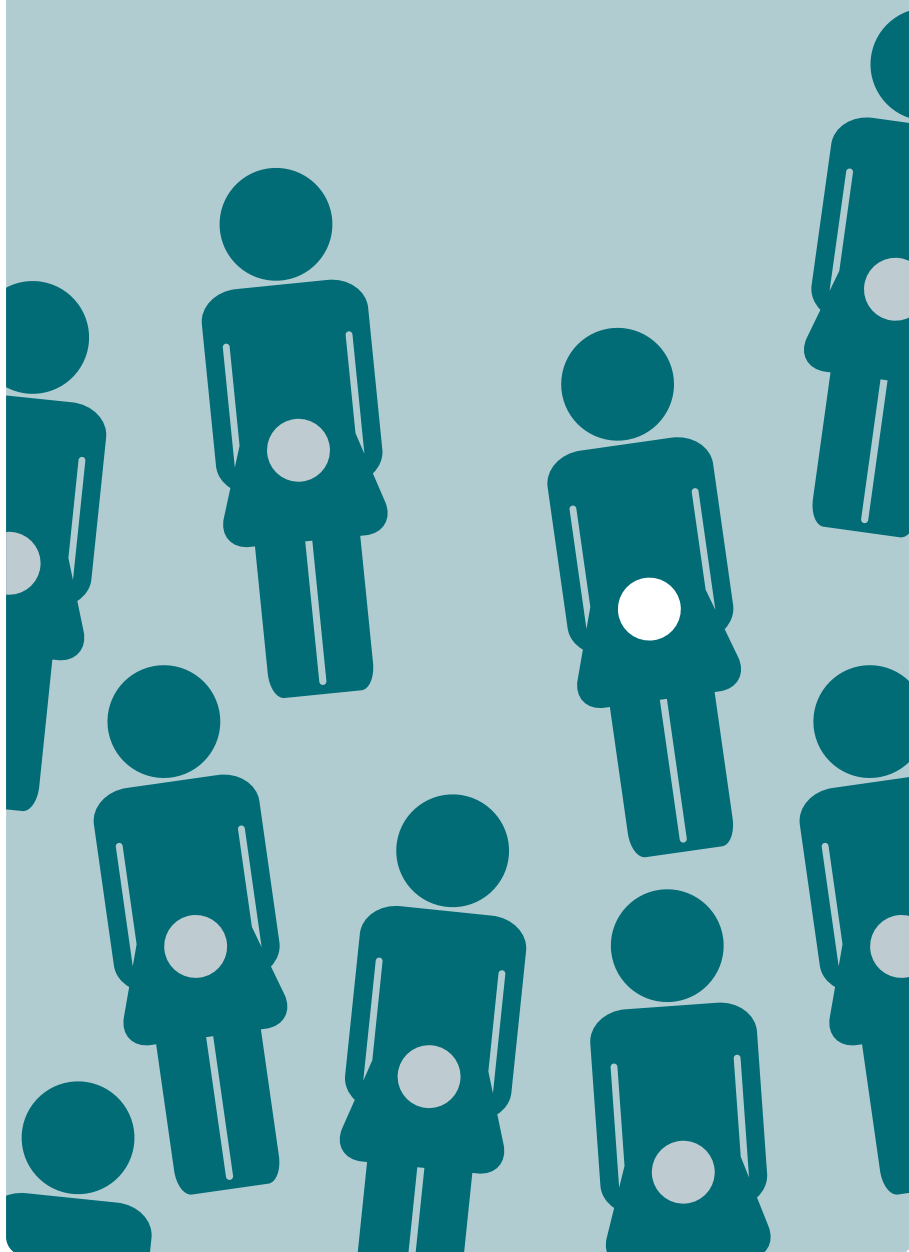


UTILIZZO DEL TEST HPV-HR
NEL TRIAGE DELLE ASC-US,
DELLE LSIL IN DONNE CON PIU'
DI 35 ANNI, NEL FOLLOW-UP DELLE
DONNE CON CITOLOGIA ASC-US+
DOPO UN APPROFONDIMENTO
DI SECONDO LIVELLO NEGATIVO
PER CIN2+ E NEL FOLLOW-UP
DOPO TRATTAMENTO DELLE LESIONI
CIN2-3: **AGGIORNAMENTO 2018**



Questo documento aggiorna e sostituisce il documento GISCI 2012

“Utilizzo del test HPV-HR nel triage delle ASC-US, delle LSIL in donne con più di 35 anni, nel follow up delle donne con citologia ASC-US+ dopo un approfondimento di secondo livello negativo per CIN2+ nonché del follow up delle lesioni CIN2-3 come indicatore di rischio di recidiva”.

IN QUESTA NUOVA VERSIONE

È stato aggiornato il capitolo 5 in cui sono riportate le raccomandazioni per il follow up dopo trattamento delle CIN2 e CIN3 approvate al Convegno nazionale GISCI 2017

(Ferrara 15 - 16 giugno 2017).

I capitoli 1-4 non sono stati oggetto di revisione.

A CURA DI

Massimo Confortini

Guglielmo Ronco

Francesca Maria Carozzi

Anna Iossa

Paolo Giorgi Rossi

del Gruppo trasversale GISCI sull'HPV: Francesca Maria Carozzi, coordinatrice, Anna Iossa, Mario Sideri †, Aurora Scalisi, Patrizio Raggi, Maria Luisa Schiboni, Guglielmo Ronco, Marco Zappa, Paolo Giorgi Rossi, Annarosa Del Mistro

e del Gruppo trasversale GISCI sul follow up dopo trattamento: Anna Iossa e Giovanni Maina Coordinatori, Andersson Karin Louise, Anselmi Riccardo, Baldoni Angelo, Boselli Fausto, Campari Cinzia, Carozzi Francesca Maria, Cianferoni Luciano, Costa Silvano, Cristiani Paolo, Del Mistro Annarosa, Fantin Gian Piero, Fumia Concetta, Garutti Paola, Giorgi Rossi Paolo, Landoni Fabio, Lelli Lisa, Maggino Tiziano, Minucci Daria, Luciano Mariani, Piazzesi Giovanna, Raggi Patrizio, Ribaldone Raffaella, Sandri Maria Teresa, Spolti Noemi, Torrini Barbara, Troncone Maria Grazia, Tufi Mariaconcetta, Venturelli Francesco, Venturoli Simona, Visioli Carmen Beatriz.

REVISIONE EDITORIALE 2018 A CURA DI

Anna Iossa, Paolo Giorgi Rossi, Francesco Venturelli, Annarosa Del Mistro.

Aggiornamento 2018 discusso e approvato dal Gruppo di lavoro e successivamente ratificato dall'Assemblea GISCI il 15/06/2017.

PER COMUNICAZIONI

Segreteria GISCI
segreteria@gisci.it

PROGETTO GRAFICO

EVIDENZIA immagine&comunicazione - Belluno

INDICE

INTRODUZIONE	2
1 TRIAGE E GESTIONE DELLE DONNE CON CITOLOGIA ASC-US	3
1.1 Triage delle donne con citologia ASC-US	3
1.2 Gestione delle donne con citologia ASC-US e HPV-HR come test di triage	3
1.3 Gestione delle donne con citologia ASC-US, test HPV-HR positivo e approfondimento di 2° livello negativo per CIN2+	4
2 TRIAGE E GESTIONE DELLE DONNE CON CITOLOGIA LSIL	5
2.1 Triage delle donne con citologia di primo livello LSIL	5
2.2 Gestione delle donne con citologia LSIL e HPV-HR come test di triage	5
2.3 Gestione delle donne con citologia LSIL e approfondimento di 2° livello negativo per CIN2+	5
3 GESTIONE DELLE DONNE CON CITOLOGIA AGC	7
4 GESTIONE DELLE DONNE CON CITOLOGIA ASC-H E HSIL	7
BIBLIOGRAFIA CAPITOLI 1, 2, 3, 4	10
LIVELLO DELLE EVIDENZE E FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI	11
5 RACCOMANDAZIONI PER IL FOLLOW UP DELLE DONNE TRATTATE PER CIN2 O CIN3	12
5.1 Ambiti coperti dalle raccomandazioni (scopo)	12
5.2 Metodologia utilizzata	12
5.3 Elenco delle domande	13
BIBLIOGRAFIA CAPITOLO 5	16
BIBLIOGRAFIA AGGIUNTIVA	18
APPENDICE 1: REVISIONE SISTEMATICA DEI FATTORI DI RISCHIO PER RECIDIVA	20
APPENDICE 2: CRONOLOGIA DELLE EDIZIONI PRECEDENTI	23

INTRODUZIONE

Questo documento aggiorna e sostituisce il documento Gisci 2012 "Utilizzo del test HPV-HR nel triage delle diagnosi citologiche di ASC-US e delle diagnosi di LSIL in donne con più di 35 anni nonché del follow-up delle lesioni CIN2-3 come indicatore di rischio di recidiva" **(1)**.

La prima sezione del documento (primi 4 capitoli) riguarda l'utilizzo del test HPV-HR nel triage delle diagnosi citologiche di ASC-US e delle diagnosi di LSIL in donne con più di 35 anni ed è stata aggiornata nel 2012.

La seconda sezione (capitolo 5) riguarda l'utilizzo del test HPV-HR nel follow up dopo trattamento delle lesioni CIN2 e CIN3 ed è stata aggiornata nel 2018.

La prima sezione del documento è il risultato di un'analisi della letteratura, delle Linee guida europee, statunitensi e inglesi, e delle raccomandazioni delle società scientifiche e agenzie governative più influenti. Questo lavoro, però, non è un protocollo di colposcopia o una linea guida, per le quali si rimanda ai documenti delle società scientifiche italiane **(2,3)** o al capitolo di riferimento delle Linee guida europee **(4)**, ma uno strumento che fornisce indicazioni su come e quando è possibile inserire il test HPV-HR nel follow-up post colposcopia delle ASC-US, delle LSIL, delle ASC-H e delle HSIL.

Fondamentalmente, il documento si basa sul fatto che il test HPV-HR ha un alto valore predittivo negativo e questo rende possibile ridurre e uniformare i controlli di follow-up.

Le indicazioni fornite si differenziano a seconda del rischio di CIN2 o lesioni più gravi (CIN2+) attribuibile alla donna sulla base della citologia di primo livello. Ciò porta a considerare due gruppi di donne: quelle con ASC-US e LSIL e quelle con ASC-H, AGC e HSIL. Tale divisione è in accordo con il valore predittivo positivo (VPP) per CIN2+ di queste categorie citologiche nei programmi di screening italiani **(figura 1)**. Vista la non trascurabile componente di rischio non HPV correlata nelle lesioni ghiandolari, non sono state prodotte indicazioni particolari per la gestione delle donne con citologia di base AGC, ma sono stati semplicemente riportati i protocolli previsti per tale classe citologica dalle principali Linee guide internazionali.

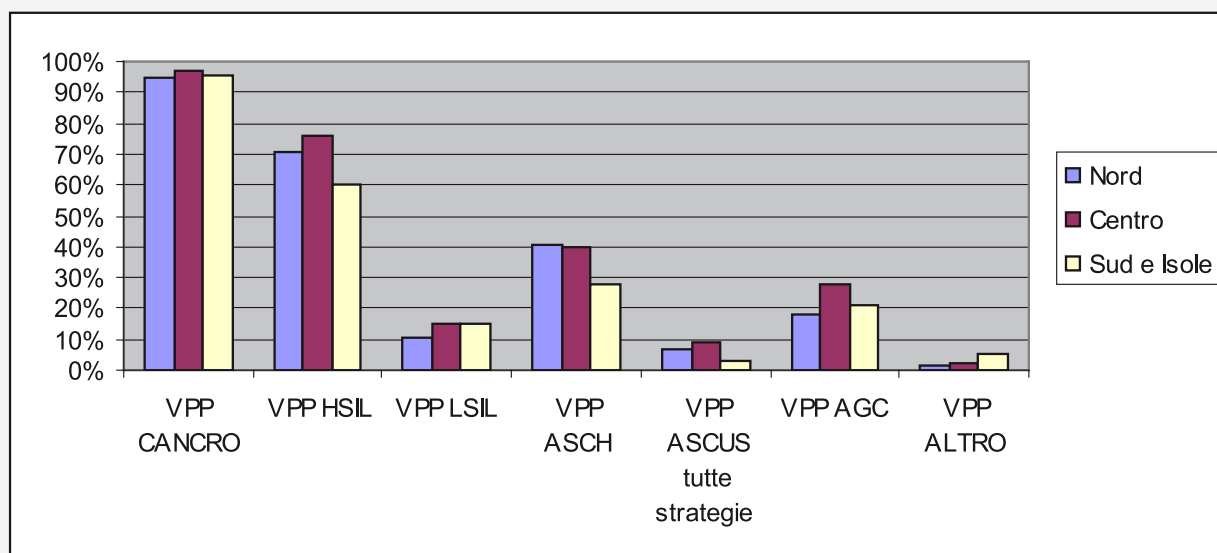
Per ogni raccomandazione espressa nel documento (raccomandazioni GISCI - sezione 1), vengono forniti il livello delle evidenze e la forza delle raccomandazioni (vedi pag. 11).

Per approfondimenti sulla terminologia citologica utilizzata si invita a far riferimento allo specifico documento GISCI sul Sistema di refertazione Bethesda 2001 **(5)**.

Per "approfondimento di 2° livello negativo per CIN2+", nel documento si intende un esame colposcopico negativo o una colposcopia con prelievo biotipico e risultato istologico negativo per CIN2+.

Secondo quanto riportato nelle Linee guida europee **(4)** e meglio specificato nel report di HTA italiano **(6)** e nello specifico documento GISCI **(7)**, si ribadisce infine che i test per la ricerca di HPV oncogeni utilizzati nel contesto dello screening del carcinoma della cervice uterina (test primario, test di triage e test nel follow-up) devono essere clinicamente validati per specificità e sensibilità e che è sufficiente testare il gruppo HPV ad alto rischio in toto (HPV 16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59).

Figura 1: VPP per CIN2+ per categoria diagnostica. Survey GISCI 2010 riferita ai dati 2009.



1.1 | Triage delle donne con citologia ASC-US

Le indicazioni GISCi del 2005/2007 **(1)** raccomandavano l'utilizzo del test HPV-HR nel triage delle ASC-US come una delle tre possibili opzioni per la loro gestione, esortando ad utilizzare test HPV-HR validati per lo screening. Dai dati della Survey GISCi del 2010 riferita ai dati 2009 emerge che il triage con HPV-HR ha un VPP per CIN2+ maggiore rispetto alle altre due opzioni, e ne riduce la variabilità tra centri **(Figura 2)**. Pertanto, in questo documento il triage delle ASC-US con HPV-HR (Triage HPV) viene fortemente raccomandato se la citologia è il test primario.

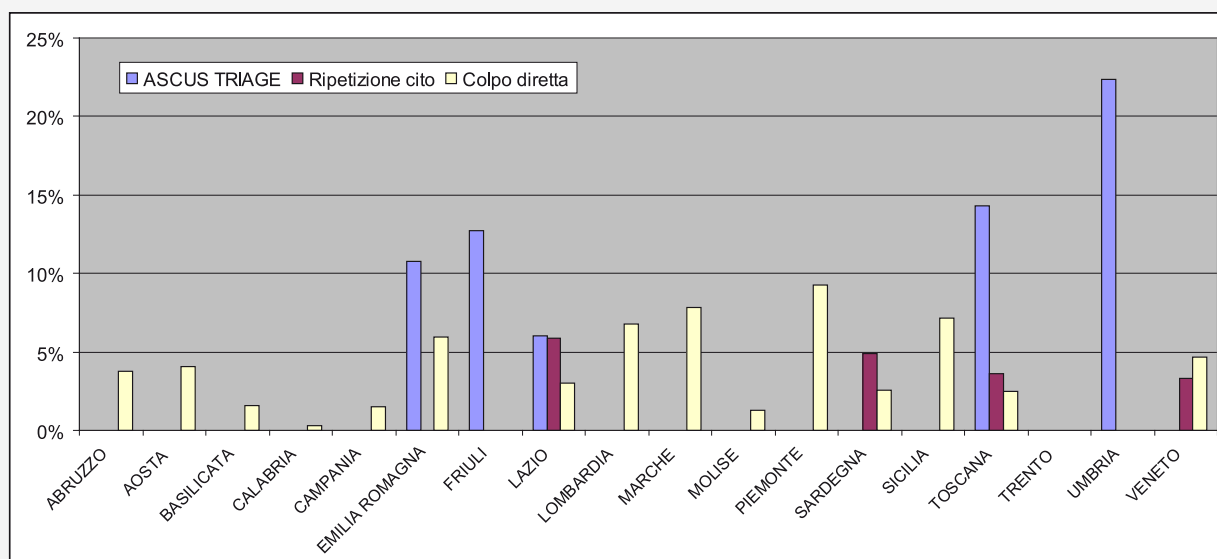
1.2 | Gestione delle donne con citologia ASC-US e HPV-HR come test di triage

In caso di citologia ASC-US e test HPV-HR negativo, il documento GISCi del 2006 sull'applicazione nei programmi di screening del sistema Bethesda **(5)**, indicava che la donna dovesse rientrare nei normali intervalli di screening.

Sempre nello stesso caso, le Linee guida europee del 2008 **(4)**, facendo riferimento alle Linee guida statunitensi del 2001 **(8)**, prevedono ancora di ripetere il Pap test dopo un anno: occorre però considerare che nelle linee guida statunitensi l'intervallo di un anno corrispondeva allora al normale intervallo di screening; dunque le Linee guida statunitensi di fatto proponevano di inviare la donna al normale intervallo di screening.

Se il Pap test è ASCUS+ tutte le Linee guida propongono una colposcopia. Su questo punto, però le Linee guida europee rimandano alle singole Linee guida nazionali, dal momento che esistono protocolli molto diversificati da paese a paese. Le Linee guida inglesi per lo screening cervicale (NHSCSP) **(9)** sottolineano che uno dei principali vantaggi dell'uso del triage HPV è un rapido ritorno al normale richiamo allo screening, anche se dati definitivi sono ancora in corso di analisi. Una pubblicazione del 2011 riporta i risultati dello studio pilota di NHSCSP sul triage HPV delle ASC-US e delle LSIL **(10)**, evidenziando che il triage HPV consente a circa un terzo delle donne con ASC-US di tornare al normale intervallo di screening, con un notevole risparmio in termini di colposcopie. Lo studio ha anche evidenziato una buona accettabilità delle donne al test di triage. Le nuove Linee guida dell'American Cancer Society del 2012 **(11)** indicano in caso di ASC-US con HPV-HR negativo il rientro nei normali intervalli di screening, che ora si identificano in 3 anni.

Figura 2: VPP per CIN2+ delle tre strategie di gestione delle donne con citologia ASC-US. Survey GISCi 2010 riferita ai dati 2009



VPP per CIN2+ del triage 9,7%, VPP per CIN2+ della ripetizione citologica 4%, VPP per CIN2+ dell'invio diretto in colposcopia 5,5%.

RACCOMANDAZIONI GISCI:

Il triage delle ASC-US con HPV-HR viene fortemente raccomandato se la citologia è il test primario
Livello I Forza A

In caso di test HPV-HR negativo la donna deve rientrare nei normali intervalli di screening.
Livello I Forza A

In caso di test HPV-HR positivo si prevede l'invio in colposcopia
Livello I Forza A

Si raccomanda inoltre di porre particolare attenzione alla compliance al richiamo in due situazioni:

- nel 1° livello, quando non si utilizza la citologia in fase liquida, e quindi la donna viene invitata a ritornare per il prelievo per il test HPV-HR;
- nel 2° livello, quando la donna con un test HPV-HR positivo viene invitata ad effettuare la colposcopia.

Si sottolinea infine che il limitato numero di citologie ASC-US per programma induce a considerare l'eventuale centralizzazione degli HPV-HR di triage a livello regionale.

1.3 | Gestione delle donne con citologia ASC-US, test HPV-HR positivo e approfondimento di 2° livello negativo per CIN2+

Per il management delle donne ASC-US/HPV-HR positive e approfondimento di 2° livello negativo per CIN2+, le Linee guida statunitensi **(11,12)** e le Linee guida europee **(4)** riportano due opzioni: ripetere il test HPV-HR dopo 12 mesi o ripetere la citologia dopo 6 e 12 mesi. Le Linee guida statunitensi **(11)** raccomandano anche di non ripetere il test HPV-HR prima dei 12 mesi.

Le Linee guida inglesi **(9)** non riportano indicazioni per il follow-up successivo.

RACCOMANDAZIONI GISCI (Figura 3):

Per le donne ASC-US/HPV-HR positivo con approfondimento di 2° livello negativo per CIN2+ è fortemente raccomandata la ripetizione di un test HPV-HR dopo 1 anno.
Livello III Forza A

In caso di test HPV-HR negativo la donna rientra nello screening.
Livello I Forza A

In caso di test HPV-HR positivo la donna viene invitata a ripetere una colposcopia.
Livello III Forza B

In quest'ultimo caso, se anche il nuovo approfondimento di 2° livello sarà negativo per CIN2+, la donna sarà invitata a ripetere il HPV-HR dopo 12 mesi. In caso di HPV-HR negativo, la donna rientrerà nei normali intervalli di screening. In caso di positività la donna sarà invitata a ripetere la colposcopia e un Pap test.

2.1 | Triage delle donne con citologia di primo livello LSIL

Nel documento GISCI del 2005/2007**(1)** in caso di citologia LSIL viene indicato il triage con HPV-HR per le donne di età ≥ 35 anni; il triage, invece è sconsigliato per le donne di età inferiore. In effetti, tra i programmi italiani che hanno adottato tale approccio la proporzione di donne HPV-HR positive è molto variabile, e in diversi casi molto alta **(13,14)**. Questo riflette plausibilmente i diversi criteri di refertazione citologica. In base alle situazioni locali, può essere proposto in alternativa di utilizzare il triage con HPV-HR ad una età maggiore, ad esempio sopra i 45 anni **(15)**.

RACCOMANDAZIONE GISCI (Figura 3):

L'introduzione del triage HPV-HR per LSIL è consigliabile per le donne di età ≥ 35 anni solo per i programmi in cui la citologia LSIL ha un basso VPP ($<5-10\%$) e dopo uno studio pilota che valuti la proporzione locale di HPV-HR+ nelle LSIL.

Livello II Forza B

2.2 | Gestione delle donne con citologia LSIL e HPV-HR come test di triage

RACCOMANDAZIONE GISCI:

In caso di test HPV-HR negativo la donna rientra nello screening.
Livello I Forza A

In caso di test HPV-HR positivo la donna viene inviata in colposcopia.
Livello I Forza A

2.3 | Gestione delle donne con citologia LSIL e approfondimento di 2° livello negativo per CIN2+

In caso di colposcopia negativa, le Linee guida europee e statunitensi **(4,11,12)** prevedono la ripetizione di un test HPV-HR dopo 1 anno. In caso di test HPV-HR negativo la donna potrà rientrare nello screening; in caso di test HPV-HR positivo la donna sarà invitata ad effettuare una colposcopia **(12)**.

Le Linee guida inglesi **(9)** non riportano protocolli, specificando di essere in attesa dei risultati di uno studio pilota. Lo studio è stato pubblicato nel 2011 **(10)**, e il protocollo seguito prevedeva: in caso di 2° livello negativo per CIN l'invio della donna al normale intervallo di screening; in caso di CIN 1 senza trattamento la ripetizione della citologia a 12 mesi.

RACCOMANDAZIONE GISC I (Figura 3):

In caso di approfondimento di 2° livello negativo per CIN2+, la donna viene richiamata dopo un anno per effettuare un test HPV-HR.

Livello III Forza A

In caso di test HPV-HR negativo, la donna rientra nel normale intervallo di screening.

Livello I Forza A

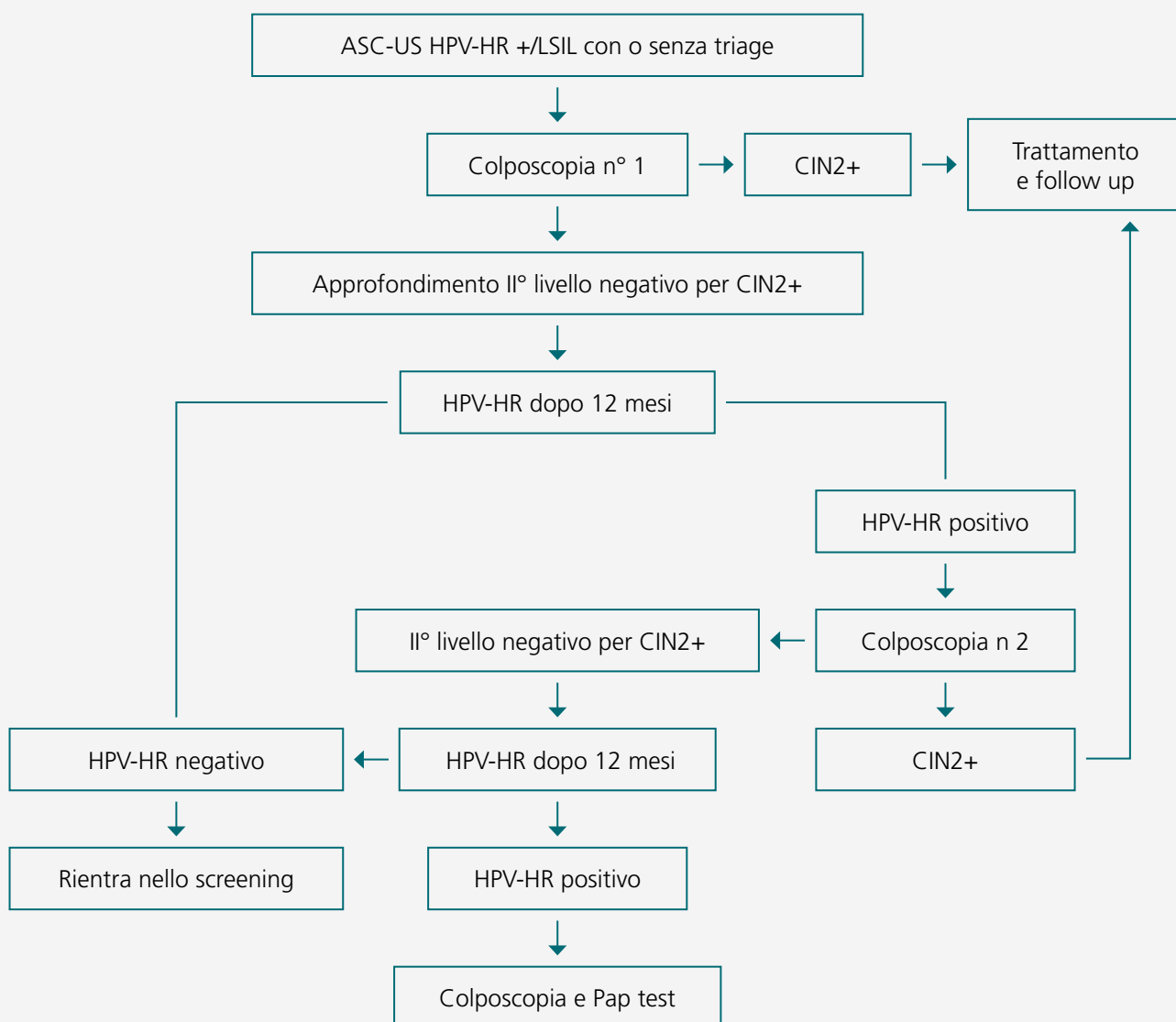
In caso di HPV-HR positivo la donna viene inviata in colposcopia

Livello III Forza B

In quest'ultimo caso, se il 2° livello è negativo per CIN2+, la donna verrà invitata a ripetere un test HPV-HR dopo 12 mesi. In caso di positività di questo ulteriore test HPV-HR la donna sarà invitata a ripetere una colposcopia e il Pap test.

Tale protocollo di follow-up che utilizza il test HPV-HR dopo un approfondimento di 2° livello negativo per CIN2+, può essere adottato anche nel caso in cui non sia stato effettuato un triage iniziale con HPV-HR

Figura 3: Algoritmo di gestione delle donne con citologia ASC-US e test HPV-HR positivo e delle LSIL con o senza triage



3

GESTIONE DELLE DONNE CON CITOLOGIA AGC

L'AGC non è una citologia molto frequente **(12)** e, inoltre, è spesso associata a situazioni benigne, come alterazioni cellulari reattive o polipi. In letteratura, però, è riportato anche che una percentuale variabile tra il 9% e il 38% delle donne con AGC ha una lesione CIN2+, e tra il 3% e il 17% ha un carcinoma invasivo **(12)**. Le atipie su cellule ghiandolari possono interessare le cellule endometriali o le cellule endocervicali.

Le Linee guida europee **(4)** differenziano il percorso diagnostico a seconda che si tratti di un AGC suggestivo per neoplasia o AIS o di un AGC NOS.

Per donne di età di età superiore ai 35 anni, in caso di AGC suggestivo per neoplasia l'indicazione è di eseguire una colposcopia con prelievo endometriale ed endocervicale. In caso di colposcopia negativa, in questi casi è comunque consigliata la conizzazione diagnostica. In caso di AGC NOS con colposcopia negativa, le Linee guida europee prevedono un Pap test ogni 6 mesi per 2 anni.

Le Linee guida statunitensi prevedono per tutte le categorie di AGC una colposcopia con prelievo endocervicale. Raccomandano inoltre un prelievo endometriale in tutte le donne sopra i 35 anni o in quelle con elementi clinici suggestivi per patologia neoplastica dell'endometrio. Inoltre, nel caso non venga individuata una patologia endometriale, consigliano l'effettuazione di un HPV-HR al momento della colposcopia.

Le Linee guida inglesi non seguono la classificazione Bethesda 2001, hanno solo la categoria cellule endometriali benigne e non hanno una classe citologica per anomalie su cellule endocervicali.

RACCOMANDAZIONE GISC

Nelle donne con citologia AGC si consiglia di effettuare un test HPV-HR al momento della colposcopia, a meno che il test non sia già disponibile come test di primo livello. Il test HPV-HR aiuterà ad escludere l'origine cervicale delle lesioni ghiandolari in caso di negatività della colposcopia.

4

GESTIONE DELLE DONNE CON CITOLOGIA ASC-H E HSIL E APPROFONDIMENTO DI 2° LIVELLO NEGATIVO PER CIN2+

Considerato il loro alto VPP, le donne con citologia ASC-H e HSIL vanno inviate direttamente in colposcopia. Mentre esiste uniformità nelle indicazioni in caso di lesioni CIN2+ (terapia escissionale), non esiste uniformità di indicazioni in caso di approfondimento di 2° livello negativo per CIN2+.

Per le HSIL le Linee guida statunitensi **(12)** prevedono sempre, oltre alla colposcopia, l'esame del canale cervicale.

Per le ASC-H con approfondimento di 2° livello negativo per CIN2+, le Linee guida statunitensi e quelle europee **(4)** propongono un Pap test dopo 6 e 12 mesi o, in alternativa, un test HPV-HR dopo 12 mesi. Se i due Pap test o il test HPV-HR sono negativi, le Linee guida statunitensi propongono il rientro della donna negli intervalli di screening consueti (1 o 2 anni al momento della stesura delle Linee guida nel 2006, ampliato a 2/3 nel 2010). In caso di Pap test \geq ASC o di HPV-HR positivo la donna viene inviata di nuovo in colposcopia. Le Linee guida inglesi non danno indicazioni perché non usano il Bethesda 2001.

Per le HSIL con approfondimento di 2° livello negativo per CIN2+, le Linee guida statunitensi propongono tre opzioni: controllo cito/colposcopio a 6 e 12 mesi con rientro nello screening in caso di entrambi i test negativi, terapia escissionale o la revisione dei preparati cito-istologici. Le Linee guida europee propongono la revisione citologica e istologica.

Le Linee guida inglesi non danno indicazioni in caso di approfondimento di 2° livello negativo per CIN2+.

RACCOMANDAZIONE GISCI:

Per la gestione delle ASC-H e delle HSIL con approfondimento di 2° livello negativo per CIN2+:

1) Se nella prima colposcopia la giunzione è visualizzata e l'eventuale biopsia non ha evidenziato alcuna lesione di alto grado, la donna viene invitata ad effettuare dopo 6 mesi una nuova colposcopia, un test HPV-HR e un Pap test. Il Pap test è particolarmente consigliato nel caso di una citologia iniziale ASC-H. **(figura 4)**

Livello III Forza B

a) Se dopo sei mesi l'approfondimento di 2° livello è positivo per CIN2+ si invia la donna al trattamento.

b) Se dopo sei mesi l'approfondimento di 2° livello risulta ancora negativo, i.e. l'istologia non individua lesioni CIN2+ o la colposcopia non individua aree sospette su cui effettuare la biopsia, e il test HPV-HR e il Pap test sono negativi, la donna viene invitata a ripetere un test HPV-HR e un Pap test dopo 12 mesi

b1) se dopo 12 mesi il Pap test dà un esito di HSIL, ASC-H o AGC, si invia la donna a colposcopia, indipendentemente dal risultato del test HPV-HR.

b2) se dopo 12 mesi il test HPV-HR si conferma negativo e il Pap test è negativo la donna rientra nel normale intervallo di screening.

Per uscire dal follow-up è quindi necessario avere due colposcopie negative, due HPV-HR negativi e un Pap test negativo.

b3) se dopo 12 mesi il test HPV-HR si conferma negativo ma il Pap test dà un esito di ASC-US o LSIL, si invita la donna a ripetere un test HPV-HR e un Pap test dopo 12 mesi

b4) se dopo 12 mesi il test HPV-HR diventa invece positivo e il Pap test è negativo o dà un esito di ASC-US o LSIL, si invita la donna a ripetere un test HPV-HR e un Pap test dopo 12 mesi.

Livello III Forza A

c) Se dopo sei mesi l'approfondimento di 2° livello è negativo per CIN2+ ma il test HPV-HR risulta positivo, il ginecologo valuterà se **(figura 5)**:

c1) effettuare un'escissione con ansa diagnostica (loop electrosurgical excision procedure: LEEP) o un trattamento escissionale

c2) ripetere la colposcopia, il test HPV-HR e il Pap test dopo sei mesi

Livello V Forza B

2) Se nella prima colposcopia la giunzione non è visualizzata, possono essere prese in considerazione le seguenti opzioni (figura 4):

- Per l'HSIL

a) ripetizione della colposcopia a intervallo ravvicinato

b) campionamento del canale cervicale

c) LEEP diagnostica

- Per l'ASC-H

a) revisione del vetrino:

- se alla revisione il vetrino risulta negativo, ASC-US o LSIL, si ripete il test HPV-HR dopo un anno.

- se la revisione conferma una citologia ASC-H si effettua un campionamento del canale cervicale

b) LEEP diagnostica

Livello V Forza B

Figura 4: Algoritmo di gestione delle donne con citologia ASC-H e HSIL

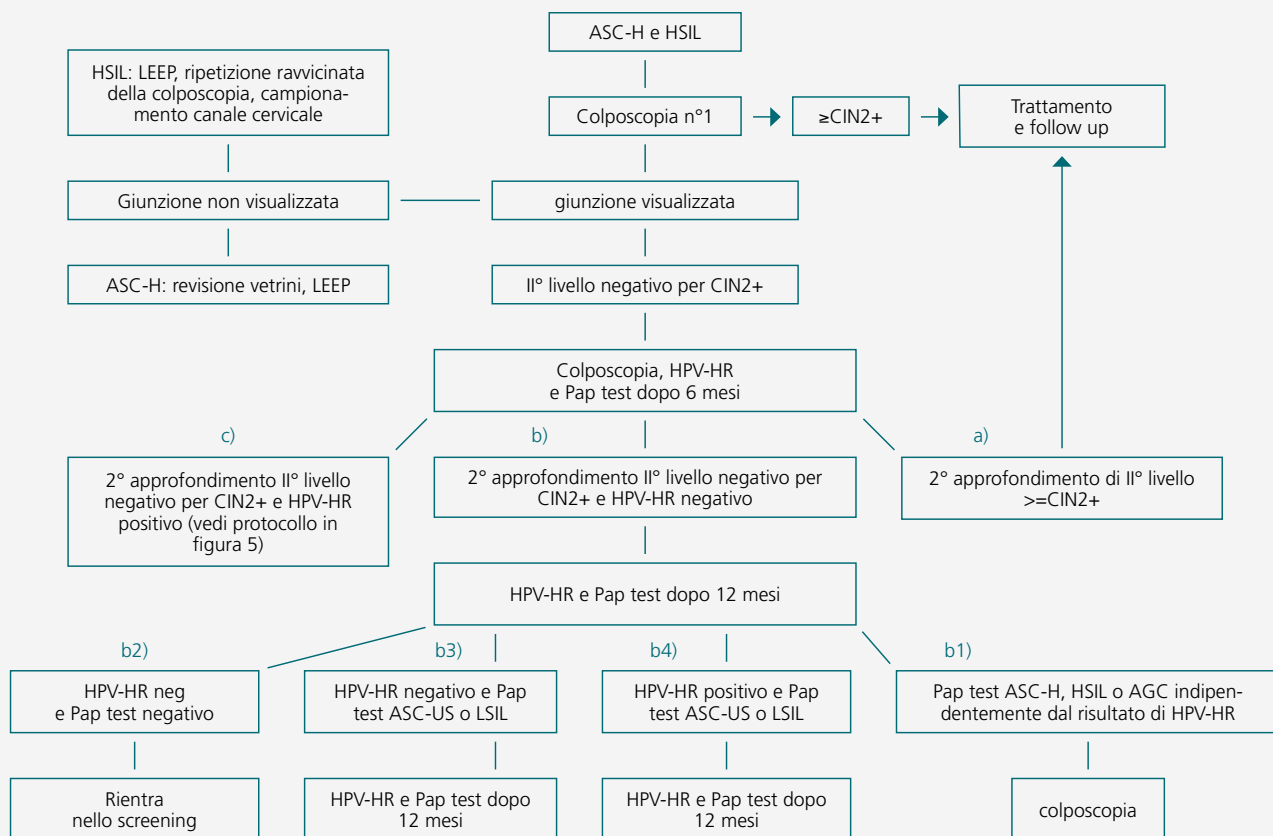
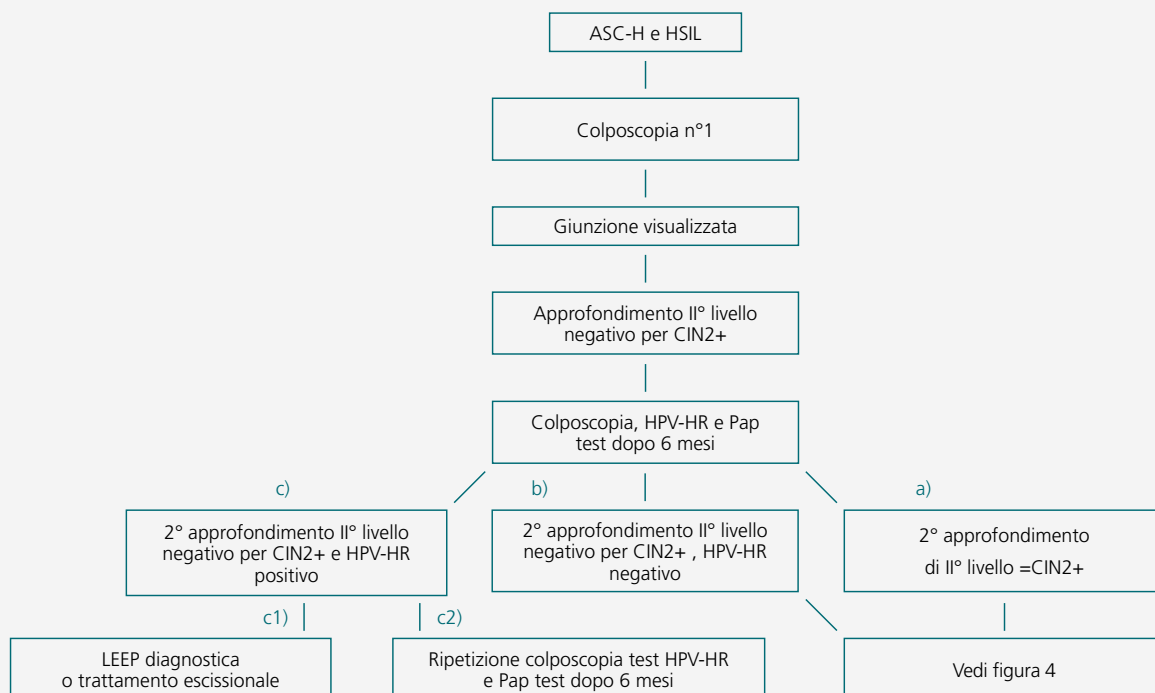


Figura 5: Algoritmo di gestione delle donne con citologia ASC-H e HSIL a completamento della figura 4



BIBLIOGRAFIA CAPITOLI 1, 2, 3, 4

1. GISCI Gruppo italiano screening del cervici carcinoma. Utilizzo del test HPV-HR nel triage delle diagnosi citologiche di ASC-US e delle diagnosi di LSIL in donne con più di 35 anni nonché nel follow-up delle lesioni CIN2-3 come indicatore di rischio di recidiva. Aprile 2005, aggiornato giugno 2007. www.gisci.it/documenti-gisci
http://www.gisci.it/documenti/documenti_gisci/documento_gisci_hpvhr.pdf
2. Società italiana di Colposcopia e Patologia Cervico Vaginale. Gestione della paziente con Pap test anormale. Linee Guida Edizione 2006 www.colposcopiailiana.it/pdf07/Linee-Guida-2006.pdf
3. GP. Fantin, B. Ghiringhello e Gruppo di lavoro GISCI approfondimenti diagnostici e trattamento. MANUALE DEL 2° LIVELLO: Raccomandazioni per la qualità nella diagnosi, terapia e follow up delle lesioni cervicali, nell'ambito dei programmi di screening. GISCI 2010. www.gisci.it/documenti/documenti_gisci/Manuale_del_II_Livello.pdf
4. Arbyn M, Anttila A, Jordan J, et al. European Commission. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Second edition. Luxembourg: European Communities; 2008.
5. GISCI Gruppo italiano screening del cervicocarcinoma. Documento operativo GISCI per l'applicazione nei programmi di screening del sistema Bethesda 2001. Aprile 2006, aggiornato giugno 2009. www.gisci.it/documenti-gisci
6. Ronco G, Biggeri A, Confortini M et al. Health technology assessment- Ricerca del DNA di Papillomavirus umano (HPV) come test primario per lo screening dei precursori del cancro del collo uterino. *Epidemiol Prev* 2012; 36 (3-4) suppl 1
7. GISCI Gruppo italiano screening del cervicocarcinoma. Raccomandazioni sul test HR-HPV come test di screening primario http://gisci.it/documenti/documenti_gisci/Raccomandazioni_test_hr-hpv_2017.pdf
8. Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ et al. 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. *JAMA* 2002;287:2120-29
9. NHS Cancer Screening Programmes. Colposcopy and programme management. Guidelines for the NHS Cervical screening program (second edition) NHSCSP Publication No 20. May 2010
10. Kelly RS, Patnick J, Kitchener HC et al. HPV testing as a triage for borderline or mild dyskaryosis on cervical cytology: results from the Sentinel Sites study. *Br J Cancer*. 2011;105:983-8.
11. Saslow D, Solomon D, Lawson HW et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology. Screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *Am J Clin Pathol*. 2012;137:516-42
12. GISCI Gruppo italiano screening del cervicocarcinoma. Documento operativo GISCI per l'applicazione nei programmi di screening del sistema Bethesda 2001. Aprile 2006, aggiornato giugno 2009. www.gisci.it/documenti-gisci
13. Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ et al. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;197:346-55.
14. Giorgi Rossi P, Chini F, Bisanzzi S, Burrone E, Carillo G, Lattanzi A, Angeloni C, Scalisi A, Macis R, Pini MT, Capparucci P, Guasticchi G, Carozzi FM; the Prevalence Italian Working Group. HPV. Distribution of high and low risk HPV types by cytological status: a population based study from Italy. *Infect Agent Cancer*. 2011 Jan 20;6(1):2.
15. Ronco G, Cuzick J, Segnan N, Brezzi S, Carozzi F, Folicaldi S, Dalla Palma P, Del Mistro A, Gillio-Tos A, Giubilato P, Naldoni C, Polla E, Iossa A, Zorzi M, Confortini M, Giorgi-Rossi P and the NTCC Working Group. HPV triage for Low grade (LSIL) cytology is appropriate for women over 35 in mass cervical cancer screening using liquid based cytology. *Eur J Cancer*. 2007; 43:476-480.
16. Castle PE, Fetterman B, Thomas Cox J, et al. The age-specific relationships of abnormal cytology and human papillomavirus DNA results to the risk of cervical precancer and cancer. *Obstet Gynecol*. 2010 Jul;116:76-84.

LIVELLO DELLE EVIDENZE E FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI *

Livello delle evidenze

PROVE DI TIPO

- I** Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati.
- II** Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato.
- III** Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi.
- IV** Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi.
- V** Prove ottenute da studi di casistica («serie di casi») senza gruppo di controllo.
- VI** Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee guida o consensus conference.

Forza delle raccomandazioni

PROVE DI TIPO

- A** L'esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II.
- B** Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba sempre essere raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata.
- C** Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento.
- D** L'esecuzione della procedura non è raccomandata.
- E** Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura.

* Come produrre, diffondere e aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica. Manuale Metodologico. Programma nazionale per le linee guida. Maggio 2002 - www.assr.it/plg/manuale_pnlg.pdf

5

RACCOMANDAZIONI PER IL FOLLOW UP DELLE DONNE TRATTATE PER CIN2 O CIN3

APPROVATE AL CONVEGNO NAZIONALE GISCI 2017 (FERRARA 15-16 GIUGNO 2017)

5.1 | Ambiti coperti dalle raccomandazioni (scopo)

Razionale

Lo screening cervicale ha come scopo la prevenzione del carcinoma della cervice uterina attraverso l'individuazione e il trattamento delle lesioni pre-invasive, CIN2 e CIN3 (cervical intraepithelial neoplasia grado 2 e grado 3), e AIS (adenocarcinoma in situ).

Il trattamento delle CIN2 e CIN3 tramite conizzazione, LEEP o trattamento ablativo è un trattamento conservativo della cervice uterina e della funzione dell'organo, sebbene in letteratura siano stati osservati outcomes ostetrici avversi nelle donne trattate (parto pretermine prom ppprom etc), correlati però alle tecniche escissionali utilizzate e alla profondità di trattamento **(1)**. Il tasso di recidiva dopo trattamento riportato in letteratura varia dal 5% al 10% **(2)**.

Lo scopo del follow up delle donne trattate per CIN2 e CIN3 è l'individuazione di recidive possibilmente ancora in una fase pre-invasiva per prevenire l'insorgenza di cancri invasivi.

Sulla base delle precedenti linee guida e della ricerca di letteratura più recente, i test che possono essere utilizzati sono il test HPV per tipi ad alto rischio, il Pap test e la colposcopia.

Popolazione e setting assistenziale

Donne trattate per CIN2 o CIN3. Le raccomandazioni non riguardano le donne trattate per AIS.

Le raccomandazioni sono state sviluppate dal punto di vista dei programmi organizzati per lo screening del carcinoma della cervice uterina, ma sono applicabili anche a un setting di screening spontaneo.

Dato il punto di vista dei programmi di screening organizzati, la popolazione cui sono principalmente destinate le raccomandazioni sono le donne dai 25 fino a oltre i 70 anni d'età. Infatti, sebbene il programma di screening inviti attivamente la popolazione femminile fra 25 e 64 anni, il trattamento delle CIN2 e delle CIN3 e il loro follow up può protrarsi oltre l'età di screening.

Nel programma di screening organizzato tutte le procedure di follow up post trattamento sono considerate parte del percorso di screening e come tali erogate gratuitamente e su offerta attiva.

Il follow up post trattamento rappresenta al momento una parte importante, fino al 30% del carico di lavoro delle colposcopie di screening (dati survey GISCI, 2014)**(3)**. Anche i test HPV e i Pap test effettuati nel follow up rappresentano un importante assorbimento di risorse, ma sono una proporzione minore rispetto al carico totale di test effettuati da un programma di screening.

Documenti esistenti:

- documento GISCI sull'uso del test HPV **(4)**;
- manuale secondo livello GISCI **(5)**;
- linee guida SICPCV **(6)**;
- linee guida ASCCP **(7)**.

5.2 | Metodologia utilizzata

Durante l'assemblea del GISCI del 21 Maggio 2015 tenutasi durante il convegno annuale a Finale Ligure, si è deciso di aggiornare le raccomandazioni per il follow up post trattamento delle CIN2 e CIN3 la cui ultima versione risaliva al 2005 ed era riportata nel documento "Utilizzo del test HPV-HR nel triage delle ASC-US, delle LSIL in donne con più di 35 anni, nel follow up delle donne con citologia ASC-US+ dopo un approfondimento di secondo livello negativo per CIN2+ e nel follow up dopo trattamento delle lesioni CIN2-3: aggiornamento 2012" **(8)**.

Si è dunque costituito un gruppo di lavoro trasversale, che ha visto la partecipazione di tutte le professionalità coinvolte nel follow up dopo trattamento.

Per la prima volta nella storia dei documenti GISCI, si è deciso di aggiornare le raccomandazioni con un processo formale di revisione, sintesi e valutazione delle evidenze come richiesto dall'evoluzione della medicina basata sulle evidenze. Si è deciso di adottare la metodologia GRADE **(9)**, un metodo già utilizzato da molte organizzazioni internazionali anche nell'ambito della prevenzione oncologica (WHO, JRC della Commissione Europea), che permette di tracciare il percorso con cui il gruppo di lavoro è giunto alla raccomandazione secondo un metodo trasparente e ragionato.

Il metodo si basa sulla formulazione di quesiti clinici seguendo uno schema che identifica la Popolazione, l'Intervento da valutare, il Confronto e gli Outcome che si prenderanno in considerazione (PICO).

Il gruppo di lavoro ha identificato i quesiti (domande) necessari per definire le caratteristiche fondamentali del follow up dopo trattamento.

Per ogni Domanda è stata condotta una revisione sistematica (aggiornata al 15 maggio 2016) e i risultati sono stati valutati criticamente dal gruppo di lavoro per arrivare poi a formulare una raccomandazione, seguendo il percorso definito dalla metodologia GRADE.

Durante l'assemblea del GISCI del 15 giugno 2017 tenutasi durante il convegno annuale di Ferrara sono state votate le prime 6 raccomandazioni prodotte (vedi [Scheda delle evidenze – 6 raccomandazioni](#))(10). Ulteriori domande dovranno essere formulate per arrivare alla definizione di un percorso di follow up completo.

Inoltre è stata condotta una revisione sistematica della letteratura sui fattori di rischio di recidiva di CIN2+ dopo trattamento per capire se fosse necessario dividere la popolazione in sottogruppi a diverso rischio di recidiva **(2,11-42)** (vedi Appendice 1). Sulla base dei risultati di questa revisione, il gruppo ha deciso di non formulare PICO differenziati per sottogruppi di popolazione.

5.3 | Elenco delle domande

DOMANDE PER LE QUALI SONO STATE GIÀ FORMULATE LE RACCOMANDAZIONI:

Domanda 1/2: Quale test o combinazione di test è più accurato nell'individuare le recidive (lesioni CIN2+) nel follow up dopo trattamento di CIN2 o CIN3? Per rispondere alla Domanda sono stati formulati due PICO: nel primo si è confrontato test HPV vs. Pap test, nel secondo co-testing (test HPV+Pap test) vs. test HPV da solo.

Domanda 3: È utile un controllo colposcopico durante il primo episodio di follow up?

Domanda 4: Quale intervallo deve essere adottato fra l'intervento per una CIN2 o CIN3 e il primo episodio di follow up?

Domanda 5: Quanti episodi di follow up si devono fare nelle donne negative ai test di follow up?

Domanda 6: Quanto tempo deve passare fra il primo episodio di follow up e il successivo?

DOMANDE ANCORA DA ANALIZZARE:

Domanda 7: Quale gestione per le donne positive ai test durante il follow up?

Domanda 8: È utile un test di genotipizzazione nel follow up per distinguere le nuove infezioni da quelle persistenti?

Domanda 9: Deve essere proposta la vaccinazione anti HPV alle donne trattate per CIN2 o CIN3?

Domanda 10: Quale intervallo per il rientro a screening dopo il secondo episodio di follow up negativo?

Domanda 1/2: quale test o combinazione di test usare?

Raccomandazioni:

Nel Follow up delle donne trattate per CIN2 o CIN3 è raccomandato l'uso del test HPV rispetto al Pap test da solo. Nel confronto fra test HPV e co-testing (test HPV+Pap test) le evidenze disponibili non indicano un sostanziale vantaggio per HPV o co-testing.

Giustificazione: sulla base delle evidenze presentate di minori falsi negativi e modesto aumento dei falsi positivi, costi minori e alta fattibilità, il gruppo ritiene che il test HPV sia da preferire al Pap test. Il gruppo ritiene che non sia possibile dare una raccomandazione verso il test HPV da solo o co-testing (test HPV+Pap test), sulla base della piccola riduzione dei falsi negativi data dal co-testing a fronte del piccolo aumento di falsi positivi e al modesto aumento dei costi.

Considerazioni per l'implementazione: **La maggiore accettabilità del co-testing lo rende preferibile rispetto al solo test HPV**, almeno in una fase iniziale, soprattutto se implementato in concomitanza con una riduzione del numero di episodi e con l'allungamento dell'intervallo di screening. In programmi con test HPV primario già in uso i problemi di fattibilità e i costi sono nettamente a favore dell'uso del test HPV.

Vedi [Scheda delle evidenze – 6 raccomandazioni](#) e [link al portale GRADE per Domanda 1 e Domanda 2.](#)

Domanda 3: È utile un controllo colposcopico durante il primo episodio di follow up?

Raccomandazione:

Non ci sono elementi per preferire l'aggiunta della colposcopia o meno al primo episodio di follow up post trattamento per CIN2 o CIN3.

In una condizione di scarse risorse per le colposcopie o di lunghi tempi d'attesa l'intervento non dovrebbe essere implementato in quanto non prioritario.

Giustificazione: Sebbene vi sia sostanziale accordo sul fatto che la colposcopia non dia un contributo rilevante alla sensibilità per l'identificazione delle lesioni pre-invasive rispetto al test HPV e al Pap test, il razionale per inserire una colposcopia nel primo controllo è quello di monitorare gli esiti del trattamento chirurgico.

Il gruppo valuta che nella sostanziale incertezza sull'utilità clinica della colposcopia nell'individuare eventuali esiti chirurgici che possano affliggere la funzionalità della cervice uterina e nell'indirizzare possibili interventi che possano ridurre questi danni, non si possa comunque raccomandare né a favore né contro l'effettuazione della colposcopia.

Considerazioni per l'implementazione: devono essere presenti sufficienti risorse colposcopiche.

Vedi [Scheda delle evidenze – 6 raccomandazioni](#) e [link al portale Grade: Domanda 3.](#)

Domanda 4: Quale intervallo fra l'intervento e il primo episodio di follow up?

Raccomandazione:

Il primo episodio di follow up nelle donne trattate per CIN2 o CIN3 deve essere effettuato a 6 mesi dall'intervento.

Giustificazione: Il rischio di cancro invasivo a 6 mesi dal trattamento è già di 1/1000. Ciò probabilmente è dovuto a cancri invasivi non diagnosticati dalla biopsia e dalla conizzazione. Posticipare il primo controllo porterebbe a un ulteriore ritardo nella diagnosi di questi cancri invasivi.

Al contrario l'aumento di clearance virale e di negativizzazione del Pap test è molto modesto fra 6 e 12 mesi.

Vedi [Scheda delle evidenze – 6 raccomandazioni](#) e [link al portale Grade: Domanda 4.](#)

Domanda 5: Quanti episodi di follow up per le donne negative ai test?

Raccomandazione:

Nel follow up di donne trattate per CIN2 o CIN3 è preferibile effettuare due episodi di co-testing (test HPV+Pap test) rispetto a un solo episodio prima di rimandare la donna a normale intervallo di screening nel caso i test risultino negativi.

Giustificazione: Nonostante le evidenze emergenti da studi osservazionali che mostrano un basso rischio in donne con un solo episodio di co-testing negativo rimandate a normale intervallo di screening, il gruppo considera rilevante il rischio aggiuntivo di CIN3 riscontrato negli studi olandesi, danesi e del Kaiser-Permanente. Inoltre, il gruppo nota come lo studio più numeroso che supporta un solo episodio di follow up, abbia applicato un intervallo di screening di soli 3 anni anziché di 5 come nell'attuale programma italiano in caso di test HPV come test primario.

Vedi [Scheda delle evidenze – 6 raccomandazioni](#) e [link al portale Grade: Domanda 5](#).

Domanda 6: Quale intervallo fra primo e secondo episodio di follow up?

Raccomandazione:

Intervalli di 6 o 12 mesi sono entrambi sicuri e hanno simile assorbimento di risorse. Non ci sono evidenze per preferire un intervallo di 6 o 12 mesi.

Giustificazione: Entrambi gli intervalli sono sicuri. Non ci sono elementi per ipotizzare che il numero di esami e di colposcopie generati dai due approcci differisca in modo rilevante, anche se non ci sono evidenze su questi esiti.

Intervalli più brevi non sono raccomandabili in quanto i due episodi di follow up sarebbero molto ravvicinati fra loro, aumentando il rischio che eventuali fattori che hanno prodotto un test falso negativo influenzino entrambi i prelievi.

Intervalli più lunghi non sono raccomandabili in quanto aumenta la probabilità che la positività al test sia dovuta a nuove infezioni, le quali hanno un rischio sottostante di malattia molto inferiore a quello dovuto a infezioni persistenti dopo il trattamento.

Considerazioni per l'implementazione: in coerenza con i protocolli già in uso e per mantenere la durata totale minima del follow up più simile a quanto fatto fino ad ora, il gruppo ritiene più accettabile da parte degli operatori un intervallo di 12 mesi.

Nei programmi di screening è dunque consigliabile mantenere un follow up totale di 18 mesi.

Vedi [Scheda delle evidenze – 6 raccomandazioni](#) e [link al portale Grade: Domanda 6](#).

Considerazioni per sottogruppi di popolazione particolari (Domanda 0):

Per le Domande 1/2, 3, 5 e 6, la revisione sistematica dei fattori di rischio (interessamento dei margini e grado della lesione trattata) ha messo in evidenza come in donne HPV negative non ci siano rilevanti variazioni di rischio per i principali fattori individuati.

Per la Domanda 4, la presenza di particolari condizioni di rischio associate ad un aumentato rischio di recidiva per la presenza di lesioni invasive non diagnosticate da biopsia o da conizzazione deve essere tenuta in considerazione. In particolare, in donne con margini non indenni la probabilità di presenza di invasione non visibile sul pezzo operatorio aumenta sensibilmente. In questi casi il rationale per un controllo a intervallo inferiore è più forte.

BIBLIOGRAFIA CAPITOLO 5

1. Kyrgiou M, Athanasiou A, Paraskevas M, et al. Adverse obstetric outcomes after local treatment for cervical preinvasive and early invasive disease according to cone depth: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016; 354: i3633.
2. Arbyn M, Redman CWE, Verdoodt F, et al. Incomplete excision of cervical precancer as a predictor of treatment failure: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2017; 18: 1665–1679.
3. GISCI. Survey sui follow up http://www.gisci.it/documenti/convegni/firenze2014/sessione-4/zorzi_1_gisci_20140613.pdf (2014, accessed 1 February 2018).
4. Gruppo di lavoro GISCI 1° livello 'HPV test: formazione e valutazione degli indicatori di qualità'. Raccomandazioni sul test hr-HPV come test di Screening Primario http://gisci.it/documenti/documenti_gisci/Raccomandazioni_test_hr-hpv_2017.pdf (2017, accessed 16 April 2018).
5. Gruppo di lavoro GISCI 'Approfondimenti diagnostici e trattamento'. Manuale del 2° livello. Raccomandazioni per la qualità nella diagnosi, terapia e follow up delle lesioni cervicali, nell'ambito dei programmi di screening http://www.gisci.it/documenti/documenti_gisci/Manuale_del_II_Livello.pdf (2010, accessed 16 April 2018).
6. Società Italiana di Colposcopia e Patologia Cervico Vaginale. Gestione della paziente con Pap test anormale. Linee guida Edizione 2006 <http://www.colposcopiaitaliana.it/pdf07/Linee-Guida-2006.pdf> (2006, accessed 16 April 2018).
7. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis* 2013; 17: S1–S27.
8. Gruppo trasversale GISCI sull'HPV. Utilizzo del test HPV-HR nel triage delle ASC-US, delle LSIL in donne con più di 35 anni, nel follow-up delle donne con citologia ASC-US+ dopo un approfondimento di secondo livello negativo per CIN2+ e nel follow-up dopo trattamento delle lesioni CIN2-3: aggiornamento 2012 http://www.gisci.it/documenti/documenti_gisci/Aggiornamento_documento_GI-SCI_2012_HPV-HR.pdf (2012, accessed 16 April 2018).
9. The GRADE working group. GRADE <http://www.gradeworkinggroup.org/> (accessed 16 April 2018).
10. Gruppo trasversale GISCI sul follow up post trattamento. Scheda delle evidenze - 6 raccomandazioni http://www.gisci.it/documenti/documenti_gisci/raccomandazioni/Scheda_delle_evidenze_-_6_raccomandazioni.pdf (2018, accessed 16 April 2018).
11. Cecchini S, Carozzi F, Confortini M, et al. Persistent human papilloma virus infection as an indicator of risk of recurrence of high-grade cervical intraepithelial neoplasia treated by the loop electrosurgical excision procedure. *Tumori* 2004; 90: 225–228.
12. Ghaem-Maghani S, Sagi S, Majeed G, et al. Incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia and risk of treatment failure: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2007; 8: 985–993.
13. Ghaem-Maghani S, De-Silva D, Tipples M, et al. Determinants of success in treating cervical intraepithelial neoplasia. *BJOG* 2011; 118: 679–684.
14. Ang C, Mukhopadhyay A, Burnley C, et al. Histological recurrence and depth of loop treatment of the cervix in women of reproductive age: incomplete excision versus adverse pregnancy outcome. *BJOG* 2011; 118: 685–692.
15. Heymans J, Benoy IH, Poppe W, et al. Type-specific HPV geno-typing improves detection of recurrent high-grade cervical neoplasia after conisation. *Int J Cancer* 2011; 129: 903–909.
16. Kocken M, Helmerhorst TJM, Berkhof J, et al. Risk of recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia after successful treatment: a long-term multi-cohort study. *Lancet Oncol* 2011; 12: 441–50.
17. Torné A, Fusté P, Rodríguez-Carunchio L, et al. Intraoperative post-conisation human papillomavirus testing for early detection of treatment failure in patients with cervical intraepithelial neoplasia: A pilot study. *BJOG* 2013; 120: 392–399.
18. De Oliveira CA, Russomano FB, dos Gomes Júnior SC S, et al. Risk of persistent high-grade squamous

- intraepithelial lesion after electrosurgical excisional treatment with positive margins: a meta-analysis. *Sao Paulo Med J* 2012; 130: 119–125.
19. Serati M, Siesto G, Carollo S, et al. Risk factors for cervical intraepithelial neoplasia recurrence after conization: a 10-year study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012; 165: 86–90.
 20. Ryu A, Nam K, Kwak J, et al. Early human papillomavirus testing predicts residual/recurrent disease after LEEP. *J Gynecol Oncol* 2012; 23: 217.
 21. Kreimer AR, Schiffman M, Herrero R, et al. Long-term risk of recurrent cervical human papillomavirus infection and precancer and cancer following excisional treatment. *Int J Cancer* 2012; 131: 211–8.
 22. Du R, Meng W, Chen ZF, et al. Post-treatment human papillomavirus status and recurrence rates in patients treated with loop electrosurgical excision procedure conization for cervical intraepithelial neoplasia. *Eur J Gynaecol Oncol* 2013; 34: 548–51.
 23. Simões RB, Campaner AB. Post-cervical conization outcomes in patients with high-grade intraepithelial lesions. *APMIS* 2013; 121: 1153–61.
 24. Katki HA, Schiffman M, Castle PE, et al. Five-year risk of recurrence after treatment of CIN 2, CIN 3, or AIS: performance of HPV and Pap cotesting in posttreatment management. *J Low Genit Tract Dis* 2013; 17: S78-84.
 25. Kong T-W, Son JH, Chang S-J, et al. Value of endocervical margin and high-risk human papillomavirus status after conization for high-grade cervical intraepithelial neoplasia, adenocarcinoma in situ, and microinvasive carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2014; 135: 468–73.
 26. Wongtiraporn W, Laiwejpithaya S, Sangkarat S, et al. Long term outcomes of laser conization for high grade cervical intraepithelial neoplasia in Thai women. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 7757–61.
 27. Andrade CEMC, Scapulatempo-Neto C, Longatto-Filho A, et al. Prognostic scores after surgical treatment for cervical intraepithelial neoplasia: a proposed model and possible implications for post-operative follow-up. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2014; 93: 941–8.
 28. Cardoso FA, Campaner AB, Silva MALG. Prognostic value of p16(INK4a) as a marker of clinical evolution in patients with cervical intraepithelial neoplasia grade 3 (CIN 3) treated by cervical conization. *APMIS* 2014; 122: 192–9.
 29. Baser E, Ozgu E, Erkilinc S, et al. Risk factors for human papillomavirus persistence among women undergoing cold-knife conization for treatment of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet* 2014; 125: 275–8.
 30. Strander B, Hällgren J, Sparén P. Effect of ageing on cervical or vaginal cancer in Swedish women previously treated for cervical intraepithelial neoplasia grade 3: population based cohort study of long term incidence and mortality. *BMJ* 2014; 348: f7361.
 31. Vintermyr OK, Iversen O, Thoresen S, et al. Recurrent high-grade cervical lesion after primary conization is associated with persistent human papillomavirus infection in Norway. *Gynecol Oncol* 2014; 133: 159–66.
 32. Gosvig CF, Huusom LD, Deltour I, et al. Role of human papillomavirus testing and cytology in follow-up after conization. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015; 94: 405–11.
 33. Del Mistro A, Matteucci M, Insacco EA, et al. Long-term clinical outcome after treatment for high-grade cervical lesions: A retrospective monoinstitutional cohort study. *BioMed Research International* 2015;2015:984528.
 34. Ruano Y, Torrents M, Ferrer FJ. Human papillomavirus combined with cytology and margin status identifies patients at risk for recurrence after conization for high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Eur J Gynaecol Oncol* 2015; 36: 245–251.
 35. Banović M, Mahović V, Salopek KM, et al. The value of HPV-HR DNA testing during the follow-up after treatment of CIN3/AIS. *Pathol Oncol Res* 2015; 21: 613–7.
 36. Palmer JE, Ravenscroft S, Ellis K, et al. Does LLETZ excision margin status predict residual disease in women who have undergone post-treatment cervical cytology and high-risk human papillomavirus testing? *Cytopathology* 2016; 27: 210–7.
 37. Jin J, Li L, Zhang F. Meta-analysis of high risk factors of residue or relapse of cervical intraepithelial neoplasia after conization. *Journal of biological regulators and homeostatic agents* 2015; 29: 451–458.

38. Mo L-Z, Song H-L, Wang J-L, et al. Pap Smear Combined with HPV Testing: A Reasonable Tool for Women with High-grade Cervical Intraepithelial Neoplasia Treated by LEEP. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16: 4297–302.
39. Wu J, Jia Y, Luo M, et al. Analysis of Residual/Recurrent Disease and Its Risk Factors after Loop Electrosurgical Excision Procedure for High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Gynecol Obstet Invest* 2016; 81: 296–301.
40. Chambo Filho A, Garbeloto E, Guarconi JRA, et al. Positive endocervical margins at conization: repeat conization or colposcopic follow-up? A retrospective study. *J Clin Med Res* 2015; 7: 540–4.
41. Fu Y, Cheng X, Wang X, et al. Residual disease and risk factors in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia and positive margins after initial conization. *Ther Clin Risk Manag* 2015; 11: 851.
42. Onuki M, Matsumoto K, Sakurai M, et al. Posttreatment human papillomavirus testing for residual or recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia: a pooled analysis. *J Gynecol Oncol* 2016; 27: e3.
43. Gosvig CF, Huusom LD, Andersen KK, et al. Long-term follow-up of the risk for cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse in HPV-negative women after conization. *Int J Cancer* 2015; 137: 2927–2933.
44. Wu D, Zheng Y, Chen W, et al. Prediction of residual/recurrent disease by HPV Genotype after loop excision procedure for high-grade cervical intraepithelial neoplasia with negative margins. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol* 2011; 51: 114–118.
45. Gosvig CF, Huusom LD, Andersen KK, et al. Persistence and reappearance of high-risk human papillomavirus after conization. *Gynecol Oncol* 2013; 131: 661–666.
46. Söderlund-Strand A, Kjellberg L, Dillner J. Human papillomavirus type-specific persistence and recurrence after treatment for cervical dysplasia. *J Med Virol* 2014; 86: 634–641.
47. Jones J, Saleem A, Rai N, et al. Human Papillomavirus genotype testing combined with cytology as a 'test of cure' post treatment: The importance of a persistent viral infection. *J Clin Virol* 2011; 52: 88–92.

BIBLIOGRAFIA AGGIUNTIVA

48. Sarian LO, Derchain SF, Andrade LA., et al. HPV DNA test and Pap smear in detection of residual and recurrent disease following loop electrosurgical excision procedure of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* 2004; 94: 181–186.
49. Alonso I, Torné A, Puig-Tintoré LM, et al. Pre- and post-conization high-risk HPV testing predicts residual/recurrent disease in patients treated for CIN 2-3. *Gynecol Oncol* 2006; 103: 631–6.
50. Kreimer AR, Guido RS, Solomon D, et al. Human Papillomavirus Testing Following Loop Electrosurgical Excision Procedure Identifies Women at Risk for Posttreatment Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 2 or 3 Disease. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 908–914.
51. Verguts J, Bronselaer B, Donders G, et al. Prediction of recurrence after treatment for high-grade cervical intraepithelial neoplasia: the role of human papillomavirus testing and age at conisation. *BJOG* 2006; 113: 1303–7.
52. Smart OC, Sykes P, Macnab H, et al. Testing for high risk human papilloma virus in the initial follow-up of women treated for high-grade squamous intraepithelial lesions. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol* 2010; 50: 164–167.
53. Fallani MG, Penna C, Marchionni M, et al. Prognostic significance of high-risk HPV persistence after laser CO2 conization for high-grade CIN: a prospective clinical study. *Eur J Gynaecol Oncol* 2008; 29: 378–82.
54. Kitchener H, Walker P, Nelson L, et al. HPV testing as an adjunct to cytology in the follow up of women treated for cervical intraepithelial neoplasia. *BJOG* 2008; 115: 1001–1007.

55. Leguevaque P, Motton S, Decharme A, et al. Predictors of recurrence in high-grade cervical lesions and a plan of management. *Eur J Surg Oncol* 2010; 36: 1073–9.
56. Ribaldone R, Boldorini R, Capuano A, et al. Role of HPV testing in the follow-up of women treated for cervical dysplasia. *Arch Gynecol Obstet* 2010; 282: 193–197.
57. Moore EE, Danielewski JA, Garland SM, et al. Clearance of Human Papillomavirus in Women Treated for Cervical Dysplasia. *Obstet Gynecol* 2011; 117: 101–108.
58. Cubie HA, Canham M, Moore C, et al. Evaluation of commercial HPV assays in the context of post-treatment follow-up: Scottish Test of Cure Study (STOCS-H). *J Clin Pathol* 2014; 67: 458–463.
59. Molloy M, Comer R, Rogers P, et al. High risk HPV testing following treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Ir J Med Sci* 2016; 185: 895–900.
60. Lubrano A, Medina N, Benito V, et al. Follow-up after LLETZ: a study of 682 cases of CIN 2–CIN 3 in a single institution. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012; 161: 71–4.
61. Strander B, Ryd W, Wallin K-L, et al. Does HPV-status 6-12 months after treatment of high grade dysplasia in the uterine cervix predict long term recurrence? *Eur J Cancer* 2007; 43: 1849–55.
62. Kocken M, Uijterwaal MH, de Vries ALM, et al. High-risk human papillomavirus testing versus cytology in predicting post-treatment disease in women treated for high-grade cervical disease: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2012; 125: 500–507.
63. Nobbenuis MA, Meijer CJ, van den Brule AJ, et al. Addition of high-risk HPV testing improves the current guidelines on follow-up after treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Cancer* 2001; 84: 796–801.
64. Hogewoning CJA, Bleeker MCG, van den Brule AJC, et al. Condom use promotes regression of cervical intraepithelial neoplasia and clearance of human papillomavirus: A randomized clinical trial. *Int J Cancer* 2003; 107: 811–816.
65. Bais AG, Eijkemans MJC, Rebolj M, et al. Post-treatment CIN: randomised clinical trial using hrHPV testing for prediction of residual/recurrent disease. *Int J Cancer* 2009; 124: 889–95.
66. Schiffman M, Rodríguez AC. Heterogeneity in CIN3 diagnosis. *Lancet Oncol* 2008; 9: 404–406.
67. Sherman SM, Moss EL, Pearmain P, et al. Colposcopists' experiences of HPV Test of Cure for the follow up of cervical intra-epithelial neoplasia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016; 201: 42–5.
68. Ferroni E, Camilloni L, Jimenez B, et al. How to increase uptake in oncologic screening: A systematic review of studies comparing population-based screening programs and spontaneous access. *Prev Med (Baltim)* 2012; 55: 587–596.
69. Legood R, Smith M, Lew J-B, et al. Cost effectiveness of human papillomavirus test of cure after treatment for cervical intraepithelial neoplasia in England: economic analysis from NHS Sentinel Sites Study. *BMJ* 2012; 345: e7086.
70. Ronco G, Biggeri A, Confortini M, et al. [Health technology assessment report: HPV DNA based primary screening for cervical cancer precursors]. *Epidemiol Prev* 2012; 36: e1–72. PMID: 22828243.
71. Dalla Palma P, Giorgi Rossi P, Collina G, et al. The Risk of False-Positive Histology According to the Reason for Colposcopy Referral in Cervical Cancer Screening. *Am J Clin Pathol* 2008; 129: 75–80.
72. ECIBC. Recommendations from European Breast Guidelines <http://ecibc.jrc.ec.europa.eu/recommendations/details/1>
73. Anttila A, Arbyn A, De Vuyst H, et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Second edition, Supplements. Luxembourg. http://www.gisci.it/documenti/news/EW0115451ENN_002.pdf, 2015.
74. Giorgi-Rossi P, Franceschi S, Ronco G. HPV prevalence and accuracy of HPV testing to detect high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer* 2012; 130: 1387–1394.
75. Mustafa RA, Santesso N, Khatib R, et al. Systematic reviews and meta-analyses of the accuracy of HPV tests, visual inspection with acetic acid, cytology, and colposcopy. *Int J Gynecol Obstet* 2016; 132: 259–265.
76. Thompson V, Marin R. Is Colposcopy necessary at twelve months after large loop excision of the transformation zone? A clinical audit. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol* 2013; 53: 571–573.

APPENDICE 1: FATTORI DI RISCHIO PER RECIDIVA CIN2/CIN3 POST-TRATTAMENTO

Domanda: Qual è la probabilità di una recidiva in donne trattate per CIN2 o CIN3 in 2 anni?

Ruolo dei margini positivi in donne HPV positive e negative.

Bibliografia: Onuki et al. 2016 (42).

N. DEGLI STUDI	CERTAINTY ASSESSMENT						EFFETTO			CERTAINTY	IMPORTANZA
	DISEGNO DELLO STUDIO	RISCHI O DI DISTORSIONE	MANCANZA DI RIPRODUCIBILITA' DEI RISULTATI	MANCANZA DI GENERALIZZABILITA'	IMPRECISIONE	ULTERIORI CONSIDERAZIONI	N. DI PAZIENTI	N. DI INDIVIDUI	TASSO (95% CI)		
RISCHIO CUMULATIVO DI CIN2+ (FOLLOW UP: MEDIO 2 ANNI)											
33	studi osservazionali	non importante positivi / HPV totali *100	non importante	non importante	non importante	nessuno	446	5319	tasso di eventi 8.4 per 100 (7.7 a 9.2)	++ ++ ALTA	
RISCHIO CUMULATIVO DI CIN2+ IN DONNE CON MARGINI INDENNATI (FOLLOW UP: MEDIO 2 ANNI)											
14	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	associazione molto forte gradiente dose risposta	105	1724	tasso di eventi 6.1 per 100 (5.1 a 7.3)	++ ++ ALTA	
RISCHIO CUMULATIVO DI CIN2+ IN DONNE CON MARGINI NON INDENNATI (FOLLOW UP: MEDIO 2 ANNI)											
14	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	associazione molto forte gradiente dose risposta	128	430	tasso di eventi 29.7 per 100 (25.4 a 34.4)	++ ++ ALTA	
RISCHIO CUMULATIVO DI CIN2+ IN DONNE CON MARGINI INDENNATI HPV NEGATIVE (FOLLOW UP: MEDIO 2 ANNI)											
14	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno			tasso di eventi 0.9 per 100 (0.4 a 2.2)	++ ++ ALTA	
RISCHIO CUMULATIVO DI CIN2+ IN DONNE CON MARGINI NON INDENNATI HPV NEGATIVE (FOLLOW UP: MEDIO 2 ANNI)											
14	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno			tasso di eventi 1.3 per 100 (0.4 a 12.5)	++ ++ ALTA	

Domanda: Qual è la probabilità di recidiva secondo altri fattori prognostici in donne trattate per CIN2 o CIN3 in 2 anni?

I determinanti del rischio di recidiva, oltre ai margini, inclusi a priori, sono:

- età della donna (13–15,23,27–29,31,33,38,41,43,44);
- citologia di partenza (20,24,38,39,41);
- carica virale (20,38,41,45).
- grado della lesione: Per il grado della lesione alcuni lavori non hanno trovato nessuna associazione con la probabilità di recidiva (11,17). Solo quattro lavori recenti mostrano un'associazione fra CIN3 e probabilità di recidiva (13,23,24,33);
- tipi virali identificati nella lesione: Per persistenza tipo virale, Wu (2016) (39) trova un rischio relativo di 8,2 (1.5-44.5) per l'HPV 16 rispetto agli altri tipi di HPV. Nella letteratura primaria troviamo altri studi che dimostrano una correlazione tra la persistenza dello stesso tipo di virus e la presenza di 16/18 come maggior rischio di recidiva CIN2+. Del Mistro (2015) (33) trova un maggior rischio per HPV 16 solo per la recidiva di CIN3, ma non per CIN2. Du (2013) (22) riporta una minore clearance del HPV 16 rispetto agli altri sottotipi. Kreimer (2012) (21) e A. Söderlund-Strand, (2014) (46) trovano correlazione tra persistenza dello stesso tipo di virus e recidive. J. Heymans (2011) (15) ha dimostrato con uno studio caso-controllo che in tutti i casi di recidiva CIN2+ il tipo di HPV identificato prima e dopo la conizzazione era lo stesso, concludendo che la tipizzazione era il miglior predittore di recidiva se confrontato con il Pap test e il test HPV-HR. J. Jones (2011) (47) ha dimostrato che l'introduzione della tipizzazione nel follow up dopo trattamento aumentava il VPP e la specificità del test HPV nel predire le recidive post trattamento. Ryu (2012) (20) non trova correlazione tra recidive e presenza di tipo 16/18 e persistenza.

Dalla revisione sono emersi anche i seguenti fattori non previsti a priori:

- fumo (16,23,27,39);
- anno di calendario (30);
- profondità del cono (13,29).

N. DEGLI STUDI	CERTAINTY ASSESSMENT						EFFETTO			CERTAINTY	IMPORTANZA
	DISEGNO DELLO STUDIO	RISCHI O DI DISTORSIONE	MANCANZA DI RIPRODUCIBILITÀ DEI RISULTATI	MANCANZA DI GENERALIZZABILITÀ	IMPRECISIONE	ULTERIORI CONSIDERAZIONI	N. DI PAZIENTI	N. DI INDIVIDUI	TASSO (95% CI)		
CIN2+ PER ETÀ (GIOVANI) (FOLLOW UP: MEDIO 2 ANNI)											
13	studi osservazionali	serio	serio	non importante	non importante	gradiente dose risposta	230	3887	tasso di eventi 5.9 per 100 donne (5.2 a 6.7)	++ ++ MO-DE-RATA	
CIN2+ PER ETÀ (ANZIANE) (FOLLOW UP: MEDIO 2 ANNI)											
7	studi osservazionali	serio	serio	non importante	non importante	gradiente dose risposta	169	1652	tasso di eventi 10.2 per 100 donne (8.8 a 11.8)	++ ++ MO-DE-RATA	

segue >>

N. DEGLI STUDI	CERTAINTY ASSESSMENT						EFFETTO			CERTAINTY	IMPORTANZA
	DISEGNO DELLO STUDIO	RISCHI O DI DISTORSIONE	MANCANZA DI RIPRODUCIBILITA' DEI RISULTATI	MANCANZA DI GENERALIZZABILITA'	IMPRECISIONE	ULTERIORI CONSIDERAZIONI	N. DI PAZIENTI	N. DI INDIVIDUI	TASSO (95% CI)		
CIN2+ CARICA VIRALE ALTA (FOLLOW UP: MEDIO 2 ANNI)											
3	studi osservazionali	non importante	serio	non importante	serio	gradiente dose risposta	63	274	tasso di eventi 23.0 per 100 donne (18.1 a 28.4)	++ ++ MODERATA	
CIN2+ CARICA VIRALE BASSA (FOLLOW UP: MEDIO 2 ANNI)											
3	studi osservazionali	non importante	serio	non importante	serio	gradiente dose risposta	16	175	tasso di eventi 9.1 per 100 donne (5.3 a 14.4)	++ ++ MODERATA	
CIN2+ PER CITOLOGIA BASSO GRADO O MENO GRAVE (FOLLOW UP: MEDIO 2 ANNI)											
5	studi osservazionali	non importante	serio	non importante	non importante	nessuno	105	2432	tasso di eventi 4.3 per 100 donne (3.5 a 5.2)	++ ++ MODERATA	
CIN2+ PER CITOLOGIA ALTO GRADO (FOLLOW UP: INTERVALLO 2 ANNI A 5 ANNI)											
5	studi osservazionali	non importante	serio	non importante	non importante	nessuno	218	1780	tasso di eventi 12.2 per 100 donne (10.8 a 13.9)	++ ++ MODERATA	

Conclusioni

La revisione sistematica dei fattori di rischio ha messo in evidenza come in donne HPV negative non ci siano rilevanti variazioni di rischio per i principali fattori individuati.

Margini: molti autori attribuiscono la maggiore probabilità di recidiva alla presenza di margini della lesione escissa non indenni. Abbiamo preso in considerazione 3 revisioni della letteratura: la revisione sistematica di Ghaem-Maghani (2007) (12) effettuata su oltre 35.000 donne trattate mostra un aumento del rischio di recidiva (CIN2 o 3) di 6,1 volte (3,87-9,60). La revisione sistematica di Olivera (2012) (18), che ha seguito criteri di inclusione degli studi molto stretti, conferma l'aumento di rischio di recidiva con $RR = 11.4$ (5,53-23,38). La revisione sistematica di Jin (2015) (37) che ha incluso solo studi caso controllo (348 casi vs 1608 controlli) riporta un aumento del rischio di recidiva di 4 volte, OR aggiustato = 4,30 (IC 95% 3,28-5,63). La revisione sistematica più recente di Onuki (2016) (42) che ha fatto un'analisi pooled di 14 studi ($n=2,153$ donne) ha correlato lo stato dei margini con la positività del test HPV e conclude che il rischio assoluto di recidiva CIN2+ per le donne HPV+ con margini positivi nel pezzo operatorio era 74,4% (IC 95% 64,0-82,6) vs. 0,8% (IC 95% 0,15-4,6) ($p<0,001$) delle donne HPV negative con margini positivi. Anche nella letteratura primaria più recente è confermato un aumento di rischio di recidiva in donne trattate, con rischi relativi simili (13,14,17,19,20,23,25-27,32-36,38,39). Ghaem-Maghani (2011) (13) analizza l'interazione fra margini positivi e profondità della lesione e osserva che l'effetto del margine positivo è rilevante solo per le donne che hanno un coinvolgimento del canale endocervicale (non utilizza test HPV nel follow-up). Altri autori invece hanno valutato la correlazione tra margini positivi e lo stato dell'HPV: Ryu (2012) (20) riporta che quando i margini sono positivi ma il test HPV è negativo il tasso di recidive è zero. Mo (2015) (38) non osserva nessuna recidiva (su un campione complessivo di 158 donne trattate) anche in donne con margini positivi se avevano un test HPV negativo e una citologia negativa, confermando quanto riportato da Ryu (2012) (20). Palmer (2016) (36) rileva che le donne con margini positivi hanno una maggior probabilità di avere una citologia di alto grado nel follow up, ma non trova una differenza statisticamente significativa tra il tasso di recidive nei due gruppi di donne e non trova correlazione tra lo stato dei margini e la positività del test HPV di follow up.

Grado della lesione: Per il grado della lesione alcuni lavori non hanno trovato nessuna associazione con la probabilità di recidiva (11,17). Altri lavori mostrano invece un'associazione fra grado della lesione e probabilità di recidiva (13,21,23,24,33).

APPENDICE 2

CRONOLOGIA DELLE EDIZIONI PRECEDENTI

Il documento ha avuto una prima edizione nel 2005 a cura di Guglielmo Ronco e Massimo Confortini aggiornata successivamente nel 2007 e nel 2012.

L'AGGIORNAMENTO 2012 È STATO REALIZZATO DA

Francesca Maria Carozzi

Anna Iossa

Paolo Giorgi Rossi

e dal Gruppo trasversale GISCI sull'HPV: Francesca Maria Carozzi, coordinatrice, Anna Iossa, Mario Sideri †, Aurora Scalisi, Patrizio Raggi, Maria Luisa Schiboni, Guglielmo Ronco, Marco Zappa, Paolo Giorgi Rossi, Annarosa Del Mistro.

L'AGGIORNAMENTO 2018 È STATO REALIZZATO DA

Anna Iossa

Paolo Giorgi Rossi

e del Gruppo trasversale GISCI sul follow up dopo trattamento: Anna Iossa e Giovanni Maina Coordinatori, Andersson Karin Louise, Anselmi Riccardo, Baldoni Angelo, Boselli Fausto, Campari Cinzia, Carozzi Francesca Maria, Cianferoni Luciano, Costa Silvano, Cristiani Paolo, Del Mistro Annarosa, Fantin Gian Piero, Fumia Concetta, Garutti Paola, Giorgi Rossi Paolo, Landoni Fabio, Lelli Lisa, Maggino Tiziano, Minucci Daria, Luciano Mariani, Piazzesi Giovanna, Raggi Patrizio, Ribaldone Raffaella, Sandri Maria Teresa, Spolti Noemi, Torrini Barbara, Troncone Maria Grazia, Tufi Mariaconcetta, Venturelli Francesco, Venturoli Simona, Visioli Carmen Beatriz.

