

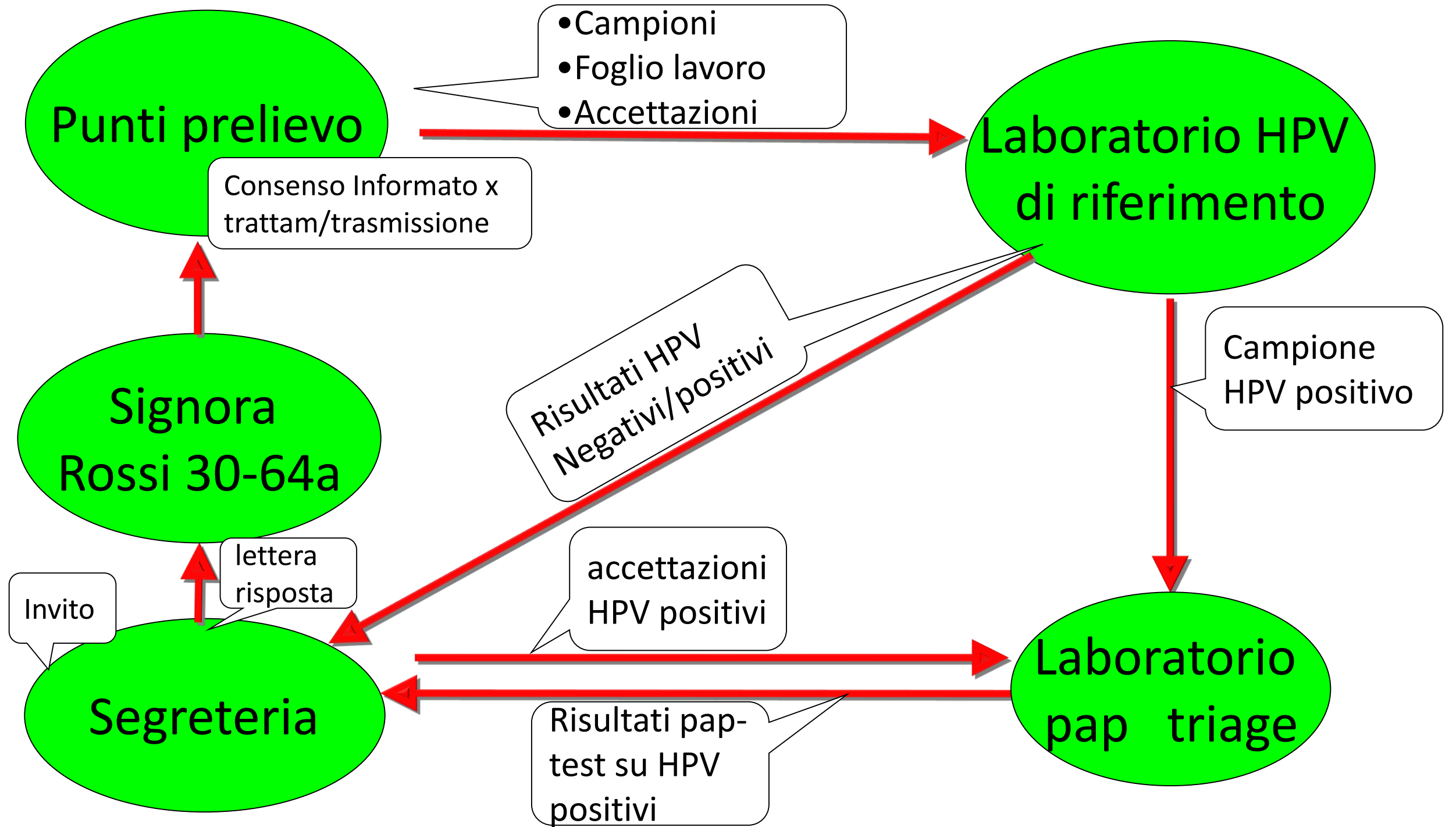
*La sorveglianza epidemiologica dello screening dei tumori del collo dell'utero  
nella Regione Emilia-Romagna  
Bologna, 21 marzo 2019*

# **HPV test: rapporti fra laboratorio e programmi di screening**

**Annarosa Del Mistro**

**Istituto Oncologico Veneto IOV - IRCCS**

**Padova**



# Raccomandazioni sul test HR-HPV come test di screening primario

## Indice

1. Il programma di screening con test HPV e citologia di triage

2. Obiettivi del documento

3. Gestione dei campioni

3.1 Il prelievo nello screening con HPV primario

3.2 Identificazione dei campioni e tracciabilità

4. Il test molecolare HPV DNA nello screening

5. Centralizzazione delle analisi di primo livello (test HPV e citologia di triage)

5.1 Carichi di lavoro

5.2 L'organizzazione del laboratorio HPV

5.3 Movimentazione dei campioni HPV-positivi per la citologia di triage

5.4 Archiviazione e smaltimento dei campioni dopo l'esecuzione del test HPV

6. Formazione del personale

7. Procedure di controllo di qualità per i test molecolari

7.1 Controllo di qualità interno (CQI)

7.2 Caratteristiche dei programmi di valutazione esterna di qualità (VEQ) per test HPV di screening

8. Indicazioni per la refertazione del test HPV e della lettera di risposta alla donna

9. Indicatori prestazionali

9.1 Indicatori del processo pre-analitico, analitico e post-analitico

9.2 Verifica delle prestazioni del laboratorio mediante i cicli della VEQ e i controlli interni

9.3 Controllo periodico degli indicatori epidemiologici

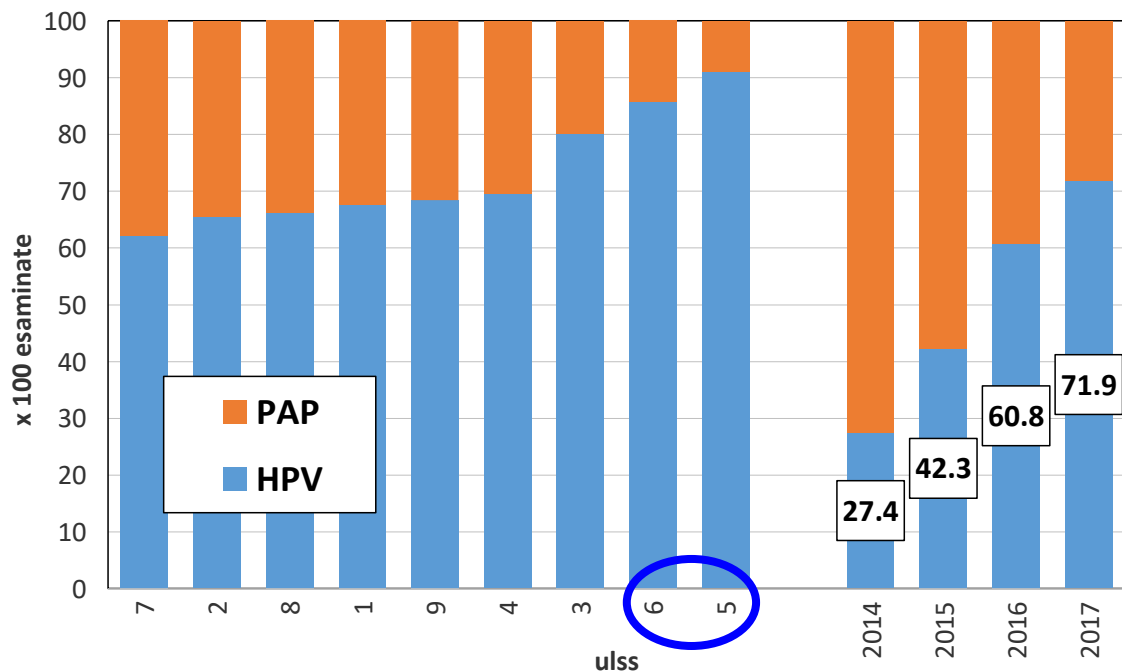
10 BIBLIOGRAFIA



Documento  
approvato  
al convegno  
GISCi 2017

[www.gisci.it](http://www.gisci.it)

## Distribuzione delle screenate per test in Veneto (nel 2014 solo progetti pilota)



## Carichi di lavoro per il laboratorio possono variare in funzione di:

- Fase di transizione
- Motivi organizzativi
- Centralizzazione dei campioni di secondo livello (follow-up post-colpo-negativa; follow-up post-trattamento)
- Rounds successivi
- Variazioni dell'adesione

# Requisiti dei laboratori

- La procedura di esecuzione del test deve essere inserita nei **protocolli di qualità del laboratorio** (es. UNI EN ISO 9001:2008: organizzazione, manutenzione periodica della strumentazione, controllo dei reagenti) e descritta in una specifica istruzione operativa
- Il **personale che esegue il test deve essere opportunamente formato** sia sugli aspetti specifici di laboratorio che sui protocolli di screening
- I **parametri di qualità** del test HPV devono essere **identificati e indicati nei protocolli**
- Deve essere garantita la **completa tracciabilità del processo** in tutte le fasi
- La **documentazione deve essere conservata** secondo quanto previsto nei protocolli

# Cosa serve per una buona operatività di un laboratorio centralizzato?

→ accuratezza diagnostica e tempi rapidi di risposta

- **Integrazione informatica fra i diversi software** (gestionale screening, gestionale laboratorio, gestionale piattaforma test HPV)
- **Piattaforme automatizzate** per la preparazione del campione, l'analisi e la rilevazione del target molecolare, con tempi ridotti di attività ad opera del personale
- **Sistema ad alta produttività**, capace di analizzare un elevato numero di campioni
- **Manutenzione ordinaria semplice e veloce**
- **Strumentazione robusta e assistenza tecnica tempestiva**
- **Gestione agevole dei campioni particolari e dei controlli di qualità e monitoraggio dei risultati**

# (Ri)Organizzazione del laboratorio: Aspetti logistici



## Compatibilità con gli spazi e la realtà esistente:

- pianificazione organizzativa
- integrazione, intesa come ottimizzazione su un unico sistema di tutte le fasi del processo analitico, incluse quelle pre- e post analitiche
- più analizzatori uguali in parallelo: gestione attività e ottimizzazione back-up

## Aspetti analitici:

- possibilità di accesso ai dati analitici di seduta: sistemi chiusi vs sistemi aperti
- gestione dei campioni di follow-up, dei richiami precoci, dei controlli di qualità
- re-invio automatico del campione allo stesso analizzatore o ad altro analizzatore (es. preparazione vetrino da fase liquida)

# Studio di validazione del test HPV per lo screening cervicale con **cobas 6800 vs cobas 4800**

Cobas p480 v1 + **cobas 4800** in uso nel laboratorio HPV centralizzato di Padova

Cobas p480 v2 + **cobas 6800** temporaneamente fornito per lo studio

**Cobas 6800** in uso nel laboratorio di Microbiologia di Treviso



**cobas x 480**



**cobas z 480**

Sistema **cobas**<sup>®</sup> 4800



**cobas 6800 system**





## Campioni analizzati:

Campioni cervicali residui raccolti in mezzo liquido (ThinPrep, Hologic):

- Campioni consecutivi raccolti nei periodi 1 Febbraio - 31 Maggio 2017, e 1 Dicembre 2017 - 15 Febbraio 2018
- Campioni selezionati da donne con diagnosi di lesione CIN2+ e da donne hrHPV-positivo
- Tutti i campioni preventivamente testati per hrHPV con il sistema cobas 4800, e anonimizzati (generazione di un nuovo barcode) prima del test con il sistema cobas 6800

**Controlli (<CIN2): 925 campioni**

**Casi (CIN2+): 60 campioni**

**Riproducibilità intra-laboratorio: 593 campioni**

**Riproducibilità inter-laboratorio: 460 campioni**

## Metodologia:

**Analisi secondo i criteri di Meijer (Int J Cancer, 2009)**

# Sintesi dei risultati dello studio di validazione del test HPV con cobas 6800 vs cobas 4800

- **Concordanza globale:** 915/925 (98.9%) per i controlli e 59/60 (98.4%) per i casi
- **Concordanza tipo-specifica:** 98.3%
- **Sensibilità e specificità clinica** (criteri di Meijer): entrambi non inferiori a quelli con 4800 (p 0,0157 e p 0,0056, rispettivamente)
- **Riproducibilità intra-laboratorio:** 587/593 (99%),  $k=0.967$  (95%CI 0.942-0.985) [tipo-specifica 169/172 (98.3%)]
- **Riproducibilità inter-laboratorio:** 456/460 (99.1%),  $k=0.969$  (95%CI 0.941-0.990) [tipo-specifica 117/119 (98.3%)]
- **Analisi del flusso di lavoro e della performance tecnica:** maggiore efficienza e produttività del sistema cobas 6800

## Confronto dell'efficienza e della produttività con i sistemi cobas 4800 e cobas 6800 (inclusi gli strumenti p 480)

p 480 v1 + 4800

p 480 v2 + 6800

**I risultati di questo studio (e di altri due, in Australia e Inghilterra) indicano che questa strumentazione è adeguata e validata per l'uso in laboratori di riferimento per screening HPV di grandi dimensioni**

- caricamento strumento (reagenti)	vials single-use con versamento (10 min)	cartucce ri-utilizzabili, non necessaria preparazione
- stabilità dei reagenti on-board	eliminati dopo la corsa	90 giorni
- interazione operatore	caricamento/scaricamento vials ad ogni corsa	caricamento/scaricamento cartuccia quando vuota/scaduta
- caricamento strumento (campioni)	94 vials primari stappati	fino a 280 tubi secondari
- throughput (in 8 ore)	192	384
- tempo per i primi 96 risultati	4.9 ore	<3.5 ore
- tempo per ogni altri 96 risultati	160 min	90 min
- hands-on-time (8 hrs)	60 min	30 min
<b>Manutenzione strumentazione</b>	giornaliera	mensile
<b>Quantità di rifiuti prodotti</b>	~2.6 litri di liquidi	~1.7 litri di liquidi ~40% meno di solidi

## CONCLUSIONI

Il laboratorio deve essere in grado di gestire un percorso complesso che comporta carichi di lavoro importanti. Fondamentale il coinvolgimento del laboratorio nelle scelte organizzative e la collaborazione fra segreterie screening e laboratorio per garantire la qualità e l'efficacia del percorso di screening e ridurre il rischio di errori.

Grazie per l'attenzione