



Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma

Dedicato a Mario Sideri membro del Comitato di Coordinamento

Con il Patrocinio di



CONVEGNO NAZIONALE 2015

Uno screening, due percorsi:

Test HPV e Pap Test a confronto nella pratica.

Valutazione e analisi della co-esistenza dei due percorsi nella pratica corrente

Giovedì 21 – Venerdì 22 Maggio 2015

WORKSHOP PRECONGRESSUALE

Mercoledì 20 Maggio 2015



FINALBORGO (SV)

Complesso Monumentale di Santa Caterina

Le attività dei gruppi trasversali
Follow-up post trattamento:
presentazione proposta di protocollo
A. Iossa

UTILIZZO DEL TEST HPV-HR
NEL TRIAGE DELLE ASC-US,
DELLE L-SIL 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 2012**



Aggiornamento del documento
GISCI 2012

Cosa sapevamo già

Follow-up post trattamento: presentazione proposta di protocollo

- Le donne trattate per lesioni CIN2/CIN3, nonostante l'elevata efficacia delle terapie oggi utilizzate (>90%), sono a maggior rischio di carcinoma e vanno incontro ad una percentuale non trascurabile di recidive. Tali evidenze giustificano un adeguato follow-up dopo trattamento

Esistono evidenze sufficienti per introdurre il test HPV-hr nel follow-up dopo terapia, infatti i dati della letteratura hanno evidenziato che la presenza di un test HPV-hr negativo dopo trattamento è associata a un bassissimo rischio di recidiva, mentre la persistenza del virus è predittiva di un rischio aumentato di recidiva

30) 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 Mar-Apr;90(2):225-8

31) Cecchini S, Ciatto S, Iossa A, et al. [Cervical intraepithelial neoplasia outcomes after treatment: long-term follow-up from the British Columbia Cohort Study](#). J Natl Cancer Inst. 2009 Oct 21;101(20):1429-30. Epub 2009 Sep 4

32) Strander B, Andersson-Ellström A, Milsom I et al. Risk of invasive cancer after treatment for cervical intraepithelial neoplasia grade 3: population based cohort study BMJ 2007 doi: 10.1136/bmj.39363.471806.BE.

33) Arbyn M, Paraskevaidis E, Martin-Hirsch P et al. Clinical utility of HPV-DNA detection: triage of minor cervical lesions, follow-up of women treated for high-grade CIN: an update of pooled evidence. *Gynecol Oncol* 2005;99:S7-11

Aggiornamento 2005

5

Il test HPV come indicatore di recidiva

Documento approvato al Convegno Nazionale GISCI 2005 (Sorrento 7 - 8 aprile 2005)

Le procedure escissionali o ablativo oggi utilizzate sono estremamente efficaci (>90%) nel trattamento delle lesioni CIN2 o più gravi, anche se vi è una percentuale non trascurabile di recidive che necessitano di ulteriori terapie. Vi è inoltre da sottolineare che donne trattate per questo tipo di lesioni rimangono a maggior rischio per almeno 8 anni rispetto alla popolazione generale. Generalmente la sorveglianza di queste pazienti viene effettuata con la citologia e la colposcopia. Alcuni studi hanno evidenziato che la scomparsa di HPV dopo trattamento è associata a bassissimo rischio di recidiva, mentre la persistenza del virus è predittiva di un rischio aumentato di possibile recidiva. Recenti esperienze in Italia hanno confermato un suo possibile ruolo anche in programmi di screening. Un'ipotesi di protocollo da proporre può essere il seguente:

Primo controllo a sei mesi con test per la ricerca di Papillomavirus ad alto rischio (HPV-hr)

- Casi HPV-: Controllo a 12 mesi con test HPV-hr e colposcopia. Nel caso di entrambi gli esami negativi invio ai normali intervalli di screening
- Casi HPV+: Invio ad approfondimenti (colposcopia +ulteriori esami eventualmente richiesti in sede di colposcopia)

Accertamenti negativi (Colposcopia + eventuali ulteriori approfondimenti): Controlli a sei mesi con test HPV-hr.

Test HPV-: Controllo a 12 mesi con HPV-hr e colposcopia. Nel caso di entrambi gli esami negativi invio ai normali intervalli di screening.

Test HPV+: Invio ad approfondimenti (colposcopia +ulteriori esami eventualmente richiesti in sede di colposcopia)

- Si è costituito un gruppo di lavoro trasversale che si è riunito a Firenze il 16 febbraio 2015
- Nel corso dell'incontro è stato fatto il punto sui dati più recenti della letteratura

SENSIBILITA' DEI TEST

- Il test HPV ha una sensibilità per CIN2+ pari al 92%
- La citologia ha una sensibilità del 79%
- Co-testing ha una sensibilità del 95 %

Specificità dei test

- La citologia ha una specificità pari all'80% ,
- Il test HPV ha una specificità pari al 76%
- Il co-testing ha una specificità pari al 67%.

Ruolo della genotipizzazione

- Aggiungere la genotipizzazione nel post trattamento non serve se non si conosce la genotipizzazione prima del trattamento (Arbyn).
- Quindi, si concorda che al momento la genotipizzazione non è esportabile nella pratica clinica.

Evidenze e razionale

- Il co-testing ha una maggiore sensibilità nel predire le recidive
- avere due co-testing negativi dopo il trattamento riporta la donna al rischio della popolazione generale*
- La maggior parte delle recidive sono concentrate nei primi due anni.

*[Lancet Oncol.](#) 2011 May;12(5):441-50. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70078-X.

Risk of recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia after successful treatment: a long-term multi-cohort study.

[Kocken M1](#), [Helmerhorst TJ](#), [Berkhof J](#), [Louwers JA](#), [Nobbenhuis MA](#), [Bais AG](#), [Hogewoning CJ](#), [Zaal A](#), [Verheijen RH](#), [Snijders PJ](#), [Meijer CJ](#).

Il follow up dopo trattamento non si deve differenziare per classe d'età e anche le donne sotto i 30 anni devono fare un follow-up con test HPV.

Vengono confrontati i protocolli dell'Emilia Romagna (E.R.) e della Toscana che si differenziano per

- la lunghezza del follow-up . in caso di test negativi (48 mesi la toscana -18 mesi l'E.R)
- l'utilizzo del co-testing (Toscana) rispetto al solo test HPV (E.R)
- l'inserimento della colposcopia nel protocollo anche se solo a scopo clinico (non previsto dal protocollo Toscano in caso di test negativi)

- Un gruppo ristretto ha provato a mettere 'nero su bianco' quanto emerso e condiviso nel corso dell'incontro del 16 febbraio

- E' nata la bozza di protocollo

BOZZA DI PROTOCOLLO FOLLOW-UP DOPO TRATTAMENTO

- Il protocollo di follow-up prevede l'effettuazione di un Pap test e di un test HPV sei mesi dopo il trattamento.
- A discrezione del centro di screening può essere effettuato anche un controllo colposcopico.
- In questo caso la colposcopia non ha lo scopo di un test di prevenzione oncologica, ma solo di valutazione clinica degli esiti del trattamento.

PROTOCOLLO NEL CASO DI TEST HPV NEGATIVO E PAP TEST NEGATIVO

- **Test HPV e Pap test dopo 6 mesi dal trattamento**
test HPV e Pap test negativi.
- **Test HPV e Pap test dopo 12 mesi (dall'ultimo test)**
test HPV e Pap test negativi.
- **Test HPV dopo 24 mesi (dall'ultimo test)**
test HPV negativo la donna può essere rinviata al programma di screening dopo 3 anni con test HPV o Pap test in funzione dell'età di screening.

PROBLEMI APERTI ALLA DISCUSSIONE

- Inserire o meno il terzo step dopo 2 co-testing negativi
- Terzo step: test HPV o co-testing dopo 24 mesi

PROTOCOLLO NEL CASO DI TEST HPV NEGATIVO E PAP TEST NEGATIVO

- **Test HPV e Pap test dopo 6 mesi dal trattamento**

test HPV e Pap test negativi.

- **Test HPV e Pap test dopo 12 mesi (dall'ultimo test)**

test HPV e Pap test negativi.

- **Test HPV dopo 24 mesi (dall'ultimo test)**

test HPV negativo la donna può essere rinviata al programma di screening dopo 3 anni con test HPV o Pap test in funzione dell'età di screening.

CONSIDERAZIONI

- Allungando molto il follow-up dopo trattamento nelle donne giovani sessualmente attive si rischia trovare nuove infezioni che hanno una valenza molto diversa dell'infezione persistente.
- Le nuove infezioni hanno un rischio di lesioni associato molto più basso rispetto ad un'infezione persistente da più tempo
- con un intervallo troppo lungo il protocollo porterebbe a gestire molte nuove infezioni come se fossero infezioni persistenti.

- Nel frattempo qualche nuovo dato dall'analisi dei dati da un programma di screening con follow-up attivo

Valutazione preliminare dati follow-up dopo trattamento Azienda 10 di Firenze

- Sono state seguite per almeno 48 mesi 728 donne trattate per CIN2+ dal 2006 al 2010
- Nelle donne trattate con due co-testing negativi non sono state identificate lesioni CIN2+ ≤ 48 mesi.
- E' stata identificata una CIN2 dopo 60 mesi

dati preliminari non pubblicati maggio 2015 (ISPO) .

PROTOCOLLO NEL CASO DI TEST HPV NEGATIVO E PAP TEST ASC-US O L-SIL

- Se dopo sei mesi il **test HPV test risulta negativo** e il **Pap test risulta ASC-US o L-SIL**
- test HPV e un Pap test dopo 12 mesi .
- Se entrambi i test risulteranno negativi la donna rientrerà nel percorso di follow-up dopo trattamento e ripeterà un co-testing dopo 12 mesi.
- Se anche questo controllo risulterà negativo la donna farà un co-testing dopo 24 mesi;
- nel caso questo controllo risulti negativo, la donna farà un co-testing dopo 24 mesi (Se il protocollo prevede un terzo step per le negative) e se anche questo controllo risulterà negativo la donna può essere rinviata al programma di screening)

PROBLEMA APERTO ALLA DISCUSSIONE

- ultimo test deve essere un co-testing o solo un test HPV.

PROTOCOLLO NEL CASO DI TEST HPV POSITIVO E PAP TEST **ASC-US+**

- Se al primo controllo **dopo 6 mesi** il test HPV risulterà positivo, indipendentemente dalla risposta del Pap test, la donna sarà inviata ad approfondimento di secondo livello.
- La risposta del Pap test sarà una guida per i controlli successivi



PROTOCOLLO NEL CASO DI TEST HPV POSITIVO E PAP TEST **negativo/ASC-US/LSIL**

- Se **6 mesi** dopo il trattamento **il test HPV risulterà positivo** e il Pap test risulterà **negativo/ASC-US/LSIL**, la donna sarà invitata a fare una colposcopia.
- Se l'approfondimento colposcopico* sarà negativo per CIN2+, si programmerà un ulteriore **co-testing dopo 12 mesi**.
- Se entrambi i test saranno negativi, si inviterà la donna a fare un **co-testing dopo 12 mesi**:
- se il controllo risulterà negativo, **la donna farà un co-testing dopo 24 mesi**

PROTOCOLLO NEL CASO DI TEST HPV POSITIVO E PAP TEST ASC-H+

- Se **6 mesi** dopo il trattamento il test HPV sarà positivo e il Pap test sarà ASC-H+ e l'approfondimento di secondo livello sarà negativo per CIN2+, si effettuerà un co-testing **dopo 6 mesi**.
- Se questo controllo sarà negativo, la donna sarà invitata a fare un co-testing ancora **dopo 12 mesi**,
- e se negativo nuovamente **dopo 12 mesi**.
- Se anche questo co-testing sarà negativo, la donna sarà rinviata a fare un altro co-testing dopo **24 mesi**
- Nel caso di test positivi, si invierà la paziente ad un approfondimento di secondo livello.

- Quanto continuiamo a seguire le donne?

Per quanto tempo seguiamo le donne?

- In letteratura ci sono evidenze che la maggior parte delle recidive si concentrano nei primi anni successivi al trattamento¹ e questo ha indotto alcuni programmi del nord Europa a far ritornare le donne nello screening triennale dopo pochi anni di follow-up.
- Le prime raccomandazioni del GISCi consigliano un rientro nello screening dopo 18 mesi dal trattamento in caso di due test HPV negativi .

¹Soutter WP, Sasieni P, Panoskaltis T. Long term risk of invasive cervical cancer after treatment of squamous cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer* 2006;118:2048-55.

²IARC Working Group on the Evaluation of Cancer Preventive Strategies. Cervix cancer screening. IARC handbooks of cancer prevention. No10. Lyon: IARC, 2005.

³Strander B, Andersson-Ellström A, Milsom I et al. Risk of invasive cancer after treatment for cervical intraepithelial neoplasia grade 3: population based cohort study *BMJ* 2007 doi: 10.1136/bmj.39363.471806.BE.

Per quanto tempo seguiamo le donne?

- Il manuale del secondo livello del GISCi pur limitando nel tempo il follow-up, raccomanda un protocollo differenziato a seconda che la donna appartenga ad un gruppo a maggiore o minore rischio di recidiva.
- La IARC e altri autori (^{2,3}) suggeriscono invece un lungo periodo di follow-up da estendersi anche a fasce d'età superiori a quelle previste dallo screening ³ ritenendo che la donna trattata rimanga a rischio di recidiva per molti anni.

¹Soutter WP, Sasieni P, Panoskaltsis T. Long term risk of invasive cervical cancer after treatment of squamous cervical intraepithelial neoplasia. Int J Cancer 2006;118:2048-55.

²IARC Working Group on the Evaluation of Cancer Preventive Strategies. Cervix cancer screening. IARC handbooks of cancer prevention. No10. Lyon: IARC, 2005.

³Strander B, Andersson-Ellström A, Milsom I et al. Risk of invasive cancer after treatment for cervical intraepithelial neoplasia grade 3: population based cohort study BMJ 2007 doi: 10.1136/bmj.39363.471806.BE.

Per quanto tempo seguiamo le donne?

- Un'analisi dei dati screening Azienda 10 di Firenze nel 2009 ha dimostrato che le donne trattate hanno un rischio maggiore di carcinoma invasivo rispetto alle donne non trattate anche a distanza di molti anni.

in alcuni casi le donne nelle quali era insorto il carcinoma non avevano seguito un adeguato follow-up.

nel periodo a cui fa riferimento quest'ultimo studio (1985-2005) non era ancora utilizzato il test HPV-hr come test di follow-up,

PROBLEMA APERTO ALLA DISCUSSIONE

- Definire quando la donna trattata può uscire dallo screening dopo il compimento del 64esimo anno di età

Intervention Review

Follow-up strategies after treatment (large loop excision of the transformation zone (LLETZ)) for cervical intraepithelial neoplasia (CIN): Impact of human papillomavirus (HPV) test

Esther van der Heijden¹, Alberto D Lopes², Andrew Bryant³, Ruud Bekkers¹, Khadra Galaal^{2,*}

Editorial Group: [Cochrane Gynaecological Cancer Group](#)

Published Online: 6 JAN 2015

Conclusioni della Review:

- We found no evidence from RCTs to inform decisions about the best surveillance strategy for women following treatment for CIN.
- A prognostic systematic review is needed to investigate the risk of developing recurrent cervical intraepithelial neoplasia 2+ (CIN2+) in women with a positive hrHPV test after large loop excision of the transformation zone (LLETZ) treatment.
-

Sono necessari altri studi che valutino nel tempo le donne seguite con il test HPV-hr per definire la durata dei controlli sono?

Gruppo trasversale follow-up dopo trattamento

Coordinatori Anna Iossa e Giovanni Maina

K . Andersson

A.Baldoni

F. Boselli

F. Carozzi

C.Campari

L.Cianferoni

S. Costa

P. Cristiani

A. De Loris

A. Del Mistro

GP Fantin

C. Fumia

P. Garutti

A.Gherardi

B. Ghiringhello

P.Giorgi Rossi

K . Lavitola

D. Minucci

T.Maggino

G. Petricone

G.Piazzesi

P.Raggi

R.Ribaldone

MT Sandri


G.L Taddei

M.G. Troncone

S.Venturoli

L. Viberti

C.B Visioli

A scenic view of a city, likely Florence, Italy, seen from a hillside. In the foreground, there is a large, ornate building with a prominent dome, surrounded by lush greenery and a fountain. The city extends into the distance, with rolling hills and mountains visible under a cloudy sky.

Grazie per l'attenzione

a.iossa@ispo.toscana.it