

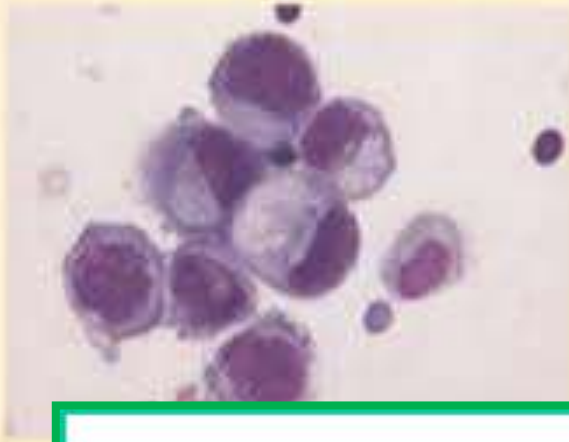
## **Il ruolo del pap test di triage nello screening regionale dopo la rivoluzione dell'HPV-DNA : nuove prospettive e antichi problemi**

**Padova, 5 dicembre 2017**

**Dott. Alfonso Visonà U.O.C. di Anatomia Patologica ULSS7 Pedemontana**

# Diagnostic Cytopathology

VOLUME 10 NUMBER 5 MAY 2003



maggio 2003

## *EDITORIAL*

# **The New Era of Cervical Cancer Prevention: The End of the Pap Smear?**

Diane D. Davey, M.D.\*

# JAMA<sup>®</sup>

The Journal of the American Medical Association

Vol. 261 No. 5, February 3, 1989

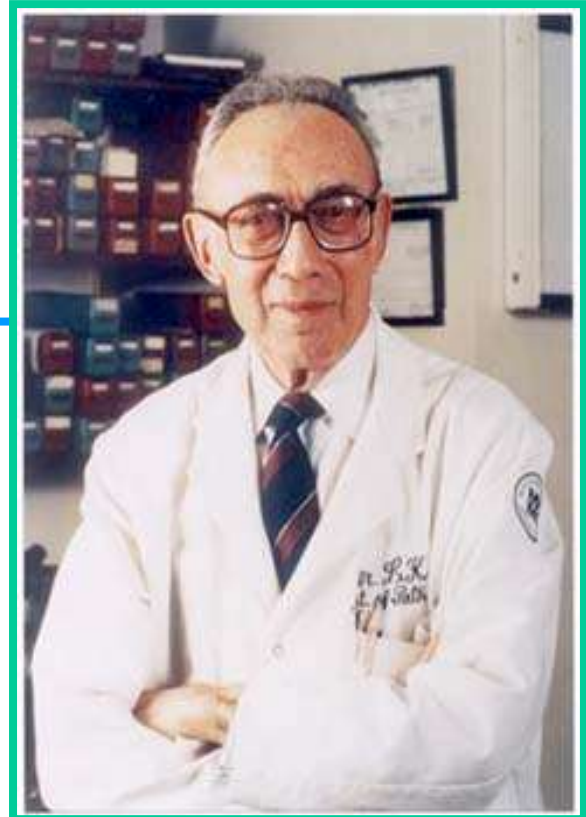
**State of the Art/Review**

## **The Papanicolaou Test for Cervical Cancer Detection**

### **A Triumph and a Tragedy**

Leopold G. Koss, MD

JAMA. 1989;261(5):737-743.





## Il trionfo



- Primo screening efficace contro il cancro
- Elevata riduzione della mortalità nei paesi sviluppati
- Molte diagnosi precoci
- Trattamento minimo di lesioni preneoplastiche

## La tragedia



- Screening non omogenei
- Mancata adesione a prevenzione
- Campionamento TZ
- Falsi negativi
- Errori interpretazione referto
- Mancato follow-up
- Falsi positivi

# Cause di falsi negativi

1. Prelievo non rappresentativo 10 – 60%
2. Allestimento tecnico: artefatti
3. Errori di interpretazione del vetrino: 20 - 40%
4. Comunicazione del referto

Leopold G. Koss: “ è uno dei lavori più difficili in laboratorio”  
perché solo pochi vetrini contengono cellule atipiche

# Il pap-test : cercare l'ago nel pagliaio

- concentrazione
- attenzione
- applicazione di criteri
- distinzione di benigno e maligno
- aggiornamento continuo
- capacità decisionale



*EDITORIAL*

# **The New Era of Cervical Cancer Prevention: The End of the Pap Smear?**

Diane D. Davey, M.D.\*

# Quale sarà il futuro dello screening cervicale?

## Secondo la mia sfera di cristallo ...

### ... 1, 2, 3, 4, 5, 6

So what is the future of cervical cancer screening? According to my crystal ball, HPV testing will soon be used in conjunction with cytology for screening. As a result, the frequency of screening may decrease, and we could be processing fewer cytology specimens per 100,000 women. LBP will be increasingly used because of improved sensitivity and the convenience of using liquid specimens with automated screening technologies and molecular tests like HPV. Conventional smears are no longer processed in some U.S. laboratories, and this trend will continue. Those cytology specimens processed may include a higher proportion of abnormal or difficult cases, and we will be able to do a better job interpreting each specimen with our new technologies. Vaccines may be part of the long term forecast, but will not impact on cancer incidence for many years. So don't give up on cervical cytology just yet, and keep your mind open to new ways to prevent cervical cancer.







- **Aumento dei pap test in fase liquida**
- **Tecnologie di screening automatizzate**
- **Diffusione del test HPV-DNA**
- **Aumento dell' intervallo di screening**
- **Riduzione dei pap test primari**
- **Aumento percentuale dei casi positivi**

# la citologia in fase liquida



# l'automazione

TP2000 e TP3000

## ThinPrep® 3000 Processor



### SPECIFICATIONS

#### THROUGHPUT:

4 batches of 80 slides per 8-hour shift  
Up to 80,000 samples per year with a single 8-hour shift

#### CAPACITY:

80 sample vials (two 40-vial trays) per batch  
2 cartridges of 100 ThinPrep® Microscope Slides  
2 Trays of 100 TransCyt® Filters

## ThinPrep® 2000 Processor



### SPECIFICATIONS

#### THROUGHPUT:

Approximately 25 samples per hour  
Up to 50,000 samples per year with

#### DIMENSIONS:

18" wide x 15" deep x 19.5" high  
46 cm x 38 cm x 50 cm  
approximately 41 lbs 18.6 kg

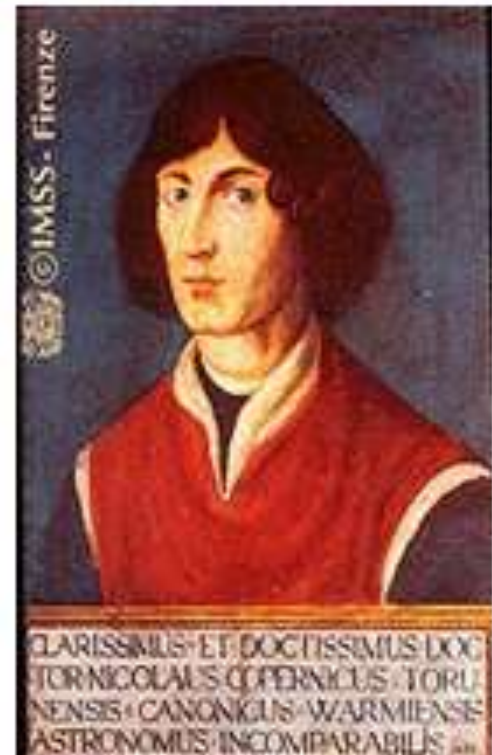
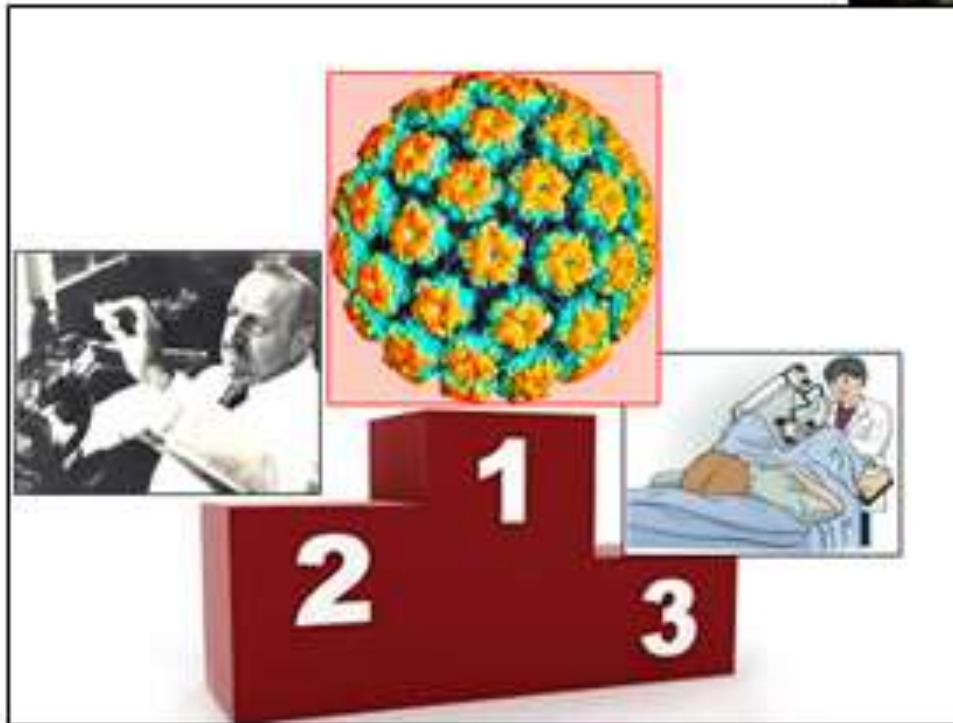
#### POWER REQUIREMENTS:

Voltage Autorange between  
100-120 and 220-240 VAC  $\pm$  10%



# il test HPV-DNA

una rivoluzione  
copernicana

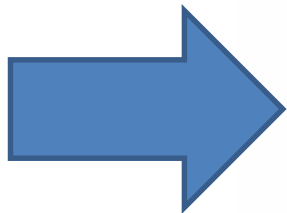




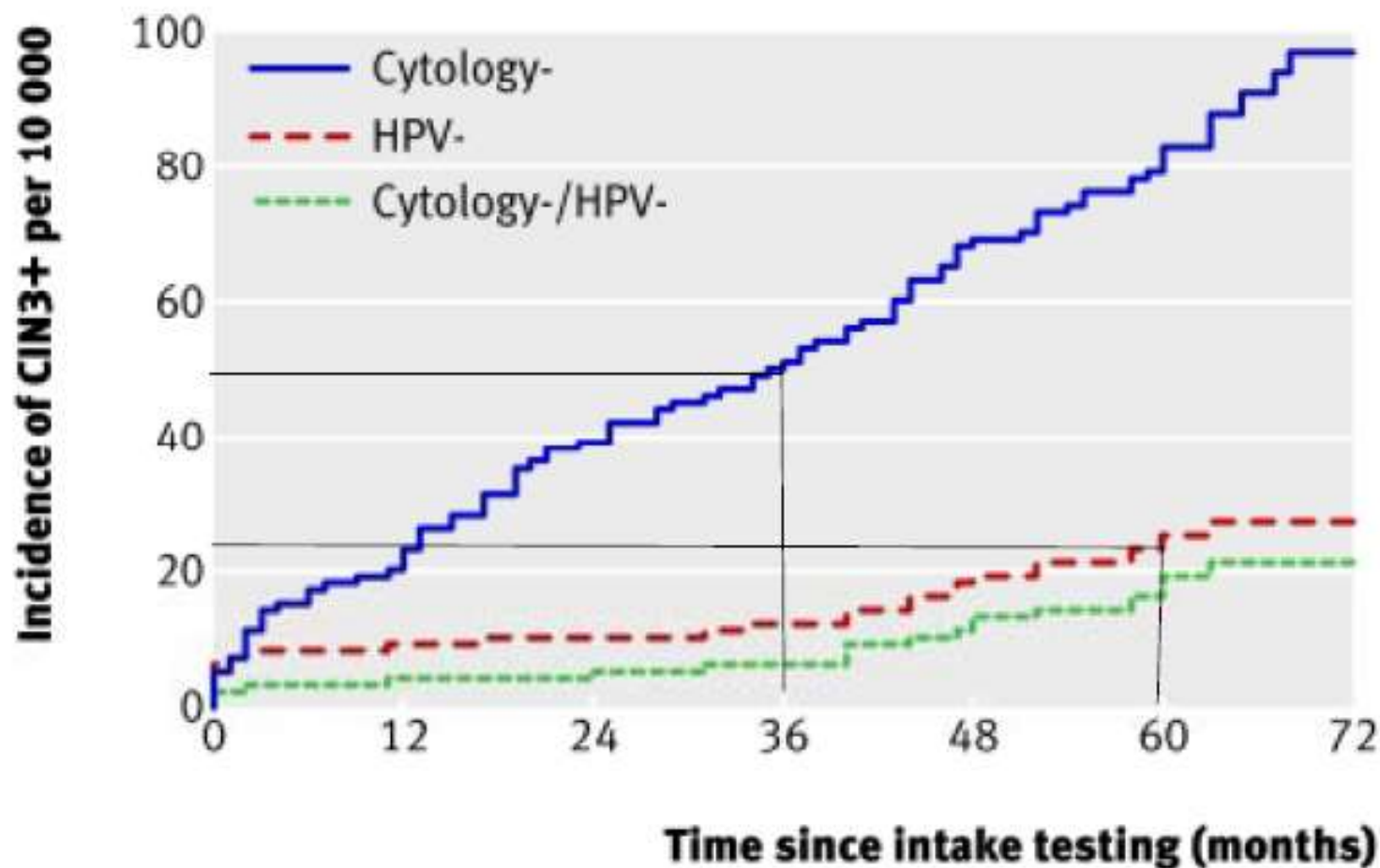


## Intervallo di screening

- l'intervallo di screening nell'ambito di programmi organizzati di popolazione dopo un test HPV primario negativo deve essere di almeno 5 anni. Ci sono prove che il rischio di CIN di alto grado fino a 5 anni dopo un test HPV negativo è inferiore a quello fino a 3 anni dopo una citologia normale, mentre la probabilità di colposcopie e trattamenti inutili sarebbe invece plausibilmente rilevante con intervalli triennali dopo test HPV negativo



Il rischio cumulativo di una CIN3+ nei 5 anni a seguire un test negativo è la metà del rischio cumulativo nei 3 anni a seguire una citologia negativa



**PUNTO 67 DELL'ODG DELLA SEDUTA DEL 27/05/2014**

**DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE n. 772 / DGR del 27/05/2014**

**OGGETTO:**

Modifica del programma regionale di screening oncologico per i tumori della cervice uterina con utilizzo del test Hpv - Dna come test primario a parziale sostituzione del Pap test.

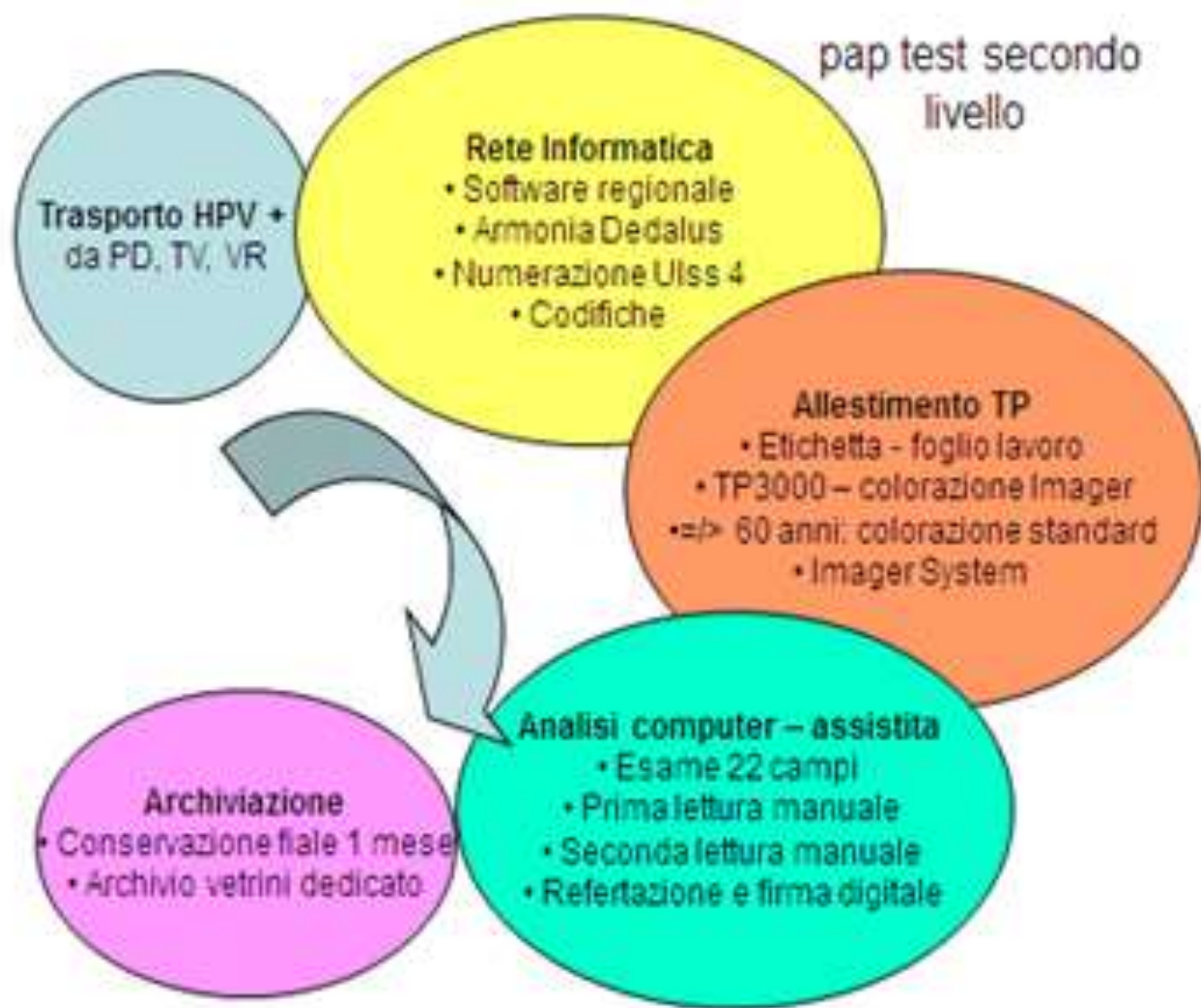
# Effetti dello screening HPV-DNA sull'attività dell'anatomia patologica di Santorso: riduzione numero pap test primari



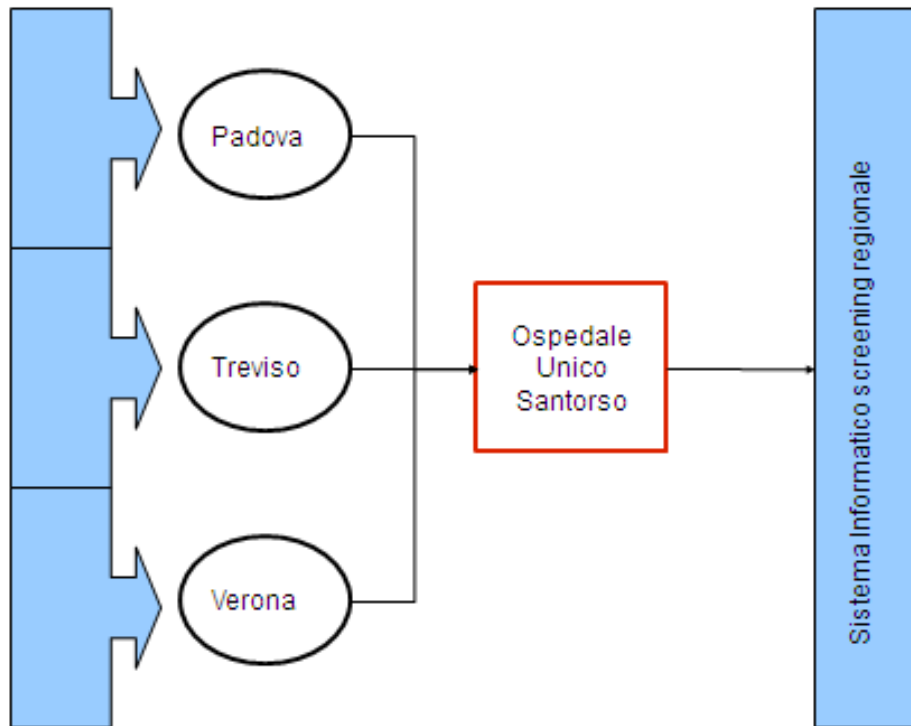
anno	Esami totali	Pap screening locale	%	PAP REG
2013	35170	14221	40 %	-----
2014	33680	12626	37 %	-----
2015	31748	11114	35 %	2727
2016	27879	8146	29 %	7182
2017	23401*	4719*	20 %	10000*



## Fasi del pap test di II livello



# Centralizzazione e trasporti



- Giorni fissi
- Mercoledì e giovedì
- Padova
- Treviso
- San Bonifacio (Verona)

## Dati afferenza

# PAP REGIONALI

## Gennaio – settembre 2017

**Pap Test di II livello  
Afferenze per ULSS  
2015/2016**



istituto	anno 2015	anno 2016
ULSS 01 Belluno	49	170
ULSS 02 Feltre	69	128
ULSS 03 Bassano del Grappa	23	149
ULSS 04 Alto Vicentino	66	252
ULSS 05 Arzignano	60	229
ULSS 06 Vicenza	49	306
ULSS 07 Pieve di Soligo	79	270
ULSS 08 Asolo	97	326
ULSS 09 Treviso	200	644
ULSS 10 San Donà	74	281
ULSS 12 Venezia	240	492
ULSS 13 Mirano	68	254
ULSS 14 Chioggia	41	77
ULSS 15 Camposampiero	306	747
ULSS 16 Padova	475	995
ULSS 17 Este	0	0
ULSS 18 Rovigo	370	633
ULSS 19 Adria	157	340
ULSS 20 Verona	206	458
ULSS 21 Legnago	34	145
ULSS 22 Bussolengo	49	246
<b>totale</b>	<b>2.712</b>	<b>7.181</b>

DIVISI PER TIPO - REG		
PAP	PAP SCR	PAP REG
126	308	566
130	404	906
132	516	1.229
114	357	844
133	536	858
118	383	944
124	448	581
110	183	734
122	435	970
<b>1.109</b>	<b>3.570</b>	<b>7.632</b>

**T. ESAMI**



# Trasporti e consegna: mercoledì e giovedì



02/11/2017 N° esami estratti 70  
- Ospedale di San Bonifacio - Servizio di Anatomia Patologica Eler

Data nasc.	Esame	Tipo esame	Modalità	Fase attuale	D
12-09-1985	S17B-47970	Biologia	1° livello	Spedito	
21-06-1987	S17B-47976	Biologia	1° livello	Spedito	
24-05-1952	S17B-48029	Biologia	1° livello	Spedito	
15-03-1985	S17B-48039	Biologia	1° livello	Spedito	
06-11-1982	S17B-48070	Biologia	1° livello	Spedito	
10-04-1959	S17B-48072	Biologia	1° livello	Spedito	
19-02-1970	S17B-48088	Biologia	1° livello	Spedito	
18-06-1968	S17B-48094	Biologia	1° livello	Spedito	
26-06-1976	S17B-48104	Biologia	1° livello	Spedito	
18-09-1966	S17B-48115	Biologia	1° livello	Spedito	
20-11-1982	S17B-48162	Biologia	1° livello	Spedito	
01-08-1973	S17B-48199	Biologia	1° livello	Spedito	
15-05-1976	S17B-48222	Biologia	1° livello	Spedito	
26-11-1964	S17B-48239	Biologia	1° livello	Spedito	
22-03-1964	S17B-48270	Biologia	1° livello	Spedito	
08-10-1957	S17B-48282	Biologia	1° livello	Spedito	
01-09-1970	S17B-48285	Biologia	1° livello	Spedito	

LISTA PADOVA 2/11/2017

Santorso 01-11-2017

exam	num	exam	date	exam	respon	diag	ref
1	S-33271-17	20/10/2017	0.00	050115	26/10/2017	0.00	
2	S-33312-17	20/10/2017	0.00	050115	26/10/2017	0.00	
3	S-33405-17	20/10/2017	0.00	050116	26/10/2017	0.00	
4	S-33437-17	20/10/2017	0.00	050116	26/10/2017	0.00	
5	S-33445-17	20/10/2017	0.00	050116	26/10/2017	0.00	
6	S-33482-17	20/10/2017	0.00	050116	26/10/2017	0.00	
7	S-33600-17	25/10/2017	0.00	050116	26/10/2017	0.00	
8	S-33603-17	25/10/2017	0.00	050116	30/10/2017	0.00	
9	S-33610-17	25/10/2017	0.00	050116	27/10/2017	0.00	
10	S-33613-17	25/10/2017	0.00	050116	27/10/2017	0.00	
11	S-33617-17	25/10/2017	0.00	050116	30/10/2017	0.00	
12	S-33623-17	25/10/2017	0.00	050116	27/10/2017	0.00	
13	S-33624-17	25/10/2017	0.00	050116	27/10/2017	0.00	
14	S-33643-17	25/10/2017	0.00	050116	27/10/2017	0.00	
15	S-33645-17	25/10/2017	0.00	050116	27/10/2017	0.00	
16	S-33646-17	25/10/2017	0.00	050116	28/10/2017	0.00	
17	S-33655-17	25/10/2017	0.00	050116	28/10/2017	0.00	
18	S-33668-17	25/10/2017	0.00	050116	27/10/2017	0.00	
19	S-33683-17	25/10/2017	0.00	050116	27/10/2017	0.00	
20	S-33686-17	25/10/2017	0.00	050116	27/10/2017	0.00	
21	S-33697-17	25/10/2017	0.00	050116	27/10/2017	0.00	
22	S-33703-17	25/10/2017	0.00	050116	28/10/2017	0.00	
23	S-33725-17	25/10/2017	0.00	050116	27/10/2017	0.00	
24	S-33769-17	25/10/2017	0.00	050116	30/10/2017	0.00	
25	S-33882-17	26/10/2017	0.00	050118	27/10/2017	0.00	
26	S-33890-17	26/10/2017	0.00	050118	27/10/2017	0.00	
27	S-33924-17	26/10/2017	0.00	050118	27/10/2017	0.00	
28	S-33927-17	26/10/2017	0.00	050118	27/10/2017	0.00	
29	S-33930-17	26/10/2017	0.00	050118	27/10/2017	0.00	
30	S-33947-17	26/10/2017	0.00	050118	27/10/2017	0.00	
31	S-33988-17	26/10/2017	0.00	050118	27/10/2017	0.00	
32	S-34009-17	26/10/2017	0.00	050118	27/10/2017	0.00	
33	S-34038-17	26/10/2017	0.00	050118	30/10/2017	0.00	

TREVISI 2/11/2017

26/10/2017

N° esami estratti: 29

2+

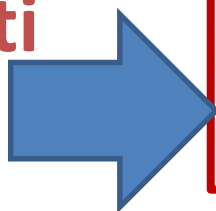
atologica - Treviso Elenco referti da consegnare o spedire

Esame	Tipo esame	Data acc.	Istituto
EGNA	T17-H-58829	HPV	17-10-2017
DORIS	T17-H-57191	HPV	18-10-2017 Distretto n.1- Sed
FINA	T17-H-57207	HPV	18-10-2017 Distretto n.1- Sed
NA	T17-H-57209	HPV	18-10-2017 Distretto n.1- Sed
ONELLA	T17-H-57221	HPV	18-10-2017 Distretto n.1- Sed
AGELICA	T17-H-57231	HPV	18-10-2017 Distretto n.1- Sed
	T17-H-57236	HPV	18-10-2017 Distretto n.1- Sed
MICHELA	T17-H-57544	HPV	19-10-2017 Distr. n. 3 - Sede
LA	T17-H-57552	HPV	19-10-2017 Distr. n. 3 - Sede
D LUISA	T17-H-57578	HPV	19-10-2017 Distr. n. 3 - Sede
ANCESCA	T17-H-57579	HPV	19-10-2017 Distr. n. 3 - Sede
	T17-H-57799	HPV	20-10-2017
IA			
A	T17-H-57808	HPV	20-10-2017 Distr. n. 3 - Sede
ALBERTA	T17-H-57930	HPV	20-10-2017 Distretto n.1- Sed
VA	T17-H-57990	HPV	20-10-2017 Distr. n. 4 - Sede
T	T17-H-57992	HPV	20-10-2017 Distr. n. 4 - Sede





Accettazione  
informatica:  
prenotati e  
pervenuti



Paziente	Nascita	Richiesta	Data	Modalità	Stato Richiesta
NNA	07-02-1973	1707017807	05-10-2017	SCREENING	Prenotata
O MONICA	05-12-1969	1707019526	05-10-2017	SCREENING	Prenotata
I MAGDA ✓	28-11-1959	1707021093	20-10-2017	SCREENING	Prenotata
BARBARA ✓	24-06-1970	1707020441	19-10-2017	SCREENING	Prenotata
R LUCIANA ✓	10-12-1968	1707019964	20-10-2017	SCREENING	Prenotata
ELISABETTA	05-05-1972	1707016155	05-10-2017	SCREENING	Prenotata
ATIA ✓	14-02-1964	1707022074	20-10-2017	SCREENING	Prenotata
SA ✓	26-10-1973	1707020228	20-10-2017	SCREENING	Prenotata
OROTA	16-11-1967	1707019441	05-10-2017	SCREENING	Prenotata
NATA	19-02-1969	1707019805	05-10-2017	SCREENING	Prenotata
A	18-03-1966	1707019433	05-10-2017	SCREENING	Prenotata
	01-01-1968	1707018792	05-10-2017	SCREENING	Prenotata
FRANCA	23-03-1955	1707020998	05-10-2017	SCREENING	Prenotata
MANUELA	22-06-1969	1707019808	05-10-2017	SCREENING	Prenotata
O LETIZIA	09-07-1955	1707019122	05-10-2017	SCREENING	Prenotata

prenotati 15  
 pervenuti 5

5-09

# Allestimento, lettura e refertazione: 7-8 giorni



## Laboratorio

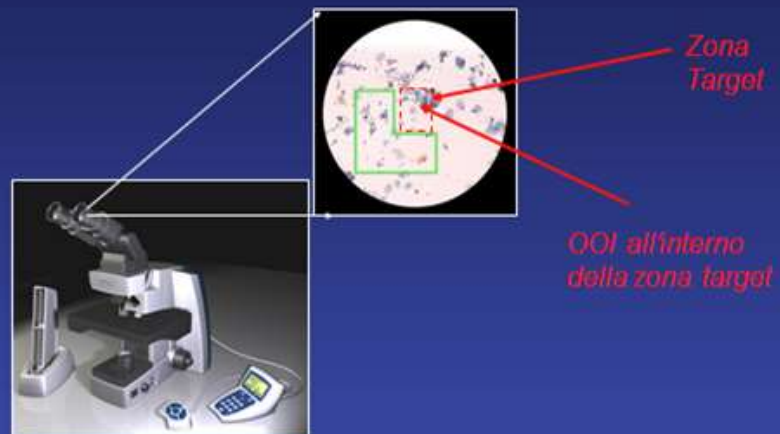


### Modalità "Autolocate"



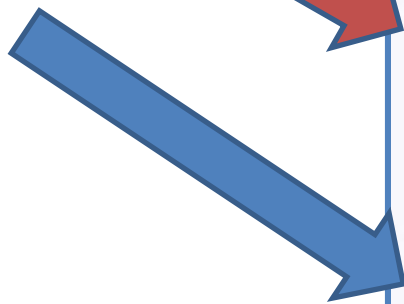
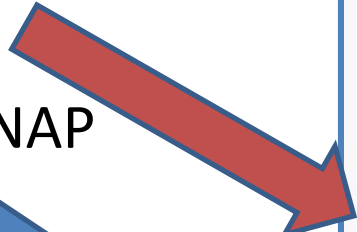

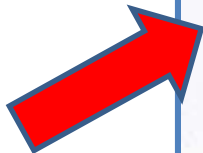
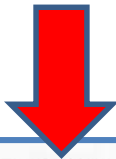
- Lettura dei 22 campi selezionati:
  - presentati in ordine "geografico"
  - non in ordine "gerarchico" (bias)
- Se tutti i 22 campi risultano negativi termina la lettura
- Con questi 22 campi è possibile valutare l'adeguatezza del campione e diagnosticare la presenza di microorganismi


### Object(s) of Interest = OOI



# Il referto

- dati anagrafici
- numero riferimento
- esaminatori
- screening regionale
- risultato
- codifica NAP



Esame Pap-Test		N. 689356	SCREENING
Importo Ticket Euro			
Esame richiesto da	ULSS 09 Treviso		
Numero di gravidanze:	3		
Terapia ormonale	1		
sembra essere presente nel cc piccola formazione			
1 Fornice - portio - endocervice			
			
			Esaminatore : Dott. Alfonso Visona' Dott. Barbara Pertoldi MP
<b>Screening cervicale regionale: pap test di triage dopo test HPV positivo per alto rischio</b>			
<b>Risultato dell'esame citologico secondo il sistema Bethesda 2014</b>			
<b>Tipo di campione</b>			
Pap test in fase liquida allestito su strato sottile (Thin Prep) e processato con tecnologia computer-assistita (Imager System).			
<b>Adeguatezza del campione</b>			
Campione adeguato			
Presente la componente endocervicale /o zona di trasformazione			
<b>Interpretazione del risultato</b>			
Reperto negativo per lesione intraepiteliale o malignità			
Quadro morfologico di tipo atrofico			
<b>Note e commenti</b>			
Controllo secondo programma di screening.			
<b>Codifica NAP</b>		Santorso, 16/11/2017	
01	P-C.00.100 T-83200000	M-0946000A	



# Importanza della codifica NAP

Residenza

**Esame Pap-Test** N. 684702 SCREENING  
Importo Ticket Euro **REFERTO ANNULLATO**

Esame richiesto da ULSS 19 Adria  
1 Fornice - portio - endocervice

**Diagnosi:**  
Screening cervicale regionale: pap test di triage dopo test HPV positivo per alto rischio  
Risultato dell'esame citologico secondo il sistema Bethesda 2014

**Tipo di campione**  
Pap test in fase liquida allestito su strato sottile (Thin Prep) e processato con tecnologia computer-assistita (Imager System).

**Adeguatezza del campione**  
Campione adeguato

**Interpretazione del risultato**  
Reperto negativo per lesione intraepiteliale o malignità  
Quadro morfologico di tipo atrofico / distrofico e flogistico

**Note e commenti**  
Controllo secondo programma di screening.

18/10/2017

Santorso, 28/09/2017

man mano  
codici  
NAP

referto  
non utilizzabile  
dal centro istante

Residenza

**Esame Pap-Test** N. 684702 SCREENING  
Importo Ticket Euro

Esame richiesto da ULSS 19 Adria  
Numero di gravidanze: 1  
Terapia ormonale 1  
2008 MENOPAUSA  
1 Fornice - portio - endocervice

**Screening cervicale regionale: pap test di triage dopo test HPV positivo per alto rischio**  
**Risultato dell'esame citologico secondo il sistema Bethesda 2014**

**Tipo di campione**  
Pap test in fase liquida allestito su strato sottile (Thin Prep) e processato con tecnologia computer-assistita (Imager System).

**Adeguatezza del campione**  
Campione adeguato

**Interpretazione del risultato**  
Reperto negativo per lesione intraepiteliale o malignità  
Quadro morfologico di tipo atrofico / distrofico e flogistico

**Note e commenti**  
Controllo secondo programma di screening.

Santorso, 28/09/2017

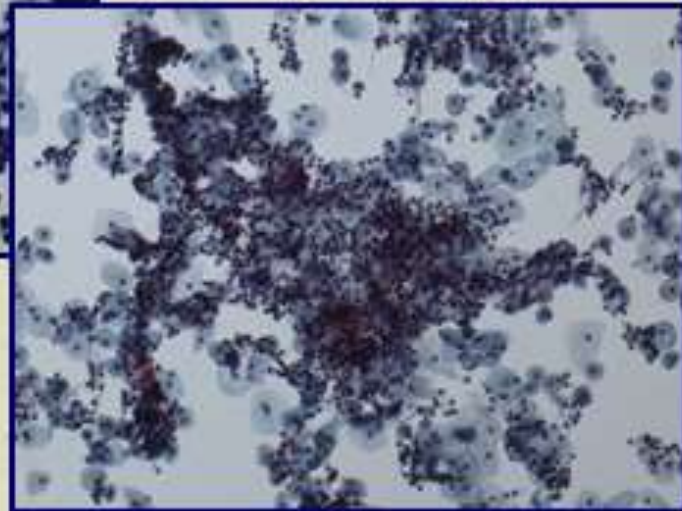
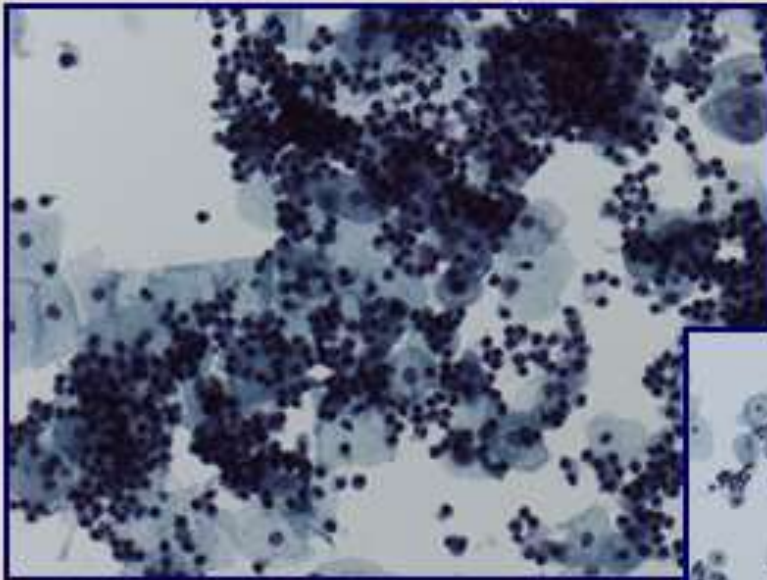
**Codifica NAP**  
01 P-C.00.100 T-83200000 M-0946000A



**INADEGUATI: 2,3 %**

**2/3 per infiammazione, < 1% per ipo-cellularità**

flogosi intensa



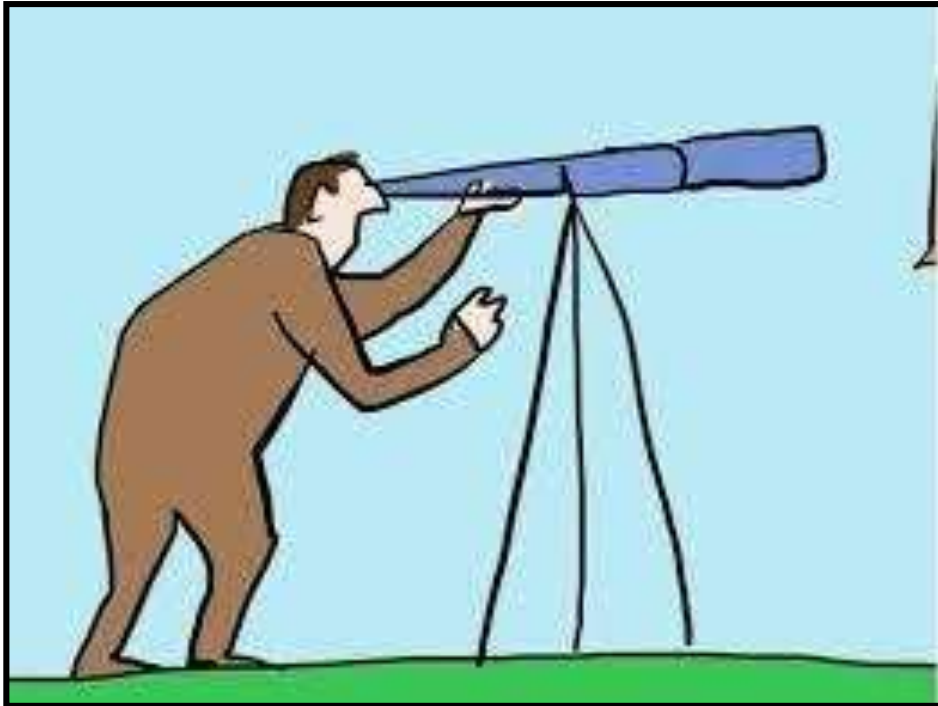
# Criticità diagnostiche 2015- 2016

## criticità



- Negativo atrofico HPV+
- Che fare delle ASCUS?
- ? soglia minima per LSIL?
- Per fortuna c'è l' ASCH
- Basso e (forse) alto grado:  
LSIL-HSIL o LSIL-ASCH?

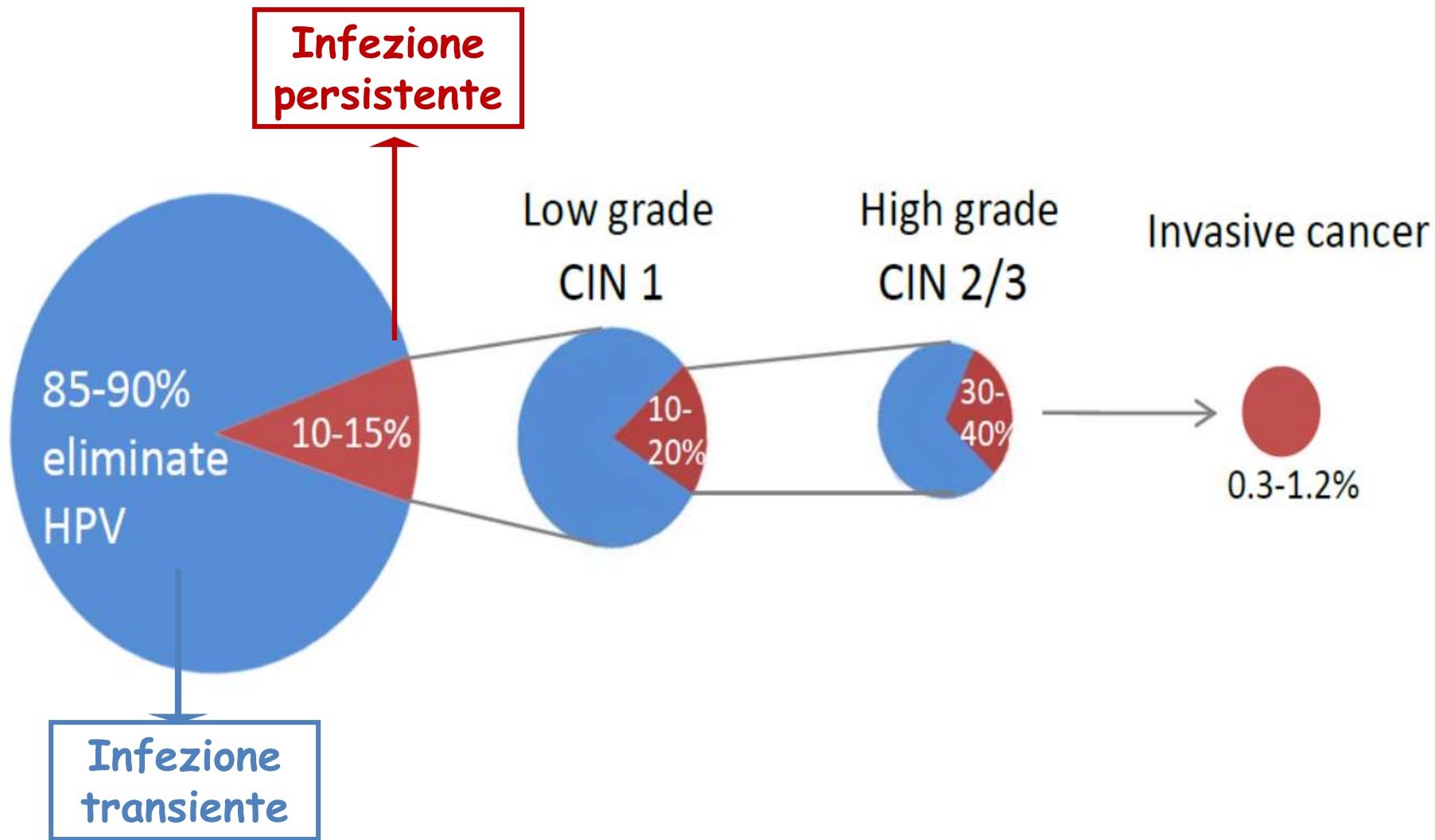
# criticità diagnostiche 2017



**Atrofie HPV+**

**LSIL aspetti «minimi»**

**Piccole cellule: ASCH**





Menopausa  
HPV positivo

?

Atrofia  
ASCH  
HSIL

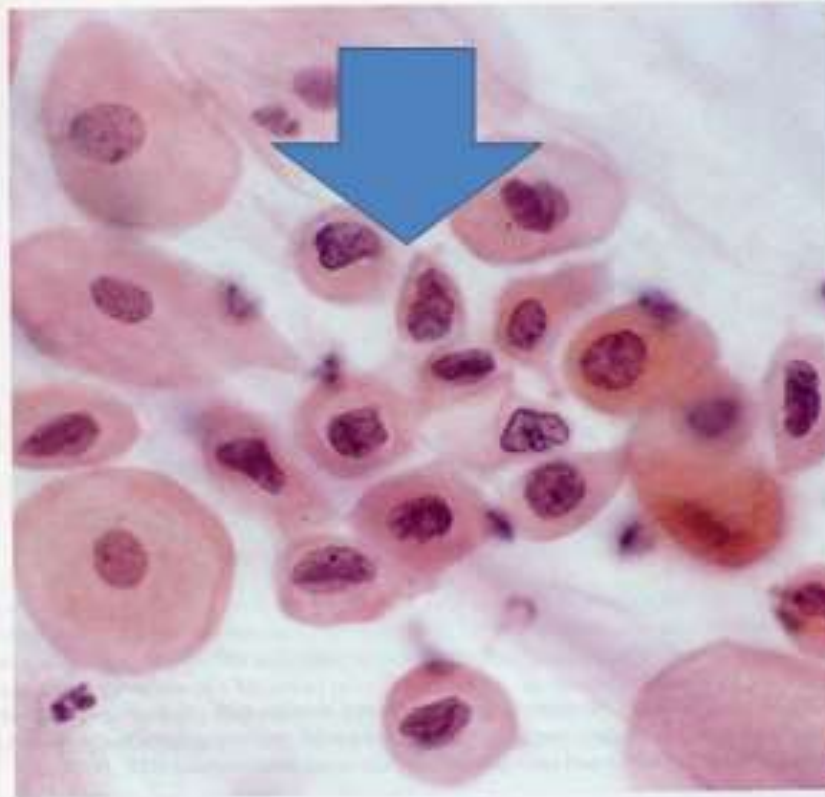


Fig. 4.28 ASC-H (CP). Smear from postmenopausal patient containing ovoid cells with irregular poorly preserved nuclei. Possible interpretations include NILM (atrophy), ASC-H and HSIL.

Donna in post-menopausa: cellule ovoidali con nuclei irregolari.  
Interpretazioni possibili:  
negativo atrofico, ASCH e HSIL

# ATROFIA

## cellule immature basali-parabasali

Quadri di tipo atrofico:

- Post-partum
- Bassi livelli ormonali
- Post-menopausa «vaginite atrofica»
- «atipia» in menopausa: DD ASCUS-ASCH
- Terapia (tamoxifen)

Storia: importante (displasia? Virus?)

➡ HPV- atrofia

➡ HPV+ indagare

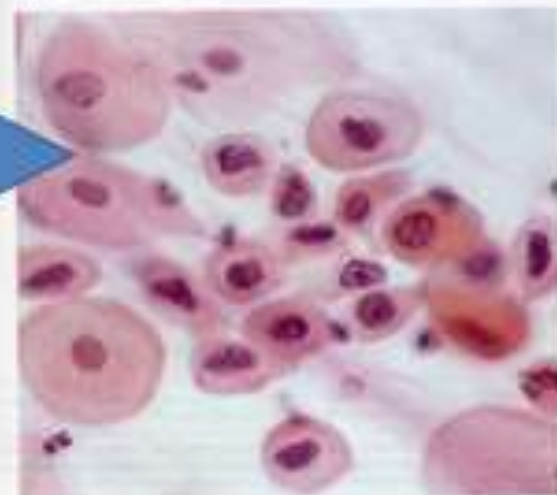
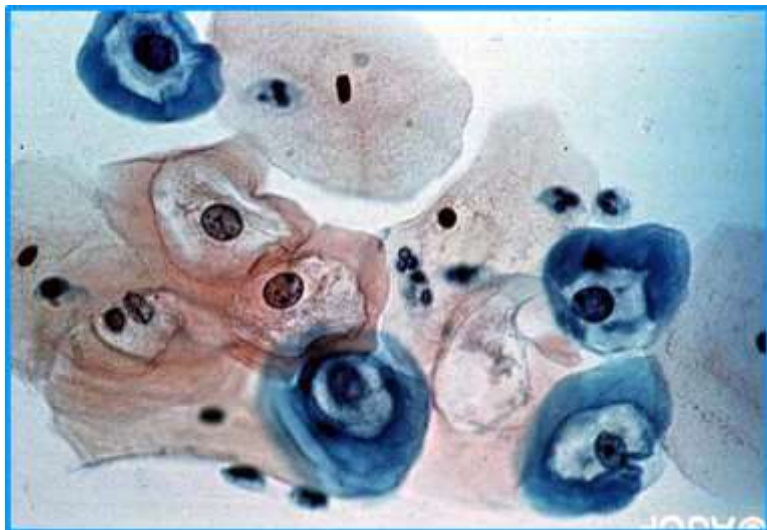


Fig. 4.28 ASC (LSIL). Several large parabasaloid cells containing round to oval hyperchromatic nuclei. Possible interpretation is LSIL (atypical). ASC (LSIL).



Fig. 4.2 Negative for intraepithelial lesion or malignancy (NILM), minor atypical squamous cells (atypical squamous cells (ASC) LSIL) (LSIL). Parabasaloid tumor. Many squamous cells show mild nuclear enlargement, hyperchromatic, and some chromatin distribution. Some large parabasaloid cells at bottom of field.



**LSIL «lesioni minime»**  
**GISCI = negativo**

Alterazioni di  
basso grado  
**HPV+**

**se minime = infezione**  
GISCI = negativo

**LSIL «rari elementi»**  
colposcopia +/- biopsia

**LSIL in fase florida**  
colposcopia + biopsia

ASCH

stands for

**Alien Societies Culture And  
History**



Abbreviations.com



American Society for  
Circumpolar Health

Asch for experiments - conformity  
Solomon Asch  
**ASCH CONFORMITY  
STUDIES**

KHANACADEMY



**Solomon Asch**

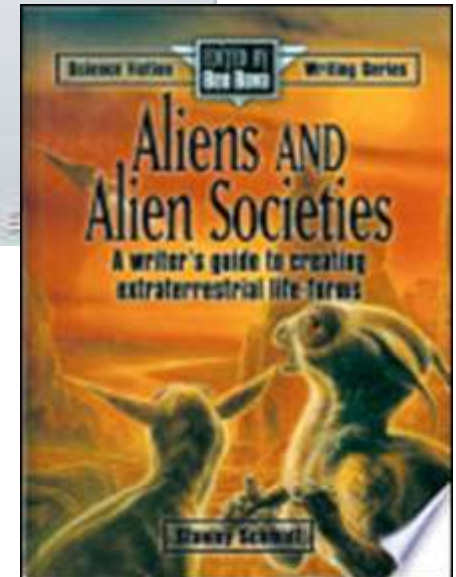
*Believed that people behave according to  
how they perceive the world, not to how it  
actually is.*

**ASCH**

A Decentralized Application Platform

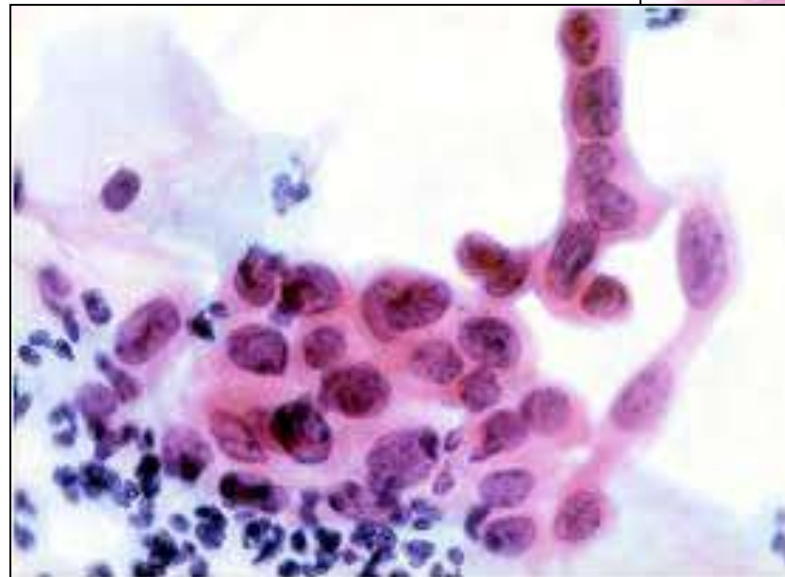
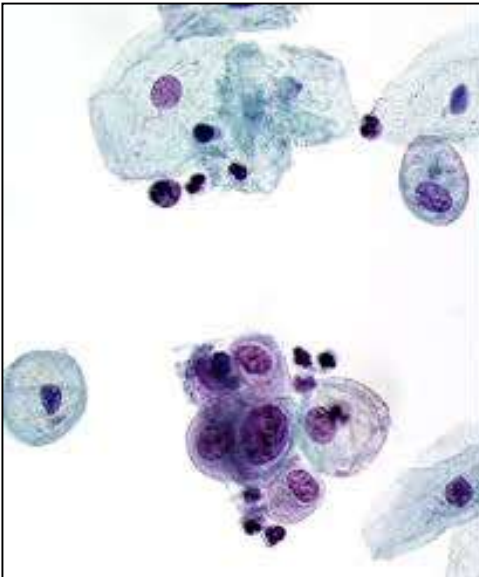
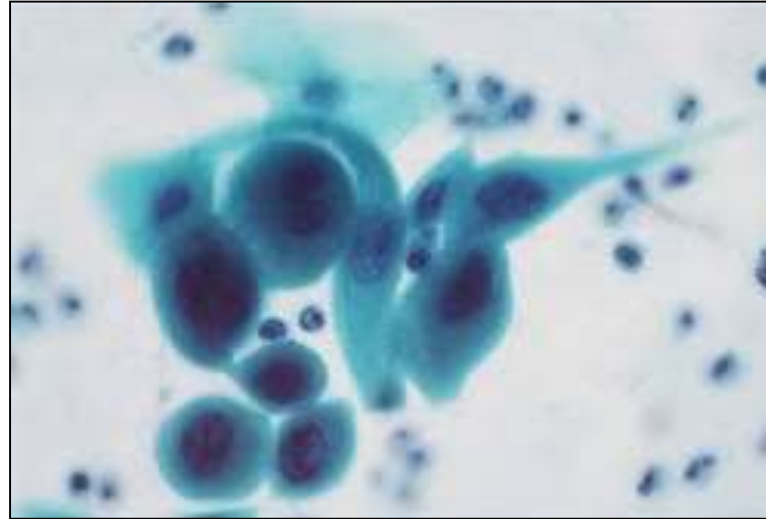
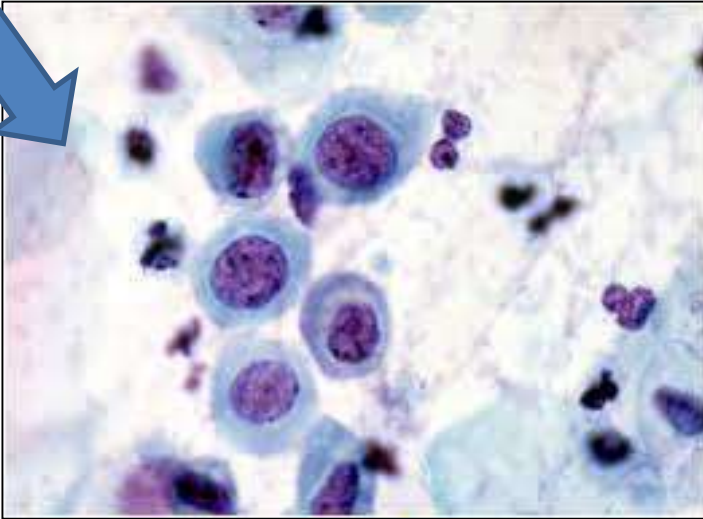
Asch

www.enmasaying.com





**ASCH: cellule squamose atipiche, non si può escludere una lesione di alto grado (Sistema Bethesda)**



- 2.2 Altre categorie (pag.5)



- Per le altre categorie diagnostiche, comprese ASC-H e AGC, non si ritiene necessaria una diversa utilizzazione dei criteri morfologici.
- **Chiaramente, risultando assenti o molto limitate le ASCUS, il rapporto ASCUS/ASC-H risulterà fortemente sbilanciato verso le ASC-H diversamente da quanto previsto dal TBS.**

# American Society for Colposcopy and Cervical Pathology

## Linee guida 2012

Shiffman M, Solomon D:

Cervical cancer screening with human papilloma virus and cytologic cotesting

N Engl J Med. 2013; 369:2324-31

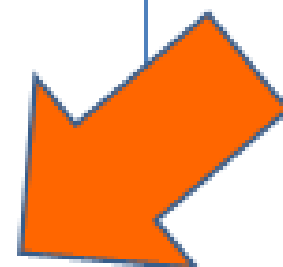
### Rischio di HSIL a 5 anni con HPVhr

ASCUS HPVhr negativo = 1,1%

ASCUS HPVhr positivo = 18%

ASCH HPVhr negativo = 12%

**ASCH HPVhr positivo = 45%**



# ASCH

## Clinica:

Riparazione, flogosi  
IUD

Gravidanza, post-parto  
Peri-menopausa  
atrofia, distrofia

Endometrio ?

Radioterapia

Post-conizzazione

## HPV-

Metaplasia, riparazione

Distrofia, atrofia, RT

IUD, gravidanza, post-parto  
endometrio

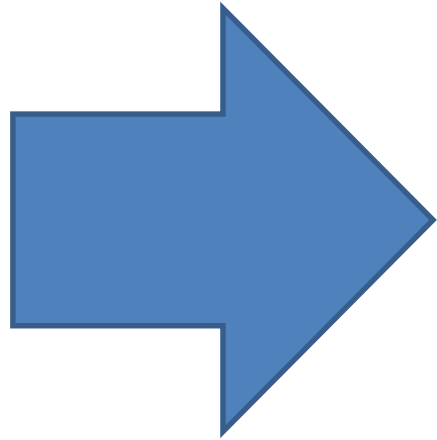
## HPV+

Escludere un alto grado HSIL

Negativo: come sopra

Lesioni ghiandolari

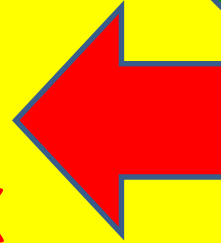
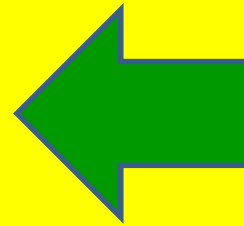




**Quale  
PAP TEST  
HPV +?**

**NEGATIVO 65-70%**

- **LSIL: 20-25%**
- **HSIL e ASCH**
- **AGC, AIS, ADK**
- **Altro ?**



# Centro Regionale pap test II livello HPV+ maggio 2015 – maggio 2017

Totale casi	14331	%	Note	
Inadeguati	330	2,3	2/3 per flogosi, 1/3 tecnico	
Negativi	9186	64,0	Richiamo a 1 anno	
LSIL	3585	25,0	Anche con rari elementi	
ASCH	582	4,0	Atrofia, distrofia, metaplasia immatura, rari elementi sospetti per HSIL	
HSIL	326	2,2	Anche rari k squamosi	
AGC	99	0,7	Anche rari AIS	
LSIL-ASCH (LSIL-HSIL)	90	0,6	Bethesda 2015 per basso +/- alto grado	
ASCUS	133	0,9	Utilizzato fino a novembre 2015	

# Lavori in corso!



2018





Bianca Graziani (CT)

Patrizia Matterazzo

Adriana Stefani

Francesca Manfrin

Silvia Ghirardello

Dott.ssa Barbara Pertoldi

Dott.ssa L. Raquel Gasparri

Maria Elena Terzo

Gabriella Ruggiero

*Grazie!*