

UTILIZZO DEL TEST
HPV HR NEL TRIAGE
DELLE DIAGNOSI CITOLOGICHE
DI ATIPIA SQUAMOSA
DI SIGNIFICATO INDETERMINATO
E DELLE DIAGNOSI DI LSIL
IN DONNE CON PIU' DI 35 ANNI
NONCHE' NEL FOLLOW-UP
DELLE LESIONI CIN2-3
COME INDICATORE
DI RISCHIO DI RECIDIVA



A cura di

Massimo Confortini,

CSPO Istituto Scientifico Prevenzione Oncologica Firenze;

Guglielmo Ronco,

Centro per l'Epidemiologia e la Prevenzione Oncologica

(CPO) Piemonte, Torino

Documento approvato al Convegno Nazionale GISCI 2005

(Sorrento 7 - 8 aprile 2005)

Ultimo aggiornamento: giugno 2007

Progetto grafico:

EVIDENZIA immagine&comunicazione - Belluno

Per comunicazioni:

Segreteria GISCI

Via del Pratellino, 7 - 50131 Firenze

Tel. +39 055 55374 211 - Fax +39 055 55374 209

s.kom@cspo.it - www.gisci.it

Indice

1	Triage delle diagnosi citologiche di Atipia su Cellule Squamose di Significato Indeterminato Documento approvato al Convegno Nazionale GISCi 2005 (Sorrento 7 - 8 aprile 2005)	2
2	Il test HPV come indicatore di recidiva Documento approvato al Convegno Nazionale GISCi 2005 (Sorrento 7 - 8 aprile 2005)	4
3	Integrazione del documento GISCi su Triage dell'ASC-US con l'opzione di estenderlo alle donne con diagnosi citologica di LSIL ed almeno 35 anni di età Documento approvato al Convegno Nazionale GISCi 2007 (Catania 3 - 4 maggio 2007) Ultimo aggiornamento: giugno 2007	5
	Appendice: Livello delle evidenze e forza delle raccomandazioni	7

1

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

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

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

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

La metaanalisi di Arbyn ha evidenziato che il triage 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 (Carozzi e Coll., Dalla Palma e Coll., Ronco e Coll.) sono giunti a risultati sovrapponibili.

Anche nei programmi di screening italiani vi sono conseguentemente le condizioni per la introduzione del triage come una delle tre possibili azioni successive ad una diagnosi citologica di Atipia su Cellule Squamose di Significato Indeterminato.

La frequenza della diagnosi ASC-US è, in Italia, estremamente variabile con una media inferiore al 3% e con un range da 0 al 7% nelle casistiche (Survey GISCI).

L'utilizzo del test dovrebbe essere limitato, qualora si utilizzi il TBS 2001 alla classe ASC-US, inviando direttamente in colposcopia la classe ASC-H che dovrebbe avere un alto valore predittivo per CIN2+. Nel caso si utilizzi ancora il TBS1991 il test HPV può essere applicato per la classe ASCUS senza ulteriore qualificazione. Qualora il laboratorio usi qualificare ulteriormente le ASC-US vs un processo reattivo o vs SIL si dovrebbe fare una valutazione sulla base dei valori predittivi di queste due sottoclassi e conseguentemente utilizzare il test solo per quelle con bassi valori predittivi.

I test molecolari utilizzabili devono avere una sensibilità e clinica ottimale (mantenendo un accettabile specificità) ed essere standardizzati in un tutte le fasi analitiche e preanalitiche.

Le metodiche validate in trials di ampie dimensioni sono Hybrid Capture 2 e metodi in PCR basati sull'uso di Primers Consensus (MY09/11 e GP5+/6+).

Le metodiche dovrebbero essere eseguite in laboratori qualificati con esperienza di analisi biomolecolari e con un numero di esami annui non inferiore a 500 test. Per i laboratori che eseguiranno i test in ambito di programmi di screening si ritiene indispensabile, come già avviene per tutte le procedure del percorso di screening, partecipare a controlli di qualità interlaboratorio. Il GISCI promuoverà la creazione di un gruppo di lavoro per stabilire le modalità più idonee di controllo di qualità esterno. In Italia i costi attuali dei test molecolari, in termini di reattivi e personale impiegato, sono relativamente alti. Considerato che vi è una sempre maggiore automazione dei test, l'ingresso di nuovi test sul mercato ed una possibile maggior domanda dell'esecuzione di questi si può ragionevolmente ipotizzare da una parte una minor incidenza del costo del personale e dall'altra una diminuzione del costo dei reattivi. Più complesso appare stimare il costo del follow-up dei casi HPV+ e negativi alla colposcopia legate a variabili quali il VPP del test HPV e la transitorietà dell'infezione.

La compliance al test HPV è ipotizzabile si collochi fra quella alla citologia a sei mesi e la colposcopia diretta. Un adeguata opera di comunicazione ed informazione può ragionevolmente portare la compliance al test HPV HR a valori simili a quelli ottenuti con la colposcopia,

Si deve sottolineare che un utilizzo routinario della citologia in fase liquida eliminerebbe questo limite in quanto permetterebbe di utilizzare il materiale residuo dallo stesso vial con il quale si è preparato il Pap Test (test reflex) senza dover richiamare la donna per un nuovo prelievo.

Sulla base delle considerazioni sopra espresse il GISCI ritiene di raccomandare l'utilizzo del test HPV nel triage della diagnosi citologica di Atipia squamosa di significato indeterminato (ASC-US/TBS 2001, ASCUS TBS 1991) come una delle tre possibili opzioni insieme alle procedure di invio diretto in colposcopia o ripetizione dell'esame citologico a sei mesi (livello delle evidenze 1; forza della raccomandazione A, vedi Appendice).

Si raccomanda di basare la scelta di impiego del triage sulla base dei dati dei singoli programmi di screening relativi alla predittività della diagnosi citologica di ASC-US e delle risorse locali in termini logistici ed economici. Il protocollo dopo un test HPV+ e successivo controllo colposcopico negativo dovrebbe prevedere la ripetizione del test ad un anno con un invio in colposcopia dei casi HPV+ ed un rientro nei normali intervalli di screening per le pazienti HPV-.

Bibliografia

- Arbyn M, Virologic versus cytologic triage of women with equivocal Pap smears: a metaanalysis of the accuracy to detect high-grade intraepithelial neoplasia. J N C I 2004; 96:280-93.
- Carozzi F, Confortini M, Cecchini S, Bisanzio S, Cariaggi P, Pontenani G, Sani C, Zappa M, Ciatto S, Raspollini MR. Triage with HPV testing of subjects with cytologic abnormalities prompting referral to colposcopy assessment., Accettato su Cancer Cytopathology.
- 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. Dalla Palma P, Poyer A, Girlando S Accettato su Cytopathology.
- Ronco G, Voglino GF, Volante R, Carozzi F, Segnan N, Cuzick J. HPV testing in cytologically abnormal women in Italy. Proceedings 18th International Papillomavirus Conference.
- Solomon D. Role of triage testing in cervical cancer screening. Journal of the National Cancer Monographs. chapter 14 2003.
- Carozzi F, Confortini M, Cecchini S, Bisanti S, Cariaggi P, Pontenanni G, Sani C, Zappa M, Ciatto S, Raspollini MR. Triage with HPV testing of subjects with cytologic abnormalities prompting referral to colposcopy assessment., Accettato su Cancer Cytopathology.
- 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. Dalla Palma P, Poyer A, Girlando S Accettato su Cytopathology.

2 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.

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

- Solomon D: Role of triage testing in cervical cancer screening. Journal of the National Cancer Monographs. chapter 14 2003.
- Costa S, De Simone P, Venturoli S, Zerbini ML, M M..., terzano P, Santini D, Cristiani P, Syrjanen S, Syrjanen K. Factors predicting Human papillomavirus clearance in cervical intraepithelial neoplasia lesions treated by conization. Gynecologic Oncology 2003.
- Cecchini S, Carozzi F, Confortini M, Zappa M, Ciatto S. 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 2003.

Documento approvato al Convegno Nazionale GISCI 2007 (Catania 3 - 4 maggio 2007)
Ultimo aggiornamento: giugno 2007

Il documento di consenso sull'utilizzo del test HPV" del GISCI raccomandava la ricerca molecolare dell'HPV del papillomavirus come una delle possibili opzioni per la gestione delle donne con citologia ASC-US mentre non viene citato il triage delle donne con citologia LSIL. Tale decisione derivava largamente dai dati dello studio ALTS che mostravano una bassa specificità del test tra le donne con LSIL. In particolare l'80% delle donne con citologia LSIL risultava positiva al test HPV rendendo il suo uso poco utile (1). Deve peraltro essere ricordato che lo studio ALTS riguardava donne molto giovani (età media <25anni).

Ulteriori dati sull'argomento sono emersi dallo studio NTCC, un trial randomizzato sulle nuove tecnologie per lo screening cervicale, che viene condotto in 9 programmi organizzati italiani di screening cervicale. Nella prima fase di reclutamento le donne assegnate al braccio sperimentale sono state testate con citologia liquida e test per l'HPV (Hybrid Capture 2, sonda per tipi a rischio medio-alto) e tutte quelle con citologia ASCUS o maggiore sono state inviate in colposcopia, con un'elevata compliance. Le diagnosi istologiche sono state determinate mediante revisione in cieco. Tutto ciò ha consentito, entro il braccio sperimentale, di stimare in modo attendibile la sensibilità e specificità del test HPV nelle donne con citologia ASC-US e in quelle con citologia LSIL. Utilizzando l'area sottostante alla curva ROC come misura di accuratezza, l'accuratezza stessa è risultata significativamente maggiore, sia per le donne con citologia ASC-US che per quelle con citologia LSIL nell'età 25-34 che in quella 35-60. L'accuratezza è risultata significativamente inferiore tra le donne con LSIL che tra le donne con ASC-US all'età 25-34 ma simile all'età 35-60. In particolare tra le donne di età 35-60 con LSIL la specificità del test HPV con cut off a 2pg/ml era 64.5% (95%CI 58.3-70.3) (2). Questo livello di specificità, simile a quello osservato nelle donne con citologia ASCUS ed età 25-34, pare accettabile per un test di triage.

Complessivamente questi dati suggeriscono che il test HPV è utilizzabile anche per il triage delle donne con LSIL di almeno 35 anni, mentre è sconsigliabile nelle stesse di età inferiore. Queste conclusioni sono facilmente riferibili alla situazione italiana di screening organizzato, visto che lo studio è stato condotto nell'ambito di questi programmi. Il risultato è stato ottenuto in donne che hanno avuto la diagnosi di LSIL mediante citologia liquida. I dati di NTCC mostrano una maggiore frequenza di utilizzo della diagnosi di LSIL con la citologia liquida e un suo minore valore predittivo positivo. Quindi le conclusioni sono più direttamente applicabili alle donne che hanno fatto citologia liquida ma sembra ragionevole estendere le conclusioni anche alla citologia convenzionale, su cui peraltro NTCC non è in grado di fornire dati.

In conclusione, dati recenti dello studio italiano NTCC mostrano che il test HPV utilizzato per il triage delle donne con citologia LSIL ha specificità insufficiente ad età inferiore a 35 anni ma adeguata dai 35 anni in avanti. Di conseguenza il triage con test HPV è raccomandabile come possibile alternativa all'invio diretto in colposcopia nelle donne di 35 o più anni con citologia LSIL, specialmente se il VPP di tale categoria è basso.

Il GISCI ribadisce che l'impiego del test HPV HR deve essere limitato al triage delle diagnosi borderline, al triage delle diagnosi LSIL in donne oltre i 35 anni ed al follow-up delle pazienti (Livello delle evidenze 2; forza della raccomandazione B, vedi Appendice).

L'utilizzo del test HPV come test di screening è oggetto di studi sperimentali e conseguentemente il Pap Test è ad oggi l'unico test impiegabile in programmi di screening per la prevenzione del cervico-carcinoma.

Bibliografia

- 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. 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.
- 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. Europ J Cancer 2007; 43:476-80.

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

