

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA

La sorveglianza epidemiologica dello screening dei tumori del collo dell'utero nella Regione Emilia-Romagna

Seminario di studio

Bologna, 10 aprile 2017

**Tavola rotonda: applicazione e
criticità del protocollo sul
follow-up dopo colposcopia**
*Fausto Boselli, Cinzia Campari,
Chiara Fedato, Paola Garutti,
Adriana Montaquati, Evandro
Nigrisoli*





L'Anatomia Screening Centralizzata Pievesestina (ASCP) è nata contestualmente all'avvio del nuovo programma di screening per la prevenzione del tumore della cervice uterina della regione Emilia-Romagna, che prevede il prelievo citologico in fase liquida e l'utilizzo dell'HPV test come test primario.



L'ASCP è dislocata nei locali del Laboratorio Unico dell'AUSL della Romagna di Pievesestina, e dipende funzionalmente dall'U.O. Anatomia Patologica di Cesena.



Tutti i casi citologici di Pap test di screening processati presso il laboratorio di Pievesestina, vengono refertati da quattro dirigenti individuati nelle UU.OO. Anatomia Patologica dei diversi ambiti territoriali.

Per ogni turno di refertazione è prevista la contemporanea presenza di due dirigenti, per garantire la revisione fra pari di casi con particolari difficoltà diagnostiche e di casi con problematiche di inadeguatezza.



eliscidi

Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma

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



È importante sottolineare alcuni aspetti essenziali del nuovo contesto:

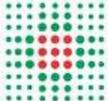
- il citologo è consapevole che il Pap test proviene da una popolazione selezionata a rischio di patologia ed è quindi più esposto a un rischio di sovradiagnosi piuttosto che di falsi negativi;
- una valutazione negativa del Pap test non rimanda la donna al normale intervallo di screening, ma a un controllo 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.

The Tahoe Study

Bias in the Interpretation of Papanicolaou Test Results When Human Papillomavirus Status Is Known

*Ann T. Moriarty, MD; Ritu Nayar, MD; Terry Arnold, CT(ASCP); Lisa Gearries, CT(ASCP); Andrew Renshaw, MD;
Nicole Thomas, MPH, CT(ASCP); Rhona Souers, MS*

**Table 2. General Category Response With Knowledge of the HPV Status (Biased)
and Without Knowledge of the HPV Status (Unbiased) ($P < .001$)**

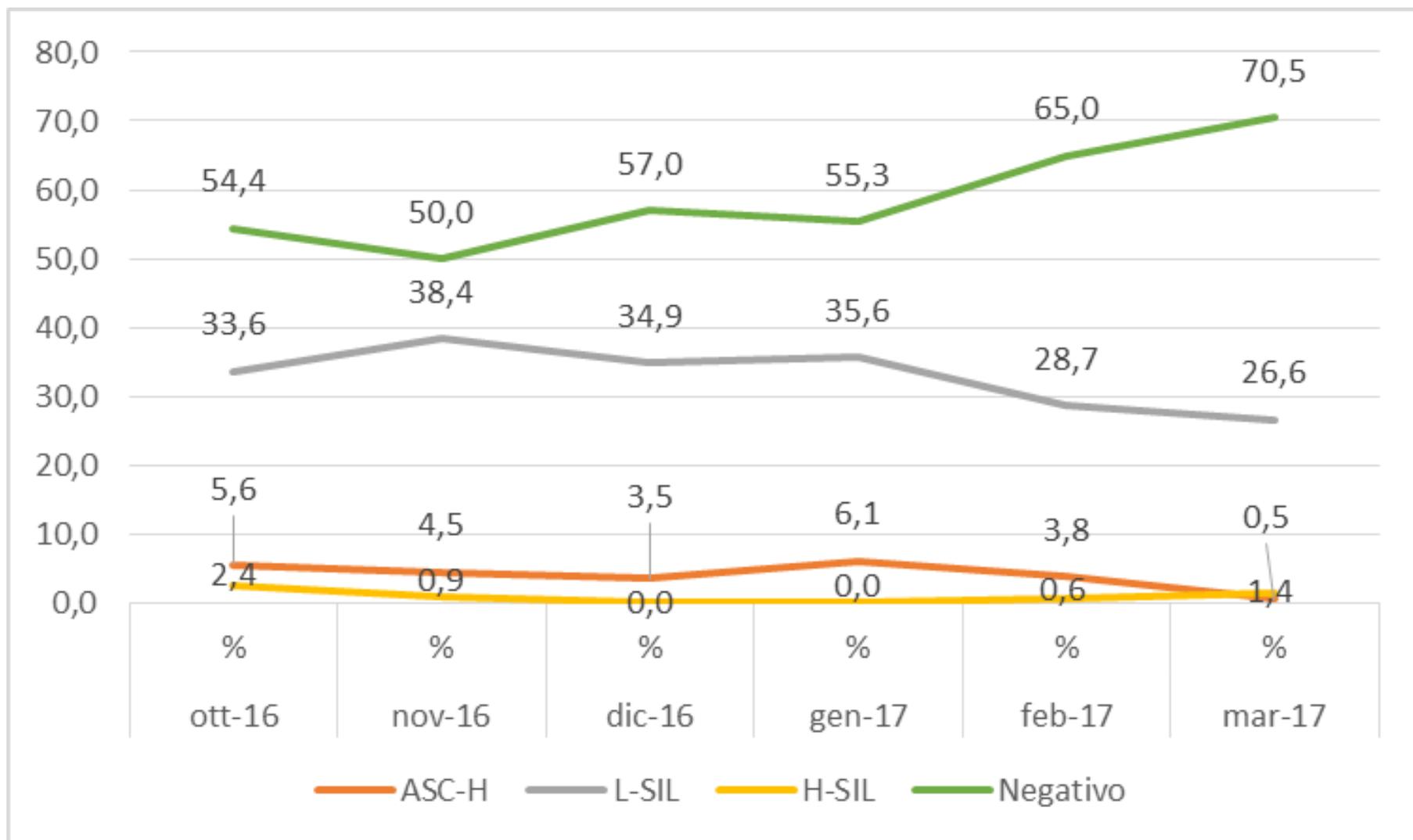
Variable	Response Category, No. (%)		
	NILM	ECA	Total
Observers know positive HPV status	131 (31.3)	288 (68.7)	419
Observers do not know the HPV status	181 (43.1)	239 (56.9)	420

Abbreviations: ECA, epithelial cell abnormality; HPV, human papillomavirus; NILM, negative for intraepithelial lesion or malignancy.

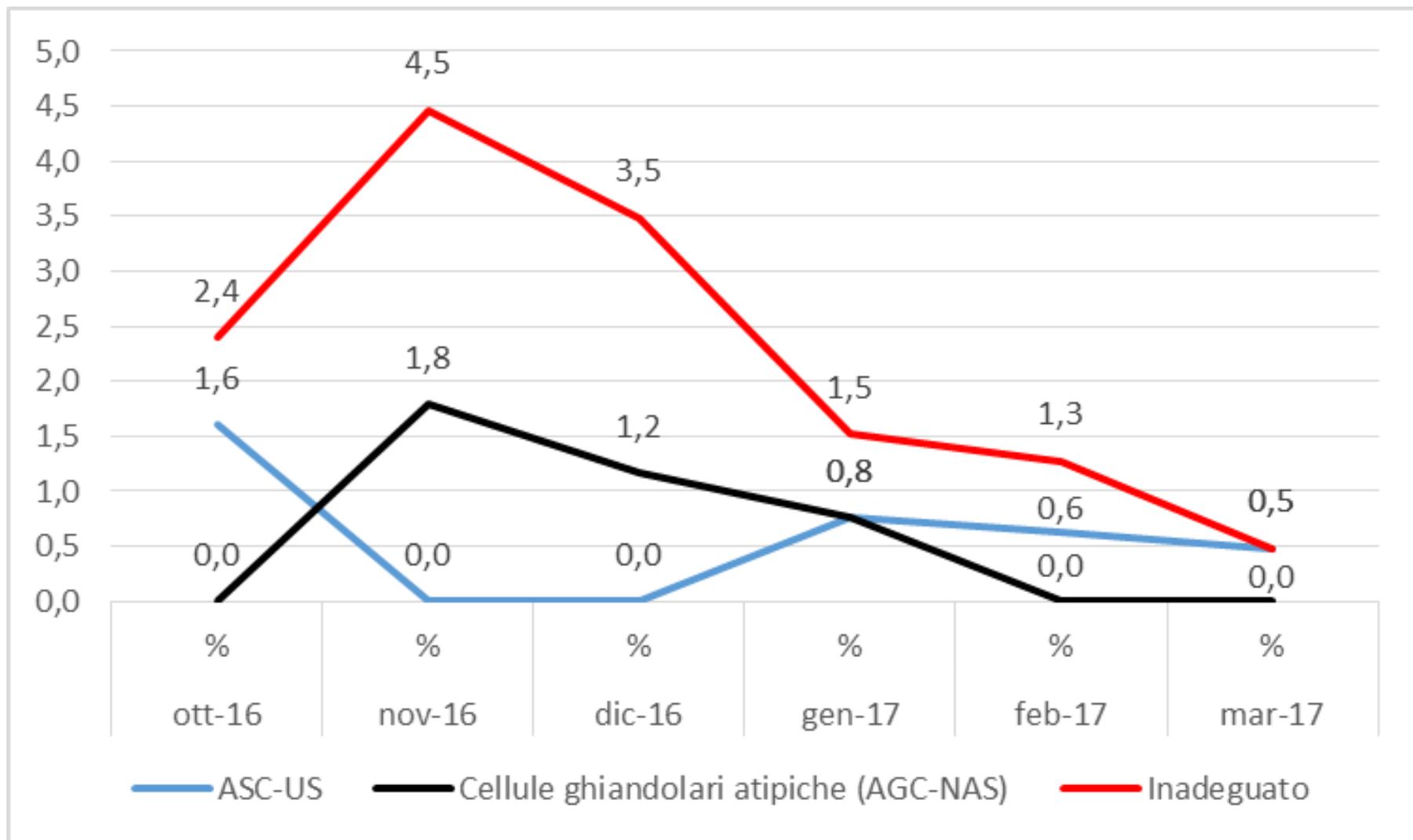
Percorso H1: Andamento mensile categorie diagnostiche ott 2016-mar 2017 (n°: 919)

	ott-16		nov-16		dic-16		gen-17		feb-17		mar-17	
	n°	%										
ASC-US	2	1,6	0	0,0	0	0,0	1	0,8	1	0,6	1	0,5
ASC-H	7	5,6	5	4,5	3	3,5	8	6,1	6	3,8	1	0,5
Lesione intraepiteliale squamosa di basso grado (L-SIL)	42	33,6	43	38,4	30	34,9	47	35,6	45	28,7	55	26,6
Lesione intraepiteliale squamosa di alto grado (H-SIL)	3	2,4	1	0,9	0	0,0	0	0,0	1	0,6	3	1,4
Cellule ghiandolari atipiche (AGC-NAS)	0	0,0	2	1,8	1	1,2	1	0,8	0	0,0	0	0,0
Negativo	68	54,4	56	50,0	49	57,0	73	55,3	102	65,0	146	70,5
Inadeguato	3	2,4	5	4,5	3	3,5	2	1,5	2	1,3	1	0,5
Casi totali refertati	125	100,0	112	100,0	86	100,0	132	100,0	157	100,0	207	100,0

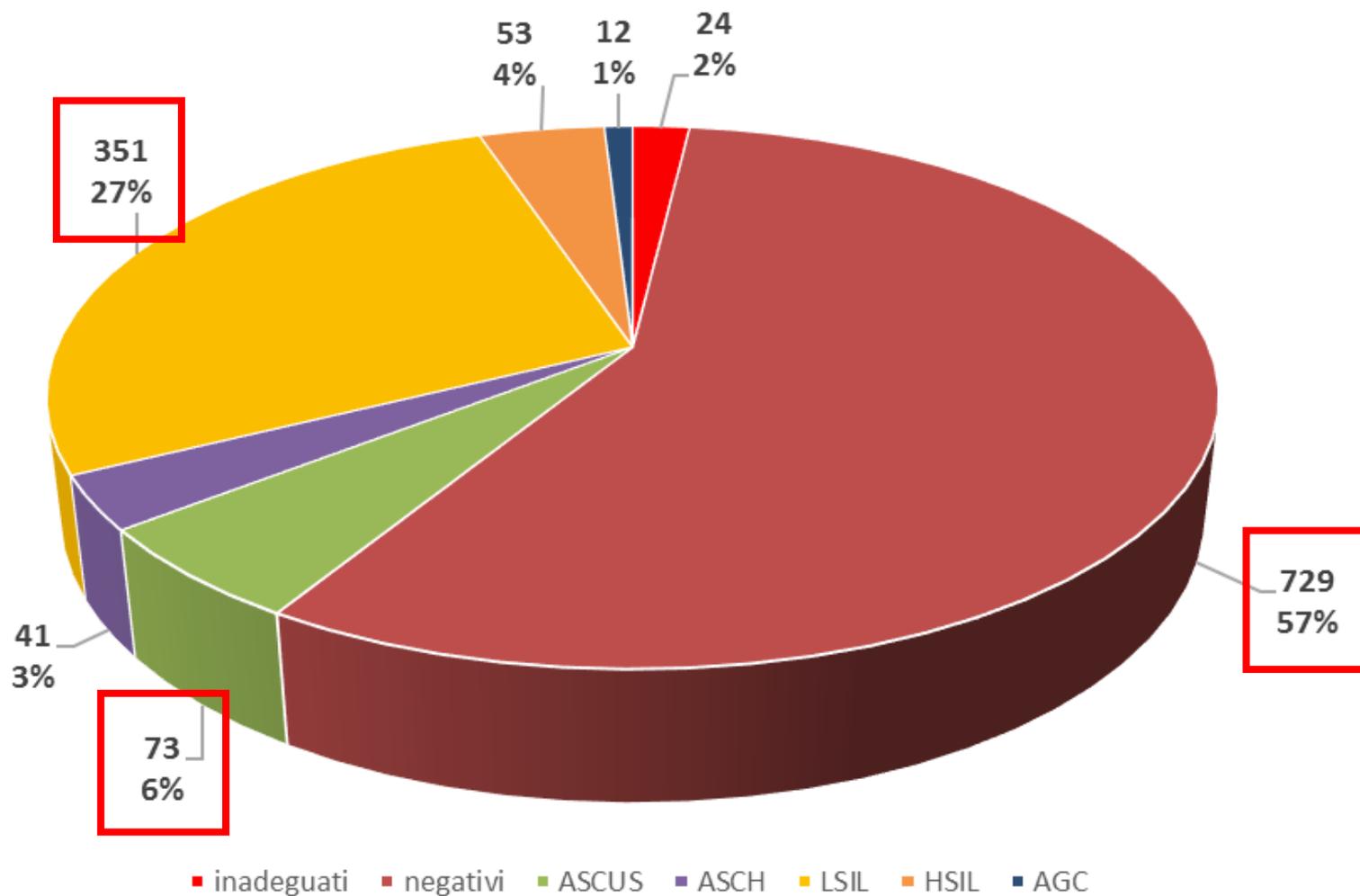
Percorso H1: Andamento mensile categorie diagnostiche ott 2016-mar 2017 (n°: 919)



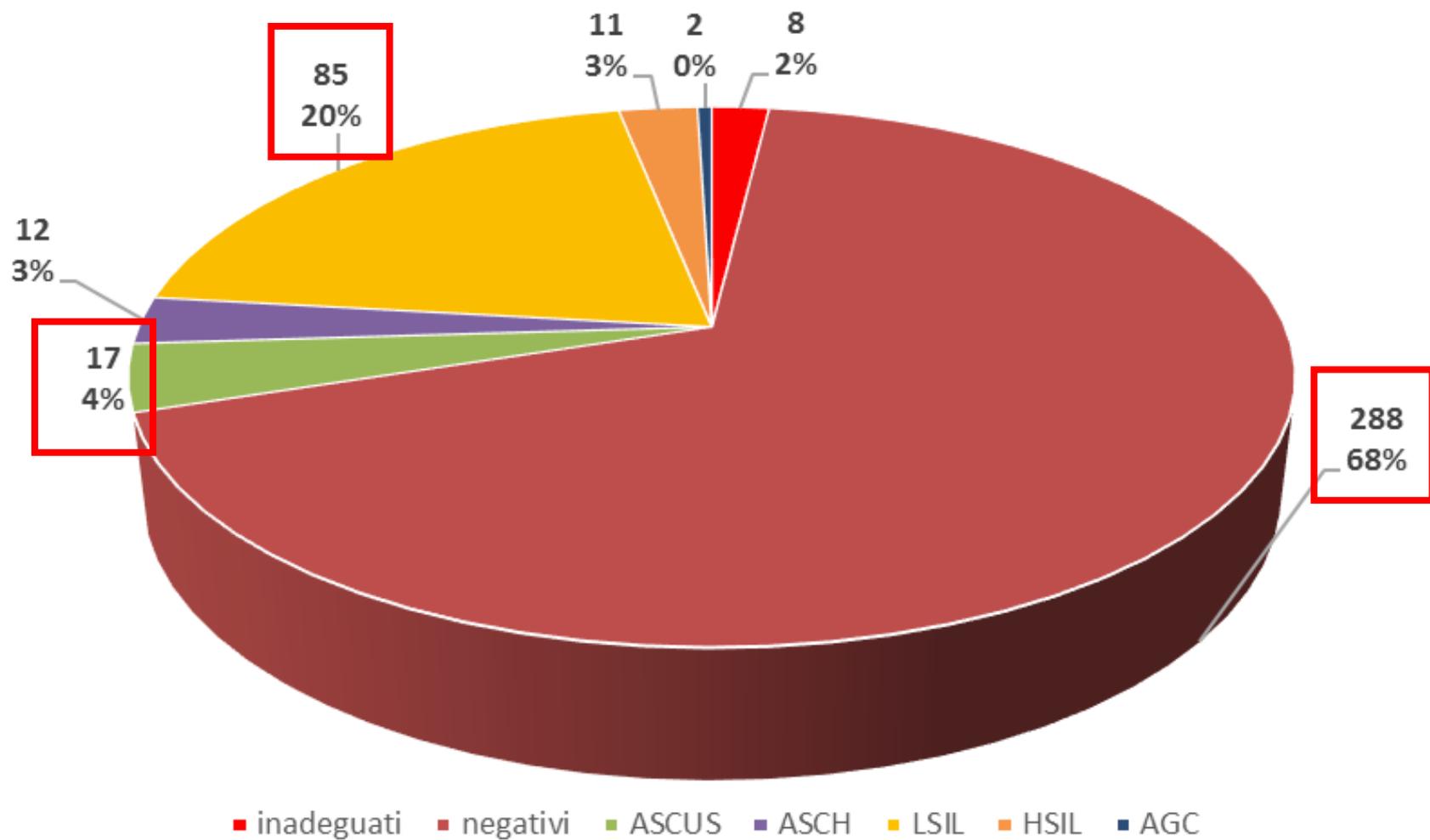
Percorso H1: Andamento mensile categorie diagnostiche ott 2016-mar 2017 (n°: 919)



Percorso C2: distribuzione categorie diagnostiche anno 2016 (n°: 1283)



Percorso C2: distribuzione categorie diagnostiche gen-mar 2017 (n°: 423)



Distribuzione casistica C2 (co-test in corso di FU) anno 2016

	HPV+	HPV-
Pap test+	27,3%	14,0%
Pap test-	9,0%	47,7%
Pap test inad	0,5%	0,9%
Pap test non eseg	0,0%	0,0%
TOTALE	36,8%	62,7%

Distribuzione casistica C2 HPV-/Pap test+ anno 2016

HPV-/Pap test+	n°	%
ASCUS	55	30,6%
ASCH	9	5,0%
LSIL	106	58,9%
HSIL	2	1,1%
AGC	8	4,4%
TOTALE	180	100,0%

Distribuzione casistica C2 (co-test in corso di FU) gen-mar 2017

	HPV+	HPV-
Pap test+	23,6%	6,4%
Pap test-	21,0%	47,0%
Pap test inad	1,2%	0,7%
Pap test non eseg	0,0%	0,0%
TOTALE	45,9%	54,1%

Distribuzione casistica C2 HPV-/Pap test+ gen-mar 2017

HPV-/Pap test+	n°	%
ASCUS	12	44,4%
ASCH	1	3,7%
LSIL	14	51,9%
HSIL		0,0%
AGC		0,0%
TOTALE	27	100,0%

cobas® 4800 HPV test

- Test **QUALITATIVO** per la rilevazione in vitro di **HPV-DNA** mediante **PCR real-time**.
- Identifica in modo specifico i tipi **HPV16** e **HPV18** e contestualmente **altri HPV-HR (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52,56, 58, 59, 66 e 68)**.
- Convalida **CE IVD** per la determinazione di **livelli di infezione clinicamente rilevanti** per la definizione di **rischio oncogeno** in campioni **cervicali in fase liquida**.

Int. J. Cancer: 123, 1864–1870 (2008)

© 2008 Wiley-Liss, Inc.

Population-based prevalence, type- and age-specific distribution of HPV in women before introduction of an HPV-vaccination program in Denmark

Susanne K. Kjær^{1,2*}, Gabrielle Breugelmans³, Christian Munk¹, Jette Junge⁴, Michael Watson³ and Thomas Iftner⁵

¹*Department of Virus, Hormones and Cancer, Institute of Cancer Epidemiology, Danish Cancer Society, Copenhagen, Denmark*

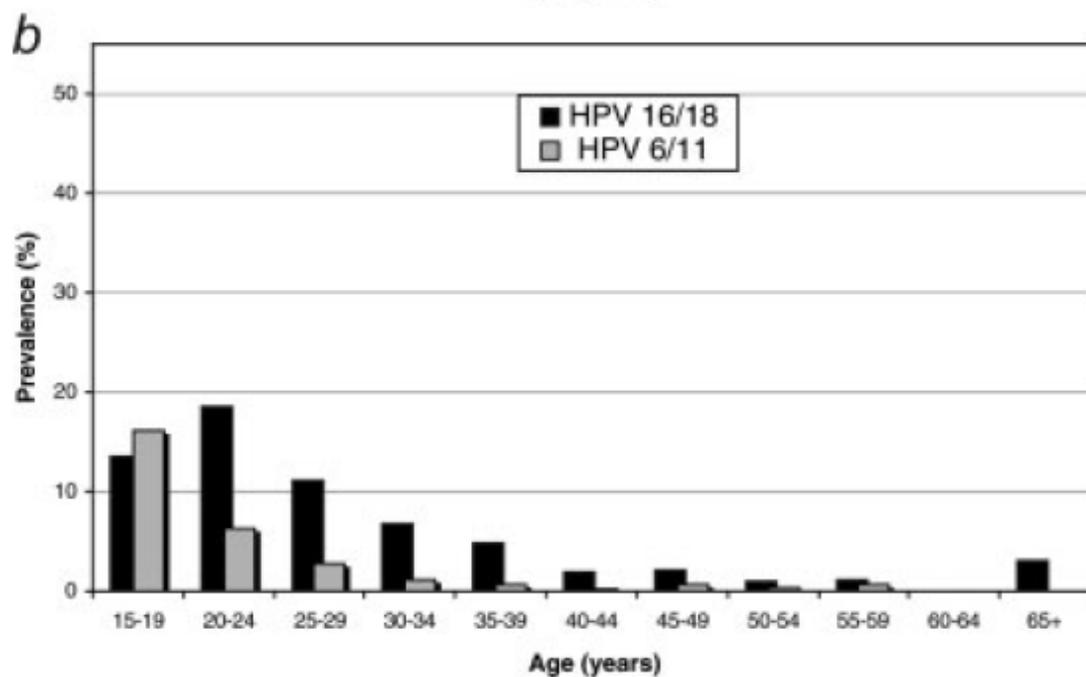
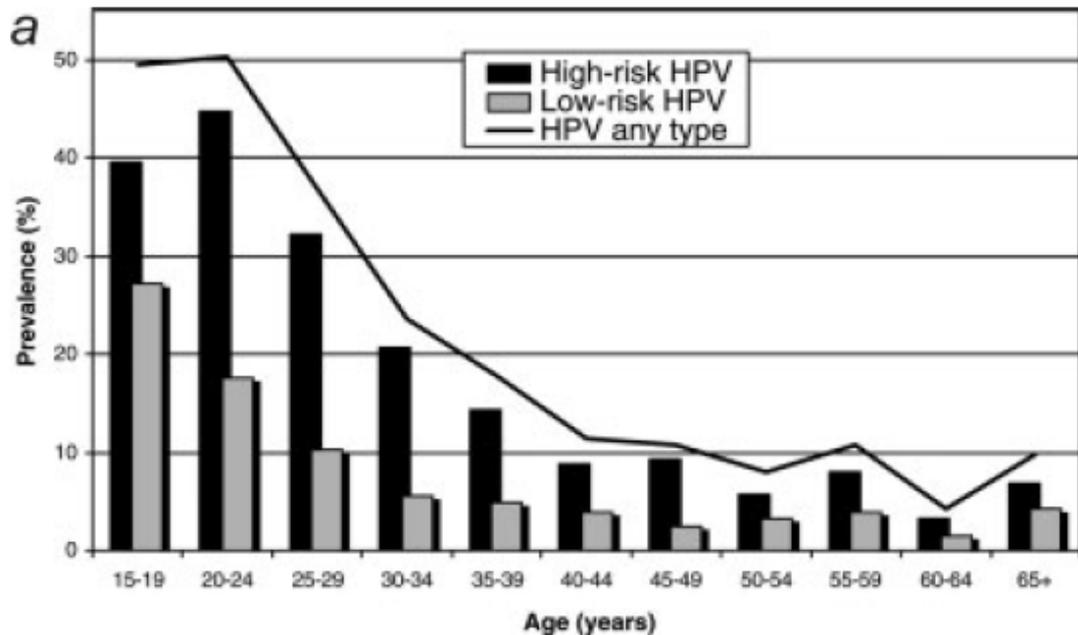
²*Department of Gynecology and Obstetrics, Rigshospitalet, Denmark*

³*Sanofi Pasteur MSD, 8 Rue Jonas Salk, 69007 Lyon, France*

⁴*Department of Pathology, Hvidovre Hospital, Copenhagen, Denmark*

⁵*Medical Virology, Section Experimental Virology, University Hospital of Tübingen, Tübingen, Germany*

Approximately 40 HPV types are known to infect the anogenital tract, of which more than 15 are thought to be associated with the development of cervical cancer (high-risk (HR) HPV types).⁶ It has been estimated that 2 of these types, HPV 16 and 18, are associated with 70–75% of invasive squamous cell cervical cancers and 80% of adenocarcinomas of the cervix.^{7,8} HPV 16 and 18 are also associated with the development of other neoplasias of the genital tract such as vulvar and vaginal cancers and the preceding precancerous lesions.⁹ The low-risk (LR) HPV types 6 and 11 are mainly associated with low-grade cervical lesions and the majority of genital warts (90%).¹⁰



CLINICAL ARTICLE

Gynecology

WILEY



Negative HPV testing among patients with biopsy-proven cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3 or cervical cancer

Eduardo González-Bosquet^{1*} | Sergi Fernandez¹ | Sally Sabra² | Jose M. Laila¹

CIN 2/3	609 (44.3)
HPV positive	535 (87.8)
HPV negative	74 (12.2)

Cervical cancer	59 (4.3)
HPV positive	50 (84.7)
HPV negative	9 (15.3)