

**La riorganizzazione del 2° livello:  
I nuovi protocolli e l'applicazione di quelli già approvati**

**Mario Preti**

Dipartimento di Ginecologia ed Ostetricia  
SCDU1 (Dir. Prof.ssa C. Benedetto)

Az. Ospedaliera Città della salute e della Scienza Torino

## **Protocollo diagnostico colposcopico e post-colposcopico nelle donne che fanno screening cervicale basato sul test HPV.**

Laura Pasero, Giovanni Maina, Leonardo Micheletti, Raffaella Ribaldone, Maggiorino Barbero, Bruno Inaudi, Bruno Ghiringhello, Mansueto Pavesi, Corrado Magnani, Guglielmo Ronco.

Considerando che il test HPV come test primario ha dimostrato maggior sensibilità del Pap test nell'individuare lesioni CIN 2+ e che lo screening con HPV come test primario ha dimostrato di conferire maggiore protezione rispetto allo screening con Pap test, la Regione Piemonte ha diramato le nuove Linee Guida per lo screening del carcinoma (DGR 21 Apr 2013 n. 21-1705)

2014

I seguenti diagrammi di flusso indicano il percorso da seguire nella gestione della paziente inviata al secondo livello, in base alle nuove linee guida ed ai referti delle indagini colposcopiche/citologiche/istologiche effettuate al secondo livello.

L'introduzione del test HPV consente di individuare le pazienti a maggior rischio, da mantenere a controllo colposcopico E quelle che possono essere rinviate sul territorio, ma con controllo annuale mediante co-testing con citologia e test HPV. Questo approccio ha lo scopo di ottimizzare le risorse ed il disturbo per le donne, evitando di mantenere in colposcopia un numero elevato di pazienti.

## Protocollo:

**A)DONNE INVIATE IN COLPOSCOPIA PER TEST HPV+ E PAP TEST ≥ASC-US**

In colposcopia **viene ripetuto il prelievo per esame citologico** e vengono **eseguite le biopsie in base al quadro colposcopico**, su cervice e/o vagina.

# INVIO IN COLPOSCOPIA HPV+ /PAP +

*(dati aggiornati a settembre 2017)*

Dipartimento	Totale colpo 2017	Citologia eseguita 2017	Citologia eseguita 2016
TORINO	667	99,25%	100%
MONCALIERI	250	97,6%	100%
RIVOLI	355	95,21%	100%
IVREA	388	98,71%	100%
VERCELLI	335	75,82%	73,4%
NOVARA	410	68,54%	72,5%
ASTI	203	84,24%	85,4%
ALESSANDRIA	382	9,16%	3,6%
<b>Totale</b>	<b>2990</b>	<b>79,20%</b>	<b>79%</b>

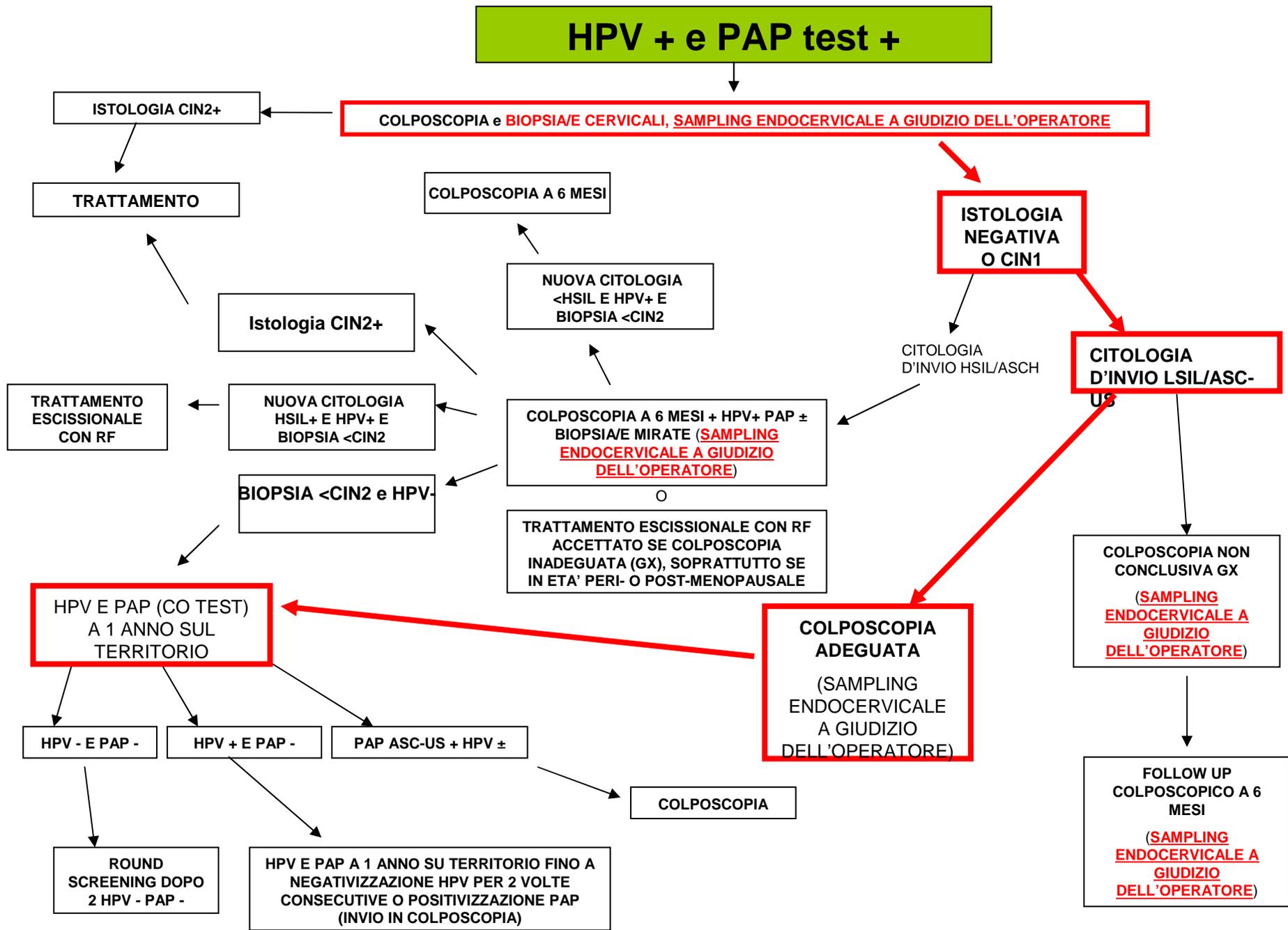
## Protocollo:

**B) DONNE INVIATE IN COLPOSCOPIA PER DOPPIO TEST HPV POSITIVO A DISTANZA DI UN ANNO E CITOLOGIA INIZIALE NORMALE.**

In colposcopia **viene ripetuta la citologia (l'esito negativo risale a 1 anno prima).**

**INVIO IN COLPOSCOPIA**  
**PER DOPPIO TEST HPV+ dall'avvio del test HPV**  
**come test primario (dati aggiornati a settembre 2017)**

<b>Dipartimento</b>	<b>Totale colpo</b>	<b>Citologia eseguita</b>
<b>TORINO</b>	755	99,87%
<b>MONCALIERI</b>	235	99,15%
<b>RIVOLI</b>	196	92,86%
<b>IVREA</b>	446	98,65%
<b>VERCELLI</b>	107	96,26%
<b>NOVARA</b>	174	90,23%
<b>ASTI</b>	27	96,30%
<b>ALESSANDRIA</b>	170	54,12%
<b>Totale</b>	2110	94,2%



## **RACCOMANDAZIONE CONCLUSIVA REGIONE PIEMONTE DATI 2016**

1. INVIO IN COLPO PER TEST HPV+/CITOLOGIA LSIL (1033)
2. CITOLOGIA IN II LIVELLO  $\leq$  LSIL
3. ISTOLOGIA IN COLPO non eseg. o  $\leq$  CIN1
4. G0

<b>RACCOMANDAZIONE CONCLUSIVA</b>	<b>N.</b>	<b>%</b>
RIPETE A 1 ANNO CITO E HPV	160	<b>41,5%</b>
RACCOMANDAZIONE A NUOVA COLPOSCOPIA	226	58,5%
totale	<b>386</b>	100,0%

# RACCOMANDAZIONE CONCLUSIVA

## REGIONE PIEMONTE **DATI 2017**

1. INVIO IN COLPO PER TEST HPV+/CITOLOGIA LSIL-ASCUS (1822)
2. CITOLOGIA IN II LIVELLO <= LSIL (1719 **94,3%**)
3. G0
4. ISTOLOGIA IN COLPO non eseg. o <= CIN1

<b>RACCOMANDAZIONE CONCLUSIVA</b>	<b>N.</b>	<b>%</b>
RIPETE A 1 ANNO CITO E HPV	285	<b>42%</b>
RACCOMANDAZIONE A NUOVA COLPOSCOPIA	383	56,3%
INVIO A TRATTAMENTO	5	0,7%
<i>ERRORI (MANDATI A NUOVO ROUND)</i>	7	1%
<b>Totale</b>	<b>680</b>	<b>100%</b>

<b>RACCOMANDAZIONE CONCLUSIVA</b>	<b>N.</b>	<b>%</b>
Errori (mandati a nuovo round di screening)	7	1%
<b>A TRATTAMENTO*</b>	<b>5</b>	<b>0,7%</b>
<b>Totale</b>	<b>12</b>	<b>1,7%</b>

<b>*</b>	<b>CITOLOGIA</b>	<b>ISTOLOGIA</b>	<b>Storia di screening</b>	<b>ISTO TRATT</b>
1	LSIL	NEG./flogosi	NEG.	<i>Non registrato</i>
2	LSIL	ASCUS su curettage	NEG.	NEG. p16 neg.
3	LSIL	POLIPO flogosi	NEG.	CIN 2
4	LSIL (rari elementi non fanno escludere lesione di più alto grado)	Non eseguita	NEG.	CIN 2
5	LSIL	Non eseguita	NEG.	CIN 1

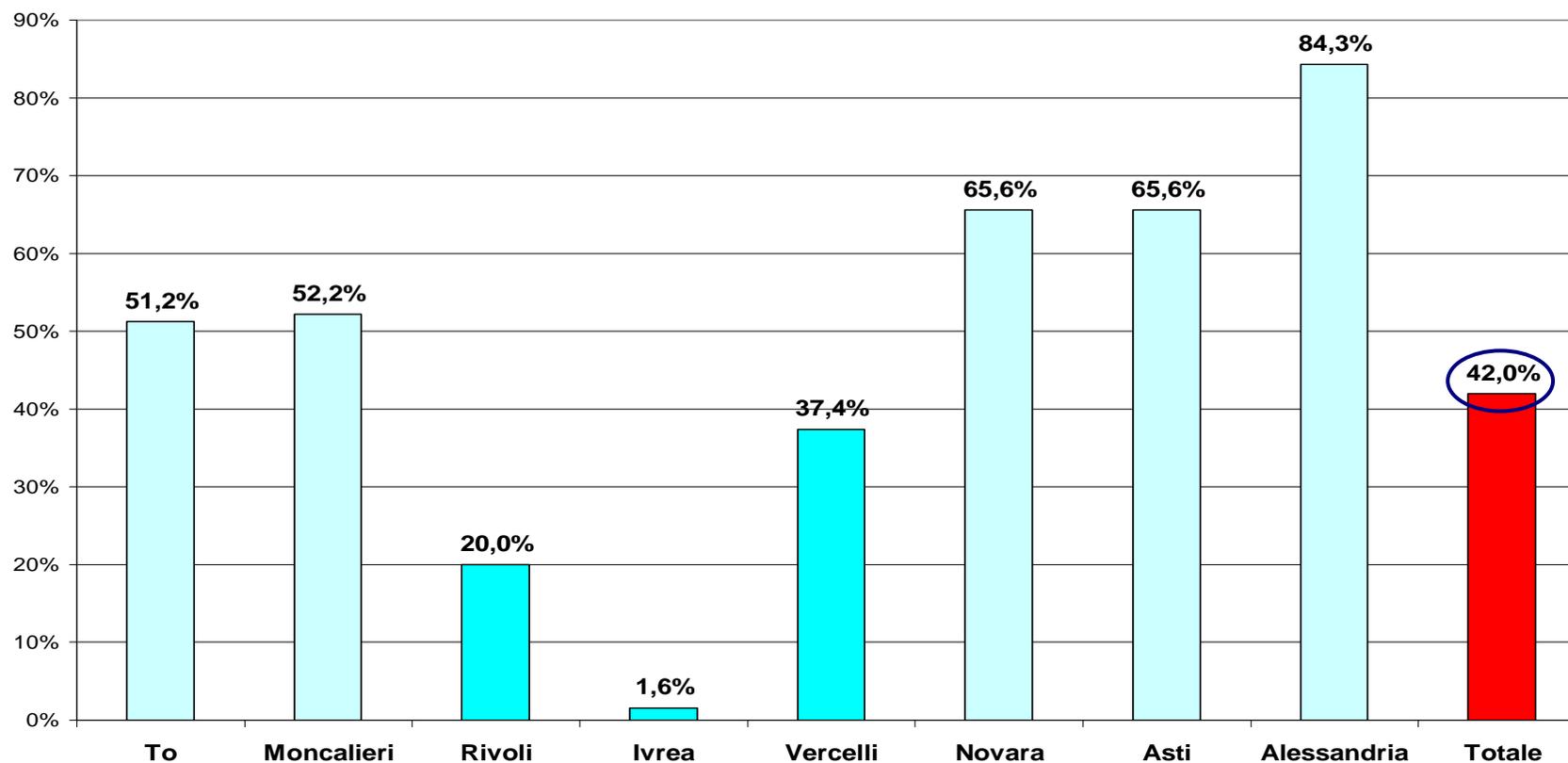
# RACCOMANDAZIONE CONCLUSIVA

## REGIONE PIEMONTE **DATI 2017**

1. INVIO IN COLPO PER TEST HPV+/CITOLOGIA LSIL-ASCUS (1822) 2. CITOLOGIA IN II LIVELLO <= LSIL (1719 <b>94,3%</b> ) 3. G0 4. ISTOLOGIA IN COLPO non eseg. o <= CIN1		
<b>RACCOMANDAZIONE CONCLUSIVA</b>	<b>N.</b>	<b>%</b>
RIPETE A 1 ANNO CITO E HPV	285	<b>42%</b>
RACCOMANDAZIONE A NUOVA COLPOSCOPIA	383	56,3%
INVIO A TRATTAMENTO	5	0,7%
<i>ERRORI (MANDATI A NUOVO ROUND)</i>	7	1%
<b>Totale</b>	<b>680</b>	<b>100%</b>

# ADESIONE AL PROTOCOLLO PER DIPARTIMENTO

(invio per test HPV positivo CITO LSIL-ASCUS **DATI 2017**)

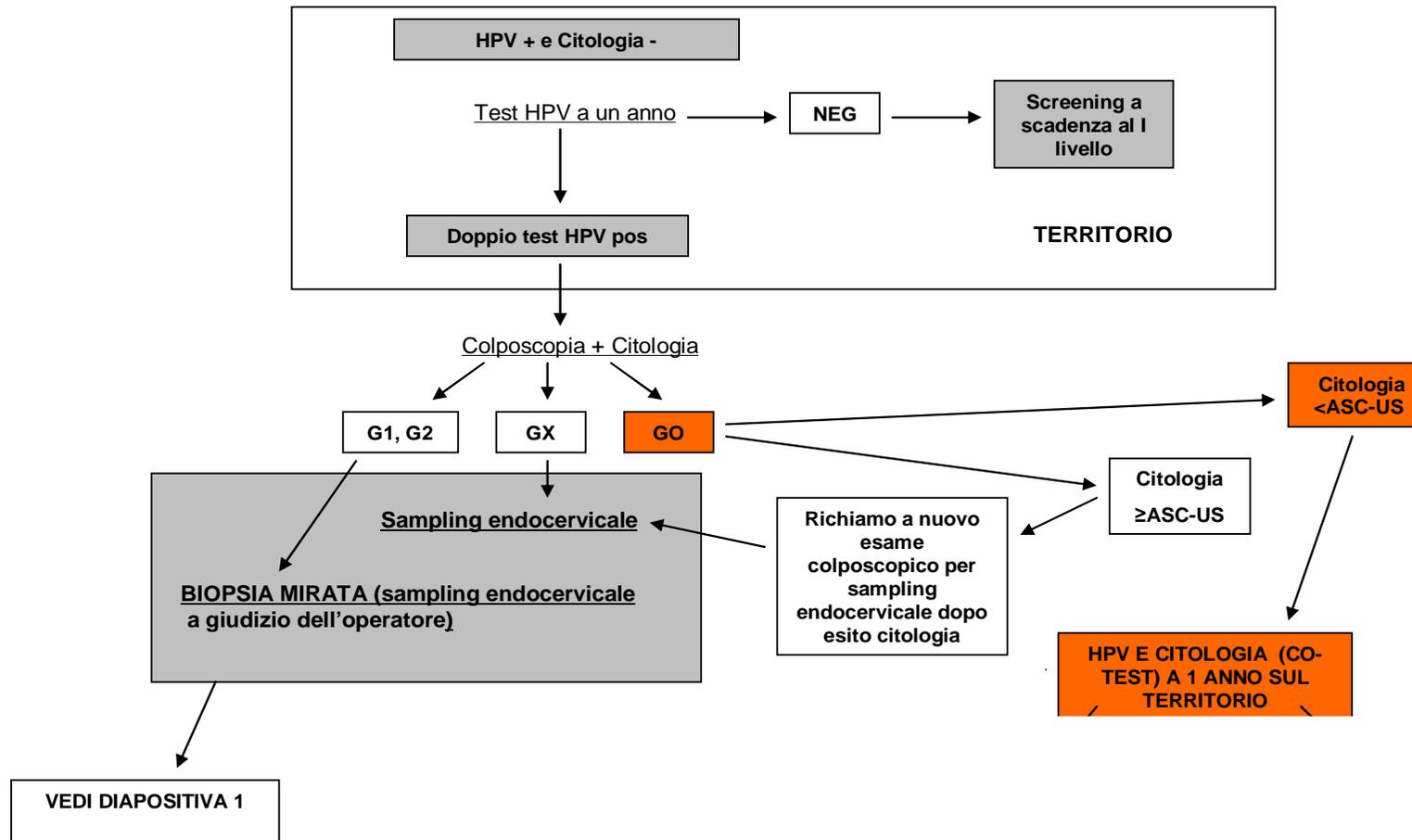


## **RACCOMANDAZIONE A NUOVA COLPOSCOPIA (383 casi)**

COLPOSCOPIA A 1 ANNO	<b>44</b>	<b>11.5%</b>
COLPOSCOPIA A 6 MESI	<b>323</b>	<b>84.3%</b>
COLPOSCOPIA A SCADENZA (3 MESI)	<b>16</b>	<b>4.2%</b>
TOTALE	<b>383</b>	<b>100%</b>

# DOPPIO TEST HPV +

Figura 2A



**Doppio TEST HPV +  
RACCOMANDAZIONE CONCLUSIVA  
REGIONE PIEMONTE DATI 2017**

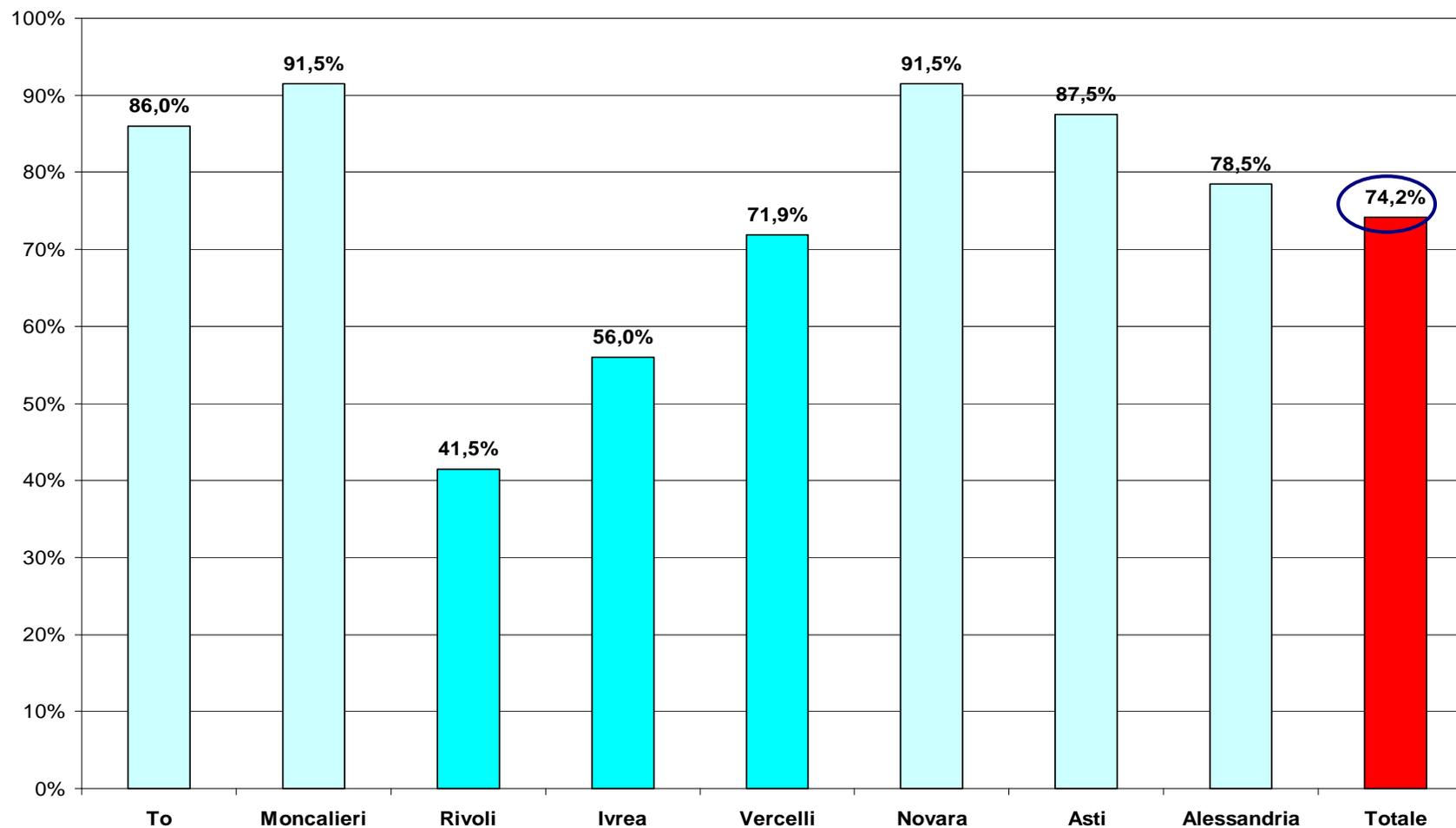
<p>1. INVIO IN COLPO PER DOPPIO TEST HPV (1960)                  2. CITOLOGIA IN II LIVELLO &lt;= LSIL                  3. G0                  4. ISTOLOGIA IN COLPO non eseg. o &lt;= CIN1</p>		
<b>RACCOMANDAZIONE CONCLUSIVA</b>	<b>N.</b>	<b>%</b>
RIPETE A 1 ANNO CITO E HPV	676	<b>73.3%</b>
RACCOMANDAZIONE A NUOVA COLPOSCOPIA	235	25.5%
INVIO A TRATTAMENTO <small>(curettage atipie di incerto significato ISTO TRATT CIN 3)</small>	1	0,1%
<i>ERRORI (MANDATI A NUOVO ROUND)</i>	10	1,1%
<b>Totale</b>	<b>922</b>	<b>100%</b>

**INVIO IN COLPO PER DOPPIO TEST HPV+  
RACCOMANDAZIONE A NUOVA COLPOSCOPIA  
(235 casi)**

COLPOSCOPIA A 1 ANNO	<b>57</b>	<b>24.3%</b>
COLPOSCOPIA A 6 MESI	<b>163</b>	<b>69.3%</b>
COLPOSCOPIA A SCADENZA (3 MESI)	<b>15</b>	<b>6.4%</b>
TOTALE	<b>235</b>	<b>100%</b>

# ADESIONE AL PROTOCOLLO PER DIPARTIMENTO

(invio per DOPPIO test HPV positivo **DATI 2017**)



# **Raccomandazioni per il follow-up delle donne trattate per *CIN2 O CIN3***



**DOCUMENTO APPROVATO  
AL CONVEGNO NAZIONALE GISCI 2017**

***(FERRARA 14/15 GIUGNO 2017)***

# METODOLOGIA

Congresso nazionale GISCI Finale Ligure 2015

Aggiornare le **raccomandazioni post trattamento delle CIN 2 e CIN 3** (ultima versione 2005)

Gruppo di lavoro trasversale con la partecipazione di tutte professionalità coinvolte del follow up.

Raccomandazioni sono state aggiornate con un processo formale di revisione, sintesi e valutazione delle evidenze

Adottata la **metodologia GRADE**.

# METODOLOGIA

Formulazione di quesiti clinici seguendo uno schema che identifica la **popolazione**, **l'intervento** da valutare, il **confronto**, e gli **outcome** che si prenderanno in considerazione (**PICO**).

Revisione sistematica della letteratura

Valutazione critica dei risultati

Formulazione raccomandazione

Nelle riunioni annuali di Ferrara 2016 sono state votate le prime 6 raccomandazioni prodotte in questo processo.

## QUESITI PER I QUALI SONO STATE GIA' FORMULATE LE RACCOMANDAZIONI

**Domande 1 e 2: Quale test o combinazione di test è più accurato nell'individuare le recidive (CIN 2 +) nel follow up dopo trattamento per CIN 2 o CIN 3?**



**Per rispondere al quesito sono stati formulati due PICO:**

**1.test HPV vs il PAP test**

**2.co-testing HPV+PAP test vs HPV da solo.**



## Raccomandazioni - Domanda

1

Dovrebbe il test **HPV** vs. il **Pap test** essere utilizzato per la diagnosi di **Recidiva di CIN2+** nel follow up di **Donne trattate per CIN2 o CIN3**?

<b>POPULATION:</b>	Donne trattate per CIN2 o CIN3
<b>INTERVENTION:</b>	HPV
<b>COMPARISON:</b>	Pap test
<b>PURPOSE OF THE TEST:</b>	Identificare donne a rischio di CIN2+ per inviarle a colposcopia dove eventualmente effettuare una biopsia colpo-guidata, accertare le lesioni pre-invasive e trattarle per evitare l'insorgenza di cancro invasivo.
<b>ROLE OF THE TEST:</b>	Identificare l'infezione da HPV tipi a rischio oncogeno.
<b>LINKED TREATMENTS:</b>	Invio colposcopia per effettuare biopsia colpo-guidata ed eventualmente trattamento delle lesioni pre-invasive tramite conizzazione, LEEP, vaporizzazione laser.
<b>ANTICIPATED OUTCOMES:</b>	Prevenzione del cancro invasivo della cervice uterina.
<b>SETTING:</b>	Screening organizzato della cervice uterina.
<b>PERSPECTIVE:</b>	Programma di screening organizzato.
<b>SUBGROUPS:</b>	Sulla base della revisione sistematica dei fattori prognostici, per le donne HPV negative non sono stati trovati fattori rilevanti che suggeriscano di differenziare la raccomandazione per sottogruppi.

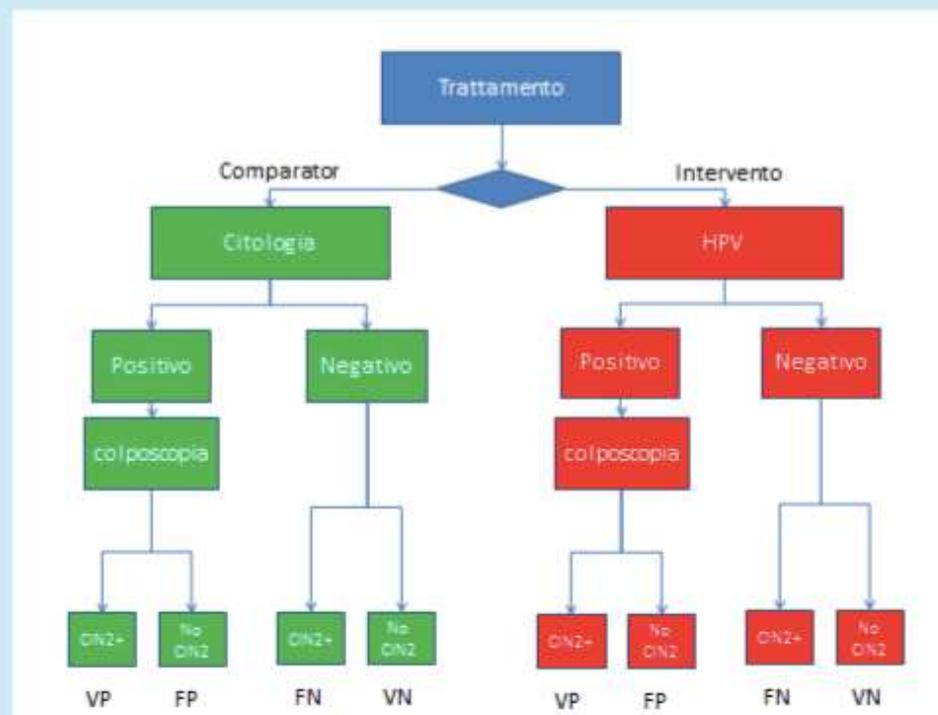
**BACKGROUND:** Le donne trattate per CIN2 o CIN3 hanno un rischio fra il 5% e il 10% di avere una recidiva o residuo di CIN2+.

L'infezione persistente da HPV tipi oncogeni è la causa necessaria ma non sufficiente del cervicocarcinoma.

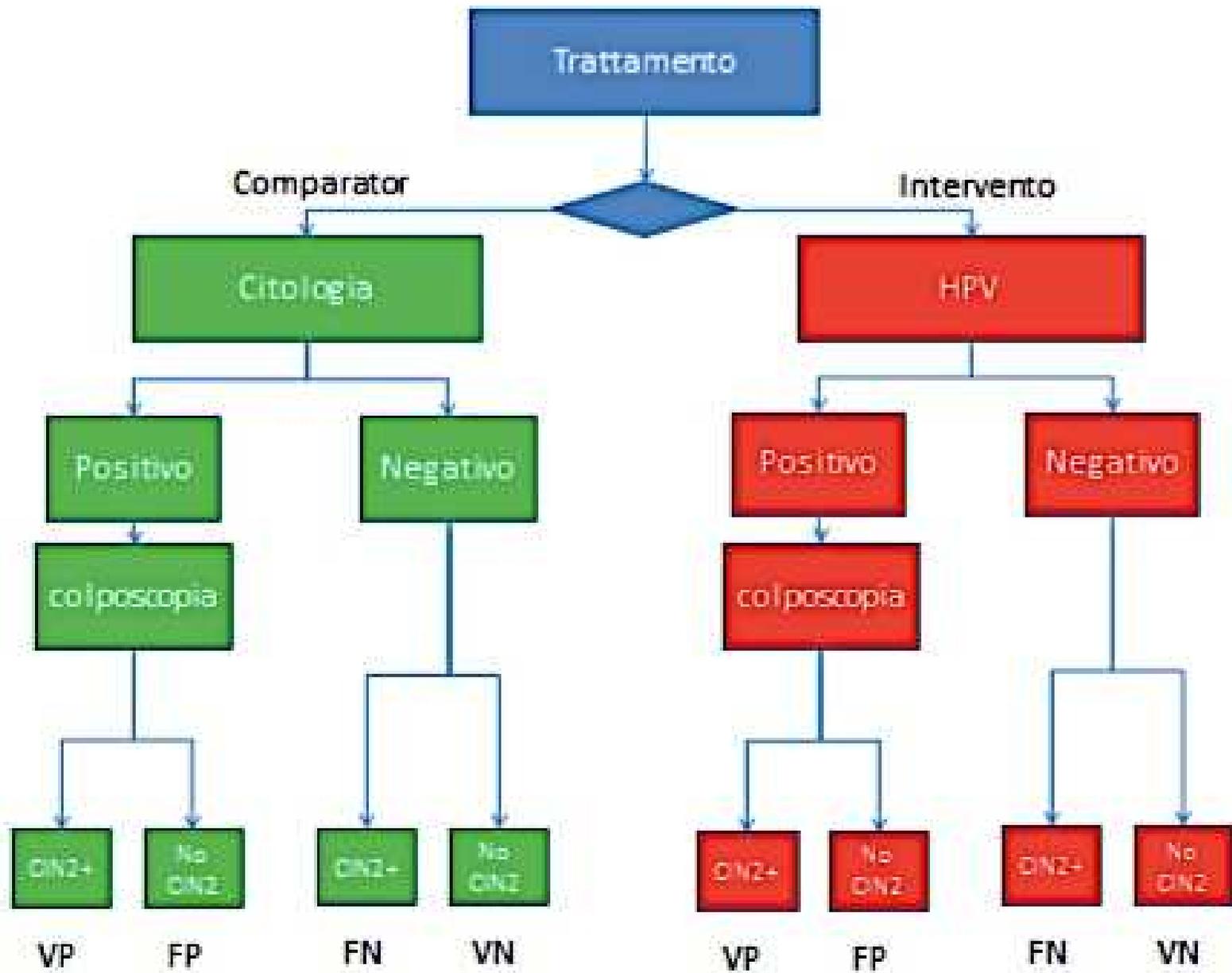
Il Pap test è stato negli ultimi 5 decenni l'unico test per la prevenzione del cervicocarcinoma e prima dell'ultimo aggiornamento era il test raccomandato dalle LLGG Italiane (GISCI e SICPCV) per il follow up delle donne trattate per CIN2 o 3.

In caso di positività al test la donna dovrà effettuare una colposcopia ed eventualmente ottenere una biopsia colpo-guidata per accertare l'eventuale recidiva.

Se il referto istologico accerta una CIN2 o più grave alla donna sarà proposto un trattamento chirurgico, generalmente ambulatoriale e conservativo dell'organo.



<b>POPULATION:</b>	Donne trattate per CIN2 o CIN3
<b>INTERVENTION:</b>	HPV
<b>COMPARISON:</b>	Pap test
<b>PURPOSE OF THE TEST:</b>	Identificare donne a rischio di CIN2+ per inviarle a colposcopia dove eventualmente effettuare una biopsia colpo-guidata, accertare le lesioni pre-invasive e trattarle per evitare l'insorgenza di cancro invasivo.
<b>ROLE OF THE TEST:</b>	Identificare l'infezione da HPV tipi a rischio oncogeno.
<b>LINKED TREATMENTS:</b>	Invio colposcopia per effettuare biopsia colpo-guidata ed eventualmente trattamento delle lesioni pre-invasive tramite conizzazione, LEEP, vaporizzazione laser.
<b>ANTICIPATED OUTCOMES:</b>	Prevenzione del cancro invasivo della cervice uterina.
<b>SETTING:</b>	Screening organizzato della cervice uterina.
<b>PERSPECTIVE:</b>	Programma di screening organizzato.
<b>SUBGROUPS:</b>	Sulla base della revisione sistematica dei fattori prognostici, per le donne HPV negative non sono stati trovati fattori rilevanti che suggeriscano di differenziare la raccomandazione per sottogruppi.



## Summary of judgements

	GIUDIZI							IMPLICATIONS
	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know	
<b>PROBLEM</b>	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know	Favors neither intervention
<b>TEST ACCURACY</b>	Very inaccurate	Inaccurate	Accurate	Very accurate		Varies	Don't know	Favors HPV
<b>DESIRABLE EFFECTS</b>	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know	Favors HPV
<b>UNDESIRABLE EFFECTS</b>	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know	Probably favors Pap test
<b>CERTAINTY OF THE EVIDENCE OF TEST ACCURACY</b>	Very low	Low	Moderate	High			No included studies	Favors HPV
<b>CERTAINTY OF THE EVIDENCE OF TEST'S EFFECTS</b>	Very low	Low	Moderate	High			No included studies	Favors HPV
<b>CERTAINTY OF THE EVIDENCE OF MANAGEMENT'S EFFECTS</b>	Very low	Low	Moderate	High			No included studies	Favors neither intervention
<b>CERTAINTY OF THE EVIDENCE OF TEST RESULT/MANAGEMENT</b>	Very low	Low	Moderate	High			No included studies	Favors neither intervention
<b>CERTAINTY OF EFFECTS</b>	Very low	Low	Moderate	High			No included studies	Favors neither intervention
<b>VALUES</b>	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability				Favors neither intervention

	GIUDIZI							IMPLICATIONS
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	<b>Favors the intervention</b>	Varies	Don't know	Favors HPV
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	<b>Moderate savings</b>	Large savings	Varies	Don't know	Probably favors HPV
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			<b>No included studies</b>	Favors neither intervention
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	<b>Probably favors the intervention</b>	Favors the intervention	Varies	No included studies	Favors HPV
EQUITY	Reduced	Probably reduced	<b>Probably no impact</b>	Probably increased	Increased	Varies	Don't know	
ACCEPTABILITY	No	<b>Probably no</b>	Probably yes	Yes		Varies	Don't know	Favors neither intervention
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	<b>Yes</b>		Varies	Don't know	Probably favors HPV

## Conclusions

Dovrebbe il test HPV vs. il Pap test essere utilizzato per la diagnosi di Recidiva di CIN2+ nel follow up di Donne trattate per CIN2 o CIN3?

TYPE OF RECOMMENDATION	Strong recommendation against the intervention	Conditional recommendation against the intervention	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison	Conditional recommendation for the intervention	Strong recommendation for the intervention
	○	○	○	○	●

## Conclusions

**Dovrebbe la combinazione HPV + Pap test vs. HPV test da solo essere utilizzata nella diagnosi di recidiva di CIN2+ nel follow up di donne trattate per CIN2 o CIN3?**

TYPE OF RECOMMENDATION	Strong recommendation against the intervention	Conditional recommendation against the intervention	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison	Conditional recommendation for the intervention	Strong recommendation for the intervention
	○	○	●	○	○

<b>RECOMMENDATION</b>	Nel follow up delle donne trattate per CIN2 o CIN3 le evidenze disponibili non indicano un sostanziale vantaggio per HPV o cotesting.
-----------------------	---

<b>IMPLEMENTATION CONSIDERATIONS</b>	La maggiore accettabilità del co-testing rende preferibile questo intervento, almeno in una fase iniziale, soprattutto se implementato in concomitanza con una riduzione del numero di episodi e con l'allungamento dell'intervallo di screening.
--------------------------------------	---

### **Domanda 3: E' utile un controllo colposcopico durante il primo episodio di follow-up ?**



- **LA COLPOSCOPIA HA UNO SCARSO VALORE NELL'AUMENTARE LA SENSIBILITA' PER LESIONI DI ALTO GRADO RISPETTO AL TEST HPV E ANCHE AL PAP TEST**
- **L'USO DELLA COLPOSCOPIA E' GIUSTIFICATO DAL CONTROLLO DEGLI ESITI DEL TRATTAMENTO IN PARTICOLARE STENOSI O ALTRE COMPLICANZE DELLA CHIRURGIA CHE POTREBBERO INFLUIRE CON LA VITA RIPRODUTTIVA DELLA DONNA.**
- **NON CI SONO ELEMENTI PER PREFERIRE L'AGGIUNTA DELLA COLPOSCOPIA AL PRIMO EPISODIO DI FOLLOW UP DI POST TRATTAMENTI DI CIN2 O CIN3.**
- **IL RAZIONALE PER INSERIRE UNA COLPOSCOPIA NEL 1° CONTROLLO E' QUELLO DI MONITORARE GLI ESITI DEL TRATTAMENTO CHIRURGICO.**

**Dovrebbe la combinazione HPV + Pap test + colpo vs. HPV + Pap test essere usata per la diagnosi delle recidive di CIN2+ nel primo episodio di follow up di donne trattate per CIN2 o CIN3?**

TYPE OF RECOMMENDATION	Strong recommendation against the intervention  ○	Conditional recommendation against the intervention  ○	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison  ●	Conditional recommendation for the intervention  ○	Strong recommendation for the intervention  ○
<b>RECOMMENDATION</b>	<p>Non ci sono elementi per preferire l'aggiunta della colposcopia o meno al primo episodio di follow up post trattamento per CIN2 o CIN3.</p> <p>In una condizione di scarse risorse per le colposcopie o di lunghi tempi d'attesa l'intervento non dovrebbe essere implementato in quanto non prioritario.</p>				
<b>JUSTIFICATION</b>	<p>Sebbene vi sia sostanziale accordo sul fatto che la colposcopia non dia un contributo rilevante alla sensibilità per le lesioni pre-invasive rispetto all'HPV e al Pap test, il razionale per inserire una colposcopia nel primo controllo è quello di monitorare gli esiti del trattamento chirurgico.</p> <p>Il gruppo valuta che nella sostanziale incertezza sull'utilità clinica della colposcopia nell'individuare eventuali esiti chirurgici che possano affliggere la funzionalità della cervice uterina e nell'indirizzare possibili interventi che possano ridurre questi danni, non si possa comunque raccomandare nè a favore nè contro l'effettuazione della colposcopia.</p>				
<b>SUBGROUP CONSIDERATIONS</b>	<p>La revisione sistematica dei fattori di rischio ha messo in evidenza come in donne HPV negative non ci siano rilevanti variazioni di rischio per i principali fattori individuati.</p>				

**Domanda 4: Quale intervallo deve essere adottato fra l'intervento e il primo episodio di follow up di una CIN2 O CIN3 ?**



**IL PRIMO EPISODIO DI FOLLOW UP NELLE DONNE TRATTATE PER CIN 2 O CIN 3 DEVE ESSERE EFFETTUATO A 6 MESI DALL'INTERVENTO.**

**GIUSTIFICAZIONE:** Il rischio di cancro invasivo a 6 mesi dal trattamento e' gia' di 1/1000. Ciò probabilmente è dovuto a cancri invasivi non diagnosticati dalla biopsia e dalla conizzazione. Posticipare il primo controllo porterebbe a un ulteriore ritardo nella diagnosi di questi cancri invasivi.

Al contrario l'aumento di clearance virale e di negativazione del PAP test è molto modesto fra 6 e 12 mesi.

**Domanda 5: Quanti episodi di follow-up con co-test negativi devono essere effettuati prima che la donna possa tornare ai normali protocolli di screening?**



**Nel follow up delle donne trattate per CIN2-CIN3 è preferibile effettuare 2 episodi di co-test prima di rimandare la donna a normale intervallo di screening nel caso i test risultino negativi.**

## Domanda 6: Quale intervallo fra primo e secondo episodio di follow up?

Intervalli di 6 o 12 mesi sono entrambi sicuri e hanno simile assorbimento di risorse.

**GIUSTIFICAZIONE:** Il numero di esami e di colposcopie generati dai due approcci non differisce in modo rilevante.

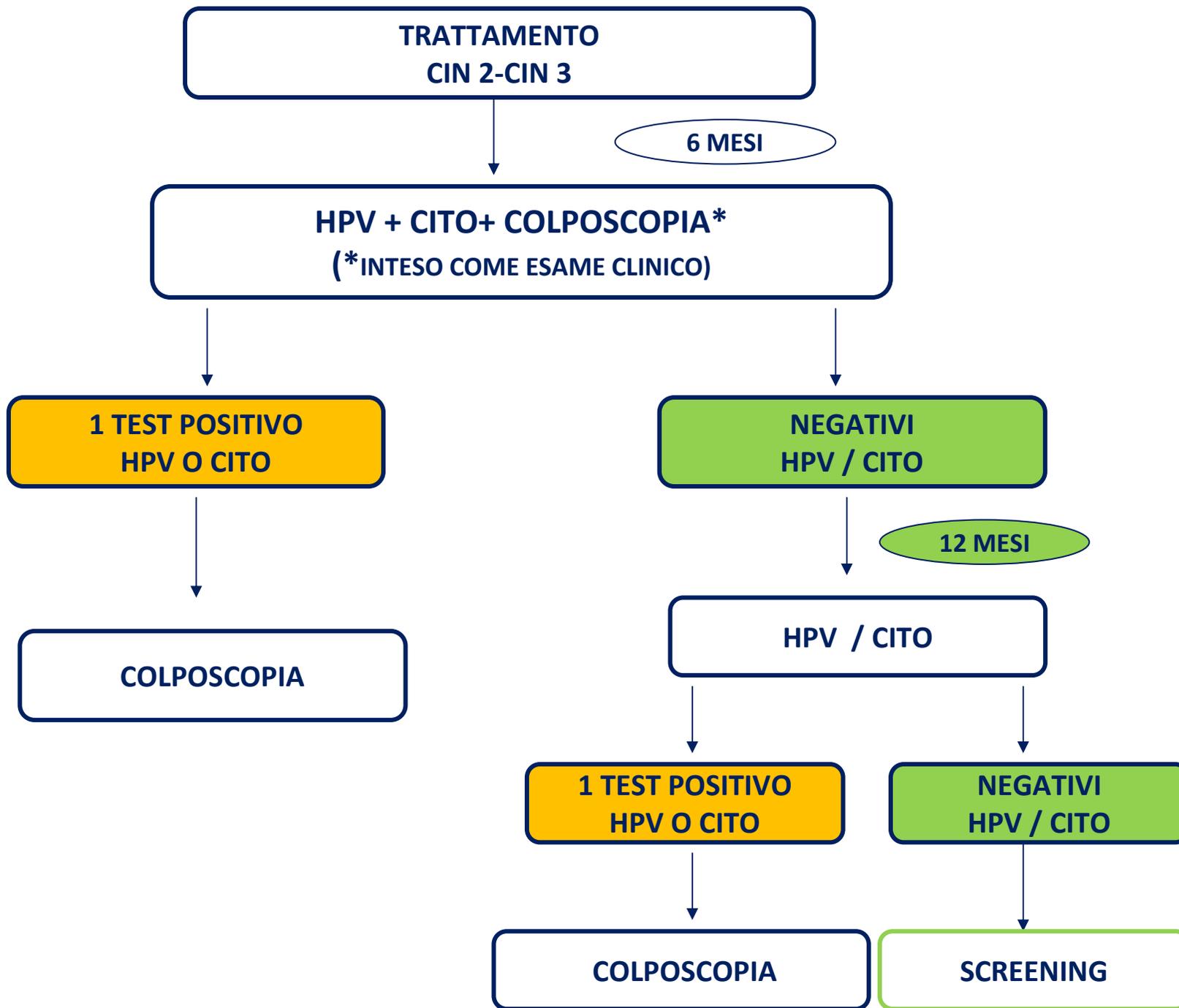
Intervalli piu' brevi non sono raccomandabili aumentando il rischio che eventuali fattori che hanno prodotto un test falso negativo influenzino entrambi i prelievi.

Intervalli piu' lunghi non sono raccomandabili in quanto aumenta la probabilita' che la positività al test sia dovuto a nuove infezioni.

In coerenza con i protocolli gia' in uso **il gruppo ritiene più accettabile da parte degli operatori un intervallo di 12 mesi.**

**Nei programmi di screening e' dunque consigliabile mettere un follow up totale di 18 mesi**





## **QUESITI ANCORA DA ANALIZZARE**

**7. Quale gestione per le donne positive ai test durante il follow-up?**

**8. E' utile un test di genotipizzazione nel follow-up per distinguere le nuove infezioni da quelle persistenti?**

**9. Deve essere proposta la vaccinazione anti-HPV alle donne trattate per CIN2 o CIN3?**

