

# Convegno Nazionale Gisci 2012

Lo screening in tempo di crisi  
L'Aquila 20-22 Giugno 2012

Risultati gruppo di lavoro interdisciplinare molecolare  
(votazione documento di triage di follow-up aggiornato)

Francesca Carozzi

Gruppo di lavoro Trasversale  
Test Molecolari nello screening cervicale  
Coordinatore: Francesca Carozzi  
[f.carozzi@ispo.toscana.it](mailto:f.carozzi@ispo.toscana.it)

## 1) Test HPV-hr

- Aggiornamento applicazione del test HPV-r nello screening citologico: follow-up donne con colposcopia negativa e follow-up CIN1 non trattate
- Triage HPV-hr degli inadeguati citologici (raccolta evidenze)
- Controlli di qualità del test HPV-hr
- Criteri per la centralizzazione del test HPV-hr
- Definizione dei criteri di validazione del test HPV-hr
- Aggiornamento delle tabelle test validati
- Integrazione del laboratorio molecolare nel percorso di screening: requisiti di qualità e funzionalità, sistema informativo e gestionale, software
- Indicatori per test HPV come test di screening primario: aggiornamento documento e verifica fattibilità

## 2) Biomarcatori

- Analisi delle possibili applicazioni, rev letteratura, raccomandazioni per la ricerca di P16
  - Citologia (con Ki67)
    - Come triage dell'ASC-US e delle L-SIL
    - Come triage dell'HPV
  - Istologia
    - Come ausilio diagnostico
    - Per la definizione del follow up post colposcopia con biopsia negativa e follow-up delle CIN1 non trattate
- Analisi delle possibili applicazioni, rev letteratura, raccomandazioni per la ricerca mRNA E6-E7
  - Triage HPV
  - Triage dell'ASC-US e dell'L-SIL

# Gruppo di lavoro:

**Il test HPV-hr  
nella gestione delle anomalie citologiche  
con 1° approfondimento di II° livello negativo per CIN2+**

Paolo Giorgi Rossi

Anna Iossa

Patrizio Raggi

Guglielmo Ronco

Aurora Scalisi

Maria Luisa Schiboni

Mario Sideri

Marco Zappa

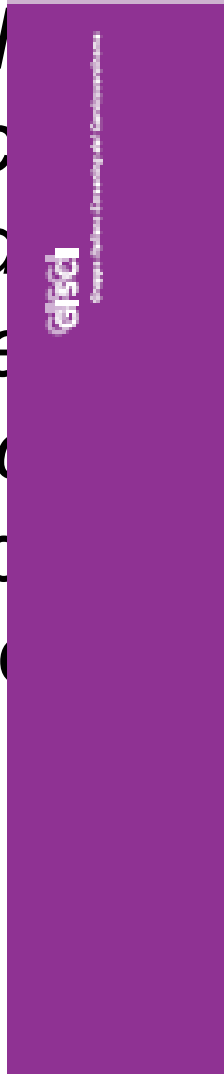
Francesca Carozzi (Coordinatore del gruppo)

Gruppo di lavoro trasversale  
test molecolari nello screening cervicale

Riunione del gruppo 21 Giugno 2012  
ore 13-14

# Proposta per la revisione ed integrazione documento GISCI

*‘Utilizzo del  
diagnosi o  
diagnosi o  
nonché ne  
come indic  
proposta o  
trasversale*



*ge delle  
S e delle  
5 anni  
oni CIN2-3  
cidiva'  
linare*

Approvato nel I 2005  
Con un primo aggiornamento  
nel 2007)

# Razionale ed obbiettivi

- Fornire indicazioni su come e quando è possibile inserire il test HPV-hr nel follow -up dopo approfondimento di II° livello negativo per CIN2+ delle anomalie citologiche in una logica di uniformare e ridurre i controlli di follow-up
- Fondamentalmente basato sull'alto VPN del test HPV-hr
- non è un protocollo di colposcopia o una LLGG , ma un aggiornamento di un documento Gisci
- Valutazione letteratura , linee guida Europee, americane ed inglesi e delle raccomandazioni delle società scientifiche e agenzie governative più influenti



# 1

## Triage delle diagnosi citologiche di Atipia su Cellule Squamose di Significato Indeterminato

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

Il consenso internazionale sul sistema di refertazione (Bethesda 2001) e management delle diagnosi "positive" ha previsto tre possibili opzioni per le diagnosi citologiche "borderline" di origine squamosa e precisamente:

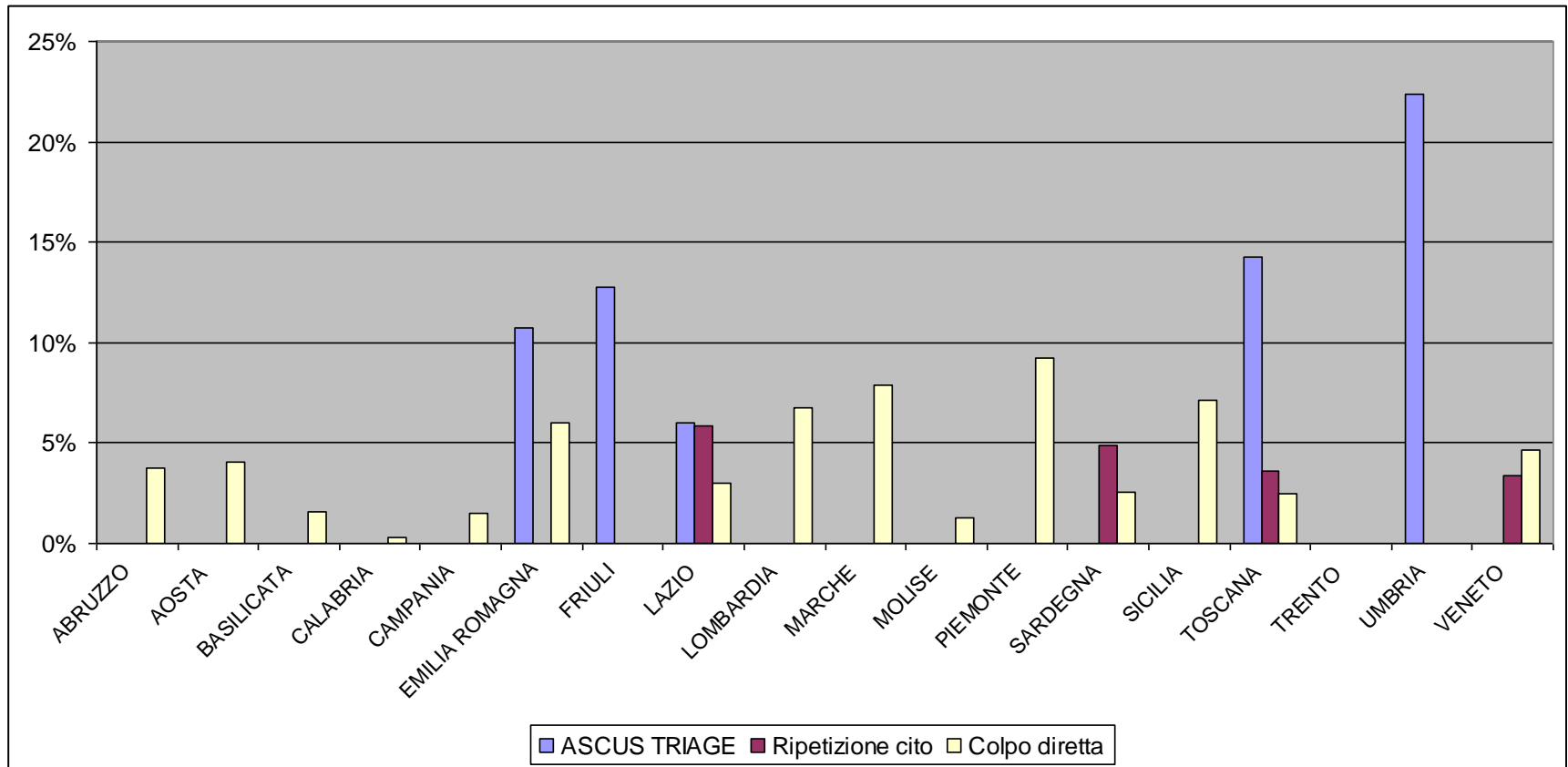
- Colposcopia immediata
- Ripetizione dell'esame citologico a sei mesi e avvio a colposcopia dei casi persistenti
- Triage alla colposcopia mediante test HPV.

- Si raccomanda di basare la scelta di impiego del triage sulla base dei dati dei singoli programmi di screening relativi alla predittività della diagnosi citologica di ASC-US e delle risorse locali in termini logistici ed economici



# VPP per ASC-US Survey Gisci 2009

## Valutazione solo su dati 'consistenti e coerenti'



Tutti i programmi

Carozzi convegno Gisci Viterbo 2011

VPP triage 9,7%, VPP ripetizione cito 4% , VPP invio diretto 5.5%

# Protocollo\* ASC-US per regioni/sui programmi da Survey Gisci 2009

|                       | area        | n° programmi per regione | ripetizione citologia | Triage HPV        | invio diretto     | N. strategie |
|-----------------------|-------------|--------------------------|-----------------------|-------------------|-------------------|--------------|
| Abruzzo               | Sud e Isole | 1                        |                       |                   | 1                 | 1            |
| Aosta                 | Nord        | 1                        |                       |                   | 1                 | 1            |
| Basilicata            | Sud e Isole | 1                        |                       |                   | 1                 | 1            |
| Calabria              | Sud e Isole | 8                        | 2                     |                   | 7                 | 9            |
| <b>Campania</b>       | Sud e Isole | <b>12</b>                | 1                     | <b>2</b>          | 9                 | 12           |
| <b>Emilia Romagna</b> | Nord        | <b>11</b>                | 2                     | <b>3</b>          | 8                 | 13           |
| <b>Friuli</b>         | Nord        | <b>1</b>                 |                       | <b>1</b>          |                   | 1            |
| <b>Lazio</b>          | Centro      | <b>9</b>                 | 2                     | <b>5</b>          | 4                 | 11           |
| Lombardia             | Nord        | 6                        | 1                     |                   | 4                 | 5            |
| <b>Marche</b>         | Centro      | <b>13</b>                | 2                     | <b>1</b>          | 12                | 15           |
| Molise                | Sud e Isole | 1                        |                       |                   | 1                 | 1            |
| <b>Piemonte</b>       | Nord        | <b>9</b>                 |                       | <b>1</b>          | 9                 | 10           |
| Puglia                | Sud e Isole | 1                        |                       |                   | 1                 | 1            |
| Sardegna              | Sud e Isole | 7                        | 4                     |                   | 6                 | 10           |
| <b>Sicilia</b>        | Sud e Isole | <b>5</b>                 | 2                     | <b>1</b>          | 4                 | 7            |
| <b>Toscana</b>        | Centro      | <b>12</b>                | 7                     | <b>4</b>          | 6                 | 17           |
| Trento                | Nord        | 1                        | 1                     |                   | 1                 | 2            |
| <b>Umbria</b>         | Centro      | 1                        |                       | <b>1</b>          |                   | 1            |
| Veneto                | Nord        | 21                       | 6                     |                   | 12                | 18           |
| <b>Tutti</b>          |             | <b>121</b>               | <b>30 (24,8%)</b>     | <b>19 (15,7%)</b> | <b>87 (71,9%)</b> | <b>136</b>   |

# Proposta di integrazione: Triage e Gestione delle ASC-US

- Le indicazioni Gisci (1) del 2005 (aggiornate poi nel 2007) raccomandano l'utilizzo del test HPV-hr nel triage delle ASC-US come una delle tre possibili opzioni per la loro gestione, con la raccomandazione che fossero utilizzati test HPV-hr validati per lo screening.
- Dai dati delle Survey Gisci del 2010/2011 emerge che il triage con HPV-hr ha un VPP per CIN2 o lesioni più gravi (CIN2+) maggiore rispetto alle altre due opzioni e ne riduce la variabilità tra centri.
- **Pertanto il triage delle ASC-US con HPV-hr viene fortemente raccomandato se la citologia è il test primario.**

# 1

## Triage delle diagnosi citologiche di Atipia su Cellule Squamose di Significato Indeterminato

Documento approvato al Convegno Nazionale GISCi 2005 (Sorrento 7 - 8 agosto)



Il consenso internazionale sul sistema di refertazione (Bethesda 2001) e management delle diagnosi "positive" ha previsto tre possibili opzioni per le diagnosi citologiche "borderline" di origine squamosa e precisamente:

- Colposcopia immediata
- Ripetizione dell'esame citologico a sei mesi e avvio a colposcopia dei casi persistenti
- Triage alla colposcopia mediante test HPV.

Il triage delle ASC-US con HPV-hr viene fortemente raccomandato se la citologia è il test primario.

Si raccomanda **comunque** di basare la scelta di impiego del triage sulla base dei dati dei singoli programmi di screening relativi alla predittività della diagnosi citologica di ASC-US e delle risorse locali in termini logistici ed economici

# Gestione delle donne con ASC-US che sono HPV-hr negative

- Le linee guida Europee , facendo però riferimento alle linee guida americane del 2001 , prevedono ancora in questi casi di ripetere il Pap test dopo 1 anno, ma occorre considerare che nelle linee guida americane l'intervallo di un anno corrispondeva al normale intervallo di screening.
- Le nuove linee guida americane (2012) indicano il rientro nei normali intervalli di screening (3 anni) in caso di ASCUS con HPV-hr negativo

# Gestione delle donne con ASC-US che sono HPV-hr negative

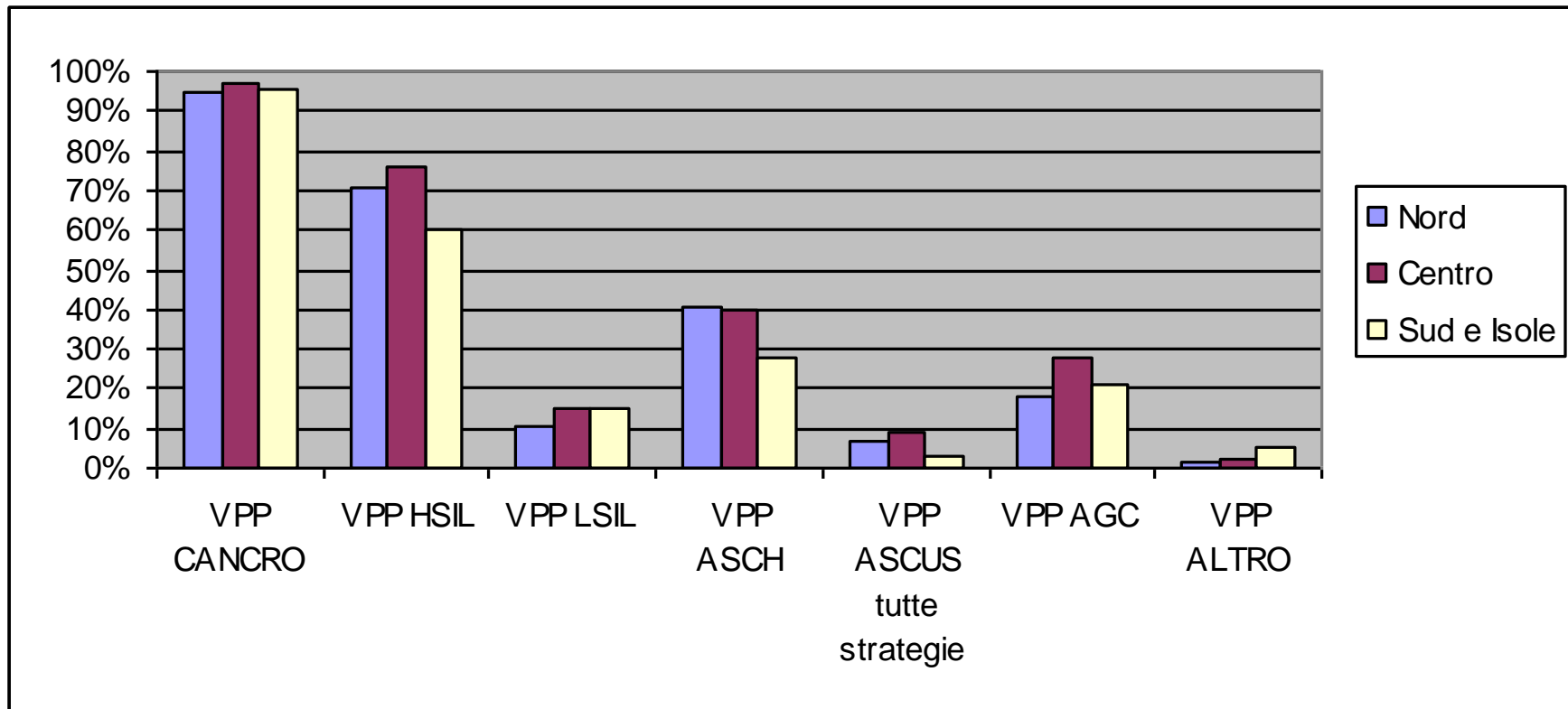
- Le linee guida inglesi per lo screening cervicale (NHSCSP) riportano che uno dei principali vantaggi dell'uso del triage HPV è un rapido ritorno al normale richiamo allo screening, anche se dati definitivi sono ancora in corso di analisi.
- Una recente pubblicazione\* riporta i risultati finali dello studio pilota di NHSCSP sul triage HPV nelle ASCUS e LSIL, evidenziando che il triage con HPV-hr consente il ritorno al normale intervallo di screening di circa 1/3 delle donne con ASC-US con un notevole risparmio in termini di colposcopia e che lo studio ha evidenziato una buona accettabilità delle donne al test di triage
- Durante le site visit ONS emerso che diversi programmi inviano ASCUS HPV neg ad 1 anno

# Proposta : Gestione delle donne con ASC-US che sono HPV-hr negative

- Si ribadisce, come già riportato nel documento operativo GISCi per l'applicazione nei programmi di screening del sistema Bethesda del 2006 (7) **che in caso ASC-US con test HPV-hr negativo la donna debba rientrare nei normali intervalli di screening.**
- **Particolare attenzione va posta alla compliance al richiamo per il prelievo HPV nel caso non si utilizzi citologia in fase liquida, e all'adesione alla colposcopia delle donne HPV-hr positive**
- Si raccomanda quindi di verificare periodicamente la compliance sia al nuovo prelievo per HPV-hr che al richiamo al secondo livello.
- **Il limitato numero di citologie ASC-US per programma induce a considerare l'eventuale centralizzazione degli HPV-hr di triage a livello regionale.**

# Survey Gisci 2009

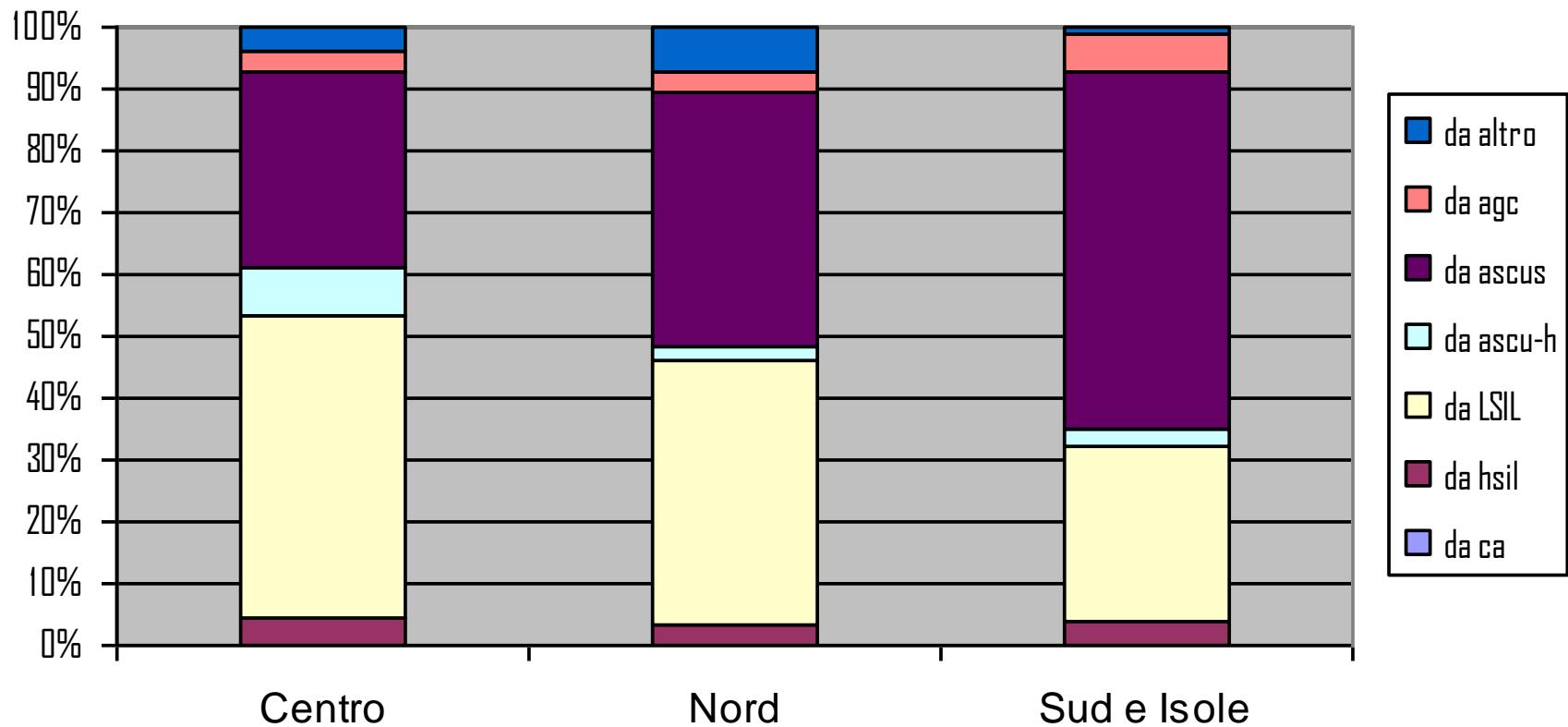
## VPP per citologia > asc-us





# Survey 2009

## donne cito ASC-US+ e colpo neg che dovranno eseguire un follow-up



- HPV-hr-+: invio in colposcopia
  - Se controllo colposcopico negativo ripetizione test HPV-hr ad un anno e invio di nuovo in colposcopia se test HPV-hr positivo
  - se lesione istologica alto grado : trattamento

**Il test HPV-hr  
nella gestione delle anomalie citologiche  
con 1° approfondimento di II° livello  
negativo per CIN2+**

approfondimento di II° livello negativo per  
CIN2+ : esame colposcopico negativo o  
colposcopia con prelievo bioptico e  
risultato istologico negativo per CIN2 +

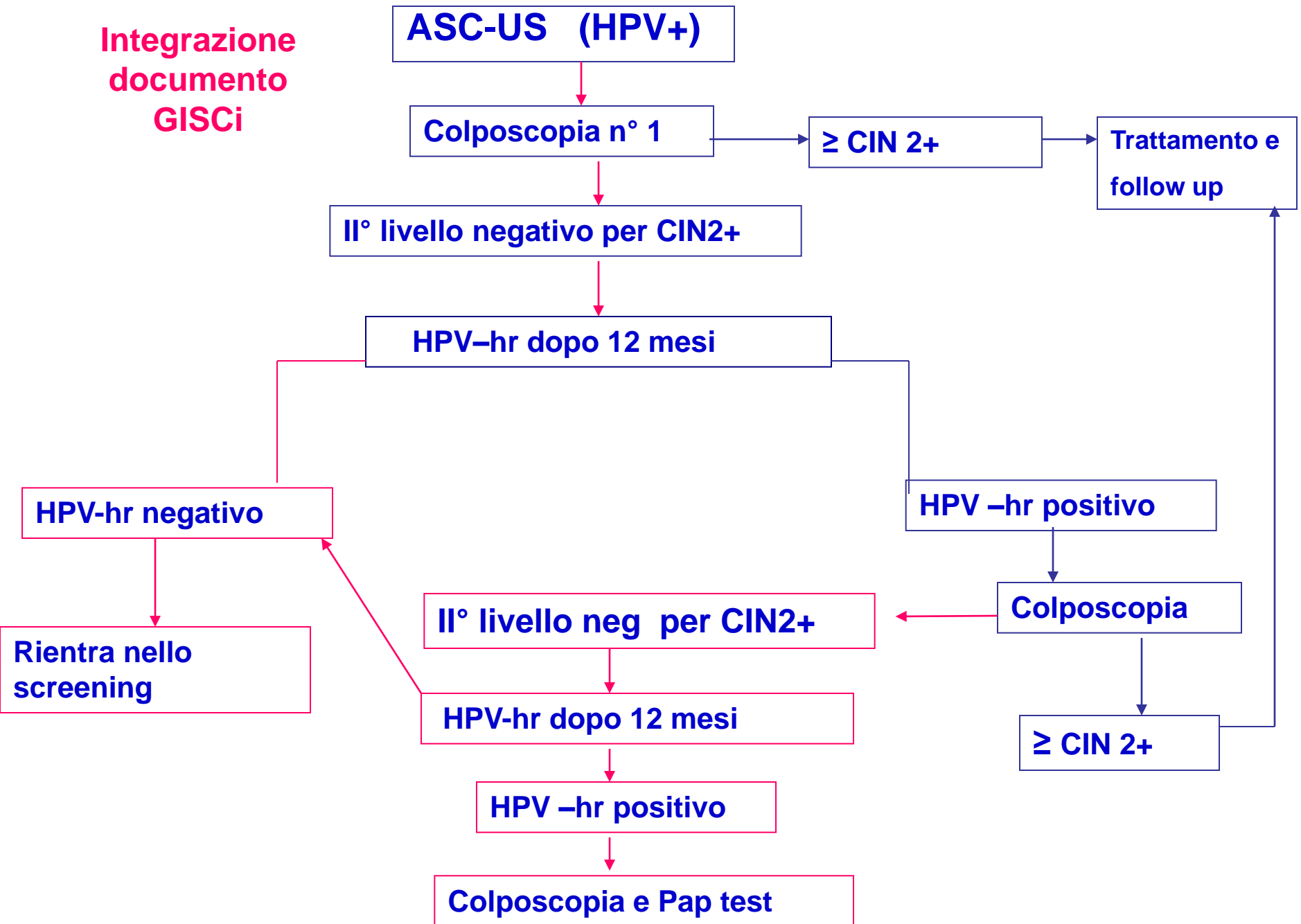
## **Il test HPV-hr nella gestione delle ASC-US con 1°approfondimento di II° livello negativo per CIN2+**

- Le linee guida americane (ASCCP\*) (2006, 2012) e le linee guida Europee riportano due opzioni:
  - ripetere il test HPV-hr a 12 mesi
  - ripetere il Pap test dopo 6 e 12 mesi.
- \* raccomandano di non ripetere il test HPV-hr prima dei 12 mesi.
- Le linee guida inglesi non riportano indicazioni per il follow-up successivo .

## Proposta Gisci: Il test HPV-hr nella gestione delle ASC-US con approfondimento di II° livello per CIN2+

- Le donne ASC-US/HPV–hr positivo con approfondimento di II° livello negativo per CIN2+ ripeteranno un test HPV-hr dopo 1 anno.
- In caso di test HPV-hr negativo la donna rientrerà nello screening
- In caso di test HPV-hr positivo la donna sarà invitata a ripetere una colposcopia
  - Se approfondimento II° livello positivo per CIN2+ : trattamento
  - Se anche il nuovo approfondimento di II° livello è negativo per CIN2+, la donna sarà invitata a ripetere il test HPV-hr dopo 12 mesi
    - In caso di test HPV-hr negativo, la donna rientrerà nei normali intervalli di screening.
    - In caso di test HPV-hr positivo la donna sarà invitata a ripetere la colposcopia e un Pap test.

**Integrazione  
documento  
GISCi**



# Triage e gestione delle LSIL

- Nel documento GISCI (1) in caso di citologia LSIL viene indicato il triage con HPV-hr per le donne di età  $\geq 35$  anni, mentre è sconsigliato per le donne di età inferiore.
- Tra i programmi italiani che hanno adottato questo approccio la proporzione di donne HPV-hr positive è molto variabile ed in diversi casi molto alta (vedi Survey Gisci 2011).
- La decisione dell'introduzione del triage HPV-hr per LSIL è quindi consigliabile solo per i programmi in cui la citologia LSIL ha un basso VPP ( $< 5-10\%$ ) e dopo un pilota che valuti la proporzione locale di HPV-hr+ nelle LSIL .
- In base alle situazioni locali, può essere proposto in alternativa un limite di età maggiore, ad esempio in donne di età  $\geq 45$  anni
- In caso di triage se il test HPV-hr è negativo la donna rientrerà nello screening , mentre si prevede l'invio in colposcopia in caso di HPV-hr positivo.

E poi?

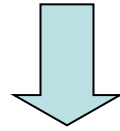
# Il test HPV-hr nella gestione delle LSIL con approfondimento II° livello negativo per CIN2+

- In caso di colposcopia negativa le linee guida europee ed americane (2006, 2012) prevedono la ripetizione di un test HPV-hr dopo 1 anno.
  - In caso di test HPV-hr negativo la donna può rientrare nello screening (ASCCP 2006)
  - In caso di test HPV-hr positivo la donna sarà invitata ad effettuare una colposcopia (ASCCP 2006) .
- Le linee guida inglesi non riportano protocolli, evidenziando di essere in attesa dei risultati di uno studio pilota.
  - I risultati dello studio sono stati recentemente pubblicati\* e il protocollo seguito prevede: in caso di colposcopia negativa 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.

\* HPV testing as a triage for borderline or mild dyskaryosis on cervical cytology: results from the Sentinel Sites study. Kelly RS, Patnick J, Kitchener HC, Moss SM; NHSCSP HPV Special Interest Group .Br J Cancer. 2011 Sep 27;105(7):983-8. doi: 10.1038/bjc.2011.326. Epub 2011



# Proposta GISCi per la gestione delle LSIL con II° livello negativo per CIN2+ indipendentemente dall'utilizzo del triage all'entrata

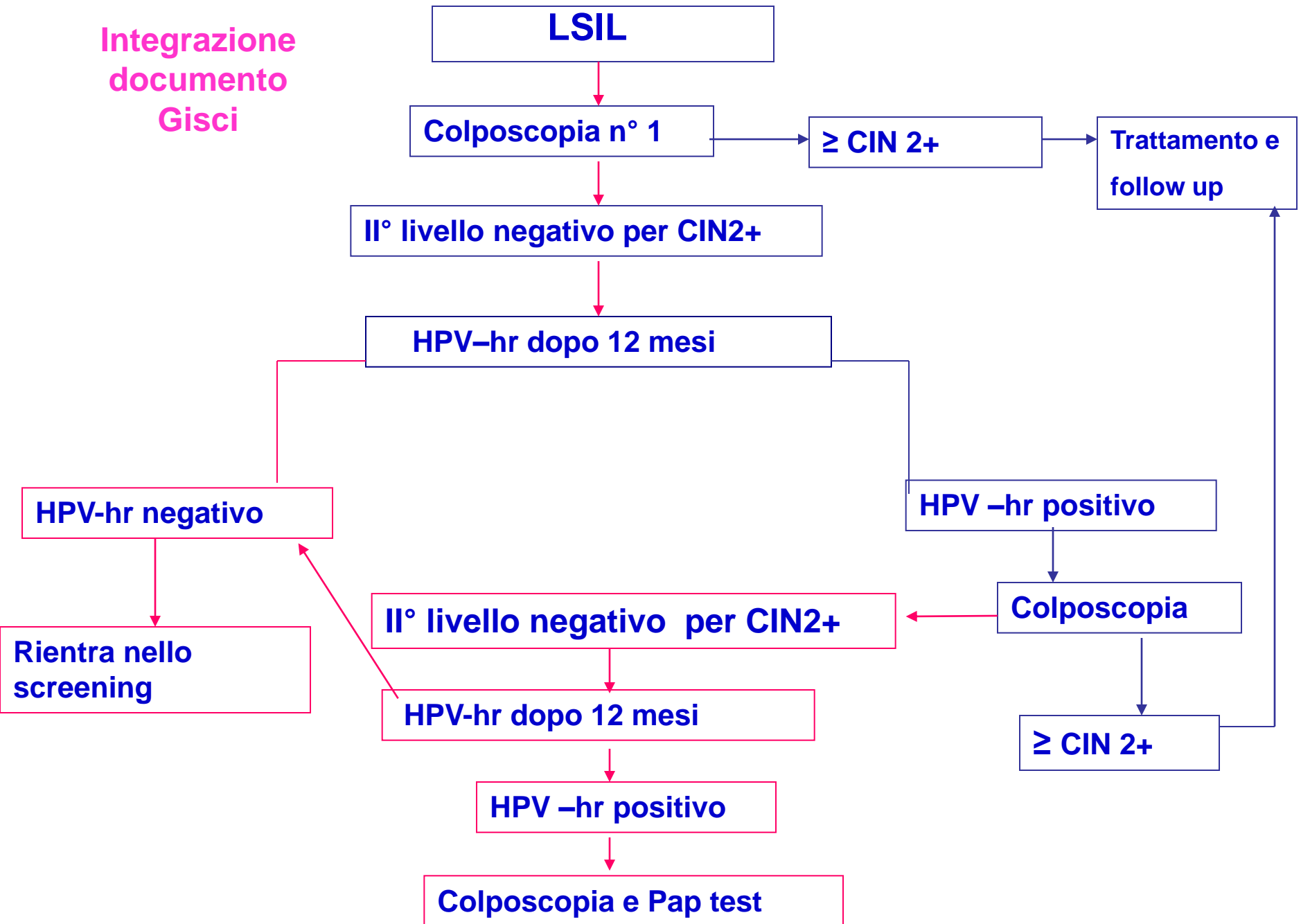


Richiamo ad un anno per effettuare un HPV-hr

Per tutte le età:

- In caso di test HPV-hr negativo, la donna rientrerà nei normali intervalli di screening.
- In caso di HPV-hr positivo invio in colposcopia:
  - Se il nuovo approfondimento di II° livello risulta negativo per CIN2+
    - la donna sarà invitata a ripetere test HPV-hr dopo 12 mesi
      - In caso di positività la donna sarà invitata a ripetere la colposcopia e il Pap test.
      - In caso di negatività rientro negli intervalli.
- Tale protocollo di follow-up che utilizza il test HPV-hr dopo approfondimento di II° livello negativo per CIN2+, può essere adottato anche qualora non sia stato effettuato un triage iniziale con HPV-hr

**Integrazione documento Gisci**



# AGC

- L'AGC non è una citologia molto frequente, è frequentemente associata a situazioni benigne, come alterazioni cellulari reattive o polipi.
- In letteratura però è riportato anche che il 9 - 38% delle donne con AGC ha una lesione CIN2+ e che il 3 -17% ha un carcinoma invasivo.
- Le atipie su cellule ghiandolari possono interessare le cellule endometriali o le cellule endocervicali.
- Le linee guida europee differenziano il percorso a seconda se si tratti di un AGC suggestivo per neoplasia o AIS o di un AGC NOS.
- Per donne di età > di 35 anni in caso di AGC suggestivo per neoplasia l'indicazione è l'esecuzione di una colposcopia con prelievo endometriale ed endocervicale. In caso di colposcopia negativa in questi casi è comunque consigliata la conizzazione diagnostica. In caso di ACG Nos con colposcopia negativa prevedono un Pap test ogni 6 mesi per 2 anni.

# AGC

- Le linee guida americane prevedono per tutte le categorie di ACG una colposcopia con prelievo endocervicale. Raccomandano inoltre un prelievo endometriale in tutte le donne di età superiore ai 35 anni o in quelle donne che hanno elementi clinici suggestivi per patologia neoplastica dell'endometrio. Indicano inoltre la colposcopia nel caso non venga individuata una patologia endometriale.
- Le linee guida americane 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.

## Proposta Gisci per ACG

- Si consiglia l'effettuazione di un HPV hr in sede di colposcopia ( se non già disponibile) .

# Gestione delle ASC-H e HSIL post approfondimento di II° livello negativo per CIN2+ (1)

- Le HSIL e Le ASC-H vanno inviate direttamente in colposcopia per l'alto VPP.

Mentre esiste uniformità nelle indicazioni in caso di lesioni CIN2+ (terapia escissionale), non esiste uniformità di indicazioni in caso di approfondimento di II° livello negativo per lesioni CIN2+

- Per le ASC-H con approfondimento II° livello negativo per Cin2+:
  - le linee guida americane (2006) e le linee guida europee 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 americane 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 HPV-hr positivo la donna viene inviata di nuovo in colposcopia.
- Le linee guida inglesi non danno indicazioni perché non usano il Bethesda 2011.

# Gestione delle ASC-H e HSIL post approfondimento di II° livello negativo per CIN2+ (2)

- Per le HSIL le linee guida americane (2006) prevedono sempre, oltre alla colposcopia, l'esame del canale cervicale
- Per le HSIL con approfondimento II° livello negativo per CIN2+, le linee guida americane (2006) propongono tre opzioni: -
  - 1) controllo cito/colposcopio a 6 e 12 mesi con rientro nello screening in caso di entrambi i test negativi,
  - 2) terapia escissionale
  - 3) la revisione dei preparati cito-istologici.
- Le linee guida inglesi non danno indicazioni in caso di colposcopia negativa per CIN.
- Le linee guida europee propongono la revisione citologica e istologica.

**Il test HPV-hr  
nella gestione delle ASC-H e HSIL  
con approfondimento II° livello negativo per  
CIN2+ Proposta GISCi (1)**

- 1) Se la prima colposcopia ha evidenziato la giunzione e l'eventuale biopsia non ha evidenziato alcuna lesione di alto grado la donna sarà re-invitata ad effettuare una colposcopia dopo 6 mesi e contestualmente effettuerà un test HPV-hr e un Pap-test (Pap test consigliabile specie nel caso di ASC-H)



# Proposta GISCi di gestione delle ASC-H e HSIL con approfondimento II° livello negativo per CIN2+ (2)

- a) Se l' approfondimento di II° livello a sei mesi è positivo per CIN2+: si invierà la donna al trattamento.
- b) Se l' approfondimento di II° livello a sei mesi è negativo per CIN2+ e il test l'HPV-hr è negativo:
  - la donna viene invitata a ripetere un test HPV-hr e Pap test dopo 12 mesi
    - b1) se dopo 12 mesi il test HPV-hr si conferma negativo e il Pap test risulta negativo si invierà la donna ad intervallo di screening\*
    - b2) se a 12 mesi il test HPV-hr si conferma negativo ma il Pap test è  $\geq$ ASCUS si invierà la donna in colposcopia
    - b3) se dopo 12 mesi il test HPV-hr diventa positivo:
      - se il Pap test è negativo o ASC-US o LSIL si invierà la donna a ripetere un test HPV-hr dopo 12 mesi
      - se il Pap test è ASC-H, HSIL o AGC la donna sarà re-invitata a effettuare una colposcopia dopo 6 mesi, con contestuale Pap test e HPV-hr

\*Per uscire dal follow up è necessario avere due colposcopie negative, due test HPV-hr e un Pap test negativo

**Proposta GISCi di gestione delle ASC-H e HSIL con  
approfondimento II° livello negativo per CIN2+  
(3)**

- c) Se l'approfondimento di II° livello a sei mesi è negativo per CIN2+ ma il test HPV-hr è positivo il ginecologo valuterà se:
- effettuare una leep diagnostica o un trattamento escissionale
  - ripetere la colposcopia, il test HPV-hr e il Pap test dopo sei mesi

# Proposta GISCi di gestione delle ASC-H e HSIL con approfondimento II° livello negativo per CIN2+ (4)

2) Se la prima colposcopia non evidenzia la giunzione possono essere prese in considerazione le seguenti opzioni:

## Per l'H-SIL

- ripetizione della colposcopia a intervallo ravvicinato
- campionamento del canale cervicale
- LEEP diagnostica

## Per l'ASC-H

- revisione del vetrino:
  - in caso il vetrino fosse rivisto in negativo, essendo risultato ASC-US o L-SIL si ripete il test HPV-hr dopo un anno.
  - campionamento del canale cervicale in caso la revisione confermi una citologia ASC-H
- LEEP diagnostica

# ASC-H e H-SIL

HSIL: LEEP, rip colpo ravv, campionamento canale cervicale

Giunzione non visualizzata

Colposcopia n°1

≥CIN 2+

Trattamento e follow up

ASC-H: revisione vetrini, LEEP

giunzione visualizzata

II° livello negativo per CIN2+

Colpo, HPV hr e Pap test dopo 6 mesi

2° approfondimento II° livello neg per cin2+ e HPV-hr neg

2° approfondimento II° livello neg per cin2+ e HPV-hr pos (vedi Dia 2)

2° approfondimento II° livello ≥CIN2+

Pap test e test HPV-hr dopo 12 mesi

HPV-hr neg e Pap ≤ASC-US

HPV-hr /neg e Pap ≥ ASC-H

HPV-hr pos e cito neg, ascus, LSIL

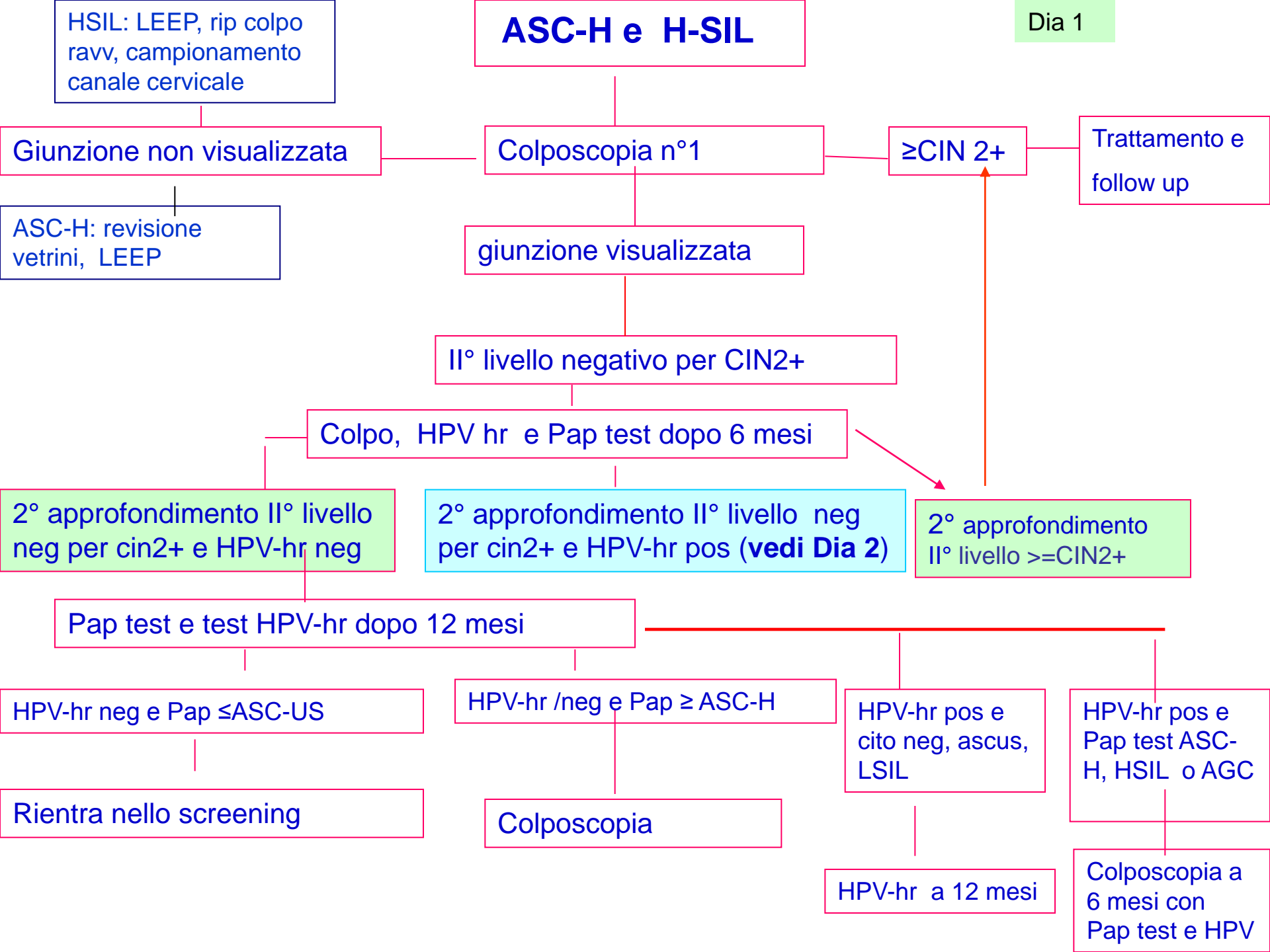
HPV-hr pos e Pap test ASC-H, HSIL o AGC

Rientra nello screening

Colposcopia

HPV-hr a 12 mesi

Colposcopia a 6 mesi con Pap test e HPV



**ASC-H e H-SIL**

**Colposcopia n°1  
giunzione visualizzata**

**II° livello negativo per CIN2+**

**Colpo, HPV-hr, Pap-test dopo 6 mesi**

**2° Colpo neg e HPV-hr positivo**

**Leep diagnostica o  
Trattamento escissionale**

**≥CIN 2+**

**Trattamento e  
follow up**

**2° Colpo positiva**

**Ripetizione colposcopia , HPV-hr  
e/o Pap test a sei mesi**

**Colposcopia n.1 Giunzione  
non visualizzata**

**Vedi specifiche dia 1**

**II° livello negativo per CIN2+ e  
HPV-hr neg**

**Vedi specifiche dia 1**