
PROTOCOLLO REGIONALE PER LA GESTIONE DELLE CITOLOGIE ANORMALI E DEL FOLLOW-UP POST-TRATTAMENTO DELLE LESIONI PRECANCEROSE DELLA CERVICE UTERINA

Anna Iossa, Francesca Maria Carozzi, Paola Mantellini e il
Gruppo di lavoro regionale per la prevenzione del tumore
della cervice uterina*

1. INTRODUZIONE

Il Centro di Riferimento Regionale per la Prevenzione Oncologica della Regione Toscana (CRRPO) ha fissato, tra i suoi obiettivi, l'elaborazione di un protocollo condiviso con i programmi di screening del collo dell'utero facenti capo alle Aziende USL della regione nella gestione delle citologie anormali individuate nelle donne che hanno effettuato il test di screening. L'obiettivo generale è stato quello di acquisire le nuove conoscenze scientifiche relativamente al test HPV ad alto rischio (test HPV-hr) e di valutare le modalità di introduzione del test HPV-hr nel follow-up delle donne con citologia anormale e nel follow-up dopo trattamento.

2. METODOLOGIA UTILIZZATA

Per la predisposizione del protocollo un gruppo interno all'Istituto per lo Studio e la Prevenzione Oncologica (ISPO) ha provveduto:

- alla disamina della letteratura esistente e delle Linee Guida Internazionali e Nazionali disponibili in materia;
- alla valutazione dei dati forniti dai programmi territoriali per quanto riguarda la distribuzione delle alterazioni citologiche e le criticità in termini di accuratezza diagnostica;
- all'analisi della casistica dell'Azienda Sanitaria di Firenze (ASF) che già dal 2006 ha adottato il test HPV-hr nei propri protocolli di follow-up e come test di triage nelle lesioni ASC-US.

Successivamente è stato redatto un elaborato e alcuni algoritmi che sono stati discussi con i referenti dei programmi aziendali in occasione del Seminario "Il follow-up delle lesioni precancerose della cervice uterina, trattate e non trattate, nell'era del test HPV-hr: alla ricerca di raccomandazioni condivise per i programmi di screening oncologico della regione Toscana" del 28 giugno 2011 e di una riunione del 16 settembre 2011. A questi incontri hanno fatto

seguito interazioni con i partecipanti al gruppo di lavoro ed è continuata l'analisi dei dati del programma di screening della ASF che ha ulteriormente confermato l'utilità dell'introduzione del test HPV-hr nel follow-up delle donne con approfondimento di secondo livello negativo per lesioni CIN2 o più gravi (CIN2+) e nel follow-up dopo trattamento. L'attuale documento rappresenta la sintesi di quanto è stato condiviso con i programmi.

3. GESTIONE DELLE ASC (CELLULE SQUAMOSE ATIPICHE)

3.1 Premessa

Le atipie su cellule squamose (ASC) comprendono due sottocategorie: le atipie su cellule squamose di significato indeterminato (ASC-US) e le atipie su cellule squamose di significato indeterminato in cui non può essere esclusa una lesione intraepiteliale di alto grado (ASC-H).

Le ASC sono categorie a bassa riproducibilità fra lettori [1-3] e a bassa prevalenza di lesioni invasive della cervice uterina (0,1-0,2%) [4]. La prevalenza di lesioni CIN2-3 è però maggiore nella categoria ASC-H rispetto alle ASC-US e ne giustifica una diversa gestione.

3.2 Gestione delle ASC-US

3.2.1 Background

"Il consenso internazionale sul sistema di referenziazione (Bethesda 2001) e management delle diagnosi positive" [5] 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-hr.

Lo studio ALTS [6] ha dimostrato che i tre approcci sono ugualmente sicuri per le donne con ASC-US. Anche le Linee Guida Europee pro-

pongono le tre opzioni in caso di ASC-US [7]. La ripetizione citologica e il test HPV-hr selezionano le donne da inviare a colposcopia e rappresentano una migliore strategia in caso di citologie come le ASC-US, classe citologica a basso valore predittivo per lesioni CIN2+ (VPP per CIN2+).

Il razionale della ripetizione citologica dopo 6 mesi si basa sulla presenza in questa categoria di lesioni citologiche legate ad infezioni virali che regrediscono nel tempo e che solo in piccola parte si ritrovano dopo 6 mesi. La bassa sensibilità della citologia però può provocare la perdita di lesioni CIN2+ come dimostrato in uno studio fiorentino [8]. In questo studio le donne con citologia ASC-US ripetevano un Pap test dopo 6 mesi e una colposcopia sia in caso di anormalità citologica persistente, che in caso di negativizzazione del Pap test. L'analisi dei dati ha dimostrato che un 20% di CIN2+ non sarebbe stato diagnosticato in quanto associate a citologia negativa dopo ripetizione a 6 mesi (ASC-US non persistente). Dai dati delle survey GISCi (Gruppo Italiano per lo Screening del Cervicocarcinoma) del 2010 riferita ai dati 2009 emerge che il triage con test HPV-hr ha un VPP per CIN2+ maggiore rispetto alle altre due opzioni e ne riduce la variabilità tra centri.

La maggiore sensibilità per lesioni CIN2+ del test HPV rispetto alla citologia [9-16] ha supportato l'ipotesi di un suo utilizzo come triage delle ASC-US confermata nel tempo da numerosi studi nazionali e internazionali.

La metanalisi di Arbyn [17] ha confermato che il triage con test HPV-hr è più sensibile della ripetizione citologica a sei mesi. Lo studio ALTS ha dimostrato che è altrettanto sensibile della colposcopia immediata con evidenti risparmi di colposcopie. Gli studi italiani (18-20) sono giunti a risultati sovrapponibili. Nel 2007 sono state pubblicate le Linee Guida Americane sulla gestione delle citologie anormali [4] che hanno confermato la sicurezza di tale protocollo. Nel 2008 anche le Linee Guida Europee

[7] hanno proposto il test HPV-hr per il triage delle ASC-US.

Vi sono quindi le condizioni per l'introduzione del triage come una delle tre possibili azioni successive ad una diagnosi citologica di ASC-US.

In seguito alle conclusioni di questi studi, le indicazioni GISCi del 2005 (aggiornate nel 2007 e nel 2012) [21] raccomandano l'utilizzo del test HPV-hr nel triage delle ASC-US, sottolineando che devono essere utilizzati test clinicamente validati per lo screening per specificità e per 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).

Il Documento operativo GISCi per l'applicazione nei programmi di screening del sistema Bethesda del 2006 [22] prevede inoltre in caso di test HPV-hr negativo il rientro della donna nei normali intervalli di screening.

Le Linee Guida Europee [7], facendo riferimento alle Linee Guida Americane del 2001 [23], 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. In caso di Pap test negativo inviano la donna a intervallo normale di screening, se invece il Pap test è ASC-US+ propongono una colposcopia, anche se rimandano per questo punto specifico alle singole Linee Guida Nazionali essendoci protocolli molto diversificati da paese a paese.

Le Linee Guida Inglesi [24] per lo screening cervicale (NHSCSP) riportano che uno dei principali vantaggi dell'uso del triage con test HPV-hr è un rapido ritorno al normale richiamo allo screening, anche se dati definitivi sono ancora in corso di analisi. Una recente pubblicazione [25] riporta i risultati finali dello studio pilota di NHSCSP sul triage test HPV-hr nelle ASC-US e L-SIL, evidenziando che il triage con test 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 colpo-

scopia e che lo studio ha evidenziato una buona accettabilità delle donne al test di triage.

Le nuove Linee Guida dell'American Cancer Society (ACS) [26] indicano il rientro nei normali intervalli di screening in caso di ASC-US con HPV negativo, intervallo che adesso si identifica in 3 anni.

3.2.2 Protocollo proposto per ASC-US e controlli successivi [algoritmi 1 e 2]

Sulla base di tali evidenze, questo protocollo propone il test HPV-hr come test di triage per le citologie ASC-US con la raccomandazione che siano utilizzati test validati per lo screening. Le donne con test HPV-hr negativo rientreranno nello screening e quelle con test HPV-hr positivo saranno invitate ad effettuare una colposcopia.

Per il management delle donne ASC-US/ HPV-hr positive e colposcopia negativa per CIN, le Linee Guida Americane [26] e le Linee Guida Europee [7] riportano due opzioni: ripetere il test HPV-hr a 12 mesi o ripetere la citologia a 6 e 12 mesi. Le Linee Guida Americane raccomandano di non ripetere il test HPV-hr prima dei 12 mesi. Le Linee Guida Inglesi non riportano indicazioni per il follow-up successivo.

Questo protocollo propone quindi che le donne ASC-US/HPV-hr positivo con colposcopia negativa per CIN2+ ripetano un test HPV-hr dopo 1 anno. In caso di test HPV-hr negativo la donna rientrerà nello screening [21], mentre in caso di test HPV-hr positivo la donna sarà invitata a ripetere una colposcopia. Se anche la nuova colposcopia sarà negativa 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 positività la donna sarà invitata a ripetere la colposcopia.

Il limitato numero di citologie ASC-US per programma [27] induce a considerare la necessità della centralizzazione del test HPV-hr. In caso di prelievo con allestimento su strato sottile il test HPV-hr sarà effettuato sul campione resi-

duo. Nel caso di prelievo per citologia convenzionale sarà necessario richiamare la donna. Particolare attenzione va posta a questo aspetto in quanto una bassa adesione al richiamo al test HPV-hr porterebbe inevitabilmente ad una perdita di lesioni CIN2+. Il controllo dopo la seconda o la terza colposcopia deve prevedere la ripetizione di un Pap test se sono passati 3 anni dal primo.

3.3 Gestione delle ASC-H

3.3.1 Background

Il VPP della citologia ASC-H ne giustifica l'invio diretto in colposcopia. Le donne con lesioni CIN2+ sono inviate al trattamento. La gestione delle donne con colposcopia negativa contrariamente a quelle con lesioni CIN2+ non è omogenea. Le Linee Guida Americane e le Linee Guida Europee [4, 7] propongono un Pap test dopo 6 e 12 mesi o in alternativa un test HPV-hr dopo 12 mesi. Le Linee Guida Americane [4] propongono, in caso di test HPV-hr negativo dopo 12 mesi, il rientro della donna negli intervalli di screening (1 o 2 anni al momento della stesura delle Linee Guida del 2006, ampliato a 2/3 anni nel 2010). In caso di Pap test \geq ASC o test HPV-hr positivo la donna viene inviata di nuovo in colposcopia. Le Linee Guida Inglesi non danno indicazioni perché non usano il Bethesda 2011.

Lo studio americano [28], che ha valutato il database dello screening della cervice uterina del Kaiser Permanente Northern California, ha evidenziato però che le donne con citologia ASC-H e test HPV-hr negativo hanno un rischio, seppur limitato, di avere una lesione CIN2+ rispetto alle donne con test HPV-hr negativo.

3.3.2 Protocollo proposto [algoritmi 1 e 3]

Allo scopo di individuare fra le donne con citologia ASC-H quelle a maggior rischio di lesione CIN2+, questo protocollo propone l'effettuazione di un test HPV-hr alla colposcopia. Nel caso in cui la giunzione squamo-colonnare

non sia visualizzata è opportuno prendere in considerazione le seguenti opzioni:

1. revisione del vetrino;
2. campionamento del canale cervicale;
3. LEEP diagnostica.

In caso di colposcopia negativa per CIN2+ (colposcopia soddisfacente con giunzione visualizzata) e test HPV-hr negativo si propone la ripetizione del Pap test dopo 1 anno. Nel caso di Pap test negativo la donna rientra nello screening. Nel caso di test HPV-hr positivo si propone un test HPV-hr e un Pap test dopo 6 mesi. Nel caso che uno dei due test risulti positivo si propone l'invio della donna a colposcopia. Nel caso la seconda colposcopia risulti negativa per CIN2+ e il Pap test risulti < ASC-H si propone la ripetizione del Pap test e del test HPV-hr dopo 6 mesi. Se invece il Pap test è ≥ ASC-H è opportuno prendere in considerazione le seguenti opzioni:

- revisione del vetrino;
- campionamento del canale cervicale;
- LEEP diagnostica (da valutare in funzione dell'età e del desiderio di prole).

4. GESTIONE DELLE L-SIL

4.1 Background

Così come per le ASC-US, è stata ipotizzata l'efficacia del test HPV-hr come test di triage per anche per le L-SIL. Lo studio ALTS [6] aveva dimostrato l'inutilità del test HPV-hr come test di triage a causa dell'elevata percentuale di positività del test HPV-hr delle donne con L-SIL. Lo studio però aveva arruolato donne molto giovani (età media 24 anni) ad elevata prevalenza di infezione da HPV-hr. I risultati del trial NTCC [29] hanno confermato l'inutilità del test nelle donne giovani, ma viceversa la sua utilità nelle donne più anziane. Ad analoghe conclusioni giunge anche un importante studio americano [28] che ha valutato il database dello screening del Kaiser Permanente

Northern California che ha introdotto il test HPV-hr insieme al Pap test dal 2003 (1 milione di dati raccolti dal 2003 al 2008). Gli autori dello studio confermano l'inutilità del test HPV-hr in donne giovani e ne propongono l'introduzione nelle donne di età ≥ ai 45 anni d'età.

Sulla base di tali evidenze le raccomandazioni del GISCi [21] prevedono, in alternativa all'invio diretto in colposcopia, il triage con test HPV-hr per le donne con età superiore ai 35 anni, specialmente in quei programmi in cui VPP per CIN2+ di tale categoria è particolarmente basso.

In caso di colposcopia negativa le Linee Guida Europee e Americane [7, 4, 26] prevedono la ripetizione di un test HPV-hr dopo 1 anno. In caso di test HPV-hr negativo la donna rientrerà nello screening [4]. In caso di test HPV-hr positivo la donna sarà invitata ad effettuare una colposcopia [4].

Le Linee Guida Inglesi [24] non si erano ancora espresse in attesa dei risultati di uno studio pilota. I risultati dello studio sono stati recentemente pubblicati [25] e il protocollo seguito prevede: in caso di colposcopia negativa per CIN l'invio della donna al normale intervallo di screening, in caso di CIN1 senza trattamento la ripetizione della citologia a 12 mesi.

4.2 Protocollo proposto [algoritmo 2]

Questo protocollo propone l'invio diretto in colposcopia delle donne con citologia L-SIL.

In caso di approfondimento di 2° livello negativo per CIN2+ è prevista la ripetizione di 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 fare una nuova colposcopia. Se anche questo approfondimento di 2° livello sarà 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 positività la donna sarà invitata a ripetere la colpo-

scopia. Il controllo dopo la seconda o la terza colposcopia deve prevedere la ripetizione di un Pap test se sono passati 3 anni dal primo.

5. GESTIONE DELLE H-SIL

5.1 Background

L'elevato VPP per CIN2+ dell'HSIL e il rischio non trascurabile di neoplasia invasiva (circa 2%) indicano l'invio diretto in colposcopia. Le Linee Guida Americane [4] prevedono sempre, oltre alla colposcopia, l'esame del canale cervicale. Anche per le H-SIL esiste uniformità nelle indicazioni in caso di lesioni CIN2+ (terapia escissionale), ma non esiste uniformità di indicazioni in caso di colposcopia negativa.

Per le H-SIL con colposcopia negativa per CIN2+, le Linee Guida Americane [4] 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 [7] propongono la revisione citologica e istologica.

Le Linee Guide Inglesi non utilizzano il sistema Bethesda e quindi non danno indicazioni per la citologia H-SIL.

5.2 Protocollo proposto [algoritmo 4]

Questo protocollo propone il trattamento escissionale in caso di colposcopia positiva per lesioni CIN2+.

In caso di primo approfondimento di 2° livello negativo per CIN 2+ con giunzione visualizzata si propone un Pap test e un test HPV-hr dopo 6 mesi.

Se il test HPV-hr è negativo e il Pap test è negativo la donna viene invitata a ripetere Pap test e test HPV dopo 12 mesi.

Se invece uno dei due test risulta positivo si invia la donna in colposcopia. Se anche questo approfondimento di 2° livello è negativo per

lesioni CIN2+ sono previsti 2 percorsi in funzione degli esiti dei test che hanno determinato l'invio in colposcopia:

- in caso di test HPV-hr positivo e Pap test ≤ LSIL si consiglia ripetizione di test HPV-hr e Pap test dopo 1 anno per due anni consecutivi. Nel caso che entrambi i controlli consecutivi siano negativi, la donna rientra nel programma di screening;
- in caso di test HPV-hr positivo e Pap test ≥ ASC-H si propone revisione cito-istologica ed eventuale trattamento.

Se il primo approfondimento di 2° livello è negativo per lesioni CIN2+, ma non è soddisfacente per mancata visualizzazione della giunzione, si prevedono 3 opzioni:

- campionamento del canale cervicale contestuale alla colposcopia;
- Pap test e test HPV-hr dopo 3 mesi;
- LEEP diagnostica.

6. GESTIONE DELLE AGC (ATIPIE SU CELLULE GHIANDOLARI)

6.1 Background

L'AGC non è una citologia molto frequente [4, 24] ed è spesso associata a situazioni benigne come alterazioni cellulari reattive o polipi. In letteratura però è riportato che il 9-38% delle donne con AGC ha una lesione CIN2+ e che il 3-17% ha un carcinoma invasivo [4].

Tali dati indicano la necessità di una colposcopia immediata non essendo considerato accettabile per tale categoria un triage con test HPV-hr o una citologia [28]. Le Linee Guida Europee differenziano il percorso diagnostico 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 è comunque consigliata la

conizzazione diagnostica. In caso di ACG Nos con colposcopia negativa si prevede un Pap test ogni 6 mesi per 2 anni.

Le Linee Guida Americane prevedono una colposcopia con prelievo endocervicale per tutte le categorie di ACG. 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 test 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.

6.2 Protocollo proposto

Al momento attuale il gruppo di lavoro non ha ritenuto opportuno approvare la bozza di protocollo inizialmente proposta e di rimandare ad ulteriori approfondimenti collegiali la definitiva scelta sulle modalità di gestione condivisa di questa categoria. Quindi, ogni Centro continuerà a seguire i protocolli locali.

7. FOLLOW-UP DOPO TRATTAMENTO

7.1 Background

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 [30-32]. Esistono inoltre evidenze sufficienti per introdurre il test HPV-hr nel follow-up dopo terapia, infatti alcuni studi 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, 33]. Per questo motivo sia le Linee Guida Internazionali che le raccomandazioni nazionali [34] ne consigliano l'uso. Una questione ancora aperta è la durata del follow-up. In letteratura ci sono evidenze che la maggior parte delle recidive si concentra nei primi anni successivi al trattamento [35] e questo ha indotto alcuni programmi del Nord Europa a far ritornare le donne nello screening triennale dopo pochi anni di follow-up. Anche le raccomandazioni del GISCI [21] consigliano un rientro nello screening dopo 18 mesi dal trattamento in caso di due test HPV-hr negativi. Il Manuale del II livello del GISCI [34], 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 [32, 36] suggeriscono invece un lungo periodo di follow-up da estendersi anche a fasce d'età superiori a quelle previste dallo screening [32] ritenendo che la donna trattata rimanga a rischio di recidiva per molti anni. Anche l'analisi pubblicata da ISPO [31] dimostra che le donne trattate hanno un rischio maggiore di carcinoma invasivo rispetto alle donne non trattate anche a distanza di molti anni. A tale proposito vanno però fatte due considerazioni. La prima è che nel periodo a cui fa riferimento quest'ultimo studio (1985-2005) non era ancora utilizzato il test HPV-hr come test di follow-up, la seconda è che in alcuni casi le donne nelle quali era insorto il carcinoma non avevano seguito un adeguato follow-up. Verosimilmente per definire la durata dei controlli sono necessari altri studi che valutino nel tempo le donne seguite con il test HPV-hr.

7.2 Protocollo proposto [algoritmo 5]

Questo protocollo propone un test HPV-hr e un Pap test dopo 6 mesi e in caso di entrambi i test negativi un nuovo controllo con Pap test e

test HPV-hr dopo 18 mesi (a 24 mesi dall'intervento) e nel caso di entrambi i test negativi un ulteriore controllo con Pap test e test HPV-hr dopo 24 mesi. Se entrambe i test sono negativi è previsto il rientro nello screening.

In caso di test HPV-hr positivo e/o Pap test positivo è previsto un controllo colposcopico.

Se la colposcopia è positiva per CIN2+ è da rivalutare il trattamento.

In caso di approfondimento di 2° livello negativo per lesioni CIN2+ sono indicati tre diversi percorsi:

- test HPV-hr positivo e Pap test \geq ASC-H: si consiglia la revisione cito-istologica e decisione a giudizio del clinico;
- se test HPV-hr positivo e Pap test \leq LSIL: si consiglia la ripetizione del test HPV-hr e del Pap test ogni 6 mesi per 2 anni o fino a negativizzazione dei test, poi test biennali fino a 5 anni dalla terapia;
- se test HPV-hr negativo e Pap test \geq ASC-US si consiglia la ripetizione del test HPV-hr e del Pap test ogni anno per 2 anni o fino a negativizzazione, poi test biennali fino a 5 anni dalla terapia.

Al trattamento iniziale, nel caso in cui i margini del cono siano interessati da malattia si procede con Pap test e test HPV-hr dopo 6 mesi e quindi ripetizione annuale dei test per 5 anni. Analogamente a quanto detto per la categoria ACG si rimanda alla discussione collegiale la definizione di un protocollo per l'adenocarcinoma in situ della cervice e per le forme microinvasive.

8. CONCLUSIONI

L'analisi della letteratura internazionale dimostra l'utilità dell'introduzione del test HPV-hr nel triage delle ASC-US, nel follow-up delle citologie anormali con approfondimento di 2° livello negativo per lesioni CIN2+ e nel follow-up dopo trattamento delle lesioni CIN2+. Inoltre, i dati di ISPO relativi agli approfondimenti

delle donne con citologia anormale, esaminate nel periodo 2006-2010, dimostrano che, indipendentemente dalla citologia di partenza, il rischio di sviluppare una lesione CIN2+ nelle donne con colposcopia negativa per tali lesioni e test HPV-hr negativo è minimo (in una coorte di 832 donne esaminate la probabilità di sviluppare una lesione CIN2+ entro 5 anni dopo un test HPV-hr era 42,1% e 0,44% per donne con test HPV-hr positivo e donne con test HPV-hr negativo, rispettivamente). È opportuno segnalare che nel convegno nazionale del GISCI (L'Aquila 20-22 giugno 2012) è stato approvato un aggiornamento del protocollo del Documento operativo GISCI [21] sull'utilizzo del test HPV-hr che analogamente alle raccomandazioni regionali introduce il test HPV-hr nella gestione delle donne con citologia anormale e approfondimento di secondo livello negativo.

Bibliografia essenziale

1. Stoler AMH, Schiffman M: *Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS-LSIL Triage Study*. JAMA 2001; 285: 1500-5.
2. Gatscha RM, Abadi M, Babore S, et al: *Smears diagnosed as ASCUS: interobserver variation and follow-up*. Diagn Cytopathol 2001; 25: 138-40.
3. Confortini M, Carozzi F, Dalla Palma P, et al: *Interlaboratory reproducibility of atypical squamous cells of undetermined significance report: a national survey*. Cytopathology 2003; 14: 263-8.
4. Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, et al for the 2006 American Society for Colposcopy and Cervical Pathology-Sponsored Consensus Conference: *2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical screening tests*. J Low Genit Tract Dis 2008; 12: 255.
5. Solomon D, Davey DD, Kurman R, et al: *The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology*. JAMA 2002; 287: 2114-19.
6. ALTS group: *Human papillomavirus testing for triage of women with cytologic evidence of low-grade squamous intraepithelial lesions: baseline data from a randomized trial*. J Natl Cancer Inst 2000; 92: 397-402.
7. *European guidelines for quality assurance in cervical*

cancer screening 2nd Ed. IARC, 2008.

8. Cecchini S, Iossa A, Bonardi R, et al: *Comparing two modalities of management of women with cytologic evidence of squamous or glandular atypia: early repeat cytology or colposcopy*. Tumori 1997; 83: 732-4.
9. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, et al: *Human papillomavirus testing and liquid-based cytology in primary screening of women younger than 35 years: results at recruitment for a randomised trial*. Lancet Oncol 2006; 7: 547-55.
10. Ronco G, Segnan N, Giorgi-Rossi P, et al: *Human papillomavirus testing and liquid-based cytology: results at recruitment from the new technologies for cervical cancer randomized controlled trial*. J Natl Cancer Inst 2006; 98: 765-74.
11. Ronco G, Brezzi S, Carozzi F, et al: *The new technologies for cervical cancer screening randomised controlled trial. An overview of results during the first phase of recruitment*. Gynecol Oncol 2007; 107 (1 Suppl 1).
12. Giorgi-Rossi P, Segnan N, Zappa M, et al: *The impact of new technologies in cervical cancer screening: results of the recruitment phase of a large randomised controlled trial from a public health perspective*. Int J Cancer 2007; 121: 2729-34.
13. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, et al: *Results at recruitment from a randomised controlled trial comparing Human Papillomavirus testing alone to conventional cytology as the primary cervical cancer screening test*. JNCI 2008; 100: 492-501.
14. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, et al: *New technologies for cervical cancer screening (NTCC) working group. Efficacy of Human Papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial*. Lancet Oncol 2010; 11: 249-57.
15. Bulkmand N, Berkhof J, Rozendaal L, et al: *Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer: 5-year follow-up of a randomised controlled implementation trial*. Lancet 2007; 370: 1764-72.
16. Naucler P, Ryd W, Törnberg S, et al: *Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer*. N Engl J Med 2007; 357: 1589-97.
17. Arbyn M: *Virologic versus cytologic triage of women with equivocal Pap smears: a metaanalysis of the accuracy to detect high-grade intraepithelial neoplasia*. JNCI 2004; 96: 280-93.
18. Carozzi FM, Confortini M, Cecchini S, et al: *Triage with human papillomavirus testing of women with cytologic abnormalities prompting referral for colposcopy assessment*. Cancer 2005; 105: 2-7.
19. Dalla Palma P, Poyer A, Girlando S: *HPV triage of women with atypical squamous cells of undetermined significance: a 3-year experience in Italian organized programme*. Cytopathology 2005; 16: 22-6.
20. Ronco G, Voglino GF, Volante R, et al: *HPV testing in cytologically abnormal women in Italy*. Proceedings 18th International Papillomavirus Conference.
21. *Utilizzo del test HPV-hr nel triage delle diagnosi citologiche di atipia squamosa di significato indeterminato e delle diagnosi di L-SIL in donne con più di 35 anni nonché nel follow-up delle lesioni CIN 2/3 come indicatore di rischio di recidiva*. Aggiornamento 2012 <http://www.gisci.it/documenti-gisci>.
22. *Documento operativo GISCI per l'applicazione nei programmi di screening del sistema Bethesda 2001*. www.gisci.it/documenti/documenti_gisci/doc_operativo_bethesda.pdf
23. 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.
24. *Colposcopy and programme management: Guidelines for the NHS Cervical screening program (second edition)*. NHSCSP n. 20, 2010.
25. 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.
26. 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.
27. ISPO Istituto Per lo Studio e la Prevenzione Oncologica. *I programmi di screening della regione Toscana. 10° rapporto annuale*. http://www.ispo.toscana.it/public/user_files/crr/10_RapportoFINALE.pdf
28. Ronco G, Cuzick J, Segnan N, et al: *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: 476-80.
29. 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; 116: 76-84.
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; 90: 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; 101: 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.

34. *Manuale del II 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

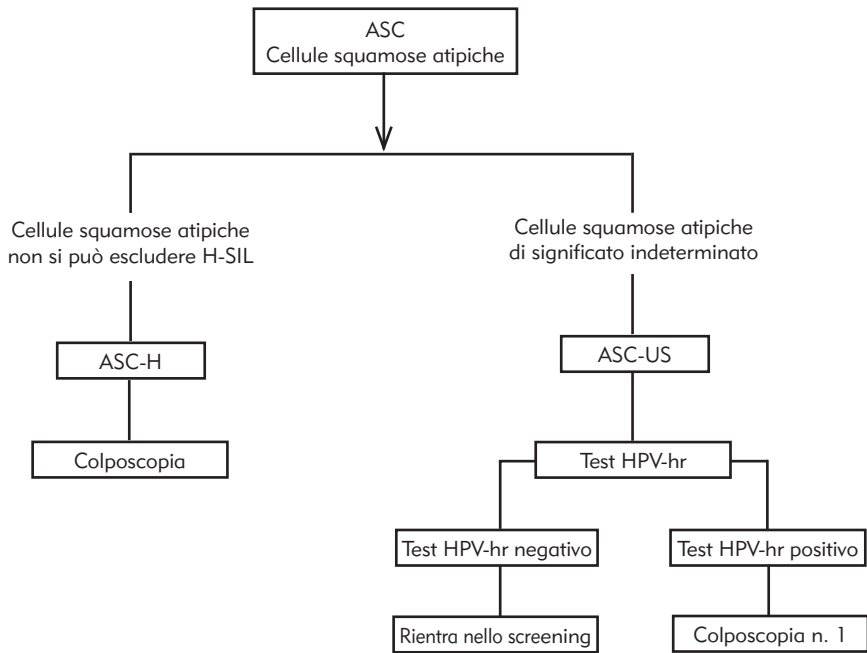
35. Soutter WP, Sasieni P, Panoskaltis T: *Long term risk of invasive cervical cancer after treatment of squamous cervical intraepithelial neoplasia*. *Int J Cancer* 2006; 118: 2048-55.

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

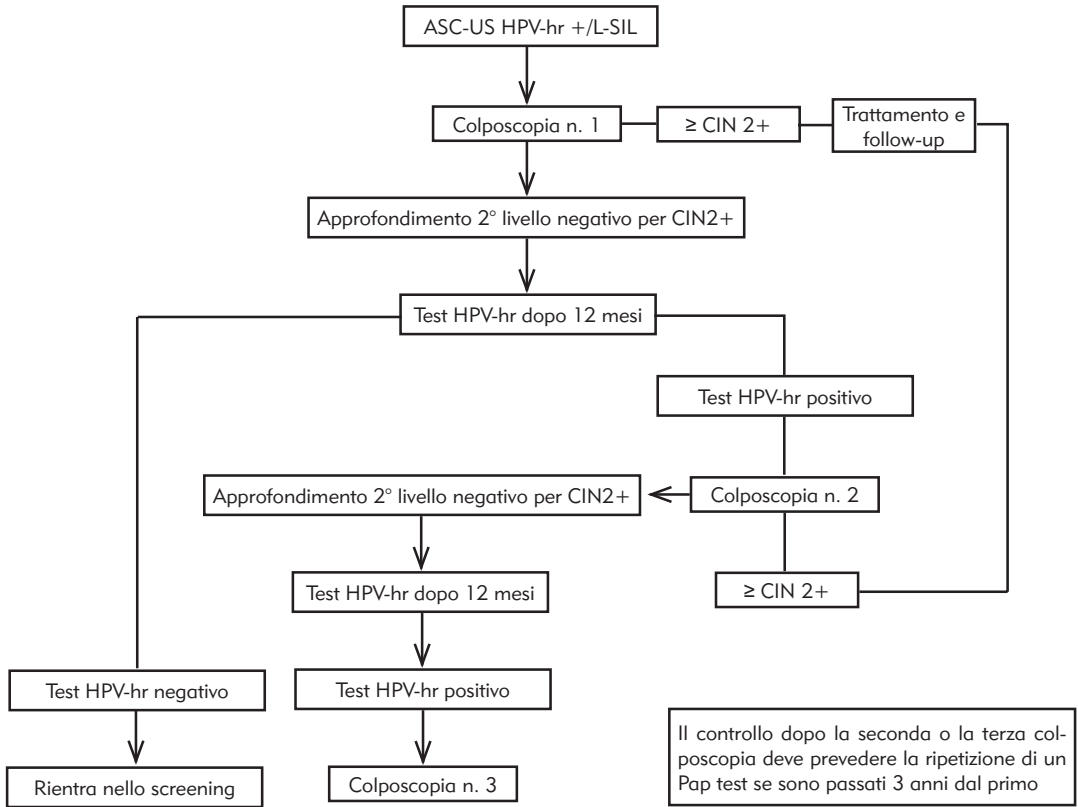
*Gruppo di lavoro regionale per la prevenzione del tumore della cervice uterina

Karin Louise Andersson (ISPO)
Paolo Amico (Azienda USL 11 Empoli)
Mauro Biancalani (Azienda USL 11 Empoli)
Luciano Cianferoni (Ginecologo LP)
Massimo Confortini (ISPO)
Marco Cencini (Azienda USL 7 Siena)
Ciro Comparetto (Azienda USL 4 Prato)
Cristina Epifani (Azienda USL 4 Prato)
Mario Franchini (Azienda USL 10 Firenze)
Angiolo Gadducci (AOU Pisa)
Alessandro Ghelardi (Azienda USL 1 Massa e Carrara)
Daniela Giorgi (Azienda USL 2 Lucca)
Guido Giovannardi (Azienda USL 12 di Viareggio)
Roberto Lio (AOU Siena)
Paolo Lopane (Azienda USL 6 Livorno)
Carlo Maffei (Azienda USL 6 Livorno)
Paola Delia Marini (Azienda USL 3 Pistoia)
Francesco Mirri (Azienda USL 8 Arezzo)
Elena Monti (Azienda USL 7)
Cristina Nicolai (Azienda USL 1 Massa)
Giorgia Ninci (Azienda USL 9 Grosseto)
Laura Pfanner (Azienda USL 2 Lucca)
Giovanna Piazzesi (Azienda USL 7 Siena)
Armando Rossi (Azienda USL 9 Grosseto)
Laura Rossi (Azienda USL 9 Grosseto)
Roberta Rosati (Azienda USL 9 Grosseto)
Riccardo Rossi (Azienda USL 10 Firenze)
Aurora Assunta Scarfantonì (Azienda USL 12 di Viareggio)
Ettore Simoncini (Azienda USL 6 Livorno)
Galliano Tinacci (Azienda USL 10 Firenze)
Roberto Turillazzi (Azienda USL 7 Siena)
Lucia Vecoli (Azienda USL 2 Lucca)
Carmen Beatriz Visioli (ISPO)
Paola Vivani (Azienda USL 1 Massa e Carrara)
Alessio Zani (Azienda USL 6 Livorno)
Marco Zappa (ISPO)

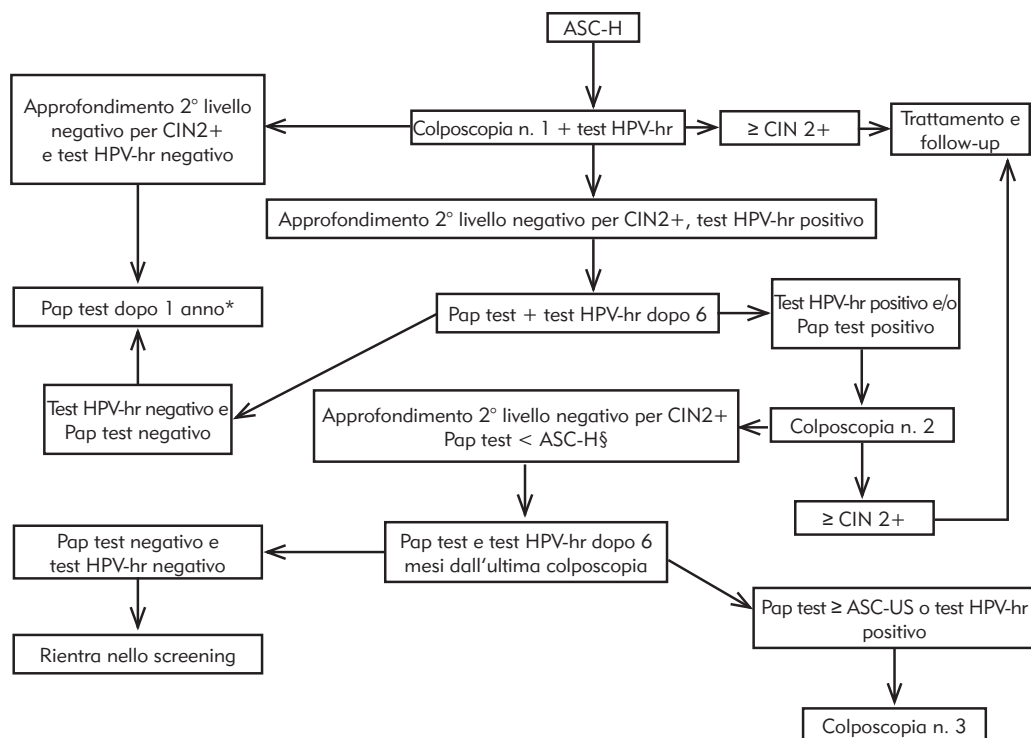
Algoritmo 1 - Gestione delle citologie ASC - Cellule squamose atipiche



Algoritmo 2 - Gestione delle citologie ASC-US con test HPV-hr positivo e delle citologie L-SIL



Algoritmo 3 - Gestione delle citologie ASC-H

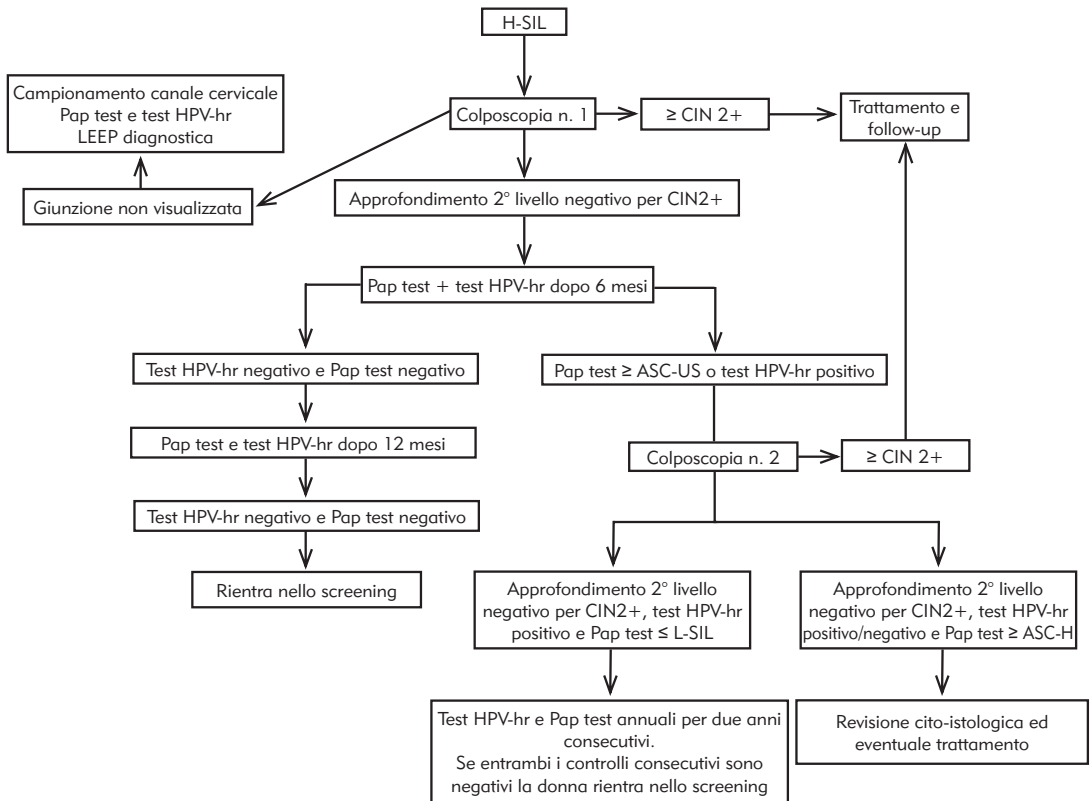


* = se il Pap test è negativo la donna rientra nello screening;

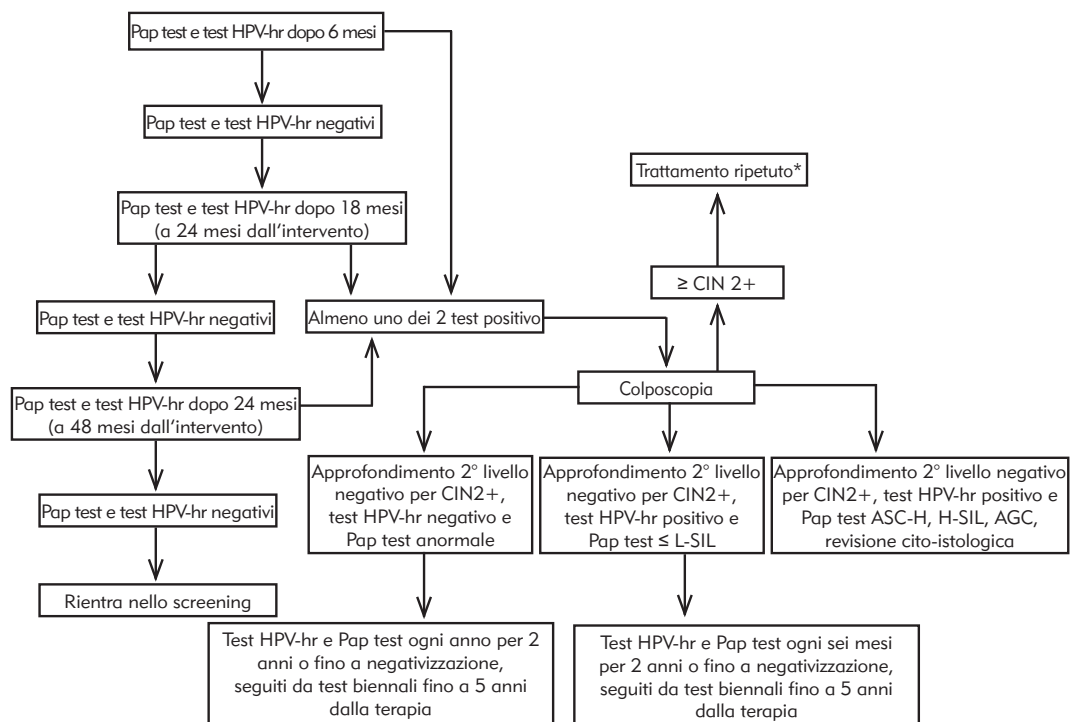
§ = nel caso di giunzione non visualizzata o persistenza di citologia \geq ASC-H è opportuno prendere in considerazione le seguenti opzioni:

- revisione del vetrino,
- campionamento del canale cervicale,
- LEEP diagnostica (da valutare in funzione dell'età e del desiderio di prole).

Algoritmo 4 - Gestione delle citologie H-SIL



Algoritmo 5 - Follow-up dopo trattamento nelle donne con diagnosi istologica CIN2/CIN3



Nota = In caso di margini interessati Pap test e test HPV-hr dopo 6 mesi e se negativi ripetizione dei due test su base annuale per 5 anni

* = Trattamento a giudizio del clinico anche in funzione di età e desiderio di prole