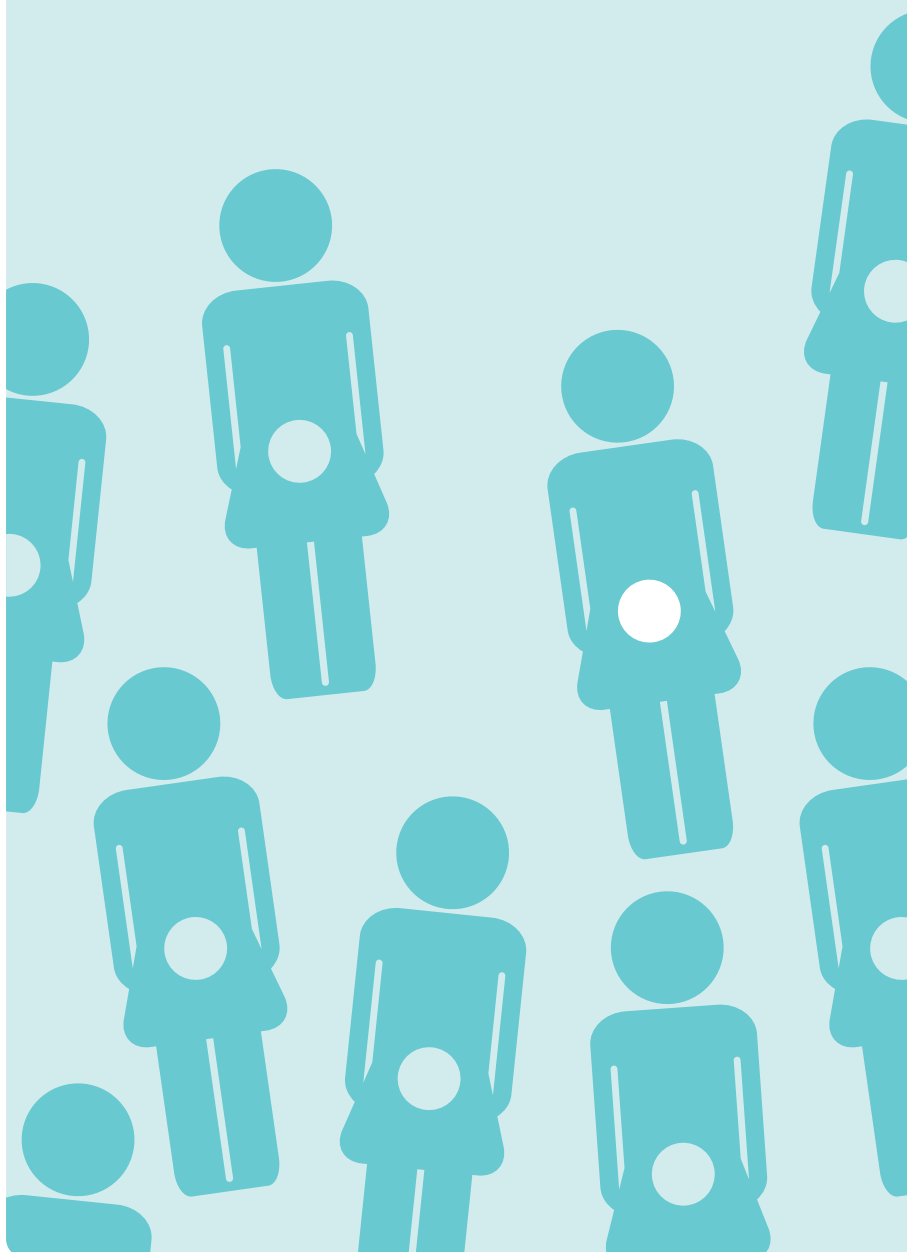


LA CITOLOGIA DI TRIAGE NEI PROGRAMMI DI SCREENING CON HPV COME TEST PRIMARIO



A cura del
GRUPPO DI LAVORO TEST 1° LIVELLO

Coordinatori:

Vincenzo Maccallini
Antonella Pellegrini

SOTTOGRUPPO DI LAVORO "TRIAGE CITOLOGICO"

Referenti:

Massimo Confortini¹
Vincenzo Maccallini²
Antonella Pellegrini³

Componenti:

Luca Anselmi⁴
Sergio Arnaud⁵
Simonetta Bulletti⁶
Maddalena Camerlo⁷
Maria Rosaria D'Amico⁶
Giovanni Di Claudio¹
Prassede Foxi¹
Bruno Ghiringhello⁵
Maria Rosaria Giovagnoli⁸
Daniela Gustinucci⁶
Marzia Matucci¹
Ubaldo Passamonti⁶
Maria Luisa Schiboni³
Gian Luigi Taddei⁹
Galliano Tinacci¹⁰
Grazia Maria Troni¹
Patricia Turco¹
Laura Viberti⁵

Documento approvato al Convegno nazionale
GISCI 2013 (Riva del Garda, 23-24 maggio 2013)

Revisione editoriale a cura di

Anna Iossa¹
Carla Cogo¹¹

Aggiornamento

Maggio 2013

¹ ISPO, Firenze

² ASL 1 Abruzzo

³ AO S. Giovanni - Addolorata, Roma

⁴ ASL 3 Genovese

⁵ Centro unificato di Screening, Torino

⁶ AUSL 2 Umbria, Perugia

⁷ AO S. Orsola - Malpighi, Bologna

⁸ Università La Sapienza, Roma

⁹ AOU Careggi, Firenze

¹⁰ ASL 10 Ospedale S. Maria Annunziata, Firenze

¹¹ Registro Tumori del Veneto

Progetto grafico:

EVIDENZIA immagine&comunicazione - Belluno

Per comunicazioni:

Segreteria GISCI - Casella Postale 40

c/o Ufficio Postale Grassina - 50012 Grassina (FI)

Tel: +39 055 6461049 - Fax: +39 055 6461049

Cell: +39 333 3879489 - segreteria@gisci.it - www.gisci.it

Indice

Introduzione	2
1 Obiettivi	2
2 Refertazione	3
3 Controllo di qualità	4
4 Indicatori di qualità	5
5 Percorso organizzativo: governare il cambiamento	7
6 Bibliografia	8

Introduzione

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.**

Questo documento intende affrontare le tematiche emergenti nel passaggio dalla citologia di screening alla citologia di triage. È stato elaborato sulla base dei dati ad oggi disponibili, provenienti dagli studi pilota e dagli studi di fattibilità, e dei risultati dei due Slide seminar che si sono svolti rispettivamente a Firenze il 10 maggio 2012 e a Bologna il 1° marzo 2013, e dei due Workshop interdisciplinari svoltisi a L'Aquila il 20 giugno 2012 e a Riva del Garda il 22 maggio 2013.

Come viene fatto per altri documenti GISCi, potrà essere aggiornato o integrato quando saranno disponibili ulteriori dati, provenienti dai programmi di screening o da iniziative GISCi sul Controllo di qualità.

In particolare in questo documento verrà considerato il sistema di refertazione, e verranno individuati i controlli e gli indicatori di qualità della citologia di triage più appropriati per aumentare la specificità, e contenere il rischio di sovradiagnosi e sovratrattamento.

2 Refertazione

Come specificato nel documento GISCI del 2010 "Raccomandazioni sul test HR-HPV come test di screening primario e rivisitazione del ruolo del Pap test" (2), nel triage citologico cambia la frequenza di anormalità, che si situa attorno al 30-50%, ma non cambiano ovviamente i quadri morfologici. Per questo motivo la lettura deve comunque basarsi su sistemi di refertazione riconosciuti, quali il Sistema Bethesda 2001 (TBS 2001) (3,4).

È importante sottolineare alcuni aspetti essenziali del nuovo contesto:

- il citologo è consapevole che il Pap test proviene da una popolazione selezionata a rischio di patologia ed è quindi più esposto a un rischio di sovradiagnosi piuttosto che di falsi negativi;
- una valutazione negativa del Pap test non rimanda la donna al normale intervallo di screening, ma a un controllo a 1 anno con test HPV;
- il compito del Pap test di triage è riportare la specificità dello screening con test HPV a livelli accettabili, cioè distinguere, tra le donne già selezionate da un test estremamente sensibile, quelle che abbiano evidenti atipie citologiche e quindi un maggiore rischio di patologia.

La funzione di **test filtro** rende pertanto necessario un diverso approccio alla lettura della citologia, **che valorizzi al massimo la specificità** e che tenga consapevolmente conto non solo della maggiore frequenza di patologia ma anche della garanzia di un successivo controllo a un anno.

Tale scenario non richiede un nuovo sistema di refertazione, ma piuttosto una rimodulazione delle categorie diagnostiche.

2.1 ASC-US

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 e saranno solo quelle in cui ci sia una coinfezione di basso e alto rischio, si ritiene che l'utilizzazione della **categoria ASC-US debba essere azzerata o limitata al massimo**, classificando nel modo più netto possibile i relativi quadri morfologici.

2.2 LSIL

Considerato inoltre che l'effetto citopatico da HPV è classificato dal TBS come LSIL, dovranno essere classificati come LSIL solo i casi in cui siano presenti elementi diagnostici indipendentemente dal loro numero, tenuto anche conto del contesto di triage in cui si opera. Saranno invece classificati come negativi i casi con alterazioni cellulari senza atipia nucleare, quali lieve discheratosi, lieve coilocitosi, lieve ingrandimento nucleare, considerandoli insufficienti per segnalare la possibilità di una vera lesione, tenuto anche conto del richiamo a un anno.

Si ritiene opportuno sottolineare che l'interpretazione di LSIL deve essere basata su rigorosi criteri morfologici (TBS 2001) per evitare una sovradiagnosi ed inutili controlli ad una donna con modificazioni citologiche aspecifiche: **per essere diagnostiche di LSIL le cellule devono presentare atipia nucleare, mentre il solo alone perinucleare, oppure la densa orangiofilia, in assenza di alterazioni nucleari non sono parametri morfologici sufficienti per la classificazione come LSIL.**

Si ribadisce che tale approccio è raccomandato solo in caso di refertazione della citologia di triage nel contesto dello screening con HPV come test primario, screening in cui entrambi i test concorrono a determinare il successivo protocollo di follow-up e come tali dovrebbero essere integrati in un'unica risposta.

2.3 Altre categorie

Per quanto riguarda le altre categorie, comprese ASC-H e AGC, non si ritiene necessaria una diversa utilizzazione dei criteri morfologici per classificare la lesione.

Chiaramente, risultando assenti o molto limitate le ASC-US, il rapporto ASC-US/ASC-H risulterà fortemente sbilanciato verso le ASC-H, diversamente da quanto previsto dal TBS 2001.

Per quanto riguarda le atipie delle cellule ghiandolari, il reperto di AGC di origine endometriale sarà casuale in quanto non legato all'infezione da HPV HR.

Nella citologia di triage la presenza di falsi negativi dovrebbe essere estremamente limitata e legata solo ad errori di campionamento o di interpretazione.

L'errore di interpretazione legato a fattori quali l'esperienza è di fondamentale importanza nella citologia di triage. Il termine esperienza significa avere la possibilità di leggere, giornalmente ed in modo sistematico nel tempo, un grande numero di citologie con quadri complessi, borderline o chiaramente riconducibili ad una lesione.

Il minor numero di citologie da leggere in seguito alla nuova strategia di screening rende quindi necessaria una forte centralizzazione della lettura.

L'errore di attenzione dovrebbe invece essere pressoché assente in quanto il citologo è consapevole di trovarsi di fronte a una casistica selezionata di donne con test HPV positivo. Questo aspetto determina anche un incremento della sensibilità della citologia, quando utilizzata come triage.

È opportuno inoltre sottolineare che il concetto di falso negativo assume nello screening con HPV come test primario un significato diverso, limitato nel tempo, in quanto le donne con test HPV positivo e citologia negativa sono richiamate ad un anno per ripetere il test HPV ed inviate in colposcopia nel caso di persistenza della positività.

Data l'opportunità di una forte centralizzazione (vedi sezione 5), la scelta delle procedure di Controllo di Qualità (CdQ) non dovrebbe più basarsi sulle dimensioni del laboratorio e sul carico di lavoro e dovrebbe essere superato anche il concetto di standard accettabile e standard desiderabile (2,5), riconducendo questo standard al più alto livello qualitativo possibile.

Come già detto anche nel precedente documento del 2010 (2), nella citologia di triage è maggiore il rischio di sovradiagnosi e pertanto è assolutamente prioritario mirare il CdQ interno al monitoraggio dell'invio al secondo livello.

È importante ricordare che in questo contesto anche i Pap test inadeguati vengono inviati in colposcopia ed è pertanto auspicabile limitarne il numero: potrebbe quindi essere d'aiuto sottoporre anche questa categoria ad un CdQ quale la lettura collegiale o il rescreening rapido.

Riportiamo di seguito i controlli di qualità piú adatti a questo contesto:

3.1 CdQ interno

- Valutazione della distribuzione delle diagnosi citologiche;
- calcolo del VPP per CIN2+ sia complessivo (ASC-US+) sia delle singole categorie diagnostiche citologiche;
- 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 CIN 2 o piú grave (CIN2+);
- rescreening rapido dei negativi.

3.2 CdQ esterno

- Adozione di un sistema di refertazione uniforme e uso di criteri diagnostici condivisi, anche attraverso strumenti tecnologici quali le immagini digitali;
- circolazione di set standard di Pap test di triage;
- realizzazione di seminari di confronto, anche con immagini digitali, su casi complessi di citologia di triage con particolare riferimento ai quadri morfologici borderline.

Sarebbe inoltre opportuno attivare incontri multidisciplinari (citologia, istologia, ginecologia) per la discussione di casi con discordanze maggiori o di difficile inquadramento diagnostico.

4 Indicatori di qualità

I nuovi indicatori di qualità della citologia di triage sono:

- la percentuale di citologie anormali (ASC-US+),
- il valore predittivo positivo per CIN2+.

La sfida costituita dallo screening con HPV come test di primario e citologia di triage richiede una forte condivisione del sistema di refertazione e del controllo di qualità con una rigida applicazione di criteri morfologici comuni in grado di limitare se non annullare categorie diagnostiche borderline quali le ASC-US.

Gli indicatori di qualità da rilevare in un programma di screening con HPV primario e triage citologico sono trattati nel documento GISCI del 2010 (2); riportiamo di seguito quelli di particolare rilevanza per la citologia:

- percentuale di Pap test positivi;
- VPP di HPV+/Citologia+ per lesioni CIN2+;
- tasso di identificazione di lesioni istologiche CIN 2+ al reclutamento;
- intervallo fra prelievo e data di invio del richiamo ad un anno.

4.1 Percentuale di Pap test positivi

La percentuale di Pap test positivi dopo un test HPV positivo è uno degli indicatori da monitorare in modo continuo, soprattutto nella fase di avvio del nuovo programma.

Ad oggi non siamo in grado di definire uno standard al quale fare riferimento. I dati a disposizione sono quelli degli studi di fattibilità e dei primi programmi passati al test HPV come screening primario. I risultati di questi progetti indicano una forte variabilità di tale indicatore, che oscilla fra il 20% ed il 50%.

Alla base di questa variabilità ci sono problemi legati da una parte all'esperienza e alla capacità del citologo che legge i Pap test di triage, dall'altra all'adeguamento del TBS 2001 alle nuove esigenze: le conseguenze possono comunque rivelarsi catastrofiche in termini di specificità della citologia.

In futuro si dovrà comunque definire uno standard per tale indicatore, standard che ad oggi potremmo ipotizzare collocarsi fra il 25% ed il 35%.

4.2 VPP di HPV positivo e Citologia positiva per CIN2+

Questo indicatore rappresenta il punto essenziale per valutare le performance della citologia di triage. Anche in questo caso non esistono standard di riferimento.

Tale confronto, inoltre, non può 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.

Nello screening con HPV come test primario, il VPP per CIN2+ della citologia di triage dovrà essere superiore in modo significativo al VPP della citologia nello screening con Pap test come test primario, in quanto in quest'ultimo le citologie anormali provengono spesso da donne HPV-HR negative. Tali citologie sono quindi a bassissima o nulla possibilità di sviluppare una lesione CIN2+, il che di fatto comporta una riduzione del VPP.

Invece, il VPP della citologia di triage nello screening con HPV non dovrebbe differire molto, o essere solo leggermente superiore, a quello osservato nei programmi con Pap test primario che usano il triage con HPV per le categorie citologiche di basso grado (ASC-US e LSIL > 35 anni). In questi casi infatti viene fortemente ridimensionato il numero di casi con citologia positiva, ma HPV negativi che vengono inviati a colposcopia.

4.3 Tasso di identificazione di lesioni istologiche CIN2+ al reclutamento

Questo indicatore, che chiaramente dipende dalla prevalenza di malattia, assume comunque un valore di confronto con il dato storico del programma. Per le ragioni sopra ricordate l'ipotesi è di un aumento delle lesioni individuate al reclutamento.

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

La valutazione di questo indicatore coinvolge entrambi i test ed evidentemente 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 dovrebbero comportare una riduzione degli intervalli test-referto.

5.1 Gestione del prelievo

Come specificato nel documento GISCI del 2010 (2), il prelievo può essere unico nel caso in cui si utilizzi la citologia in fase liquida (LBC), ma deve essere doppio in caso di citologia convenzionale.

La scelta fra le due opzioni ha vincoli principalmente economici, legati al costo della fase liquida. Vengono di seguito elencati i principali vantaggi e i punti critici in questo contesto, mentre si rimanda allo specifico rapporto di HTA sulla citologia LBC per un'analisi dettagliata (6).

Vantaggi della citologia LBC:

- prelievo unico;
- stessa modalità di prelievo nelle due fasce di età;
- possibilità di automatizzare tutto il percorso;
- riduzione degli esami citologici inadeguati;
- possibilità di eseguire test ancillari (genotipizzazione HPV, p16, mRNA, ecc.).

Punti critici della citologia LBC:

- costi;
- compatibilità del liquido conservante con l'esecuzione del Test HPV DNA;
- necessità di training per la lettura della citologia LBC.

5.2 Costi cessanti e costi emergenti

L'introduzione del test HPV nello screening come test primario comporta, allo stato attuale, il mantenimento del Pap test come test di screening nelle fasce di età 25 - 29 o 25-34 anni ed un nuovo posizionamento come test di triage nelle donne HPV positive nella fascia di età 30-64 o 35 -64 anni (1).

Questo nuovo algoritmo ha conseguenze importanti, in quanto la citologia di triage interesserà solo il 5-10 % del totale delle donne aderenti allo screening nella fascia di età 30-64 o 35 -64 anni.

Governare questo cambiamento significa pianificare nell'arco di qualche anno questo passaggio in modo da rendere meno traumatica la rimodulazione delle attività.

L'analisi dei costi della nuova strategia di screening è basata sulla differenza fra costi cessanti e costi emergenti e soprattutto su una distribuzione del costo della nuova strategia in 5 anni, che è l'intervallo di screening previsto con test HPV negativo.

I costi cessanti sono chiaramente legati ad una ridefinizione del personale dedicato alla citologia e questo è un passaggio cruciale che richiede un'attenta analisi dei nuovi bisogni in considerazione di due aspetti principali:

- il tempo di lettura di una citologia di triage, che è superiore alla citologia di screening per l'alto numero di citologie anormali presenti;
- il mantenimento della citologia di screening nelle fasce più giovani, che permette di contenere il numero di citologi da ricollocare.

5.3 Centralizzazione

L'adozione della nuova strategia di screening richiede una forte centralizzazione dell'attività sia per il test molecolare che per la citologia, almeno a livello di macroaree.

Le attività centralizzate favoriscono la risoluzione delle criticità organizzative emergenti dalla nuova strategia di screening e garantiscono la qualità della diagnosi, soprattutto con l'automazione dei processi analitici molecolari (estrazione, analisi e lettura) e citologici (preparazione, colorazione e lettura).

6 Bibliografia

1. Ronco G, Biggeri A, Confortini M, et al. Health Technology Assessment-Ricerca del DNA di papilloma virus umano (HPV) come test primario per lo screening dei precursori del cancro del collo uterino. *Epidemiol Prev* 2012; 36 (3-4) suppl1.
2. GISCI, Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma. Raccomandazioni sul test HR-HPV come test di screening primario e rivisitazione del ruolo del Pap test. 2010 www.gisci.it.
3. GISCI, Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma. Documento operativo GISCI per l'applicazione nei programmi di screening del sistema Bethesda. 2009. www.gisci.it.
4. Solomon D, Davey D, Kurman R, et al. Terminology for reporting results of Cervical Cytology. *JAMA* 2002;287 (16): 2114-9.
5. Confortini M, Montanari G, Prandi S. Raccomandazioni per il controllo di qualità in citologia cervico-vaginale. *Epidemiol Prev* 2004; 28: 1-16.
6. Ronco G, Confortini M, Maccallini V, et al. Health Technology Assessment - Uso della citologia in fase liquida nello screening dei precursori del cancro del collo uterino. *Epidemiol Prev* 2012; 36 (5) suppl 2.

