



ISTITUTO PER LO STUDIO  
E LA PREVENZIONE ONCOLOGICA



Servizio  
Sanitario  
della  
Toscana

## RIUNIONE ANNUALE SCREENING CERVICALE

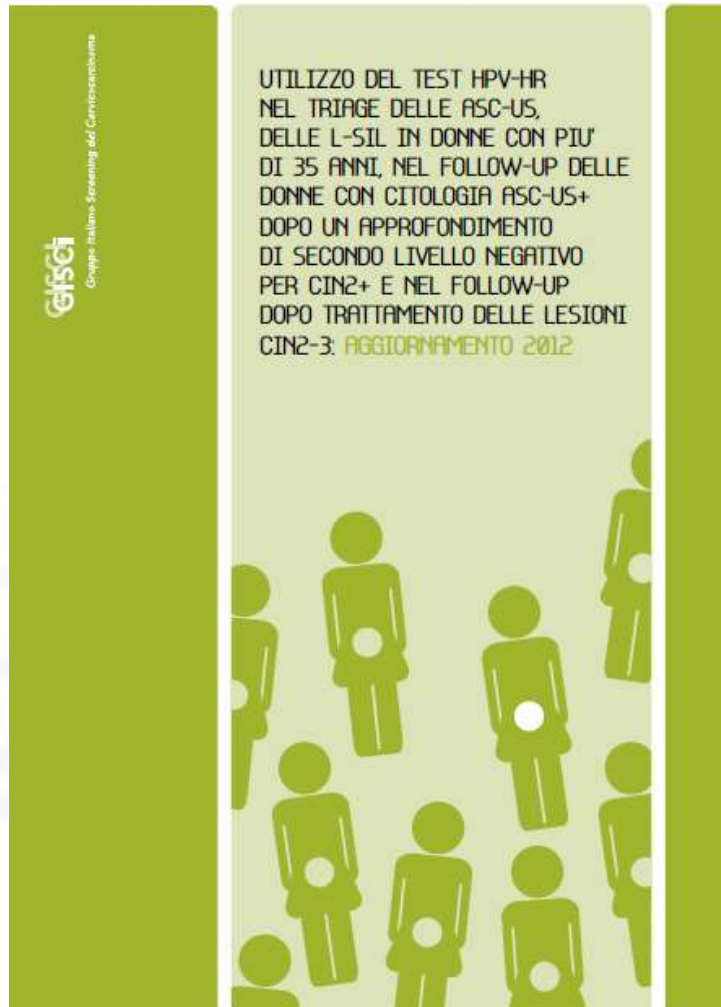


Anna Iossa

SC Prevenzione secondaria  
screening

ISPO-Firenze

# La storia delle raccomandazioni GISCI



# Revisione e integrazione del documento GISCi 2005 aggiornato 2007





# **Gruppo trasversale GISCi sull'HPV**

**Francesca Maria Carozzi, coordinatrice**

**Anna Iossa, Mario Sideri, Aurora**

**Scalisi; Patrizio Raggi, Maria Luisa Schiboni, Guglielmo**

**Ronco, Marco Zappa, Paolo Giorgi Rossi, Annarosa Del  
Mistro**

**Revisione editoriale a cura di:**

**Anna Iossa, Carla Cogo, Paolo Giorgi Rossi**

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





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

E' 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.





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.

UTILIZZO DEL TEST HPV-HR  
NEL TRIAGE DELLE ASC-US

Nel livello delle evidenze è stato esplicitato il 'livello di prova'

DI SECONDO LIVELLO NEGATIVO  
PER CIN2+ E NEL FOLLOW-UP  
DOPO TRATTAMENTO DELLE LESIONI  
CIN2-3: AGGIORNAMENTO 2012

Appendice: Livello delle evidenze e forza delle raccomandazioni \*

- PRIME DI TIPO
- I Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi.
  - II Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi.
  - III Prove ottenute da studi di casistica («serie di casi») senza gruppo di controllo.
  - IV Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee guida o consensus conference.

La qualità delle evidenze rifletteva sostanzialmente il disegno degli studi e la loro conduzione

- PRIME DI TIPO
- 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.

La forza delle raccomandazioni dipendeva dal disegno e dalla qualità metodologica degli studi

\* Come produrre, diffondere e aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica. Manuale Metodologico. Programmi nazionali per le linee guida. Maggio 2012 - [www.iss.it/pig/manuali\\_pnlg.pdf](http://www.iss.it/pig/manuali_pnlg.pdf)

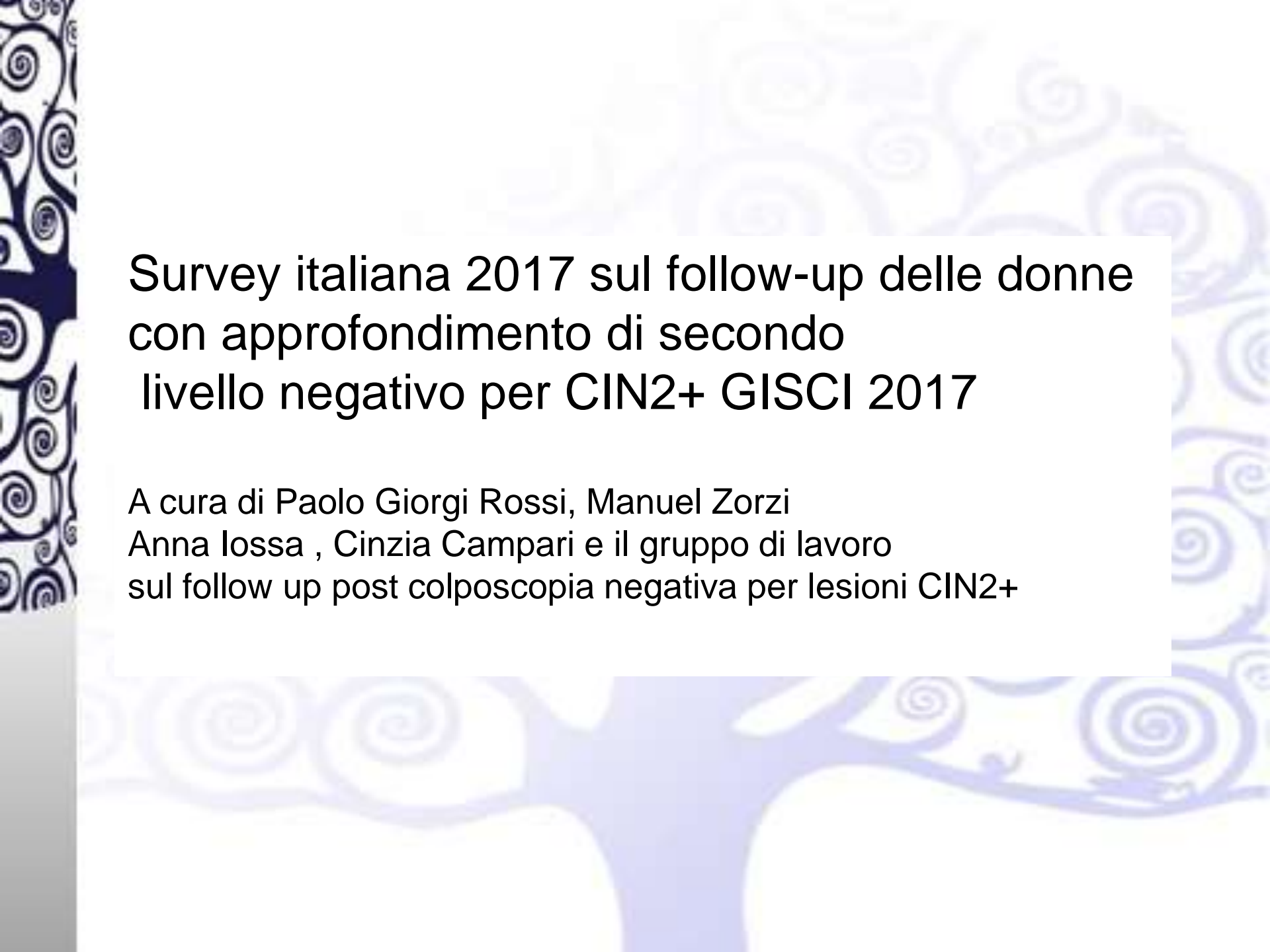


# Convegno Nazionale Gisci 2012

Lo screening in tempo di crisi  
L'Aquila 20-22 Giugno 2012

Il documento viene presentato e approvato  
dall'assemblea del GISCI

- Quanti programmi seguono le raccomandazioni del GISCI?



# Survey italiana 2017 sul follow-up delle donne con approfondimento di secondo livello negativo per CIN2+ GISCICI 2017

A cura di Paolo Giorgi Rossi, Manuel Zorzi  
Anna Iossa, Cinzia Campari e il gruppo di lavoro  
sul follow up post colposcopia negativa per lesioni CIN2+

**Survey sul follow up post colposcopia e sui motivi di invio a colposcopia  
screening cervicale – anno 2016**

1) Viene seguito un protocollo regionale per la gestione delle donne con test di screening positivo ?

☐ Si ☐ No

2) Il programma prevede l'invito attivo alla colposcopia di screening ☐ Si ☐ No

3) Indicare il numero degli ambulatori di colposcopia nei quali si effettua attività di screening ☐

4) Indicare il numero dei colposcopisti che effettuano colposcopie di screening \_\_\_\_\_ ☐

5) Il ginecologo che esegue l'approfondimento diagnostico, effettua anche il trattamento e il follow up post trattamento?

Sì, sempre ☐

Sì, quando possibile ☐

No e le donne sono inviate al centro di riferimento per la terapia del programma ☐

No e non c'è un centro di riferimento per la terapia del programma ☐

6) Gli interventi di conizzazione vengono eseguiti negli ambulatori di colposcopia di secondo livello?

Sì, in tutti \_\_\_\_\_ ☐

Sì, solo in alcuni \_\_\_\_\_ ☐

NO, in altra sede (es: sala operatoria...) che è il centro di riferimento per la terapia del programma ☐

NO, in altra (non è il centro di riferimento per la terapia del programma) ☐

7) Il programma prevede l'invito attivo al follow up dopo trattamento? ☐ Sì ☐ No



**Tabella 1. Raccomandazione dopo approfondimento di secondo livello**

Riportare la raccomandazione che è stata data alle donne che hanno effettuato un approfondimento di secondo livello nel **2016** distinte per l'esito dell'approfondimento.

Raccomandazione	Esito dell'approfondimento						
	Colpo negativa *, dopo LSIL o ASC-US**	Colpo negativa *, dopo ASC-H, HSIL**	Colpo negativa *, dopo AGC**	Colpo negativa *, dopo HPV persistente con pap test negativo**	CIN1	CIN2	CIN3+
Test HPV a 1 anno							
Test HPV a 6 mesi							
Pap Test + Test HPV a 3 mesi							
Pap Test + Test HPV a 6 mesi							
Pap test a 3-6 mesi							
Pap test a 12 mesi							
Colpo a 3-6 mesi							
Colpo a 12 mesi							
Colpo + Pap a 3-6 mesi							
Colpo + Pap a 12 mesi							
Colpo + Pap+ test HPV a 3-6 mesi							
Colpo + Pap+ test HPV a 12 mesi							
Ansa diagnostica							
Isteroscopia							
Trattamento							

\* incluse colposcopie positive con biopsia negativa per CIN2+

\*\* inclusi Pap test di triage dello screening con test HPV primario

**Tabella 2. Motivo delle colposcopie eseguite nello screening nell'anno 2016 e lesioni diagnosticate**

Riportare il numero di colposcopie effettuate dal 1-01-2016 al 31-12-2016, distinte per motivo.

Motivo della colposcopia	N° esami	Lesioni diagnosticate	
		CIN2	CIN3+
Approfondimento dopo primo livello positivo Screening HPV primario (HPV + Pap test + o non valutabile)			
Approfondimento dopo primo livello positivo Screening HPV primario (HPV + persistente dopo 1 anno qualsiasi risposta del Pap test )			
Approfondimento dopo primo livello positivo Screening con Pap test primario (dopo Pap test ASC-US+)			
Approfondimento per Follow up post colposcopia negativa*			
Approfondimento per Follow up post trattamento			

\* Inclusi follow up generati da un Pap test di follow up positivo

# 40 questionari compilati

- Veneto 21
- Emilia-Romagna 6
- Lazio 5
- Liguria 2
- Toscana 2
- Abruzzo 2
- Sicilia 1
- PA Trento 1

nome programma	domande base	tabella 1 (raccomandazioni)	tabella 2 (motivo invio e CIN)
Chiavarese	completa	completa	parziale
Bologna	completa	parziale	parziale
Imola	completa	parziale	assente
Teramo	completa	parziale	completa
Pescara	completa	parziale	completa
Modena	completa	completa	assente
Rimini	completa	parziale	assente
Reggio Emilia	assente	completa	parziale
Ravenna	completa	parziale	completa
Firenze	completa	completa	completa
Spezia	completa	parziale	completa
Trento	completa	parziale	assente
Catania	completa	parziale	assente
Arezzo	completa	parziale	assente
veneto (21 programmi)	completa	completa	completa
roma_rm_a	completa	parziale	completa
roma_rm_c	completa	parziale	completa
roma_rm_d	completa	parziale	completa
roma_rm_e	completa	parziale	completa
Roma 4	completa	parziale	assente

 completa
  parziale
  assente

# Quali raccomandazioni hanno dichiarato i programmi

Raccomandazione	Colpo negativa*, dopo LSIL o ASC- US**	Colpo negativa*, dopo ASC-H, HSIL**	Colpo negativa*, dopo AGC**	Colpo negativa*, dopo HPV persistente con pap test negativo**	CIN1	CIN2	CIN3+
Test HPV a 1 anno	13	0	0	10	8		
Test HPV a 6 mesi							
Pap Test + Test HPV a 3/6 mesi	3	11	5	1	2		
Pap Test + Test HPV a 12 mesi	3	1		3	2		
Pap test a 3-6 mesi	5	3	4	2	5	2	
Pap test a 12 mesi	3			2	1		
Colpo a 3-6 mesi	2	3	2	1	2		
Colpo a 12 mesi	1			1			
Colpo + Pap a 3-6 mesi	5	9	3		6	3	
Colpo + Pap a 12 mesi	1		1	1	3		
Colpo + Pap+ test HPV a 3-6 mesi		2	4		1		
Colpo + Pap+ test HPV a 12 mesi	2	2		2	2		
Ansa diagnostica		4	2	1		2	
Isteroscopia			6				
Trattamento					2	19	19

Raccomandazioni più comuni rilevate o dichiarate dai programmi.

Più o meno come da raccomandazioni GISCI
  Più conservativo
  Più intensivo



# Raccomandazioni date dai ginecologi: Dati individuali

Raccomandazione	Colpo negativa*, dopo LSIL o ASC-US**	Colpo negativa*, dopo ASC-H, HSIL**	Colpo negativa*, dopo AGC**	Colpo negativa*, dopo HPV persistente con pap test negativo**	CIN1	CIN2	CIN3+
Test HPV a 1 anno	895	2	2	273	339	0	0
Test HPV a 6 mesi	1	0	0	1	2	0	0
Pap Test + Test HPV a 3/6 mesi	604	53	8	338	359	31	0
Pap Test + Test HPV a 12 mesi	177	2	0	142	201	1	0
Pap test a 3-6 mesi	321	16	12	8	114	11	0
Pap test a 12 mesi	612	5	6	148	217	0	0
Colpo a 3-6 mesi	1188	144	26	59	728	40	9
Colpo a 12 mesi	442	9	3	38	433	1	0
Colpo + Pap a 3-6 mesi	198	68	7	7	100	17	6
Colpo + Pap a 12 mesi	1	0	0	0	1	0	0
Colpo + Pap+ test HPV a 3-6 mesi	25	3	1	1	6	1	0
Colpo + Pap+ test HPV a 12 mesi	165	11	0	12	228	0	0
Ansa diagnostica + trattamento	34	54	13	11	80	808	572
Isteroscopia	6	10	2	4	5	14	8

■ Più o meno come da raccomandazioni GISCi

■ Più conservativo

■ Più intensivo

# Lesioni trovate per motivo della colposcopia

Motivo della colposcopia	N° esami	CIN2	CIN3+
Colpo da primo livello: HPV+ /Pap test+ (o inad.)	4252	371	323
Colpo da primo livello: HPV+ persistente dopo 1a	1743	92	41
Colpo da primo livello: screening con Pap test	9282	670	547
Colpo in Follow up post colposcopia negativa	12923	336	157
Colpo in Follow up post trattamento	1498	25	14

VPP CIN2+

16,3%

7,6%

13,1%

3,8%

2,6%

13,8%

# Raccomandazioni GISCi

**GISCi**  
Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma

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**



# Proposta di integrazione: Triage e Gestione delle ASC-US

- Le indicazioni Gisci (1) del 2005 (aggiornate poi nel 2007) raccomandano l'utilizzo del test HPV-hr nel triage delle ASC-US come una delle tre possibili opzioni per la loro gestione, con la raccomandazione che fossero utilizzati test HPV-hr validati per lo screening.
- Dai dati delle Survey Gisci del 2010/2011 emerge che il triage con HPV-hr ha un VPP per CIN2 o lesioni più gravi (CIN2+) maggiore rispetto alle altre due opzioni e ne riduce la variabilità tra centri.
- Pertanto il triage delle ASC-US con HPV-hr viene fortemente raccomandato se la citologia è il test primario.





**Il test HPV-hr  
nella gestione delle anomalie citologiche  
con 1° approfondimento di II° livello  
negativo per CIN2+**

approfondimento di II° livello negativo per  
CIN2+ : esame colposcopico negativo o  
colposcopia con prelievo bioptico e  
risultato istologico negativo per CIN2 +



**ASC-US (HPV+)**

**Colposcopia n° 1**

**≥ CIN 2+**

**Trattamento e  
follow up**

**II° livello negativo per CIN2+**

**HPV-hr dopo 12 mesi**

**HPV-hr negativo**

**Rientra nello  
screening**

**II° livello neg per CIN2+**

**HPV-hr dopo 12 mesi**

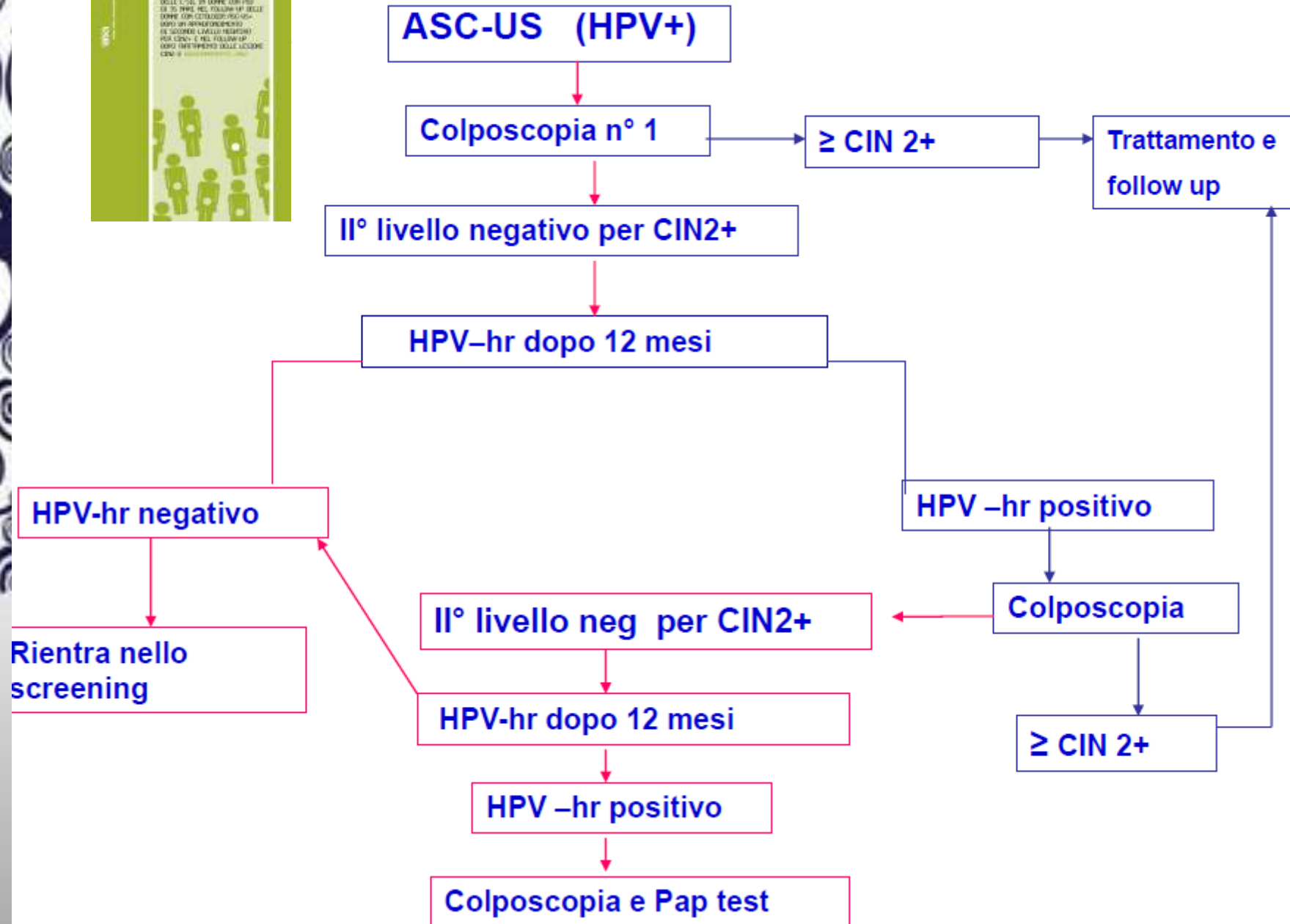
**HPV -hr positivo**

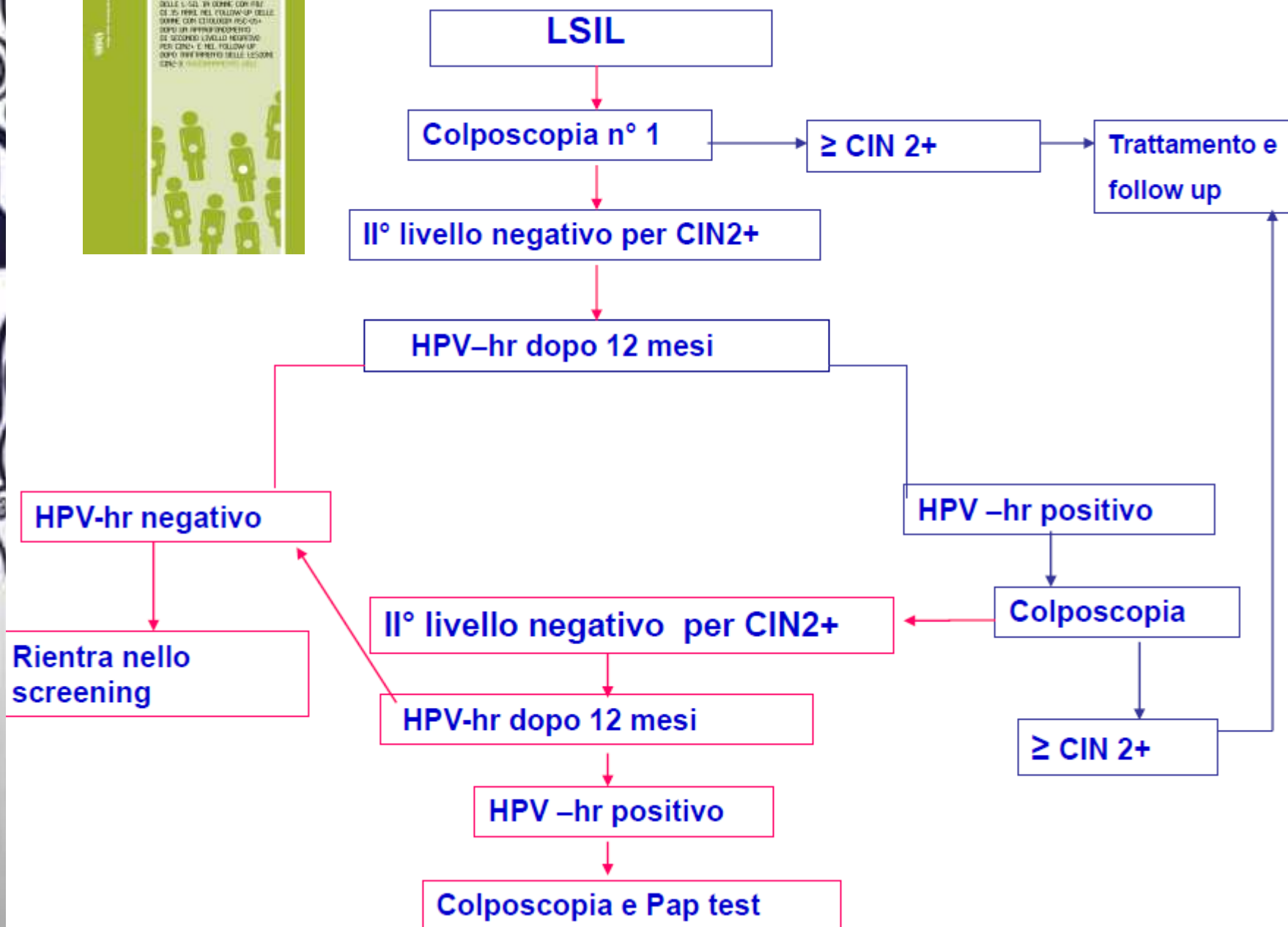
**Colposcopia e Pap test**

**HPV -hr positivo**

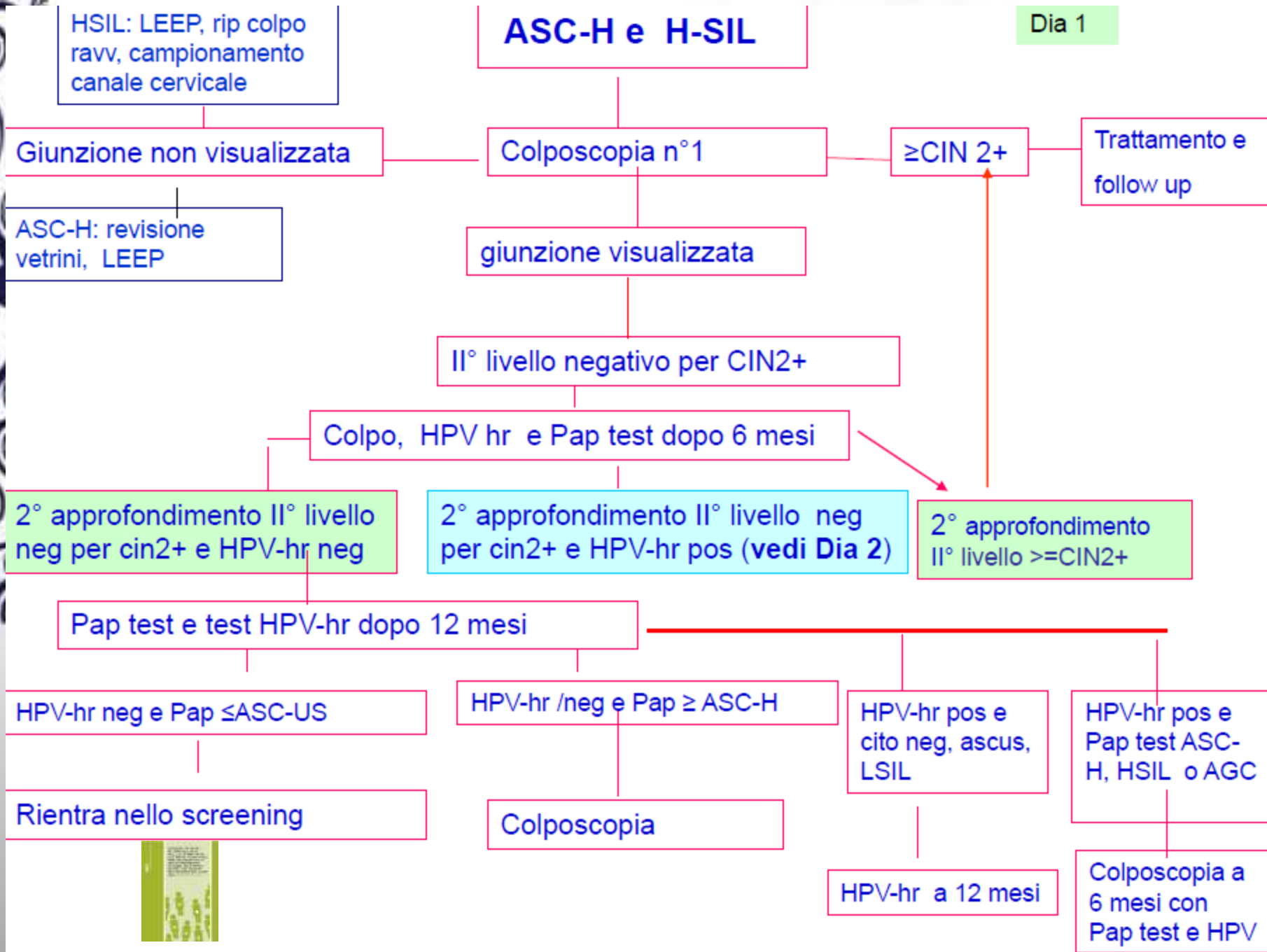
**Colposcopia**

**≥ CIN 2+**





## ASC-H e H-SIL





## ASC-H e H-SIL

Dia 2

Colposcopia n.1 Giunzione  
non visualizzata

Colposcopia n°1  
giunzione visualizzata

≥CIN 2+

Trattamento e  
follow up

Vedi specifiche dia 1

II° livello negativo per CIN2+

Colpo, HPV-hr, Pap-test dopo 6 mesi

II° livello negativo per CIN2+ e  
HPV-hr neg

2° Colpo neg e HPV-hr positivo

2° Colpo positiva

Vedi specifiche dia 1

Leep diagnostica o  
Trattamento escissionale

Ripetizione colposcopia , HPV-hr  
e/o Pap test a sei mesi

UTILIZZO DEL TEST HPV-HR  
NEL TRACCE DELLE HPV-HR  
DELLE L-SEI IN DONNE CON PAP  
DI 25 ANNI NEL FOLLOW-UP DELLE  
DONNE CON COLPOSCOPIA NEGATIVA  
DOPO UN APPROFONDIMENTO  
DI SECONDO LIVELLO POSITIVO  
PER CIN2+ E NEL FOLLOW-UP  
DOPO TRATTAMENTO DELLE LESIONI  
CIN2+ E TRATTAMENTO DELLE LESIONI



Keywords: cervical cancer screening; colposcopy; human papillomavirus; follow-up

## hr-HPV testing in the follow-up of women with cytological abnormalities and negative colposcopy

F Carozzi<sup>\*1</sup>, C B Visioli<sup>2</sup>, M Confortini<sup>1</sup>, A Iossa<sup>3</sup>, P Mantellini<sup>4</sup>, E Burrioni<sup>1</sup> and M Zappa<sup>2</sup>

**Methods:** The study enrolled 1129 women with abnormal screening cytology, years 2006–2010 and negative colposcopy for CIN2+, which subsequently performed a hr-HPV test. Incident CIN2+ lesions were identified through linkage with cancer registry, hospital discharge records, neoplastic pathology reports and the archive of screening programme (2006–2011).

**Results:** During the follow-up, the cohort developed 23 CIN2+ lesions; only one among hr-HPV-negative women. The probability of developing CIN2+ on follow-up time was 0.44% (95% confidence interval (CI) 0.1–3.1) and 41.8% (95% CI 31.8–53.5) for hr-HPV-negative women and hr-HPV-positive women, respectively. A woman with a positive hr-HPV test had about 105 times higher probability of developing a CIN2+ lesion than a woman with a negative hr-HPV test (hazard ratio (HR) = 104.5, 95% CI 14.5–755.1), adjusted for index Pap test result, age and cervix squamocolumnar junction visualisation.

**Conclusion:** Our results confirm that hr-HPV testing is able to select the real group of women at risk of developing CIN2+ lesions in the follow-up of abnormal cytology and first negative colposcopy.

dall'analisi dei dati sono emerse  
conferme a supporto del ruolo del test  
HPV nel follow up dopo colposcopia  
negativa

**BJC**

FULL PAPER

British Journal of Cancer (2013), 1–9 | doi: 10.1038/bjc.2013.519

Keywords: cervical cancer screening; colposcopy; human papillomavirus; follow-up

**hr-HPV testing in the follow-up of women  
with cytological abnormalities and negative  
colposcopy**

F Carozzi<sup>\*1</sup>, C B Visioli<sup>2</sup>, M Confortini<sup>1</sup>, A Iossa<sup>3</sup>, P Mantellini<sup>4</sup>, E Burrioni<sup>1</sup> and M Zappa<sup>2</sup>

# Il test HPV nel follow up delle donne con colposcopia negativa dopo una citologia anormale

Abbiamo raccolto i dati relativi alle donne coinvolte nello screening cervicale dell'ex Azienda ASL 10 di Firenze

Donne che avevano avuto un approfondimento colposcopico negativo dopo un test di screening positivo e che nel percorso di follow up effettuavano un test HPV

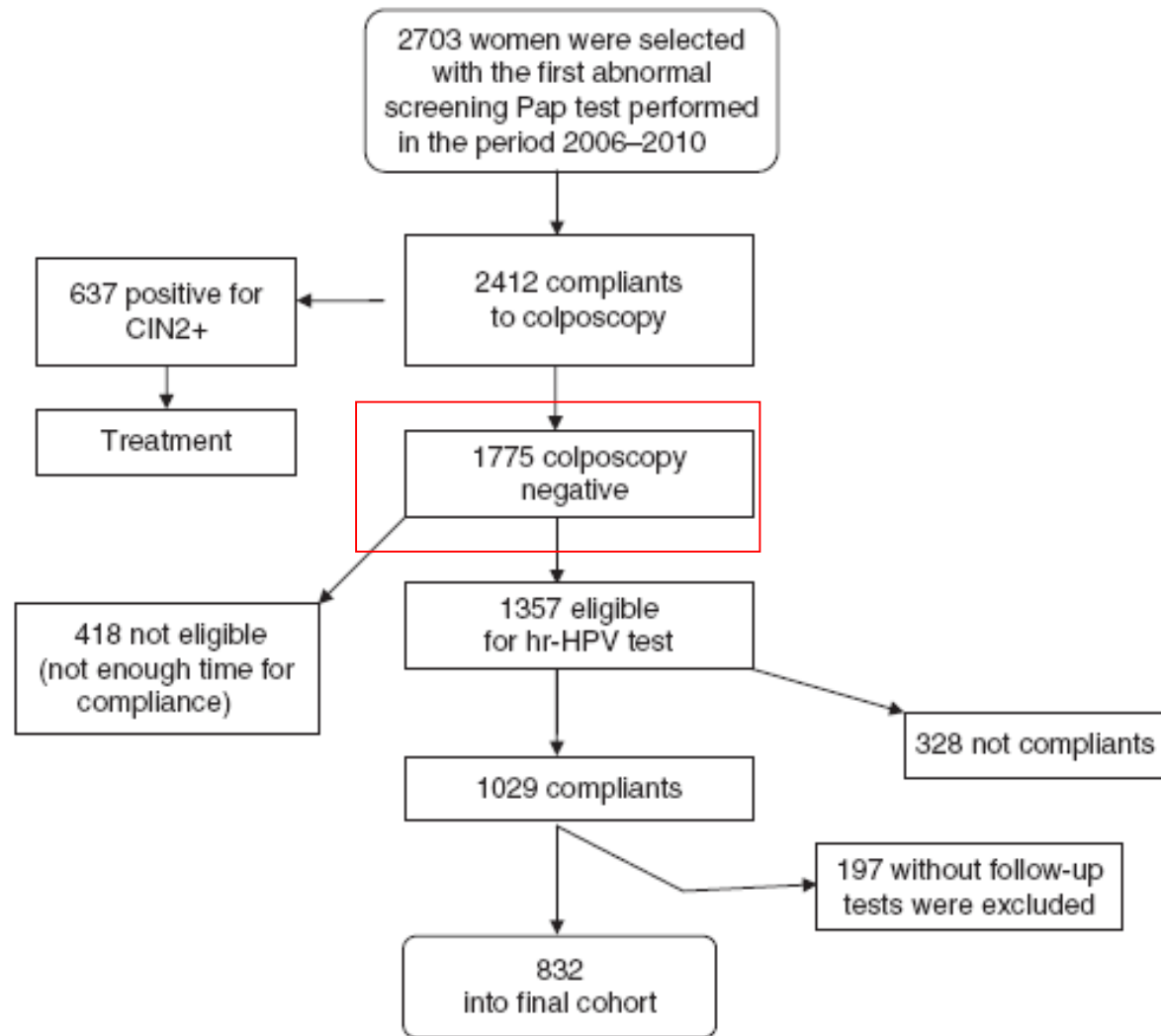
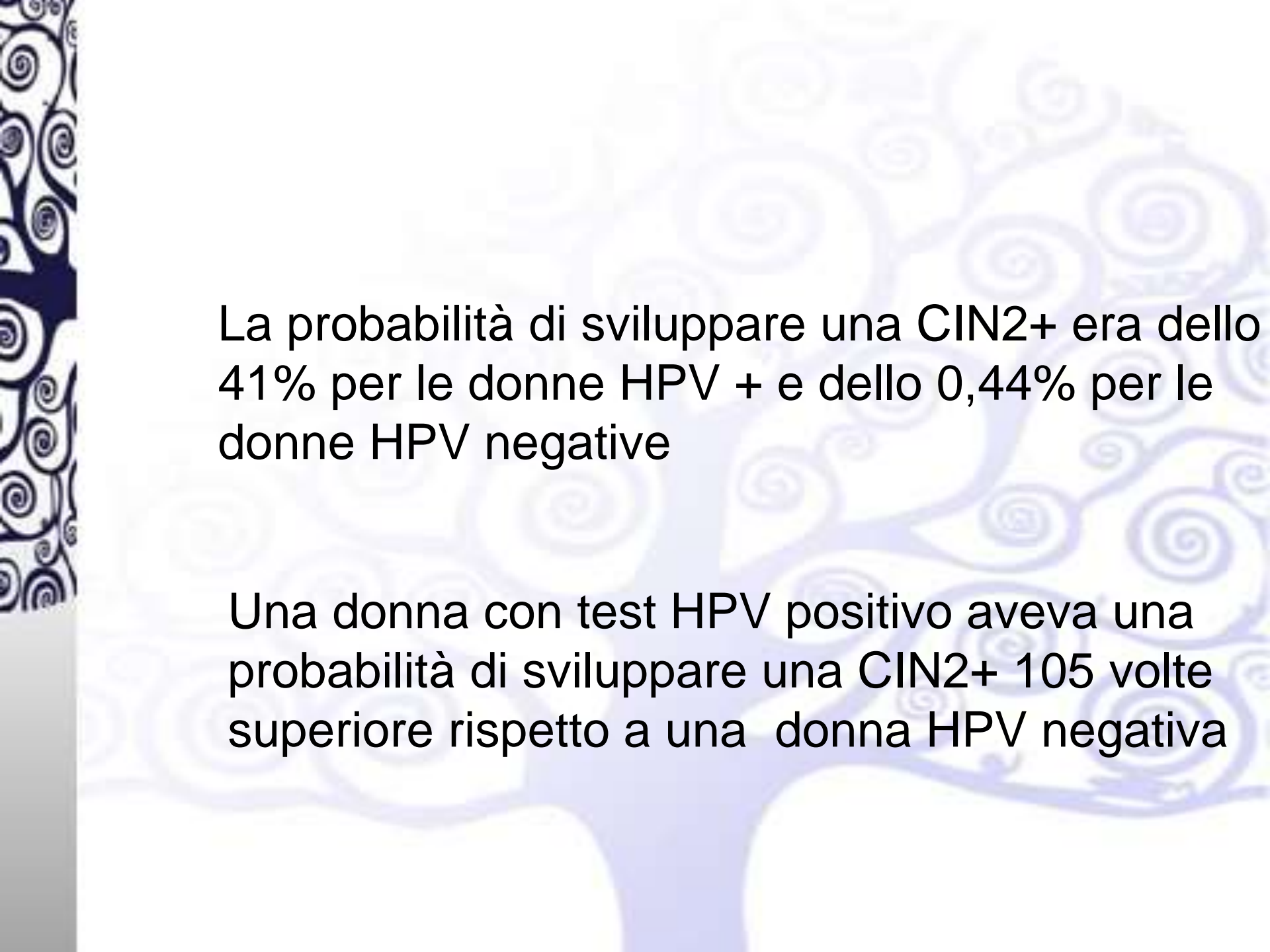


Figure 1. Study flow chart.

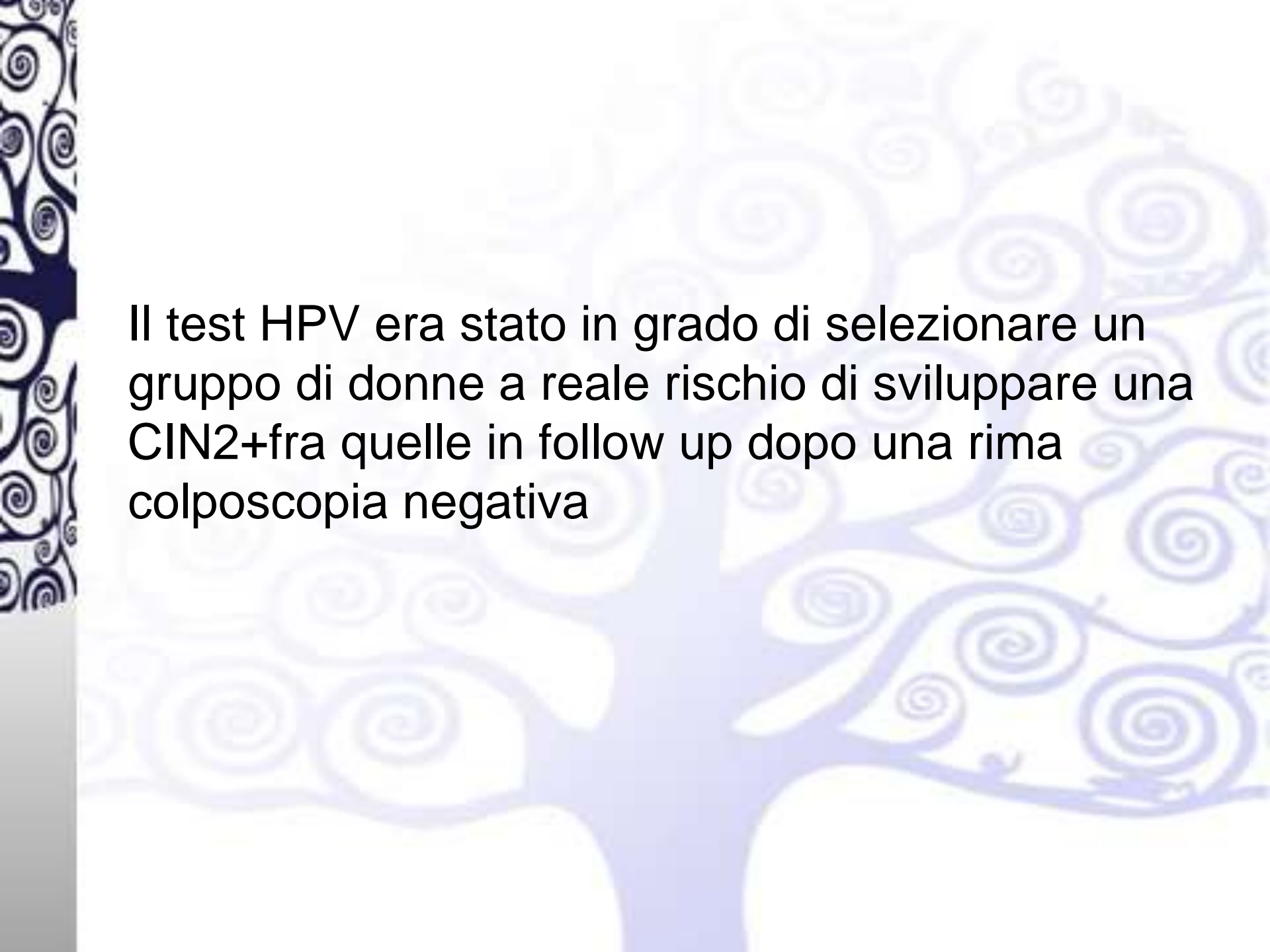
Nella coorte di donne si sviluppavano 133 CIN2+  
(132 con test HPV+)





La probabilità di sviluppare una CIN2+ era dello 41% per le donne HPV + e dello 0,44% per le donne HPV negative

Una donna con test HPV positivo aveva una probabilità di sviluppare una CIN2+ 105 volte superiore rispetto a una donna HPV negativa



Il test HPV era stato in grado di selezionare un gruppo di donne a reale rischio di sviluppare una CIN2+fra quelle in follow up dopo una rima colposcopia negativa

**Table 2. Distribution of hr-HPV test results within 1 year from negative colposcopy by index Pap test and age for the final cohort of women with abnormal Pap test and negative colposcopy assessment for CIN2 + lesion**

	<35 years		≥35 years		Overall	
Pap test index	hr-HPV negative	hr-HPV positive	hr-HPV negative	hr-HPV positive	hr-HPV negative	hr-HPV positive
ASC-US HPV +	14 (20.6%)	54 (79.4%)	32 (36.4%)	56 (63.6%)	46 (29.5%)	110 (70.5%)
ASC-H	17 (28.8%)	42 (71.2%)	75 (40.3%)	111 (59.7%)	92 (37.5%)	153 (62.5%)
AGC	—	—	20 (71.4%)	8 (28.6%)	20 (71.4%)	8 (28.6%)
LSIL	42 (29.0%)	103 (71.0%)	58 (31.7%)	125 (68.3%)	100 (30.5%)	228 (69.5%)
HSIL	7 (24.1%)	22 (75.9%)	7 (15.2%)	39 (84.8%)	14 (18.7%)	61 (81.3%)
Total	80 (26.6%)	221 (73.4%)	192 (36.2%)	339 (63.8%)	272 (32.7%)	560 (67.3%)
	$P=0.59$		$P<0.01$		$P<0.01$	

Abbreviations: AGC=atypical glandular cells; ASC-H=Atypical Squamous Cells cannot exclude a High-Grade Lesion; ASC-US=Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance; CIN=Cervical Intraepithelial Neoplasia grade 2 or worse; hr-HPV=high-risk human papillomavirus; HSIL=High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion; LSIL=Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion.

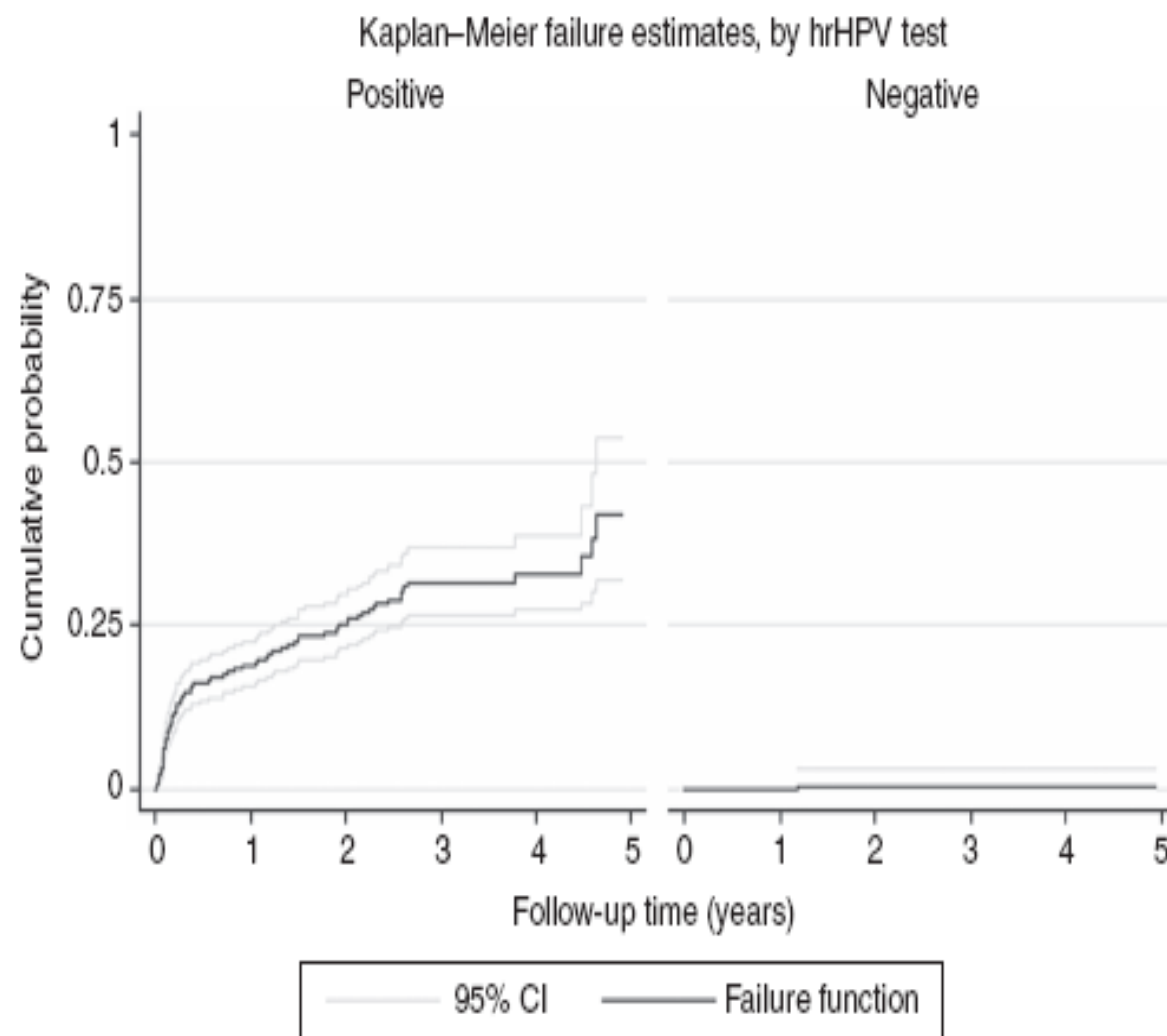


Figure 2. Cumulative probability of developing a CIN2 + lesion in the follow-up by hr-HPV test result (Kaplan-Meier analysis, the lighter lines report the 95% CIs).

**Table 3. Multivariate analysis of the probability of developing a CIN2 + lesion after post-colposcopic hr-HPV test using Cox Model adjusted by hr-HPV test result, age class, index Pap test results and cervix squamocolumnar junction visualisation**

Variables	Hazard ratio	95% CI
hr-HPV result (reference negative hr-HPV)	104.5 <sup>a</sup>	14.5–755.1
Age class (reference <35 years)	1.3	0.9–1.9
<b>Index Pap test result (reference ASC-US/hr-HPV +)</b>		
ASC-H	2.2 <sup>a</sup>	1.3–3.6
AGC	4.5 <sup>a</sup>	1.5–13.6
LSIL	0.8	0.5–1.4
HSIL	1.6	0.8–3.0
<b>Squamocolumnar junction (reference visible)</b>		
Not visible	0.7	0.4–1.2

Abbreviations: AGC= atypical glandular cells; ASC-H = Atypical Squamous Cells cannot exclude a High-Grade Lesion; ASC-US = Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance; CI = confidence interval; CIN2 + = Cervical Intraepithelial Neoplasia grade 2 or worse; hr-HPV = high-risk human papillomavirus; HSIL = High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion; LSIL = Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion.

<sup>a</sup>Statistically significant.



## Atri fattori di rischio predittivi di aumentato rischio

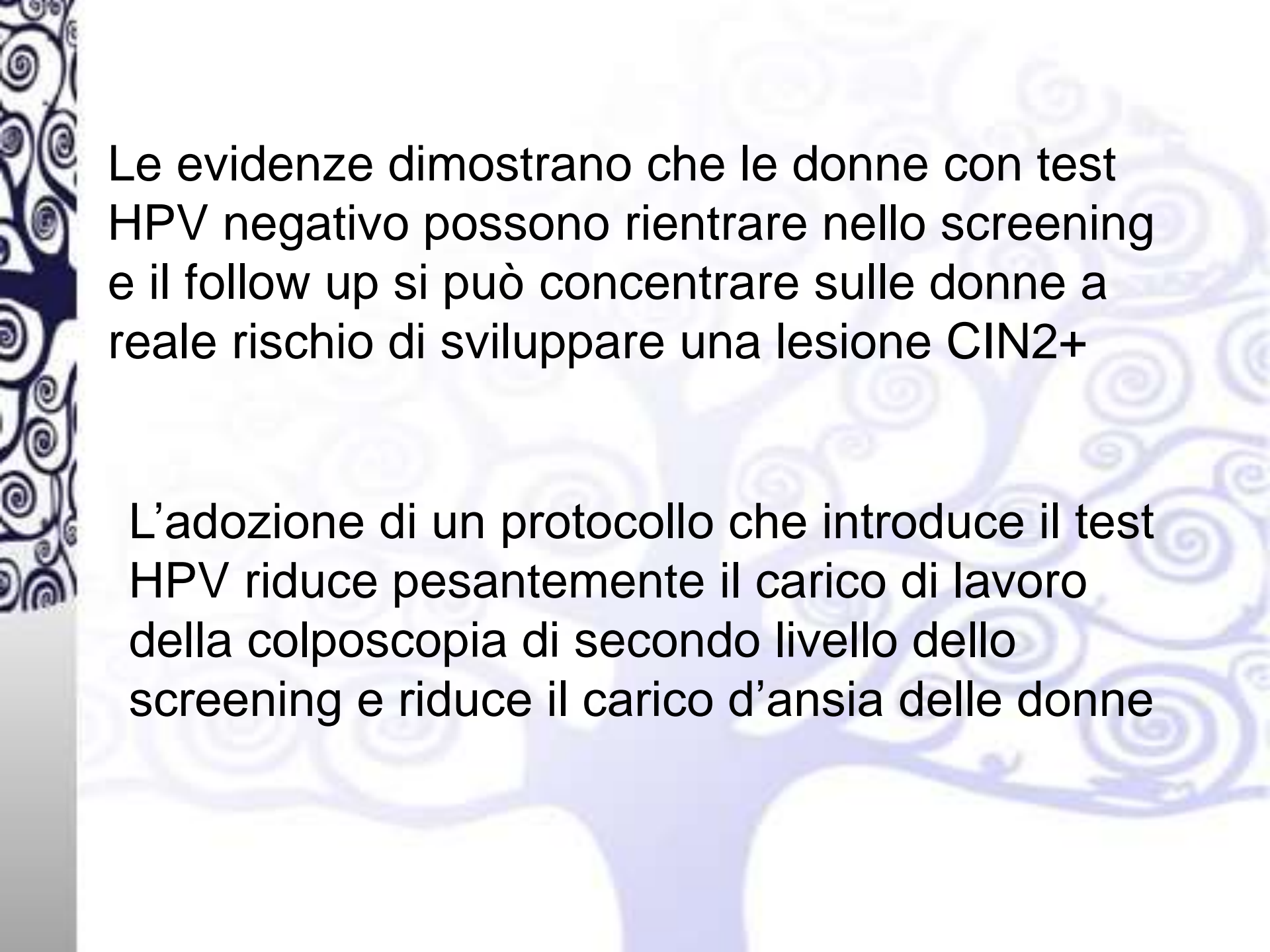
Siamo andati alla ricerca di altri fattori di rischio indipendenti in grado di identificare fra queste donne quelle più a rischio (protocollo più stretto)

Abbiamo preso in considerazione il Pap test di partenza, l'età e il tipo di giunzione

## Atri fattori di rischio predittivi di aumentato rischio

I Pap test classificati come ASC-H o AGC si sono dimostrati 'Fattori predittivi di rischio indipendenti' in grado di identificare fra queste donne quelle più a rischio

L'età e la giunzione non si sono dimostrati Fattori predittivi di rischio indipendenti




Le evidenze dimostrano che le donne con test HPV negativo possono rientrare nello screening e il follow up si può concentrare sulle donne a reale rischio di sviluppare una lesione CIN2+

L'adozione di un protocollo che introduce il test HPV riduce pesantemente il carico di lavoro della colposcopia di secondo livello dello screening e riduce il carico d'ansia delle donne

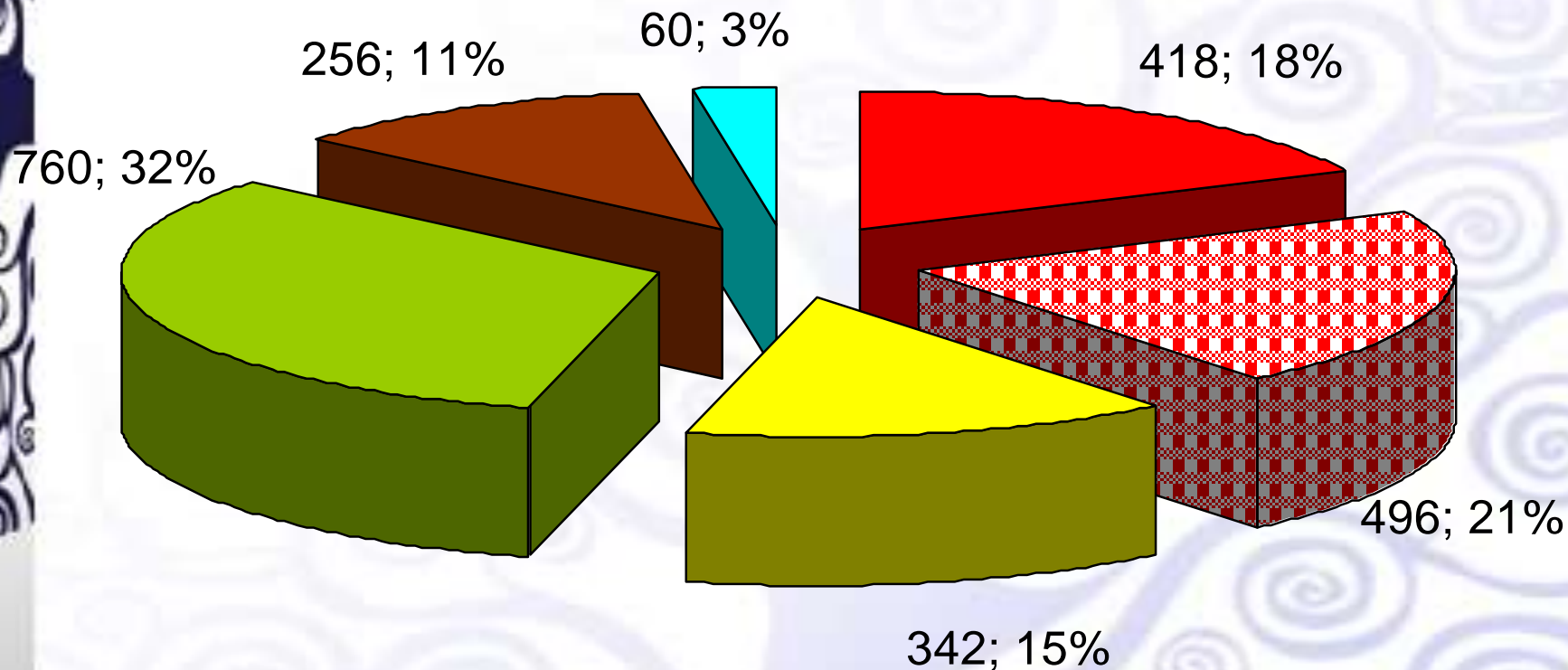
# Considerazioni conclusive

- Il test HPV-hr è un test in grado di discriminare in maniera rilevante i soggetti che necessitano di sorveglianza perché a maggior rischio rispetto ad un gruppo a bassissimo rischio che può quindi rientrare più rapidamente e con sicurezza nel protocollo routinario di screening.

- 
- Il protocollo della regione Toscana è praticamente sovrapponibile a quello del GISCI e viene ormai seguito già da anni dai colposcopisti di ISPO



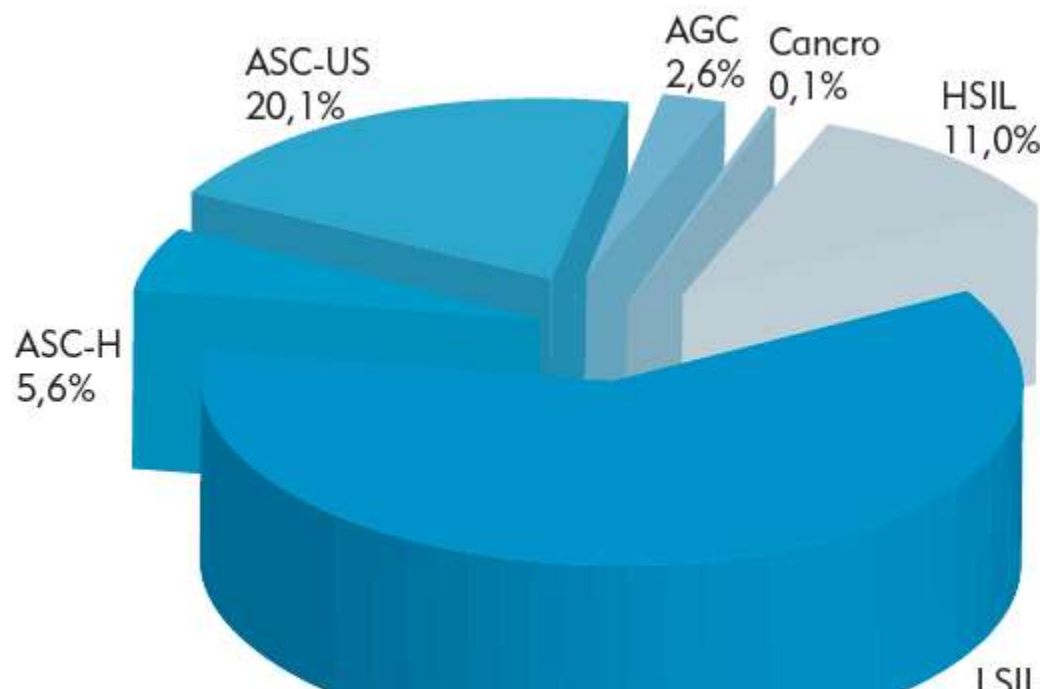
Carico di lavoro servizio di colposcopia – dal 01/01 al 23/11/2017  
Programma di screening cervicale ex-AUSL 10  
Totale= 2.332 colposcopie



- Screening HPV primario: HPV+ PAP+/inadeguato
- Screening HPV primario: HPV + richiamo a 1 anno
- Screening Pap test primario: ASC-US+
- Follow up post colposcopia negativa
- Follow up post trattamento
- studi

I'80% degli invii a colposcopia sono dovuti a L-SIL e ASC-US

Figura 6 - Survey Pap test primario. Distribuzione dei motivi di invio in colposcopia (%). Regione Toscana<sup>1</sup> - Anno 2015



Il protocollo di gestione delle donne con colposcopia negativa dopo ASC-US ed L-SIL si riflette pesantemente sui carichi di lavoro del secondo livello dello screening



Grazie per l'attenzione e passo la parola a  
Paolo Giorgi Rossi

[a,iossa@ispo.toscana.it](mailto:a,iossa@ispo.toscana.it)