

## **Linee guida condivise per la prevenzione del carcinoma della cervice uterina**

Il presente documento riguarda le raccomandazioni sul tema del follow-up post trattamento di lesioni cervicali CIN2-CIN3.

La raccomandazione sul tema del vaccino post trattamento è stata approvata in luglio 2020 e resa disponibile sul sito SNLG.



**Linee guida condivise per la prevenzione del carcinoma della cervice uterina.**  
**Raccomandazioni per la gestione delle donne in follow-up post trattamento per CIN2 e CIN3**

**Raccomandazioni pubblicate nel Sistema Nazionale Linee Guida**  
**Roma, 14 ottobre 2021**

GISCi in collaborazione con AIO, AOGOI, SIAPEC-IAV, SICI, SICPCV, SIGO, SItI, SIV-ISV

## INDICE

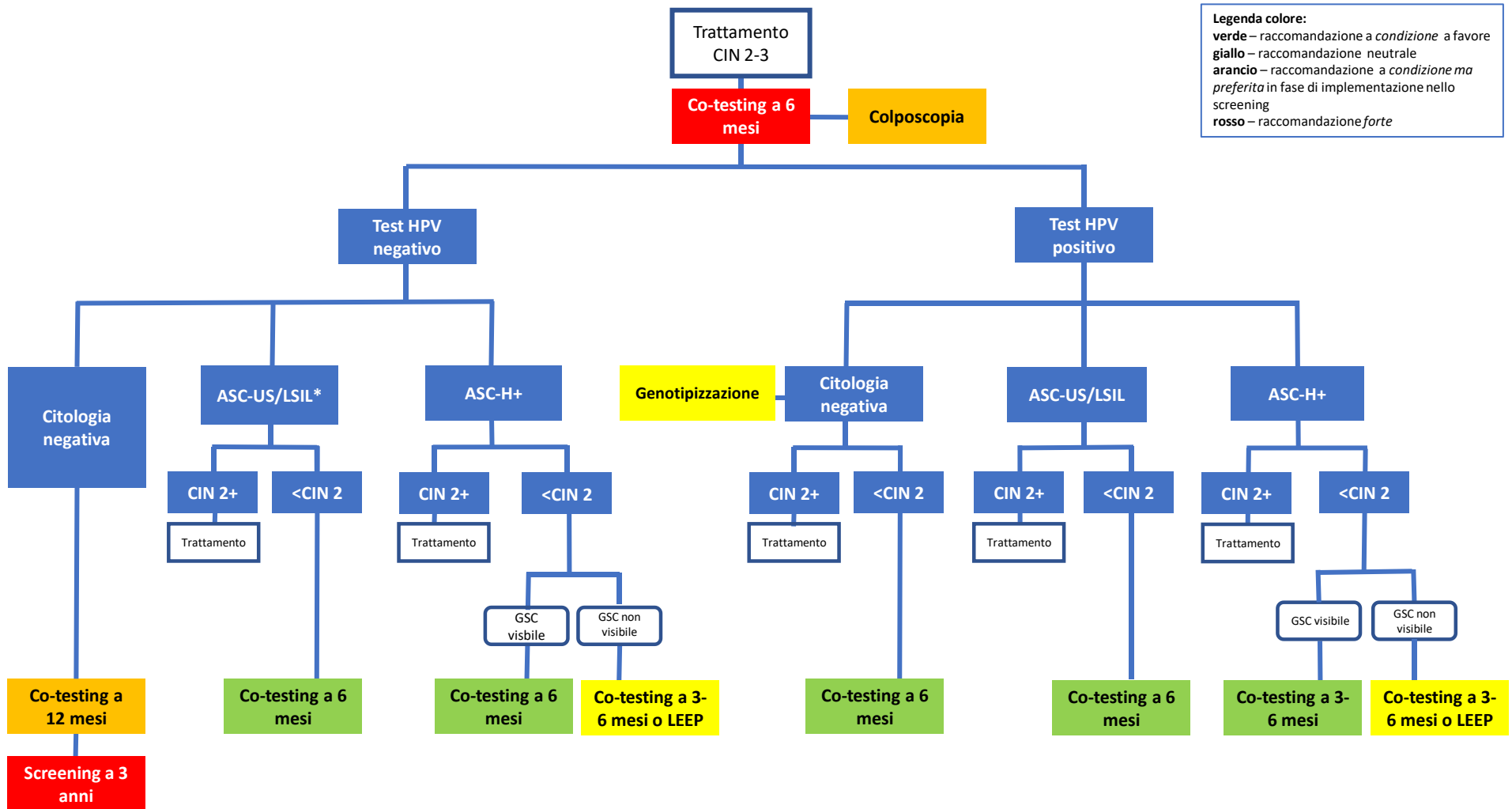
SINOSSI DELLE RACCOMANDAZIONI.....	4
<i>Allegato 1 - Metodologia e processo.....</i>	<i>25</i>
Gestione Conflitto di Interessi.....	27
Introduzione al progetto e inquadramento istituzionale delle linee guida condivise per la prevenzione del carcinoma della cervice uterina.....	28
Società Scientifiche che hanno aderito alla proposta di stesura LG.....	29
Primi temi specifici proposti all'interno della LG.....	30
Metodologia.....	30
Raccomandazioni sul follow-up post trattamento CIN2 e CIN3.....	36
Appendice– Commenti Revisori Esterni e Risposte del GDL.....	55
<i>Allegato 2 – Evidence to Decision framework ed evidenze scientifiche.....</i>	<i>67</i>
Raccomandazioni adottate dal GDL mediante metodo GRADE-Adolopment.....	68
DOMANDA 1.....	68
DOMANDA 2.....	88
DOMANDA 3.....	108
DOMANDA 4.....	130
DOMANDA 5.....	147
DOMANDA 6.....	164
Appendice: Quesito 0 - Fattori di rischio.....	180
Raccomandazioni formulate dal GDL mediante metodo GRADE.....	190
DOMANDA 7.....	190
DOMANDA 8.....	223
DOMANDA 9.....	240
DOMANDA 10.....	253
DOMANDA 11.....	267
DOMANDA 12.....	296
DOMANDA 13.....	309
DOMANDA 14.....	321
DOMANDA 15.....	349
<i>Allegato 3 – Dichiarazione del produttore e conflitti di interesse.....</i>	<i>369</i>

Linee guida condivise per la prevenzione del carcinoma  
della cervice uterina  
Follow-up post trattamento delle lesioni cervicali di alto grado CIN2 e CIN3

**SINOSI DELLE RACCOMANDAZIONI**

## Flow-chart delle raccomandazioni sul follow-up post trattamento di lesioni CIN 2-3

(co-testing: test HPV + citologia; <CIN2: diagnosi negativa o CIN1).



## **Note esplicative alle raccomandazioni in flow-chart:**

### **Primo controllo:**

- raccomandazione *forte* per effettuare il primo controllo a 6 mesi dall'intervento;
- raccomandazione *a condizione né a favore né contro* per co-testing o test HPV da solo. In fase di implementazione si propone di adottare il co-testing per maggiore accettabilità. Se si utilizza solo il test HPV, i casi con HPV negativo e citologia anormale verrebbero esclusi, comunque rappresenterebbero un gruppo a frequenza bassa e con rischio molto basso di lesione CIN 2+;
- raccomandazione *a condizione né a favore né contro* per effettuare il primo controllo con colposcopia, ma *preferita* dai clinici e da valutare in fase di implementazione secondo le risorse disponibili;

\* LSIL: include anche LSIL istologico eventualmente riscontrato in HPV test negativo e citologia negativa.

**Genotipizzazione a 6 mesi:** raccomandazione *a condizione né a favore né contro* l'utilizzo alternativo della genotipizzazione nei casi di HPV test positivo e citologia negativa. Favorito l'uso se lo screening è già dotato di test HPV con genotipizzazione. Se in fase di implementazione si decide di introdurre la genotipizzazione a 6 mesi:

- è necessario avere a disposizione l'esito del genotipo in fase di trattamento della lesione;
- se persiste lo stesso genotipo a 6 mesi si effettua la colposcopia;
- se non è confermato lo stesso genotipo si invia la donna a controllo dopo 12 mesi con co-testing.

### **Co-testing a 3/6 mesi o LEEP:**

- la scelta è lasciata al clinico, che tiene conto nella decisione dei rischi e dei benefici delle due opzioni, considerando età, fase riproduttiva, fattori di rischio anamnestici, affidabilità al follow-up, margini del cono, accuratezza della colposcopia, necessità organizzativa;
- la LEEP è presa in considerazione solo in caso di GSC non visibile.

**Colposcopia nei controlli successivi al primo:** raccomandazione *a condizione contro* ovvero non esistono prove a vantaggio della colposcopia. In caso di citologia di alto grado la colposcopia può essere opportuna.

## **Lista delle raccomandazioni formulate con percorso GRADE - ADOLOPMENT**

### **Raccomandazioni 1-6**

Le prime sei raccomandazioni sono state adottate dalle precedenti raccomandazioni-GRADE pubblicate dal GISCI nel 2018. In seguito alla legge 8 marzo 2017 n° 24, l'attuale Gruppo di Lavoro ha discusso e approvato le raccomandazioni seguendo la metodologia GRADE - ADOLOPMENT, indicata dal "Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica" v. 1.3.2 aprile 2019 del CNEC-ISS.

#### **QUESITO ORIGINARIO 1**

Nel follow-up delle donne trattate per CIN 2 e CIN 3 dovrebbe essere utilizzato il test HPV o il Pap test?

#### **RACCOMANDAZIONE ORIGINARIA 1**

Nel follow-up delle donne trattate per CIN 2 o CIN 3 è raccomandato l'uso del test HPV rispetto al Pap test.

[Raccomandazione *forte*, qualità delle prove alta]

**Raccomandazione adottata dal GDL senza modifiche.**

## QUESITO ORIGINARIO 2

Nel follow-up delle donne trattate per CIN 2 e CIN 3 dovrebbe essere usata la combinazione test HPV e Pap test (co-testing) o il test HPV da solo?

## RACCOMANDAZIONE ORIGINARIA 2

Nel follow-up delle donne trattate per CIN 2 o CIN 3 le evidenze disponibili non indicano un sostanziale vantaggio per co-testing (HPV test e Pap test) o test HPV da solo. [Raccomandazione a *condizione*, qualità delle prove alta]

Nota: la maggiore accettabilità del co-testing lo rende *preferibile* rispetto al solo test HPV, 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.

**Raccomandazione adottata dal GDL senza modifiche**

## QUESITO ORIGINARIO 3

È utile associare la colposcopia al co-testing durante il primo episodio di follow-up nelle donne trattate per CIN 2 e CIN 3?

## RACCOMANDAZIONE ORIGINARIA 3

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

[Raccomandazione *a condizione*, qualità delle prove moderata]

**Raccomandazione adottata dal GDL che annota le seguenti condizioni:**

è necessario esplicitare chiaramente alla donna i vantaggi e gli svantaggi della colposcopia nel follow-up; l'esame ha una sua indicazione clinica e non ha uno scopo oncologico; in condizioni di scarse risorse e di lunghi tempi di attesa la colposcopia non dovrebbe essere implementata in quanto non prioritaria.



#### QUESITO ORIGINARIO 4

Nel follow-up delle donne trattate per CIN 2 e CIN 3 si dovrebbe effettuare il primo episodio di follow-up a 6 mesi o a 12 mesi?

#### RACCOMANDAZIONE ORIGINARIA 4

Nelle donne trattate per CIN 2 e CIN 3 si raccomanda di effettuare il primo episodio di follow-up a 6 mesi dall'intervento. [Raccomandazione *forte*, qualità delle prove bassa]

**Raccomandazione adottata dal GDL senza modifiche**

#### QUESITO ORIGINARIO 5

Nel follow-up delle donne trattate per CIN 2 e CIN 3 è necessario avere due controlli con co-testing negativi o è sufficiente un solo controllo prima di indirizzare la donna a normale intervallo di screening?

#### RACCOMANDAZIONE ORIGINARIA 5

Nel follow-up delle donne trattate per CIN 2 o CIN 3 è *preferibile* effettuare due episodi di co-testing rispetto a un solo episodio, prima di indirizzare la donna a normale intervallo di screening nel caso in cui i test risultino negativi. [Raccomandazione *a condizione*, qualità delle prove moderata]

**Raccomandazione adottata dal GDL senza modifiche**

## QUESITO ORIGINARIO 6

Nelle donne trattate per CIN 2 e CIN 3, negative al primo episodio di follow-up, il controllo successivo dovrebbe essere effettuato dopo 6 mesi o dopo 12 mesi?

## RACCOMANDAZIONE ORIGINARIA 6

Nelle donne trattate per CIN 2 e CIN 3, negative al primo episodio di follow-up, non ci sono evidenze per preferire un controllo successivo dopo 6 o 12 mesi, entrambi gli intervalli sono sicuri e hanno simile assorbimento di risorse. [Raccomandazione *a condizione*, qualità delle prove molto bassa]

Nota: Il gruppo di lavoro considera che nei programmi di screening mantenere un follow-up totale di 18 mesi garantisca maggiore continuità con i protocolli già in uso.

**Raccomandazione adottata dal GDL senza modifiche**

## **Lista delle nuove raccomandazioni formulate.**

### **Raccomandazioni 7-15**

Le raccomandazioni seguenti sono state formulate dall'attuale Gruppo di Lavoro seguendo la metodologia GRADE indicata nel “*Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica*” v. 1.3.2 aprile 2019 del CNEC-ISS.

#### **QUESITO 7**

Nella donna con test HPV positivo, citologia negativa a 6 mesi dal trattamento per CIN 2-3, è utile inserire il test di genotipizzazione dell'HPV per confrontarlo con il tipo virale presente nella lesione trattata ed inviare in colposcopia solo i casi positivi per lo stesso tipo di HPV riscontrato nella lesione trattata?

#### **RACCOMANDAZIONE 7**

Nelle donne trattate per CIN 2-3, che al controllo a 6 mesi presentano un test HPV positivo e una citologia negativa, il gruppo suggerisce che si possano utilizzare sia il test HPV senza tipizzazione che il test di genotipizzazione HPV eseguito per confermare il tipo virale presente nella lesione trattata. [Raccomandazione *a condizione*, qualità delle prove bassa]

#### **QUESITO 8**

Le donne trattate per CIN 2-3 che hanno avuto due controlli di follow-up negativi, dovrebbero rientrare nello screening dopo 3 o dopo 5 anni?

#### **RACCOMANDAZIONE 8**

Nelle donne trattate per CIN 2-3, che hanno avuto due controlli di follow-up negativi, si raccomanda di rientrare nel programma di screening con un richiamo dopo 3 anni. [Raccomandazione *forte*, qualità delle prove molto bassa]

## QUESITO 9

Le donne in follow-up dopo trattamento per CIN 2-3, che abbiano test HPV negativo, citologia ASCUS/LSIL e approfondimenti di secondo livello negativi per CIN2+, dovrebbero ripetere il controllo a 6 mesi o 12 mesi?

## RACCOMANDAZIONE 9

Nelle donne in follow-up dopo trattamento per CIN 2-3, con test HPV negativo, citologia ASCUS/LSIL e che non presentano una lesione CIN 2+ agli approfondimenti di secondo livello, si suggerisce di effettuare il controllo successivo dopo 6 mesi.

[Raccomandazione *a condizione*, qualità delle prove molto bassa]

## QUESITO 10

Le donne in follow-up dopo trattamento per CIN 2-3, che abbiano test HPV positivo, citologia negativa e approfondimenti di secondo livello negativi per CIN2+, dovrebbero ripetere il controllo a 6 mesi o 12 mesi?

## RACCOMANDAZIONE 10

Nelle donne in follow-up dopo trattamento per CIN 2-3, con test HPV positivo, citologia negativa e che non presentano una lesione CIN 2+ agli approfondimenti di secondo livello, si suggerisce di effettuare il controllo successivo dopo 6 mesi.

[Raccomandazione *a condizione*, qualità delle prove molto bassa]

## QUESITO 11

Le donne in follow-up dopo trattamento per CIN 2-3, che abbiano test HPV positivo, citologia ASCUS/LSIL e approfondimenti di secondo livello negativi per CIN2+, dovrebbero ripetere il controllo a 6 mesi o 12 mesi?

## RACCOMANDAZIONE 11

Nelle donne in follow-up dopo trattamento per CIN 2-3, con test HPV positivo, citologia ASCUS/LSIL e che non presentano una lesione CIN 2+ agli approfondimenti di secondo livello, si suggerisce di effettuare il controllo successivo dopo 6 mesi.

[Raccomandazione *a condizione*, qualità delle prove molto bassa]

## QUESITO 12

Nelle donne in follow-up dopo trattamento per CIN 2-3, con test HPV negativo e citologia ASC-H/HSIL o AGC, nel caso non venga diagnosticata una lesione CIN 2+ e la giunzione squamo-colonnare non sia visibile, si dovrebbe eseguire un controllo con *co-testing* dopo 3/6 mesi o una LEEP diagnostica immediata?

## RACCOMANDAZIONE 12

Nelle donne in follow-up dopo trattamento per CIN 2-3, con test HPV negativo e citologia ASC-H/HSIL o AGC, nel caso non venga diagnosticata una lesione CIN 2+ e la giunzione squamo-colonnare non sia visibile, non ci sono elementi per preferire una LEEP diagnostica immediata o un controllo con *co-testing* dopo 3/6 mesi. [Raccomandazione *a condizione*, qualità delle prove molto bassa]

Note: Nella scelta tra controllo con *co-testing* a 3/6 mesi e LEEP diagnostica immediata, il clinico dovrà prendere in considerazione le seguenti variabili: fattori di rischio anamnestici, età, fase riproduttiva, preferenza della donna, *compliance* al follow-up, accuratezza della colposcopia, margini del cono, necessità organizzative.

### QUESITO 13

Nelle donne in follow-up dopo trattamento per CIN 2-3, con test HPV positivo e citologia ASC-H/HSIL o AGC, nel caso non venga diagnosticata una lesione CIN 2+ e la giunzione squamo-colonnare sia visibile, si dovrebbe eseguire un controllo con *co-testing* dopo 3/6 mesi o una LEEP diagnostica immediata?

### RACCOMANDAZIONE 13

Nelle donne in follow-up dopo trattamento per CIN 2-3, con test HPV positivo e citologia ASC-H/HSIL o AGC, nel caso non venga diagnosticata una lesione CIN 2+ e la giunzione squamo-colonnare sia visibile, si suggerisce un controllo con *co-testing* dopo 3/6 mesi.

[Raccomandazione *a condizione*, qualità delle prove molto bassa]

Note: Nella scelta tra controllo con *co-testing* a 3/6 mesi e LEEP diagnostica immediata, il clinico dovrà prendere in considerazione le seguenti variabili: fattori di rischio anamnestici, età, fase riproduttiva, preferenza della donna, *compliance* al follow-up, accuratezza della colposcopia, margini del cono, necessità organizzative. Se fosse disponibile il dato sulla genotipizzazione, la presenza di un diverso genotipo HPV di alto grado rispetto a quello presente nella lesione trattata porterebbe il clinico ad essere più incline al controllo per un minor rischio di lesioni incidenti.

## QUESITO 14

Nelle donne in follow-up dopo trattamento per CIN 2-3, con test HPV positivo e citologia ASC-H/HSIL o AGC, nel caso non venga diagnosticata una lesione CIN 2+ e la giunzione squamo-colonnare non sia visibile, si dovrebbe eseguire un controllo con *co-testing* dopo 3/6 mesi o una LEEP diagnostica immediata?

## RACCOMANDAZIONE 14

Nelle donne in follow-up dopo trattamento per CIN 2-3, con test HPV positivo e citologia ASC-H/HSIL o AGC, nel caso non venga diagnosticata una lesione CIN 2+ e la giunzione squamo-colonnare non sia visibile, non ci sono elementi per preferire una LEEP diagnostica immediata o un controllo con *co-testing* dopo 3/6 mesi.

[Raccomandazione *a condizione*, qualità delle prove molto bassa]

Note: Nella scelta tra controllo con *co-testing* a 3/6 mesi e LEEP diagnostica immediata, il clinico dovrà prendere in considerazione le seguenti variabili: fattori di rischio anamnestici, età, fase riproduttiva, preferenza della donna, *compliance* al follow-up, accuratezza della colposcopia, margini del cono, necessità organizzative. Se fosse disponibile il dato sulla genotipizzazione, la presenza di un diverso genotipo HPV di alto grado rispetto a quello presente nella lesione trattata porterebbe il clinico ad essere più incline al controllo per un minor rischio di lesioni incidenti

## QUESITO 15

Dopo il trattamento di CIN 2-3, le donne che al precedente controllo presentano un test HPV e/o citologia positivi in assenza di lesione CIN 2+, dovrebbero eseguire i controlli successivi con *co-testing* associato alla colposcopia o solo con *co-testing*?

## RACCOMANDAZIONE 15

Nelle donne trattate per CIN 2-3 che al precedente controllo presentano un test HPV e/o citologia positivi in assenza di lesione CIN 2+, si suggerisce di non associare la colposcopia al *co-testing* nei controlli di follow-up successivi.

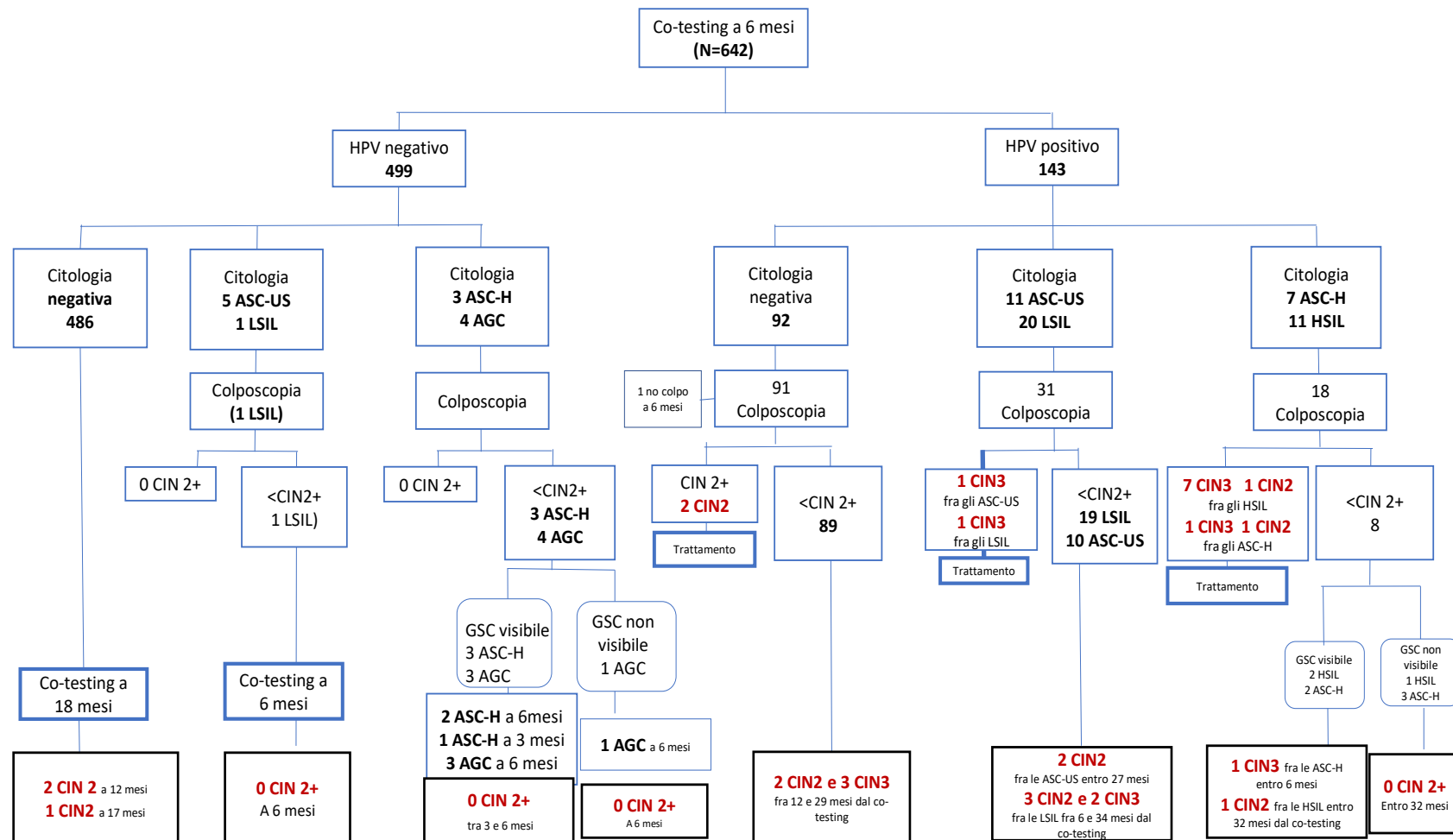
[Raccomandazione *a condizione*, qualità delle prove bassa]

Note: Per i casi con citologia di alto grado nel controllo precedente, può essere opportuno mantenere i controlli successivi in colposcopia



## Quantificazione delle donne per ogni quesito e rispettivi rischi assoluti di CIN 2+

La quantificazione della frequenza assoluta di ogni braccio è stata calcolata su casistica italiana, ricavando le stime dall'esperienza di ISPRO Firenze e Clinica Ostetrica Ginecologica AOU Ferrara



## LISTA DEGLI ACRONIMI

AIO	Associazione Italiana Ostetricia
AOGOI	Associazione Italiana Ostetrici e Ginecologi Ospedalieri
CIN	Neoplasia Intraepiteliale Cervicale
CNEC	Centro Nazionale per L'Eccellenza Clinica, la Qualità e la Sicurezza delle Cure
CoI	Conflitto Di Interessi
CTS	Comitato Tecnico Scientifico
ERT	Evidenze Review Team
EtD	Evidence to Decision
GDL	Gruppo di Lavoro Linee Guida
GISCi	Gruppo Italiano Screening Cervicocarcinoma
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
GRADEpro	GDT GRADE profiler software Guideline Development Tool
GSC	Giunzione squamo-colonnare
HPV	Human Papilloma Virus
HPV-HR	Human Papilloma Virus High Risk
HR	Hazard Ratio
HSIL	High grade Intraepithelium Squamous Lesion
LEEP	Procedura di escissione elettrochirurgica ad ansa
LLGG	Linee Guida
LSIL	Low grade Intraepithelium Squamous Lesion
ONS	Osservatorio Nazionale Screening
PICO	Popolazione Intervento Comparatore Outcome
RCT	Trial Clinico Randomizzato
RR	Rischio Relativo
SIAPec-IAP	Società Italiana Anatomia Patologica e Citologia Diagnostica. Divisione Italiana dell'International Accademy of Pathology
SICi	Società Italiana di Citologia
SICPCV	Società Italiana di Colposcopia e Patologia Cervico-Vaginale
SIGO	Società Italiana Ginecologia e Ostetricia
SIIt	Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica
SIV-ISV	Società Italiana di Virologia-Italian Society for Virology
ZT	Zona di trasformazione

## **AUTORI**

### **Società scientifiche coinvolte**

- **GISCi** Gruppo Italiano Screening Cervicocarcinoma (società proponente)
- **AIO** Associazione Italiana Ostetricia
- **AOGOI** Associazione Italiana Ostetrici e Ginecologi Ospedalieri
- **SIAPec-IAP** Società Italiana Anatomia Patologica e Citologia Diagnostica. Divisione Italiana dell'International Accademy of Pathology
- **SICi** Società Italiana di Citologia
- **SICPCV** Società Italiana di Colposcopia e Patologia Cervico-Vaginale
- **SIGO** Società Italiana Ginecologia e Ostetricia
- **SIItI** Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica
- **SIV-ISV** Società Italiana di Virologia-Italian Society for Virology

### Comitato Tecnico Scientifico (CTS)

Nome	Affiliazione/Ruolo
Basilio Passamonti	GISCi-presidente Biologo, Responsabile di screening, Azienda Sanitaria Regionale Umbria 1
Franco Maria Buonaguro	SIV-ISV delegato Medico-Virologo, Direttore della UOC di Biologia Molecolare ed Oncogenesi Virale, Istituto Nazionale Tumori - IRCCS "Fondazione G.Pascale", Napoli
Maggiorino Barbero	SICPCV-presidente Medico-Ginecologo, Direttore Ostetricia Ginecologia, Ospedale Cardinal Massaia, Asti
Paolo Cristoforoni	AOGOI-delegato Medico-Ginecologo, Libero professionista, Genova
Roberta Giornelli	AIO-presidente Referente Ostetrica Aziendale, AAS2 Bassa Friulana Isontina
Emanuele Torri	SItI-delegato Medico-Igienista, Dipartimento lavoro e welfare, Assessorato alla Salute e Politiche Sociali, Provincia autonoma di Trento
Antonella Pellegrini	SICi-presidente Biologo- Citologo, AO San Giovanni Addolorata , Roma
Giovanni Negri	SIAPEC-IAP-delegato Medico-Anatomopatologo, Dipartimento di Anatomia Patologica-Ospedale centrale, Bolzano
Sandro Viglino	SIGO-delegato Medico-Ginecologo, Responsabile Ambulatorio Colposcopia Patologia Cervicovaginale ASL3 genovese

### **Panel esperti e laici**

<b>Nome</b>	<b>Affiliazione/Ruolo</b>
Karin Andersson	Medico-Ginecologo, Referente secondo livello screening, USL Toscana centro
Fausto Boselli	Medico-Ginecologo, Ginecologia Oncologica Preventiva, Policlinico di Modena, Modena
Elena Burroni	Biologo Molecolare, S.C. Laboratorio Regionale di Prevenzione Oncologica, Istituto per lo Studio la Prevenzione e la Rete Oncologica (ISPRO), Firenze
Cinzia Campari	Biologo Molecolare, Referente Screening, USL Reggio-Emilia, Reggio-Emilia
Carminè Carriero	Medico-Ginecologo, Clinica Ostetrica e Ginecologica, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico di Bari, Bari
Paolo Cattani	Medico-Ginecologo, Libero professionista, Verona
Andrea Ciavattini	Professore Ordinario-Ginecologo, Direttore Clinica Ostetrica e Ginecologica Dipartimento di Scienze Cliniche Specialistiche ed Odontostomatologiche, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università Politecnica delle Marche, Ancona
Silvano Costa	Medico-Ginecologo, Libero professionista, Bologna
Maria Anna De Nuzzo	Medico-Ginecologo, Referente secondo livello screening, USL Romagna
Rosa Pasqualina De Vincenzo	Prof. Aggregato-Ginecologo, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma
Annarosa Del Mistro	Medico-Oncologo-Anatomopatologo, UOC Immunologia e Diagnostica Molecolare Oncologica, Istituto Oncologico Veneto, IOV-IRCCS, Padova
Prassede Foxi	Biologo-Citologo, Servizio di Anatomia Patologica Pistoia-Pescia, USL Toscana centro
Concetta Fumia	Medico-Ginecologo, Ospedale Giovanni Paolo II di Lamezia Terme, Lamezia Terme
Maurella Gavazza	Ostetrica, USL Toscana centro
Alessandro Ghelardi	Medico-Ginecologo, Ginecologia e Ostetricia Ospedale di Massa, USL Toscana nord-ovest

Giancarlo Icardi	Professore Ordinario-Igiene Generale e Applicata, Dipartimento Scienze Della Salute, Università degli studi di Genova, Genova
Lisa Lelli	Medico-Ginecologo, Istituto per lo Studio la Prevenzione e la Rete Oncologica (ISPRO), Firenze
Tiziano Maggino	Medico-Ginecologo, Ostetricia e Ginecologia, Ospedale dell' Angelo, Venezia-Mestre
Giovanni Maina	Medico-Ginecologo, CRR Screening Cervice Uterina Regione Piemonte, Città della Salute e della Scienza, OIRM-S.Anna, Torino
Domenico Martinelli	Medico-Igienista, Università degli Studi di Foggia, AOU "Ospedali Riuniti di Foggia", Gruppo Operativo Screening Regione Puglia
Serena Matarese	Componente Laico-Paziente con condizione
Massimo Origoni	Professore Associato-Ginecologo, Università Vita-Salute San Raffaele, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano
Antonio Perino	Medico-Ginecologo, Direttore dell'Unità Operativa Ginecologia e Ostetricia, Ospedale Riuniti Villa Sofi, Università degli Studi di Palermo, Palermo
Mario Preti	Professore Associato-Ginecologo, Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Università degli Studi di Torino, Torino
Raffaella Ribaldone	Medico-Ginecologo, Ospedale Maggiore di Carità, Novara
Francesco Sopracordevole	Medico-Ginecologo Oncologo, Centro di Riferimento Oncologico (CRO), IRCCS, Aviano
Priscilla Sassoli de Bianchi	Biologo-Epidemiologo, Coordinatore regionale dei programmi di screening oncologici, Regione Emilia-Romagna, Bologna
Noemi Spolti	Medico-Ginecologo, Unità di Ginecologia Preventiva, Istituto Europeo di Oncologia (IEO), IRCCS, Milano
Gianluigi Taddei	Medico-Anatomo Patologo, Synlabmed, Toscana
Galliano Tinacci	Medico-Anatomo Patologo, Direttore del Servizio di Anatomia Patologica Pistoia-Pescia, USL Toscana centro
Maria Lina Tornesello	Biologo, Istituto Nazionale Tumori, IRCCS Fondazione Pascale, Napoli

Maria Grazia Troncone	Medico-Ginecologo, Responsabile di programma di screening, ASL Napoli 1 centro, Napoli
Maria Concetta Tufi	Medico-Ginecologo, Responsabile di programma di screening, ASL Roma 6, Roma
Simona Venturoli	Biologo-Virologo, ASL Ospedaliero Universitaria di Bologna, Policlinico S. Orsola, Bologna
Gianfranco Zannoni	Prof. Associato-Anatomopatologo, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma
Manuel Zorzi	Medico-Epidemiologo, Aziendazero, Padova

### Chair e Co-Chair metodologico

Nome	Affiliazione/Ruolo
Paolo Giorgi Rossi	CO-CHAIR METODOLOGICO del <i>panel</i> e Componente ERT Direttore Servizio di Epidemiologia-Azienda USL IRCCS di Reggio Emilia
Paola Garutti	CHAIR del <i>panel</i> e Coordinamento organizzativo. Medico- Ginecologo, Docente incaricato presso Università degli Studi di Ferrara Coordinamento GISCi (Gruppo Italiano Screening Cervicocarcinoma)

**Writing Committee:** Paolo Giorgi Rossi, Paola Garutti, Ilaria Ghini, Francesco Venturelli

#### **Finanziamento:**

Per la seguente raccomandazione non sono stati ricevuti finanziamenti esterni. Il tempo dedicato dai professionisti è stato in parte tempo non retribuito e in parte retribuito dagli enti di appartenenza. I costi per gli spostamenti sono stati sostenuti dai singoli partecipanti o dagli enti di appartenenza per i membri del *panel*, o dalle società scientifiche per i membri del CTS.

## Evidence Review Team

Nome	Affiliazione/Ruolo
Francesco Venturelli	COORDINATORE ERT E DEVELOPER Servizio di Epidemiologia, Azienda USL-IRCCS Reggio Emilia Dottorato di ricerca Medicina Clinica e Sperimentale - Università degli Studi di Modena, Reggio Emilia
Paolo Giorgi Rossi	Biologo-Epidemiologo, Direttore Servizio di Epidemiologia-Azienda USL IRCCS Reggio Emilia
Ilaria Ghini	Ostetrica Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata- Verona
Anna Iossa	Medico-Ginecologo, Istituto per lo Studio, la Prevenzione e la Rete Oncologica (ISPRO), Firenze
Carmen Beatriz Visioli	Medico-Epidemiologo, Istituto per lo Studio, la Prevenzione e la Rete Oncologica (ISPRO), Firenze

## Revisori esterni

Nome	Affiliazione/Ruolo
Silvia Deandrea	Medico-Epidemiologo, ATS Pavia
Silvia Franceschi	Medico Oncologo, Direttore scientifico, Centro di Riferimento Oncologico CRO- IRCCS di Aviano
Cesare Gentili	Medico-Patologo-Ginecologo, Viareggio



Linee guida condivise per la prevenzione del carcinoma della cervice  
uterina.

Follow-up post trattamento CIN2 e CIN3

*Allegato 1 - Metodologia e processo*

## LISTA DEGLI ACRONIMI:

AIO	Associazione Italiana Ostetricia
AOGOI	Associazione Italiana Ostetrici e Ginecologi Ospedalieri
CIN	Neoplasia Intraepiteliale Cervicale
CNEC	Centro Nazionale per L'Eccellenza Clinica, la Qualità e la Sicurezza delle Cure
CoI	Conflitto Di Interessi
CTS	Comitato Tecnico Scientifico
ERT	Evidenze Review Team
EtD	Evidence to Decision
GDL	Gruppo di Lavoro Linee Guida
GISCi	Gruppo Italiano Screening Cervicocarcinoma
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
GRADEpro	GDT GRADE profiler software Guideline Development Tool
GSC	Giunzione squamo-colonnare
HPV	Human Papillomavirus
HPV-HR	Human Papillomavirus High Risk
HR	Hazard Ratio
HSIL	High grade intraepithelial squamous lesion
LEEP	Procedura di escissione elettrochirurgica ad ansa
LLGG	Linee Guida
LSIL	Low grade intraepithelial squamous lesion
ONS	Osservatorio Nazionale Screening
PICO	Popolazione Intervento Comparatore Intervento
RCT	Trial Clinico Randomizzato
RR	Rischio Relativo
SIAPEC-IAP	Società Italiana Anatomia Patologica e Citologia Diagnostica. Divisione Italiana dell'International Academy of Pathology
SICi	Società Italiana di Citologia
SICPCV	Società Italiana di Colposcopia e Patologia Cervico-Vaginale
SIGO	Società Italiana Ginecologia e Ostetricia
SIIt	Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica
SIV-ISV	Società Italiana di Virologia-Italian Society for Virology
ZT	Zona di trasformazione

## Gestione Conflitto di Interessi

Sono stati assegnati ad ogni interesse rilevato uno di tre livelli di potenziale

conflitto:

1. minimo o insignificante
2. potenzialmente rilevante
3. rilevante

Ad ogni livello corrispondono le misure da intraprendere (tabella 1):

Livello di conflitto		Misura	
1	Minimo o insignificante	a	Nessuna (piena partecipazione ai lavori)
2	Potenzialmente rilevante	b	Piena partecipazione ai lavori con <i>disclosure</i> pubblica dell'interesse nel documento finale della linea guida o sul sito dopo la pubblicazione
		c	Esclusione parziale dai lavori (nella parte attinente l'interesse dichiarato e nella relativa decisione)
3	Rilevante	c	Esclusione parziale dai lavori (nella parte attinente l'interesse dichiarato e nella relativa decisione)
		d	Esclusione totale

Tutti i partecipanti sono stati giudicati idonei alla votazione.

Il Dott. Giancarlo Icardi e la Dott.ssa Rosa Pasqualina De Vincenzo hanno segnalato possibili conflitti di interesse.

Il CTS ha giudicato entrambi all'unanimità come "potenzialmente rilevanti". Misura decisa:

- *Disclosure* pubblica sulla LG o sul sito SNLG;
- Piena partecipazione al voto.

## Introduzione al progetto e inquadramento istituzionale delle linee guida condivise per la prevenzione del carcinoma della cervice uterina

Lo scopo delle “Linee guida condivise per la prevenzione del carcinoma della cervice uterina” è definire le raccomandazioni condivise sullo screening del carcinoma della cervice uterina tenendo presente che il Consiglio Europeo 2003 ha invitato i paesi membri a seguire le linee guida europee in merito ai programmi di screening, e che esistono linee guida europee pubblicate nel 2008 e aggiornate nel 2015. Esse hanno prodotto delle raccomandazioni sull’età di screening, sul test da adottare e sugli intervalli di screening per le donne con test negativo.

Per quanto riguarda la gestione delle donne con test positivo, inclusi i nuovi *biomarkers* che sono stati proposti per il *triage*, il follow-up delle lesioni individuate dallo screening e l’introduzione del vaccino post trattamento delle lesioni cervicali, le LLGG non entrano nel dettaglio o non affrontano affatto il problema.

Il GISCi ha ritenuto opportuno standardizzare i comportamenti clinici su questi temi poiché non esistono LLGG nazionali e internazionali di riferimento. Inoltre, sono emerse nuove evidenze scientifiche che possono supportare LLGG specifiche su queste aree attualmente gestite a livello nazionale in modo disomogeneo e discordante.

Si è reso pertanto necessario produrre raccomandazioni *evidence based* sulle diverse fasi della prevenzione, aggiornate e condivise, da implementare nel contesto nazionale dei programmi di screening, seguendo la normativa, Legge 8 marzo 2017, n° 24 “*Disposizioni in materia di sicurezza delle cure e della persona assistita, nonché in materia di responsabilità professionale degli esercenti le professioni sanitarie*”.

Le Società Scientifiche accreditate presso il Ministero della Salute, interessate all’argomento, sono state formalmente invitate dal GISCi ad aderire alla stesura di linee guida condivise, precisando che il non interesse implica l’esclusione di tre anni dal processo.

## Società Scientifiche che hanno aderito alla proposta di stesura LG

Otto società scientifiche sono state invitate e tutte hanno dato l'adesione mediante PEC (tenute in archivio dal gruppo di lavoro) e partecipano come componenti del Comitato Tecnico Scientifico (CTS):

- **AIO** Associazione Italiana Ostetricia, Presidente Dott.ssa Roberta Giornelli;
- **AOGOI** Associazione Italiana Ostetrici e Ginecologi Ospedalieri, Presidente Dott.ssa Elsa Viora,;
- **SIAPEC-IAP** Società Italiana Anatomia Patologica e Citologia Diagnostica. Divisione Italiana dell'International Accademy of Pathology, Presidente Dott. Mauro Truini;
- **SICi** Società Italiana di Citologia, Presidente Dott.ssa Antonella Pellegrini;
- **SICPCV** Società Italiana di Colposcopia e Patologia Cervico-Vaginale, Presidente Dott. Maggiorino Barbero;
- **SIGO** Società Italiana Ginecologia e Ostetricia, Presidente Prof. Giovanni Scambia;
- **SItI** Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica, Presidente Prof. Italo Francesco Angelillo;
- **SIV-ISV** Società Italiana di Virologia-Italian Society for Virology, Presidente Prof. Giorgio Palù;

Si fa presente che il GISCI aveva già lavorato sul processo di produzione di linee guida sullo screening della cervice uterina prima della nuova normativa, seguendo il metodo GRADE. Erano già stati identificati lo *scope*, le proposte di *PICO* e *outcome* ed effettuata la loro prioritarizzazione; era già attivo un *Evidence Review Team* e una prima parte di raccomandazioni era già stata approvata da un *Panel* di esperti e dall'Assemblea GISCI e pubblicata sul sito.

In questa fase di transizione, pertanto, il CTS decide di utilizzare parte del lavoro già in corso e inquadrarlo nella procedura per le nuove raccomandazioni.

## Primi temi specifici proposti all'interno della LG

- Vaccino post trattamento delle lesioni di alto grado cervicali;
- Follow- up post trattamento delle lesioni di alto grado cervicali;
- Biomarcatori nello screening cervicale con test HPV.

I criteri di prioritizzazione considerati nella scelta dei temi proposti sono stati:

- Variabilità delle pratiche professionali in Italia non giustificate dalle evidenze disponibili;
- Disuguaglianze di processi ed esiti assistenziali;
- Tipo e qualità delle evidenze disponibili;
- Costi elevati per il SSN di pratiche sanitarie ad alto impatto organizzativo o tecnologico;
- Istanze sociali e bisogni percepiti dalla popolazione;
- Mancanza di LLGG attuali, di elevata qualità metodologica, direttamente adattabili al contesto italiano su argomento rispondente ad uno o più punti precedenti.

## Metodologia

Le linee guida seguono le fasi del processo per formulazione delle raccomandazioni previste dal “Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica” indicato dal CNEC (Centro Nazionale per L'Eccellenza Clinica, la Qualità e la Sicurezza delle Cure), incaricato dall'Istituto Superiore di Sanità.

Le Linee guida verranno aggiornate in caso di pubblicazione di Linee Guida Europee che richiedano un aggiornamento delle Linee guida nazionali sui temi specifici, in caso di richiesta diretta di aggiornamento da parte del Ministero della Salute, o ogni 3 anni tramite revisione della letteratura.

## **Organi e Funzioni**

### *COMITATO TECNICO SCIENTIFICO*

Si occupa di:

- definire la struttura del gruppo di produzione delle LG e determinare i ruoli, i compiti e le relazioni tra i vari gruppi coinvolti in conformità alla metodologia adottata dal CNEC
- definire il budget e costi previsti
- contribuire alla definizione dello *scope*; il CTS stabilisce che lo *scope* e i PICO saranno definiti di volta in volta per ogni argomento/capitolo affrontato
- selezionare e reclutare i componenti del *Panel* di esperti, del Gruppo di Lavoro e i Referee esterni indipendenti
- definire la politica di identificazione e gestione del Conflitto di Interesse specifica per la LG

### *EVIDENCE REVIEW TEAM (ERT)*

L'Evidence Review Team (ERT), valuta la qualità delle prove reperite in letteratura e produce le tabelle delle evidenze. I componenti dell'ERT sono definiti di volta in volta per ogni capitolo.

### *DEVELOPER*

Il Developer ha il compito di redigere i verbali dei meeting, scrivere le raccomandazioni preliminari e finali.

Può verificarsi l'eventualità che il Developer e il responsabile dell'ERT siano la stessa persona.

### *PANEL*

- Definizione: gruppo consultivo indipendente, multidisciplinare, multiprofessionale, composto da esperti di contenuto, quali medici specialisti e generalisti, altri professionisti sanitari, esperti di bioetica. In ogni *panel* devono essere presenti uno o due membri laici, cioè pazienti, familiari o *caregiver*, cittadini o membri del settore del volontariato con esperienza nella materia oggetto della LLGG.

- La selezione dei componenti avviene in virtù della loro competenza professionale nel settore oggetto delle LLGG e partecipano ai lavori non come rappresentanti di una particolare organizzazione di *stakeholder*, ma come singoli professionisti, portando la loro esperienza e capacità di giudizio
- Metodo di reclutamento: i membri delle società scientifiche possono essere reclutati attraverso selezione pubblica o tramite nomina

Il *panel* è flessibile, secondo i suggerimenti del manuale operativo CNEC/ISS, il CTS costituisce diversi *panel* ad *HOC* per i diversi argomenti delle linee guida, attingendo dal pool precostituito.

- Altri componenti del *panel*: politici sanitari regionali o nazionali, o una figura con competenze manageriali, come un direttore di distretto o un direttore sanitario.

I pazienti inclusi nel *panel*, anche se iscritti ad un'associazione, non possono rappresentare gli interessi dell'associazione, ma devono partecipare ai lavori contribuendo con la loro esperienza personale

- All'interno del *panel* si elegge un *CHAIR*: leader del *panel* degli esperti, una figura "neutrale", qualificata, autorevole e con esperienza nel coordinamento e nelle strategie che ottimizzano i processi di gruppo e nelle tecniche di raggiungimento del consenso; e un *CO-CHAIR METODOLOGICO* con forte competenza nelle metodologie di ricerca utilizzate in ambito di sviluppo di LLGG

## **Regole di lavoro**

Le regole di lavoro definite dal CTS sono:

- I componenti del CTS devono essere sempre presenti agli incontri oppure deve essere presentata una delega
- Il numero e le modalità di svolgimento dei meeting saranno stabiliti in itinere. Si svolgeranno circa 2 o 3 incontri, online nelle fasi preliminari e/o preferibilmente in plenaria per la valutazione delle evidenze e la formulazione della raccomandazione



- Il tempo di lavoro per l'ERT è ancora da valutare, ma l'invio dei risultati della revisione al *panel* deve essere almeno due settimane prima della plenaria, in modo che possa essere condiviso
- Nel caso in cui un panellista non firmi un documento di interesse COI o non partecipi ai meeting sarà escluso dalla lista di autori della raccomandazione specifica

### ***Adolopment* di raccomandazioni già sviluppate con metodologia GRADE da altri gruppi**

#### **Identificazione di raccomandazioni eleggibili per *adolopment*.**

Qualora il CTS identifichi raccomandazioni prodotte da altri gruppi internazionali o nazionali che abbiano adottato una rigorosa e trasparente metodologia su ambiti che ricadono nello scopo delle presenti Linee Guida, può valutare l'opportunità di iniziare un processo di *adolopment*, secondo le procedure previste dal GRADE.

Per fare ciò il CTS dovrà contattare il gruppo che ha sviluppato le raccomandazioni in esame e richiedere la disponibilità a fornire tutto il materiale originale utilizzato per la revisione delle evidenze e lo sviluppo delle raccomandazioni.

Se si ottengono i materiali originali il CTS deciderà se le raccomandazioni sono state sviluppate in modo sufficientemente robusto sulla base dei seguenti criteri:

- 1) Multidisciplinarietà del *panel*
- 2) Sistematicità della raccolta delle evidenze
- 3) Gestione dei conflitti d'interesse trasparente e in linea con le disposizioni del SNLG
- 4) Applicazione del *framework* GRADE
- 5) Coerenza con le raccomandazioni di ordine superiore: Linee Guida Europee e Linee Guida Italiane rilasciate dal Ministero della Salute Osservatorio Nazionale Screening e Piano Nazionale della Prevenzione.

Una volta accertata l'eleggibilità delle raccomandazioni, il CTS valuterà, per ogni singola raccomandazione, se possa essere "adottata" oppure "adattata":

- adozione: la direzione e la forza della raccomandazione non sono modificate, il *panel* può integrare il testo della giustificazione della raccomandazione, le considerazioni per l'implementazione e per il monitoraggio. Nel caso di raccomandazioni “a condizione”, in cui le condizioni per preferire una opzione siano di carattere contestuale (disponibilità di risorse, costo efficacia, impatto organizzativo) il gruppo di lavoro può declinare quali siano le attuali condizioni nel contesto italiano; modifiche sostanziali nel contesto potrebbero portare ad un adattamento della raccomandazione (v. punto successivo). Durante la valutazione dell'EtD il *panel* può decidere di non votare sui singoli giudizi se non si manifesta la volontà da parte di nessun panellista.
- adattamento: sono modificate la direzione e/o la forza della raccomandazione.

Perché si possa arrivare ad una adozione della raccomandazione, il CTS, con la collaborazione dell'ERT, valuta se è necessario un aggiornamento della revisione sistematica della letteratura. La necessità dell'aggiornamento viene valutata non solo sulla base di un criterio cronologico, ma anche sulla base della plausibilità che un aggiornamento possa sostanzialmente cambiare i risultati in termini di forza dell'associazione (o di accuratezza del test in caso di diagnostici) e di certezza della stima.

Il CTS sottopone al *panel* i diversi PICO accompagnati da una valutazione preliminare degli stessi secondo i criteri di coerenza sopra citati e dando una delle due possibili indicazioni: adozione oppure adattamento.

In ogni caso il CTS sottopone al *panel* uno o più PICO per ripercorrere l'EtD *framework* con lo scopo di aggiornare e integrare i giudizi forniti dal *panel* originale in funzione di un aggiornamento o di un adattamento al contesto italiano odierno. Questi sono i passi che si seguiranno per l'*adoption*.

- 1) L'ERT prepara il materiale per la presentazione in plenaria al *panel*, acquisendo il materiale e caricandolo su GRADEPro se non è già stato fatto dagli sviluppatori delle LLGG precedenti:
  - Valuta se la letteratura inclusa sia aggiornata e completa rispetto alle necessità di aggiornamento e/o contestualizzazione.
  - Effettua una valutazione preliminare delle eventuali evidenze aggiuntive incluse seguendo i criteri GRADE per la qualità dell'evidenza (diretta/indiretta), fattibilità, accettabilità, valori e preferenze e costi

- 2) L'ERT prepara una bozza dell'EtD *framework* adottato o adattato e la invia almeno una settimana prima della plenaria al *panel*.
- 3) Il *panel*, guidato dai *Chairmen*, procede nella formulazione della raccomandazione secondo le procedure standard indicate dal metodo GRADE.

Il *panel*, per sua iniziativa o su proposta dell'ERT, può proporre una riformulazione del PICO qualora non venga più considerato utile o pertinente alle necessità di decisioni cliniche. La riformulazione del PICO obbliga a una nuova revisione sistematica e dunque deve essere sottoposta al processo di prioritizzazione.

Riferimento bibliografico per metodo GRADE-ADOLOPMENT:

Schünemann HJ et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADEADOLEPMENT. J Clin Epidemiol. 2017 Jan; 81:101-110. doi: 10.1016/j.jclinepi.2016.09.009. Epub 2016 Oct.

**Revisione esterna**

La metodologia di revisione sistematica della letteratura e il processo di valutazione delle evidenze e di formulazione della raccomandazione da parte del *panel* di esperti verranno sottoposti a revisione esterna da parte di revisori esperti nel settore individuati dal CTS.

La revisione ha la finalità di verificare la correttezza metodologica e la qualità del reporting delle fasi del processo.

I commenti emersi in fase di revisione saranno discussi nuovamente in plenaria con i membri del *panel* per votare in che modo integrarli nei documenti finali.

I commenti dei revisori e le risposte del *panel* verranno allegati alla documentazione inviata al SNLG (vedi Appendice1)

## Raccomandazioni sul follow-up post trattamento CIN2 e CIN3

### **Scopo delle raccomandazioni sul “Follow-up post trattamento CIN2 e CIN3”**

Nelle "Linee guida condivise per la prevenzione del carcinoma della cervice uterina" lo scopo viene definito indipendentemente per ogni capitolo. Lo scopo qui riportato è relativo al follow-up post trattamento.

Lo screening della cervice uterina ha come obiettivo la prevenzione del cervicocarcinoma attraverso l'individuazione e il trattamento delle lesioni pre-invasive, CIN2 (cervical intraepithelial neoplasia grade 2), CIN3 e AIS (adenocarcinoma in situ).

Il trattamento delle CIN2 e CIN3 tramite conizzazione, LEEP o diatermocoagulazione è conservativo della cervice e della funzione dell'organo, sebbene un aumento del rischio di parti pretermine ed aborti spontanei sia stato osservato nelle donne trattate (Kyrgiou 2016).

Il tasso di recidiva dopo trattamento in letteratura varia fra il 5% e il 10% e si concentra nei primi 24 mesi (Arbyn 2017). Si tratta quindi di un valore oltre 10 volte più alto quello della popolazione generale, in Italia infatti il tasso di identificazione allo screening è variabile dal 2 al 9 per mille con intervallo di tre o cinque anni (dati GISCI 2020).

Le raccomandazioni incluse in questo capitolo non si applicano alle donne trattate per AIS, in quanto il rischio di lesioni invasive prevalenti in queste donne non è trascurabile e dunque il razionale del follow-up è diverso da quello delle donne trattate per CIN2 e CIN3.

Le raccomandazioni riportate si applicano a donne immunocompetenti e non a donne immunodepresse o HIV positive, sebbene in molti casi non vi siano elementi per considerare le raccomandazioni non valide anche per queste donne.

Sebbene le evidenze raccolte siano state osservate soprattutto in donne fra i 25 e i 64 anni, le raccomandazioni sono estendibili anche a donne di età superiore e, in minor misura, a donne più giovani.

Per queste ultime si deve considerare che il rischio di cancro invasivo è estremamente basso fra i 20 e i 25 anni e praticamente inesistente prima (dati dei registri tumori italiani).

Le presenti raccomandazioni si applicano anche alle donne gravide, per le quali si dovrà tenere conto delle specifiche indicazioni su prelievi, biopsie e trattamenti previsti per lo screening e per le quali si rimanda ai documenti di riferimento elencati sotto.

L'obiettivo del follow-up delle donne trattate per CIN2 e CIN3 è di individuare le recidive possibilmente ancora in una fase pre-invasiva per prevenire l'insorgenza di cancri invasivi.

I test che possono essere utilizzati, sulla base delle precedenti linee guida e della ricerca più recente, sono il test HPV, il Pap test e la colposcopia.

In particolare, vengono affrontate anche domande su interventi aggiuntivi (vaccinazione e genotipizzazione) proposti dal GDL e dall'assemblea nel momento della discussione plenaria.

Si affrontano poi le domande sul management delle donne positive al primo co-testing e per le quali non è stata individuata una lesione CIN2+.

Il *panel* ha valutato, sulla base di revisioni sistematiche esistenti, i possibili fattori prognostici o di rischio di recidiva/malattia residua per individuare sottogruppi di donne in cui le raccomandazioni potessero essere diversificate formulando due raccomandazioni differenti o modulate, in particolare in caso di raccomandazioni condizionali.

Per le donne in cui sia stata individuata una lesione CIN2+ è raccomandato il trattamento sulla base delle linee guida di riferimento (LLGG Europee 2008) (Arbyn 2008). Per le scelte sulle procedure di trattamento si rimanda al manuale del secondo livello del GISCi (2020) e alle Linee guida europee e WHO (2013).

Per il *management* delle donne positive ai controlli successivi al primo si ritiene che possano essere applicati gli stessi criteri individuati con i PICO successivi ai primi 6. Sulla base di questi criteri verrà definito il *flow chart* finale.

Le presenti raccomandazioni sono state formulate durante la pandemia di COVID-19. Non sono state

formulate raccomandazioni specifiche legate al controllo del rischio infettivo. Ciononostante, si ritiene opportuno fare alcune considerazioni che devono essere considerate in caso sia necessario prioritizzare le attività dei centri prelievo o di colposcopia: le donne in follow-up post trattamento per CIN2 o CIN3 hanno un rischio maggiore della popolazione generale e leggermente inferiore a quello delle donne inviate in colposcopia.

**Popolazione bersaglio:** Donne trattate per CIN2 o CIN3. Per il momento le raccomandazioni non riguardano le donne trattate per AIS. Sono anche escluse le donne HIV positive o immunodepresse.

**Setting sanitario:** screening.

#### **Documenti esistenti:**

Linee Guida Europee 2008 e aggiornamento 2015:

- Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenk U, Segnan N, Wiener H, Herbert A, von Karsa L. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Second edition. 2008. Office for Official Publications of the European Union, Luxembourg. ISBN 978-92-79-07698-5 Available at: [http://screening.iarc.fr/doc/ND7007117ENC\\_002.pdf](http://screening.iarc.fr/doc/ND7007117ENC_002.pdf)

- Anttila A, Arbyn A, De Vuyst H, Dillner J, Dillner L, Franceschi S, Patnick J, Ronco G, Segnan N, Suonio E, Törnberg S & von Karsa L (eds.). European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Second edition, Supplements. 2015. Office for Official Publications of the European Union, Luxembourg. doi: 10.2875/859507 Available at: <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/a41a4c40-0626-4556-af5b-2619dd1d5ddc>

WHO guidelines for screening and treatment of precancerous lesions for cervical cancer prevention. World Health Organization 2013

Perkins RB, Guido RL, Castle PE, Chelmow D, Einstein MH, Garcia F, Huh WK, Kim JJ, Moscicki AB, Nayar R, Saraiya M, Sawaya G, Wentzensen N, Schiffman M. Response to Letter to the Editor Regarding: 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *J Low Genit Tract Dis.* 2020 Oct;24(4):426. doi: 10.1097/LGT.0000000000000562. PMID: 32732648.

Prime 6 Raccomandazioni GISCI per il follow-up post trattamento CIN2 e CIN3 riportate nel capitolo 5 del: Gruppo trasversale GISCI sul follow-up dopo trattamento. Utilizzo del test HPV-HR nel triage delle ASC- US, delle LSIL in donne con più 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 2018. 2018 Available at: [http://gisci.it/documenti/documenti\\_gisci/Utilizzo\\_test\\_HPv- HR\\_2018\\_def2.pdf](http://gisci.it/documenti/documenti_gisci/Utilizzo_test_HPv- HR_2018_def2.pdf)

Gruppo di lavoro GISCI 1° livello 'HPV test: formazione e valutazione degli indicatori di qualità'. Raccomandazioni sul test hr-HPV come test di Screening Primario. 2017 Available at: [http://gisci.it/documenti/documenti\\_gisci/Raccomandazioni\\_test\\_hr-hpv\\_2017.pdf](http://gisci.it/documenti/documenti_gisci/Raccomandazioni_test_hr-hpv_2017.pdf)

GISCI in collaborazione con SICPCV. Manuale del secondo livello nello screening del carcinoma cervicale. Indicazioni per la qualità nella diagnosi, terapia e follow-up della patologia nell'ambito del programma di screening cervicale. 2020 a cura di E Burroni, P Garutti, A Gillio Tos, G Tinacci. Available at [http://www.gisci.it/area\\_riservata](http://www.gisci.it/area_riservata).

Società Italiana di Colposcopia e Patologia Cervico Vaginale. Gestione della paziente con Pap test anormale. Linee guida Edizione 2006. Available at: <http://www.colposcopiaitaliana.it/pdf07/Linee-Guida-2006.pdf>

RACCOMANDAZIONI SICPCV 2019 Gestione colposcopica delle lesioni del basso tratto genitale. Available at: <http://www.colposcopiaitaliana.it/pdf07/Linee-Guida-2019.pdf>

Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, Schiffman M, Solomon D, Wentzensen N, Lawson HW; 2012 ASCCP Consensus Guidelines Conference. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. J Low Genit Tract Dis. 2013 Apr;17(5 Suppl1):S1-S27. doi: 10.1097/LGT.0b013e318287d329

### **Costituzione del *panel*:**

- CO-CHAIR METODOLOGICO: Paolo Giorgi Rossi
- CHAIR: Paola Garutti
- COMPONENTI DEL *PANEL*: un *panel* di esperti specifico per la raccomandazione (tabella 1) è stato designato dal CTS, dopo aver valutato le dichiarazioni del conflitto di interesse.

I membri del *panel* sono stati scelti per rappresentare tutte le professioni coinvolte, le specializzazioni, i ruoli in ambito di pratica clinica e di ricerca, i decisori e i pazienti, con un'attenzione a coprire diverse aree geografiche del Paese.

Si fa presente che una delle due pazienti individuate e invitate non ha potuto partecipare alle plenarie mentre l'altra ha accettato e partecipato alla seconda plenaria e ai lavori successivi.

Tutti i professionisti presenti e gli assenti invitati hanno firmato il documento di impegno e del conflitto di interessi.

### ***Panel* esperti e laici**

<b>Nome</b>	<b>Affiliazione/Ruolo</b>
Karin Andersson	Medico-Ginecologo, Referente secondo livello screening, USL Toscana centro
Fausto Boselli	Medico-Ginecologo, Ginecologia Oncologica Preventiva, Policlinico di Modena, Modena
Elena Burroni	Biologo Molecolare, S.C. Laboratorio Regionale di Prevenzione Oncologica, Istituto per lo Studio la Prevenzione e la Rete Oncologica (ISPRO), Firenze
Cinzia Campari	Biologo Molecolare, Referente Screening, USL Reggio-Emilia, Reggio-Emilia
Carmine Carriero	Medico-Ginecologo, Clinica Ostetrica e Ginecologica, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico di Bari, Bari
Paolo Cattani	Medico-Ginecologo, Libero professionista, Verona
Andrea Ciavattini	Professore Ordinario-Ginecologo, Direttore Clinica Ostetrica e Ginecologica Dipartimento di Scienze Cliniche Specialistiche ed Odontostomatologiche, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università



	Politecnica delle Marche, Ancona
Silvano Costa	Medico-Ginecologo, Libero professionista, Bologna
Maria Anna De Nuzzo	Medico-Ginecologo, Referente secondo livello screening, USL Romagna
Rosa Pasqualina De Vincenzo	Prof. Aggregato-Ginecologo, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma
Annarosa Del Mistro	Medico-Oncologo-Anatomopatologo, UOC Immunologia e Diagnostica Molecolare Oncologica, Istituto Oncologico Veneto, IOV-IRCCS, Padova
Prassede Foxi	Biologo-Citologo, Servizio di Anatomia Patologica Pistoia-Pescia, USL Toscana centro
Concetta Fumia	Medico-Ginecologo, Ospedale Giovanni Paolo II di Lamezia Terme, Lamezia Terme
Maurella Gavazza	Ostetrica, USL Toscana centro
Alessandro Ghelardi	Medico-Ginecologo, Ginecologia e Ostetricia Ospedale di Massa, USL Toscana nord-ovest
Giancarlo Icardi	Professore Ordinario-Igiene Generale e Applicata, Dipartimento Scienze Della Salute, Università degli studi di Genova, Genova
Lisa Lelli	Medico-Ginecologo, Istituto per lo Studio la Prevenzione e la Rete Oncologica (ISPRO), Firenze
Tiziano Maggino	Medico-Ginecologo, Ostetricia e Ginecologia, Ospedale dell'Angelo, Venezia-Mestre
Giovanni Maina	Medico-Ginecologo, CRR Screening Cervice Uterina Regione Piemonte, Città della Salute e della Scienza, OIRM-S.Anna, Torino
Domenico Martinelli	Medico-Igienista, Università degli Studi di Foggia, AOU "Ospedali Riuniti di Foggia", Gruppo Operativo Screening Regione Puglia
Serena Matarese	Componente Laico-Paziente con condizione
Massimo Origoni	Professore Associato-Ginecologo, Università Vita-Salute San Raffaele, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano
Antonio Perino	Medico-Ginecologo, Direttore dell'Unità Operativa Ginecologia e Ostetricia, Ospedale Riuniti Villa Sofi, Università degli Studi di Palermo, Palermo
Mario Preti	Professore Associato-Ginecologo, Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Università degli Studi di Torino, Torino
Raffaella Ribaldone	Medico-Ginecologo, Ospedale Maggiore di Carità, Novara
Francesco	Medico-Ginecologo Oncologo, Centro di Riferimento Oncologico

Sopracordevole	(CRO), IRCCS, Aviano
Priscilla Sassoli de Bianchi	Biologo-Epidemiologo, Coordinatore regionale dei programmi di screening oncologici, Regione Emilia-Romagna, Bologna
Noemi Spolti	Medico-Ginecologo, Unità di Ginecologia Preventiva, Istituto Europeo di Oncologia (IEO), IRCCS, Milano
Gianluigi Taddei	Medico-Anatomo Patologo, Synlabmed, Toscana
Galliano Tinacci	Medico-Anatomo Patologo, Direttore del Servizio di Anatomia Patologica Pistoia-Pescia, USL Toscana centro
Maria Lina Tornesello	Biologo, Istituto Nazionale Tumori, IRCCS Fondazione Pascale, Napoli
Maria Grazia Troncione	Medico-Ginecologo, Responsabile di programma di screening, ASL Napoli 1 centro, Napoli
Maria Concetta Tufi	Medico-Ginecologo, Responsabile di programma di screening, ASL Roma 6, Roma
Simona Venturoli	Biologo-Virologo, ASL Ospedaliero Universitaria di Bologna, Policlinico S. Orsola, Bologna
Gianfranco Zannoni	Prof. Associato-Anatomopatologo, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma
Manuel Zorzi	Medico-Epidemiologo, Aziendazero, Padova

**Tabella 1.** *Composizione del panel specifico per la raccomandazione sul follow-up post trattamento CIN2-3*

### **Costituzione dell’Evidence Review Team**

Vista la presenza di un ERT che ha già lavorato per le prime 6 raccomandazioni sul follow-up post trattamento del GISCi, l’ERT per questa raccomandazione è stato costituito dal CTS integrando il gruppo pre-esistente, Francesco Venturelli (Coordinatore e *Developer*), Anna Iossa, Carmen Beatriz Visioli, Paolo Giorgi Rossi, Ilaria Ghini.

## **Prioritarizzazione dei PICO**

I PICO inclusi in questo capitolo delle linee guida sono stati prioritarizzati dal *panel* su proposta del CTS. Le domande cliniche sono state formulate sulla base di un diagramma di flusso di un ipotetico follow-up per le donne trattate per CIN2 o CIN3.

I quesiti putativi sono stati formulati dal CTS e poi sottoposti al *panel* che li ha valutati per il livello di priorità e ha integrato con proposte su ulteriori domande. Il processo di prioritarizzazione ha previsto due *round* di consultazione del *panel*: nel primo il panel ha valutato la pertinenza e la possibilità di accorpate o ulteriormente dividere, o integrare una lista di possibili quesiti proposti dal CTS; nel secondo *round* una lista integrata sulla base dei commenti del *panel* è stata sottoposta per una votazione di priorità. La domanda sull'intervallo per il rientro a screening delle donne uscite dal follow-up dopo negatività dei test è stata proposta dal *panel* e integrata dal CTS.

Dall'analisi delle linee guida esistenti è emerso che alcuni quesiti erano stati analizzati recentemente dalla società scientifica multidisciplinare GISCi con una metodologia simile a quella adottata dalle "Linee guida condivise". In particolare, il processo di ricerca, sinossi e valutazione delle evidenze era uguale. Il CTS ha dunque deciso di intraprendere un processo di *adoption* delle raccomandazioni del GISCi pubblicate nel 2018.

I quesiti a cui davano risposta le raccomandazioni GISCi sono state integrati nella lista dei quesiti prioritarizzati, accogliendoli nella loro formulazione in sei PICO.

I restanti quesiti sono stati anch'essi formulati in PICO. La lista dei PICO completa del capitolo è riportata nel box I che riporta anche la numerazione che verrà poi adottata per i riferimenti nella descrizione della metodologia usata.

È opportuno notare che, per guidare la definizione e prioritarizzazione dei PICO, il gruppo di lavoro del GISCi aveva precedentemente condotto una revisione sistematica di contesto per individuare i fattori prognostici rilevanti. Tale revisione sistematica ha permesso di identificare sottopopolazioni rilevanti su cui focalizzare

PICO specifici o di guidare le considerazioni per sottogruppi. I metodi della revisione sistematica dei fattori prognostici sono riportati brevemente nel paragrafo relativo alle revisioni sistematiche.

Allo scopo di quantificare la dimensione del problema per ogni singolo PICO preso in considerazione, il gruppo di lavoro ha raccolto dati originali da due programmi di screening italiani, Firenze e Ferrara, in un periodo in cui i due programmi hanno utilizzato test HPV e citologia come test di follow-up. La scelta dei due programmi è stata dettata dalla disponibilità di dati completi sul follow-up di almeno 24 mesi con approccio di coorte *population-based* (erano incluse tutte le donne trattate su lesioni identificate dal programma di screening) delle donne trattate con dettagliate informazioni sui risultati di tutti gli esami eseguiti; inoltre i due programmi di screening nel periodo considerato hanno adottato un protocollo di follow-up che accoglieva le raccomandazioni del GISCi pubblicate nel 2018, dando così informazioni rilevanti per quantificare le sottopopolazioni di ogni PICO e il rischio associato di CIN2+ a 24 mesi. Una breve descrizione delle caratteristiche della coorte e di come sia stata definita nei due centri è riportata nei paragrafi metodologici che seguono.

### **Prioritarizzazione degli *outcome***

Per ogni PICO si è proceduto a un *brainstorming* per individuare gli *outcome* pertinenti alla domanda clinica che fossero realmente importanti per poter prendere una decisione sulla base degli effetti desiderati e indesiderati che le due opzioni valutate nel PICO comportano per la donna.

È apparso subito evidente che gli *outcome* erano comuni per alcuni gruppi di PICO e si è così proceduto a dei processi di prioritarizzazione degli *outcome* per gruppi di PICO e non per singoli PICO. Il processo di prioritarizzazione prevede una prima fase di *brainstorming* in cui si prepara una prima lista basata sulla letteratura e sulle precedenti esperienze di letteratura e si sottopone al *panel* per commenti, integrazioni e proposte di raggruppamento per concetto clinico sottostante. Il processo di raggruppamento degli *outcome* per concetto sottostante è fondamentale per una corretta prioritarizzazione, altrimenti può succedere che due *outcome* che mirano a valutare uno stesso concetto sotteso (es. rischio di CIN3+ e rischio di CIN2+) siano

percepiti come alternativi dai *panellisti* e finiscano per competere per il giudizio di priorità. Si è poi proceduto a prioritarizzare i gruppi di *outcome* e poi all'interno dei gruppi, classificati come 'importante o critico', si è considerato quali *outcome* si ritenessero più diretti nel misurare il concetto clinico sottostante.

Il box riporta gli *outcome* valutati importanti o critici per ogni PICO.

	<i>Descrizione breve del PICO</i>	<i>Outcome inclusi</i>
1	Test HPV vs Pap test	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Accuratezza diagnostica (falsi positivi, falsi negativi, veri positivi, veri negativi) (CRITICO);</li> <li>● Numero di accertamenti necessari (CRITICO);</li> <li>● Incidenza cancri invasivi (CRITICO)</li> </ul>
2	Co-testing HPV+Pap test vs test HPV	
3	Co-testing HPV+Pap test vs Co-testing HPV+Pap test+colposcopia	
4	Intervallo trattamento controllo: 6 mesi vs 12 mesi	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Incidenza cancri invasivi (CRITICO)</li> <li>● Numero di colposcopie necessarie (CRITICO);</li> </ul>
5	Numero di episodi di follow- up: 1 vs 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Incidenza cancri invasivi (CRITICO)</li> <li>● Rischio CIN3+ (IMPORTANTE);</li> <li>● Rischio CIN2+ (IMPORTANTE);</li> <li>● Numero di episodi di follow-up necessari (IMPORTANTE);</li> <li>● Numero di colposcopie necessarie (IMPORTANTE);</li> </ul>
6	Tempo fra primo e secondo episodio: 6 mesi vs 12 mesi	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Incidenza cancri invasivi (CRITICO)</li> <li>● Numero di colposcopie necessarie</li> </ul>

		(CRITICO);
7	Genotipizzazione HPV per valutare persistenza tipo specifica vs HPV senza tipizzazione	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Incidenza cancri invasivi (CRITICO)</li> <li>● Accuratezza diagnostica (falsi positivi, falsi negativi, veri positivi, veri negativi) (CRITICO)</li> </ul>
8	Intervallo di ritorno a screening: 3 anni vs 5 anni	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Numero di colposcopie (CRITICO)</li> <li>● Numero episodi di follow- up (CRITICO)</li> <li>● Identificazione e trattamento di CIN2 e CIN3 regressive (sovradiagnosi) (CRITICO)</li> <li>● Incidenza cancri invasivi (CRITICO)</li> <li>● Esiti neonatali conseguenti a trattamenti delle CIN2 e CIN3 (CRITICO)</li> </ul>
9	Intervallo post colposcopia negativa in donne HPV-/cito L-SIL: 6 mesi vs 12 mesi	
10	Intervallo post colposcopia negativa in donne HPV+/cito L-SIL: 6 mesi vs 12 mesi	
11	Intervallo post colposcopia negativa in donne HPV+/cito negativa: 6 mesi vs 12 mesi	
12	LEEP vs controllo a 3/6 mesi in donne HPV-/cito H-SIL/colposcopia negativa, giunzione non visibile	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Incidenza cancri invasivi (CRITICO)</li> <li>● Numero di trattamenti totali (CRITICO)</li> <li>● Numero di LEEP diagnostiche non necessarie (CRITICO)</li> <li>● Esiti neonatali conseguenti a trattamenti delle CIN2 e CIN3 (CRITICO)</li> <li>● Esiti neonatali conseguenti a LEEP diagnostica (CRITICO)</li> <li>● Numero di episodi di follow- up (IMPORTANTE)</li> </ul>
13	LEEP vs controllo a 3/6 mesi in donne HPV+/cito H-SIL/colposcopia negativa, giunzione visibile	
14	LEEP vs controllo a 3/6 mesi in donne HPV+/cito H-SIL/colposcopia negativa, giunzione non visibile	

15	Uso colposcopia in aggiunta al co-testing nei controlli successivi al primo vs co-testing senza colposcopia	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Accuratezza diagnostica (falsi positivi, falsi negativi, veri positivi, veri negativi) (CRITICO)</li> <li>● Incidenza cancri invasivi (CRITICO)</li> <li>● Identificazione e trattamento di CIN2 e CIN3 regressive (sovradiagnosi) (CRITICO)</li> <li>● Esiti neonatali conseguenti a trattamenti delle CIN2 e CIN3 (IMPORTANTE)</li> </ul>
----	---	--

### **Valutazione di eleggibilità delle raccomandazioni per 'adoption'**

Il CTS ha acquisito il materiale completo a supporto delle raccomandazioni. Ha così potuto valutare la qualità delle revisioni sistematiche, la trasparenza del processo e le valutazioni del *panel*.

Il CTS ha ritenuto la metodologia adottata e i materiali preparatori sufficientemente ben documentati per accettarli come evidenze a supporto di raccomandazioni delle "Linee Guida condivise". Il CTS ha anche deciso di non proporre per l'adozione nessuna delle raccomandazioni, ma di procedere a una procedura di adattamento con rivalutazione punto per punto degli EtD *frameworks*.

### **Valutazione della validità delle revisioni sistematiche utilizzate per le raccomandazioni originali**

Il CTS ha interrogato il *panel* sulla necessità di aggiornare la revisione sistematica principale su cui si basavano i sei PICO da sottoporre alla procedura di *adoption*.

Il CTS e il *panel* hanno ritenuto che non fosse necessario aggiornare la revisione sistematica in quanto:

- il numero di lavori trovati per il confronto fra test HPV, citologia e co-testing era già molto elevato;
- l'eterogeneità fra studi molto bassa;
- una revisione sistematica uscita nel 2017 riporta valori di accuratezza per il test HPV simili a quelli trovati dalla revisione GISCi 2016 (Arbyn 2017);
- inoltre, da una rapida ricognizione della letteratura condotta su PubMed non è emerso alcun lavoro uscito negli ultimi 4 anni che portasse risultati sostanzialmente differenti da quelli ottenuti nella sintesi delle evidenze basata sulla revisione sistematica aggiornata ad agosto 2016;
- la revisione sistematica è stata condotta esclusivamente su PubMed. Sebbene questa limitazione non sia considerata accettabile per una buona revisione sistematica, le giustificazioni portate dagli autori della revisione sono state ritenute valide nel caso specifico: la strategia di ricerca era basata su una precedente revisione sistematica condotta da Kocken et al. pubblicata nel 2012 che includeva articoli pubblicati fra il 2003 e il 2011; la revisione precedente ha incluso tre archivi (PubMed, Embase.com and Wiley/Cochrane Library), ma tutti gli 8 studi inclusi erano presenti e identificati dalla ricerca in PubMed.

## **Descrizione delle revisioni sistematiche condotte**

### *Strategie di ricerca*

È stata condotta una prima revisione sistematica per chiarire il ruolo dei fattori prognostici e informare eventuali considerazioni sui sottogruppi. La domanda di ricerca è stata formulata secondo il formato *Population Exposure Comparison Outcome* (PECO) (Morgan 2018) per guidare la ricerca. Altre sette revisioni sistematiche sono state condotte per informare le 8 domande cliniche riportate in tabella. Queste domande sono state formulate secondo il formato *Population Intervention Comparison Outcome* (PICO). Nella tabella sono riportate le domande e la relativa stringa di ricerca; per gli altri PICO 8-14 non sono state condotte revisioni sistematiche e la quantificazione degli effetti desiderati/indesiderati è stata fatta sulla base di modelli.

Tutte le revisioni sistematiche, con l'eccezione della revisione utilizzata per la domanda 7 relativa alla



tipizzazione, sono state condotte unicamente su PubMed e sono state tutte basate su un'ampia stringa di ricerca che ha fornito il pool di documenti pertinenti. All'interno di questo pool è stata poi applicata la domanda sui criteri di inclusione ed esclusione specifici. La strategia di ricerca si basava su una precedente revisione sistematica di Kocken et al. pubblicata nel 2012 (Kocken 2012) e comprendeva documenti dal 2003 al 2011, ma i criteri di inclusione sono stati adattati ai sei PICO e alla domanda prognostica; l'aggiornamento della ricerca ha riguardato dal 1/1/2011 al 31/8/2016, mentre la ricerca completa includeva i documenti pubblicati dal 1/1/2003 al 31/8/2016.

Per la domanda numero 7 sull'uso della tipizzazione, sono state identificate due recenti revisioni della letteratura con quesiti di ricerca che includevano il quesito relativo al PICO proposto per questa raccomandazione: Hoffman 2017 e Bottari 2019. Si è deciso dunque di partire dall'unione dei due insiemi di articoli individuati dalle due revisioni e di procedere alla valutazione dei criteri di inclusione.

Per la sola revisione sistematica sui fattori prognostici, sono state incluse alcune revisioni sistematiche e non si è proceduto alla rivalutazione degli studi originali.

Per le altre domande si è proceduto con delle modellizzazioni informate anch'esse dalle revisioni della letteratura, ma in varie combinazioni descritte nel dettaglio nei metodi di ogni raccomandazione.

#### *Criteri di inclusione e di esclusione*

Per tutti gli studi relativi alle domande sui fattori prognostici e per le domande 1-6 e 15, era necessario che i test utilizzati nel follow-up fossero almeno citologia e test HPV per i tipi di virus ad alto rischio, il primo episodio era di 12 mesi o meno dal trattamento. I criteri di esclusione erano: popolazione esclusivamente o ad alto rischio di infezione da HIV, donne trattate per tumori microinvasivi, adenocarcinoma in situ o VAIN; donne prevalentemente di età inferiore ai 25 anni; trattamento ablativo, trattamenti non chirurgici per CIN (cioè chemio o radioterapia).

Per le domande diagnostiche (1, 2 e 3): sono stati inclusi studi se l'*outcome* era stato valutato con biopsia guidata da colposcopia o random in tutte le donne o almeno in tutte le donne risultate positive a uno dei due test.

Per la domanda 7, oltre ai criteri d'inclusione adottati per gli altri PICO diagnostici, sono stati inclusi gli studi

che fornissero informazioni separate su falsi positivi, falsi negativi, veri positivi e veri negativi separatamente per HPV 16 o 16/18 o 16 e 18 separatamente e altri tipi ad alto rischio (tipizzazione parziale), o separatamente per gruppi di tipi virali (almeno 4 gruppi di tipi ad alto rischio, tipizzazione estesa).

I risultati delle ricerche sono stati selezionati per la pertinenza da un revisore e quindi il testo completo è stato analizzato da due revisori indipendenti per valutare la questione dei criteri di inclusione ed esclusione specifici. I giudizi discordanti sono stati risolti per consenso esaminando i documenti con un terzo revisore.

Il processo di identificazione, screening e inclusione per le ricerche delle domande sui fattori prognostici, 1-6 e 15 è riassunto nella figura con diagramma di flusso PRISMA. Per la domanda 7 si rimanda all'EtD e alle pubblicazioni originali di Hoffman 2017 e Bottari 2019.

#### *Estrazione dei dati*

Per ogni studio, sono stati estratti i dati sul numero di partecipanti, tipo di trattamento, *setting* di studio (screening organizzato o spontaneo), età media, durata e tempistica del follow-up, caratteristiche dei test, uso della colposcopia e tipo di valutazione, CIN2 o peggio (CIN2+), CIN3 o peggio (CIN3+) e tumori; sono stati estratti i risultati dei test di donne con e senza CIN2+ confermato; sono state estratte anche le stime di sensibilità e specificità aggiustate per il *bias* di accertamento, se fornite dagli autori. È stata estratta qualsiasi analisi di sottogruppo proposta dagli autori.

#### *Valutazione del rischio di distorsione e della certezza delle evidenze*

Per valutare il rischio di *bias* di ogni singolo studio, è stato usato il QUADAS2 (*Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies*) per tutti gli studi diagnostici (Whiting 2011). Per gli studi che riportano risultati a lungo termine (non solo l'accuratezza diagnostica trasversale) è stato usato il ROBINS-I per gli studi non randomizzati (Sterne 2016).

Per ogni *outcome*, le statistiche descrittive degli studi e delle donne incluse sono state riassunte nelle tabelle *Summary of Finding*. Sono state calcolate stime meta-analitiche di sensibilità e specificità; utilizzando la prevalenza media osservata della malattia, è stato stimato il numero atteso di falsi positivi e veri positivi, falsi

negativi e veri negativi; le stime e i relativi intervalli di confidenza sono stati calcolati utilizzando il pacchetto “midas” in STATA 13.0. Il metodo per il calcolo della stima *pooled* e della varianza delle stime tiene conto della numerosità degli studi e della non indipendenza dei risultati di sensibilità e specificità.

Per i risultati a lungo termine, sono stati calcolati anche l'incidenza cumulativa e i rischi relativi. In questo caso la stima puntuale è stata calcolata tenendo conto della numerosità degli studi individuali e la varianza è stata calcolata con modelli a effetti casuali in presenza di alta eterogeneità, altrimenti ad effetti fissi.

Secondo i criteri GRADE, l'evidenza può essere declassata da alta a moderata, bassa o molto bassa considerando il disegno dello studio (qui abbiamo considerato il doppio test e gli studi di coorte adeguati come studi randomizzati per le domande incluse), rischio di *bias*, indiretto, riproducibilità/eterogeneità dei risultati, precisione delle stime, presenza di *bias* di pubblicazione. Al contrario, può essere potenziato se l'associazione è particolarmente forte, in presenza di effetto dose-risposta o di noti *bias* che vanno nella direzione di sottostimare l'effetto (Balslem 2011). Nel caso dello schema per la valutazione dei test diagnostici, la certezza complessiva dell'evidenza è la sintesi dei giudizi su 4 componenti: la certezza sull'accuratezza del test, la certezza sugli effetti diretti del test, la certezza sugli effetti del *management* a valle del test, la certezza che a un determinato risultato del test consegua il *management* previsto.

#### *Inclusione della sintesi delle evidenze nel sistema GRADE*

Per le domande 1, 2, 3, 7 e 15 è stato adottato il modulo GRADE per la diagnostica mentre per le domande 4, 5 e 6 è stato adottato il modulo GRADE per gli interventi (Guyatt 2011).

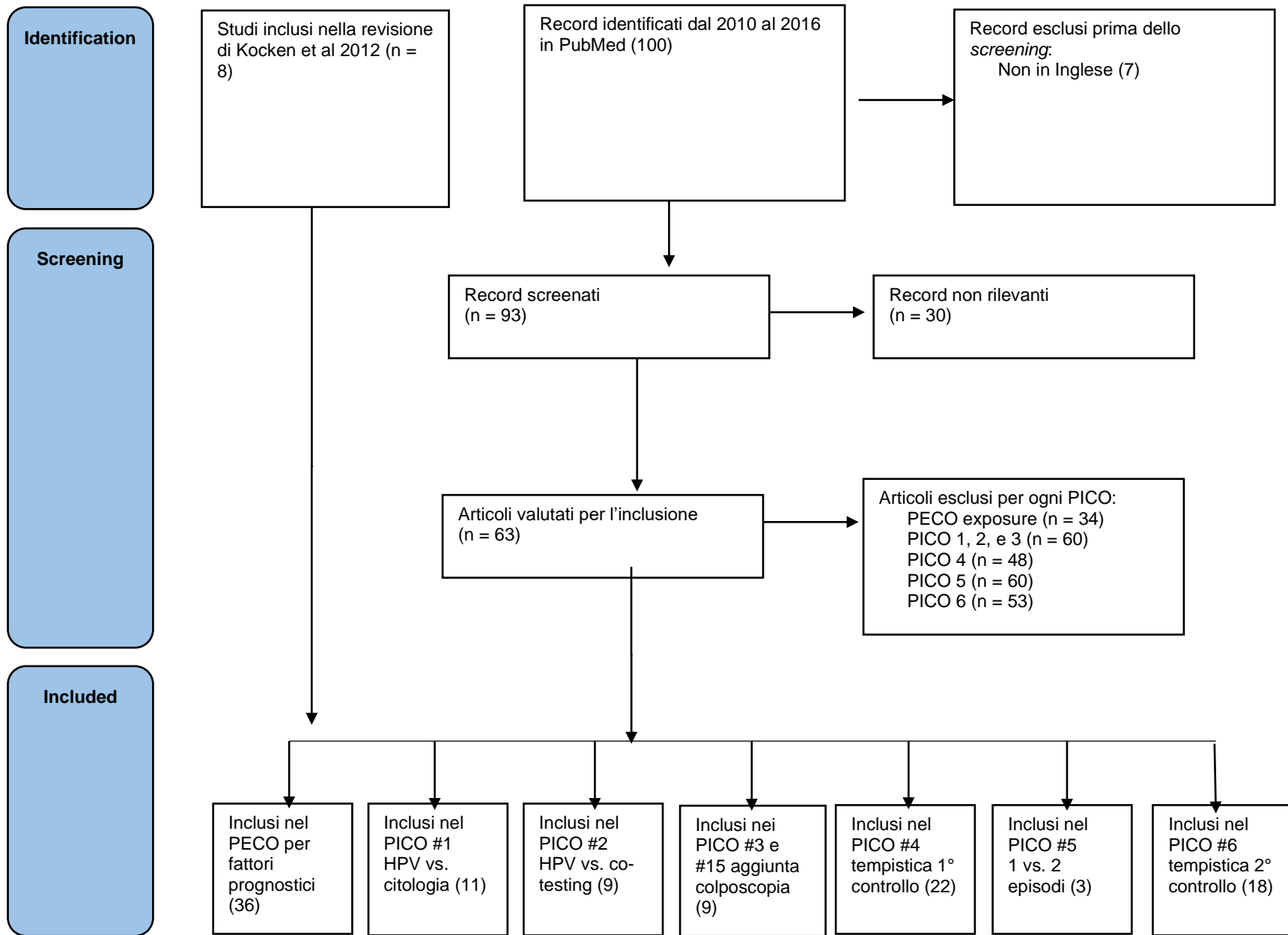
In breve, il quadro di riferimento per la decisione guida il *panel* nel giudizio circa le evidenze sugli effetti desiderabili e indesiderabili, la certezza dell'evidenza, i valori dati al risultato dalle donne, i costi, l'equità, la fattibilità e l'accettabilità del nuovo test o dell'intervento rispetto al test standard o alla gestione standard.

Per quanto riguarda le evidenze sui costi e la costo efficacia, si è deciso di non prendere in considerazione questi ambiti nelle situazioni in cui i costi di intervento e comparatore sono confrontabili o bassi, oppure nelle situazioni in cui il numero dei casi interessati nella popolazione in esame è minimo.

Tabella. PICO (*Population, Intervention/Exposure, Comparison, Outcomes*) e stringa di ricerca per i quesiti 1-6, 7,15

Domanda	Popolazione	Intervento/ esposizione	Confronto	Outcome	Stringa di ricerca	
Fattori prognostici	Donne trattate per CIN2 o CIN3	Margini positivi in HPV-positive Margini positivi in HPV-negative età >50 alta carica virale Citologia basso grado HPV 16 Trattamento per CIN3	Margini negativi in HPV-positive Margini negativi in HPV-negative Età <=50 Bassa carica virale Citologia alto grado HPV non-16 Trattamento per CIN2	Rischio cumulative di CIN2+ (almeno 24 mesi di follow-up)	("Cervical Intraepithelial Neoplasia"[Mesh] AND ("Neoplasm Recurrence, Local"[Mesh] OR "Neoplasm, Residual"[Mesh]) AND ("follow up" [Text Word] OR "prediction"[Mesh] OR "Neoplasm Recurrence, Local/prevention and control"[Mesh]) AND (english[Filter])).	
#1 e #2 quale test	Donne trattate per CIN2 o CIN3	HPV test	Pap test	CIN2+ (or CIN3+) test di riferimento istologia: falsi positivi, falsi negativi, veri positivi veri negativi; numero di colposcopie necessarie; incidenza di cancri invasivi		
#3 aggiunta colposcopia primo episodio		Co-testing (HPV + Pap test)	HPV test			
		Aggiungere colposcopia al co-testing	Co-testing (HPV + Pap test)			
#4 intervallo per primo episodio	Donne trattate per CIN2 o CIN3	Primo episodio di follow-up 6 mesi dopo l'intervento	Primo episodio di follow-up 12 mesi dopo l'intervento	Cancri identificati al primo episodio o diagnosticati fra il trattamento e il primo episodio; positività al primo episodio		
#5 numero episodi	Donne trattate per CIN2 o CIN3 e negative al primo episodio di follow-up	Un episodio negativo di follow-up prima di tornare a screening	Due episodi negativi di follow-up prima di tornare a screening	Incidenza cumulativa di cancri invasivi; Incidenza cumulativa di CIN3+; Incidenza cumulativa di CIN2+; Numero di episodi di follow-up necessari; numero di colposcopie necessarie		
#6 intervallo per secondo episodio		Intervallo di 6 mesi fra primo episodio negativo e secondo episodio di follow-up	Intervallo di 12 mesi fra primo episodio negativo e secondo episodio di follow-up	Identificazione di cancri invasivi al secondo episodio; numero di colposcopie necessarie		
#7 uso tipizzazione	Donne trattate per CIN2 o CIN3 con HPV test positivo e citologia negativa al primo episodio di follow-up	Test di genotipizzazione HPV per confermare il tipo virale presente nella lesione trattata	Test HPV senza genotipizzazione	CIN2+ (or CIN3+) test di riferimento istologia: falsi positivi, falsi negativi, veri positivi veri negativi; numero di colposcopie necessarie; incidenza di cancri invasivi		Hoffman 2017 e Bottari 2019
#15 aggiunta colposcopia altri episodi	Donne trattate per CIN2 o CIN3, con co-testing positivo nel precedente controllo di follow-up in assenza di lesione CIN2+	Aggiungere colposcopia al co-testing	Co-testing (HPV + Pap test)	CIN2+ (or CIN3+) test di riferimento istologia: falsi positivi, falsi negativi, veri positivi veri negativi; numero di colposcopie necessarie; incidenza di cancri invasivi		Come domanda #3

Figura. Diagramma di flusso PRISMA per l'identificazione, lo screening e l'inclusione della letteratura nel PECO sui fattori prognostici e nei PICO 1-6 e 15.



## Bibliografia del capitolo metodologico

Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):401-6.

Bottari F, Iacobone AD, Passerini R, Preti EP, Sandri MT, Cocuzza CE, Gary DS, Andrews JC. Human Papillomavirus Genotyping Compared with a Qualitative High-Risk Human Papillomavirus Test After Treatment of High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Systematic Review. *Obstet Gynecol.* 2019 Sep;134(3):452-462. doi: 10.1097/AOG.0000000000003409.

Guyatt GH, Oxman AD, Schünemann HJ, Tugwell P, Knottnerus A. GRADE guidelines: a new series of articles in the *Journal of Clinical Epidemiology*. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):380-2.

Hoffman SR, Le T, Lockhart A, Sanusi A, Dal Santo L, Davis M, McKinney DA, Brown M, Poole C, Willame C, Smith JS. Patterns of persistent HPV infection after treatment for cervical intraepithelial neoplasia (CIN): A systematic review. *Int J Cancer.* 2017 Jul 1;141(1):8-23. doi: 10.1002/ijc.30623. Epub 2017 Feb 27

Kocken M, Uijterwaal MH, de Vries AL, Berkhof J, Ket JC, Helmerhorst TJ, et al. High-risk human papillomavirus testing versus cytology in predicting post-treatment disease in women treated for high-grade cervical disease: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2012;125(2):500-7.

Morgan RL, Whaley P, Thayer KA, Schünemann HJ. Identifying the PECO: A framework for formulating good questions to explore the association of environmental and other exposures with health outcomes. *Environ Int.* 2018;121(Pt 1):1027-1031.

Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ.* 2016;355: i4919.

Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al; QUADAS-2 Group. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med.* 2011;155(8):529-36.

## *Appendice*– Commenti Revisori Esterni e Risposte del GDL

Si riportano le osservazioni dei revisori esterni e le modifiche apportate e condivise con il *panel* degli esperti sulle raccomandazioni 1-15.

Reviewer	Argomento	Commento	Cambiamenti effettuati dal GDL
SF	Background	L'informazione rischio di recidiva del 5-10% si avvantaggerebbe di un confronto con il rischio di CIN2/3 nella popolazione generale, per contestualizzare le decisioni di follow-up;	Abbiamo specificato che il rischio di CIN3 è almeno 10/20 volte più alto che nella popolazione generale nell'introduzione alle LLGG
CG	Background	Non è esplicitato con chiarezza se nelle donne HPV+ è implicito il dover eseguire un test citologico <i>reflex</i>	È stato esplicitato il management in caso di positività dell'HPV e del co-testing e la necessità di avere la colposcopia informata dalla citologia. Background PICO #1 e #2
SDA	Editing	Suggerirei di uniformare il codice-colore nelle diverse flow-chart dei documenti, perchè in un caso il colore identifica anche un tipo di raccomandazione differente (forse il verde sarebbe più indicato per raccomandazione a favore?) mentre in altri casi rosso/verde indicano comparatore e intervento a prescindere dalla direzione della raccomandazione finale	Accolto
SDA	Editing	In alcune raccomandazioni sono riportati gli esiti delle votazioni mentre in altre no: ai fini della consistenza interna al progetto converrebbe utilizzare sempre la stessa modalità	Abbiamo chiarito meglio la differenza fra <i>adolopment</i> e nuove raccomandazioni nei metodi, specificando che in caso di <i>adolopment</i> il panel poteva decidere di non votare
SF	Editing	La grafica e l'editing dei report delle domande potrebbero essere migliorati, es. le figure ad albero capovolto si leggono a volte male anche per la scelta di colori troppo scuri (azzurro) come fondo di scritte nere. Alcune tabelle con molteplici colonne spezzano le parole e, soprattutto, certi risultati numerici in modo spiacevole	Accolto
CG	Editing	Non mi è chiara la decisione di utilizzare un testo con uso alternato di inglese e italiano: ritengo preferibile l'uniformità della lingua utilizzata rendendo la consultazione sicuramente più immediata e meno confondente	Accolto



SF	Evidenze	<p>Trovarei utile nelle revisioni della letteratura chiarire quali studi sono meta-analisi e quali singoli indagini (o la eventuale sovrapposizione tra i due tipi di pubblicazioni). Mi sembra anche che si tenda a dicotomizzare gli studi (si/no) rispetto alla domanda piuttosto che considerarne il potere statistico, a volte estremamente diverso</p>	<p>È stata aggiunta un'ampia sezione nei metodi in cui sono spiegate le metodologie generali delle revisioni sistematiche e delle meta-analisi. Il peso che lo studio, una volta incluso nella meta-analisi, ha sul valore puntuale della sintesi è inversamente proporzionale alla varianza della stima, dunque più lo studio è potente ed ha poca incertezza nella stima, più questo peserà nel definire il valore sintetico. Questo è stato specificato nel nuovo capitolo sui metodi delle revisioni sistematiche aggiunto alla parte generale.</p> <p>Solo per il PECO sui fattori prognostici sono state incluse revisioni sistematiche senza rivalutare gli studi originali. Questi sono stati comunque inclusi con le numerosità complessive e con l'incertezza delle stime meta-analitiche.</p> <p>Nella nuova versione del testo abbiamo tentato di evitare la schematizzazione nel riassumere i risultati.</p>
CG	Evidenze	<p>Opportunità di aggiornare la letteratura e i dati. Lo studio, infatti, fonda le indicazioni delle linee guida a partire da una metanalisi degli studi sul tema. Dunque, se così, non può non considerare gli studi degli ultimi anni. Altrimenti, partiamo già con dati "vecchi", se, come del resto gli AA stessi raccomandano, occorre una revisione triennale (vedi Metodologia). Non sono convinto della motivazione fornita dagli AA riguardo la mancanza di bibliografia aggiornata: se si conclude che la letteratura degli ultimi anni non porta risultati sostanzialmente differenti, ciò significa che tale letteratura è stata consultata: dunque, perché non considerarla, tanto più che talora sono citati lavori più recenti? La ricerca secondaria, come ovvio, dipende dagli studi di ricerca primaria individuati, per cui l'approfondimento e l'aggiornamento bibliografico è cruciale, tanto più in un momento, come l'attuale, in cui le evidenze sono in continuo mutamento con le "<i>living systematic reviews</i>" (Elliot et al. J Clin</p>	<p>Condividiamo le considerazioni del revisore in generale, ma sull'argomento specifico il gruppo di lavoro ha espresso un giudizio differente. La motivazione della scelta di non aggiornare la revisione sistematica è riportata nel paragrafo "Valutazione di eleggibilità delle raccomandazioni per <i>l'adoption</i>" che ora è stato arricchito con il paragrafo "Valutazione della validità delle revisioni sistematiche utilizzate per le raccomandazioni originali".</p> <p>È stata aggiunta anche una estesa giustificazione dell'uso di PubMed come unica fonte per l'aggiornamento della revisione sistematica in questo caso specifico.</p>

		Epidemiol 2017, 91:23-30). Pertanto, indicherei una ricerca aggiornata ad almeno 6-12 mesi, usando più database, a parte <i>Pubmed</i> , come <i>Embase</i> , <i>Cochrane</i> , <i>CINAHL</i> . Se si cerca solo su <i>Pubmed</i> (come mi sembra di capire) è possibile che non siano stati individuati tutti gli studi che dovevano essere inclusi secondo il PICO	
CG	Evidenze	Importante usare i criteri GRADE adattati per il tipo di studio ( <i>diagnostic test accuracy meta-analysis</i> ), come del resto risulta fatto. Il tipo di GRADE usato sicuramente è quello per il DTA ( <a href="https://www.equator-network.org/reporting-guidelines/prisma-dta/">https://www.equator-network.org/reporting-guidelines/prisma-dta/</a> ), però non mi è chiaro se sia stato utilizzato l'aggiornamento del PRISMA Statement 2020 che, rispetto alla versione precedente, presenta cambiamenti significativi.	Le revisioni sistematiche sono solo uno dei metodi strumentali alla costruzione di raccomandazioni. Nelle presenti raccomandazioni le revisioni sistematiche sono state riportate in modo sintetico utilizzando il PRISMA statement precedente al 2020 dato che il percorso delle LLGG è iniziato nel 2019 (anche perché le revisioni sistematiche sono del 2016). È stato comunque aggiunto un diagramma di flusso come richiesto dal PRISMA, oltre ad un'ampia sessione di metodi delle revisioni sistematiche e delle meta-analisi.
SF	Popolazione	Citerei nel titolo delle raccomandazioni che si applicano a donne non immunodepresse/HIV+;	Il suggerimento viene recepito e inserito nello <i>scoping</i> . Per motivi di semplificazione e leggibilità, non sarà inserito nel titolo di ogni raccomandazione, ma nella definizione sintetica della popolazione. Dove pertinente, verrà esplicitato nelle <i>subgroup considerations</i> .
CG	Popolazione	Non vi sono indicazioni sulle categorie particolari di: gravidanza, immunodepressione, under 25 e over 65.	È stato aggiunto un paragrafo nello <i>scoping</i> in cui si precisa che per le donne in gravidanza valgono le stesse indicazioni relative al prelievo di primo livello e alla buona pratica presente nei manuali di clinica; le donne immunocompromesse sono escluse; la LG esplicita nel testo che le raccomandazioni si applicano a tutte le età, anche se le evidenze sono disponibili soprattutto per donne in età da screening.
CG	Popolazione	Non vi sono indicazioni di <i>management</i> in caso di pandemia	Si è ritenuto opportuno aggiungere nello <i>scoping</i> un'osservazione sul come prioritizzare le colposcopie in caso di pandemia. Il rischio di questa popolazione di donne in follow-up post trattamento è intermedio fra il rischio al primo e al secondo livello. In caso di pandemia se ne dovrà tenere

			conto per la prioritizzazione, anche nel bilancio fra rischio oncologico e rischio infettivo pandemico. Un'osservazione simile è stata riportata per il pico #6 dove come criterio per scegliere fra i due intervalli 6 vs 12 mesi
SF	Outcome	Trovo difficile scartare la mancanza di influenza sul follow-up di un CIN2 rispetto a un CIN3	È stata condotta una revisione sistematica per identificare i fattori prognostici. Donne trattate per CIN3 hanno un rischio leggermente maggiore di quelle trattate per CIN2, ma le evidenze disponibili non sono quasi mai distinte. Il concetto è riportato nelle <i>subgroup considerations</i> , esplicitando meglio la poca differenza di rischio.
SDA	EtD	Il testo relativo al giudizio sulla certezza delle evidenze degli effetti del test (R1) e del management (R1, R2) non sembra riferirsi direttamente alla qualità delle evidenze in termini di certezza/incertezza	Per errore erano invertiti i giudizi sintetici sul link test/management (quello corretto è moderato) e sugli effetti del <i>management</i> (alto)
SDA	EtD	Sono espressi dei giudizi da parte del <i>panel</i> diversi da “I do not know” senza che vi sia una spiegazione del rationale e in assenza o scarsità di evidenze riportate per: equity (R1-R12), cost-effectiveness (R1, R5, R6), values (R5, R6), feasibility (R5, R6), balance of effects (R6), acceptability (R6)	Abbiamo avuto cura di spostare tutti questi commenti nelle <i>additional considerations</i> . È prassi comune che il <i>panel</i> , in virtù della sua esperienza e della sua multidisciplinarietà, si esprima con considerazioni aggiuntive su temi per i quali non sono state trovate o non siano proprio state cercate evidenze perché ritenuto non ragionevole lo sforzo o perché era estremamente improbabile che si trovasse qualche studio.
CG	EtD	<i>Domanda 1: Effetti Desiderati/indesiderati</i> Su quale criterio viene giudicato “vantaggio moderato” l'individuazione, su 1000 donne in follow-up, di 12 lesioni di alto grado in più e un “effetto indesiderato di piccola entità” l'esecuzione di 34 colposcopie in più, tenendo conto che la colposcopia, dagli stessi AA, è considerata un intervento invasivo in altre parti del documento (domanda 15-Anticipated Outcome)?  <i>Quanto è certo il legame tra i risultati dei test e il management?</i> Perché Il giudizio sintetico è “alto” mentre nella ricerca di “evidenza delle prove” si	Abbiamo esplicitato nelle <i>additional consideration dei desirable effects</i> che 12 lesioni su 34 colposcopie corrisponderebbe a un valore predittivo positivo delle colposcopie aggiuntive del 35%, molto più alto di qualsiasi altro motivo di invio in colposcopia attualmente previsto dai protocolli di screening (VPP per la citologia in Italia circa 17% per l'HPV circa 13%). Da aggiungere in <i>additional considerations</i> .  Abbiamo esplicitato che la certezza degli effetti, del caso di un test diagnostico, è definita dal livello di certezza sull'accuratezza, sugli effetti diretti del test, sull'effetto del

		<p>parla di una moderata certezza?  <i>Certezza degli effetti del test</i>          La certezza degli effetti di HPV vs PAP nel giudizio sintetico viene considerata moderata. Non mi è chiaro perché, nella domanda 2, Co-Testing vs HPV, la certezza degli effetti viene considerata alta, pur a parità di valutazioni nella ricerca delle prove dell'evidenza</p>	<p><i>management</i> e sul link risultato del test/<i>management</i>. Le 4 componenti differenti fanno la certezza generale dell'evidenza che applicando un test si ottenga un determinato beneficio di salute. Generalmente il giudizio generale è pari al livello più basso dei 4. Abbiamo esplicitato perché il giudizio finale è di moderata certezza. Abbiamo aggiunto nei metodi una frase sul metodo GRADE nella valutazione della certezza delle evidenze per i diagnostici.</p>
SDA	EtD	<p>Il giudizio espresso per balance of effects nella R2 non sembra coerente con il testo incluso nell'EtD</p>	<p>Individuato come Errore: la considerazione deve essere inserita nelle <i>implementation considerations</i>.</p>
CG	EtD	<p><i>Domanda 2: Effetti Desiderati/Indesiderati</i>          Sulla base di quale criterio nel giudizio sintetico è valutato un vantaggio piccolo la possibilità di individuare 3 lesioni in più su 1000 donne?          Gli AA, inoltre, reputano che 70 colposcopie in più su 1000 donne siano un numero consistente di falsi positivi ma, come nella domanda 1, un effetto indesiderato minimo, vista la non invasività dell'esame, diversamente da quanto sostengono in altre parti del documento (domanda 15- Anticipated Outcome). Pertanto, in questo caso, non si dà rilievo all'aspetto del <i>discomfort</i> per la donna e, inoltre, non si dà rilievo alla possibilità di un numero maggiore di biopsie.  <i>Certezza dell'evidenza del risultato test/management</i>          Vedi sopra  <i>Quanto certo è il legame tra i risultati dei test e il management?</i>          Come mai Il giudizio sintetico è alto mentre nelle decisioni delle prove dell'evidenza si esprime una moderata certezza?  <i>Bilanciamento degli effetti</i></p>	<p>Abbiamo esplicitato nelle <i>additional consideration</i> dei <i>desirable effects</i> che un VPP di circa il 4% è un valore basso per l'invio in colposcopia, e, per confronto, è appena sotto la soglia di accettabilità individuata a suo tempo per l'invio diretto dell'ASC-US in colposcopia.</p> <p>È stato cambiato “non invasiva” in “scarsa invasività”</p> <p>Per errore erano invertiti i giudizi sintetici sul link test/<i>management</i> (quello corretto è moderato) e sugli effetti del <i>management</i> (alto). Inoltre, il testo relativo alla certezza del management era stato copiato due volte nel PICO2.</p> <p>Era un mero errore: la frase è da riportare nelle considerazioni per l'implementazione.</p>

		<p>Nella ricerca della evidenza il bilanciamento tra gli effetti desiderabili e indesiderabili è valutato a favore del <i>co-testing</i>, mentre nel giudizio sintetico non viene favorito nessuno dei due, né l'intervento né il confronto.</p> <p><i>Costi /benefici</i>  Gli AA si dichiarano a favore dell'HPV test nelle considerazioni aggiuntive, mentre nel giudizio sintetico si riferisce che mancano studi. Nelle conclusioni gli AA sostengono che le evidenze disponibili non indicano un significativo vantaggio a favore dell'uno o dell'altro, portando come spiegazione l'impossibilità di dare una raccomandazione verso l'una o l'altra delle 2 opzioni in quanto le differenze tra i gruppi di falsi negativi sono piccole e l'aumento dei costi è moderato. Ciò contrasta con quanto giudicato in questa stringa (cioè, a favore dell'HPV test). Mi sembra che l'incremento dei falsi positivi non sia da considerarsi irrilevante, per cui la scelta del solo HPV test mi sembra moderatamente raccomandabile.</p> <p><i>Accettabilità</i>  Ci sono studi sull'accettabilità? Su quale base si giudica l'intervento più accettabile del confronto?</p>	<p>Il <i>panel</i> ha valutato diversamente. In questo giudizio hanno avuto peso i costi moderati, che rendono poco pesante il giudizio sulla costo-efficacia, e la valutazione negativa sull'accettabilità del HPV test da solo.</p> <p>Non sono stati valutati studi sull'accettabilità, ma dal giudizio del <i>panel</i> è risultato evidente che il solo HPV non fosse accettabile per la gran parte dei professionisti, soprattutto in una fase in cui si proponeva una forte riduzione del numero di episodi e della durata del follow-up, rispetto alle pratiche in uso fino ad allora.</p>
CG	EtD	<p><i>Domanda 3: Effetti indesiderati</i>  Perché un giudizio “moderato” a fronte di una “motivazione forte” espressa nella ricerca delle prove di evidenza e considerazioni aggiuntive?  <i>Certezza della evidenza dell'accuratezza del test</i>  Perché un giudizio sintetico “moderato” a fronte di forti perplessità sull'accuratezza del test espresse nella ricerca delle evidenze?  <i>Accettabilità</i>  Ci sono studi in merito agli assunti descritti</p>	<p>Sebbene non siano riportati esiti di votazioni, non ritenute opportune in fase di <i>adoption</i> per confermare i giudizi del <i>panel</i> precedente, la raccomandazione, così come ogni singolo giudizio espresso, sono il frutto di una discussione che ha visto diversi punti di vista, valori e sensibilità confrontarsi.</p> <p>Queste differenti considerazioni sono state ben colte dal revisore.</p> <p>Il <i>panel</i> però ha raggiunto un consenso in una raccomandazione finale neutrale, dove però la giustificazione fosse trasparente anche nei suoi punti deboli e desse delle chiare priorità nella possibilità di implementare una o l'altra</p>

		<p>nella ricerca delle prove di evidenza?  <i>Considerazioni conclusive</i>          Secondo gli AA, è scelta la colposcopia non perché essa fornisca un contributo rilevante all'aumento di sensibilità per le lesioni preinvasive rispetto all'HPV test e al Pap test, ma in quanto monitora gli esiti del trattamento chirurgico. Ma la valutazione dello stato della cervice dopo l'intervento può essere fatta dal clinico con osservazione speculare diretta: il contributo della colposcopia per valutare gli eventuali esiti chirurgici indesiderati è minimo e non certo (giudizio peraltro condiviso dagli AA).          Attualmente andrebbe invece raccomandata l'ecografia transvaginale come metodica efficace nella predizione ed individuazione di parto pretermine nelle gravidanze ad alto rischio.          La colposcopia è sempre un esame di 2° livello che crea disagi ed ansia aggiuntiva nelle pazienti.          Coerentemente con quanto sostenuto, la raccomandazione a condizione dovrebbe essere contro la colposcopia (sul cui disagio sembra esserci accordo), mentre gli AA esprimono la raccomandazione a condizione né a favore né contro l'effettuazione della colposcopia.</p>	<p>opzione.</p>
SDA	EtD	<p>Il giudizio espresso a sfavore dell'intervento nella R5 non appare coerente con i giudizi espressi in desirable e undesirable effects</p>	<p>ERRORE. <i>Large</i> deve essere sostituito con <i>Small undesirable</i> (confronto con PICO 3)</p>
CG	EtD	<p><i>Domanda 6: Sintetiche considerazioni conclusive</i>          Entrambi gli intervalli sono sicuri e anche se non vi sono elementi per ipotizzare che l'aumento di esami e colposcopie differisca in modo rilevante, proprio in virtù del fatto</p>	<p>Il numero di episodi è sempre due in entrambe le ipotesi e anche il numero di test da fare è molto simile nelle due opzioni. È stato esplicitato nelle considerazioni aggiuntive.           La raccomandazione 5 riguarda invece il numero di episodi ed è condizionata a favore dei 2 episodi, sebbene il bilancio</p>

		che non ci sono evidenze su questi esiti e che comunque un test in più determina sicuramente disagio e ansia nella donna, oltre un sovraccarico per la struttura, il confronto andrebbe privilegiato e dunque la raccomandazione a condizione dovrebbe essere a favore del confronto.	fra effetti desiderati e indesiderati fosse possibilmente a favore del singolo episodio, ma il panel ha dato molto peso al giudizio sulla mancanza di accettabilità del singolo episodio nel contesto italiano.
CG	EtD	<i>Domanda 7: Considerazioni conclusive</i> Le prove contro l'intervento sono ben sintetizzate nelle conclusioni. La creazione di un nuovo algoritmo non è attuabile ovunque e renderebbe inoltre le linee guida meno omogenee sul territorio nazionale. In attesa di prove più certe a favore della genotipizzazione, privilegierei una raccomandazione a condizione contro l'intervento.	Il protocollo di <i>follow-up</i> , nella sua logica, rimane inalterato sia nell'ipotesi di applicare la genotipizzazione sia di non applicarla. La raccomandazione suggerisce solo la possibilità di sfruttare l'informazione trattando le nuove infezioni come tali (cioè a minor rischio) e non come un <i>biomarker</i> di persistenza della lesione trattata. La raccomandazione neutrale è apparsa la più ragionevole all'unanimità. Nel <i>background</i> si è spiegato meglio il rationale.
CG	EtD	<i>Domanda 9: Considerazioni conclusive</i> La giustificazione "a parità dei rischi e dei benefici che derivano dall'intervento e del confronto, l'intervento (controllo a 6 mesi) viene privilegiato perché riduce la durata di follow-up e, conseguentemente, il periodo di incertezza e ansia in cui si trova la paziente durante l'attesa del controllo successivo" a favore dell'intervento non risulta giustificata da dati convincenti. La scelta di una delle due opzioni dovrebbe essere "raccomandazione a condizione sia per l'intervento che per il confronto".	La considerazione riportata è stata sollevata dalla rappresentante dei pazienti, che ha riportato come una situazione ansiogena il tempo di attesa fra un episodio e l'altro in presenza di un test positivo. Questa considerazione è stata ritenuta di buon senso e non contestabile. Abbiamo specificato su cosa si basi la considerazione.
CG	EtD	<i>Domanda 10: Considerazioni conclusive</i> Stesse considerazioni del punto 9. In questo caso, a mio avviso andrebbe tenuto conto e valutato lo stato ansiogeno delle pazienti che, dopo il primo controllo a 6 mesi, sono ancora HPV positive.	In queste donne si applicherà di nuovo un intervallo di 6 mesi. La probabilità di clearance purtroppo non aumenta aumentando l'intervallo fra episodi, a causa delle reinfezioni. Abbiamo comunque specificato la valutazione della rappresentante delle pazienti.
CG	EtD	<i>Domanda 11: Considerazioni conclusive</i>	Abbiamo specificato su cosa si basi la considerazione.

		Stesse considerazioni del punto 9.	
CG	EtD	<i>Domanda 12: Considerazioni conclusive</i> Gli AA decidono per una “raccomandazione a condizione o per l'intervento o per il confronto”.	
CG	EtD	<i>Domanda 13: Considerazioni conclusive</i> Gli AA decidono per una “raccomandazione a condizione per l'intervento”.	
CG	EtD	<i>Domanda 14: Considerazioni conclusive.</i> Gli AA decidono per una “raccomandazione a condizione o per l'intervento o il confronto”.	
SDA	EtD	Suggerirei di sintetizzare in messaggi-chiave le implementation considerations di R12-R14	È stato separato il paragrafo sulla definizione di colposcopia negativa dalle altre considerazioni.
SF	EtD	Mi pare prevalga una tendenza ad accettare i controlli ripetuti ma ad essere molto conservativi rispetto al ritrattamento  es. <i>Domanda 14:</i> la scelta di EQUAL mi sembra discutibile: con una giunzione non visibile alla colposcopia, una LEEP potrebbe prevalere su controllo 3/6 mesi, almeno a certe condizioni. (vedi risultati rispetto al rischio di carcinoma dopo AGC dell'ottimo Katki et al, 2013).	Le potenziali conseguenze sugli esiti riproduttivi hanno pesato molto sulla decisione. Nelle considerazioni per sottogruppi si sono date indicazioni sui fattori che possono indirizzare la scelta esplicitandone il razionale, sperando così di facilitare una scelta condivisa fra clinico e paziente. Il punto centrale delle tre raccomandazioni 12-14 è la scelta condivisa sulla base delle preferenze di una valutazione di pro e contro. L'AGC è escluso dalla popolazione di questa raccomandazione
CG	EtD	<i>Considerazioni su 12, 13, 14</i>  Vi è una discrepanza di valutazione tra questi ultimi tre quesiti, soprattutto tra il 13 e il 14. Infatti, a giudizi sintetici identici mentre nel quesito 13 viene data una” raccomandazione a condizione all'intervento”, nel 14, in cui la lesione presenta le stesse caratteristiche ma è gravata dalla condizione di non visibilità colposcopica, viene data “raccomandazione a condizione per l'intervento o per il confronto” e, pertanto, una indicazione non certa sulla strategia da seguire.	La raccomandazione neutrale non è da interpretarsi in questo contesto come una strategia “non certa” bensì come una certezza di dover valutare insieme la scelta terapeutica. Il punto centrale delle tre raccomandazioni 12-14 è la scelta condivisa sulla base delle preferenze di una valutazione di pro e contro. La raccomandazione condizionata a favore dell'osservazione, nel caso della GSC visibile, non differisce molto in questo contesto e la giustificazione così come le considerazioni per i sottogruppi rendono chiaro che esistono condizioni in cui la LEEP è accettabile.



	<p>Nella scelta tra una delle due opzioni in questi ultimi 3 quesiti, sarebbe opportuno consigliare la revisione critica dei preparati sia istologici che citologici.</p> <p>La domanda comune ai 3 quesiti è “Controllo 3/6 mesi con co-testing o LEEP immediata”</p> <p>Perché è stato introdotto un possibile controllo a 3 mesi con minor possibilità di variazioni del quadro clinico laboratoristico rispetto a 6 mesi?</p> <p>Nella stringa “costi benefici” a favore dell’una dell’altra opzione non è stato espresso da parte dei pannellisti nessun parere, mentre invece a mio avviso i costi sono maggiori dei benefici.</p> <p>Quello che mi spinge a fare questa asserzione è che purtroppo la terapia escissionale con ansa diatermica, che nasce come metodica ambulatoriale eseguita sotto guida colposcopica, molto spesso, a quasi 30 anni dalla sua introduzione in Italia, non viene usata in maniera corretta. L’intervento, per garantire la massima radicalità e per ridurre al minimo quantità di tessuto asportato, deve essere eseguito sotto guida colposcopica con anche miglior controllo della emostasi e riduzione delle complicanze. L’intervento viene eseguito in molti ospedali nelle sale operatorie dove non sono presenti strumentazione e spazi dedicati a questo tipo attività. Inoltre, molto spesso l’intervento viene fatto in anestesia generale che, oltre agli effetti collaterali tipici della metodica, necessita di esami del sangue e elettrocardiogramma, degenza di mezza giornata e non è esente, anche se si verificano</p>	<p>È stata aggiunta una considerazione nelle <i>implementation consideration</i> sulla riletture dei vetrini con citologia di alto grado in caso di discordanza citologia/colposcopia/istologia come nelle donne relative alle raccomandazioni 12-14.</p> <p>Interventi e comparatori sono scelti in base a ciò che è stato proposto in letteratura e/o nella pratica clinica italiana. Inoltre, si è deciso di procedere con la formulazione di un PICO per confrontare due interventi solo quando fosse ragionevole aspettarsi qualche differenza negli esiti fra un intervento e l’altro: non si è ritenuto opportuno fare un PICO per la differenza fra 3 e 6 mesi nel controllo delle donne con citologia di alto grado e colposcopia negativa.</p> <p>Queste condizioni (citologia di alto grado e colposcopia negativa in donne trattate per CIN2/3) sono molto rare e riguardano un numero esiguo di donne e dunque le considerazioni sui costi hanno un peso molto limitato. Inoltre, le voci che determinano i costi non vanno in direzione univoca, ma nella strategia con co-testing si hanno più episodi e test (incluse le colposcopie), mentre nella strategia con LEEP si hanno più trattamenti e meno episodi e test di follow-up. Non è facile quantificare esattamente quale strategia sia più conveniente, ma il <i>panel</i> ha reputato che qualsiasi differenza ci fosse non fosse rilevante per la decisione da prendere, dato l’impatto esiguo sul budget (poche donne all’anno in tutta Italia).</p> <p>Inoltre, il costo del trattamento di 1785€, stimato per l’HTA report del 2012, non è stato considerato per questi PICO e non corrisponde al costo di una LEEP, bensì alla media di tutti i trattamenti (inclusi quelli per cancro invasivo) e dei costi del follow-up post trattamento.</p>
--	--	---

		<p>raramente, da complicanze. Tutto questo porta uno spropositato costo unitario della LEEP da voi ipotizzato in 1785 €.</p> <p>I pannellisti si sono espressi nel giudizio finale “Raccomandazione a condizione o per LEEP o per <i>il co-testing</i>”.</p> <p>Sono state valutate le osservazioni sopra riferite?</p>	
SF	Formulazione quesiti	<p>La scelta di quale approccio funga da “Intervento” non mi è sempre chiara: personalmente sceglierei sempre come intervento la procedura “più impegnativa” per dare in sinossi un’immagine rapida della strategia prevalentemente preferita (piuttosto fare “troppo” che “troppo poco”).</p>	<p>Siamo d’accordo che è un punto debole e che alcune scelte risultano contro-intuitive. Purtroppo, sono state votate in questo modo e risulta complicato cambiare tutte le frasi.</p> <p>Però in sinossi abbiamo abbandonato il concetto di intervento e comparatore e abbiamo sempre espresso la raccomandazione in modo esplicito richiamando la strategia consigliata o raccomandata e quella non consigliata.</p>
SF	Formulazione raccomandazioni	<p>Mi piacerebbe anche sapere, se ne avete un’idea, quale pratica tenda a prevalere in Italia nel caso di risposta “either intervention”. Sospetto che sia spesso scelto il trattamento più prudentiale e interventista</p>	<p>In alcuni casi il trattamento più accettabile e più praticato è chiaramente riportato: raccomandazione #3, #4, #5, #6. In altri casi non abbiamo evidenze.</p>
SF	Formulazione raccomandazioni	<p>A volte le scelte più “impegnative” sono giustificate con l’opportunità di poter diminuire il peso dei controlli successivi, ma non mi sembra questo sia sempre il caso.</p>	<p>Questo rationale è stato esplicitato nella preferenza come considerazione per l’implementazione verso il co-testing anziché l’HPV da solo. In effetti il co-testing era l’unica strategia che fosse stata provata con un solo episodio e ciò ci permetteva il confronto uno vs. due episodi. La raccomandazione però per il numero di episodi è condizionata a favore dei 2 episodi, dunque il revisore ha colto effettivamente il punto, ma non prendere in considerazione il co-testing non avrebbe nemmeno permesso di valutare la strategia ad un episodio soltanto</p>
CG	Formulazione raccomandazioni	<p>Talora non è perspicuo il criterio in base al quale viene espresso il giudizio sintetico, e ciò sia in relazione a quanto viene detto, contestualmente, nella descrizione analitica, sia in relazione con giudizi espressi in altre parti.</p>	<p>Nelle giustificazioni si è cercato di spiegare meglio come i singoli giudizi hanno influenzato la decisione finale del <i>panel</i>.</p>

Linee guida condivise per la prevenzione del carcinoma della cervice  
uterina.

Follow-up post trattamento CIN2 e CIN3

*Allegato 2 – Evidence to Decision framework ed  
evidenze scientifiche*

## Raccomandazioni adottate dal GDL mediante metodo GRADE-Adolopment

### DOMANDA 1

Nel follow-up delle donne trattate per CIN 2 e CIN 3 dovrebbe essere utilizzato il test HPV o il Pap test?

<b>POPOLAZIONE:</b>	Donne trattate per CIN2 o CIN3. Non sono incluse donne immunodepresse o HIV+
<b>INTERVENTO:</b>	Test HPV
<b>CONFRONTO:</b>	Pap test
<b>SCOPO DEL TEST:</b>	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.
<b>RUOLO DEL TEST:</b>	Identificare l'infezione da HPV con tipi a rischio oncogeno.
<b>TRATTAMENTI ASSOCIATI:</b>	Invio in colposcopia per effettuare biopsia colpo-guidata ed eventualmente trattamento delle lesioni pre-invasive.
<b>OUTCOMES ANTICIPATI:</b>	Prevenzione del cancro invasivo
<b>SETTING:</b>	Screening organizzato della cervice uterina, secondo livello
<b>PROSPETTIVA:</b>	Programma di screening organizzato
<b>BACKGROUND:</b>	<p>Le donne trattate per CIN2 o CIN3 hanno un rischio fra il 5% e il 10% di avere una recidiva o residuo di CIN2+.</p> <p>L'infezione persistente da HPV tipi oncogeni è la causa necessaria, ma non sufficiente del cervicocarcinoma.</p> <p>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.</p> <p>In caso di positività al test la donna dovrà effettuare una colposcopia per eventualmente ottenere una biopsia colpo-guidata per accertare l'eventuale recidiva. In caso di invio in colposcopia è opportuno che la donna effettui un Pap test il cui risultato sia disponibile al colposcopista prima di effettuare l'esame colposcopico, in analogia a quanto previsto dalle linee guida per lo screening cervicale.</p> <p>Se il referto istologico accerta una CIN2 o più grave alla donna sarà proposto un trattamento chirurgico, generalmente conservativo dell'organo.</p>

**SOTTOGRUPPI:** 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.

**CONFLITTO D'INTERESSI:**

## VALUTAZIONE

<b>Problema</b> Il problema è prioritario?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input type="radio"/> Probabilmente no</li> <li><input type="radio"/> Probabilmente sì</li> <li><input checked="" type="radio"/> Sì</li> <li><input type="radio"/> Varia</li> <li><input type="radio"/> Non noto</li> </ul>	<p>Attualmente le Linee Guida italiane prevedono sia il Pap test, 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>	
<b>Precisione del test</b> Quanto è accurato il test?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Molto inaccurato</li> <li><input type="radio"/> Inaccurato</li> <li><input type="radio"/> Accurato</li> <li><input checked="" type="radio"/> Molto accurato</li> <li><input type="radio"/> Varia</li> <li><input type="radio"/> Non noto</li> </ul>	<p>11 studi sono stati inclusi nell'analisi che confrontano direttamente l'accuratezza del test: Cecchini 2004, Sarian 2004, Alonso 2006, Kreimer 2006, Verguts 2006, Smart 2010, Heymans 2011, Kocken 2011, Ryu 2012, Torne 2012, Gosvig 2015.</p>	<p>In sintesi, il test HPV è più sensibile e meno specifico del Pap test. Alle evidenze ricavate dagli studi di follow-up ricalcano sostanzialmente quelli osservati in studi su popolazioni di referral in colposcopia e di screening (LLGG Europee 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>

<b>Effetti desiderabili</b>		
Quanto sono sostanziali gli effetti desiderabili previsti?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Trascurabili</li> <li>○ Piccoli</li> <li>● Moderati</li> <li>○ Grandi</li> <li>○ Varia</li> <li>○ Non noti</li> </ul>	<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 un aumento di 34 colposcopie per 1000 donne testate sia un effetto indesiderato di piccola entità.</p>	<p>12 lesioni su 34 colposcopie corrisponderebbero a un valore predittivo positivo delle colposcopie aggiuntive del 35%, più alto di qualsiasi altro motivo di invio in colposcopia attualmente previsto dai protocolli di screening (VPP per la citologia in Italia circa 17% per l'HPV circa 13%).</p> <p>Si deve tenere conto che il maggior valore predittivo negativo potrà ragionevolmente ridurre il numero di episodi di follow-up, rendendo gli effetti indesiderati ancora minori fino a ridurre il numero totale di colposcopie. Ciò dipende dalle risposte ai PICO 3, 4, 5.</p>
<b>Effetti indesiderabili</b>		
Quanto sono sostanziali gli effetti indesiderabili previsti?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Grandi</li> <li>○ Moderati</li> <li>● Piccoli</li> <li>○ Trascurabili</li> <li>○ Varia</li> <li>○ Non noti</li> </ul>	<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 un aumento di 34 colposcopie per 1000 donne testate sia un effetto indesiderato di piccola entità.</p>	<p>12 lesioni su 34 colposcopie corrisponderebbero a un valore predittivo positivo delle colposcopie aggiuntive del 35%, più alto di qualsiasi altro motivo di invio in colposcopia attualmente previsto dai protocolli di screening (VPP per la citologia in Italia circa 17% per l'HPV circa 13%).</p> <p>Si deve tenere conto che il maggior valore predittivo negativo potrà ragionevolmente ridurre il numero di episodi di follow-up, rendendo gli effetti indesiderati ancora minori fino a ridurre il</p>

		numero totale di colposcopie. Ciò dipende dalle risposte ai PICO 3, 4, 5
--	--	--

**Certeza dell' evidenza di accuratezza del test**  
 Quale è la certeza complessiva della evidenza di accuratezza del test?

<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Molto bassa</li> <li>○ Bassa</li> <li>○ Moderata</li> <li>● Alta</li> <li>○ Non sono stati inclusi studi</li> </ul>	<p>Il gruppo ha valutato l'evidenza disponibile sull'accuratezza e non ci sono incertezze sulla maggiore sensibilità del test HPV: gli 11 studi hanno casistica rilevante per la questione (evidenza diretta); hanno risultati consistenti; la stima è precisa.</p> <p>Per la specificità non ci sono incertezze sulla minore specificità del test: gli 11 studi hanno casistica rilevante per la questione; hanno risultati consistenti; la stima è precisa.</p>	<p>Il gruppo tiene conto anche delle evidenze indirette da altre popolazioni.</p>

**Certeza delle evidenze degli effetti del test**  
 Quale è la certeza complessiva delle evidenze per eventuali benefici diretti critici o importanti, effetti avversi o onere del test?

<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Molto bassa</li> <li>○ Bassa</li> <li>○ Moderata</li> <li>● Alta</li> <li>○ Non sono stati inclusi studi</li> </ul>		<p>I due test hanno modalità di prelievo identiche per la donna.</p> <p>I tempi di esecuzione sono inferiori per HPV, ma simili se si vuole effettuare un prelievo che permetta poi l'esecuzione di un test citologico.</p> <p>Gli altri effetti indesiderati sono inclusi nei falsi positivi.</p> <p>Sulla base di queste osservazioni il panel ritiene che la certeza sulla sostanziale assenza di un differenziale fra i due test per gli effetti diretti sia alta.</p>

**Cetezza delle evidenze degli effetti del management.**

Quale è la certezza complessiva delle evidenze degli effetti del management che è guidata dai risultati del test?

<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Molto bassa</li> <li>○ Bassa</li> <li>○ Moderata</li> <li>● Alta</li> <li>○ Non sono stati inclusi studi</li> </ul>	<p>Studi di follow- up mostrano una riduzione dei cancri a 5 anni (vedi riferimenti per PICO successivi).</p> <p>Il nesso fra lesioni CIN di alto grado e cancro è certo, ma la probabilità di progressione in tempi brevi è bassa (McCredie 2008).</p>	<p>La probabilità di progressione delle lesioni di alto grado verso cancro invasivo è bassa, ma accertata. Non vi sono dubbi che identificare le lesioni di alto grado in questo setting sia un vantaggio e possa ridurre la progressione delle recidive verso cancri invasivi (WHO 2013).</p> <p>Sulla base di queste considerazioni il panel ritiene che la certezza degli effetti del management, sia alta.</p>

**Certezza delle evidenze del risultato/management del test**

Quanto è certo il legame tra risultati del test e decisioni nel management?

<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Molto bassa</li> <li>○ Bassa</li> <li>● Moderata</li> <li>○ Alta</li> <li>○ Non sono stati inclusi studi</li> </ul>		<p>Il management per le donne positive è la colposcopia sulla base di tutti i protocolli attualmente in uso. La sensibilità della colposcopia è bassa a confronto dell'HPV test e della citologia (Mustafa 2016) e operatore e attrezzatura dipendente.</p> <p>Il tasso bioptico varia da operatore e centro, come evidente dalle survey ONS.</p> <p>Tutte queste considerazioni portano il panel a considerare moderata la certezza, in quanto il protocollo è unico, ma la conduzione dell'approfondimento può variare.</p>

**Certezza degli effetti**

Quale è la certezza complessiva dell' evidenza degli effetti del test?

<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Molto bassa</li> </ul>		<p>Sulla base delle valutazioni sul livello di</p>



<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Bassa</li> <li>● Moderata</li> <li>○ Alta</li> <li>○ Non sono stati inclusi studi</li> </ul>		<p>certezza sugli effetti diretti del test, sull'effetto del management e sul link risultato del test/management, il panel giudica che l'entità dell'effetto sulla riduzione d'incidenza di cancri invasivi non possa essere stimata con certezza alta, ma solo moderata.</p>
---	--	---

### Valori

C'è un'importante incertezza o variabilità su quanto le persone valutano i risultati principali?

<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ C'è incertezza o variabilità importante</li> <li>● Possibile incertezza o variabilità importante</li> <li>○ Probabilmente non c'è incertezza o variabilità importante</li> <li>○ Non c'è incertezza o variabilità importante</li> </ul>	<p>Un solo studio valuta la percezione della rilevanza dei falsi negativi nelle donne. Le donne valutano molto rilevante il rischio di recidiva soprattutto nel caso di margini positivi (NHS 2004).</p>	<p>Da evidenze indirette le donne valutano molto meno rilevanti l'esito falso positivo (<a href="https://healthcare-quality.jrc.ec.europa.eu/sites/default/files/Guidelines/EtDs/ECIBC_GLS_EtD_screening_50-69.pdf">https://healthcare-quality.jrc.ec.europa.eu/sites/default/files/Guidelines/EtDs/ECIBC_GLS_EtD_screening_50-69.pdf</a>). Per questo outcome è ragionevole che la variabilità sia più alta.</p>

### Bilancio degli effetti

Il bilancio degli effetti desiderabili e indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?

<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Favorisce il confronto</li> <li>○ Probabilmente favorisce il confronto</li> <li>○ Non favorisce né il confronto né l'intervento</li> <li>○ Probabilmente favorisce l'intervento</li> <li>● Favorisce l'intervento</li> <li>○ Varia</li> <li>○ Non noto</li> </ul>		<p>Il gruppo valuta che il bilancio sia nettamente in favore dei vantaggi.</p>

<b>Risorse necessarie</b> Quanto è grande il fabbisogno di risorse (costi)?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Grandi costi</li> <li>○ Costi moderati</li> <li>○ Costi e risparmi trascurabili</li> <li>● Risparmi moderati</li> <li>○ Grandi risparmi</li> <li>○ Varia</li> <li>○ Non noto</li> </ul>	Non sono state condotte revisioni	<p>In presenza di laboratorio centralizzato per HPV primario l'impatto sui costi è minimo.</p> <p>Se si considerano conseguenze su protocolli a valle (PICO 3, 4, 5) i costi sono molto probabilmente minori con HPV.</p>
<b>Certezza di evidenza del fabbisogno di risorse.</b> Quale è la certezza di evidenza del fabbisogno di risorse (costi)?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Molto bassa</li> <li>○ Bassa</li> <li>○ Moderata</li> <li>○ Alta</li> <li>● Non sono stati inclusi studi</li> </ul>		<p>I costi sono stimati con precisione da studi su HPV primario. L'estensione di questi dati al test applicato in follow-up è ragionevole solo se il programma effettua il test anche per il primo livello. (HTA report 2012)</p>
<b>Costo efficacia</b> L'analisi di costo-efficacia dell'intervento favorisce l'intervento o il confronto?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Favorisce il confronto</li> <li>○ Probabilmente favorisce il confronto</li> <li>○ Non avorisce nè il confronto nè l'intervento</li> <li>● Probabilmente favorisce l'intervento</li> <li>○ Favorisce l'intervento</li> <li>○ Varia</li> <li>○ Non sono stati inclusi studi</li> </ul>		<p>Sulla base delle considerazioni sulle risorse e sul rapporto fra effetti desiderati e indesiderati il panel ritiene che sia probabile che l'intervento sia costo efficace anche in assenza di studi specifici.</p>

<b>Equità</b> Quale sarebbe l'impatto sulla <i>health equity</i> ?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<input type="radio"/> Diminuisce <input type="radio"/> Probabilmente diminuisce <input checked="" type="radio"/> Probabilmente non cambia <input type="radio"/> Probabilmente aumenta <input type="radio"/> Aumenta <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non noto		
<b>Accettabilità</b> L'intervento è accettabile per le principali parti di interesse?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<input type="radio"/> No <input checked="" type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non noto	Non sono disponibili studi sull'accettabilità.	Il panel, sulla base delle differenti esperienze dei componenti, ritiene che donne e professionisti potrebbero non accettare di rinunciare al Pap test.
<b>Fattibilità</b> L'intervento è attuabile?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non noto		Dal momento che i programmi sono passati all'HPV primario, la presenza di laboratorio per test HPV primario in tutti i programmi elimina ogni problema di fattibilità.

## SINTESI DEI GIUDIZI

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non noto
ACCURATEZZA DEL TEST	Molto inaccurato	Inaccurato	Accurato	<b>Molto accurato</b>		Varia	Non noto
EFFETTI ATTESI	Trascurabili	Piccoli	<b>Moderati</b>	Grandi		Varia	Non noto
EFFETTI INDESIDERATI	Grandi	Moderati	<b>Piccoli</b>	Trascurabili		Varia	Non noto
CERTEZZA DELLA PROVA DELL'ACCURATEZZA DEL TEST	Molto bassa	Bassa	Moderata	<b>Alta</b>			Non sono stati inclusi studi
CERTEZZA DELL'EVIDENZA DEGLI EFFETTI DEL TEST	Molto bassa	Bassa	Moderata	<b>Alta</b>			Non sono stati inclusi studi
CERTEZZA DELL'EVIDENZA DEGLI EFFETTI SUL MANAGEMENT	Molto bassa	Bassa	<b>Moderata</b>	Alta			Non sono stati inclusi studi
CERTEZZA DELL'EVIDENZA DEL RISULTATO/MANAGEMENT DEL TEST	Molto bassa	Bassa	Moderata	<b>Alta</b>			Non sono stati inclusi studi
CERTEZZA DEGLI EFFETTI	Molto bassa	Bassa	<b>Moderata</b>	Alta			Non sono stati inclusi studi
VALORI	Importante incertezza o variabilità	<b>Possibile importante incertezza o variabilità</b>	Probabilmente importante incertezza o variabilità	Non importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	Favorisce il	Probabilmente	Non favorisce nè	Probabilmente	<b>Favorisce</b>	Varia	Non noto

	confronto	favorisce il confronto	l'intervento nè il confronto	favorisce l'intervento	<b>l'intervento</b>		
<b>RISORSE RICHIESTE</b>	Grandi costi	Costi moderati	Costi e risparmi trascurabili	<b>Modarati risparmi</b>	Grandi risparmi	Varia	Non noto
<b>CERTEZZA DELLA PROVA DELLE RISORSE RICHIESTE</b>	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			<b>Non sono stati inclusi studi</b>
<b>COSTO EFFICACIA</b>	Favorisce il confronto	Probabilmente favorisce il confronto	Non favorisce nè l'intervento nè il confronto	<b>Probabilmente favorisce l'intervento</b>	Favorisce l'intervento	Varia	Non sono stati inclusi studi
<b>EQUITÀ</b>	Diminuisce	Probabilmente diminuisce	<b>Probabilmente non cambia</b>	Probabilmente aumenta	Aumenta	Varia	Non noto
<b>ACCETTABILITÀ</b>	No	<b>Probabilmente no</b>	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non noto
<b>FATTIBILITÀ</b>	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	<b>Sì</b>		Varia	Non noto

### TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Forte raccomandazione contro l'intervento ○	Raccomandazione a condizione contro l'intervento ○	Raccomandazione a condizione sia per l'intervento che per il confronto ○	Raccomandazione a condizione per l'intervento ○	<b>Forte raccomandazione per l'intervento</b> ●
--	---	---	--	--

## CONCLUSIONI

### Raccomandazione

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

[Raccomandazione forte, qualità delle prove alta]

### Giustificazione

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.

### Considerazioni sui sottogruppi

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.

**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=2.153 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

marginari positivi e lo stato dell'HPV: Ryu (2012) riporta che quando i marginari 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 marginari positivi se avevano un test HPV negativo e una citologia negativa, confermando quanto riportato da Ryu (2012). Palmer 2016 rileva che le donne con marginari 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 tra due gruppi di donne e non trova correlazione tra lo stato dei marginari e la positività del test HPV di follow-up

**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 una modesta associazione fra grado della lesione e probabilità di recidiva (Gaehm Magami 2011; Kreimer 2012; Simoes 2013; Katki 2013; Del Mistro 2015).

### Considerazioni sull'implementazione

In programmi con test HPV primario già in uso i problemi di fattibilità e i costi sono nettamente a favore del test HPV. Anche in programmi in cui il test HPV viene usato per triage delle lesioni ASC-US non possono esserci problemi di fattibilità, ma i costi rimangono più alti.

### Monitoraggio e valutazione

### Priorità di ricerca

Si riportano di seguito il quesito di ricerca e le evidenze emerse relative agli esiti prioritarizzati in fase di definizione dello scopo, secondo il metodo GRADE.

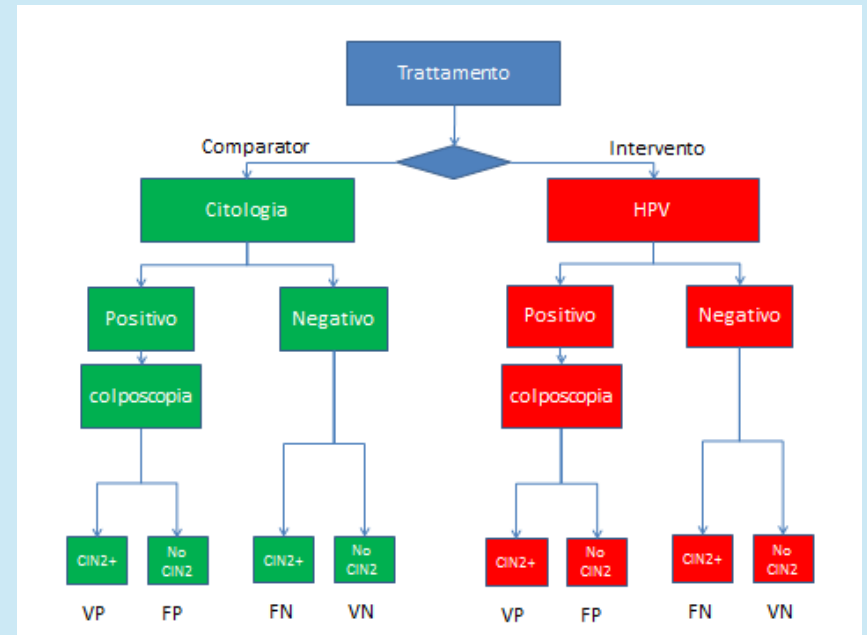
### Raccomandazioni - Domanda 1

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?**

<p><b>POPULATION:</b> Donne trattate per CIN2 o CIN3</p> <p><b>INTERVENTION:</b> HPV</p> <p><b>COMPARISON:</b> Pap test</p> <p><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.</p> <p><b>ROLE OF THE TEST:</b> Identificare l'infezione da HPV tipi a rischio oncogeno.</p> <p><b>LINKED TREATMENTS:</b> Invio colposcopia per effettuare biopsia colpo-guidata ed eventualmente trattamento delle lesioni pre-invasive tramite conizzazione, LEEP, vaporizzazione laser.</p> <p><b>ANTICIPATED OUTCOMES:</b> Prevenzione del cancro invasivo della cervice uterina.</p> <p><b>SETTING:</b> Screening organizzato della cervice uterina.</p> <p><b>PERSPECTIVE:</b> Programma di screening organizzato.</p>	<p><b>BACKGROUND:</b> Le donne trattate per CIN2 o CIN3 hanno un rischio fra il 5% e il 10% di avere una recidiva o residuo di CIN2+.</p> <p>L'infezione persistente da HPV tipi oncogeni è la causa necessaria ma non sufficiente del cervicocarcinoma.</p> <p>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.</p> <p>In caso di positività al test la donna dovrà effettuare una colposcopia ed eventualmente ottenere una biopsia colpo-guidata per accertare l'eventuale recidiva.</p> <p>Se il referto istologico accerta una CIN2 o più grave alla donna sarà proposto un trattamento chirurgico, generalmente ambulatoriale e conservativo dell'organo.</p>
--	--



**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.



## REVISIONE SISTEMATICA

È stata condotta una revisione sistematica comune a tutti i PICO di accuratezza dei test di follow-up impostata sulla seguente definizione:

- *Popolazione:* donne trattate per CIN2 o CIN3
- *Intervento:* test HPV
- *Confronto:* Pap test
- *Outcome:*
  - CIN2+ o CIN3+ falsi positivi, falsi negativi, veri positivi, veri negativi (sensibilità, specificità, valore predittivo positivo valore predittivo negativo);
  - Reference test: istologia
  - positività al test, numero di accertamenti necessari;

- cancri invasivi identificati nel follow-up delle donne negative al test.

## **Search**

Da una prima analisi della metaletteratura è emersa una revisione sistematica (Kocken 2012) i cui obiettivi e PICO erano perfettamente coincidenti con i quelli del gruppo di lavoro. Il periodo di inclusione della revisione sistematica era dal 2003-2011. La restrizione al 2003 era motivata dalla volontà di includere solo studi che utilizzassero test HPV non obsoleti. Si è deciso dunque di aggiornare la revisione di Kocken (2012) utilizzando gli stessi criteri di ricerca, ma rendendoli specifici per la cervice uterina.

La ricerca di Kocken partendo da 2.450 articoli, trovava 8 lavori che soddisfacevano i criteri d'inclusione. La nostra ricerca per il periodo 2011-2016 ha identificato 93 articoli. Come controprova si è verificato che la nostra stringa più specifica identificasse tutti gli 8 articoli identificati da Kocken.

### *Termini Mesh:*

(("Cervical Intraepithelial Neoplasia"[Mesh] AND ("Neoplasm Recurrence, Local"[Mesh] OR "Neoplasm, Residual"[Mesh]) AND ("follow up" [Text Word] OR "prediction"[Mesh] OR "Neoplasm Recurrence, Local/prevention and control"[Mesh] )

**Periodo della ricerca:** dal 1/1/2011 al 31/8/2016. Ricerca effettuata il 31/8/2016

**Banca dati:** PubMed.

## **Criteri d'inclusione ed esclusione**

I *criteri generali di inclusione* degli studi sono: avere un assessment su biopsie colpo-guidate o random almeno per tutte le donne positive ad almeno un test o assessment colposcopico per tutte le donne; avere un controllo almeno entro 12 mesi dall'intervento. Sono stati inclusi tutti gli studi in cui sia stato utilizzato un test DNA per la ricerca del DNA virale dei tipi ad alto rischio o che permettesse di distinguere la positività per i soli tipi ad alto rischio (12 tipi classificati nel gruppo 1, sicuramente cancerogeni per l'uomo, dalla IARC, cui sono aggiunti HPV66 e HPV68 inclusi nei test validati attualmente in commercio).

I *criteri di esclusione* sono stati: popolazione esclusivamente o prevalentemente HIV-positiva, case report, donne vaccinate contro HPV, donne trattate per carcinomi microinvasivi, adenocarcinomi in situ da solo, altri tipi di trattamenti per CIN (chimici, radioterapia), VAIN, donne prevalentemente in fascia d'età non di screening.

I risultati della ricerca sono stati screenati da un ricercatore (CV) per identificare quelli potenzialmente pertinenti sulla base di titolo e abstract.

I lavori potenzialmente pertinenti sono stati poi analizzati come testo completo da due revisori (CV e AI) e in caso di discordanza sono stati discussi in una riunione per trovare un consenso a cui hanno partecipato tre ricercatori (CV, AI, PGR).

### **Estrazione dei Dati**

Dagli studi ritenuti eleggibili sono state estratte le seguenti informazioni: autore, anno, paese, setting (screening organizzato o altro), numero donne incluse, numero eventi di recidiva o nuove lesioni; caratteristiche della popolazione inclusa (età, tipo di lesioni trattate [CIN1, CIN2, CIN3, AIS], tipo di trattamento [LEEP/LEETZ, cono laser, cono lama fredda]), durata follow-up, tipo di test HPV utilizzato, tipo di assessment (colposcopia per tutte, colposcopia solo per le positive a uno dei test), intervallo fra test/episodi follow-up, variabili considerate per analisi di sottogruppo eventuali (stato margini, tipo di lesione, età, tipo di trattamento), presenza di tipizzazione del virus.; TP, FP, TN, FN, sensibilità, specificità, se ricalcolate dagli autori per tenere conto di *ascertainment bias*.

Le variabili di esito sono state estratte da due ricercatori (AI, CV) e in caso di discrepanza, sono state riviste in riunione di consenso con un terzo ricercatore (PGR).

### **Valutazione del rischio di distorsione**

Per valutare il rischio di distorsione dei risultati negli studi è stato utilizzato lo strumento QUADAS2 (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies) per tutti gli studi diagnostici. Per gli studi che presentavano anche o esclusivamente l'esito a lungo termine di cancro in donne negative al test è stato utilizzato lo strumento ROBINS-I per studi non randomizzati. Particolare attenzione si è data ai criteri di accertamento dell'outcome, considerando come accettabili anche gli studi in cui solo donne con almeno un test positivo fossero mandate a biopsia colpo-guidata o random, purché avessero un adeguato follow-up (almeno 24 mesi).

### **Sintesi dei dati e meta-analisi**

Sono riportate statistiche descrittive degli studi e delle donne incluse.

È stato calcolato il rischio complessivo di recidiva/nuova lesione CIN2+ nel follow-up, così come il rischio di cancro invasivo.

Non sono stati calcolate stime meta-analitiche dei rischi relativi visto la natura di double-testing degli studi. Sono riportate sintesi narrative dei casi di cancro invasivo trovati e dei risultati dei test in queste donne.

Per le misure di accuratezza del test, le stime meta-analitiche della sensibilità e della specificità sono state stimate sia includendo tutti gli studi (anche quelli che permettevano di stimare solo una delle due misure) applicando un'ipotesi di indipendenza delle due misure, sia utilizzando un modello gerarchico che tiene conto della correlazione delle due misure all'interno di ogni studio attraverso il pacchetto statistico *midas* per STATA.

In caso non vi fossero particolari differenze nella stima metanalitica e nell'incertezza, è stata considerata la stima ottenuta con il modello con assunzione di indipendenza in quanto permetteva di includere più studi.

Analisi per sottogruppi sono state effettuate per ridefinire e adattare la ricerca ai differenti PICO:

Infine, i dati sono stati riassunti utilizzando le tabelle “*summary of findings*” del programma GRADEpro, per ogni PICO.

### Certezza delle evidenze

La qualità dell’evidenza è stata valutata per ogni singolo outcome seguendo l’approccio metodologico del GRADE. I criteri considerati sono stati il disegno dello studio (considerando studi di double-testing assessment non distorto e follow-up di almeno 24 mesi come il disegno di riferimento), il rischio di *bias*, l’applicabilità delle evidenze al contesto delle raccomandazioni (*indirectness*), l’eterogeneità fra studi, la precisione delle stime, la presenza di un effetto molto forte, la possibilità di un *bias* nella direzione conservativa, la presenza di *publication bias* (Higgins 2011). Per ognuno dei criteri si può definire assente, presente o molto forte. La valutazione della certezza può essere alta, moderata, bassa o molto bassa.

### Risultati della ricerca

Sono stati identificati 93 articoli: 30 sono stati esclusi nella fase di screening dal titolo e/o abstract perché non pertinenti, 63 sono stati analizzati in full text. Dall’analisi dei full text sono stati identificati 3 lavori che uniti agli 8 identificati da Kocken hanno costituito il corpus di 11 articoli utili per tutti i confronti sull’accuratezza dei test.

La tabella mostra i lavori disponibili, le donne incluse e i numeri di veri positivi, falsi positivi, falsi negativi, veri negativi per la citologia e per il test HPV.

	autore	anno	Citologia					HPV test				
			VP	FP	FN	VN	Totale	VP	FP	FN	VN	Totale
1	Cecchini	2004	8	12	2	62	84	9	27	1	47	84
2	Sarian	2004	7	15	0	66	88	7	11	0	70	88
3	Alonso	2006	19	24	5	155	203	23	43	1	136	203
4	Kreimer	2006	25	140	7	313	485	29	164	3	289	485
5	Verguts	2006	4	6	2	60	72	6	15	0	51	72
6	Smart	2010	4	15	0	80	99	4	11	0	84	99
7	Heymans	2011	16	15	5	27	63	21	18	0	24	63
8	Kocken	2011	35	63	10	310	418	39	48	6	325	418
9	Ryu	2012	7	9	2	118	136	12	31	0	140	183
10	Torne	2012	8	26	4	94	132	11	31	1	89	132
11	Gosvig	2015	17	84	4	483	588	20	100	1	467	588
	<b>totale</b>		<b>150</b>	<b>409</b>	<b>41</b>	<b>1768</b>	<b>2368</b>	<b>181</b>	<b>499</b>	<b>13</b>	<b>1722</b>	<b>2415</b>

Tabella delle Prove di evidenza GRADE e di Sintesi dei Risultati (SoF)

**Domanda:** 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?

HPV		Pap test	
Sensibilità	0.93 (95% CI: 0.89 a 0.96)	Sensibilità	0.79 (95% CI: 0.72 a 0.84)
Specificità	0.78 (95% CI: 0.76 a 0.79)	Specificità	0.81 (95% CI: 0.80 a 0.83)

Prevalenza	8%		
------------	----	--	--

Esito	N° degli studi (N° di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono abbassare la qualità delle prove					Effetti per 1.000 pazienti testate		Test di accuratezza QoE
			Rischio di distorsione	Mancanza di generalizzabilità	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	probabilità pre-test di 8%		
								HPV	Pap test	
<b>Veri positivi (VP)</b> (pazienti con recidiva di CIN2+)	11 studi 2415 pazienti	studio trasversale (studio di coorte)	non importante	non importante	non importante	non importante	associazione molto forte	75 (71 a 77)	63 (58 a 67)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
<b>12 più VP in HPV</b>										
<b>Falsi negativi (FN)</b> (pazienti erroneamente classificati come non affetti da recidiva di CIN2+)							5 (3 a 9)	17 (13 a 22)		
<b>12 meno FN in HPV</b>										
<b>Veri negativi (VN)</b> (pazienti senza recidiva di CIN2+)	11 studi 2415 pazienti	studio trasversale (studio di coorte)	non importante	serio	non importante	non importante	associazione molto forte	713 (696 a 730)	747 (731 a 762)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
<b>34 meno VN in HPV</b>										
<b>Falsi positivi (FP)</b> (pazienti classificati erroneamente come aventi recidiva di CIN2+)							207 (190 a 224)	173 (158 a 189)		
<b>34 più FP in HPV</b>										

## Bibliografia

Alonso I, Torné A, Puig-Tintoré LM, Esteve R, Quinto L, Campo E, Pahisa J, Ordi J. Pre- and post-conization high-risk HPV testing predicts residual/recurrent disease in patients treated for CIN 2-3. *Gynecol Oncol.* 2006 Nov;103(2):631-6. doi: 10.1016/j.ygyno.2006.04.016. Epub 2006 Jun 14. PMID: 16780934.

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: 225–228.

Gosvig CF, Huusom LD, Andersen KK, et al. Long-term follow-up of the risk for cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse in HPV-negative women after conization. *Int J Cancer* 2015; 137: 2927–2933.

Gruppo di lavoro GISCI ‘Approfondimenti diagnostici e trattamento’. Manuale del 2° 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](http://www.gisci.it/documenti/documenti_gisci/Manuale_del_II_Livello.pdf) (2010, accessed 16 April 2018).

Gruppo trasversale GISCI sul follow-up post trattamento. Scheda delle evidenze - 6 raccomandazioni [http://www.gisci.it/documenti/documenti\\_gisci/raccomandazioni/Scheda delle evidenze - 6\\_raccomandazioni.pdf](http://www.gisci.it/documenti/documenti_gisci/raccomandazioni/Scheda_delle_evidenze_-_6_raccomandazioni.pdf) (2018, accessed 16 April 2018).

Heymans J, Benoy IH, Poppe W, Depuydt CE. Type-specific HPV geno-typing improves detection of recurrent high-grade cervical neoplasia after conisation. *Int J Cancer.* 2011 Aug 15;129(4):903-9. doi: 10.1002/ijc.25745. Epub 2011 Feb 11. PMID: 21064091.

Kocken M, Uijterwaal MH, de Vries AL, Berkhof J, Ket JC, Helmerhorst TJ, et al. High-risk human papillomavirus testing versus cytology in predicting post-treatment disease in women treated for high-grade cervical disease: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2012 May;125(2):500-7. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.01.015. Epub 2012 Jan 18. PMID: 22266548.

Kocken M, Helmerhorst TJM, Berkhof J, et al. Risk of recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia after successful treatment: a long-term multi-cohort study. *Lancet Oncol* 2011; 12: 441–50.

Kreimer AR, Guido RS, Solomon D, Schiffman M, Wacholder S, Jeronimo J, Wheeler CM, Castle PE. Human papillomavirus testing following loop electrosurgical excision procedure identifies women at risk for posttreatment cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 disease. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006 May;15(5):908-14. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0845. PMID: 16702369

Massad LS, Einstein MH, Huh WK, et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis* 2013; 17: S1–S27.

McCredie, M.R., Sharples, K.J., Paul, C., et al. (2008) Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol.* 9, 425-34.

Mustafa RA, Santesso N, Khatib R, Mustafa AA, Wiercioch W, Kehar R, Gandhi S, Chen Y, Cheung A, Hopkins J, Ma B, Lloyd N, Wu D, Broutet N,

Schünemann HJ. Systematic reviews and meta-analyses of the accuracy of HPV tests, visual inspection with acetic acid, cytology, and colposcopy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2016 Mar;132(3):259-65.

NHS Cancer Screening Programmes. COLPOSCOPY AND PROGRAMME MANAGEMENT Guidelines for the NHS Cervical Screening Programme NHSCSP Publication No 20 April 2004

Ryu A, Nam K, Kwak J, et al. Early human papillomavirus testing predicts residual/recurrent disease after LEEP. *J Gynecol Oncol* 2012; 23: 217.

Sarian LO, Derchain SF, Andrade LA, Tambascia J, Morais SS, Syrjänen KJ. HPV DNA test and Pap smear in detection of residual and recurrent disease following loop electrosurgical excision procedure of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol.* 2004 Jul;94(1):181-6. doi: 10.1016/j.ygyno.2004.03.036. PMID: 15262139.

Smart OC, Sykes P, Macnab H, Jennings L. Testing for high-risk human papilloma virus in the initial follow-up of women treated for high-grade squamous intraepithelial lesions. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2010 Apr;50(2):164-7. doi: 10.1111/j.1479-828X.2009.01132.x. PMID: 20522074.

Società Italiana di Colposcopia e Patologia Cervico Vaginale. Gestione della paziente con Pap test anormale. Linee guida Edizione 2006 <http://www.colposcopiaitaliana.it/pdf07/Linee-Guida-2006.pdf> (2006, accessed 16 April 2018).

The GRADE working group. GRADE <http://www.gradeworkinggroup.org/> (accessed 16 April 2018).

Torné A, Fusté P, Rodríguez-Carunchio L, et al. Intraoperative post-conisation human papillomavirus testing for early detection of treatment failure in patients with cervical intraepithelial neoplasia: A pilot study. *BJOG* 2013; 120: 392–399.

Verguts J, Bronselaer B, Donders G, Arbyn M, Van Eldere J, Drijkoningen M, Poppe W. Prediction of recurrence after treatment for high-grade cervical intraepithelial neoplasia: the role of human papillomavirus testing and age at conisation. *BJOG.* 2006 Nov;113(11):1303-7. doi: 10.1111/j.1471-0528.2006.01063.x. Epub 2006 Sep 15. PMID: 16978225.

WHO. (2013). WHO guidelines for screening and treatment of precancerous lesions for cervical cancer prevention. Geneva: World Health Organization.

## DOMANDA 2

Nel follow-up delle donne trattate per CIN 2 e CIN 3 dovrebbe essere usata la combinazione test HPV e Pap test (co-testing) o il test HPV da solo?

<b>POPOLAZIONE:</b>	Donne trattate per CIN2 o CIN3. Non sono incluse donne immunodepresse o HIV+
<b>INTERVENTO:</b>	Test HPV + Pap test
<b>CONFRONTO:</b>	test HPV
<b>SCOPO DEL TEST:</b>	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.
<b>RUOLO DEL TEST:</b>	Identificare DNA di HPV tipi oncogeni e/o lesioni cellulari
<b>TRATTAMENTI ASSOCIATI:</b>	Invio colposcopia per effettuare biopsia colpo-guidata ed eventualmente trattamento delle lesioni pre-invasive.
<b>OUTCOMES ANTICIPATI:</b>	Prevenzione del cervicocarcinoma
<b>SETTING:</b>	Screening organizzato, secondo livello
<b>PROSPETTIVA:</b>	Programma di screening
<b>BACKGROUND:</b>	<p>Le donne trattate per CIN2 o CIN3 hanno un rischio fra il 5% e il 10% di avere una recidiva o residuo di CIN2+.</p> <p>L'infezione persistente da HPV tipi oncogeni è la causa necessaria, ma non sufficiente del cervicocarcinoma. L'aggiunta del Pap test al test HPV può portare a individuare alcune lesioni che non sono risultate positive al test HPV. La specificità però dei due test effettuati in parallelo è decisamente inferiore a quella dei singoli test.</p> <p>In caso di positività a uno dei due test la donna dovrà effettuare una colposcopia per eventualmente ottenere una biopsia colpo-guidata per accertare l'eventuale recidiva. In caso di invio in colposcopia è opportuno che la donna effettui un Pap test il cui risultato sia disponibile al colposcopista prima di effettuare l'esame colposcopico, in analogia a quanto previsto dalle linee guida per lo screening cervicale.</p> <p>Se il referto istologico accerta una lesione CIN2 o più grave, alla donna sarà proposto un trattamento chirurgico, generalmente conservativo dell'organo.</p>
<b>SOTTOGRUPPI:</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.
<b>CONFLITTO D'INTERESSI:</b>	



## VALUTAZIONE

<b>Problema</b> Il problema è una priorità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input type="radio"/> Probabilmente no</li> <li><input type="radio"/> Probabilmente sì</li> <li><input checked="" type="radio"/> Sì</li> <li><input type="radio"/> Varia</li> <li><input type="radio"/> Non noto</li> </ul>	Attualmente le Linee Guida italiane prevedono sia il Pap test, sia il test HPV (in aggiunta al Pap) come due opzioni plausibili. Il gruppo ha ritenuto unanimemente i PICO sequenziali 1 e 2 come altamente prioritari per definire il follow-up post trattamento.	
<b>Accuratezza del test</b> Quanto è accurato il test?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Molto inaccurato</li> <li><input type="radio"/> Inaccurato</li> <li><input type="radio"/> Accurato</li> <li><input checked="" type="radio"/> Molto accurato</li> <li><input type="radio"/> Varia</li> <li><input type="radio"/> Non noto</li> </ul>	9 studi sono stati inclusi nell'analisi che confrontano direttamente l'accuratezza del test: Cecchini 2004, Sarian 2004, Alonso 2006, Kreimer 2006, Verguts 2006, Smart 2010, Heymans 2011, Kocken 2011, Gosvig 2015.	In sintesi: entrambi i test sono molto sensibili. La specificità è minore nel caso del co-testing HPV+Pap
<b>Effetti desiderabili</b> Quanto sono sostanziali gli effetti desiderabili attesi?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Trascurabili</li> <li><input checked="" type="radio"/> Piccoli</li> <li><input type="radio"/> Moderati</li> <li><input type="radio"/> Grandi</li> <li><input type="radio"/> Varia</li> <li><input type="radio"/> Non noto</li> </ul>	Il gruppo reputa che 3 lesioni in più individuate su 1000 donne sia un vantaggio piccolo. Reputa inoltre che 70 colposcopie in più siano un numero consistente di falsi positivi in più, ma vista la scarsa invasività dell'esame, l'entità del possibile effetto negativo sia piccola.	Poco più del 4% di VPP è un valore basso per l'invio in colposcopia, e, per confronto, è appena sotto la soglia di accettabilità individuata a suo tempo per l'invio diretto dell'ASC-US in colposcopia.

<b>Effetti indesiderabili</b>		
Quanto sono sostanziali gli effetti indesiderabili attesi?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Grandi</li> <li>○ Moderati</li> <li>● Piccoli</li> <li>○ Irrilevanti</li> <li>○ Variano</li> <li>○ Non noto</li> </ul>	<p>Il gruppo reputa che 3 lesioni in più individuate su 1000 donne sia un vantaggio piccolo.</p> <p>Reputa inoltre che 70 colposcopie in più siano un numero consistente di falsi positivi in più, ma vista la scarsa invasività dell'esame, l'entità del possibile effetto negativo sia piccola.</p>	<p>Poco più del 4% di VPP è un valore basso per l'invio in colposcopia, e, per confronto, è appena sotto la soglia di accettabilità individuata a suo tempo per l'invio diretto dell'ASC-US in colposcopia.</p>
<b>Certeza dell'evidenza dell'accuratezza del test</b>		
Qual è la complessiva certezza dell'evidenza dell'accuratezza del test??		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Molto bassa</li> <li>○ Bassa</li> <li>○ Moderata</li> <li>● Alta</li> <li>○ Non sono stati inclusi studi</li> </ul>	<p>Il gruppo ha valutato l'evidenza disponibile sull'accuratezza e non ci sono incertezze sulla maggiore sensibilità del test HPV: i 9 studi hanno casistica rilevante per la questione; hanno risultati consistenti; la stima è precisa. Per la specificità non ci sono incertezze sulla minore specificità del test: i 9 studi hanno casistica rilevante per la questione; hanno risultati consistenti; la stima è precisa. Il gruppo tiene conto anche delle evidenze indirette da altre popolazioni.</p>	
<b>Certeza dell'evidenza degli effetti del test</b>		
Qual è la complessiva certezza dell'evidenza per eventuali benefici diretti critici o importanti , effetti avversi o onere del test?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Molto bassa</li> <li>○ Bassa</li> <li>○ Moderata</li> <li>● Alta</li> <li>○ Non sono stati inclusi studi</li> </ul>		<p>I due test hanno modalità di prelievo identiche per la donna.</p> <p>I tempi di esecuzione sono inferiori per HPV, ma simili se si vuole effettuare un prelievo che permetta poi l'esecuzione di un test citologico.</p> <p>Gli altri effetti indesiderati sono inclusi nei falsi positivi.</p> <p>Sulla base di queste osservazioni il panel ritiene che la certezza sulla sostanziale</p>

		assenza di un differenziale fra i due test per gli effetti diretti sia alta.
<b>Certeza dell'evidenza degli effetti del management</b> Qual è la certezza complessiva degli effetti del management che è guidata dai risultati del test?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Molto bassa</li> <li>○ Bassa</li> <li>○ Moderata</li> <li>● Alta</li> <li>○ Non sono stati inclusi studi</li> </ul>	<p>Studi di follow- up mostrano una riduzione dei cancri a 5 anni (vedi riferimenti per PICO successivi).</p> <p>Il nesso fra lesioni CIN di alto grado e cancro è certo, ma la probabilità di progressione in tempi brevi è bassa (McCredie 2008).</p>	<p>La probabilità di progressione delle lesioni di alto grado verso cancro invasivo è bassa, ma accertata. Non vi sono dubbi che identificare le lesioni di alto grado in questo setting sia un vantaggio e possa ridurre la progressione delle recidive verso cancri invasivi (WHO 2013).</p> <p>Sulla base di queste considerazioni il panel ritiene che la certezza degli effetti del management, sia alta.</p>
<b>Certeza dell'evidenza del risultato /management del test</b> Quanto è certo il legame tra i risultati del test e le decisioni nel management?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Molto bassa</li> <li>○ Bassa</li> <li>● Moderata</li> <li>○ Alta</li> <li>○ Non sono stati inclusi studi</li> </ul>		<p>Il management per le donne positive è la colposcopia sulla base di tutti i protocolli attualmente in uso. La sensibilità della colposcopia è bassa a confronto dell'HPV test e della citologia (Mustafa 2016) e operatore e attrezzatura dipendente.</p> <p>Il tasso bioptico varia da operatore e centro, come evidente dalle survey ONS. Tutte queste considerazioni portano a una moderata certezza, in quanto il protocollo è unico, ma la conduzione dell'approfondimento può variare.</p>

<b>Certezza degli effetti</b>		
Qual è la certezza complessiva dell'evidenza degli effetti del test?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Molto bassa</li> <li>○ Bassa</li> <li>● Moderata</li> <li>○ Alta</li> <li>○ Non sono stati inclusi studi</li> </ul>		<p>Il significato clinico delle CIN2 e CIN3 identificate in donne HPV negativo è difficile da interpretare e vi sono evidenze di maggiore probabilità di falsi positivi istologici (Dalla Palma 2008)</p> <p>Sulla base delle valutazioni sulla certezza dei vari passaggi logici il panel giudica che l'entità dell'effetto sulla riduzione d'incidenza di cancro invasivo non possa essere stimata con certezza alta, ma solo moderata.</p>
<b>Valori</b>		
C'è una importante incertezza o variabilità su quanto le persone valutano i risultati principali ?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ C'è incertezza o variabilità importante</li> <li>● Possibile incertezza o variabilità importante</li> <li>○ Probabilmente non c'è una incertezza o variabilità importante</li> <li>○ Non c'è incertezza o variabilità importante</li> </ul>	<p>Un solo studio valuta la percezione della rilevanza dei falsi negativi nelle donne. Le donne valutano molto rilevante il rischio di recidiva soprattutto nel caso di margini positivi (NHS 2004). Da evidenze indirette le donne valutano molto meno rilevanti l'esito falso positivo (<a href="https://healthcare-quality.jrc.ec.europa.eu/sites/default/files/Guidelines/EtDs/ECIBC_GLS_EtD_screening_50-69.pdf">https://healthcare-quality.jrc.ec.europa.eu/sites/default/files/Guidelines/EtDs/ECIBC_GLS_EtD_screening_50-69.pdf</a>). Per questo outcome è ragionevole che la variabilità sia più alta.</p>	

**Bilancio degli effetti**

Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?

<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Favorisce il confronto</li> <li>○ Probabilmente favorisce il confronto</li> <li>● Non favorisce né il confronto né l'intervento</li> <li>○ Probabilmente favorisce l'intervento</li> <li>○ Favorisce l'intervento</li> <li>○ Varia</li> <li>○ Non noto</li> </ul>		<p>Sulla base della quantificazione degli effetti desiderati e indesiderati presi in considerazione riportata nei paragrafi precedenti, il panel ha valutato che ci sia un equilibrio tra confronto e intervento.</p>

**Risorse necessarie**

Quanto è grande il fabbisogno di risorse (costi)?

<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Grandi costi</li> <li>● Moderati costi</li> <li>○ Costi e risparmi Trascurabili</li> <li>○ Risparmi Moderati</li> <li>○ Grandi risparmi</li> <li>○ Varia</li> <li>○ Non noto</li> </ul>	<p>Il co-testing per definizione richiede più risorse del test HPV da solo. Si tiene però conto anche di possibili riduzioni dei successivi episodi di follow-up.</p>	

<b>Certezza dell'evidenza del fabbisogno di risorse</b> Qual è la certezza di'evidenza del fabbisogno di risorse (costi)?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Molto bassa</li> <li>○ Bassa</li> <li>○ Moderata</li> <li>○ Alta</li> <li>● Non sono stati inclusi studi</li> </ul>		<p>I costi sono stimati con precisione da studi su HPV primario. L'estensione di questi dati al test applicato nel follow-up è ragionevole solo se il programma effettua il test anche per il primo livello (report HTA 2012).</p>
<b>Costo-efficacia</b> L'analisi costo-efficacia dell'intervento favorisce l'intervento o il confronto?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Favorisce il confronto</li> <li>○ Probabilmente favorisce il confronto</li> <li>○ Non favorisce né l'intervento né il confronto</li> <li>○ Probabilmente favorisce l'intervento</li> <li>○ Favorisce l'intervento</li> <li>○ Varia</li> <li>● Non sono stati inclusi studi</li> </ul>		<p>Il gruppo ritiene che il rapporto di costo-efficacia sia probabilmente a favore del solo test HPV.</p> <p>Il gruppo tiene anche in considerazione eventuali cambiamenti nel follow-up successivo (riduzione degli episodi e delle colposcopie), che potrebbe migliorare il rapporto di costo efficacia del co-testing.</p>
<b>Equità</b> Quale sarebbe l'impatto sulla <i>health equity</i> ?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Diminuisce</li> <li>○ Probabilmente diminuisce</li> <li>● Probabilmente non cambia</li> <li>○ Probabilmente aumenta</li> <li>○ Aumenta</li> <li>○ Varia</li> </ul>		

<input type="radio"/> Non noto		
<b>Accettabilità</b> L'intervento è accettabile per le principali parti interessate?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> <b>Si</b> <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non noto		Il panel, sulla base delle differenti esperienze di suoi componenti, ritiene che l'intervento sia molto più accettabile del comparatore sia per le donne sia per i professionisti.
<b>Fattibilità</b> E' fattibile l'implementazione dell'intervento?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> <b>Si</b> <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non noto	L'intervento, in questo momento, è già la pratica corrente per molti programmi di screening.	

### SINTESI DEI GIUDIZI

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	<b>Si</b>		Varia	Non noto
ACCURATEZZA TEST	Molto inaccurato	Inaccurato	Accurato	<b>Molto accurato</b>		Varia	Non noto
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	<b>Piccoli</b>	Moderati	Grandi		Varia	Non noto
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	<b>Piccoli</b>	Irrilevanti		Varia	Non noto
CERTEZZA DELL'EVIDENZA DELL'ACCURATEZZA DEL TEST	Molto bassa	Bassa	Moderata	<b>Alta</b>			Nessuno studio incluso

<b>CERTEZZA DELL'EVIDENZA DEGLI EFFETTI DEL TEST</b>	Molto bassa	Bassa	Moderata	<b>Alta</b>			Nessuno studio incluso
<b>CERTEZZA DELL'EVIDENZA DEGLI EFFETTI DEL MANAGEMENT</b>	Molto bassa	Bassa	Moderata	<b>Alta</b>			Nessuno studio incluso
<b>CERTEZZA DELL'EVIDENZA DEL RAPPORTO TEST/MANAGEMENT</b>	Molto bassa	Bassa	Moderata	<b>Alta</b>			Nessuno studio incluso
<b>CERTEZZA DEGLI EFFETTI</b>	Molto bassa	Bassa	Moderata	<b>Alta</b>			Nessuno studio incluso
<b>VALORI</b>	Importante incertezza o variabilità	<b>Possibile importante incertezza o variabilità</b>	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
<b>BILANCIO DEGLI EFFETTI</b>	Favorisce il confronto	Probabilmente favorisce il confronto	<b>Non favorisce né l'intervento né il confronto</b>	Probabilmente favorisce l'intervento	Favorisce l'intervento	Varia	Non noto
<b>RISORSE RICHIESTE</b>	Grandi costi	<b>Costi moderati</b>	Trascurabili costi o risparmi	Moderati risparmi	Grandi risparmi	Varia	Non noto
<b>CERTEZZA DELL'EVIDENZA DELLE RISORSE RICHIESTE</b>	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			<b>Nessuno studio incluso</b>
<b>COSTO-EFFICACIA</b>	Favorisce il confronto	Probabilmente favorisce il confronto	Non favorisce né l'intervento né il confronto	Probabilmente favorisce l'intervento	Favorisce l'intervento	Varia	<b>Nessuno studio incluso</b>
<b>EQUITA'</b>	Ridotta	Probabilmente ridotta	<b>Probabilmente nessun impatto</b>	Probabilmente aumentata	Aumentata	Varia	Non noto
<b>ACCETTABILITA'</b>	No	Probabilmente no	Probabilmente si	<b>Sì</b>		Varia	Non noto



<b>FATTIBILITA'</b>	No	Probabilmente no	Probabilmente si	<b>Si</b>		Varia	Non noto
---------------------	----	------------------	------------------	-----------	--	-------	----------

## TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Forte raccomandazione contro l'intervento ○	Raccomandazione a condizione contro l'intervento ○	<b>Raccomandazione a condizione sia per l'intervento che per il confronto</b> ●	Raccomandazione a condizione per l'intervento ○	Forte raccomandazione per l'intervento ○
--	---	--	--	---

## CONCLUSIONI

### Raccomandazione

Nel follow-up delle donne trattate per CIN 2 o CIN 3 le evidenze disponibili non indicano un sostanziale vantaggio per co-testing (HPV test e Pap test) o test HPV da solo. [Raccomandazione a condizione, qualità delle prove alta]

### Giustificazione

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 entrambe le opzioni possano essere messe in pratica.

### Considerazioni sui sottogruppi

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, si veda documento allegato (Domanda #0)

**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=2.153 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 tra due gruppi di donne e non trova correlazione tra lo stato dei margini e la positività del test HPV di follow-up

**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 una modesta associazione fra grado della lesione e probabilità di recidiva (Gaehm Magami 2011; Kreimer 2012; Simoes 2013; Katki 2013; Del Mistro 2015).

### Considerazioni sull'implementazione

Il gruppo valuta che nell'implementazione attuale il bilancio tra effetti desiderabili e indesiderabili possa favorire il co-testing. In questa valutazione si tiene conto di eventuale riduzione, rispetto al protocollo attuale, dei successivi episodi di follow-up dato l'alto Valore Predittivo Negativo.

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.

### Monitoraggio e valutazione

## Priorità di ricerca

Comunicazione efficace per le pazienti.

Si riportano di seguito il quesito di ricerca e le evidenze emerse relative agli esiti prioritarizzati in fase di definizione dello scopo, secondo il metodo GRADE.

### Raccomandazioni – Domanda 2

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

**POPULATION:** Donne trattate per CIN2 o CIN3

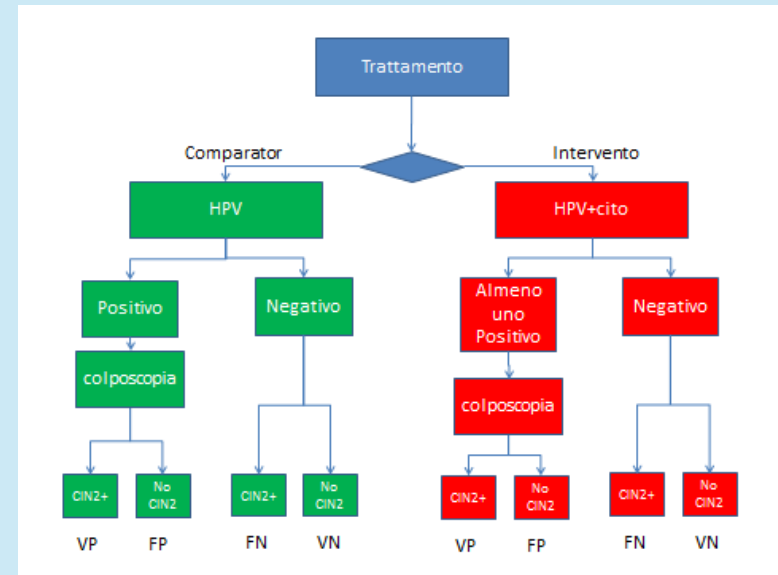
**BACKGROUND:** Le donne trattate per CIN2 o CIN3 hanno un rischio fra il 5% e il 10% di avere una recidiva o residuo di CIN2+.  
L'infezione persistente da HPV tipi oncogeni è la causa necessaria ma non sufficiente del cervicocarcinoma.  
L'aggiunta del Pap test al test HPV può portare a individuare alcune lesioni che sono risultate negative al test HPV. La specificità però dei due test effettuati in parallelo è decisamente inferiore a quella dei singoli test.  
In caso di positività a uno dei due 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.

**INTERVENTION:** HPV + Pap test

**COMPARISON:** HPV

**PURPOSE OF THE TEST:** 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 DNA di HPV tipi oncogeni e/o lesioni cellulari della cervice uterina.
<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.



## REVISIONE SISTEMATICA

È stata condotta una revisione sistematica comune a tutti i PICO di accuratezza dei test di follow up impostata sulla seguente definizione:

- *Popolazione:* donne trattate per CIN2 o CIN3
- *Intervento:* co-testing ( test HPV+Pap test)
- *Confronto:* test HPV
- *Outcome:*
  - CIN2+ o CIN3+ falsi positivi, falsi negativi, veri positivi, veri negativi (sensibilità, specificità, valore predittivo positivo, valore predittivo negativo);
  - Reference test: istologia

- positività al test, numero di accertamenti necessari;
- cancro invasivi identificati nel follow-up delle donne negative al test.

## **Search**

Da una prima analisi della metaletteratura è emersa una revisione sistematica (Kocken 2012) i cui obiettivi e PICO erano perfettamente coincidenti con quelli del gruppo di lavoro. Il periodo di inclusione della revisione sistematica era dal 2003-2011. La restrizione al 2003 era motivata dalla volontà di includere solo studi che utilizzassero test HPV non obsoleti. Si è deciso dunque di aggiornare la revisione di Kocken (2012) utilizzando gli stessi criteri di ricerca, ma rendendoli specifici per la cervice uterina.

La ricerca di Kocken partendo da 2.450 articoli, trovava 8 lavori che soddisfacevano i criteri d'inclusione. La nostra ricerca per il periodo 2011-2016 ha identificato 93 articoli. Come controprova si è verificato che la nostra stringa più specifica identificasse tutti gli 8 articoli identificati da Kocken.

*Termini Mesh:*

("Cervical Intraepithelial Neoplasia"[Mesh] AND ("Neoplasm Recurrence, Local"[Mesh] OR "Neoplasm, Residual"[Mesh]) AND ("follow up" [Text Word] OR "prediction"[Mesh] OR "Neoplasm Recurrence, Local/prevention and control"[Mesh] )

**Periodo della ricerca:** dal 1/1/2011 al 31/8/2016. Ricerca effettuata il 31/8/2016

**Banca dati:** PubMed.

## **Criteri d'inclusione ed esclusione**

I *criteri generali di inclusione* degli studi sono: avere un assessment su biopsie colpo-guidate o random almeno per tutte le donne positive ad almeno un test o assessment colposcopico per tutte le donne; avere un controllo almeno entro 12 mesi dall'intervento. Sono stati inclusi tutti gli studi in cui sia stato utilizzato un test DNA per la ricerca del DNA virale dei tipi ad alto rischio o che permettesse di distinguere la positività per i soli tipi ad alto rischio (12 tipi classificati nel gruppo 1, sicuramente cancerogeni per l'uomo, dalla IARC, cui sono aggiunti HPV66 e HPV68 inclusi nei test validati attualmente in commercio).

I criteri di esclusione sono stati: popolazione esclusivamente o prevalentemente HIV-positiva, case report, donne vaccinate contro HPV, donne trattate per carcinomi microinvasivi, adenocarcinomi in situ da solo, altri tipi di trattamenti per CIN (chimici, radioterapia), VAIN, donne prevalentemente in fascia d'età non di screening.

I risultati della ricerca sono stati screenati da un ricercatore (CV) per identificare quelli potenzialmente pertinenti sulla base di titolo e abstract.

I lavori potenzialmente pertinenti sono stati poi analizzati come testo completo da due revisori (CV e AI) e in caso di discordanza sono stati discussi in una

riunione per trovare un consenso a cui hanno partecipato tre ricercatori (CV, AI, PGR).

### **Estrazione dei Dati**

Dagli studi ritenuti eleggibili sono state estratte le seguenti informazioni: autore, anno, paese, setting (screening organizzato o altro), numero donne incluse, numero eventi di recidiva o nuove lesioni; caratteristiche della popolazione inclusa (età, tipo di lesioni trattate [CIN1, CIN2, CIN3, AIS], tipo di trattamento [LEEP/LEETZ, cono laser, cono lama fredda]), durata follow-up, tipo di test HPV utilizzato, tipo di assessment (colposcopia per tutte, colposcopia solo per le positive a uno dei test), intervallo fra test/episodi follow-up, variabili considerate per analisi di sottogruppo eventuali (stato margini, tipo di lesione, età, tipo di trattamento), presenza di tipizzazione del virus.; TP, FP, TN, FN, sensibilità, specificità, se ricalcolate dagli autori per tenere conto di *ascertainment bias*.

Le variabili di esito sono state estratte da due ricercatori (AI, CV) e in caso di discrepanza, sono state riviste in riunione di consenso con un terzo ricercatore (PGR).

### **Valutazione del rischio di distorsione**

Per valutare il rischio di distorsione dei risultati negli studi è stato utilizzato lo strumento QUADAS2 (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies) per tutti gli studi diagnostici. Per gli studi che presentavano anche o esclusivamente l'esito a lungo termine di cancro in donne negative al test è stato utilizzato lo strumento ROBINS-I per studi non randomizzati. Particolare attenzione si è data ai criteri di accertamento dell'outcome, considerando come accettabili anche gli studi in cui solo donne con almeno un test positivo fossero mandate a biopsia colpo-guidata o random, purché avessero un adeguato follow-up (almeno 24 mesi)

### **Sintesi dei dati e meta-analisi**

Sono riportate statistiche descrittive degli studi e delle donne incluse.

È stato calcolato il rischio complessivo di recidiva/nuova lesione CIN2+ nel follow-up, così come il rischio di cancro invasivo.

Non sono state calcolate stime meta-analitiche dei rischi relativi visto la natura di double-testing degli studi. Sono riportate sintesi narrative dei casi di cancro invasivo trovati e dei risultati dei test in queste donne.

Per le misure di accuratezza del test, le stime meta-analitiche della sensibilità e della specificità sono state stimate sia includendo tutti gli studi (anche quelli che permettevano di stimare solo una delle due misure) applicando un'ipotesi di indipendenza delle due misure, sia utilizzando un modello gerarchico che tiene conto della correlazione delle due misure all'interno di ogni studio attraverso il pacchetto statistico midas per STATA.

In caso non vi fossero particolari differenze nella stima metanalitica e nell'incertezza, è stata considerata la stima ottenuta con il modello con assunzione di indipendenza in quanto permetteva di includere più studi.

Analisi per sottogruppi sono state effettuate per ridefinire e adattare la ricerca ai differenti PICO:

Infine, i dati sono stati riassunti utilizzando le tabelle “summary of findings” del programma GRADEpro, per ogni PICO.

### Certeza delle evidenze

La qualità dell'evidenza è stata valutata per ogni singolo outcome seguendo l'approccio metodologico del GRADE. I criteri considerati sono stati il disegno dello studio (considerando studi di double- testing assessment non distorto e follow-up di almeno 24 mesi come il disegno di riferimento), il rischio di bias, l'applicabilità delle evidenze al contesto delle raccomandazioni (*indirectness*), l'eterogeneità fra studi, la precisione delle stime, la presenza di un effetto molto forte, la possibilità di un bias nella direzione conservativa, la presenza di *publication bias* (Higgins 2011). Per ognuno dei criteri si può definire assente, presente o molto forte. La valutazione della certezza può essere alta, moderata, bassa o molto bassa.

### Risultati della ricerca

Sono stati identificati 93 articoli: 30 sono stati esclusi nella fase di screening dal titolo e/o abstract perché non pertinenti, 63 sono stati analizzati in full text. Dall'analisi dei full text sono stati identificati 9 articoli utili per il confronto sull'accuratezza dell'HPV test con il co-testing (test HPV + citologia).

La tabella mostra i lavori disponibili, le donne incluse e i numeri di veri positivi, falsi positivi, falsi negativi, veri negativi per il test HPV e per il co-testing (test HPV+citologia).

	autore	anno	HPV test					Cotesting HPV + citologia				
			VP	FP	FN	VN	Totale	VP	FP	FN	VN	Totale
1	Cecchini	2004	9	27	1	47	84	9	34	1	40	84
2	Sarian	2004	7	11	0	70	88	7	19	0	62	88
3	Alonso	2006	23	43	1	136	203	24	51	0	128	203
4	Kreimer	2006	29	164	3	289	485	31	168	1	285	485
5	Verguts	2006	6	15	0	51	72	6	17	0	49	72
6	Smart	2010	4	11	0	84	99	4	21	0	74	99
7	Heymans	2011	21	18	0	24	63	21	27	0	15	63
8	Kocken	2011	39	48	6	325	418	41	94	4	279	418
9	Gosvig	2015	20	100	1	467	588	20	152	1	415	588
	<b>totale</b>		<b>158</b>	<b>437</b>	<b>12</b>	<b>1493</b>	<b>2100</b>	<b>163</b>	<b>583</b>	<b>7</b>	<b>1347</b>	<b>2100</b>

Confronto 2 - Tabella delle Prove di evidenza GRADE e di Sintesi dei Risultati (SoF)

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

HPV + Pap test		HPV	
Sensibilità	0.96 (95% CI: 0.92 a 0.98)	Sensibilità	0.93 (95% CI: 0.88 a 0.96)
Specificità	0.70 (95% CI: 0.68 a 0.72)	Specificità	0.77 (95% CI: 0.75 a 0.79)

Prevalenza	8%		
------------	----	--	--

Esito	№ degli studi (№ di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono abbassare la qualità delle prove					Effect per 1.000 patients tested		Test di accuratezza QoE
			Rischio di distorsione	Mancanza di generalizzabilità	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	probabilità pre-test di 8%		
								HPV + Pap test	HPV	
<b>Veri positivi (VP)</b> (pazienti con recidiva CIN2+)	9 studi 2100 pazienti	studi di corte & caso-controllo	non importante	non importante	non importante	non importante	associazione molto forte	77 (73 a 79)	74 (70 a 77)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
<b>3 più VP in HPV + Pap test</b>										
<b>Falsi negativi (FN)</b> (pazienti erroneamente classificati come non affetti da recidiva CIN2+)								3 (1 a 7)	6 (3 a 10)	
								<b>3 meno FN in HPV + Pap test</b>		



<b>Veri negativi (VN)</b> (pazienti senza recidiva CIN2+)	9 studi 2100 pazienti	studi di corte & caso- controllo	non importante	non importante	non importante	non importante	associazione molto forte	642 (623 a 661)	712 (694 a 729)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
								<b>70 meno VN in HPV + Pap test</b>		
<b>Falsi positivi (FP)</b> (pazienti classificati erroneamente come aventi recidiva CIN2+)								278 (259 a 297)	208 (191 a 226)	
								<b>70 più FP in HPV + Pap test</b>		

## Bibliografia

Alonso I, Torné A, Puig-Tintoré LM, Esteve R, Quinto L, Campo E, Pahisa J, Ordi J. Pre- and post-conization high-risk HPV testing predicts residual/recurrent disease in patients treated for CIN 2-3. *Gynecol Oncol.* 2006 Nov;103(2):631-6. doi: 10.1016/j.ygyno.2006.04.016. Epub 2006 Jun 14. PMID: 16780934.

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: 225–228.

Gosvig CF, Huusom LD, Andersen KK, et al. Long-term follow-up of the risk for cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse in HPV-negative women after conization. *Int J Cancer* 2015; 137: 2927–2933.

Gruppo di lavoro GISCI ‘Approfondimenti diagnostici e trattamento’. Manuale del 2° 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](http://www.gisci.it/documenti/documenti_gisci/Manuale_del_II_Livello.pdf) (2010, accessed 16 April 2018).

Gruppo trasversale GISCI sul follow up post trattamento. Scheda delle evidenze - 6 raccomandazioni

[http://www.gisci.it/documenti/documenti\\_gisci/raccomandazioni/Scheda delle evidenze - 6\\_ raccomandazioni.pdf](http://www.gisci.it/documenti/documenti_gisci/raccomandazioni/Scheda delle evidenze - 6_ raccomandazioni.pdf) (2018, accessed 16 April 2018).

Heymans J, Benoy IH, Poppe W, Depuydt CE. Type-specific HPV geno-typing improves detection of recurrent high-grade cervical neoplasia after conisation. *Int J Cancer*. 2011 Aug 15;129(4):903-9. doi: 10.1002/ijc.25745. Epub 2011 Feb 11. PMID: 21064091.

Kocken M, Uijterwaal MH, de Vries AL, Berkhof J, Ket JC, Helmerhorst TJ, et al. High-risk human papillomavirus testing versus cytology in predicting post-treatment disease in women treated for high-grade cervical disease: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2012 May;125(2):500-7. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.01.015. Epub 2012 Jan 18. PMID: 22266548.

Kocken M, Helmerhorst TJM, Berkhof J, et al. Risk of recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia after successful treatment: a long-term multi-cohort study. *Lancet Oncol* 2011; 12: 441–50.

Kreimer AR, Guido RS, Solomon D, Schiffman M, Wacholder S, Jeronimo J, Wheeler CM, Castle PE. Human papillomavirus testing following loop electrosurgical excision procedure identifies women at risk for posttreatment cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 disease. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006 May;15(5):908-14. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0845. PMID: 16702369.

Massad LS, Einstein MH, Huh WK, et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis* 2013; 17: S1–S27.

McCredie, M.R., Sharples, K.J., Paul, C., et al. (2008) Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol*. 9, 425-34.

Mustafa RA, Santesso N, Khatib R, Mustafa AA, Wiercioch W, Kehar R, Gandhi S, Chen Y, Cheung A, Hopkins J, Ma B, Lloyd N, Wu D, Broutet N, Schünemann HJ. Systematic reviews and meta-analyses of the accuracy of HPV tests, visual inspection with acetic acid, cytology, and colposcopy. *Int J Gynaecol Obstet*. 2016 Mar;132(3):259-65.

NHS Cancer Screening Programmes. COLPOSCOPY AND PROGRAMME MANAGEMENT Guidelines for the NHS Cervical Screening Programme NHSCSP Publication No 20 April 2004

Ryu A, Nam K, Kwak J, et al. Early human papillomavirus testing predicts residual/recurrent disease after LEEP. *J Gynecol Oncol* 2012; 23: 217.

Sarian LO, Derchain SF, Andrade LA, Tambascia J, Morais SS, Syrjänen KJ. HPV DNA test and Pap smear in detection of residual and recurrent disease following loop electrosurgical excision procedure of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol*. 2004 Jul;94(1):181-6. doi: 10.1016/j.ygyno.2004.03.036. PMID: 15262139.

Smart OC, Sykes P, Macnab H, Jennings L. Testing for high-risk human papilloma virus in the initial follow-up of women treated for high-grade squamous intraepithelial lesions. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2010 Apr;50(2):164-7. doi: 10.1111/j.1479-828X.2009.01132. x. PMID: 20522074.

Società Italiana di Colposcopia e Patologia Cervico Vaginale. Gestione della paziente con Pap test anormale. Linee guida Edizione 2006

<http://www.colposcopiaitaliana.it/pdf07/Linee-Guida-2006.pdf> (2006, accessed 16 April 2018).

The GRADE working group. GRADE <http://www.gradeworkinggroup.org/> (accessed 16 April 2018).

Torné A, Fusté P, Rodríguez-Carunchio L, et al. Intraoperative post-conisation human papillomavirus testing for early detection of treatment failure in patients with cervical intraepithelial neoplasia: A pilot study. *BJOG* 2013; 120: 392–399.

Verguts J, Bronselaer B, Donders G, Arbyn M, Van Eldere J, Drijkoningen M, Poppe W. Prediction of recurrence after treatment for high-grade cervical intraepithelial neoplasia: the role of human papillomavirus testing and age at conisation. *BJOG*. 2006 Nov;113(11):1303-7. doi: 10.1111/j.1471-0528.2006.01063.x. Epub 2006 Sep 15. PMID: 16978225.

WHO (2013). WHO guidelines for screening and treatment of precancerous lesions for cervical cancer prevention. Geneva: World Health Organization.

### DOMANDA 3

**È utile associare la colposcopia al co-testing durante il primo episodio di follow-up nelle donne trattate per CIN 2 e CIN 3?**

<b>POPOLAZIONE:</b>	Donne trattate per CIN2 o CIN3 al primo controllo. Non sono incluse donne immunodepresse o HIV+
<b>INTERVENTO:</b>	Test HPV + Pap test + colposcopia
<b>CONFRONTO:</b>	HPV + Pap test
<b>SCOPO DEL TEST:</b>	Identificare donne a rischio di CIN2+ ed eventualmente effettuare un prelievo istologico per accertare le lesioni pre-invasive e trattarle per evitare l'insorgenza di cancro invasivo.
<b>RUOLO DEL TEST:</b>	Individuare la presenza di DNA di HPV per i tipi alto rischio oncogeno e/o lesioni cellulari e/o colposcopiche.
<b>TRATTAMENTI ASSOCIATI:</b>	Invio in colposcopia per effettuare biopsia colpo-guidata ed eventualmente trattamento delle lesioni pre-invasive.
<b>OUTCOMES ANTICIPATI:</b>	Prevenzione del cervicocarcinoma.
<b>SETTING:</b>	Screening organizzato, secondo livello
<b>PROSPETTIVA:</b>	Programma di screening
<b>PROBLEMA:</b>	<p>Le donne trattate per CIN2 o CIN3 hanno un rischio fra il 5% e il 10% di avere una recidiva o residuo di CIN2+.</p> <p>L'infezione persistente da HPV per tipi oncogeni è la causa necessaria, ma non sufficiente, del cervicocarcinoma. L'aggiunta del Pap test al test HPV può portare a individuare alcune lesioni che non sono risultate positive al test HPV.</p> <p>L'aggiunta della colposcopia potrebbe individuare alcune lesioni che sono sfuggite ai due test, sebbene la sensibilità della colposcopia sia decisamente inferiore a quella del Pap test e del test HPV. La specificità della combinazione però sarà per definizione 0, in quanto si include il test di approfondimento nel test di primo livello.</p> <p>Questa combinazione, co-testing e colposcopia, permette, in alcune condizioni, di effettuare gli accertamenti necessari nel corso di un unico episodio</p> <p>Il controllo colposcopico può anche permettere di individuare esiti indesiderati del trattamento, come la stenosi del canale, su cui eventualmente intervenire.</p> <p>Se il referto istologico accerta una lesione CIN2 o più grave, alla donna sarà proposto un trattamento chirurgico, generalmente conservativo dell'organo.</p>
<b>SOTTOGRUPPI:</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.
<b>CONFLITTI DI INTERESSE</b>	

## VALUTAZIONE

<b>Problema</b> Il problema è una priorità?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input type="radio"/> Probabilmente no</li> <li><input type="radio"/> Probabilmente si</li> <li><input checked="" type="radio"/> Si</li> <li><input type="radio"/> Varia</li> <li><input type="radio"/> Non noto</li> </ul>	<p>L'uso della colposcopia nel primo episodio di follow-up post trattamento è molto diffuso nella pratica clinica in Italia.</p> <p>Sebbene vi sia un sostanziale accordo nell'attribuire alla colposcopia uno scarso o nullo valore nell'aumentare la sensibilità per lesioni pre-invasive di alto grado rispetto al test HPV e anche al Pap test, l'uso della colposcopia è giustificato dal controllo degli esiti del trattamento, in particolare se si verificano stenosi o altre complicanze della chirurgia che potrebbero in futuro influire con la vita sessuale e riproduttiva della donna.</p> <p>La definizione di queste possibili complicanze non è però univoca. Altrettanta disomogeneità è presente anche nei possibili interventi da attuare in caso si individuino degli esiti chirurgici potenzialmente dannosi per la donna.</p>	
<b>Accuratezza del test</b> Quanto accurato è il test?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Molto inaccurato</li> </ul>	Inserire una colposcopia nel primo	

<ul style="list-style-type: none"> <li>● Inaccurato</li> <li>○ Accurato</li> <li>○ Molto accurato</li> <li>○ Varia</li> <li>○ Non noto</li> </ul>	<p>episodio di follow-up implica che il test di secondo livello sia effettuato per tutte le donne, ciò implica che se in analogia ai PICO 1 e 2 si valuta l'invio in colposcopia come un falso positivo, la specificità della combinazione Pap test+test HPV+Colposcopia è = 0 per definizione.</p> <p>L'aggiunta di lesioni individuate esclusivamente dalla colposcopia è molto limitata. La sensibilità della combinazione di test con colposcopia è virtualmente uguale a quella del Pap-test + test HPV.</p> <p>5 studi che confrontano direttamente l'accuratezza del test sono stati inclusi nell'analisi: Cecchini 2004, Sarian 2004, Alonso 2006, Verguts 2006, Smart 2010.</p>	
---	--	--

**Effetti desiderabili**  
 Quanto importanti sono gli effetti desiderabili previsti?

<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Trascurabili</li> <li>● Piccoli</li> <li>○ Moderati</li> <li>○ Grandi</li> <li>○ Varia</li> <li>○ Non noto</li> </ul>	<p>Non sono stati trovati lavori sull'identificazione degli esiti del trattamento.</p> <p>I vantaggi in termini di CIN2+ sono piccoli se esistono (2 lesioni di alto grado in più su 1000 donne in follow-up), mentre il numero di colposcopie in più, 638, è molto alto.</p>	<p>Il riconoscimento della stenosi cervicale post trattamento, che ha un'incidenza complessiva del 1-4%, è rilevante in quanto potrebbe ridurre l'adeguatezza dei successivi campionamenti cito/HPV (Athanasίου 2019).</p> <p>I fattori di rischio per tale complicanza sono principalmente una età superiore a 50 anni e lo stato post menopausale (Hasegawa 2016); un ruolo hanno anche la lunghezza del cono escisso superiore a 20 mm, l'eccessivo utilizzo dell'elettrocoagulazione a scopo emostatico e utilizzo del laser a CO2. La stenosi cervicale tende a essere asintomatica, soprattutto nelle pazienti in post-menopausa, popolazione quest'ultima caratterizzata anche dalla maggiore percentuale di escissione incompleta/margini positivi (Chen 2009).</p> <p>L'eventuale presenza dei fattori di rischio descritti o l'insorgenza di sintomatologia specifica per stenosi cervicale potrebbero favorire la scelta verso l'esecuzione di una colposcopia al primo controllo a sei mesi dal trattamento.</p>

		<p>Il controllo da parte del colposcopista potrebbe anche essere occasione di discussione informata con la donna circa il percorso diagnostico e terapeutico intrapreso, nonché per indagare il vissuto psicologico dopo trattamento ed i futuri outcome ostetrici (Sparić 2019; Kyrgiou 2017). Circa 1/3 delle donne riporta cambiamenti in senso negativo della propria vita sessuale, ansia e depressione (Sparić 2019).</p> <p>Tale opportunità potrebbe essere valutata in presenza di risorse sufficienti alla copertura degli esami colposcopici e su eventuale richiesta da parte della paziente.</p>
--	--	---

**Effetti indesiderabili**  
 Quanto sono sostanziali gli effetti indesiderabili previsti?

<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Grandi</li> <li>● Moderati</li> <li>○ Piccoli</li> <li>○ Irrilevanti</li> <li>○ Varia</li> <li>○ Non noto</li> </ul>	<p>Non sono stati trovati lavori sull'identificazione degli esiti del trattamento.</p> <p>I vantaggi in termini di CIN2+ sono piccoli se esistono (2 lesioni di alto grado in più su 1000 donne in follow-up), mentre il numero di colposcopie in più, 638, è molto alto.</p>	<p>La valutazione di tutti i casi in colposcopia determina un aumento di biopsie e calo del valore predittivo positivo della biopsia (Dalla Palma 2008).</p> <p>In fase di <b>adoloPMENT</b> il GDL ha preso in considerazione altri due studi del 2020, che hanno uno scopo comune: valutare il ruolo della colposcopia nel follow up post trattamento delle lesioni intraepiteali di alto grado della cervice uterina. Il primo è uno studio australiano che conclude che non fare una colposcopia con una citologia a 6 mesi comporta un ritardo nella diagnosi di una CIN 2/3 persistente dopo trattamento in meno del 2% dei casi; tuttavia, questo ritardo non ha impatto negativo sull'outcome clinico grazie all'esecuzione di un co-testing a 12 mesi. Lo studio dimostra inoltre che la colposcopia ha una sensibilità a 6 mesi per lesioni CIN2+ del 40% (95% CI 25.8–53.9%) e una specificità dell'81% (95% CI 77.6–83.7%); la sensibilità a 12 mesi scende al 24% (95% CI 9.4–45%) e la specificità all' 80.5% (95% CI 77.1–83.6%) (Morton2020)</p> <p>Il secondo studio aveva lo scopo di stimare il valore della colposcopia nel follow-up dopo trattamento comparandolo con l'accuratezza diagnostica dello stato dei margini al trattamento, con la citologia e il test HPV a sei mesi. Lo studio ha dimostrato che la colposcopia aveva una sensibilità dello 0 % e una specificità del 97%. La citologia e lo stato dei margini avevano invece valori di sensibilità minori e rispettivamente del 40% e del 60%. Lo studio mostra che il miglior TOC (test of cure) a 6 mesi è il test HPV, con una sensibilità del 100% e una specificità dell'85% (Heinonen 2020).</p>

<b>Certezza dell'evidenza dell'accuratezza del test</b> Quale è la certezza complessiva dell'evidenza dell'accuratezza del test?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Molto bassa</li> <li><input type="radio"/> Bassa</li> <li><input checked="" type="radio"/> Moderata</li> <li><input type="radio"/> Alta</li> <li><input type="radio"/> Non sono stati inclusi studi</li> </ul>		<p>Non ci sono sostanziali incertezze sul fatto che il contributo della colposcopia alla sensibilità sia poco rilevante o nullo per l'identificazione di CIN2+.</p> <p>La diminuzione di specificità è per definizione.</p> <p>Vi è grande incertezza sull'accuratezza della colposcopia per identificare esiti non oncologici dell'intervento.</p>
<b>Certezza dell'evidenza degli effetti del test</b> Qual è la certezza complessiva dell'evidenza per eventuali benefici diretti critici o importanti, effetti negativi o oneri del test?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Molto bassa</li> <li><input type="radio"/> Bassa</li> <li><input type="radio"/> Moderata</li> <li><input type="radio"/> Alta</li> <li><input checked="" type="radio"/> Non sono stati inclusi studi</li> </ul>		<p>La valutazione di tutti i casi in colposcopia determina un aumento di biopsie e calo del valore predittivo positivo della biopsia (Dalla Palma 2008).</p>
<b>Certezza dell'evidenza degli effetti del management</b> Qual è la certezza complessiva degli effetti del management che è guidata dai risultati del test?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Molto bassa</li> <li><input type="radio"/> Bassa</li> <li><input type="radio"/> Moderata</li> <li><input type="radio"/> Alta</li> <li><input checked="" type="radio"/> Non sono stati inclusi studi</li> </ul>		<p>Non ci sono evidenze riguardo l'utilità clinica della colposcopia per gli esiti non oncologici del trattamento.</p>
<b>Certezza dell'evidenza del risultato/management del test</b> Quanto è certo il legame tra i risultati dei test e le decisioni nel management?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Molto bassa</li> <li><input type="radio"/> Bassa</li> </ul>		<p>La definizione di esiti sfavorevoli dell'intervento non è univoca. Non sono definiti protocolli condivisi per le azioni da intraprendere qualora si</p>



<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Moderata</li> <li>○ Alta</li> <li>● Non sono stati inclusi studi</li> </ul>		<p>identifichino esiti dell'intervento giudicati sfavorevoli.</p>
<p><b>Certeza degli effetti</b></p>		
<p>Qual è la certezza complessiva dell'evidenza degli effetti del test?</p>		
<p><b>GIUDIZI</b></p>	<p><b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b></p>	<p><b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b></p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Molto bassa</li> <li>○ Bassa</li> <li>○ Moderata</li> <li>○ Alta</li> <li>● Non sono stati inclusi studi</li> </ul>	<p>Nessuna evidenza scientifica è stata identificata</p>	<p>La definizione di esiti sfavorevoli dell'intervento non è univoca. Non sono definiti protocolli condivisi per le azioni da intraprendere qualora si identifichino esiti dell'intervento giudicati sfavorevoli.</p>
<p><b>Valori</b></p>		
<p>C'è un'importante incertezza o variabilità su quanto le persone valutano i risultati principali?</p>		
<p><b>GIUDIZI</b></p>	<p><b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b></p>	<p><b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b></p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Importante incertezza o variabilità</li> <li>● Possibile importante incertezza variabilità</li> <li>○ Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante</li> <li>○ Nessuna incertezza o variabilità importante</li> </ul>		<p>Le donne potrebbero essere avere giudizi discordanti sull'utilità della colposcopia, perché ciò dipende da come percepiscono la necessità di fare l'esame</p>

## Bilancio degli effetti

Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?

<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>○ È in favore del confronto</li><li>○ Probabilmente è in favore del confronto</li><li>● Non è in favore né dell'intervento né del confronto</li><li>○ Probabilmente è in favore dell'intervento</li><li>○ È in favore dell'intervento</li><li>○ Varia</li><li>○ Non noto</li></ul>		Anche se è 'impossibile quantificare i benefici derivanti dalla diagnosi di complicanze non oncologiche del trattamento, il gruppo considera che queste siano comunque presenti.

## Risorse necessarie

Quanto è grande il fabbisogno di risorse (costi)?

<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>○ Costi elevati</li><li>● Costi Moderati</li><li>○ Costi e risparmi irrilevanti</li><li>○ Risparmi moderati</li><li>○ Risparmi elevati</li><li>○ Varia</li><li>○ Non noto</li></ul>		L'aumento di colposcopie è rilevante e può indurre un aumento delle biopsie. Il costo unitario della colposcopia in questo contesto è stato quantificato nel contesto dei programmi di screening italiani (HTA report 2012) e si aggira intorno ai 100 euro incluse le eventuali biopsie generate.

<b>Ceretezza di evidenza del fabbisogno di risorse</b>		
Qual è la certezza di evidenza del fabbisogno di risorse (costi)?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Molto bassa</li> <li>○ Bassa</li> <li>○ Moderata</li> <li>● Alta</li> <li>○ Non sono stati inclusi studi</li> </ul>		Il panel reputa che sebbene non siano stati inclusi studi, l'impatto sui costi è facilmente quantificabile e non gravato da particolari incertezze.
<b>Costo-efficacia</b>		
L'analisi di costo efficacia dell'intervento favorisce l'intervento o il confronto?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ E' in favore del confronto</li> <li>● Probabilmente è in favore del confronto</li> <li>○ Non è in favore né del confronto né dell'intervento</li> <li>○ Probabilmente è in favore dell'intervento</li> <li>○ E' in favore dell'intervento</li> <li>○ Varia</li> <li>○ Non sono stati inclusi studi</li> </ul>		Il panel reputa che l'aumento dei costi è certo, mentre i possibili benefici sono gravati da forti incertezze. Il gruppo reputa che il rapporto costi-benefici sia probabilmente a favore del solo co-testing.
<b>Equità</b>		
Quale sarebbe l'impatto sulla <i>health equity</i> ?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Diminuisce</li> <li>○ Probabilmente diminuisce</li> <li>● Probabilmente non cambia</li> </ul>		Sulla base della considerazione che la colposcopia è già spesso inserita in molti programmi, si ritiene che l'impatto sull'equità sia irrilevante.

<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Probabilmente aumenta</li> <li><input type="radio"/> Aumenta</li> <li><input type="radio"/> Varia</li> <li><input type="radio"/> Non noto</li> </ul>		
<b>Accettabilità</b> L'intervento è accettabile per le principali parti interessate?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input type="radio"/> Probabilmente no</li> <li><input type="radio"/> Probabilmente si</li> <li><input checked="" type="radio"/> Si</li> <li><input type="radio"/> Varia</li> <li><input type="radio"/> Non noto</li> </ul>		<p>Donne e operatori potrebbero preferire l'aggiunta di colposcopia, soprattutto nei contesti in cui è già pratica corrente, in cui potrebbe essere difficile toglierla.</p> <p>La conizzazione è vissuta come un intervento chirurgico e in assenza di colposcopia la donna non avrebbe nessun controllo da parte di un medico</p>
<b>Fattibilità</b> È fattibile l'implementazione dell'intervento?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input type="radio"/> Probabilmente no</li> <li><input type="radio"/> Probabilmente si</li> <li><input checked="" type="radio"/> Si</li> <li><input type="radio"/> Varia</li> <li><input type="radio"/> Non so</li> </ul>		<p>La fattibilità è comprovata di fatto perché è il protocollo seguito da molti programmi.</p>

## SINTESI DEI GIUDIZI

	GIUDIZI						
<b>PROBLEMA</b>	No	Probabilmente no	Probabilmente si	<b>Si</b>		Varia	Non noto
<b>ACCURATEZZA DEL TEST</b>	Molto inaccurata	<b>Inaccurata</b>	Accurata	Molto accurata		Varia	Non noto
<b>EFFETTI</b>	Irrilevanti	<b>Piccoli</b>	Moderati	Grandi		Varia	Non noto

<b>DESIDERABILI</b>							
<b>EFFETTI INDESIDERABILI</b>	Grandi	<b>Moderati</b>	Piccoli	Irrilevanti		Varia	Non noto
<b>CERTEZZA DELL'EVIDENZA DELL'ACCURATEZZA DEL TEST</b>	Molto bassa	Bassa	<b>Moderata</b>	Alta			Nessuno studio incluso
<b>CERTEZZA DELL'EVIDENZA DEGLI EFFETTI DEL TEST</b>	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			<b>Nessuno studio incluso</b>
<b>CERTEZZA DELL'EVIDENZA DEGLI EFFETTI SUL MANAGEMENT</b>	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			<b>Nessuno studio incluso</b>
<b>CERTEZZA DELL'EVIDENZA DEL RISULTATO/MANAGEMENT DEL TEST</b>	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			<b>Nessuno studio incluso</b>
<b>CERTEZZA DEGLI EFFETTI</b>	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			<b>Nessuno studio incluso</b>
<b>VALORI</b>	Importante incertezza o variabilità	<b>Probabilmente importante incertezza o variabilità</b>	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
<b>BILANCIO DEGLI EFFETTI</b>	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	<b>Non è favorevole né al confronto né all'intervento</b>	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non noto
<b>RISORSE RICHIESTE</b>	Costi elevati	<b>Costi moderati</b>	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Variano	Non noto
<b>CERTEZZA DELLA PROVA DELLE RISORSE RICHIESTE</b>	Molto bassa	Bassa	Moderata	<b>Alta</b>			Nessuno studio incluso
<b>COSTO-EFFICACIA</b>			Non è favorevole né				

	A favore del confronto	<b>Probabilmente a favore del confronto</b>	al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Nessuno studio incluso
<b>EQUITÀ</b>	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	<b>Probabilmente nessun impatto sull'equità</b>	Probabilmente aumenta l'equità	Aumenta l'equità	Varia	Non noto
<b>ACCETTABILITÀ</b>	No	Probabilmente no	<b>Probabilmente sì</b>	Sì		Varia	Non noto
<b>FATTIBILITÀ</b>	No	Probabilmente no	<b>Probabilmente sì</b>	Si		Varia	Non noto

## TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento ○	Raccomandazione a condizione contro l'intervento ○	<b>Raccomandazione a condizione per l'intervento o per il confronto</b> ●	Raccomandazione a condizione a favore dell'intervento ○	Raccomandazione forte a favore dell'intervento ○
--	---	--	--	---

## CONCLUSIONI

### Raccomandazione

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

È necessario esplicitare alla donna chiaramente i vantaggi e gli svantaggi della colposcopia nel follow-up; 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.

### Giustificazione

Sulla base della revisione sistematica presentata, confermata da due recenti lavori (Morton 2020; Hainonen 2020) aggiungere la colposcopia al co-testing non contribuisce a migliorare la sensibilità per le lesioni preinvasive dopo trattamento. 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 ridurre questi danni, non si possa comunque raccomandare a favore dell'effettuazione della colposcopia.

La colposcopia al primo controllo di follow-up dopo trattamento escissionale cervicale non migliora la performance diagnostica nei riguardi dell'individuazione di eventuali persistenze o recidive di malattia, rispetto al test di cura HPV e pap test (Morton 2020; Hainonen 2020).

L'utilità della colposcopia potrebbe essere ricercata nella valutazione ed eventuale gestione degli esiti del trattamento e nella possibilità di effettuare e/o migliorare la qualità del counselling. L'esito che potrebbe beneficiare maggiormente di una valutazione colposcopica a sei mesi dall'escissione cervicale è rappresentato dalla stenosi cervicale.

La raccomandazione a condizione è condivisa dalla rappresentante dei pazienti, alla luce di una pluralità' di fattori. In considerazione della sua invasività, che rimanda tra l'altro ad un vissuto di malattia, sembrerebbe preferibile per le pazienti non essere sottoposte all'esame colposcopico nei casi in cui questo non sia ritenuto necessario. La scelta rispetto alla non conduzione della colposcopia dovrebbe essere accompagnata da adeguata informativa alla paziente. Cionondimeno, lo svolgimento dell'esame colposcopico sarebbe accolto con favore dalle donne in fase riproduttiva o esposte a maggior rischio di stenosi, anche come rassicurazione rispetto al percorso di follow-up.

### Considerazioni sui sottogruppi

Le stenosi cervicali, possibili esiti chirurgici in circa il 3% dei casi e maggiormente nelle pazienti di età >50 aa, possono tuttavia essere segnalate dall'ostetrica al momento del prelievo per il co-testing. Non risultano infatti studi sul ruolo della colposcopia nell'ottimizzare le strategie di follow up nelle pazienti con stenosi cervicale. Nelle donne in età fertile e desiderose di prole, dove gli effetti indesiderati sono fondamentalmente le complicanze per la gravidanza, la stenosi cervicale rappresenta una complicanza marginale come frequenza rispetto alla riduzione dell'altezza cervicale, responsabile di aumento di aborti tardivi o parti pretermine.

Cionondimeno, dall'ascolto delle pazienti emerge come età fertile e desiderio gravidico possano giustificare l'utilità della colposcopia clinica nel primo episodio di follow-up.

### Considerazioni sull'implementazione

Devono essere presenti sufficienti risorse colposcopiche. In caso di risorse colposcopiche scarse, questa colposcopia non è prioritaria.

Una variabile, che lo screening potrebbe considerare all'interno di un programma di controllo di qualità e miglioramento continuo, è che nel centro di secondo livello in cui il colposcopista ha eseguito l'intervento, esiste l'esigenza di controllarne il risultato (per esempio valutando oltre alla pervietà del canale anche il mantenimento della giunzione squamo colonnare visibile) per affinare le tecniche e arricchire l'esperienza degli operatori. Questo potrebbe coincidere con il primo controllo programmato a fini oncologici.

Si riportano di seguito il quesito di ricerca e le evidenze emerse relative agli esiti prioritarizzati in fase di definizione dello scopo, secondo il metodo GRADE.

**Raccomandazioni – Domanda 3**

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?**

<p><b>POPULATION:</b> Donne trattate per CIN2 o CIN3 al primo controllo</p> <p><b>INTERVENTIO N:</b> HPV + Pap test + colposcopia</p> <p><b>COMPARISON:</b> HPV test + Pap test</p> <p><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.</p>	<p><b>BACKGROUN D:</b> Le donne trattate per CIN2 o CIN3 hanno un rischio fra il 5% e il 10% di avere una recidiva o residuo di CIN2+.</p> <p>L'infezione persistente da HPV tipi oncogeni è la causa necessaria ma non sufficiente del cervicocarcinoma. L'aggiunta del Pap test al test HPV può portare a individuare alcune lesioni che non sono risultate positive al test HPV.</p> <p>L'aggiunta della colposcopia potrebbe individuare alcune lesioni che sono sfuggite ai due test, sebbene la sensibilità della colposcopia nel follow-up dopo trattamento sia inferiore a quella del Pap test e dell'HPV. La specificità della combinazione però sarà per definizione 0, in quanto si include il test di approfondimento nella combinazione di test di primo livello.</p> <p>Questa combinazione permette di prelevare una biopsia direttamente.</p> <p>Il controllo colposcopico può anche permettere di individuare esiti indesiderati del</p>
---	---



**ROLE OF THE TEST:** Individuare la presenza di DNA di HPV tipi alto rischio oncogeno e/o lesioni cellulari e/o colposcopiche.

**LINKED TREATMENTS:** Invio a colposcopia per effettuare biopsia colpoguidata ed eventualmente trattamento delle lesioni pre-invasive tramite conizzazione, LEEP, vaporizzazione laser. Nel caso della combinazione HPV + Pap + colposcopia, si può direttamente effettuare la biopsia colpo-guidata, ma in assenza dei risultati degli altri due test a meno di non prevedere due accessi separati della donna: il primo per HPV+Pap e il secondo per la colposcopia dopo che i risultati degli altri test siano già disponibili.

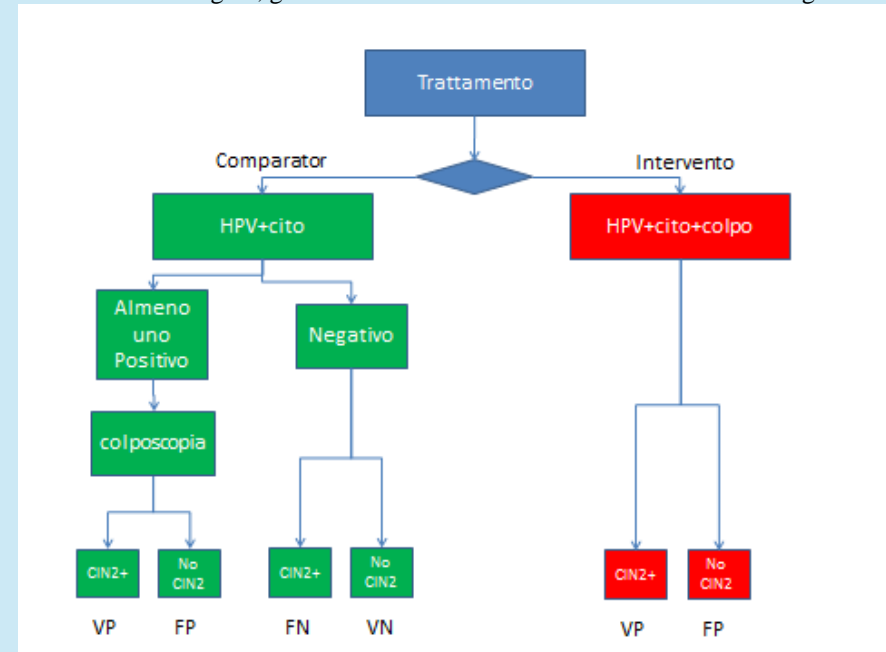
**ANTICIPATED OUTCOMES:** Prevenzione del cancro invasivo della cervice uterina.

**SETTING:** Screening organizzato

**PERSPECTIVE:** Programma di screening

**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.

trattamento, come la stenosi del canale, su cui eventualmente intervenire. Se il referto istologico accerta una CIN2 o più grave alla donna sarà proposto un trattamento chirurgico, generalmente ambulatoriale e conservativo dell'organo.



## REVISIONE SISTEMATICA

È stata condotta una revisione sistematica comune a tutti i PICO di accuratezza dei test di follow-up impostata sulla seguente definizione:

- *Popolazione*: donne trattate per CIN2 o CIN3
- *Intervento*: co-testing (test HPV+Pap test) +colposcopia
- *Confronto*: co-testing (test HPV+Pap test)
- *Outcome*:
  - o CIN2+ o CIN3+ falsi positivi, falsi negativi, veri positivi, veri negativi (sensibilità, specificità, valore predittivo positivo valore predittivo negativo);
    - Reference test: istologia
    - Per il co-testing (test HPV+Pap test) +colposcopia si è assunta una sensibilità del 100% e una specificità dello 0% in analogia a quanto considerate negli altri PICO, in cui si è adottato come reference standard la biopsia colpo-guidata o random e l'invio in colposcopia è stato considerato il management per tutti i positivi.
  - o positività al test, numero di accertamenti necessari;
  - o cancri invasivi identificati nel follow- up delle donne negative al test.

## Search

Da una prima analisi della metaletteratura è emersa una revisione sistematica (Kocken 2012) i cui obiettivi e PICO erano perfettamente coincidenti con quelli del gruppo di lavoro. Il periodo di inclusione della revisione sistematica era dal 2003-2011. La restrizione al 2003 era motivata dalla volontà di includere solo studi che utilizzassero test HPV non obsoleti. Si è deciso dunque di aggiornare la revisione di Kocken (2012) utilizzando gli stessi criteri di ricerca, ma rendendoli specifici per la cervice uterina.

La ricerca di Kocken partendo da 2.450 articoli, trovava 8 lavori che soddisfacevano i criteri d'inclusione. La nostra ricerca per il periodo 2011-2016 ha identificato 93 articoli. Come controprova si è verificato che la nostra stringa più specifica identificasse tutti gli 8 articoli identificati da Kocken.

### *Termini Mesh:*

((("Cervical Intraepithelial Neoplasia"[Mesh] AND ("Neoplasm Recurrence, Local"[Mesh] OR "Neoplasm, Residual"[Mesh])) AND ("follow up" [Text Word] OR "prediction"[Mesh] OR "Neoplasm Recurrence, Local/prevention and control"[Mesh] )

**Periodo della ricerca:** dal 1/1/2011 al 31/8/2016. Ricerca effettuata il 31/8/2016. Nella fase di adolopment il panel ha riportato i risultati di due recenti revisioni sistematiche, individuate da una rapida ricerca della letteratura condotta a fine 2020 per valutare l'opportunità di un aggiornamento della

revisione, che portano a conclusioni simili, nelle considerazioni aggiuntive.

**Banca dati:** PubMed.

### **Criteria d'inclusione e di esclusione**

I criteri generali di inclusione degli studi sono: avere un assessment su biopsie colpo-guidate o random almeno per tutte le donne positive a almeno un test o assessment colposcopico per tutte le donne; avere un controllo almeno entro 12 mesi dall'intervento. Sono stati inclusi tutti gli studi in cui sia stato utilizzato un test DNA per la ricerca del DNA virale dei tipi ad alto rischio o che permettesse di distinguere la positività per i soli tipi ad alto rischio (12 tipi classificati nel gruppo 1, sicuramente cancerogeni per l'uomo, dalla IARC, con aggiunta di HPV66 e HPV68 inclusi nei test validati attualmente in commercio).

I criteri di esclusione sono stati: popolazione esclusivamente o prevalentemente HIV-positiva, case report, donne vaccinate contro HPV, donne trattate per carcinomi microinvasivi, adenocarcinomi in situ da solo, altri tipi di trattamenti per CIN (chimici, radioterapia), VAIN, donne prevalentemente in fascia d'età non di screening.

I risultati della ricerca sono stati screenati da un ricercatore (CV) per identificare quelli potenzialmente pertinenti sulla base di titolo e abstract.

I lavori potenzialmente pertinenti sono stati poi analizzati come testo completo da due revisori (CV e AI) e in caso di discordanza sono stati discussi in una riunione per trovare un consenso a cui hanno partecipato tre ricercatori (CV, AI, PGR).

### **Estrazione dei Dati**

Dagli studi ritenuti eleggibili sono state estratte le seguenti informazioni: autore, anno, paese, setting (screening organizzato o altro), numero donne incluse, numero eventi di recidiva o nuove lesioni; caratteristiche della popolazione inclusa (età, tipo di lesioni trattate [CIN1, CIN2, CIN3, AIS], tipo di trattamento [LEEP/LEETZ, cono laser, cono lama fredda]), durata follow-up, tipo di test HPV utilizzato, tipo di *assessment* (colposcopia per tutte, colposcopia solo per le positive a uno dei test), intervallo fra test/episodi follow-up, variabili considerate per analisi di sottogruppo eventuali (stato margini, tipo di lesione, età, tipo di trattamento), presenza di tipizzazione del virus.; TP, FP, TN, FN, sensibilità, specificità, se ricalcolate dagli autori per tenere conto di *ascertainment bias*.

Le variabili di esito sono state estratte da due ricercatori (AI, CV) e in caso di discrepanza, sono state riviste in riunione di consenso con un terzo ricercatore (PGR).

### **Valutazione del rischio di distorsione**

Per valutare il rischio di distorsione dei risultati negli studi è stato utilizzato lo strumento QUADAS2 (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies) per tutti gli studi diagnostici. Per gli studi che presentavano anche o esclusivamente l'esito a lungo termine di cancro in donne negative al test è

stato utilizzato lo strumento ROBINS-I per studi non randomizzati. Particolare attenzione si è data ai criteri di accertamento dell'outcome, considerando come accettabili anche gli studi in cui solo donne con almeno un test positivo fossero mandate a biopsia colpo-guidata o random, purché avessero un adeguato follow-up (almeno 24 mesi).

### **Sintesi dei dati e meta-analisi**

Sono riportate statistiche descrittive degli studi e delle donne incluse.

È stato calcolato il rischio complessivo di recidiva/nuova lesione CIN2+ nel follow-up, così come il rischio di cancro invasivo.

Non sono stati calcolate stime meta-analitiche dei rischi relativi visto la natura di double-testing degli studi. Sono riportate sintesi narrative dei casi di cancro invasivo trovati e dei risultati dei test in queste donne.

Per le misure di accuratezza del test, le stime meta-analitiche della sensibilità e della specificità sono state calcolate sia includendo tutti gli studi (anche quelli che permettevano di stimare solo una delle due misure) applicando un'ipotesi di indipendenza delle due misure, sia utilizzando un modello gerarchico che tiene conto della correlazione delle due misure all'interno di ogni studio attraverso il pacchetto statistico *midas* per STATA.

In caso non vi fossero particolari differenze nella stima metanalitica e nell'incertezza, è stata considerata la stima ottenuta con il modello con assunzione di indipendenza in quanto permetteva di includere più studi.

Analisi per sottogruppi sono state effettuate per ridefinire e adattare la ricerca ai differenti PICO:

Infine, i dati sono stati riassunti utilizzando le tabelle “*summary of findings*” del programma GRADEpro, per ogni PICO.

### **Certeza delle evidenze**

La qualità dell'evidenza è stata valutata per ogni singolo outcome seguendo l'approccio metodologico del GRADE. I criteri considerati sono stati il disegno dello studio (considerando studi di double-testing assessment non distorto e follow-up di almeno 24 mesi come il disegno di riferimento), il rischio di *bias*, l'applicabilità delle evidenze al contesto delle raccomandazioni (*indirectness*), l'eterogeneità fra studi, la precisione delle stime, la presenza di un effetto molto forte, la possibilità di un *bias* nella direzione conservativa, la presenza di *publication bias* (Higgins 2011). Per ognuno dei criteri si può definire assente, presente o molto forte. La valutazione della certezza può essere alta, moderata, bassa o molto bassa.

### **Risultati della ricerca**

Sono stati identificati 93 articoli: 30 sono stati esclusi nella fase di screening dal titolo e/o abstract perché non pertinenti, 63 sono stati analizzati in full text. Dall'analisi dei full text sono stati identificati 9 articoli utili per il confronto sull'accuratezza del co-testing HPV + citologia verso quello definito a priori come 100% sensibilità e 0% di specificità della combinazione di test HPV+citologi+colposcopia.

La tabella mostra i lavori disponibili, le donne incluse e i numeri di veri positivi, falsi positivi, falsi negativi, veri negativi per il co-testing HPV+citologia.

	autore	anno	Cotesting HPV + citologia					Cotesting HPV + citologia + colposcopia				
			VP	FP	FN	VN	Totale	VP	FP	FN	VN	Totale
1	Cecchini	2004	9	34	1	40	84	10	74	0	0	84
2	Sarian	2004	7	19	0	62	88	7	81	0	0	88
3	Alonso	2006	24	51	0	128	203	24	179	0	0	203
4	Kreimer	2006	31	168	1	285	485	32	453	0	0	485
5	Verguts	2006	6	17	0	49	72	6	66	0	0	72
6	Smart	2010	4	21	0	74	99	4	95	0	0	99
7	Heymans	2011	21	27	0	15	63	21	42	0	0	63
8	Kocken	2011	41	94	4	279	418	45	373	0	0	418
9	Gosvig	2015	20	152	1	415	588	21	567	0	0	588
	<b>totale</b>		<b>163</b>	<b>583</b>	<b>7</b>	<b>1347</b>	<b>2100</b>	<b>170</b>	<b>1930</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>2100</b>

Confronto 3 - Tabella delle Prove di evidenza GRADE e di Sintesi dei Risultati (SoF)

**Domanda:** 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?

HPV + Pap test + colpo		HPV + Pap	
Sensibilità	1.00 (95% CI: 0.99 a 1.00)	Sensibilità	0.98 (95% CI: 0.90 a 1.00)
Specificità	0.01 (95% CI: 0.00 a 0.02)	Specificità	0.71 (95% CI: 0.67 a 0.75)

Prevalenza	9.3%		
------------	------	--	--

Esito	Nº degli studi (Nº di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono abbassare la qualità delle prove					Effetto per 1.000 pazienti testati		Test di accuratezza QoE
			Rischio di distorsione	Mancanza di generalizzabilità	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	probabilità pre-test di 9.3%		
								HPV + Pap + colpo	HPV + Pap	
<b>Veri positivi (VP)</b> (pazienti con CIN2+ o complicazioni del trattamento)  <b>Falsi negativi (FN)</b> (pazienti erroneamente classificati come non affetti da CIN2+ o complicazioni del trattamento)	5 studi 546 pazienti	studio trasversale (studio di coorte) <sup>a,b</sup>	non importante	non importante	non importante	serio <sup>c</sup>	nessuno	93 (92 a 93)	91 (83 a 93)	⊕⊕⊕○ MODERATA
								<b>2 più VP in HPV + Pap + colpo</b>		
								0 (0 a 1)	2 (0 a 10)	
		<b>2 meno FN in HPV + Pap + colpo</b>								

<b>Veri negativi (VN)</b> (pazienti senza CIN2+ o complicazioni del trattamento)	5 studi 546 pazienti	studio trasversale (studio di coorte)	non importante	non importante	non importante	non importante	associazione molto forte	9 (1 a 18)	647 (609 a 683)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
								<b>638 meno VN in HPV + Pap + colpo</b>		
<b>Falsi positivi (FP)</b> (pazienti classificati erroneamente come aventi CIN2+ o complicazioni del trattamento)								898 (889 a 906)	260 (224 a 298)	
								<b>638 più FP in HPV + Pap + colpo</b>		

a. nessuno studio riporta accuratezza per esiti non oncologici del trattamento; b. Da considerare Thompson 2013. Analizza utilità clinica della colposcopia al primo controllo. Non aggiunge detection a HPV e cito; c. pochi casi cito e HPV negativi.

## Bibliografia

Alonso I, Torné A, Puig-Tintoré LM, Esteve R, Quinto L, Campo E, Pahisa J, Ordi J. Pre- and post-conization high-risk HPV testing predicts residual/recurrent disease in patients treated for CIN 2-3. *Gynecol Oncol.* 2006 Nov;103(2):631-6. doi: 10.1016/j.ygyno.2006.04.016. Epub 2006 Jun 14. PMID: 16780934.

Athanasίου A, Veroniki AA, Efthimiou O, Kalliala I, Naci H, Bowden S, Paraskevaidi M, Martin-Hirsch P, Bennett P, Paraskevaidis E, Salanti G, Kyrgiou M. Comparative efficacy and complication rates after local treatment for cervical intraepithelial neoplasia and stage 1a1 cervical cancer: protocol for a systematic review and network meta-analysis from the CIRCLE Group. *BMJ Open.* 2019 Aug 2;9(8): e028008. doi: 10.1136/bmjopen-2018-028008.

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: 225–228.

Chen Y, Lu H, Wan X, Lv W, Xie X. Factors associated with positive margins in patients with cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and postconization management. *Int J Gynaecol Obstet* 2009 Nov;107(2):107-10.

Gosvig CF, Huusom LD, Andersen KK, et al. Long-term follow-up of the risk for cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse in HPV-

negative women after conization. *Int J Cancer* 2015; 137: 2927–2933.

Gruppo di lavoro GISCI ‘Approfondimenti diagnostici e trattamento’. Manuale del 2° 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](http://www.gisci.it/documenti/documenti_gisci/Manuale_del_II_Livello.pdf) (2010, accessed 16 April 2018).

Gruppo trasversale GISCI sul follow up post trattamento. Scheda delle evidenze - 6 raccomandazioni [http://www.gisci.it/documenti/documenti\\_gisci/raccomandazioni/Scheda\\_delle\\_evidenze\\_-\\_6\\_raccomandazioni.pdf](http://www.gisci.it/documenti/documenti_gisci/raccomandazioni/Scheda_delle_evidenze_-_6_raccomandazioni.pdf) (2018, accessed 16 April 2018).

Hasegawa K, Torii Y, Kato R, Udagawa Y, Fukasawa I. The problems of cervical conization for postmenopausal patients. *Eur J Gynaecol Oncol* 2016;37(3):327-31.

Heinonen A, Jakobsson M, Kiviharju M, Virtanen S, Aro K, Kyrgiou M, Nieminen P, Kalliala I. Role of Colposcopy after Treatment for Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Cancers (Basel)* 2020 Jun 24;12(6):1683. doi: 10.3390/cancers12061683.

Heymans J, Benoy IH, Poppe W, Depuydt CE. Type-specific HPV geno-typing improves detection of recurrent high-grade cervical neoplasia after conisation. *Int J Cancer*. 2011 Aug 15;129(4):903-9. doi: 10.1002/ijc.25745. Epub 2011 Feb 11. PMID: 21064091.

Kocken M, Helmerhorst TJM, Berkhof J, et al. Risk of recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia after successful treatment: a long-term multi-cohort study. *Lancet Oncol* 2011; 12: 441–50.

Kocken M, Uijterwaal MH, de Vries AL, Berkhof J, Ket JC, Helmerhorst TJ, et al. High-risk human papillomavirus testing versus cytology in predicting post-treatment disease in women treated for high-grade cervical disease: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2012 May;125(2):500-7. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.01.015. Epub 2012 Jan 18. PMID: 22266548.

Kreimer AR, Guido RS, Solomon D, Schiffman M, Wacholder S, Jeronimo J, Wheeler CM, Castle PE. Human papillomavirus testing following loop electrosurgical excision procedure identifies women at risk for posttreatment cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 disease. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006 May;15(5):908-14. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0845. PMID: 16702369.

Kyrgiou M, Athanasiou A, Kalliala IEJ, Paraskevaïdi M, Mitra A, Martin-Hirsch PP, Arbyn M, Bennett P, Paraskevaïdis E. Obstetric outcomes after conservative treatment for cervical intraepithelial lesions and early invasive disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017 Nov 2;11(11):CD012847.

Massad LS, Einstein MH, Huh WK, et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis* 2013; 17: S1–S27.

McCredie, M.R., Sharples, K.J., Paul, C., et al. (2008) Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol*. 9, 425-34.

Morton R, Mylvaganam G, Anderson L, Farrell R, Carter J, Pather S, Saidi S. Follow-up after treatment of high-grade cervical dysplasia: The



utility of six-month colposcopy and cytology and routine 12-month colposcopy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2020 Sep 15. doi: 10.1111/ajo.13248.

Mustafa RA, Santesso N, Khatib R, Mustafa AA, Wiercioch W, Kehar R, Gandhi S, Chen Y, Cheung A, Hopkins J, Ma B, Lloyd N, Wu D, Broutet N, Schünemann HJ. Systematic reviews and meta-analyses of the accuracy of HPV tests, visual inspection with acetic acid, cytology, and colposcopy. *Int J Gynaecol Obstet*. 2016 Mar;132(3):259-65.

NHS Cancer Screening Programmes. COLPOSCOPY AND PROGRAMME MANAGEMENT Guidelines for the NHS Cervical Screening Programme NHSCSP Publication No 20 April 2004.

Sarian LO, Derchain SF, Andrade LA, Tambascia J, Morais SS, Syrjänen KJ. HPV DNA test and Pap smear in detection of residual and recurrent disease following loop electrosurgical excision procedure of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol*. 2004 Jul;94(1):181-6. doi: 10.1016/j.ygyno.2004.03.036. PMID: 15262139.

Smart OC, Sykes P, Macnab H, Jennings L. Testing for high-risk human papilloma virus in the initial follow-up of women treated for high-grade squamous intraepithelial lesions. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2010 Apr;50(2):164-7. doi: 10.1111/j.1479-828X.2009.01132.x. PMID: 20522074.

Società Italiana di Colposcopia e Patologia Cervico Vaginale. Gestione della paziente con Pap test anormale. Linee guida Edizione 2006 <http://www.colposcopiaitaliana.it/pdf07/Linee-Guida-2006.pdf> (2006, accessed 16 April 2018).

Sparić R, Papoutsis D, Kadija S, Stefanović R, Antonakou A, Nejković L, Kesić V. Psychosexual outcomes in women of reproductive age at more than two-years from excisional cervical treatment - a cross-sectional study. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2019 Jun;40(2):128-137

The GRADE working group. GRADE <http://www.gradeworkinggroup.org/> (accessed 16 April 2018).

Verguts J, Bronselaer B, Donders G, Arbyn M, Van Eldere J, Drijkoningen M, Poppe W. Prediction of recurrence after treatment for high-grade cervical intraepithelial neoplasia: the role of human papillomavirus testing and age at conisation. *BJOG*. 2006 Nov;113(11):1303-7. doi: 10.1111/j.1471-0528.2006.01063.x. Epub 2006 Sep 15. PMID: 16978225.

WHO. (2013). WHO guidelines for screening and treatment of precancerous lesions for cervical cancer prevention. Geneva: World Health Organization.

## DOMANDA 4

Nel follow-up delle donne trattate per CIN 2 e CIN 3 si dovrebbe effettuare il primo episodio di follow-up a 6 mesi o a 12 mesi?

<b>POPOLAZIONE:</b>	Donne trattate per CIN2 o CIN3. Non sono incluse donne immunodepresse o HIV+
<b>INTERVENTO:</b>	Primo follow-up effettuato a 6 mesi
<b>CONFRONTO:</b>	Primo follow-up a 12 mesi
<b>OUTCOMES PRINCIPALI:</b>	Carcinoma invasivo della cervice uterina; positività a primo test di follow-up; positività a follow-up negli stessi studi;
<b>SETTING:</b>	Screening organizzato, secondo livello
<b>PROSPETTIVA:</b>	Programma di screening
<b>BACKGROUND:</b>	Le donne trattate per CIN2 o CIN3 hanno un rischio fra il 5% e il 10% di avere una recidiva o residuo di CIN2+. Le donne trattate devono ricevere un follow-up per individuare eventuali recidive prima che possano diventare cancri invasivi. La distanza del primo episodio di follow-up deve essere sufficientemente breve da minimizzare la probabilità di un cambiamento di prognosi di un eventuale residuo di malattia (passaggio da pre-invasivo a invasivo o in progressione di stadio nel caso di una lesione invasiva non riconosciuta) e al contempo sufficientemente lontano dal trattamento da permettere la <i>clearance</i> virale e una cicatrizzazione tale da evitare artefatti citologici. Al momento i protocolli in uso variano da 6 a 12 mesi di distanza fra trattamento e primo episodio.
<b>CONFLITTO DI INTERESSI:</b>	

## VALUTAZIONE

<b>Problema</b> Il problema rappresenta una priorità?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input type="radio"/> Probabilmente no</li> <li><input type="radio"/> Probabilmente sì</li> <li><input checked="" type="radio"/> <b>Sì</b></li> <li><input type="radio"/> Varia</li> <li><input type="radio"/> Non noto</li> </ul>	Attualmente in Italia il momento in cui viene effettuato il primo controllo di follow-up varia principalmente fra i 6 e i 12 mesi, con alcune eccezioni di controlli più ravvicinati. Il momento del primo controllo dovrebbe mantenere un equilibrio ottimale fra minimizzare i tempi di progressione di eventuali cancri invasivi misdiagnosticati da biopsia e cono, e aumentare la probabilità di <i>clearance</i> di HPV e di negativizzazione del Pap test.	Per i PICO 5 e 6 il gruppo di lavoro considera che i fattori di rischio di recidiva (in particolare margini non indenni, CIN3, citologia di alto grado precedente) non sono rilevanti in quanto la revisione sistematica della letteratura ha mostrato che le differenze di rischio si azzerano nelle donne HPV negative. Questo razionale non si applica all'intervallo fra intervento e primo test in quanto questa decisione di management riguarda tutte le donne, anche le HPV positive.

Effetti desiderabili		
Quanto sono sostanziali gli effetti desiderabili previsti?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Trascurabili</li> <li>○ Piccoli</li> <li>● Moderati</li> <li>○ Grandi</li> <li>○ Varia</li> <li>○ Non noto</li> </ul>	<p>Sono stati trovati 16 studi con primo controllo a intorno ai 6 mesi dopo l'intervento (Palmer J. E. 2016, Del Mistro A 2015, Molloy M 2015, Cubie HA 2014, Ruano Y 2014; Torne A 2012, Heymans J 2011, Kocken M 2011, Smart O C 2010, Leguevaque P 2010, Fallani MG 2008, Kitchener HC 2008, Kreimer AR 2006, Verguts J 2006, Cecchini S 2004, Sarian L O 2004 ) e solo 2 con controllo intorno ai 12 mesi (Moore E 2011, Ribaldone R 2010). Non esistono studi che confrontino direttamente le due strategie.</p> <p>Il rischio non trascurabile di tumori invasivi (0,7/1000, 95% CI 0,2-1,5) a sei mesi, implica che vi sia una certa anticipazione diagnostica di alcuni tumori invasivi di almeno sei mesi nel controllo a 6 mesi rispetto a quello a 12 mesi.</p> <p>Il basso numero di casi inclusi negli studi con controllo a 12 mesi non ha permesso di individuare nessun cancro invasivo. Ma non è plausibile che il numero di tumori invasivi sia minore a 12 rispetto a 6 mesi.</p> <p>Il numero di colposcopie in più da effettuare è di 19 su 1.000 donne negli studi con controllo interno e di 35 su 1000 donne in follow-up per i confronti fra studi. Il rischio di <i>bias</i> è minore nel primo gruppo di studi.</p>	

## Effetti indesiderabili

Quanto sono sostanziali gli effetti indesiderabili previsti?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"><li>○ Grandi</li><li>○ Moderati</li><li>○ Piccoli</li><li>● Trascurabili</li><li>○ Varia</li><li>○ Non noto</li></ul>	<p>Sono stati trovati 16 studi con primo controllo a intorno ai 6 mesi dopo l'intervento (Palmer J. E. 2016, Del Mistro A 2015, Molloy M 2015, Cubie HA 2014, Ruano Y 2014; Torne A 2012, Heymans J 2011, Kocken M 2011, Smart O C 2010, Leguevaque P 2010, Fallani MG 2008, Kitchener HC 2008, Kreimer AR 2006, Verguts J 2006, Cecchini S 2004, Sarian L O 2004 ) e solo 2 con controllo intorno ai 12 mesi (Moore E 2011, Ribaldone R 2010). Non esistono studi che confrontino direttamente le due strategie.</p> <p>Il rischio non trascurabile di tumori invasivi (0,7/1000, 95%CI 0,2-1,5) a sei mesi, implica che vi sia una certa anticipazione diagnostica di alcuni tumori invasivi di almeno sei mesi nel controllo a 6 mesi rispetto a quello a 12 mesi.</p> <p>Il basso numero di casi inclusi negli studi con controllo a 12 mesi non ha permesso di individuare nessun tumore invasivo. Ma non è plausibile che il numero di tumori invasivi sia minore a 12 rispetto a 6 mesi.</p> <p>Il numero di colposcopie in più da effettuare è di 19 su 1.000 donne negli studi con controllo interno e di 35 su 1000 donne in follow-up per i confronti fra studi. Il rischio di <i>bias</i> è minore nel primo gruppo di studi.</p>	

## Certezza dell'evidenza

Qual è la certezza complessiva dell'evidenza degli effetti?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"><li>○ Molto bassa</li><li>● Bassa</li><li>○ Moderata</li><li>○ Alta</li><li>○ Non sono stati inclusi studi</li></ul>	<p>Le stime di incidenza di tumori invasivi al primo controllo sono molto imprecise. Il confronto fra 6 e 12 mesi è in popolazioni differenti. Il gruppo ritiene di poter utilizzare tale evidenza solo a sostegno del fatto che la probabilità di tumori invasivi è già apprezzabile a 6 mesi.</p> <p>Anche il confronto del numero di test positivi a 6 e 12 è fortemente a rischio di <i>bias</i> per le diverse popolazioni incluse negli studi con intervallo a 6 e a 12 mesi. Il gruppo ritiene che le stime più affidabili per un confronto siano quelle ricavate dagli studi in cui si confronta la positività a 6 e a 12 mesi nella</p>	

	<p>stessa coorte. In questo caso il <i>bias</i> principale è costituito dal fatto che la probabilità di ricevere il secondo test o anche la positività al secondo test può essere influenzata dal risultato del primo test, in particolare perché le donne che risultano positive al primo test possono andare incontro a un secondo trattamento e aumentare la probabilità di essere perse o di andare incontro a <i>clearance</i>. Questo <i>bias</i> dovrebbe portare a sottostimare la percentuale di positivi a 12 mesi.</p>	
<p><b>Valori</b> C'è un'importante incertezza o variabilità tra le persone che valutano i risultati principali?</p>		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ C'è incertezza o variabilità importante</li> <li>○ Possibile incertezza o variabilità importante</li> <li>● Probabilmente non c'è una incertezza o variabilità importante</li> <li>○ Non c'è incertezza o variabilità importante</li> </ul>	<p>Il disvalore dato al ritardo di 6 mesi nella diagnosi di un cancro invasivo in una donna al primo follow-up post-chirurgico è probabilmente valutato come alto dalla maggioranza delle donne.</p>	
<p><b>Bilancio degli effetti</b> Il bilancio tra effetti desiderabili e indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?</p>		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Favorisce il confronto</li> <li>○ Probabilmente favorisce il confronto</li> <li>○ Non favorisce né il confronto né l'intervento</li> <li>● Probabilmente favorisce l'intervento</li> <li>○ Favorisce l'intervento</li> <li>○ Varia</li> <li>○ Non noto</li> </ul>	<p>La probabilità di cancro invasivo già a 6 mesi è di 1/1000. Il numero di positive in più e dunque di colposcopie in più da fare è limitato. Il bilancio fra possibili benefici ed effetti indesiderati va nella direzione di favorire l'intervento.</p>	

<b>Risorse richieste</b>		
Quanto sono grandi i requisiti delle risorse (costi)?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Grandi costi</li> <li>○ Costi moderati</li> <li>● Costi e risparmi trascurabili</li> <li>○ Risparmi moderati</li> <li>○ Grandi risparmi</li> <li>○ Varia</li> <li>○ Non noto</li> </ul>		L'aumento di colposcopie è trascurabile. Potenziali risparmi nell'anticipazione della diagnosi dei tumori invasivi sono difficili da quantificare.
<b>Certezza dell'evidenza delle risorse richieste</b>		
Qual è la certezza dell'evidenza sui requisiti delle risorse (costi)?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Molto bassa</li> <li>● Bassa</li> <li>○ Moderata</li> <li>○ Alta</li> <li>○ Non sono stati inclusi studi</li> </ul>		L'impatto sull'incremento dei costi dovuto all'incremento di colposcopie è facilmente quantificabile e non gravato da particolari incertezze. I possibili risparmi sono incerti e difficili da quantificare.
<b>Costo-efficacia</b>		
L'analisi costo-efficacia dell'intervento favorisce l'intervento o il confronto?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Favorisce il confronto</li> <li>○ Probabilmente favorisce il confronto</li> <li>○ Non favorisce né il confronto né l'intervento</li> <li>● Probabilmente favorisce l'intervento</li> <li>○ Favorisce l'intervento</li> <li>○ Varia</li> </ul>		Il gruppo decide che qualunque sia il possibile beneficio dell'anticipazione diagnostica di tumori invasivi sia in termini di salute, sia in termini di costi aggiuntivi nel trattamento, sia in termini di comunicazione con le donne e di reputazione del servizio, questo è sufficiente a compensare i minimi costi aggiuntivi.

<input type="radio"/> Non noto		
<b>Equità</b> Quale sarebbe l'impatto sull'equità sanitaria?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<input type="radio"/> Diminuisce <input type="radio"/> Probabilmente diminuisce <input checked="" type="radio"/> Probabilmente non cambia <input type="radio"/> Probabilmente aumenta <input type="radio"/> Aumenta <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non noto		Il panel reputa che l'impatto sull'equità sia irrilevante.
<b>Accettabilità</b> L'intervento è accettabile per le principali parti interessate?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non noto		L'intervallo a 6 mesi è già in uso in molti programmi italiani.
<b>Fattibilità</b> L'intervento è attuabile?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Sì		L'intervallo a 6 mesi è già in uso in molti programmi italiani.

○ Varia		
○ Non noto		

### SINTESI DEI GIUDIZI

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non noto
EFFETTI DESIDERATI	Trascurabili	Piccoli	<b>Moderati</b>	Grandi		Varia	Non noto
EFFETTI INDESIDERATI	Grandi	Moderati	Piccoli	<b>Trascurabili</b>		Varia	Non noto
CERTEZZA DELLE EVIDENZE	Molto bassa	<b>Bassa</b>	Moderata	Alta			Non sono stati inclusi studi
VALORI	C'è incertezza o variabilità importante	Possibile incertezza o variabilità importante	<b>Probabilmente non c'è incertezza o variabilità importante</b>	Non c'è incertezza o variabilità importante			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	Favorisce il confronto	Probabilmente favorisce il confronto	Non favorisce né il controllo né l'intervento	<b>Probabilmente favorisce l'intervento</b>	Favorisce l'intervento	Varia	Non noto
RISORSE RICHIESTE	Grandi costi	Costi moderati	<b>Costi e risparmi trascurabili</b>	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non noto
CERTEZZA DELLE EVIDENZE SULLE RISORSE RICHIESTE	Molto Bassa	<b>Bassa</b>	Moderata	Alta			Non sono stati inclusi studi
COSTO-EFFICACIA	Favorisce il confronto	Probabilmente favorisce il confronto	Non favorisce né il confronto né l'intervento	<b>Probabilmente favorisce l'intervento</b>	Favorisce l'intervento	Varia	Non sono stati inclusi studi
EQUITÀ	Diminuisce	Probabilmente diminuisce	<b>Probabilmente non cambia</b>	Probabilmente aumenta	Aumenta	Varia	Non noto
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	<b>Sì</b>		Varia	Non noto
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	<b>Sì</b>		Varia	Non noto



## TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Forte raccomandazione contro l'intervento  ○	Raccomandazione a condizione contro l'intervento  ○	Raccomandazione a condizione sia per l'intervento che per il confronto  ○	Raccomandazione a condizione per l'intervento  ○	<b>Forte raccomandazione per l'intervento</b>  ●
--	---	---	--	--

## CONCLUSIONI

### Raccomandazione

Nelle donne trattate per CIN 2 e CIN 3 si raccomanda di effettuare il primo episodio di follow-up a 6 mesi dall'intervento. [Raccomandazione forte, qualità delle prove bassa]

### Motivazione

Il rischio di cancro invasivo a 6 mesi dal trattamento è già di 1/1000. Questo probabilmente è dovuto a cancri invasivi non diagnosticati dalla biopsia o 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 negativizzazione del Pap test è molto piccolo fra 6 e 12 mesi.

### Considerazioni sui sottogruppi

Per questo PICO la presenza di particolari condizioni di rischio per la presenza di lesioni invasive non diagnosticate da biopsia o da conizzazione è fondamentale. In particolare in donne con margini non indenni la probabilità di presenza di invasione non visibile sul pezzo operatorio aumenta sensibilmente. In questi casi il rationale per un controllo ravvicinato è più forte.

### Considerazioni sull'implementazione

Monitoraggio e valutazione

Priorità di ricerca

Si riportano di seguito il quesito di ricerca e le evidenze emerse relative agli esiti prioritizzati in fase di definizione dello scopo, secondo il metodo GRADE.

Raccomandazioni – Domanda 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?	
<p><b>POPOLAZIONE:</b> Donne trattate per CIN2 o CIN3</p>	<p><b>BACKGROUND:</b> Le donne trattate per CIN2 o CIN3 hanno un rischio fra il 5% e il 10% di avere una recidiva o residuo di CIN2+. Le donne trattate devono ricevere un follow-up per individuare eventuali recidive prima che possano diventare cancri invasivi.</p> <p>La distanza del primo episodio di follow-up deve essere sufficientemente breve da minimizzare la probabilità di un cambiamento di prognosi di un eventuale residuo di malattia (passaggio da pre-invasivo a invasivo o progressione di stadio nel caso di una lesione invasiva non riconosciuta) e al contempo sufficientemente lontano dal trattamento da permettere la clearance virale e una cicatrizzazione tale da evitare artefatti citologici.</p> <p>Per i PICO 5 e 6 il gruppo di lavoro ha deciso che i fattori di rischio di recidiva (in particolare margini non indenni, CIN3) non sono rilevanti in quanto la revisione sistematica della letteratura ha mostrato che le differenze di rischio si azzerano nelle donne HPV negative. Questo razionale non si applica all'intervallo fra intervento e primo test, oggetto di questo PICO, in quanto questa decisione di management riguarda tutte le donne, anche le HPV positive. In particolare, i margini non indenni nella revisione sistematica dei fattori prognostici sono risultati un forte predittore della recidiva nelle donne HPV positive al primo test. Ciononostante, si è deciso comunque di non suddividere il PICO in due sottopopolazioni sulla base dello stato dei margini.</p> <p>Al momento i protocolli in uso variano da 6 a 12 mesi di distanza fra trattamento e primo episodio.</p>
<p><b>INTERVENTO:</b> Il primo follow-up effettuato dopo 6 mesi</p>	<pre> graph TD     T[Trattamento] --&gt; D{ }     D -- Comparator --&gt; C[12 mesi]     C --&gt; C1[HPV+cito]     D -- Intervento --&gt; I[6 mesi]     I --&gt; I1[HPV+cito]     O[Progressione/presenza di ca inv Clearance]     </pre>
<p><b>COMPARATORE:</b> Primo test a 12 mesi</p>	
<p><b>OUTCOMES PRINCIPALI:</b> Carcinoma invasivo della cervice uterina; positività al primo test di follow-up; positività al follow-up negli stessi studi</p>	
<p><b>SETTING:</b> Screening organizzato della cervice uterina.</p>	
<p><b>PROSPETTIVA:</b> Programma di screening organizzato.</p>	

## REVISIONE SISTEMATICA

È stata condotta una revisione sistematica comune a tutti i PICO di accuratezza dei test di follow-up impostata sulla seguente definizione:

- *Popolazione*: donne trattate per CIN2 o CIN3
- *Intervento*: primo controllo post trattamento a 6 mesi
- *Confronto*: primo controllo post trattamento a 12 mesi
- *Outcome*:
  - incidenza/detection di cancro invasivo della cervice uterina fra trattamento e primo controllo
  - positività a primo test di follow-up (valutato con: donne positive al test di follow-up/donne testate)
  - positività a follow-up negli stessi studi

### Ricerca della letteratura

È stata condotta una ricerca della letteratura con i seguenti termini e limiti.

*Termini Mesh*:

(("Cervical Intraepithelial Neoplasia"[Mesh] AND ("Neoplasm Recurrence, Local"[Mesh] OR "Neoplasm, Residual"[Mesh]) AND ("follow up" [Text Word] OR "prediction"[Mesh] OR "Neoplasm Recurrence, Local/prevention and control"[Mesh] )

**Periodo della ricerca**: dal 1/1/2004 al 31/8/2016. Ricerca effettuata il 31/8/2016

**Banca dati**: PubMed.

### Criteri d'inclusione e di esclusione:

I criteri generali di inclusione degli studi sono: avere un *assessment* su biopsie colpo-guidate o random almeno per tutte le donne positive ad almeno un test o *assessment* colposcopico per tutte le donne; avere un controllo almeno entro 12 mesi dall'intervento (12 tipi classificati nel gruppo 1, sicuramente cancerogeni per l'uomo, dalla IARC, con aggiunta di HPV66 e HPV68 inclusi nei test validati attualmente in commercio).

I criteri di esclusione sono stati: popolazione esclusivamente o prevalentemente HIV-positiva, case report, donne vaccinate contro HPV, donne trattate per carcinomi microinvasivi, adenocarcinomi in situ da solo, altri tipi di trattamenti per CIN (chimici, radioterapia), VAIN, donne prevalentemente in fascia d'età non di screening.

I risultati della ricerca sono stati screenati da un ricercatore (CV) per identificare quelli potenzialmente pertinenti sulla base di titolo e abstract.

I lavori potenzialmente pertinenti sono stati poi analizzati come testo completo da due revisori (CV e AI) e in caso di discordanza sono stati discussi in

una riunione per trovare un consenso a cui hanno partecipato tre ricercatori (CV, AI, PGR).

### **Estrazione dei dati:**

Dagli studi ritenuti eleggibili sono state estratte le seguenti informazioni: autore, anno, paese, setting (screening organizzato o altro), numero donne incluse, numero eventi di recidiva o nuove lesioni; caratteristiche della popolazione inclusa (età, tipo di lesioni trattate [CIN1, CIN2, CIN3, AIS], tipo di trattamento [LEEP/LEETZ, cono laser, cono lama fredda]), durata follow-up, tipo di test HPV utilizzato, tipo di *assessment* (colposcopia per tutte, colposcopia solo per le positive a uno dei test), intervallo fra test/episodi follow-up, variabili considerate per analisi di sottogruppo eventuali (stato margini, tipo di lesione, età, tipo di trattamento), presenza di tipizzazione del virus.; TP, FP, TN, FN, sensibilità, specificità, se ricalcolate dagli autori per tenere conto di ascertainment bias.

Gli studi sono stati classificati per avere un primo controllo a 6 mesi (>3 <9) o a 12 mesi (>9 <18). Per l'outcome positività al test si è osservata la positività a primo e secondo controllo negli studi che riportano almeno due controlli di cui il primo fra 3 e 9 mesi e il secondo fra 9 e 18 mesi.

Le variabili di esito sono state estratte da due ricercatori (AI, CV) e in caso di discrepanza, sono state riviste in riunione di consenso con un terzo ricercatore (PGR).

### **Valutazione del rischio di distorsione**

Per valutare il rischio di distorsione dei risultati negli studi è stato utilizzato lo strumento QUADAS2 (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies) per tutti gli studi diagnostici. Per gli studi che presentavano anche o esclusivamente l'esito a lungo termine di cancro in donne negative al test è stato utilizzato lo strumento ROBINS-I per studi non randomizzati. Particolare attenzione si è data ai criteri di accertamento dell'outcome, considerando come accettabili anche gli studi in cui solo donne con almeno un test positivo fossero mandate a biopsia colpo-guidata o random, purché avessero un adeguato follow-up (almeno 24 mesi)

### **Sintesi dei dati e meta-analisi**

Sono riportate statistiche descrittive degli studi e delle donne incluse.

Sono state calcolate stime meta-analitiche dei rischi relativi confrontando gli studi con primo controllo a 6 mesi e con primo controllo a 12 mesi. Per la positività al test si è calcolato un rapporto fra gli invii ad approfondimenti nel primo e secondo controllo.

Infine, i dati sono stati riassunti utilizzando le tabelle "summary of findings" del programma GRADEpro, per ogni PICO.

## Certezza delle evidenze

La qualità dell'evidenza è stata valutata per ogni singolo outcome seguendo l'approccio metodologico del GRADE. I criteri considerati sono stati il disegno dello studio (randomizzato o no), il rischio di *bias*, l'applicabilità delle evidenze al contesto delle raccomandazioni (*indirectness*), l'eterogeneità fra studi, la precisione delle stime, la presenza di un effetto molto forte, la possibilità di un *bias* nella direzione conservativa, la presenza di *publication bias* (Higgins 2011). Per ognuno dei criteri si può definire assente, presente o molto forte. La valutazione della certezza può essere alta, moderata, bassa o molto bassa.

## Risultati della ricerca

Sono stati inclusi 18 lavori per la stima della detection o incidenza di cancro invasivo fra il trattamento e il primo controllo. Il numero di donne con un primo controllo a 6 mesi incluse nell'analisi è di 7.497, mentre le donne con primo controllo ad un anno incluse sono 1.285.

Per la positività al test sono incluse 9.939 donne con primo test a 6 mesi e 1.285 con primo test a 12 mesi. In 5 studi è stato possibile confrontare la positività al primo e al secondo controllo per un totale di 1.819 donne testate almeno una volta e 1.139 con almeno due test.

La tabella mostra i lavori disponibili, le donne incluse e gli eventi registrati per il tre outcome considerati.

autore anno	popolazione	numero di cancri	primo controllo	popolazione per positività HPV	n casi positivi al primo co-testing	confronto interno 6m 12m	Pop 6 m	pos 6m %	pop 12m	pos 12m %
Palmer 2016	1784	0	6m	3872	968	no				
Del Mistro 2015	760	4	6m	760	99	no				
Banović M 2015	NA			114	27	Hpv	114	26,22	114	22,23
Molloy M 2015	251	0	6m	251	53	No				
Cubie HA 2014	1020	1	6m	1020	234	No				
Ruano 2014	97	0	6m	97	20	HPV	68	17	68	12
Torne A 2012	132	0	6m	132	41	No				
Ryu Aeli 2012	NA			183	37	No				
Kocken 2011	435	0	6m	435	91	No				
Smart 2010	100	0	6m	100	25	Co-testing	85	22	14	2
Fallani MG 2008	78	0	6m	78	14	No				
Kitchener 2008	917	0	6m	917	134	Co-testing	917	173	666	107
Kreimer 2006	485	0	6m	485	179	No				
Alonso 2006	NA			203	66	No				
Sarian 2004	107	0	6m	107	22	Hpv	88	17	87	18

Cecchini 2004	84	0	6m	84	36	No					
verguts 2006	72	0	6m	72	21	No					
Leguevaque 2010	352	0	6m	352	101	No					
Lubrano 2012	NA			439	110	No					
Moore 2011	1207	0	12m	1207	274	No					
Ribaldone 2010	78	0	12m	78	8	No					
Heymans 2011 (caso controllo)	823	0	6m	NA	NA	NA					

#### Confronto 4 - Tabella delle Prove di evidenza GRADE e di Sintesi dei Risultati (SoF)

**Domanda:** 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?

Valutazione della qualità							N° di pazienti		Effetto		Qualità	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	il primo follow-up effettuato a 6 mesi	primo test a 12 mesi	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
carcinoma invasivo della cervice uterina (valutato con: numero casi / donne trattate)												
18	studi osservazionali	serio <sup>a</sup>	serio <sup>b</sup>	non importante	molto serio <sup>c</sup>	nessuno	5/7497 (0.1%)	0/1285 (0.0%)	non stimabile	<sup>r</sup>	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
positività a primo test di follow up (valutato con: donne positive al test di FU / donne testate)												
20	studi osservazionali	molto serio <sup>d</sup>	non importante	molto serio <sup>d</sup>	non importante	tutti i plausibili confondenti suggeriscono che sia sottostimata la positività a 12 m	2309/9939 (23.2%)	282/1285 (21.9%)	RR 1.06 (0.95-1.18)	13 più per 1000 (da 11 meno a 37 più)	⊕○○○ MOLTO BASSA	IMPORTANTE
positività a follow up negli stessi studi												
5	studi osservazionali	non importante <sup>e</sup>	non importante	non importante	non importante	forte associazione	319/1819 (17.5%)	178/1139 (15.6%)	RR 1.12 (0.93 a 1.36)	19 più per 1.000 (da 11 meno a 56 più)	⊕⊕⊕○ MODERATA	IMPORTANTE

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

a. Le evidenze vengono da 16 studi per test a 6 mesi e 2 con primo test a 12 mesi.

b. pochi studi con primo controllo a 12 mesi

c. evento raro, poche donne incluse in studi con primo controllo a 12 mesi

d. le evidenze vengono da 18 studi per positività a 6m e 2 per 12m

e. le donne che risultano positive al controllo a 6 mesi e vengono trattate non vengono ri-testate a 12m, possibile sottostima della positività a 12m

## Bibliografia:

Alonso I, Torné A, Puig-Tintoré LM, Esteve R, Quinto L, Campo E, Pahisa J, Ordi J. Pre- and post-conization high-risk HPV testing predicts residual/recurrent disease in patients treated for CIN 2-3. *Gynecol Oncol.* 2006 Nov;103(2):631-6. doi: 10.1016/j.ygyno.2006.04.016. Epub 2006 Jun 14. PMID: 16780934.

Banović M, Mahovlić V, Salopek KM, et al. The value of HPV-HR DNA testing during the follow-up after treatment of CIN3/AIS. *Pathol Oncol Res* 2015; 21: 613–7.

Cecchini S, Carozzi F, Confortini M, et al. Persistent human papillomavirus infection as an indicator of risk of recurrence of high-grade cervical intraepithelial neoplasia treated by the loop electrosurgical excision procedure. *Tumori* 2004; 90: 225–228.

Cubie HA, Canham M, Moore C, Pedraza J, Graham C, Cuschieri K. Evaluation of commercial HPV assays in the context of post-treatment follow-up: Scottish Test of Cure Study (STOCS-H). *J Clin Pathol.* 2014 Jun;67(6):458-63. doi: 10.1136/jclinpath-2013-202014. Epub 2014 Jan 16. PMID: 24436334. (NB i dati di questa coorte sono stati integrati per la revisione sistematica con un aggiornamento del follow up fornito dagli autori e non pubblicato).

Del Mistro A, Matteucci M, Insacco EA, et al. Long-term clinical outcome after treatment for high grade cervical lesions: A retrospective monoinstitutional cohort study. *BioMed Research International* 2015; 2015:984528.

Fallani MG, Penna C, Marchionni M, Bussani C, Pieralli A, Andersson KL, Fambrini M. Prognostic significance of high-risk HPV persistence after laser CO2 conization for high-grade CIN: a prospective clinical study. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2008;29(4):378-82. PMID: 18714574.

Gruppo di lavoro GISCI ‘Approfondimenti diagnostici e trattamento’. Manuale del 2° 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](http://www.gisci.it/documenti/documenti_gisci/Manuale_del_II_Livello.pdf) (2010, accessed 16 April 2018).

Gruppo trasversale GISCI sul follow up post trattamento. Scheda delle evidenze - 6 raccomandazioni [http://www.gisci.it/documenti/documenti\\_gisci/raccomandazioni/Scheda\\_delle\\_evidenze\\_-\\_6\\_raccomandazioni.pdf](http://www.gisci.it/documenti/documenti_gisci/raccomandazioni/Scheda_delle_evidenze_-_6_raccomandazioni.pdf) (2018, accessed 16 April 2018).

Heymans J, Benoy IH, Poppe W, Depuydt CE. Type-specific HPV geno-typing improves detection of recurrent high-grade cervical neoplasia after conisation. *Int J Cancer.* 2011 Aug 15;129(4):903-9. doi: 10.1002/ijc.25745. Epub 2011 Feb 11. PMID: 21064091.

Kitchener HC, Walker PG, Nelson L, Hadwin R, Patnick J, Anthony GB, Sargent A, Wood J, Moore C, Cruickshank ME. HPV testing as an adjunct to cytology in the follow up of women treated for cervical intraepithelial neoplasia. *BJOG.* 2008 Jul;115(8):1001-7. doi: 10.1111/j.1471-0528.2008.01748.x. Epub 2008 May 22. PMID: 18503572.

Kocken M, Helmerhorst TJM, Berkhof J, et al. Risk of recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia after successful treatment: a long-term multi-cohort study. *Lancet Oncol* 2011; 12: 441–50.

Kreimer AR, Guido RS, Solomon D, Schiffman M, Wacholder S, Jeronimo J, Wheeler CM, Castle PE. Human papillomavirus testing following loop



electrosurgical excision procedure identifies women at risk for posttreatment cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 disease. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006 May;15(5):908-14. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0845. PMID: 16702369.

Kocken M, Uijterwaal MH, de Vries AL, Berkhof J, Ket JC, Helmerhorst TJ, et al. High-risk human papillomavirus testing versus cytology in predicting post-treatment disease in women treated for high-grade cervical disease: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2012 May;125(2):500-7. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.01.015. Epub 2012 Jan 18. PMID: 22266548.

Leguevaque P, Motton S, Decharme A, Soulé-Tholy M, Escourrou G, Hoff J. Predictors of recurrence in high-grade cervical lesions and a plan of management. *Eur J Surg Oncol.* 2010 Nov;36(11):1073-9. doi: 10.1016/j.ejso.2010.08.135. Epub 2010 Sep 27. PMID: 20870375.

Lubrano A, Medina N, Benito V, Arencibia O, Falcón JM, Leon L, Molina J, Falcón O. Follow-up after LLETZ: a study of 682 cases of CIN 2-CIN 3 in a single institution. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012 Mar;161(1):71-4. doi: 10.1016/j.ejogrb.2011.11.023. Epub 2011 Dec 15. PMID: 22177836.

Massad LS, Einstein MH, Huh WK, et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis* 2013; 17: S1–S27.

Molloy M, Comer R, Rogers P, Dowling M, Meskell P, Asbury K, O'Leary M. High risk HPV testing following treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Ir J Med Sci.* 2016 Nov;185(4):895-900. doi: 10.1007/s11845-015-1392-4. Epub 2015 Dec 21. PMID: 26692386.

Moore EE, Danielewski JA, Garland SM, Tan J, Quinn MA, Stevens MP, Tabrizi SN. Clearance of human papillomavirus in women treated for cervical dysplasia. *Obstet Gynecol.* 2011 Jan;117(1):101-108. doi: 10.1097/AOG.0b013e3182020704. PMID: 21173650

Palmer JE, Ravenscroft S, Ellis K, et al. Does LLETZ excision margin status predict residual disease in women who have undergone post-treatment cervical cytology and high-risk human papillomavirus testing? *Cytopathology* 2016; 27: 210–7.

Ribaldone R, Boldorini R, Capuano A, Arrigoni S, Di Oto A, Surico N. Role of HPV testing in the follow-up of women treated for cervical dysplasia. *Arch Gynecol Obstet.* 2010 Aug;282(2):193-7. doi: 10.1007/s00404-009-1316-5. Epub 2009 Dec 12. PMID: 20012636. Ryu A, Nam K, Kwak J, et al. Early human papillomavirus testing predicts residual/recurrent disease after LEEP. *J Gynecol Oncol* 2012; 23: 217.

Ruano Y, Torrents M, Ferrer FJ. Human papillomavirus combined with cytology and margin status identifies patients at risk for recurrence after conization for high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Eur Gynaecol Oncol* 2015; 36: 245–251.

Società Italiana di Colposcopia e Patologia Cervico Vaginale. Gestione della paziente con Pap test anormale. Linee guida Edizione 2006 <http://www.colposcopiailaliana.it/pdf07/Linee-Guida-2006.pdf> (2006, accessed 16 April 2018).

Smart OC, Sykes P, Macnab H, Jennings L. Testing for high-risk human papillomavirus in the initial follow-up of women treated for high-grade squamous intraepithelial lesions. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2010 Apr;50(2):164-7. doi: 10.1111/j.1479-828X.2009.01132. x. PMID: 20522074.

Sarian LO, Derchain SF, Andrade LA, Tambascia J, Morais SS, Syrjänen KJ. HPV DNA test and Pap smear in detection of residual and recurrent disease following loop electrosurgical excision procedure of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol*. 2004 Jul;94(1):181-6. doi: 10.1016/j.ygyno.2004.03.036. PMID: 15262139.

The GRADE working group. GRADE <http://www.gradeworkinggroup.org/> (accessed 16 April 2018). Torné A, Fusté P, Rodríguez-Carunchio L, et al. Intraoperative post-conisation human papillomavirus testing for early detection of treatment failure in patients with cervical intraepithelial neoplasia: A pilot study. *BJOG* 2013; 120: 392–399.

Verguts J, Bronselaer B, Donders G, Arbyn M, Van Eldere J, Drijkoningen M, Poppe W. Prediction of recurrence after treatment for high-grade cervical intraepithelial neoplasia: the role of human papillomavirus testing and age at conisation. *BJOG*. 2006 Nov;113(11):1303-7. doi: 10.1111/j.1471-0528.2006.01063.x. Epub 2006 Sep 15. PMID: 16978225.

## DOMANDA 5

Nel follow-up delle donne trattate per CIN 2 e CIN 3 è necessario avere due controlli con co-testing negativi o è sufficiente un solo controllo prima di indirizzare la donna a normale intervallo di screening?

<b>POPOLAZIONE:</b>	Donne trattate per CIN2 o CIN3. Non sono incluse donne immunodepresse o HIV+
<b>INTERVENTO:</b>	Un solo episodio di co-testing (HPV+Pap test)
<b>CONFRONTO:</b>	Due o più episodi
<b>ESITI PRINCIPALI:</b>	Cancro invasivo; rischio di CIN2+ a 5 anni; test da effettuare; numero di colposcopie; Incidenza cumulativa di CIN3+ a 5 anni; CIN2+ solo braccio un episodio; CIN3+ solo braccio un episodio; numero di colposcopie solo braccio un episodio; numero di test solo braccio un episodio;
<b>SETTING:</b>	Screening organizzato, secondo livello
<b>PROSPETTIVA:</b>	Programma di screening
<b>BACKGROUND:</b>	Le donne trattate per CIN2 o CIN3 hanno un rischio fra il 5% e il 10% di avere una recidiva o residuo di CIN2+. Le donne trattate devono dunque ricevere un controllo per individuare le lesioni prima che diventino cancri invasivi. Quanti episodi di follow-up con co-testing (test HPV +Pap test) negativo devono essere effettuati prima che la donna possa tornare ai normali protocolli di screening è l'oggetto di questa domanda. Un numero maggiore di episodi (due) può ridurre la probabilità di un cancro invasivo nei cinque (o tre anni) che passano prima di un nuovo episodio di screening, ma sicuramente aumenta il numero di episodi da effettuare, il numero di test e di colposcopie da effettuare, con il conseguente rischio di falsi positivi e trattamenti non necessari.
<b>CONFLITTI DI INTERESSE:</b>	

## VALUTAZIONE

<b>Problema</b> Il problema è una priorità?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì	Attualmente i protocolli in uso in molti protocolli di screening prevedono due o più controlli (ISPRO, Regione Emilia-Romagna), ma la pratica clinica è spesso orientata ad allungare il periodo di follow-up e ad	

<ul style="list-style-type: none"> <li>● Si</li> <li>○ Varia</li> <li>○ Non noto</li> </ul>	<p>aumentare il numero di controlli.</p> <p>Studi recenti hanno pubblicato risultati di coorti in cui il rischio di lesioni pre-invasive dopo un solo episodio di follow-up è molto basso (Cubie 2014, Gosvig 2015).</p> <p>Vi sono dunque nuove evidenze oltre a una difformità di pratiche applicate attualmente che rendono prioritaria la domanda.</p>	
---	--	--

**Effetti desiderabili**  
 Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?

<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Irrilevanti</li> <li>● Piccoli</li> <li>○ Moderati</li> <li>○ Grandi</li> <li>○ Variano</li> <li>○ Non noto</li> </ul>	<p>Solo tre studi olandesi i cui risultati complessivi sono pubblicati in un unico articolo (Kocken 2011) che comprendevano solo 283 donne (221 con due o più episodi) hanno descritto l'incidenza a 5 anni di cancro invasivo dopo l'ultimo episodio negativo di follow-up e non ha trovato nessun cancro.</p> <p>Per l'incidenza di CIN2+ gli stessi studi hanno trovato un'incidenza del 4,3% nel gruppo con 1 solo controllo e dell'1,7% nelle donne con 2 o più controlli. Cioè sarebbero perse 26 CIN2 per 1000 donne seguite.</p> <p>Per l'incidenza di CIN3+ gli stessi studi trovano un'incidenza dell'1,4% e 0 rispettivamente. Cioè sarebbero perse 14 CIN3 per 1000 donne seguite.</p> <p>I dati osservati in questi studi non sono in accordo con quanto trovato da due grandi studi (Gosvig CF 2016 e Cubie HA 2014) Cuschieri 2016 Gisci) che hanno misurato l'incidenza cumulativa a 3/5 anni di lesioni CIN2+ trovando solo lo 0,3% (95%CI 0,1-0,7); mentre uno solo ha valutato CIN3+ in donne con un solo episodio di follow-up negativo (Cubie HA 2014), trovando un tasso di 0,5% (95%CI 0,05-1,6).</p> <p>La differenza fra le stime è probabilmente influenzata dal numero di test effettuati durante il follow-up, a partire dall'ultimo test negativo considerato: nei tre studi che confrontano i dati con 1, 2 o più controlli le donne sono state sottoposte a diversi test durante il follow-up; negli studi con un solo controllo le donne sono state sottoposte al solo test di uscita a 3 o 5 anni.</p> <p>Il numero di colposcopie totale da effettuare con 1 episodio è del 35% mentre con 2 episodi sale al 49% (stima su 2 studi). Il dato per il singolo episodio non è molto distante da quanto osservato in uno studio scozzese di grandissime dimensioni (Cubie 2014) (26%).</p> <p>Il numero di test totali da effettuare è di 135 su 100 donne da seguire per lo</p>	

	schema ad un episodio e di 239 per 100 donne nello schema a due episodi. Anche in questo caso la stima ottenuta dallo studio che ha valutato il solo schema a un episodio è simile 126%.	
<b>Effetti indesiderati</b> Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Grandi</li> <li>○ Moderati</li> <li>● Piccoli</li> <li>○ Irrilevanti</li> <li>○ Variano</li> <li>○ Non noto</li> </ul>	<p>Solo tre studi olandesi i cui risultati complessivi sono pubblicati in un unico articolo (Kocken M 2011) che comprendevano solo 283 donne (221 con due o più episodi) hanno descritto l'incidenza a 5 anni di cancro invasivi dopo l'ultimo episodio negativo di follow-up e non ha trovato nessun cancro.</p> <p>Per l'incidenza di CIN2+ gli stessi studi hanno trovato un'incidenza del 4,3% nel gruppo con 1 solo controllo e dell'1,7% nelle donne con 2 o più controlli. Cioè sarebbero perse 26 CIN2 per 1000 donne seguite.</p> <p>Per l'incidenza di CIN3+ gli stessi studi trovano un'incidenza dell'1,4% e 0 rispettivamente. Cioè sarebbero perse 14 CIN3 per 1000 donne seguite.</p> <p>I dati osservati in questi studi non sono in accordo con quanto trovato da due grandi studi (Gosvig CF 2016 e Cubie HA 2014).Cuschieri 2016 Gisci) che hanno misurato l'incidenza cumulativa a 3/5 anni di lesioni CIN2+ trovando solo lo 0,3% (95%CI 0,1-0,7); mentre uno solo ha valutato CIN3+ in donne con un solo episodio di follow-up negativo (Cubie HA 2014) , trovando un tasso di 0,5% (95%CI 0,05-1,6).</p> <p>La differenza fra le stime è probabilmente influenzata dal numero di test effettuati durante il follow-up, a partire dall'ultimo test negativo considerato: nei tre studi che confrontano i dati con 1 e 2 o più controlli le donne sono state sottoposte a diversi test durante il follow-up; negli studi con un solo controllo le donne sono state sottoposte al solo test di uscita a 3 o 5 anni.</p> <p>Il numero di colposcopie totale da effettuare con 1 episodio è del 35% mentre con 2 episodi sale al 49% (stima su 2 studi). Il dato per il singolo episodio non è molto distante da quanto osservato in uno studio scozzese di grandissime dimensioni (Cubie 2014) (26%).</p> <p>Il numero di test totali da effettuare è di 135 su 100 donne da seguire per lo schema ad un episodio e di 239 per 100 donne nello schema a due episodi. Anche in questo caso la stima ottenuta dallo studio che ha valutato il solo schema a un episodio è simile 126%.</p>	<p>Due episodi sono già una sostanziale diminuzione degli episodi rispetto ai protocolli attuali in molti programmi italiani.</p>

<b>Qualità delle prove</b> Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Molto bassa</li> <li>○ Bassa</li> <li>● Moderata</li> <li>○ Alta</li> <li>○ Nessuno studio incluso</li> </ul>	<p>I risultati dello studio scozzese (Cubie HA 2016) differiscono sostanzialmente dagli studi olandesi (Kocken M 2011) e danesi (Gosvig CF 2016 Int J Cancer).</p> <p>I dati sul numero di lesioni che potrebbero essere perse con lo schema a un episodio sono molto discordanti.</p> <p>I dati sulla diminuzione di test e colposcopie non presentano sostanziali incertezze nella direzione dell'effetto e anche nella magnitudo che è principalmente influenzata dallo schema stesso.</p>	
<b>Valori</b> C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Importante incertezza o variabilità</li> <li>○ Possibile importante incertezza o variabilità</li> <li>○ Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante</li> <li>● Nessuna incertezza o variabilità importante</li> </ul>		
<b>Bilancio degli effetti</b> Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ È in favore del confronto</li> <li>○ Probabilmente è in favore del confronto</li> <li>○ Non è in favore né dell'intervento né del confronto</li> <li>● Probabilmente è in favore dell'intervento</li> <li>○ È in favore dell'intervento</li> <li>○ Varia</li> <li>○ Non noto</li> </ul>		<p>I valori sono molto più favorevoli di quelli osservati per il PICO 2.</p> <p>I risultati dello studio scozzese differiscono sostanzialmente dagli studi olandesi e danesi.</p> <p>Considerando i risultati degli studi olandesi e danesi, il numero di lesioni perse è considerevole, mentre l'aumento di colposcopie sarebbe di circa 150 per 1000 donne, ovviamente i test sarebbero vicino al raddoppio.</p>

<b>Risorse necessarie</b> Qual è l'entità delle risorse necessarie (costi)?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Costi elevati</li> <li>○ Costi moderati</li> <li>○ Costi o risparmi irrilevanti</li> <li>● <b>Risparmi moderati</b></li> <li>○ Risparmi elevati</li> <li>○ Varia</li> <li>○ Non noto</li> </ul>		Le risorse coincidono con gli effetti indesiderati.
<b>Qualità delle prove relative alle risorse necessarie</b> Qual è la qualità delle prove relative alle risorse necessarie (costi)?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Molto bassa</li> <li>○ Bassa</li> <li>○ Moderata</li> <li>● <b>Alta</b></li> <li>○ Nessuno studio incluso</li> </ul>		Si vedano le considerazioni sugli effetti indesiderati.
<b>Costo-efficacia</b> L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ È in favore del confronto</li> <li>○ Probabilmente è in favore del confronto</li> <li>○ Non è in favore né del confronto né dell'intervento</li> <li>● <b>Probabilmente è in favore dell'intervento</b></li> <li>○ È in favore dell'intervento</li> <li>○ Varia</li> </ul>		

<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Nessuno studio incluso</li> </ul>		
<b>Equità</b> Quale sarebbe l'impatto in termine di equità?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Reduce l'equità</li> <li>○ Probabilmente reduce l'equità</li> <li>● Probabilmente nessun impatto</li> <li>○ Probabilmente migliora l'equità</li> <li>○ Migliora l'equità</li> <li>○ Varia</li> <li>○ Non noto</li> </ul>		
<b>Accettabilità</b> L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● No</li> <li>○ Probabilmente no</li> <li>○ Probabilmente sì</li> <li>○ Si</li> <li>○ Varia</li> <li>○ Non noto</li> </ul>		<p>Il gruppo reputa che l'intervento non sia assolutamente accettabile per le donne e per gli operatori in quanto questo rappresenterebbe una riduzione drastica del numero di episodi e della modalità con cui vengono effettuati per la maggior parte dei programmi.</p> <p>L'intervento potrebbe essere più accettabile per i <i>policy makers</i>.</p>



Fattibilità È fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non noto		

#### SINTESI DEI GIUDIZI

PROBLEMA	GIUDIZI						
	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non noto
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	<b>Piccoli</b>	Moderati	Grandi		Varia	Non noto
EFFETTI INDESIDERABILI	<b>Grandi</b>	Moderati	Piccoli	Irrilevanti		Varia	Non noto
QUALITÀ DELLE PROVE	Molto bassa	Bassa	<b>Moderata</b>	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	<b>Nessuna importante incertezza o variabilità</b>			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	<b>Probabilmente a favore dell'intervento</b>	A favore dell'intervento	Varia	Non noto

<b>RISORSE NECESSARIE</b>	Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	<b>Risparmi moderati</b>	Grandi risparmi	Varia	Non noto
<b>QUALITÀ DELLE PROVE RELATIVE ALLE RISORSE NECESSARIE</b>	Molto bassa	Bassa	Moderata	<b>Alta</b>			Nessuno studio incluso
<b>COSTO EFFICACIA</b>	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	<b>Probabilmente a favore dell'intervento</b>	A favore dell'intervento	Varia	Nessuno studio incluso
<b>EQUITÀ</b>	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	<b>Probabilmente nessun impatto sull'equità</b>	Probabilmente aumenta l'equità	Aumenta l'equità	Varia	Non noto
<b>ACCETTABILITÀ</b>	<b>No</b>	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non noto
<b>FATTIBILITÀ</b>	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	<b>Sì</b>		Varia	Non noto

#### TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento  <input type="radio"/>	<b>Raccomandazione a condizione contro l'intervento</b>  <input checked="" type="radio"/>	Raccomandazione a condizione per l'intervento o per il confronto  <input type="radio"/>	Raccomandazione a condizione a favore dell'intervento  <input type="radio"/>	Raccomandazione forte a favore dell'intervento  <input type="radio"/>
--	---	---	--	---

## CONCLUSIONI

### Raccomandazione

Nel follow-up delle donne trattate per CIN 2 o CIN 3 è preferibile effettuare due episodi di co-testing rispetto a un solo episodio, prima di indirizzare la donna a normale intervallo di screening nel caso in cui i test risultino negativi. [Raccomandazione a condizione, qualità delle prove moderata]

### Giustificazione

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

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 come nell'attuale programma italiano.

### Considerazioni sui sottogruppi

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.

### Considerazioni per l'implementazione

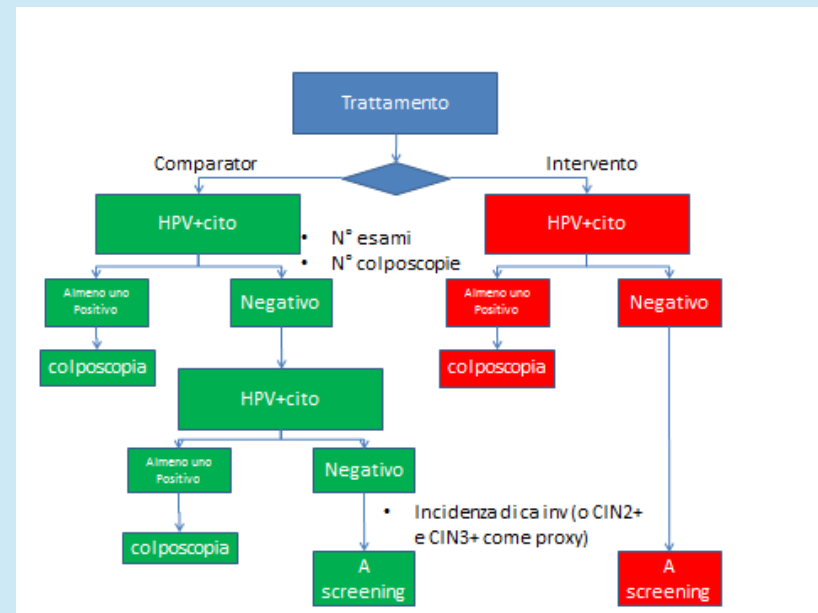
Priorità della ricerca

Valutare se i risultati di basso rischio di recidiva CIN2+ dopo un solo episodio di co-testing negativo osservati in Scozia sono riproducibili anche nel nostro contesto attraverso studi osservazionali su donne che non hanno effettuato tutti i controlli ed eventualmente con studi sperimentali.

Si riportano di seguito il quesito di ricerca e le evidenze emerse relative agli esiti prioritarizzati in fase di definizione dello scopo, secondo il metodo GRADE.

Raccomandazioni – Domanda 5

Dovrebbe un solo episodio di co-testing (HPV+Pap) vs. due episodi essere usato per il follow up di donne trattate per CIN2 o CIN3?	
<p><b>POPOLAZIONE:</b> Donne trattate per CIN2 o CIN3</p> <p><b>INTERVENTO:</b> Un solo episodio di co-testing (HPV+Pap)</p> <p><b>CONFRONTO:</b> Due episodi</p> <p><b>OUTCOME PRINCIPALE:</b> Cancro invasivo; rischio di CIN2+ a 5 anni; numero test da effettuare; numero di colposcopie da effettuare; Incidenza cumulativa di CIN3+ a 5 anni.</p> <p><b>SETTING:</b> Screening organizzato della cervice uterina.</p> <p><b>PROSPETTIVA:</b> Programma di screening organizzato</p>	<p><b>BACKGROUND:</b> Le donne trattate per CIN2 o CIN3 hanno un rischio fra il 5% e il 10% di avere una recidiva o residuo di CIN2+.</p> <p>Le donne trattate devono dunque ricevere un follow-up per individuare le lesioni prima che diventino cancro invasivo.</p> <p>L'oggetto di questa domanda è: quanti episodi di follow-up con co-testing (HPV+Pap test) negativo devono essere effettuati prima che la donna possa tornare ai normali protocolli di screening.</p> <p>Un numero maggiore di episodi (due) può ridurre la probabilità di un cancro invasivo nei cinque (o tre anni) che passano prima di un nuovo episodio di screening, ma sicuramente aumenta il numero di test e di colposcopie da effettuare, con conseguente rischio di falsi positivi e trattamenti non necessari.</p> <p>Attualmente i programmi di screening utilizzano due o più episodi di follow-up, con protocolli che usano più di due episodi che sono stati definiti prima dell'introduzione del test HPV. Da dopo l'introduzione del test HPV, il dibattito in letteratura si è concentrato quasi esclusivamente su uno o due episodi e non più di due (Kocken 2011, Katki 2013, Cubie 2016, Gosvig 2016).</p>



## REVISIONE SISTEMATICA

È stata condotta una revisione sistematica comune a tutti i PICO di accuratezza dei test di follow-up impostata sulla seguente definizione:

- *Popolazione*: donne trattate per CIN2 o CIN3
- *Intervento*: un solo episodio di co-testing HPV+ Pap test
- *Confronto*: due episodi di co-testing HPV+ Pap test
- *Outcome*:
  - Incidenza di cancro invasivo a 5 anni
  - rischio di CIN2+ a 5 anni (follow-up: medio 5 anni; valutato con: incidenza cumulativa di CIN2+ a 5 anni dall'ultimo test negativo)
  - rischio di CIN3+ a 5 anni (follow-up: medio 5 anni; valutato con: incidenza cumulativa di CIN3+ a 5 anni dall'ultimo test negativo)
  - test da effettuare (valutato con: numero di episodi di follow-up da effettuare / totale donne in follow-up)
  - numero di colposcopia (valutato con: numero di episodi di follow-up che danno origine a colposcopia / totale donne in follow-up)

## Search

È stata condotta una ricerca della letteratura con i seguenti termini e limiti.

*Termini Mesh:*

(("Cervical Intraepithelial Neoplasia"[Mesh] AND ("Neoplasm Recurrence, Local"[Mesh] OR "Neoplasm, Residual"[Mesh]) AND ("follow up" [Text Word] OR "prediction"[Mesh] OR "Neoplasm Recurrence, Local/prevention and control"[Mesh] )

**Periodo della ricerca:** dal 1/1/2004 al 31/8/2016. Ricerca effettuata il 31/8/2016

**Banca dati:** PubMed.

## Criteria d'inclusione e di esclusione

I criteri generali di inclusione degli studi sono: avere un assessment su biopsie colpo-guidate o random almeno per tutte le donne positive a almeno un test o assessment colposcopico per tutte le donne; avere un controllo almeno entro 12 mesi dall'intervento (12 tipi classificati nel gruppo 1, sicuramente cancerogeni per l'uomo, dalla IARC, con aggiunta di HPV66 e HPV68 inclusi nei test validati attualmente in commercio).

I criteri di esclusione sono stati: popolazione esclusivamente o prevalentemente HIV-positiva, case report, donne vaccinate contro HPV, donne trattate per carcinomi microinvasivi, adenocarcinomi in situ da solo, altri tipi di trattamenti per CIN (chimici, radioterapia), VAIN, donne prevalentemente in fascia d'età non di screening.

I risultati della ricerca sono stati screenati da un ricercatore (CV) per identificare quelli potenzialmente pertinenti sulla base di titolo e abstract.

I lavori potenzialmente pertinenti sono stati poi analizzati come testo completo da due revisori (CV e AI) e in caso di discordanza sono stati discussi in una riunione per trovare un consenso a cui hanno partecipato tre ricercatori (CV, AI, PGR).

## Estrazione dei Dati

Dagli studi ritenuti eleggibili sono state estratte le seguenti informazioni: autore, anno, paese, setting (screening organizzato o altro), numero donne incluse, numero eventi di recidiva o nuove lesioni; caratteristiche della popolazione inclusa (età, tipo di lesioni trattate [CIN1, CIN2, CIN3, AIS], tipo di trattamento [LEEP/LEETZ, cono laser, cono lama fredda]), durata follow-up, tipo di test HPV utilizzato, tipo di assessment (colposcopia per tutte, colposcopia solo per le positive a uno dei test), intervallo fra test/episodi follow-up, variabili considerate per analisi di sottogruppo eventuali (stato margini, tipo di lesione, età, tipo di trattamento), presenza di tipizzazione del virus.; TP, FP, TN, FN, sensibilità, specificità, se ricalcolate dagli autori per tenere conto di *ascertainment bias*.

Gli studi sono stati classificati per avere un primo controllo a 6 mesi (>3 <9) o a 12 mesi (>9 <18). Per l'outcome positività al test si è osservata la positività a primo e secondo controllo negli studi che riportano almeno due controlli di cui il primo fra 3 e 9 mesi e il secondo fra 9 e 18 mesi.

Le variabili di esito sono state estratte da due ricercatori (AI, CV) e in caso di discrepanza, sono state riviste in riunione di consenso con un terzo ricercatore (PGR).

### **Valutazione del rischio di distorsione**

Per valutare il rischio di distorsione dei risultati negli studi è stato utilizzato lo strumento QUADAS2 (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies) per tutti gli studi diagnostici. Per gli studi che presentavano anche o esclusivamente l'esito a lungo termine di cancro in donne negative al test è stato utilizzato lo strumento ROBINS-I per studi non randomizzati. Particolare attenzione si è data ai criteri di accertamento dell'outcome, considerando come accettabili anche gli studi in cui solo donne con almeno un test positivo fossero mandate a biopsia colpo-guidata o random, purché avessero un adeguato follow-up (almeno 24 mesi)

### **Sintesi dei dati e meta-analisi**

Sono riportate statistiche descrittive degli studi e delle donne incluse.

È stato calcolato il rischio complessivo di recidiva/nuova lesione CIN2+, CIN3+ nel follow-up, e di cancro invasivo.

Sono state calcolate stime meta-analitiche dei rischi relativi confrontando gli studi con uno e due controlli. Per la positività al test si è calcolato un rapporto fra gli invii ad approfondimenti nel primo e secondo controllo.

Sono stati inclusi studi che confrontassero l'incidenza cumulativa dopo uno o due co-testing negativi, indipendentemente da quanti test avessero fatto successivamente le donne. Questo metodo non permette di distinguere il rischio di CIN3 da quello di cancro.

Infine, i dati sono stati riassunti utilizzando le tabelle “*summary of findings*” del programma GRADEpro, per ogni PICO.

### **Certezza delle evidenze**

La qualità dell'evidenza è stata valutata per ogni singolo outcome seguendo l'approccio metodologico del GRADE. I criteri considerati sono stati il disegno dello studio (randomizzato o no), il rischio di *bias*, l'applicabilità delle evidenze al contesto delle raccomandazioni (*indirectness*), l'eterogeneità fra studi, la precisione delle stime, la presenza di un effetto molto forte, la possibilità di un *bias* nella direzione conservativa, la presenza di *publication bias* (Higgins 2011). Per ognuno dei criteri si può definire assente, presente o molto forte. La valutazione della certezza può essere alta, moderata, bassa o molto bassa.

## Risultati della ricerca

Dalla revisione sistematica di Kocken 2011 sono stati identificati 3 lavori ai quali sono stati aggiunti altri tre lavori pubblicati successivamente. Sono stati inclusi 3 lavori per la stima dell'incidenza di cancro invasivi per un totale di 283 donne con un solo controllo e di 221 con due controlli negli stessi studi. Sono inclusi 4 studi per l'incidenza di CIN2+ (325 donne con un episodio e 295 con due episodi) e 3 studi per l'incidenza di CIN3+ (283 donne con un episodio e 221 con due episodi). Per i test e le colposcopie da effettuare sono inclusi 3 studi per un totale di 435 donne.

Sono inoltre ripostati i risultati del programma pilota condotto in Scozia per l'implementazione di un follow-up basato su di un solo episodio di co-testing a 6 mesi e in caso di negatività re-invio a screening con Pap test dopo 3 anni (Cubie 2014, con aggiornamento degli autori al 2016). Su indicazione degli autori, è stato possibile aggiornare la casistica includendo il follow-up a 3 anni di 1.503 donne e i risultati al baseline di 17.394 donne.

La tabella mostra i lavori disponibili, le donne incluse e gli eventi registrati per gli outcome considerati.

		un solo episodio						due episodi					
		Pop Inc cum	CIN2+	CIN3+	pop positività	totale test	totale colpo	Pop Inc cum	CIN2+	CIN3+	pop positività	totale test	totale colpo
Nobbenhuis 2001	Kocken 2011												
Hogewoning 2003													
Bais 2009		283	13	4	283	587	152	221	4	0	221	1040	587
	Katki 2013*	42	1					74	1				
	Cubie 2016 (agg. Cuschieri 2016)	1503	3	n.a.	13859	17394	3535						
	Gosvig 2015	444	3	2	n.a.								



Confronto 5 - Tabella delle Prove di evidenza GRADE e di Sintesi dei Risultati (SoF)

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

Valutazione della qualità							N° di pazienti		Effetto		Qualità	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	un solo episodio di co-testing (HPV+Pap)	due o più episodi	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
cancro invasivo												
3	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	molto serio <sup>a</sup>	nessuno	0/283 (0.0%)	0/221 (0.0%)	non stimabile		⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
rischio di CIN2+ a 5 anni (follow up: medio 5 anni; valutato con: incidenza cumulativa di CIN2+ a 5 anni dall'ultimo test negativo)												
4	studi osservazionali	non importante	serio <sup>b</sup>	non importante	molto serio <sup>a</sup>	Possibile distorsione nel numero di CIN trovate dovuto a bias di accertamento: maggiore il numero di controlli, maggiore la probabilità di trovare lesioni	14/325 (4.3%)	5/295 (1.7%)	2.5 (0.87-9.02)	26 in più per 1000 donne Da 1 in meno a 53 in più	⊕○○○ MOLTO BASSA	IMPORTANTE
test da effettuare (valutato con: numero di episodi di FU da effettuare / totale donne in FU)												
3	studi osservazionali	non importante	serio <sup>c</sup>	non importante	non importante	associazione molto forte	587/435 (134.9%)	1040/435 (239.1%)	non stimabile	1041 in meno per 1000 donne Da 947 in meno a 1097 in meno	⊕⊕⊕○ MODERATA	IMPORTANTE
numero di colposcopie (valutato con: numero di episodi di FU che danno origine a colposcopia / totale donne in FU)												
3	studi osservazionali	non importante	serio <sup>c</sup>	non importante	non importante	associazione molto forte	152/435 (34.9%)	214/435 (49.2%)	0.71 (0.61-0.83)	140 in meno per 1000 donne Da 207 in meno a 78 in meno	⊕⊕⊕○ MODERATA	IMPORTANTE
rischio di CIN3+ a 5 anni (follow up: medio 5 anni; valutato con: incidenza cumulativa di CIN3+ a 5 anni dall'ultimo test negativo)												

3	studi osservazionali	non importante	serio <sup>b</sup>	serio <sup>c</sup>	molto serio <sup>a</sup>	Possibile distorsione nel numero di CIN trovate dovuto a bias di accertamento: maggiore il numero di controlli, maggiore la probabilità di trovare lesioni	4/283 (1.4%)	0/221 (0.0%)	non stimabile		⊕○○○ MOLTO BASSA	IMPORTANTE
rischio di CIN2+ a 5 anni, solo braccio un episodio (follow up: medio 3/5 anni; valutato con: incidenza cumulativa di CIN2+ a 3 anni dall'ultimo test negativo)												
2	studi osservazionali	non importante	non importante	serio <sup>d</sup>	non importante	nessuno	6/1947 (0.3%)		non stimabile		⊕○○○ MOLTO BASSA	IMPORTANTE
rischio di CIN3+ a 5 anni, solo braccio un episodio (follow up: medio 3/5 anni; valutato con: incidenza cumulativa di CIN3+ a 3 anni dall'ultimo test negativo)												
1	studi osservazionali	non importante	non importante	serio	serio <sup>a</sup>	nessuno	2/444 (0.5%)		non stimabile		⊕○○○ MOLTO BASSA	IMPORTANTE
numero di colposcopie solo braccio un episodio												
1	studi osservazionali	non importante	serio <sup>d</sup>	non importante	non importante	associazione molto forte	3535/13859 (25.5%)		non stimabile		⊕⊕⊕○ MODERATA	IMPORTANTE
numero di test solo braccio un episodio												
1	studi osservazionali	non importante	serio <sup>d</sup>	non importante	non importante	associazione molto forte	17394/13859 (125.5%)		non stimabile		⊕⊕⊕○ MODERATA	IMPORTANTE

**CI:** Confidence interval

a. il numero di eventi è piccolo

b. i rischi osservati con 1 solo co-testing sono molto più alti di quelli degli studi non comparativi

c. solo studi Olandesi, dove positività alla cito molto bassa

d. solo uno studio in Scozia

## Bibliografia

Bais AG, Eijkemans MJ, Rebolj M, Snijders PJ, Verheijen RH, van Ballegooijen M, et al. Post-treatment CIN: randomised clinical trial using hrHPV testing for prediction of residual/recurrent disease. *Int J Cancer*. 2009 Feb 15;124(4):889-95.

Cubie HA, Canham M, Moore C, Pedraza J, Graham C, Cuschieri K. Evaluation of commercial HPV assays in the context of post-treatment follow-up: Scottish Test of Cure Study (STOCS-H). *J Clin Pathol*. 2014 Jun;67(6):458-63. doi: 10.1136/jclinpath-2013-202014. Epub 2014 Jan 16. PMID: 24436334. (NB i dati di questa coorte sono stati integrati per la revisione sistematica con un aggiornamento del follow up fornito dagli autori e non pubblicato)

Gosvig CF, Huusom LD, Andersen KK, Duun-Henriksen AK, Frederiksen K, Iftner A, et al. Long-term follow-up of the risk for cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse in HPV-negative women after conization. *Int J Cancer* 2015; 137: 2927–2933.

Gruppo di lavoro GISCI ‘Approfondimenti diagnostici e trattamento’. Manuale del 2° 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](http://www.gisci.it/documenti/documenti_gisci/Manuale_del_II_Livello.pdf) (2010, accessed 16 April 2018).

Gruppo trasversale GISCI sul follow up post trattamento. Scheda delle evidenze - 6 raccomandazioni [http://www.gisci.it/documenti/documenti\\_gisci/raccomandazioni/Scheda delle evidenze - 6\\_ raccomandazioni.pdf](http://www.gisci.it/documenti/documenti_gisci/raccomandazioni/Scheda_delle_evidenze_-_6_raccomandazioni.pdf) (2018, accessed 16 April 2018).

Hogewoning CJ, Bleeker MC, van den Brule AJ, Voorhorst FJ, Snijders PJ, Berkhof J, et al. Condom use promotes regression of cervical intraepithelial neoplasia and clearance of human papillomavirus: a randomized clinical trial. *Int J Cancer*. 2003 Dec 10;107(5):811-6.

Katki HA, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, Lorey T, et al. Five-year risk of recurrence after treatment of CIN 2, CIN 3, or AIS: performance of HPV and Pap cotesting in posttreatment management. *J Low Genit Tract Dis* 2013; 17: S78-84

Kocken M, Uijterwaal MH, de Vries AL, Berkhof J, Ket JC, Helmerhorst TJ, et al. High-risk human papillomavirus testing versus cytology in predicting post-treatment disease in women treated for high-grade cervical disease: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2012 May;125(2):500-7. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.01.015. Epub 2012 Jan 18. PMID: 22266548.

Massad LS, Einstein MH, Huh WK, et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis* 2013; 17: S1–S27.

Nobbenhuis MA, Meijer CJ, van den Brule AJ, Rozendaal L, Voorhorst FJ, Risse EK, et al. Addition of high-risk HPV testing improves the current guidelines on follow-up after treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Cancer*. 2001 Mar 23;84(6):796-801.

Società Italiana di Colposcopia e Patologia Cervico Vaginale. Gestione della paziente con Pap test anormale. Linee guida Edizione 2006 <http://www.colposcopiaitaliana.it/pdf07/Linee-Guida-2006.pdf> (2006, accessed 16 April 2018).

The GRADE working group. GRADE <http://www.gradeworkinggroup.org/> (accessed 16 April 2018).

## DOMANDA 6

Nelle donne trattate per CIN2 e CIN3, negative al primo episodio di follow-up, il controllo successivo dovrebbe essere effettuato dopo 6 mesi o dopo 12 mesi?

<b>POPOLAZIONE:</b>	Donne negative al primo episodio di follow-up dopo trattamento per CIN2 o CIN3. Non sono incluse donne immunodepresse o HIV+
<b>INTERVENTO:</b>	Intervallo di 6 mesi dopo il primo controllo
<b>CONFRONTO:</b>	Intervallo di 12 mesi dopo il primo controllo
<b>OUTCOMES PRINCIPALI:</b>	Incidenza di Ca invasivo; numero invii in colposcopia;
<b>SETTING:</b>	Screening organizzato, secondo livello
<b>PROSPETTIVA:</b>	Programma di screening
<b>BACKGROUND:</b>	<p>Le donne trattate per CIN2 o CIN3 hanno un rischio fra il 5% e il 10% di avere una recidiva o residuo di CIN2+.</p> <p>Le donne trattate devono dunque ricevere un controllo per individuare le lesioni prima che diventino cancro invasivo.</p> <p>Se si decide che le donne debbano avere due episodi di follow-up con co-testing (test HPV +Pap test) negativo prima di tornare ai normali protocolli di screening, la domanda successiva è quale sia la distanza migliore fra il primo episodio di follow-up negativo e il secondo.</p> <p>Attualmente gli intervalli utilizzati sono 6 o 12 mesi.</p> <p>Allungando l'intervallo si rischia di individuare nuove infezioni HPV e considerarle come infezioni non risolte dopo il trattamento (le prime hanno un basso valore predittivo positivo rispetto alle seconde). Accorciando l'intervallo si rischia di ripetere il co-testing nelle stesse condizioni del primo e se il razionale di ripeterlo è ridurre la probabilità di falsi negativi, non è opportuno che le condizioni dei due prelievi siano troppo simili.</p>
<b>CONFLITTO DI INTERESSI:</b>	

## VALUTAZIONE

<b>Problema</b> Il problema rappresenta una priorità?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input type="radio"/> Probabilmente no</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probabilmente sì</li> <li><input type="radio"/> Sì</li> <li><input type="radio"/> Varia</li> <li><input type="radio"/> Non noto</li> </ul>	<p>Una volta definito che è preferibile effettuare un follow-up con 2 episodi, è necessario identificare l'intervallo ottimale fra il primo e il secondo episodio.</p> <p>L'intervallo ottimale è quello che esclude la possibilità dell'insorgenza di un cancro invasivo fra i due episodi e sia sufficientemente distante dal primo episodio da non riprodurre condizioni di prelievo troppo simili fra loro nei due episodi. Allo stesso tempo intervalli troppo lunghi aumentano la probabilità di intercettare re-infezioni da HPV che non hanno lo stesso significato e rischio di infezioni persistenti dopo il trattamento.</p> <p>Al momento le opzioni identificate in letteratura sono di 6 o 12 mesi. Da notare come molti degli studi che riportano intervalli di 6 mesi abbiano adottato questo intervallo più per motivi conoscitivi che di reale valutazione di efficacia dell'intervento proposto.</p>	
<b>Effetti desiderabili</b> Quanto sono sostanziali gli effetti desiderabili previsti?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li><input checked="" type="radio"/> Trascurabili</li> <li><input type="radio"/> Piccoli</li> <li><input type="radio"/> Moderati</li> <li><input type="radio"/> Grandi</li> <li><input type="radio"/> Varia</li> <li><input type="radio"/> Non noti</li> </ul>	<p>Entrambi gli intervalli sono sicuri e non sono stati riscontrati cancri invasivi in nessuna donna al secondo episodio di follow-up dopo un primo episodio negativo, indipendentemente dall'intervallo fra i due test.</p> <p>Non è stato possibile quantificare correttamente il numero di colposcopie indotte dalle due strategie. Dai risultati sulla positività al test riportati nei vari studi in base alla distanza dal trattamento (vedi PICO 4), non sembrano esserci sostanziali differenze fra le due strategie.</p>	<p>Gli effetti desiderati, in termini di prevenzione del cancro invasivo, sono simili nelle due opzioni.</p>

<b>Effetti indesiderabili</b>		
Quanto sono sostanziali gli effetti indesiderabili previsti?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Grandi</li> <li>○ Moderati</li> <li>○ Piccoli</li> <li>● Trascurabili</li> <li>○ Varia</li> <li>○ Non noti</li> </ul>	<p>Entrambi gli intervalli sono sicuri e non sono stati riscontrati cancri invasivi in nessuna donna al secondo episodio di follow-up dopo un primo episodio negativo, indipendentemente dall'intervallo fra i due test.</p> <p>Non è stato possibile quantificare correttamente il numero di colposcopie indotte dalle due strategie. Dai risultati sulla positività al test riportati nei vari studi in base alla distanza dal trattamento (vedi PICO 4), non sembrano esserci sostanziali differenze fra le due strategie.</p>	<p>Gli effetti indesiderati, in termini di numero di episodi e di test diagnostici da effettuati sono simili nelle due opzioni.</p>
<b>Certeza dell'evidenza</b>		
Qual è la certezza complessiva dell'evidenza degli effetti?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Molto bassa</li> <li>○ Bassa</li> <li>○ Moderata</li> <li>○ Alta</li> <li>○ Non sono stati inclusi studi</li> </ul>		
<b>Valori</b>		
C'è un'importante incertezza o variabilità tra le persone che valutano i risultati principali?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ C'è incertezza o variabilità importante</li> <li>○ Possibile incertezza o variabilità importante</li> <li>○ Probabilmente non c'è una incertezza o variabilità importante</li> <li>● Non c'è incertezza o</li> </ul>	<p>Non sono stati inclusi studi</p>	

variabilita importante		
<b>Bilancio degli effetti</b> Il bilancio tra effetti desiderabili e indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto ?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Favorisce il confronto</li> <li>○ Probabilmente favorisce il confronto</li> <li>● Non favorisce nè il confronto nè l'intervento</li> <li>○ Probabilmente favorisce l'intervento</li> <li>○ Favorisce l'intervento</li> <li>○ Varia</li> <li>○ Non noto</li> </ul>	Non sono stati inclusi studi	
<b>Risorse richieste</b> Quanto sono grandi i requisiti delle risorse (costi)?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Grandi costi</li> <li>○ Costi moderati</li> <li>● Costi e risparmi trascurabili</li> <li>○ Risparmi moderati</li> <li>○ Grandi risparmi</li> <li>○ Varia</li> <li>○ Non noto</li> </ul>	Non sono stati inclusi studi.	Il numero di test e di colposcopie nelle due opzioni dovrebbe essere molto simile.

<b>Certezza dell'evidenza delle risorse richieste</b> Qual è la certezza dell'evidenza sui requisiti delle risorse (costi)?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Molto bassa</li> <li><input type="radio"/> Bassa</li> <li><input type="radio"/> Moderata</li> <li><input type="radio"/> Alta</li> <li><input checked="" type="radio"/> Non sono stati inclusi studi</li> </ul>	Non sono stati inclusi studi.	Sebbene non ci siano studi è molto improbabile che vi siano differenze di costi rilevanti fra le due strategie.
<b>Costo-efficacia</b> L'analisi costo-efficacia dell'intervento favorisce l'intervento o il confronto?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Favorisce il confronto</li> <li><input type="radio"/> Probabilmente favorisce il confronto</li> <li><input checked="" type="radio"/> Non favorisce nè il confronto nè l'intervento</li> <li><input type="radio"/> Probabilmente favorisce l'intervento</li> <li><input type="radio"/> Favorisce l'intervento</li> <li><input type="radio"/> Varia</li> <li><input type="radio"/> Non noto</li> </ul>	Non sono stati inclusi studi.	
<b>Equità</b> Quale sarebbe l'impatto sull'equità sanitaria?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Diminuisce</li> <li><input type="radio"/> Probabilmente diminuisce</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probabilmente non cambia</li> </ul>	Non sono stati inclusi studi.	



<input type="radio"/> Probabilmente aumenta <input type="radio"/> Aumenta <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non noto		
<b>Accettabilità</b> L'intervento è accettabile per le principali parti interessate?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente sì <input type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non noto	Non sono stati inclusi studi.	
<b>Fattibilità</b> L'intervento è attuabile?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non noto	Non sono stati inclusi studi.	

### SINTESI DEI GIUDIZI

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	<b>Probabilmente sì</b>	Si		Varia	Non noto
EFFETTI DESIDERATI	<b>Trascurabili</b>	Piccoli	Moderati	Grandi		Varia	Non noto

<b>EFFETTI INDESIDERATI</b>	Grandi	Moderati	Piccoli	<b>Trascurabili</b>		Varia	Non noto
<b>CERTEZZA DELLE EVIDENZE</b>	<b>Molto bassa</b>	Bassa	Moderata	Alta			Non sono stati inclusi studi
<b>VALORI</b>	C'è incertezza o variabilità importante	Possibile incertezza o variabilità importante	<b>Probabilmente non c'è incertezza o variabilità importante</b>	Non c'è incertezza o variabilità importante			
<b>BILANCIO DEGLI EFFETTI</b>	Favorisce il confronto	Probabilmente favorisce il confronto	<b>Non favorisce nè il confronto nè l'intervento</b>	Probabilmente favorisce l'intervento	Favorisce l'intervento	Varia	Non noto
<b>RISORSE RICHIESTE</b>	Grandi costi	Costi moderati	<b>Costi e risparmi moderati</b>	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non noto
<b>CERTEZZA DELLE EVIDENZE SULLE RISORSE RICHIESTE</b>	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			<b>Non sono stati inclusi studi</b>
<b>COSTO-EFFICACIA</b>	Favorisce il confronto	Probabilmente favorisce il confronto	<b>Non favorisce nè il confronto nè l'intervento</b>	Probabilmente favorisce l'intervento	Favorisce l'intervento	Varia	Non sono stati inclusi studi
<b>EQUITÀ</b>	Diminuisce	Probabilmente diminuisce	<b>Probabilmente non cambia</b>	Probabilmente aumenta	Aumenta	Varia	Non noto
<b>ACCETTABILITÀ</b>	No	Probabilmente no	<b>Probabilmente sì</b>	Sì		Varia	Non noto
<b>FATTIBILITÀ</b>	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	<b>Sì</b>		Varia	Non noto

## TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Forte raccomandazione contro l'intervento <input type="radio"/>	Raccomandazione a condizione contro l'intervento <input type="radio"/>	<b>Raccomandazione a condizione sia per l'intervento che per il confronto</b> <input checked="" type="radio"/>	Raccomandazione a condizione per l'intervento <input type="radio"/>	Forte raccomandazione per l'intervento <input type="radio"/>
--	---	---	--	---

## CONCLUSIONI

### Raccomandazione

Nelle donne trattate per CIN2 e CIN3, negative al primo episodio di follow-up, non ci sono evidenze per preferire un controllo successivo dopo 6 o 12 mesi, entrambi gli intervalli sono sicuri e hanno simile assorbimento di risorse. [Raccomandazione a condizione, qualità delle prove molto bassa]

### Giustificazione

Entrambi gli intervalli sono sicuri. Non ci sono elementi per ipotizzare che il numero di esami e colposcopie generati dai due approcci differisca in modo rilevante fra i due approcci, 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 infezioni persistenti dopo il trattamento.

### Considerazioni sui sottogruppi

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.

## Considerazioni sull'implementazione

Il gruppo di lavoro considera che nei programmi di screening mantenere un follow-up totale di 18 mesi garantisca maggiore continuità con i protocolli già in uso.

La raccomandazione a condizione permette di applicare l'intervallo in modo elastico in caso di problemi di scarsità di colposcopie o di necessità di prioritizzazione, in particolare in caso di pandemia.

## Monitoraggio e valutazione

### Priorità di ricerca

Sarebbe importante misurare la positività al test nelle donne al secondo episodio di follow-up dopo un primo episodio negativo, in base al tempo intercorso fra primo e secondo test, e confrontare i tipi virali presenti nelle positive con il tipo virale che ha dato luogo alla lesione. Ciò permetterebbe di quantificare il fenomeno delle re-infezioni ed eventualmente orientare la scelta verso intervalli più lunghi o più brevi.

Si riportano di seguito il quesito di ricerca e le evidenze emerse relative agli esiti prioritizzati in fase di definizione dello scopo, secondo il metodo GRADE.

**Raccomandazioni – Domanda 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?	
<p><b>POPULATION:</b> Donne negative al primo episodio di follow up dopo trattamento per CIN2 o CIN3</p> <p><b>INTERVENTION:</b> Intervallo 6 mesi</p> <p><b>COMPARISON:</b> 12 mesi</p> <p><b>MAIN OUTCOMES:</b> Incidenza di Ca invasivo; numero invi in colposcopia;</p> <p><b>SETTING:</b> Screening organizzato della cervice uterina.</p> <p><b>PERSPECTIVE:</b> Programma di screening organizzato.</p>	<p><b>BACKGROUND:</b> Le donne trattate per CIN2 o CIN3 hanno un rischio fra il 5% e il 10% di avere una recidiva o residuo di CIN2+. Le donne trattate devono dunque ricevere un follow up per individuare le lesioni prima che diventino cancri invasivi.</p> <p>Avendo deciso che sia preferibile che le donne abbiano due episodi di follow up con co-testing (HPV+Pap test) negativo prima di tornare ai normali protocolli di screening, la domanda successiva è quale sia la distanza migliore fra il primo episodio di follow-up negativo e il secondo.</p> <p>Attualmente gli intervalli utilizzati sono 6 o 12 mesi.</p> <p>Allungando l'intervallo si rischia di individuare nuove infezioni HPV e considerarle come infezioni non risolte dopo il trattamento (le prime hanno una bassa probabilità di causare lesioni clinicamente significative rispetto alle seconde). Accorciando l'intervallo si rischia di ripetere il co-testing nelle stesse condizioni del primo e se il rationale di ripeterlo è ridurre la probabilità di falsi negativi, non è opportuno che le condizioni dei due prelievi siano troppo simili.</p>
<pre> graph TD     T[Trattamento] --&gt; D{ }     D --&gt; C[Comparator]     D --&gt; I[Intervento]          C --&gt; C1[HPV+cito]     C1 --&gt; C1P[Almeno uno Positivo]     C1P --&gt; C1C[colposcopia]     C1 --&gt; C1N[Negativo]     C1N -- 12 mesi --&gt; C2[HPV+cito]     C2 --&gt; C2P[Almeno uno Positivo]     C2P --&gt; C2C[colposcopia]     C2 --&gt; C2N[Negativo]     C2N --&gt; C2S[A screening]          I --&gt; I1[HPV+cito]     I1 --&gt; I1P[Almeno uno Positivo]     I1P --&gt; I1C[colposcopia]     I1 --&gt; I1N[Negativo]     I1N -- 6 mesi --&gt; I2[HPV+cito]     I2 --&gt; I2P[Almeno uno Positivo]     I2P --&gt; I2C[colposcopia]     I2 --&gt; I2N[Negativo]     I2N --&gt; I2S[A screening]          subgraph Outcomes         direction LR         O1[Incidenza di ca inv]         O2[N° colposcopia]     end     </pre>	

## REVISIONE SISTEMATICA

È stata condotta una revisione sistematica comune a tutti i PICO di accuratezza dei test di follow up impostata sulla seguente definizione:

- *Popolazione*: donne trattate per CIN2 o CIN3
- *Intervento*: distanza fra il primo e il secondo episodio di follow up post trattamento 6 mesi
- *Confronto*: distanza fra il primo e il secondo episodio di follow up post trattamento 12 mesi
- *Outcome*:
  - o Incidenza/detection di cancro invasivo della cervice uterina fra primo e secondo controllo
  - o Numero di colposcopie da effettuare

### Search

È stata condotta una ricerca della letteratura con i seguenti termini e limiti.

*Termini Mesh*:

(("Cervical Intraepithelial Neoplasia"[Mesh] AND ("Neoplasm Recurrence, Local"[Mesh] OR "Neoplasm, Residual"[Mesh]) AND ("follow up" [Text Word] OR "prediction"[Mesh] OR "Neoplasm Recurrence, Local/prevention and control"[Mesh] )

**Periodo della ricerca**: dal 1/1/2004 al 31/8/2016. Ricerca effettuata il 31/8/2016

**Banca dati**: PubMed.

### Criteria d'inclusione e di esclusione

I criteri generali di inclusione degli studi sono: avere un assessment su biopsie colpo-guidate o random almeno per tutte le donne positive a almeno un test o assessment colposcopico per tutte le donne; avere un controllo almeno entro 12 mesi dall'intervento (12 tipi classificati nel gruppo 1, sicuramente cancerogeni per l'uomo, dalla IARC, con aggiunta di HPV66 e HPV68 inclusi nei test validati attualmente in commercio).

I criteri di esclusione sono stati: popolazione esclusivamente o prevalentemente HIV-positiva, case report, donne vaccinate contro HPV, donne trattate per carcinomi microinvasivi, adenocarcinomi in situ da solo, altri tipi di trattamenti per CIN (chimici, radioterapia), VAIN, donne prevalentemente in fascia d'età non di screening.

I risultati della ricerca sono stati screenati da un ricercatore (CV) per identificare quelli potenzialmente pertinenti sulla base di titolo e abstract.

I lavori potenzialmente pertinenti sono stati poi analizzati come testo completo da due revisori (CV e AI) e in caso di discordanza sono stati discussi in una riunione per trovare un consenso a cui hanno partecipato tre ricercatori (CV, AI, PGR).

### **Estrazione dei dati**

Dagli studi ritenuti eleggibili sono state estratte le seguenti informazioni: autore, anno, paese, setting (screening organizzato o altro), numero donne incluse, numero eventi di recidiva o nuove lesioni; caratteristiche della popolazione inclusa (età, tipo di lesioni trattate [CIN1, CIN2, CIN3, AIS], tipo di trattamento [LEEP/LEETZ, cono laser, cono lama fredda]), durata follow-up, tipo di test HPV utilizzato, tipo di assessment (colposcopia per tutte, colposcopia solo per le positive a uno dei test), intervallo fra test/episodi follow-up, variabili considerate per analisi di sottogruppo eventuali (stato margini, tipo di lesione, età, tipo di trattamento), presenza di tipizzazione del virus.; TP, FP, TN, FN, sensibilità, specificità, se ricalcolate dagli autori per tenere conto di *ascertainment bias*.

Gli studi sono stati classificati per avere un primo controllo a 6 mesi (>3 <9) o a 12 mesi (>9 <18). Per l'outcome positività al test si è osservata la positività a primo e secondo controllo negli studi che riportano almeno due controlli di cui il primo fra 3 e 9 mesi e il secondo fra 9 e 18 mesi.

Le variabili di esito sono state estratte da due ricercatori (AI, CV) e in caso di discrepanza, sono state riviste in riunione di consenso con un terzo ricercatore (PGR).

### **Valutazione del rischio di distorsione**

Per valutare il rischio di distorsione dei risultati negli studi è stato utilizzato lo strumento QUADAS2 (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies) per tutti gli studi diagnostici. Per gli studi che presentavano anche o esclusivamente l'esito a lungo termine di cancro in donne negative al test è stato utilizzato lo strumento ROBINS-I per studi non randomizzati. Particolare attenzione si è data ai criteri di accertamento dell'outcome, considerando come accettabili anche gli studi in cui solo donne con almeno un test positivo fossero mandate a biopsia colpo-guidata o random, purché avessero un adeguato follow-up (almeno 24 mesi).

### **Sintesi dei dati e meta-analisi**

Sono riportate statistiche descrittive degli studi e delle donne incluse.

Sono state calcolate stime meta-analitiche dei rischi relativi confrontando gli studi con primo controllo a 6 mesi e con primo controllo a 12 mesi. Per la positività al test si è calcolato un rapporto fra gli invii ad approfondimenti nel primo e secondo controllo.

Infine, i dati sono stati riassunti utilizzando le tabelle "*summary of findings*" del programma GRADEpro, per ogni PICO.

### **Certezza delle evidenze**

La qualità dell'evidenza è stata valutata per ogni singolo outcome seguendo l'approccio metodologico del GRADE. I criteri considerati sono stati il

disegno dello studio (randomizzato o no), il rischio di *bias*, l'applicabilità delle evidenze al contesto delle raccomandazioni (*indirectness*), l'eterogeneità fra studi, la precisione delle stime, la presenza di un effetto molto forte, la possibilità di un *bias* nella direzione conservativa, la presenza di *publication bias* (Higgins 2011). Per ognuno dei criteri si può definire assente, presente o molto forte. La valutazione della certezza può essere alta, moderata, bassa o molto bassa.

### Risultati della ricerca

Sono stati inclusi 17 lavori per la stima della detection o incidenza di tumori invasivi fra il trattamento e il primo controllo. Il numero di donne con una distanza fra primo e secondo controllo di 6 mesi incluse nell'analisi è di 8.439, mentre le donne con una distanza fra primo e secondo controllo di 12 mesi sono 4.831.

Non sono stati trovati studi utili a valutare le differenze di invio in colposcopia.

La tabella mostra i lavori disponibili, le donne incluse e gli eventi registrati per l'outcome considerato.

autore anno	popolazione per tumori	intervallo 1 e 2 test
Del Mistro 2015	760	6m
Banović M 2015	114	6m
Rouano 2014	372+97	6m
Ryu Aeli 2012	183	6m
Kocken 2011	435	6m
Ribaldone R 2010	78	6m
Fallani MG 2008	78	3m
Kitchener 2008	917	6m
Strander 2007	4526	6m
Kreimer 2006	485	6m
Alonso 2006	203	6m
Sarian 2004	107	6m
Cecchini 2004	84	6m
Molloy M 2015	251	12m
Katki 2013	3273	Mixed*
Moore 2011	1207	12m
Smart 2010	100	12m

\* Considerato per i 12 mesi in quanto il disegno permette di valutare l'incidenza cumulativa fra 6 e 18 mesi.



### Confronto 6 - Tabella delle Prove di evidenza GRADE e di Sintesi dei Risultati (SoF)

**Domanda:** 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?

Valutazione della qualità							№ di pazienti		Effetto		Qualità	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	intervallo 6 mesi	12 mesi	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
incidenza di Ca invasive												
17 <sup>a</sup>	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	molto serio <sup>b</sup>	nessuno	0/8439 (0.0%)	0/4831 (0.0%)	non stimabile		⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
numero invii in colposcopia												
									non stimabile		-	IMPORTANTE

CI: Confidence interval; a. 13 studi per 6 mesi e 4 studi per 12 mesi; b. rischio piccolo da stimare.

### Bibliografia

Alonso I, Torné A, Puig-Tintoré LM, Esteve R, Quinto L, Campo E, Pahisa J, Ordi J. Pre- and post-conization high-risk HPV testing predicts residual/recurrent disease in patients treated for CIN 2-3. *Gynecol Oncol.* 2006 Nov;103(2):631-6. doi: 10.1016/j.ygyno.2006.04.016. Epub 2006 Jun 14. PMID: 16780934.

Banović M, Mahovlić V, Salopek KM, et al. The value of HPV-HR DNA testing during the follow-up after treatment of CIN3/AIS. *Pathol Oncol Res* 2015; 21: 613–7.

Cecchini S, Carozzi F, Confortini M, et al. Persistent human papillomavirus infection as an indicator of risk of recurrence of high-grade cervical intraepithelial neoplasia treated by the loop electrosurgical excision procedure. *Tumori* 2004; 90: 225–228.

Del Mistro A, Matteucci M, Insacco EA, et al. Long-term clinical outcome after treatment for high grade cervical lesions: A retrospective monoinstitutional cohort study. *BioMed Research International* 2015; 2015:984528.

Fallani MG, Penna C, Marchionni M, Bussani C, Pieralli A, Andersson KL, Fambrini M. Prognostic significance of high-risk HPV persistence after laser CO2 conization for high-grade CIN: a prospective clinical study. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2008;29(4):378-82. PMID: 18714574. Gruppo di lavoro GISCi 'Approfondimenti diagnostici e trattamento'. Manuale del 2° 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](http://www.gisci.it/documenti/documenti_gisci/Manuale_del_II_Livello.pdf) (2010, accessed 16 April 2018).

Gruppo trasversale GISCi sul follow up post trattamento. Scheda delle evidenze - 6 raccomandazioni [http://www.gisci.it/documenti/documenti\\_gisci/raccomandazioni/Scheda\\_delle\\_evidenze\\_-\\_6\\_raccomandazioni.pdf](http://www.gisci.it/documenti/documenti_gisci/raccomandazioni/Scheda_delle_evidenze_-_6_raccomandazioni.pdf) (2018, accessed 16 April 2018).

Heymans J, Benoy IH, Poppe W, Depuydt CE. Type-specific HPV geno-typing improves detection of recurrent high-grade cervical neoplasia after conisation. *Int J Cancer*. 2011 Aug 15;129(4):903-9. doi: 10.1002/ijc.25745. Epub 2011 Feb 11. PMID: 21064091.

Katki HA, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, Lorey T, et al. Five-year risk of recurrence after treatment of CIN 2, CIN 3, or AIS: performance of HPV and Pap cotesting in posttreatment management. *J Low Genit Tract Dis* 2013; 17: S78-84.

Kitchener HC, Walker PG, Nelson L, Hadwin R, Patnick J, Anthony GB, Sargent A, Wood J, Moore C, Cruickshank ME. HPV testing as an adjunct to cytology in the follow up of women treated for cervical intraepithelial neoplasia. *BJOG*. 2008 Jul;115(8):1001-7.

Kocken M, Uijterwaal MH, de Vries AL, Berkhof J, Ket JC, Helmerhorst TJ, et al. High-risk human papillomavirus testing versus cytology in predicting post-treatment disease in women treated for high-grade cervical disease: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2012 May;125(2):500-7. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.01.015. Epub 2012 Jan 18. PMID: 22266548.

Kocken M, Helmerhorst TJM, Berkhof J, et al. Risk of recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia after successful treatment: a long-term multi-cohort study. *Lancet Oncol* 2011; 12: 441–50.

Kreimer AR, Guido RS, Solomon D, Schiffman M, Wacholder S, Jeronimo J, Wheeler CM, Castle PE. Human papillomavirus testing following loop electrosurgical excision procedure identifies women at risk for posttreatment cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 disease. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006 May;15(5):908-14. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0845. PMID: 16702369.

Massad LS, Einstein MH, Huh WK, et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis* 2013; 17: S1–S27.

Molloy M, Comer R, Rogers P, Dowling M, Meskell P, Asbury K, O'Leary M. High risk HPV testing following treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Ir J Med Sci*. 2016 Nov;185(4):895-900. doi: 10.1007/s11845-015-1392-4. Epub 2015 Dec 21. PMID: 26692386.

Moore EE, Danielewski JA, Garland SM, Tan J, Quinn MA, Stevens MP, Tabrizi SN. Clearance of human papillomavirus in women treated for cervical dysplasia. *Obstet Gynecol*. 2011 Jan;117(1):101-108. doi: 10.1097/AOG.0b013e3182020704. PMID: 21173650.

Ribaldone R, Boldorini R, Capuano A, Arrigoni S, Di Oto A, Surico N. Role of HPV testing in the follow-up of women treated for cervical dysplasia. *Arch Gynecol Obstet*. 2010 Aug;282(2):193-7. doi: 10.1007/s00404-009-1316-5. Epub 2009 Dec 12. PMID: 20012636.

Ruano Y, Torrents M, Ferrer FJ. Human papillomavirus combined with cytology and margin status identifies patients at risk for recurrence after conization for high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Eur Gynaecol Oncol* 2015; 36: 245–251.

Ryu A, Nam K, Kwak J, et al. Early human papillomavirus testing predicts residual/recurrent disease after LEEP. *J Gynecol Oncol* 2012; 23: 217.

Sarian LO, Derchain SF, Andrade LA, Tambascia J, Morais SS, Syrjänen KJ. HPV DNA test and Pap smear in detection of residual and recurrent

disease following loop electrosurgical excision procedure of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol.* 2004 Jul;94(1):181-6. doi: 10.1016/j.ygyno.2004.03.036. PMID: 15262139.

Società Italiana di Colposcopia e Patologia Cervico Vaginale. Gestione della paziente con Pap test anormale. Linee guida Edizione 2006 <http://www.colposcopiaitaliana.it/pdf07/Linee-Guida-2006.pdf> (2006, accessed 16 April 2018).

Smart OC, Sykes P, Macnab H, Jennings L. Testing for high risk human papillomavirus in the initial follow-up of women treated for high-grade squamous intraepithelial lesions. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2010 Apr;50(2):164-7. doi: 10.1111/j.1479-828X.2009.01132.x. PMID: 20522074.

Strander B, Hällgren J, Sparén P. Effect of ageing on cervical or vaginal cancer in Swedish women previously treated for cervical intraepithelial neoplasia grade 3: population based cohort study of long term incidence and mortality. *BMJ* 2014; 348: f7361.

The GRADE working group. GRADE <http://www.gradeworkinggroup.org/> (accessed 16 April 2018).

## Appendice: Quesito 0 - Fattori di rischio

**Domanda:** Qual è la probabilità di una recidiva in donne trattate per CIN2 o CIN3 in 2 anni?

**Setting:** Programmi di screening del carcinoma del collo dell'utero

**Background:** Uno dei fattori che influenzano le scelte sul follow-up è il rischio assoluto di recidiva e se questo varia in base a qualche fattore prognostico che può essere noto immediatamente dopo il trattamento. Per questo motivo si è deciso di indagare i principali fattori prognostici delle recidive. Qualora emergano fattori rilevanti e che possono essere utilizzati per definire sottopopolazioni con rischi differenti, questi potrebbero influenzare le raccomandazioni per le diverse sottopopolazioni.

### PECO

Popolazione: donne trattate per CIN2 o CIN3

Esposizione/confronto: età (pre-post menopausa); stato dei margini apicali (indenni vs non indenni; citologia pre trattamento (alto vs basso grado; carica virale (alta vs bassa); grado della lesione (2 vs 3); tipo virale (16; 18; altri)

Outcome: recidiva o nuova lesione entro 24 mesi

Lo stato HPV è considerato come analisi di stratificazione

### Stringa di ricerca:

*Termini Mesh:*

((("Cervical Intraepithelial Neoplasia"[Mesh] AND ("Neoplasm Recurrence, Local"[Mesh] OR "Neoplasm, Residual"[Mesh]) AND ("follow up" [Text Word] OR "prediction"[Mesh] OR "Neoplasm Recurrence, Local/prevention and control"[Mesh])) pubblicati dal 2011 al 31 agosto 2016.

**Banca dati:** PubMed.

## **Risultati**

- Ruolo dei margini: Per questa domanda, sono stati trovati 16 (Ang 2011; Ghaem-Maghami 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) studi primari e 4 revisioni sistematiche (Ghaem-Maghami 2007; Jin 2015; Olivera 2012; Onuki 2016). Per l'analisi stratificata in donne HPV positive e negative. il gruppo ha deciso di adottare una revisione sistematica del 2015 (Onuki et al. 2016) che includeva 14 lavori e che il gruppo di lavoro ha ritenuto rispondere in modo soddisfacente alla domanda.
- Età della donna: 13 articoli (Ang 2011; Ghaem-Maghami 2011; Heymans 2011; Simões 2013; Andade 2014; Cardoso 2014; Baser 2014, Vintermyr 2014; Del Mistro 2015; Mo 2015; Fu 2015; Gosvig 2015; Wu 2016);
- Citologia di partenza: 5 articoli (Ryu 2012; Katki 2013; Wu 2016; Mo 2015; Fu 2015);
- Carica virale: 4 articoli (Ryu 2012, Mo 2015; Fu 2015; Gossiv 2013).
- Grado della lesione: 7 articoli (Cecchini 2004; Ang 2011; Tornè 2013; Kreimer 2012; Simões 2013; Katki 2013; Del Mistro 2015)
- Tipi virali identificati nella lesione: 8 articoli (Heymans 2011; Ryu 2012; Kreimer 2012; Du 2013; Del Mistro 2015; Wu 2016; Söderlund-Strand 2014; Jones 2011).

Dalla revisione sono emersi anche i seguenti fattori non previsti a priori:

- fumo: 4 lavori (Kocken 2011; Simões 2013; Andade 2014; Wu 2012);
- anno di calendario: un lavoro (Strander 2014);
- profondità del cono: due lavori (Ghaem-Maghami 2011; Baser 2014).

**Sintesi dei risultati (Summary of findings): probabilità di recidiva post trattamento; relazione con stato dei margini**

N° degli studi	Valutazione della qualità						Effetto			Qualità	Importanza
	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	N° di pazienti	N° di individui	Tasso (95% CI)		
<b>Rischio cumulativo di CIN2+ (follow-up: medio 2 anni)</b>											
33	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	446	5319	tasso di eventi 8.4 per 100 (7.7 a 9.2)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	
<b>Rischio cumulativo di CIN2+ in donne con margini indenni (follow-up: medio 2 anni)</b>											
14	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	associazione molto forte gradiente dose risposta	105	1724	tasso di eventi 6.1 per 100 (5.1 a 7.3)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	
<b>Rischio cumulativo di CIN2+ in donne con margini non indenni (follow-up: medio 2 anni)</b>											

14	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	associazione molto forte gradiente dose risposta	128	430	tasso di eventi 29.7 per 100 (25.4 a 34.4)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	
<b>Rischio cumulativo di CIN2+ in donne con margini indenni HPV negative (follow-up: medio 2 anni)</b>											
14	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno			tasso di eventi 0.9 per 100 (0.4 a 2.2)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	
<b>Rischio cumulativo di CIN2+ in donne con margini non indenni HPV negative (follow-up: medio 2 anni)</b>											
14	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno			tasso di eventi 1.3 per 100 (0.4 a 12.5)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	

Bibliografia: Onuki et al. J Gynecol Oncol. 2016 Jan;27(1): e3

## Considerazioni aggiuntive

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.

**Margini:** molti autori attribuiscono una 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-Maghami (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 de Olivera (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 (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=2,153 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-Maghami 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-Maghami (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. Una revisione sistematica sull'argomento (Arbyn 2017) pubblicata dopo la conclusione di questo lavoro conferma l'importanza dei margini, ma dato l'altissimo valore predittivo negativo del test HPV, questo è rilevante solo nelle donne con test HPV positivo dopo il trattamento.

**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 una modesta associazione fra grado della lesione e probabilità di recidiva (Gaehm Magami 2011; Kreimer 2012; Simoes 2013; Katki 2013; Del Mistro 2015).

**Altri fattori di rischio.** 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.

Per la persistenza tipo virale specifica, Wu (2016) trova un rischio relativo di 8,2 (1.5- 44.5) per l'HPV 16 rispetto agli altri tipi di HPV. Nella letteratura primaria troviamo altri studi che dimostrano una correlazione tra la persistenza dello stesso tipo di virus e la presenza di 16/18 come maggior rischio di recidiva CIN2+. Del Mistro (2015) trova un maggior rischio per HPV 16 solo per la recidiva di CIN3, ma non per CIN2. Du (2013) riporta una minore clearance del HPV 16 rispetto agli altri sottotipi. Kreimer (2012) e A. Söderlund-Strand, (2014) trovano correlazione tra persistenza dello stesso tipo di virus e recidive. J. Heymans (2011) ha dimostrato con uno studio caso-controllo che in tutti i casi di recidiva CIN2+ il tipo di HPV identificato prima e dopo la conizzazione era lo stesso, concludendo che la tipizzazione era il miglior predittore di recidiva se confrontato con il Pap test e il test HPV-HR. J. Jones (2011) ha dimostrato che l'introduzione della tipizzazione nel follow up dopo trattamento aumenta il VPP e la specificità del test HPV nel predire le recidive post trattamento. Ryu (2012) non trova correlazione tra recidive e presenza di tipo 16/18 e persistenza.

**Conclusioni:** Per i PICO 5 e 6 il gruppo di lavoro ha deciso che i fattori di rischio di recidiva (in particolare margini non indenni e CIN3) non sono rilevanti in quanto la revisione sistematica della letteratura ha mostrato che le differenze di rischio si azzerano nelle donne HPV negative. Questo ragionamento non si applica all'intervallo fra intervento e primo test, PICO 4, in quanto questa decisione di management riguarda tutte le donne, anche quelle che si riveleranno le HPV positive al primo episodio di follow-up. In particolare, il gruppo di lavoro ha preso in considerazione i margini non

indenni come possibile fattore da tenere in considerazione nella formulazione del PICO. Ciononostante, si è deciso comunque di non suddividere il PICO in due sottopopolazioni.

## **Bibliografia**

Andrade CEMC, Scapulatempo-Neto C, Longatto-Filho A, et al. Prognostic scores after surgical treatment for cervical intraepithelial neoplasia: a proposed model and possible implications for postoperative follow-up. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2014; 93: 941–8.

Ang C, Mukhopadhyay A, Burnley C, et al. Histological recurrence and depth of loop treatment of the cervix in women of reproductive age: incomplete excision versus adverse pregnancy outcome. *BJOG* 2011; 118: 685–692.

Arbyn M, Redman CWE, Verdoodt F, et al. Incomplete excision of cervical precancer as a predictor of treatment failure: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2017; 18: 1665–1679. Banović M, Mahovlić V, Salopek KM, et al. The value of HPV-HR DNA testing during the follow-up after treatment of CIN3/AIS. *Pathol Oncol Res* 2015; 21: 613–7.

Baser E, Ozgu E, Erkilinc S, et al. Risk factors for human papillomavirus persistence among women undergoing cold-knife conization for treatment of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet* 2014; 125: 275–8.

Cardoso FA, Campaner AB, Silva MALG. Prognostic value of p16(INK4a) as a marker of clinical evolution in patients with cervical intraepithelial neoplasia grade 3 (CIN 3) treated by cervical conization. *APMIS* 2014; 122: 192–9.

Cecchini S, Carozzi F, Confortini M, et al. Persistent human papillomavirus infection as an indicator of risk of recurrence of high-grade cervical intraepithelial neoplasia treated by the loop electrosurgical excision procedure. *Tumori* 2004; 90: 225–228.

Del Mistro A, Matteucci M, Insacco EA, et al. Long-term clinical outcome after treatment for high grade cervical lesions: A retrospective monoinstitutional cohort study. *BioMed Research International* 2015; 2015:984528.

De Oliveira CA, Russomano FB, dos Gomes Júnior SC S, et al. Risk of persistent high-grade squamous intraepithelial lesion after electrosurgical excisional treatment with positive margins: a meta-analysis. *Sao Paulo Med J* 2012; 130: 119–125.

Du R, Meng W, Chen ZF, et al. post-treatment human papillomavirus status and recurrence rates in patients treated with loop electrosurgical

excision procedure conization for cervical intraepithelial neoplasia. *Eur J Gynaecol Oncol* 2013; 34: 548–51.

Fu Y, Cheng X, Wang X, et al. Residual disease and risk factors in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia and positive margins after initial conization. *Ther Clin Risk Manag* 2015; 11:851.

Ghaem-Maghani S, Sagi S, Majeed G, et al. Incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia and risk of treatment failure: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2007; 8: 985–993.

Ghaem-Maghani S, De-Silva D, Tipples M, et al. Determinants of success in treating cervical intraepithelial neoplasia. *BJOG* 2011; 118: 679–684.

Gosvig CF, Huusom LD, Deltour I, et al. Role of human papillomavirus testing and cytology in follow-up after conization. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015; 94: 405–11.

Gosvig CF, Huusom LD, Andersen KK, et al. Long-term follow-up of the risk for cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse in HPV-negative women after conization. *Int J Cancer* 2015; 137: 2927–2933.

Gosvig CF, Huusom LD, Andersen KK, et al. Persistence and reappearance of high-risk human papillomavirus after conization. *Gynecol Oncol* 2013; 131: 661–666.

Heymans J, Benoy IH, Poppe W, et al. Type-specific HPV geno-typing improves detection of recurrent high-grade cervical neoplasia after conisation. *Int J Cancer* 2011; 129: 903–909.

Katki HA, Schiffman M, Castle PE, et al. Five-year risk of recurrence after treatment of CIN 2, CIN 3, or AIS: performance of HPV and Pap cotesting in posttreatment management. *J Low Genit Tract Dis* 2013; 17: S78-84.

Kocken M, Helmerhorst TJM, Berkhof J, et al. Risk of recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia after successful treatment: a long-term multi-cohort study. *Lancet Oncol* 2011; 12: 441–50.

Kong T-W, Son JH, Chang S-J, et al. Value of endocervical margin and high-risk human papillomavirus status after conization for high-grade cervical intraepithelial neoplasia, adenocarcinoma in situ, and microinvasive carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2014; 135: 468–73.

Kreimer AR, Schiffman M, Herrero R, et al. Long-term risk of recurrent cervical human papillomavirus infection and precancer and cancer following excisional treatment. *Int J Cancer* 2012; 131: 211–8.

Jin J, Li L, Zhang F. Meta-analysis of high-risk factors of residue or relapse of cervical intraepithelial neoplasia after conization. *Journal of biological regulators and homeostatic agents* 2015; 29: 451–458.

Jones J, Saleem A, Rai N, et al. Human Papillomavirus genotype testing combined with cytology as a ‘test of cure’ post treatment: The importance of a persistent viral infection. *J Clin Virol* 2011; 52: 88–92.

Mo L-Z, Song H-L, Wang J-L, et al. Pap Smear Combined with HPV Testing: A Reasonable Tool for Women with High-grade Cervical Intraepithelial Neoplasia Treated by LEEP. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015;16: 4297–302.

Onuki M, Matsumoto K, Sakurai M, et al. Posttreatment human papillomavirus testing for residual or recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia: a pooled analysis. *J Gynecol Oncol* 2016; 27: e3.

Palmer JE, Ravenscroft S, Ellis K, et al. Does LLETZ excision margin status predict residual disease in women who have undergone post-treatment cervical cytology and high-risk human papillomavirus testing? *Cytopathology* 2016; 27: 210–7.

Ruano Y, Torrents M, Ferrer FJ. Human papillomavirus combined with cytology and margin status identifies patients at risk for recurrence after conization for high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Eur Gynaecol Oncol* 2015; 36: 245–251.

Ryu A, Nam K, Kwak J, et al. Early human papillomavirus testing predicts residual/recurrent disease after LEEP. *J Gynecol Oncol* 2012; 23: 217.

Serati M, Siesto G, Carollo S, et al. Risk factors for cervical intraepithelial neoplasia recurrence after conization: a 10-year study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012; 165: 86–90.

Simões RB, Campaner AB. Post-cervical conization outcomes in patients with high-grade intraepithelial lesions. *APMIS* 2013; 121: 1153–61.

Söderlund-Strand A, Kjellberg L, Dillner J. Human papillomavirus type-specific persistence and recurrence after treatment for cervical dysplasia. *J Med Virol* 2014; 86: 634–641.

Strander B, Hällgren J, Sparén P. Effect of ageing on cervical or vaginal cancer in Swedish women previously treated for cervical intraepithelial neoplasia grade 3: population-based cohort study of long-term incidence and mortality. *BMJ* 2014; 348: f7361.

Torné A, Fusté P, Rodríguez-Carunchio L, et al. Intraoperative post-conisation human papillomavirus testing for early detection of treatment failure in patients with cervical intraepithelial neoplasia: A pilot study. *BJOG* 2013; 120: 392–399.

Vintermyr OK, Iversen O, Thoresen S, et al. Recurrent high-grade cervical lesion after primary conization is associated with persistent human papillomavirus infection in Norway. *Gynecol Oncol* 2014; 133:159–66.

Wongtiraporn W, Laiwejpithaya S, Sangkarat S, et al. Long term outcomes of laser conization for high grade cervical intraepithelial neoplasia in Thai women. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 7757–61.

Wu J, Jia Y, Luo M, et al. Analysis of Residual/Recurrent Disease and Its Risk Factors after Loop Electrosurgical Excision Procedure for High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Gynecol Obstet Invest* 2016; 81: 296–301.

Wu D, Zheng Y, Chen W, et al. Prediction of residual/recurrent disease by HPV Genotype after loop excision procedure for high-grade cervical intraepithelial neoplasia with negative margins. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol* 2011; 51: 114–118.

## Raccomandazioni formulate dal GDL mediante metodo GRADE

### DOMANDA 7

Nella donna con test HPV positivo, citologia negativa a 6 mesi dal trattamento per CIN 2-3, è utile inserire il test di genotipizzazione dell'HPV per confrontarlo con il tipo virale presente nella lesione trattata ed inviare in colposcopia solo i casi positivi per lo stesso tipo di HPV riscontrato nella lesione trattata?

<b>POPOLAZIONE:</b>	Donne trattate per CIN2 e CIN3 con HPV test positivo e citologia negativa al primo episodio di follow-up. Non sono incluse donne immunodepresse o HIV+
<b>INTERVENTO:</b>	Test di genotipizzazione HPV per confermare il tipo virale presente nella lesione trattata
<b>CONFRONTO:</b>	Test HPV senza genotipizzazione
<b>TEST PROPOSTO:</b>	Identificare il tipo di HPV che genera l'infezione in donne HPV positive nel primo episodio di follow-up e confrontarlo con quello effettuato prima o durante il trattamento
<b>RUOLO DEL TEST</b>	Distinguere infezioni persistenti da nuove infezioni HPV
<b>TRATTAMENTI ASSOCIATI:</b>	I casi di infezione persistente (stesso genotipo presente al trattamento) verrebbero inviati immediatamente in colposcopia, mentre le nuove infezioni potrebbero essere trattate come nel protocollo del primo livello
<b>OUTCOME ANTICIPATI:</b>	<p><b>Critici:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● accuratezza diagnostica (falsi positivi, falsi negativi)</li> <li>● incidenza cancri invasivi</li> </ul>
<b>SETTING:</b>	Screening del cervicocarcinoma, secondo livello. La raccomandazione è sviluppata con l'obiettivo di essere applicata nel setting dei programmi di screening organizzato. Le considerazioni sugli effetti desiderati e indesiderati e sulla qualità delle evidenze si applicano anche al setting di screening opportunistico.
<b>PROSPETTIVA:</b>	Sanità pubblica/ <i>population oriented</i>
<b>BACKGROUND:</b>	<p>Il razionale per valutare l'utilizzo della genotipizzazione HPV, per distinguere infezioni persistenti da nuove infezioni nel follow-up di donne post trattamento, si basa sulla differenza di rischio di lesione nei due gruppi.</p> <p>In un'infezione persistente post trattamento è opportuno seguire il management definito per il follow-up post trattamento, mentre in caso di nuova infezione il management più opportuno potrebbe essere quello analogo al primo livello. Se non cambiasse il management in base al risultato della tipizzazione, l'effettuazione del test non avrebbe un razionale.</p> <p>Il protocollo di follow-up, nella sua logica, rimane inalterato nell'ipotesi di applicare la genotipizzazione. L'intervento valutato introduce la possibilità di sfruttare l'informazione sul tipo virale presente prima e dopo il trattamento per distinguere le nuove infezioni dalle infezioni persistenti, permettendo così di gestire le nuove infezioni come tali (cioè a</p>

minor rischio rispetto a infezioni persistenti).

Si specifica che:

- per genotipizzazione parziale si sono considerati tutti i test che distinguessero HPV 16 e/o 18 dagli altri tipi; per tipizzazione estesa quelli in grado di distinguere almeno 5 gruppi di tipi ad alto rischio
- per persistenza dell'infezione si intende un risultato identico fra test prima e dopo il trattamento, senza considerare se questo corrisponde a una reale persistenza dell'infezione

Considerando l'attuale *flow-chart* del management post trattamento, l'unico caso in cui si potrebbe avere una modifica di management è per le donne con co-testing positivo per HPV e negativo per citologia, quantificato grazie ai dati di Firenze e Ferrara in circa 143 donne ogni 1000 donne trattate.

**SOTTOGRUPPI:**

Verranno considerati separatamente i risultati della genotipizzazione completa e parziale.

**CONFLITTO DI INTERESSI:**

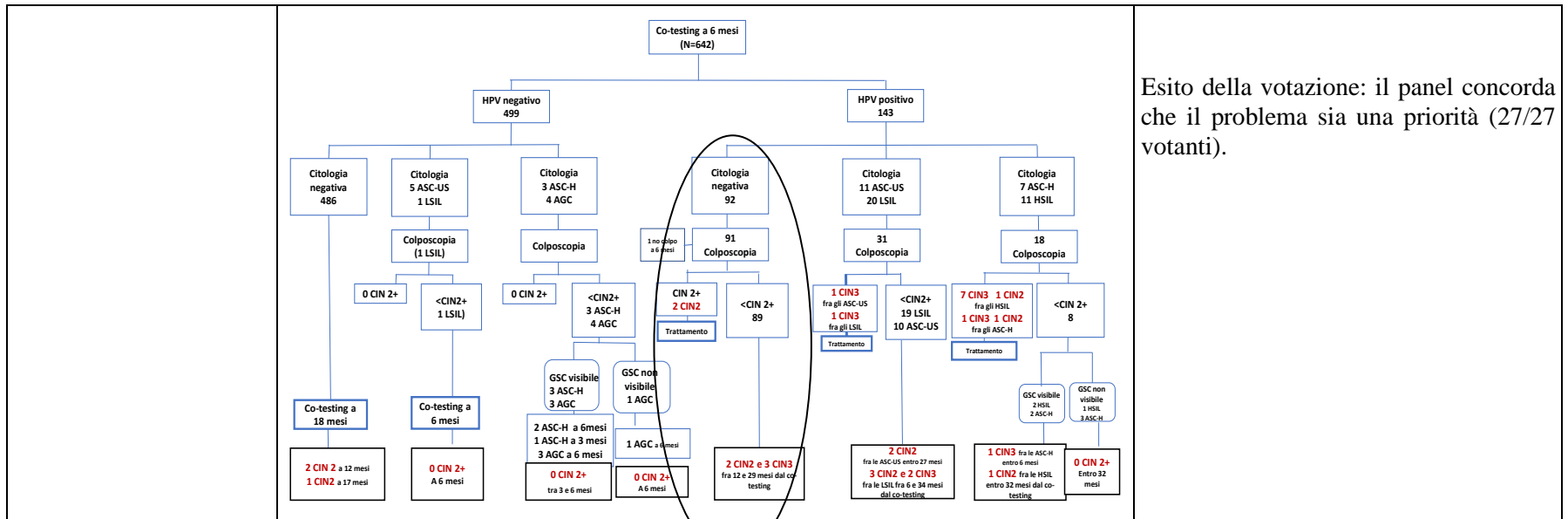
Il Comitato Tecnico Scientifico (CTS) ha valutato i conflitti di interesse (COI) dichiarati dai componenti del panel. Il Dott. Icardi e la Dott.ssa De Vincenzo hanno segnalato possibili conflitti di interesse. Il CTS li ha giudicati all'unanimità come potenzialmente rilevanti.

Misura decisa:

- disclosure pubblica dell'interesse nel documento finale della linea guida o sul sito SNLG dopo la pubblicazione;
- partecipazione piena alla fase di formulazione della raccomandazione.

**VALUTAZIONE**

<b>Problema</b> Il problema è prioritario?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ No</li> <li>○ Probabilmente no</li> <li>○ Probabilmente sì</li> <li>● <b>Sì</b></li> <li>○ Varia</li> <li>○ Non so</li> </ul>	<p>La raccomandazione si applicherebbe a tutte le donne in fase di trattamento, per conoscere il genotipo che ha causato la lesione, e durante il primo episodio di follow-up.</p> <p>L'eventuale uso della genotipizzazione cambierebbe il management delle donne HPV positive/citologia negativa al primo controllo, cioè il 14.3% delle donne trattate, come emerge nella casistica italiana. In queste donne la prevalenza di lesioni CIN2+, considerando tutti i casi riscontrati entro 24 mesi, è del 7.6%. Nella casistica più ampia del Kaiser Permanente la prevalenza di CIN2+ era del 4% (Katki 2013).</p>	<p>L'intervento ha un possibile impatto sul management di 143/1000 donne trattate. Il test però deve essere effettuato a tutte le donne al momento del trattamento e al primo controllo nelle donne HPV positive/citologia negativa.</p>



Esito della votazione: il panel concorda che il problema sia una priorità (27/27 votanti).

**Accuratezza test**  
Quant'è accurate il test?

**GIUDIZI**

- Molto inaccurato
- Inaccurato
- Accurato
- Molto accurato
- Varia
- Non so

**RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA**

**Test di precisione - Genotipizzazione completa**

- test di genotipizzazione completa per confermare il tipo di HPV presente nella lesione trattata:  
Sensibilità: 0.89 (95% CI: 0.82 a 0.94);  
Specificità: 0.95 (95% CI: 0.93 a 0.96).
- test HPV senza genotipizzazione:  
Sensibilità: 0.97 (95% CI: 0.92 a 0.99);  
Specificità: 0.85 (95% CI: 0.82 a 0.87).

**Test di precisione - Genotipizzazione parziale**

- test di genotipizzazione parziale per confermare il tipo di HPV presente nella lesione trattata: Sensibilità: 0.96 (95% CI: 0.90 a 0.99);  
Specificità: 0.88 (95% CI: 0.83 a 0.91).
- test HPV senza genotipizzazione:  
Sensibilità: 0.97 (95% CI: 0.91 a 0.99);

**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**

Il test di genotipizzazione completa ha una sensibilità più bassa del test HPV senza tipizzazione, quindi perde qualche caso in più (4 su 1000), però presenta una specificità più alta, ossia risparmia qualche colposcopia (50 colposcopie su 1000 donne testate).  
Il test di genotipizzazione parziale ha una sensibilità simile, ma una specificità molto più alta rispetto al test HPV senza tipizzazione.  
Il GDL nota che la stima della specificità nella genotipizzazione parziale stimata dalla revisione sistematica non è coerente con quella stimata dalla stessa revisione per la genotipizzazione estesa, infatti risulta migliore la specificità della



	Specificità: 0.66 (95% CI: 0.60 a 0.72).	<p>geotipizzazione parziale rispetto a quella della genotipizzazione completa, ma questo non è logicamente possibile. La discrepanza viene dal fatto che gli studi non sono stati condotti nelle stesse popolazioni.</p> <p>Ciò ha portato il GDL ad abbassare il livello di certezza sulla specificità del test di genotipizzazione parziale per <i>indirectness</i>.</p> <p>Esito della votazione: all'unanimità il panel decide per il giudizio <i>accurato</i> (27 su 27).</p>
--	--	--

**Effetti desiderabili**  
 Quanto sono sostanziali gli effetti desiderabili previsti?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																						
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Trascurabili</li> <li>● Piccoli</li> <li>○ Moderati</li> <li>○ Grandi</li> <li>○ Varia</li> <li>○ Non so</li> </ul>	<p><b>Genotipizzazione estesa:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 97 falsi positivi in meno per 1000 donne testate;</li> <li>- 4 falsi negativi in più per 1000 donne testate.</li> </ul> <table border="1" data-bbox="485 854 1409 1414"> <thead> <tr> <th rowspan="3" style="background-color: #1a3d54; color: white;">Risultato del test</th> <th colspan="2" style="background-color: #1a3d54; color: white;">Numero di risultati per 1000 pazienti testati (IC 95%)</th> <th rowspan="3" style="background-color: #1a3d54; color: white;">N° dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="3" style="background-color: #1a3d54; color: white;">Certezza delle evidenze (GRADE)</th> </tr> <tr> <th colspan="2" style="background-color: #1a3d54; color: white;">Prevalenza 4%</th> </tr> <tr> <th style="background-color: #1a3d54; color: white;">test di genotipizzazione per confermare il tipo di HPV presente nella lesione trattata</th> <th style="background-color: #1a3d54; color: white;">test HPV senza tipizzazione</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="background-color: #e6f2ff;">Veri positivi (TP): pazienti con persistenza dell'infezione e possibile recidiva</td> <td style="background-color: #e6f2ff;">43 (39 a 45)</td> <td style="background-color: #e6f2ff;">47 (44 a 48)</td> <td rowspan="2" style="background-color: #e6f2ff; vertical-align: middle;">1507 (9)<sup>a,b</sup></td> <td rowspan="2" style="background-color: #e6f2ff; vertical-align: middle;">⊕⊕⊕○ MODERATA<sup>c</sup></td> </tr> <tr> <td style="background-color: #e6f2ff;"></td> <td colspan="2" style="background-color: #e6f2ff;">4 meno TP nel test di genotipizzazione per confermare il tipo di HPV presente nella lesione trattata</td> </tr> <tr> <td style="background-color: #e6f2ff;">Falsi negativi (FN): pazienti erroneamente</td> <td style="background-color: #e6f2ff;">5 (3 a 9)</td> <td style="background-color: #e6f2ff;">1 (0 a 4)</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Risultato del test	Numero di risultati per 1000 pazienti testati (IC 95%)		N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle evidenze (GRADE)	Prevalenza 4%		test di genotipizzazione per confermare il tipo di HPV presente nella lesione trattata	test HPV senza tipizzazione	Veri positivi (TP): pazienti con persistenza dell'infezione e possibile recidiva	43 (39 a 45)	47 (44 a 48)	1507 (9) <sup>a,b</sup>	⊕⊕⊕○ MODERATA <sup>c</sup>		4 meno TP nel test di genotipizzazione per confermare il tipo di HPV presente nella lesione trattata		Falsi negativi (FN): pazienti erroneamente	5 (3 a 9)	1 (0 a 4)			<p>Entrambi i test di genotipizzazione determinano falsi positivi in meno, quindi un risparmio di colposcopie rispetto al test HPV senza genotipizzazione.</p> <p>Gli effetti desiderati per la genotipizzazione parziale sembrano essere molto favorevoli perché farebbero dimezzare i falsi positivi e risparmiare molte colposcopie, ma viene ribadito che il dato è poco generalizzabile in quanto gli studi hanno una seria imprecisione.</p> <p>Per questo motivo si procede ad abbassare ulteriormente la qualità delle evidenze sul test di genotipizzazione parziale: da bassa a molto bassa.</p> <p>Il GDL decide di valutare gli effetti desiderabili considerando solo il test di genotipizzazione completa, perché si basa su dati più attendibili.</p> <p>Per quanto riguarda l'outcome</p>
Risultato del test	Numero di risultati per 1000 pazienti testati (IC 95%)		N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle evidenze (GRADE)																				
	Prevalenza 4%																							
	test di genotipizzazione per confermare il tipo di HPV presente nella lesione trattata	test HPV senza tipizzazione																						
Veri positivi (TP): pazienti con persistenza dell'infezione e possibile recidiva	43 (39 a 45)	47 (44 a 48)	1507 (9) <sup>a,b</sup>	⊕⊕⊕○ MODERATA <sup>c</sup>																				
	4 meno TP nel test di genotipizzazione per confermare il tipo di HPV presente nella lesione trattata																							
Falsi negativi (FN): pazienti erroneamente	5 (3 a 9)	1 (0 a 4)																						

classificati come non affetti da persistenza dell'infezione e possibile recidiva	4 più FN nel test di genotipizzazione per confermare il tipo di HPV presente nella lesione trattata				<p>“incidenza dei tumori invasivi”:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Dalla revisione della letteratura, effettuata per il PICO relativo all'intervallo tra primo e secondo episodio di follow-up post trattamento, non sono emersi tumori invasivi in donne con primo episodio negativo effettuato a 6 mesi post trattamento ed il secondo episodio, effettuato a 6 o 12 mesi successivi al primo (12 o 18 mesi dall'intervento. (Meta-analisi GISCi). Il numero di studi inclusi era di 13 per intervallo di 6 mesi tra primo e secondo episodio (8439 donne incluse) e di 4 studi per intervallo di 12 mesi (4831 donne incluse).</li> <li>•Dalla revisione della letteratura che considera il rischio complessivo post trattamento, sono emersi 5 tumori invasivi nel follow-up post trattamento di 7497 donne reclutate in 16 studi (Rischio assoluto: &lt;1 per 1000), tutti identificati al primo episodio di follow-up a 6 mesi, quindi verosimilmente non identificati durante il trattamento.</li> <li>•Due studi inclusi, per un totale di 1285 donne con primo episodio di follow-up 12 mesi post trattamento, non hanno identificato tumori invasivi. (Meta-analisi GISCi)</li> <li>•Non sono disponibili dati su intervalli maggiori di 12 mesi tra primo e secondo episodio di follow-up.</li> <li>•Con l'utilizzo della tipizzazione HPV nel follow-up delle donne trattate per CIN2/CIN3, la variazione di management si applica per le donne con primo co-testing post trattamento (raccomandato a 6 mesi) positivo per HPV e negativo per citologia.</li> </ul>
Veri negativi (TN): pazienti senza persistenza dell'infezione e possibile recidiva	902 (889 a 914)	805 (783 a 824)	1218 (6) <sup>d</sup>	⊕⊕⊕○ MODERATA <sup>e,f</sup>	
	97 più TN nel test di genotipizzazione per confermare il tipo di HPV presente nella lesione trattata				
Falsi positivi (FP): pazienti classificati erroneamente come aventi persistenza dell'infezione e possibile recidiva	50 (38 a 63)	147 (128 a 169)			
	97 meno FP nel test di genotipizzazione per confermare il tipo di HPV presente nella lesione trattata				
<p>a. Sensibilità calcolata su un totale di 112 lesioni in 1507 donne</p> <p>b. Sensibilità della genotipizzazione completa calcolata sui 9 studi inclusi</p> <p>c. Numero di casi limitato</p> <p>d. Specificità della genotipizzazione completa calcolata su 6 studi (esclusi Heymans 2011, Sesti 1994 e Nobbenhuis 2001)</p> <p>e. Non è chiaro quanto i risultati siano trasferibili al protocollo di follow-up post trattamento italiano</p> <p>f. Il VPP (valore predittivo positivo) varia tra gli studi più di quanto prevedibile dalla variazione di prevalenza</p>					

### Genotipizzazione parziale:

- 204 falsi positivi in meno per 1000 donne testate;  
1 falsi negativi in più per 1000 donne testate.

Risultato del test	Numero di risultati per 1000 pazienti testati (IC 95%)		N° dei partecipanti (studi)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Prevalenza 4%			
	test di genotipizzazione HPV per confermare tipo presente nella lesione trattata	test HPV senza tipizzazione		
Veri positivi pazienti con persistenza dell'infezione e possibile recidiva	38 (36 a 40)	39 (36 a 40)	1403 (8) <sup>a</sup>	⊕⊕○○ BASSA <sup>b,c</sup>
	1 meno TP in test di genotipizzazione HPV per confermare tipo presente nella lesione trattata			
Falsi negativi pazienti erroneamente classificati come non affetti da persistenza dell'infezione e possibile recidiva	2 (0 a 4)	1 (0 a 4)	252 (2) <sup>d</sup>	⊕⊕○○ BASSA <sup>e,f,g</sup>
	1 più FN in test di genotipizzazione HPV per confermare tipo presente nella lesione trattata			
Veri negativi pazienti senza persistenza dell'infezione e possibile recidiva	840 (793 a 877)	636 (575 a 693)		
	204 più TN in test di genotipizzazione HPV per confermare tipo presente nella lesione trattata			
Falsi positivi pazienti classificati erroneamente come aventi persistenza dell'infezione e possibile recidiva	120 (83 a 167)	324 (267 a 385)		
	204 meno FP in test di genotipizzazione HPV per confermare tipo presente nella lesione trattata			

- Sensibilità tipizzazione parziale calcolata su 97 lesioni in 1403 donne.
- Rischio di sovrastima della sensibilità per maggiore probabilità di inclusione di studi che riportano sensibilità del 100% (negli altri non sempre le informazioni disponibili sui tipi virali sono utilizzabili).
- Numero di casi limitato
- Specificità tipizzazione parziale calcolata utilizzando due studi (Bekkers 2002 e Kreimer 2012)
- Specificità calcolata su pochi studi, i cui risultati non è chiaro quanto siano trasferibili al protocollo di follow up post trattamento italiano.
- Le revisioni sistematiche utilizzate potrebbero non aver incluso tutti gli studi in cui sono presenti informazioni sulla tipizzazione parziale, se questi dati non sono riportati in abstract. Studi che riportano dati sulla tipizzazione completa, pur avendo l'informazione relativa alla tipizzazione parziale, non la riportano in maniera utile nel manoscritto, rendendolo non utilizzabile.
- Specificità calcolata su un campione limitato

Non sono disponibili studi che valutino direttamente l'incidenza di tumori invasivi in donne trattate per CIN2/3 HPV positive/citologia negativa al primo co-testing, suddivise sulla base della persistenza dell'infezione HPV.

Attualmente, donne positive al co-testing vengono inviate a colposcopia immediata. Utilizzando la genotipizzazione, in caso di positività ad HPV e negatività alla citologia, l'invio a colposcopia immediata avverrebbe solo per le donne con infezione persistente, mentre le donne con nuova infezione verrebbero inviate a successivo co-testing a 18 mesi dal trattamento. Per queste donne l'eventuale invio in colposcopia verrebbe quindi ritardato di massimo 12 mesi (invio a 6 mesi vs invio a 18 mesi post trattamento).

•In caso di nuove infezioni, l'unico dato cui riferirsi per analogia, è quello relativo al primo livello dello screening, in cui si è dimostrato sicuro il protocollo che prevede un re-testing a 12 mesi per donne HPV positive e citologia negativa.

Esito della votazione: all'unanimità il panel decide per il giudizio *piccolo* (27 su 27).

Effetti indesiderabili		
Quanto sono sostanziali gli effetti indesiderabili previsti?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Grandi</li> <li>○ Moderati</li> <li>○ Piccoli</li> <li>● Trascurabili</li> <li>○ Varia</li> <li>○ Non so</li> </ul>	<p><b>Genotipizzazione estesa:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 97 falsi positivi in meno per 1000 donne testate;</li> <li>- 4 falsi negativi in più per 1000 donne testate.</li> </ul> <p><b>Genotipizzazione parziale:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 204 falsi positivi in meno per 1000 donne testate;</li> <li>- 1 falso negativo in più per 1000 donne testate.</li> </ul> <p>Non sono disponibili studi che valutino direttamente l'incidenza di tumori invasivi in donne trattate per CIN2/3 HPV positive/citologia negativa al primo co-testing, suddivise sulla base della persistenza dell'infezione HPV.</p>	<p>I due test hanno un numero di falsi negativi simile.</p> <p>Esito della votazione: all'unanimità il panel decide per il giudizio <i>trascurabili</i> (27 su 27).</p>
Certeza dell'evidenza dell'accuratezza del test		
Qual è la certezza complessiva dell'evidenza dell'accuratezza del test?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Molto bassa</li> <li>● Bassa</li> <li>○ Moderata</li> <li>○ Alta</li> <li>○ Nessuno studio incluso</li> </ul>	<p>La certezza delle evidenze deriva da 9 studi che includono 1507 donne trattate per la genotipizzazione estesa e da 8 studi che includono 1403 donne per la genotipizzazione parziale.</p> <p>I fattori che hanno portato all'abbassamento del livello delle evidenze sono:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- per la genotipizzazione completa è scesa a moderata, per mancanza di generalizzabilità e mancanza di riproducibilità dei risultati nella specificità e imprecisione nella sensibilità.</li> <li>- per la genotipizzazione parziale la certezza delle evidenze è scesa a bassa per il rischio di distorsione.</li> </ul>	<p>La votazione distingue la certezza delle evidenze in: <i>moderata</i> per la genotipizzazione estesa e <i>bassa</i> per la genotipizzazione parziale.</p> <p>Esito della votazione: all'unanimità il panel decide per il giudizio <i>bassa</i> (27 su 27).</p>
Certeza dell'evidenza degli effetti del test		
Qual è la certezza complessiva dell'evidenza per eventuali benefici diretti critici o importanti, effetti avversi o onere del test?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Molto bassa</li> </ul>		Non ci sono differenze nei <i>direct effect</i>

<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Bassa</li> <li>○ Moderata</li> <li>○ Alta</li> <li>● Nessuno studio incluso</li> </ul>		<p>dei due test. Per entrambi i test il prelievo si effettua con la stessa modalità e dunque gli effetti diretti per intervento e comparatore solo gli stessi. Esito della votazione: all'unanimità il panel decide per il giudizio <i>nessuno studio incluso</i> (27 su 27).</p>
---	--	---

**Certezza dell'evidenza degli effetti del management**  
Qual è la certezza complessiva degli effetti del management che è guidata dai risultati del test?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Molto bassa</li> <li>○ Bassa</li> <li>○ Moderata</li> <li>● Alta</li> <li>○ Nessuno studio incluso</li> </ul>	<p style="text-align: center;">Solo in questo caso cambia il management</p> <p style="text-align: center;">Se co-testing negativo, si risparmia una colpo e un cotesting</p>	<p>Il management dovrebbe far parte di un protocollo definito, se adottato nei programmi di screening organizzati.</p> <p>Esito della votazione: all'unanimità il panel decide per il giudizio <i>alta</i> (27 su 27).</p>

**Certezza dell'evidenza del risultato/management del test**

Quanto è certo il legame tra i risultati del test e le decisioni nel management?

<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"><li><input type="radio"/> Molto bassa</li><li><input type="radio"/> Bassa</li><li><input type="radio"/> Moderata</li><li><input checked="" type="radio"/> Alta</li><li><input type="radio"/> Nessuno studio incluso</li></ul>		Esito della votazione: all'unanimità il panel decide per il giudizio <i>alta</i> (27 su 27).

**Certezza degli effetti**

Qual è la certezza complessiva dell'evidenza degli effetti dei tests?

<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"><li><input checked="" type="radio"/> Molto bassa</li><li><input type="radio"/> Bassa</li><li><input type="radio"/> Moderata</li><li><input type="radio"/> Alta</li><li><input type="radio"/> Nessuno studio incluso</li></ul>		<p>La certezza sui benefici (colposcopie evitate) è alta.</p> <p>La certezza sulle conseguenze a valle dei falsi negativi (cancro che insorgono prima del successivo controllo) è molto bassa, poiché non sono stati individuati studi che abbiano valutato il rischio di progressione delle lesioni con genotipizzazione discordante, né che abbiano valutato il rischio di cancro delle donne HPV positive con genotipizzazione discordante nei successivi 12 mesi.</p> <p>Esito della votazione: all'unanimità il panel decide per il giudizio <i>molto bassa</i> (27 su 27).</p>

## Valori

C'è un'importante incertezza o variabilità su quanto le persone valutano i risultati principali?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"><li>○ C'è incertezza o variabilità importante</li><li>○ Possibile incertezza o variabilità importante</li><li>● Probabilmente non c'è una incertezza o variabilità importante</li><li>○ Non c'è incertezza o variabilità importante</li></ul>	Non è stata effettuata una revisione sistematica della letteratura.	<p>Il GDL ritiene che non vi sia incertezza o variabilità soggettiva nella valutazione del valore dell'<i>outcome</i> "incidenza di carcinomi invasivi".</p> <p>Il GDL ritiene che esista una grande variabilità soggettiva per quanto riguarda l'<i>outcome</i> "accuratezza diagnostica (falsi negativi e falsi positivi)".</p> <p>Il gruppo considera anche che, in questa valutazione, il peso dell'<i>outcome</i> "incidenza di carcinomi invasivi" sia basso, dato il basso rischio che questo evento si verifichi.</p> <p>Esito della votazione: all'unanimità il panel decide per il giudizio <i>probabilmente non c'è una incertezza o variabilità importante</i> (24 su 24, 3 assenti).</p>

## Bilancio degli effetti

Il bilancio tra effetti desiderabili e indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"><li>○ Favorisce il confronto</li><li>○ Probabilmente favorisce il confronto</li><li>○ Non favorisce né il confronto né</li></ul>	Vedi effetti desiderati e indesiderati.	<p>Esito della votazione:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- 11 su 24: <i>Non favorisce né il confronto né l'intervento;</i></li><li>- 13 su 24: <i>Probabilmente favorisce l'intervento;</i></li><li>- 3 assenti.</li></ul>

l'intervento <ul style="list-style-type: none"> <li>● Probabilmente favorisce l'intervento</li> <li>○ Favorisce l'intervento</li> <li>○ Varia</li> <li>○ Non noto</li> </ul>		
<b>Risorse necessarie</b> Quanto è grande il fabbisogno di risorse (costi)?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Grandi costi</li> <li>○ Costi moderati</li> <li>○ Costi e risparmi trascurabili</li> <li>○ Risparmi moderati</li> <li>○ Grandi risparmi</li> <li>● Varia</li> <li>○ Non noto</li> </ul>	<p>Non sono stati identificati studi di costo-efficacia.</p>	<p>Se il test HPV in uso include già la genotipizzazione non sono previsti costi aggiuntivi. In caso contrario, per valutare il costo dei test con genotipizzazione da aggiungere, bisogna considerare che si applica a tutti i casi inviati al trattamento (3-8/1000 donne screenate).</p> <p>Per un bilancio complessivo oltre ai costi aggiuntivi vanno considerate le colposcopie risparmiate, che corrispondono al numero di falsi positivi in meno moltiplicato per il tasso di <i>clearance</i> delle nuove infezioni (0.45) (Survey GISCi). Le colposcopie effettivamente risparmiate sono infatti solo quelle nelle donne che hanno una <i>clearance</i> prima del co-testing a 18 mesi.</p> <p>Secondo il report HTA 2012 di Ronco et al. il costo di una colposcopia di follow-up è di circa 100,00 € (Ronco et</p>



		<p>al, 2012).</p> <p>Potrebbe essere necessario un <i>counselling</i> per la risposta di HPV positivo ma non persistente, il quale dovrebbe essere effettuato di persona da un medico formato. L'intervento comporterebbe un aumento dei costi organizzativi riducendo in parte il beneficio dei costi evitati per le colposcopie risparmiate.</p> <p>Esito della votazione: all'unanimità il panel decide per il giudizio <i>varia</i> (24 su 24, 3 assenti).</p>
--	--	--

**Certezza di evidenza del fabbisogno di risorse**  
Qual è la certezza di evidenza del fabbisogno di risorse

<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Molto bassa</li> <li>○ Bassa</li> <li>○ Moderata</li> <li>○ Alta</li> <li>● Nessuno studio incluso</li> </ul>	<p>Non sono stati identificati studi di costo-efficacia.</p>	<p>Esito della votazione: all'unanimità il panel decide per il giudizio <i>nessuno studio incluso</i> (24 su 24, 3 assenti).</p>

**Cost effectiveness**

Il cost-effectiveness dell'intervento favorisce l'intervento o il confronto?

<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Favorisce il confronto</li> <li>○ Probabilmente favorisce il confronto</li> <li>○ Non favorisce né l'intervento né il confronto</li> <li>○ Probabilmente favorisce l'intervento</li> <li>○ Favorisce l'intervento</li> <li>○ Varia</li> <li>● Nessuno studio incluso</li> </ul>	Non sono stati identificati studi di costo-efficacia.	Esito della votazione: all'unanimità il panel decide per il giudizio <i>nessuno studio incluso</i> (23 su 23, 4 assenti).

**Equità**

Quale sarebbe l'impatto sulla equità sanitaria?

<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Diminuisce</li> <li>○ Probabilmente diminuisce</li> <li>● Probabilmente nessun impatto</li> </ul>	Non è stata effettuata una revisione sistematica della letteratura.	Il GDL ritiene che il management conseguente all'introduzione o meno del test di genotipizzazione non abbia un impatto rilevante sull'equità. Esito della votazione: all'unanimità il panel decide per il giudizio <i>probabilmente nessun impatto</i> (23 su

<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Probabilmente aumenta</li> <li>○ Aumenta</li> <li>○ Varia</li> <li>○ Non noto</li> </ul>		23, 4 assenti).
<b>Accettabilità</b> L'intervento è accettabile per le principali parti interessate?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ No</li> <li>○ Probabilmente no</li> <li>○ Probabilmente si</li> <li>○ Si</li> <li>● Varia</li> <li>○ Non so</li> </ul>	Non è stata effettuata una revisione sistematica della letteratura.	<p>Il GDL considera l'accettabilità da punti di vista diversi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-utenti: probabilmente accettano l'intervento, dopo un <i>counselling</i> opportuno;</li> <li>-clinici: accettano l'intervento;</li> <li>-laboratorio: è accettabile perché la metodica è nota e il carico di lavoro è relativamente basso;</li> <li>-organizzatori: potrebbero avere perplessità per la modalità di comunicazione richiesta (di persona e da parte del medico) che si deve aggiungere nel percorso;</li> <li>-decisori: probabilmente sono condizionati dall'avere o meno un test primario che prevede anche la possibilità di eseguire la genotipizzazione.</li> </ul> <p>Esito della votazione: all'unanimità il panel decide per il giudizio <i>varia</i> (23 su 23, 4 assenti).</p>

**Fattibilità**

L'intervento è attuabile?

<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"><li><input type="radio"/> No</li><li><input type="radio"/> Probabilmente no</li><li><input checked="" type="radio"/> Probabilmente sì</li><li><input type="radio"/> Sì</li><li><input type="radio"/> Varia</li><li><input type="radio"/> Non so</li></ul>	Non è stata effettuata una revisione sistematica della letteratura.	<p>Il GDL valuta che l'introduzione della genotipizzazione richieda un sistema di comunicazione specifico sia per HPV persistente sia per HPV positivo ma non persistente.</p> <p>Ritiene che il momento del <i>counselling</i> debba essere scelto in base all'organizzazione locale più opportuna (o in fase di trattamento chirurgico o in fase di consegna del referto).</p> <p>La modalità di comunicazione preferenziale è quella diretta da parte del medico, ed è possibile una comunicazione con lettera specifica per questi esiti, se preceduta da informazione diretta da parte del medico in fase di trattamento.</p> <p>Esito della votazione: - 1 su 17: <i>probabilmente no</i>; - 12 su 17: <i>probabilmente sì</i>; - 4 su 17: <i>sì</i>; - 10 assenti.</p>

## SINTESI DEI GIUDIZI

PROBLEMA	GIUDIZI						
	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non noto
ACCURATEZZA TEST	Molto inaccurato	Inaccurato	<b>Accurato</b>	Molto accurato		Varia	Non noto
EFFETTI DESIDERABILI	Trascurabili	<b>Piccoli</b>	Moderati	Grandi		Varia	Non noto
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	<b>Trascurabili</b>		Varia	Non noto
CERTEZZA DELLA EVIDENZA DELL'ACCURATEZZA DEL TEST	Molto bassa	<b>Bassa</b>	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
CERTEZZA DELL'EVIDENZA DEGLI EFFETTI DEL TEST	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			<b>Nessuno studio incluso</b>
CERTEZZA DELL'EVIDENZA DEGLI EFFETTI DEL MANAGEMENT	Molto bassa	Bassa	Moderata	<b>Alta</b>			Nessuno studio incluso
CERTEZZA DELL'EVIDENZA DEL RISULTATO/MANAGEMENT DEL TEST	Molto bassa	Bassa	Moderata	<b>Alta</b>			Nessuno studio incluso
CERTEZZA DEGLI EFFETTI	<b>Molto bassa</b>	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Possibile importante incertezza o variabilità	<b>Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità</b>	Nessuna importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	Favorisce il confronto	Probabilmente favorisce il confronto	Non favorisce né l'intervento né il confronto	<b>Probabilmente favorisce l'intervento</b>	Favorisce l'intervento	Varia	Non noto
RISORSE RICHIESTE	Grandi costi	Moderati costi	Trascurabili costi e risparmi	Moderati risparmi	Grandi risparmi	<b>Varia</b>	Non noto
CERTEZZA DELLA EVIDENZA DELLE RISORSE RICHIESTE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			<b>Nessuno studio incluso</b>

<b>COSTO EFFICACIA</b>	Favorisce il confronto	Probabilmente favorisce il confronto	Non favorisce né l'intervento né il confronto	Probabilmente favorisce l'intervento	Favorisce l'intervento	Varia	<b>Nessuno studio incluso</b>
<b>EQUITA'</b>	Ridotta	Probabilmente ridotta	<b>Probabilmente nessun impatto</b>	Probabilmente aumentata	Aumentata	Varia	Non noto
<b>ACCETTABILITA'</b>	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		<b>Varia</b>	Non noto
<b>FATTIBILITA'</b>	No	Probabilmente no	<b>Probabilmente sì</b>	Sì		Varia	Non noto

### TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Forte raccomandazione contro l'intervento <input type="radio"/>	Raccomandazione a condizione contro l'intervento <input type="radio"/>	<b>Raccomandazione a condizione sia per l'intervento che per il confronto</b> <input checked="" type="radio"/>	Raccomandazione a condizione per l'intervento <input type="radio"/>	Forte raccomandazione per l'intervento <input type="radio"/>
--	---	---	--	---

### CONCLUSIONI

#### Raccomandazione

Nelle donne trattate per CIN 2 e CIN 3, che al controllo a 6 mesi presentano un test HPV positivo e una citologia negativa, il gruppo suggerisce che si possano utilizzare sia il test HPV senza tipizzazione che il test di genotipizzazione per HPV eseguito per confermare il tipo virale presente nella lesione trattata. [Raccomandazione a condizione, qualità delle prove bassa]

Esito della votazione: all'unanimità *“Raccomandazione a condizione sia per l'intervento che per il confronto”*

## Giustificazione

Il GDL ha espresso una raccomandazione condizionata né a favore né contro l'introduzione della genotipizzazione come test di triage al primo controllo, sulla base di una quantificazione degli effetti desiderabili come piccoli (*piccoli*), in termini di riduzione dei falsi positivi, e degli effetti indesiderabili come trascurabili (*trascurabili*), in termini di falsi negativi e di rischi ad essi connessi.

Inoltre, i vantaggi risultanti dalla riduzione degli invii in colposcopia possono ridursi se il sistema di *counselling* adottato comporta l'impiego di risorse dedicate. Sono stati individuati problemi di implementazione e di comunicazione che potrebbero ridurre i costi evitati dalla riduzione dei falsi positivi.

La disponibilità o meno di un test di primo livello che permetta anche la genotipizzazione può condizionare in modo decisivo la scelta.

## Considerazioni sottogruppi

I centri che hanno già a disposizione il test di genotipizzazione sono facilitati nell'adozione dell'intervento per il minor di impegno di risorse e maggiore fattibilità.

## Considerazioni per l'implementazione

IL GDL valuta che l'introduzione della genotipizzazione richieda un sistema di comunicazione specifico sia per HPV persistente sia per HPV positivo, ma non persistente. Ritiene che il momento più opportuno per il *counselling* debba essere scelto in base alla organizzazione locale (o in fase di trattamento chirurgico o in fase di consegna del referto).

La modalità di comunicazione preferenziale è quella diretta da parte del medico, ed è possibile una comunicazione per lettera specifica per questi esiti, se viene preceduta dall'informazione diretta da parte del medico in fase di trattamento.

## Monitoraggio e valutazione

## Priorità di ricerca

Valutare correttamente il rischio prospettico di sviluppare lesioni di alto grado e il rischio di progressione delle lesioni identificate in donne con genotipizzazione discordante.

## **“Linee guida condivise per la prevenzione del carcinoma della cervice uterina”**

Si riportano le evidenze emerse dalla revisione della letteratura relative all'utilizzo del test di genotipizzazione HPV nel follow-up di donne trattate per lesioni CIN2 e CIN3. Tale quesito è parte del processo di sviluppo delle “Linee guida condivise per la prevenzione del carcinoma della cervice uterina”, a cui partecipano 9 società scientifiche:

- Società proponente: Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma (GISCi);
- Associazione Italiana Ostetricia (AIO);
- Associazione Ostetrici Ginecologi Ospedalieri Italiani (AOGOI);
- Società Italiana di anatomia Patologica e Citologia Diagnostica. Divisione Italiana dell'International Accademy of Pathology (SIAPEC-IAP);
- Società Italiana di Citologia (SICi);
- Società Italiana di Colposcopia e Patologia Cervico-Vaginale (SICPCV);
- Società Italiana Ginecologia e Ostetricia (SIGO);
- Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica (SItI);
- Società Italiana di Virologia-Italian Society for Virology (SIV-ISV)

Si riportano di seguito il quesito di ricerca e le evidenze emerse relative agli esiti prioritizzati in fase di definizione dello scopo, secondo il metodo GRADE.

### **QUESITO 7**

Dovrebbe il test di genotipizzazione HPV per confermare il tipo presente nella lesione trattata vs. test HPV senza tipizzazione essere utilizzato per diagnosticare persistenza dell'infezione e possibile recidiva in donne trattate per CIN2 e CIN3?

#### **PICO Revisione Sistemica**

*Popolazione:* donne trattate per CIN2 o CIN3

*Intervento:* test di genotipizzazione HPV



*Comparatore: test HPV senza tipizzazione*

*Outcomes prioritizzati nella fase di scoping:*

- Incidenza cancri invasivi (Rating: CRITICO)
- Accuratezza diagnostica (falsi positivi, falsi negativi) (Rating: CRITICO)

## **Background**

In Italia, circa 1.700.000 donne vengono screenate ogni anno all'interno dello screening organizzato, con una detection rate di 3,4/1000 per un totale di 5.780 trattamenti. Vengono inoltre stimate altre 1.550 lesioni da follow-up post colposcopia negativa (2.4 *referral rate*, 0.85 colposcopia di follow-up per ogni I livello, 3.8% VPP) per un totale di 7.330 CIN2+ identificate da screening organizzato (RAPPORTO ONS 2017). Secondo i dati PASSI, considerando una simile *detection rate* per lo screening spontaneo, si stimano altre 6.800 lesioni identificate e trattate al di fuori dei programmi di screening all'anno (<https://www.epicentro.iss.it/passi/dati/ScreeningCervicale>).

Il rischio di CIN2+ a 24 mesi nelle donne trattate per CIN2 e CIN3 è dell'8.4% nella meta-analisi condotta dal GISCi (Meta-analisi GISCi 2018)

Il rischio di CIN2+ è diverso in base all'esito di test HPV, citologia e stato di indennità dei margini (Onuki 2016).

La probabilità di andare incontro a *clearence* dopo trattamento è del 76,5% a 6 mesi (Meta-analisi GISCi 2018).

Il rischio di avere una recidiva nelle donne trattate per lesioni CIN2+ negative al primo controllo con test HPV (6/12 mesi) è stimato allo 0,9% a 2 anni, mentre supera il 30% in chi è HPV positiva (Onuki 2016).

Inoltre le donne trattate per CIN2 e CIN3 hanno un rischio di successivi cancri della cervice uterina e di altri cancri HPV correlati maggiore della popolazione generale (Strander 2014; Rebolij 2012; Pan 2019).

### *Utilizzo test con genotipizzazione HPV*

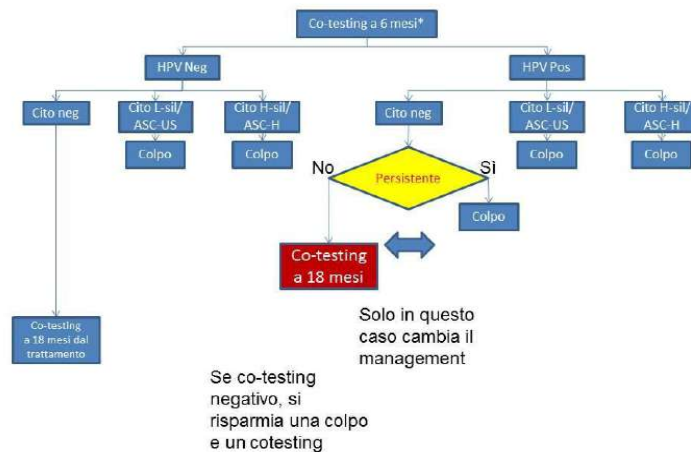
Il razionale per valutare l'utilizzo della genotipizzazione HPV per distinguere infezioni persistenti da nuove infezioni nel follow-up di donne post trattamento si basa sulla differenza di rischio di lesione nei due gruppi.

In un'infezione persistente post trattamento è opportuno seguire il management definito per il follow-up post trattamento, mentre in caso di nuova infezione il management più opportuno potrebbe essere quello analogo al protocollo del primo livello. Se non cambia il management in base al risultato della tipizzazione, l'effettuazione del test non ha un razionale (Figura 1).

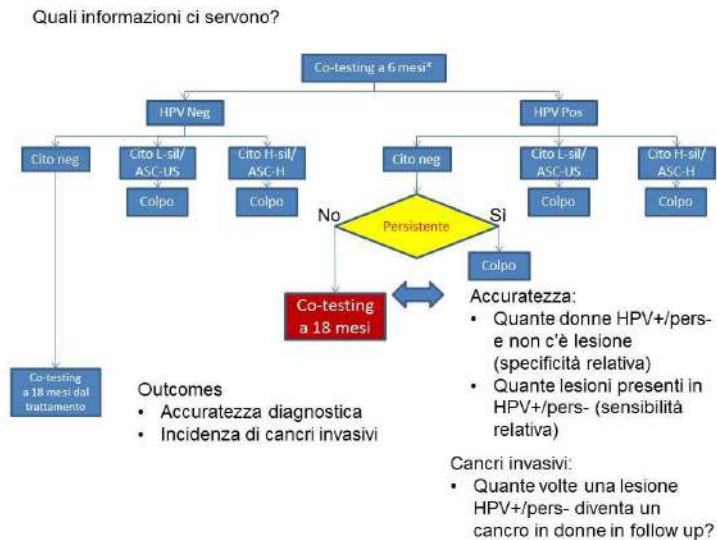


**Figura 1.** Razionale per valutazione utilizzo genotipizzazione HPV in follow-up post trattamento.

Considerando l'attuale *flow-chart* del management post trattamento, in Figura 2 viene evidenziato l'unico caso in cui si potrebbe avere una modifica di management inserendo la genotipizzazione: co-testing positivo per HPV e negativo per citologia, quantificato grazie ai dati di Firenze e Ferrara in circa 151 donne ogni 1000 donne trattate. In Figura 3 sono sintetizzati gli *outcome* prioritizzati per questo PICO e le informazioni da ricercare in letteratura per valutare l'utilizzo della genotipizzazione HPV nel follow-up post trattamento.



**Figura 2.** *Flow-chart* del percorso di follow-up nelle donne trattate per CIN2 e CIN3 e identificazione dell'unico caso di modifica del management con utilizzo della genotipizzazione. Secondo stima da dati Firenze e Ferrara interesserebbe circa 151 donne ogni 1000 trattate.



**Figura 3.** Informazioni necessarie per la valutazione dell'utilizzo del test di genotipizzazione HPV nel follow-up post trattamento.

## Bibliografia background

Gruppo di lavoro trasversale GISCI, "Utilizzo del test HPV-hr nel triage delle ASC-US, delle LSIL 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 2018; Disponibile all'indirizzo: [http://gisci.it/documenti/documenti\\_gisci/Utilizzo\\_test\\_HPv-HR\\_2018\\_def2.pdf](http://gisci.it/documenti/documenti_gisci/Utilizzo_test_HPv-HR_2018_def2.pdf).

Onuki M, Matsumoto K, Sakurai M, Ochi H, Minaguchi T, Satoh T, Yoshikawa H. Posttreatment human papillomavirus testing for residual or recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia: a pooled analysis. *J Gynecol Oncol.* 2016 Jan;27(1):e3. doi: 10.3802/jgo.2016.27. e3.

Pan J, Kavanagh K, Cuschieri K, Pollock KG, Gilbert DC, Millan D, Bell S, Graham SV, Williams ARW, Cruickshank ME, Palmer T, Wakeham K. Increased risk of HPV-associated genital cancers in men and women as a consequence of pre-invasive disease. *Int J Cancer.* 2019 Jul 15;145(2):427-434. doi: 10.1002/ijc.32126.

RAPPORTO Osservatorio Nazionale Screening 2017, Disponibile all'indirizzo: <https://www.osservatorionazionalescreening.it/sites/default/files/allegati/ons%20rapporto%202017.pdf> (ultimo accesso: 23/12/2019).

Rebolj M, Helmerhorst T, Habbema D, Looman C, Boer R, van Rosmalen J, van Ballegooijen M. Risk of cervical cancer after completed post-treatment follow-up of cervical intraepithelial neoplasia: population based cohort study. *BMJ.* 2012 Oct 31;345:e6855. doi: 10.1136/bmj.e6855.

Sorveglianza PASSI, I dati per l'Italia: Screening cervicale. Disponibile all'indirizzo: <https://www.epicentro.iss.it/passi/dati/ScreeningCervicale> (ultimo

accesso: 23/12/2019).

Strander B, Hällgren J, Sparén P. Effect of ageing on cervical or vaginal cancer in Swedish women previously treated for cervical intraepithelial neoplasia rade 3: population-based cohort study of long term incidence and mortality. *BMJ*. 2014 Jan 14;348: f7361. doi: 10.1136/bmj.f7361.

### **Risultati revisione della letteratura**

Sono state identificate due recenti revisioni della letteratura con quesiti di ricerca che includessero il quesito relativo al PICO proposto per questa raccomandazione:

Bottari F, Iacobone AD, Passerini R, Preti EP, Sandri MT, Cocuzza CE, Gary DS, Andrews JC. Human Papillomavirus Genotyping Compared With a Qualitative High-Risk Human Papillomavirus Test After Treatment of High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Systematic Review. *Obstet Gynecol*. 2019 Sep;134(3):452-462. doi: 10.1097/AOG.0000000000003409.

Hoffman SR, Le T, Lockhart A, Sanusi A, Dal Santo L, Davis M, McKinney DA, Brown M, Poole C, Willame C, Smith JS. Patterns of persistent HPV infection after treatment for cervical intraepithelial neoplasia (CIN): A systematic review. *Int J Cancer*. 2017 Jul 1;141(1):8-23. doi: 10.1002/ijc.30623. Epub 2017 Feb 27.

Dall'unione delle due ricerche sono stati selezionati gli studi che fornivano i dati in maniera informativa ai fini del nostro PICO:

Bais AG, Eijkemans MJC, Rebolj M, et al. Post-treatment CIN: randomised clinical trial using hrHPV testing for prediction of residual/recurrent disease. *Int J Cancer* 2009; 124:889–95. doi:10.1002/ijc.23824.

Bekkers RLM, Melchers WJG, Judith Bakkers MJE, et al. The role of genotype-specific human papillomavirus detection in diagnosing residual cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer* 2002; 102:148–151. doi:10.1002/ijc.10691.

Brismar S, Johansson B, Borjesson M, Arbyn M, Andersson S. Follow-up after treatment of cervical intraepithelial neoplasia by human papillomavirus genotyping. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201:17.e1–8.

Heymans J, Benoy IH, Poppe W, et al. Type-specific HPV geno-typing improves detection of recurrent high-grade cervical neoplasia after conisation. *Int J Cancer* 2011; 129:903–9. doi:10.1002/ijc.25745.

Jones J, Saleem A, Rai N, et al. Human Papillomavirus genotype testing combined with cytology as a “test of cure” post treatment: The importance of a persistent viral infection. *J Clin Virol* 2011; 52:88–92. doi: 10.1016/j.jcv.2011.06.021.

Kang WD, Oh MJ, Kim SM, et al. Significance of human papillomavirus genotyping with high-grade cervical intraepithelial neoplasia treated by a loop electrosurgical excision procedure. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203:72.e1–e6. doi: 10.1016/j.ajog.2010.01.063.

Kreimer AR, Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, González P, Burk RD, Porras C, Sherman ME, Demuth F, Cheung L, Bratti C, Cecilia Rodríguez

A. Long-term risk of recurrent cervical human papillomavirus infection and precancer and cancer following excisional treatment. *Int J Cancer*. 2012 Jul 1;131(1):211-8. doi: 10.1002/ijc.26349.

Nobbenhuis MA, Meijer CJ, van den Brule AJ, et al. Addition of high-risk HPV testing improves the current guidelines on follow-up after treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Cancer* 2001; 84:796–801. doi:10.1054/bjoc.2000.1689.

Sesti F, De Santis L, Farné C, et al. Efficacy of CO2 laser surgery in treating squamous intraepithelial lesions. An analysis of clinical and virologic results. *J Reprod Med* 1994; 39:441–4.

Soderlund-Strand A, Kjellberg L, Dillner J. Human papillomavirus type-specific persistence and recurrence after treatment for cervical dysplasia. *J Med Virol* 2014; 86:634–41.

### SINTESI DELLE EVIDENZE (SUMMARY OF FINDINGS TABLE)

#### Esiti di performance (accuratezza diagnostica) – Genotipizzazione completa

Test di genotipizzazione per confermare il tipo di HPV presente nella lesione trattata		Test HPV senza tipizzazione	
Sensibilità	0.89 (95% CI: 0.82 a 0.94)	Sensibilità	0.97 (95% CI: 0.92 a 0.99)
Specificità	0.95 (95% CI: 0.93 a 0.96)	Specificità	0.85 (95% CI: 0.82 a 0.87)

Prevalenza lesioni*	4.8%
---------------------	------

\*Prevalenza calcolata su 7 studi (esclusi Heymans 2011 e Nobbenhuis 2001)

Esito	№ degli studi (№ di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono ridurre la certezza delle evidenze					Effetto per 1.000 pazienti testate		Test accuracy CoE
			Rischio di distorsione	Mancanza di generalizzabilità	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	probabilità pre-test di 4.8%		
								test di genotipizzazione HPV per confermare tipo presente nella lesione trattata	test HPV senza tipizzazione	
<b>Veri positivi</b>	9 studi	studi di corte	non importante	non importante	non importante	serio <sup>c</sup>	nessuno	43 (39 a 45)	47 (44 a 48)	⊕⊕⊕○

(pazienti con persistenza dell'infezione e possibile recidiva)	1507 pazienti <sup>a,b</sup>	& caso-controllo						<b>4 meno TP in test di genotipizzazione HPV per confermare tipo presente nella lesione trattata</b>	MODERATA
<b>Falsi negativi</b> (pazienti erroneamente classificati come non affetti da persistenza dell'infezione e possibile recidiva)								5 (3 a 9)   1 (0 a 4)	
								<b>4 più FN in test di genotipizzazione HPV per confermare tipo presente nella lesione trattata</b>	
<b>Veri negativi</b> (pazienti senza persistenza dell'infezione e possibile recidiva)	6 studi 1218 pazienti <sup>d</sup>	studio trasversale (studio di coorte)	non importante	serio <sup>e</sup>	serio <sup>f</sup>	non importante	forte associazione	902 (889 a 914)   805 (783 a 824)	⊕⊕⊕○ MODERATA
								<b>97 più TN in test di genotipizzazione HPV per confermare tipo presente nella lesione trattata</b>	
<b>Falsi positivi</b> (pazienti classificati erroneamente come aventi persistenza dell'infezione e possibile recidiva)								50 (38 a 63)   147 (128 a 169)	
								<b>97 meno FP in test di genotipizzazione HPV per confermare tipo presente nella lesione trattata</b>	

## Note

- Sensibilità tipizzazione completa calcolata su tutti e 9 gli studi inclusi
- Sensibilità calcolata su un totale di 112 lesioni in 1507 donne
- Numero di casi limitato
- Specificità tipizzazione completa calcolata su 6 studi (esclusi Heymans 2011, Sesti 1994 e Nobbenhuis 2001)
- Non è chiaro quanto i risultati siano trasferibili al protocollo di follow-up post trattamento italiano
- Il VPP varia tra gli studi più di quanto prevedibile dalla variazione di prevalenza.
- Per ogni falso positivo in meno si evitano 0.45 colposcopie che corrisponde al tasso di clearance delle nuove infezioni come in primo livello

### **GRADE Working Group - Grades of evidence:**

- **High quality:** Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect. \*The attribution of "high quality" depends on the following conditions: well conducted randomized trials, with consistent findings, direct outcome, precise estimates (narrow confidence intervals), absence of reporting bias.
- **Moderate quality:** Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
- **Low quality:** Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
- **Very low quality:** We are very uncertain about the estimate.

### **Bibliografia accuratezza genotipizzazione HPV completa**

Bais AG, Eijkemans MJC, Rebolj M, et al. Post-treatment CIN: randomised clinical trial using hrHPV testing for prediction of residual/recurrent disease. *Int J Cancer* 2009; 124:889–95. doi:10.1002/ijc.23824.

Bekkers RLM, Melchers WJG, Judith Bakkers MJE, et al. The role of genotype-specific human papillomavirus detection in diagnosing residual cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer* 2002; 102:148–151. doi:10.1002/ijc.10691.

Brismar S, Johansson B, Borjesson M, Arbyn M, Andersson S. Follow-up after treatment of cervical intraepithelial neoplasia by human papillomavirus genotyping. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201:17. e1–8.

Heymans J, Benoy IH, Poppe W, et al. Type-specific HPV geno-typing improves detection of recurrent high-grade cervical neoplasia after conisation. *Int J Cancer* 2011; 129:903–9. doi:10.1002/ijc.25745.

Jones J, Saleem A, Rai N, et al. Human Papillomavirus genotype testing combined with cytology as a “test of cure” post treatment: The importance of a persistent viral infection. *J Clin Virol* 2011; 52:88–92. doi: 10.1016/j.jcv.2011.06.021.

Kang WD, Oh MJ, Kim SM, et al. Significance of human papillomavirus genotyping with high-grade cervical intraepithelial neoplasia treated by a loop electrosurgical excision procedure. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203:72. e1–e6. doi: 10.1016/j.ajog.2010.01.063.

Nobbenhuis MA, Meijer CJ, van den Brule AJ, et al. Addition of high-risk HPV testing improves the current guidelines on follow-up after treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Cancer* 2001; 84:796–801. doi:10.1054/bjoc.2000.1689.

Sesti F, De Santis L, Farné C, et al. Efficacy of CO2 laser surgery in treating squamous intraepithelial lesions. An analysis of clinical and virologic results. *J Reprod Med* 1994; 39:441–4.

Soderlund-Strand A, Kjellberg L, Dillner J. Human papillomavirus type-specific persistence and recurrence after treatment for cervical dysplasia. J Med Virol 2014; 86:634–41.

**Esiti di performance (accuratezza diagnostica) – Genotipizzazione parziale**

test di genotipizzazione HPV per confermare tipo presente nella lesione trattata		test HPV senza tipizzazione	
Sensibilità	0.96 (95% CI: 0.90 a 0.99)	Sensibilità	0.97 (95% CI: 0.91 a 0.99)
Specificità	0.88 (95% CI: 0.83 a 0.91)	Specificità	0.66 (95% CI: 0.60 a 0.72)

Prevalenza lesioni*	4.0%
---------------------	------

\*Prevalenza calcolata su 6 studi (esclusi Heymans 2011 e Nobbenhuis 2001)

Esito	N° degli studi (N° di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono ridurre la certezza delle evidenze					Effetto per 1.000 pazienti testate		Test accuracy CoE
			Rischio di distorsione	Mancanza di generalizzabilità	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	probabilità pre-test di 4%		
								test di genotipizzazione HPV per confermare tipo presente nella lesione trattata	test HPV senza tipizzazione	
<b>Veri positivi</b> (pazienti con persistenza dell'infezione e possibile recidiva)	8 studi 1403 pazienti <sup>a</sup>	studi di corte & caso-controllo	serio <sup>b</sup>	non importante	non importante	serio <sup>c</sup>	nessuno	38 (36 a 40)	39 (36 a 40)	⊕⊕○○ BASSA
								<b>1 meno TP in test di genotipizzazione HPV per confermare tipo presente nella lesione trattata</b>		



<b>Falsi negativi</b> (pazienti erroneamente classificati come non affetti da persistenza dell'infezione e possibile recidiva)								2 (0 a 4)	1 (0 a 4)	
								<b>1 più FN in test di genotipizzazione HPV per confermare tipo presente nella lesione trattata</b>		
<b>Veri negativi</b> (pazienti senza persistenza dell'infezione e possibile recidiva)	2 studi 252 pazienti <sup>d</sup>	studio trasversale (studio di coorte)	non importante	serio <sup>e</sup>	non importante	serio <sup>f</sup>	bias di pubblicazione fortemente sospetto forte associazione <sup>g</sup>	840 (793 a 877)	636 (575 a 693)	
								<b>204 più TN in test di genotipizzazione HPV per confermare tipo presente nella lesione trattata</b>		
<b>Falsi positivi</b> (pazienti classificati erroneamente come aventi persistenza dell'infezione e possibile recidiva)								120 (83 a 167)	324 (267 a 385)	
								<b>204 meno FP in test di genotipizzazione HPV per confermare tipo presente nella lesione trattata <sup>h</sup></b>		

### Note

- a. Sensibilità tipizzazione parziale calcolata su 97 lesioni in 1403 donne
- b. Rischio di sovrastima della sensibilità per maggiore probabilità di inclusione di studi che riportano sensibilità del 100% (negli altri non sempre le informazioni disponibili sui tipi virali sono utilizzabili)
- c. Numero di casi limitato
- d. Specificità tipizzazione parziale calcolata utilizzando due studi (Bekkers 2002 e Kreimer 2012)
- e. Specificità calcolata su pochi studi, i cui risultati non è chiaro quanto siano trasferibili al protocollo di follow up post trattamento italiano
- f. Specificità calcolata su un campione limitato
- g. Le revisioni sistematiche utilizzate potrebbero non aver incluso tutti gli studi in cui sono presenti informazioni sulla tipizzazione parziale, se questi dati non sono riportati in abstract. Studi che riportano dati sulla tipizzazione completa, pur avendo l'informazione relativa alla tipizzazione parziale, no la riportano in maniera utile nel manoscritto, rendendolo non utilizzabile
- h. Per ogni falso positivo in meno si evitano 0.45 colposcopie che corrisponde al tasso di clearance delle nuove infezioni come in primo livello

### **GRADE Working Group - Grades of evidence:**

- **High quality:** Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect. \*The attribution of "high quality" depends on the following conditions: well conducted randomized trials, with consistent findings, direct outcome, precise estimates (narrow confidence intervals), absence of reporting bias.
- **Moderate quality:** Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
- **Low quality:** Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
- **Very low quality:** We are very uncertain about the estimate.

### **Bibliografia accuratezza genotipizzazione HPV parziale**

Bekkers RLM, Melchers WJG, Judith Bakkers MJE, et al. The role of genotype-specific human papillomavirus detection in diagnosing residual cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer* 2002; 102:148–151. doi:10.1002/ijc.10691.

Heymans J, Benoy IH, Poppe W, et al. Type-specific HPV geno-typing improves detection of recurrent high-grade cervical neoplasia after conisation. *Int J Cancer* 2011; 129:903–9. doi:10.1002/ijc.25745.

Jones J, Saleem A, Rai N, et al. Human Papillomavirus genotype testing combined with cytology as a “test of cure” post treatment: The importance of a persistent viral infection. *J Clin Virol* 2011; 52:88–92. doi: 10.1016/j.jcv.2011.06.021.

Kang WD, Oh MJ, Kim SM, et al. Significance of human papillomavirus genotyping with high-grade cervical intraepithelial neoplasia treated by a loop electrosurgical excision procedure. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:72.e1–e6. doi: 10.1016/j.ajog.2010.01.063.

Kreimer AR, Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, González P, Burk RD, Porras C, Sherman ME, Demuth F, Cheung L, Bratti C, Cecilia Rodríguez A. Long-term risk of recurrent cervical human papillomavirus infection and precancer and cancer following excisional treatment. *Int J Cancer*. 2012 Jul 1;131(1):211-8. doi: 10.1002/ijc.26349.

Nobbenhuis MA, Meijer CJ, van den Brule AJ, et al. Addition of high-risk HPV testing improves the current guidelines on follow-up after treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Cancer* 2001; 84:796–801. doi:10.1054/bjoc.2000.1689.

Sesti F, De Santis L, Farné C, et al. Efficacy of CO2 laser surgery in treating squamous intraepithelial lesions. An analysis of clinical and virologic results. *J Reprod Med* 1994; 39:441–4.

Soderlund-Strand A, Kjellberg L, Dillner J. Human papillomavirus type-specific persistence and recurrence after treatment for cervical dysplasia. *J Med Virol* 2014; 86:634–41.

## **ESITI DI INCIDENZA DEI CANCRI INVASIVI**

Non sono disponibili studi che valutino direttamente l'incidenza di cancri invasivi in donne trattate per CIN2/3 HPV positive/citologia negativa al primo cotesting, suddivise sulla base della persistenza dell'infezione HPV.

*Considerazioni aggiuntive:*

Dalla revisione della letteratura effettuata per il PICO relativo all'intervallo tra primo e secondo episodio di follow up post trattamento non sono emersi cancri invasivi in donne con primo episodio negativo effettuato a 6 mesi post trattamento ed il secondo episodio, effettuato a 6 o 12 mesi successivi al primo (12 o 18 mesi dall'intervento. (Meta-analisi GISCi 2018).

Dalla revisione della letteratura, sono emersi 5 cancri invasivi nel follow-up post trattamento di 7497 donne reclutate in 16 studi (Rischio assoluto: <1 per 1000), tutti identificati al primo episodio di follow-up a 6 mesi, quindi verosimilmente persi al trattamento. Due studi inclusi su un totale di 1285 donne con primo episodio di follow-up 12 mesi post trattamento non hanno identificato cancri invasivi. (Meta-analisi GISCi 2018).

Non sono disponibili dati su intervalli maggiori di 12 mesi tra primo e secondo episodio di follow-up.

Con l'utilizzo della tipizzazione HPV nel follow-up delle donne trattate per CIN2/CIN3, la variazione di management si osserva per le donne con primo co-testing post trattamento (raccomandato a 6 mesi) positivo per HPV e negativo per citologia. Attualmente, donne positive al co-testing vengono inviate a colposcopia immediata. Utilizzando la tipizzazione, in caso di positività ad HPV e negatività alla citologia l'invio a colposcopia immediata avverrebbe solo per le donne con infezione persistente, mentre le donne con nuova infezione verrebbero inviate a successivo co-testing a 18 mesi dal trattamento. Per queste donne l'eventuale invio in colposcopia verrebbe quindi ritardato di massimo 12 mesi (invio a 6 mesi vs invio a 18 mesi post trattamento).

In caso di nuove infezioni, l'unico dato in analogia disponibile è quello relativo al primo livello dello screening in cui il protocollo che prevede un re-testing a 12 mesi per donne HPV positive, citologia negativa, si è dimostrato sicuro.

Nel caso in cui in queste donne siano invece presenti persistenza di malattie o recidive non identificate, non sono disponibili dati sul rischio di progressione di tali lesioni a cancro invasivo in 12 mesi.

## **Bibliografia esiti incidenza cancri invasivi**

Gruppo di lavoro trasversale GISCi, "Utilizzo del test HPV-hr nel triage delle ASC-US, delle LSIL 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 2018; Disponibile all'indirizzo [http://gisci.it/documenti/documenti\\_gisci/Utilizzo\\_test HPV-HR\\_2018\\_def2.pdf](http://gisci.it/documenti/documenti_gisci/Utilizzo_test HPV-HR_2018_def2.pdf)

## EVIDENZE SUI COSTI DELL'INTERVENTO

Non sono stati identificati studi di costo-efficacia sull'utilizzo della genotipizzazione nel follow-up post trattamento.

*Considerazioni aggiuntive:*

Se il test HPV in uso include già la genotipizzazione non sono previsti costi aggiuntivi. In caso contrario, per valutare il costo dei test con tipizzazione da aggiungere bisogna considerare che si applica a tutti i casi inviati al trattamento (3-8/1000 donne screenate).

Per un bilancio complessivo oltre ai costi aggiuntivi vanno aggiunte le colposcopie risparmiate, che corrispondono al numero di falsi positivi in meno moltiplicato per il tasso di clearance delle nuove infezioni (0.45) (Survey GISCi). Le colposcopie effettivamente risparmiate sono infatti solo quelle nelle donne che hanno una clearance prima del co-testing a 18 mesi.

Secondo il report HTA 2012 di Ronco et al. il costo di una colposcopia di follow-up è di 95,00 € (Ronco 2012).

### Bibliografia costi

Ronco G, Biggeri A, Confortini M, et al. [Health technology assessment report: HPV DNA based primary screening for cervical cancer precursors]. *Epidemiol Prev.* 2012 May-Aug;36(3-4 Suppl 1): e1-72.

## APPENDICE

### Sinossi studi inclusi nella revisione sistematica

Author year	Country	Mean age (median)	Treatment	Stage of cervical disease at time of treatment	HPV type or group	Timing of first HPV test relative to treatment	Follow-up time point (months)	Sample size	Residual / Recurrent CIN2+
Bais 2009	Netherlands	(35)	LLETZ, CKC or laser conisation	CIN2-3	HR	Before	24	182	16
Bekkers 2002	Netherlands	42	LLETZ	CIN2-3	HR	At treatment	3	90	6
Brismar 2009	Sweden	35.4	LLETZ (and one Cryo)	CIN 2-3	All	At treatment	39	84	5
Heymans 2011	Belgium	37.3	Conization ("Surgical or LLETZ")	CIN 2-3	HR	Before	6	21 cases and 42 controls	21

Jones 2011	UK	30.9	LLETZ	CIN 2-3	HR	Before	6	98	2
Kang 2010	Korea	39.7	LEEP	CIN 2-3	HR	Before	3	635	18
Kreimer 2012	Costa Rica	(34)	LEEP, CKC	CIN 1 - 3	HPV 16, 18 hrHPV other than 16 or 18	Before	80.5	162	6
Nobbenhuis 2001	Netherlands	34	LLETZ, cone biopsy	CIN 2-3	HR	At treatment	3	184	29
Sesti 1994	Italy	31.2	CO2 laser surgery	CIN 1-3	HPV 6/11.16.18/3 3	Before	3	63	6
Söderlund- Strand 2014	Sweden	34.4	LEEP	CIN2-3	HR	Before	3 - 36	129	9

## **Bibliografia**

- Bais AG, Eijkemans MJC, Rebolj M, et al. Post-treatment CIN: randomised clinical trial using hrHPV testing for prediction of residual/recurrent disease. *Int J Cancer* 2009; 124:889–95. doi:10.1002/ijc.23824.
- Bekkers RLM, Melchers WJG, Judith Bakkers MJE, et al. The role of genotype-specific human papillomavirus detection in diagnosing residual cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer* 2002; 102:148–151. doi:10.1002/ijc.10691.
- Brismar S, Johansson B, Borjesson M, Arbyn M, Andersson S. Follow-up after treatment of cervical intraepithelial neoplasia by human papillomavirus genotyping. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201:17. e1–8.
- Heymans J, Benoy IH, Poppe W, et al. Type-specific HPV geno-typing improves detection of recurrent high-grade cervical neoplasia after conisation. *Int J Cancer* 2011; 129:903–9. doi:10.1002/ijc.25745.
- Jones J, Saleem A, Rai N, et al. Human Papillomavirus genotype testing combined with cytology as a “test of cure” post treatment: The importance of a persistent viral infection. *J Clin Virol* 2011; 52:88–92. doi: 10.1016/j.jcv.2011.06.021.
- Kang WD, Oh MJ, Kim SM, et al. Significance of human papillomavirus genotyping with high-grade cervical intraepithelial neoplasia treated by a loop electrosurgical excision procedure. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203:72.e1–e6. doi: 10.1016/j.ajog.2010.01.063.
- Kreimer AR, Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, González P, Burk RD, Porras C, Sherman ME, Demuth F, Cheung L, Bratti C, Cecilia Rodríguez A. Long-term risk of recurrent cervical human papillomavirus infection and precancer and cancer following excisional treatment. *Int J Cancer*. 2012 Jul 1;131(1):211-8. doi: 10.1002/ijc.26349.
- Nobbenhuis MA, Meijer CJ, van den Brule AJ, et al. Addition of high-risk HPV testing improves the current guidelines on follow-up after treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Cancer* 2001; 84:796–801. doi:10.1054/bjoc.2000.1689.
- Sesti F, De Santis L, Farné C, et al. Efficacy of CO2 laser surgery in treating squamous intraepithelial lesions. An analysis of clinical and virologic results. *J Reprod Med* 1994; 39:441–4.
- Soderlund-Strand A, Kjellberg L, Dillner J. Human papillomavirus type-specific persistence and recurrence after treatment for cervical dysplasia. *J Med Virol* 2014; 86:634–41.

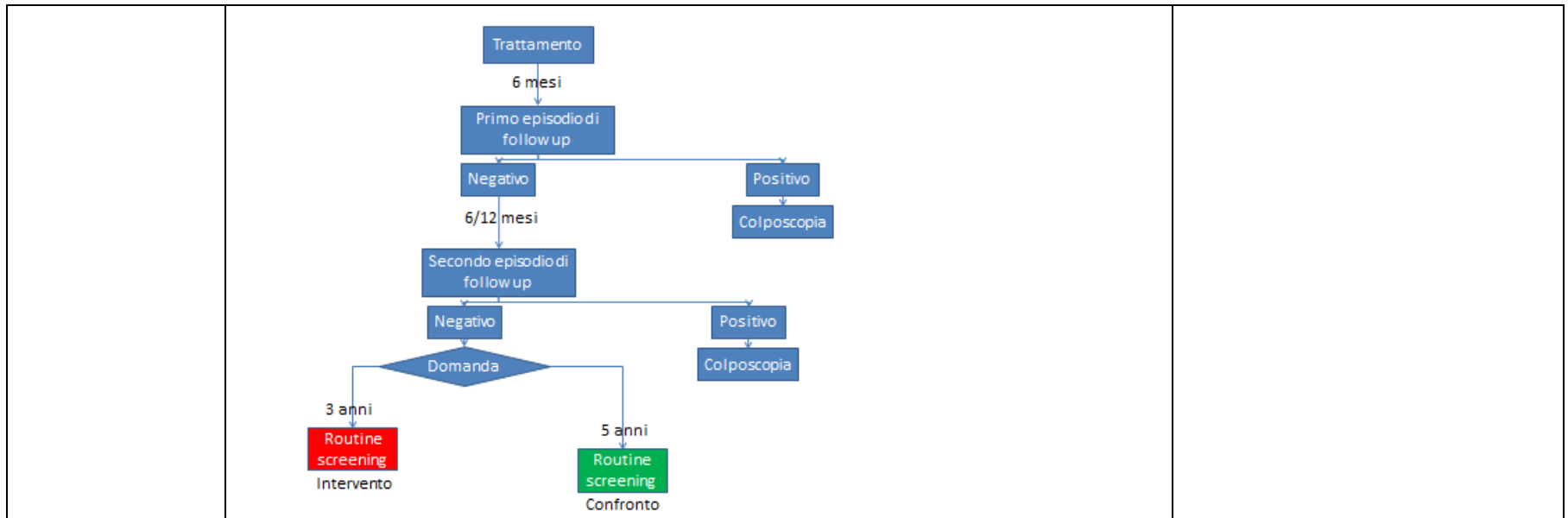
## DOMANDA 8

Le donne trattate per CIN 2-3 che hanno avuto due controlli di follow-up negativi, dovrebbero rientrare nello screening dopo 3 o dopo 5 anni?

<b>POPOLAZIONE:</b>	Donne trattate per CIN2 o CIN3. Non sono incluse donne immunodepresse o HIV+
<b>INTERVENTO:</b>	Tornare allo screening dopo 3 anni dal secondo episodio di follow-up negativo
<b>CONFRONTO:</b>	Tornare allo screening dopo 5 anni dal secondo episodio di follow-up negativo
<b>OUTCOMES PRINCIPALI:</b>	<p><b>Critici:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Numero di colposcopie</li> <li>● Numero episodi di follow-up</li> <li>● Identificazione e trattamento di CIN2 e CIN3 regressive (sovradiagnosi)</li> <li>● Incidenza cancri invasivi</li> <li>● Esiti neonatali conseguenti a trattamenti delle CIN2 e CIN3</li> </ul>
<b>SETTING:</b>	Screening del cervicocarcinoma, secondo livello. La raccomandazione è sviluppata con l'obiettivo di essere applicata nel setting dei programmi di screening organizzato. Le considerazioni sugli effetti desiderati e indesiderati e sulla qualità delle evidenze si applicano anche al setting di screening opportunistico.
<b>PROSPETTIVA:</b>	Sanità pubblica/ <i>population oriented</i>
<b>BACKGROUND:</b>	<p><i>Intervallo per il ritorno allo screening dopo due episodi di follow-up post trattamento negativi</i></p> <p>Dati raccolti dai centri screening di Firenze e Ferrara su 642 donne trattate per CIN2/3 hanno permesso di stimare il numero di donne negative a due episodi di follow-up post trattamento, pari a 657 ogni 1000 donne trattate.</p>
<b>CONFLITTO DI INTERESSI:</b>	<p>Il Comitato Tecnico Scientifico (CTS) ha valutato i conflitti di interesse (COI) dichiarati dai componenti del panel. Il Dott. Icardi e la Dott.ssa De Vincenzo hanno segnalato possibili conflitti di interesse. Il CTS li ha giudicati all'unanimità come potenzialmente rilevanti.</p> <p>Misura decisa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- disclosure pubblica dell'interesse nel documento finale della linea guida o sul sito SNLG dopo la pubblicazione;</li> <li>- partecipazione piena alla fase di formulazione della raccomandazione.</li> </ul>

## VALUTAZIONE

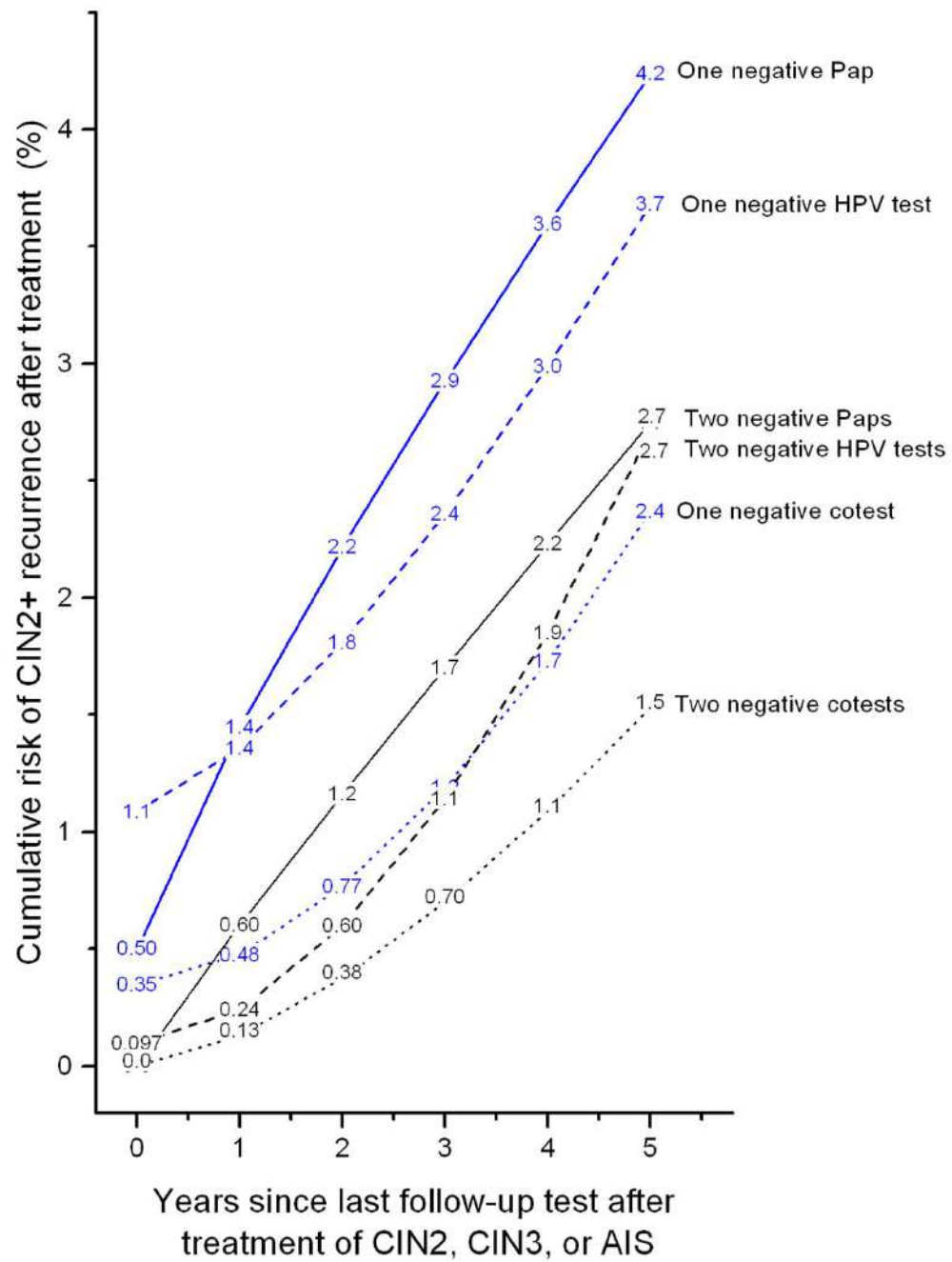
Problema		
Il problema rappresenta una priorità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non noto		Esito della votazione: il panel concorda che il problema sia una priorità (19/19 votanti).



**Effetti desiderabili**  
 Quanto sono sostanziali gli effetti desiderati previsti?

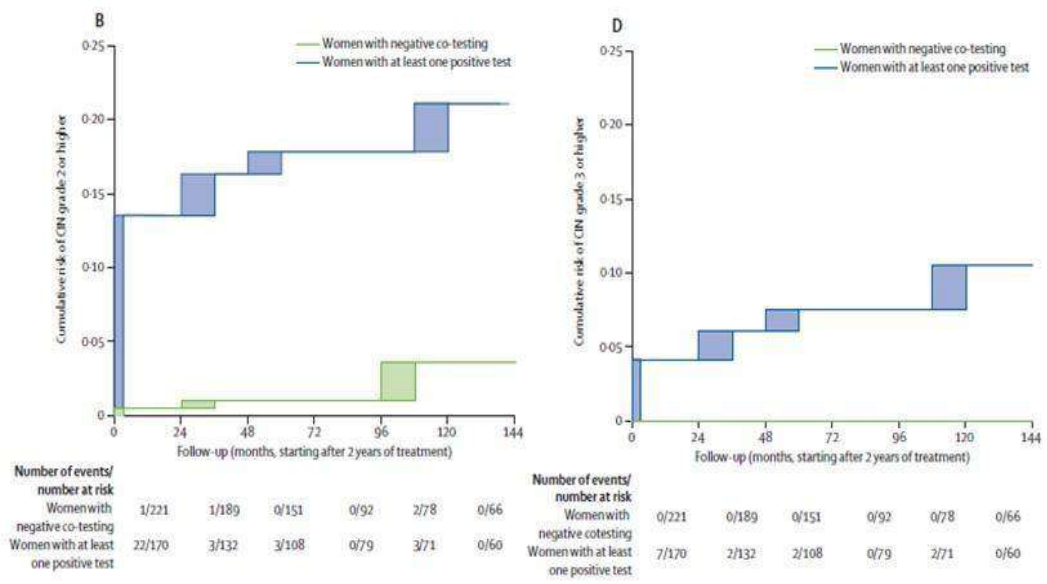
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Trascurabili</li> <li>○ Piccoli</li> <li>● Moderati</li> <li>○ Grandi</li> <li>○ Varia</li> <li>○ Non noti</li> </ul>	<p>Evidenze indirette</p> <p>Katki 2013 riporta il rischio di lesioni CIN2+ dopo due co-testing negativi in donne trattate per CIN2+: tale rischio è di circa lo 0.7% a 3 anni e del 1.5% a 5 anni. Si tratta quindi di circa 1 lesione a 3 anni e 2 lesioni a 5 anni ogni 130 donne. (Figura 1)</p>	<p>Il GDL decide di adottare un “<i>iso-risk iso-management approach</i>”, quindi di rapportarsi ad un rischio soglia accettato come viene accettato per Pap test a 3 anni e test HPV a 5 anni.</p> <p>Con il ritorno allo screening dopo 3 anni si avrebbe l’anticipazione di 8/1000 lesioni CIN2+, pari alla <i>detection rate</i> totale in un round di screening triennale con Pap test negativo.</p> <p>Esito della votazione:          - 2 su 19: <i>trascurabili</i>;          - 1 su 19: <i>piccoli</i>;          - 16 su 19: <i>moderati</i>.</p>





**Figura 1.** Rischio di CIN2+ a 5 anni post trattamento sulla base della storia di screening. (Katki, 2013)

Da Kocken, 2011 emerge per donne con co-testing negativo a 6 e 24 mesi post trattamento un rischio di CIN2+ a 5 anni dell'1.0% (IC95% 0.2–4.6) e a 10 anni del 3.6% (IC95% 1.1-10.7). Inoltre, si può osservare come il rischio di CIN2+ a 3 e 5 anni sia sovrapponibile. Non sono state identificate lesioni CIN3+ in questa coorte (4 lesioni CIN2 in 221 donne con co-testing negativo) (Figura 2).



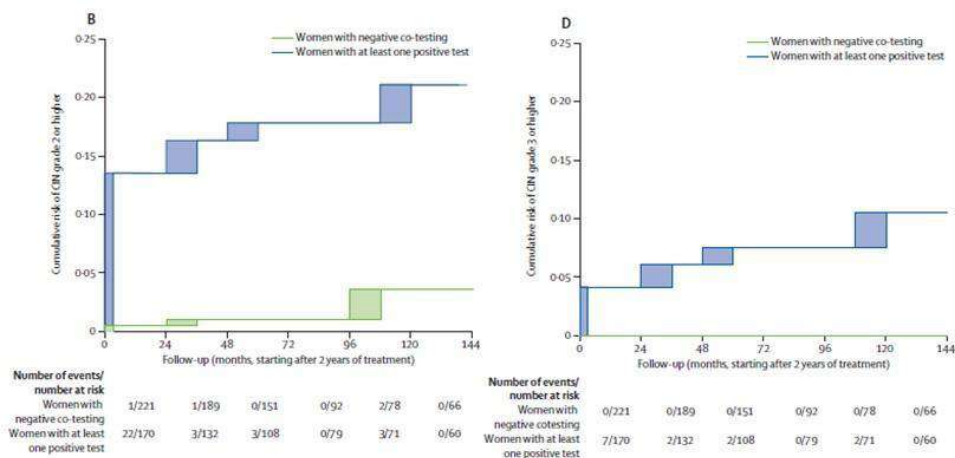
**Figura 2.** Rischio cumulativo di CIN2+ a partire da 24 mesi post trattamento, calcolato sulla base di diversi algoritmi di follow-up: B. rischio di CIN2+ donne con co-testing (hrHPV e citologia) a 6 e 24 mesi post trattamento; D. rischio di CIN3+ in donne con co-testing (hrHPV e citologia) a 6 e 24 mesi post trattamento (Kocken, 2011).

**Effetti indesiderabili**

Quanto sono sostanziali gli effetti indesiderabili previsti?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																																																	
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Grandi</li> <li>○ Moderati</li> <li>○ Piccoli</li> <li>● Trascurabili</li> <li>○ Varia</li> <li>○ Non noti</li> </ul>	<p>Evidenze indirette</p> <p>Lo studio di <i>Katki, 2013</i> riporta il rischio di lesioni CIN2+ dopo due co-testing negativi in donne trattate per CIN2+: tale rischio è di circa 0.7% a 3 anni e di 1.5% a 5 anni. Si tratta quindi di circa 1 lesione a 3 anni e 2 lesioni a 5 anni ogni 130 donne. (Figura 1)</p> <table border="1"> <caption>Data points from Figure 1: Cumulative risk of CIN2+ recurrence (%)</caption> <thead> <tr> <th>Years</th> <th>One negative Pap</th> <th>One negative HPV test</th> <th>Two negative Paps</th> <th>Two negative HPV tests</th> <th>One negative cotest</th> <th>Two negative cotests</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>0.50</td> <td>1.1</td> <td>0.35</td> <td>0.097</td> <td>0.0</td> <td>0.0</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>1.4</td> <td>1.4</td> <td>0.60</td> <td>0.48</td> <td>0.24</td> <td>0.13</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>2.2</td> <td>1.8</td> <td>0.77</td> <td>0.60</td> <td>0.38</td> <td>0.24</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>2.9</td> <td>2.4</td> <td>1.1</td> <td>0.70</td> <td>0.70</td> <td>0.70</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>3.6</td> <td>3.0</td> <td>1.9</td> <td>1.7</td> <td>1.1</td> <td>1.1</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>4.2</td> <td>3.7</td> <td>2.7</td> <td>2.7</td> <td>2.4</td> <td>1.5</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Figura 1.</b> Rischio di CIN2+ a 5 anni post trattamento sulla base della storia di screening (<i>Katki, 2013</i>)</p>	Years	One negative Pap	One negative HPV test	Two negative Paps	Two negative HPV tests	One negative cotest	Two negative cotests	0	0.50	1.1	0.35	0.097	0.0	0.0	1	1.4	1.4	0.60	0.48	0.24	0.13	2	2.2	1.8	0.77	0.60	0.38	0.24	3	2.9	2.4	1.1	0.70	0.70	0.70	4	3.6	3.0	1.9	1.7	1.1	1.1	5	4.2	3.7	2.7	2.7	2.4	1.5	<p>Con un ritorno allo screening a 3 anni, si prevedono circa 0.4 test in più per donna rispetto ad un ritorno a 5 anni.</p> <p>Esito della votazione: all'unanimità il panel decide per il giudizio <i>trascurabili</i> (19 su 19).</p>
Years	One negative Pap	One negative HPV test	Two negative Paps	Two negative HPV tests	One negative cotest	Two negative cotests																																													
0	0.50	1.1	0.35	0.097	0.0	0.0																																													
1	1.4	1.4	0.60	0.48	0.24	0.13																																													
2	2.2	1.8	0.77	0.60	0.38	0.24																																													
3	2.9	2.4	1.1	0.70	0.70	0.70																																													
4	3.6	3.0	1.9	1.7	1.1	1.1																																													
5	4.2	3.7	2.7	2.7	2.4	1.5																																													

Da Kocken, 2011 emerge per donne con co-testing negativo a 6 e 24 mesi post trattamento un rischio di CIN2 a 5 anni dell'1.0% (IC95% 0.2–4.6) e a 10 anni del 3.6% (IC95% 1.1-10.7). Inoltre, si può osservare come il rischio di CIN2 a 3 e 5 anni sia sovrapponibile. Non sono state identificate lesioni CIN3+ e in questa coorte (4 lesioni CIN2 in 221 donne con co-testing negativo).



**Figura 2.** Rischio cumulativo di CIN2+ a partire da 24 mesi post trattamento, calcolato sulla base di diversi algoritmi di follow up: B. rischio di CIN2+ donne con co-testing (hrHPV e citologia) a 6 e 24 mesi post trattamento; D. rischio di CIN3+ in donne con co-testing (hrHPV e citologia) a 6 e 24 mesi post trattamento (Kocken, 2011)

### Certezza dell'evidenza

Qual è la certezza complessiva dell'evidenza degli effetti?

#### GIUDIZI

- Molto bassa
- Bassa
- Moderata
- Alta
- Non sono stati inclusi studi

#### RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA

Evidenze indirette

#### CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Esito della votazione: all'unanimità il panel decide per il giudizio *molto bassa* (19 su 19).

Valori		
C'è un'importante incertezza o variabilità tra le persone che valutano i risultati principali?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ C'è incertezza o variabilità importante</li> <li>○ Possibile incertezza o variabilità importante</li> <li>○ Probabilmente non c'è una incertezza o variabilità importante</li> <li>● Non c'è incertezza o variabilità importante</li> </ul>	Non è stata effettuata una revisione sistematica della letteratura.	<p>Il GDL ritiene che non vi sia incertezza o variabilità nella valutazione del valore degli <i>outcomes</i> (CIN3, carcinoma invasivo) perché considerati forti dalla maggioranza.</p> <p>Esito della votazione: all'unanimità il panel decide per il giudizio <i>non c'è incertezza o variabilità importante</i> (19 su 19).</p>
Bilancio degli effetti		
Il bilancio tra effetti desiderabili e indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Favorisce il confronto</li> <li>○ Probabilmente favorisce il confronto</li> <li>○ Non favorisce né il confronto né l'intervento</li> <li>● Probabilmente favorisce l'intervento</li> <li>○ Favorisce l'intervento</li> <li>○ Varia</li> <li>○ Non noto</li> </ul>	Evidenze indirette	<p>Esito della votazione: all'unanimità il panel decide per il giudizio <i>probabilmente favorisce l'intervento</i> (19 su 19).</p>

Risorse richieste		
Quanto sono grandi i requisiti delle risorse (costi)?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Grandi costi</li> <li><input checked="" type="radio"/> Costi moderati</li> <li><input type="radio"/> Costi e risparmi trascurabili</li> <li><input type="radio"/> Risparmi moderati</li> <li><input type="radio"/> Grandi risparmi</li> <li><input type="radio"/> Varia</li> <li><input type="radio"/> Non noto</li> </ul>	Non sono stati identificati studi di costo-efficacia.	<p>Il sistema organizzativo attuale si basa su intervalli di richiamo ogni 5 anni. Un richiamo a 3 anni per un sottogruppo comporterebbe un intervento suppletivo dedicato. I costi gestionali nella personalizzazione degli intervalli, sulla base della storia complessa di screening, sono probabilmente alti e difficili da quantificare nei programmi organizzati. Nello screening spontaneo la gestione è ancora più complessa.</p> <p>Esito della votazione: all'unanimità il panel decide per il giudizio <i>costi moderati</i> (19 su 19).</p>
Certezza dell'evidenza delle risorse richieste		
Qual è la certezza dell'evidenza sui requisiti delle risorse (costi)?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input checked="" type="radio"/> Molto bassa</li> <li><input type="radio"/> Bassa</li> <li><input type="radio"/> Moderata</li> <li><input type="radio"/> Alta</li> <li><input type="radio"/> Non sono stati inclusi studi</li> </ul>	<i>Non sono stati identificati studi di costo-efficacia.</i>	<p>Esito della votazione: all'unanimità il panel decide per il giudizio <i>molto bassa</i> (19 su 19).</p>
Costo-efficacia		
L'analisi costo-efficacia dell'intervento favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Favorisce il confronto</li> <li><input type="radio"/> Probabilmente favorisce il confronto</li> <li><input type="radio"/> Non favorisce né il confronto né l'intervento</li> </ul>	<i>Non sono stati identificati studi di costo-efficacia.</i>	<p>Esito della votazione: all'unanimità il panel decide per il giudizio <i>probabilmente favorisce l'intervento</i> (19 su 19).</p>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Probabilmente favorisce l'intervento</li> <li>○ Favorisce l'intervento</li> <li>○ Varia</li> <li>○ Non noto</li> </ul>		
---	--	--

**Equità**  
Quale sarebbe l'impatto sull'equità sanitaria?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Diminuisce</li> <li>○ Probabilmente diminuisce</li> <li>• Probabilmente non cambia</li> <li>○ Probabilmente aumenta</li> <li>○ Aumenta</li> <li>○ Varia</li> <li>○ Non noto</li> </ul>	Non è stata effettuata una revisione sistematica della letteratura.	Esito della votazione: all'unanimità il panel decide per il giudizio <i>probabilmente non cambia</i> (19 su 19).

**Accettabilità**  
L'intervento è accettabile per le principali parti interessate?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ No</li> <li>○ Probabilmente no</li> <li>○ Probabilmente sì</li> <li>• Sì</li> <li>○ Varia</li> <li>○ Non noto</li> </ul>	Non è stata effettuata una revisione sistematica della letteratura.	Esito della votazione: all'unanimità il panel decide per il giudizio <i>Si</i> (19 su 19).

**Fattibilità**  
L'intervento è attuabile?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ No</li> <li>○ Probabilmente no</li> <li>• Probabilmente sì</li> <li>○ Sì</li> <li>○ Varia</li> </ul>	<i>Non è stata effettuata una revisione sistematica della letteratura.</i>	Il GDL ritiene che l'intervento, ossia richiamo a tre anni, sia fattibile, ma che richieda una modifica aggiuntiva nella gestione del richiamo per questo sottogruppo di pazienti. Infatti, sarebbe necessaria o una

○ Non noto		quota di interventi manuali in più o una maggiore complessità dell'informatizzazione attualmente in uso. Esito della votazione: all'unanimità il panel decide per il giudizio <i>probabilmente sì</i> (19 su 19).
------------	--	--

## SINTESI DEI GIUDIZI

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non noto
EFFETTI DESIDERABILI	Trascurabili	Piccoli	<b>Moderati</b>	Grandi		Varia	Non noto
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	<b>Trascurabili</b>		Varia	Non noto
CERTEZZA DELLE EVIDENZE	<b>Molto Bassa</b>	Bassa	Moderata	Alta			Non sono stati inclusi studi
VALORI	C'è incertezza o variabilità importante	Possibile incertezza o variabilità importante	Probabilmente non c'è incertezza o variabilità importante	<b>Non c'è incertezza o variabilità importante</b>			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	Favorisce il confronto	Probabilmente favorisce il confronto	Non favorisce né il confronto né l'intervento	<b>Probabilmente favorisce l'intervento</b>	Favorisce l'intervento	Varia	Non noto
RISORSE RICHIESTE	Grandi costi	<b>Costi moderati</b>	Costi e risparmi trascurabili	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non noto
CERTEZZA DELLE EVIDENZE SULLE RISORSE RICHIESTE	<b>Molto Bassa</b>	Bassa	Moderata	Alta			Non sono stati inclusi studi
COSTO-EFFICACIA	Favorisce il confronto	Probabilmente favorisce il confronto	Non favorisce né il confronto né l'intervento	<b>Probabilmente favorisce l'intervento</b>	Favorisce l'intervento	Varia	Non sono stati inclusi studi
EQUITA'	Diminuisce	Probabilmente diminuisce	<b>Probabilmente non cambia</b>	Probabilmente aumenta	Aumenta	Varia	Non noto
ACCETTABILITA'	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	<b>Sì</b>		Varia	Non noto



<b>FATTIBILITA'</b>	No	Probabilmente no	<b>Probabilmente sì</b>	Sì		Varia	Non noto
---------------------	----	------------------	-------------------------	----	--	-------	----------

#### TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Forte raccomandazione contro l'intervento <input type="radio"/>	Raccomandazione a condizione contro l'intervento <input type="radio"/>	Raccomandazione a condizione sia per l'intervento che per il confronto <input type="radio"/>	Raccomandazione a condizione per l'intervento <input type="radio"/>	<b>Forte raccomandazione per l'intervento</b> <input checked="" type="radio"/>
--	---	---	--	---

#### CONCLUSIONI

##### Raccomandazione

Nelle donne trattate per CIN 2 e 3, che hanno avuto due controlli di follow-up negativi, si raccomanda di rientrare nel programma di screening con un richiamo dopo 3 anni.

[Raccomandazione forte, qualità delle prove molto bassa]

Esito della votazione:

- 17 su 19 (89%): *raccomandazione forte per l'intervento*
- 1 su 19: *raccomandazione a condizione per l'intervento*
- 1 su 19: astenuto

##### Motivazione

Le donne trattate per CIN 2 e 3, che hanno avuto due controlli di follow-up negativi a 6 e 18 mesi, presentano un rischio di CIN 3 dopo 3 anni paragonabile a quello della popolazione generale di donne, che eseguono il Pap test ogni 3 anni come da linee guida internazionali ed italiane. Queste donne presentano un rischio superiore a quanto accade alla popolazione generale delle donne in screening con test HPV negativo, per le quali è raccomandato un intervallo di ripetizione del test dopo 5 anni.

##### Considerazioni sui sottogruppi

### Considerazioni sull'implementazione

Il ritorno allo screening deve essere assicurato a tutte le donne mediante invito attivo, anche per le donne che superassero la soglia di età di screening (64 anni). Il richiamo a tre anni richiede una modifica nella gestione dell'invito per questo sottogruppo di pazienti, poiché diventa necessario o una quota di interventi manuali in più o una maggiore complessità dell'informatizzazione attualmente in uso.

### Monitoraggio e valutazione

### Priorità di ricerca

## “Linee guida condivise per la prevenzione del carcinoma della cervice uterina”

Si riportano le evidenze emerse dalla revisione della letteratura relative all’intervallo per il ritorno allo screening dopo due episodi di co-testing negativo nel follow-up di donne trattate per lesioni CIN2 e CIN3. Tale quesito è parte del processo di sviluppo delle “Linee guida condivise per la prevenzione del carcinoma della cervice uterina”, a cui partecipano 9 società scientifiche:

- Società proponente: Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma (GISCi);
- Associazione Italiana Ostetricia (AIO);
- Associazione Ostetrici Ginecologi Ospedalieri Italiani (AOGOI);
- Società Italiana di anatomia Patologica e Citologia Diagnostica. Divisione Italiana dell’International Accademy of Pathology (SIAPEC-IAP);
- Società Italiana di Citologia (SICi);
- Società Italiana di Colposcopia e Patologia Cervico-Vaginale (SICPCV);
- Società Italiana Ginecologia e Ostetricia (SIGO);
- Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica (SItI);
- Società Italiana di Virologia-Italian Society for Virology (SIV-ISV)

**Si riportano di seguito il quesito di ricerca e le evidenze emerse relative agli esiti prioritizzati in fase di definizione dello scopo, secondo il metodo GRADE.**

### QUESITO 8

Le donne trattate per CIN2 o CIN3 dovrebbero tornare allo screening dopo 3 anni dal secondo episodio di follow-up negativo *vs* tornare a screening dopo 5 anni dal secondo episodio negativo?

PICO Revisione Sistemática:

*Popolazione:* donne trattate per CIN2 o CIN3 negative a due controlli di follow- up post trattamento

*Intervento:* ritorno allo screening dopo 3 anni

*Comparatore:* ritorno allo screening dopo 5 anni

*Outcomes prioritizzati nella fase di scoping:*

- Numero di colposcopie (Rating: CRITICO)
- Numero episodi di follow- up (Rating: CRITICO)

- Identificazione e trattamento di CIN2 e CIN3 regressive (sovradiagnosi) (Rating: CRITICO)
- Incidenza cancri invasivi (Rating: CRITICO)
- Esiti neonatali conseguenti a trattamenti delle CIN2 e CIN3 (Rating: CRITICO)

## Background

In Italia, circa 1.700.000 donne vengono screenate ogni anno all'interno dello screening organizzato, con una detection rate di 3,4/1000 per un totale di 5.780 trattamenti. Vengono inoltre stimate altre 1.550 lesioni da follow-up post colposcopia negativa (2.4 *referral rate*, 0.85 colposcopia di follow-up per ogni I livello, 3.8% VPP) per un totale di 7.330 CIN2+ identificate da screening organizzato (RAPPORTO ONS 2017). Secondo i dati PASSI, considerando una simile *detection rate* per lo screening spontaneo, si stimano altre 6.800 lesioni identificate e trattate al di fuori dei programmi di screening all'anno (<https://www.epicentro.iss.it/passi/dati/ScreeningCervicale>).

Il rischio di CIN2+ a 24 mesi nelle donne trattate per CIN2 e CIN3 è dell'8.4% nella meta-analisi condotta dal GISCi (Meta-analisi GISCi 2018)

Il rischio di CIN2+ è diverso in base all'esito di test HPV, citologia e stato di indennità dei margini (Onuki 2016).

La probabilità di andare incontro a *clearence* dell'HPV dopo trattamento è del 76,5% a 6 mesi (Meta-analisi GISCi 2018).

Il rischio di avere una recidiva nelle donne trattate per lesioni CIN2+ negative al primo controllo con test HPV (6/12 mesi) è stimato allo 0,9% a 2 anni, mentre supera il 30% in chi è HPV positiva (Onuki 2016).

Inoltre le donne trattate per CIN2 e CIN3 hanno un rischio di successivi cancri della cervice uterina e di altri cancri HPV correlati maggiore della popolazione generale (Strander 2014; Rebolij 2012; Pan 2019).

*Intervallo per il ritorno allo screening dopo due episodi di follow-up post trattamento negativi*

Dati raccolti dai centri screening di Firenze e Ferrara su 642 donne trattate per CIN2/3 hanno permesso di stimare il numero di donne negative a due episodi di follow-up post trattamento, pari a 657 ogni 1000 donne trattate.

## Bibliografia background

Gruppo di lavoro trasversale GISCi, "Utilizzo del test HPV-hr nel triage delle ASC-US, delle LSIL 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 2018; Disponibile all'indirizzo: [http://gisci.it/documenti/documenti\\_gisci/Utilizzo\\_test\\_HPv-HR\\_2018\\_def2.pdf](http://gisci.it/documenti/documenti_gisci/Utilizzo_test_HPv-HR_2018_def2.pdf)

Onuki M, Matsumoto K, Sakurai M, Ochi H, Minaguchi T, Satoh T, Yoshikawa H. Posttreatment human papillomavirus testing for residual or recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia: a pooled analysis. *J Gynecol Oncol.* 2016 Jan;27(1): e3. doi: 10.3802/jgo.2016.27. e3.

Pan J, Kavanagh K, Cuschieri K, Pollock KG, Gilbert DC, Millan D, Bell S, Graham SV, Williams ARW, Cruickshank ME, Palmer T, Wakeham K. Increased risk of HPV-associated genital cancers in men and women as a consequence of pre-invasive disease. *Int J Cancer.* 2019 Jul 15;145(2):427-434. doi: 10.1002/ijc.32126.

RAPPORTO Osservatorio Nazionale Screening 2017, Disponibile all'indirizzo: <https://www.osservatorionazionale screening.it/sites/default/files/allegati/ons%20rapporto%202017.pdf> (ultimo accesso: 23/12/2019)

Rebolij M, Helmerhorst T, Habbema D, Looman C, Boer R, van Rosmalen J, van Ballegooijen M. Risk of cervical cancer after completed post-treatment follow-up of cervical intraepithelial neoplasia: population-based cohort study. *BMJ.* 2012 Oct 31;345: e6855. doi: 10.1136/bmj.e6855.

Sorveglianza PASSI, I dati per l'Italia: Screening cervicale. Disponibile all'indirizzo: <https://www.epicentro.iss.it/passi/dati/ScreeningCervicale> (ultimo accesso: 23/12/2019)

Strander B, Hällgren J, Sparén P. Effect of ageing on cervical or vaginal cancer in Swedish women previously treated for cervical intraepithelial neoplasia grade 3: population based cohort study of long term incidence and mortality. *BMJ*. 2014 Jan 14;348: f7361. doi: 10.1136/bmj.f7361.

### **Risultati revisioni della letteratura**

Non sono stati identificati studi che confrontassero direttamente il ritorno allo screening dopo 3 o 5 anni dopo due episodi di follow-up negativi post trattamento di lesioni CIN2 e CIN3.

#### *Considerazioni aggiuntive:*

Gli unici due studi identificati che fornissero informazioni utili a definire il rischio di CIN2+ successivo a due episodi di co-testing negativo post trattamento sono Katki 2013 e Kocken 2011.

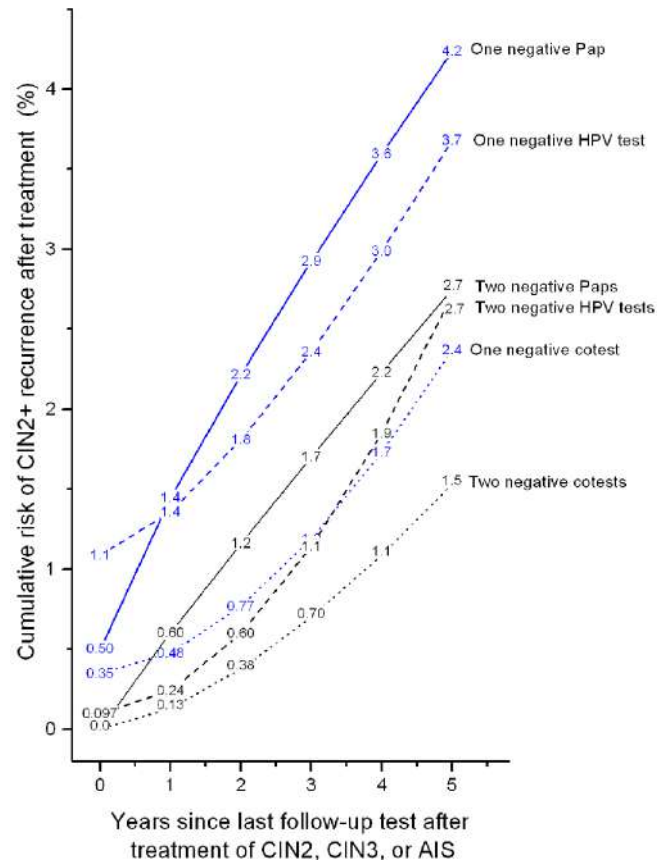
### **Bibliografia revisione letteratura**

Katki HA, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, Lorey T, Cheung LC, Raine-Bennett T, Gage JC, Kinney WK. Five-year risk of recurrence after treatment of CIN 2, CIN 3, or AIS: performance of HPV and Pap cotesting in post treatment management. *J Low Genit Tract Dis*. 2013 Apr;17(5 Suppl 1):S78-84. doi:10.1097/LGT.0b013e31828543c5.

Kocken M, Helmerhorst TJ, Berkhof J, Louwers JA, Nobbenuis MA, Bais AG, Hogewoning CJ, Zaal A, Verheijen RH, Snijders PJ, Meijer CJ. Risk of recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia after successful treatment: a long-term multi-cohort study. *Lancet Oncol*. 2011 May;12(5):441-50. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70078-X.

## SINTESI DELLE EVIDENZE

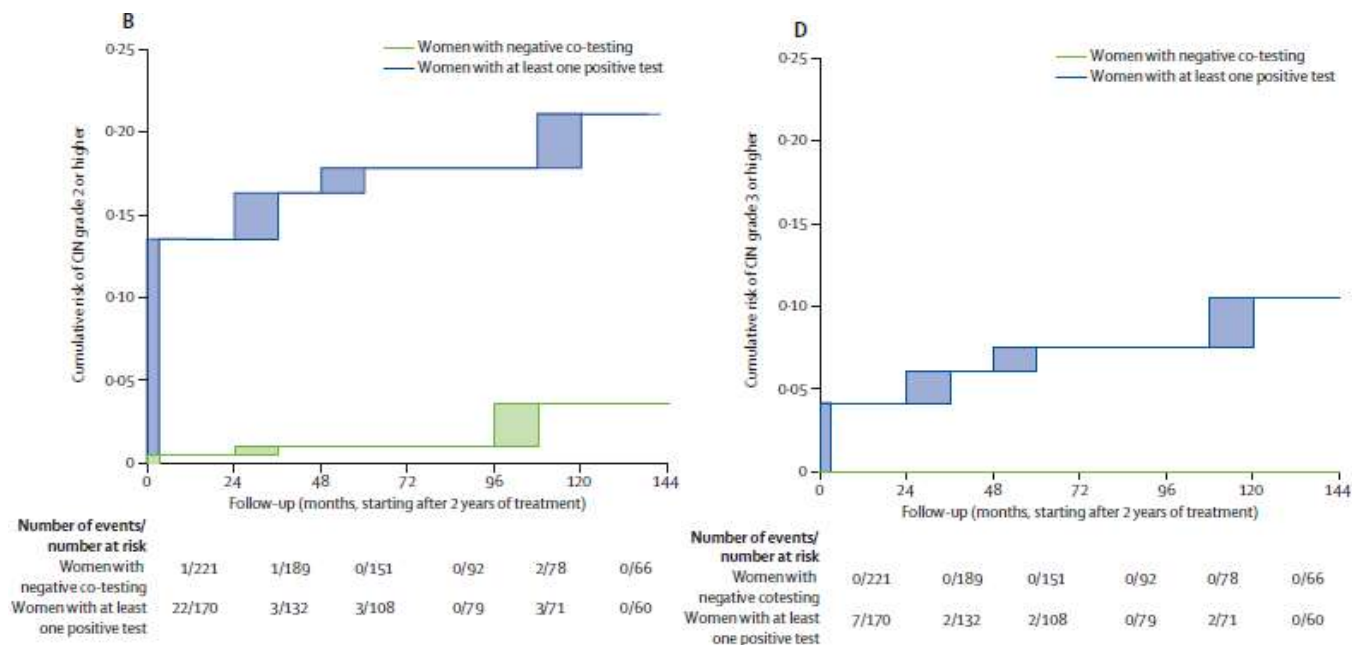
Da Katki 2013, studio di coorte che includeva 36.801 donne del Kaiser permanente, di cui 3.273 trattate per lesioni CIN2+, è possibile estrarre il rischio di recidiva fino a 5 anni a seconda della storia di screening di ciascuna donna. In particolare, come riportato in Figura 1, il rischio dopo due co-testing negativi è di circa lo 0.7% a 3 anni e del 1.5% a 5 anni. Si tratta quindi di circa 1 lesione a 3 anni e 2 lesioni a 5 anni ogni 130 donne. Va specificato che nell'articolo non è specificato di che lesioni si tratti in questo gruppo e complessivamente, su tutte le donne arruolate, sono stati identificati 15 cancro (Katki 2013).



**Figura 1.** Rischio di CIN2+ a 5 anni post trattamento sulla base della storia di screening. (Katki 2013)

Da Kocken 2011, studio di coorte su 435 donne trattate di cui 76 con recidiva, è possibile estrapolare il rischio cumulativo di CIN2+ e CIN3+ per donne con co-testing negativo a 6 e 24 mesi post trattamento.

Per le donne con co-testing negativo a 6 e 24 mesi post trattamento gli autori riportano un rischio di CIN2+ a 5 anni dell'1.0% (IC95% 0.2-4.6) e a 10 anni del 3.6% (IC95% 1.1-10.7). Come si può osservare in figura 2, il rischio a 3 anni è sovrapponibile a quello a 5 anni. è comunque da tenere presente che in questa analisi sono incluse 4 lesioni CIN2+ su 221 donne con co-testing negativo.



**Figura 2.** Rischio cumulativo di CIN2+ a partire da 24 mesi post trattamento, calcolato sulla base di diversi algoritmi di follow up: B. rischio di CIN2+ donne con co-testing (hrHPV e citologia) a 6 e 24 mesi post trattamento; D. rischio di CIN3+ in donne con co-testing (hrHPV e citologia) a 6 e 24 mesi post trattamento (Kocken 2011)

## Bibliografia

Katki HA, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, Lorey T, Cheung LC, Raine-Bennett T, Gage JC, Kinney WK. Five-year risk of recurrence after treatment of CIN 2, CIN 3, or AIS: performance of HPV and Pap cotesting in post treatment management. *J Low Genit Tract Dis.* 2013 Apr;17(5 Suppl 1): S78-84. doi:10.1097/LGT.0b013e31828543c5.

Kocken M, Helmerhorst TJ, Berkhof J, Louwers JA, Nobbenuis MA, Bais AG, Hogewoning CJ, Zaal A, Verheijen RH, Snijders PJ, Meijer CJ. Risk of recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia after successful treatment: a long-term multi-cohort study. *Lancet Oncol.* 2011 May;12(5):441-50. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70078-X.

## DOMANDA 9

Le donne in follow-up dopo trattamento per CIN2-3, che abbiano test HPV negativo, citologia ASC-US/LSIL e approfondimenti di secondo livello negativi per CIN2+, dovrebbero ripetere il controllo a 6 mesi o 12 mesi?

<b>POPOLAZIONE:</b>	Donne trattate per CIN2 e CIN3 con test HPV negativo, citologia ASC-US o LSIL e colposcopia negativa per CIN2+ al primo episodio di follow-up.
<b>INTERVENTO:</b>	Ripetere co-testing a 6 mesi
<b>CONFRONTO:</b>	Ripetere co-testing a 12 mesi
<b>ESITI PRINCIPALI:</b>	<b>Critici:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>● Numero di colposcopie</li><li>● Numero episodi di follow-up</li><li>● Identificazione e trattamento di CIN2 e CIN3 regressive (sovradiagnosi)</li><li>● Incidenza di cancro invasivi</li><li>● Esiti neonatali conseguenti a trattamenti delle CIN2 e CIN3</li></ul>
<b>SETTING:</b>	Screening del cervicocarcinoma, secondo livello. La raccomandazione è sviluppata con l'obiettivo di essere applicata nel setting dei programmi di screening organizzato. Le considerazioni sugli effetti desiderati e indesiderati e sulla qualità delle evidenze si applicano anche al setting di screening opportunistico.
<b>PROSPETTIVA:</b>	Sanità pubblica / <i>population oriented</i>
<b>BACKGROUND:</b>	<p><i>Intervalli tra episodi successivi al primo controllo con colposcopia negativa</i></p> <p>Circa l'1% delle donne trattate si trova in una condizione simile al momento della conclusione del primo controllo, cioè HPV test negativo, citologia di basso grado e una colposcopia negativa. In queste donne il rischio CIN2+ è minore del 3%.</p> <p>Nella presente Linea Guida (LG), il termine "colposcopia negativa" corrisponde al significato più ampio di "diagnosi finale negativa", ottenuta mediante gli accertamenti necessari di approfondimento diagnostico di secondo livello. I casi con diagnosi finale di LSIL o CIN1 sono accorpati alla citologia di basso grado nel follow-up e trattati con lo stesso protocollo delle diagnosi negative, poiché le evidenze dimostrano rischi simili (Katki 2013).</p> <p>L'esame colposcopico completo prevede lo studio della zona di trasformazione, della vagina e del canale cervicale, quest'ultimo solo se ritenuto opportuno.</p> <p>La zona di trasformazione (ZT) e la vagina sono ritenute negative seguendo i criteri della classificazione colposcopica internazionale (IFCPC Rio de Janeiro 2011); in caso di impressione di anomalia colposcopica, la diagnosi finale è supportata dalla biopsia mirata, che deve escludere la presenza di lesioni precancerose e cancro; in casi particolari, ad esempio di atrofia in donne in menopausa, l'accuratezza della colposcopia migliora dopo somministrazione di estrogeni a livello locale (Manuale del</p>



secondo livello nello screening del carcinoma cervicale. 2° edizione 2020).

La revisione sistematica di 11 studi selezionati dimostra valori di sensibilità del 95% (CI 86-98%) con evidenza delle prove alta (Mustafa 2016). In altri studi “l'impressione colposcopica” mostra una sensibilità per lesioni di alto grado del 69%, che aumenta fino al 88-96% se si considera la capacità di diagnosticare la “malattia presente”, valore che scende in caso di ZT tipo 3 (77%) con giunzione squamo-colonnare (GSC) non visibile.

Il valore predittivo negativo (VPN) della colposcopia varia dal 68% al 96% (Tidy Brown 2019; Stuebs 2018; Naijab 2020).

Poiché la diagnosi finale non può essere una diagnosi di certezza assoluta, protocolli rigorosi di sorveglianza post colposcopia negativa servono a compensare il rischio di mancata scoperta di lesioni significative da parte dell'indagine colposcopica (Petry 2013; Shiffman 2015).

Gli intervalli considerati per il confronto in oggetto (6 e 12 mesi) sono stati scelti sulla base degli attuali protocolli di screening. Un intervallo di 24 mesi non è stato preso in considerazione perché considerato di bassa qualità.

Il razionale per scegliere un intervallo di 6 mesi è basato principalmente sulla bassissima probabilità di progressione a cancro di una CIN o di progressione di stadio di un cancro eventualmente non identificati al primo episodio, con peggioramento della prognosi, in questo arco temporale. Lo svantaggio di un intervallo così breve è la minore probabilità di *clearance* delle infezioni virali.

Il razionale per scegliere un intervallo di 12 mesi si basa principalmente sulla maggiore probabilità di *clearance* di infezioni HPV presenti, con conseguente riduzione del numero di esami non necessari, riduzione di falsi positivi istologici, riduzione dei trattamenti non necessari e dei conseguenti esiti neonatali. Un maggiore invio in colposcopia, a parità di sensibilità, comporta un maggior rischio di trattamenti non necessari. I falsi positivi istologici esistono e sono stati quantificati nello studio NTCC che ha rilevato come il 15% dei CIN2 istologici in diagnosi iniziale non venga confermato in fase di revisione da parte di un panel di patologi (Dalla Palma 2008). La specificità è costante e il valore predittivo positivo (VPP) diminuisce al diminuire della prevalenza di lesioni nella popolazione inviata in colposcopia. Nel considerare i limiti di un intervallo di 12 mesi, c'è da tenere conto che la maggiore probabilità di *clearance* è controbilanciata però da una maggiore probabilità di nuove infezioni che può essere rilevante se non si adotta un test con genotipizzazione.

Un dato analogo sull'andamento della *clearance* virale post trattamento emerge dallo studio di Moore et al. del 2011, in cui si osserva una positività ad HR-HPV maggiore a 6 mesi post trattamento (31.4% di 1207 donne trattate) che decresce a 16 mesi dall'intervento (23.6%) e risale a 24 mesi (27.2%) (Moore 2011).

#### CONFLITTO D'INTERESSE:

Il Comitato Tecnico Scientifico (CTS) ha valutato i conflitti di interesse (COI) dichiarati dai componenti del panel. Il Dott. Icardi e la Dott.ssa De Vincenzo hanno segnalato possibili conflitti di interesse. Il CTS li ha giudicati all'unanimità come potenzialmente rilevanti.

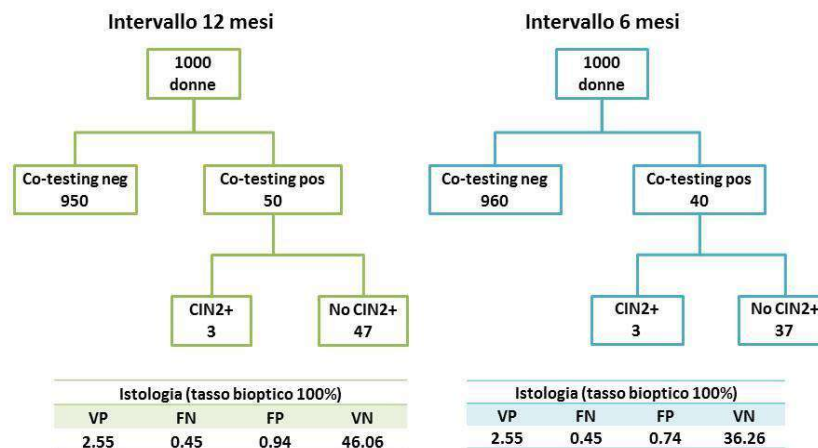
Misura decisa:

- dichiarazione pubblica dell'interesse nel documento finale della linea guida o sul sito SNLG dopo la pubblicazione;
- partecipazione piena alla fase di formulazione della raccomandazione.

## VALUTAZIONE

<b>Problema</b> Il problema è una priorità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ No</li> <li>○ Probabilmente no</li> <li>○ Probabilmente sì</li> <li>● Sì</li> <li>○ Varia</li> <li>○ Non noto</li> </ul>	<p>La quantificazione del problema:                      HPV test negativo \ citologia ASC-US o LSIL = 10 donne su 1000 trattate di cui, 0 CIN2+ su 6 colposcopie in dati FI/FE; da Katky 2013 emerge un rischio di CIN2+ di circa 2.6% a 5 anni.</p>	<p>Votazione: il panel concorda che il problema sia una priorità (34/34 votanti).</p>
<b>Effetti desiderabili</b> Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Irrilevanti</li> <li>○ Piccoli</li> <li>○ Moderati</li> <li>○ Grandi</li> <li>○ Varia</li> <li>○ Non noto</li> </ul>	<p>Non sono stati identificati studi che confrontassero direttamente i due intervalli proposti.  <i>Modello</i>                      L'impatto del diverso intervallo di tempo sugli outcome prioritizzati è stato quindi valutato attraverso la costruzione di un modello. (Dettagli in Appendice)</p>	<p>Il GDL valuta che le 10 colposcopie risparmiate con l'intervallo a 6 mesi siano un effetto desiderabile trascurabile dell'intervallo a 6 mesi rispetto all'intervallo a 12 mesi.                      L'introduzione della p16 nei casi istologici dubbi (LAST) dovrebbe</p>

HPV negativo \ Citologia ASC-US o LSIL



Intervallo	12 mesi	6 mesi	Differenza (x1000 donne)
N° colposcopie	50	40	10
LEEP non necessarie	0.94	0.74	0.20
Esiti ostetrici	0	0	0

aver ridotto e ancora di più potrà ridurre in futuro, i falsi positivi istologici rispetto allo studio NTCC preso come riferimento.

Il GDL, sulla base di quanto espresso dalla rappresentante delle pazienti, ritiene che l'intervallo più breve accorci il tempo in cui una donna si percepisce come "malata", ciò potrebbe ridurre l'ansia nelle fasi precoci del follow-up.

Votazione:

- 22 su 34: *irrilevanti*;
- 10 su 34: *piccoli*;
- 2 su 34: assenti.

## Effetti indesiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																																								
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Grandi</li> <li>○ Moderati</li> <li>○ Piccoli</li> <li>● Irrilevanti</li> <li>○ Variano</li> <li>○ Non noto</li> </ul>	<p>Non sono stati identificati studi che confrontassero direttamente i due intervalli proposti.</p> <p><i>Modello</i> L'impatto del diverso intervallo di tempo sugli outcome prioritari è stato quindi valutato attraverso la costruzione di un modello. (Dettagli in Appendice)</p> <div style="text-align: center;"> <p>HPV negativo \ Citologia ASC-US o LSIL</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> <p><b>Intervallo 12 mesi</b></p> <table border="1" style="margin: 10px auto;"> <thead> <tr> <th colspan="4">Istologia (tasso bioptico 100%)</th> </tr> <tr> <th>VP</th> <th>FN</th> <th>FP</th> <th>VN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2.55</td> <td>0.45</td> <td>0.94</td> <td>46.06</td> </tr> </tbody> </table> </div> <div style="text-align: center;"> <p><b>Intervallo 6 mesi</b></p> <table border="1" style="margin: 10px auto;"> <thead> <tr> <th colspan="4">Istologia (tasso bioptico 100%)</th> </tr> <tr> <th>VP</th> <th>FN</th> <th>FP</th> <th>VN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2.55</td> <td>0.45</td> <td>0.74</td> <td>36.26</td> </tr> </tbody> </table> </div> </div> <table border="1" style="width: 100%; margin-top: 20px;"> <thead> <tr> <th>Intervallo</th> <th>12 mesi</th> <th>6 mesi</th> <th>Differenza (x1000 donne)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N° colposcopie</td> <td>50</td> <td>40</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>LEEP non necessarie</td> <td>0.94</td> <td>0.74</td> <td>0.20</td> </tr> <tr> <td>Esiti ostetrici</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> </div>	Istologia (tasso bioptico 100%)				VP	FN	FP	VN	2.55	0.45	0.94	46.06	Istologia (tasso bioptico 100%)				VP	FN	FP	VN	2.55	0.45	0.74	36.26	Intervallo	12 mesi	6 mesi	Differenza (x1000 donne)	N° colposcopie	50	40	10	LEEP non necessarie	0.94	0.74	0.20	Esiti ostetrici	0	0	0	<p>Valgono le stesse considerazioni fatte per gli effetti desiderabili.</p> <p>Votazione: all'unanimità il panel decide per il giudizio <i>irrilevanti</i> (32 su 32; 2 assenti)</p>
Istologia (tasso bioptico 100%)																																										
VP	FN	FP	VN																																							
2.55	0.45	0.94	46.06																																							
Istologia (tasso bioptico 100%)																																										
VP	FN	FP	VN																																							
2.55	0.45	0.74	36.26																																							
Intervallo	12 mesi	6 mesi	Differenza (x1000 donne)																																							
N° colposcopie	50	40	10																																							
LEEP non necessarie	0.94	0.74	0.20																																							
Esiti ostetrici	0	0	0																																							

Qualità delle prove Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Molto bassa</li> <li>○ Bassa</li> <li>○ Moderata</li> <li>○ Alta</li> <li>○ Nessuno studio incluso</li> </ul>	Non sono stati identificati studi che confrontassero direttamente i due intervalli proposti.	<p>In assenza di studi e avendo dovuto basare le evidenze su modelli, per questo PICO la certezza delle evidenze è molto bassa.</p> <p>Votazione: all'unanimità il panel decide per il giudizio <i>molto bassa</i> (32 su 32; 2 assenti)</p>
Valori C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Importante incertezza o variabilità</li> <li>○ Possibile importante incertezza o variabilità</li> <li>● Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante</li> <li>○ Nessuna incertezza o variabilità importante</li> </ul>	Non è stata effettuata una revisione sistematica della letteratura.	<p>IL GDL ritiene che gli esiti riproducibili e le LEEP evitate siano considerati <i>outcome</i> importanti da parte della maggioranza delle donne, ma che altri, come il numero di colposcopie e di controlli, siano considerati più di interesse del SSN che della donna.</p> <p>La rappresentante delle pazienti osserva che l'importanza di questi esiti sia probabilmente condivisibile dalla maggioranza delle donne, con possibili variazioni in base all'età e allo stato di fertilità.</p> <p>Votazione: all'unanimità il panel decide per il giudizio <i>probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante</i> (32 su 32; 2 assenti).</p>

<b>Bilancio degli effetti</b>		
Il bilancio tra effetti desiderabili e indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ È in favore del confronto</li> <li>○ Probabilmente è in favore del confronto</li> <li>● Non è in favore né dell'intervento né del confronto</li> <li>○ Probabilmente è in favore dell'intervento</li> <li>○ È in favore dell'intervento</li> <li>○ Varia</li> <li>○ Non noto</li> </ul>	<p>Non sono stati identificati studi che confrontassero direttamente i due intervalli proposti.</p>	<p>Il GDL valuta che non ci siano sostanziali differenze tra l'uso dei due intervalli di follow-up, sia dal punto di vista dei benefici, che nei rischi.</p> <p>Votazione: all'unanimità il panel decide per il giudizio <i>non è in favore né dell'intervento né del confronto</i> (32 su 32; 2 assenti).</p>
<b>Risorse necessarie</b>		
Qual è l'entità delle risorse necessarie (costi)?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Costi elevate</li> <li>○ Costi moderati</li> <li>● Costi e risparmi irrilevanti</li> <li>○ Risparmi moderati</li> <li>○ Risparmi elevate</li> <li>○ Varia</li> <li>○ Non noto</li> </ul>	<p>Non sono stati identificati studi di costo-efficacia.</p> <p>Modello: Sulla base dei risultati dei modelli, sono stati stimati i costi relativi a colposcopie e trattamenti nei due scenari relativi a 1000 donne trattate con esito co-testing HPV negativo e citologia ASC-US o LSIL.</p> <p>Per la valutazione dei costi è stato utilizzato il report HTA Ronco 2012 (vedi Appendice per dettagli).</p>	<p>Il GDL osserva che i costi della LEEP basati sulla esecuzione in regime di Day Hospital, sono plausibilmente sovrastimati nel modello, poiché le indicazioni regionali attuali prevedono l'esecuzione di almeno 80% degli interventi in regime ambulatoriale.</p> <p>Votazione: all'unanimità il panel decide per il giudizio <i>costi e risparmi irrilevanti</i> (32 su 32; 2 assenti).</p>

Qualità delle prove relative alle risorse necessarie		
Qual è la qualità delle prove relative alle risorse necessarie (costi)?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Molto bassa</li> <li>○ Bassa</li> <li>● Moderata</li> <li>○ Alta</li> <li>○ Nessuno studio incluso</li> </ul>	Non sono stati identificati studi di costo-efficacia.	<p>Il GDL osserva che non è significativa la differenza nel numero di colposcopie che entrambi gli intervalli dovrebbero prevedere.</p> <p>Votazione: all'unanimità il panel decide per il giudizio <i>moderata</i> (32 su 32; 2 assenti).</p>
Costo-efficacia		
L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ È in favore del confronto</li> <li>○ Probabilmente è in favore del confronto</li> <li>● Non è in favore né dell'intervento né del confronto</li> <li>○ Probabilmente è in favore dell'intervento</li> <li>○ È in favore dell'intervento</li> <li>○ Varia</li> <li>○ Nessuno studio incluso</li> </ul>	Non sono stati identificati studi di costo-efficacia.	<p>Il GDL ritiene che il costo aggiuntivo, previsto per il controllo a 12 mesi rispetto a 6 mesi, non sia significativo.</p> <p>Votazione: all'unanimità il panel decide per il giudizio <i>non è in favore né dell'intervento né del confronto</i> (32 su 32; 2 assenti).</p>

Equità		
Quale sarebbe l'impatto in termini di <i>health equity</i> ?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Riduce l'equità</li> <li>○ Probabilmente reduce l'equità</li> <li>● Probabilmente nessun impatto</li> <li>○ Probabilmente migliora l'equità</li> <li>○ Migliora l'equità</li> <li>○ Varia</li> <li>○ Non noto</li> </ul>	Non è stata effettuata una revisione sistematica della letteratura.	Votazione: all'unanimità il panel decide per il giudizio <i>probabilmente nessun impatto</i> (32 su 32; 2 assenti).
Accettabilità		
L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ No</li> <li>○ Probabilmente no</li> <li>○ Probabilmente sì</li> <li>● Sì</li> <li>○ Varia</li> <li>○ Non noto</li> </ul>	Non è stata effettuata una revisione sistematica della letteratura.	<p>Il GDL considera i tre punti di vista per questo giudizio: i professionisti (i clinici e gli organizzatori), i <i>decision makers</i> e le utenti.</p> <p>L'accettabilità sembra alta perché entrambi gli interventi, follow-up a 6 e 12 mesi, sono già largamente in uso.</p> <p>Votazione: all'unanimità il panel decide per il giudizio <i>sì</i> (32 su 32; 2 assenti)</p>



Fattibilità È fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input type="radio"/> Probabilmente no</li> <li><input type="radio"/> Probabilmente sì</li> <li><input checked="" type="radio"/> Sì</li> <li><input type="radio"/> Varia</li> <li><input type="radio"/> Non noto</li> </ul>	Non è stata effettuata una revisione sistematica della letteratura.	Il GDL concorda sulla fattibilità di entrambi gli intervalli, in quanto applicati in molte realtà italiane. Votazione: all'unanimità il panel decide per il giudizio sì (32 su 32; 2 assenti)

### SINTESI DEI GIUDIZI

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	<b>Sì</b>		Varia	Non noto
EFFETTI DESIDERABILI	<b>Irrilevanti</b>	Piccoli	Moderati	Grandi		Varia	Non noto
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	<b>Irrilevanti</b>		Varia	Non noto
QUALITÀ DELLE PROVE	<b>Molto bassa</b>	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	<b>Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità</b>	Nessuna importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	<b>Non è favorevole né al confronto né all'intervento</b>	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non noto
RISORSE NECESSARIE	Costi elevati	Costi moderati	<b>Costi e risparmi irrilevanti</b>	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non noto
QUALITÀ DELLE	Molto bassa	Bassa	<b>Moderata</b>	Alta			Nessuno studio incluso

<b>PROVE RELATIVE ALLE RISORSE NECESSARIE</b>							
<b>COSTO EFFICACIA</b>	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	<b>Non è favorevole né al confronto né all'intervento</b>	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Nessuno studio incluso
<b>EQUITÀ</b>	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	<b>Probabilmente nessun impatto sull'equità</b>	Probabilmente aumenta l'equità	Aumenta l'equità	Varia	Non noto
<b>ACCETTABILITÀ</b>	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	<b>Sì</b>		Varia	Non noto
<b>FATTIBILITÀ</b>	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	<b>Sì</b>		Varia	Non noto

#### TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento ○	Raccomandazione a condizione contro l'intervento ○	Raccomandazione a condizione per l'intervento o per il confronto ○	<b>Raccomandazione a condizione a favore dell'intervento</b> ●	Raccomandazione forte a favore dell'intervento ○
--	---	---	---	---

#### CONCLUSIONI

##### Raccomandazione

Nelle donne in follow-up dopo trattamento per CIN2 e CIN3, con test HPV negativo, citologia ASC-US/LSIL e che non presentano una lesione CIN 2+ agli approfondimenti di secondo livello, si suggerisce di effettuare il controllo successivo dopo 6 mesi. [Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento, qualità delle prove molto bassa]

Esito della votazione:

- 16 su 28 (57%): *raccomandazione a condizione a favore dell'intervento*;

- 12 su 28 (43%): *raccomandazione a condizione per l'intervento o per il confronto.*

## Giustificazione

A parità dei rischi e dei benefici che derivano dall'intervento e dal comparatore, l'intervento (controllo a 6 mesi) viene privilegiato perché riduce la durata di follow-up e, conseguentemente, il periodo di incertezza e ansia in cui si trova la paziente durante l'attesa del controllo successivo.

La condizionalità della decisione è subordinata a variabili organizzative all'interno dei programmi di screening.

L'applicazione della raccomandazione al setting opportunistico dovrà plausibilmente tener conto di esigenze differenti da quelle organizzative.

## Considerazioni sui sottogruppi

## Considerazioni per l'implementazione

La condizionalità della decisione è subordinata a variabili organizzative all'interno dei programmi di screening.

L'applicazione della raccomandazione al setting opportunistico dovrà plausibilmente tener conto di esigenze differenti da quelle organizzative.

In caso di necessità di prioritarizzare gli appuntamenti di colposcopia, non solo per scarsità di risorse, ma anche per situazioni contingenti come la pandemia, si dovrà tenere conto che la raccomandazione entrambi gli intervalli sono sicuri e che non ci sono particolari vantaggi o svantaggi in termini di salute per la donna.

Seppur rimangano differenze di posizione, il panel decide che sia importante nell'implementazione uniformare gli intervalli dei diversi percorsi di follow-up se non ci sono grosse differenze di rischi e benefici. L'uniformità dei percorsi facilita l'implementazione dell'invito attivo, semplifica l'applicabilità da parte del clinico e la comunicazione alla paziente.

Nella presente Linea Guida (LG), il termine “colposcopia negativa” corrisponde al significato più ampio di “diagnosi finale negativa”, ottenuta

mediante gli accertamenti necessari di approfondimento diagnostico di secondo livello. I casi con diagnosi finale di LSIL o CIN1 sono accorpati alla citologia di basso grado nel follow-up e trattati con lo stesso protocollo delle diagnosi negative, poiché le evidenze dimostrano rischi simili (Katki 2013).

La diagnosi finale deve raggiungere la massima accuratezza, dovranno quindi essere rispettati i requisiti che garantiscono la qualità dell'indagine.

L'esame colposcopico completo prevede lo studio della zona di trasformazione, della vagina e del canale cervicale, quest'ultimo se ritenuto opportuno.

La zona di trasformazione (ZT) e la vagina sono ritenute negative seguendo i criteri della classificazione colposcopica internazionale (IFCPC Rio de Janeiro 2011); in caso di impressione di anomalia colposcopica, la diagnosi finale è supportata dalla biopsia mirata, che deve escludere la presenza di lesioni precancerose e cancro; in casi particolari, ad esempio di atrofia in donne in menopausa, l'accuratezza della colposcopia migliora dopo somministrazione di estrogeni a livello locale (Manuale del secondo livello nello screening del carcinoma cervicale. 2° edizione 2020).

Per lo studio del canale cervicale, si deve tenere conto che il prelievo effettuato mediante *curettaggio* comporta *discomfort* per la donna e difficoltà di interpretazione per il patologo. Dunque, laddove la probabilità che una lesione non sia colposcopicamente visibile, il rationale per il suo utilizzo è più forte, cioè in caso di citologia di alto grado (ASC-H+); il rationale rimane forte anche se il rischio è molto minore, come in caso di citologia di basso grado con giunzione squamo-colonnare (GSC) non visibile e colposcopia negativa; mentre è meno accettabile, anche se non da escludere, in caso di citologia di basso grado e GSC visibile. In caso di anomalie ghiandolari citologiche, alcune LLGG ritengono indispensabile il *curettaggio*, altre consigliano direttamente la biopsia escissionale del canale cervicale.

Nell'implementazione delle raccomandazioni si deve tener presente la componente soggettiva della colposcopia, che permane nonostante vari tentativi di standardizzazione, di classificazioni internazionali, di score colposcopici e procedure di approfondimento condivise (Tidy Brown 2019).

Allo stato attuale delle evidenze, la valutazione colposcopica raggiunge livelli variabili di sensibilità per lesioni di alto grado che dipendono dal singolo operatore e dal *setting*, nonché dai criteri con cui viene misurata l'accuratezza (Shiffman 2015).

La revisione sistematica di 11 studi selezionati dimostra valori di sensibilità del 95% (CI 86-98%), con evidenza delle prove alta (Mustafa 2016). In altri studi "l'impressione colposcopica" mostra una sensibilità per lesioni di alto grado del 69%, che aumenta fino al 88-96% se si considera la capacità di diagnosticare la "malattia presente". Tale valore scende in caso di ZT tipo 3 (77%) con giunzione squamo-colonnare (GSC) non visibile.

Il valore predittivo negativo (VPN) della colposcopia varia dal 68% al 96% (Tidy Brown 2019; Stuebs 2018; Najjab 2020).

Va chiarito che la "diagnosi finale" è affidabile tanto più sono rispettati i criteri di completezza dell'indagine ed è condizionata anche dalla valutazione soggettiva del rischio del singolo caso che tiene conto dell'impressione colposcopica, dell'esito della citologia, dell'HPV test e

dell'istologia (Stuebs 2018; Wetsenzen 2018; Silver 2018; Shiffman 2015).

Monitoraggio e valutazione

Priorità della ricerca

**DOMANDA 10**

---

Le donne in follow-up dopo trattamento per CIN2 o CIN3, che abbiano HPV test positivo, citologia negativa e approfondimenti di secondo livello negativi per CIN2+, dovrebbero ripetere il controllo a 6 mesi o 12 mesi?

<b>POPOLAZIONE:</b>	Donne trattate per CIN2 o CIN3 con test HPV positivo, pap test negativo e colposcopia negativa per CIN2+ al primo episodio di follow-up. Non sono incluse donne immunodepresse o HIV+.
<b>INTERVENTO:</b>	Ripetere co-testing a 6 mesi
<b>CONFRONTO:</b>	Ripetere co-testing a 12 mesi
<b>ESITI PRINCIPALI:</b>	<p><b>Critici:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Numero di colposcopie</li> <li>● Numero episodi di follow-up</li> <li>● Identificazione e trattamento di CIN2 e CIN3 regressive (sovradiagnosi)</li> <li>● Incidenza cancri invasivi</li> <li>● Esiti neonatali conseguenti a trattamenti delle CIN2 e CIN3</li> </ul>
<b>SETTING:</b>	Screening del cervicocarcinoma, secondo livello. La raccomandazione è sviluppata con l'obiettivo di essere applicata nel setting dei programmi di screening organizzato. Le considerazioni sugli effetti desiderati e indesiderati e sulla qualità delle evidenze si applicano anche al setting di screening opportunistico.
<b>PROSPETTIVA:</b>	Sanità pubblica / <i>population oriented</i>
<b>BACKGROUND:</b>	<p><i>Intervalli tra episodi successivi a primo controllo con colposcopia negativa</i></p> <p>Circa il 14% delle donne trattate si trova in una condizione simile al momento della conclusione del primo controllo, cioè HPV test positivo, citologia negativa e una colposcopia negativa. In queste donne il rischio CIN2+ è circa il 6%.</p> <p>Nella presente Linea Guida (LG), il termine “colposcopia negativa” corrisponde al significato più ampio di “diagnosi finale negativa”, ottenuta mediante gli accertamenti necessari di approfondimento diagnostico di secondo livello. I casi con diagnosi finale di LSIL o CIN1 sono accorpati alla citologia di basso grado nel follow-up e trattati con lo stesso protocollo delle diagnosi negative, poiché le evidenze dimostrano rischi simili (Katki 2013).</p> <p>L'esame colposcopico completo prevede lo studio della zona di trasformazione, della vagina e del canale cervicale, quest'ultimo solo se ritenuto opportuno.</p> <p>La zona di trasformazione (ZT) e la vagina sono ritenute negative seguendo i criteri della classificazione colposcopica internazionale (IFCPC Rio de Janeiro 2011); in caso di impressione di anomalia colposcopica, la diagnosi finale è supportata dalla biopsia mirata, che deve escludere la presenza di lesioni precancerose e cancro; in casi particolari, ad esempio di atrofia in donne in menopausa, l'accuratezza della colposcopia migliora dopo somministrazione di estrogeni a livello locale (Manuale del secondo livello nello screening del carcinoma cervicale. 2° edizione 2020).</p> <p>La revisione sistematica di 11 studi selezionati dimostra valori di sensibilità del 95% (CI 86-98%) con evidenza delle prove alta (Mustafa 2016). In altri studi “l'impressione colposcopica” mostra una sensibilità per lesioni di alto grado del 69%, che</p>

aumenta fino al 88-96% se si considera la capacità di diagnosticare la “malattia presente”. Tale valore scende in caso di ZT tipo 3 (77%) con giunzione squamo-colonnare (GSC) non visibile.

Il valore predittivo negativo (VPN) della colposcopia varia dal 68% al 96% (Tidy Brown 2019; Stuebs 2018; Naijab 2020). Poiché la diagnosi finale non può essere una diagnosi di certezza assoluta, protocolli rigorosi di sorveglianza post colposcopia negativa servono a compensare il rischio di mancata scoperta di lesioni significative da parte dell’indagine colposcopica (Petry 2013; Shiffman 2015).

Gli intervalli considerati per il confronto in oggetto (6 e 12 mesi) sono stati scelti sulla base degli attuali protocolli di screening. Un intervallo di 24 mesi non è stato preso in considerazione perché considerato di bassa qualità.

Il razionale per scegliere un intervallo di 6 mesi è basato principalmente sulla bassissima probabilità di progressione a cancro di una CIN o di progressione di stadio di un cancro eventualmente non identificati al primo episodio, con peggioramento della prognosi, in questo arco temporale. Lo svantaggio di un intervallo così breve è la minore probabilità di clearance delle infezioni virali.

Il razionale per scegliere un intervallo di 12 mesi si basa principalmente sulla maggiore probabilità di clearance di infezioni HPV presenti, con conseguente riduzione del numero di esami non necessari, riduzione di falsi positivi istologici, riduzione dei trattamenti non necessari e dei conseguenti esiti neonatali. Un maggiore invio in colposcopia a parità di sensibilità comporta un maggior rischio di trattamenti non necessari. I falsi positivi istologici esistono e sono stati quantificati nello studio NTCC che ha rilevato come il 15% dei CIN2 istologici in diagnosi iniziale non venga confermato in fase di revisione da parte di un panel di patologi (Dalla Palma 2008). La specificità è costante e il valore predittivo positivo (VPP) diminuisce al diminuire della prevalenza di lesioni nella popolazione inviata in colposcopia. Nel considerare i limiti di un intervallo di 12 mesi, c’è da tenere conto che la maggiore probabilità di *clearance* è controbilanciata però da una maggiore probabilità di nuove infezioni che può essere rilevante se non si adotta un test con genotipizzazione.

Un dato analogo sull’andamento della *clearance* virale post trattamento emerge dallo studio di Moore et al 2011, in cui si osserva una positività ad HR-HPV maggiore a 6 mesi post trattamento (31.4% di 1207 donne trattate) che decresce a 16 mesi dall’intervento (23.6%) e risale a 24 mesi (27.2%) (Moore 2011).

#### **CONFLITTI D’INTERESSE:**

Il Comitato Tecnico Scientifico (CTS) ha valutato i conflitti di interesse (COI) dichiarati dai componenti del panel. Il Dott. Icardi e la Dott.ssa De Vincenzo hanno segnalato possibili conflitti di interesse. Il CTS li ha giudicati all’unanimità come potenzialmente rilevanti.

Misura decisa:

- dichiarazione pubblica dell’interesse nel documento finale della linea guida o sul sito SNLG dopo la pubblicazione;
- partecipazione piena alla fase di formulazione della raccomandazione.

#### **VALUTAZIONE**

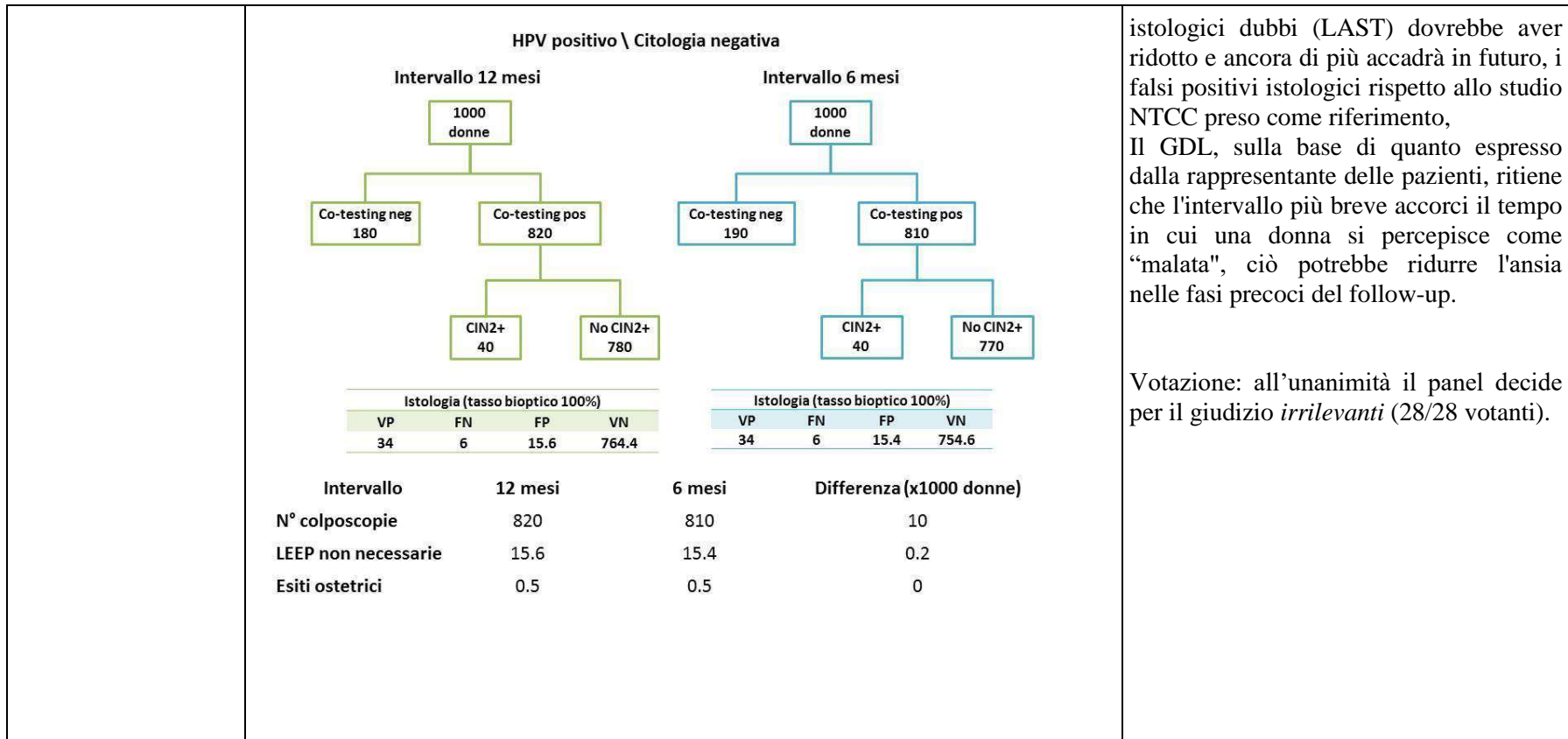
**Problema**  
Il problema è una priorità?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ No</li> <li>○ Probabilmente no</li> <li>○ Probabilmente sì</li> <li>● Sì</li> <li>○ Varia</li> <li>○ Non noto</li> </ul>	<p>HPV test positivo \ citologia negativa = 140 donne su 1000 trattate (5 CIN2+ su 89 colposcopie in dati FI/FE)</p>	<p>Votazione: il panel concorda che il problema sia una priorità (28/28 votanti).</p>

**Effetti desiderabili**  
Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Irrilevanti</li> <li>○ Piccoli</li> <li>○ Moderati</li> <li>○ Grandi</li> <li>○ Variano</li> <li>○ Non noto</li> </ul>	<p>Non sono stati identificati studi che confrontassero direttamente i due intervalli proposti. <i>Modello</i> L'impatto del diverso intervallo di tempo sugli outcome prioritizzati è stato quindi valutato attraverso la costruzione di un modello. (Dettagli in Appendice)</p>	<p>Il GDL valuta che il numero di colposcopie risparmiate con l'intervallo a 6 mesi (10 colposcopie/1000 casi), rispetto all'intervallo di 12 mesi, sia trascurabile. La decisione è presa in analogia al PICO precedente (test HPV negativo/citologia ASC-US-LSIL), anche se si considera che questo PICO si applica su una percentuale di circa 14% delle donne trattate.</p> <p>L'introduzione della p16 nei casi</p>



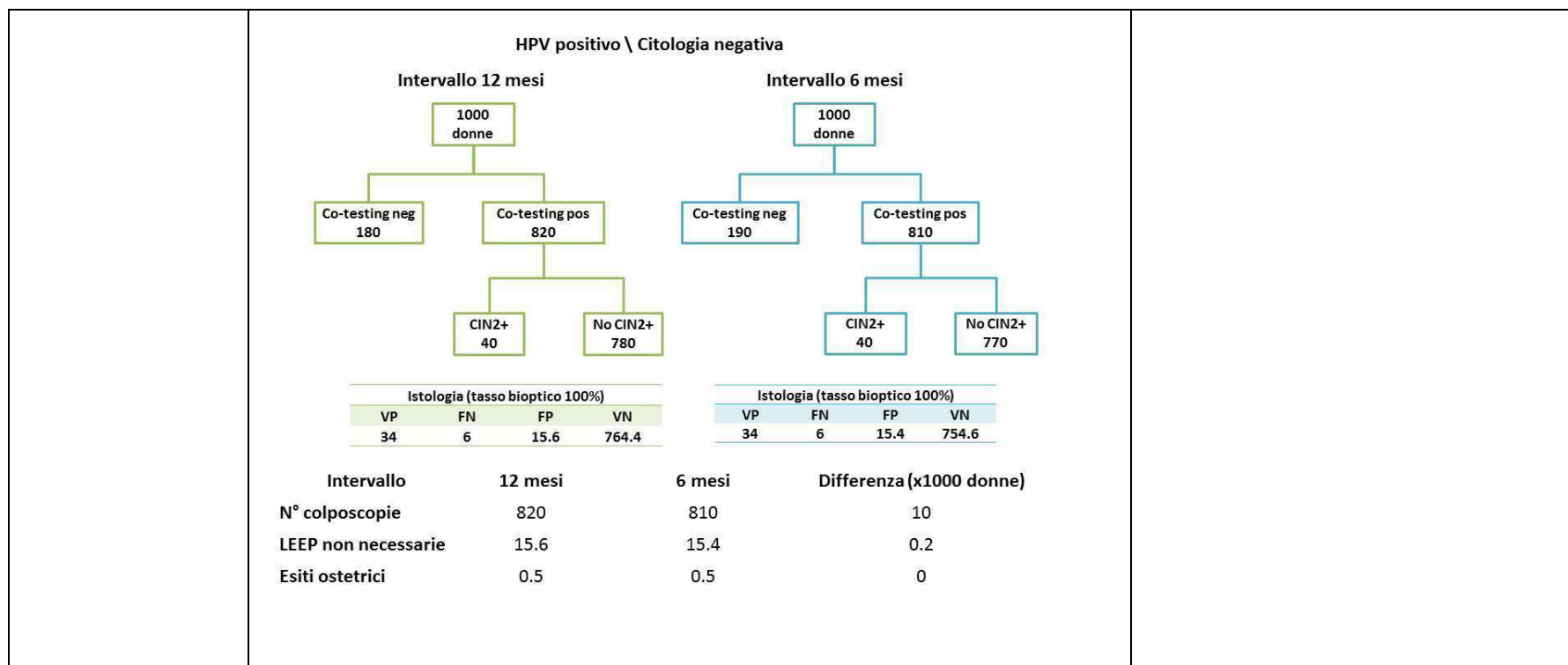


istologici dubbi (LAST) dovrebbe aver ridotto e ancora di più accadrà in futuro, i falsi positivi istologici rispetto allo studio NTCC preso come riferimento, Il GDL, sulla base di quanto espresso dalla rappresentante delle pazienti, ritiene che l'intervallo più breve accorci il tempo in cui una donna si percepisce come "malata", ciò potrebbe ridurre l'ansia nelle fasi precoci del follow-up.

Votazione: all'unanimità il panel decide per il giudizio *irrilevanti* (28/28 votanti).

**Effetti indesiderabili**  
 Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Grandi</li> <li>○ Moderati</li> <li>○ Piccoli</li> <li>● Irrilevanti</li> <li>○ Varia</li> <li>○ Non noto</li> </ul>	<p>Non sono stati identificati studi che confrontassero direttamente i due intervalli proposti.</p> <p><i>Modello</i>            L'impatto del diverso intervallo di tempo sugli outcome prioritizzati è stato quindi valutato attraverso la costruzione di un modello. (Dettagli in Appendice).</p>	<p>Sono valide le stesse considerazioni fatte per gli effetti desiderabili</p> <p>Votazione: all'unanimità il panel decide per il giudizio <i>irrilevanti</i> (28 su 28).</p>



### Qualità delle prove

Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Molto bassa</li> <li>○ Bassa</li> <li>○ Moderata</li> <li>○ Alta</li> <li>○ Nessuno studio incluso</li> </ul>	Non sono stati identificati studi che confrontassero direttamente i due intervalli proposti.	<p>In assenza di studi e avendo dovuto basare le evidenze su modelli, per questo PICO la certezza delle evidenze è molto bassa.</p> <p>Votazione: all'unanimità il panel decide per il giudizio <i>molto bassa</i> (28 su 28).</p>

### Valori

C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Importante	Non è stata effettuata una revisione sistematica della letteratura.	Il GDL ritiene che gli esiti riproduttivi e

<p>incertezza o variabilità</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Possibile importante incertezza o variabilità</li> <li>● Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante</li> <li>○ Nessuna incertezza o variabilità importante</li> </ul>		<p>le LEEP evitate siano considerati <i>outcome</i> importanti da parte della maggioranza delle donne, ma che altri, come il numero di colposcopie e il numero di controlli, siano considerati più di interesse del SSN che della donna.</p> <p>La rappresentante delle pazienti osserva che l'importanza anche di questi <i>outcome</i> sia probabilmente condivisibile dalla maggioranza delle donne, con possibili variazioni in base all'età e allo stato di fertilità.</p> <p>Votazione: all'unanimità il panel decide per il giudizio <i>probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante</i> (28 su 28).</p>
---	--	--

### Bilancio degli effetti

Il bilancio tra effetti desiderabili e indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ È in favore del confronto</li> <li>○ Probabilmente è in favore del confronto</li> <li>● Non è in favore né dell'intervento né del confronto</li> <li>○ Probabilmente è in favore dell'intervento</li> <li>○ È in favore dell'intervento</li> </ul>	<p>Non sono stati identificati studi che confrontassero direttamente i due intervalli proposti.</p>	<p>Il GDL valuta che non ci siano sostanziali differenze tra l'uso dei due intervalli, sia nei benefici che nei rischi.</p> <p>Votazione: all'unanimità il panel decide per il giudizio <i>non è in favore né dell'intervento né del confronto</i> (28/28).</p>

<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Varia</li> <li>○ Non noto</li> </ul>		
---	--	--

**Risorse necessarie**  
Qual è l'entità delle risorse necessarie (costi)?

<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>																														
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Costi elevati</li> <li>○ Costi moderati</li> <li>● Costi e risparmi irrilevanti</li> <li>○ Risparmi moderati</li> <li>○ Risparmi elevati</li> <li>○ Varia</li> <li>○ Non noto</li> </ul>	<p>Non sono stati identificati studi di costo-efficacia.</p> <p><b>Modello</b> Sulla base dei risultati dei modelli, sono stati stimati i costi relativi a colposcopie e trattamenti nei due scenari relativi a 1000 donne trattate con esito co-testing HPV test +\ Citologia negativa. Per la valutazione dei costi è stato utilizzato il report HTA Ronco 2012. (Vedi Appendice per dettagli)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th colspan="6">HPV positivo \ Citologia negativa</th> </tr> <tr> <th>Intervallo</th> <th>12 mesi</th> <th>6 mesi</th> <th>Differenza (x1000 donne)</th> <th>Costo unitario</th> <th>Differenza Costo totale (x1000 donne)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N° colposcopie</td> <td>820</td> <td>810</td> <td>10</td> <td>95,00 €</td> <td>950€</td> </tr> <tr> <td>LEEP non necessarie</td> <td>15.6</td> <td>15.4</td> <td>0.2</td> <td>1.785,00 €</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Esiti ostetrici</td> <td>0.5</td> <td>0.5</td> <td>0</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>	HPV positivo \ Citologia negativa						Intervallo	12 mesi	6 mesi	Differenza (x1000 donne)	Costo unitario	Differenza Costo totale (x1000 donne)	N° colposcopie	820	810	10	95,00 €	950€	LEEP non necessarie	15.6	15.4	0.2	1.785,00 €	-	Esiti ostetrici	0.5	0.5	0	-	-	<p>Il GDL osserva che i costi della LEEP basati sulla esecuzione in regime di Day Hospital sono plausibilmente sovrastimati nel modello, poiché le indicazioni regionali attuali prevedono l'esecuzione di almeno 80% degli interventi in regime ambulatoriale.</p> <p>Votazione: all'unanimità il panel decide per il giudizio <i>costi e risparmi irrilevanti</i> (28 su 28).</p>
HPV positivo \ Citologia negativa																																
Intervallo	12 mesi	6 mesi	Differenza (x1000 donne)	Costo unitario	Differenza Costo totale (x1000 donne)																											
N° colposcopie	820	810	10	95,00 €	950€																											
LEEP non necessarie	15.6	15.4	0.2	1.785,00 €	-																											
Esiti ostetrici	0.5	0.5	0	-	-																											

Qualità delle prove relative alle risorse necessarie		
Qual è la qualità delle prove relative alle risorse necessarie (costi)?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Molto bassa</li> <li>○ Bassa</li> <li>● Moderata</li> <li>○ Alta</li> <li>○ Nessuno studio incluso</li> </ul>	Non sono stati identificati studi di costo-efficacia.	Votazione: il panel decide all'unanimità per il giudizio <i>moderata</i> (28 su 28).
Costo-efficacia		
L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ È in favore del confronto</li> <li>○ Probabilmente è in favore del confronto</li> <li>● Non è in favore né dell'intervento né del confronto</li> <li>○ Probabilmente è in favore dell'intervento</li> <li>○ È in favore dell'intervento</li> <li>○ Varia</li> <li>○ Nessuno studio incluso</li> </ul>	Non sono stati identificati studi di costo-efficacia.	<p>Il GDL ritiene che il costo aggiuntivo, previsto per il controllo a 12 mesi rispetto a 6 mesi, non sia significativo.</p> <p>Votazione: il panel decide all'unanimità per il giudizio di <i>non è in favore né dell'intervento né del confronto</i> (28 su 28).</p>

<b>Equità</b> Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Riduce l'equità</li> <li>○ Probabilmente reduce l'equità</li> <li>● Probabilmente nessun impatto</li> <li>○ Probabilmente migliora l'equità</li> <li>○ Migliora l'equità</li> <li>○ Varia</li> <li>○ Non noto</li> </ul>	Non è stata effettuata una revisione sistematica della letteratura.	<p>Il GDL ritiene non ci siano importanti differenze tra intervento e controllo che possano impattare sull'equità.</p> <p>Votazione: all'unanimità il panel decide per il giudizio <i>probabilmente nessun impatto</i> (28 su 28).</p>
<b>Accettabilità</b> L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ No</li> <li>○ Probabilmente no</li> <li>○ Probabilmente sì</li> <li>● Sì</li> <li>○ Varia</li> <li>○ Non noto</li> </ul>	Non è stata effettuata una revisione sistematica della letteratura.	<p>Il GDL considera i tre punti di vista per questo giudizio: i professionisti (i clinici e gli organizzatori), i decision makers e le utenti. L'accettabilità sembra alta perché entrambi gli intervalli, a 6 e 12 mesi, sono già largamente in uso.</p> <p>Votazione: all'unanimità il GDL decide per il giudizio <i>sì</i> (28 su 28).</p>
<b>Fattibilità</b> È fattibile l'implementazione dell'intervento?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ No</li> <li>○ Probabilmente no</li> <li>○ Probabilmente sì</li> <li>● Sì</li> </ul>	Non è stata effettuata una revisione sistematica della letteratura.	Il GDL concorda sulla fattibilità di entrambi gli intervalli, in quanto applicati in molte realtà italiane.

<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Varia</li> <li>○ Non noto</li> </ul>		Votazione: all'unanimità il panel decide per il giudizio <i>sì</i> (28 su 28).
---	--	--

## SINTESI DEI GIUDIZI

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	<b>Sì</b>		Varia	Non noto
EFFETTI DESIDERABILI	<b>Irrilevanti</b>	Piccoli	Moderati	Grandi		Varia	Non noto
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	<b>Irrilevanti</b>		Varia	Non noto
QUALITÀ DELLE PROVE	<b>Molto bassa</b>	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	<b>Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità</b>	Nessuna importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	<b>Non è favorevole né al confronto né all'intervento</b>	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non noto
RISORSE NECESSARIE	Costi elevati	Costi moderati	<b>Costi e risparmi irrilevanti</b>	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non noto
QUALITÀ DELLE PROVE RELATIVE ALLE RISORSE NECESSARIE	Molto bassa	Bassa	<b>Moderata</b>	Alta			Nessuno studio incluso

<b>COSTO EFFICACIA</b>	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	<b>Non è favorevole né al confronto né all'intervento</b>	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Nessuno studio incluso
<b>EQUITÀ</b>	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	<b>Probabilmente nessun impatto sull'equità</b>	Probabilmente aumenta l'equità	Aumenta l'equità	Varia	Non noto
<b>ACCETTABILITÀ</b>	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	<b>Sì</b>		Varia	Non noto
<b>FATTIBILITÀ</b>	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	<b>Sì</b>		Varia	Non noto

#### TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento ○	Raccomandazione a condizione contro l'intervento ○	Raccomandazione a condizione per l'intervento o per il confronto ○	<b>Raccomandazione a condizione a favore dell'intervento</b> ●	Raccomandazione forte a favore dell'intervento ○
--	---	---	---	---

#### CONCLUSIONI

##### Raccomandazione

Nelle donne in follow-up dopo trattamento per CIN2 o per CIN3, con HPV test positivo, citologia negativa e che non presentano una lesione CIN2+ agli approfondimenti di secondo livello, si suggerisce di effettuare il controllo successivo dopo 6 mesi. [Raccomandazione a condizionata, qualità delle prove molto bassa]

Esito della votazione:

all'unanimità il panel decide per il giudizio "raccomandazione a condizione a favore dell'intervento": 28 su 28 (100%)



## Giustificazione

### Giustificazione complessiva

A parità dei rischi e dei benefici che derivano dall'intervallo a 6 o a 12 mesi, l'intervallo più breve (6 mesi) viene suggerito perché riduce la durata di follow-up e, conseguentemente, il periodo di incertezza e ansia in cui si trova la paziente durante l'attesa del controllo successivo.

## Considerazioni sui sottogruppi

### Considerazioni per l'implementazione

La condizionalità della decisione è subordinata a variabili organizzative all'interno dei programmi di screening.

L'applicazione della raccomandazione al setting opportunistico dovrà plausibilmente tener conto di esigenze differenti da quelle organizzative.

In caso di necessità di prioritizzare gli appuntamenti di colposcopia, non solo per scarsità di risorse, ma anche per situazioni contingenti come la pandemia, si dovrà tenere conto che la raccomandazione entrambi gli intervalli sono sicuri e che non ci sono particolari vantaggi o svantaggi in termini di salute per la donna.

Seppur rimangano differenze di posizione, il panel decide che sia importante nell'implementazione uniformare gli intervalli dei diversi percorsi di follow-up se non ci sono grosse differenze di rischi e benefici. L'uniformità dei percorsi facilita l'implementazione dell'invito attivo, semplifica l'applicabilità da parte del clinico e la comunicazione alla paziente.

Nella presente Linea Guida (LG), il termine "colposcopia negativa" corrisponde al significato più ampio di "diagnosi finale negativa", ottenuta mediante gli accertamenti necessari di approfondimento diagnostico di secondo livello. I casi con diagnosi finale di LSIL o CIN1 sono accorpati alla citologia di basso grado nel follow-up e trattati con lo stesso protocollo delle diagnosi negative, poiché le evidenze dimostrano rischi simili (Katki 2013).

La diagnosi finale deve raggiungere la massima accuratezza ovvero siano rispettati i requisiti che garantiscono la qualità dell'indagine.

L'esame colposcopico completo prevede lo studio della zona di trasformazione, della vagina e del canale cervicale, quest'ultimo se ritenuto opportuno.

La zona di trasformazione (ZT) e la vagina sono ritenute negative seguendo i criteri della classificazione colposcopica internazionale (IFCPC Rio de Janeiro 2011); in caso di impressione di anomalia colposcopica, la diagnosi finale è supportata dalla biopsia mirata, che deve escludere la presenza di lesioni precancerose e cancro; in casi particolari, ad esempio di atrofia in donne in menopausa, l'accuratezza della colposcopia migliora dopo

somministrazione di estrogeni a livello locale (Manuale del secondo livello nello screening del carcinoma cervicale. 2° edizione 2020).

Per lo studio del canale cervicale, si deve tenere conto che il prelievo effettuato mediante *curettage* comporta *discomfort* per la donna e difficoltà di interpretazione per il patologo. Dunque, laddove la probabilità che una lesione non sia colposcopicamente visibile, il razionale per il suo utilizzo è più forte, cioè in caso di citologia di alto grado (ASC-H+); il razionale rimane forte anche se il rischio è molto minore, come in caso di citologia di basso grado con giunzione squamo-colonnare (GSC) non visibile e colposcopia negativa; mentre è meno accettabile, anche se non da escludere, in caso di citologia di basso grado e GSC visibile. In caso di anomalie ghiandolari citologiche, alcune LLGG ritengono indispensabile il *curettage*, altre consigliano direttamente la biopsia escissionale del canale cervicale.

Nell'implementazione delle raccomandazioni si deve tenere presente la componente soggettiva della colposcopia, che permane nonostante vari tentativi di standardizzazione, di classificazioni internazionali, di score colposcopici e procedure di approfondimento condivise (Tidy Brown 2019).

Allo stato attuale delle evidenze la valutazione colposcopica raggiunge livelli variabili di sensibilità per lesioni di alto grado, che dipendono dal singolo operatore e dal *setting*, nonché dai criteri con cui viene misurata l'accuratezza (Shiffman 2015).

La revisione sistematica di 11 studi selezionati dimostra valori di sensibilità del 95% (CI 86-98%) con evidenza delle prove alta (Mustafa 2016). In altri studi "l'impressione colposcopica" mostra una sensibilità per lesioni di alto grado del 69%, che aumenta fino al 88-96% se si considera la capacità di diagnosticare la "malattia presente", valore che scende in caso di ZT tipo 3 (77%) con giunzione squamo-colonnare (GSC) non visibile.

Il valore predittivo negativo (VPN) della colposcopia varia dal 68% al 96% (Tidy Brown 2019; Stuebs 2018; Naijab 2020).

Va chiarito che la "diagnosi finale" è affidabile tanto più sono rispettati i criteri di completezza dell'indagine, ed è condizionata anche dalla valutazione soggettiva del rischio del singolo caso che tiene conto dell'impressione colposcopica, dell'esito della citologia, dell'HPV test e dell'istologia (Stuebs 2018; Wetsenzen 2018; Silver 2018; Shiffman 2015).

## Monitoraggio e valutazione

## Priorità della ricerca

## DOMANDA 11

Le donne in follow-up dopo trattamento per CIN2 o per CIN3, che abbiano HPV test positivo, citologia ASC-US/LSIL e approfondimenti di secondo livello negativi per CIN2+, dovrebbero ripetere il controllo a 6 mesi o 12 mesi?

<b>POPOLAZIONE:</b>	Donne trattate per CIN2 e CIN3 con test HPV positivo / pap test ASC-US o LSIL e colposcopia negativa per CIN2+ al primo controllo. Non sono incluse donne immunodepresse o HIV+.
<b>INTERVENTO:</b>	Ripetere co-testing a 6 mesi
<b>CONFRONTO:</b>	Ripetere co-testing a 12 mesi
<b>ESITI PRINCIPALI:</b>	<b>Critici:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>● Incidenza di cancro</li><li>● Numero di colposcopie</li><li>● Numero di episodi di follow-up</li><li>● Identificazione e trattamento di CIN2 e CIN3 regressive (sovradiagnosi)</li><li>● Esiti neonatali conseguenti a trattamenti delle CIN2 e CIN3</li></ul>
<b>SETTING:</b>	Screening del cervicocarcinoma, secondo livello. La raccomandazione è sviluppata con l'obiettivo di essere applicata nel setting dei programmi di screening organizzato. Le considerazioni sugli effetti desiderati e indesiderati e sulla qualità delle evidenze si applicano anche al setting di screening opportunistico
<b>PROSPETTIVA:</b>	Sanità pubblica / <i>population oriented</i>
<b>BACKGROUND:</b>	<p><i>Intervalli tra episodi successivi a primo controllo con colposcopia negativa</i></p> <p>Circa il 4.8% delle donne trattate si trova in una condizione simile al momento della conclusione del primo controllo, cioè HPV test positivo, citologia di basso grado e una colposcopia negativa. In queste donne il rischio CIN2+ è circa il 24% con un follow-up di 3 anni.</p> <p>Nella presente Linea Guida (LG), il termine “colposcopia negativa” corrisponde al significato più ampio di “diagnosi finale negativa”, ottenuta mediante gli accertamenti necessari di approfondimento diagnostico di secondo livello. I casi con diagnosi finale di LSIL o CIN1 sono accorpati alla citologia di basso grado nel follow-up e trattati con lo stesso protocollo delle diagnosi negative, poiché le evidenze dimostrano rischi simili (Katki 2013).</p> <p>L'esame colposcopico completo prevede lo studio della zona di trasformazione, della vagina e del canale cervicale, quest'ultimo solo se ritenuto opportuno.</p> <p>La zona di trasformazione (ZT) e la vagina sono ritenute negative seguendo i criteri della classificazione colposcopica internazionale (IFCPC Rio de Janeiro 2011); in caso di impressione di anomalia colposcopica, la diagnosi finale è supportata dalla biopsia mirata, che deve escludere la presenza di lesioni precancerose e cancro; in casi particolari, ad esempio di atrofia in</p>

donne in menopausa, l'accuratezza della colposcopia migliora dopo somministrazione di estrogeni a livello locale (Manuale del secondo livello nello screening del carcinoma cervicale. 2° edizione 2020).

La revisione sistematica di 11 studi selezionati dimostra valori di sensibilità del 95% (CI 86-98%) con evidenza delle prove alta (Mustafa 2016). In altri studi "l'impressione colposcopica" mostra una sensibilità per lesioni di alto grado del 69%, che aumenta fino al 88-96% se si considera la capacità di diagnosticare la "malattia presente". Tale valore scende in caso di ZT tipo 3 (77%) con giunzione squamo-colonnare (GSC) non visibile.

Il valore predittivo negativo (VPN) della colposcopia varia dal 68% al 96% (Tidy Brown 2019; Stuebs 2018; Naijab 2020).

Poiché la diagnosi finale non può essere una diagnosi di certezza assoluta, protocolli rigorosi di sorveglianza post colposcopia negativa servono a compensare il rischio di mancata scoperta di lesioni significative da parte dell'indagine colposcopica (Petry 2013; Shiffman 2015).

Gli intervalli considerati per il confronto in oggetto (6 e 12 mesi) sono stati scelti sulla base degli attuali protocolli di screening. Un intervallo di 24 mesi non è stato preso in considerazione perché considerato di bassa qualità.

Il razionale per scegliere un intervallo di 6 mesi è basato principalmente sulla bassissima probabilità di progressione a cancro di una CIN o di progressione di stadio di un cancro eventualmente non identificati al primo episodio, con peggioramento della prognosi, in questo arco temporale. Lo svantaggio di un intervallo così breve è la minore probabilità di *clearance* delle infezioni virali.

Il razionale per scegliere un intervallo di 12 mesi si basa principalmente sulla maggiore probabilità di *clearance* di infezioni HPV presenti, con conseguente riduzione del numero di esami non necessari, riduzione di falsi positivi istologici, riduzione dei trattamenti non necessari e dei conseguenti esiti neonatali. Un maggiore invio in colposcopia a parità di sensibilità comporta un maggior rischio di trattamenti non necessari. I falsi positivi istologici esistono e sono stati quantificati nello studio NTCC che ha rilevato come il 15% dei CIN2 istologici in diagnosi iniziale non venga confermato in fase di revisione da parte di un panel di patologi (Dalla Palma 2008). La specificità è costante e il valore predittivo positivo (VPP) diminuisce al diminuire della prevalenza di lesioni nella popolazione inviata in colposcopia. Nel considerare i limiti di un intervallo di 12 mesi, c'è da tenere conto che la maggiore probabilità di *clearance* è controbilanciata però da una maggiore probabilità di nuove infezioni che può essere rilevante se non si adotta un test con genotipizzazione.

Un dato analogo sull'andamento della *clearance* virale post trattamento emerge dallo studio di Moore et al 2011, in cui si osserva una positività ad HR-HPV maggiore a 6 mesi post trattamento (31.4% di 1207 donne trattate) che decresce a 16 mesi dall'intervento (23.6%) e risale a 24 mesi (27.2%) (Moore 2011).

#### CONFLITTI D'INTERESSI:

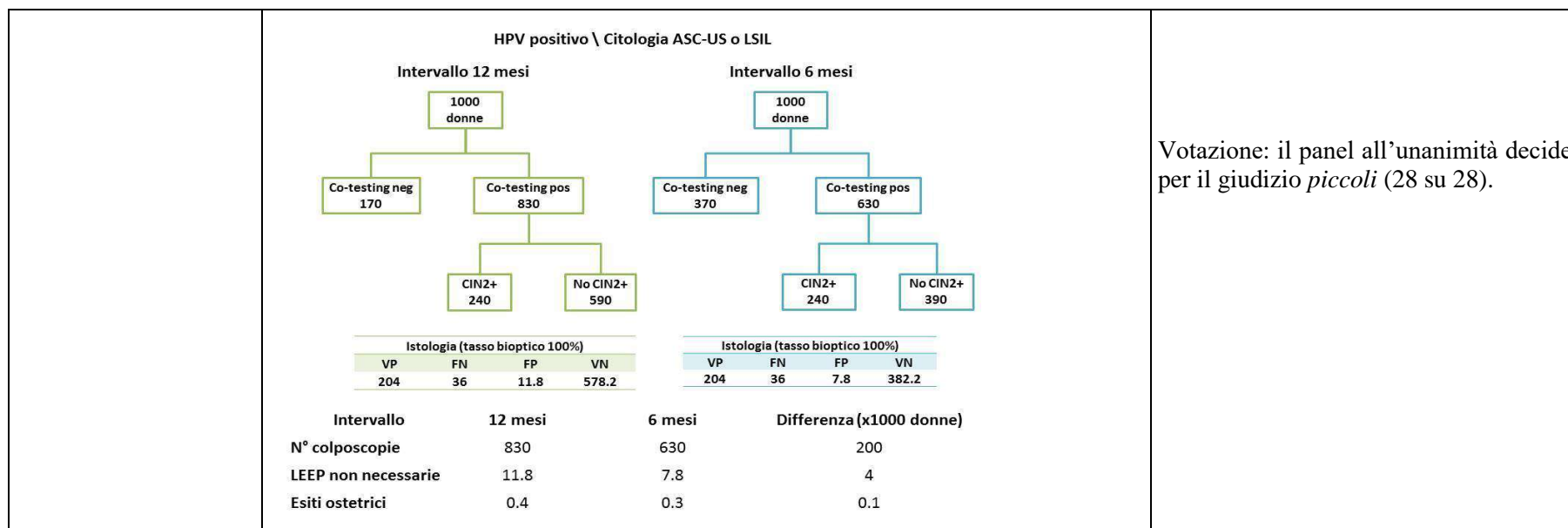
Il Comitato Tecnico Scientifico (CTS) ha valutato i conflitti di interesse (COI) dichiarati dai componenti del panel. Il Dott. Icardi e la Dott.ssa De Vincenzo hanno segnalato possibili conflitti di interesse. Il CTS li ha giudicati all'unanimità come potenzialmente rilevanti.

Misura decisa:

- dichiarazione pubblica dell'interesse nel documento finale della linea guida o sul sito SNLG dopo la pubblicazione;
- partecipazione piena alla fase di formulazione della raccomandazione.

## VALUTAZIONE

Problema		
Il problema è una priorità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ No</li> <li>○ Probabilmente no</li> <li>○ Probabilmente sì</li> <li>● Sì</li> <li>○ Varia</li> <li>○ Non noto</li> </ul>	<p>HPV test positivo\citologia basso grado = 48 donne su 1000 trattate (7 CIN2+ su 29 colposcopie in dati FI/FE)</p> <p>The flowchart details the management of 143 HPV positive women. It branches into cytology results: 11 ASC-US, 20 LSIL, 7 ASC-H, and 11 HSIL. For ASC-US and LSIL, colposcopy is performed. For ASC-H and HSIL, colposcopy is also performed. The chart shows the number of women in each category and the subsequent management steps, including follow-up intervals (6 or 12 months) and treatment for CIN2+.</p>	<p>Votazione: il panel concorda che il problema sia una priorità (28/28 votanti).</p>
Effetti desiderabili		
Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Irrilevanti</li> <li>● Piccoli</li> <li>○ Moderati</li> <li>○ Grandi</li> <li>○ Variano</li> <li>○ Non noto</li> </ul>	<p>Non sono stati identificati studi che confrontassero direttamente i due intervalli proposti.</p> <p>Modello: L'impatto del diverso intervallo di tempo sugli <i>outcome</i> prioritizzati è stato quindi valutato attraverso la costruzione di un modello (dettagli in Appendice).</p>	<p>Dal modello risultano 200 colposcopie in meno su 1000 donne trattate a cui conseguono 4 LEEP risparmiate, adottando l'intervallo di 6 mesi anziché quello a 12 mesi.</p> <p>Il GDL, sulla base di quanto espresso dalla rappresentante delle pazienti, ritiene che l'intervallo più breve accorci il tempo in cui una donna si percepisce come "malata", ciò potrebbe ridurre l'ansia nelle fasi precoci del follow-up.</p>



Votazione: il panel all'unanimità decide per il giudizio *piccoli* (28 su 28).

### Effetti indesiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

#### GIUDIZI

- Grandi
- Moderati
- Piccoli
- Irrilevanti
- Varia
- Non noto

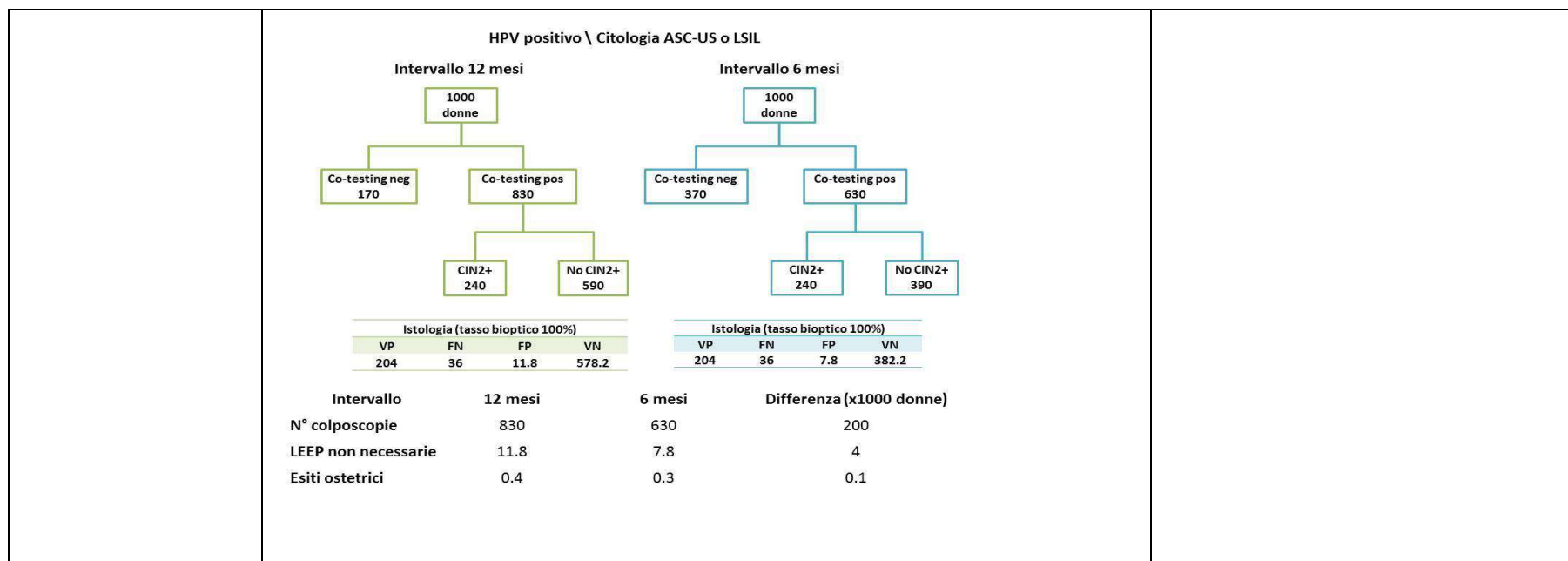
#### RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA

Non sono stati identificati studi che confrontassero direttamente i due intervalli proposti.  
 Modello:  
 L'impatto del diverso intervallo di tempo sugli outcome prioritizzati è stato quindi valutato attraverso la costruzione di un modello. (Dettagli in Appendice)

#### CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

L'introduzione della p16 nei casi istologici dubbi (LAST) dovrebbe aver ridotto e ancora di più potrebbe accadere in futuro, i falsi positivi istologici rispetto allo studio NTCC preso come riferimento.

Votazione: all'unanimità il panel decide per il giudizio *irrilevanti* (28 su 28).



**Qualità delle prove**  
Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?

<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Molto bassa</li> <li>○ Bassa</li> <li>○ Moderata</li> <li>○ Alta</li> <li>○ Nessuno studio incluso</li> </ul>	<p>Non sono stati identificati studi che confrontassero direttamente i due intervalli proposti.</p>	<p>In assenza di studi e avendo dovuto basare le evidenze su modelli, per questo PICO la certezza delle evidenze è molto bassa.</p> <p>Votazione: all'unanimità il panel decide per il giudizio <i>molto bassa</i> (28 su 28).</p>

**Valori**  
C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?

<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Importante incertezza o variabilità</li> <li>○ Possibile</li> </ul>	<p>Non è stata effettuata una revisione sistematica della letteratura.</p>	<p>Il GDL ritiene che gli <i>outcome</i> siano considerati importanti da parte della maggioranza delle donne, ma che alcuni (n° di colposcopie-n° di controlli) siano</p>

<p>importante incertezza o variabilità</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante</li> <li>○ Nessuna incertezza o variabilità importante</li> </ul>		<p><i>outcome</i> più di interesse del SSN che della donna.</p> <p>La rappresentante delle pazienti osserva che l'importanza anche di questi <i>outcome</i> sia probabilmente condivisibile dalla maggioranza delle donne, con possibili variazioni in base all'età e allo stato di fertilità e alle prospettive della donna.</p> <p>Votazione: all'unanimità il panel decide per il giudizio <i>probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante</i> (28 su 28).</p>
---	--	--

**Bilancio degli effetti**  
Il bilancio tra effetti desiderati e indesiderati favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ È in favore del confronto</li> <li>○ Probabilmente è in favore del confronto</li> <li>○ Non è in favore né dell'intervento né del confronto</li> <li>• Probabilmente è in favore dell'intervento</li> <li>○ È in favore dell'intervento</li> <li>○ Varia</li> <li>○ Non noto</li> </ul>		<p>Il GDL valuta positivo il risparmio di colposcopie e di LEEP per l'intervallo a 6 mesi rispetto ai 12 mesi.</p> <p>Votazione: il panel decide all'unanimità per il giudizio <i>probabilmente è in favore dell'intervento</i> (28 su 28).</p>



Risorse necessarie																																			
Qual è l'entità delle risorse necessarie (costi)?																																			
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA				CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																														
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Costi elevate</li> <li>○ Costi moderati</li> <li>● Costi e risparmi irrilevanti</li> <li>○ Risparmi moderati</li> <li>○ Risparmi elevate</li> <li>○ Varia</li> <li>○ Non noto</li> </ul>	<p>Non sono stati identificati studi di cost-effectiveness.</p> <p>Modello: Sulla base dei risultati dei modelli, sono stati stimati i costi relativi a colposcopie e trattamenti nei due scenari relativi a 1000 donne trattate con esito co-testing HPV+\citologia ASC-US o LSIL.</p> <p>Per la valutazione dei costi è stato utilizzato il report HTA Ronco 2012 (vedi Appendice per dettagli).</p>				<p>Il GDL stima che in questo PICO, il numero di colposcopie risparmiate sia circa 5 all'anno, rapportato all'attività di un singolo centro di riferimento in un programma di screening con popolazione target di 150.000 donne.</p> <p>IL GDL osserva che i costi della LEEP basati sulla esecuzione in regime di Day Hospital, sono plausibilmente sovrastimati, poiché le indicazioni regionali attuali prevedono l'esecuzione di almeno 80% degli interventi in regime ambulatoriale.</p> <p>Votazione: all'unanimità il panel decide per il giudizio <i>costi e risparmi irrilevanti</i> (28 su 28).</p>																														
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="6">HPV positivo \ Citologia ASC-US o LSIL</th> </tr> <tr> <th>Intervallo</th> <th>12 mesi</th> <th>6 mesi</th> <th>Differenza (x1000 donne)</th> <th>Costo unitario</th> <th>Differenza Costo totale (x1000 donne)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N° colposcopie</td> <td style="text-align: center;">830</td> <td style="text-align: center;">630</td> <td style="text-align: center;">200</td> <td style="text-align: center;">95,00 €</td> <td style="text-align: center;">19.000,00 €</td> </tr> <tr> <td>LEEP non necessarie</td> <td style="text-align: center;">11.8</td> <td style="text-align: center;">7.8</td> <td style="text-align: center;">4</td> <td style="text-align: center;">1.785,00 €</td> <td style="text-align: center;">7140,00 €</td> </tr> <tr> <td>Esiti ostetrici</td> <td style="text-align: center;">0.4</td> <td style="text-align: center;">0.3</td> <td style="text-align: center;">0.1</td> <td style="text-align: center;">-</td> <td style="text-align: center;">-</td> </tr> </tbody> </table>						HPV positivo \ Citologia ASC-US o LSIL						Intervallo	12 mesi	6 mesi	Differenza (x1000 donne)	Costo unitario	Differenza Costo totale (x1000 donne)	N° colposcopie	830	630	200	95,00 €	19.000,00 €	LEEP non necessarie	11.8	7.8	4	1.785,00 €	7140,00 €	Esiti ostetrici	0.4	0.3	0.1	-	-
HPV positivo \ Citologia ASC-US o LSIL																																			
Intervallo	12 mesi	6 mesi	Differenza (x1000 donne)	Costo unitario	Differenza Costo totale (x1000 donne)																														
N° colposcopie	830	630	200	95,00 €	19.000,00 €																														
LEEP non necessarie	11.8	7.8	4	1.785,00 €	7140,00 €																														
Esiti ostetrici	0.4	0.3	0.1	-	-																														

Qualità delle prove relative alle risorse necessarie		
Qual è la qualità delle prove relative alle risorse necessarie (costi)?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Molto bassa</li> <li>○ Bassa</li> <li>● Moderata</li> <li>○ Alta</li> <li>○ Nessuno studio incluso</li> </ul>	Non sono stati identificati studi di cost-effectiveness.	Votazione: il panel decide all'unanimità per il giudizio <i>moderata</i> (28 su 28).
Costo-efficacia		
L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ È in favore del confronto</li> <li>○ Probabilmente è in favore del confronto</li> <li>● Non è in favore né dell'intervento né del confronto</li> <li>○ Probabilmente è in favore dell'intervento</li> <li>○ È in favore dell'intervento</li> <li>○ Varia</li> <li>○ Nessuno studio incluso</li> </ul>	Non sono stati identificati studi di cost-effectiveness.	<p>Il GDL ritiene che il costo aggiuntivo, previsto per il controllo a 12 mesi rispetto a 6 mesi, non sia rilevante se applicato sul singolo centro.</p> <p>Votazione: il panel all'unanimità decide per il giudizio <i>non è in favore né dell'intervento né del confronto</i> (28 su 28).</p>

<b>Equità</b>		
Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Riduce l'equità</li> <li>○ Probabilmente riduce l'equità</li> <li>● Probabilmente nessun impatto</li> <li>○ Probabilmente migliora l'equità</li> <li>○ Migliora l'equità</li> <li>○ Varia</li> <li>○ Non noto</li> </ul>	Non è stata effettuata una revisione sistematica della letteratura.	<p>Il GDL ritiene che non ci siano importanti differenze tra intervento e controllo che possano impattare sull'equità.</p> <p>Votazione: all'unanimità il panel decide per il giudizio <i>probabilmente nessun impatto</i> (28 su 28).</p>
<b>Accettabilità</b>		
L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ No</li> <li>○ Probabilmente no</li> <li>○ Probabilmente sì</li> <li>● Sì</li> <li>○ Varia</li> <li>○ Non noto</li> </ul>	Non è stata effettuata una revisione sistematica della letteratura.	<p>Il GDL considera i tre punti di vista per questo giudizio: i professionisti (i clinici e gli organizzatori), i <i>decision makers</i> e le utenti. L'accettabilità sembra alta perché entrambi gli intervalli, 6 e 12 mesi, sono già largamente in uso.</p> <p>Votazione: all'unanimità il panel decide per il giudizio <i>sì</i> (28 su 28).</p>
<b>Fattibilità</b>		
È fattibile l'implementazione dell'intervento?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ No</li> <li>○ Probabilmente no</li> <li>○ Probabilmente sì</li> <li>● Sì</li> <li>○ Varia</li> <li>○ Non noto</li> </ul>	Non è stata effettuata una revisione sistematica della letteratura.	<p>Il GDL concorda sulla fattibilità di entrambi gli intervalli, in quanto applicati in molte realtà italiane.</p> <p>Votazione: all'unanimità il panel decide per il giudizio <i>sì</i> (28 su 28).</p>

## SINTESI DEI GIUDIZI

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	<b>Sì</b>		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrelevanti	<b>Piccoli</b>	Moderati	Grandi		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	<b>Irrelevanti</b>		Varia	Non so
QUALITÀ DELLE PROVE	<b>Molto bassa</b>	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	<b>Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità</b>	Nessuna importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	<b>Probabilmente a favore dell'intervento</b>	A favore dell'intervento	Varia	Non so
RISORSE NECESSARIE	Costi elevati	Costi moderati	<b>Costi e risparmi irrilevanti</b>	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non so
QUALITÀ DELLE PROVE RELATIVE ALLE RISORSE NECESSARIE	Molto bassa	Bassa	<b>Moderata</b>	Alta			Nessuno studio incluso
COSTO EFFICACIA	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	<b>Non è favorevole né al confronto né all'intervento</b>	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Nessuno studio incluso
EQUITÀ	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	<b>Probabilmente nessun impatto sull'equità</b>	Probabilmente aumenta l'equità	Aumenta l'equità	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	<b>Sì</b>		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	<b>Sì</b>		Varia	Non so

## TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento <input type="radio"/>	Raccomandazione a condizione contro l'intervento <input type="radio"/>	Raccomandazione a condizione per l'intervento o per il confronto <input type="radio"/>	<b>Raccomandazione a condizione a favore dell'intervento</b> <input checked="" type="radio"/>	Raccomandazione forte a favore dell'intervento <input type="radio"/>
--	---	---	--	---

## CONCLUSIONI

### Raccomandazione

Nelle donne in follow-up dopo trattamento per CIN2 o per CIN3, con HPV test positivo, citologia ASC-US/LSIL e che non presentano una lesione CIN 2+ agli approfondimenti di secondo livello, si suggerisce di effettuare il controllo successivo dopo 6 mesi. [Raccomandazione a condizione, qualità delle prove molto bassa]

Esito della votazione:

- 28 su 28 (100%): *raccomandazione a condizione a favore dell'intervento.*

### Giustificazione

A parità dei rischi e dei benefici che ne derivano dall'intervento o dal comparatore, l'intervento (controllo a 6 mesi) viene privilegiato perché riduce la durata di follow-up e, conseguentemente, il periodo di incertezza e ansia in cui si trova la paziente durante l'attesa del controllo successivo.

### Considerazioni sui sottogruppi

## Considerazioni per l'implementazione

La condizionalità della decisione è subordinata a variabili organizzative all'interno dei programmi di screening. L'applicazione della raccomandazione al setting opportunistico dovrà plausibilmente tener conto di esigenze differenti da quelle organizzative.

In caso di necessità di prioritizzare gli appuntamenti di colposcopia, non solo per scarsità di risorse, ma anche per situazioni contingenti come la pandemia, si dovrà tenere conto che la raccomandazione entrambi gli intervalli sono sicuri e che non ci sono particolari vantaggi o svantaggi in termini di salute per la donna.

Seppur rimangano differenze di posizione, il panel decide che sia importante nell'implementazione uniformare gli intervalli dei diversi percorsi di follow-up se non ci sono grosse differenze di rischi e benefici. L'uniformità dei percorsi facilita l'implementazione dell'invito attivo, semplifica l'applicabilità da parte del clinico e la comunicazione alla paziente.

Nella presente Linea Guida (LG), il termine “colposcopia negativa” corrisponde al significato più ampio di “diagnosi finale negativa”, ottenuta mediante gli accertamenti necessari di approfondimento diagnostico di secondo livello. I casi con diagnosi finale di LSIL o CIN1 sono accorpati alla citologia di basso grado nel follow-up e trattati con lo stesso protocollo delle diagnosi negative, poiché le evidenze dimostrano rischi simili (Katki 2013).

La diagnosi finale deve raggiungere la massima accuratezza ovvero siano rispettati i requisiti che garantiscono la qualità dell'indagine.

L'esame colposcopico completo prevede lo studio della zona di trasformazione, della vagina e del canale cervicale, quest'ultimo se ritenuto opportuno.

La zona di trasformazione (ZT) e la vagina sono ritenute negative seguendo i criteri della classificazione colposcopica internazionale (IFCPC Rio de Janeiro 2011); in caso di impressione di anomalia colposcopica, la diagnosi finale è supportata dalla biopsia mirata, che deve escludere la presenza di lesioni precancerose e cancro; in casi particolari, ad esempio di atrofia in donne in menopausa, l'accuratezza della colposcopia migliora dopo somministrazione di estrogeni a livello locale (Manuale del secondo livello nello screening del carcinoma cervicale. 2° edizione 2020).

Per lo studio del canale cervicale, si deve tenere conto che il prelievo effettuato mediante *curettagge* comporta *discomfort* per la donna e difficoltà di interpretazione per il patologo. Dunque, laddove la probabilità che una lesione non sia colposcopicamente visibile, il razionale per il suo utilizzo è più forte, cioè in caso di citologia di alto grado (ASC-H+); il razionale rimane forte anche se il rischio è molto minore in caso di citologia di basso grado con giunzione squamo-colonnare (GSC) non visibile e colposcopia negativa; mentre è meno accettabile, anche se non da escludere, in caso di citologia di basso grado e GSC visibile. In caso di anomalie ghiandolari citologiche, alcune LLGG ritengono indispensabile il *curettagge*, altre consigliano direttamente la biopsia escissionale del canale cervicale.

Nell'implementazione delle raccomandazioni si deve tenere presente la componente soggettiva della colposcopia, che permane nonostante vari tentativi

di standardizzazione, di classificazioni internazionali, di score colposcopici e procedure di approfondimento condivise (Tidy Brown 2019).

Allo stato attuale delle evidenze la valutazione colposcopica raggiunge livelli variabili di sensibilità per lesioni di alto grado, che dipendono dal singolo operatore e dal *setting*, nonché dai criteri con cui viene misurata l'accuratezza (Shiffman 2015).

La revisione sistematica di 11 studi selezionati dimostra valori di sensibilità del 95% (CI 86-98%) con evidenza delle prove alta (Mustafa 2016). In altri studi "l'impressione colposcopica" mostra una sensibilità per lesioni di alto grado del 69%, che aumenta fino al 88-96% se si considera la capacità di diagnosticare la "malattia presente". Tale valore scende in caso di ZT tipo 3 (77%) con giunzione squamo-colonnare (GSC) non visibile.

Il valore predittivo negativo (VPN) della colposcopia varia dal 68% al 96% (Tidy Brown 2019; Stuebs 2018; Naijab 2020).

Va chiarito che la "diagnosi finale" è affidabile tanto più sono rispettati i criteri di completezza dell'indagine, ed è condizionata anche dalla valutazione soggettiva del rischio del singolo caso che tiene conto dell'impressione colposcopica, dell'esito della citologia, dell'HPV test e dell'istologia (Stuebs 2018; Wetsenzen 2018; Silver 2018; Shiffman 2015).

## Monitoraggio e valutazione

## Priorità della ricerca

### **Bibliografia:**

Bornstein J, Bentley J, Bösze P, et al. 2011 Colposcopic Terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstet Gynecol* 2012; 120:166-172.

Brown B, Tidy J. The diagnostic accuracy of colposcopy – A review of research methodology and impact on the outcomes of quality assurance. *Eur J Obstet Gynecol Rep Biol* 2019; 240:182–186.

Garutti P, Cristiani P, Fantin GP et al. Interpretation of colposcopy in population-based cervical screening services in north-eastern Italy: an online interregional agreement study. *Eur J Obstet Gynecol Rep Biol* 2016; 206:64–69.

Manuale del secondo livello nello screening del cervicocarcinoma. a cura di E Burroni, P Garutti, A Gillio Tos, G Tinacci. 2° Edizione 2020. [www.GISCi.it](http://www.GISCi.it)

Mustafa R, Santesso N, Khatib R, et al. Systematic reviews and meta-analyses of the accuracy of HPV tests, visual inspection with acetic acid, cytology, and colposcopy. *Int J Gynecol Obstet* 2016; 132:259–265

Petry K, Luyten A, Scherbring S. Accuracy of colposcopy management to detect CIN3 and invasive cancer in women with abnormal screening tests: Results from a primary HPV screening project from 2006 to 2011 in Wolfsburg, Germany. *Gynecol Oncol* 2013; 128:282–287.

Schiffman M, Wentzensen N. Issues in optimising and standardising the accuracy and utility of the colposcopic examination in the HPV era. *E cancer medical science*. 2015; 29:530.

Silver M, Andrews J, Cooper C, et al. Risk of Cervical Intraepithelial Neoplasia 2 or Worse by Cytology, Human Papillomavirus 16/18, and Colposcopy Impression. A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2018; 132:725-735.

Stuebs F, Schulmeyer C, Mehlhorn G, et al. Accuracy of colposcopy-directed biopsy in detecting early cervical neoplasia: a retrospective study. *Arch Gynecol Obstet*. 2019; 299:525-532.

Wentzensen N, Walker J, Smith K, et al. A prospective study of risk-based colposcopy demonstrates improved detection of cervical precancers. *Am J Obstet Gynecol*. 2018; 218:604.e1-604.e8.

**“Linee guida condivise per la prevenzione del carcinoma della cervice uterina”**



Si riportano le evidenze emerse dalla revisione della letteratura relative ai diversi intervalli di follow-up post colposcopia negativa al primo controllo nel follow-up di donne trattate per lesioni CIN2 e CIN3. Tale quesito è parte del processo di sviluppo delle “Linee guida condivise per la prevenzione del carcinoma della cervice uterina”, a cui partecipano 9 società scientifiche:

- Società proponente: Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma (GISCi);
- Associazione Italiana Ostetricia (AIO);
- Associazione Ostetrici Ginecologi Ospedalieri Italiani (AOGOI);
- Società Italiana di anatomia Patologica e Citologia Diagnostica. Divisione Italiana dell’International Accademy of Pathology (SIAPEC-IAP);
- Società Italiana di Citologia (SICi);
- Società Italiana di Colposcopia e Patologia Cervico-Vaginale (SICPCV);
- Società Italiana Ginecologia e Ostetricia (SIGO);
- Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica (SIItI);
- Società Italiana di Virologia-Italian Society for Virology (SIV-ISV)

Si riportano di seguito il quesito di ricerca e le evidenze emerse relative agli esiti prioritari in fase di definizione dello scopo, secondo il metodo GRADE.

## **QUESITI**

- 9) Dovrebbe ripetere co-testing a 6 mesi vs ripetere co-testing a 12 mesi essere utilizzato per trattate per CIN2 o CIN3 HPV positivo/Pap test negativo o L-SIL e colposcopia negativa per CIN2+ al primo controllo?
- 10) Dovrebbe ripetere co-testing a 6 mesi vs ripetere co-testing a 12 mesi essere utilizzato per trattate per CIN2 o CIN3 HPV positivo/Pap test ASC-US o L-SIL e colposcopia negativa per CIN2+ al primo controllo?
- 11) Dovrebbe ripetere co-testing a 6 mesi vs ripetere co-testing a 12 mesi essere utilizzato per trattate per CIN2 o CIN3 HPV negativo/Pap test ASC-US o L-SIL e colposcopia negativa per CIN2+ al primo controllo?

## **PICO Revisione Sistemica:**

*Popolazione:* donne trattate per CIN2 o CIN3 e colposcopia negativa per CIN2+ al primo controllo post trattamento

*Intervento:* co-testing a 6 mesi

*Comparatore:* co-testing a 12 mesi

*Outcomes prioritizzati nella fase di scoping:*

- Numero di colposcopie (Rating: CRITICO)
- Numero episodi di follow-up (Rating: CRITICO)
- Identificazione e trattamento di CIN2 e CIN3 regressive (sovradiagnosi) (Rating: CRITICO)
- Incidenza cancri invasive (Rating: CRITICO)
- Esiti neonatali conseguenti a trattamenti delle CIN2 e CIN3 (Rating: CRITICO)

## **Background**

In Italia, circa 1.700.000 donne vengono sottoposte a screening ogni anno all'interno dello screening organizzato, con una detection rate di 3.4/1000 per un totale di 5.780 trattamenti; vengono inoltre stimate altre 1.550 lesioni da follow-up post colposcopia negativa (2.4 *referral rate*, 0.85 colposcopia di follow-up per ogni I livello, 3.8% VPP). Per un totale di 7.330 CIN2+ identificate da screening organizzato (RAPPORTO ONS 2017).

Secondo i dati PASSI, considerando una simile detection rate per lo screening spontaneo, si stimano altre 6.800 lesioni identificate e trattate al di fuori dei programmi di screening all'anno

(<https://www.epicentro.iss.it/passi/dati/ScreeningCervicale>).

Il rischio di CIN2+ a 24 mesi nelle donne trattate per CIN2 e CIN3 è dell'8.4% nella metanalisi condotta dal GISCi (Metanalisi GISCi). È diverso in base all'esito del test HPV, della citologia e dello stato di indennità dei margini (Onuki 2016). La probabilità di andare incontro a *clearance* dopo trattamento è del 76.5% a 6 mesi (Metanalisi GISCi).

Il rischio di avere una recidiva nelle donne trattate per lesioni CIN2+ negative al primo controllo con test HPV (6/12 mesi) è stimato allo 0.9% a 2 anni, mentre supera il 30% in chi è HPV positiva (Onuki 2016).

Inoltre, le donne trattate per CIN2 e CIN3 hanno un rischio di sviluppare successivamente un cancro della cervice uterina e altri cancri HPV correlati maggiore rispetto alla popolazione generale (Strander 2014; Rebolij 2012; Pan 2019).

### *Intervalli tra episodi successivi a primo controllo con colposcopia negativa*

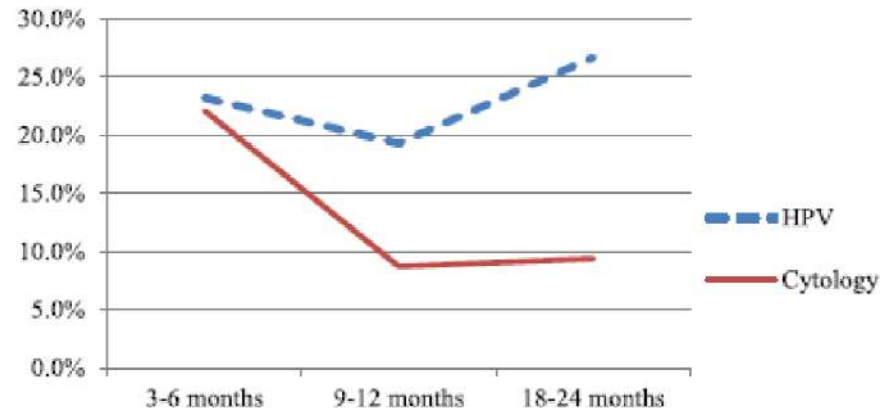
I dati raccolti dai centri screening di Firenze e Ferrara su 642 donne trattate per CIN2 e CIN3 hanno permesso di stimare il numero di donne negative al primo controllo colposcopico di follow-up post trattamento, suddivise sulla base degli esiti del primo episodio di co-testing:

- HPV test negativo\citologia ASC-US o LSIL = 37 donne su 1000 trattate (0 CIN2+ su 6 colposcopie in dati FI/FE; da Katky 2013 emerge un rischio di circa 2.6% a 5 anni)
- HPV test positivo\citologia negativa = 148 donne su 1000 trattate (5 CIN2+ su 89 colposcopie in dati FI/FE)
- HPV test positivo\citologia ASC-US o LSIL = 97 donne su 1000 trattate (7 CIN2+ su 29 colposcopie in dati FI/FE)

Gli intervalli considerati per il confronto in oggetto (6 e 12 mesi) sono stati scelti sulla base degli attuali protocolli di screening. Un intervallo di 24 mesi non è stato preso in considerazione perché considerato di bassa qualità.

Il razionale per scegliere un intervallo di 6 mesi è basato principalmente sulla bassissima probabilità di progressione a cancro di una CIN o di progressione di stadio di un cancro eventualmente non identificati al primo episodio, con peggioramento della prognosi, in questo arco temporale. Lo svantaggio di un intervallo così breve è la minore probabilità di *clearance* delle infezioni virali.

Il razionale per scegliere un intervallo di 12 mesi si basa principalmente sulla maggiore probabilità di *clearance* di infezioni HPV presenti, con conseguente riduzione del numero di esami non necessari, riduzione di falsi positivi istologici, riduzione dei trattamenti non necessari e dei conseguenti esiti neonatali. Un maggiore invio in colposcopia a parità di sensibilità comporta un maggior rischio di trattamenti non necessari. I falsi positivi istologici esistono e sono stati quantificati nello studio NTCC che ha rilevato come il 15% dei CIN2 istologici in diagnosi iniziale non venga confermato in fase di revisione da parte di un panel di patologi. (Dalla Palma 2008) La specificità è costante e il valore predittivo positivo (VPP) diminuisce al diminuire della prevalenza di lesioni nella popolazione inviata in colposcopia. Nel considerare i limiti di un intervallo di 12 mesi, c'è da tenere conto che la maggiore probabilità di *clearance* è controilanciata però da una maggiore probabilità di nuove infezioni che può essere rilevante se non si adotta un test con genotipizzazione.



**Figura 1.** Proporzione di positività alla citologia e al test HPV durante episodi di follow-up post trattamento (Banović 2015).

Un dato analogo sull'andamento della clearance virale post trattamento emerge dallo studio di Moore et al 2011, in cui si osserva una positività ad HR-HPV maggiore a 6 mesi post trattamento (31.4% di 1207 donne trattate) che decresce a 16 mesi dall'intervento (23.6%) e risale a 24 mesi (27.2%) (Moore 2011).

## Bibliografia background

Banović M, Mahovlić V, Salopek KM, Banović V, Babić I, Orešković S, Babić D. The value of HPV-HR DNA testing during the follow-up after treatment of CIN3/AIS. *Pathol Oncol Res.* 2015; 21:613-617.

Dalla Palma P, Giorgi Rossi P, Collina G, Buccoliero AM, Ghiringhello B, Lestani M, Onnis G, Aldovini D, Galanti G, Casadei G, Aldi M, Gomes V, Giubilato P, Ronco G; NTCC Pathology Group. The risk of false-positive histology according to the reason for colposcopy referral in cervical cancer screening: a blind revision of all histologic lesions found in the NTCC trial. *Am J Clin Pathol.* 2008; 129:75-80.

Gruppo di lavoro trasversale GISCI, "Utilizzo del test HPV-hr nel triage delle ASC-US, delle LSIL in donne con più 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 2018; Disponibile all'indirizzo: [http://gisci.it/documenti/documenti\\_gisci/Utilizzo\\_test\\_HPv-HR\\_2018\\_def2.pdf](http://gisci.it/documenti/documenti_gisci/Utilizzo_test_HPv-HR_2018_def2.pdf).

Katki HA, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, Lorey T, Cheung LC, Raine-Bennett T, Gage JC, Kinney WK. Five-year risk of recurrence after treatment of CIN 2, CIN 3, or AIS: performance of HPV and Pap cotesting in post treatment management. *J Low Genit Tract Dis.* 2013; 17(5 Suppl 1):S78-84.

Moore EE, Danielewski JA, Garland SM, et al. Clearance of human papillomavirus in women treated for cervical dysplasia. *Obstet Gynecol* 2011; 117:101-8.

Onuki M, Matsumoto K, Sakurai M, Ochi H, Minaguchi T, Satoh T, Yoshikawa H. Posttreatment human papillomavirus testing for residual or recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia: a pooled analysis. *J Gynecol Oncol*. 2016; 27(1):e3.

Pan J, Kavanagh K, Cuschieri K, Pollock KG, Gilbert DC, Millan D, Bell S, Graham SV, Williams ARW, Cruickshank ME, Palmer T, Wakeham K. Increased risk of HPV-associated genital cancers in men and women as a consequence of pre-invasive disease. *Int J Cancer*. 2019; 145:427-434.

RAPPORTO Osservatorio Nazionale Screening 2017, Disponibile all'indirizzo: <https://www.osservatorionazionalecreening.it/sites/default/files/allegati/ons%20rapporto%202017.pdf> (ultimo accesso: 23/12/2019).

Rebolj M, Helmerhorst T, Habbema D, Looman C, Boer R, van Rosmalen J, van Ballegooijen M. Risk of cervical cancer after completed post-treatment follow-up of cervical intraepithelial neoplasia: population based cohort study. *BMJ*. 2012; 345: e6855.

Sorveglianza PASSI, I dati per l'Italia: Screening cervicale. Disponibile all'indirizzo: <https://www.epicentro.iss.it/passi/dati/ScreeningCervicale> (ultimo accesso: 23/12/2019).

Strander B, Hällgren J, Sparén P. Effect of ageing on cervical or vaginal cancer in Swedish women previously treated for cervical intraepithelial neoplasia rade 3: population based cohort study of long term incidence and mortality. *BMJ*. 2014; 348: f7361.

## **RISULTATI DELLA REVISIONE DELLA LETTERATURA**

Non sono stati identificati studi che confrontassero intervalli tra episodi di follow-up in donne post trattamento con primo co-testing positivo e colposcopia negativa.

### *Considerazioni aggiuntive:*

Si è pertanto ritenuto opportuno modellizzare i due scenari con la finalità di quantificare l'impatto sugli *outcome* prioritizzati.

Per fare ciò ci si è avvalsi della revisione della letteratura fatta da GISCI per la prima fase di queste linee guida (Metanalisi GISCI), grazie alla quale è stato identificato lo studio di Banović 2015 che fornisce dati sulla *clearance* virale a 6, 12 e 24 mesi post trattamento, variabile che maggiormente impatta sulla differenza tra i due scenari.

Un dato analogo e consistente è emerso dallo studio di Moore 2011, ma ci si è basati per i modelli su Banović 2015 in quanto Moore 2011 include anche donne trattate per CIN1.

Infine, lo studio di Dalla Palma 2008 permette una quantificazione dei falsi positivi istologici, necessaria per stimare il numero di trattamenti non necessari e i conseguenti esiti neonatali, per la valutazione dei quali ci si basa sulla revisione sistematica di Kyrgiou del 2017.

## **Bibliografia da revisione della letteratura**

Banović M, Mahovlić V, Salopek KM, Banović V, Babić I, Orešković S, Babić D. The value of HPV-HR DNA testing during the follow-up after treatment of CIN3/AIS. *Pathol Oncol Res.* 2015; 21:613-617.

Dalla Palma P, Giorgi Rossi P, Collina G, Buccoliero AM, Ghiringhello B, Lestani M, Onnis G, Aldovini D, Galanti G, Casadei G, Aldi M, Gomes V, Giubilato P, Ronco G; NTCC Pathology Group. The risk of false-positive histology according to the reason for colposcopy referral in cervical cancer screening: a blind revision of all histologic lesions found in the NTCC trial. *Am J Clin Pathol.* 2008; 129:75-80.

Gruppo di lavoro trasversale GISCi, "Utilizzo del test HPV-hr nel triage delle ASC-US, delle LSIL 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 2018; Disponibile all'indirizzo [http://gisci.it/documenti/documenti\\_gisci/Utilizzo\\_test\\_HPv-HR\\_2018\\_def2.pdf](http://gisci.it/documenti/documenti_gisci/Utilizzo_test_HPv-HR_2018_def2.pdf)

Kyrgiou M, Athanasiou A, Kalliala IEJ, Paraskevaidi M, Mitra A, Martin-Hirsch PP, Arbyn M, Bennett P, Paraskevaidis E. Obstetric outcomes after conservative treatment for cervical intraepithelial lesions and early invasive disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 11:CD012847.

Moore EE, Danielewski JA, Garland SM, et al. Clearance of human papillomavirus in women treated for cervical dysplasia. *Obstet Gynecol* 2011; 117:101–108.

## **SINTESI DELLE EVIDENZE**

### **Incidenza di tumori invasivi**

Non sono stati identificati studi che confrontassero i due intervalli tra episodi di follow-up in termini di incidenza di tumori invasivi.

#### *Considerazioni aggiuntive:*

Dalla revisione della letteratura effettuata per il PICO relativo all'intervallo tra primo e secondo episodio di follow-up post trattamento non sono emersi tumori invasivi in donne con primo episodio negativo effettuato a 6 mesi post trattamento ed il secondo episodio, effettuato a 6 o 12 mesi successivi al primo (12 o 18 mesi dall'intervento) (Metanalisi GISCi). Il numero di studi inclusi era di 13 per l'intervallo di 6 mesi tra primo e secondo episodio (8.439 donne incluse) e di 4 studi per l'intervallo di 12 mesi (4.831 donne incluse).

Dalla revisione della letteratura, sono emersi 5 tumori invasivi nel follow-up post trattamento di 7.497 donne reclutate in 16 studi (Rischio Assoluto: <1 per 1000), tutti identificati al primo episodio di follow-up a 6 mesi, quindi verosimilmente persi al trattamento. Due studi inclusi su un totale di 1.285 donne con primo episodio di follow-up 12 mesi post trattamento non hanno identificato tumori invasivi (Metanalisi GISCi).

In Katki 2013 sono stati diagnosticati 15 tumori nel follow-up a 5 anni di 3.273 donne trattate (4.6/1000, 95%CI 2.7-7.5) per CIN2, CIN3 e AIS (Katki

2013).

Non sono disponibili dati su intervalli maggiori di 12 mesi tra primo e secondo episodio di follow-up.

### **Bibliografia**

Banović M, Mahovlić V, Salopek KM, Banović V, Babić I, Orešković S, Babić D. The value of HPV-HR DNA testing during the follow-up after treatment of CIN3/AIS. *Pathol Oncol Res.* 2015; 21:613-617.

Gruppo di lavoro trasversale GISCI, “Utilizzo del test HPV-hr nel triage delle ASC-US, delle LSIL in donne con più 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 2018; Disponibile all’indirizzo [http://gisci.it/documenti/documenti\\_gisci/Utilizzo\\_test\\_HPВ-HR\\_2018\\_def2.pdf](http://gisci.it/documenti/documenti_gisci/Utilizzo_test_HPВ-HR_2018_def2.pdf).

Katki HA, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, Lorey T, Cheung LC, Raine-Bennett T, Gage JC, Kinney WK. Five-year risk of recurrence after treatment of CIN 2, CIN 3, or AIS: performance of HPV and Pap cotesting in post treatment management. *J Low Genit Tract Dis.* 2013; 17(5 Suppl 1): S78-84.

Moore EE, Danielewski JA, Garland SM, et al. Clearance of human papillomavirus in women treated for cervical dysplasia. *Obstet Gynecol* 2011; 117:101–108.

### **Esami non necessari, numero di episodi e LEEP non necessarie**

Non sono stati identificati studi che confrontassero direttamente i due intervalli di screening.

#### *Considerazioni aggiuntive:*

Tali *outcome* sono stati pertanto modellizzati utilizzando i seguenti dati estrapolati dai seguenti articoli identificati nella revisione della letteratura svolta per la prima fase di sviluppo di queste linee guida (Metanalisi GISCI):

- Negatività (clearance) al co-testing post primo episodio con colposcopia negativa: 6 mesi vs 12 mesi (HPV-/citologia+ 0.96 vs 0.95; HPV+/citologia– 0.19 vs 0.18; HPV+/citologia ASC-US o LSIL 0.37 vs 0.17) (Banović 2015).

Il calcolo è stato fatto valutando la positività per HPV al primo controllo, calcolando la *clearance* a 6 mesi e applicando il tasso di reinfezioni come aumento positività da 6 a 12 mesi. Da Banović 2015 il tasso di reinfezione su pazienti HPV negative a 6 mesi è del 8.75% (Banović 2015).

- *Detection rate* CIN2+ in donne con co-testing positivo: (HPV-/citologia+ 0.003; HPV+/citologia– 0.04; HPV+/citologia ASC-US o LSIL 0.24) (Dati Firenze);

- È stato ipotizzato come ipotesi massima che il tasso biotico sia del 100% per essere conservativi nella stima dei possibili sovratrattamenti ed esiti neonatali;
- Veri positivi istologici: (HPV-/citologia+ 0.85; HPV+/citologia- 0.85; HPV+/citologia ASC-US o LSIL 0.85) (Dalla Palma 2008);
- Veri negativi istologici: 0.98 per tutti (Dalla Palma 2008).

Nelle figure 2, 3 e 4 sono riportati i valori modellizzati per 1000 donne da cui è possibile stimare il numero di esami non necessari, il numero di trattamenti non necessari ed i conseguenti esiti neonatali.

### **Bibliografia**

Banović M, Mahovlić V, Salopek KM, Banović V, Babić I, Orešković S, Babić D. The value of HPV-HR DNA testing during the follow-up after treatment of CIN3/AIS. *Pathol Oncol Res.* 2015; 21:613-617.

Dalla Palma P, Giorgi Rossi P, Collina G, Buccoliero AM, Ghiringhello B, Lestani M, Onnis G, Aldovini D, Galanti G, Casadei G, Aldi M, Gomes V, Giubilato P, Ronco G; NTCC Pathology Group. The risk of false-positive histology according to the reason for colposcopy referral in cervical cancer screening: a blind revision of all histologic lesions found in the NTCC trial. *Am J Clin Pathol.* 2008; 129:75-80.

Gruppo di lavoro trasversale GISCI, “Utilizzo del test HPV-hr nel triage delle ASC-US, delle LSIL 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 2018; Disponibile all'indirizzo [http://gisci.it/documenti/documenti\\_gisci/Utilizzo\\_test\\_HPv-HR\\_2018\\_def2.pdf](http://gisci.it/documenti/documenti_gisci/Utilizzo_test_HPv-HR_2018_def2.pdf)

### **Esiti di sicurezza ed esiti neonatali**

Non sono stati identificati studi che confrontassero direttamente i due intervalli tra episodi di follow-up in termini di esiti neonatali da trattamenti non necessari.

#### *Considerazioni aggiuntive.*

Anche gli esiti neonatali sono stati stimati attraverso i modelli sopra riportati, applicando il rischio di parto pretermine per trattamenti multipli rispetto al singolo trattamento (Kyrgiou 2017) al numero di falsi positivi istologici (trattamenti non necessari) (Dalla Palma 2008), considerando le donne in età fertile sottoposte a trattamento, la probabilità di avere una gravidanza per donne in età fertile post trattamento ed il rischio di parto pretermine della popolazione generale (Istat 2019, Perrone 2019).

Per la stima sono stati utilizzate le seguenti fonti:



- a) L'età media al parto in Italia nel 2018 è 32.0 anni; il tasso di fecondità in Italia è 1.29 (ISTAT 2019);
- b) Circa 1/3 dei trattamenti è prima dell'età media al parto e 2/3 dei trattamenti sono in donne con età inferiore a 40 anni (Survey GISCI);
- c) È ragionevole stimare che circa il 40% dei trattamenti preceda una gravidanza (calcolo preciso riportato in Appendice);
- d) La prevalenza di parti pretermine nella popolazione generale in Emilia-Romagna nel 2018 è del 6.7% (Perrone 2019);
- e) La revisione effettuata da Kyrgiou et al. 2017 riporta un rischio di parto pretermine aumentato nelle donne sottoposte a trattamenti multipli rispetto a donne sottoposte a singolo trattamento, le quali presentano un rischio di quasi due volte superiore alle donne non trattate. In particolare, il rischio di parto pretermine nelle donne sottoposte a singolo trattamento è risultato essere del 7.5% contro il 4.2% delle donne non trattate (RR 1.75, 95% CI 1.49-2.06). Inoltre, le donne sottoposte a trattamenti multipli risultano avere un rischio del 13.2%, corrispondente ad un RR 3.78, 95% CI 2.65-5.39). Pertanto, il RR relativo attribuibile a trattamenti ripetuti rispetto al singolo trattamento è 2.16 (3.78/1.75) (Kyrgiou et al. 2017).

Il rischio di parti pretermine post trattamento ripetuto è quindi del 14.5% (6.7% \* 2.16), con un incremento del 7.8% rispetto al rischio di base.

Di conseguenza, per ogni 30 donne trattate (o per 13 donne trattate con parto successivo, che corrispondono al 40% del totale delle donne trattate) in più ci si attende un parto pretermine in più.

Questa stima è stata applicata ai modelli nelle figure 2, 3 e 4 per stimare l'impatto sugli esiti neonatali dei due intervalli.

## **Bibliografia**

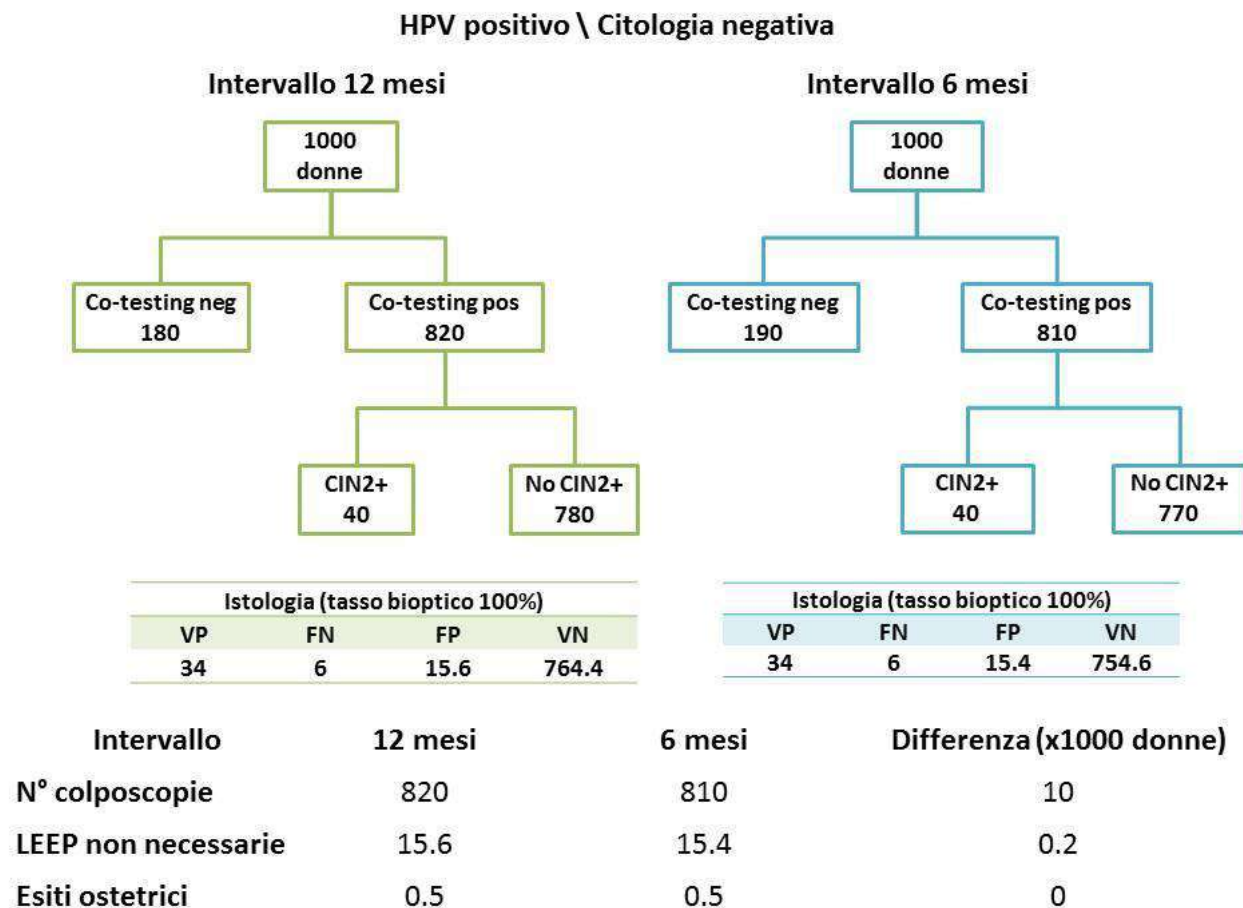
Dalla Palma P, Giorgi Rossi P, Collina G, Buccoliero AM, Ghiringhello B, Lestani M, Onnis G, Aldovini D, Galanti G, Casadei G, Aldi M, Gomes V, Giubilato P, Ronco G; NTCC Pathology Group. The risk of false-positive histology according to the reason for colposcopy referral in cervical cancer screening: a blind revision of all histologic lesions found in the NTCC trial. *Am J Clin Pathol.* 2008; 129:75-80.

Kyrgiou M, Athanasiou A, Kalliala IEJ, Paraskevaidi M, Mitra A, Martin-Hirsch PP, Arbyn M, Bennett P, Paraskevaidis E. Obstetric outcomes after conservative treatment for cervical intraepithelial lesions and early invasive disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 11:CD012847.

ISTAT 2019 "NATALITÀ E FECONDITÀ DELLA POPOLAZIONE RESIDENTE | ANNO 2018" Disponibile all'indirizzo: [https://www.istat.it/it/files//2019/11/Report\\_natalit%C3%A0\\_anno2018\\_def.pdf](https://www.istat.it/it/files//2019/11/Report_natalit%C3%A0_anno2018_def.pdf)

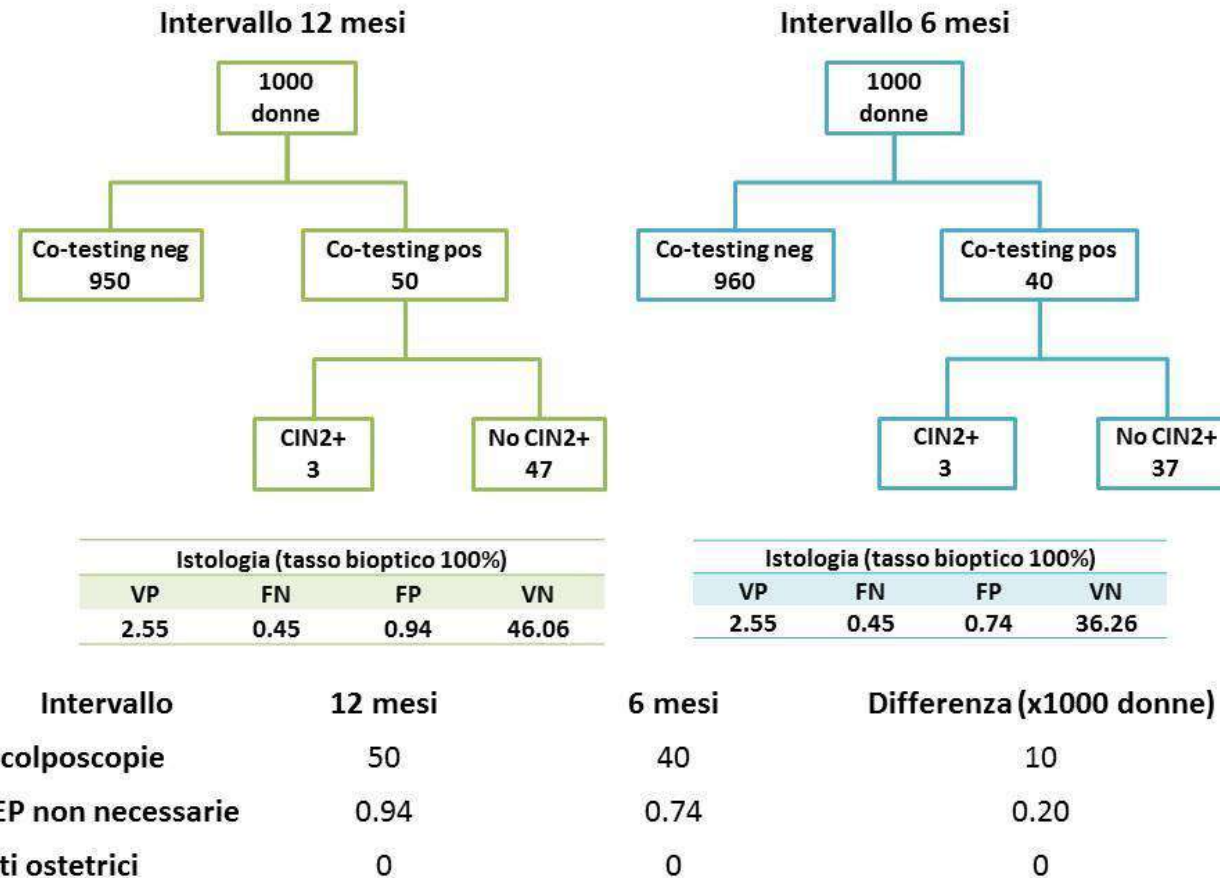
Perrone E, Formisano D, Gargano G et al. La nascita in Emilia-Romagna. 16° Rapporto sui dati del Certificato di Assistenza al Parto (CedAP) - Anno 2018. Bologna: Regione Emilia-Romagna, 2019. Testo integrale Disponibile all'indirizzo: <http://www.saperidoc.it/flex/cm/pages/ServeBLOB.php/L/IT/IDPagina/1345>

## SINOSSI RISULTATI -MODELLI



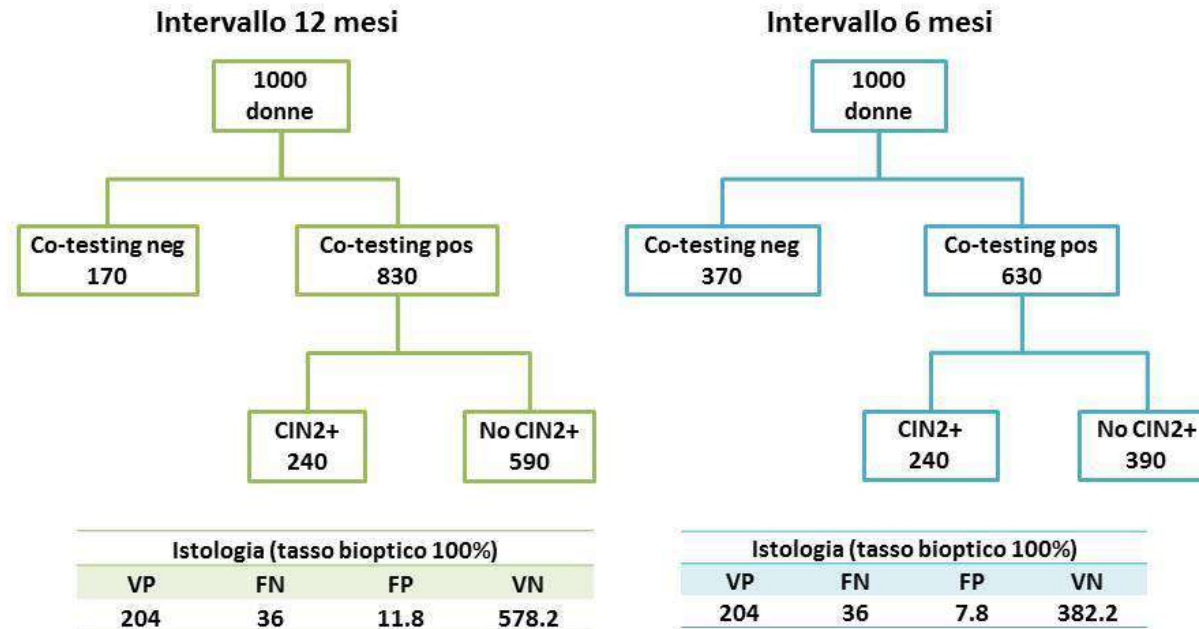
**Figura 2.** La figura mostra il numero di colposcopie, il numero di LEEP non necessarie e gli esiti ostetrici nei due scenari, intervallo a 12 mesi e intervallo a 6 mesi. I numeri sono ottenuti applicando il tasso di falsi positivi istologici osservato nello studio NTCC (Dalla Palma 2008), nell'ipotesi di 100% di tasso bioptico e il rischio di parti pretermine da trattamento ripetuto rispetto al rischio del primo trattamento osservato nella revisione sistematica di Kyrgiou 2017. Partendo da 10 colposcopie in meno nell'intervallo a 6 mesi rispetto a 12 mesi ogni 1000 donne, non si hanno variazioni sostanziali di falsi positivi istologici, quindi di trattamenti non necessari e conseguenti esiti neonatali.

HPV negativo \ Citologia ASC-US o LSIL



**Figura 3.** La figura mostra il numero di colposcopie, il numero di LEEP non necessarie e gli esiti ostetrici nei due scenari, intervallo a 12 mesi e intervallo a 6 mesi. I numeri sono ottenuti applicando il tasso di falsi positivi istologici osservato nello studio NTCC (Dalla Palma 2008), nell'ipotesi di 100% di tasso bioptico e il rischio di parti pretermine da trattamento ripetuto rispetto al rischio del primo trattamento osservato nella revisione sistematica di Kyrgiou 2017. Partendo da 10 colposcopie in meno nell'intervallo a 6 mesi rispetto a 12 mesi ogni 1000 donne, non si hanno variazioni sostanziali di falsi positivi istologici, quindi di trattamenti non necessari e conseguenti esiti neonatali.

### HPV positivo \ Citologia ASC-US o LSIL



Intervallo	12 mesi	6 mesi	Differenza (x1000 donne)
N° colposcopie	830	630	200
LEEP non necessarie	11.8	7.8	4
Esiti ostetrici	0.4	0.3	0.1

**Figura 4.** La figura mostra il numero di colposcopie, il numero di LEEP non necessarie e gli esiti ostetrici nei due scenari, intervallo a 12 mesi e intervallo a 6 mesi. I numeri sono ottenuti applicando il tasso di falsi positivi istologici osservato nello studio NTCC (Dalla Palma 2008), nell'ipotesi di 100% di tasso bioptico e il rischio di parti pretermine da trattamento ripetuto rispetto al rischio del primo trattamento osservato nella revisione sistematica di Kyrgiou 2017. Partendo da 200 colposcopie in meno nell'intervallo a 6 mesi rispetto a 12 mesi ogni 1000 donne, si osserva una riduzione di 4 falsi positivi istologici, quindi di trattamenti non necessari ed una riduzione minima dei conseguenti esiti neonatali.

## EVIDENZE SUI COSTI DELL'INTERVENTO

Non sono stati identificati studi di costo-efficacia sugli intervalli tra episodi di follow-up post trattamento.

### *Considerazioni aggiuntive:*

Basandosi sulla valorizzazione economica, riportata nel report HTA di Ronco e collaboratori 2012, è possibile stimare la differenza di impatto economico tra i due scenari.

In particolare, Ronco et al. 2012 riportano un costo per colposcopia di 95,00 € ed un costo per trattamento di 1.785,00 € (Ronco 2012).

Nelle tabelle seguenti viene riportata una stima della differenza di costi tra i due scenari attribuibili al diverso numero di colposcopie e di trattamenti non necessari. Questo impatto va comunque considerato in termini assoluti tenendo conto della rappresentatività di ciascuna di queste categorie di donne all'interno della popolazione complessiva delle trattate, stima riportata in background.

<b>HPV test positivo \ Citologia negativa</b>					
<b>Intervallo</b>	<b>12 mesi</b>	<b>6 mesi</b>	<b>Differenza (x1000 donne)</b>	<b>Costo unitario</b>	<b>Differenza Costo totale (x1000 donne)</b>
<b>N° colposcopie</b>	820	810	10	95,00 €	950€
<b>LEEP non necessarie</b>	15.6	15.4	0.2	1.785,00 €	-
<b>Esiti ostetrici</b>	0.5	0.5	0	-	-

<b>HPV test negativo \ Citologia ASC-US o LSIL</b>					
<b>Intervallo</b>	<b>12 mesi</b>	<b>6 mesi</b>	<b>Differenza (x1000 donne)</b>	<b>Costo unitario</b>	<b>Differenza Costo totale (x1000 donne)</b>
<b>N° colposcopie</b>	50	40	10	95,00 €	950€
<b>LEEP non necessarie</b>	0.94	0.74	0.2	1.785,00 €	-
<b>Esiti ostetrici</b>	0	0	0	-	-

<b>HPV test positivo \ Citologia ASC-US o LSIL</b>					
<b>Intervallo</b>	<b>12 mesi</b>	<b>6 mesi</b>	<b>Differenza (x1000 donne)</b>	<b>Costo unitario</b>	<b>Differenza Costo totale (x1000 donne)</b>
<b>N° colposcopie</b>	830	630	200	95,00 €	19.000,00 €
<b>LEEP non necessarie</b>	11.8	7.8	4	1.785,00 €	7140,00 €
<b>Esiti ostetrici</b>	0.4	0.3	0.1	-	-

**Bibliografia costi:**

- Ronco G, Biggeri A, Confortini M, et al. [Health technology assessment report: HPV DNA based primary screening for cervical cancer precursors]. Epidemiol Prev. 2012; 36(3-4 Suppl 1):e1-72.

## APPENDICE

Calcolo per la stima del numero di donne trattate che andrà incontro a parto dopo trattamento:

- Tasso di fecondità: 1.29 (ISTAT 2018);
- Età media al parto: 32.0 anni (11% dei parti avviene prima dei 25 anni) (ISTAT 2018);
- 1/3 dei trattamenti avviene tra 25 e 32 anni; 1/3 tra 32 e 40 e 1/3 successivo ai 40 anni. (survey GISCi).

Utilizzando questi dati si stima che alla quota (1/3) di trattamenti che avvengono prima dei 32 anni deve essere attribuita la metà del tasso di fecondità che è successivo all'età media (32 anni) quindi  $0.33 * 0.65$ ; a questa va aggiunta circa la metà (stima) dei parti che avvengono tra 25 e 32 anni che sono  $0.65 - 0.11$  (parti avvenuti prima di 25 anni) / 2, quindi  $0.33 * 0.65 + 0.33 * 0.51 / 2 = 0.33 * 0.65 + 0.33 * 0.25 = 0.21 + 0.08 = 0.29$  e questo corrisponde alla probabilità di andare incontro ad un parto successivo al trattamento per le donne trattate tra 25 e 32 anni.

Sono da aggiungere infine le donne trattate tra 32 e 40 anni, di cui ci si aspetta che circa la metà vadano incontro a parto successivo a trattamento. Essendo loro un terzo di tutti i trattamenti ed avendo la seconda metà del tasso di fecondità attribuita, il calcolo che si ottiene è  $0.33 * 0.65 / 2 = 0.33 * 0.33 = 0.11$

La quota (1/3) di donne trattate dopo i 40 anni non avrà verosimilmente parti successivi al trattamento.

Sommando quindi le percentuali di parti post trattamento ottenuti per le trattate tra 25 e 32 anni (0.29), tra 32 e 40 anni (0.11) e oltre i 40 anni (0.0) si ottiene che lo 0.40 o 40% delle donne trattate andrà incontro a parto successivo a trattamento, e sono quindi suscettibili di incorrere in eventi neonatali avversi.

## Bibliografia

ISTAT 2019 “NATALITÀ E FECONDITÀ DELLA POPOLAZIONE RESIDENTE | ANNO 2018” Disponibile all'indirizzo: [https://www.istat.it/it/files//2019/11/Report\\_natalit%C3%A0\\_anno2018\\_def.pdf](https://www.istat.it/it/files//2019/11/Report_natalit%C3%A0_anno2018_def.pdf)

## DOMANDA 12

Nelle donne in follow-up dopo trattamento per CIN 2-3, con test HPV negativo e citologia ASC-H/HSIL o AGC, nel caso non venga diagnosticata una lesione CIN 2+ e la giunzione squamo-colonnare non sia visibile, si dovrebbe eseguire un controllo con *co-testing* dopo 3/6 mesi o una LEEP diagnostica immediata?

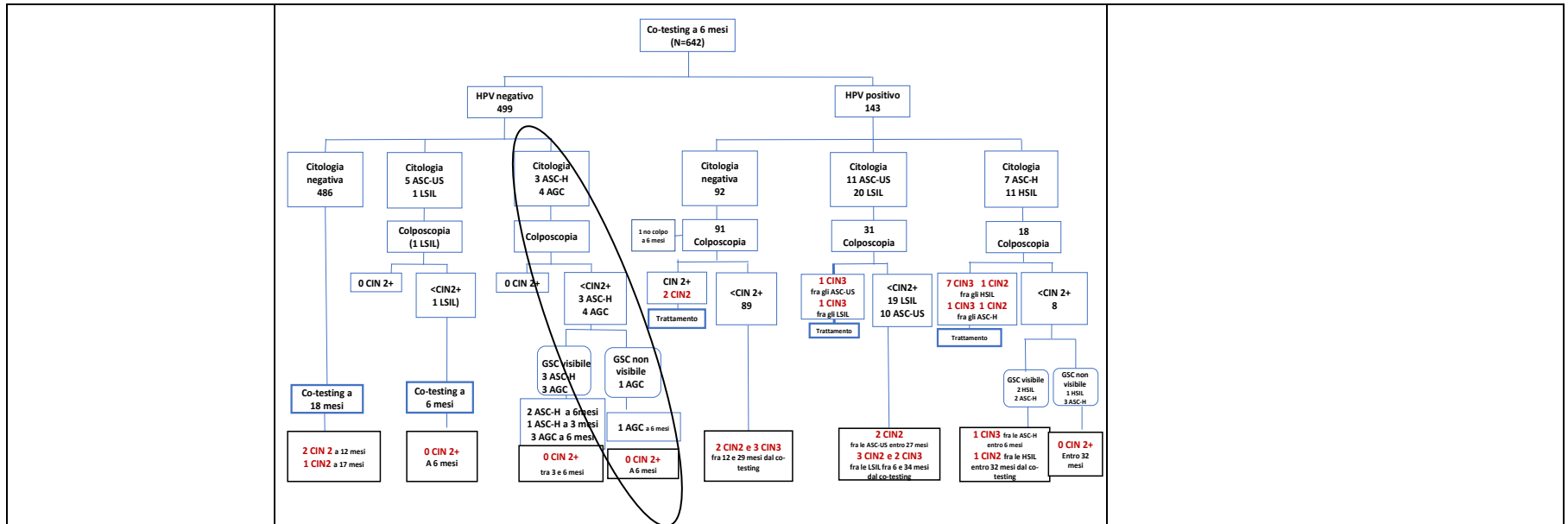
<b>POPOLAZIONE:</b>	Donne trattate per CIN2 o CIN3 con test HPV negativo, Pap test ASC-H/H-SIL o AGC, colposcopia negativa per CIN2+ e giunzione squamo-colonnare non visibile. Non sono incluse donne immunodepresse o HIV+.
<b>INTERVENTO:</b>	Ripetere co-testing a 3/6 mesi
<b>CONFRONTO:</b>	LEEP diagnostica immediata
<b>OUTCOMES PRINCIPALI:</b>	<p><b>Critici:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>● incidenza di cancro invasivi;</li><li>● numero di LEEP diagnostiche non necessarie;</li><li>● numero di trattamenti totali;</li><li>● esiti neonatali conseguenti a trattamenti delle CIN2 e CIN3;</li><li>● esiti neonatali conseguenti a LEEP diagnostica.</li></ul> <p><b>Importanti:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>● numero di episodi di follow-up.</li></ul>
<b>SETTING:</b>	Screening del cervicocarcinoma, secondo livello. La raccomandazione è sviluppata con l'obiettivo di essere applicata nel setting dei programmi di screening organizzato. Le considerazioni sugli effetti desiderati e indesiderati e sulla qualità delle evidenze si applicano anche al setting di screening opportunistico
<b>PROSPETTIVA:</b>	Popolazione, SSN: <ul style="list-style-type: none"><li>● servizi di colposcopia di secondo livello dello screening organizzato per la prevenzione del cervicocarcinoma;</li><li>● organizzazione del secondo livello dello screening organizzato per la prevenzione del cervicocarcinoma.</li></ul>
<b>BACKGROUND:</b>	<p><b>Epidemiologia</b></p> <p>La condizione è molto rara: nella casistica italiana solo una donna su 642 donne trattate aveva citologia di alto grado HPV negativo e colposcopia negativa per CIN2+.</p> <p>La citologia di alto grado, H-SIL o ASC-H, ha un alto valore predittivo positivo per CIN2+, questo è particolarmente vero in una popolazione ad alto rischio come le donne trattate per CIN2 o CIN3. Nella casistica del Kaiser Permanente (Katki, 2013) il rischio di CIN2+ a 5 anni in donne colposcopia-negativa, ma non post trattamento, è del 27.5%, di CIN3+ 19%, e di cancro del 4%.</p> <p>Il valore predittivo positivo della citologia di alto grado o con sospetta componente ghiandolare è alto anche in caso di HPV negativo. Viene dunque posto il quesito anche in caso di HPV negativo /citologia di alto grado o AGC.</p> <p>Il ruolo della visualizzazione della giunzione squamo-colonnare nella colposcopia è controverso. Non vi sono evidenze che il rischio sia aumentato in donne con giunzione non visibile (Carozzi et al BJC 2013), però è un dato di fatto che il controllo colposcopico sia meno efficace e che dunque sia un razionale maggiore perché il colposcopista non rimandi la donna a un ulteriore controllo colposcopico in caso di giunzione non visibile.</p> <p>Nella presente Linea Guida (LG), il termine “colposcopia negativa” corrisponde al significato più ampio di “diagnosi finale negativa”, ottenuta mediante gli accertamenti necessari di approfondimento diagnostico di secondo livello. L'esame colposcopico completo prevede lo studio della zona di trasformazione, della vagina e del canale cervicale, quest'ultimo se ritenuto opportuno.</p>



<b>CONFLITTO DI INTERESSI:</b>	<p>In caso di una citologia di alto grado a cui segue una colposcopia in cui non si riesce a identificare una lesione o si identifica una lesione CIN1, si deve sospettare che la colposcopia non sia stato possibile effettuare una biopsia nell'area da cui le cellule identificate dal Pap test si sono esfoliate. Per questo motivo è stato ipotizzato di effettuare una LEEP anche in assenza di lesione confermata istologicamente.</p> <p>Il razionale per effettuare una LEEP è che esiste un'alta probabilità che vi sia una lesione non identificata dalla biopsia colpo-guidata o comunque non identificata dalla colposcopia, che i trattamenti LEEP attuali sono poco invasivi, che la donna dovrebbe comunque sottoporsi a controlli ravvicinati, con possibili biopsie, che un ritardo diagnostico di un eventuale lesione invasiva potrebbe portare alla necessità di interventi molto più invasivi. Per questo motivo se la citologia di alto grado persiste dopo alcuni controlli, anche la gestione conservativa esiterà in una LEEP. Infine, la LEEP potrebbe risultare risolutiva e non necessitare di trattamento.</p> <p>Per contro effettuare una LEEP senza che sia stata accertata la lesione istologicamente comporta necessariamente una quota di sovra trattamento al quale si associa un aumentato rischio di esiti neonatali avversi. Inoltre, è plausibile che la LEEP effettuata con scopo soprattutto diagnostico, dunque poco profonda per ridurre il danno, richieda una successiva LEEP più profonda, quindi due interventi.</p>
	<p>Il Comitato Tecnico Scientifico (CTS) ha valutato i conflitti di interesse (COI) dichiarati dai componenti del panel. Il Dott. Icardi e la Dott.ssa De Vincenzo hanno segnalato possibili conflitti di interesse. Il CTS li ha giudicati all'unanimità come potenzialmente rilevanti.</p> <p>Misura decisa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- disclosure pubblica dell'interesse nel documento finale della linea guida o sul sito SNLG dopo la pubblicazione;</li> <li>- partecipazione piena alla fase di formulazione della raccomandazione.</li> </ul>

## VALUTAZIONE

Problema		
Il problema rappresenta una priorità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente sì <input type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non noto	<p>Problema: HPV negativo, citologia ASC-H/HSIL e giunzione-squamo colonnare non visibile;</p> <p>-Frequenza: 1.6 /1000 donne trattate (1/642);</p> <p>-Rischio: non noto (0/1).</p>	<p>La frequenza di questa condizione è molto rara. La priorità è data dalla assenza di raccomandazioni e dalla difformità delle pratiche in uso.</p> <p>Votazione: il panel concorda che il problema sia una priorità (32/32 votanti).</p>



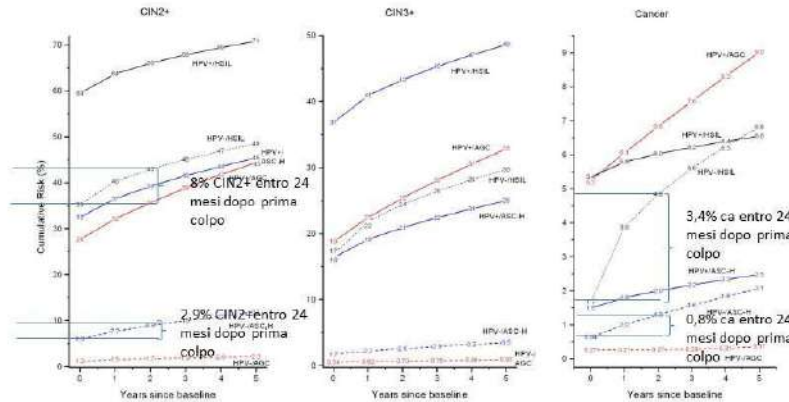
Effetti desiderati

Quanto sono sostanziali gli effetti desiderati previsti?

GIUDIZI

- Trascurabili
- Piccoli
- Moderati
- Grandi
- Varia
- Non noto

RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA



**Figure 2.** Risk of CIN2+ (Left Panel), CIN3+ (Middle Panel), and cancer (Right Panel) among women aged 30–64 with AGC, ASC-H, or HSL at baseline, stratified by HPV-positive (HPV+) and HPV-negative (HPV-). Note that the y-axes have different scales for different panels.

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Il rischio di cancro in donne con test HPV negativo, citologia di alto grado e colposcopia negativa non è trascurabile, ma è misurato indirettamente in donne non in post trattamento (Katki 2013). Con l'utilizzo della LEEP vi è una anticipazione diagnostica sui possibili cancri invasivi anche se rari e si riduce il numero degli episodi di follow-up successivi perché si interrompe il circolo ininterrotto delle donne in cui persiste la positività.

Votazione: il panel all'unanimità decide per il giudizio *moderati* (32 su 32)

## Effetti indesiderati

Quanto sono sostanziali gli effetti indesiderati previsti?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA					CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Grandi</li> <li>● Moderati</li> <li>○ Piccoli</li> <li>○ Trascurabili</li> <li>○ Varia</li> <li>○ Non noto</li> </ul>		<b>Con Leep diagnostica</b>	<b>Con ripetere co- testing a 3/6 mesi</b>	<b>Differenza</b>	<b>Effetto relativo (95% CI)</b>	<p>Con l'utilizzo della LEEP diagnostica aumenta il numero degli interventi ed in particolare di quelli non necessari.</p> <p>Per quanto riguarda l'<i>outcome</i> degli esiti ostetrici l'utilizzo della LEEP diagnostica comporta un aumento trascurabile.</p> <p>Votazione: il panel all'unanimità decide per il giudizio <i>moderati</i> (32 su 32)</p>
	Numero di trattamenti totali	99 per 100	14 per 100	85 più per 100	RR 7.1	
	Numero di LEEP diagnostiche non necessarie	92 per 100	8 per 100	84 più per 100	RR 11.5	
	Numero di episodi di follow-up	0 per 100	179 per 100	179 meno per 100	non stimabile	
	Incidenza cancri invasivi	0 per 100	0 per 100	0 meno per 100	non stimabile	
	Esiti neonatali conseguenti a trattamenti delle CIN2 e CIN3	0 per 1.000	0 per 1.000	0 meno per 1.000	non stimabile	
	Esiti neonatali conseguenti a LEEP diagnostica	0 per 100	0 per 100	0 meno per 100	non stimabile	

## Certezza dell'evidenza

Qual è la certezza complessiva dell'evidenza degli effetti?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"><li>● Molto bassa</li><li>○ Bassa</li><li>○ Moderata</li><li>○ Alta</li><li>○ Non sono stati inclusi studi</li></ul>		<p>In assenza di studi e avendo dovuto basare le evidenze su modelli, per questo PICO la certezza delle evidenze è molto bassa.</p> <p>Votazione: il panel all'unanimità decide per il giudizio <i>molto bassa</i> (32 su 32)</p>

## Valori

C'è un'importante incertezza o variabilità tra le persone che valutano i risultati principali?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"><li>○ C'è incertezza o variabilità importante</li><li>○ Possibile incertezza o variabilità importante</li><li>● Probabilmente non c'è una incertezza o variabilità importante</li><li>○ Non c'è incertezza o variabilità importante</li></ul>		<p>Il GDL ritiene che gli <i>outcome</i> critici che hanno principalmente influenzato i giudizi, ossia il ritardo diagnostico di un eventuale cancro invasivo e gli esiti ostetrici anomali evitati, siano considerati importanti dalla maggioranza delle donne.</p> <p>Il componente laico del panel (paziente) sostiene che c'è meno uniformità nel giudicare gli <i>outcome</i> "numero di colposcopie e numero di episodi di follow-up" poiché più relativi alla Sanità Pubblica e meno <i>patient centred</i>.</p> <p>Votazione: il panel all'unanimità decide per il giudizio <i>probabilmente non c'è una incertezza o variabilità importante</i> (32 su 32)</p>

## Bilancio degli effetti

Il bilancio tra effetti desiderati e indesiderati favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"><li>○ Favorisce il confronto</li><li>● Probabilmente favorisce il confronto</li><li>○ Non favorisce né il confronto né l'intervento</li><li>○ Probabilmente favorisce l'intervento</li><li>○ Favorisce l'intervento</li><li>○ Varia</li><li>○ Non noto</li></ul>		<p>Alcuni membri del panel si pronunciano a favore dell'intervento perché ritengono prioritario comprimere i tempi e gli episodi di follow-up quanto più possibile per non perdere le donne che rimangono ripetutamente positive.</p> <p>Altri membri del panel chiedono di tenere in considerazione quante donne si negativizzano tra il secondo e il terzo controllo. Dalla letteratura emerge che in quell'intervallo la positività della citologia cala dal 22% al 12%, ossia si riduce circa del 41% (Banovic <i>et al.</i> 2015).</p> <p>Alcuni membri suggeriscono una maggiore cautela nel fare l'intervento in questo sottogruppo di donne HPV negative meno a rischio.</p> <p>Votazione:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- 18 su 28: <i>probabilmente favorisce il confronto</i>;</li><li>- 8 su 28: <i>non favorisce né il confronto né l'intervento</i>;</li><li>- 2 su 28: <i>probabilmente favorisce l'intervento</i>;</li><li>- 4 assenti.</li></ul>

## Risorse richieste

Quanto sono grandi i requisiti delle risorse (costi)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"><li>○ Grandi costi</li><li>○ Costi moderati</li><li>○ Costi e risparmi trascurabili</li><li>○ Risparmi moderati</li><li>○ Grandi risparmi</li><li>○ Varia</li><li>● Non noto</li></ul>	Non sono stati inclusi studi.	<p>Dal modello risulta, da un lato, che nel controllo a 3/6 mesi aumenterebbero i costi per l'incremento delle colposcopie e degli episodi di follow-up, e, dall'altro, diminuirebbero i costi per il minor numero di trattamenti.</p> <p>Le risorse necessarie e l'impatto è senz'altro molto piccolo, essendo veramente esiguo il numero dei casi all'anno in Italia per questa condizione.</p> <p>Votazione: il panel all'unanimità decide per il giudizio <i>non noto</i> (28 su 28 presenti)</p>

### Certezza dell'evidenza delle risorse richieste

Qual è la certezza dell'evidenza sui requisiti delle risorse (costi)?

<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"><li><input type="radio"/> Molto bassa</li><li><input type="radio"/> Bassa</li><li><input type="radio"/> Moderata</li><li><input type="radio"/> Alta</li><li><input checked="" type="radio"/> Non sono stati inclusi studi</li></ul>	Non sono stati inclusi studi.	

### Costo-efficacia

L'analisi costo-efficacia dell'intervento favorisce l'intervento o il confronto?

<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"><li><input type="radio"/> Favorisce il confronto</li><li><input type="radio"/> Probabilmente favorisce il confronto</li><li><input type="radio"/> Non favorisce né il confronto né l'intervento</li><li><input type="radio"/> Probabilmente favorisce l'intervento</li><li><input type="radio"/> Favorisce l'intervento</li><li><input type="radio"/> Varia</li><li><input checked="" type="radio"/> Non sono stati inclusi studi</li></ul>	Non sono stati inclusi studi.	

## Equità

Quale sarebbe l'impatto sull'equità sanitaria?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"><li><input type="radio"/> Diminuisce</li><li><input type="radio"/> Probabilmente diminuisce</li><li><input type="radio"/> Probabilmente non cambia</li><li><input type="radio"/> Probabilmente aumenta</li><li><input type="radio"/> Aumenta</li><li><input type="radio"/> Varia</li><li><input checked="" type="radio"/> Non noto</li></ul>	Non sono stati inclusi studi.	Alcuni panellisti reputano difficile dare un giudizio data l'esiguità dei casi. Altri panellisti danno rilievo all'ipotesi che più episodi di follow-up potrebbero ridurre la <i>compliance</i> delle donne, condizione prevedibile nel caso in cui non si effettui una LEEP diagnostica immediata. Votazione: il panel all'unanimità decide per il giudizio <i>non noto</i> (28 su 28 presenti)

## Accettabilità

L'intervento è accettabile per le principali parti interessate?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"><li><input type="radio"/> No</li><li><input type="radio"/> Probabilmente no</li><li><input checked="" type="radio"/> Probabilmente si</li><li><input type="radio"/> Si</li><li><input type="radio"/> Varia</li><li><input type="radio"/> Non noto</li></ul>	Non sono stati inclusi studi.	Il GDL concorda sulla accettabilità di entrambe le opzioni, in quanto già in uso nelle realtà italiane.  Votazione: il panel all'unanimità decide per il giudizio <i>probabilmente si</i> (28 su 28 presenti)

## Fattibilità

L'intervento è attuabile?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"><li><input type="radio"/> No</li><li><input type="radio"/> Probabilmente no</li><li><input checked="" type="radio"/> Probabilmente si</li><li><input type="radio"/> Si</li><li><input type="radio"/> Varia</li><li><input type="radio"/> Non noto</li></ul>	Non sono stati inclusi studi.	Il GDL concorda sulla fattibilità di entrambe le opzioni, in quanto già in uso nelle realtà italiane. Votazione: il panel all'unanimità decide per il giudizio <i>probabilmente si</i> (28 su 28 presenti)



**SINTESI DEI GIUDIZI**

	GIUDIZI						
<b>PROBLEMA</b>	No	Probabilmente no	<b>Probabilmente si</b>	Si		Varia	Non noto
<b>EFFETTI DESIDERATI</b>	Trascurabili	Piccoli	<b>Moderati</b>	Grandi		Varia	Non noto
<b>EFFETTI INDESIDERATI</b>	Grandi	<b>Moderati</b>	Piccoli	Trascurabili		Varia	Non noto
<b>CERTEZZA DELLE EVIDENZE</b>	<b>Molto bassa</b>	Bassa	Moderata	Alta			Non sono stati inclusi studi
<b>VALORI</b>	C'è incertezza o variabilità importante	Possibile incertezza o variabilità importante	<b>Probabilmente non c'è incertezza o variabilità importante</b>	Non c'è incertezza o variabilità importante			
<b>BILANCIO DEGLI EFFETTI</b>	Favorisce il confronto	<b>Probabilmente favorisce il confronto</b>	Non favorisce né il confronto né l'intervento	Probabilmente favorisce l'intervento	Favorisce l'intervento	Varia	Non noto
<b>RISORSE RICHIESTE</b>	Grandi costi	Costi moderati	Costi e risparmi moderati	Moderati risparmi	Grandi risparmi	Varia	<b>Non noto</b>
<b>CERTEZZA DELLE EVIDENZE SULLE RISORSE RICHIESTE</b>	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			<b>Non sono stati inclusi studi</b>
<b>COSTO-EFFICACIA</b>	Favorisce il confronto	Probabilmente favorisce il confronto	Non favorisce né il confronto né l'intervento	Probabilmente favorisce l'intervento	Favorisce l'intervento	Varia	<b>Non sono stati inclusi studi</b>
<b>EQUITA'</b>	Diminuisce	Probabilmente diminuisce	Probabilmente non cambia	Probabilmente aumenta	Aumenta	Varia	<b>Non noto</b>
<b>ACCETTABILITA'</b>	No	Probabilmente no	<b>Probabilmente si</b>	Si		Varia	Non noto
<b>FATTIBILITA'</b>	No	Probabilmente no	<b>Probabilmente si</b>	Si		Varia	Non noto

## TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Forte raccomandazione contro l'intervento	Raccomandazione a condizione contro l'intervento	<b>Raccomandazione a condizione sia per l'intervento che per il confronto</b>	Raccomandazione a condizione per l'intervento	Forte raccomandazione per l'intervento
○	○	●	○	○

## CONCLUSIONI

### Raccomandazioni

Nelle donne in follow-up dopo trattamento per CIN 2-3, con test HPV negativo e citologia ASC-H/HSIL o AGC, nel caso non venga diagnosticata una lesione CIN 2+ e la giunzione squamo-colonnare non sia visibile, non ci sono elementi per preferire una LEEP diagnostica immediata o un controllo con co-testing dopo 3/6 mesi. [Raccomandazione a condizione, qualità delle prove molto bassa]

Votazione: all'unanimità il panel vota per il giudizio "Raccomandazione a condizione sia per l'intervento che per il confronto" (28/28 presenti).

### Giustificazione

Le evidenze suggeriscono moderati effetti desiderabili (riduzione di episodi) e moderati effetti indesiderabili (LEEP non necessarie e conseguenti esiti).

### Considerazioni sui sottogruppi

La raccomandazione è a condizione perché è importante personalizzare la gestione in base alle caratteristiche e alle preferenze della paziente:

- La volontà della donna e la sua *compliance* ai controlli sono fattori importanti che condizionano la scelta;
- Età riproduttiva: se la donna è ancora in fase riproduttiva e ha desiderio di prole, è preferibile il controllo a 3/6 mesi rispetto alla LEEP, considerandone i possibili effetti negativi sull'*outcome* ostetrico; in post menopausa i benefici dell'atteggiamento di attesa sono minori, perché i danni da LEEP sono meno rilevanti e la decisione è influenzata da altri fattori;
- Fattori di rischio anamnestici che potrebbero aumentare il rischio di lesioni prevalenti potrebbero far propendere per una LEEP immediata (ad esempio l'immunodepressione acquisita o congenita);
- Il grado di certezza o incertezza di colposcopia negativa (compreso la studio del canale cervicale e della vagina) può influenzare l'opportunità di un ulteriore controllo prima di effettuare una LEEP;
- Margini del cono: la valutazione dei margini non indenni potrebbe orientare il clinico verso la LEEP diagnostica immediata considerando il maggiore rischio di recidiva,

sebbene in donne con HPV negativo l'associazione fra margine e rischio non sia chiara.

Stato di vaccinazione anti HPV: il panel ritiene che alla luce delle evidenze attuali non ci sia motivo di ritenere che lo stato vaccinale influenzi il rischio di queste donne (sia se eseguito in precedenza che nel post trattamento). Si puntualizza che la vaccinazione non ha effetto terapeutico.

### Considerazioni sull'implementazione

Nella scelta tra controllo con co-testing a 3/6 mesi e LEEP diagnostica immediata, il clinico dovrà prendere in considerazione le seguenti variabili: fattori di rischio anamnestici, età, fase riproduttiva, preferenza della donna, *compliance* al follow-up, accuratezza della colposcopia, margini del cono e necessità organizzative.

Donne con colposcopia negativa (e quindi verosimilmente senza biopsia o con biopsia minore di CIN2+) effettuata contestualmente al primo co-testing (quindi senza che il colposcopista conoscesse l'esito del Pap test) in caso di citologia di alto grado, è possibile che debbano ripetere la colposcopia prima di ipotizzare una LEEP diagnostica se gli accertamenti di secondo livello effettuati senza conoscere il dato della citologia di alto grado non dovessero essere sufficientemente approfonditi (quindi in totale effettueranno 3 colposcopie anche nel caso di LEEP).

#### *Definizione di colposcopia negativa*

Nella presente Linea Guida (LG), il termine “colposcopia negativa” corrisponde al significato più ampio di “diagnosi finale negativa”, ottenuta mediante gli accertamenti necessari di approfondimento diagnostico di secondo livello. I casi con diagnosi finale di LSIL o CIN1 sono accorpati alla citologia di basso grado nel follow-up e trattati con lo stesso protocollo delle diagnosi negative, poiché le evidenze dimostrano rischi simili (Katki 2013).

In caso di discrepanza maggiore fra la diagnosi citologica e quella colposcopica e citologica, è buona pratica chiedere una revisione dei preparati citologici e istologici se presenti.

La diagnosi finale deve raggiungere la massima accuratezza ovvero siano rispettati i requisiti che garantiscono la qualità dell'indagine.

L'esame colposcopico completo prevede lo studio della zona di trasformazione, della vagina e del canale cervicale, quest'ultimo se ritenuto opportuno.

La zona di trasformazione (ZT) e la vagina sono ritenute negative seguendo i criteri della classificazione colposcopica internazionale (IFCPC Rio de Janeiro 2011); in caso di impressione di anomalia colposcopica, la diagnosi finale è supportata dalla biopsia mirata, che deve escludere la presenza di lesioni precancerose e cancro; in casi particolari, ad esempio di atrofia in donne in menopausa, l'accuratezza della colposcopia migliora dopo somministrazione di estrogeni (Manuale del secondo livello nello screening del carcinoma cervicale. 2° edizione 2020).

Per lo studio del canale cervicale, si deve tenere conto che il prelievo effettuato mediante *curettag*e comporta *discomfort* per la donna e difficoltà di interpretazione per il patologo. Dunque, laddove la probabilità che una lesione non sia colposcopicamente visibile, il razionale per il suo utilizzo è più forte, cioè in caso di citologia di alto grado (ASC-H+); il razionale rimane forte anche se il rischio è molto minore in caso di citologia di basso grado con giunzione squamo-colonnare (GSC) non visibile e colposcopia negativa; mentre è meno accettabile, anche se non da escludere in caso di citologia di basso grado e GSC visibile. In caso di anomalie ghiandolari citologiche, alcune LLGG ritengono indispensabile il *curettag*e, altre consigliano direttamente la biopsia escissionale del canale cervicale.

Nell'implementazione delle raccomandazioni si deve tenere presente la componente soggettiva della colposcopia, che permane nonostante vari tentativi di standardizzazione, di classificazioni internazionali, di score colposcopici e procedure di approfondimento condivise (Brown 2019).

Allo stato attuale delle evidenze la valutazione colposcopica raggiunge livelli variabili di sensibilità per lesioni di alto grado, e dipendono dal singolo operatore e dal setting, nonché dai criteri con cui viene misurata l'accuratezza (Shiffman 2015).

La revisione sistematica di 11 studi selezionati dimostra valori di sensibilità della colposcopia fino al 95% (CI 86-98) con evidenza delle prove alta (Mustafa 2016). In altri studi "l'impressione colposcopica" mostra una sensibilità per lesioni di alto grado del 69%, che aumenta fino al 88-96% se si considera la capacità di diagnosticare la "malattia presente", valore che scende in caso di ZT tipo 3 (77%) con GSC non visibile.

Il VPN (valore predittivo negativo) della colposcopia varia dal 68% al 96% (Brown 2019; Stuebs 2018; Naijab 2020).

Va chiarito che la "diagnosi finale" è affidabile tanto più sono rispettati i criteri di completezza dell'indagine, ed è condizionata anche dalla valutazione soggettiva del rischio del singolo caso che tiene conto dell'impressione colposcopica, dell'esito della citologia e HPV test e istologia (Stuebs 2018; Wetsenzen 2018; Silver 2018; Shiffman 2015).

### Monitoraggio e valutazione

Controllo di qualità delle colposcopie.

Quantificazione di lesioni cervicali e non-cervicali individuate post colposcopia negativa (non solo in questo sottogruppo di donne).

### Priorità di ricerca

## DOMANDA 13

Nelle donne in follow-up dopo trattamento per CIN 2-3, con test HPV positivo e citologia ASC-H/HSIL o AGC, nel caso non venga diagnosticata una lesione CIN 2+ e la giunzione squamo-colonnare sia visibile, dovrebbe eseguire un controllo con *co-testing* dopo 3/6 mesi o una LEEP diagnostica immediata?

<b>POPOLAZIONE:</b>	Donne trattate per CIN2 o CIN3 con test HPV positivo, Pap test ASC-H/H-SIL o AGC, colposcopia negativa per CIN2+ e giunzione squamo-colonnare visibile. Non sono incluse donne immunodepresse o HIV+
<b>INTERVENTO:</b>	Ripetere il co-testing a 3/6 mesi
<b>CONFRONTO:</b>	Eseguire la LEEP diagnostica immediata
<b>OUTCOMES PRINCIPALI:</b>	<b>Critici:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>● incidenza di cancro invasivi;</li><li>● numero di LEEP diagnostiche non necessarie;</li><li>● numero di trattamenti totali;</li><li>● esiti neonatali anomali conseguenti a trattamenti delle CIN2 e CIN3;</li><li>● esiti neonatali anomali conseguenti a LEEP diagnostica.</li></ul> <b>Importanti:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>● numero di episodi di follow-up.</li></ul>
<b>SETTING:</b>	Screening del cervicocarcinoma: secondo livello. La raccomandazione è sviluppata con l'obiettivo di essere applicata nel setting dei programmi di screening organizzato. Le considerazioni sugli effetti desiderati e indesiderati e sulla qualità delle evidenze si applicano anche al setting di screening opportunistico
<b>PROSPETTIVA:</b>	Popolazione, SSN: <ul style="list-style-type: none"><li>● servizi di colposcopia di secondo livello dello screening organizzato per la prevenzione del cervicocarcinoma;</li><li>● organizzazione del secondo livello dello screening organizzato per la prevenzione del cervicocarcinoma.</li></ul>
<b>BACKGROUND:</b>	<p>La condizione è piuttosto rara e riguarda circa il 6% delle donne trattate.</p> <p>La citologia di alto grado, H-SIL o ASC-H, ha un alto valore predittivo positivo per CIN2+, questo è particolarmente vero in una popolazione ad alto rischio come le donne trattate per CIN2 o CIN3. Nella casistica del Kaiser Permanente (Katki, 2013) il rischio di CIN2+ a 5 anni in donne colposcopia-negativa, ma non post trattamento, è del 27.5%, di CIN3+ 19%, e di cancro del 4%.</p> <p>Il ruolo della visualizzazione della giunzione squamo-colonnare nella colposcopia è controverso. Non vi sono evidenze che il rischio sia aumentato in donne con giunzione non visibile (Carozzi et al. BJC 2013), però è un dato di fatto che il controllo colposcopico sia meno efficace e che dunque sia un razionale maggiore perché il colposcopista non rimandi la donna a un ulteriore controllo colposcopico in caso di giunzione non visibile. Per questo motivo è stato predisposto un solo EtD per le due sottopopolazioni, con evidenze identiche, ma sono stati espressi giudizi separati per le donne con giunzione visibile e non visibile.</p> <p>Nella presente Linea Guida (LG), il termine “colposcopia negativa” corrisponde al significato più ampio di “diagnosi finale negativa”, ottenuta mediante gli accertamenti necessari di approfondimento diagnostico di secondo livello. L'esame colposcopico completo prevede lo studio della zona di trasformazione, della vagina e del canale cervicale, quest'ultimo se ritenuto opportuno.</p> <p>In caso di una citologia di alto grado a cui segue una colposcopia in cui non si riesce a identificare una lesione o si identifica una lesione CIN1, si deve sospettare che alla colposcopia non sia stato possibile effettuare una biopsia nell'area da cui le cellule identificate dal Pap test si sono esfoliate. Per</p>

**CONFLITTO DI INTERESSI:**

questo motivo è stato ipotizzato di effettuare una LEEP anche in assenza di lesione confermata istologicamente. Il razionale per effettuare una LEEP è che esiste un'alta probabilità che vi sia una lesione non identificata dalla biopsia colpo-guidata o comunque non identificata dalla colposcopia, che i trattamenti LEEP attuali sono poco invasivi, che la donna dovrebbe comunque sottoporsi a controlli ravvicinati, con possibili biopsie, che un ritardo diagnostico di un eventuale lesione invasiva potrebbe portare alla necessità di interventi molto più invasivi. Per questo motivo se la citologia di alto grado persiste dopo alcuni controlli, anche la gestione conservativa esiterà in una LEEP. Infine, la LEEP potrebbe risultare risolutiva e non necessitare di trattamento.

Per contro, effettuare una LEEP senza che sia stata accertata la lesione istologicamente comporta necessariamente una quota di sovra trattamento al quale si associa un aumentato rischio di esiti neonatali avversi. Inoltre è plausibile che la LEEP effettuata con scopo soprattutto diagnostico, dunque poco profonda per ridurre il danno, richieda una successiva LEEP più profonda, quindi due interventi.

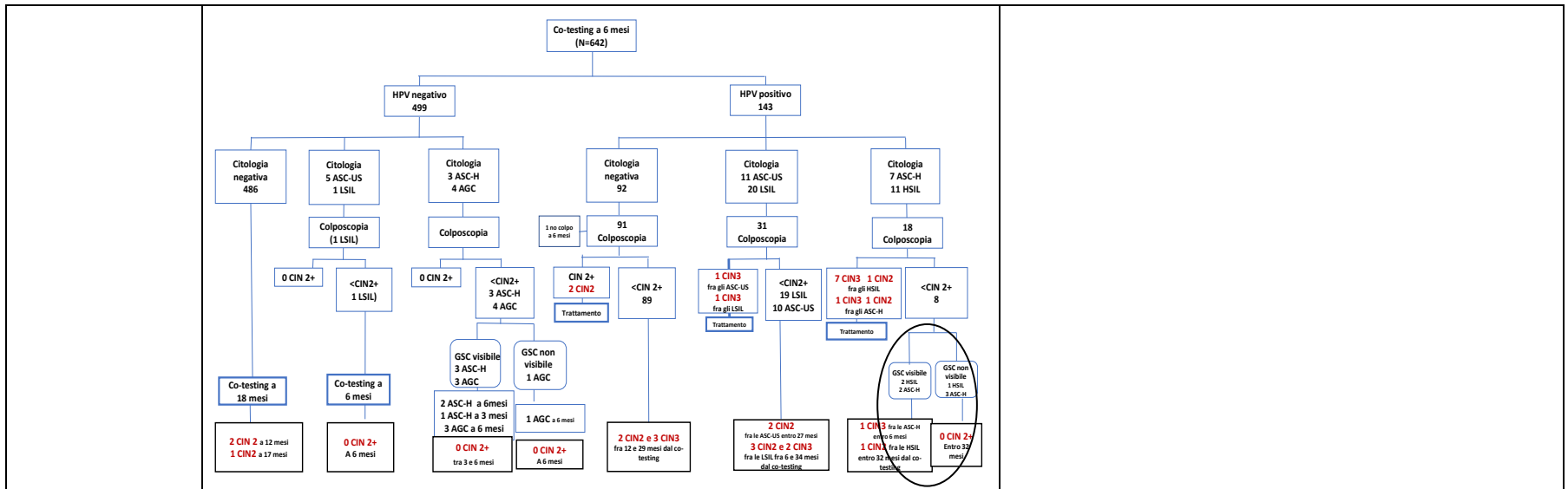
Il Comitato Tecnico Scientifico (CTS) ha valutato i conflitti di interesse (COI) dichiarati dai componenti del panel. Il Dott. Icardi e la Dott.ssa De Vincenzo hanno segnalato possibili conflitti di interesse. Il CTS li ha giudicati all'unanimità come potenzialmente rilevanti.

Misura decisa:

- disclosure pubblica dell'interesse nel documento finale della linea guida o sul sito SNLG dopo la pubblicazione;
- partecipazione piena alla fase di formulazione della raccomandazione.

**VALUTAZIONE**

Problema		
Il problema rappresenta una priorità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente sì <input type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non noto	Problema: HPV+/Pap test ASC-H o H-SIL, giunzione squamo-colonnare visibile -Frequenza: 6.2 / 1000 donne trattate (4/642) -Rischio: 50% (2/4). Se si considerano anche le donne nella stessa condizione con giunzione non visibile il rischio è 25% (2/8)	Dai dati ricavati dalla casistica italiana la frequenza stimata per questa condizione è circa di 6,2/1000 donne trattate. Quindi un centro con attività media-alta vedrà circa 2-3 casi all'anno con le caratteristiche del PICO in esame (GSC visibile). Tuttavia, il rischio di CIN 2+ in questa seppur rara condizione è alto (fino al 50% di lesioni a 36 mesi dal trattamento).  votazione: il panel concorda che il problema sia una priorità (29/29 votanti).



**Effetti desiderati**

Quanto sono sostanziali gli effetti desiderati previsti?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Trascurabili</li> <li>○ Piccoli</li> <li>● Moderati</li> <li>○ Grandi</li> <li>○ Varia</li> <li>○ Non noto</li> </ul>	<p>Figure 2. Risk of CIN2+ (Left Panel), CIN3+ (Middle Panel), and cancer (Right Panel) among women aged 30-49 with ASC, ASC-H, or HSIL at baseline, stratified by HPV-positive (HPV+) and HPV-negative (HPV-). Note that the y-axes have different scales for different panels.</p>	<p>Il rischio di cancro in donne con test HPV positivo, citologia di alto grado e colposcopia negativa è piuttosto basso (0.6% nelle H-SIL e 0.5% nelle ASC-H). Tuttavia, la stima è misurata indirettamente in donne non in post trattamento (Katki 2013).</p> <p>Dai dati disponibili e dai modelli costruiti, appare che con l'atteggiamento di attesa si riducono gli esiti neonatali anomali, le LEEP non necessarie e il totale degli interventi; mentre con la LEEP diagnostica immediata si avrebbe l'anticipazione di carcinomi invasivi (rari casi), e si ridurrebbero i falsi negativi (rari casi).</p> <p>Votazione: il panel all'unanimità decide per il giudizio moderati (29 su 29)</p>

siti	Controllo: Con Leep diagnostica	Intervento: Con ripetere co- testing a 3/6 mesi	Differenza	Effetto relativo (95% CI)
Numero di trattamenti totali	<b>100 per 100</b>	50 per 100	<b>50 più per 100</b> (50 più a 150 più)	<b>RR 2</b> (2 a 4)
Numero di LEEP diagnostiche non necessarie	<b>86 per 100</b> (66 a 100)	22 per 100	<b>64 più per 100</b> (44 più a 86 più)	<b>RR 3.9</b> (3.0 a 4.9)
Numero di episodi di follow-up	280 per 100	<b>0 per 100</b>	<b>280 meno per 100</b>	non stimabile
Incidenza cancri invasivi	0 per 100	<b>0 per 100</b>	<b>0 meno per 100</b>	non stimabile
Esiti neonatali conseguenti a trattamenti delle CIN2 e CIN3	0 per 1.000	<b>0 per 1.000</b>	<b>0 meno per 1.000</b>	non stimabile
Esiti neonatali conseguenti a LEEP diagnostica	1 per 100	<b>0 per 100</b>	<b>1 meno per 100</b>	non stimabile

### Effetti indesiderati

Quanto sono sostanziali gli effetti indesiderati previsti?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Grandi</li> <li>○ Moderati</li> <li>● Piccoli</li> <li>○ Trascurabili</li> <li>○ Varia</li> <li>○ Non noto</li> </ul>		<p>Dai dati disponibili e dai modelli costruiti, appare che con il controllo a 3/6 mesi si avrebbe un aumento del numero degli episodi di follow-up e delle colposcopie; mentre con la LEEP diagnostica immediata aumenterebbero i trattamenti totali e in particolare le LEEP non necessarie e gli esiti neonatali anomali.</p> <p>Inoltre, alcuni panellisti reputano che l'atteggiamento di attesa aumenti lo stato d'ansia delle donne a causa dell'allungamento della durata del follow-up.</p> <p>Altri panellisti osservano che il numero totale dei casi da seguire è relativamente basso durante l'arco di un anno di attività di un centro.</p>



		Votazione: il panel all'unanimità decide per il giudizio <i>piccoli</i> (29 su 29)
--	--	--

### Certeza dell'evidenza

Qual è la certezza complessiva dell'evidenza degli effetti?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Molto bassa</li> <li>○ Bassa</li> <li>○ Moderata</li> <li>○ Alta</li> <li>○ Non sono stati inclusi studi</li> </ul>		<p>In assenza di studi e avendo dovuto basare le evidenze su modelli, per questo PICO la certezza delle evidenze è molto bassa.</p> <p>Votazione: il panel all'unanimità decide per il giudizio <i>molto bassa</i> (29 su 29)</p>

### Valori

C'è un'importante incertezza o variabilità tra le persone che valutano i risultati principali?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ C'è incertezza o variabilità importante</li> <li>○ Possibile incertezza o variabilità importante</li> <li>● Probabilmente non c'è incertezza o variabilità</li> </ul>		<p>Il GDL ritiene che gli <i>outcomes</i> critici che hanno principalmente influenzato i giudizi, ossia il ritardo diagnostico di un eventuale cancro invasivo e gli esiti ostetrici anomali evitati, siano considerati importanti dalla maggioranza delle donne.</p> <p>Il componente laico del panel (paziente) sostiene che c'è meno uniformità nel giudicare gli <i>outcome</i> "numero colposcopie e numero episodi di follow-up" poiché più relativi alla Sanità Pubblica e meno <i>patient centred</i>.</p> <p>Votazione: il panel all'unanimità decide per il giudizio</p>

<ul style="list-style-type: none"> <li>o importante</li> <li>o Non c'è incertezza o variabilità importante</li> </ul>		<p><i>probabilmente non c'è incertezza o variabilità importante (29 su 29)</i></p>
<p><b>Bilancio degli effetti</b></p>		
<p>Il bilancio tra effetti desiderati e indesiderati favorisce l'intervento o il confronto?</p>		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li>o Favorisce il confronto</li> <li>o Probabilmente favorisce il confronto</li> <li>o Non favorisce né il confronto né l'intervento</li> <li>• Probabilmente favorisce l'intervento</li> <li>o Favorisce l'intervento</li> <li>o Varia</li> <li>o Non noto</li> </ul>		<p>Il bilancio complessivo pende a favore dell'intervento (controllo a 3/6 mesi) considerando un peso maggiore degli effetti desiderabili ottenibili con l'atteggiamento di attesa rispetto alla LEEP diagnostica immediata, pur tenendo conto di evidenze di basso livello.</p> <p>Votazione:  - 23 <i>probabilmente favorisce l'intervento</i> (controllo 3-6 mesi);  - 6 astenuti.</p>

## Risorse richieste

Quanto sono grandi i requisiti delle risorse (costi)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"><li>○ Grandi costi</li><li>○ Costi moderati</li><li>● Costi e risparmi trascurabili</li><li>○ Risparmi moderati</li><li>○ Grandi risparmi</li><li>○ Varia</li><li>○ Non noto</li></ul>	Non sono stati inclusi studi.	<p>Nell'intervento aumentano le colposcopie e gli episodi di follow-up, ma diminuiscono i trattamenti.</p> <p>Il numero di donne è piccolo, l'impatto sul <i>workload</i> è poco rilevante.</p> <p>Dal modello risulta, da un lato che nel controllo a 3/6 mesi aumenterebbero i costi per l'incremento delle colposcopie e degli episodi di follow-up, e dall'altro che diminuirebbero i costi per il numero inferiore di trattamenti.</p> <p>Il GDL reputa che le risorse necessarie e l'impatto siano senz'altro poco rilevanti, essendo esiguo il numero dei casi che si presentano per questa condizione nel corso dell'attività annuale di un centro.</p> <p>Votazione: il panel all'unanimità decide per il giudizio <i>costi e risparmi trascurabili</i> (29 su 29)</p>

## Certezza dell'evidenza delle risorse richieste

Qual è la certezza dell'evidenza sui requisiti delle risorse (costi)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"><li>○ Molto bassa</li><li>○ Bassa</li><li>○ Moderata</li><li>○ Alta</li><li>● Non sono stati inclusi studi</li></ul>	Non sono stati inclusi studi.	<p>Votazione: il panel all'unanimità decide il giudizio <i>non sono stati inclusi studi</i> (29 su 29).</p>

## Costo-efficacia

L'analisi costo-efficacia dell'intervento favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Favorisce il confronto</li> <li><input type="radio"/> Probabilmente favorisce il confronto</li> <li><input type="radio"/> Non favorisce né il confronto né l'intervento</li> <li><input type="radio"/> Probabilmente favorisce l'intervento</li> <li><input type="radio"/> Favorisce l'intervento</li> <li><input type="radio"/> Varia</li> <li><input checked="" type="radio"/> Non sono stati inclusi studi</li> </ul>	<p>Non sono stati inclusi studi.</p>	<p>Votazione: il panel all'unanimità decide il giudizio <i>non sono stati inclusi studi</i> (29 su 29).</p>

## Equità

Quale sarebbe l'impatto sull'equità sanitaria?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Diminuisce</li> <li><input type="radio"/> Probabilmente diminuisce</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probabilmente non cambia</li> <li><input type="radio"/> Probabilmente aumenta</li> <li><input type="radio"/> Aumenta</li> <li><input type="radio"/> Varia</li> <li><input type="radio"/> Non noto</li> </ul>	<p>Non sono stati inclusi studi.</p>	<p>Alcuni panellisti danno rilievo all'ipotesi che più episodi di follow-up potrebbero ridurre la <i>compliance</i> delle donne, condizione prevedibile nel caso in cui non si effettuino una LEEP diagnostica immediata.</p> <p>Altri panellisti ritengono che i casi siano esigui e che questo sottogruppo di donne sia già ampiamente informato e consapevole del rischio della propria condizione, per cui probabilmente non ci sarebbe impatto sulla equità.</p> <p>Votazione: il panel all'unanimità decide per il giudizio <i>probabilmente non cambia</i> (29 su 29)</p>

Accettabilità		
L'intervento è accettabile per le principali parti interessate?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente sì <input type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non noto	Non sono stati inclusi studi.	<p>Il GDL considera i tre punti di vista per questo giudizio: i professionisti (i clinici e gli organizzatori), i <i>decision makers</i> e le utenti.</p> <p>Il GDL considera che:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-la condizione di attesa in caso di GSC visibile sia accettabile da parte dei professionisti, anche in considerazione dei rischi della LEEP correlati ad altre variabili cliniche di cui tenere conto nella decisione;</li> <li>- la scelta sia indifferente per i decision makers.</li> </ul> <p>Il componente laico (paziente) sostiene che l'accettabilità dell'attesa rispetto alla LEEP immediata sia alta se è chiara l'informazione sugli effetti desiderabili (riduzione degli interventi inutili, minori effetti ostetrici anomali, e sicurezza) e che un maggior numero di controlli rassicuri sulla presa in carico.</p> <p>Votazione: il panel all'unanimità decide per il giudizio <i>probabilmente sì</i> (29 su 29)</p>
Fattibilità		
L'intervento è attuabile?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non noto	Non sono stati inclusi studi.	<p>Il GDL concorda sulla fattibilità di entrambe le opzioni, in quanto già in uso nelle realtà italiane.</p> <p>Votazione: il panel all'unanimità decide per il giudizio <i>sì</i> (29 su 29)</p>

**SINTESI DEI GIUDIZI**

	GIUDIZI						
<b>PROBLEMA</b>	No	Probabilmente no	<b>Probabilmente sì</b>	Sì		Varia	Non noto
<b>EFFETTI DESIDERATI</b>	Trascurabili	Piccoli	<b>Moderati</b>	Grandi		Varia	Non noto
<b>EFFETTI INDESIDERATI</b>	Grandi	Moderati	<b>Piccoli</b>	Trascurabili		Varia	Non noto
<b>CERTEZZA DELLE EVIDENZE</b>	<b>Molto bassa</b>	Bassa	Moderata	Alta			Non sono stati inclusi studi
<b>VALORI</b>	C'è incertezza o variabilità importante	Possibile incertezza o variabilità importante	<b>Probabilmente non c'è incertezza o variabilità importante</b>	Non c'è incertezza o variabilità importante			
<b>BILANCIO DEGLI EFFETTI</b>	Favorisce il confronto	Probabilmente favorisce il confronto	Non favorisce né il confronto né l'intervento	<b>Probabilmente favorisce l'intervento</b>	Favorisce l'intervento	Varia	Non noto
<b>RISORSE RICHIESTE</b>	Grandi costi	Costi moderati	<b>Costi e risparmi moderati</b>	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non noto
<b>CERTEZZA DELLE EVIDENZE SULLE RISORSE RICHIESTE</b>	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			<b>Non sono stati inclusi studi</b>
<b>COSTO-EFFICACIA</b>	Favorisce il confronto	Probabilmente favorisce il confronto	Non favorisce né il confronto né l'intervento	Probabilmente favorisce l'intervento	Favorisce l'intervento	Varia	<b>Non sono stati inclusi studi</b>
<b>EQUITA'</b>	Diminuisce	Probabilmente diminuisce	<b>Probabilmente non cambia</b>	Probabilmente aumenta	Aumenta	Varia	Non noto
<b>ACCETTABILITA'</b>	No	Probabilmente no	<b>Probabilmente sì</b>	Sì		Varia	Non noto
<b>FATTIBILITA'</b>	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	<b>Sì</b>		Varia	Non noto

## TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Forte raccomandazione contro l'intervento  ○	Raccomandazione a condizione contro l'intervento  ○	Raccomandazione a condizione sia per l'intervento che per il confronto  ○	<b>Raccomandazione a condizione per l'intervento</b>  ●	Forte raccomandazione per l'intervento  ○
--	---	---	---	---

## CONCLUSIONI

### Raccomandazione

Nelle donne in follow-up dopo trattamento per CIN 2-3, con test HPV positivo e citologia ASC-H/HSIL o AGC, nel caso non venga diagnosticata una lesione CIN 2+ e la giunzione squamo-colonnare sia visibile, si suggerisce un controllo con co-testing dopo 3/6 mesi. [Raccomandazione a condizione, qualità delle prove molto bassa]

Votazione: all'unanimità il panel concorda per il giudizio "*conditional recommendation for the intervention*" (29/29 presenti)

### Giustificazione

### Considerazioni sui sottogruppi

La raccomandazione è a condizione perché è importante personalizzare la gestione in base alle caratteristiche alle preferenze della paziente

- La volontà della donna e la sua *compliance* ai controlli sono fattori importanti che condizionano la scelta;
- Età riproduttiva: se la donna è ancora in fase riproduttiva e ha desiderio di prole, è preferibile il controllo a 3/6 mesi rispetto alla LEEP, considerandone i possibili effetti negativi sull'*outcome* ostetrico; in post menopausa i benefici dell'atteggiamento di attesa sono minori, perché i danni da LEEP sono meno rilevanti e la decisione è influenzata da altri fattori;
- Fattori di rischio anamnestici che potrebbero aumentare il rischio di lesioni prevalenti potrebbero far propendere per una LEEP immediata (ad esempio l'immunodepressione acquisita o congenita);
- Il grado di certezza o incertezza di colposcopia negativa (compreso lo studio del canale cervicale e della vagina) può influenzare l'opportunità di un ulteriore controllo prima di effettuare una LEEP;

- Margini del cono: la valutazione dei margini non indenni potrebbe orientare il clinico verso la LEEP diagnostica immediata considerando il maggiore rischio di recidiva associato alla positività del test HPV;
- Se fosse disponibile il dato sulla genotipizzazione, la presenza di un diverso genotipo HPV di alto grado rispetto a quello presente nella lesione trattata porterebbe il clinico ad essere più incline al controllo per un minor rischio di lesioni incidenti.

Il panel ritiene che alla luce delle evidenze attuali, non ci sia motivo di ritenere che lo stato vaccinale influenzi il rischio di queste donne (sia se eseguito in precedenza che nel post trattamento), dato che queste donne non si sono mai negativizzate al test HPV anche dopo il trattamento. Si puntualizza che la vaccinazione non ha effetto terapeutico.

### Considerazioni sull'implementazione

Il controllo proposto tra i 3 e i 6 mesi è dettato dalla necessità di conciliare, da un lato, l'esigenza di fare un controllo stretto, dall'altro, l'esigenza di permettere l'evoluzione spontanea del quadro clinico, che potrebbe chiarire nel tempo la discordanza fra risultato della citologia e risultati della colposcopia/istologia. Dato il rischio non trascurabile di cancro prevalenti, un controllo a non superiore a 6 mesi è considerato più sicuro in questa popolazione.

#### *Definizione di colposcopia negativa*

Nella presente Linea Guida (LG), il termine "colposcopia negativa" corrisponde al significato più ampio di "diagnosi finale negativa", ottenuta mediante gli accertamenti necessari di approfondimento diagnostico di secondo livello. I casi con diagnosi finale di LSIL o CIN1 sono accorpati alla citologia di basso grado nel follow-up e trattati con lo stesso protocollo delle diagnosi negative, poiché le evidenze dimostrano rischi simili (Katki 2013).

In caso di discrepanza maggiore fra la diagnosi citologica e quella colposcopica e istologica, è buona pratica chiedere una revisione dei preparati citologici e istologici se presenti.

La diagnosi finale deve raggiungere la massima accuratezza ovvero siano rispettati i requisiti che garantiscono la qualità dell'indagine.

L'esame colposcopico completo prevede lo studio della zona di trasformazione, della vagina e del canale cervicale, quest'ultimo se ritenuto opportuno.

La zona di trasformazione (ZT) e la vagina sono ritenute negative seguendo i criteri della classificazione colposcopica internazionale (IFCPC Rio de Janeiro 2011); in caso di impressione di anomalia colposcopica, la diagnosi finale è supportata dalla biopsia mirata, che deve escludere la presenza di lesioni precancerose e cancro; in casi particolari, ad esempio di atrofia in donne in menopausa, l'accuratezza della colposcopia migliora dopo somministrazione di estrogeni (Manuale del secondo livello nello screening del carcinoma cervicale. 2° edizione 2020).

Per lo studio del canale cervicale, si deve tenere conto che il prelievo effettuato mediante *curettage* comporta *discomfort* per la donna e difficoltà di interpretazione per il patologo. Dunque, laddove la probabilità che una lesione non sia colposcopicamente visibile, il rationale per il suo utilizzo è più forte, cioè in caso di citologia di alto grado (ASC-H+); il rationale rimane forte anche se il rischio è molto minore in caso di citologia di basso grado con giunzione squamo-colonnare (GSC) non visibile e colposcopia negativa; mentre è meno accettabile, anche se non da escludere in caso di citologia di basso grado e GSC visibile. In caso di anomalie ghiandolari citologiche, alcune LLGG ritengono indispensabile il *curettage*, altre consigliano direttamente la biopsia escissionale del canale cervicale.

Nell'implementazione delle raccomandazioni si deve tenere presente la componente soggettiva della colposcopia, che permane nonostante vari tentativi di standardizzazione, di classificazioni internazionali, di score colposcopici e procedure di approfondimento condivise (Brown 2019).

Allo stato attuale delle evidenze la valutazione colposcopica raggiunge livelli variabili di sensibilità per lesioni di alto grado, e dipendono dal singolo operatore e dal setting, nonché



dai criteri con cui viene misurata l'accuratezza (Shiffman 2015).

La revisione sistematica di 11 studi selezionati dimostra valori di sensibilità del 95% (CI 86-98) con evidenza delle prove alta (Mustafa 2016). In altri studi "l'impressione colposcopica" mostra una sensibilità per lesioni di alto grado del 69%, che aumenta fino al 88-96% se si considera la capacità di diagnosticare la "malattia presente", valore che scende in caso di ZT tipo 3 (77%) con GSC non visibile.

Il VPN (valore predittivo negativo) della colposcopia varia dal 68% al 96%. (Brown 2019; Stuebs 2018; Najjab 2020).

Va chiarito che la "diagnosi finale" è affidabile tanto più sono rispettati i criteri di completezza dell'indagine, ed è condizionata anche dalla valutazione soggettiva del rischio del singolo caso che tiene conto dell'impressione colposcopica, dell'esito della citologia e HPV test e istologia (Stuebs 2018; Wetsenzen 2018; Silver 2018; Shiffman 2015).

Monitoraggio e valutazione

Priorità di ricerca

## DOMANDA 14

---

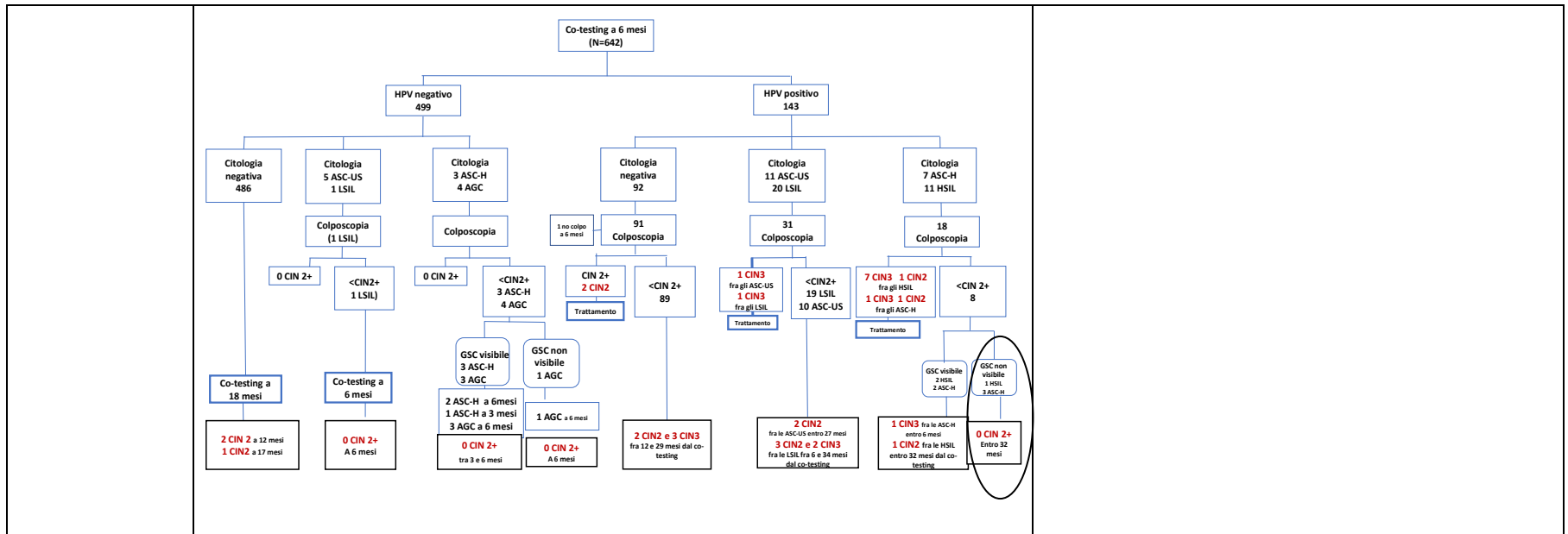
Nelle donne in follow-up dopo trattamento per CIN 2-3, con test HPV positivo e citologia ASC-H/HSIL o AGC, nel caso non venga diagnosticata una lesione CIN 2+ e la giunzione squamo-colonnare non sia visibile, si dovrebbe eseguire un controllo con co-testing dopo 3/6 mesi o una LEEP diagnostica immediata?

<b>POPOLAZIONE:</b>	Donne trattate per CIN2 o CIN3 con test HPV positivo, Pap test ASC-H/H-SIL o AGC, colposcopia negativa per CIN2+ e giunzione squamo-colonnare non visibile. Non sono incluse donne immunodepresse o HIV+.
<b>INTERVENTO:</b>	Ripetere il co-testing a 3/6 mesi
<b>CONFRONTO:</b>	Eseguire la LEEP diagnostica immediata
<b>OUTCOMES PRINCIPALI:</b>	<p><b>Critici:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● incidenza di cancro invasivo;</li> <li>● numero di LEEP diagnostiche non necessarie;</li> <li>● numero di trattamenti totali;</li> <li>● esiti neonatali anomali conseguenti a trattamenti delle CIN2 e CIN3;</li> <li>● esiti neonatali anomali conseguenti a LEEP diagnostica.</li> </ul> <p><b>Importanti:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● numero di episodi di follow-up.</li> </ul>
<b>SETTING:</b>	Screening del cervicocarcinoma, secondo livello. La raccomandazione è sviluppata con l'obiettivo di essere applicata nel setting dei programmi di screening organizzato. Le considerazioni sugli effetti desiderati e indesiderati e sulla qualità delle evidenze si applicano anche al setting di screening opportunistico
<b>PROSPETTIVA:</b>	<p>Popolazione, SSN:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● servizi di colposcopia di secondo livello dello screening organizzato per la prevenzione del cervicocarcinoma;</li> <li>● organizzazione del secondo livello dello screening organizzato per la prevenzione del cervicocarcinoma.</li> </ul>
<b>BACKGROUND:</b>	<p>La condizione è piuttosto rara e riguarda circa il 6% delle donne trattate. La citologia di alto grado, H-SIL o ASC-H, ha un alto valore predittivo positivo per CIN2+, questo è particolarmente vero in una popolazione ad alto rischio come le donne trattate per CIN2 o CIN3. Nella casistica del Kaiser Permanente (Katki 2013) il rischio di CIN2+ a 5 anni in donne colposcopia-negativa, ma non post trattamento, è del 27.5%, di CIN3+ 19%, e di cancro del 4%.</p> <p>Il ruolo della visualizzazione della giunzione squamo-colonnare nella colposcopia è controverso. Non vi sono evidenze che il rischio sia aumentato in donne con giunzione non visibile (Carozzi et al BJC 2013), però è un dato di fatto che il controllo colposcopico sia meno efficace e che dunque sia un razionale maggiore perché il colposcopista non rimandi la donna a un ulteriore controllo colposcopico in caso di giunzione non visibile. Per questo motivo è stato predisposto un solo EtD per le due sottopopolazioni, con evidenze identiche, ma sono stati espressi giudizi separati per le donne con giunzione visibile e non visibile.</p> <p>Nella presente Linea Guida (LG), il termine “colposcopia negativa” corrisponde al significato più ampio di “diagnosi finale negativa”, ottenuta mediante gli accertamenti necessari di approfondimento diagnostico di secondo livello. L'esame colposcopico completo prevede lo studio della zona di trasformazione, della vagina e del canale cervicale, quest'ultimo se ritenuto opportuno.</p> <p>In caso di una citologia di alto grado a cui segue una colposcopia in cui non si riesce a identificare una lesione o si identifica una lesione CIN1, si deve sospettare che alla colposcopia non sia stato possibile effettuare una biopsia nell'area da cui le cellule identificate dal Pap test si sono esfoliate. Per questo motivo è stato ipotizzato di effettuare una LEEP anche in assenza di lesione confermata istologicamente.</p> <p>Il razionale per effettuare una LEEP è che esista un'alta probabilità che vi sia una lesione non identificata dalla biopsia colpo-guidata o comunque non identificata dalla colposcopia, che i trattamenti LEEP attuali sono poco invasivi, che la donna dovrebbe comunque sottoporsi a controlli ravvicinati, con</p>

<b>CONFLITTO DI INTERESSI:</b>	<p>possibili biopsie, che un ritardo diagnostico di un eventuale lesione invasiva potrebbe portare alla necessità di interventi molto più invasivi. Per questo motivo se la citologia di alto grado persiste dopo alcuni controlli, anche la gestione conservativa esiterà in una LEEP. Infine la LEEP potrebbe risultare risolutiva e non necessitare di trattamento.</p> <p>Per contro, effettuare una LEEP, senza che sia stata accertata la lesione istologicamente, comporta necessariamente una quota di sovra trattamento al quale si associa un aumentato rischio di esiti neonatali avversi. Inoltre è plausibile che la LEEP effettuata con scopo soprattutto diagnostico, dunque poco profonda per ridurre il danno, richieda una successiva LEEP più profonda, quindi due interventi.</p>
	<p>Il Comitato Tecnico Scientifico (CTS) ha valutato i conflitti di interesse (COI) dichiarati dai componenti del panel. Il Dott. Icardi e la Dott.ssa De Vincenzo hanno segnalato possibili conflitti di interesse. Il CTS li ha giudicati all'unanimità come potenzialmente rilevanti.</p> <p>Misura decisa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- disclosure pubblica dell'interesse nel documento finale della linea guida o sul sito SNLG dopo la pubblicazione;</li> <li>- partecipazione piena alla fase di formulazione della raccomandazione.</li> </ul>

## VALUTAZIONE

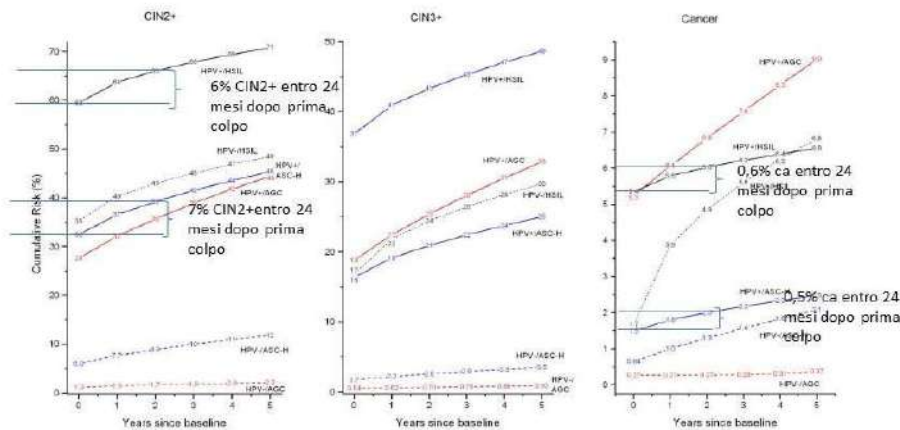
Problema		
Il problema rappresenta una priorità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente sì <input type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non noto	<p>Quantificazione del problema: HPV+/Pap test ASC-H o H-SIL/ giunzione squamo-colonnare non visibile</p> <p>-Frequenza: 6.2 / 1000 donne trattate (4/642)</p> <p>-Rischio: non rilevato (0/4). Se si considerano anche le donne nella stessa condizione con giunzione non visibile il rischio è 25% (2/8)</p>	<p>Dai dati ricavati dalla casistica italiana la frequenza stimata per questa condizione è circa di 6,2/1000 donne trattate. Quindi un centro con attività media-alta vedrà circa 2-3 casi all'anno con le caratteristiche del PICO in esame (GSC non visibile).</p> <p>Nella casistica non sono state identificate lesioni CIN 2+ nel follow-up a tre anni. Il numero di donne seguite è molto piccolo (solo 4).</p> <p>Votazione:  il panel concorda che il problema sia una priorità (29/29 votanti).</p>



**Effetti desiderati**

Quanto sono sostanziali gli effetti desiderati previsti?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Trascurabili</li> <li>○ Piccoli</li> <li>● Moderati</li> <li>○ Grandi</li> <li>○ Varia</li> <li>○ Non noto</li> </ul>		<p>Il rischio di cancro in donne con test HPV positivo, citologia di alto grado e colposcopia negativa è piuttosto basso (0.6% nelle H-SIL e 0.5% nelle ASC-H., Tuttavia la stima è misurata indirettamente in donne non in post trattamento (Katki 2013).</p> <p>Dai dati disponibili e dai modelli costruiti, appare che con l'atteggiamento di attesa si riducono gli esiti neonatali anomali, le LEEP non necessarie e il totale degli interventi; mentre con la LEEP diagnostica immediata si avrebbe l'anticipazione di carcinomi invasivi (rari casi), e si ridurrebbero i falsi negativi (rari casi).</p>



**Figure 2.** Risk of CIN2+ (Left Panel), CIN3+ (Middle Panel), and cancer (Right Panel) among women aged 30–64 with AGC, ASC-H, or HSIL at baseline, stratified by HPV-positive (HPV+) and HPV-negative (HPV-). Note that the y-axes have different scales for different panels.

Votazione: il panel all'unanimità decide per il giudizio moderati (29 su 29)

Esiti	Leap diagnostica	Ripetere co-testing a 3/6 mesi	Differenza	Effetto relativo (95% CI)
Numero di trattamenti totali	<b>100 per 100</b>	50 per 100	<b>50 più per 100</b> (50 più a 150 più)	<b>RR 2</b> (2 a 4)
Numero di LEEP diagnostiche non necessarie	<b>86 per 100</b> (66 a 100)	22 per 100	<b>64 più per 100</b> (44 più a 86 più)	<b>RR 3.9</b> (3.0 a 4.9)
Numero di episodi di follow up	<b>0 per 100</b>	280 per 100	<b>280 meno per 100</b>	non stimabile
Incidenza cancri invasivi	0 per 100	<b>0 per 100</b>	<b>0 meno per 100</b>	non stimabile
Esiti neonatali conseguenti a trattamenti delle CIN2 e CIN3	0 per 1.000	<b>0 per 1.000</b>	<b>0 meno per 1.000</b>	non stimabile
Esiti neonatali conseguenti a LEEP diagnostica	1 per 100	<b>0 per 100</b>	<b>1 più per 100</b>	non stimabile

## Effetti indesiderati

Quanto sono sostanziali gli effetti indesiderati previsti?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"><li><input type="radio"/> Grandi</li><li><input type="radio"/> Moderati</li><li><input checked="" type="radio"/> Piccoli</li><li><input type="radio"/> Trascurabili</li><li><input type="radio"/> Varia</li><li><input type="radio"/> Non noto</li></ul>		<p>Dai dati disponibili e dai modelli costruiti, appare che con il controllo a 3/6 mesi si avrebbe un aumento del numero degli episodi di follow-up e delle colposcopie; mentre con la LEEP diagnostica immediata aumenterebbero i trattamenti totali e in particolare le LEEP non necessarie e gli esiti neonatali anomali.</p> <p>Inoltre, alcuni panellisti reputano che l'atteggiamento di attesa aumenti lo stato d'ansia delle donne a causa dell'allungamento della durata del follow-up.</p> <p>Altri panellisti osservano che il numero totale dei casi da seguire è relativamente basso durante l'arco di un anno di attività di un centro.</p> <p>Votazione: il panel all'unanimità decide per il giudizio <i>piccoli</i> (29 su 29)</p>

## Certezza dell'evidenza

Qual è la certezza complessiva dell'evidenza degli effetti?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"><li><input checked="" type="radio"/> Molto bassa</li><li><input type="radio"/> Bassa</li><li><input type="radio"/> Moderata</li><li><input type="radio"/> Alta</li><li><input type="radio"/> Non sono stati inclusi studi</li></ul>		<p>In assenza di studi e avendo dovuto basare le evidenze su modelli, per questo PICO la certezza delle evidenze è molto bassa.</p> <p>Votazione: il panel decide all'unanimità per il giudizio <i>molto bassa</i> (29 su 29)</p>

## Valori

C'è un'importante incertezza o variabilità tra le persone che valutano i risultati principali?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"><li>○ C'è incertezza o variabilità importante</li><li>○ Possibile incertezza o variabilità importante</li><li>● Probabilmente non c'è una incertezza o variabilità importante</li><li>○ Non c'è incertezza o variabilità importante</li></ul>		<p>Il GDL ritiene che gli <i>outcomes</i> critici che hanno principalmente influenzato i giudizi, ossia il ritardo diagnostico di un eventuale cancro invasivo e gli esiti ostetrici anomali evitati, siano considerati importanti dalla maggioranza delle donne.</p> <p>Il componente laico del panel (paziente) sostiene che c'è meno uniformità nel giudicare gli <i>outcome</i> “numero di colposcopie e numero di episodi di follow-up” poiché più relativi alla Sanità Pubblica e meno <i>patient centred</i>.</p> <p>Votazione: il panel all'unanimità decide per il giudizio <i>probabilmente non c'è una incertezza o variabilità importante</i> (29 su 29)</p>

## Bilancio degli effetti

Il bilancio tra effetti desiderati e indesiderati favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"><li>○ Favorisce il confronto</li><li>○ Probabilmente favorisce il confronto</li><li>○ Non favorisce né il confronto né l'intervento</li><li>● Probabilmente favorisce l'intervento</li><li>○ Favorisce l'intervento</li><li>○ Varia</li><li>○ Non noto</li></ul>		<p>Il bilancio complessivo pende solo leggermente a favore dell'intervento (controllo a 3/6 mesi) considerando un peso maggiore degli effetti desiderabili ottenibili con l'atteggiamento di attesa rispetto alla LEEP diagnostica immediata, e pur tenendo conto di evidenze di basso livello.</p> <p>Votazione</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- 13 su 29: <i>probabilmente favorisce l'intervento</i> (attesa)</li><li>- 10 su 29: <i>non favorisce né il confronto né l'intervento</i></li><li>- 6 astenuti</li></ul>

## Risorse richieste

Quanto sono grandi i requisiti delle risorse (costi)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"><li><input type="radio"/> Grandi costi</li><li><input type="radio"/> Costi moderati</li><li><input checked="" type="radio"/> Costi e risparmi trascurabili</li><li><input type="radio"/> Risparmi moderati</li><li><input type="radio"/> Grandi risparmi</li><li><input type="radio"/> Varia</li><li><input type="radio"/> Non noto</li></ul>	Non sono stati inclusi studi	<p>Dal modello risulta, da un lato, che nel controllo a 3/6 mesi aumenterebbero i costi per l'incremento delle colposcopie e degli episodi di follow-up, e che, dall'altro, diminuirebbero i costi per il numero inferiore di trattamenti.</p> <p>Il GDL reputa che le risorse necessarie e l'impatto siano senz'altro poco rilevanti, essendo esiguo il numero dei casi che si presentano per questa condizione nel corso dell'attività annuale di un centro.</p> <p>Votazione: il panel all'unanimità decide per il giudizio <i>costi e risparmi trascurabili</i> (29 su 29)</p>

## Certezza dell'evidenza delle risorse richieste

Qual è la certezza dell'evidenza sui requisiti delle risorse (costi)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"><li><input type="radio"/> Molto bassa</li><li><input type="radio"/> Bassa</li><li><input type="radio"/> Moderata</li><li><input type="radio"/> Alta</li><li><input checked="" type="radio"/> Non sono stati inclusi studi</li></ul>	Non sono stati inclusi studi	<p>Il GDL osserva che data l'esiguità della condizione sarà sempre difficile reperire evidenze certe.</p> <p>Votazione: il panel all'unanimità decide il giudizio <i>non sono stati inclusi studi</i> (29 su 29).</p>



## Costo-efficacia

L'analisi costo-efficacia dell'intervento favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"><li><input type="radio"/> Favorisce il confronto</li><li><input type="radio"/> Probabilmente favorisce il confronto</li><li><input type="radio"/> Non favorisce né il confronto né l'intervento</li><li><input type="radio"/> Probabilmente favorisce l'intervento</li><li><input type="radio"/> Favorisce l'intervento</li><li><input type="radio"/> Varia</li><li><input checked="" type="bullet"/> Non sono stati inclusi studi</li></ul>	Non sono stati inclusi studi.	Votazione: il panel all'unanimità decide il giudizio <i>non sono stati inclusi studi</i> (29 su 29).

## Equità

Quale sarebbe l'impatto sull'equità sanitaria?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"><li><input type="radio"/> Diminuisce</li><li><input type="radio"/> Probabilmente diminuisce</li><li><input checked="" type="bullet"/> Probabilmente non cambia</li><li><input type="radio"/> Probabilmente aumenta</li><li><input type="radio"/> Aumenta</li><li><input type="radio"/> Varia</li><li><input type="radio"/> Non noto</li></ul>	Non sono stati inclusi studi.	Alcuni panellisti danno rilievo all'ipotesi che più episodi di follow-up potrebbero ridurre la <i>compliance</i> delle donne, condizione prevedibile nel caso in cui non si effettui una LEEP diagnostica immediata. Altri panellisti ritengono che i casi siano esigui e che questo sottogruppo di donne sia già ampiamente informato e consapevole del rischio della propria condizione, per cui probabilmente non ci sarebbe impatto sulla equità. Votazione: il panel all'unanimità decide per il giudizio <i>probabilmente non cambia</i> (29 su 29)

## Accettabilità

L'intervento è accettabile per le principali parti interessate?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"><li><input type="radio"/> No</li><li><input type="radio"/> Probabilmente no</li><li><input type="radio"/> Probabilmente sì</li><li><input type="radio"/> Sì</li><li><input checked="" type="radio"/> Varia</li><li><input type="radio"/> Non noto</li></ul>	Non sono stati inclusi studi	<p>Il GDL considera i tre punti di vista per questo giudizio: i professionisti (i clinici e gli organizzatori), i <i>decision makers</i> e le utenti.</p> <p>Il GDL sostiene che:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>-la condizione di attesa in caso di GSC non visibile sia variabile da parte dei professionisti che devono tenere conto di diversi criteri nella personalizzazione del trattamento;</li><li>- la scelta sia indifferente per i <i>decision makers</i>.</li></ul> <p>Il componente laico (paziente) sostiene che l'accettabilità dell'attesa rispetto alla LEEP immediata è alta se è chiara l'informazione sugli effetti desiderabili (riduzione degli interventi inutili, minori effetti ostetrici anomali, e rischio minimo) e che un maggior numero di controlli rassicuri sulla presa in carico.</p> <p>Votazione: il panel all'unanimità decide per il giudizio <i>varia</i> (29 su 29)</p>

## Fattibilità

L'intervento è attuabile?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"><li><input type="radio"/> No</li><li><input type="radio"/> Probabilmente no</li><li><input type="radio"/> Probabilmente sì</li><li><input checked="" type="radio"/> Sì</li><li><input type="radio"/> Varia</li><li><input type="radio"/> Non noto</li></ul>	Non sono stati inclusi studi	<p>Il GDL concorda sulla fattibilità di entrambe le opzioni, in quanto già in uso nelle realtà italiane.</p> <p>Votazione: il panel all'unanimità decide per il giudizio <i>sì</i> (29 su 29)</p>

**SINTESI DEI GIUDIZI**

	GIUDIZI						
<b>PROBLEMA</b>	No	Probabilmente no	<b>Probabilmente sì</b>	Sì		Varia	Non noto
<b>EFFETTI DESIDERATI</b>	Trascurabili	Piccoli	<b>Moderati</b>	Grandi		Varia	Non noto
<b>EFFETTI INDESIDERATI</b>	Grandi	Moderati	<b>Piccoli</b>	Trascurabili		Varia	Non noto
<b>CERTEZZA DELLE EVIDENZE</b>	<b>Molto bassa</b>	Bassa	Moderata	Alta			Non sono stati inclusi studi
<b>VALORI</b>	C'è incertezza o variabilità importante	Possibile incertezza o variabilità importante	<b>Probabilmente non c'è incertezza o variabilità importante</b>	Non c'è incertezza o variabilità importante			
<b>BILANCIO DEGLI EFFETTI</b>	Favorisce il confronto	Probabilmente favorisce il confronto	Non favorisce né il confronto né l'intervento	<b>Probabilmente favorisce l'intervento</b>	Favorisce l'intervento	Varia	Non noto
<b>RISORSE RICHIESTE</b>	Grandi costi	Costi moderati	<b>Costi e risparmi moderati</b>	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non noto
<b>CERTEZZA DELLE EVIDENZE SULLE RISORSE RICHIESTE</b>	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			<b>Non sono stati inclusi studi</b>
<b>COSTO-EFFICACIA</b>	Favorisce il confronto	Probabilmente favorisce il confronto	Non favorisce né il confronto né l'intervento	Probabilmente favorisce l'intervento	Favorisce l'intervento	Varia	<b>Non sono stati inclusi studi</b>
<b>EQUITA'</b>	Diminuisce	Probabilmente diminuisce	<b>Probabilmente non cambia</b>	Probabilmente aumenta	aumenta	Varia	Non noto
<b>ACCETTABILITA'</b>	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		<b>Varia</b>	Non noto
<b>FATTIBILITA'</b>	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	<b>Sì</b>		Varia	Non noto

## TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Forte raccomandazione contro l'intervento ○	Raccomandazione a condizione contro l'intervento ○	<b>Raccomandazione a condizione sia per l'intervento che per il confronto</b> ●	Raccomandazione a condizione per l'intervento ○	Forte raccomandazione per l'intervento ○
--	---	--	--	---

## CONCLUSIONI

### Raccomandazione

Nelle donne in follow-up dopo trattamento per CIN 2-3, con test HPV positivo e citologia ASC-H/HSIL o AGC, nel caso non venga diagnosticata una lesione CIN 2+ e la giunzione squamo-colonnare non sia visibile, non ci sono elementi per preferire una LEEP diagnostica immediata o un controllo con *co-testing* dopo 3/6 mesi. [Raccomandazione a condizione, qualità delle prove molto bassa]

Votazione: all'unanimità il panel concorda per il giudizio “*Raccomandazione a condizione sia per l'intervento che per il confronto*” (29/29)

### Giustificazione

Non ci sono evidenze sufficienti per preferire l'atteggiamento di attesa o di una LEEP diagnostica immediata, ma la decisione deve essere personalizzata tenendo conto delle preferenze della donna e delle condizioni cliniche.

### Considerazioni sui sottogruppi

La raccomandazione è a condizione perché è importante personalizzare la gestione in base alle caratteristiche alle preferenze della paziente

- La volontà della donna e la sua *compliance* ai controlli sono fattori importanti che condizionano la scelta;
- Età riproduttiva: se la donna è ancora in fase riproduttiva e ha desiderio di prole, è preferibile il controllo a 3/6 mesi rispetto alla LEEP, considerandone i possibili effetti negativi sull'*outcome* ostetrico; in post menopausa i benefici dell'atteggiamento di attesa sono minori, perché i danni da LEEP sono meno rilevanti e la decisione è influenzata da altri fattori;
- Fattori di rischio anamnestici che potrebbero aumentare il rischio di lesioni prevalenti potrebbero far propendere per una LEEP immediata (ad esempio

l'immunodepressione acquisita o congenita);

- Il grado di certezza o incertezza di colposcopia negativa (compreso lo studio del canale e della vagina) può influenzare l'opportunità di un ulteriore controllo prima di effettuare una LEEP;
- Margini del cono: la valutazione dei margini non indenni potrebbe orientare il clinico verso la LEEP diagnostica immediata considerando il maggiore rischio di recidiva associato alla positività del test HPV
- Se fosse disponibile il dato sulla genotipizzazione, la presenza di un diverso genotipo HPV di alto grado rispetto a quello presente nella lesione trattata porterebbe il clinico ad essere più incline al controllo per un minor rischio di lesioni incidenti.

Il panel ritiene che alla luce delle evidenze attuali, non ci sia motivo di ritenere che lo stato vaccinale influenzi il rischio di queste donne (sia se eseguito in precedenza che nel post trattamento), dato che queste donne non si sono mai negativizzate al test HPV anche dopo il trattamento. Si puntualizza che la vaccinazione non ha effetto terapeutico.

### Considerazioni sull'implementazione

Il controllo proposto tra i 3 e i 6 mesi è dettato dalla necessità di conciliare, da un lato, l'esigenza di fare un controllo stretto, dall'altro, l'esigenza di permettere l'evoluzione spontanea del quadro clinico, che potrebbe chiarire nel tempo la discordanza fra risultato della citologia e risultati della colposcopia/istologia. Dato il rischio non trascurabile di cancro prevalenti, un controllo a non superiore a 6 mesi è considerato più sicuro in questa popolazione.

#### *Definizione di colposcopia negativa*

Nella presente Linea Guida (LG), il termine "colposcopia negativa" corrisponde al significato più ampio di "diagnosi finale negativa", ottenuta mediante gli accertamenti necessari di approfondimento diagnostico di secondo livello. I casi con diagnosi finale di LSIL o CIN1 sono accorpati alla citologia di basso grado nel follow-up e trattati con lo stesso protocollo delle diagnosi negative, poiché le evidenze dimostrano rischi simili (Katki 2013).

In caso di discrepanza maggiore fra la diagnosi citologica e quella colposcopica e istologica, è buona pratica chiedere una revisione dei preparati citologici e istologici se presenti.

La diagnosi finale deve raggiungere la massima accuratezza ovvero siano rispettati i requisiti che garantiscono la qualità dell'indagine.

L'esame colposcopico completo prevede lo studio della zona di trasformazione, della vagina e del canale cervicale, quest'ultimo se ritenuto opportuno.

La zona di trasformazione (ZT) e la vagina sono ritenute negative seguendo i criteri della classificazione colposcopica internazionale (IFCPC Rio de Janeiro 2011); in caso di impressione di anomalia colposcopica, la diagnosi finale è supportata dalla biopsia mirata, che deve escludere la presenza di lesioni precancerose e cancro; in casi particolari, ad esempio di atrofia in donne in menopausa, l'accuratezza della colposcopia migliora dopo somministrazione di estrogeni (Manuale del secondo livello nello screening del carcinoma cervicale. 2° edizione 2020).

Per lo studio del canale cervicale, si deve tenere conto che il prelievo effettuato mediante *curettage* comporta *discomfort* per la donna e difficoltà di interpretazione per il patologo. Dunque, laddove la probabilità che una lesione non sia colposcopicamente visibile, il razionale per il suo utilizzo è più forte, cioè in caso di citologia di alto grado (ASC-H+); il razionale rimane forte anche se il rischio è molto minore in caso di citologia di basso grado con giunzione squamo-colonnare (GSC) non visibile e colposcopia negativa; mentre è meno accettabile, anche se non da escludere in caso di citologia di basso grado e GSC visibile. In caso di anomalie ghiandolari citologiche, alcune LLGG ritengono indispensabile il *curettage*, altre consigliano direttamente la biopsia escissionale del canale cervicale.

Nell'implementazione delle raccomandazioni si deve tenere presente la componente soggettiva della colposcopia, che permane nonostante vari tentativi di standardizzazione, di classificazioni internazionali, di score colposcopici e procedure di approfondimento condivise (Brown 2019).

Allo stato attuale delle evidenze la valutazione colposcopica raggiunge livelli variabili di sensibilità per lesioni di alto grado, e dipendono dal singolo operatore e dal setting, nonché dai criteri con cui viene misurata l'accuratezza (Shiffman 2015).

La revisione sistematica di 11 studi selezionati dimostra valori di sensibilità del 95% (CI 86-98) con evidenza delle prove alta (Mustafa- Schuneman 2016). In altri studi "l'impressione colposcopica" mostra una sensibilità per lesioni di alto grado del 69%, che aumenta fino al 88-96% se si considera la capacità di diagnosticare la "malattia presente", valore che scende in caso di ZT tipo 3 (77%) con GSC non visibile.

Il VPN (valore predittivo negativo) della colposcopia varia dal 68% al 96%. (Brown 2019; Stuebs 2018; Najjab 2020).

Va chiarito che la "diagnosi finale" è affidabile tanto più sono rispettati i criteri di completezza dell'indagine, ed è condizionata anche dalla valutazione soggettiva del rischio del singolo caso che tiene conto dell'impressione colposcopica, dell'esito della citologia e HPV test e istologia (Stuebs 2018; Wetsenzen 2018; Silver 2018; Shiffman 2015).

**Monitoraggio e valutazione**

**Priorità di ricerca**

## “Linee guida condivise per la prevenzione del carcinoma della cervice uterina.”

Si riportano le evidenze emerse dalla revisione della letteratura relative all'utilizzo del LEEP Diagnostica nel follow-up di donne trattate per lesioni CIN2 e CIN3. Tale quesito è parte del processo di sviluppo delle “Linee guida condivise per la prevenzione del carcinoma della cervice uterina.”, a cui partecipano 9 società scientifiche:

- Società proponente: Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma (GISCi);
- Associazione Italiana Ostetricia (AIO);
- Associazione Ostetrici Ginecologi Ospedalieri Italiani (AOGOI);
- Società Italiana di anatomia Patologica e Citologia Diagnostica. Divisione Italiana dell'*International Accademy of Pathology* (SIAPEC-IAP);
- Società Italiana di Citologia (SICi);
- Società Italiana di Colposcopia e Patologia Cervico-Vaginale (SICPCV);
- Società Italiana Ginecologia e Ostetricia (SIGO);
- Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica (SItI);
- Società Italiana di Virologia-*Italian Society for Virology* (SIV-ISV)

**Si riportano di seguito il quesito di ricerca e le evidenze emerse relative agli esiti prioritari in fase di definizione dello scopo, secondo il metodo GRADE.**

### QUESITI

- 12) Dovrebbe ripetere co-testing a 3/6 mesi vs Leep diagnostica essere utilizzato per trattate per CIN2 o CIN3 HPV neg/pap ASC-H o H-SIL o AGC e colpo senza CIN2+ identificata e giunzione non visualizzata;
- 13) Dovrebbe ripetere co-testing a 3/6 mesi vs Leep diagnostica essere utilizzato per trattate per CIN2 o CIN3 HPV pos/pap ASC-H o H-SIL o AGC e colpo senza CIN2+ identificata e giunzione non visualizzata;
- 14) Dovrebbe ripetere co-testing a 3/6 mesi vs Leep diagnostica essere utilizzato per trattate per CIN2 o CIN3 HPV pos/pap ASC-H o H-SIL o AGC e colpo negativa per CIN2+ e giunzione visualizzata.

### PICO Revisione Sistemática:

-*Popolazione*: donne trattate per CIN2 o CIN3 e colposcopia negativa per CIN2+ e citologia alto grado

-*Intervento*: LEEP Diagnostica

-*Comparatore*: co-testing

-Outcomes prioritizzati nella fase di scoping:

- Incidenza cancri invasivi (Rating: CRITICO)
- Numero di trattamenti totali (Rating: CRITICO)
- Numero di LEEP diagnostiche non necessarie (Rating: CRITICO)
- Esiti neonatali conseguenti a trattamenti delle CIN2 e CIN3 (Rating: CRITICO)
- Esiti neonatali conseguenti a LEEP diagnostica (Rating: CRITICO)
- Numero di episodi di follow-up (Rating: IMPORTANTE)

### **Premessa**

In Italia, circa 1.700.000 donne vengono screenate ogni anno all'interno dello screening organizzato, con una *detection rate* di 3,4/1000 per un totale di 5.780 trattamenti; vengono inoltre stimate altre 1.550 lesioni da follow-up post colpo negativa (2,4 referral rate, 0,85 colposcopie di follow-up per ogni I livello, 3,8% VPP), per un totale di 7.330 CIN2+ identificate da screening organizzato (RAPPORTO ONS 2017). Secondo i dati PASSI, considerando una simile *detection rate* per lo screening spontaneo, si stimano altre 6.800 lesioni identificate e trattate al di fuori dei programmi di screening all'anno (<https://www.epicentro.iss.it/passi/dati/ScreeningCervicale>).

Il rischio di CIN2+ a 24 mesi nelle donne trattate per CIN2 e CIN3 è dell'8,4% nella meta-analisi condotta dal GISCi (Meta-analisi GISCi 2018).

Il rischio è diverso in base all'esito del test HPV, citologia e stato di indennità dei margini come riportato (Onuki 2016). La probabilità di andare incontro a *clearance* dopo trattamento è del 76,5% a 6 mesi (Meta-analisi GISCi 2018).

Il rischio di avere una recidiva nelle donne trattate per lesioni CIN2+ negative al primo controllo con test HPV (6/12 mesi) è stimato allo 0,9% a 2 anni, mentre supera il 30% in chi è HPV positiva. (Onuki 2016).

Inoltre, le donne trattate per CIN2 e CIN3 hanno un rischio di successivi cancri della cervice uterina e di altri cancri HPV correlati maggiore della popolazione generale (Strander 2014; Rebolij 2012; Pan 2019).

### **Razionale**

La citologia di alto grado, H-SIL o ASC-H, ha un alto valore predittivo positivo per CIN2+, questo è particolarmente vero in una popolazione ad alto rischio come le donne trattate per CIN2 o CIN3. Nella casistica del Kaiser Permanente (Katki, 2013) in donne colposcopia-negative, ma non post trattamento, il rischio di CIN2+ a 5 anni è del 27,5%, di CIN3+ del 19%, e di cancro del 4%. In caso di una citologia di alto grado a cui segue una colposcopia in cui non si riesce a identificare una lesione o si identifica una lesione CIN1, si deve sospettare che alla colposcopia non sia stato possibile effettuare una biopsia nell'area da cui le cellule identificate dal Pap test si sono esfoliate. Per questo motivo è stato ipotizzato di effettuare una LEEP anche in assenza di lesione confermata istologicamente.

Il razionale per effettuare una LEEP è che esiste un'alta probabilità che vi sia una lesione non identificata dalla biopsia colpo-guidata o comunque non identificata dalla colposcopia, che i trattamenti LEEP attuali sono poco invasivi, che la donna dovrebbe comunque sottoporsi a controlli ravvicinati, con possibili biopsie, che un ritardo diagnostico di un eventuale lesione invasiva potrebbe portare alla necessità di interventi molto più invasivi. Per questo motivo se la citologia di alto grado persiste dopo alcuni controlli, anche la gestione conservativa esiterà in una LEEP. Infine, la LEEP potrebbe risultare risolutiva e non necessitare di trattamento.

Per contro effettuare una LEEP senza che sia stata accertata la lesione istologicamente comporta necessariamente una quota di sovra trattamento al quale si associa un aumentato rischio



di esiti neonatali avversi. Inoltre, è plausibile che la LEEP effettuata con scopo soprattutto diagnostico, dunque poco profonda per ridurre il danno, richieda una successiva LEEP più profonda, quindi due interventi.

In questo scenario è dunque necessario che la negatività per CIN2+ della colposcopia sia accertata al massimo grado tramite una colposcopia di qualità. La quantità e la completezza degli accertamenti effettuati dal colposcopista è influenzata dalla conoscenza della citologia. È importante considerare se la prima colposcopia sia stata fatta alla luce del risultato di citologia di alto grado o con componente ghiandolare, qualora il colposcopista non fosse informato del risultato della citologia è plausibile che non vi siano le condizioni per ipotizzare una LEEP.

Il valore predittivo positivo della citologia di alto grado o con sospetta componente ghiandolare è alto anche in caso di HPV negativo. Viene dunque posto il quesito anche in caso di HPV negativo/citologia di alto grado o AGC.

Il ruolo della visualizzazione della giunzione squamo-colonnare nella colposcopia è controverso. Non vi sono evidenze che il rischio sia aumentato in donne con giunzione non visibile (Carozzi et al BJC 2013), però è un dato di fatto che il controllo colposcopico sia meno efficace e che dunque sia un razionale maggiore perché il colposcopista non rimandi la donna a un ulteriore controllo colposcopico in caso di giunzione non visibile.

### **Popolazione**

Donne con primo co-testing post trattamento con citologia di alto grado e successiva colposcopia negativa o CIN1. La flow-chart sotto riportata quantifica le donne in queste condizioni e il loro rischio di CIN2+ a 24 mesi osservato nella casistica di due grandi programmi di screening italiani (Firenze e Ferrara).

Donne trattate per CIN2 o CIN3 con test HPV negativo/Pap test ASC-H o H-SIL o AGC e colposcopia senza CIN2+ identificata e giunzione non visualizzata al primo controllo:

- Popolazione: 1/642; 1.6/1000;
- Rischio: non noto (CIN2+ trovate 0/1).

Donne trattate per CIN2 o CIN3 con test HPV positivo/Pap test ASC-H o H-SIL o AGC e colposcopia negativa per CIN2+ e giunzione visualizzata al primo controllo:

-Popolazione: 4/642; 6.2/1000;

-Rischio: non noto. (2/4 CIN2+ trovate).

Donne trattate per CIN2 o CIN3 con test HPV positivo/Pap test ASC-H o H-SIL o AGC e colposcopia senza CIN2+ identificata e giunzione non visualizzata al primo controllo:

- Popolazione: 4/642; 6.2/1000;
- Rischio: non noto (CIN2+ trovate 0/4).

### **Bibliografia da revisione della letteratura**

Gruppo di lavoro trasversale GISCI, "Utilizzo del test HPV-hr nel triage delle ASC-US, delle LSIL 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 2018; Disponibile all'indirizzo [http://gisci.it/documenti/documenti\\_gisci/Utilizzo\\_test\\_HPV-HR\\_2018\\_def2.pdf](http://gisci.it/documenti/documenti_gisci/Utilizzo_test_HPV-HR_2018_def2.pdf)

Banović M, Mahovlić V, Salopek KM, Banović V, Babić I, Orešković S, Babić D. The value of HPV-HR DNA testing during the follow-up after treatment of CIN3/AIS. *Pathol Oncol Res.* 2015 Jul;21(3):613-7. doi: 10.1007/s12253-014-9865-8. Epub 2014 Nov 29.

Moore EE, Danielewski JA, Garland SM, et al. Clearance of human papillomavirus in women treated for cervical dysplasia. *Obstet Gynecol* 2011; 117:101–8. doi: 10.1097/AOG.0b013e318220efc8.

Dalla Palma P, Giorgi Rossi P, Collina G, Buccoliero AM, Ghiringhello B, Lestani M, Onnis G, Aldovini D, Galanti G, Casadei G, Aldi M, Gomes V, Giubilato P, Ronco G; NTCC Pathology Group. The risk of false-positive histology according to the reason for colposcopy referral in cervical cancer screening: a blind revision of all histologic lesions found in the NTCC trial. *Am J Clin Pathol.* 2008 Jan;129(1):75-80.

Kyrgiou M, Athanasiou A, Kalliala IEJ, Paraskevaidi M, Mitra A, Martin-Hirsch PP, Arbyn M, Bennett P, Paraskevaidis E. Obstetric outcomes after conservative treatment for cervical intraepithelial lesions and early invasive disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Nov 2;11:CD012847. doi: 10.1002/14651858.CD012847. Review. PubMed PMID: 29095502; PubMed Central PMCID: PMC6486192.

## SINTESI DELLE EVIDENZE

### Descrizione dei modelli

Non sono stati identificati studi che confrontassero gli esiti di una LEEP con quelli di una gestione conservativa delle donne con citologia di alto grado e colposcopia negativa nel follow-up post trattamento.

Si è pertanto ritenuto opportuno modellizzare i due scenari con la finalità di quantificare l'impatto sugli *outcome* prioritizzati.

La LEEP è un'opzione considerata dalle Linee Guida internazionali per le donne con citologia di alto grado e colposcopia negativa per CIN2+ nella popolazione generale (Perkins 2020; LLGG EU 2008).

Le nuove Linee Guida americane identificano una soglia di rischio di CIN3+ oltre la quale è consigliabile (25%) effettuare un trattamento anche in assenza di conferma istologica e una soglia (60%) oltre la quale è raccomandato farlo (Perkins 2020).

Per quantificare gli esiti rilevanti per le donne in queste condizioni si sono costruiti dei semplici modelli per proiettare le dimensioni note di frequenza di positività, *clearance* virale e citologica, rischio di lesioni e di cancro invasivo, nonché l'associazione fra LEEP ed esiti neonatali avversi in un numero di eventi desiderabili e non desiderabili che si otterrebbero trattando con LEEP o con controllo con co-testing a 6 mesi da poter confrontare e prendere una decisione. La modellistica applicata è analoga a quella adottata in altre Linee Guida (Giorgi Rossi et al 2021) quando le evidenze non permettono di quantificare gli esiti.

Per ottenere una quantificazione degli *outcome* prioritizzati è stato dunque necessario analizzare la letteratura per ottenere i seguenti parametri:

- Rischio di CIN2+ a 24 mesi (per tutte le popolazioni preso dalla casistica del Kaiser Permanente, Katki 2013);
- Rischio di Cancro prevalente (24 mesi) (analisi di sensibilità con dati presi dalla casistica del Kaiser Permanente e dalla revisione sistematica GISCi);
- Esiti ostetrici (presi da revisione sistematica Kyrgiou 2016, rischio dopo re-conizzazione vs. rischio prima conizzazione);
- *Clearance* citologia primo episodio (da Banovic 2015);
- *Clearance* citologia episodi successivi (non sono stati trovati studi, ipotizzato in analogia a HPV);
- *Clearance* HPV primo episodio (da Banovic 2015; coerenti con i dati di Moore 2011);

- *Clearance* HPV episodi successivi (da Banovic 2015, escludendo il tasso di reinfezioni).

I modelli si basano sui seguenti assunti:

- *Compliance* alla colposcopia e al follow-up: 100%;
- Dopo tre episodi di follow-up che rimangono positivi, la donna viene comunque trattata;
- Non abbiamo considerate nuove positivizzazioni ad HPV durante il follow-up;
- Le donne devono tornare a fare LEEP dopo biopsia colpo/guidata negativa (cioè la LEEP non è effettuata nella prima seduta colposcopica, perché di norma non è disponibile il risultato istologico, dunque non si può definire colposcopia negativa per CIN2+);
- Non sono considerati i test e gli esiti che si hanno dopo il trattamento per CIN2+ qualora si trovi una seconda lesione/recidiva;
- I falsi negativi istologici (considerati nei PICO sugli intervalli, sono stati trascurati in questo setting data l'alta prevalenza di lesioni).

Per quantificare i falsi negativi al co-testing che potrebbero essere sfuggiti al management conservativo, è stata applicata la sensibilità del co-testing stimata dalla revisione sistematica GISCi (94%).

Il numero di donne trattate in assenza di CIN2+ è stato stimato considerando che nel *management* non conservativo tutte le donne sono trattate e dunque è pari a tutte le donne meno le lesioni presenti; mentre nelle donne gestite con controllo sono state considerate come trattate solo le donne che persistono positive al terzo episodio di follow-up. Per le donne gestite con LEEP immediata si è considerato che in caso di CIN2+ la LEEP doveva essere ripetuta.

Anche gli esiti neonatali sono stati stimati attraverso i modelli, applicando il rischio di parto pretermine per trattamenti multipli rispetto al singolo trattamento (Kyrgiou 2017) al numero di donne trattate in assenza di CIN2+ non necessarie, considerando le donne in età fertile sottoposte a trattamento, la probabilità di avere una gravidanza per donne in età fertile post trattamento ed il rischio di parto pretermine della popolazione generale (Istat 2019; Perrone 2019).

Per la stima sono stati utilizzate le seguenti fonti:

- L'età media al parto in Italia nel 2018 è 32.0 anni; Tasso di fecondità in Italia 1.29 (ISTAT 2019);
- Circa 1/3 dei trattamenti è prima dell'età media al parto e 2/3 dei trattamenti sono in donne <40 anni (survey Gisci);
- È ragionevole stimare che circa il 40% dei trattamenti preceda una gravidanza [calcolo preciso riportato in Appendice];
- Prevalenza di parti pretermine nella popolazione generale in Emilia-Romagna nel 2018 è del 6,7% (Perrone 2019);
- La revisione effettuata da Kyrgiou et al. riporta un rischio di parto pretermine aumentato nelle donne sottoposte a trattamenti multipli rispetto a donne sottoposte a singolo trattamento, le quali presentano un rischio di quasi due volte superiore alle donne non trattate. In particolare, il rischio di parto pretermine nelle donne sottoposte a singolo trattamento è risultato essere del 7,5% contro il 4,2% delle donne non trattate (RR 1,75, IC95% 1,49; 2,06). Inoltre, le donne sottoposte a trattamenti multipli risultano avere un rischio del 13,2%, corrispondente ad un RR 3,78, IC95% 2,65 -5,39). Pertanto, il RR relativo attribuibile a trattamenti ripetuti rispetto al singolo trattamento è 2,16 (3.78-1.75) (Kyrgiou 2017).

Il rischio di parti pretermine post trattamento ripetuto è quindi del 14,5% (dato dal rischio di base 6,7% moltiplicato per il rischio relativo del secondo trattamento 2.16), con un

incremento del 7,8% rispetto al rischio di base.

Di conseguenza, per ogni 30 donne trattate (o per 13 donne trattate con parto successivo, che corrispondono al 40% del totale delle donne trattate) in più ci si attende un parto pretermine in più.

Sono stati definiti due modelli distinti per le donne HPV positivo/citologia di alto grado e per le donne con HPV negativo/citologia di alto grado. I modelli non distinguono per giunzione squamo-colonnare visibile o non visibile, in quanto evidenze indirette mostrano che il rischio di CIN2+ non è differente: Carozzi et al (2013) su 832 donne con colposcopia negativa (non post trattamento) non trovano nessuna differenza nel rischio di CIN2+ a 3 anni: giunzione squamo-colonnare visibile 31,8% (95%CI 26,7-37,7); giunzione squamo-colonnare non visibile 27,8% (95%CI 17,0-43,6). Anche nella limitata casistica di donne in post trattamento dei centri di Firenze e Ferrara mostra come le sole 2 CIN2 trovate fossero in donne con giunzione squamo-colonnare visibile.

### **Sintesi delle evidenze per le donne HPV negative/Pap test ASC-H o H-SIL o AGC e colposcopia senza CIN2+ identificata**

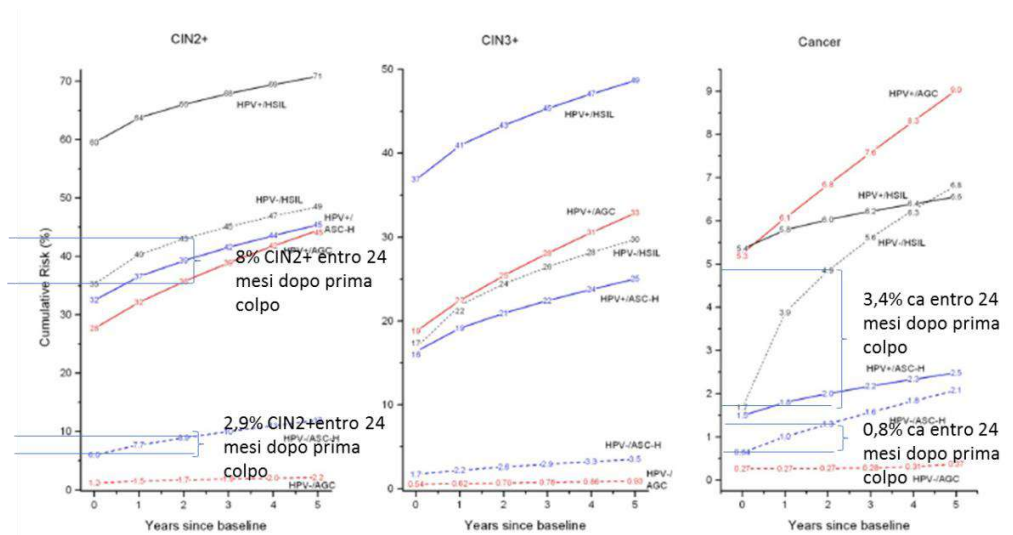
Per quantificare il numero di episodi di follow-up necessari, nel caso si adotti la LEEP e nel caso in cui si adotti una gestione conservativa, è utile conoscere il numero di CIN2+ presenti in queste donne. Ciò può essere stimato attraverso il rischio cumulativo nei 24 mesi successivi, assumendo che in presenza di citologia di alto grado sia estremamente probabile che le CIN2 o CIN3 trovate nei 24 mesi successivi fossero già presenti al momento della colposcopia negativa.

Nella nostra casistica non sono state trovate lesioni, ma è stata seguita una sola donna con AGC. Dalla casistica del Kaiser Permanente, donne con colposcopia negativa per CIN2, citologia H-SIL e test HPV negativo hanno una incidenza cumulativa a 24 mesi dell'8%, mentre quelle con ASC-H hanno il 2,9% (vedi grafico da Katki 2013).

Per i modelli sono stati utilizzati i valori per H-SIL dato che è la diagnosi più frequente nell'alto grado.

Lo stesso rischio calcolato per i soli cancri invasivi è del 3,4% per l'H-SIL e dello 0,8% per l'ASC-H. Questi dati non sono però in donne post trattamento, ma in donne con colposcopie di screening negative. Nella revisione sistematica GISCi non è stato individuato nessun cancro durante il follow-up post trattamento in episodi successivi al primo su oltre 8.000 donne incluse.

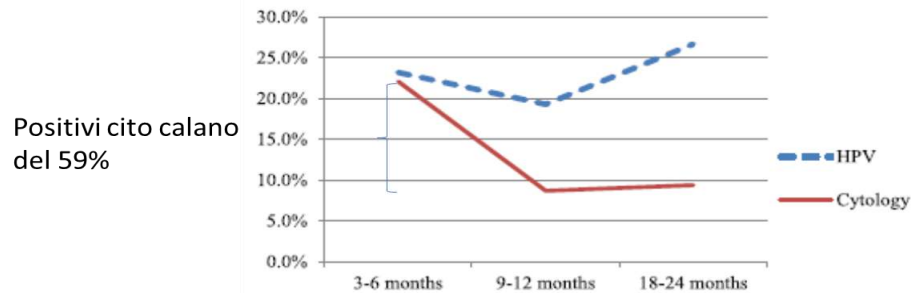
Per i modelli si è deciso di far variare la prevalenza di cancri fra 0 e 3%.



**Figure 2.** Risk of CIN2+ (Left Panel), CIN3+ (Middle Panel), and cancer (Right Panel) among women aged 30–64 with AGC, ASC-H, or HSIL at baseline, stratified by HPV-positive (HPV+) and HPV-negative (HPV-). Note that the y-axes have different scales for different panels.

Da Katky 2013

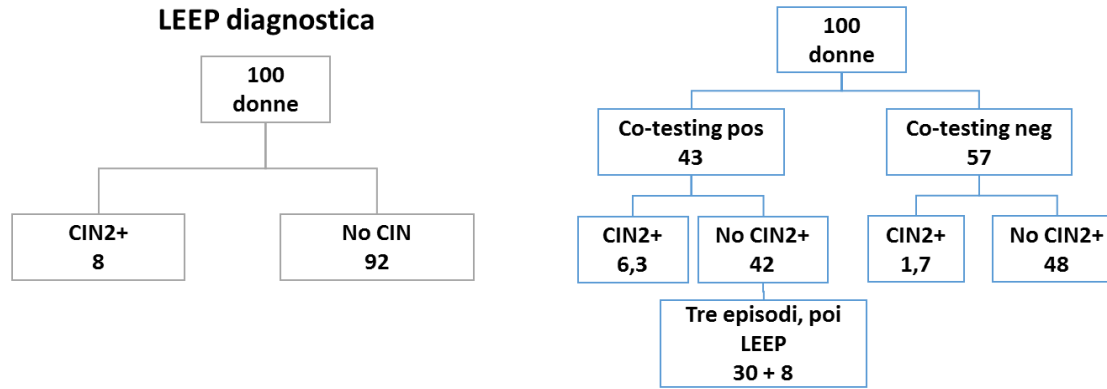
Altro parametro necessario è la *clearance* della citologia. Dal lavoro di Banovic 2015 ricaviamo una *clearance* fra il primo e il secondo episodio del 59%. La *clearance* ai successivi episodi è stata assunta al 30% (Figura 3).



**Figura 3.** Proporzione di positività alla citologia e al test HPV durante gli episodi di follow-up post trattamento (Banovic 2015).

Nella figura sottostante si riportano le due flow-chart a confronto e nella tabella si riassumono gli esiti stimati.

HPV-neg/cito H-SIL-ASC-H



	LEEP	Co-testing 3/6 mesi	Differenza (x100 donne)	Certezza delle evidenze	
<b>Cancri invasivi (anticipazione)</b>	0-3	0	3	Very low: indirectness++: imprecision+ Heterogeneity+	Nella revisione sistematica tutti i cancri invasivi sono stati trovati in prima colposcopia (0). Riportiamo anche rischio a 24 mesi da Katki 2013
<b>Numero trattamenti</b>	100-108	14	86-94	Very low: Risk of bias+ indirectness+: Heterogeneity+ Per LEEP e esiti ostetrici anche imprecisione+	Non abbiamo stimato regressione e falsi positivi istologici
<b>Falsi Negativi</b>	0	<2	~2		Vanno comunque a cotesting ripetuto
<b>N° Episodi</b>	100	179	-79		Se prima colpo fatta senza risultato cito +100 a entrambe strategie

<b>N° colposcopie</b>	100	79	21		Come sopra
<b>LEEP non necessarie</b>	92	8	84		
<b>Esiti ostetrici</b>	3	0,2	2,8		Stesso modello usato per PICO su tempi FU

#### **GRADE Working Group - grades of evidence**

- *High quality*: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect. The attribution of "high quality" depends on the following conditions: well conducted randomized trials, with consistent findings, direct outcome, precise estimates (narrow confidence intervals), absence of reporting bias.
- *Moderate quality*: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
- *Low quality*: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
- *Very low quality*: We are very uncertain about the estimate.

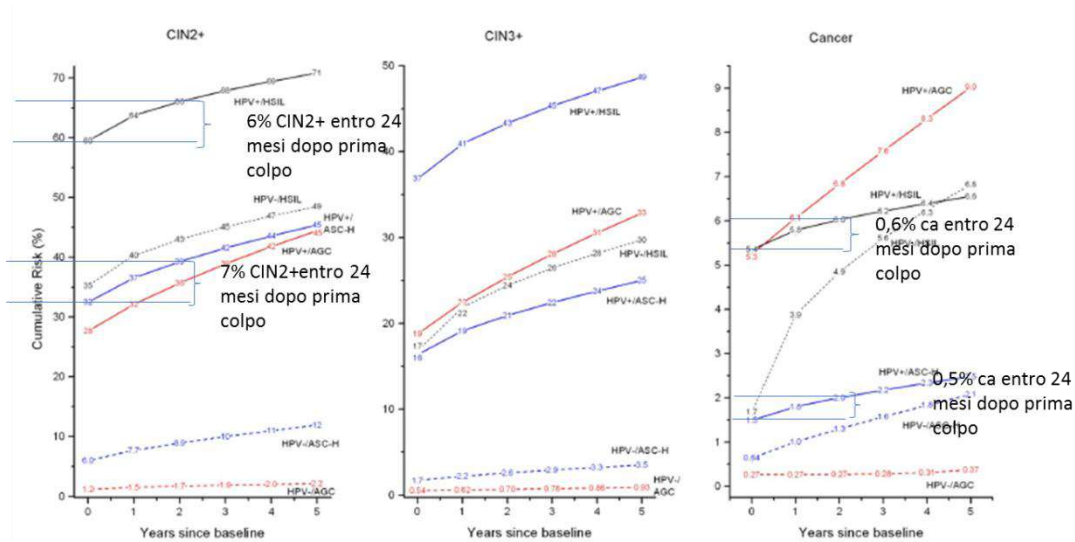
#### **Sintesi delle evidenze per le donne con test HPV positivo/Pap test ASC-H o H-SIL o AGC e colposcopia senza CIN2+ identificata**

Il numero di CIN2+ presenti in donne HPV positivo/Pap test di alto grado e colposcopia negativa per CIN2+ nel follow-up post trattamento è stato stimato, come nel modello precedente, attraverso il rischio cumulativo nei 24 mesi successivi, assumendo che in presenza di citologia di alto grado sia estremamente probabile che le CIN2 o CIN3 trovate nei 24 mesi successivi fossero già presenti al momento della colposcopia negativa.

Nella nostra casistica sono state trovate 2 lesioni in 8 donne seguite in questa condizione.

Dalla casistica del Kaiser Permanente, donne con colposcopia negativa per CIN2 e citologia H-SIL e HPV positivo hanno una incidenza cumulativa a 24 mesi del 6%, mentre quelle con ASC-H hanno il 7% (vedi grafico da Katki 2013).

Per i modelli si è deciso di far variare la percentuale fra il 6% e il 25%. Lo stesso rischio calcolato per i soli cancri invasivi è dello 0,6% per l'H-SIL e dello 0,5% per l'ASC-H. Questi dati non sono però tratti da una popolazione di donne post trattamento, ma in donne con colposcopie negative di screening. Nella revisione sistematica GISCi non è stato individuato nessun cancro durante il follow-up post trattamento in episodi successivi al primo su oltre 8.000 donne incluse. Per i modelli si è deciso di far variare la prevalenza di cancri fra 0 e 0,6%.

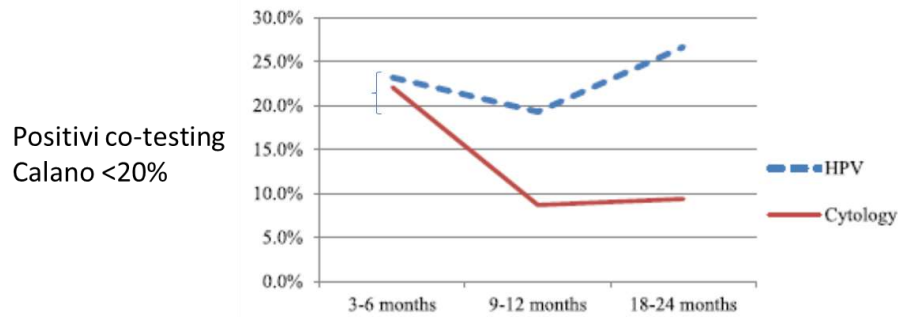


**Figure 2.** Risk of CIN2+ (Left Panel), CIN3+ (Middle Panel), and cancer (Right Panel) among women aged 30–64 with AGC, ASC-H, or HSIL at baseline, stratified by HPV-positive (HPV+) and HPV-negative (HPV–). Note that the y-axes have different scales for different panels.

Figura 4, da Katki 2013.

Altro parametro necessario è la *clearance* della citologia. Dal lavoro di Banovic (2015) ricaviamo una *clearance* fra il primo e il secondo episodio del 20%. La *clearance* ai successivi episodi è stata assunta al 30%.



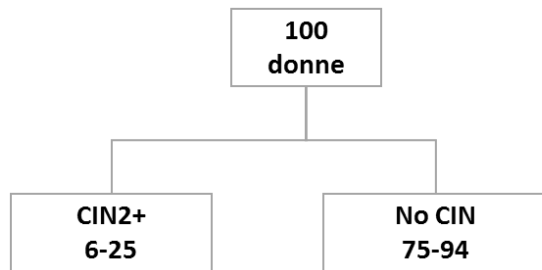


**Figura 5.** Proporzion di positività alla citologia e al test HPV durante gli episodi di follow-up post trattamento (Banovic 2015).

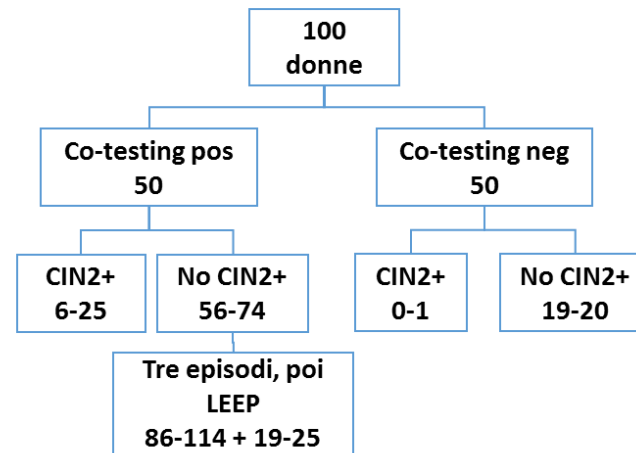
Nella figura si riportano le due flow-chart a confronto e nella tabella si riassumono gli esiti stimati.

HPV-pos/cito H-SIL-ASC-H

### LEEP diagnostica



### Cotesting 6 mesi



	LEEP	Co-testing 3/6 mesi	Differenza (x100 donne)	Certezza delle evidenze	
<b>Cancri invasivi (anticipazione)</b>	0-0,6	0	0-0,6	Very low: indirectness++: imprecision+ Heterogeneity+	Nella revisione sistematica tutti i cancri invasivi sono stati trovati in prima colposcopia (0). Riportiamo anche rischio a 24 mesi da Katki 2013

<b>Numero trattamenti</b>	100-125	25-50	50-100		Non abbiamo stimato regressione e falsi positivi istologici
<b>Falsi Negativi</b>	0	0-1	<-1	Very low: Risk of bias+ indirectness+: Heterogeneity+ Per LEEP e esito ostetrici anche imprecisione+	Vanno comunque a cotesting ripetuto
<b>N° Episodi</b>	100	266-294	-166/-194		Se prima colpo fatta senza risultato cito +100 a entrambe strategie
<b>N° colposcopie</b>	100	166-194	-66/-94		Come sopra
<b>LEEP non necessarie</b>	75-94	19-25	60-75		
<b>Esiti ostetrici</b>	2,5-3	0,5-0,6	2,0-2,4		Stesso modello usato per PICO su tempi del FU

#### GRADE Working Group - grades of evidence

- *High quality*: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect. The attribution of "high quality" depends on the following conditions: well conducted randomized trials, with consistent findings, direct outcome, precise estimates (narrow confidence intervals), absence of reporting bias.
- *Moderate quality*: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
- *Low quality*: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
- *Very low quality*: We are very uncertain about the estimate.

#### Bibliografia

Dalla Palma P, Giorgi Rossi P, Collina G, Buccoliero AM, Ghiringhello B, Lestani M, Onnis G, Aldovini D, Galanti G, Casadei G, Aldi M, Gomes V, Giubilato P, Ronco G; NTCC Pathology Group. The risk of false-positive histology according to the reason for colposcopy referral in cervical cancer screening: a blind revision of all histologic lesions found in the NTCC trial. *Am J Clin Pathol.* 2008 Jan;129(1):75-80.

Kyrgiou M, Athanasiou A, Kalliala IEJ, Paraskevaidi M, Mitra A, Martin-Hirsch PP, Arbyn M, Bennett P, Paraskevaidis E. Obstetric outcomes after conservative treatment for cervical intraepithelial lesions and early invasive disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Nov 2;11:CD012847. doi: 10.1002/14651858.CD012847. Review. PubMed PMID: 29095502; PubMed Central PMCID: PMC6486192.

ISTAT 2019 “NATALITÀ E FECONDITÀ DELLA POPOLAZIONE RESIDENTE | ANNO 2018” Disponibile all’indirizzo: [https://www.istat.it/it/files//2019/11/Report\\_natalit%C3%A0\\_anno2018\\_def.pdf](https://www.istat.it/it/files//2019/11/Report_natalit%C3%A0_anno2018_def.pdf).

Perrone E, Formisano D, Gargano G et al. La nascita in Emilia-Romagna. 16° Rapporto sui dati del Certificato di Assistenza al Parto (CedAP) - Anno 2018. Bologna: Regione Emilia-Romagna, 2019. Testo integrale Disponibile all'indirizzo: <http://www.saperidoc.it/flex/cm/pages/ServeBLOB.php/L/IT/IDPagina/1345>

### **Bibliografia da revisione della letteratura**

Banović M, Mahovlić V, Salopek KM, Banović V, Babić I, Orešković S, Babić D. The value of HPV-HR DNA testing during the follow-up after treatment of CIN3/AIS. *Pathol Oncol Res.* 2015 Jul;21(3):613-7. doi: 10.1007/s12253-014-9865-8. Epub 2014 Nov 29.

Carozzi F, Visioli CB, Confortini M, Iossa A, Mantellini P, Burrone E, Zappa M. hr-HPV testing in the follow-up of women with cytological abnormalities and negative colposcopy. *Br J Cancer.* 2013 Oct 1;109(7):1766-74. doi: 10.1038/bjc.2013.519. Epub 2013 Sep 5. PMID: 24008667; PMCID: PMC3790172.

Gruppo di lavoro trasversale GISCI, "Utilizzo del test HPV-hr nel triage delle ASC-US, delle LSIL in donne con più 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 2018; Disponibile all'indirizzo [http://gisci.it/documenti/documenti\\_gisci/Utilizzo\\_test HPV-HR\\_2018\\_def2.pdf](http://gisci.it/documenti/documenti_gisci/Utilizzo_test HPV-HR_2018_def2.pdf).

Kyrgiou M, Athanasiou A, Kalliala IEJ, Paraskevaidi M, Mitra A, Martin-Hirsch PP, Arbyn M, Bennett P, Paraskevaidis E. Obstetric outcomes after conservative treatment for cervical intraepithelial lesions and early invasive disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Nov 2;11:CD012847. doi: 10.1002/14651858.CD012847. Review. PubMed PMID: 29095502; PubMed Central PMCID: PMC6486192.

Moore EE, Danielewski JA, Garland SM, et al. Clearance of human papillomavirus in women treated for cervical dysplasia. *Obstet Gynecol* 2011; 117:101–8. doi: 10.1097/AOG.0b013e318220efc8.

### **Bibliografia colposcopia**

Bornstein J, Bentley J, Bösze P, et al. 2011 Colposcopic Terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstet Gynecol* 2012; 120:166-172.

Brown B, Tidy J. The diagnostic accuracy of colposcopy – A review of research methodology and impact on the outcomes of quality assurance. *Eur J Obstet Gynecol Rep Biol* 2019; 240:182–186.

Garutti P, Cristiani P, Fantin GP et al. Interpretation of colposcopy in population-based cervical screening services in north-eastern Italy: an online interregional agreement study. *Eur J Obstet Gynecol Rep Biol* 2016; 206: 64–69.

Giorgi Rossi P, Lebeau A, Canelo-Aybar C, Saz-Parkinson Z, Quinn C, Langendam M, McGarrigle H, Warman S, Rigau D, Alonso-Coello P, Broeders M, Graewingholt A, Posso M, Duffy S, Schünemann HJ; ECIBC Contributor Group. Recommendations from the European Commission Initiative on Breast Cancer for multigene testing to guide the use of adjuvant chemotherapy in patients with early breast cancer, hormone receptor positive, HER-2 negative. *Br J Cancer.* 2021 Apr;124(9):1503-1512.

Manuale del secondo livello nello screening del cervicocarcinoma. a cura di E Burroni, P Garutti, A Gillio Tos, G Tinacci. 2° Edizione 2020. [www.GISCI.it](http://www.GISCI.it).

Mustafa R, Santesso N, Khatib R, et al. Systematic reviews and meta-analyses of the accuracy of HPV tests, visual inspection with acetic acid, cytology, and colposcopy. *Int J Gynecol Obstet* 2016; 132:259–265.

Petry K, Luyten A, Scherbring S. Accuracy of colposcopy management to detect CIN3 and invasive cancer in women with abnormal screening tests: Results from a primary HPV screening project from 2006 to 2011 in Wolfsburg, Germany. *Gynecol Oncol* 2013; 128:282–287.

Schiffman M, Wentzensen N. Issues in optimising and standardising the accuracy and utility of the colposcopic examination in the HPV era. *ecancer* 2015, 9:530 DOI: 10.3332/ecancer.2015.530.

Silver M, Andrews J, Cooper C, et al. Risk of Cervical Intraepithelial Neoplasia 2 or Worse by Cytology, Human Papillomavirus 16/18, and Colposcopy Impression. A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2018; 132:725-735.

Stuebs F, Schulmeyer C, Mehlhorn G, et al. Accuracy of colposcopy-directed biopsy in detecting early cervical neoplasia: a retrospective study. *Arch Gynecol Obstet* 2018. <https://doi.org/10.1007/s00404-018-4953-8>.

Wentzensen N, Walker J, Smith K, et al. A prospective study of risk-based colposcopy demonstrates improved detection of cervical precancers. *Am J Obstet Gynecol* 2018; volume:x.ex-x.ex. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.02.009>.

## DOMANDA 15

Dopo il trattamento di CIN 2-3, le donne che al precedente controllo presentano un test HPV e/o citologia positivi in assenza di lesione CIN 2+, dovrebbero eseguire i controlli successivi con *co-testing* associato alla colposcopia o solo con *co-testing*?

<b>POPOLAZIONE:</b>	Donne in follow-up, trattate per CIN2 o CIN3, con co-testing positivo nel precedente controllo di follow-up in assenza di lesione CIN2+. Non sono incluse donne immunodepresse o HIV+.
<b>INTERVENTO:</b>	Controllo con HPV+Pap test+colposcopia
<b>CONFRONTO:</b>	Controllo con HPV+Pap test
<b>TEST PROPOSTO:</b>	Ridurre i falsi negativi
<b>RUOLO DEL TEST:</b>	Guidare la biopsia
<b>TRATTAMENTI ASSOCIATI:</b>	Conizzazione, se biopsia positiva per lesione CIN2+; altrimenti due co-testing ogni 6/12 mesi fino ad avere 2 co-testing negativi. Per il confronto, in caso di positività di HPV e/o Pap test la donna sarebbe inviata comunque in colposcopia.
<b>OUTCOMES ANTICIPATI:</b>	L'intervento comporta un aumento degli accertamenti invasivi (la colposcopia stessa lo è); possibile la riduzione di falsi negativi, i quali però potrebbero essere intercettati nel corso di altri due controlli con due co-testing senza prevedere la colposcopia associata in prima istanza.
<b>SETTING:</b>	Screening del cervicocarcinoma, secondo livello. La raccomandazione è sviluppata con l'obiettivo di essere applicata nel setting dei programmi di screening organizzato. Le considerazioni sugli effetti desiderati e indesiderati e sulla qualità delle evidenze si applicano anche al setting di screening opportunistico
<b>PROSPETTIVA:</b>	Popolazione, SSN: <ul style="list-style-type: none"><li>• servizi di colposcopia di secondo livello dello screening organizzato per la prevenzione del cervicocarcinoma;</li><li>• organizzazione dello screening di secondo livello per la prevenzione del cervicocarcinoma.</li></ul>
<b>BACKGROUND:</b>	<p>La colposcopia è il test di riferimento per completare gli accertamenti e guidare la biopsia; è considerato un test esclusivamente di secondo livello da effettuare in popolazione selezionata per positività al test di primo livello (Pap test o HPV). Nel setting di follow-up, l'elevata prevalenza di lesioni, rispetto alla popolazione generale, ha portato a proporre l'aggiunta di colposcopia in tutte le donne.</p> <p>Non sono infrequenti realtà italiane di follow-up post trattamento in cui la donna esegue sempre il co-testing in concomitanza con la colposcopia; ciò determina, da un lato una riduzione degli appuntamenti per la donna, dall'altro un aumento notevole del numero di colposcopie, poiché comporta che tutte le donne trattate per CIN2-3 con primo controllo positivo al co-testing restino in colposcopia finché non hanno due co-testing negativi e assenza di lesioni.</p> <p>D'altro canto, la diagnosi colposcopica è facilitata dalla conoscenza del risultato del co-testing e in particolare quello della citologia, dunque, se si decide di effettuare la colposcopia in tutti i controlli, il modo più efficace per metterli in pratica prevede comunque due appuntamenti per la donna, uno per eseguire il co-testing e uno per eseguire la colposcopia, vanificando il potenziale beneficio dell'esecuzione dei due test in contemporanea.</p>
<b>SOTTOGRUPPI:</b>	Non sono previste analisi per sottogruppi.

**CONFLITTO D'INTERESSE:**

Il Comitato Tecnico Scientifico (CTS) ha valutato i conflitti di interesse (COI) dichiarati dai componenti del panel. Il Dott. Icardi e la Dott.ssa De Vincenzo hanno segnalato possibili conflitti di interesse. Il CTS li ha giudicati all'unanimità come potenzialmente rilevanti.

Misura decisa:

- divulgazione pubblica dell'interesse nel documento finale della linea guida o sul sito SNLG dopo la pubblicazione;
- partecipazione piena alla fase di formulazione della raccomandazione.

**VALUTAZIONE**

**Problema**

Il problema è prioritario?

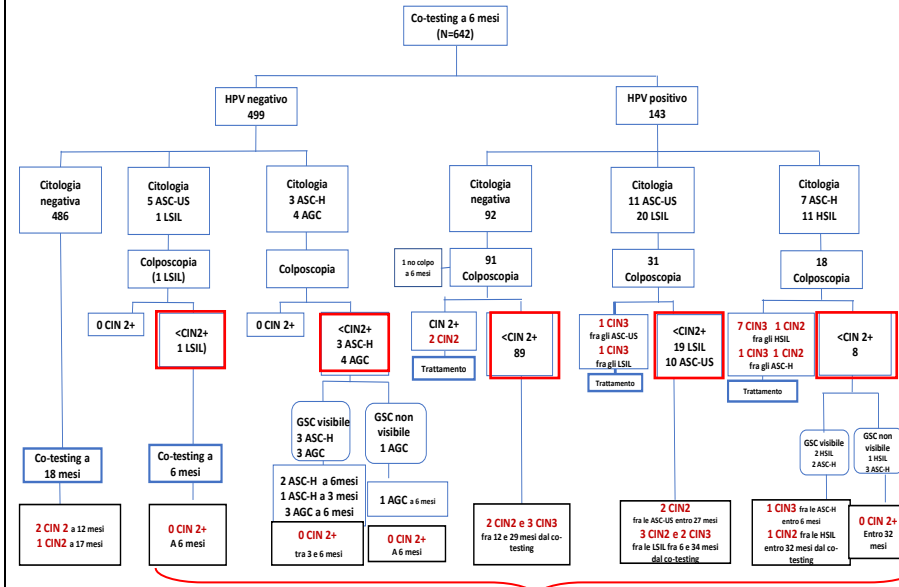
**GIUDIZI**

- No
- Probabilmente no
- Probabilmente si
- Si
- Varia
- Non noto

**RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA**

Problema: colposcopia in aggiunta al co-testing in assenza di lesione CIN 2+ al controllo precedente

- Riguarda: 139 donne su 642 ~217/1000
- Rischio: 8 CIN2+ su 139 entro 24 mesi 5.8%



**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**

Il panel ritiene che il problema sia importante dato che l'aggiunta della colposcopia incide molto sul carico di lavoro e sull'organizzazione dell'attività dei centri di colposcopia

Votazione:

Il panel concorda sul giudizio *probabilmente si* (29/29 votanti).

Precisione del test		
Quant'è accurato il test?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Molto inaccurato</li> <li>○ Inaccurato</li> <li>○ Accurato</li> <li>○ Molto accurato</li> <li>○ Varia</li> <li>○ Non noto</li> </ul>	<p>Dato il management considerato, l'aggiunta della colposcopia porta, per definizione, la sensibilità al 100% e la specificità a 0%.</p>	<p>Nel 2020 sono stati pubblicati due studi con l'obiettivo di valutare il ruolo della colposcopia nel follow-up post trattamento delle lesioni intraepiteliali di alto grado della cervice uterina. Il primo è uno studio australiano che conclude che non fare una colposcopia con una citologia a 6 mesi comporta un ritardo nella diagnosi di una CIN 2/3 persistente dopo trattamento in meno del 2% dei casi. Questo ritardo, tuttavia, non ha impatto negativo sull'<i>outcome</i> clinico grazie all'esecuzione di un co-testing a 12 mesi. Lo studio dimostra inoltre che la colposcopia ha una sensibilità a 6 mesi per lesioni CIN2+ del 40% (95% CI 25.8–53.9%) e una specificità dell'81% (95% CI 77.6–83.7%); la sensibilità a 12 mesi scende al 24% (95% CI 9.4–45%) e la specificità all' 80.5% (95% CI 77.1–83.6%) (<i>Morton, 2020</i>).</p> <p>Il secondo studio aveva lo scopo di stimare il valore della colposcopia nel follow-up dopo trattamento comparandolo con l'accuratezza diagnostica dello stato dei margini al trattamento, con la citologia e il test HPV a sei mesi. Lo studio ha dimostrato che la colposcopia aveva una sensibilità dello 0% e una specificità del 97%. La citologia e lo stato dei margini avevano invece valori di sensibilità minori e rispettivamente del 40% e del 60%. Lo studio mostra che il miglior TOC (test of cure) a 6 mesi è il test HPV, con una sensibilità del 100% e una specificità dell'85% (<i>Heinonen 2020</i>).</p> <p>Il panel non esprime un giudizio dato il valore di sensibilità e specificità applicato a priori per la colposcopia.</p>

Effetti desiderabili		
Quanto sono sostanziali gli effetti desiderabili previsti?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Trascurabili</li> <li><input checked="" type="radio"/> Piccoli</li> <li><input type="radio"/> Moderati</li> <li><input type="radio"/> Grandi</li> <li><input type="radio"/> Varia</li> <li><input type="radio"/> Non noto</li> </ul>	<p><i>Vedere Appendice 1</i></p> <p>Cancro invasivo: nella revisione sistematica inclusa nei PICO per l'accuratezza diagnostica nessun cancro invasivo è stato identificato dopo il primo controllo colposcopico. Certezza delle prove <i>very low</i>, molto imprecisa e indiretta.</p>	<p>Il vantaggio atteso dalla colposcopia associata al co-testing, nei controlli successivi al primo negativo, è stimato a 1/1000 di veri positivi in più.</p> <p>Votazione: il panel all'unanimità decide per il giudizio <i>piccoli</i> (29 su 29)</p>
Effetti indesiderabili		
Quanto sono sostanziali gli effetti indesiderabili previsti?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Grandi</li> <li><input checked="" type="radio"/> Moderati</li> <li><input type="radio"/> Piccoli</li> <li><input type="radio"/> Trascurabili</li> <li><input type="radio"/> Varia</li> <li><input type="radio"/> Non noto</li> </ul>	<p><i>Vedere Appendice 1</i></p> <p>LEEP non necessarie: HPV+cito+colpo = 9; HPV+cito = 3; differenza 6. Certezza delle prove <i>bassa</i>, molto indiretta.            Esiti neonatali conseguenti: HPV+cito+colpo = 0.3; HPV+cito = 0.1; differenza 0.2. Certezza delle prove <i>bassa</i>, molto indiretta.</p>	<p>Per la stima delle LEEP è stato usato lo stesso modello dei PICO sugli intervalli. È stato inoltre considerato un tasso bioptico del 50% nel caso di HPV+cito+colpo e del 60% nel caso del co-testing. La stima dei falsi positivi in istologia viene dallo studio di Dalla Palma et al 2008.</p> <p>Votazione: il panel all'unanimità decide per il giudizio <i>moderati</i> (29 su 29)</p>
Certezza dell'evidenza dell'accuratezza del test		
Qual'è la certezza complessiva dell'evidenza dell'accuratezza del test?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Molto bassa</li> <li><input type="radio"/> Bassa</li> <li><input checked="" type="radio"/> Moderata</li> <li><input type="radio"/> Alta</li> <li><input type="radio"/> Non sono stati inclusi studi</li> </ul>		<p>Votazione: il panel all'unanimità decide per il giudizio <i>moderata</i> (29 su 29)</p>



Certezza dell'evidenza degli effetti del test		
Qual'è la certezza complessiva dell'evidenza per eventuali benefici diretti critici o importanti, effetti avversi o onere del test?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Molto bassa</li> <li><input checked="" type="radio"/> Bassa</li> <li><input type="radio"/> Moderata</li> <li><input type="radio"/> Alta</li> <li><input type="radio"/> Non sono stati inclusi studi</li> </ul>	Solo per il cancro invasivo l'evidenza è <i>molto bassa</i> , ma la pertinenza dell' <i>outcome</i> "incidenza di tumori invasivi" è discutibile in questo passaggio compreso fra una prima colposcopia negativa e almeno due co-testing successivi a 6/12 mesi di distanza, infatti nella revisione sistematica non sono stati identificati tumori invasivi fra il primo e i successivi controlli.	<p>Manca la certezza sugli eventi a valle, conseguenti all'associazione della colposcopia al controllo, soprattutto perché non si sono rilevati tumori invasivi successivi e non è possibile determinare se vi sia un rischio effettivo di carcinoma legato ai falsi negativi in caso non sia prevista la colposcopia.</p> <p>Votazione: il panel all'unanimità decide per il giudizio <i>bassa</i> (29 su 29)</p>
Certezza dell'evidenza degli effetti del management		
Qual'è la certezza complessiva degli effetti del management che è guidata dai risultati del test?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Molto bassa</li> <li><input type="radio"/> Bassa</li> <li><input type="radio"/> Moderata</li> <li><input type="radio"/> Alta</li> <li><input checked="" type="radio"/> Non sono stati inclusi studi</li> </ul>	Non sono stati inclusi studi.	<p>Il panel sottolinea che gli effetti del <i>management</i> successivi all'esito della colposcopia sono noti e condivisi dall'esperienza dei colposcopisti; essi sono: trattamento delle lesioni CIN2-3, percorso oncologico in caso di tumore invasivo e osservazione in caso di esito negativo/CIN 1.</p> <p>Votazione: il panel all'unanimità decide per il giudizio <i>non sono stati inclusi studi</i> (29 su 29)</p>
Certezza dell'evidenza del risultato/management del test		
Quanto è certo il legame tra i risultati del test e le decisioni nel management?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Molto bassa</li> <li><input type="radio"/> Bassa</li> <li><input type="radio"/> Moderata</li> <li><input type="radio"/> Alta</li> <li><input checked="" type="radio"/> Non sono stati inclusi studi</li> </ul>	Non sono stati inclusi studi	<p>Il nesso causale fra l'individuazione e il trattamento delle CIN2+, la riduzione dei tumori invasivi e la mortalità è certo.</p> <p>Votazione: il panel all'unanimità decide per il giudizio <i>non sono stati inclusi studi</i> (29 su 29)</p>

Certezza degli effetti		
Qual'è la certezza complessiva dell'evidenza degli effetti del test?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Molto bassa</li> <li>● Bassa</li> <li>○ Moderata</li> <li>○ Alta</li> <li>○ Non sono stati inclusi studi</li> </ul>	Solo per il cancro invasivo l'evidenza è <i>molto bassa</i> , ma la pertinenza dell' <i>outcome</i> "incidenza di tumori invasivi" è discutibile in questo passaggio compreso fra una prima colposcopia negativa e almeno due co-testing successivi a 6/12 mesi di distanza; infatti, nella revisione sistematica non sono stati identificati tumori invasivi fra il primo e i successivi controlli.	<p>Il panel reputa insufficiente 1 caso su 1000 di veri positivi in più per avere la certezza degli effetti del test nel ridurre l'incidenza dei carcinomi invasivi.</p> <p>Votazione: il panel all'unanimità decide per il giudizio <i>bassa</i> (29 su 29)</p>
Valori		
C'è un'importante incertezza o variabilità su quanto le persone valutano i risultati principali?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ C'è incertezza o variabilità importante</li> <li>● Possibile incertezza o variabilità importante</li> <li>○ Probabilmente non c'è una incertezza o variabilità importante</li> <li>○ Non c'è incertezza o variabilità importante</li> </ul>	Non ci sono studi che abbiano analizzato quale sia il valore attribuito dalle donne a un falso negativo. Uno studio realizzato nel Regno Unito ha indagato le impressioni dei ginecologi colposcopisti sul nuovo protocollo di follow-up dopo trattamento: i ginecologi hanno riportato fra gli effetti negativi del nuovo protocollo (co-testing dopo 6 mesi e se negativo rientro nello screening) ansia generale delle donne, ansia dovuta al passaggio dalle vecchie linee guida a quelle nuove, preoccupazione per i falsi negativi e paura che qualcosa possa andare persa (Sherman 2016). Secondo quanto osservato in una recente revisione sistematica condotta sull'accettabilità dello screening mammografico in occasione delle nuove linee guida della Commissione Europea ( <a href="http://ecibc.jrc.ec.europa.eu/recommendations/details/1">http://ecibc.jrc.ec.europa.eu/recommendations/details/1</a> ) le donne danno poco peso all'esito falso positivo. In ogni caso, per questo <i>outcome</i> è ragionevole che la variabilità sia più alta.	<p>Votazione: il panel all'unanimità decide per il giudizio <i>possibile incertezza o variabilità importante</i> (29 su 29)</p>
Bilancio degli effetti		
Il bilancio tra effetti desiderabili e indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Favorisce il confronto</li> <li>● Probabilmente favorisce il confronto</li> <li>○ Non favorisce né il confronto né l'intervento</li> <li>○ Probabilmente favorisce l'intervento</li> <li>○ Favorisce l'intervento</li> <li>○ Varia</li> <li>○ Non noto</li> </ul>		<p>Il bilancio sembra pendere a favore del comparatore (solo co-testing nei controlli successivi) soprattutto perché con la colposcopia associata aumenterebbero troppo gli esami inutili a fronte di un numero minimo (1 caso su 1000) di falsi negativi recuperati dalla colposcopia.</p> <p>Inoltre non c'è prova che la riduzione di 1 caso di falsi negativi su 1000 influisca sulla riduzione futura dei tumori invasivi.</p> <p>Votazione: il panel all'unanimità decide per il giudizio <i>probabilmente favorisce il</i></p>

		<i>confronto (29 su 29)</i>
<b>Risorse necessarie</b>		
Quanto è grande il fabbisogno di risorse (costi)		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Grandi costi</li> <li>○ Costi moderati</li> <li>○ Costi e risparmi trascurabili</li> <li>○ Risparmi moderati</li> <li>○ Grandi risparmi</li> <li>○ Varia</li> <li>○ Non noto</li> </ul>	L'impatto sui costi è facilmente quantificabile e non gravato da particolari incertezze.	<p>Il report HTA sullo screening con HPV riporta un costo di 70 euro per la colposcopia (Ronco 2012).</p> <p>Lo studio dei costi standard (Ministero Salute) riporta un <i>range</i> da 60 a 120 euro.</p> <p>Votazione: il panel all'unanimità decide per il giudizio <i>grandi costi</i> (29 su 29)</p>
<b>Certezza di evidenza del fabbisogno di risorse</b>		
Qual'è la certezza di evidenza del fabbisogno di risorse		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Molto bassa</li> <li>○ Bassa</li> <li>○ Moderata</li> <li>○ Alta</li> <li>● Non sono stati inclusi studi</li> </ul>	Non sono stati inclusi studi	<p>Votazione: il panel all'unanimità decide per il giudizio <i>non sono stati inclusi studi</i> (29 su 29)</p>

Costo efficacia		
L'analisi di costo-efficacia dell'intervento favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Favorisce il confronto</li> <li><input type="radio"/> Probabilmente favorisce il confronto</li> <li><input type="radio"/> Non favorisce né il confronto né l'intervento</li> <li><input type="radio"/> Probabilmente favorisce l'intervento</li> <li><input type="radio"/> Favorisce l'intervento</li> <li><input type="radio"/> Varia</li> <li><input checked="" type="radio"/> Non sono stati inclusi studi</li> </ul>	Non sono stati inclusi studi	<p>Votazione: il panel all'unanimità decide per il giudizio <i>non sono stati inclusi studi</i> (29 su 29)</p>
Equità		
Quale sarebbe l'impatto sulla <i>health equity</i> ?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Diminuisce</li> <li><input type="radio"/> Probabilmente diminuisce</li> <li><input type="radio"/> Probabilmente non cambia</li> <li><input type="radio"/> Probabilmente aumenta</li> <li><input type="radio"/> Aumenta</li> <li><input checked="" type="radio"/> Varia</li> <li><input type="radio"/> Non noto</li> </ul>	Non sono stati inclusi studi	<p>In caso di scarsità di risorse in colposcopia potrebbero aumentare i tempi di attesa della colposcopia in queste donne, ma anche in altre.</p> <p>Alcuni componenti del panel ipotizzano che l'aggiunta della colposcopia possa ridurre l'equità nell'accesso al follow-up. È possibile che un aumento del carico di lavoro nei servizi di colposcopia generi una lista d'attesa lunga. Questo potrebbe portare a una minore adesione ai controlli di follow-up, ma anche di colposcopie per donne positive al primo livello.</p> <p>L'impatto negativo sull'uguaglianza di accesso sarebbe inversamente proporzionale alla disponibilità di risorse nei servizi di colposcopia, condizione estremamente variabile sul territorio nazionale.</p> <p>Votazione: il panel all'unanimità decide per il giudizio <i>varia</i> (29 su 29)</p>

**Accettabilità**  
L'intervento è accettabile per le principali parti interessate?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input type="radio"/> Sì <input checked="" type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non noto	Non sono stati inclusi studi	<p>Il GDL considera tre differenti punti di vista per questo giudizio: i professionisti (i clinici e gli organizzatori), i <i>decision makers</i> e le utenti.</p> <p>I professionisti potrebbero accettare la colposcopia nei controlli.</p> <p>I <i>decision makers</i> potrebbero ritenere accettabile l'intervento in modo variabile a seconda della disponibilità locale di colposcopie, che comporta un differente impatto sulla organizzazione e sui costi.</p> <p>Le donne potrebbero accettare il controllo e aderire di più al follow-up sentendosi maggiormente prese in carico, ma ciò è solo ipotizzabile. Una chiara informazione sul limitato valore della colposcopia nei casi in follow-up in assenza di lesioni significative potrebbe invece rassicurare le donne sul fatto che l'esame non sia strettamente necessario.</p> <p>Votazione: il panel all'unanimità decide per il giudizio <i>varia</i> (29 su 29)</p>

**Fattibilità**  
L'intervento è attuabile?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente sì <input type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non noto	Non sono inclusi studi	<p>Entrambe le opzioni sono fattibili perché già applicate.</p> <p>Votazione: il panel all'unanimità decide per il giudizio <i>probabilmente sì</i> (29 su 29)</p>

**SINTESI DEI GIUDIZI**

PROBLEMA	GIUDIZI						
	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non noto
ACCURATEZZA DEL TEST	Molto inaccurato	Inaccurato	Accurato	Molto accurato		Varia	Non noto

	GIUDIZI						
<b>EFFETTI ATTESI</b>	Trascurabili	<b>Piccoli</b>	Moderati	Grandi		Varia	Non noto
<b>EFFETTI INDESIDERATI</b>	Grandi	<b>Moderati</b>	Piccoli	Trascurabili		Varia	Non noto
<b>CERTEZZA DELLA PROVA DELL'ACCURATEZZA DEL TEST</b>	Molto bassa	Bassa	<b>Moderata</b>	Alta			Non sono stati inclusi Studi
<b>CERTEZZA DELL'EVIDENZA DEGLI EFFETTI DEL TEST</b>	Molto bassa	<b>Bassa</b>	Moderata	Alta			Non sono stati inclusi Studi
<b>CERTEZZA DELL'EVIDENZA DEGLI EFFETTI SUL MANAGEMENT</b>	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			<b>Non sono stati inclusi Studi</b>
<b>CERTEZZA DELL'EVIDENZA DEL RISULTATO/MANAGEMENT DEL TEST</b>	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			<b>Non sono stati inclusi Studi</b>
<b>CERTEZZA DEGLI EFFETTI</b>	Molto bassa	<b>Bassa</b>	Moderata	Alta			Non sono stati inclusi Studi
<b>VALORI</b>	C'è incertezza o variabilità importante	<b>Possibile incertezza o variabilità importante</b>	Probabilmente non c'è incertezza o variabilità importante	Non c'è incertezza o variabilità importante			
<b>BILANCIO DEGLI EFFETTI</b>	Favorisce il confronto	<b>Probabilmente favorisce il confronto</b>	Non favorisce né il confronto né l'intervento	Probabilmente favorisce l'intervento	Favorisce l'intervento	Varia	Non noto
<b>RISORSE RICHIESTE</b>	<b>Grandi costi</b>	Costi moderati	Costi e risparmi trascurabili	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non noto
<b>CERTEZZA DELLA PROVA DELLE RISORSE RICHIESTE</b>	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			<b>Non sono stati inclusi Studi</b>
<b>COSTO-EFFICACIA</b>	Favorisce il confronto	Probabilmente favorisce il confronto	Non favorisce né il confronto né l'intervento	Probabilmente favorisce l'intervento	Favorisce l'intervento	Varia	<b>Non sono stati inclusi Studi</b>
<b>EQUITA'</b>	Diminuisce	Probabilmente diminuisce	Probabilmente non cambia	Probabilmente aumenta	Aumenta	<b>Varia</b>	Non noto
<b>ACCETTABILITA'</b>	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		<b>Varia</b>	Non noto
<b>FATTIBILITA'</b>	No	Probabilmente no	<b>Probabilmente sì</b>	Sì		Varia	Non noto

## TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Forte raccomandazione contro l'intervento ○	<b>Raccomandazione a condizione contro l'intervento</b> ●	Raccomandazione a condizione sia per l'intervento che per il confronto ○	Raccomandazione a condizione per l'intervento ○	Forte raccomandazione per l'intervento ○
--	--	---	--	---

## CONCLUSIONI

### Raccomandazione

Nelle donne in follow-up post trattamento per CIN 2-3 che al precedente controllo presentano un test HPV e/o citologia positivi in assenza di lesione CIN 2+, si suggerisce di non associare la coloscopia al *co-testing* nei controlli successivi. [Raccomandazione a condizione, qualità delle prove bassa]

Votazione: si pone a votazione per due giudizi “*a condizione contro o forte contro*”; poiché si raggiunge ampia maggioranza (>80%) per il giudizio “*a condizione contro*” si sospende la votazione in itinere.

### Giustificazione

Il panel formula il giudizio considerando l'aumento di esami colposcopici, di effetti indesiderati e dei costi ad essi collegati a fronte di benefici minimi in termini di efficacia del follow-up nella prevenzione reale del carcinoma invasivo.

### Considerazione sui sottogruppi

Per i casi con citologia di alto grado nel controllo precedente può essere opportuno mantenere i controlli successivi direttamente in coloscopia.

### Considerazioni sull'implementazione

L'informazione alla donna deve vertere sul motivo dei controlli conseguenti ai test che non si sono negativizzati nonostante l'assenza di lesioni significative. È importante un'informazione efficace che verta sul significato dei controlli per mantenere alta l'adesione. Il contesto in cui si svolge il follow-up (ambulatorio di primo o secondo livello) può influenzare i costi, ma anche la capacità di dare corrette informazioni.

Nell'ambito di screening, è auspicabile l'allestimento di un *ambulatorio intermedio* con un assorbimento di risorse simile a quello del primo livello, ma con competenze pari a quelle di un secondo livello nella capacità di informare adeguatamente le donne sulla condizione e sul motivo per cui vengono effettuati i test.

### Monitoraggio e valutazione

### Priorità di ricerca

## Appendice 1

Risultato del test	Numero di risultati per 1000 pazienti testati (IC 95%)		N° dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)
	Prevalenza 5%			
	HPV+Pap test+colposcopia	HPV+Pap test		
Veri positivi pazienti con recidiva CIN2/CIN3	58 (58 a 58) 1 più VP in HPV+Pap test+colposcopia	57 (52 a 58)	546 (5)	⊕⊕⊕○ MODERATA <sup>a</sup>
Falsi negativi pazienti erroneamente classificati come non affetti da recidiva CIN2/CIN3	0 (0 a 0) 1 meno FN in HPV+Pap test+colposcopia	1 (0 a 6)		
Veri negativi pazienti senza recidiva CIN2/CIN3	0 (0 a 0) 669 meno VN in HPV+Pap test+colposcopia	669 (631 a 706)	546 (5)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Falsi positivi pazienti classificati erroneamente come aventi recidiva CIN2/CIN3	942 (942 a 942) 669 più FP in HPV+Pap test+colposcopia	273 (236 a 311)		
Non conclusivo	Non definito		(0)	-
Complicanze	Non definito		(0)	-

a. poche lesioni presenti nella casistica, stima *pooled* imprecisa



## **“Linee guida condivise per la prevenzione del carcinoma della cervice uterina.”**

Si riportano le evidenze emerse dalla revisione della letteratura relative all’uso della colposcopia in aggiunta al co-testing negli episodi follow-up successivi al primo in donne trattate per lesioni CIN2 e CIN3. Tale quesito è parte del processo di sviluppo delle “Linee guida condivise per la prevenzione del carcinoma della cervice uterina”, a cui partecipano 9 società scientifiche:

- Società proponente: Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma (GISCi);
- Associazione Italiana Ostetricia (AIO);
- Associazione Ostetrici Ginecologi Ospedalieri Italiani (AOGOI);
- Società Italiana di Anatomia Patologica e Citologia Diagnostica. Divisione Italiana dell’International Accademy of Pathology (SIAPEC-IAP);
- Società Italiana di Citologia (SICi);
- Società Italiana di Colposcopia e Patologia Cervico-Vaginale (SICPCV);
- Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia (SIGO);
- Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica (SItI);
- Società Italiana di Virologia-Italian Society for Virology (SIV-ISV)

**Si riportano di seguito il quesito di ricerca e le evidenze emerse relative agli esiti prioritizzati in fase di definizione dello scopo, secondo il metodo GRADE.**

### **QUESITO 15**

Dovrebbero eseguire co-testing (HPV+Pap test) + colposcopia vs. co-testing (HPV+Pap test) le donne trattate per CIN2 o CIN3 con HPV e/o citologia positiva e colposcopia negativa per CIN2+ al controllo precedente?

**PICO Revisione Sistemica:**

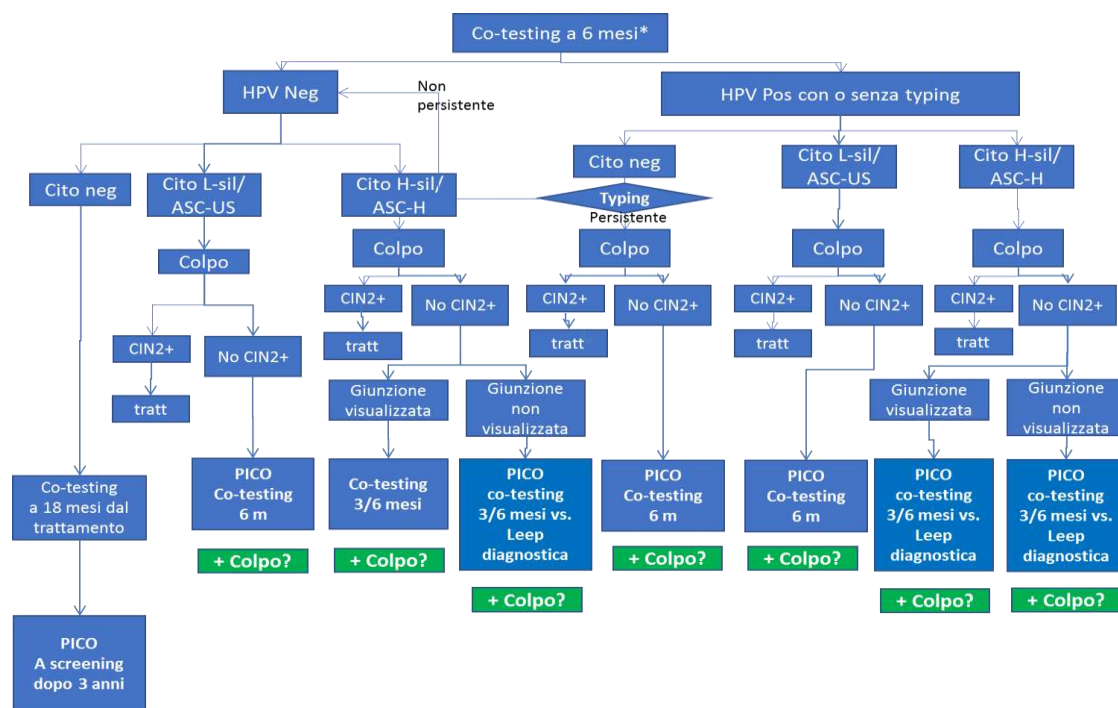
Popolazione: donne trattate per CIN2 o CIN3 con HPV e/o citologia positiva e colposcopia negativa per CIN2+ al primo controllo

Intervento: co-testing (HPV+Pap test) + colposcopia

Comparatore: co-testing (HPV+Pap test)

Outcomes prioritizzati nella fase di scoping:

- Accuratezza diagnostica (falsi positivi, falsi negativi) CRITICO - 7
- Incidenza cancri invasivi CRITICO - 9
- Identificazione e trattamento di CIN2 e CIN3 regressive (sovradiagnosi e sovratrattamento) CRITICO - 7
- Esiti neonatali conseguenti a trattamenti delle CIN2 e CIN3 IMPORTANTE – 6



## Background

In Italia, circa 1.700.000 donne vengono screenate ogni anno all'interno dello screening organizzato, con una detection rate di 3,4/1000 per un totale di 5.780 trattamenti; vengono inoltre stimate altre 1.550 lesioni da follow-up post colposcopia negativa (2,4 referral rate, 0,85 colposcopie di follow-up per ogni I livello, 3,8% VPP) per un totale di 7.330 CIN2+ identificate da screening organizzato (RAPPORTO ONS 2017). Secondo i dati PASSI, considerando una simile detection rate per lo screening spontaneo, si stimano altre 6.800 lesioni identificate e trattate al di fuori dei programmi di screening all'anno (<https://www.epicentro.iss.it/passi/dati/ScreeningCervicale>).

Il rischio di CIN2+ a 24 mesi nelle donne trattate per CIN2 e CIN3 è dell'8.4% nella meta-analisi condotta dal GISCi (Meta-analisi GISCi 2018).

Il rischio di CIN2+ è diverso in base all'esito del test HPV, della citologia e dello stato d'indennità dei margini (Onuki 2016). La probabilità di andare incontro a *clearance* dopo trattamento è del 76,5% a 6 mesi (Meta-analisi GISCi 2018).

Il rischio di avere una recidiva nelle donne trattate per lesioni CIN2+ negative al primo controllo con test HPV (6/12 mesi) è stimato allo 0,9% a 2 anni, mentre supera il 30% in chi è HPV positiva (Onuki 2016).

Inoltre, le donne trattate per CIN2 e CIN3 hanno un rischio di successivi cancri della cervice uterina e di altri cancri HPV correlati maggiore della popolazione generale (Strander 2014; Rebolij 2012; Pan 2019).

### **Razionale**

La colposcopia è il test di riferimento per completare gli accertamenti e guidare la biopsia; è considerato un test esclusivamente di secondo livello da effettuare in popolazione selezionata per positività al test di primo livello (Pap test o HPV). Nell'ambito del follow-up, l'elevata prevalenza di lesioni ha portato a proporre l'aggiunta di colposcopia in tutte le donne.

Affinché la colposcopia sia effettuata nel migliore dei modi è opportuno che il risultato del co-testing e in particolare quello della citologia sia noto al colposcopista, dunque, nell'intervento è necessario che la donna si presenti due volte all'ambulatorio per ogni episodio di follow-up, mentre nel controllo la donna dovrà presentarsi all'ambulatorio solo per un appuntamento in caso di co-testing negativo e due appuntamenti solo in caso di co-testing positivo.

### **Popolazione**

Donne trattate per CIN2 o CIN3 con HPV e/o citologia positiva e colposcopia negativa per CIN2+ al controllo precedente. La flow-chart sotto riportato quantifica le donne in queste condizioni e il loro rischio di CIN2+ a 24 mesi osservato nella casistica di due grandi programmi di screening italiani (Firenze e Ferrara). Si tratta di 139 donne su 642 donne trattate, cioè il 21,7% delle donne in follow-up; fra queste donne sono state identificate 8 CIN2+ entro 24 mesi, cioè il 5,8%. Il numero di episodi a cui si applicherebbe è invece più del doppio dato che le donne hanno almeno due episodi di follow-up successivi al primo, qualora il primo sia positivo.

### **Bibliografia background**

Gruppo di lavoro trasversale GISCi, "Utilizzo del test HPV-hr nel triage delle ASC-US, delle LSIL in donne con più 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 2018; Disponibile all'indirizzo: [http://gisci.it/documenti/documenti\\_gisci/Utilizzo\\_test\\_HPv-HR\\_2018\\_def2.pdf](http://gisci.it/documenti/documenti_gisci/Utilizzo_test_HPv-HR_2018_def2.pdf)

Onuki M, Matsumoto K, Sakurai M, Ochi H, Minaguchi T, Satoh T, Yoshikawa H. Posttreatment human papillomavirus testing for residual or recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia: a pooled analysis. *J Gynecol Oncol.* 2016 Jan;27(1):e3. doi: 10.3802/jgo.2016.27.e3.

Pan J, Kavanagh K, Cuschieri K, Pollock KG, Gilbert DC, Millan D, Bell S, Graham SV, Williams ARW, Cruickshank ME, Palmer T, Wakeham K. Increased risk of HPV-associated genital cancers in men and women as a consequence of pre-invasive disease. *Int J Cancer.* 2019 Jul 15;145(2):427-434. doi: 10.1002/ijc.32126.

RAPPORTO Osservatorio Nazionale Screening 2017, Disponibile all'indirizzo: <https://www.osservatorionazionale screening.it/sites/default/files/allegati/ons%20rapporto%202017.pdf> (ultimo accesso: 23/12/2019)

Rebolj M, Helmerhorst T, Habbema D, Looman C, Boer R, van Rosmalen J, van Ballegooijen M. Risk of cervical cancer after completed post-treatment follow-up of cervical intraepithelial neoplasia: population based cohort study. *BMJ*. 2012 Oct 31;345:e6855. doi: 10.1136/bmj.e6855.

Sorveglianza PASSI, I dati per l'Italia: Screening cervicale. Disponibile all'indirizzo: <https://www.epicentro.iss.it/passi/dati/ScreeningCervicale> (ultimo accesso: 23/12/2019)

Strander B, Hällgren J, Sparén P. Effect of ageing on cervical or vaginal cancer in Swedish women previously treated for cervical intraepithelial neoplasia grade 3: population based cohort study of long term incidence and mortality. *BMJ*. 2014 Jan 14;348:f7361. doi: 10.1136/bmj.f7361.

## **SINTESI DELLE EVIDENZE**

### **Descrizione dei modelli**

Non sono stati identificati studi che misurassero il contributo in termini di accuratezza della colposcopia al co-testing in controlli successivi al primo. Si è deciso di utilizzare i risultati della revisione sistematica effettuata dal gruppo di lavoro del GISCi (2017) per confrontare l'aggiunta della colposcopia al primo episodio di follow-up con co-testing.

Queste evidenze sono parzialmente indirette, perché calcolate principalmente sul primo episodio di follow-up anche se in alcuni studi in realtà erano inclusi anche i successivi controlli. Per quanto riguarda l'*outcome* cancri invasivi sono state usate le evidenze ottenute dalla revisione sistematica utilizzata per definire l'intervallo fra primo e secondo episodio di follow-up (GISCi 2017). Questa evidenza è diretta.

Per calcolare le LEEP non necessarie e gli esiti neonatali ad esse correlati, che si avrebbero con l'aggiunta della colposcopia rispetto al co-testing, sono stati costruiti dei modelli simili a quelli utilizzati per gli altri PICO sugli intervalli e sull'uso della LEEP.

In breve, i parametri e gli assunti sono:

- Per quantificare i falsi negativi al co-testing che potrebbero essere sfuggiti al co-testing, è stata applicata la sensibilità del co-testing stimata dalla revisione sistematica GISCi (98%) (tabella delle evidenze)
- Prevalenza di CIN2+ nelle colposcopie successive alla prima 5.8% (dati da casistica Firenze e Ferrara)
- Esiti ostetrici (presi da revisione sistematica Kyrgiou et al. 2016, rischio dopo re-conizzazione vs. rischio prima conizzazione)
- Falsi positivi istologici;
- Veri positivi istologici: (HPV-/citologia+ **0,85**; HPV+/citologia- **0,85**; HPV+/citologia ASCUS LSIL **0,85**) (Dalla Palma 2008);
- Veri negativi istologici: **0,98** per tutti (Dalla Palma 2008)
- Tasso bioptico del 50% in colposcopia per tutte e 60% in colposcopia solo per co-testing positivo (assunto sulla base della survey GISCi 2018 su tutte le colposcopie di screening in cui tasso bioptico 50-60%)
- *Compliance* alla colposcopia e al co-testing 100%
- Non sono considerati i test e gli esiti che si hanno dopo il trattamento per CIN2+ qualora si trovi una seconda lesione/recidiva.

Il numero di donne trattate in assenza di CIN2+ è stato stimato considerando che nel management non conservativo tutte le donne sono trattate e dunque è pari a tutte le donne meno le

lesioni presenti, mentre nelle donne gestite con controllo sono state considerate come trattate solo le donne che persistono positive al terzo episodio di follow-up. Per le donne gestite con LEEP immediata si è considerato che in caso di CIN2+ la LEEP doveva essere ripetuta.

Anche gli esiti neonatali sono stati stimati attraverso i modelli, applicando il rischio di parto pretermine per trattamenti multipli rispetto al singolo trattamento (Kyrgiou 2017) e al numero di donne trattate in assenza di CIN2+, considerando le donne in età fertile sottoposte a trattamento, la probabilità di avere una gravidanza per donne in età fertile post trattamento ed il rischio di parto pretermine della popolazione generale (Istat 2019, Perrone 2019).

Per la stima sono stati utilizzate le seguenti fonti:

- a. L'età media al parto in Italia nel 2018 è 32,0 anni; Tasso di fecondità in Italia 1,29 (ISTAT 2019);
- b. Circa 1/3 dei trattamenti è prima dell'età media al parto e 2/3 dei trattamenti sono in donne <40 anni (survey Gisci);
- c. È ragionevole stimare che circa il 40% dei trattamenti preceda una gravidanza [Calcolo preciso riportato in Appendice];
- d. Prevalenza di parti pre-termine nella popolazione generale in Emilia-Romagna nel 2018 è del 6,7% (Perrone 2019);
- e. La revisione effettuata da Kyrgiou et al. 2017 riporta un rischio di parto pretermine aumentato nelle donne sottoposte a trattamenti multipli rispetto a donne sottoposte a singolo trattamento, le quali presentano un rischio di quasi due volte superiore alle donne non trattate. In particolare, il rischio di parto pretermine nelle donne sottoposte a singolo trattamento è risultato essere del 7,5% contro il 4,2% delle donne non trattate (RR 1.75, IC95% 1.49; 2.06). Inoltre, le donne sottoposte a trattamenti multipli risultano avere un rischio del 13,2%, corrispondente ad un RR 3,78, IC95% 2,65; 5,39). Pertanto, il rischio relativo attribuibile a trattamenti ripetuti rispetto al singolo trattamento è 2,16 (3,78/1,75) (Kyrgiou et al. 2017).

Il rischio di parti pre-termine post trattamento ripetuto è quindi del 14,5% (dato dal rischio di base 6,7% moltiplicato per il rischio relativo del secondo trattamento 2.16), con un incremento del 7,8% rispetto al rischio di base.

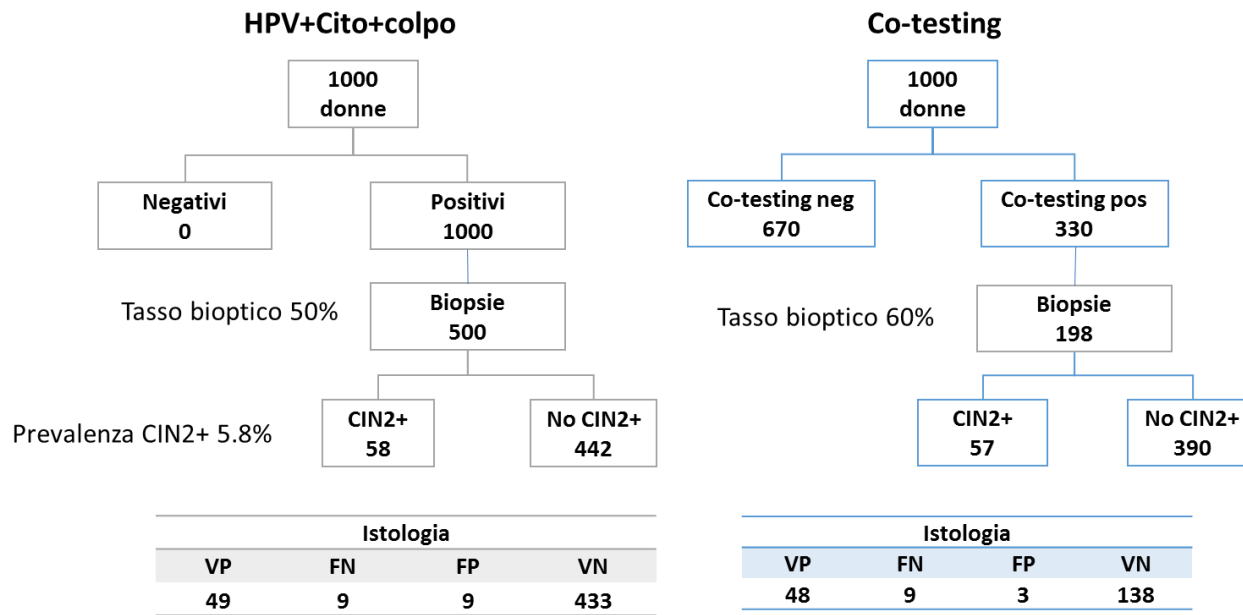
Di conseguenza, per ogni 30 donne trattate (o per 13 donne trattate con parto successivo, che corrispondono al 40% del totale delle donne trattate) in più ci si attende un parto pretermine in più.

Nella tabella sottostante si riassumono gli esiti stimati e nella figura si riportano le due flow-chart a confronto, ricavate dai modelli

HPV+Pap test+colposcopia		HPV+Pap test	
Sensibilità	1.00 (95% CI: 1.00 a 1.00)	Sensibilità	0.98 (95% CI: 0.90 a 1.00)
Specificità	0.00 (95% CI: 0.00 a 0.00)	Specificità	0.71 (95% CI: 0.67 a 0.75)

Esito	№ degli studi (№ di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono abbassare la qualità delle prove					Effect per 1.000 patients tested		Test di accuratezza a QoE
			Rischio di distorsione	Mancanza di generalizzabilità	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	Prevalenza 5.8%		
								HPV+Pap test+colposcopia	HPV+Pap test	
Veri positivi (pazienti con recidiva CIN2/CIN3)	5 studi 546 pazienti	studio trasversale (studio di coorte)	non importante	non importante	non importante	serio <sup>a</sup>	nessuno	58 (58 a 58)	57 (52 a 58)	⊕⊕⊕○ MODERATA
Falsi negativi								0 (0 a 0)	1 (0 a 6)	
								1 meno FN in HPV+Pap test+colposcopia		
Veri negativi (pazienti senza recidiva CIN2/CIN3)	5 studi 546 pazienti	studio trasversale (studio di coorte)	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	0 (0 a 0)	669 (631 a 706)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Falsi positivi								942 (942 a 942)	273 (236 a 311)	
								669 più FP in HPV+Pap test+colposcopia		

## Aggiunta colposcopia al secondo controllo



Intervallo	Colpo	Co-testing	Differenza (x1000 donne)
<b>Cancri invasivi</b>	0	0	0
<b>LEEP non necessarie</b>	9	3	6
<b>Esiti ostetrici</b>	0.3	0.1	0.2

## Bibliografia

Gruppo di lavoro trasversale GISCI, “Utilizzo del test HPV-hr nel triage delle ASC-US, delle LSIL in donne con più 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 2018; Disponibile all’indirizzo [http://gisci.it/documenti/documenti\\_gisci/Utilizzo\\_test\\_HPv-HR\\_2018\\_def2.pdf](http://gisci.it/documenti/documenti_gisci/Utilizzo_test_HPv-HR_2018_def2.pdf).

Banović M, Mahovlić V, Salopek KM, Banović V, Babić I, Orešković S, Babić D. The value of HPV-HR DNA testing during the follow-up after treatment of CIN3/AIS. *Pathol Oncol Res.* 2015 Jul;21(3):613-7. doi: 10.1007/s12253-014-9865-8. Epub 2014 Nov 29.

Carozzi F, Visioli CB, Confortini M, Iossa A, Mantellini P, Burroni E, Zappa M. hr-HPV testing in the follow-up of women with cytological abnormalities and negative colposcopy. *Br J Cancer.* 2013 Oct 1;109(7):1766-74. doi: 10.1038/bjc.2013.519. Epub 2013 Sep 5. PMID: 24008667; PMCID: PMC3790172.

Dalla Palma P, Giorgi Rossi P, Collina G, Buccoliero AM, Ghiringhello B, Lestani M, Onnis G, Aldovini D, Galanti G, Casadei G, Aldi M, Gomes V, Giubilato P, Ronco G; NTCC Pathology Group. The risk of false-positive histology according to the reason for colposcopy referral in cervical cancer screening: a blind revision of all histologic lesions found in the NTCC trial. *Am J Clin Pathol.* 2008 Jan;129(1):75-80.

Heinonen A, Jakobsson M, Kiviharju M, Virtanen S, Aro K, Kyrgiou M, Nieminen P, Kalliala I. Role of Colposcopy after Treatment for Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Cancers (Basel)* 2020 Jun 24;12(6):1683. doi: 10.3390/cancers12061683.

Kyrgiou M, Athanasiou A, Kalliala IEJ, Paraskevaidi M, Mitra A, Martin-Hirsch PP, Arbyn M, Bennett P, Paraskevaidis E. Obstetric outcomes after conservative treatment for cervical intraepithelial lesions and early invasive disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Nov 2;11:CD012847. doi: 10.1002/14651858.CD012847. Review. PubMed PMID: 29095502; PubMed Central PMCID: PMC6486192.

ISTAT 2019 “NATALITÀ E FECONDITÀ DELLA POPOLAZIONE RESIDENTE | ANNO 2018” Disponibile all’indirizzo: [https://www.istat.it/it/files//2019/11/Report\\_natalit%C3%A0\\_anno2018\\_def.pdf](https://www.istat.it/it/files//2019/11/Report_natalit%C3%A0_anno2018_def.pdf)

Moore EE, Danielewski JA, Garland SM, et al. Clearance of human papillomavirus in women treated for cervical dysplasia. *Obstet Gynecol* 2011;117:101–8. doi:10.1097/AOG.0b013e318220efc8.

Morton R, Mylvaganam G, Anderson L, Farrell R, Carter J, Pather S, Saidi S. Follow-up after treatment of high-grade cervical dysplasia: The utility of six-month colposcopy and cytology and routine 12-month colposcopy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2020 Sep 15. doi: 10.1111/ajo.13248

Perrone E, Formisano D, Gargano G et al. La nascita in Emilia-Romagna. 16° Rapporto sui dati del Certificato di Assistenza al Parto (CedAP) - Anno 2018. Bologna: Regione Emilia-Romagna, 2019. Testo integrale Disponibile all’indirizzo: <http://www.saperidoc.it/flex/cm/pages/ServeBLOB.php/L/IT/IDPagina/1345>



Linee guida condivise per la prevenzione del carcinoma della cervice uterina.

Follow-up post trattamento CIN2 e CIN3

*Allegato 3 – Dichiarazione del produttore e conflitti di interesse*



**Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma**

Io sottoscritto, dott. Basilio Passamonti, Presidente e Legale Rappresentante del GISCI, Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma

dichiaro

che tutte le raccomandazioni cliniche della Linea Guida sono in linea con le leggi italiane vigenti, norme e regolamenti delle agenzie regolatorie italiane e del Ministero della Salute, incluse le disposizioni relative ai Livelli Essenziali di Assistenza.

Inoltre

dichiaro

- di non presentare né pubblicare la LG in tutto o in parte, con logo SNLG, prima del completamento del processo di valutazione, fatte salve le procedure previste di consultazione pubblica prestabilite per la specifica linea guida comunicate al CNEC (per le LG in fase di sviluppo) e descritte nella sezione metodologica (LG complete);
- di fornire piena collaborazione e ogni documentazione aggiuntiva al CNEC, su sua specifica richiesta, inerente uno o più dei punti sopra delineati.

In fede

Dott. Basilio Passamonti  
Presidente GISCI

**GISCI**  
**Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma**

e-mail: [segreteria@gisci.it](mailto:segreteria@gisci.it)  
C.F. 97587420015 P. IVA 05777230482

**GISCI Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma**

e-mail: [segreteria@gisci.it](mailto:segreteria@gisci.it)

C.F. 97587420015 – P.IVA 05 777 23 04 82

Sede legale: c/o Mineko Italia Consulting s.r.l., Via G.B. Amici, 20 – 50131 Firenze

[www.gisci.it](http://www.gisci.it)

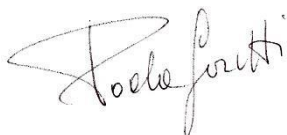
La sottoscritta Dottssa Paola Garutti in qualità di produttore autorizzato della “Linea guida condivisa per la prevenzione del carcinoma della cervice uterina “  
dichiara che

-tutti i partecipanti del Comitato Tecnico Scientifico, del Panel, del Evidence Review Team, i Revisori esterni, il Chair e il Co-chair metodologico hanno compilato il documento sul conflitto di interesse

-solo due partecipanti del panel (Dr Giancarlo Icardi, Dott.ssa Rosa De Vincenzo) hanno dichiarato alcuni punti di conflitto di interesse

I documenti di tutti i partecipanti sono conservati nell’archivio della società proponente GISCi.

Si allegano i documenti completi del Dr G Icardi e della Dottssa R De Vincenzo

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Paola Garutti', with a stylized, cursive script.

Ferrara, 01/09/2021

## Modulo per la dichiarazione dei conflitti di interesse dei soggetti coinvolti nello sviluppo di LG ISS

(Tradotto e adattato da: [http://www.who.int/occupational\\_health/declaration\\_of\\_interest.pdf](http://www.who.int/occupational_health/declaration_of_interest.pdf); ultimo accesso: 6/2/2019)

Nello sviluppo di linee guida (LG) per la pratica clinica è necessario assicurare che le valutazioni siano affidate ad esperti dotati delle migliori competenze tecnico-scientifiche, i quali potrebbero avere degli interessi legati alla loro stessa expertise. Per garantire l'integrità del giudizio professionale e preservare la fiducia dei cittadini nel suo operato, il CNEC richiede a tutti i soggetti<sup>1</sup> coinvolti a qualunque titolo nella produzione e/o valutazione delle LG dell'ISS di dichiarare ogni circostanza in cui un interesse secondario interferisce o potrebbe interferire con lo svolgimento imparziale dei doveri, delle funzioni e dei compiti assegnatigli dal CNEC.

Attraverso questo modulo, ogni soggetto tenuto al rispetto della policy sul conflitto d'interessi deve dichiarare ogni interesse finanziario, professionale o di altro tipo rilevante per l'argomento in esame. È necessario dichiarare anche gli interessi rilevanti dei familiari<sup>2</sup> e, se a conoscenza, di altre parti con cui si condividano interessi comuni sostanziali che potrebbero indebitamente influenzare l'imparzialità del giudizio.

Particolare attenzione deve essere posta sugli interessi relativi a pagamenti o incentivi finanziari da parte di qualunque ente commerciale o su qualsiasi interesse legato a posizioni lavorative, a pubblicazioni di cui si sia stati autori o a dichiarazioni pubbliche. La *disclosure* deve riportare tutte le attività, attuali o pianificate, commerciali, non-commerciali, economiche, intellettuali, istituzionali, attinenti al potenziale ambito (*scope*) della LG. In caso di dubbio, si prega di dichiarare tutti gli interessi.

Per ulteriori dettagli sul processo di identificazione, disclosure e gestione del conflitto d'interessi nello sviluppo delle LG dell'ISS, si rimanda al *Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica dell'SNLG*, scaricabile dal sito web <https://snlg.iss.it>.

La partecipazione a qualunque titolo alla produzione e/o valutazione delle LG dell'ISS è subordinata alla presentazione di questo modulo, che deve essere compilato in ogni sua parte, firmato e inviato per e-mail all'indirizzo: [cne-csnlg@iss.it](mailto:cne-csnlg@iss.it).

Una risposta affermativa a una domanda del modulo non determina automaticamente l'esclusione o la limitazione alla partecipazione a un Panel e ai meeting o alla collaborazione con il CNEC.

La sussistenza di potenziali conflitti d'interesse rispetto all'argomento oggetto della LG sarà valutata dal Comitato Tecnico Scientifico (CTS) che, sulla base delle caratteristiche dell'interesse in questione (la sua natura, rilevanza, periodo e durata), può concludere che non esiste nessun potenziale conflitto o che l'interesse è irrilevante o insignificante.

1

<sup>1</sup> Tutti i soggetti coinvolti nella produzione della LG, dai membri del Comitato tecnico-scientifico al Panel di esperti, al Developer, all'Evidence Review Team, ai membri del Team per la Valutazione Economica, ai referee esterni, consulenti esperti e soggetti collaboratori, compresi i dipendenti ISS coinvolti a qualunque titolo, devono identificare e dichiarare qualsiasi interesse.

2

<sup>2</sup> Per 'familiari' si intende il coniuge o il convivente e i figli minori e adulti (conviventi e non conviventi) per i quali il soggetto tenuto al rispetto del codice è responsabile legale, mentre 'altre parti' possono essere, ad esempio, il datore di lavoro, stretti collaboratori, unità amministrative o dipartimento.

Nel caso in cui un interesse dichiarato sia ritenuto potenzialmente o palesemente rilevante, si prevede l'applicazione di una o più delle seguenti misure per la gestione del conflitto di interesse: a) piena partecipazione, con *disclosure* pubblica dell'interesse; b) esclusione parziale dai lavori (per esempio, esclusione dalla parte di riunione o lavoro attinente all'interesse dichiarato e dal relativo processo decisionale); c) esclusione totale (estromissione dalla partecipazione alle riunioni e al processo).

Una sintesi delle dichiarazioni e delle azioni intraprese per la gestione degli interessi potenzialmente rilevanti dichiarati sarà pubblicata nel documento finale della LG.

La compilazione di questo modulo implica l'accettazione delle suddette condizioni e la violazione delle stesse comporterà l'estromissione dal gruppo di lavoro.

**Il presente modulo deve essere debitamente compilato, stampato, firmato, digitalizzato e inviato al seguente indirizzo e-mail: [cnec-snlq@iss.it](mailto:cnec-snlq@iss.it)**

**Nome e Cognome:** DE VINCENZO ROSA PASQUALINA

**Codice Fiscale:** DVNRPS66D50D005H

**Titolo di studio:** LAUREA MEDICINA E CHIRURGIA

**Ente/organizzazione di appartenenza:** Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli,  
IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

**E-mail:** rosa.devincenzo@unicatt.it

**Argomento/titolo della Linea Guida:** "Follow-up post trattamento lesioni alto grado cervicali"

**Ruolo previsto nella produzione della Linea Guida** (nel caso dei membri del panel, specificare il profilo)

Esempi: Membro del Panel di esperti in qualità di neurologo / logopedista / infermiere / assistente sociale / ecc.  
Membro del Panel di esperti in qualità di persona con la condizione / genitore / caregiver / ecc.

Membro del Panel di esperti in qualità di Ginecologo

Si prega di rispondere a ciascuna delle domande elencate di seguito. Se la risposta a una qualsiasi delle domande è "Sì", è necessario fornire maggiori informazioni nelle tabelle che seguono.

Si ricorda che le domande si riferiscono sia al soggetto interessato che ai suoi familiari.

## **1. IMPIEGO E CONSULENZA**

***Negli ultimi 12 mesi, ha ricevuto una remunerazione da un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla Linea Guida in oggetto?***

**1a Impiego**

Si

No

<i>Se "Si" compilare la seguente tabella</i>			
<b>Interesse</b> Specificare l'impiego: ad es. Dirigente medico/ dipendente ASL/ terapeuta in struttura convenzionata dal SSN, ecc.			
<b>Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse</b> Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.			
<b>Soggetto cui si riferisce l'interesse</b> Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro			
<b>Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse</b> Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo			
<b>Periodo di riferimento dell'interesse</b> Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.			

**1b Consulenza**

Si

No

<i>Se "Si" compilare la seguente tabella</i>			
<b>Interesse</b> Specificare la consulenza			
<b>Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse</b> Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.			

**Soggetto cui si riferisce l'interesse**

Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro

**Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse**

Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale.  
Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo

**Periodo di riferimento dell'interesse**

Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

**2. SUPPORTO ALLA RICERCA**

*Negli ultimi 12 mesi, lei o il suo ente/dipartimento/unità di ricerca ha ricevuto una qualche forma di supporto da parte di un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla Linea Guida in oggetto?*

**2a** *Sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti*

Si

No

*Se "Si" compilare la seguente tabella*

**Interesse**

Specificare sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti

**Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse**

Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.

**Soggetto cui si riferisce l'interesse**

Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro

**Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse**

Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale.

Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo

**Periodo di riferimento dell'interesse**

Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

**2b** *Borse di studio o altre forme di finanziamento non monetario (come ad esempio, finanziamento di posizioni lavorative, attrezzature, strutture, missioni, ecc.) Supporto (incluso il compenso) per la partecipazione a conferenze o attività di formazione per un ente o un'altra organizzazione con un interesse commerciale relativo alla tematica della presente Linea Guida*

Si

No

*Se "Si" compilare la seguente tabella*



<p><b>Interesse</b> Specificare borse di studio o altre forme, ecc</p>
<p>Relazione CORSO ECM ROMA 10 LUGLIO 2019, presso la Sala Italia del Centro Congressi Europa – Università Cattolica del Sacro Cuore  “Controllo delle malattie HPV-correlate. Strategie e raccomandazioni per aumentare le coperture vaccinali ed estendere la vaccinazione a ulteriori target” - (<i>organizzato con la sponsorizzazione non condizionante di MSD Italia</i>)  Relazione “La vaccinazione anti-HPV nelle donne già trattate per lesioni HPV-correlate”</p>
<p><b>Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all’interesse</b> Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l’attività relativa all’interesse.</p>
<p>ATENA CONGRESSI /MSD Italia</p>
<p><b>Soggetto cui si riferisce l’interesse</b> Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all’unità di ricerca o altro</p>
<p>Me medesimo</p>
<p><b>Importo del pagamento o valore monetario dell’interesse</b> Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l’importo sarà considerato significativo</p>
<p>Euro 1000</p>
<p><b>Periodo di riferimento dell’interesse</b> Indicare: “Attuale/Non attuale”. Se “Non attuale”, indicare l’anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.</p>
<p>Non attuale, prestazione occasionale 2019.</p>

<p><b>3. INVESTIMENTI</b></p> <p><b><i>Attualmente, ha degli investimenti del valore totale di più di €8.000 (circa \$10.000, 2018) in un ente con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla tematica della presente Linea Guida?</i></b></p> <p><i>Si prega di includere anche investimenti indiretti come partecipazioni a trust o holding. Non necessita di comunicazione il possesso di quote di un fondo di investimento o di un fondo pensionistico o in trust non nominali, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria.</i></p>		
<p><b>3a</b></p>	<p><b><i>Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli</i></b></p>	<p>Si <input type="checkbox"/></p>
		<p>No <input checked="" type="checkbox"/></p>
<p><i>Se “Si” compilare la seguente tabella</i></p>		

<p><b>Interesse</b> Specificare titoli azionari, obbligazioni, ecc</p>
<p><b>Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse</b> Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.</p>
<p><b>Soggetto cui si riferisce l'interesse</b> Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro</p>
<p><b>Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse</b> Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo</p>
<p><b>Periodo di riferimento dell'interesse</b> Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.</p>

<b>3b</b>	<b><i>Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a consigli di amministrazione, ecc.</i></b>	Si <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>
<i>Se "Si" compilare la seguente tabella</i>			
<p><b>Interesse</b> Specificare interessi</p>			
<p><b>Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse</b> Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.</p>			

<b>Soggetto cui si riferisce l'interesse</b> Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro
<b>Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse</b> Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
<b>Periodo di riferimento dell'interesse</b> Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

**4. PROPRIETA' INTELLETTUALE**

*Possiede dei diritti derivanti da proprietà intellettuale che potrebbero accrescere o diminuire in base all'esito dell'attività che è chiamato a svolgere?*

**4a** *Brevetti, marchi registrati o copyright, (incluse le domande in sospeso)*      Si       No

*Se "Si" compilare la seguente tabella*

**Interesse**

Specificare titoli azionari, obbligazioni, ecc

**Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse**

Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.

**Soggetto cui si riferisce l'interesse**

Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro

**Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse**

Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale.

Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo

**Periodo di riferimento dell'interesse**

Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

**4b** *Know-how e/o diritti di autore relativi a un medicinale, tecnologia o processo*      Si       No

<i>Se "Si" compilare la seguente tabella</i>
<b>Interesse</b> Specificare titoli azionari, obbligazioni, ecc
<b>Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse</b> Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.
<b>Soggetto cui si riferisce l'interesse</b> Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro
<b>Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse</b> Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
<b>Periodo di riferimento dell'interesse</b> Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

*Se la risposta a una qualsiasi delle domande che seguono (da 5a a 6d) è SI, si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascun interesse dichiarato utilizzando la tabella riportata a pagina 7. In caso di mancata descrizione della natura di un interesse o di mancata indicazione dell'importo o valore quando necessario, il conflitto sarà considerato significativo.*

## 5. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

- 5a *Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario, ha fornito un parere o una testimonianza di esperti, relativi alla tematica della presente Linea Guida?* Si  No
- 5b *Ha ricoperto un ruolo o posizione, retribuita o non retribuita, per cui ha rappresentato gli interessi o sostenuto una posizione relativamente alla tematica della presente Linea Guida?* Si  No

## 6. ULTERIORI INFORMAZIONI

- 6a *Per quanto a sua conoscenza, l'esito dell'attività che è chiamato a svolgere potrebbe beneficiare o influenzare negativamente gli interessi di soggetti terzi con i quali si hanno sostanziali interessi comuni personali, professionali, finanziari o commerciali (come i suoi familiari, colleghi, unità amministrative o lavorative)?* Si  No
- 6b *Escludendo l'ISS-CNEC, vi sono persone o altri enti o organizzazioni che hanno pagato o contribuito alla copertura dei costi di viaggio in relazione ai lavori di questa Linea Guida? (non applicabile nella fase di selezione pubblica)* Si  No
- 6c *Ha ricevuto pagamenti (diversi dai rimborsi per le spese di viaggio e alloggio) o onorari per parlare pubblicamente sul tema della presente Linea Guida?* Si  No
- 6d *Vi è qualche altro aspetto o circostanza passata o presente non ancora menzionata che potrebbe essere percepita come in grado di influenzare indebitamente la sua obiettività o indipendenza?* Si  No

**Domande 5-6**

Descrivere l'argomento, le circostanze specifiche, le parti coinvolte, il periodo di riferimento e altri dettagli rilevanti su ogni interesse dichiarato.

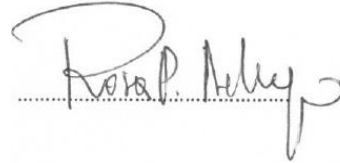
<b>N. domanda</b>	<b>Descrizione</b>
N. 5a	
N. 5b	
N. 6a	
N. 6b	
N. 6c	
N. 6d	

**CONSENSO ALLA DIVULGAZIONE.** Completando e firmando questo modulo, si acconsente alla divulgazione di eventuali conflitti rilevanti durante i meeting, nei report e nel documento finale della LG.

**Data**

5/1/2019

**Firma**\_\_\_\_\_



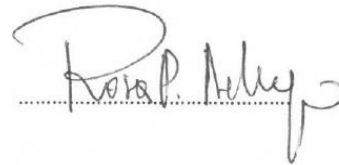
### **DICHIARAZIONE**

Dichiaro che le informazioni qui riportate sono, a mia conoscenza, veritiere e fornite in buona fede. Se dovessero intervenire dei cambiamenti, provvederò a informare prontamente chi di competenza e a compilare un nuovo modulo di dichiarazione che descrive le modifiche verificatesi prima o durante la pubblicazione della LG.

Sono consapevole che la mancata dichiarazione degli interessi legati all'argomento oggetto della linea guida può comportare l'obbligo di rassegnare le dimissioni dall'incarico.

**Data: 5/1/2019**

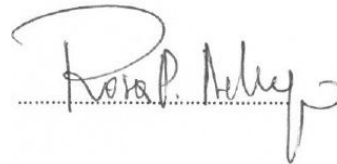
**Firma**\_\_\_\_\_



I dati personali forniti saranno raccolti dal CNEC per le finalità di partecipazione al gruppo di produzione della LG, ai sensi del Regolamento Europeo 2016/679 concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e la libera circolazione di tali dati. Tale Regolamento, applicabile dal 25/5/2018, abroga la direttiva 95/46/CE recepita in Italia attraverso il D. Lgs. 196/2003.

**Data: 5/1/2019**

**Firma**\_\_\_\_\_





## Modulo per la dichiarazione dei conflitti di interesse dei soggetti coinvolti nello sviluppo di LG ISS

(Tradotto e adattato da: [http://www.who.int/occupational\\_health/declaration\\_of\\_interest.pdf](http://www.who.int/occupational_health/declaration_of_interest.pdf); ultimo accesso: 6/2/2019)

Nello sviluppo di linee guida (LG) per la pratica clinica è necessario assicurare che le valutazioni siano affidate ad esperti dotati delle migliori competenze tecnico-scientifiche, i quali potrebbero avere degli interessi legati alla loro stessa expertise. Per garantire l'integrità del giudizio professionale e preservare la fiducia dei cittadini nel suo operato, il CNEC richiede a tutti i soggetti<sup>1</sup> coinvolti a qualunque titolo nella produzione e/o valutazione delle LG dell'ISS di dichiarare ogni circostanza in cui un interesse secondario interferisce o potrebbe interferire con lo svolgimento imparziale dei doveri, delle funzioni e dei compiti assegnatigli dal CNEC.

Attraverso questo modulo, ogni soggetto tenuto al rispetto della policy sul conflitto d'interessi deve dichiarare ogni interesse finanziario, professionale o di altro tipo rilevante per l'argomento in esame. È necessario dichiarare anche gli interessi rilevanti dei familiari<sup>2</sup> e, se a conoscenza, di altre parti con cui si condividano interessi comuni sostanziali che potrebbero indebitamente influenzare l'imparzialità del giudizio.

Particolare attenzione deve essere posta sugli interessi relativi a pagamenti o incentivi finanziari da parte di qualunque ente commerciale o su qualsiasi interesse legato a posizioni lavorative, a pubblicazioni di cui si sia stati autori o a dichiarazioni pubbliche. La *disclosure* deve riportare tutte le attività, attuali o pianificate, commerciali, non-commerciali, economiche, intellettuali, istituzionali, attinenti al potenziale ambito (*scope*) della LG. In caso di dubbio, si prega di dichiarare tutti gli interessi.

Per ulteriori dettagli sul processo di identificazione, disclosure e gestione del conflitto d'interessi nello sviluppo delle LG dell'ISS, si rimanda al *'Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica dell'SNLG'*, scaricabile dal sito web <https://snlg.iss.it>.

La partecipazione a qualunque titolo alla produzione e/o valutazione delle LG dell'ISS è subordinata alla presentazione di questo modulo, che deve essere compilato in ogni sua parte, firmato e inviato per e-mail all'indirizzo: [cne-c-snlq@iss.it](mailto:cne-c-snlq@iss.it).

Una risposta affermativa a una domanda del modulo non determina automaticamente l'esclusione o la limitazione alla partecipazione a un Panel e ai meeting o alla collaborazione con il CNEC.

La sussistenza di potenziali conflitti d'interesse rispetto all'argomento oggetto della LG sarà valutata dal Comitato Tecnico Scientifico (CTS) che, sulla base delle caratteristiche dell'interesse in questione (la sua natura, rilevanza, periodo e durata), può concludere che non esiste nessun potenziale conflitto o che l'interesse è irrilevante o insignificante.

Nel caso in cui un interesse dichiarato sia ritenuto potenzialmente o palesemente rilevante, si prevede l'applicazione di una o più delle seguenti misure per la gestione del conflitto di interesse: a) piena partecipazione, con *disclosure* pubblica dell'interesse; b) esclusione parziale dai lavori (per esempio, esclusione dalla parte di riunione o lavoro attinente all'interesse dichiarato e dal relativo processo decisionale); c) esclusione totale (estromissione dalla partecipazione alle riunioni e al processo).

Una sintesi delle dichiarazioni e delle azioni intraprese per la gestione degli interessi potenzialmente rilevanti dichiarati sarà pubblicata nel documento finale della LG.

La compilazione di questo modulo implica l'accettazione delle suddette condizioni e la violazione delle stesse comporterà l'estromissione dal gruppo di lavoro.

**Il presente modulo deve essere debitamente compilato, stampato, firmato, digitalizzato e inviato al seguente indirizzo e-mail: [cne-c-snlq@iss.it](mailto:cne-c-snlq@iss.it)**

<sup>1</sup> Tutti i soggetti coinvolti nella produzione della LG, dai membri del Comitato tecnico-scientifico al Panel di esperti, al Developer, all'Evidence Review Team, ai membri del Team per la Valutazione Economica, ai referee esterni, consulenti esperti e soggetti collaboratori, compresi i dipendenti ISS coinvolti a qualunque titolo, devono identificare e dichiarare qualsiasi interesse.

<sup>2</sup> Per 'familiari' si intende il coniuge o il convivente e i figli minori e adulti (conviventi e non conviventi) per i quali il soggetto tenuto al rispetto del codice è responsabile legale, mentre 'altre parti' possono essere, ad esempio, il datore di lavoro, stretti collaboratori, unità amministrative o dipartimento.

**Nome e Cognome:** GIANCARLO ICARDI

**Codice Fiscale:** CRDGCR55S18D969C

**Titolo di studio:** LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA

**Ente/organizzazione di appartenenza:** DISSAL - UNIVERSITA' DI GENOVA

**E-mail:** icardi@unige.it

**Argomento/titolo della Linea Guida:** "Linee guida condivise sulla prevenzione del carcinoma del collo dell'utero-raccomandazione sul follow-up post trattamento delle lesioni di alto grado"

**Ruolo previsto nella produzione della Linea Guida** (nel caso dei membri del panel, specificare il profilo)

Esempi: Membro del Panel di esperti in qualità di neurologo / logopedista / infermiere / assistente sociale / ecc.  
Membro del Panel di esperti in qualità di persona con la condizione / genitore / caregiver / ecc.

Membro del panel in qualità di specialista in igiene e medicina preventiva

Si prega di rispondere a ciascuna delle domande elencate di seguito. Se la risposta a una qualsiasi delle domande è "Sì", è necessario fornire maggiori informazioni nelle tabelle che seguono.

Si ricorda che le domande si riferiscono sia al soggetto interessato che ai suoi familiari.

## 1. IMPIEGO E CONSULENZA

***Negli ultimi 12 mesi, ha ricevuto una remunerazione da un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla Linea Guida in oggetto?***

**1a Impiego**

Si

No

*Se "Sì" compilare la seguente tabella*

<b>Interesse</b> Specificare l'impiego: ad es. Dirigente medico/ dipendente ASL/ terapeuta in struttura convenzionata dal SSN, ecc.
<b>Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse</b> Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.
<b>Soggetto cui si riferisce l'interesse</b> Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro
<b>Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse</b> Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo

<b>Periodo di riferimento dell'interesse</b> Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

**1b Consulenza**

Si

No

Se "Si" compilare la seguente tabella

<b>Interesse</b> Specificare la consulenza
1) Incarico come relatore per la conferenza stampa "Il Papillomavirus non sceglie, tu sì" 2) Incarico di elaborare i materiali editoriali relativi al "Toolbox HPV9: strumenti operativi per un'efficace campagna vaccinale contro il Papillomavirus nelle donne adulte"
<b>Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse</b> Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.
MSD Italia
<b>Soggetto cui si riferisce l'interesse</b> Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro
Me medesimo
<b>Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse</b> Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
1) Euro 1.600,00 forfettario, giornaliero - 2) Euro 1.200,00 forfettario, giornaliero
<b>Periodo di riferimento dell'interesse</b> Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.
1) non attuale, 28/10/2019; 2) non attuale, 05/06/2019

## 2. SUPPORTO ALLA RICERCA

***Negli ultimi 12 mesi, lei o il suo ente/dipartimento/unità di ricerca ha ricevuto una qualche forma di supporto da parte di un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla Linea Guida in oggetto?***

**2a Sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti**

Si

No

*Se "Si" compilare la seguente tabella*

<b>Interesse</b> Specificare sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti
<b>Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse</b> Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.
<b>Soggetto cui si riferisce l'interesse</b> Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro
<b>Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse</b> Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
<b>Periodo di riferimento dell'interesse</b> Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

**2b Borse di studio o altre forme di finanziamento non monetario (come ad esempio, finanziamento di posizioni lavorative, attrezzature, strutture, missioni, ecc.)  
Supporto (incluso il compenso) per la partecipazione a conferenze o attività di formazione per un ente o un'altra organizzazione con un interesse commerciale relativo alla tematica della presente Linea Guida**

Si

No

*Se "Si" compilare la seguente tabella*

<b>Interesse</b> Specificare borse di studio o altre forme, ecc

<p><b>Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse</b> Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.</p>
<p><b>Soggetto cui si riferisce l'interesse</b> Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro</p>
<p><b>Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse</b> Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo</p>
<p><b>Periodo di riferimento dell'interesse</b> Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.</p>

### 3. INVESTIMENTI

**Attualmente, ha degli investimenti del valore totale di più di €8.000 (circa \$10.000, 2018) in un ente con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla tematica della presente Linea Guida?**

*Si prega di includere anche investimenti indiretti come partecipazioni a trust o holding. Non necessita di comunicazione il possesso di quote di un fondo di investimento o di un fondo pensionistico o in trust non nominali, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria.*

**3a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli**      Si       No

Se "Si" compilare la seguente tabella

<p><b>Interesse</b> Specificare titoli azionari, obbligazioni, ecc</p>
<p><b>Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse</b> Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.</p>
<p><b>Soggetto cui si riferisce l'interesse</b> Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro</p>

<p><b>Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse</b>          Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale.          Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo</p>
<p><b>Periodo di riferimento dell'interesse</b>          Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.</p>

**3b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a consigli di amministrazione, ecc.**      Si       No

Se "Si" compilare la seguente tabella

<p><b>Interesse</b>          Specificare interessi</p>
<p><b>Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse</b>          Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.</p>
<p><b>Soggetto cui si riferisce l'interesse</b>          Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro</p>
<p><b>Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse</b>          Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale.          Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo</p>
<p><b>Periodo di riferimento dell'interesse</b>          Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.</p>

#### 4. PROPRIETA' INTELLETTUALE

**Possiede dei diritti derivanti da proprietà intellettuale che potrebbero accrescere o diminuire in base all'esito dell'attività che è chiamato a svolgere?**

**4a Brevetti, marchi registrati o copyright, (incluse le domande in sospeso)**

Si

No

Se "Sì" compilare la seguente tabella

<b>Interesse</b> Specificare titoli azionari, obbligazioni, ecc
<b>Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse</b> Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.
<b>Soggetto cui si riferisce l'interesse</b> Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro
<b>Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse</b> Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo
<b>Periodo di riferimento dell'interesse</b> Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

**4b Know-how e/o diritti di autore relativi a un medicinale, tecnologia o processo**

Si

No

Se "Sì" compilare la seguente tabella

<b>Interesse</b> Specificare titoli azionari, obbligazioni, ecc

<p><b>Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse</b>  Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.</p>
<p><b>Soggetto cui si riferisce l'interesse</b>  Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro</p>
<p><b>Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse</b>  Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale.  Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo</p>
<p><b>Periodo di riferimento dell'interesse</b>  Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.</p>

*Se la risposta a una qualsiasi delle domande che seguono (da 5a a 6d) è SI, si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascun interesse dichiarato utilizzando la tabella riportata a pagina 7. In caso di mancata descrizione della natura di un interesse o di mancata indicazione dell'importo o valore quando necessario, il conflitto sarà considerato significativo.*



## 5. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

- 5a *Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario, ha fornito un parere o una testimonianza di esperti, relativi alla tematica della presente Linea Guida?* Si  No
- 5b *Ha ricoperto un ruolo o posizione, retribuita o non retribuita, per cui ha rappresentato gli interessi o sostenuto una posizione relativamente alla tematica della presente Linea Guida?* Si  No

## 6. ULTERIORI INFORMAZIONI

- 6a *Per quanto a sua conoscenza, l'esito dell'attività che è chiamato a svolgere potrebbe beneficiare o influenzare negativamente gli interessi di soggetti terzi con i quali si hanno sostanziali interessi comuni personali, professionali, finanziari o commerciali (come i suoi familiari, colleghi, unità amministrative o lavorative)?* Si  No
- 6b *Escludendo l'ISS-CNEC, vi sono persone o altri enti o organizzazioni che hanno pagato o contribuito alla copertura dei costi di viaggio in relazione ai lavori di questa Linea Guida? **(non applicabile nella fase di selezione pubblica)*** Si  No
- 6c *Ha ricevuto pagamenti (diversi dai rimborsi per le spese di viaggio e alloggio) o onorari per parlare pubblicamente sul tema della presente Linea Guida?* Si  No
- 6d *Vi è qualche altro aspetto o circostanza passata o presente non ancora menzionata che potrebbe essere percepita come in grado di influenzare indebitamente la sua obiettività o indipendenza?* Si  No

**Domande 5-6**

Descrivere l'argomento, le circostanze specifiche, le parti coinvolte, il periodo di riferimento e altri dettagli rilevanti su ogni interesse dichiarato.

<b>N. domanda</b>	<b>Descrizione</b>
<b>N. 5a</b>	
<b>N. 5b</b>	Componente Commissione Vaccini e malattie infettive della Regione Liguria dal 2006 Nel corso degli anni, a partire dal 2008 quando si è reso disponibile il vaccino anti-HPV, la Commissione ha espresso pareri tecnici quali l'offerta dell'immunizzazione attiva ad una coorte aggiuntiva oltre a quella delle dodicenni e l'offerta attiva e gratuita della vaccinazione alla coorte dei maschi dodicenni (in epoca antecedente al PNPV 2017-2019)
<b>N. 6a</b>	
<b>N. 6b</b>	
<b>N. 6c</b>	
<b>N. 6d</b>	



**CONSENSO ALLA DIVULGAZIONE.** Completando e firmando questo modulo, si acconsente alla divulgazione di eventuali conflitti rilevanti durante i meeting, nei report e nel documento finale della LG.

**Data** (gg/mm/aa): 02/01/20

**Firma** 

### **DICHIARAZIONE**

Dichiaro che le informazioni qui riportate sono, a mia conoscenza, veritiere e fornite in buona fede.

Se dovessero intervenire dei cambiamenti, provvederò a informare prontamente chi di competenza e a compilare un nuovo modulo di dichiarazione che descrive le modifiche verificatesi prima o durante la pubblicazione della LG.

Sono consapevole che la mancata dichiarazione degli interessi legati all'argomento oggetto della linea guida può comportare l'obbligo di rassegnare le dimissioni dall'incarico.

**Data:** (gg/mm/aa): 02/01/20

**Firma** 

I dati personali forniti saranno raccolti dal CNEC per le finalità di partecipazione al gruppo di produzione della LG, ai sensi del Regolamento Europeo 2016/679 concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e la libera circolazione di tali dati. Tale Regolamento, applicabile dal 25/5/2018, abroga la direttiva 95/46/CE recepita in Italia attraverso il D. Lgs. 196/2003.

**Data:** (gg/mm/aa): 02/01/20

**Firma** 