

"PROGRAMMA REGIONALE DI SCREENING PER IL CERVICOCARCINOMA"

Attività, risultati prospettive.

Torino, 21 Maggio 2007.



"Il nuovo assetto dello screening e le modalità di attuazione del primo livello"

GR Montanari, CPO Piemonte



**La citologia tradizionale
e le sue alternative
nello screening
per cervico-carcinoma
e suoi precursori**



IARC Press Release N°151 (3 May 2004)



❖ There is sufficient evidence that screening for cervical cancer by cytological examination of Pap smear cell samples does prevent death. The experts, however, emphasized that in order to achieve this goal optimally, an organized programme with quality control of every key step of the entire process is a prerequisite.



IARC Press Release N°151
(3 May 2004) e
IARC Handbooks 2005



- ❖ There is sufficient evidence that screening by liquid-based cytology can reduce cervical cancer incidence and mortality rates.
- ❖ There is sufficient evidence that screening by automated cytology can reduce cervical cancer incidence and mortality rates.



IARC Press Release N°151
(3 May 2004) e
IARC Handbooks 2005



New developments in cytological screening

The implementation of liquid-based cytology and automation-assisted screening in organized screening programmes needs to be based on cost and local feasibility.

- ❖ It is imperative that the introduction of each a new modality is accompanied by long-term evaluation of impact on invasive cancer and continuing quality assurance and monitoring.
- ❖ The age and screening interval for conventional cytology should also apply here.



IARC Press Release N°151
(3 May 2004) e
IARC Handbooks 2005



- ❖ There is sufficient evidence that testing for human papillomavirus infection as the primary screening modality can reduce cervical cancer incidence and mortality rates
- ❖ There is sufficient evidence that the efficacy of HPV testing, using a validated system, as the primary screening modality can be expected to be at least as good as that of conventional cytology



Table 19. Performance of conventional cytology in various large research studies

Author	Country	Ages	Study size	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Histological cut-off
Cuzick <i>et al.</i> (1999a)	United Kingdom	34+	2988	86	98	CIN 2+
Hutchinson <i>et al.</i> (1999)	Costa Rica	18+	8636	55	98	CIN 2+
Ratnam <i>et al.</i> (2000)	Canada	18–69	2098	56	62	CIN 2+
Denny <i>et al.</i> (2000a)*	South Africa	35–65	2944	70	85	CIN 2+
Denny <i>et al.</i> (2002)*	South Africa	35–65	2754	40	96	CIN 1+
Cuzick <i>et al.</i> (2003)	United Kingdom	30–60	11 085	77	96	CIN 1+
Petry <i>et al.</i> (2003)	Germany	30+	8466	44	98	CIN 2+
Salmerón <i>et al.</i> (2003)	Mexico	15–85	7868	59	98	CIN 1+
Sankaranarayan <i>et al.</i> (2004b)	India	25–65	10 591	65	92	CIN 2+

Cytological cut-off for referral for all studies is ASC or greater except for those studies marked by asterisk, where a cut-off of LSIL or greater was used.

Sensitivity and specificity are estimated cross-sectionally (see Chapter 4)

Da IARC Press. Handbooks of Cancer Prevention, 2005.



Table 20. Comparison of identification of SIL using conventional cytology with LBC in representative "direct-to-vial" studies

Reference	LBC test	Population	Conventional			Liquid-based cytology			Increase in HSIL
			No.	LSIL	HSIL	No.	LSIL	HSIL	
Bolick & Hellman (1998)	TP	Screening	39 408	0.8%	0.3%	10 694	2.3%	0.8%	173%
Dupree <i>et al.</i> (1998)	TP	Screening	22 323	0.9%	0.2%	19 351	1.4%	0.3%	50%
Papillo <i>et al.</i> (1998)	TP	Screening	18 569	0.9%	0.5%	8541	1.6%	0.7%	55%
Carpenter & Davey (1999)	TP	High-risk	5000	4.4%	1.9%	2727	6.9%	2.4%	26%
Diaz-Rosario & Kabawat (1999)	TP	Screening	74 756	1.6%	0.26%	56 339	2.7%	0.52%	102%
Guidos & Selvaggi (1999)	TP	Screening	5423	1.0%	0.3%	9583	3.6%	1.0%	233%
Vassilakos <i>et al.</i> (1999)	SP	Screening	88 569	1.6%	0.4%	111 358	2.5%	0.7%	79%
Hatch (2000)	TP	High-risk	16 260	2.9%	1.5%	7934	6.1%	3.2%	116%
Tench (2000)	SP	Screening	10 367	0.6%	0.5%	2231	1.0%	0.7%	46%
Weintraub & Morabia (2000)	TP	Screening	126 619	0.5%	0.1%	39 455	1.8%	0.5%	400%
Obwegeser & Brack (2001)	TP	Screening	1002	3.7%	1.8%	997	4.7%	1.6%	– 11%
Baker (2002)	TP	Screening	4872	2.8%	0.7%	3286	4.1%	1.0%	43%
Cheung <i>et al.</i> (2003)	TP	Screening	191 581	1.0%	0.25%	190 667	1.7%	0.24%	– 4%
Moss <i>et al.</i> (2003)	TP	Screening	67 856	2.3%	1.4%	34 128	2.6%	1.7%	21%
	SP	Screening	43 280	2.3%	1.4%	47 642	2.3%	1.2%	–14%
Colgan <i>et al.</i> (2004)	SP	Screening	445 225	1.4%	0.40%	445 011	1.8%	0.35%	–

Abbreviations: TP, ThinPrep; SP, SurePath

Da IARC Press. Handbooks of Cancer Prevention, 2005.



Citologia in fase liquida vs Citologia tradizionale per LSIL+

Donne 25-34 anni ASC-US+

	DR CIN 2+	VPP CIN 2+
Experimental Group (LBC + HPV test)	9,16 %	8,5%
Conventional Group	5,68 %	15,5%

"Training by HPV testing performed better in women aged over 35 years than those younger. For older women, HPV triaging should also be considered for managing those with LSIL cytology."

(Ronco G, et al, 2006 mod.)



Perché
la citologia
in fase liquida?



Specimen Adequacy

Table 21. Comparison of specimen adequacy in conventional cytology with LBC in "direct-to-vial" studies

Reference	LBC test	Population	Conventional			Liquid-based cytology		
			No.	Limited (%)	Unsatisf. (%)	No.	"Limited" (%)	Unsatisf. (%)
Bolick and Hellman (1998)	TP	Screening	39 408	17.8	1.0	10 694	11.6	0.3
Dupree <i>et al.</i> (1998)	TP	Screening	22 323		2.0	19 351		3.8
Diaz-Rosario and Kabawat (1999)	TP	Screening	74 756	22.0	0.2	56 339	18.7	0.7
Carpenter and Davey (1999)	TP	High-risk	5000	19.4	0.6	2727	10.5	0.3
Guidos and Selvaggi (1999)	TP	Screening	5423	21.4	1.2	9583	0.7	0.5
Vassilakos <i>et al.</i> (1999)	SP	Screening	88 569	4.7	1.5	111 358	1.2	0.2
Tench (2000)	SP	Screening	10 367	31.0	2.9	2231	15.8	0.4
Weintraub and Morabia (2000)	TP	Screening	130 050	27.8	0.3	39 790	8.1	0.2
Obwegeser and Brack (2001)	TP	Screening	1002	2.5	0	997	5.5	1.4
Baker (2002)	TP	Screening	4872	18.2	0.7	3286	9.1	0.8
Cheung <i>et al.</i> (2003)	TP	Screening	191 581	2.6	0.48	190 667	0.5	0.32
Moss <i>et al.</i> (2003)	TP	Screening	74 584		9.7	34 813		2.0
	SP	Screening	47 632		9.1	21 456		0.9

Da IARC Press. Handbooks of Cancer Prevention, 2005.



Inadeguatezza in citologia convenzionale

Italia → Indicazione a ripetere la citologia 6,3%
(P. Giubilato, Survey GISCi 2005)

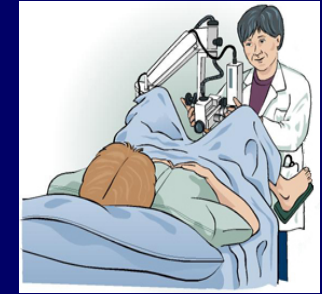
Piemonte → 2,8% (E. Mancini, 2007)

Valle d'Aosta → 5,5% (E. Mancini, 2007)

Inghilterra → 9% → ridotta all'1-2% dalla
citologia in fase liquida (NHSCSP, 2006)



I Prelevatori...



Medici di Famiglia = GP



Infermiere = Practice Nurse

Family planning

Well-woman clinic

(NHSCSP, 2006)



Ostetriche/i

Infermiere/i (raramente)



LBC

- ❖ L'utilizzo della citologia in fase liquida permette successive indagini molecolari garantendo la conservazione e stabilità delle molecole presenti (DNA, mRNA, ecc) a temperatura ambiente per un tempo congruo all'esecuzione degli esami stessi.



COSTI €



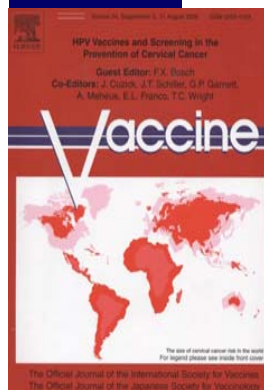
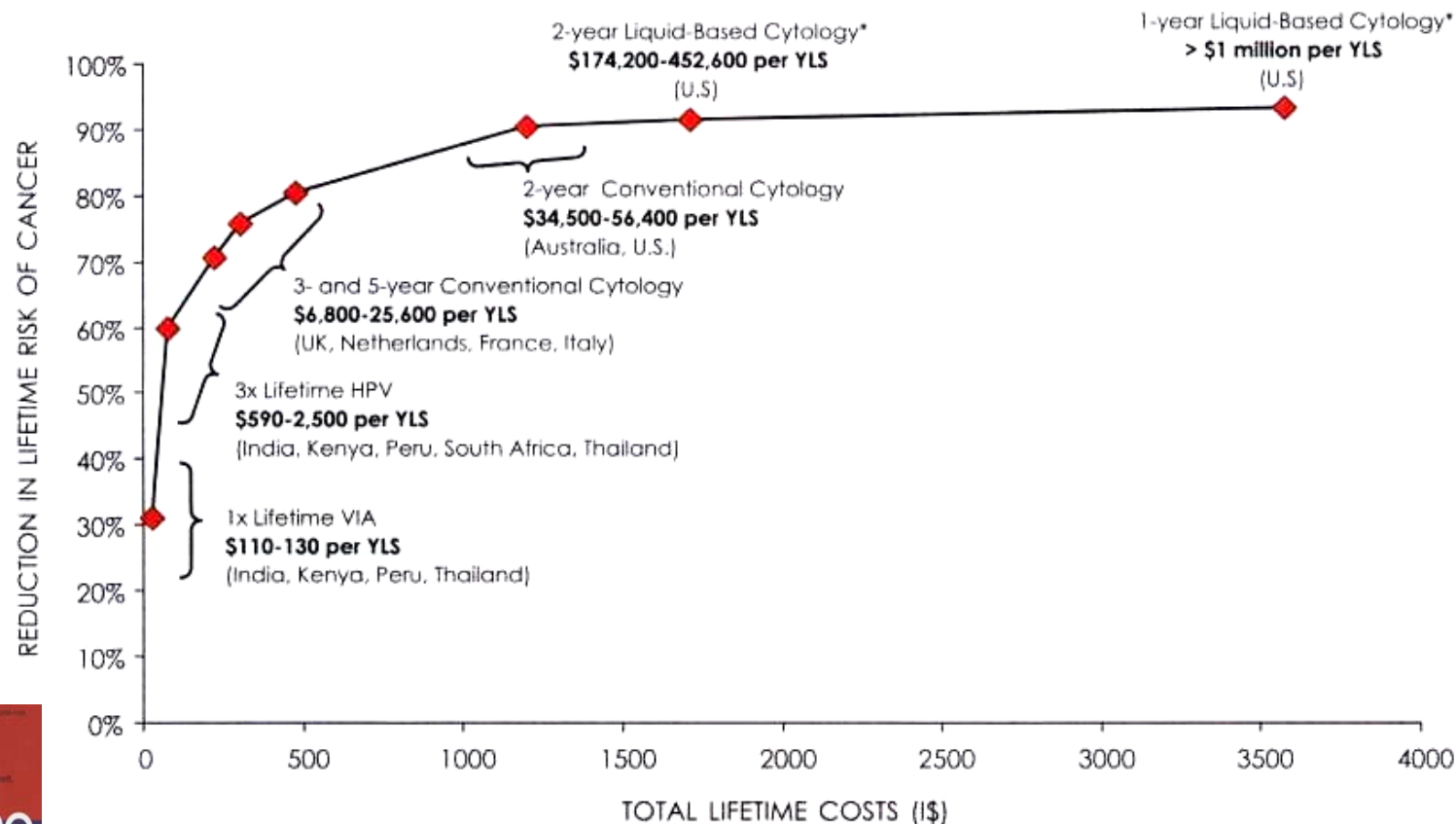
PROPOSTA	PAP CONVENZION- NALE	SCREENING	LBC
REGIONE LAZIO - 2006	5.20	11.8	14.00
SIAPEC ATTUALE	20.00		25.00
SIAPEC PROPOSTA	20.00		25.00
REGIONE BASILICATA	20.00		25.00
REGIONE MARCHE	11.20		25.80
REGIONE PIEMONTE	13.40	12.72	-

(dati forniti dalla Prof.ssa MR Giovagnoli, comunicazione
personale, costi in Euro)





Costi dei test di screening rispetto agli anni di vita salvata





Che consistenza ha
l'invio al II° livello
colposcopia?



Anno 2005

Popolazione screenata: 1.300.155

TOTALE INVII IN COLPOSCOPIA

Media nazionale

2.3 %

27.909/1.218.630

Media Piemonte

1.79 %

ADESIONE ALLA COLPOSCOPIA PER ASC-US +

Media nazionale

84.74 %

20.706/ 24.431





D.G.R.

n° 111-3632

2006



Premessa della nuova D.G.R. N°111-3632, 2006

Screening

Lo screening del cancro deve essere efficace: cioè devono esserci sufficienti prove significative che la prognosi del cancro sia positivamente modificata, o che il trattamento di lesioni pre-invasive eviti l'insorgenza del cancro in chi si è sottoposto allo screening rispetto a chi non si è sottoposto.

L'appropriatezza della prescrizione mira, quindi, a proteggere la popolazione assistita e a limitare, prima dei costi, gli effetti iatrogeni.

La scelta dei test di screening e della popolazione cui proporli, è guidata dai criteri su descritti.



Altre modalità di accesso allo screening

(oltre al Pap test triennale in età 25-64)

• **Senza lettera di invito:** I residenti (o domiciliati), in fascia d'età bersaglio, che non siano già inseriti nel percorso di screening, potranno accedervi direttamente presso uno dei centri erogatori del 1° livello, ove si trovino in una delle seguenti condizioni:

- test precedentemente effettuato nel programma di screening da un tempo uguale o superiore all'intervallo raccomandato dai protocolli operativi adottati dalla Regione Piemonte;



Altre modalità di accesso allo screening

- mai effettuato precedentemente un test nell'ambito del programma;
- test precedente negativo e in attesa di nuovo invito, in presenza di sintomi.

Le donne di età tra 65 e 75 anni, che non abbiano effettuato almeno due Pap test dopo i 50 anni, hanno diritto all'esecuzione del test presso i centri di screening.



Refertazione preparati citologici ed istologici

...alla luce di quanto accennato sinora, tenendo conto di esigenze di efficienza ed economicità, è fatto obbligo ai Dipartimenti di screening ed alle Aziende ad essi afferenti, a non oltre due anni dalla data di pubblicazione di tale documento, di pervenire all'utilizzo di Centri di citopatologia che leggano non meno di

25.000

esami citologici cervico vaginali di screening, all'anno.



Quality Assurance

Le attività di **quality assurance** hanno, per fondamento, l'adozione di **Linee Guida e di protocolli operativi**: sulla loro base ed in accordo con l'Osservatorio Nazionale Screening e con GISMa, GISCi, GISCOR sono stati definiti **indicatori di qualità** e loro standard di riferimento che sono costantemente monitorati attraverso il sistema informativo degli screening.

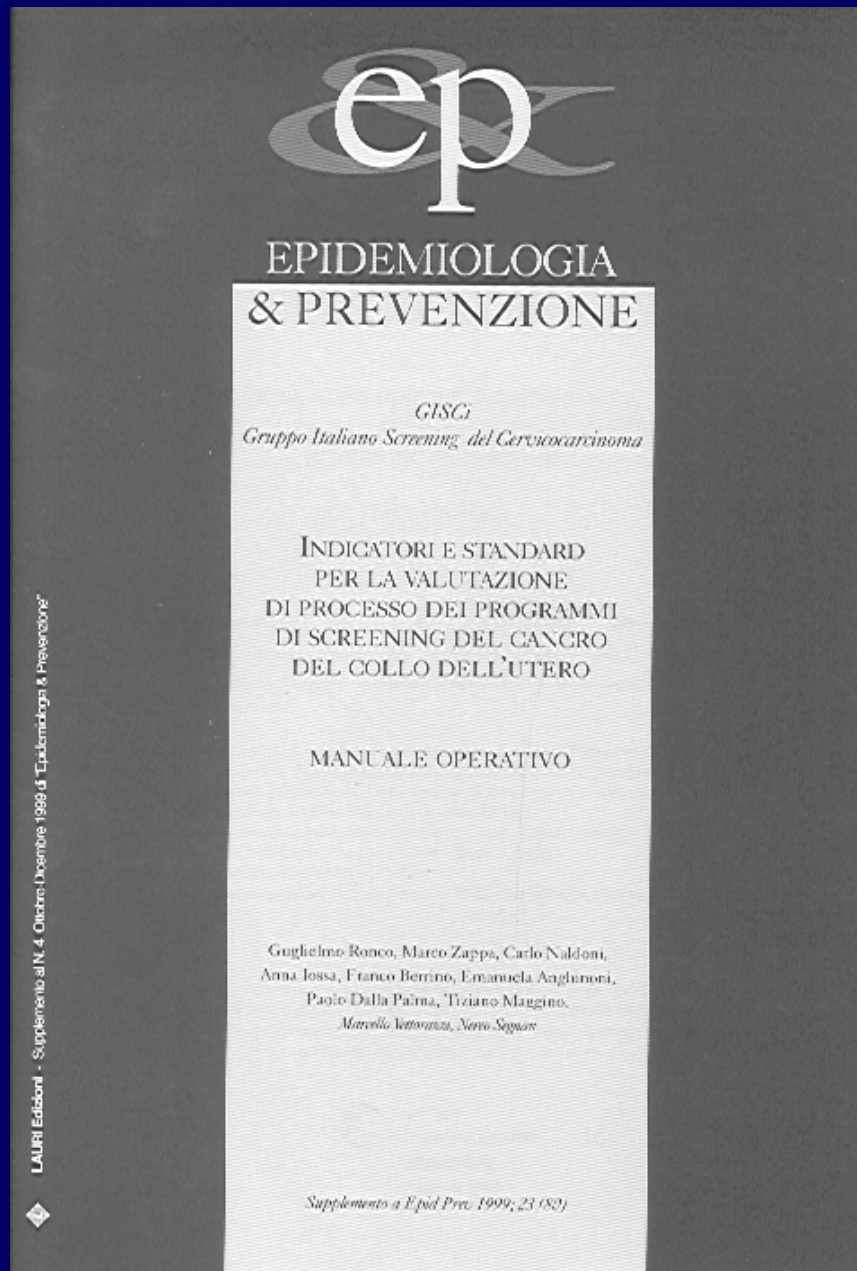
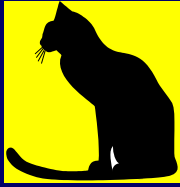
Alla misurazione delle performance e dei risultati dello screening è necessario **associare metodi (quali l'auditing e le revisioni tra pari) e strumenti (ad esempio la teletrasmissione di immagini) idonei a modificare e migliorare prestazioni inadeguate, o insoddisfacenti.**

(D.G.R. N°111-3632, 2006)

Gli indicatori nazionali di processo per il test di Primo Livello sono:

- 🗣️ I Pap test insoddisfacenti*
- 🗣️ Le raccomandazioni alla ripetizione citologica*
- 🗣️ La compliance alla ripetizione*
- 🗣️ La Referral Rate alla colposcopia*
- 🗣️ L'adesione alla colposcopia per ASCUS+*
- 🗣️ L'adesione alla colposcopia per HSIL+*
- 🗣️ Il Valore Predittivo Positivo di invio in colposcopia per citologia ASCUS+ per presenza di istologia CIN II+*
- 🗣️ La Detection Rate CIN II + grezza*
- 🗣️ La Detection Rate CIN II + standardizzata.*





GISCi,
1999



Formazione

e

aggiornamento del personale sanitario, amministrativo e tecnico partecipante ai programmi di screening:

- ❖ Training professionale per le diverse figure professionali, precedente l'inserimento in un programma di screening.
- ❖ Aggiornamento periodico e test di competenza quando previsto dalle raccomandazioni e Linee Guida adottate in ambito regionale, nazionale o internazionale ed in accordo con le raccomandazioni dei Centri di riferimento regionale per la diagnostica di screening.

(D.G.R. N°111-3632, 2006)



Medici di Medicina Generale

Il ruolo fondamentale dei Medici di Medicina Generale (MMG) nel promuovere la conoscenza e l'adesione ai programmi di screening da parte degli assistiti, ha consentito lo sviluppo dell'attività e la sua estensione a fasce di popolazione sempre più ampie. I meccanismi di incentivazione sono definiti in sede di trattazione per gli Accordi decentrati per la Medicina Generale e tengono conto delle modalità con le quali lo screening viene attuato.



Medici di Medicina Generale

I MMG, in applicazione della convenzione regionale, per la medicina di base, svolgono i seguenti compiti:

- firmare le lettere di invito;
- fornire le informazioni necessarie ai fini di rendere consapevole la decisione di aderire allo screening e contemporaneamente garantirne l'accesso;
- selezionare, dalle liste degli assistiti, le persone eleggibili allo screening;
- seguire gli assistiti nelle fasi diagnostiche e terapeutiche, eventualmente conseguenti allo screening secondo i protocolli definiti dai programmi.

(D.G.R. N°111-3632, 2006)



Medici di Medicina Generale

Ai MMG sono fornite le liste nominative dei propri assistiti invitati e degli aderenti.

I risultati relativi agli aderenti saranno forniti, previo consenso dell'assistito.

Ad essi si rivolge, in Piemonte, il piano di riconversione delle modalità di erogazione dei test di screening all'interno del programma organizzato secondo la **DGR n° 111-3632 del 2 Agosto 2006**

del Dipartimento interaziendale di screening
"Prevenzione Serena"



Test di screening e prestazioni di diagnostica strumentale di laboratorio

I test di screening non sono erogabili, con finalità di prevenzione secondaria dei tumori, in strutture non integrate nel circuito "Prevenzione Serena", sia dal punto di vista organizzativo, sia informatico. Le aziende sanitarie riorganizzeranno l'erogazione di questi esami non oltre due anni dalla data di pubblicazione del presente atto, al fine di realizzare la completa integrazione di tutte le prestazioni di diagnostica strumentale e di laboratorio, fornite con finalità di screening dei tumori della mammella, del collo dell'utero e del colonretto, nel programma di Prevenzione Serena.

Entro tre mesi dalla data di pubblicazione del presente atti, le aziende Sanitarie Locali predisporranno un piano di riconversione delle modalità di erogazione dei test di screening all'interno del programma organizzato.

(D.G.R. N°111-3632, 2006)



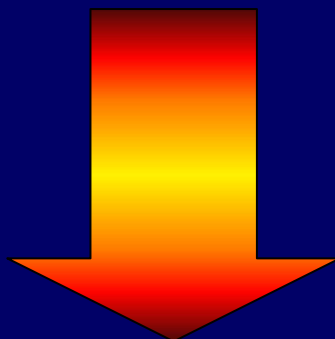
Test di screening e prestazioni di diagnostica strumentale di laboratorio

Tali test compaiono nel nomenclatore tariffario delle prestazioni di diagnostica strumentale e di laboratorio e possono essere prescritti dal MMG, dallo specialista convenzionato ed ospedaliero, dal medico dei consultori familiari, in presenza di un sospetto diagnostico che dovrà essere indicato in modo inequivocabile.

La loro prescrizione non è consentita con finalità di prevenzione secondaria dei tumori, e non potranno essere accettate prescrizioni indicanti diciture come "controllo", o simili.

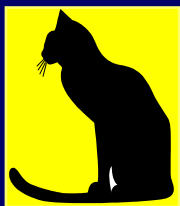


Sarà attuato il triage mediante HPV test in Donne con citologia ASC-US attraverso una fase pilota, coordinata dal CPO Piemonte , in accordo con il Comitato di Coordinamento Regionale per lo screening, che potrà includere anche altre categorie citologiche



definizione di nuove procedure organizzative dei laboratori coinvolti e di sistemi di quality assurance da adottare.

(D.G.R. N°111-3632, 2006)



PRESENTE

**Citologia
convenzionale**

Citologia in fase liquida



**Ripetizione citologica
per diagnosi borderline
perdite al follow-up
(Fiorito 2006) 9-13%
da lesioni borderline +**

**Colposcopia
adesione in Italia per
ASCUS+: 84,7%
(GISCi 2005)
Molto < negli U.S.A.**

**Triage con Test HPV
per diagnosi borderline
aumento della copertura**

(da Confortini M)



D.G.R.
n° 111-3632
2006

Prevenzione Serena

Torino

SCREENING	POPOLAZIONE DA INVITARE ANNUALMENTE	INVITATE (2005-2006) ?	SOTTOPOSTE A SCREENING (2005-2006) ?	ADESIONE (ANNO 2005)
UTERO	85.366 (25-64 aa)	79.200	34.147	43%



D.G.R.
n° 111-3632
2006

**Attività di specialistica ambulatoriale per
struttura di erogazione. Torino, 2005.**

	ESAME CITOLOGICO VAGINALE PAP TEST
Totale ASL pubblico	12.984
Totale ASO	16.027
Totale Privato Accreditato	3.080
Totale	32.091



Pap test/anno

per laboratorio:

- Linee Guida Europee 1993 ≥ 15.000
- Linee Guida Europee 2007 ≥ 15.000
- Linee Guida NHSCSP 1996 ≥ 15.000
- Linee Guida NHSCSP 2006 ≥ 15.000
- Raccomandazioni sugli screening oncologici del Ministero della Salute Italiano 2006 ≥ 15.000
- D.G.R. n° 111 - 3632 ≥ 25.000
(2 Agosto 2006)



Consorziamiento tra laboratori





**I laboratori con volumi inferiori ai
15.000 devono adottare CdQ esterni
con periodicità quindicinale / mensile
basati su letture collegiali o peer
review di casi problematici ed
emblematici provenienti dai singoli
laboratori partecipanti.**

(Gazzetta Ufficiale n° 102 del 2 Maggio 2001)



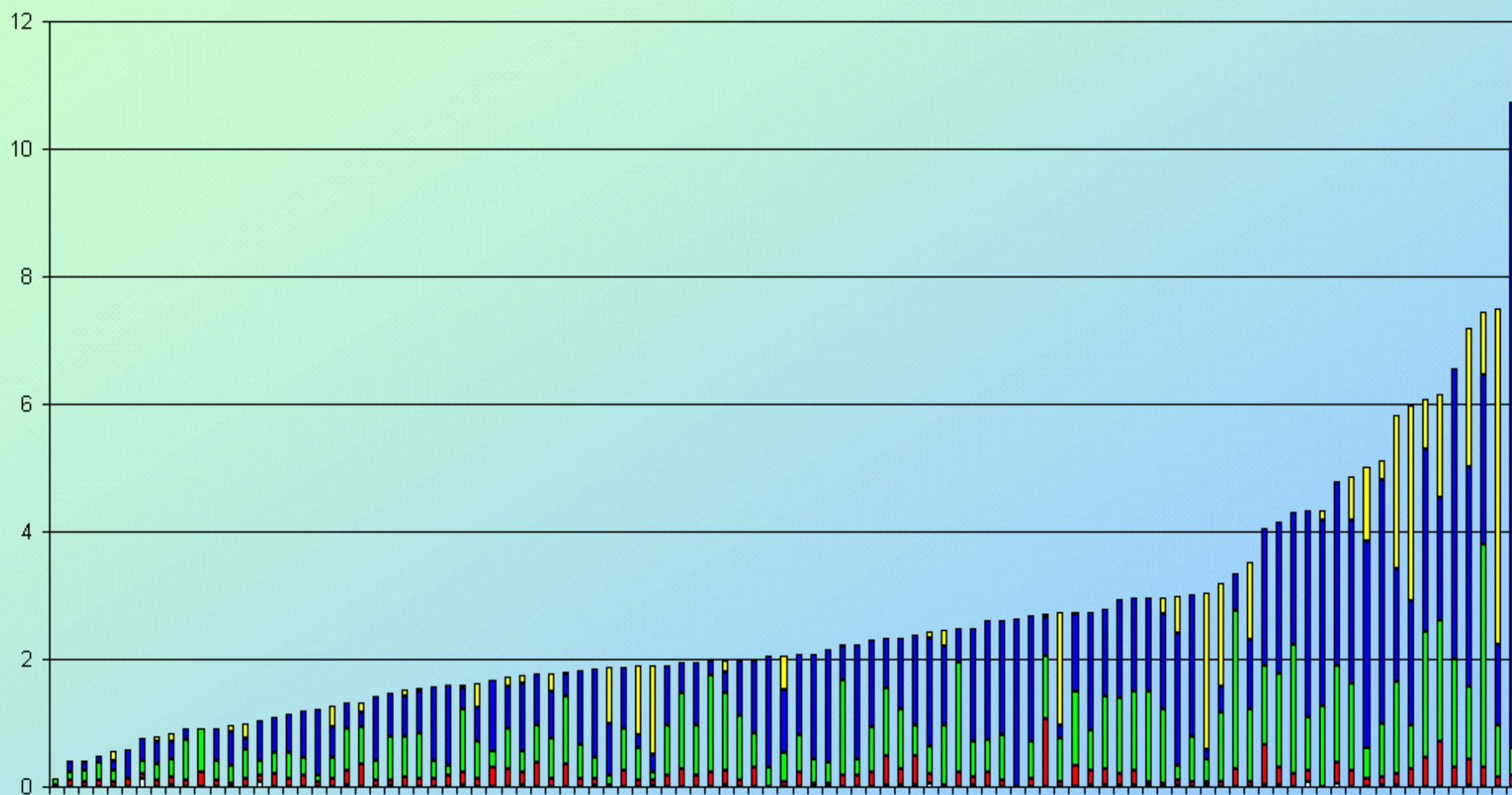
Se si adotta lo standard di almeno 25.000 Pap test l'anno, anche ammettendo un recall rate del 5%, le colposcopie da fare sarebbero 1.250 l'anno. Supponendo un tempo medio anche di 30' e due sedute settimanali di 5 ore (10 casi), un colposcopista può agevolmente fare circa 1.000 colposcopie. Se il referral rate è quello medio GISCI (2,3%) il fabbisogno di colposcopisti è basso.

(Ciatto S, 2007)

REFERRAL RATE

Ca HSIL LSIL ASCUS ALTRO

In un programma il RR è del 22.9
di cui 21.7 per "Altro".

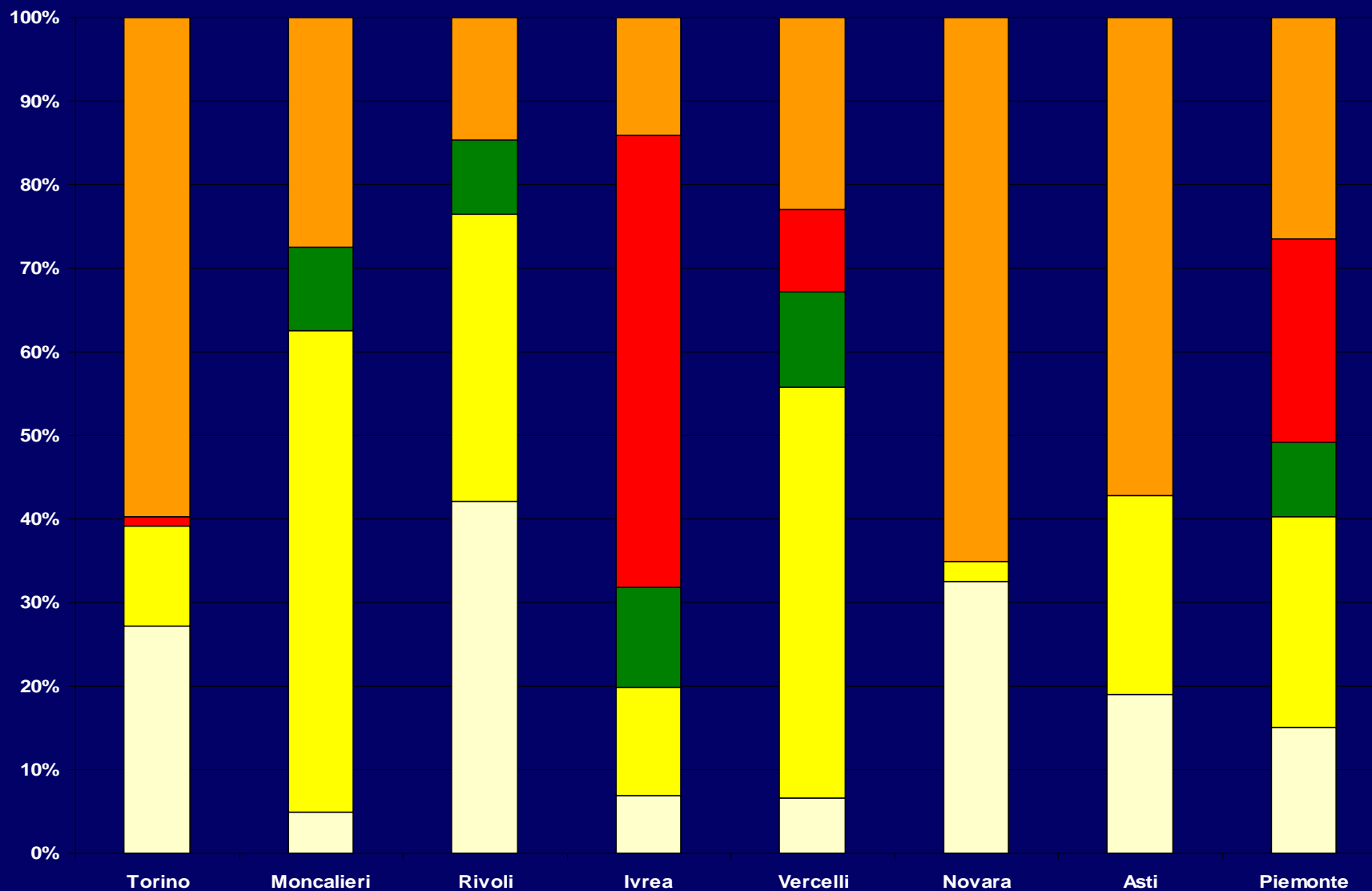


(G Ronco, 2006)

Regione Piemonte

Invii in colposcopia per "Altro" (2004)

■ INVIO IMM COLPO ■ DOPP INADEGUATO ■ MOD REATTIVE COLPO DOPO TERAPIA
■ MOD REATTIVE - COLPOSCOPIA IMMEDIATA ■ NEGATIVO IN FU CLINICO





TBS 2001

CLASSIFICAZIONE GENERALE (OPZIONALE)

- ❖ NEGATIVO PER LESIONI INTRAEPITELIALI O MALIGNI
- ❖ ANORMALITA' DELLE CELLULE EPITELIALI
- ❖ ALTRO: es. cellule endometriali in donne > 40 anni di età



Questo è l'unico altro citologico ammesso dal TBS 2001.

- ❖ La presenza di cellule endometriali deve essere sempre segnalata in donne in post-menopausa, anche in HRT, o in donne di età > 40 anni, se non si conosce la storia mestruale
- ❖ In circa il 10% dei casi esprime una patologia endometriale preneoplastica o neoplastica
- ❖ Prevenzione Serena: invio in II livello

(ASHFAQ 2001, BROGI, KARIM 2002)



Problema: L'invio in colposcopia per "altro"

2001

18/63 programmi
28,6%

2002

24/54 programmi
44,4%

2003

19/70 programmi
27,1%

2004

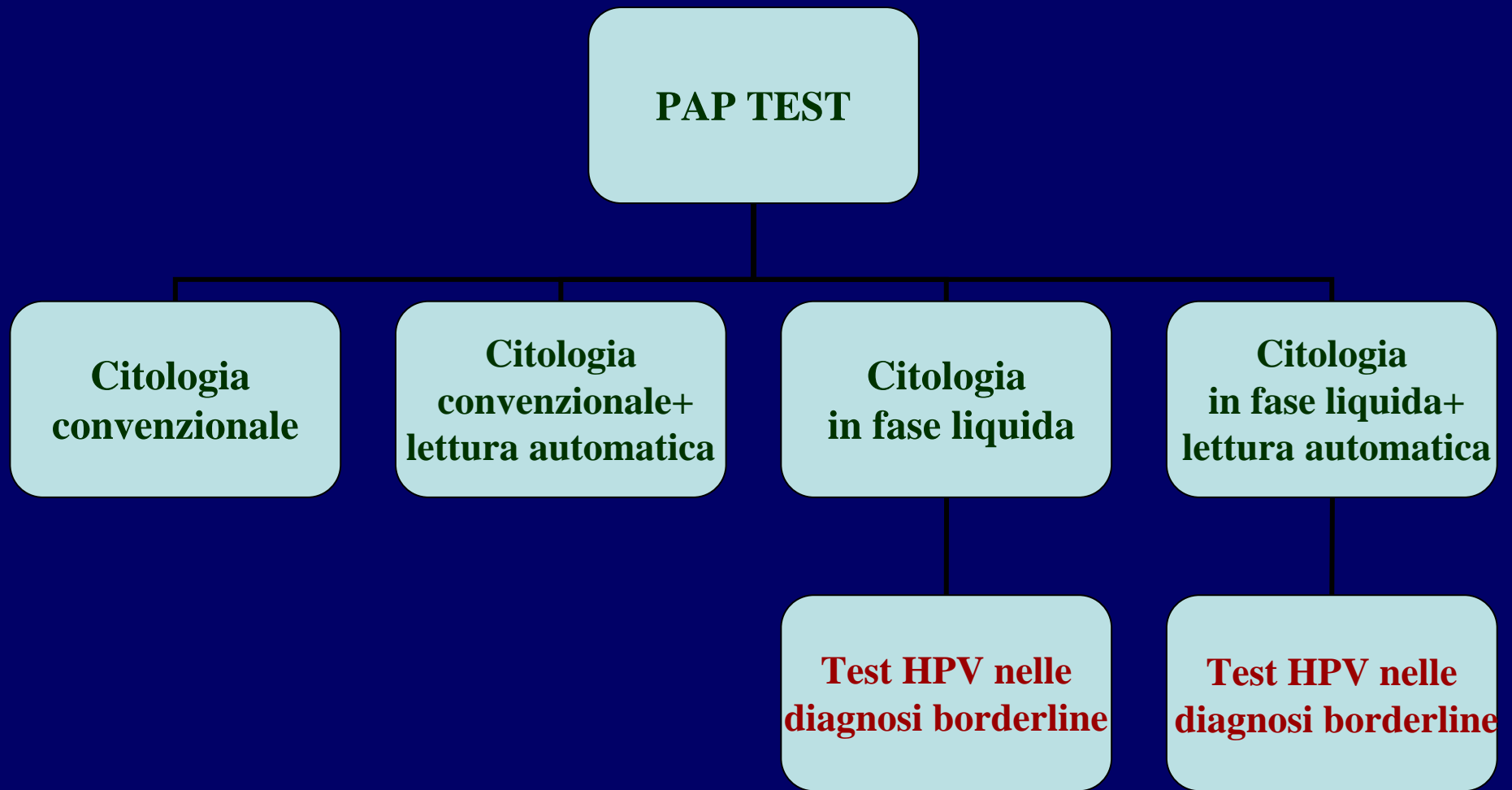
34/111 programmi
30,6%

Cos'è l'altro?:

- Mod Reattive ripetute: colposcopie dopo terapia
- Doppio inadeguato
- Prelievo non eseguibile
- Precedente Anamnestico

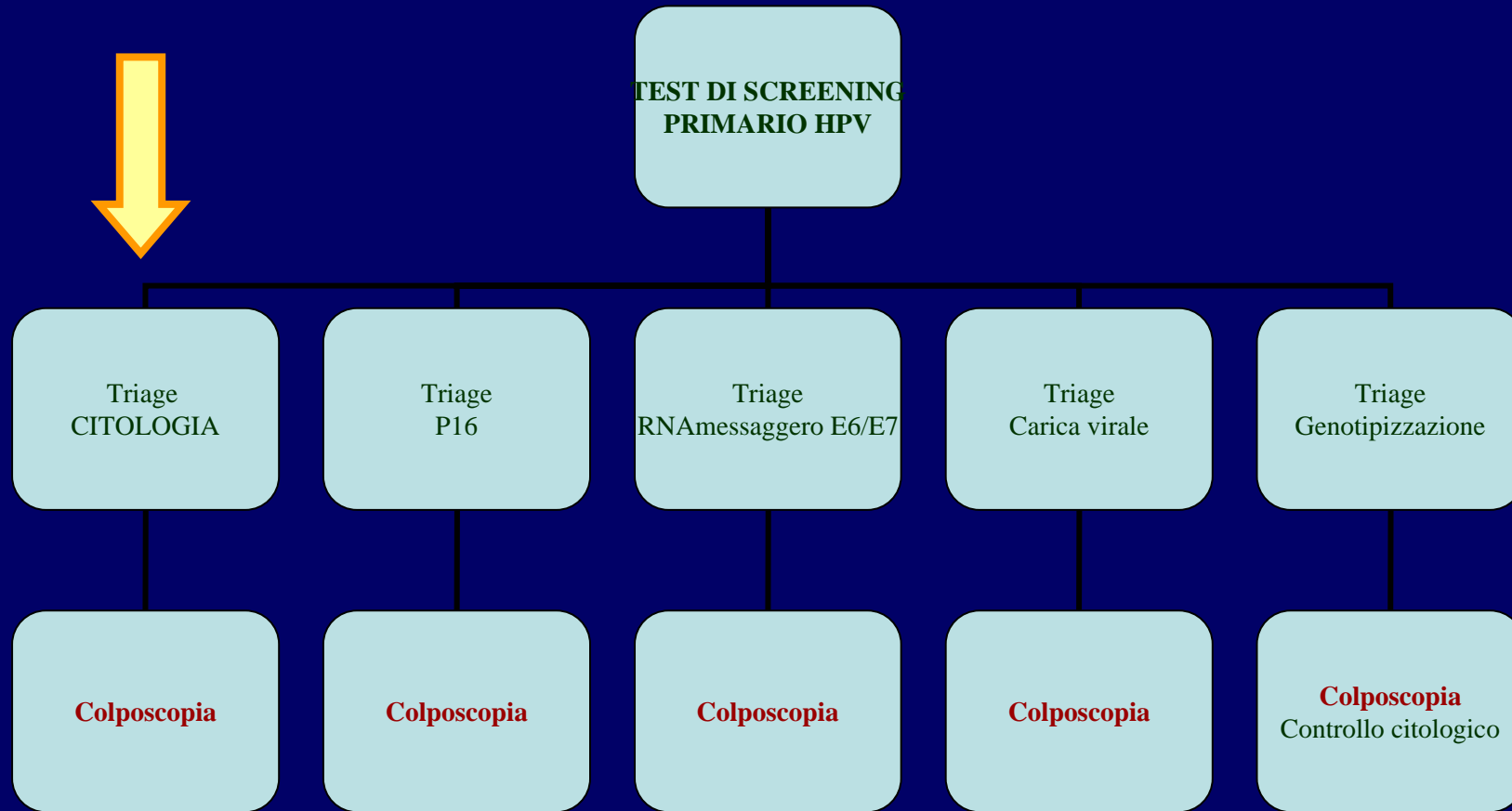
GISCi

TRA PRESENTE E FUTURO



(da Confortini M)

FUTURO PROSSIMO



(da Confortini M)



Obiettivi generali:

- 🧠 Potenziamento delle capacità di erogazione dei Centri di prelievo e l'incremento numerico degli stessi.
- 🧠 Individuazione di un Centro Unificato per la refertazione dei test HPV e/o dei Pap test.
- 🧠 Sviluppo del progetto pilota per il Test HPV quale test primario.



**Grazie a voi per l'attenzione
ed alla Sig.na Francesca Garena per la collaborazione**