



Prevenzione del tumore del collo dell'utero: dal *Pap* al test *HPV*

Il trattamento ed il follow-up delle lesioni cervicali:
raccomandazioni e prove di evidenza

13 Novembre 2017

28 Novembre 2017

15 Dicembre 2017

Giancarlo Tisi- Federica Salinaro

ASST Spedali Civili di Brescia



Trattamento laser delle SIL

Conoscenza della lesione

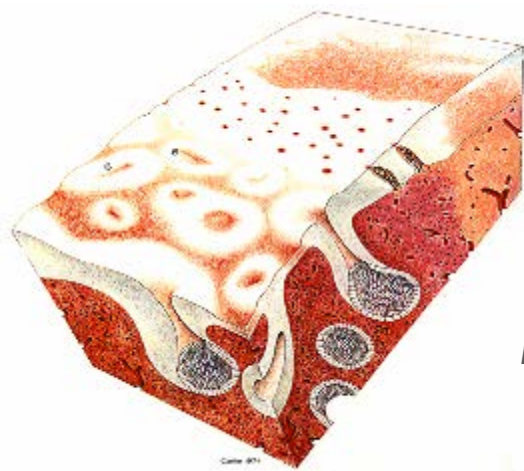


■ Geometria della lesione

- Estensione in superficie
- Estensione in profondità

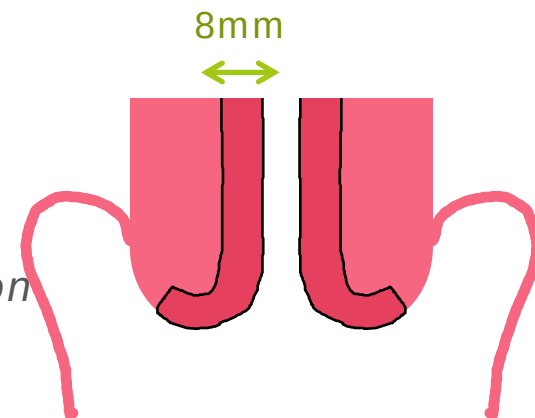
■ Estensione della lesione

- Esocervice
- Estensione alla vagina
- Endocervice



Lesione squamosa intraepiteliale

Interessamento ghiandolare correlato con
il grado della lesione



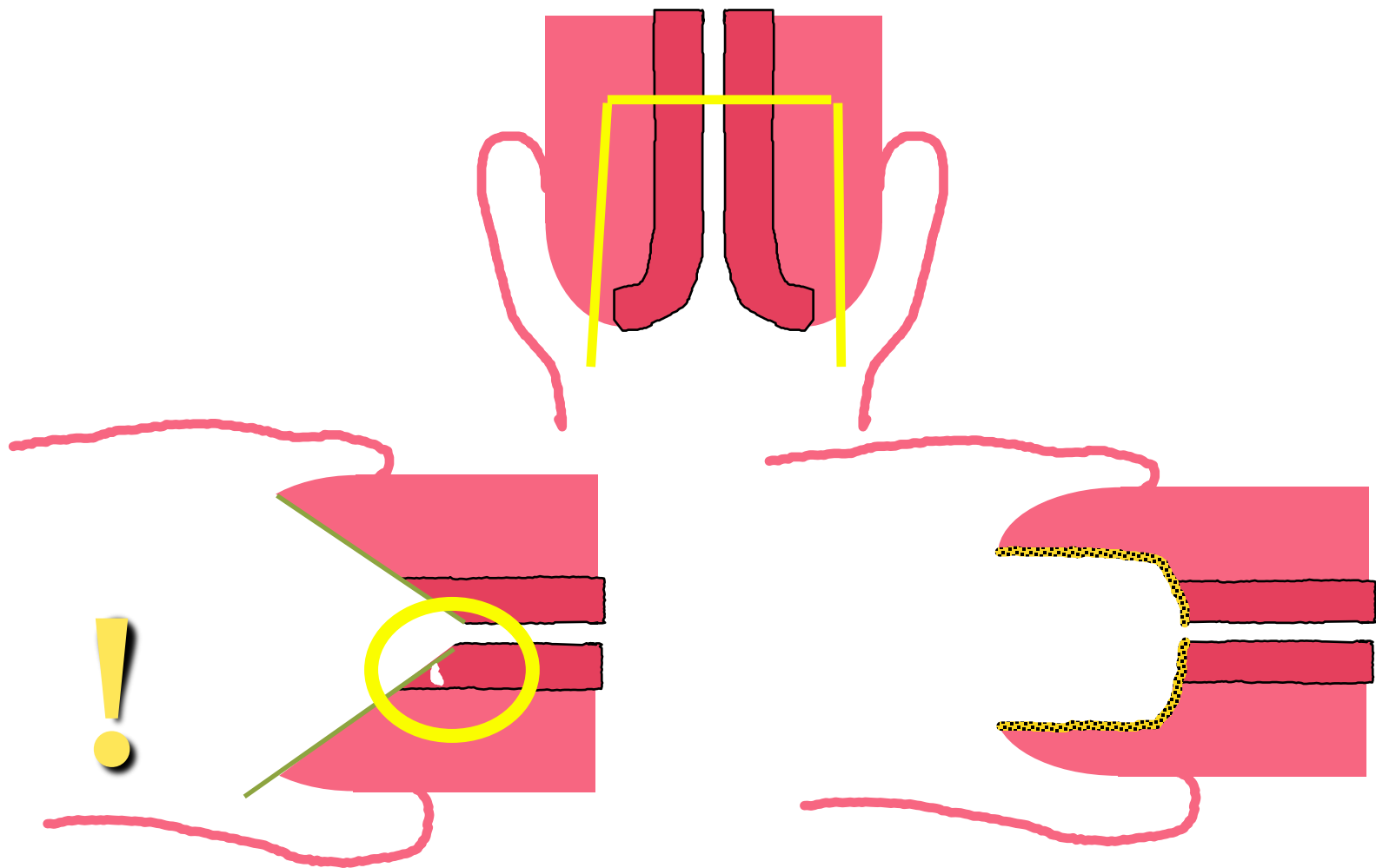
Trattamento della Cervice

DISTRUTTIVO

ESCISSIONALE

INDICAZIONI AL TRATTAMENTO ESCISSIONALE DELLA CERVICE

Discrepanza tra citologia e istologia
Discrepanza tra istologia e colposcopia
Citologia o istologia positiva per adenocarcinoma in situ
Istologia o colposcopia sospetta per lesione microinvasiva
Limiti endocervicali della lesione non visibili
GSC non visibile
Recidiva successiva a precedente trattamento



Adeguatezza del trattamento

Obiettivi generali del follow-up post trattamento CIN

- diagnosi preclinica delle recidive e della persistenza
- identificazione delle complicanze correlate alla terapia
- counselling alla paziente
- valutazione dei risultati a distanza dal trattamento

Nessun tipo di terapia (crio-laser-leep-conizzazione) è
esente da recidiva/persistenza (dal 5 al 14%)

le pazienti trattate per CIN hanno comunque un elevato
rischio di ripresentare nel tempo una nuova CIN (fino al 56%)

il rischio di recidiva/persistenza è massimo nei primi 24 mesi



LIMITI del Followup attuale

Gli attuali prevalenti orientamenti consistono nel proporre la **citologia ripetuta** associata o meno alla **colposcopia** con periodicità variabile tra i 3 e i 6 mesi per i primi 2 o 3 anni e successivi controlli annuali fino a 5 o 8 anni dopo il trattamento.

- alta percentuale di risultati **falsi positivi citologici** nel primo periodo post-trattamento
- conseguente alto ricorso a rinvii in **colposcopia** con prelievi bioptici che solo nel 40-60% risultano in realtà positivi per CIN
- colposcopia a volte insoddisfacente per **distorsioni anatomiche** legate alla terapia
- insuccessi del follow-up, in termini di **mancata aderenza** delle pazienti al programma (con percent. variabili dal 25 al 60%)

Strategia convenzionale per il follow-up dopo trattamento per CIN (GISCI 2010)

PAZIENTI AD ALTO RISCHIO

Citologia + Colposcopia a
6-12-18-24 mesi.

Se negative: citologia
annuale per ulteriori tre
anni prima di rinviare a
screening di base.

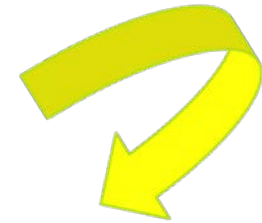
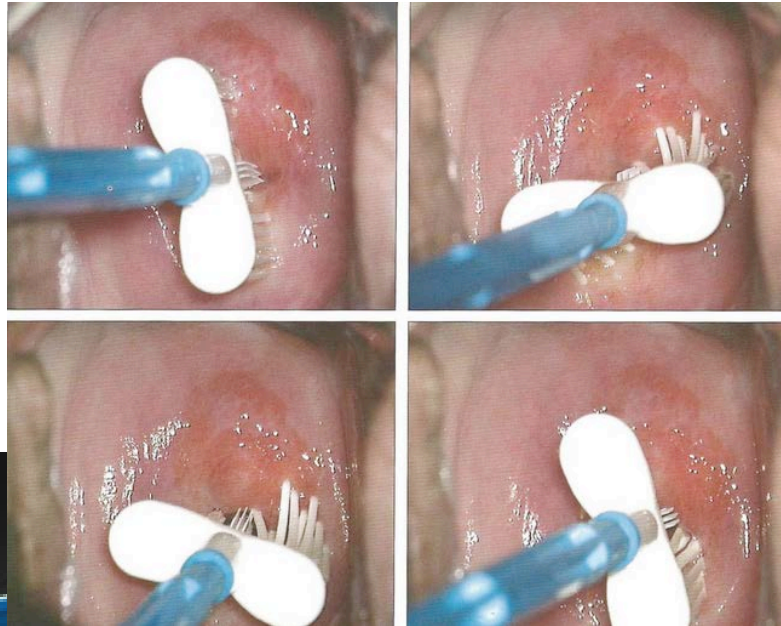
PAZIENTI A BASSO RISCHIO

lesione di BASSO grado iniziale
GIOVANE età della paziente
MARGINI di resezione LIBERI (sia endo sia esocervicali)
ASSENZA atipie ghiandolari
NON coinvolgimento dell'APICE del cono

Citologia + Colposcopia a 6-12-24 mesi.
Se negativa, rinviare a screening di base.

Test del DNA dell'HPV

Possibilità di effettuare pap test in fase liquida e contemporaneamente la ricerca dell'HPV



VANTAGGI e LIMITI del Test HPV

Un HPV-HR test negativo dopo
trattamento per CIN ha un
alto valore predittivo negativo

(92% su 100%)

Il valore predittivo negativo
dell'HPV-HR test **a sei mesi** dopo
conizzazione risulta **superiore a**
quello della citologia (98% vs 93%)

Nobbenhuis MA, Brit.J.Cancer 2001; 84(6) : 796-801

- la clearance anatomica della lesione non è sincrona con la clearance per HPV
- A tre mesi di intervallo dopo il trattamento il test per HPV rivela ancora un'alta percentuale di pazienti positive al test
- La probabilità e la velocità di clearance per HPV post trattamento è correlata con la severità della lesione istologica oltre che allo stato dei margini alla exeresi (Nobbenhuis 2001, Costa 2003).
- Il valore predittivo positivo del test HPV può essere basso quando eseguito nel breve periodo post trattamento (25-37%) per le lesioni più severe (CIN2-3) (Cecchini 2004-Costa 2004)

FOLLOWUP POST TRATTAMENTO

Durante l'assemblea del GISCi del Giugno 2015 si è deciso di aggiornare le indicazioni per il follow up post trattamento delle CIN2 e CIN3 inserite nel documento GISCi la cui ultima versione risaliva al 2005/2007

GRADE working group



SELEZIONE DEGLI ARTICOLI PER L'ACCURATEZZA DEL TEST

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 in poi

93 articoli

eliminati 30 articoli dai titoli e abstract

63 articoli

lettura full text e compilazione griglia

11 articoli

rimasti solo articoli con Pap test e test HPV e colposcopia con possibilità di trovare i numeri per calcolare sensibilità e specificità

Cecchini	2004
Sarian	2004
Alonso	2006
Kreimer	2006
Verguts	2006
Smart	2010
Heymans	2011
Kocken	2011
Ryu6mont	2012
Tome6mor	2012
Gosvig	2015

Selezione degli articoli per accuratezza dei test

6 QUESITI

- Dovrebbe il test **HPV** vs. **Paptest** essere utilizzato per la diagnosi di **recidiva** ?
- Dovrebbe **HPV + Pap test** vs. **HPV** essere usato per la diagnosi di **Recidiva** ?
- Dovrebbe **HPV + Pap test+ colpo** vs. **HPV+Pap** essere usato per la diagnosi di **Recidiva di CIN2+ o complicazioni del trattamento** nel primo episodio followup ?
- Dovrebbe il **primo episodio di follow-up** essere effettuato **sei mesi** vs. **12 mesi** nelle donne trattate per CIN2-CIN3?
- **Un solo episodio di co-testing** (HPV+Pap) vs. **due o più episodi** ?
- 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 CIN2/3

Dovrebbe il test **HPV** vs. **Paptest** essere utilizzato per la diagnosi di recidiva di CIN2+ nel follow-up di **donne trattate per CIN2-CIN3?**

Sì!

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

Sulla base delle evidenze presentate e di

- Minori falsi negativi
- Modesto aumento dei falsi positivi
- Costi minori
- Alta fattibilità

Il gruppo ritiene che il HPV sia da preferire al paptest.

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



Nel follow-up delle donne trattate per CIN2 o CIN3 le evidenze disponibili **NON INDICANO** un sostanziale **vantaggio** per HPV o COTESTING.

Sulla base delle evidenze presentate di

- piccola riduzione dai falsi negativi
- piccolo aumento dei falsi positivi
- modesto aumento dei costi

il gruppo ritiene che non sia possibile dare una raccomandazione verso una o l'altra delle due opzioni

La maggiore accettabilità **del co-testing** può rendere **preferibile** questo intervallo **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**

Dovrebbe HPV + Pap test+ colpo vs. HPV+Pap essere usato per la diagnosi di Recidiva di CIN2+ o complicazioni del trattamento nel primo episodio followup di donne trattate per CIN2 o CIN3?

No Non ci sono elementi per **preferire l'aggiunta** della **colposcopia** o meno al primo episodio di follow-up post trattamento per CIN2-3

In una condizione di scarse risorse per le colposcopia
o di lunghi tempi di attesa l'intervento
non dovrebbe essere implementato in quanto non prioritario

Sebbene vi sia sostanziale accordo sul fatto che la colposcopia non dia un contributo rilevante alla sensibilità per le lesioni pre-invasive rispetto all'HPV o al Paptest, 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 possono affliggere la funzionalità della cervice uterina e nell'indirizzare possibili interventi che possono risolvere tali danni, non si possa comunque raccomandare né a favore né contro l'effettuazione della colposcopia al primo episodio di follow-up

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

Il **primo episodio di follow-up** con le donne trattate per CIN2-3 deve essere effettuato **entro sei mesi dall'intervento**

6 Mesi

Il rischio di cancro invasivo a sei mesi dal trattamento è già di 1/1000. Questo probabilmente è dovuto a Ca invasivi non diagnosticati dalla biopsia o dalla conizzazione.

Posticipare il primo controllo porterebbe a un ulteriore ritardo nella diagnosi di questi Ca invasivi

Al contrario l'aumento di clearance virale e di negativizzazione al paptest è molto piccolo fra 6 e 12 mesi

Dovrebbe un solo episodio di co-testing (HPV+Pap) vs. due o più episodi essere usato per il follow-up di donne trattate per CIN2-3?

2

Nel follow-up è preferibile effettuare **due episodi di co-testing** rispetto a un solo episodio prima di rimandare la donna a normale intervallo di screening nel caso i test risultino negativi

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

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

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 CIN2/3



Intervalli di 6 o 12 mesi sono entrambi sicuri e hanno simile assorbimento di risorse.

Non ci sono evidenze per preferire un intervallo di 6 o 12 mesi.

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

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

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

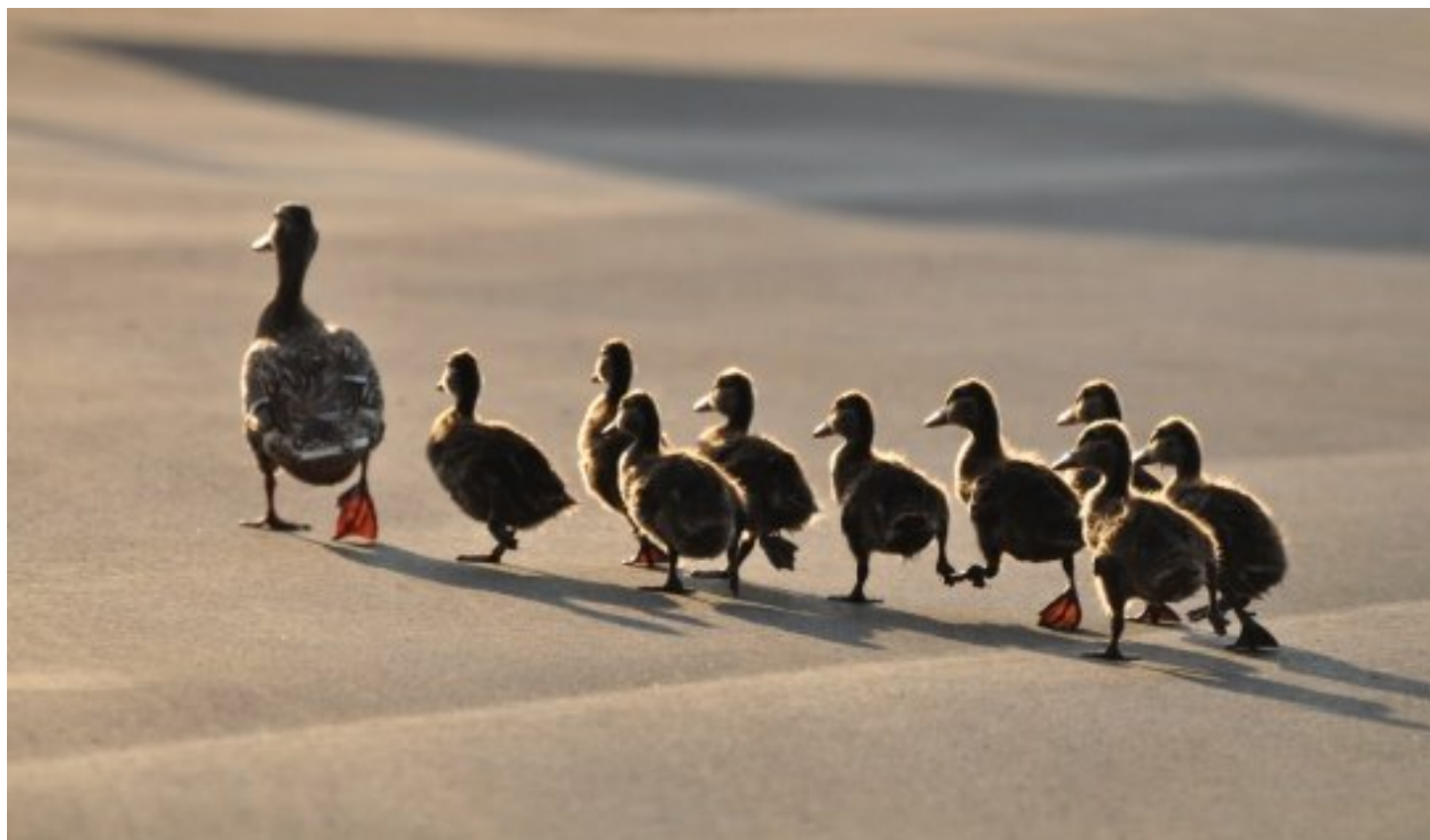
PROBLEMA APERTO

È necessario definire i tempi e i test per la gestione delle donne che inviamo a **colposcopia** e questa risulta **negativa**

In queste donne potrebbe essere rilevante:

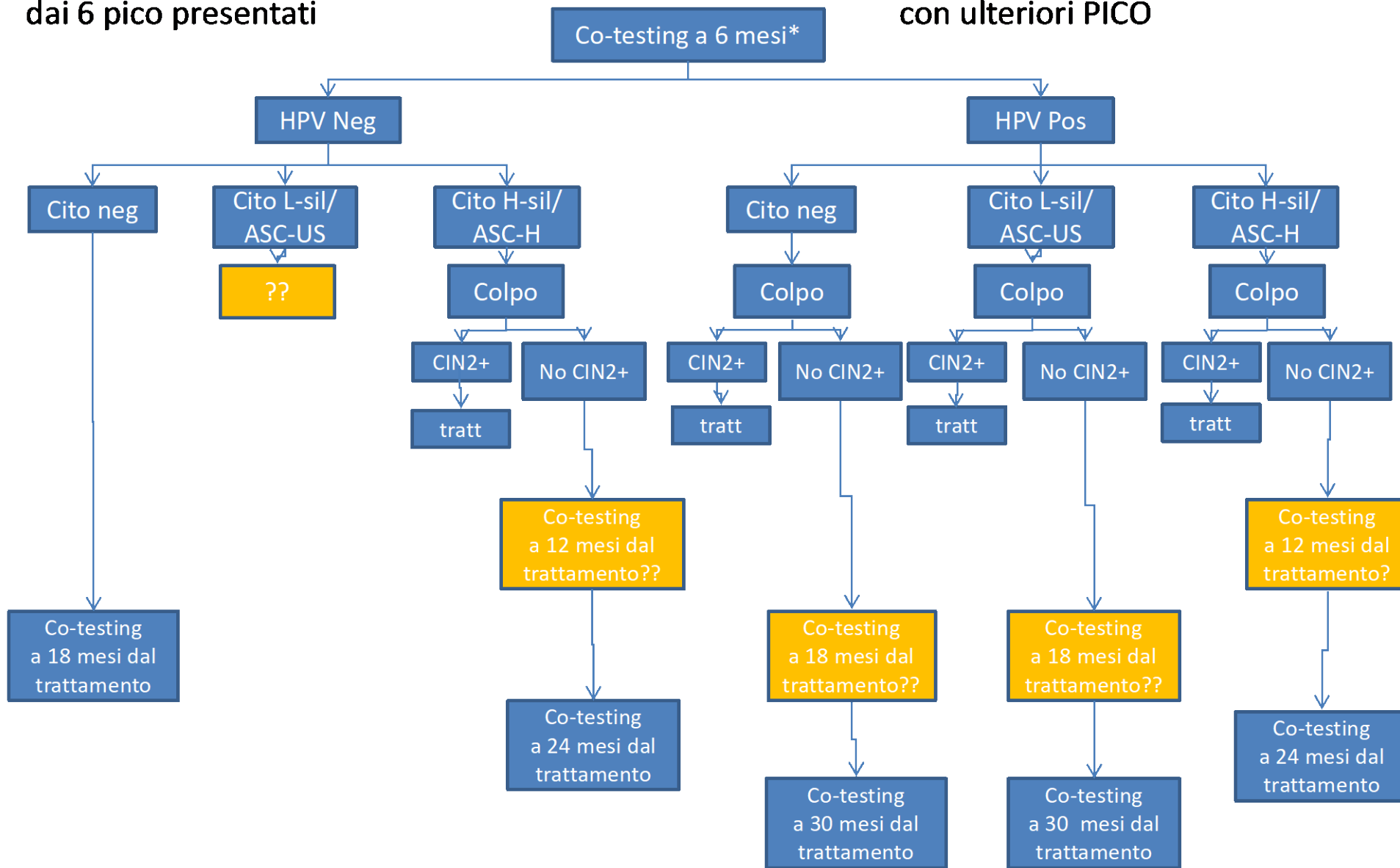
- lo stato dei margini (nelle donne HPV positive)
- Il risultato del pap-test
- Il risultato del test HPV

PROPOSTA DI FOLLOW-UP

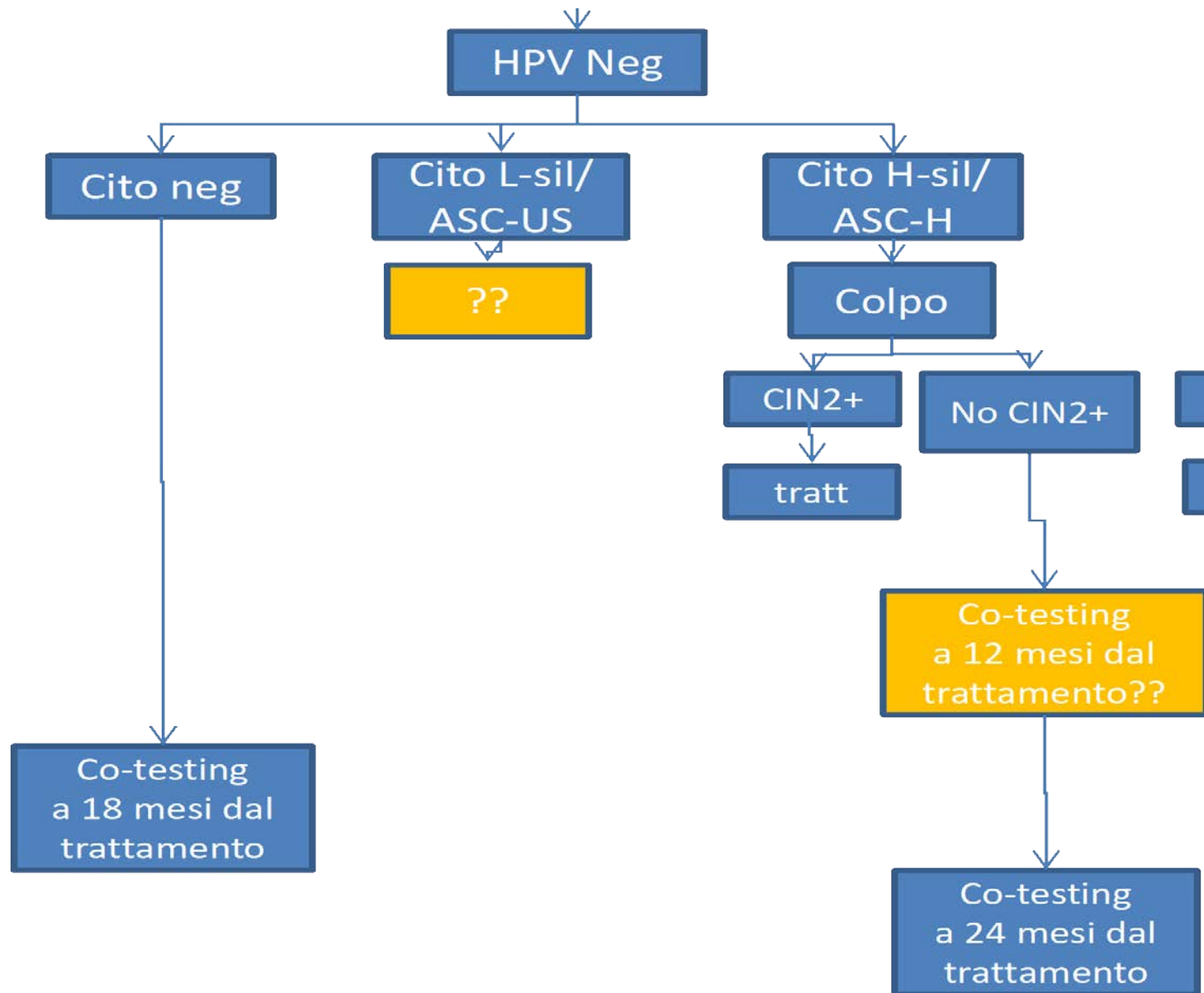


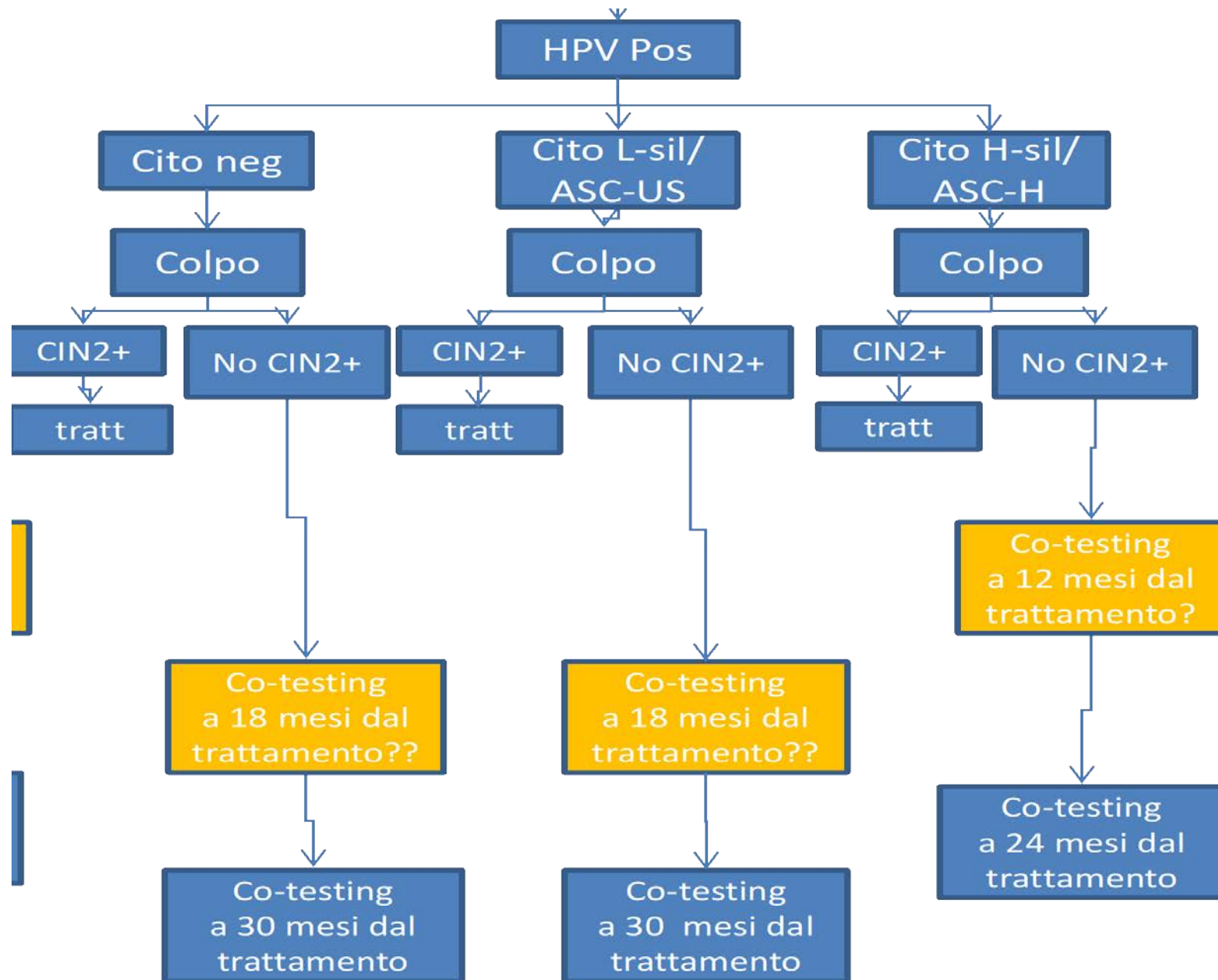
In azzurro le parti coperte
dai 6 pico presentati

In arancio i passaggi da definire
con ulteriori PICO



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





INFEZIONE DA PAPILOMAVIRUS

AUTO-RISOLUZIONE DELL'INFEZIONE
90 %

PROGRESSIONE VERSO CIN
10 %

Gli **HPV DNA test** individuano le infezioni, che sono un fattore favorente le CIN, ma diagnosticano le lesioni pre-neoplastiche come tali

È necessario individuare dei biomarkers di
progressione

Ricerca dell'**mRNA** delle proteine pro-oncogene **E6** e **E7**

Funzione di E6 ed E7

Genomic instability

Citologia

LSIL

HSIL

Istologia

CIN1

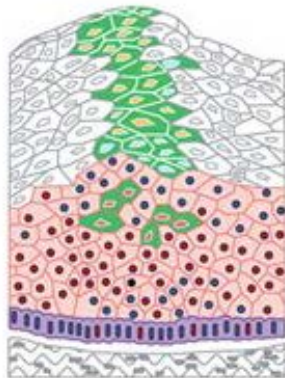
CIN2

CIN3

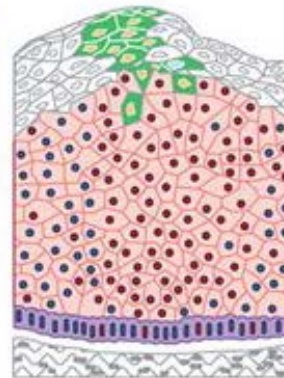
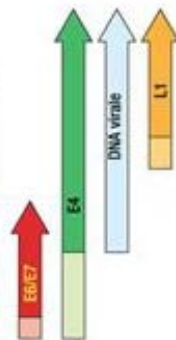
Displasia lieve

Displasia moderata

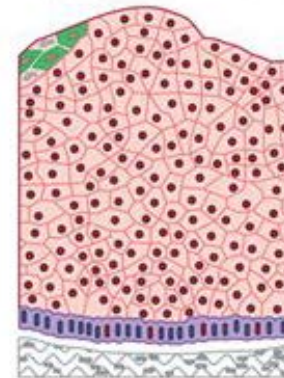
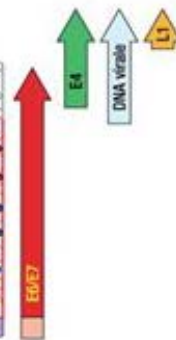
*Displasia grave
Carcinoma in situ
Carcinoma invasivo*



Infezione da HPV
Produzione del virus



Mancata produzione
del virus



Integrazione del DNA virale

↑ E6 / E7

↓ Carcinoma invasivo

Deregulation of
DNA damage repair
& cellular senescence

Lo studio: Confronto fra citologia vs HPV mRNA test e HPV DNA test
nel follow up post-intervento

- 43 pazienti operate dal 2014 a gennaio 2017 per CIN 1 persistente, CIN 2, CIN 3, CIS.
- Arruolamento e visita di inclusione:

Colloquio individuale

Consenso informato

Questionario

Anamnesi patologica prossima e remota
Anamnesi ostetrica e ginecologica
Abitudini di vita

Lo studio: citologia vs HPV DNA test vs HPV mRNA TEST

ESAME CITOLOGICO

HPV mRNA test



Nome: *APTIMA HPV Assay* (Gen-Probe, San Diego, Calif, USA)

HPV individuati: 14 tipi di HR-HPV (-16,-18,-31,-33,-35,-39,-45,-51,-52,-56,-58,-59,-66,-68).

Target della sonda: *mRNA di E6 ed E7*

HPV DNA test

Nome: *INNO LIPA HPV Genotyping Extra II* (Fujirebio Europe N.V, Gent, Belgium)

HPV individuati: 13 HR-HPV, 6 possibili HR-HPV, 9 LR-HPV

Target della sonda: *porzione del gene virale L1*

TEST DI CONFERMA: COLPOSCOPIA

Risultati:

Esiti positivi delle diverse metodiche

CITOLOGIA



11.6% (5/43)

1 esito di "ASCUS"
1 esito di "ACG"
2 esiti di "L-SIL"
1 esito di "H-SIL"

HPV mRNA test



25.6% (11/43)

HPV DNA test



49 % (21/43)

Esito del successivo controllo colposcopico

- 7 casi di lesioni visibili alla colposcopia e biopsiate:
 - 1 esito "NEGATIVO"
 - 4 esiti di "PATOLOGIA BENIGNA"
 - 1 esito di "CONDILOMA PIANO"
- **1 caso di lesione CIN2+**

Risultati: concordanza fra le 3 metodiche e il controllo colposcopico

		<u>CITOLOGIA</u>		<u>HPV DNA test</u>		<u>HPV mRNA test</u>	
		<u>Positiva</u>	<u>Negativa</u>	<u>Positiva</u>	<u>Negativa</u>	<u>Positiva</u>	<u>Negativa</u>
COLPOSCOPIA	<u>Positiva</u>	1	0	1	0	1	0
	<u>Negativa</u>	4	37	20	22	10	32

Risultati: l'accuratezza dei test nel campione e nella letteratura

Accuratezza nel campione

	<i>Sensibilità</i>	<i>Specificità</i>
<u>Citologia</u>	100%	88.1%
<u>HPV DNA test</u>	100%	52.4%
<u>HPV mRNA test</u>	100%	76.2%

Riferimento dalla letteratura

TIPO DI TEST	Follow up in paziente operate: endpointT CIN2+	
	<u>Sensibilità</u>	<u>Specificità</u>
Citologia	70%	78%
<u>HPV DNA TEST</u>	95%	75%
<u>HPV mRNA TEST</u>		
<i>Pretest Proofer</i>	59.6%	85.6%
<i>APTIMA HPV</i>	73.5%	93.4%

Conclusioni

- HPV mRNA TEST possiede una specificità :
 - non inferiore a citologia
 - superiore a HPV DNA TEST (76% vs 52%).
- Questo potrebbe permettere un minor numero di conferme biottiche

↓
Delle 5 biopsie risultate
“Negative” o **“Patologia Benigna”**

IL TEST A mRNA è RISULTATO
NEGATIVO IN 5 CASI SU 5

IL TEST A DNA è RISULTATO
POSITIVO IN 4 CASI SU 5

Conclusioni

Risultati non significativi
ma promettenti

Sensibilità 100 %
Specificità 76 %

AMPLIARE LA CASISTICA:

- Aumentare il numero di osservazioni
- Aumentare la probabilità di individuare recidive post-operatorie

AVERE A DISPOSIZIONE UN TEST A DNA
E UN TEST A mRNA IN GRADO DI
INDIVIDUARE GLI STESSI TIPI DI VIRUS