

I CONTROLLI DI QUALITÀ NELLO SCREENING: CITOLOGIA E HPV

WEBINAR
GRUPPO 1 LIVELLO

15 GIUGNO 2023

GISCI

Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma

Con il Patrocinio di:



Il controllo di qualità: perché utilizzarlo e quali caratteristiche deve avere

Il punto di vista della citologia

Antonella Pellegrini



Il sottoscritto Antonella Pellegrini.....

ai sensi dell'art. 3.3 sul Conflitto di Interessi, pag. 17 del Reg. Applicativo dell'Accordo Stato-Regione del 5 novembre 2009,

dichiara

X *che negli ultimi due anni NON ha avuto rapporti diretti di finanziamento con soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario*

che negli ultimi due anni ha avuto rapporti diretti di finanziamento con i seguenti soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario:

-
-
-

Controllo di Qualità

Tecniche e attività a carattere operativo messe in atto per misurare il rispetto dei requisiti di qualità

CdQ in citologia cervicale

Insieme delle procedure utilizzate per monitorare e migliorare la qualità della lettura del Pap test

Gli aspetti relativi all'organizzazione di un laboratorio sono propri dei processi di assicurazione di qualità (*quality assurance*).
Attività pianificate e sistematiche  Sistema Qualità.

PARAMETRI DI QUALITÀ

Una buona riproducibilità è una condizione necessaria ma non sufficiente per una buona accuratezza

ACCURATEZZA

- **Sensibilità**
- **Specificità**
- **Valore predittivo**

RIPRODUCIBILITÀ

capacità di riprodurre la stessa diagnosi sullo stesso quadro morfologico

- **Intralaboratorio** (o interosservatore)
- **Interlaboratorio**
- **Intraosservatore**

**Misurate ciò che è misurabile
e rendete misurabile ciò che non lo è.**
Galileo

Sensibilità

Capacità del test di fornire risultati positivi nei soggetti malati (veri positivi)

$$\frac{\text{Veri Positivi (VP)}}{\text{Veri Positivi (VP)+Falsi Negativi (FN)}} \times 100$$

Il complemento della sensibilità è la proporzione di falsi negativi.

La presenza di fattori confondenti (bias) limita di fatto questo parametro.

Specificità

Capacità del test di fornire risultati negativi nei soggetti non malati (veri negativi)

$$\frac{\text{Veri Negativi (VN)}}{\text{Veri Negativi (VN)+Falsi Positivi (FP)}} \times 100$$

Il complemento della specificità è la proporzione di falsi positivi.

Valore predittivo

Indica la probabilità di essere davvero malati o sani, data la positività o negatività al test

- **VPP** misura la probabilità condizionale di essere malati essendo risultati positivi al test

$$\frac{\text{Veri Positivi (VP)}}{\text{Veri Positivi (VP)} + \text{Falsi Positivi (FP)}} \times 100$$

- **VPN** misura la probabilità condizionale di essere sani essendo risultati negativi al test

$$\frac{\text{Veri Negativi (VN)}}{\text{Veri Negativi (VN)} + \text{Falsi Negativi (FN)}} \times 100$$

Riproducibilità

valuta la concordanza interosservatore e intraosservatore

Indici di concordanza

Lo scopo degli indici di concordanza non è stabilire quale valutatore abbia fatto una classificazione più corretta, ma se i criteri utilizzati per la classificazione siano affidabili e riproducibili.

Kappa di Cohen

è una misura dell'accordo tra le risposte qualitative o categoriali di due persone oppure della stessa persona in momenti differenti, valutando gli stessi oggetti. Non considera i diversi gradi di discordanza.

Statistica Kappa pesata (k_w)

permette di graduare la gravità del disaccordo utilizzando pesi convenzionali prestabiliti.

Kappa	Strength of Agreement
< 0.00	Poor
0.00-0.20	Sligth
0.21-0.40	Fair
0.41-0.60	Moderate
0.61-0.80	Substantial
0.81-1.00	Almost Perfect

Landis, Koch-1977

Kappa	Reproducibility
> 0.75	Excellent
$0.40 \leq k \leq 0.75$	Good
$0.00 \leq k < 0.40$	Marginal

Fleiss-1981

Principali procedure di CdQ interno in citologia cervicale

PROACTIVE QUALITY

in modo retrospettivo

direttamente sul risultato dell'esame

- Rescreening dei negativi
- Valutazione tra pari (*Peer review*)

in modo prospettico

miglioramento della qualità della lettura

- Revisione falsi negativi
- Lettura set standard di vetrini/immagini digitali
- Lettura set operativi di vetrini/immagini digitali
- Inserimento di casi a diagnosi conosciuta
- Correlazione cito-istologica
- Valutazione distribuzione diagnosi citologiche
- Predittività categorie diagnostiche

*

Rescreening dei negativi

100%

- carico di lavoro aggiuntivo- richiede risorse umane
- **potenzialmente ideale per recupero FN**
- **insostenibile** nella realtà lavorativa

rapido 100%

- carico di lavoro aggiuntivo- richiede risorse umane
- **potenzialmente in grado di recuperare una percentuale di FN**
- **potenzialmente in grado di migliorare la riproducibilità intralab.**
- **poco sostenibile** nella realtà lavorativa

10%

- **tedioso, di scarso interesse, carico di lavoro relativamente maggiore**
- **potenzialmente in grado di migliorare la riproducibilità intralab.**
- **insufficiente e inadeguato per il recupero dei FN**
- **più sostenibile in laboratori di piccole/medie dimensioni**

Valutazione tra pari (*Peer review*) dei casi borderline, complessi e positivi

- presenza nel laboratorio di almeno 3 lettori
- **diagnosi di maggioranza** → **incide direttamente sul risultato**
- **valutazione e miglioramento della concordanza**

*

Melamed MR: Quality control in the cytology laboratories. *Acta Cytol* 1976; 20: 203-06

Rombach J.J. et al: Monitoring laboratory performance by statistical analysis of rescreening cervical smears. . *Acta Cytol* 1987; 31: 887-894

Revisione falsi negativi

- **può rilevare errori di lettura (rilevazione o interpretazione), o di prelievo**
- **può rappresentare un'occasione di confronto tra lettori**
- **non richiede carico di lavoro eccessivo**
- **necessarie citoteche idonee alla conservazione dei vetrini e alla loro rapida ricerca**
- **necessaria interazione con 2° livello screening**
- necessari RT per l'attuazione in modo continuativo

Inserimento di casi a diagnosi conosciuta

- **sollecita l'attenzione dei lettori**
- **ha un impatto immediato**
- **estremamente difficile da mettere in atto**

Valutazione della distribuzione delle diagnosi citologiche (per laboratorio e per lettore)

- **il confronto tra frequenze di categorie diagnostiche è possibile solo utilizzando lo stesso sistema di refertazione**
- **l'analisi delle frequenze diagnostiche può evidenziare eccessivi scostamenti dalle medie del laboratorio, indicativi di un utilizzo difforme dei criteri diagnostici (accuratezza e riproducibilità)**
- **consente l'adozione di eventuali correttivi**

Predittività categorie diagnostiche

valuta la capacità di una singola categoria diagnostica di individuare lesioni CIN 2+ (accuratezza)

Correlazione cito-istologica

- **consente di calcolare la predittività delle categorie diagnostiche**
- **necessaria interazione con 2° livello**

Letture set standard di vetrini/immagini digitali

- **set standard comprensivo di tutte le categorie diagnostiche**
- **stesso sistema di refertazione**
- **diagnosi di riferimento**
- **monitoraggio concordanza interosservatore**
- **monitoraggio concordanza intraosservatore a distanza di tempo**
- **deve essere previsto il tempo necessario per la lettura e per eventuali riunioni di valutazione**
- **miglioramento qualità della lettura (accuratezza e riproducibilità)**

Letture set operativi di vetrini/immagini digitali

- **set costruiti ad hoc riunendo casi complessi**
- **stesso sistema di refertazione**
- **diagnosi di riferimento**
- **monitoraggio concordanza interosservatore**
- **monitoraggio concordanza intraosservatore a distanza di tempo**
- **deve essere previsto il tempo necessario per la lettura e per eventuali riunioni di valutazione**
- **miglioramento qualità della lettura (accuratezza e riproducibilità)**

Set allestiti dal laboratorio stesso o provenienti dall'esterno.

Qualora i set vengano costruiti all'interno del laboratorio, è necessario prevedere il tempo necessario per farlo. In entrambi i casi il miglior utilizzo è per le eventuali necessità di formazione/retraining dei lettori.

Principali procedure di CdQ esterno in citologia cervicale

Lettura set standard di vetrini/immagini digitali

- **set standard comprensivi di tutte le categorie diagnostiche**, raccolti dai laboratori partecipanti
- stesso sistema di refertazione
- diagnosi di riferimento
- concordanza interlaboratorio
- concordanza interosservatore
- concordanza intraosservatore a distanza di tempo
- deve essere previsto il tempo necessario per la lettura e per eventuali riunioni di valutazione
- incide sulla qualità della lettura (accuratezza e riproducibilità)

Lettura set operativi di vetrini/immagini digitali

- **set costruiti ad hoc riunendo casi complessi**, raccolti dai laboratori partecipanti
- stesso sistema di refertazione
- diagnosi di riferimento
- concordanza interlaboratorio
- concordanza interosservatore
- concordanza intraosservatore a distanza di tempo
- deve essere previsto il tempo necessario per la lettura e per eventuali riunioni di valutazione
- incide sulla qualità della lettura (accuratezza e riproducibilità)

Test di profitto

procedura incisiva non tanto sull'accuratezza, quanto sul livello di preparazione dei singoli lettori

Standard accettabile o standard desiderabile ?

Raccomandazioni per il controllo di qualità in citologia cervico-vaginale

A cura di:
Massimo Confortini, Gioia Montanari, Sonia Prandi

Con il contributo di:
Loredana Alasio, Riccardo Arino, Gaetano Bullamante, Maria Luisa Carcangiu,
Maria Paola Carriaggi, Francesca Maria Carozzi, Valeria Cocchi, Paolo Dalla Palma,
Luigi Di Bonito, Cesare Gentili, Bruno Ghiringhelli, Maria Rosaria Giovagnoli,
Giovanna Migliore, Daria Minucci, Roberto Navone, Franca Parisio, Antonella Pellegrini,
Guglielmo Ronco, Galliano Tinacci, Laura Viberti

GISCI

Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma



Controlli di qualità interni			
Carico di lavoro pap/anno	Standard accettabile	Standard desiderabile	
<15.000	<ul style="list-style-type: none"> • Monitoraggio statistico delle risposte citologiche • Predittività classi diagnostiche • Revisione falsi negativi 	Lettura set operativi di vetrini*	Rescreening 10%**
15.000-25.000			Lettura collegiale
>25.000			Lettura collegiale Rilettura rapida o/e Rescreening con l'ausilio di sistemi di lettura automatici***

Controlli di qualità esterni		
Carico di lavoro	Standard accettabile	Standard desiderabile
Laboratorio con <15.000 Pap per anno	Lettura set di vetrini/immagini digitali	Lettura collegiale inter-laboratorio*
Laboratorio con 15.000-25.000 Pap per anno		Test di profitto**
Laboratorio con >25.000 Pap per anno		Test di profitto** Rescreening con sistemi di lettura automatici***

Considerando



Centralizzazione dei laboratori in gran parte delle Regioni, per introduzione test HPV primario
Diminuzione dei Pap test in seguito all'introduzione del test HPV primario
Raccomandazioni per il CdQ della citologia di triage dopo test HPV positivo



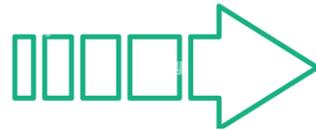
Miglioramento tecnologico (informatico, digital pathology)



Carenza di lettori e di risorse umane

Fattibilità ?

Standard Accettabile/Desiderabile



Livello qualitativo più alto possibile
(metodologie basate sull'evidenza)

CdQ interno

Valutazione della distribuzione delle diagnosi citologiche (per laboratorio e per lettore)
Predittività categorie diagnostiche
Peer review (borderline, complessi, positivi)
Revisione FN

CdQ esterno

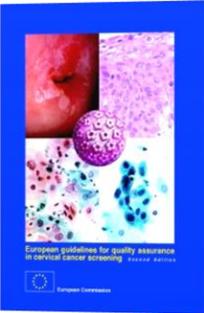
Lettura set standard e set operativi vetrini/vetrini digitali/immagini digitali
Riunioni di valutazione (intra e interlaboratorio)

+ VEQ



Poco personale/mancanza di tempo

I CdQ, e la loro conservazione (cartacea o informatica), devono essere inseriti nella routine quotidiana come elementi della qualità diagnostica, in quanto raccomandati dalle LLGG: è necessario pertanto che siano previsti dalla programmazione regionale e nell'organizzazione del laboratorio (carichi di lavoro/procedure/istruzioni operative).



Controllo fiscale/coercitivo

Sono noiosi

La verifica della qualità è uno strumento per migliorare la propria performance. Necessaria la scelta di procedure adeguate per valutare e migliorare la qualità della lettura, ma che non comportino eccessivo carico di lavoro. Il CdQ, soprattutto interlaboratorio, è un'occasione di scambio e di crescita.

Peer review ASC-US e LSIL: eccessivo carico di lavoro (soprattutto in citologia di triage)

La citologia di triage deve aumentare la specificità del test HPV e necessita di particolare monitoraggio dell'invio al secondo livello.

La categoria ASC-US, non utilizzata in citologia di triage, deve essere a maggior ragione valutata collegialmente o almeno con second opinion.



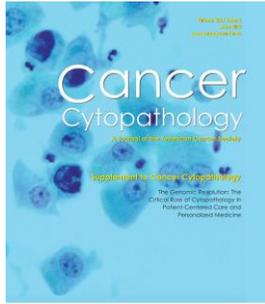
Non possiamo certo farci carico dell'organizzazione dei CdQ interlaboratorio!

Nelle regioni con centralizzazione (2-3 laboratori)

A livello nazionale...



Si può fare!



June 2017 WILEY

Measuring and Assuring Quality Performance in Cytology: A Toolkit

Yael K. Heher, MD, MPH; Yigu Chen, MPH; and Paul A. VanderLaan, MD, PhD

doi.org/10.1002/cncy.21831

...with the increasing burden of clinical care, daily operations, and regulatory compliance, quality management risks becoming just another box to check on a long list of onerous tasks.

To have a true understanding of performance, one first must monitor accurate and timely quality data.

This tenet is complicated by the fact that the collection of these data is frequently time-consuming, manual, and not directly reimbursed.

...Once externally mandated performance targets are met, laboratory directors and managers may believe that success has been achieved, and cease looking for new metrics to follow (ie, the mentality of “if it’s not broken, don’t fix it”).

The inherent problem with this philosophy is that there inevitably are other complex processes and outcomes that are not being measured, which may only become apparent once an adverse event or near miss occurs.

...how do we shift from monitoring successful performance alone toward shining a light on vulnerabilities with an eye toward growth?

→ by using a real-time, reliable, and easy-to-understand system for reviewing data

→ by promoting a cultural shift from success as defined by status quo performance to success as defined by the capacity for growth and performance delta

Cos'è la Qualità?

La qualità non è parte della mente, né parte della materia.
E' una terza entità.....benché non sia definibile.



Voi sapete cos'è

Grazie per l'attenzione