

Con il patrocinio di



UNIVERSITÀ SINTETICO REGIONALE
PER L'ECOLOGIA
Ricerca e Sviluppo (CNR - Osservatorio Nazionale Ferrara)



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI FERRARA



ASSOCIAZIONE ITALIANA
DONOR MEDICO



LILT



CONVEGNO NAZIONALE GISCI 2017

Lo screening HPV come modello: tra innovazione tecnologica
e nuovi modelli organizzativi in Sanità pubblica

Giovedì 15 e Venerdì 16 Giugno 2017

WORKSHOP PRECONGRESSUALI

Mercoledì 14 Giugno 2017

Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara

Via Aldo Moro, 8 – Cona, Ferrara

Aggiornamento Documento Follow-up post-trattamento

- presentazione delle prime sei raccomandazioni

Anna Iossa / Paolo Giorqi Rossi

Obiettivi

Le raccomandazioni dovevano riguardare

- i test e le loro combinazioni
- gli intervalli fra test
- la durata del follow up fino al ritorno nel normale screening o al termine degli controlli necessari.

Obiettivi

- L'aggiornamento doveva prevedere anche una sezione dedicata ai principali determinanti di rischio per le recidive post trattamento delle CIN 2/3

Metodi

- Formulazione delle domande (PICO)
- Revisione sistematica della letteratura sulla guida delle domande
- Utilizzo dell'approccio del GRADE per sintetizzare le evidenze e sviluppare le raccomandazioni

Formulazione delle domande

- Le domande sono basate su quattro componenti (PICO)

P= population/popolazione

I= intervention/intervento

C=Comparison/comparazione

O= Outcomes/esiti

Raccomandazioni - Domanda

1

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

POPULATION: Donne trattate per CIN2 o CIN3

INTERVENTION: HPV

COMPARISON: Pap test

PURPOSE OF THE TEST: Identificare donne a rischio di CIN2+ per inviarle a colposcopia dove eventualmente effettuare un prelievo istologico, accertare le lesioni pre-invasive e trattarle per evitare l'insorgenza di cancro invasivo.

ROLE OF THE TEST: Identificare l'infezione da HPV tipi a rischio oncogeno.

LINKED TREATMENTS: Invio colposcopia per effettuare biopsia colpoguidata ed eventualmente trattamento delle lesioni pre-invasive tramite conizzazione, LEEP, vaporizzazione laser

ANTICIPATED OUTCOMES: Prevenzione del cancro invasivo

SETTING: Screening organizzato della cervice uterina

PERSPECTIVE: Programma di screening organizzato

SUBGROUPS: 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.

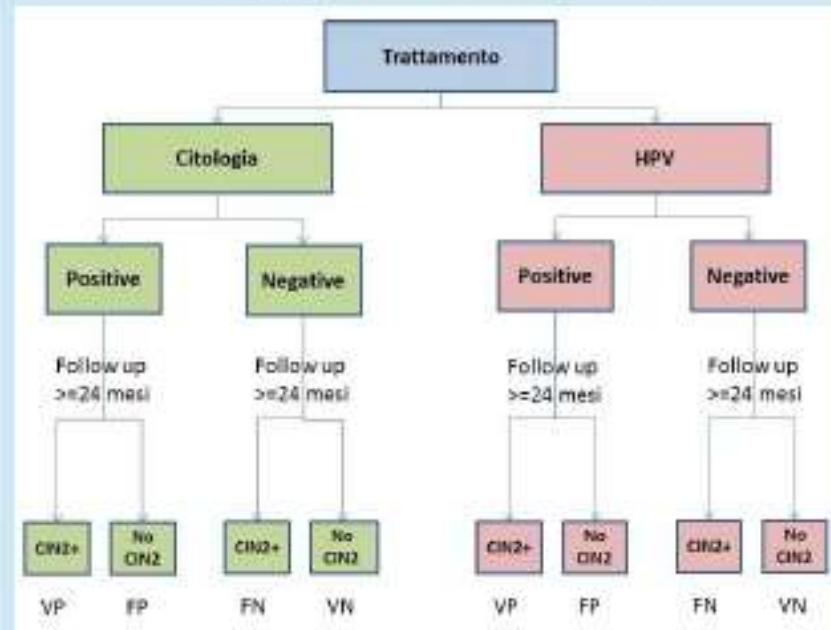
BACKGROUND: Le donne trattate per CIN2 o CIN3 hanno un rischio fra il 5% e il 10% di avere una recidiva o residuo di CIN2+.

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 (G1SCI 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 per eventualmente ottenere una biopsia colpoguidata per accertare l'eventuale recidiva.

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



Valutazione

	GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
PROBLEM	<p>Is the problem a priority?</p> <ul style="list-style-type: none"> ◦ No ◦ Probably no ◦ Probably yes • Yes ◦ Varies ◦ Don't know 	<p>Attualmente le linee guida italiane prevedono sia il Pap, sia il test HPV (in aggiunta al Pap) come due opzioni plausibili.</p> <p>Il gruppo ha ritenuto unanimemente i PICO sequenziali 1 e 2 come altamente prioritari per definire il follow up post trattamento.</p>	
TEST ACCURACY	<p>How accurate is the test?</p> <ul style="list-style-type: none"> ◦ Very inaccurate ◦ Inaccurate ◦ Accurate • Very accurate ◦ Varies ◦ Don't know 	<p>11 studi sono stati inclusi nell'analisi che confrontano direttamente l'accuratezza del test:</p> <p>Cecchini 2004, Sarian 2004, Alonso 2006, Kreimer 2006, Verguts 2006, Smart 2010, Heymans 2011, Kocken 2011, Ryu 2012, Tornè 2012, Gosvig 2015.</p> <p>In sintesi il test HPV è più sensibile e meno specifico del Pap-test.</p>	<p>Le evidenze ricavate dagli studi di follow up ricalcano sostanzialmente quelli osservati in studi su popolazioni di referral in colposcopia e di screening (LLGG EU 2015).</p> <p>Da notare come la specificità del test dipenda dalla prevalenza di infezioni nella popolazione target (Giorgi Rossi 2012 Int J Cancer).</p>
DESIRABLE EFFECTS	<p>How substantial are the desirable anticipated effects?</p> <ul style="list-style-type: none"> ◦ Trivial ◦ Small • Moderate ◦ Large ◦ Varies ◦ Don't know 	<p>Il gruppo ritiene che la possibilità di individuare 12 lesioni di alto grado in più su 1000 donne in follow up sia un vantaggio moderato.</p> <p>Il gruppo giudica che vi sia un aumento di 34 colposcopie per 1000 donne testate sia un effetto indesiderato di piccola entità.</p>	

Summary of judgements

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

Conclusions

Dovrebbe HPV vs. Pap test essere utilizzato per diagnosticare Recidiva di CIN2+ in 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
	○	○	○	○	●
RECOMMENDATION	Nel Follow up delle donne trattate per CIN2 o CIN3 è raccomandato l'uso del test HPV rispetto al Pap test da solo.				
JUSTIFICATION	Sulla base delle evidenze presentate di minori falsi negativi e modesto aumento dei falsi positivi, costi minori e alta fattibilità il gruppo ritiene che il test HPV sia da preferire al Pap test				
SUBGROUP CONSIDERATIONS	<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> <p>Margini: molti autori attribuiscono la maggiore probabilità di recidiva alla presenza di margini della lesione escissa non indenni. Abbiamo preso in considerazione 3 revisioni della letteratura : La revisione sistematica di Ghaem-Maghani (2007) effettuata su oltre 35.000 donne trattate mostra un aumento del rischio di recidiva (CIN 2 or 3) di 6,09 volte (3,87-9,60). La revisione sistematica di Olivera C (2012), che ha seguito criteri di inclusione degli studi molto stretti, conferma l'aumento di rischio di recidiva con RR =11,36 (5,53-23,38). La revisione sistematica di Jin J (2015) che ha incluso solo studi caso controllo (348 casi vs 1608 controlli) riporta un aumento del rischio di recidiva di 4 volte, OR aggiustato =4,30 (IC 95% 3,28-5,63). La revisione sistematica più recente (Onuki 2016) che ha fatto un'analisi pooled di 14 studi (n=2153 donne) ha correlato lo stato dei margini con la positività del test HPV e conclude che il rischio assoluto di recidiva CIN2+ per le donne HPV+ con margini positivi nel pezzo operatorio era 74,4% [95% CI, 64,0 to 82,6] vs. 0,8% [95% CI, 0,15 to 4,6] p<0,001 delle donne HPV negative con margini positivi. Anche nella letteratura primaria più recente è confermato un aumento di rischio di recidiva in donne trattate con rischi relativi simili: Ang 2011; Ghaem-Maghani 2011; Ryu Aeli 2012; Serati 2012; Torne 2012; Simoes 2013; Kong 2014; Wongtiraporn 2014; Andrade 2014; Wu 2015 ; Gosvig 2015; Del Mistro 2015; Ruano Y 2015; Banović M 2015; Mo 2015; Palmer 2016. Ghaem-Maghani (2011) analizza l'interazione fra margini positivi e profondità della lesione e osserva che l'effetto margine positivo è rilevante solo per le donne che hanno un coinvolgimento del canale endocervicale (non utilizza test HPV nel follow-up). Altri autori invece hanno valutato la correlazione tra margini positivi e lo stato dell'HPV: Ryu (2012) riporta che quando i margini sono positivi ma il test HPV è negativo il tasso di recidive è zero. Mo (2015) non osserva nessuna recidiva (su un campione complessivo di 158 donne trattate) anche in donne con margini positivi se avevano un test HPV negativo e una citologia negativa, confermando quanto riportato da Ryu (2012). Palmer 2016 rileva che le donne con margini positivi hanno una maggior probabilità di avere una citologia di alto grado nel follow up, ma non trova una differenza statisticamente significativa fra il tasso di recidive fra due gruppi di donne e non trova correlazione tra lo stato dei margini e la positività del test HPV di follow up.</p> <p>Grado della lesione: Per il grado della lesione alcuni lavori non hanno trovato nessuna associazione con la probabilità di recidiva (Cecchini 2004, Tornè 2012). Altri lavori mostrano invece un'associazione fra grado della lesione e probabilità di recidiva (Ghaem Magami 2011; Kreimer 2012 ;Simoes 2013; Katki 2013; Del Mistro 2015)</p>				

Sintesi domande e raccomandazioni follow up dopo trattamento di lesioni CIN2 e CIN 3

PICO 1

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

Nel Follow up delle donne trattate per CIN2 o CIN3 è raccomandato l'uso del test HPV rispetto al Pap test da solo.

Sulla base delle evidenze presentate di minori falsi negativi e modesto aumento dei falsi positivi, costi minori e alta fattibilità il gruppo ritiene che il test HPV sia da preferire al Pap test (per approfondimenti link al PICO1)

Sintesi domande e raccomandazioni follow up dopo trattamento di lesioni CIN2 e CIN 3

PICO 2

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

Nel follow up delle donne trattate per CIN2 o CIN3 le evidenze disponibili non indicano un sostanziale vantaggio per HPV o cotesting.

Sulla base delle evidenze presentate di piccola riduzione dei falsi negativi e piccolo aumento di falsi positivi, modesto aumento dei costi, il gruppo ritiene che non sia possibile dare una raccomandazione verso una o l'altra delle due opzioni

La maggiore accettabilità del co-testing può rendere 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. (per approfondimenti link al PICO2)

Sintesi domande e raccomandazioni follow up dopo trattamento di lesioni CIN2 e CIN 3

PICO 3

Dovrebbe il test **HPV + Pap test + colpo** vs. **HPV + Pap** essere usato per la diagnosi delle recidive di **CIN2+ o complicazioni del trattamento** nel primo episodio di follow up di **donne trattate per CIN2 o CIN3**?

Non ci sono elementi per preferire l'aggiunta della colposcopia o meno al primo episodio di follow up post trattamento per CIN2 o CIN3.

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.

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.

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 rendere questi danni, non si possa comunque raccomandare né a favore né contro l'effettuazione della colposcopia al primo episodio di follow up di donne trattate per CIN2 o CIN3.

(per approfondimenti link al PICO3)

Sintesi domande e raccomandazioni follow up dopo trattamento di lesioni CIN2 e CIN 3

PICO 4

Dovrebbe **il primo episodio di follow up essere effettuato a 6 mesi vs. primo episodio a 12 mesi** nelle **donne trattate per CIN2 o CIN3**?

Il primo episodio di follow up nelle donne trattate per CIN2 o CIN3 deve essere effettuato entro 6 mesi dall'intervento.

Il rischio di cancro invasivo a 6 mesi dal trattamento è già di 1/1000. Questo probabilmente è dovuto a cancro invasivi non diagnosticati dalla biopsia o dalla conizzazione. Posticipare il primo controllo porterebbe a un ulteriore ritardo nella diagnosi di questi cancro invasivi.

Al contrario l'aumento di clearance virale e di negativizzazione del Pap test è molto piccolo fra 6 e 12 mesi.

(per approfondimenti link al PICO 4)

Sintesi domande e raccomandazioni follow up dopo trattamento di lesioni CIN2 e CIN 3

PICO 5

Dovrebbe **un solo episodio di co-testing (HPV+Pap)** vs. **due o più episodi** essere usato per il follow up di **donne trattate per CIN2 o CIN3**?

Nel follow up di donne trattate per CIN2 o CIN3 è preferibile effettuare due episodi di co-testing rispetto a un solo episodio prima di rimandare la donna a normale intervallo di screening nel caso i test risultino negativi.

Nonostante le evidenze emergenti da studi osservazionali che mostrano un basso rischio in donne con un solo episodio di cotesting negativo rimandate a normale intervallo di screening, il gruppo considera il rischio aggiuntivo di CIN3 riscontrato negli studi olandesi, danesi e del Kaiser-Permanent rilevante.

Inoltre il gruppo nota come lo studio più numeroso che supporta un solo episodio di follow up, abbia applicato un intervallo di screening di soli 3 anni anziché di 5 anni come nell'attuale programma italiano.

(per approfondimenti link al PICO 5)

Sintesi domande e raccomandazioni follow up dopo trattamento di lesioni CIN2 e CIN 3

PICO 6

Dovrebbe un **intervallo 6 mesi** vs. **12 mesi** essere usato per la gestione di **donne negative al primo episodio di follow up dopo trattamento per CIN2 o CIN3** ?

Intervalli di 6 o 12 mesi sono entrambi sicuri e hanno simile assorbimento di risorse. Non ci sono evidenze per preferire un intervallo di 6 o 12 mesi.

Entrambi gli intervalli sono sicuri. Non ci sono elementi per ipotizzare che il numero di esami e di colposcopie generati dai due approcci differisca in modo rilevante, anche se non ci sono evidenze su questi esiti.

Intervalli più brevi non sono raccomandabili in quanto i due episodi di follow up sarebbero molto ravvicinati fra loro, aumentando il rischio che eventuali fattori che hanno prodotto un test falso negativo influenzino entrambi i prelievi.

Intervalli più lunghi non sono raccomandabili in quanto aumenta la probabilità che la positività al test sia dovuta a nuove infezioni, le quali hanno un rischio sottostante di malattia molto inferiore a quello dovuto a infezioni persistenti dopo il trattamento.

(per approfondimenti link al PICO 6)

Raccomandazioni per il follow-up dopo trattamento di lesioni CIN2 e CIN3

Gruppo di lavoro trasversale del GISCi :coordinatori Anna Iossa e Giovanni Maina

Sottogruppo

Formulazione delle domande e revisione della letteratura secondo metodo GRADE

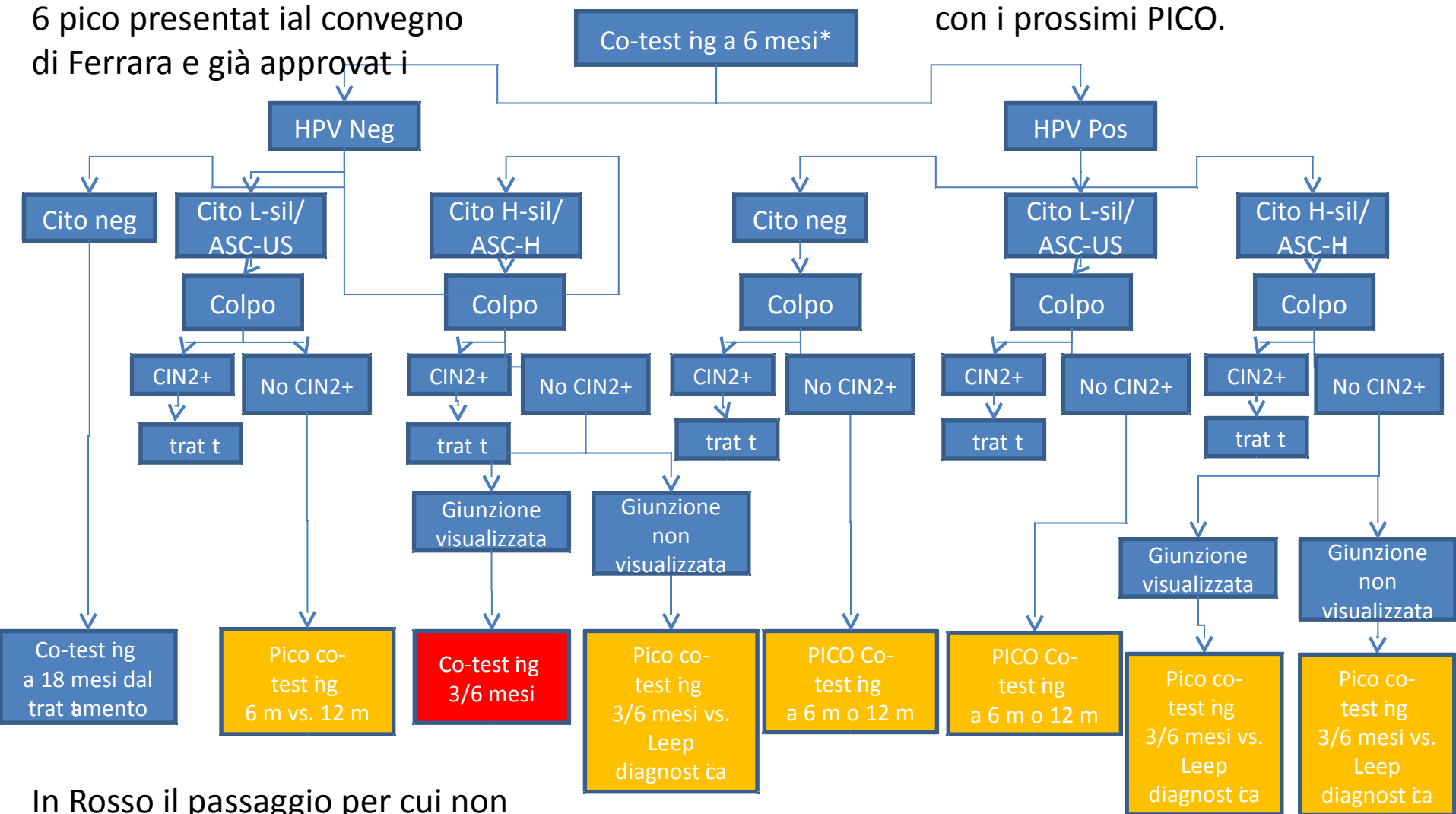
Paolo Giorgi Rossi, Anna Iossa, Carmen Visioli

Gruppo di lavoro

Karin Andersson, Riccardo Anselmi Angeli, Angelo Baldoni, Fausto Boselli, Francesca Maria Carozzi, Luciano Cianferoni, Cinzia Campari, Silvano Costa, Paolo Cristiani, Andrea De Ioris, Annarosa Del Mistro, Gianpiero Fantin, Concetta Fumia, Paola Garutti, Alessandro Ghelardi, Bruno Ghiringhello, Paolo Giorgirossi, Sarah Igidbashian, Anna Iossa, Fabio Landoni, Lisa Lelli, Tiziano Maggino, Giovanni Maina, Luciano Mariani, Daria Minucci, Giovanna Piazzesi, Patrizio Raggi, Raffaella Ribaldone, Maria Teresa Sandri, Noemi Spolti, Gian Luigi Taddei, Maria Grazia Troncone, Maria Concetta Tufi, Torrini Barbara, Simona Venturoli, Francesco Venturelli, Carmen Visioli.

In azzurro le parti coperte dai 6 pico presentati al convegno di Ferrara e già approvati

In arancio i passaggi da definire con i prossimi PICO.



In Rosso il passaggio per cui non sono state individuate alternative plausibili al management corrente

* Una colposcopia a 6 mesi può essere inserita, ma non a scopo di prevenzione oncologica