

CONVEGNO  
NAZIONALE **GISCi** 2018

## Workshop Regione Lazio

Introduzione del test HPV: come cambia  
lo screening del cervicocarcinoma  
nella Regione Lazio



# La sintesi delle raccomandazioni regionali

Antonella Pellegrini

UOC Anatomia Patologica

Az. Osp. S. Giovanni-Addolorata, Roma



Programma Operativo 2016-2018 (DCA 52/2017).

Documento di indirizzo per il programma di screening del cervicocarcinoma della Regione Lazio. Modello organizzativo e protocollo diagnostico-terapeutico.

#### Allegato tecnico

#### Documento a cura di:

Alessandra Barca- *Dirigente Responsabile Ufficio Screening, Area Prevenzione Promozione della Salute, Regione Lazio*  
Diego Baiocchi- *Area Prevenzione Promozione della Salute, Regione Lazio*  
Riccardo Anselmi Angeli – *UOSD Coordinamento Screening ASL Viterbo*  
Paola Bellardini – *UOC Prevenzione Attiva - UOS Screening ASL Latina*  
Maria Benevolo – *UOC Anatomia Patologica – Istituto Nazionale Tumori Regina Elena*  
Paola Capparucci - *UOSD Screening oncologici ASL Roma 2*  
Antonella Pellegrini - *UOC Anatomia Patologica Azienda Ospedaliera S. Giovanni-Addolorata*  
Patrizio Raggi - *UO Ginecologia Ostetricia COB Viterbo*

#### *Con il contributo dei referenti delle società scientifiche:*

Alberto Chiriatti – *Medico di Medicina Generale ( FIMMG -Federazione Italiana Medici Medicina Generale)*  
Antonio Frega – *Referente per la Società di Colposcopia e Patologia Cervico Vaginale (SICPCV)*  
Maria Rosaria Giovagnoli – *Referente per Società Italiana di Anatomia Patologica e Citologia Diagnostica (SIAPEC)*  
Antonella Pellegrini – *Presidente Società Italiana di Citologia (SICI)*  
Patrizia Rigato – *Referente per la Società Italiana di Anatomia Patologica e Citologia Diagnostica (SIAPEC)*  
Enrico Vizza – *Referente per la Società di Ginecologia e Ostetricia (SIGO)*

#### *Revisori esterni*

Francesca Carozzi – *Segretario Gruppo Italiano Screening Cervicocarcinoma (GISCI)*  
Paolo Giorgi Rossi – *Servizio Interaziendale di Epidemiologia, AUSL Reggio Emilia e Arcispedale S. Maria Nuova, IRCCS, Reggio Emilia.*

### 3. SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI

- Le donne di età compresa tra 25 e 64 anni sono da considerarsi eligibili per il programma di screening della cervice uterina della Regione Lazio
- Il test di primo livello per le donne di età compresa tra 25 e 29 anni è il Pap test, con test HPV come triage delle citologie ASC-US (*Atypical squamous cells of undetermined significance*)
- Il test di primo livello per le donne di età compresa tra 30 e 64 anni è il test HPV, seguito da Pap test di triage in caso di positività
- Lo screening basato sul test HPV non deve iniziare prima dei 30 anni
- Nei programmi di screening non è previsto l'utilizzo del doppio test con citologia e test HPV, come test di primo livello
- Per le ASL che dovranno attivare il protocollo HPV per la fascia di età 30-64, la fase di transizione durerà 4 anni durante i quali si procederà in modo incrementale ad invitare le donne ad eseguire il test HPV
- Alle donne non rispondenti al primo invito deve essere inviata una lettera di sollecito entro 60 giorni dalla spedizione della lettera precedente
- L'intervallo previsto tra un test di screening negativo e quello successivo è di tre anni se si è eseguito come test primario il Pap test e di cinque anni se si è eseguito il test HPV
- Il prelievo per i test è unico e in fase liquida
- Le donne positive al test HPV non devono essere inviate direttamente in colposcopia, ma è necessario utilizzare sistemi di triage
- Il Pap test è il test di triage nelle donne HPV positive. Se il Pap test risulta positivo (ASC-US+) le donne vengono inviate in colposcopia; se risulta negativo le donne vengono richiamate ad un anno per effettuare un nuovo test HPV
- Il test di approfondimento previsto per le donne positive al I livello è la colposcopia
- L'esito negativo del test di primo livello dovrà essere comunicato attraverso l'invio di una comunicazione scritta in linea con la tempistica riportata nei manuali degli indicatori [http://www.gisci.it/documenti/documenti\\_gisci/manualeindicatori.pdf](http://www.gisci.it/documenti/documenti_gisci/manualeindicatori.pdf)  
[http://www.gisci.it/documenti/documenti\\_gisci/HPV-indicatori-GISCI-2016.pdf](http://www.gisci.it/documenti/documenti_gisci/HPV-indicatori-GISCI-2016.pdf).
- I test per HPV utilizzati devono essere test validati per lo screening, secondo ciò che è riportato nelle linee guida nazionali ed internazionali
- Sia il Pap test, sia il test HPV sono inoltre utilizzati nel corso dei follow up
- Tutte le informazioni relative al primo livello, all'approfondimento diagnostico, al trattamento e agli esami di follow-up devono essere registrate nel Sistema Informativo dei Programmi di Screening Oncologici della Regione Lazio – SIPSOWeb, istituito con Determina G02879/2014
- Tutto il percorso di screening deve essere continuamente monitorato e valutato secondo gli indicatori nazionali proposti elaborati dal GISCI.

# 3. SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI

- Le donne di età compresa tra 25 e 64 anni sono da considerarsi eligibili per il programma di screening della cervice uterina della Regione Lazio  
**Linee guida Ministero della Salute, 2006**
- Il test di primo livello per le donne di età compresa tra 25 e 29 anni è il Pap test, con test HPV come triage delle citologie ASC-US (*Atypical squamous cells of undetermined significance*)
- Il test di primo livello per le donne di età compresa tra 30 e 64 anni è il test HPV, seguito da Pap test di triage in caso di positività
- Lo screening basato sul test HPV non deve iniziare prima dei 30 anni
- Nei programmi di screening non è previsto l'utilizzo del doppio test con citologia e test HPV, come test di primo livello



Si raccomanda di iniziare lo screening con HPV di routine non prima dei 35aa. In circostanze ben definite e controllate questa età può essere ridotta a 30, ma in nessun caso lo screening con HPV dovrebbe essere usato al di sotto di questa età, fascia in cui è invece raccomandato lo screening citologico.

Nei paesi europei la prevalenza dell'infezione da HPV è maggiore nelle donne più giovani e diminuisce all'aumentare dell'età

La perdita in specificità del test HPV vs la citologia è molto maggiore tra le donne più giovani

C'è evidenza che al disotto dei 35 anni lo screening con HPV porta a maggiore sovradiagnosi di CIN 2 che non con la citologia

Il trattamento non necessario di lesioni regressive rappresenta un problema perchè il trattamento escissionale delle lesioni cervicali è associato con un aumentato rischio di morbidità legata alla gravidanza

**25-29 anni**

**Pap test**

**Triage con test HPV  
delle citologie ASC-US**

- basso VPP per lesioni di alto grado (5%) di questa categoria
- alto VPN del test HPV



Dai dati delle Survey GISCi emerge che il triage con HPVhr delle ASC-US ha un VPP per CIN2+ maggiore sia della ripetizione della citologia sia dell'invio diretto in colposcopia

**30-64 anni**

**test HPV**

**Citologia di triage  
per le donne HPV+**

Il test HPV è più sensibile ma meno specifico della citologia nell'individuazione delle lesioni di alto grado

È necessario utilizzare sistemi di triage

Esistono chiare prove che il triage citologico comporta un minor invio a colposcopia e un VPP maggiore

**Il triage citologico delle donne HPV+  
è fortemente raccomandato**

- Nei programmi di screening non è previsto l'utilizzo del doppio test con citologia e test HPV, come test di primo livello

Non esistono prove che effettuare in parallelo la citologia e il test HPV (cosiddetto cotesting) sia più protettivo del solo test HPV come test primario, mentre aumenta certamente i falsi positivi, i trattamenti non necessari, i tempi di refertazione e i costi.

- Per le ASL che dovranno attivare il protocollo HPV per la fascia di età 30-64, la fase di transizione durerà 4 anni durante i quali si procederà in modo incrementale ad invitare le donne ad eseguire il test HPV

Figura 2 – Stima delle donne da invitare per anno, durante la fase di transizione

	Fasce d'età	Tipo di test	Donne da invitare per anno				
			Tempo 0	I anno	II anno	III anno	IV anno
Solo Pap test	25-64	Pap test	563.179				
I anno transizione	50-64	HPV		202.683			
	30-49	Pap test		307.976			
II anno transizione	25-29	Pap test		52.520			
	45-64	HPV			288.403		
III anno transizione	30-44	Pap test			222.256		
	25-29	Pap test			52.520		
IV anno	40-64	HPV				373.061	
	30-39	Pap test				137.598	
Totale inviti			563.179	563.179	563.179	563.179	392.008

- Alle donne non rispondenti al primo invito deve essere inviata una lettera di sollecito entro 60 giorni dalla spedizione della lettera precedente





– L'intervallo previsto tra un test di screening negativo e quello successivo è

**di tre anni se si è eseguito come test primario il Pap test**

Linee guida Italiane

**di cinque anni se si è eseguito il test HPV**

Numerosi studi hanno dimostrato che il periodo a basso rischio dopo un test HPV negativo è lungo e supera quello che segue una citologia negativa (circa il doppio)

Dopo un test HPV primario negativo, intervalli triennali causerebbero colposcopie e trattamenti non necessari

## – Il prelievo per i test è unico e in fase liquida

Con il prelievo in fase liquida, sullo stesso prelievo può essere effettuato sia il test HPV sia il Pap test con una sequenza che dipenderà dalla tipologia di screening e dall'età della donna.

- ✓ in ambulatorio, la tipologia di prelievo rimarrà la stessa
- ✓ il laboratorio gestirà il campione come Pap test primario o come test HPV primario

L'introduzione del prelievo in fase liquida consente di minimizzare le differenze nelle procedure per quanto riguarda il prelievo, semplifica le operazioni in laboratorio, facilita il management della donna e permette di semplificare l'eventuale bancaggio del materiale biologico residuo.

- Le donne positive al test HPV non devono essere inviate direttamente in colposcopia, ma è necessario utilizzare sistemi di triage
- Il Pap test è il test di triage nelle donne HPV positive.

Se il Pap test risulta positivo (ASC-US+)

le donne vengono inviate in colposcopia;

**se risulta negativo le donne vengono richiamate ad un anno per effettuare un nuovo test HPV**

**Il rischio di sviluppare una lesione di alto grado è fortemente aumentato nelle donne HPV positive**

**Il rischio persiste fino a clearance dell'infezione**

**Le donne HPV positive devono essere testate a intervalli più brevi fino a che l'infezione persiste, anche nel caso in cui non siano state riscontrate lesioni di alto grado alla colposcopia/biopsia**

## Allegato 4 – FACSIMILE CARTELLA COLPOSCOPICA

CONSULTORIO/OSPEDALE		Nome		Data di nascita / /	
Cognome					
<b>ESAME COLPOSCOPICO</b>					
Colposcopia	<input type="checkbox"/>	eseguita	<input type="checkbox"/>	geniale non completamente estensibile	
	<input type="checkbox"/>	non eseguita	<input type="checkbox"/>	geniale estesa	
	<input type="checkbox"/>	invalutabile per	<input type="checkbox"/>	geniale atrofia	
	<input type="checkbox"/>	geniale atrofia	<input type="checkbox"/>	O.S.C. non visibile	
Divisione equino-colonnare (S.S.C.)		<input type="checkbox"/>	visibile endocervicale		
		<input type="checkbox"/>	visibile escovacciale		
<b>QUADRO COLPOSCOPICO NORMALE</b>					
Epitelio originario	<input type="checkbox"/>	intatto	Epitelio cilindrico	<input type="checkbox"/>	fino a 1/3
	<input type="checkbox"/>	atrofico		<input type="checkbox"/>	fino a 2/3
Zona di trasformazione normale (NTZ)	<input type="checkbox"/>	compatta		<input type="checkbox"/>	top. a 2/3
	<input type="checkbox"/>	discompatta			
<b>QUADRO COLPOSCOPICO ANOMALE</b>					
I Ordo 1	<input type="checkbox"/>	Epitelio bianco sottile piatto			
	<input type="checkbox"/>	Mucosa ingrossata			
I Ordo 2	<input type="checkbox"/>	Puntato rugoso			
	<input type="checkbox"/>	Epitelio bianco ingrossato piatto			
II Ordo	<input type="checkbox"/>	Mucosa irregolare			
	<input type="checkbox"/>	Puntato rugoso			
III Ordo	<input type="checkbox"/>	Mucosa irregolare			
	<input type="checkbox"/>	Puntato rugoso			
<input type="checkbox"/>	Dispositivo colposcopico diverso				
<b>REPERTI ASSOCIATI</b>					
<input type="checkbox"/>	Lendimoniosi forata	<input type="checkbox"/>	Esiti di trattamento	<input type="checkbox"/>	Deviazioni
<input type="checkbox"/>	Cheratosi/Leucopatia	<input type="checkbox"/>	Endometriosi	<input type="checkbox"/>	Pilosi
<input type="checkbox"/>	Cisti	<input type="checkbox"/>	Cisti da ritenzione	<input type="checkbox"/>	Tricomoniasi
<input type="checkbox"/>	Area iodofila aperta/ chiusa	<input type="checkbox"/>	Epionosi/vulva	<input type="checkbox"/>	Tessuto di granulazione
<input type="checkbox"/>	Sup. microscopiche non aceto labili				
<b>Impressione colposcopica</b>					
Test di Schiller	<input type="checkbox"/>	non eseguita			
	<input type="checkbox"/>	Normale-OSC visibile			
	<input type="checkbox"/>	Non captante			
	<input type="checkbox"/>	Non captante			
	<input type="checkbox"/>	Non captante			
	<input type="checkbox"/>	Non captante			
Stereografia	<input type="checkbox"/>	DiEctocervic	<input type="checkbox"/>	DiVagina	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	DiEndocervic	<input type="checkbox"/>	DiVulva	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	DiEctocervic	<input type="checkbox"/>	DiVagina	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	DiEndocervic	<input type="checkbox"/>	DiVulva	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	DiEctocervic	<input type="checkbox"/>	DiVagina	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	DiEndocervic	<input type="checkbox"/>	DiVulva	<input type="checkbox"/>
Note					
Codice gestione/Pagina					

– Il test di approfondimento previsto per le donne positive al I livello è la colposcopia

– L'esito negativo del test di primo livello dovrà essere comunicato attraverso l'invio di una comunicazione scritta in linea con la tempistica riportata nei manuali degli indicatori

[http://www.gisci.it/documenti/documenti\\_gisci/manualeindicatori.pdf](http://www.gisci.it/documenti/documenti_gisci/manualeindicatori.pdf)

[http://www.gisci.it/documenti/documenti\\_gisci/HPV-indicatori-GISCI-2016.pdf](http://www.gisci.it/documenti/documenti_gisci/HPV-indicatori-GISCI-2016.pdf)

- I test per HPV utilizzati devono essere test validati per lo screening, secondo ciò che è riportato nelle linee guida nazionali ed internazionali

# Un test HPV validato dovrebbe dimostrare un buon equilibrio tra sensibilità clinica e specificità clinica

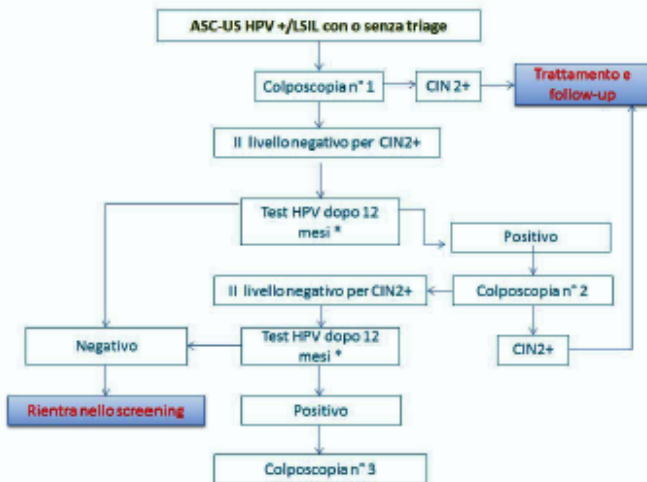
- Avere alta sensibilità per lesioni CIN2+/CIN3+
- Individuare un numero minimo di infezioni HPV transitorie, clinicamente irrilevanti

Raccomandazioni di Meijer et al, *Int. J. Cancer* 2009



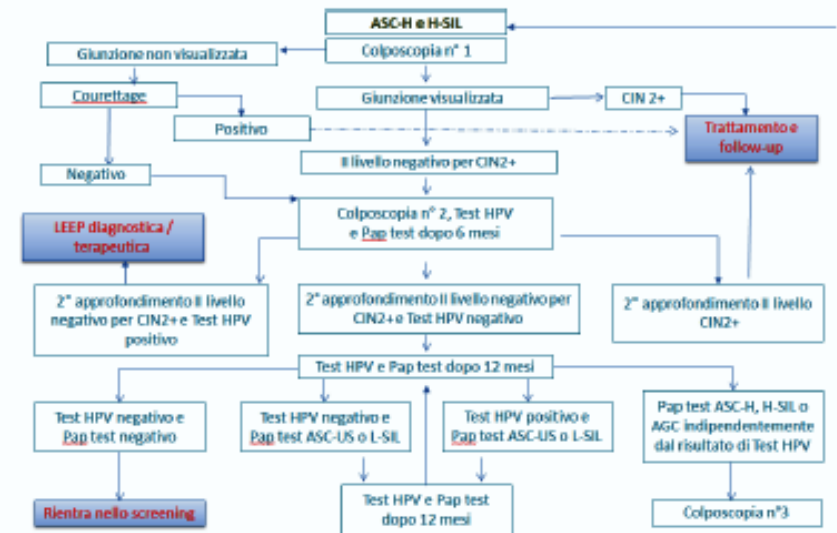
- Sia il Pap test, sia il test HPV sono inoltre utilizzati nel corso dei follow up

Allegato 8 – ALGORITMO DI GESTIONE DELLE DONNE CON CITOLOGIA ASC-US E TEST HPV POSITIVO, O CON CITOLOGIA LSIL (con o senza triage molecolare)



\*Se il test HPV ripetuto dopo un anno è ancora positivo (HPV persistente) è raccomandabile allestire e leggere anche la citologia prima dell'invio della donna in colposcopia (n°2 e n°3) per meglio definire il follow up post colposcopico.

Allegato 9 – ALGORITMO DI GESTIONE DELLE DONNE CON CITOLOGIA ASC-H E HSIL





- Tutte le informazioni relative al primo livello, all'approfondimento diagnostico, al trattamento e agli esami di follow-up devono essere registrate nel Sistema Informativo dei Programmi di Screening Oncologici della Regione Lazio – SIPSOweb, istituito con Determina G02879/2014



- Tutto il percorso di screening deve essere continuamente monitorato e valutato secondo gli indicatori nazionali proposti elaborati dal GISCI.





***Mi raccomando***