

Piano Nazionale della Prevenzione 2005-2007
Relazione sullo stato di avanzamento al 31 dicembre 2006

Regione *Piemonte*

Titolo del progetto *Organizzazione del triage delle donne con citologia di basso grado o borderline mediante test per tipi ad alto rischio di Papillomavirus Umano.*

Referente **Dr. Guglielmo Ronco**

Relazione

Si è proceduto a una rilevazione della situazione operativa a livello piemontese riguardo a:

- tempi di esecuzione delle colposcopie
- numero di donne con citologia ASCUS e LSIL per dipartimento e fascia di età
- utilizzo attuale del test HPV
- utilizzo attuale ed esperienza con citologia in fase liquida

Sulla base di questa situazione e dei dati emersi dallo studio NTCC si è proceduto ad analizzare le possibili scelte riguardo ai seguenti punti:

- Il test di screening primario da utilizzare.
- Le donne da sottoporre a triage
- La distribuzione dei test di triage
- La gestione delle donne in base al risultato del test di triage
- La messa a punto delle procedure organizzative

Sulla base di tale analisi si è prodotto un protocollo.

Si ritiene che sarebbe auspicabile introdurre il triage inizialmente in un solo Dipartimento di screening al fine di testare le procedure organizzative ed informatiche.

E' previsto a breve termine un confronto con il Comitato Regionale per validare le proposte ed individuare il Dipartimento pilota.

Segue analisi situazione e protocollo

ANALISI DELLA SITUAZIONE E PROTOCOLLO

1) DESCRIZIONE DELLA SITUAZIONE OPERATIVA A LIVELLO PIEMONTESE

Intervallo tra diagnosi e colposcopia.

Uno dei motivi principali per l'introduzione del triage di ridurre i carichi di lavoro delle colposcopie, il cui sovraccarico era rispecchiato da tempi di attesa prolungati.

I dati seguenti mostrano la distribuzione dei tempi di attesa per le colposcopie per dipartimento nelle donne invitate tra l/1/2005 e il 31/12/2005.

	Dipartimento									
	01		02		03		04		05	
Non classificati	41	10%	7	3%	1	0%	1	0%	0	0%
Entro 3 settimane	53	13%	46	18%	16	6%	38	8%	47	16%
Da 3 settimane a 2 mesi	133	33%	125	50%	69	26%	295	62%	191	67%
Da 2 mesi a 4 mesi	162	40%	54	22%	136	52%	119	25%	35	12%
Da 4 mesi a 6 mesi	9	2%	9	4%	25	10%	18	4%	7	2%
Oltre 6 mesi	10	2%	10	4%	15	6%	7	1%	5	2%
totale	408	100%	251	100%	262	100%	478	100%	285	100%

	Dipartimento									totale	Piemonte
	06		07		08		09				
Non classificati	2	1%	5	2%	0	0%	1	1%	58	2%	
Entro 3 settimane	23	13%	26	12%	13	9%	96	64%	358	15%	
Da 3 settimane a 2 mesi	119	69%	143	67%	76	55%	45	30%	1,196	51%	
Da 2 mesi a 4 mesi	26	15%	29	14%	42	30%	4	3%	607	26%	
Da 4 mesi a 6 mesi	0	0%	7	3%	3	2%	2	1%	80	3%	
Oltre 6 mesi	2	1%	2	1%	4	3%	1	1%	56	2%	
totale	172	100%	212	100%	138	100%	149	100%	2,355	100%	

I dati confermano la presenza di ritardi in molti Dipartimenti (anche se esistono livelli rilevanti di variabilità tra gli stessi) e quindi l'opportunità di ridurre il carico di lavoro delle colposcopie mediante adesione del triage

Casi da sottoporre a triage

Di seguito è riportato il numero di casi di citologia ASCUS e LSIL per Dipartimento nelle donne invitate tra marzo 2005 e marzo 2006. I dati sono anche disaggregati per classe di età, 25-34 e 35+. Dati recenti dello studio NTCC indicano l'appropriatezza del triage con test HPV anche per le donne con citologia LSIL di almeno 35 anni di età, oltre che per le donne con citologia ASCUS. Nel caso si invitino per il triage le sole donne con ASCUS sono da attendere circa 1200 test all'anno per l'intera Regione. Se si includono anche le donne di età ≥ 35 anni con LSIL il numero sale a circa 1700. In ogni dipartimento il numero massimo di test all'anno sarebbe circa 300.

D'altro canto il totale circa 1700 casi indicato rappresenterebbe circa il 50% delle 3241 donne inviate in colposcopia tra le donne invitate allo screening nello stesso periodo.

Donne con citologia ASCUS

	0-34	35+	Totale ASCUS		Totale prelievi
Dipartimento 1	41	119	160	0.40%	39597
Dipartimento 2	50	65	115	0.84%	13699
Dipartimento 3	25	144	169	0.83%	20339
Dipartimento 4	41	137	178	0.66%	26884
Dipartimento 5	48	131	179	1.31%	13676
Dipartimento 6	18	37	55	0.31%	17660
Dipartimento 7	51	85	136	0.61%	22209
Dipartimento 8	19	53	72	0.90%	7967
Dipartimento 9	37	105	142	1.24%	11416
Regione Piemonte	330	876	1206	0.70%	173447

Donne con citologia LSIL

	0-34	35+	Totale LSIL		Totale prelievi
Dipartimento 1	59	75	134	0.34%	39597
Dipartimento 2	30	25	55	0.40%	13699
Dipartimento 3	20	37	57	0.28%	20339
Dipartimento 4	131	124	255	0.95%	26884
Dipartimento 5	36	86	122	0.89%	13676
Dipartimento 6	24	48	72	0.41%	17660
Dipartimento 7	47	35	82	0.37%	22209
Dipartimento 8	22	27	49	0.62%	7967
Dipartimento 9	32	29	61	0.53%	11416
Regione Piemonte	401	486	887	0.51%	173447
Dipartimento 1		235			
Dipartimento 2		140			
Dipartimento 3		206			
Dipartimento 4		302			
Dipartimento 5		265			
Dipartimento 6		103			
Dipartimento 7		171			
Dipartimento 8		99			
Dipartimento 9		171			
Regione Piemonte		1692			

Donne con citologia ASCUS + donne di età 35+ con citologia LSIL

Utilizzo attuale del test HPV .

Il test HPV non è tuttora adottato nei protocolli di screening organizzato della Regione Piemonte. L'identificazione del numero e della distribuzione di test HPV effettuati a partire dai dati delle schede ambulatoriali è risultato impossibile. Di conseguenza si sono raccolte notizie mediante i coordinatori dei Dipartimenti di screening. L'utilizzo si riferisce alla richiesta in ambito di screening spontaneo o clinico o ad un'applicazione come ausilio nella formulazione della diagnosi istologica o ad un ambito di ricerca.

In quest'ultimo ambito un elevato numero di test HPV, oltre 10000, è stato effettuato nell'ambito dello studio NTCC presso il Dipartimento 1 (Torino). I test sono stati eseguiti presso il laboratorio di epidemiologia molecolare, CPO/Università di Torino. La metodica utilizzata è stata Hybrid Capture 2. Lo stesso laboratorio ha svolto circa 1000 test con PCR con primers GP5+/6+ e successiva tipizzazione dei positivi in collaborazione con l'Università di Amsterdam. Tuttavia il laboratorio ha caratteristiche di ricerca e non è plausibile che svolga attività routinaria a regime. Per gli altri scopi nominati il numero di test HPV eseguito a livello regionale è relativamente limitato, pur in una situazione generale di mutamento. I test vengono eseguiti in un numero considerevole di Unità diverse, con volumi largamente inferiori a quelli indicati in precedenza. Vengono utilizzati sia Hybrid Capture 2 che PCR, quest'ultima sia utilizzando kit commerciali sia home-made.

Utilizzo attuale della citologia liquida ed esperienza .

Tutti i servizi di Anatomia Patologica coinvolti nel programma di screening del Dipartimento 1 sono stati coinvolti nella lettura di citologici in strato sottile nel corso dello studio NTCC. Sono stati complessivamente letti oltre 10000 vetrini. Inoltre era stata condotta un'esperienza pilota precedente con un diverso prodotto, con lettura complessiva di circa 7000 vetrini. In entrambi i casi la preparazione era stata centralizzata all'Ospedale S.Anna.

Peraltro attualmente gli esami citologici eseguiti nell'ambito del programma organizzato piemontese, soprattutto per ciò che riguarda il primo livello, sono largamente convenzionali. Un utilizzo sistematico della citologia liquida avviene nel corso della colposcopia presso l'Ospedale S.Anna, il cui servizio di Anatomia Patologica ha sviluppato una considerevole esperienza. La citologia liquida viene utilizzata presso parte del Dipartimento 8 (Casale).

2) ANALISI DELLA SITUAZIONE

I punti cruciali su cui effettuare scelte riguardano

- Il test di screening primario da utilizzare.
- Le donne da sottoporre a triage
- La distribuzione dei test di triage
- La gestione delle donne in base al risultato del test di triage
- La messa a punto delle procedure organizzative

Test di screening primario

L'utilizzo della citologia liquida semplifica le procedure in quanto lo stesso campione può essere utilizzato per il test HPV senza richiamare la donna. Peraltro ciò implica un aumento complessivo dei costi.

Deve inoltre essere considerato che

- I dati dello studio NTCC mostrano che la citologia liquida non aumenta la sensibilità per CIN2+ ma diminuisce il valore predittivo positivo (VPP) (1,2,3). E' possibile che

l'accuratezza migliori dopo l'accumulo di un'esperienza molto consistente. Tuttavia nella situazione attuale tale livello di esperienza è assente nella grande maggioranza dei servizi coinvolti nel programma organizzato (vedi sopra).

- I dati dello stesso studio hanno fornito importanti elementi riguardo alla sensibilità e specificità del test HPV per triage dopo lettura della citologia in fase liquida (4). Benché le conclusioni sulla sensibilità siano ragionevolmente applicabili anche al triage di donne screenate con citologia convenzionale, si ritiene importante verificare i livelli di specificità che risultano dal triage di donne screenate con citologia convenzionale. Infatti entro NTCC la citologia liquida aveva mostrato livelli di VPP inferiori alla citologia convenzionale con sensibilità simile. Similmente studio NTCC ha permesso di effettuare valutazioni del consumo di risorse per lesione individuata con strategia di triage applicata alla citologia liquida (5) ma non alla citologia convenzionale.

L'implementazione di una fase pilota di triage con citologia convenzionale permetterebbe

- di ottenere tali informazioni sulla specificità del triage nelle donne di età ≥ 35 anni con diagnosi di LSIL basata su citologia convenzionale.
- di valutare la compliance al test di triage in caso sia necessario re-invito (e quindi la possibile riduzione della sensibilità complessiva del sistema dovuta alle perdite), nonché il carico di lavoro e le criticità organizzative

Tutto ciò fornirebbe elementi cruciali rispetto alla scelta di utilizzare il triage con citologia convenzionale o liquida a livello regionale.

Donne da sottoporre a triage.

I risultati del trial NTCC, che mostrano una buona accuratezza dell'HPV come test di triage sia nelle donne con ASCUS in tutto il range di età coperto da screening sia nelle donne con LSIL di età ≥ 35 anni mentre la specificità è risultata molto bassa nelle donne di età 25-34 con LSIL (4). Il numero di test da eseguire annualmente è comunque limitato a livello regionale. Ciò pone problemi di qualità e di economia di scala (vedi oltre). L'estensione alle donne con LSIL di età ≥ 35 anni, oltre che a quelle con ASCUS consentirebbe di aumentare il numero di test e di ottenere un ulteriore alleggerimento dei carichi di lavoro delle colposcopie. Assumendo 45%, 24% e 42% di positive al test HPV nelle donne con ASCUS di età 25-34, con ASCUS di età 35+ e con LSIL di età 35+ (dati NTCC(1,2)) la riduzione complessiva delle colposcopie tra le inviate a triage sarebbe del 67%. Complessivamente si avrebbe una riduzione del 35% del carico totale di colposcopie.

Distribuzione dei test di triage

Come appena accennato è opportuno mantenere livelli minimi di attività in ogni centro sia per motivi di qualità sia per motivi di economia di scala. In proposito va ricordato che utilizzando il test HC2 vengono utilizzate micropiastre con 100 pozzetti. Le stesse possono essere suddivise ma con aumento di costo, dato che ogni volta va utilizzato un numero fisso di controlli positivi e negativi. I volumi di attività necessari (vedi sopra) suggerirebbero la centralizzazione in un unico laboratorio regionale. Tuttavia considerazioni pratiche, legate alla necessità di trasporto anche su distanze considerevoli suggerirebbero, a regime, la creazione di due centri, uno nel Piemonte occidentale e l'altro nel Piemonte Orientale.

Gestione delle donne in base al risultato del test di triage

I dati dello studio NTCC indicano, nei gruppi qui considerati per il triage, una sensibilità del 94.4% (4). In particolare la colposcopia non ha individuato nessuna lesione di alto grado tra le 845 donne di 35-60 anni con citologia ASCUS e HPV negative. Pare quindi giustificato che le donne HPV negative vengano reinvitate a 3 anni.

Messa a punto delle procedure organizzative e informatiche.

Le modifiche procedurali e informatiche rispetto al protocollo attuale sono complesse. Si ritiene quindi opportuno che le procedure vengano testate in un solo Dipartimento al fine di individuare le eventuali criticità prima di estenderle a tutto il sistema regionale.

Ciò darebbe anche l'eventuale possibilità di condurre in altri Dipartimenti attività pilota di "demonstration project" riguardo ad altri possibili approcci di screening quali l'utilizzo del test HPV come test primario di screening.

3) SPERIMENTAZIONE DEL TRIAGE CON TEST HPV PER LA CITOLOGIA DI BASSO GRADO/BORDERLINE IN UN DIPARTIMENTO DI SCREENING PIEMONTESE PROTOCOLLO

L'applicazione pratica del triage verrà sperimentata in un dipartimento di prevenzione della Regione Piemonte al fine di valutare gli aspetti di fattibilità, l'impatto e le migliori soluzioni organizzative.

TEST DI PRIMO LIVELLO

Verrà utilizzato come test di primo livello la citologia convenzionale. Ciò implica il richiamo delle donne da sottoporre a triage.

DONNE DA SOTTOPORRE A TRIAGE

Verranno sottoposte a triage le donne con citologia ASC-US indipendentemente dall'età. Verranno inoltre sottoposte a triage le donne di età ≥ 35 anni con citologia LSIL. Le donne con citologia LSIL di età 25-34 verranno direttamente inviate in colposcopia.

TEST DI TRIAGE

Verrà utilizzato il test Hybrid Capture 2, su cui sono basati i dati dello studio NTCC. Si utilizzerà la sola sonda per tipi a rischio medio-alto.

Verranno considerati positivi i campioni con $RLU > 1$. I dati di NTCC suggeriscono che cutoff più elevati potrebbero essere appropriati. Tuttavia nella fase di sperimentazione si considererà il cut-off raccomandato dal produttore e si verificherà, anche su casi con test primario in citologia convenzionale, se cut-off più alti sono appropriati (4).

GESTIONE DELLE DONNE IN BASE AL RISULTATO DEL TEST HPV

Le donne positive al test HPV verranno inviate in colposcopia. Le donne negative verranno reinvitate a 3 anni.

BIBLIOGRAFIA

1) Ronco G, Segnan N, Giorgi-Rossi P, Zappa M, Casadei GP, Carozzi F, Dalla Palma P, Del Mistro AR, Folicaldi S, Gillio-Tos A, Nardo G, Naldoni C, Schincaglia P, Zorzi P, Confortini M, Cuzick J for the New Technologies for Cervical Cancer Working Group. Human Papillomavirus testing and liquid-based cytology: results at recruitment from the New Technologies for Cervical Cancer randomized controlled trial. *J Natl. Cancer Inst.* 2006;98:765-74.

2) Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Dalla Palma P, Del Mistro A, De Marco L, De Lillo M, Naldoni C, Pierotti P, Rizzolo R, Segnan N, Schincaglia P, Zorzi M, Confortini M, Cuzick J, and the New Technologies for Cervical Cancer screening (NTCC) Working Group. Human papillomavirus testing and liquid-based cytology in primary screening of women younger than 35 years: results at recruitment for a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2006;7:547-55.

3) Ronco G, Cuzick J, Pierotti P, Cariaggi MP, Dalla Palma P, Naldoni C, Ghiringhello B, Giorgi-Rossi P, Minucci D, Parisio F, Pojer A, Schiboni ML, Sintoni C, Zorzi M, Segnan N, Confortini M and the New Technologies for Cervical Cancer screening (NTCC) Working Group. Accuracy of liquid-based versus conventional cytology: overall results of the New Technologies for Cervical Cancer screening (NTCC) randomised controlled trial. Submitted

4) Ronco G, Cuzick J, Segnan N, Brezzi S, Carozzi F, Folicaldi S, Dalla Palma P, Del Mistro A, Gillio-Tos A, Giubilato P, Naldoni C, Polla E, Iossa A, Zorzi M, Confortini M, Giorgi-Rossi P and the NTCC working group. HPV triage for Low grade (L-SIL) cytology is appropriate for women over 35 in mass cervical cancer screening using liquid based cytology. *Europ J Cancer* 2007;43:476-80.

5) Giorgi-Rossi P, Segnan N, Zappa M, Naldoni C, Zorzi M, Confortini M, Merito M, Cuzick J, Ronco G and the New Technologies for Cervical Cancer screening (NTCC) Working Group. The impact of new technologies in cervical cancer screening: results of the recruitment phase of a large randomised controlled trial from a public health perspective . Submitted.