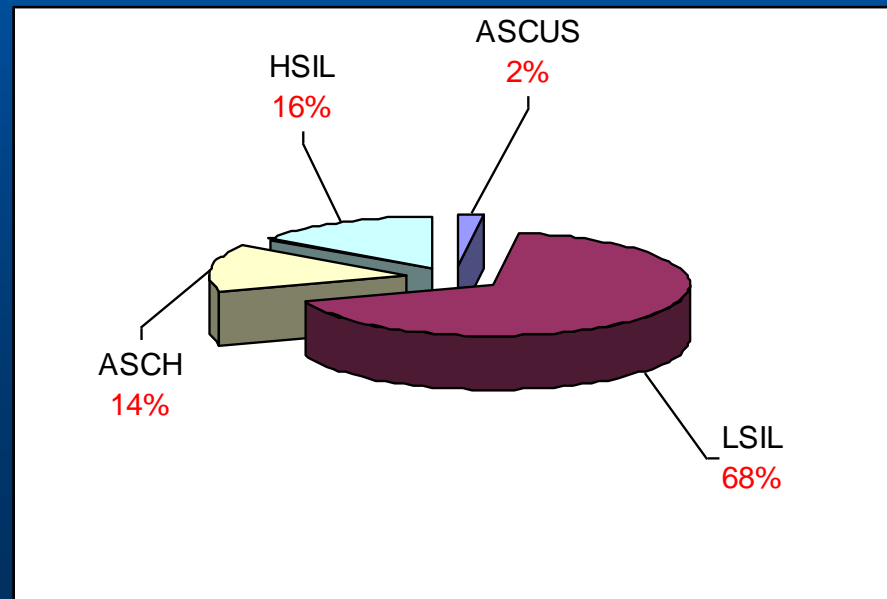
| età           | <i>negativi</i> | <i>inadeguati</i> | <i>asc us</i> | <i>lsil</i> | <i>asc h</i> | <i>hsil</i> | <b>totale</b> |
|---------------|-----------------|-------------------|---------------|-------------|--------------|-------------|---------------|
| 35-29         | 30              | 2                 | 0             | 19          | 1            | 5           | 57            |
| 40-44         | 35              | 2                 | 0             | 16          | 3            | 6           | 62            |
| 45-49         | 20              | 5                 | 2             | 11          | 3            | 2           | 43            |
| 50-54         | 25              | 0                 | 0             | 6           | 2            | 0           | 33            |
| 55-59         | 18              | 1                 | 0             | 4           | 4            | 0           | 27            |
| 60-64         | 7               | 1                 |               | 5           | 0            | 1           | 14            |
| <b>totale</b> | 135             | 11                | 2             | 61          | 13           | 14          | 236           |

## Distribuzione % dei n.90 pap test anomali

Pap test anomali pari al

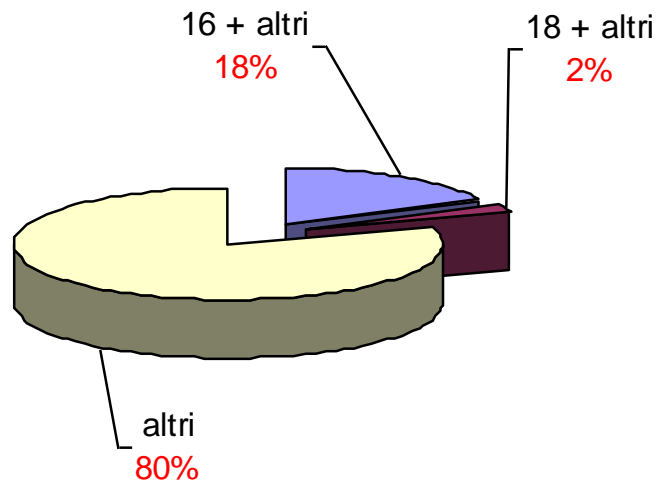
**40%**

delle citologie di Triage

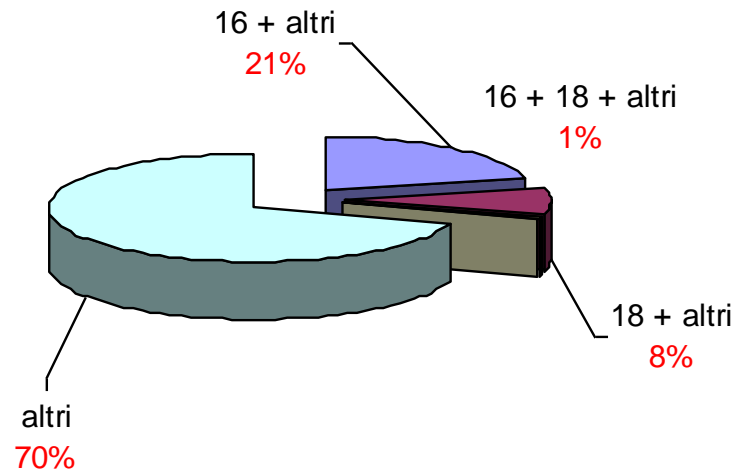


# Tipi virali

tipi virali presenti nei 135 pap test negativi



tipi virali presenti nei 90 pap test anomali



## Corrispondenza cito-istologica

| VALUTAZIONE CITOLOGICA | BIOPSIE<br>PERVENUTE |           | DIAGNOSI ISTOLOGICA |           |            |           |            |           |            |
|------------------------|----------------------|-----------|---------------------|-----------|------------|-----------|------------|-----------|------------|
|                        |                      |           | NEGATIVO            |           | CIN 1      |           | CIN 2+     |           |            |
|                        |                      |           | N°                  | %         | N°         | %         | N°         | %         | N°         |
| ASC-US                 | 2                    | 1         | 50%                 | 1         | 50%        | /         | /          | /         | /          |
| LSIL                   | 61                   | 47        | 77%                 | 10        | 21%        | 30        | 65%        | 7         | 15%        |
| ASC-H                  | 13                   | 11        | 85%                 | 1         | 9%         | 2         | 18%        | 8         | 73%        |
| HSIL                   | 14                   | 13        | 93%                 | /         | /          | 2         | 15%        | 11        | 85%        |
| <b>TOTALE</b>          | <b>90</b>            | <b>72</b> | <b>79%</b>          | <b>12</b> | <b>17%</b> | <b>34</b> | <b>47%</b> | <b>26</b> | <b>36%</b> |

## Distribuzione per classi di età delle diagnosi istologiche

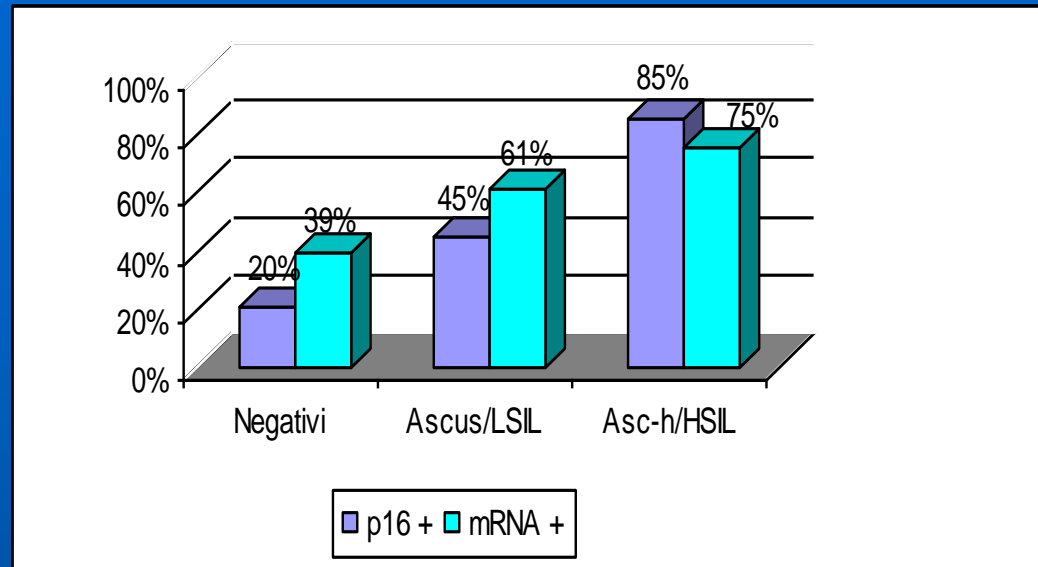
| Clasi d'età   | Negativi  | CIN1      | CIN2+     |
|---------------|-----------|-----------|-----------|
| <b>35-39</b>  | <b>3</b>  | <b>11</b> | <b>9</b>  |
| <b>40-44</b>  | <b>/</b>  | <b>12</b> | <b>10</b> |
| <b>45-49</b>  | <b>4</b>  | <b>5</b>  | <b>3</b>  |
| <b>50-54</b>  | <b>2</b>  | <b>3</b>  | <b>2</b>  |
| <b>55-59</b>  | <b>1</b>  | <b>2</b>  | <b>2</b>  |
| <b>60-64</b>  | <b>2</b>  | <b>1</b>  | <b>/</b>  |
| <b>Totale</b> | <b>12</b> | <b>34</b> | <b>26</b> |

# Frequenza genotipi virali nelle categorie diagnostiche citologiche ed istologiche

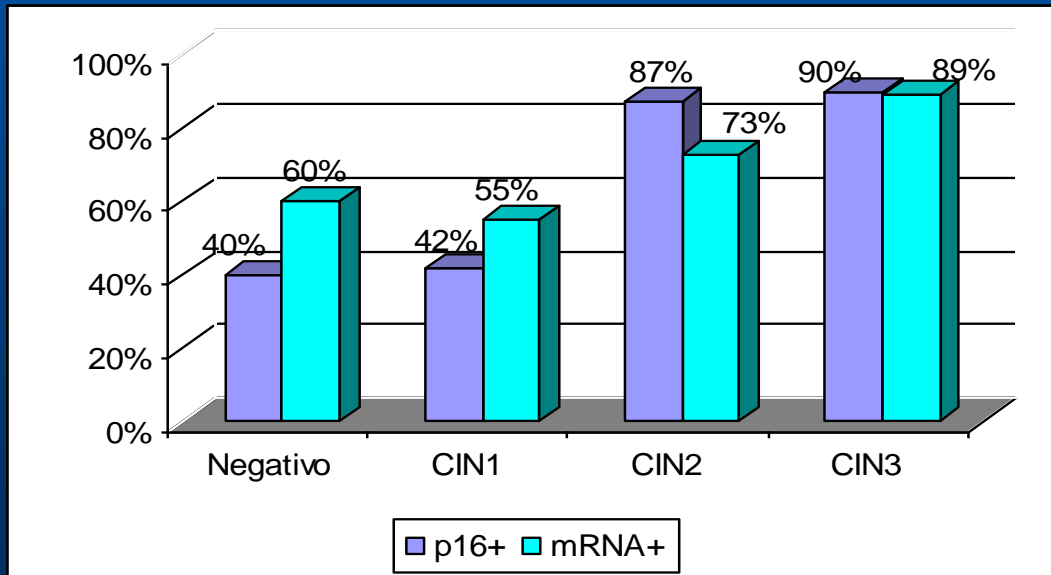
| Categorie Citologiche | ASCUS    |           | LSIL      |             | ASCH     |            | HSIL     |            | Totale    |
|-----------------------|----------|-----------|-----------|-------------|----------|------------|----------|------------|-----------|
|                       | N°       | %         | N°        | %           | N°       | %          | N°       | %          |           |
| <b>16+A</b>           | <b>1</b> | <b>5%</b> | <b>5</b>  | <b>26%</b>  | <b>7</b> | <b>37%</b> | <b>6</b> | <b>32%</b> | <b>19</b> |
| <b>18+A</b>           | <b>/</b> |           | <b>7</b>  | <b>100%</b> | <b>/</b> |            | <b>/</b> |            | <b>7</b>  |
| <b>16+18+A</b>        | <b>/</b> |           | <b>1</b>  | <b>100%</b> | <b>/</b> |            | <b>/</b> |            | <b>1</b>  |
| <b>A</b>              | <b>1</b> | <b>2%</b> | <b>48</b> | <b>76%</b>  | <b>6</b> | <b>10%</b> | <b>8</b> | <b>12%</b> | <b>63</b> |

|                | NEGATIVO |            | CIN1      |             | CIN2+     |            | TOTALE    |
|----------------|----------|------------|-----------|-------------|-----------|------------|-----------|
|                | N°       | %          | N°        | %           | N°        | %          |           |
| <b>16+A</b>    | <b>2</b> | <b>17%</b> | <b>2</b>  | <b>17%</b>  | <b>8</b>  | <b>66%</b> | <b>12</b> |
| <b>18+A</b>    | <b>1</b> | <b>14%</b> | <b>5</b>  | <b>72%</b>  | <b>1</b>  | <b>14%</b> | <b>7</b>  |
| <b>16+18+A</b> | <b>/</b> |            | <b>1</b>  | <b>100%</b> | <b>/</b>  |            | <b>1</b>  |
| <b>A</b>       | <b>9</b> | <b>17%</b> | <b>26</b> | <b>50%</b>  | <b>17</b> | <b>33%</b> | <b>52</b> |

# Distribuzione di p16 ed mRNA nelle categorie diagnostiche citologiche



# Distribuzione delle diagnosi istologiche nei campioni saggiati per p16 ed mRNA



## P16 ed mRNA: sensibilità, specificità e VPN a confronto

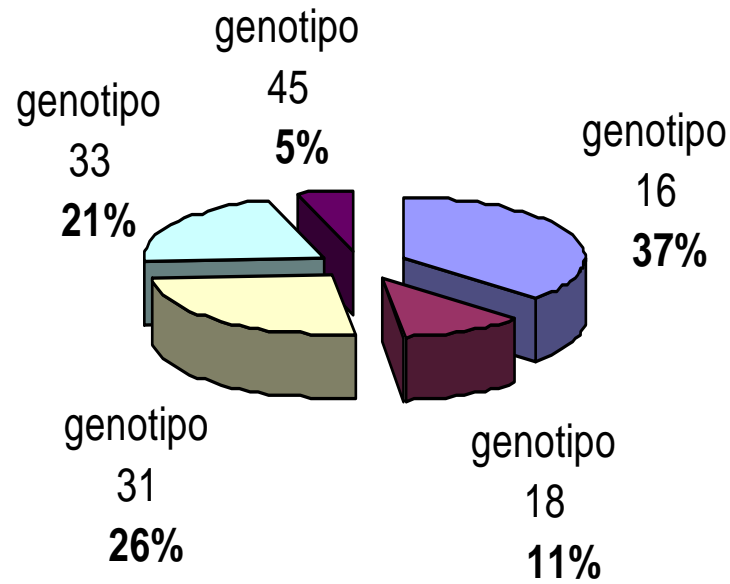
| Categorie citologiche | Sensibilità CIN2+ | Specificità CIN2+ | VPN CIN2+ | Sensibilità CIN2+ | Specificità CIN2+ | VPN CIN2+ |
|-----------------------|-------------------|-------------------|-----------|-------------------|-------------------|-----------|
|                       | p16               |                   |           | mRNA              |                   |           |
| ASCUS/LSIL            | 71%               | 61%               | 92%       | 83%               | 45%               | 93%       |
| ASCH/ HSIL            | 95%               | 40%               | 67%       | 78%               | 40%               | 33%       |

## VPP a confronto

| CATEGORIE CITOLOGICHE | VPP CIN2+<br>Citologia triage | VPP CIN2+<br>Citologia triage<br>P16+ | VPP CIN2+<br>Citologia triage | VPP CIN2+<br>Citologia triage<br>mRNA+ |
|-----------------------|-------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------|--|
| ASCUS/LSIL            | 16%                           | 26%                                   | 17%                           | 24%                                    |
| ASCH / HSIL           | 79%                           | 86%                                   | 78%                           | 82%                                    |

# mRNA

## Frequenze genotipi virali nelle lesioni CIN2+



# Confronto survey ASL 1

## *Pap-test primario e HPV triage (anno 2009) con HPV-DNA hr primario e triage citologico (agosto 2010 - maggio 2011)*

| Test primario | esaminate | positive al test primario | Invii a colposcopia dopo triage | Istologie disponibili | cin 2+ | detection rate per cin 2+ | missing |
|---------------|-----------|---------------------------|---------------------------------|-----------------------|--------|---------------------------|---------|
| Pap test*     | 6016      | 82                        | 62                              | 24                    | 12     | 0,20%                     | 38      |
| HPV **        | 3830      | 236                       | 90                              | 71                    | 26     | 0,68%                     | 19      |

\*35 – 64 anni, 2009, Survey GISCI; \*\*35 – 64 anni, luglio 2010-maggio 2011

**La differenza di Detection Rate per cin 2+ tra HPV primario/Pap primario è significativa. 95%: 0,68% (0,45-0,94) vs 0,20% (0,09-0,31).**

| Test primario         | % Positivi | % invii a colposcopia | Detection rate per cin 2+ |
|-----------------------|------------|-----------------------|---------------------------|
| Pap test              | 1,4%       | 1,0%                  | 0,20%                     |
| HPV                   | 6,2%       | 2,3%                  | 0,68%                     |
| Rapporto HPV/PAP TEST | 4,4        | 2,3                   | 3,4                       |

# RINGRAZIAMENTI

- *Regione Umbria: Dott.ssa MD. Giaimo;*
- *ASL n.1 Umbria: personale Medico (Sanità Pubblica e Ginecologi), Ostetriche ed Infermieri;*
- *USL n.2 Umbria: Biologi Citologi e Biomolecolari, TSLBM, Epidemiologi e Segreteria;*
- *Az. Osp. PG: Colposcopisti ed Anatomo-Patologi;*
- *Le Aziende: Roche: B.D.(Ylem); Bio-Merieux; mtm; NoemaLife.*

grazie per l'attenzione