

Bethesda 2001

- Qualité du prélèvement
- Classification générale
- Interprétation/ résultats
- Lecture automatique
- Tests complémentaires
- Notes et recommandations

Le système de Bethesda actualisé en 2001 est recommandé pour la formulation du compte-rendu cytologique

Principaux changements :

- La catégorie « échantillon satisfaisant, mais limité par » (SBLB) dans le système de Bethesda 1991, parfois source de confusions, est supprimée : le prélèvement peut être interprété ou non ;
- L'absence de cellules endocervicales doit être signalée dans le compte-rendu, mais ne constitue pas à elle seule un critère de non-interprétabilité ;
- Le regroupement des catégories « normales » et « modifications bénignes » en une seule catégorie : « absence de lésion malpighienne intra-épithéliale ou de signe de malignité » ;
- L'interprétation plus restrictive des « atypies des cellules malpighiennes de signification indéterminée » ;
- L'individualisation de la catégorie « adénocarcinome in situ ».

Prélèvement satisfaisant et absence de cellules endocervicales

- Etudes donnant des résultats divergents entre la prévalence des SIL et la présence ou l'absence de cellules endocervicales
- Les études rétrospectives de cohorte des frottis ne comportant pas de cellules endocervicales ne montrent pas plus de SIL au cours du suivi que les frottis avec des cellules endocervicales
- Les études cas-contrôle rétrospectives ne montrent pas d'association entre les faux négatifs et l'absence de cellules endocervicales

*ASCCP : Patient management Guidelines.
Am J Clin Pathol 2002, 118, 714-18.*

Recommendations of follow-up for women with a negative test lacking an endocervical/transformation zone

- Repeat cytology in 12 months
- Repeat cytology in 6 months :
 - previous squamous abnormality
 - previous glandular abnormality
 - Positive HPV test within 12 months
 - Clinician inability to clearly visualize the cervix or sample endocervical canal.
 - Immunosuppression
 - Insufficient previous screening

Classification générale

- Pas de lésion intraépithéliale ou de malignité:
 - les micro-organismes
 - les modifications bénignes
- Anomalies épithéliales
- Autres : cellules endométriales chez une femme âgée de plus de 40 ans

Interpretation/resultats

Anomalies épithéliales

Cellules malpighiennes (squamous cells)

- Atypies des cellules malpighiennes (ASC)
- Lésion intraépithéliale de bas grade (LSIL)
- Lésion intraépithéliale de haut grade (HSIL)
 - évoquant une invasion
- Carcinome malpighien

Interpretation/resultats

Anomalies épithéliales

Cellules glandulaires

- Atypies des cellules { *endocervicales*
endométrales
glandulaires
- Atypies évoquant une néoplasie des cellules { *endocervicales*
glandulaires
- Adénocarcinome in situ
- Adénocarcinome { *endocervical*
endométrial
extra-utérin
non précisé

Terminologie cytologique de Bethesda réactualisée au cours de la Conférence du National Cancer Institute (Bethesda, Avril 2001)

✓ PAS DE LESION INTRAEPITHELIALE OU DE MALIGNITE

✓ ANOMALIES DES CELLULES EPITHELIALES

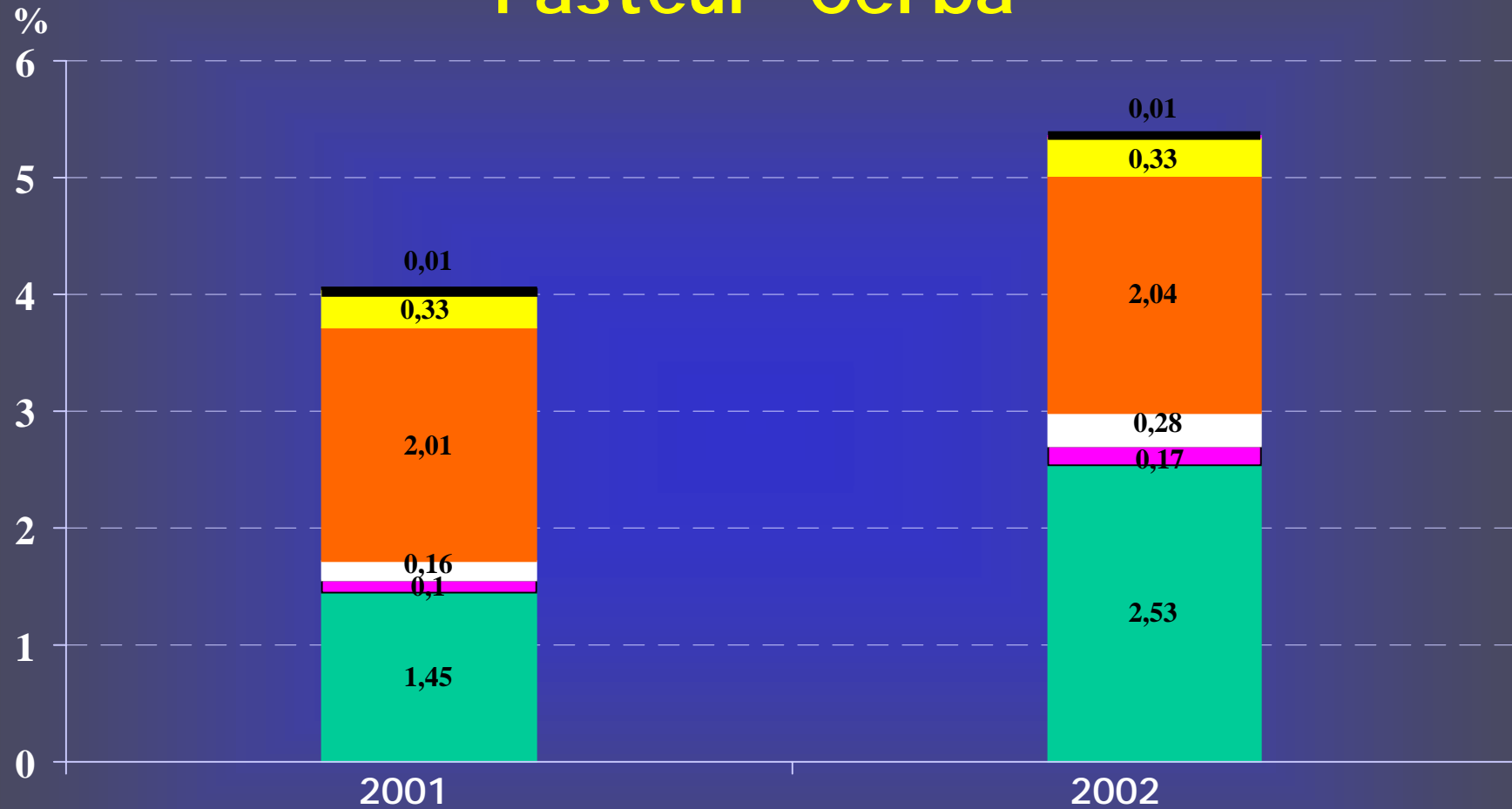
✓ Cellules malpighiennes (squamous cells)

- Atypies des cellules malpighiennes (atypical squamous cells)
 - de signification indéterminée (ASC-US)
 - ne permettant pas d'exclure une lésion intraépithéliale de haut grade (ASC-H)
- Lésion malpighienne intraépithéliale de bas grade (LSIL) comprenant la koilocytose (effet cytopathogène des PVH), la dysplasie légère et le CIN I
- Lésion malpighienne intraépithéliale de haut grade (HSIL) comprenant la dysplasie modérée ou sévère, le carcinome in situ et les CIN 2 ou 3
- Carcinome malpighien

✓ Cellules glandulaires

- Atypies
 - des cellules endocervicales
 - des cellules endométriales
 - des cellules glandulaires (origine non spécifiée)
- Atypie en faveur d'une néoplasie
- Adénocarcinome endocervical *in situ*
- Adénocarcinome (endocervical, endométrial, extra-utérin, origine non précisée)

Positive cases cytology Pasteur-Cerba



ASC-US

AGC

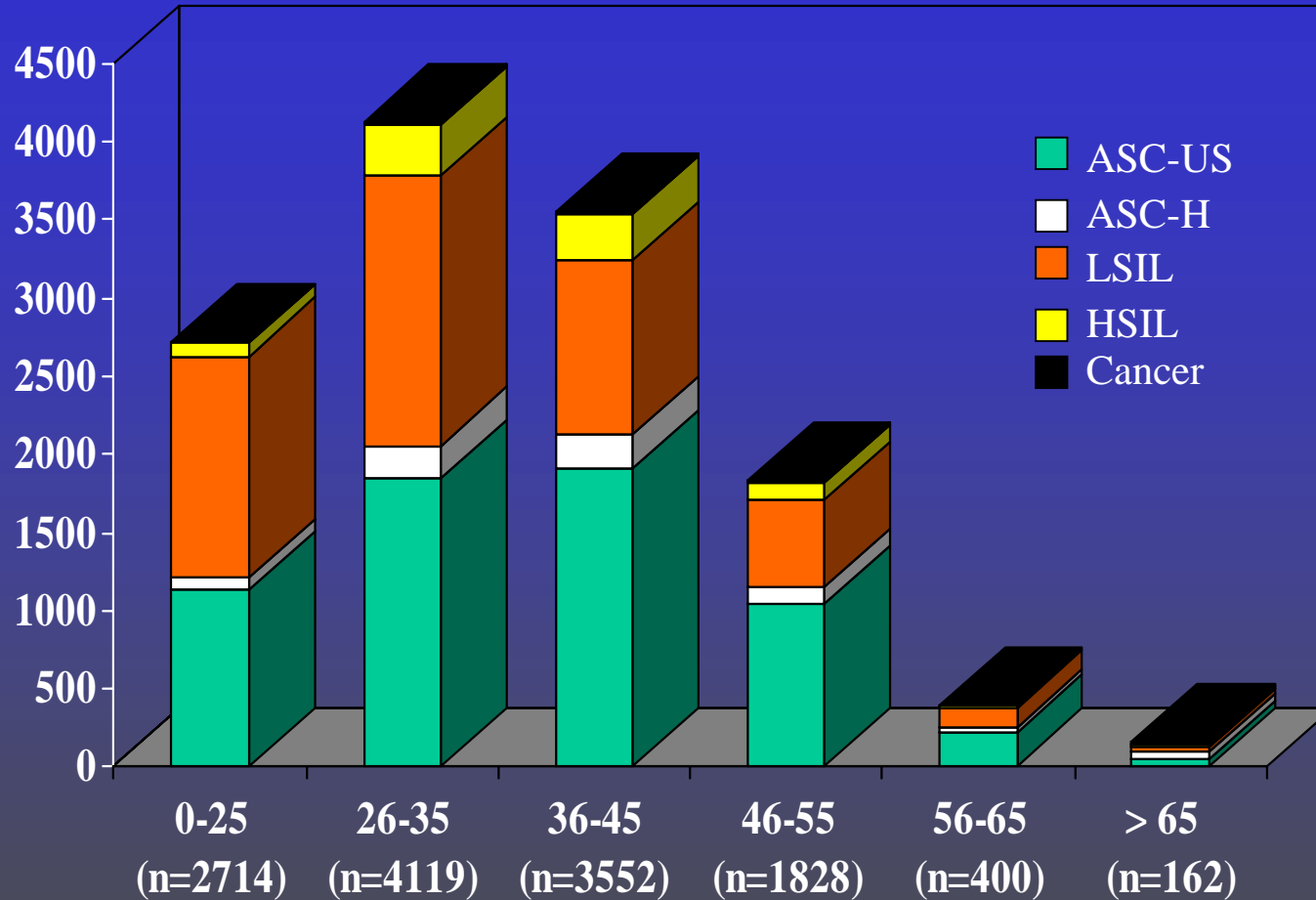
ASC-H

LGSIL

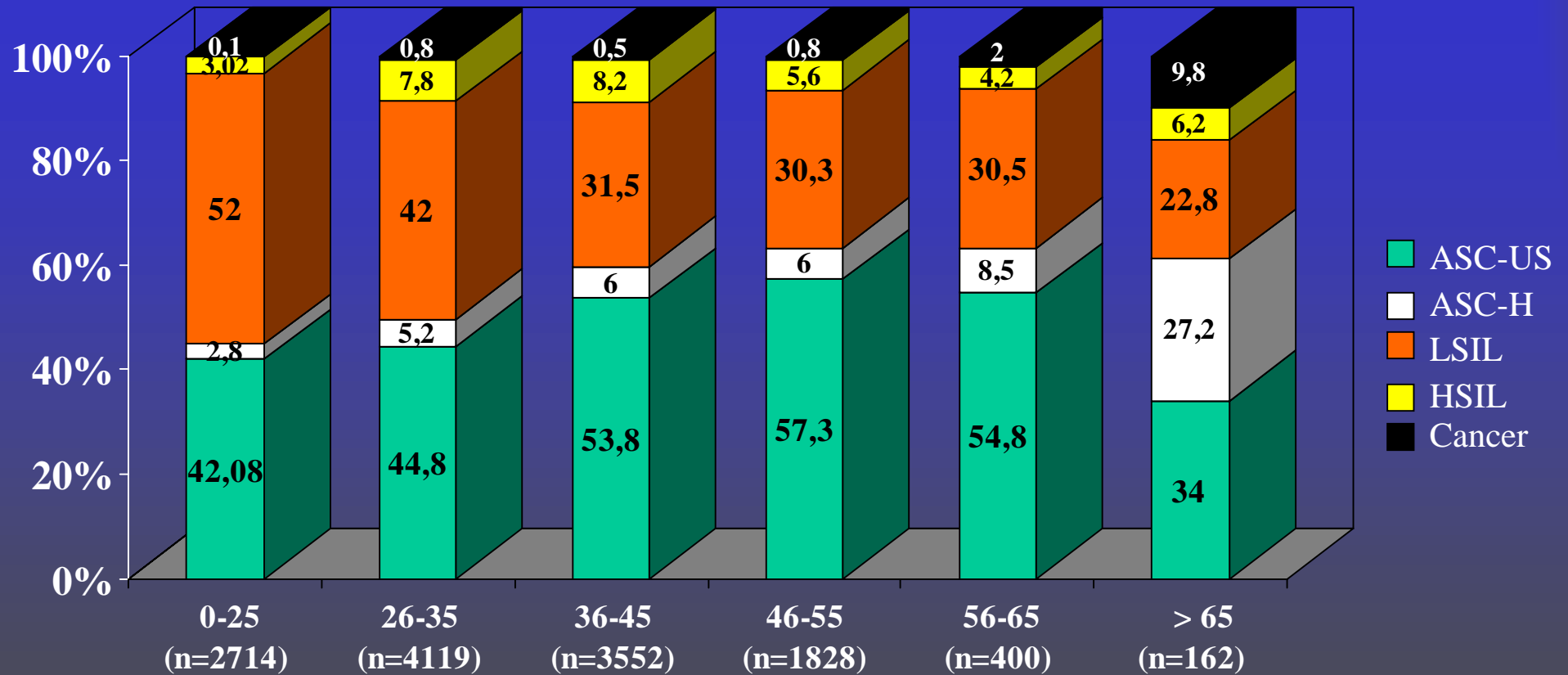
HGSIL

AIS/ADK

Positive cases for various age group Laboratory Pasteur-Cerba (2002)



Positive cases for various age group Laboratory Pasteur-Cerba (2002)



Thin Layer Cytology available in Europe

- Thin Prep Pap Test® (Cytyc)
- Autocyte Prep® (TriPath)
- Cytoscreen System® (Seroa)
- Easyprep® (Labonord)
- Cytoslide® (Menarini)
- PapSpin ® (Shandon)

Specimen adequacy to conventional and Thin-Layer cytology

Authors	Unsatisfactory %	
	Conventional	Thin-Layer
Bishop 1998	1	0,6
Bolick 1998	1.08	0.29*
Papillo 1998	13.83	6.54 *
Vassilakos 1998	1.8	0.4
Carpenter 1999	0.6	0.3
Diaz-Rosario 1999	0.22	0.67*
Yeoh 1999	1.36	0.56*
Khalbuss 2000	< 1	0
Minge 2000	0.9	0.6
Monsonogo 2000	0.48	0.53*
Weintraub 2000	0.25	0.18
Bergeron 2001	11.6	0.8*
Marino 2001	0.33	0.10
Obwegeser 2001	0	1.4*
Park 2001	1	1.2

* $p < 0.05$

Recommandations pour la pratique clinique. Conduite à tenir devant une patiente ayant un frottis cervico-utérin anormal. ANAES 2002

Frottis conventionnel de Papanicolaou ou Frottis en milieu liquide

- La qualité du prélèvement est essentielle pour les 2 méthodes
- Le frottis en milieu liquide réduit le nombre de frottis non interprétables
- Le frottis en milieu liquide permet l'utilisation du matériel résiduel pour d'autres méthodes diagnostiques, en particulier la réalisation d'un test HPV

Diagnosis according to conventional and thin layer cytology

<i>Authors</i>	<i>Low grade SIL</i> (%)		<i>High grade SIL</i> (%)		<i>ASC-US</i> (%)	
	<i>Conventional</i>	<i>Thin layer</i>	<i>Conventional</i>	<i>Thin layer</i>	<i>Conventional</i>	<i>Thin layer</i>
Bishop 1998	4.0	4.3	-	-	6.3	6.1
Bolick 1998	0.80	2.25*	0.30	0.82*	2.33	2.94*
Hutchinson 1999	3	3.4	1.5	1.6	1.8	7.5
Yeoh 1999	1.68	2.66*	1.34	1.71*	3.64	1.72*
Khalbuss 2000	9.9	11.7	5.8	7.1	8.6	6.5
Minge 2000	3	4.1	1.3	1.6	6.8	5.5
Vassilakos 2000	0.9	2.9*	0.3	0.5*	3.5	1.9*
Weintraub 2000	0.5	1.8*	0.1	0.5*	1.5	2.4*
Bergeron 2001	20.2	23.8	32.4	35.8	16.2	16.0
Marino 2001	1.38	2.0*	0.38	0.82*	1.20	1.33
Park 2001	6.2	5.6	11.6	10.6	4.3	2.7
Obweseger 2001	3.7	4.7	1.8	1.6	1.4	1

*p<0.05

Recommandations pour la pratique clinique. Conduite à tenir devant une patiente ayant un frottis cervico-utérin anormal. ANAES 2002

Cytologic diagnoses in women having a first screening test performed by gynecologists who modified their technique in the period 1998-2001



C.Bergeron, F.Fagnani ; Acta cytol 2003 (in press)

Sensitivity and specificity of Conventional and Thin Layer Cytology

Studies performed in high-risk population and/or a non contemporary control group or split-sample techniques

Authors	Sensitivity		Specificity	
	Conventional	Thin Layer	Conventional	Thin Layer
Bishop 1998	0.78	0.89	0.17	0.45
Hutchinson 1999	0.69	0.88	-	-
Yeoh 1999	-	0.97	-	0.37
Khalbuss 2000	0.59	0.70	0.87	0.90
Minge 2000	0.62	0.53	0.89	0.79
Bergeron 2001	0.81	0.86	0.39	0.43
<i>first sample</i>	0.79	0.89	0.41	0.36
Park 2001	0.89	0.83	0.70	0.83

Histological correlation with cytological epithelial abnormalities diagnosed in the first screening population

Group	Cytological results	N	Biopsy n (%)	CIN I n (%)	CIN II-III n (%)
C-S®	ASCUS	173	64 (37%)	12 (18.8%)	8 (12.5%)
	LGSIL	174	94 (54%)	25 (26.6%)	14 (14.9%)
	HGSIL	41	34 (83%)	2 (5.9 %)	25 (73.5%)
Conventional	ASCUS	85	31 (36%)	2 (6.4 %)	-
	LGSIL	116	73 (63%)	16 (21.9%)	6 (8.2%)
	HGSIL	28	19 (68%)	2 (10.5%)	9 (47.4%)

C.Bergeron, F.Fagnani ; Acta cytol 2003 (in press)

Sensitivity and specificity of Conventional and Thin Layer Cytology

Prospective studies in general population with contemporary comparison and direct-to-vial techniques

Authors	Sensitivity		Specificity	
	Conventional	Thin Layer	Conventional	Thin Layer
Bolick 1998	0.85	0.95	0.36	0.58
Yeoh 1999	-	0.97	-	0.37
Clavel 2001	0.68	0.88	0.95	0.93

Frottis conventionnel de Papanicolaou ou Frottis en milieu liquide

- La qualité du prélèvement est essentielle pour les 2 méthodes
- Le frottis en milieu liquide réduit le nombre de frottis non interprétables
- Le frottis en milieu liquide permet l'utilisation du matériel résiduel pour d'autres méthodes diagnostiques, en particulier la réalisation d'un test HPV

- Les données disponibles en 2002 ne sont pas suffisantes pour privilégier le frottis en milieu liquide en termes de sensibilité et surtout de spécificité

Liquid based cytology

Requirements

- ➡ Retraining of smear takers
- ➡ Retraining of medical and non medical laboratory staff
- ➡ Additional costs for material
- ➡ Additional preparation

Synthèse des coûts du frottis en milieu liquide estimés dans la littérature

Etudes/Pays	Coûts inclus	Coûts exclus	Coûts identiques	Surcoût calculé (conversion en euro)
Méréa 2001 France	Consommables Equip.matériel Charges de fonction. Administration,gestion Salaires	Transport Stockage Apprentissage		2.44 (privé) 2.59 (public)
Grohs 1998 Etats Unis	Consommables Equip.matériel Salaires Administration Gestion	Transport Stockage Apprentissage	Salaires Administration Gestion	3.56
Payne 2000 Royaume Uni	Consommables Equip.matériel	Transport Stockage Apprentissage	Salaires	5.8
AHCPR 1999 Etats Unis	Consommables Equip.matériel	Transport Stockage	Préparation Lecture	6.27
Hutchinson 2000 Etats Unis	Préparation Lecture/relecture Consommables	Transport Stockage Apprentissage	Préparation Lecture/ Relecture	10.91

Frottis conventionnel de Papanicolaou ou Frottis en milieu liquide

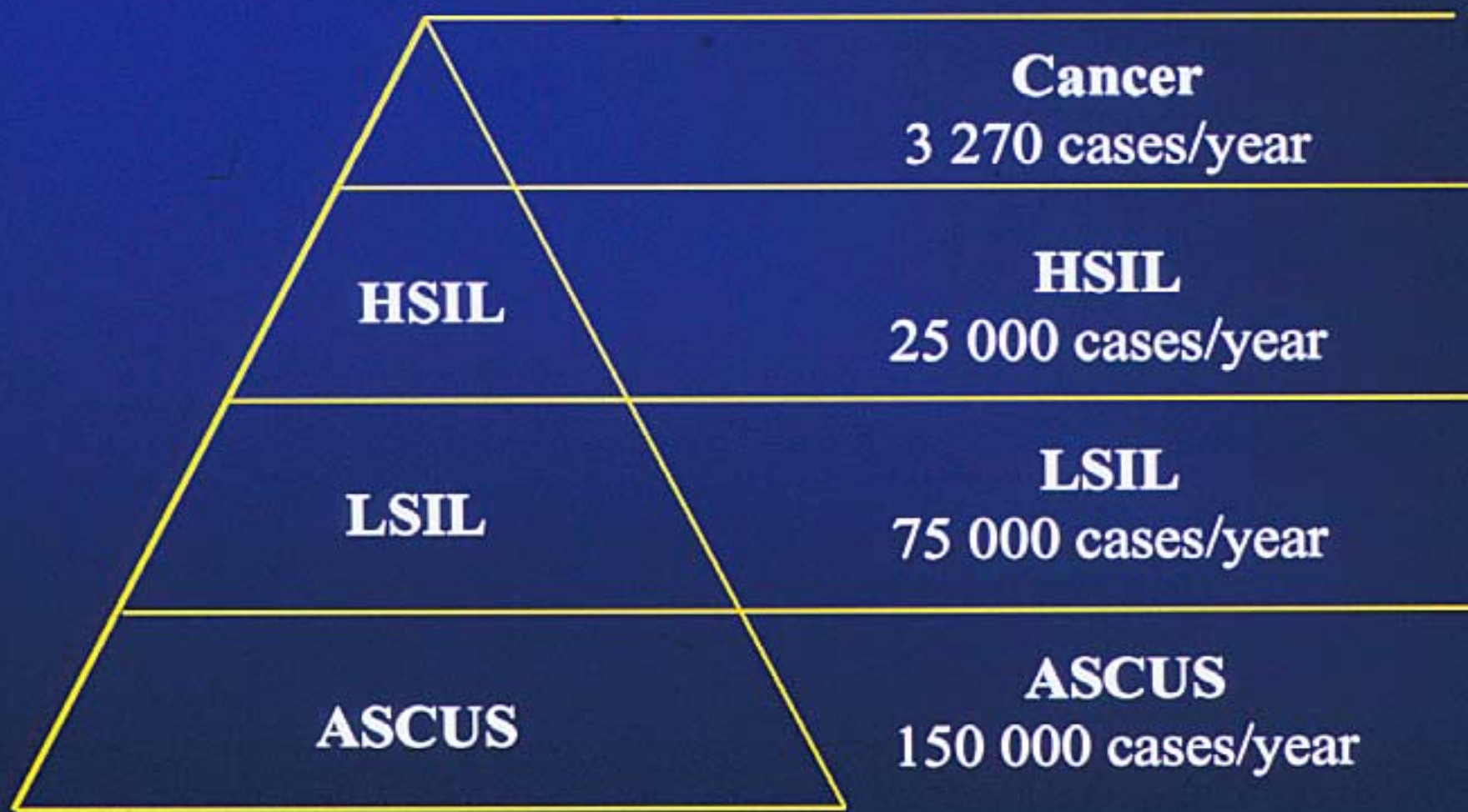
- La qualité du prélèvement est essentielle pour les 2 méthodes
- Le frottis en milieu liquide réduit le nombre de frottis non interprétables
- Le frottis en milieu liquide permet l'utilisation du matériel résiduel pour d'autres méthodes diagnostiques, en particulier la réalisation d'un test HPV
- Les données disponibles en 2002 ne sont pas suffisantes pour privilégier le frottis en milieu liquide en termes de sensibilité et surtout de spécificité
- Le frottis en milieu liquide est plus coûteux que le frottis conventionnel. Les aspects coût/efficacité sont inconnus en 2002. Ils doivent être considérés et nécessitent des études complémentaires

Natural history of SIL

	Regression % (95% CI)	Progression % (95% CI)	K % (95% CI)
ASCUS	68 (57-79)	7 (0.8-13.5)	0.25 (0-2)
LSIL	47 (36-59)	21 (6-36)	0.15 (0-0.7)
HSIL	35 (17-53)	23 (13-33)	1.44 (0-4)

Melnikow et al, Obstet Gynecol 1998,92,727-735

Estimate Incidence of epithelial abnormalities in France



Clinically important lesions

- High grade
- Persistent low grade

LSIL Management

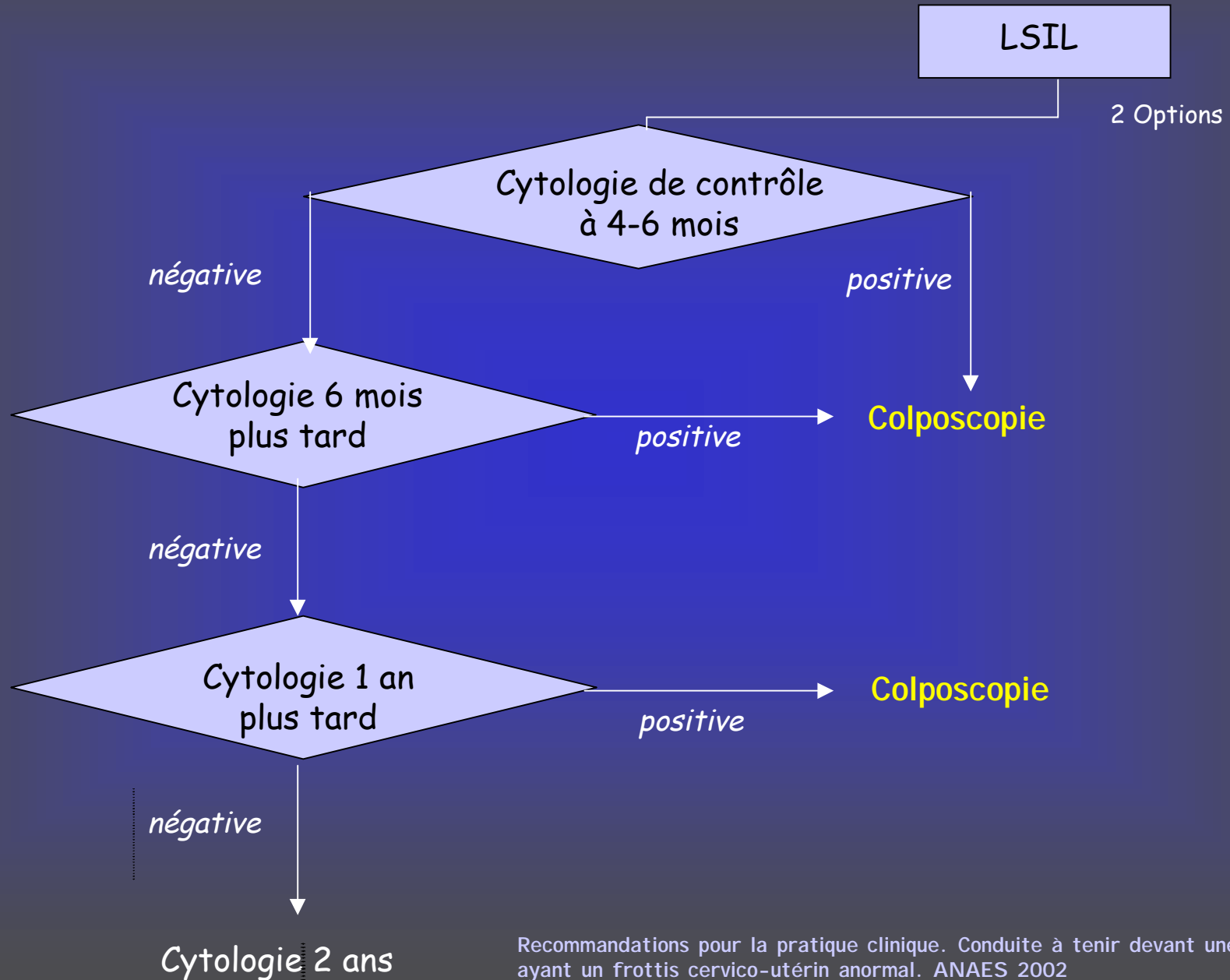
Key recommendations:

Colposcopy is the recommended management of women with LSIL.

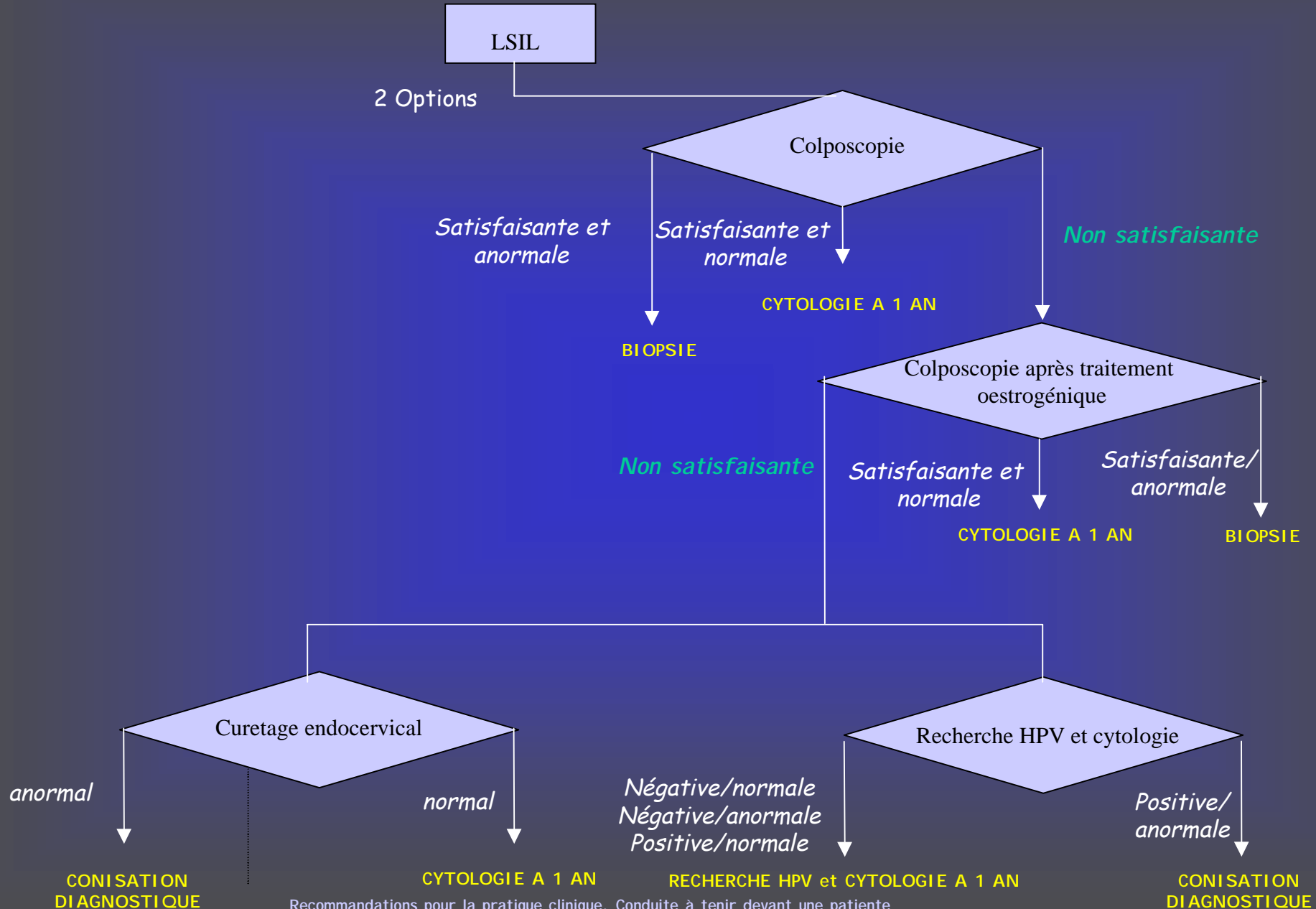
Subsequent management options depend on whether:

a lesion is identified, the colposcopic examination is satisfactory, or if the patient is pregnant

Conduite diagnostique en cas de frottis cervico-utérin avec lésion malpighienne intraépithéliale de bas grade (LSIL)



Conduite diagnostique en cas de frottis avec lésion malpighienne Intraépithéliale de bas grade (LSIL)



A typical Squamous Cells (ASC)

- A typical squamous cells
 - of undetermined significance (ASC-US)
 - cannot exclude HSIL (ASC-H)

Prevalence of CIN in ASC

<i>Author</i>	<i>Setting</i>	<i>% ASC</i>	<i>No.</i>	<i>CIN1</i>	<i>CIN2+</i>
<i>Slawson</i>	FP	6.0%	137	42%	12%
<i>Lachman</i>	Lab	4.5%	560	19%	17%
<i>Nyirjesy</i>	Prvt	3.1%	227	25%	5%
<i>Manos</i>	HMO	3.5%	995	13%	7%
<i>Shlay</i>	Public	5.4%	195	28%	8%
<i>Solomon</i>	Multi	N.A.	2324	20%	15%

Many do not split out ASC-H or "suggestive of repair"

Where CIN 2,3 is Found

Biopsy-confirmed CIN 2,3

Pap Result

Kinney

Lonkey

Col. Univ.

ASC

44%

36%

49%

LSIL

20%

43%

20%

HSIL

28%

16%

30%

Burden of Disease in ASC - US

Individual's risk of CIN 2,3 is 5 - 17%

Approximately 33 - 50% of CIN 2,3 occurs in women with ASC Pap results

However, individual's risk of cancer only about 1:1000

Cytology follow-up or HPV testing for diagnosing HGCI N in patients with an initial ASCUS smear

Authors	<i>Cytology follow-up</i>		<i>HPV testing for high-risk</i>		
	n	Sensitivity	Colposcopy	Sensitivity	Colposcopy
Wright et al,1998	144	0,67	63 %	0,90	60 %
Manos et al,1999	995	0,76	39 %	0,89	40 %
Bergeron et al,2000	111	0,67	32 %	0,83	43 %
Shlay et al, 2000	195	NA	NA	0,93	31 %
Solomon et al,2001	2324	0,85	57 %	0,96	56 %

Cost-effectiveness model

<i>Conventional</i>	\$ 58 - \$ 94 *
<i>ThinPrep</i>	\$ 71 - \$ 107
<i>HPV HC II</i>	\$ 48.50
<i>Colpo / biopsy</i>	\$ 436

* \$15 for Pap; \$51 abnormal; \$22 office; \$21 time

Cost-effectiveness model

<i>Strategy</i>	<i>Total Cost</i>	<i>LE (yr)</i>	<i>Red CA</i>	<i>CE Ratio</i>
<i>No screening</i>	210	28.699		
<i>Ignore ASC</i>	1,423	28.787	84.1%	13,700
<i>Reflex HPV</i>	1,712	28.794	90.4%	36,100
<i>Repeat Pap</i>	1,820	28.794	90.1%	dominated
<i>Colpo all</i>	1,867	28.794	90.5%	905,300

**Kim et al, Cost-effectiveness of Alternative Triage Strategies for Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance JAMA 2002;287:2382-90*

2001 Consensus Guidelines

Management of ASC-US:

All three standard modalities are considered safe and effective (A I)

Because of costs, and patient convenience, "reflex" HPV testing *is preferred* if liquid-based cytology or co-collection available (A I)

Initial ASC-US Cytology

Repeat Pap x2
(4 - 6 mo intervals
colpo if \geq ASC)

HPV DNA test
(preferred if liquid cytology
or co-collection available)

Colposcopy

Costs of Alternative Triage Strategies for ASC-US

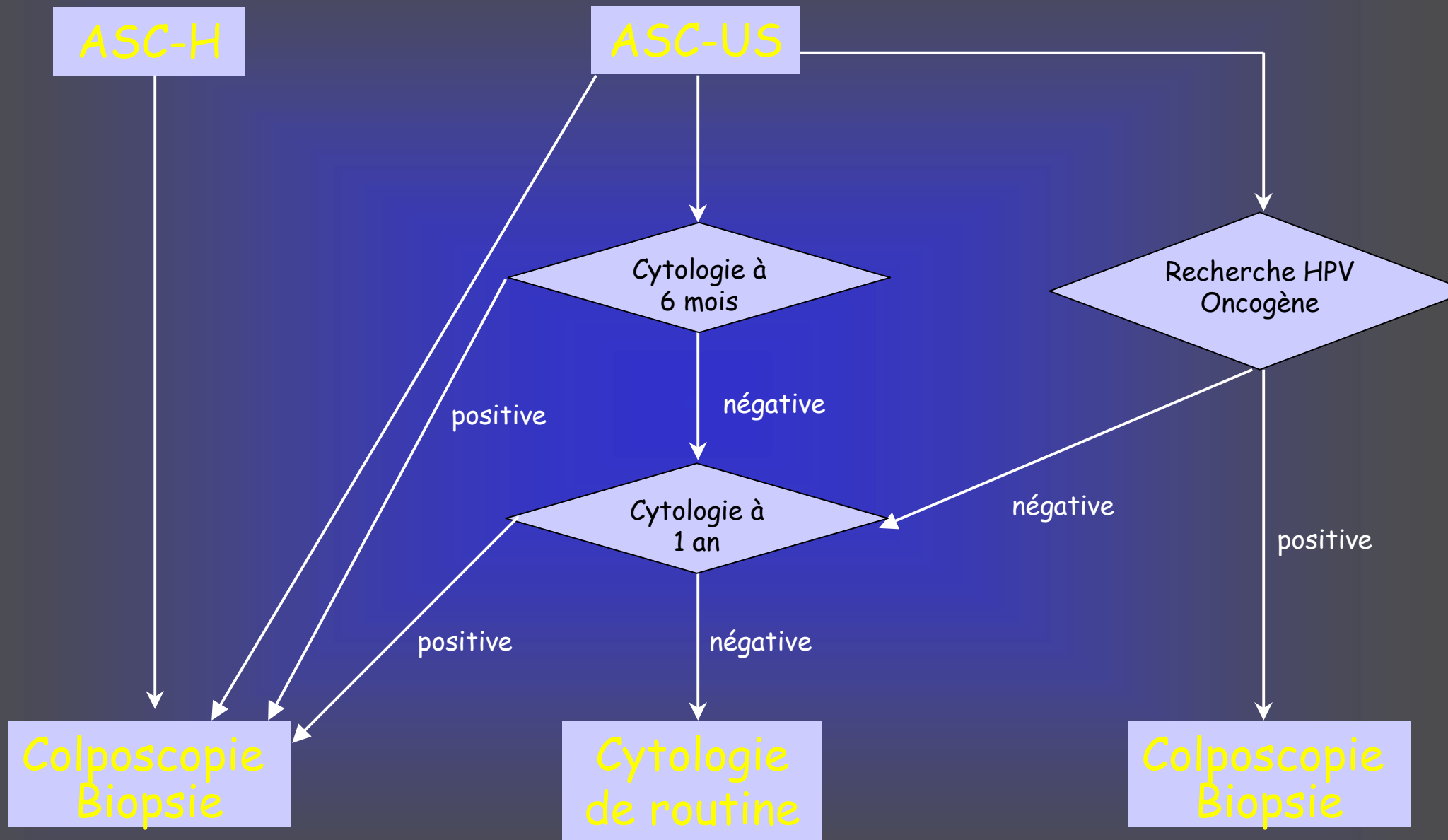
	USA*	France
Conventional cytology	15 \$	13 \$
ThinPrep cytology	28 \$	13 \$
Colposcopy	200-600 \$	20-80 \$
HPV DNA testing (Hybrid Capture II)	48 \$	27 \$

**Kim et al, Cost-effectiveness of Alternative Triage Strategies for Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance JAMA 2002;287:2382-90*

Valorisation des stratégies diagnostiques de suivi des frottis ASCUS (pour 100 ASCUS)

	Sensibilité	CIN détecté pour 100 ASCUS	Coût par CIN2/3 détecté	
			Valorisation Tarif	Valorisation Coûts réels des tests*
Colposcopie Systématique	1	10	508.7	508.7
Test HPV (frottis monocouche)	0.9	9	690.20	633.98
Test HPV (frottis conventionnel)	0.9	9	944.32	888.09
Suivi cytologique	0.6	6	1146.53	1150.53

Prise en charge des atypies des cellules malpighiennes ASC



Estimated annual contributions to squamous cervical cancer screening failures in the United States

CHARACTERISTIC	PERCENT	NUMBER OF WOMEN
Not screened	50	6280
Poorly screened	10	1260
Errors in follow-up	10	1260
Errors in sampling and interpretation	30	3770
TOTAL	100	12,560

Sawaya and Grimes, Obstet & Gynecol (94)307-10, 1999

American Cancer Society Guideline for the Early Detection of Cervical Neoplasia and Cancer

SCREENING INTERVAL AND LB TECHNOLOGY

- **ANNUALLY** : conventional cytology
- Every **TWO YEARS** : liquid based cytology
 - ✓ Increases of ASC-US and LGSIL with subsequent increases in referral of women to colposcopy and potential for ***overtreatment*** and ***increased health care costs*** and ***harms*** to patient