

Citologia in strato sottile ThinPrep® 2000 versus pap test convenzionale. Nostra esperienza su 10884 casi nell'ambito dello screening organizzato di Verona

G. Nardo*, A. Vignato, B. Testa*, D. Zanetti, M. Lestani

* Centro Diagnosi Precoce Tumori Ginecologici. A.U.L.S.S. 20 – VERONA
 Servizio di Citologia, Soave (VR)
 A.U.L.S.S. 20 – VERONA

La Colposcopia in Italia Anno XIX – N. 2 pagg. 6-10

Introduzione

Nonostante sia universalmente riconosciuto al pap test il merito della riduzione dell'incidenza e della mortalità per cervicocarcinoma, ancora oggi gli studi epidemiologici evidenziano negli Stati Uniti una previsione di 12800 casi di neoplasie invasive della cervice uterina e circa 4800 morti per questa patologia ¹. La Commissione Oncologica Nazionale ha stimato in 1500-2000 le morti evitabili in Italia.

La strategia degli screening, che prevede pochi pap test, ma "ben fatti", può dare risultati significativi in termini di efficacia preventiva se la qualità complessiva del sistema è "alta".

Vari studi hanno dimostrato che campionamenti inadeguati, errori nella metodologia organizzativa e gestionale del programma di screening associati ad interpretazioni diagnostiche errate, giustificano dati di incidenza e mortalità ancora troppo elevati.

La qualità della prestazione citologica rappresenta il cuore della prevenzione della patologia cervicale e vari autori hanno dimostrato che le percentuali di falsi negativi nel pap test convenzionale variano dal 6 al 55% ².

I limiti tecnici del pap test convenzionale possono essere alla base di questi falsi negativi. È noto che la maggior parte degli strisci negativi sono il risultato di errori di campionamento e che l'accuratezza della diagnosi citologica può essere compromessa da fattori quali materiale scarso o troppo spesso, granulociti e/o eritrociti che oscurano il materiale cellulare, o da cattiva fissazione ³.

Negli ultimi anni alcune tecniche innovative sono state introdotte con lo scopo di ridurre i falsi negativi; tra

queste la citologia in strato sottile ThinPrep® 2000.

Lo scopo di questo lavoro è valutare, su un campione statisticamente significativo: 10884 casi, l'accuratezza diagnostica, il rapporto costo/benefici, le correlazioni cito-istologiche ed una valutazione statistica delle due metodiche, considerando il valore predittivo positivo.

Materiale e metodi

Lo screening citologico dell'AULSS 20 di Verona ha introdotto l'utilizzo della citologia in strato sottile ThinPrep® 2000 alla fine del 1999.

I^a fase

Inizialmente fu condotto uno studio in doppio su 547 soggetti secondo il protocollo split-sample:

- questi soggetti furono sottoposti a prelievo eso-endo-cervicale con "cervex-brush";
- da questo prelievo si è allestito prima un vetrino convenzionale e successivamente, dopo aver immerso il brush con il materiale residuo nel contenitore con il liquido fissativo, un vetrino in strato sottile;
- i due vetrini ottenuti, colorati come routine, sono stati esaminati indipendentemente da due citotecnici differenti, quindi sono stati confrontati per la compilazione di un referto combinato;
- in presenza di atipie in uno dei due preparati, entrambi venivano sottoposti a riesame da parte del patologo.

II^a fase

Nella seconda fase dello studio, in 10884 soggetti omogenei per età, parità, luogo di provenienza e periodo di prelievo, l'adeguatezza dei preparati ThinPrep® 2000 direct-to-vial, è stata confrontata con un analogo numero di pap test convenzionali.

RISULTATI I^A FASE (Tabelle 1,2,3,4)
Tabella 1 - Split-sample su 547 casi. Casi valutabili con entrambe le metodiche: 383 (69.7%)

Pap test convenzionale	ThinPrep® 2000	Casi
Adeguito	Adeguito	258
Limitato	Adeguito	117
Limitato	Limitato	8
Totale		383 (69.7%)

Tabella 2 - Split-sample su 547 casi. Casi inadeguati (l.) con pap test convenzionale e valutabili con ThinPrep® 2000: 116 (21.01%)

Pap test convenzionale	ThinPrep® 2000	Casi
l. per flogosi	Adeguito	75
l. per emazie	Adeguito	14
l. per pluristratificazione	Adeguito	9
l. per assenza di cell. endocervicali	Adeguito	8
l. per cattiva fissazione	Adeguito	4
l. per scarsa cellularità	Adeguito	4
l. per citolisi	Adeguito	2
Totale		116 (21.01%)

Tabella 3 - Split-sample su 547 casi. Casi valutabili con pap test convenzionale e inadeguati (l.) con ThinPrep® 2000: 16 (2.90%). Non significativo per probabile perdita di materiale sul primo striscio convenzionale

Pap test convenzionale	ThinPrep® 2000	Casi
l. per assenza di cellule cilindriche	l. per assenza di cellule cilindriche	27
l. per flogosi	l. per flogosi	7
Adeguito	l. per assenza di cellule cilindriche	12
Adeguito	l. per scarsa cellularità	4
Totale		16 (2.90%)

Tabella 4 - Split-sample su 547 casi. Diagnosi di patologia

Pap test convenzionale		ThinPrep® 2000		Casi
Adeguatezza	Diagnosi	Adeguatezza	Diagnosi	
Adeguito	ASCUS Reattivo	Adeguito	ASCUS Reattivo	2
Adeguito	ASCUS SIL	Adeguito	ASCUS SIL	2
Adeguito	LSIL HPV	Adeguito	LSIL HPV	3
Adeguito	LSIL CIN 1	Adeguito	LSIL CIN 1	1
Adeguito	HSIL CIN 2	Adeguito	HSIL CIN 2	1
Adeguito	Carc. Squam.	Adeguito	Carc. Squam.	1
Adeguito	LSIL HPV	Adeguito	HSIL CIN 2	1
Adeg./Limit.	Neg/flogist.	Adeg./Limitato	ASCUS Reattivo	6
Adeg./Limit.	Neg/flogist.	Adeg./Limitato	ASCUS SIL	2
Adeg./Limit.	Neg/flogist.	Adeg./Limitato	LSIL HPV	1
Inadeguato	Flogosi	Adeguito	ASCUS Reattivo	4
Inadeguato	Scarsa fissazione	Adeguito	ASCUS SIL	1
Inadeguato	Flogosi	Limitato	LSIL HPV	1
Totale casi con patologia				26 (4,7%)

RISULTATI II^A FASE (Tabelle 5,6,7,8)
Tabella 5 - Diagnosi citologica e adeguatezza di 5985 casi di ThinPrep® 2000 confrontati con 4899 casi di Pap test convenzionale

	ThinPrep® 2000		Pap test convenzionale		Variaz. %
	n.	%	n.	%	
Adeguito	5859	97,9	4201	85,75	14,7
Inadeguato	126	2,1	698	14,25	-85,0
Cause inadeguato:					
I4: flogosi interfer. con la lettura	0	0	330	47,30	
I7: assenza cellule endocervicali	102	81	131	18,80	
I6: citolisi.	4	3	83	11,90	
I2: cattiva fissazione o scarsa conservazione del materiale	0	0	56	8	
I8: eccessivo spessore	1	0,8	61	8,70	
I1: scarsa cellularità.	17	13,5	10	1,40	
I5: eccessiva quota ematica	2	1,6	22	3,20	
ASCUS	190	3,17	81	1,65	92,4
L-SIL	103	1,72	27	0,55	212,9
HSIL CIN 2	6	0,1	0	0	/
HSIL CIN3-CIS	6	0,1	4	0,082	22,5
AGUS	8	0,13	7	0,14	4,52
Tot. SIL+	115	1,92	31	0,63	204,1
Totale	5985		4899		

Tabella 6 - Campioni allestiti con metodica ThinPrep® 2000. Confronto cito-istologico

Diagnosi Istologica	Diagnosi Citologica				
	ASCUS	LSIL	HSIL-CIN II	HSIL-CIN III-CIS	AGUS
Negativo	35	11	1	0	2
LSIL	30	42	0	0	0
HSIL-CIN2	3	7	1	0	0
HSIL-CIN3	0	4	4	4	0
Displasia non valut.	1	1	0	1	0
Inadeguato	0	3	0	0	2
Totale	69	68	6	5	4

Tabella 7 - Campioni allestiti con Pap test convenzionale. Confronto cito-istologico

Diagnosi Istologica	Diagnosi Citologica				
	ASCUS	LSIL	HSIL-CIN II	HSIL-CIN III-CIS	AGUS
Negativo	26	7	0	0	4
LSIL	11	10	0	0	0
HSIL-CIN2	3	3	0	0	0
HSIL-CIN3	1	5	0	4	0
Displasia non valut.	0	0	0	0	0
Inadeguato	1	0	0	0	1
Totale	42	25	0	4	5

Tabella 8 - PPV su " preparato comunque patologico"

Diagnosi citologica	ThinPrep® 2000 (%)	Pap test convenzionale (%)
LSIL su LSIL	79,4	72
HSIL su HSIL	100,0	100
Tutti SIL	89,7	86

Conclusioni

I risultati della nostra esperienza, evidenziano che la percentuale dei preparati "adeguati" aumenta dall'85,75% dei pap test convenzionali al 97,9% dei pap test con ThinPrep® 2000. Una diminuzione dell'85% degli "inadeguati" totali è statisticamente significativa e, come si può notare, è dovuta essenzialmente ad una drastica diminuzione dei preparati inadeguati per presenza di flogosi intensa.

Riteniamo importante sottolineare i vantaggi e gli svantaggi della metodica in strato sottile:

Vantaggi:

- migliore fissazione/preservazione delle cellule;
- più facile visualizzazione delle cellule senza sovrapposizione cellulare;
- diminuzione degli elementi infiammatori ed ematici che disturbano la lettura;
- diminuzione dell'area di lettura;
- diminuzione dei tempo di screening;
- possibilità di produrre vetrini addizionali da un singolo campione.

Svantaggi:

- minor quantitativo di materiale diagnostico rispetto al pap convenzionale in alcuni casi;
- maggior dispersione di cellule anormali non più circoscritte a zone precise del vetrino;
- vanno riconsiderati i criteri per riconoscere le cellule displastiche;
- l'individuazione meno frequente delle cellule endocervicali;
- l'allestimento e la lettura dei preparati va effettuata da personale adeguatamente formato;
- il costo elevato.

Nell'esaminare i quadri patologici rilevati, si evidenzia immediatamente un aumento delle diagnosi delle SIL nei preparati ThinPrep® 2000 e questo ci porta ad affermare che l'alta definizione della citologia in strato sottile fa sicuramente diminuire i falsi negativi. Questo forte aumento è attribuibile soprattutto all'incremento nella diagnosi di L-SIL. Con l'uso del ThinPrep® 2000 le diagnosi di SIL sono quasi triplicate. Altri studi apparsi in letteratura hanno dimostrato un forte aumento nella diagnosi di LSIL^{4,5,6}.

I veri positivi rispetto a tutti i positivi diagnosticati mitologicamente sono stati confrontati con il calcolo del PPV.

Per una diagnosi citologica di LSIL il PPV è maggiore per ThinPrep® 2000, anche se l'incremento è lieve (79,4% vs 72%). Per diagnosi di SIL i PPV sono praticamente uguali (89,7% vs 86%).

L'analisi del rapporto costo-benefici delle due metodiche evidenzia:

1. L'area del vetrino sottoposta a lettura è notevolmente diminuita ed è evidente che il tempo richiesto per l'osservazione al microscopio è inferiore per il ThinPrep® 2000 rispetto al pap test convenzionale.
2. Per quanto concerne il fattore economico, in alcuni lavori sono stati fatti calcoli minuziosi considerando tutte le possibili spese per l'allestimento dei due preparati, arrivando alla conclusione che il costo di un vetrino allestito con la metodica in strato sottile è quasi il doppio di quello che si ha per l'allestimento convenzionale.
3. Ampliando il discorso dei costi oltre le cifre, occorre considerare anche altri fattori non numerici che possono influire sui costi della salute pubblica: una brusca riduzione degli inadeguati diminuisce il numero dei preparati da riallestire con conseguente raddoppio dei costi, rallentamento nei tempi di screening e inutile stress emotivo per le donne che vengono richiamate per ripetere il test. La diminuzione dei falsi negativi migliora decisamente la performance di tutta l'attività di screening.

Bibliografia

1. Hoerl HD et al.:
Acta Cytol. 2000; 44: 618-24.
2. Hutchinson ML et al.:
Am. J. Clin, Pathol. 1994;
101:215-9.
3. Cuzick et al.: Lancet 1998,
351; 1439-40.
4. Bolik DR et al.:
Acta Cytol. 1998; 42:209-13.
5. Papillo JL et al.:
6. Carpenter AB et al.:
Cancer Cytopathology 1999;
87; 105-12.
7. Nardo G et al.:
In: Atti della Società Italiana di
Ginecologia e Ostetricia. Roma
2001; Vol. LXXVII: 436-39.
8. De Palo G:
In: Diagnosi oncologica
precoce del tratto distale
femminile. Torino: Archimeda
Editori, 2000: 55-57.