

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**



Questo documento, approvato al Convegno nazionale GISCI 2012 (L'Aquila 21-22 giugno 2012), aggiorna e sostituisce il documento Gisci 2005/2007 "Utilizzo del test HPV-hr nel triage delle diagnosi citologiche di ASC-US e delle diagnosi di L-SIL in donne con più di 35 anni nonché del follow-up delle lesioni CIN2-3 come indicatore di rischio di recidiva".

In questa nuova versione:

- sono stati aggiornati il capitolo 1 e il capitolo 3, che in questa versione diventa parte del nuovo capitolo 2.
- i capitoli 3 e 4 sono specifici di questa nuova edizione.
- il vecchio capitolo 2 (Il test HPV come indicatore di recidiva) non è stato oggetto di revisione e diventa il capitolo 5.

A cura di

Massimo Confortini¹

Guglielmo Ronco²

Francesca Maria Carozzi¹

Anna Iossa¹

Paolo Giorgi Rossi³

e del Gruppo trasversale GISCI sull'HPV (Francesca Maria Carozzi, coordinatrice¹, Anna Iossa¹, Mario Sideri⁴, Aurora Scalisi⁵, Patrizio Raggi⁶, Maria Luisa Schiboni⁷, Guglielmo Ronco², Marco Zappa¹, Paolo Giorgi Rossi³, Annarosa Del Mistro⁹)

Revisione editoriale a cura di:

Anna Iossa¹ Carla Cogo⁸, Paolo Giorgi Rossi³

¹ ISPO Istituto per lo Studio e la Prevenzione Oncologica Firenze;

² Centro per l'Epidemiologia e la Prevenzione Oncologica (CPO) Piemonte, Torino;

³ AUSL Reggio Emilia;

⁴ IEO Istituto Europeo di Oncologia Milano;

⁵ ASP Catania;

⁶ ASL Viterbo;

⁷ AO San Giovanni, Roma;

⁸ Registro Tumori del Veneto;

⁹ Istituto Oncologico Veneto - IRCCS, Padova

Progetto grafico:

EVIDENZIA immagine&comunicazione - Belluno

Per comunicazioni:

Segreteria GISCI

Casella Postale 40

c/o Ufficio Postale Grassina - 50012 Grassina (FI)

Tel: +39 055 6461049 - Fax: +39 055 6461049

Cell: +39 333 3879489

segreteria@gisci.it - www.gisci.it

Indice

	Introduzione	2
1	Triage e gestione delle donne con citologia ASC-US	3
2	Triage e Gestione delle donne con citologia L-SIL	5
3	Gestione delle donne con citologia AGC	7
4	Gestione delle donne con citologia ASC-H e H-SIL	7
5	Il test HPV come indicatore di recidiva	11
	Appendice: Livello delle evidenze e forza delle raccomandazioni	13

Introduzione

Questo documento aggiorna e sostituisce il documento Gisci 2005/2007 "Utilizzo del test HPV-hr nel triage delle diagnosi citologiche di ASC-US e delle diagnosi di L-SIL in donne con più di 35 anni nonché del follow-up delle lesioni CIN2-3 come indicatore di rischio di recidiva" (1).

Il 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 L-SIL, delle ASC-H e delle H-SIL.

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 L-SIL e quelle con ASC-H, AGC e H-SIL. Tale divisione è in accordo con il valore predittivo positivo (VPP) per CIN 2+ 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.

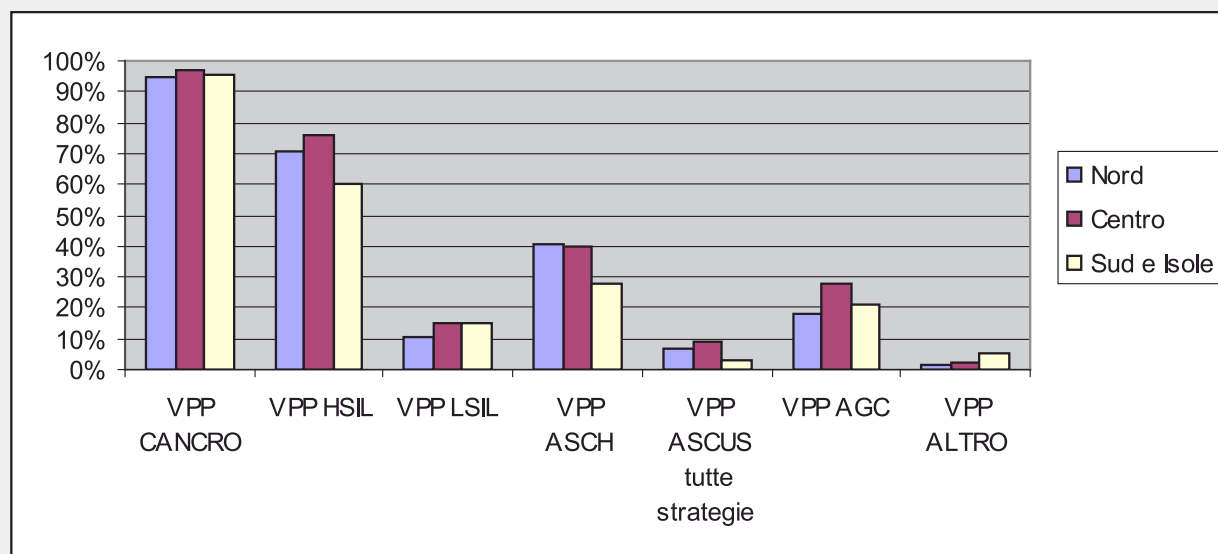
Per ogni raccomandazione espressa nel documento (raccomandazioni GISCI), vengono forniti il livello delle evidenze e la forza delle raccomandazioni (vedi Appendice).

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 Triage e gestione delle donne con citologia ASC-US

1a) 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.

1b) Gestione delle donne con citologia ASC-US e HPV-hr come test di triage

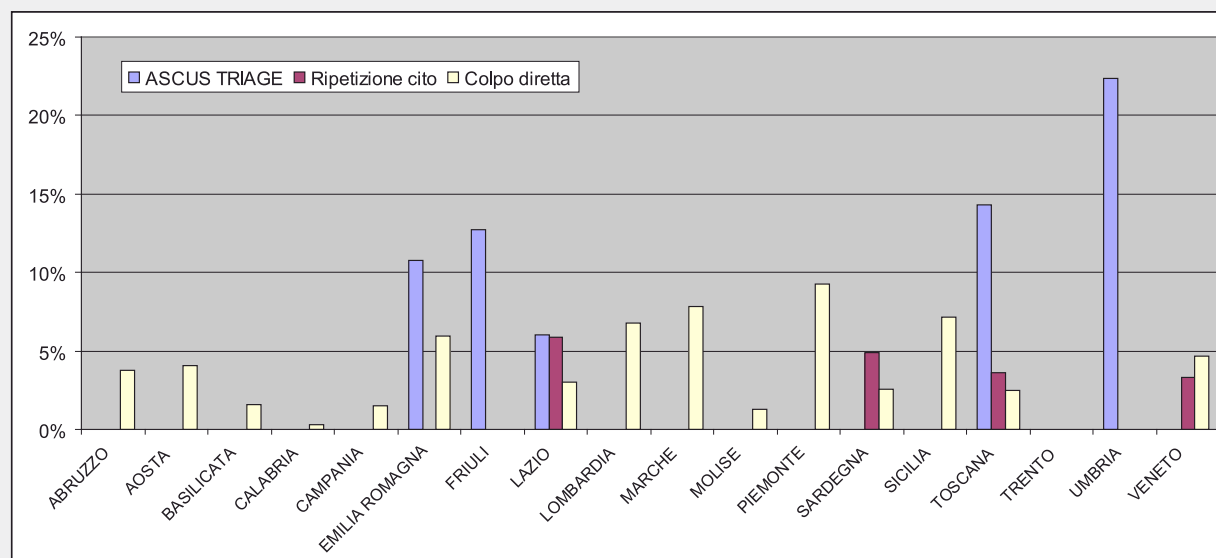
In caso di citologia ASC-US e test HPV-hr negativo, il documento GISCi del 2006 sull'applicazione nei programmi di screening del sistema Bethesda (5), indicava che la donna dovesse rientrare nei normali intervalli di screening.

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 L-SIL (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.

1c) 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.

2a) Triage delle donne con citologia di primo livello L-SIL

Nel documento GISCI del 2005/2007(1) in caso di citologia L-SIL 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 L-SIL è consigliabile per le donne di età ≥ 35 anni solo per i programmi in cui la citologia L-SIL ha un basso VPP ($<5-10\%$) e dopo uno studio pilota che valuti la proporzione locale di HPV-hr+ nelle L-SIL.

Livello II Forza B

2b) Gestione delle donne con citologia L-SIL 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

2c) Gestione delle donne con citologia L-SIL 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 GISCI (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

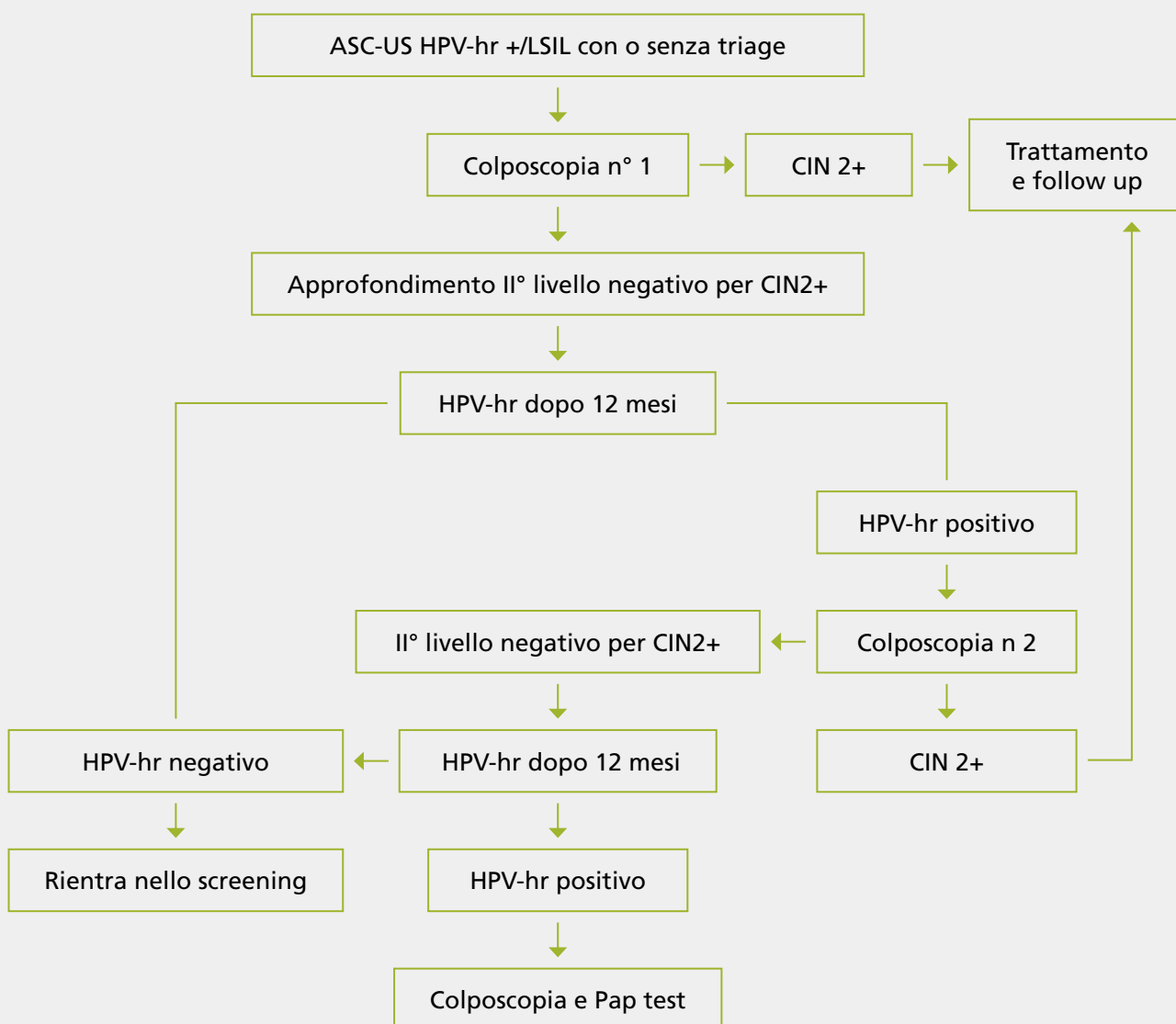
In caso di HPV-hr positivo la donna viene inviata in colposcopia

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 L-SIL 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 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 GISCI

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 H-SIL e approfondimento di 2° livello negativo per CIN2+

Considerato il loro alto VPP, le donne con citologia ASC-H e H-SIL 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 H-SIL 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 H-SIL, 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 L-SIL, 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 H-SIL

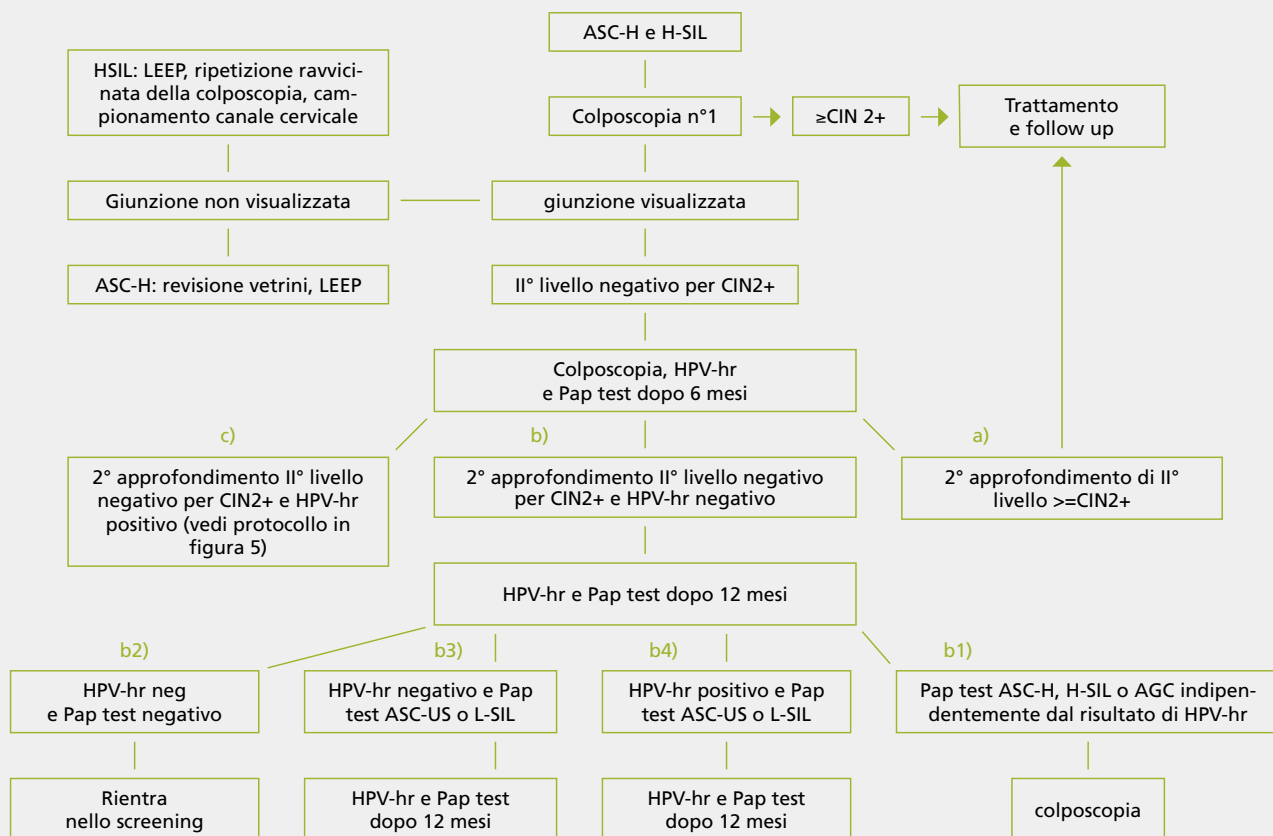
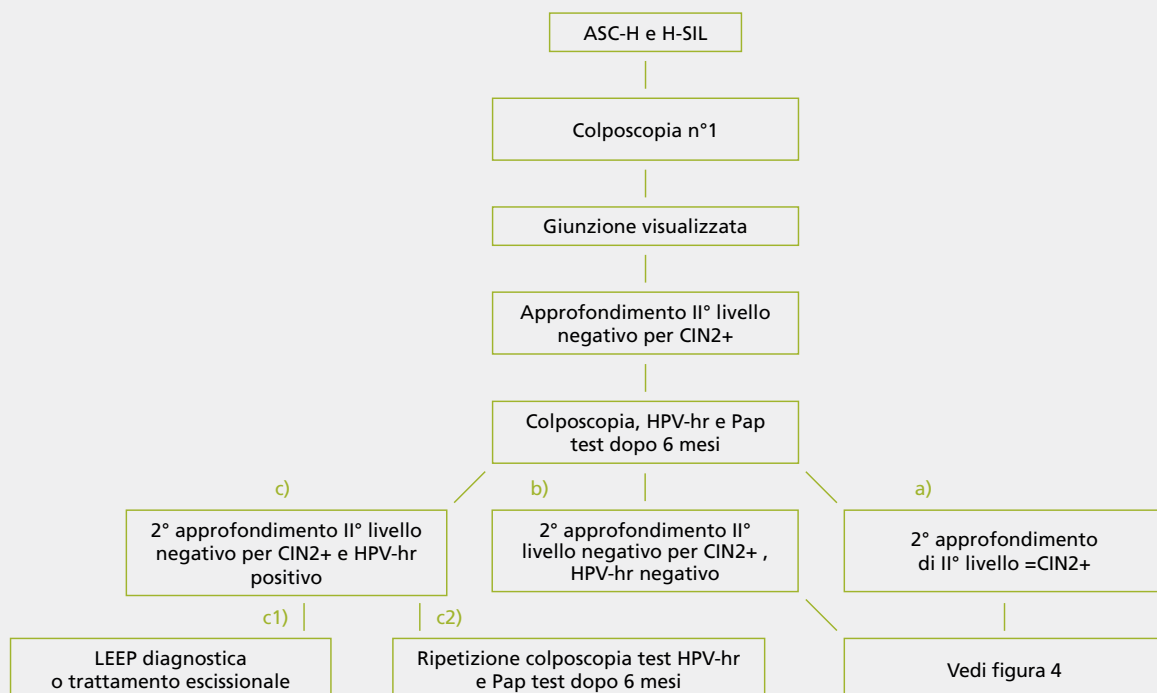


Figura 5: Algoritmo di gestione delle donne con citologia ASC-H e H-SIL a completamento della figura 4



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.colposcopiaitaliana.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 e rivisitazione del ruolo del Pap test. Maggio 2010. www.gisci.it/documenti-gisci
- 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, Bisanzi S, Burroni 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 (L-SIL) 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.

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).

Dopo due accertamenti negativi (Colposcopia + eventuali ulteriori approfondimenti) controllo a 12 mesi con test HPV-hr.

RACCOMANDAZIONE GISCI:

Sulla base delle considerazioni sopra espresse il GISCI ritiene che vi siano sufficienti evidenze scientifiche per promuovere l'utilizzo del test HPV-hr nel follow-up di pazienti trattate per lesioni CIN2-3 (Livello delle evidenze 1; forza della raccomandazione A, vedi Appendice).

Il suo possibile utilizzo deve essere vincolato alla definizione di protocolli condivisi con le maggiori Società Scientifiche.

Bibliografia capitolo 5

- 1) Solomon D. Chapter 14: Role of triage testing in cervical cancer screening. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003;31: 97-101.
- 2) Costa S, De Simone P, Venturoli S, et al. Factors predicting Human papillomavirus clearance in cervical intraepithelial neo-plasia lesions treated by conization. *Gynecol Oncol.* 2003;90:358-65.
- 3) 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.

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

