

Opinione degli esperti n.50
Sostituisce l'opinione degli esperti n. 40 PAP-striscio citologico del 2012

Commissione di Garanzia della Qualità
Presidente Prof. Dr Daniel Surbek

Raccomandazioni per la prevenzione del cancro del collo dell'utero
Brigitte Frey Tirri, Patrick Petignat, Martine Jacot-Guillarmod, Michael D. Mueller, Mathias Fehr, André B. Kind

Le modifiche si basano sulle nuove conoscenze scientifiche pubblicate dopo la messa a punto dell'opinione degli esperti nel 2012 e comprendono la situazione specifica nella Svizzera.

<p>Riassunto delle raccomandazioni:</p> <ul style="list-style-type: none">• screening ogni 3 anni dai 21 ai 70 anni<ul style="list-style-type: none">○ screening citologico ogni 3 anni dai 21 ai 29 anni○ screening citologico o screening per HPV di prima linea ogni 3 anni dai 30 ai 70 anni <i>Attenzione: attualmente il test HPV di prima linea non è ancora coperto dalla assicurazione di base. Di conseguenza, noi raccomandiamo lo screening citologico fino a quando la presa in carico dei costi non sarà regolata legalmente.</i>• Se lo screening per HPV di prima linea rivela un tipo di HPV ad alto rischio, occorre effettuare l'esame citologico del collo uterino. Il risultato di questo esame deciderà sulla procedura successiva (v. algoritmo allegato 1).• Il medico che ha effettuato il test ha il compito di seguire la procedura successiva.• Termine dello screening a 70 anni, se l'anamnesi è negativa e il risultato dello screening non rivela particolarità.• Nel quadro dello screening HPV possono essere usati soltanto i test convalidati. La denominazione del test deve essere menzionata nel risultato dell'esame. <p>Allegati a questa opinione degli esperti si trovano degli algoritmi per gli accertamenti complementari nel caso di risultati sospetti (documento a parte).</p> <p>Contesto e realizzazione dello screening del cancro del collo dell'uteroin Svizzera Nessun'altra malattia cancerosa può essere così efficacemente prevenuta con un esame preventivo come il cancro del collo dell'utero. L'introduzione dello screening citologico del collo dell'utero e il trattamento delle displasie di alto grado hanno permesso una diminuzione importante dell'incidenza, della morbilità e della mortalità del cancro del collo dell'utero. Questo screening è stato introdotto in Svizzera dai ginecologi e dai medici di famiglia alla fine degli anni 60. Negli anni seguenti è stata osservata una riduzione dell'incidenza di >60%. In Svizzera, l'incidenza del cancro del collo dell'utero è una delle più basse al mondo (4.0/100,000). In Svizzera, lo screening è opportunistico. Ciò vuol dire che devono essere le donne stesse a prendere appuntamento presso il loro medico che si incaricherà della corretta realizzazione dello screening e della messa in atto di misure appropriate in caso di risultati sospetti. Viceversa, molti Paesi programmano screening organizzati, nell'ambito dei quali le autorità invitano le donne a consultare il loro medico per un controllo e i risultati sospetti saranno oggetto poi di ulteriori controlli basati sulla qualità. La gestione centrale dei dati consente una valutazione statistica. Nella Svizzera federale è difficile ottenere dati affidabili riferibili alla incidenza e alla prevalenza delle displasie. Gli unici dati disponibili provengono dagli studi osservazionali dell'Ufficio federale della sanità pubblica e dall'Istituto nazionale di epidemiologia e registrazione del cancro. Questi dati rivelano che all'incirca 30% delle donne potenzialmente interessate non ha mai partecipato alla prevenzione del cancro del collo dell'utero, che le donne con basso livello d'istruzione e le donne che vivono in campagna presentano un rischio maggiore di cancro del collo dell'utero, ma anche che il 50% di tutte le donne affette di cancro del collo dell'utero presentava un risultato di screening normale durante i 3-5 anni precedenti. Per tutte le misure di screening devono essere valutati i vantaggi e gli svantaggi. Alla necessità di ottenere un tasso di diagnosi quanto più alto possibile si contrappongono potenziali inconvenienti. Gli svantaggi dello screening consistono nella tensione psicologica, in un trattamento inutile delle lesioni precancerose, le complicazioni dovute a un trattamento della displasia per le successive gravidanze e i costi sostenuti dal sistema sanitario.</p> <p>Inizio dello screening a 21 anni La maggior parte dei Paesi dotati di un programma di screening organizzato ne prevedono l'inizio all'età di circa 25 anni. Per le donne di età inferiore ai 21 anni, lo screening per il cancro del collo dell'utero non è indicato, indipendentemente dall'inizio dell'attività sessuale o di altri fattori di rischio. L'incidenza del cancro del collo dell'utero in questa fascia d'età è molto bassa e non esiste nessuna evidenza che consenta di affermare che il beneficio dello screening possa superare il potenziale svantaggio in questo gruppo. In Svizzera, in assenza di un programma di screening organizzato, raccomandiamo di iniziare lo screening a partire dai 21 anni. Se per il futuro sarà raggiunto un tasso di vaccinazione anti-HPV più elevato, si potrà rivalutare la questione sul ritardare o meno l'inizio dello screening.</p> <p>Fine dello screening a 70 anni</p>	<p>Livello di prova</p> <p>IV</p> <p>IV</p>
---	---

Non esistono studi randomizzati controllati che dimostrino un beneficio di uno screening dopo i 65 anni, indipendentemente se basati sul test HPV o sullo striscio citologico. Studi isolati su casi campione rivelano che uno screening nelle donne di più di 65 anni potrebbe risultare pertinente. Lo screening può essere sospeso all'età di 70 anni:

- in presenza di 3 strisci citologici normali nel corso degli ultimi 10 anni o di due test HPV negativi nei 3 anni precedenti.
- se non è mai stata evidenziata nessuna lesione anogenitale di alto grado, associata all'HPV. Se dalla storia clinica risulta una tale lesione, lo screening dovrà essere proseguito oltre l'età di 70 anni.

Metodo di screening e intervallo dai 21 ai 29 anni

Screening citologico di routine ogni 3 anni

Tra le donne di età inferiore ai 30 anni, lo screening citologico è indicato perché la frequenza dell'HPV in questa fascia d'età è molto alta. Per la stessa ragione uno screening combinato (citologia e HPV) non è il più indicato. Nell'opinione degli esperti del 2012, per questa fascia d'età, è stato raccomandato un intervallo di screening di 2 anni. Un tale intervallo non corrisponde a nessuna evidenza scientifica e probabilmente causa più problemi che benefici in termini di stress psichico, esami complementari superflui e interventi con effetti indesiderati sulle gravidanze future.

Di conseguenza, lo screening citologico è ormai raccomandato ogni tre anni dai 21 ai 29 anni.

Metodo di screening e intervallo dai 30 ai 70 anni

Le due opzioni di screening di prima linea (citologia o test HPV) sono descritti di seguito. Attenzione: attualmente il test HPV di prima linea non è ancora coperto dalla assicurazione di base. Questa questione è in via di definizione. Se, malgrado tutto, il test HPV viene usato per lo screening, la paziente stessa dovrà generalmente assumerne i costi.

Screening citologico di routine ogni 3 anni

Un intervallo di 3 anni tra gli esami di screening presenta inoltre il migliore equilibrio tra benefici e svantaggi per il gruppo d'età dai 30 ai 70 anni. Un intervallo di tempo più importante non trova sostegno in nessuno studio, e nemmeno un intervallo inferiore ai 3 anni, perché ne potrebbero derivare trattamenti eccessivi di displasie transitorie, con eventuali conseguenze - stress psichico, emorragia vaginale, infezioni e complicazioni durante una futura gravidanza.

Screening HPV ogni 3 anni

Lo sviluppo di test per la rivelazione del papillomavirus umano (HPV) ha rivoluzionato le nostre possibilità di screening del cancro del collo uterino. La grande maggioranza dei dati provenienti da meta-analisi di studi randomizzati controllati, ma anche da studi di coorte di lunga durata, rivelano che lo screening per HPV offre una maggiore sensibilità rispetto allo screening citologico per evidenziare displasie HSIL/CIN 2+ istologiche e displasie ghiandolari in numero crescente. Nel confronto con altri Paesi, in Svizzera gli adenocarcinomi occupano una parte relativamente importante tra tutti i cancri del collo dell'utero. Il rischio di sviluppare una displasia HSIL/CIN 2+ nei 5 anni successivi a un test negativo per HPV è molto basso. Ronco et al. hanno potuto dimostrare in una meta-analisi che lo screening HPV in 4 Paesi europei offre una protezione contro il cancro del collo dell'utero superiore del 60 - 70% alla citologia. Il valore predittivo negativo (NPT) è elevato e permette di prolungare l'intervallo tra due esami di screening in modo sicuro ed economico. Le attuali raccomandazioni internazionali per lo screening basato sul test HPV sostengono uno screening con test HPV ogni 5 - 10 anni nel contesto di un programma di screening organizzato. Tuttavia, in Svizzera un tale programma non esiste ancora, per cui la nostra raccomandazione si orienta verso un intervallo di 3 anni.

È importante la consuetudine di effettuare ulteriori esami in caso di HPV positivo. Esiste un aumento del rischio di sviluppare una HSIL/CIN 2+, soprattutto con un risultato positivo per gli HPV 16/18 (all'incirca 20% nei successivi 10 anni).

Il test combinato (citologia + HPV simultaneamente) non è raccomandato

Nel 2012, gli Stati Uniti erano il primo Paese con disponibilità di uno screening opportunistico a introdurre il test combinato ogni 5 anni, tra i 30 e i 65 anni. La valutazione di questo metodo di screening ha rivelato che la sensibilità del test combinato è lievemente superiore a quello del solo screening per HPV, ma che la sua specificità è nettamente inferiore. Ne risulta un aumento triplo delle colposcopie per più estesi accertamenti. Per questo motivo si raccomanda di abbandonare il test combinato in favore di uno screening unico per HPV, poiché il beneficio supplementare della citologia non è stato confermato. Non esistono dati comprovanti la superiorità di un test combinato ogni 5 anni rispetto al solo screening HPV ogni 3 anni.

Screening citologico o HPV?

La partecipazione a un esame di screening rappresenta il passo più importante, a prescindere dal metodo. Per questo motivo è raccomandata l'istituzione di un programma di screening organizzato. In Svizzera, attualmente, il sistema sanitario federale non prevede un tale programma.

Il test HPV presenta una sensibilità nettamente più alta. Invece, la citologia offre una specificità leggermente superiore e attualmente i costi del test HPV sono più alti. Con una introduzione su larga scala del test HPV, anche in Svizzera i prezzi dei test dovrebbero scendere nettamente.

Screening citologico o HPV dopo isterectomia

Su questo aspetto non esistono studi randomizzati e controllati. Dopo l'asportazione della giunzione tra l'epitelio squamoso e l'epitelio cilindrico durante l'isterectomia totale, non occorre più pensare allo sviluppo di un cancro del collo dell'utero. Considerando che i carcinomi della vagina sono molto rari, le donne senza precedenti di citologia o istologia sospetta del collo dell'utero prima dell'isterectomia, non dovranno più prendere parte allo screening. Per le donne con un precedente di displasia cervicale o con un test HPV ad alto rischio positivo, lo

Ia

Ila

Ila

screening dovrà proseguire. Si raccomanda alle donne con pregressa isterectomia sopracervicale di continuare a partecipare allo screening.

Citologia su fase liquida (Liquid Based Cytology LBC) o citologia convenzionale

Ancora non esistono prove a favore di una superiorità della LBC rispetto alla citologia convenzionale. Il vantaggio della LBC risiede nella possibilità di realizzare un test HPV a partire dallo stesso materiale, o ancora una citologia di controllo successiva a un risultato HPV positivo durante uno screening HPV, senza dover convocare la paziente ancora una volta.

I risultati della citologia devono essere analizzati secondo la classificazione di Bethesda.

Assenza di cellule endocervicali nello striscio citologico durante lo screening

Secondo la nomenclatura di Bethesda, è anche possibile interpretare una citologia in modo valido in assenza di cellule endocervicali. In questo caso e se l'esame non rivela alcun'altra patologia, si raccomanda una ripetizione dello striscio dopo un anno.

Screening dopo conizzazione

Nel seguito del trattamento di una CIN, occorre effettuare un test combinato, HPV e citologia, 6, 12 e 24 mesi dopo il trattamento. Per individuare una nuova displasia, la procedura combinata è largamente superiore alla sola citologia. Nel caso di un risultato negativo del test combinato dopo una conizzazione, il rischio di sviluppare una HSIL/CIN 2+ nel corso dei successivi 5 anni aumenta fino all'1%, e a 3.6% nei successivi 10 anni; il rischio di sviluppare una CIN 3+ è dello 0% a 5 e a 10 anni. Se i risultati rientrano nella norma, la paziente dovrà continuare a partecipare ai controlli preventivi di routine.

In presenza di risultati sospetti (almeno 1 procedura di test positiva) dovrà essere effettuata una colposcopia differenziale.

In riferimento alla displasia dell'epitelio squamoso, un «limite di resezione positivo» (R1) nell'istologia dell'exeresi presenta una bassa sensibilità per la persistenza di una CIN dopo il trattamento di una CIN 2/3, e non costituisce una indicazione per ripetere immediatamente la conizzazione. Un test HPV negativo dopo il trattamento di CIN esclude una persistenza o una recidiva di CIN, compresa una resezione incompleta. Nel caso di una resezione incompleta di un adenocarcinoma in situ (AIS), si raccomanda una ripetizione della conizzazione o un'isterectomia se non sussiste più un desiderio di gravidanza.

Screening per le donne vaccinate contro l'HPV

Attualmente tutte le donne, indipendentemente dello stato di vaccinazione contro l'HPV, devono sottoporsi allo screening mediante citologia o test HPV, poiché gli studi riguardanti una modificazione dell'intervallo sono ancora insufficienti.

Quale test HPV può essere utilizzato per uno screening HPV di prima linea?

Per realizzare uno screening di prima linea del cancro del collo uterino con un test HPV, questo test deve essere convalidato. A questo proposito, esso deve corrispondere ai criteri di Meijer. Nell'allegato si trova una tabella con i test HPV attualmente convalidati.

La denominazione del test deve essere menzionata nel risultato dell'esame.

Sono convalidati i test HPV seguenti:

- Cobas HPV Test (Roche Diagnostics)
- Abbott RT High-risk HPV Test
- APTIMA HPV Assay (Hologic)
- Seegene Anyplex II HR
- Cervista™ HPV HR and Genfind™ DNA Extraction Kit (Hologic)
- Digene Hybrid Capture 2 High-Risk HPV DNA Test (QIAGEN Gaithersburg, Inc.)
- BD Onclarity HPV Test
- Papillocheck HPV Test
- Cepheid Xpert HPV

I test HPV messi a punto dai laboratori stessi possono essere utilizzati in seconda istanza, per esempio per la genotipizzazione, a titolo di esame complementare dopo una citologia/istologia sospetta, a condizione che un controllo di qualità sia stato realizzato secondo i criteri internazionali. Nel caso ideale, questi test dovrebbero essere stati pubblicati o basarsi su metodi pubblicati. Tuttavia, questi test HPV non devono essere in nessun caso costituire una prima scelta o essere utilizzati per lo screening HPV di prima linea.

Screening in caso di immunosoppressione

Le pazienti immunocompromesse, indipendentemente dalle cause, presentano un rischio sensibilmente maggiore di sviluppare una displasia associata all'HPV e dovranno essere prese in carico da un/a colposcopista esperto/a.

Altre caratteristiche diagnostiche per casi sospetti: v. algoritmo dell'opinione degli esperti n. 50 nel documento pdf a parte.

III

IIb

Livello di prova	Grado di raccomandazione
<p>Ia Dati probanti ottenuti da meta-analisi di studi randomizzati e controllati</p> <p>Ib Dati probanti ottenuti da almeno uno studio randomizzato e controllato</p> <p>Ila Dati probanti ottenuti da almeno uno studio controllato, condotto correttamente, ma senza randomizzazione</p> <p>Ilb Dati probanti ottenuti da almeno uno studio condotto correttamente, di un altro tipo, quasi sperimentale.</p> <p>III Dati probanti ottenuti da studi descrittivi condotti correttamente, non sperimentali, come studi comparativi, studi di correlazione o studi di casi</p> <p>IV Dati probanti ottenuti da rapporti o opinioni di esperti o da esperienza clinica di specialisti rinomati.</p>	<p>A In letteratura, che deve essere globalmente di buona qualità e coerente, esiste almeno uno studio randomizzato, controllato, che abbia condotto alla raccomandazione in questione (livello di prova Ia, Ib)</p> <p>B Il soggetto della raccomandazione è trattato in studi clinici ben controllati ma non randomizzati (livello di prova Ila, Ilb, III)</p> <p>C Si dispone di dati probanti provenienti da rapporti o da avvisi di gruppi di esperti o dall'esperienza clinica di specialisti rinomati. Tuttavia, non esistono studi clinici di buona qualità che siano direttamente applicabili (livello di prova IV)</p> <p>□ Il punto di buona pratica Trattamento di scelta, raccomandato dall'esperienza clinica di gruppi di esperti che hanno redatto l'opinione degli esperti o la direttiva.</p>

Tradotto in inglese (Riferimento linee guida RCOG n. 44, 2006)

Biografia: da parte degli autori

Dichiarazione di conflitto di interessi:

Brigitte Frey Tirri: Advisory board Gardasil 9/MSD, referente all' HPV-Symposium/MSD
Patrick Pétignat: received as investigator of different studies conducted at HUG commercial HPV test for research at a reduced price from Roche and Seegenes
Martine Jaccot-Guillarmod: referente all' HPV-Symposium/MSD
Michael D. Mueller: nessun conflitto di interessi
Mathias Fehr: nessun conflitto di interessi
André B. Kind: Advisor Gardasil 9/MSD

La commissione Garanzia della Qualità della ginecologia svizzera / SGGO elabora direttive e opinioni degli esperti con la più grande cura; tuttavia, la Commissione Garanzia della qualità della ginecologia svizzera / SGGO non può assumere la responsabilità dell'esattezza e dell'eshaustività del contenuto. Le informazioni dei produttori devono essere rispettate in tutti i casi, in particolare le indicazioni relative alla posologia. Dal punto di vista della commissione, le direttive e le opinioni degli esperti corrispondono allo stato attuale delle conoscenze scientifiche nel momento della loro stesura. Le modifiche sopravvenute nel frattempo devono essere tenute da conto da parte degli utilizzatori.