

LA DISPLASIA CERVICALE FOLLOW-  
UP....FOLLOW-UP..... FOLLOW-UP.....

Torino 17 giugno 2013

***FOLLOW-UP CON TEST VIRALE***

***Come ,quando,perchè***

***Massimo Confortini***

***ISPO Firenze***



# **Survey sui follow up**

Riva del Garda

Maggio 2013

# Ambiti indagati

1. Carichi di lavoro indotti dai follow up
2. Raccomandazioni dopo colpo
3. Esito dei follow up dopo colpo  
negativa
4. Esito dei follow up dopo  
trattamento

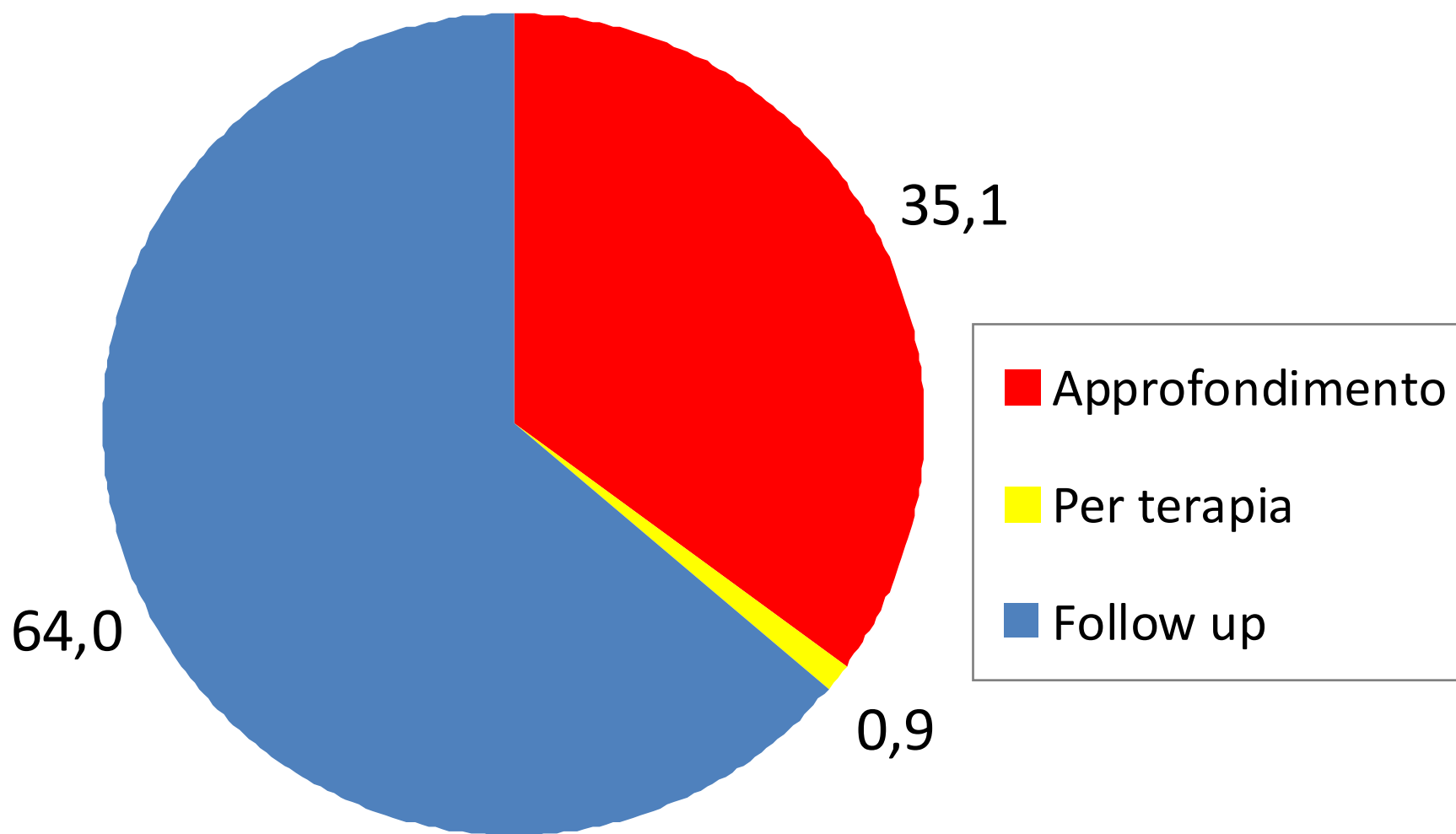
# Hanno partecipato alla survey

Regione	N°programmi
Emilia-Romagna	2
Lazio	7
Lombardia	1
Piemonte	9*
Sardegna	1
Sicilia	2
Toscana	2
Veneto	19
TOTALE	43

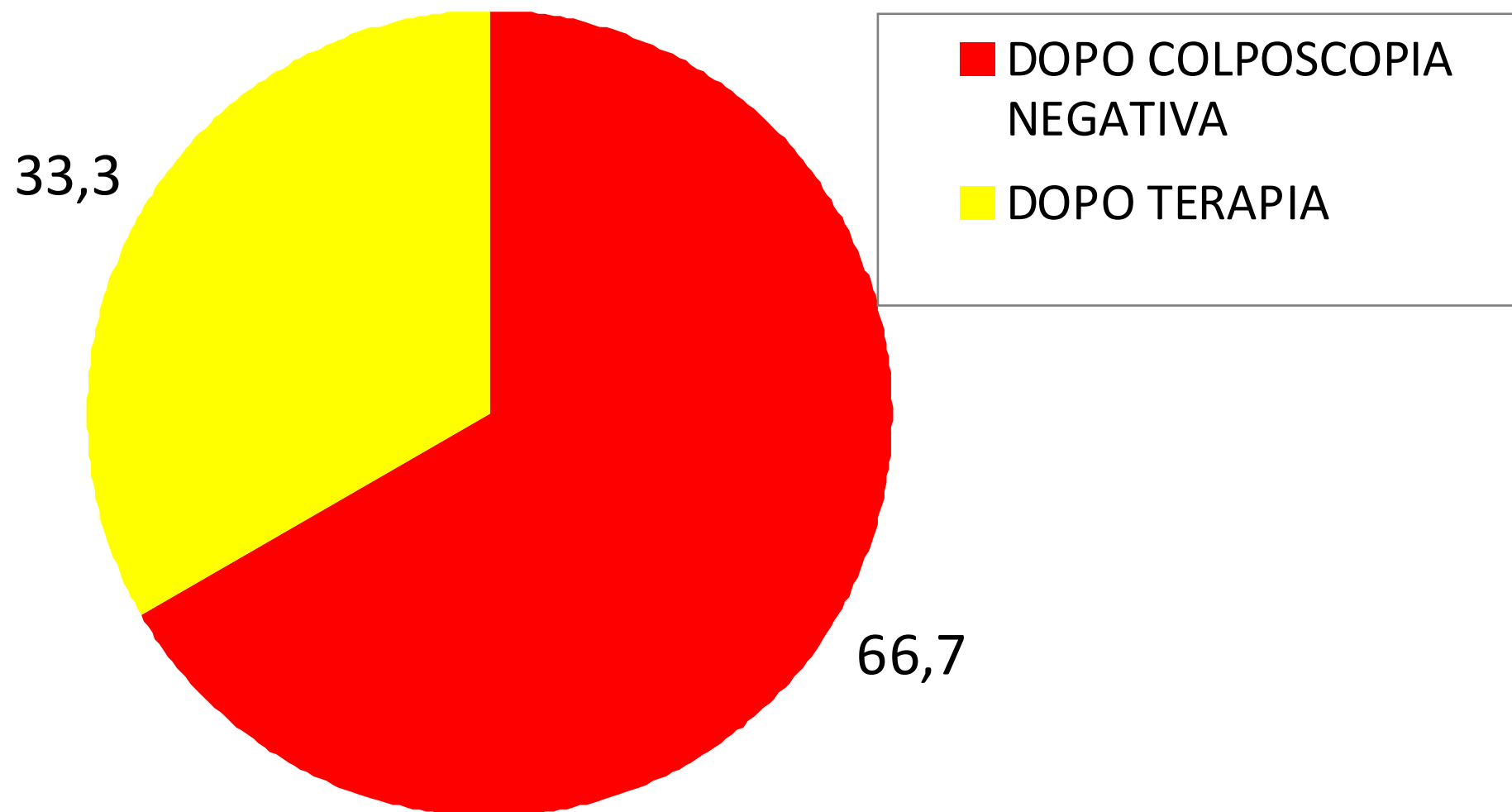
\* Compilata una sola scheda regionale

# 1. Carico di lavoro per la colposcopia

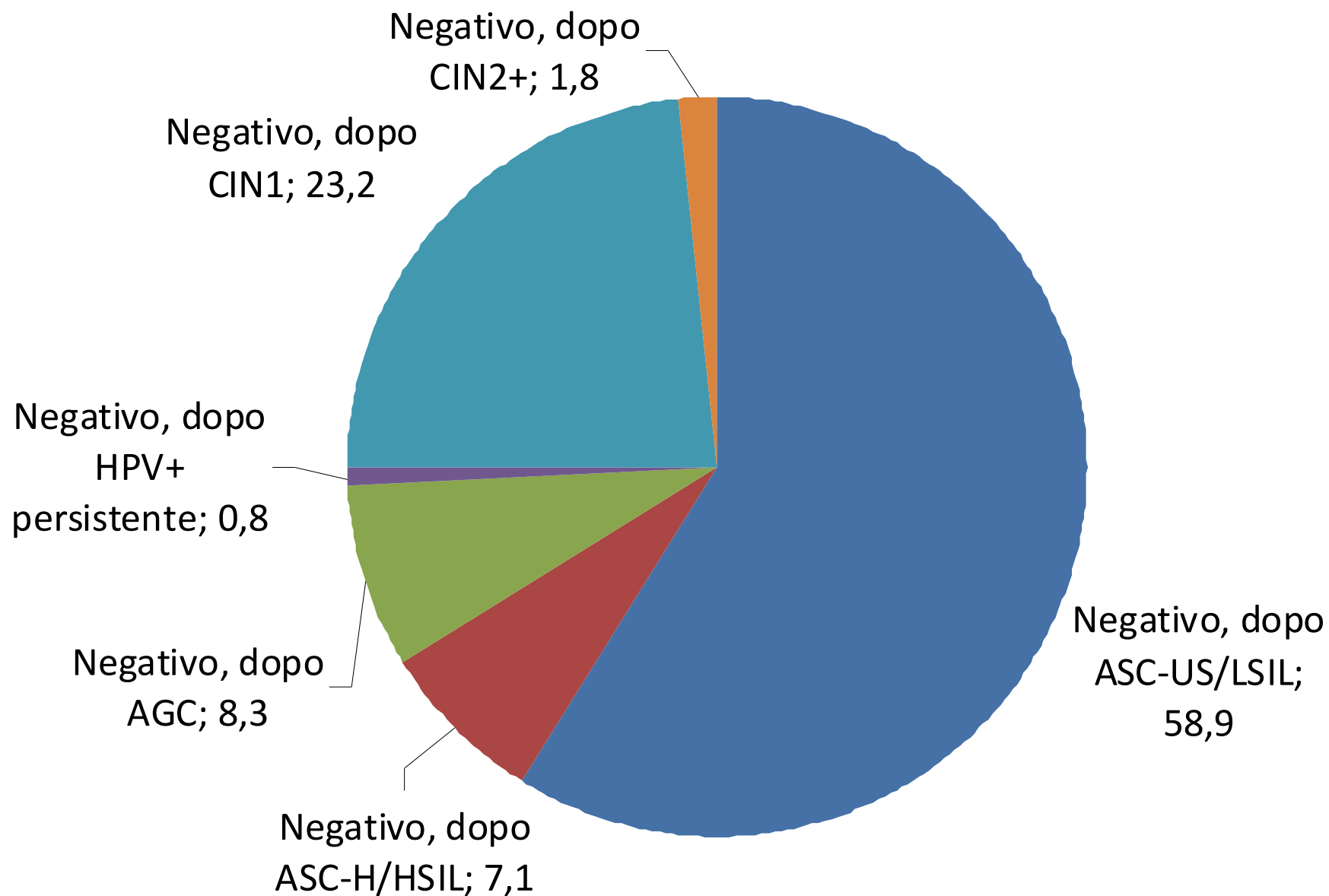
## Carico di lavoro colposcopico



## Origine delle colposcopie di follow up

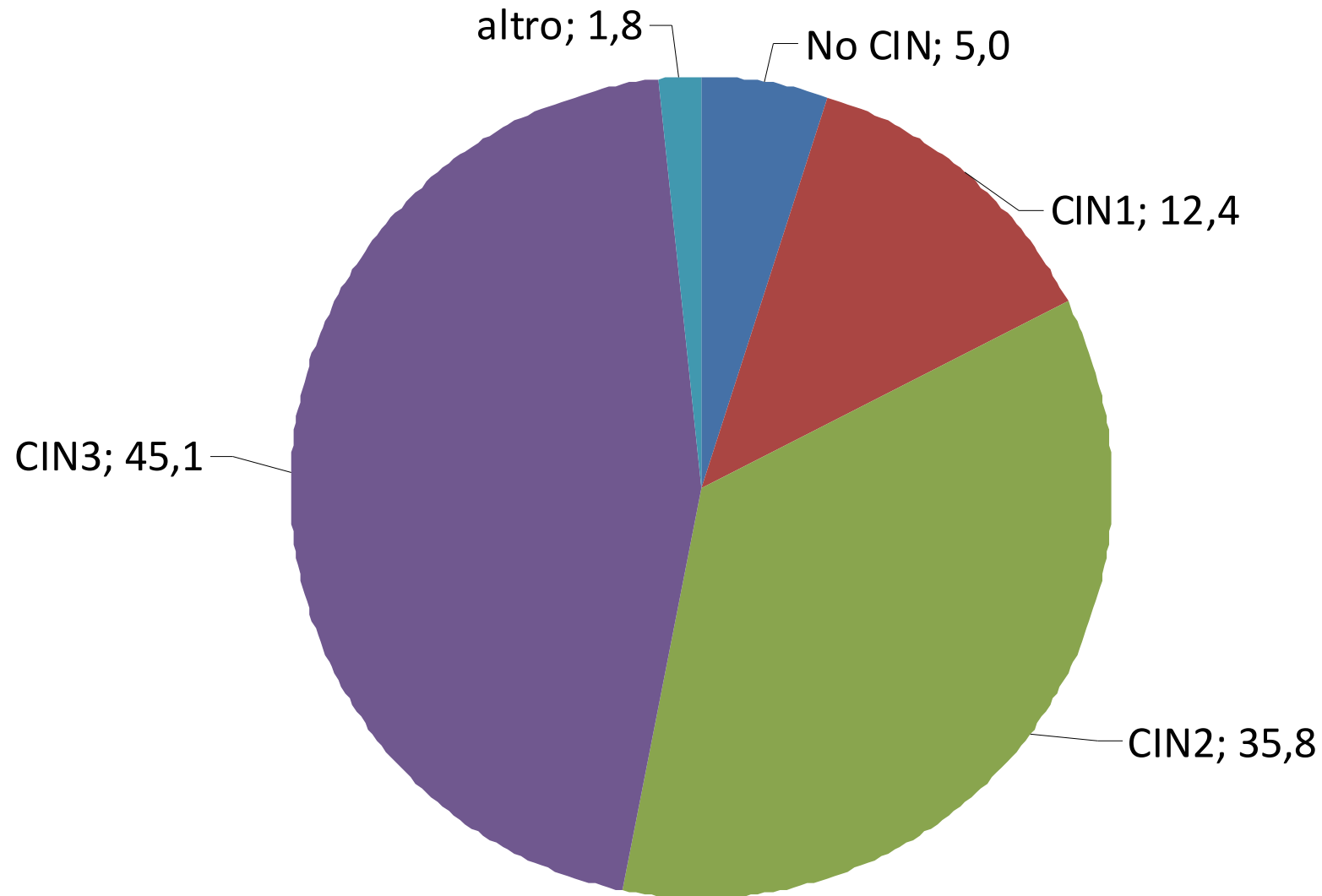


# Distribuzione delle colposcopie di follow up, successive a colposcopia negativa



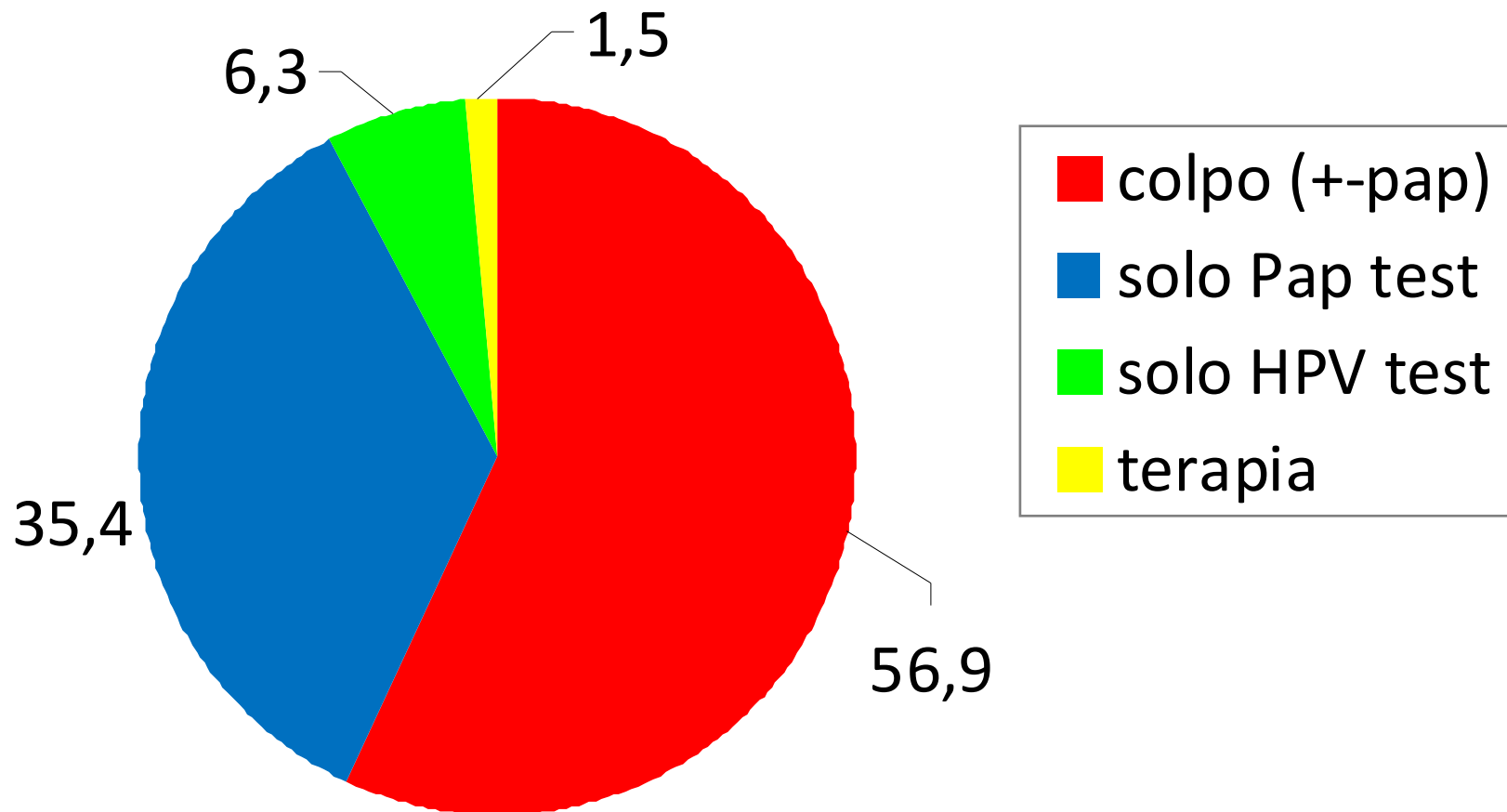


# Distribuzione delle colposcopie di follow up, successive a terapia

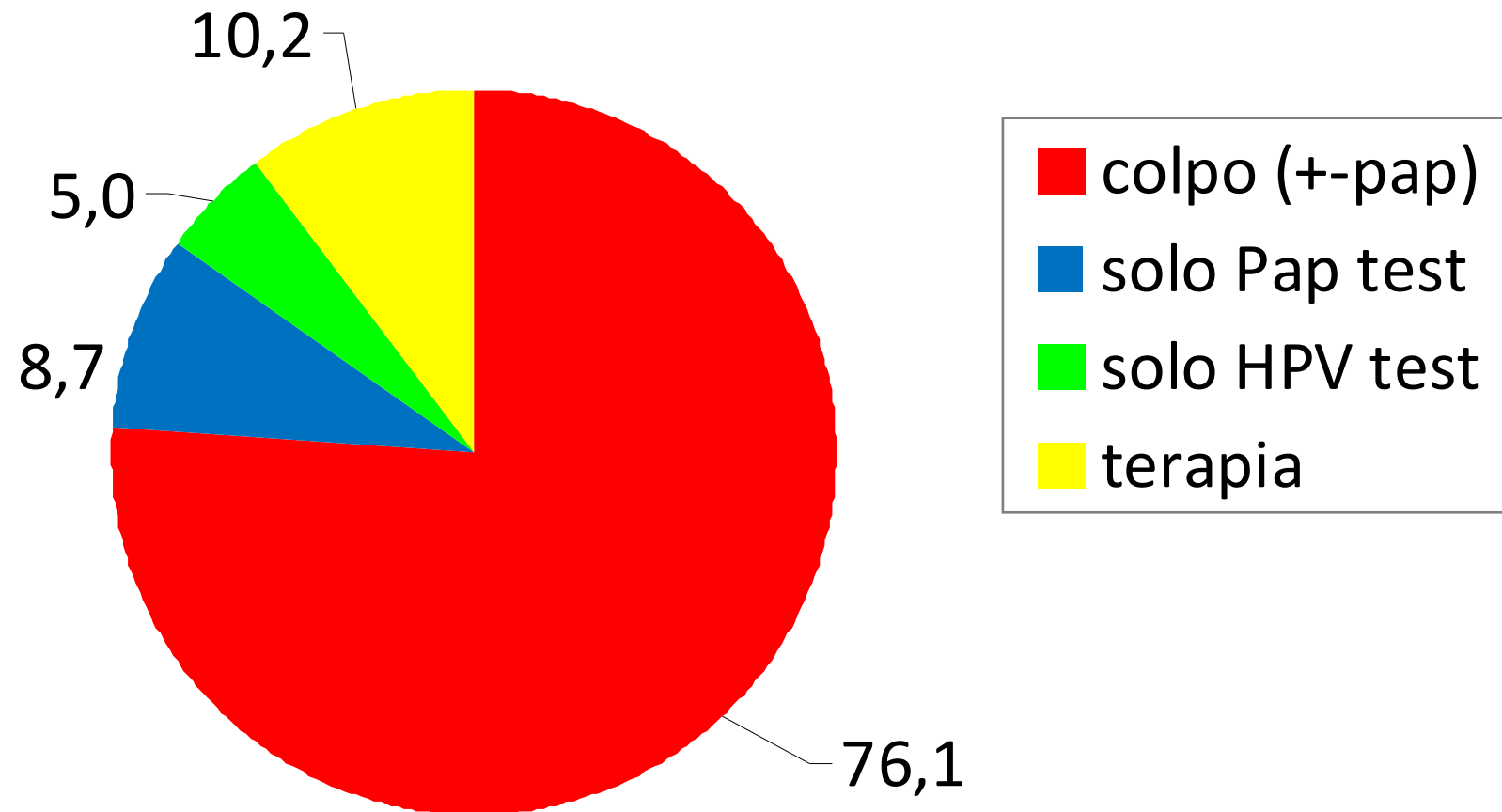


## 2. Raccomandazioni dopo colposcopia di approfondimento

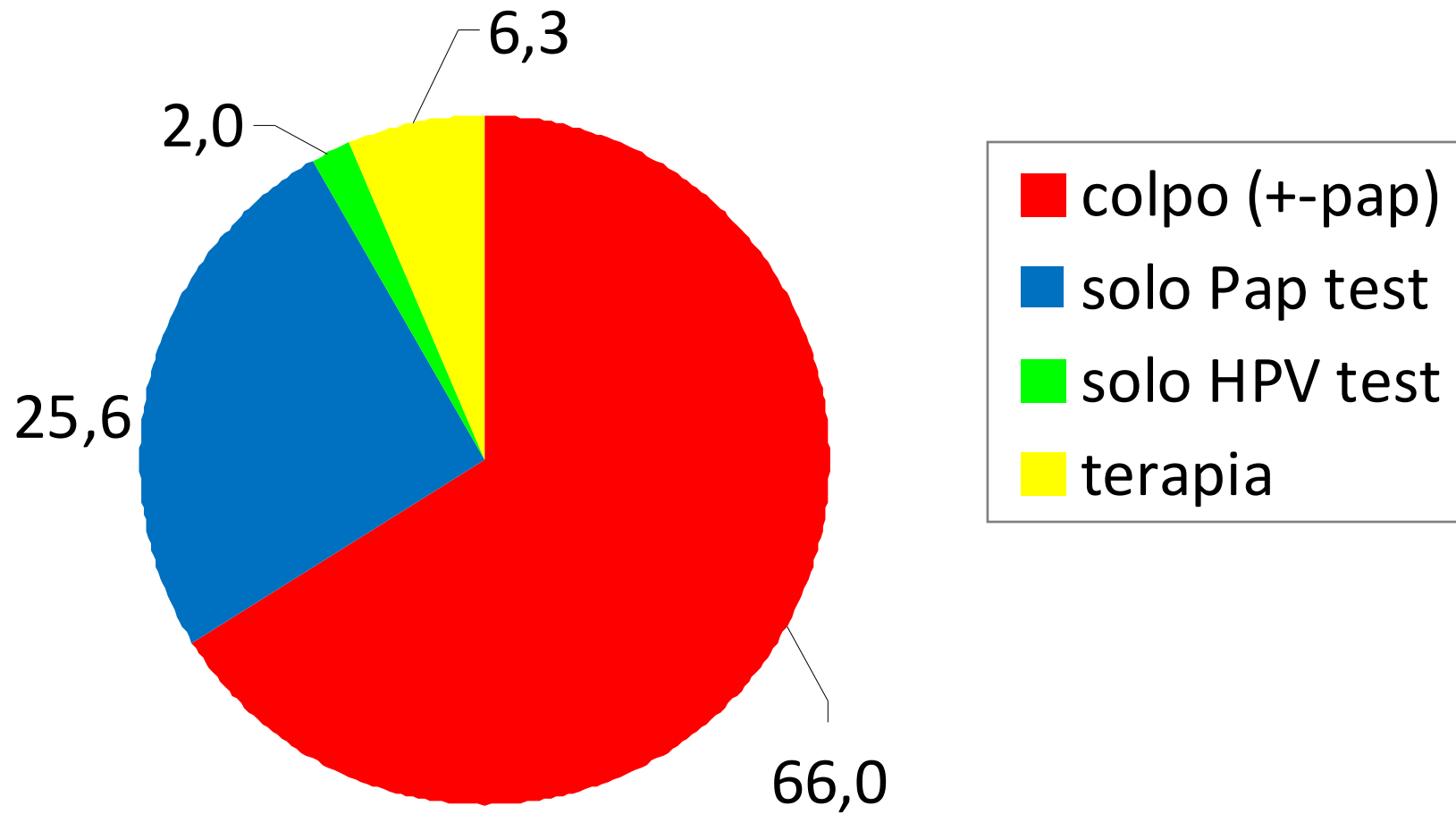
**Dopo colposcopia negativa,  
con Pap ASC-US / LSIL (n=11440)**



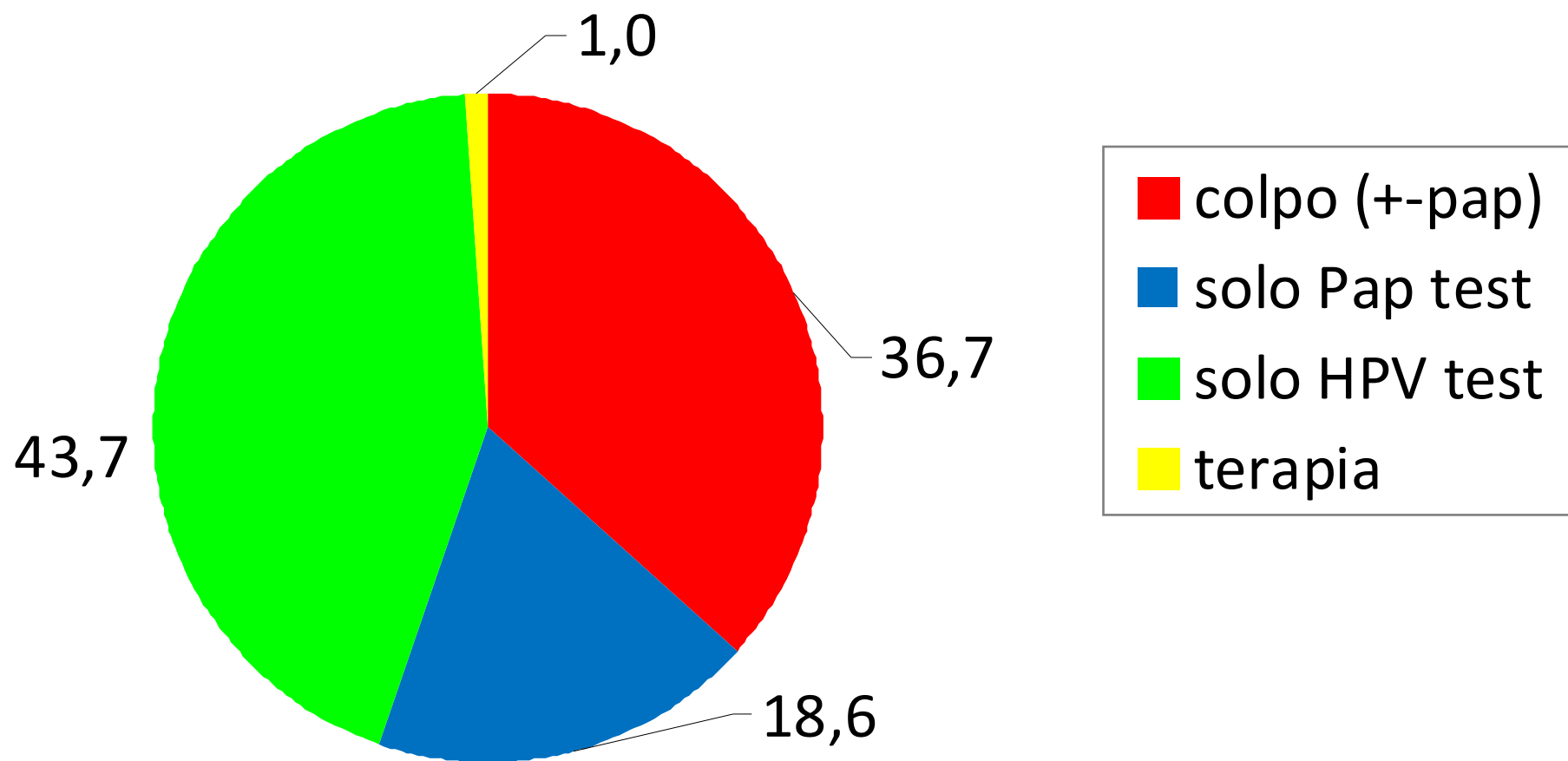
**Dopo colposcopia negativa,  
con Pap ASC-H / HSIL (n=1046)**



## Dopo colposcopia negativa, con Pap AGC (n=745)

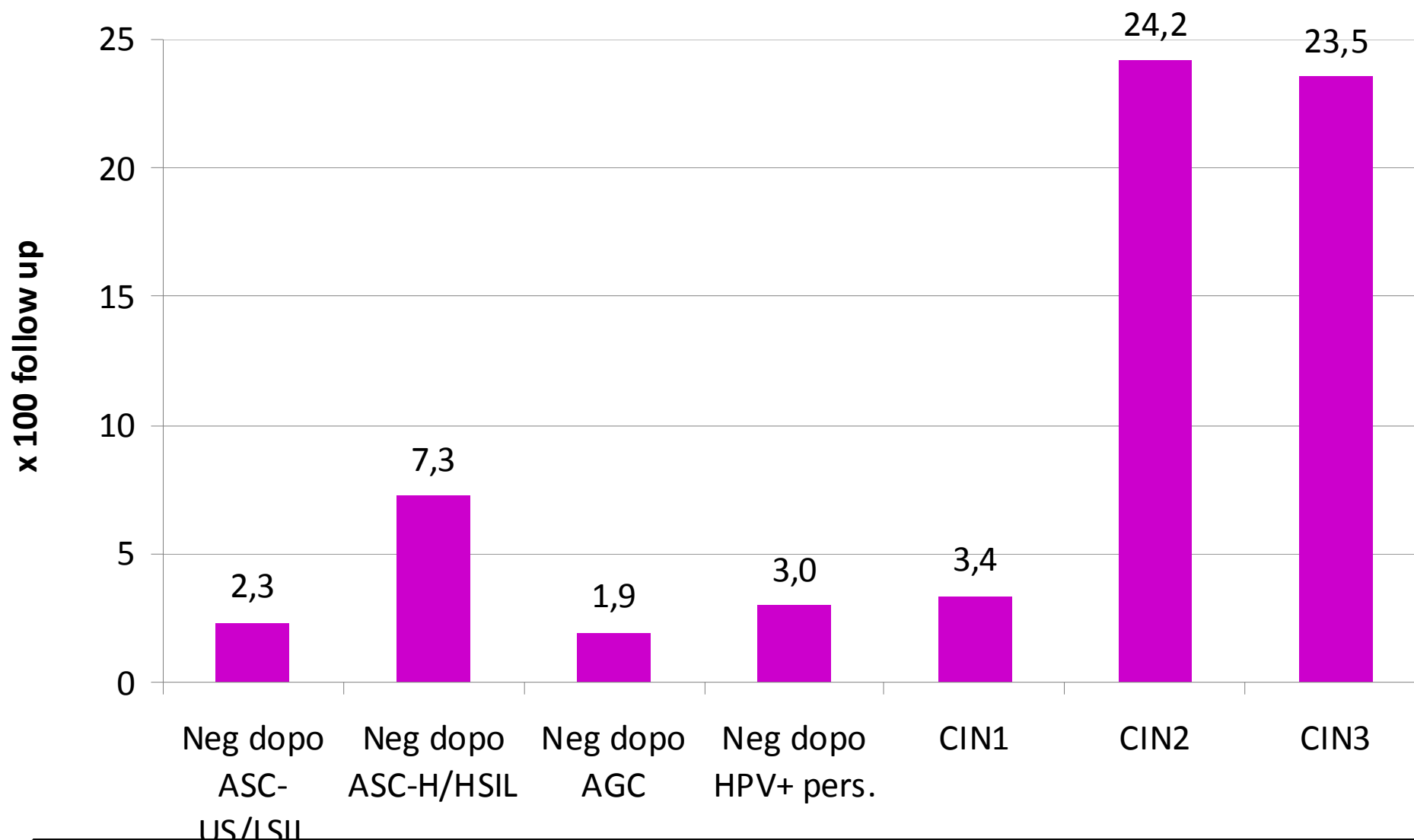


## Dopo colposcopia negativa, con HPV persistente (n=613)



3. Esito dei follow up  
dopo una colposcopia  
negativa

# Tasso di identificazione di CIN2+ dopo colpo negativa, per esito della prima colposcopia (%)



N°	5153	620	727	67	2028	120	34
----	------	-----	-----	----	------	-----	----



UTILIZZO DEL TEST HPV-HR  
NEL TRIAGE DELLE ASC-US,  
DELLE L-SIL IN DONNE CON PIU'  
DI 35 ANNI, NEL FOLLOW-UP DELLE  
DONNE CON CITOLOGIA ASC-US+  
DOPO UN APPROFONDIMENTO  
DI SECONDO LIVELLO NEGATIVO  
PER CIN2+ E NEL FOLLOW-UP  
DOPO TRATTAMENTO DELLE LESIONI  
CIN2-3: AGGIORNAMENTO 2012





**Convegno GISCI**

# LIVELLO DELLE EVIDENZE

- **I Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati.**
- **II Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato.**
- **III Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi.**
- **IV Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi.**
- **V Prove ottenute da studi di casistica («serie di casi») senza gruppo di controllo.**
- **VI Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee guida o consensus conference.**

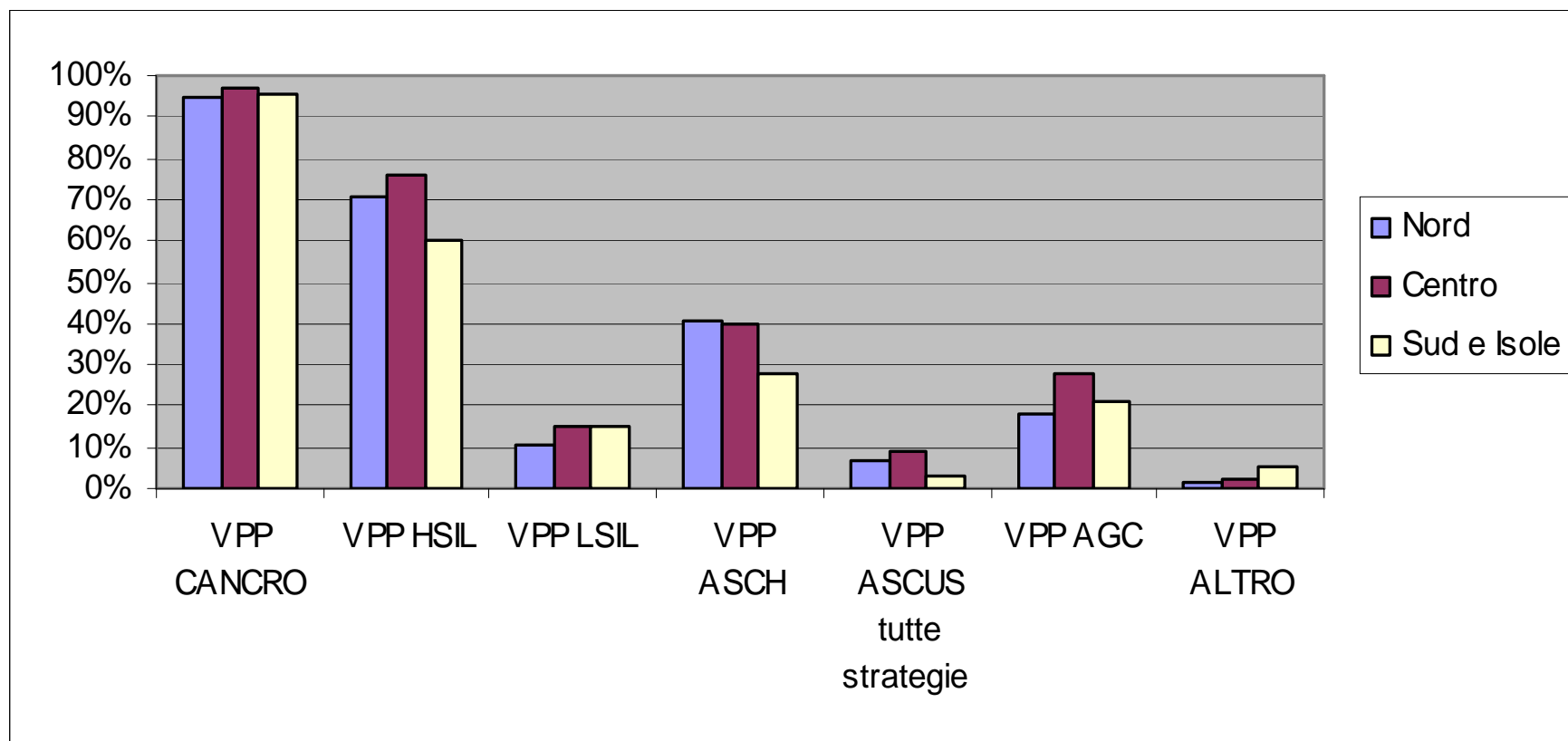
# Forza delle raccomandazioni

- **A**
  - L'esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità,
- **B**
  - Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba sempre essere raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata.
- **C**
  - Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento.
- **D**
  - L'esecuzione della procedura non è raccomandata.
- **E**
  - Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura.

# Il test HPV come indicatore di recidiva

- Il GISCi ritiene che vi siano sufficienti evidenze scientifiche per promuovere l'utilizzo del test HPV HR nel follow-up di pazienti trattate per lesioni CIN2-3 (Livello delle evidenze 1; **forza della raccomandazione A**, vedi Appendice).
- Il suo possibile utilizzo deve essere vincolato alla definizione di protocolli condivisi con le maggiori Società Scientifiche.

Figura 1: VPP per CIN2+ per categoria diagnostica. Survey GISCi 2010 riferita ai dati 2009.



# Raccomandazione GISCi

Gestione delle donne con citologia ASC-US e approfondimento di 2° livello negativo per CIN2+

- Per le donne ASC-US/HPV-hr positivo con approfondimento di 2° livello negativo per CIN2+ è fortemente raccomandata la ripetizione di un test HPV-hr dopo 1 anno.
- Livello III Forza A
- In caso di test HPV-hr negativo la donna rientra nello screening.
- Livello I Forza A
- In caso di test HPV-hr positivo la donna viene invitata a ripetere una colposcopia.
- Livello III Forza B
- In quest'ultimo caso, se anche il nuovo approfondimento di 2° livello sarà negativo per CIN2+, la donna sarà invitata a ripetere il HPV-hr dopo 12 mesi. In caso di HPV-hr negativo, la donna rientrerà nei normali intervalli di screening. In caso di positività la donna sarà invitata a ripetere la colposcopia e un Pap test.

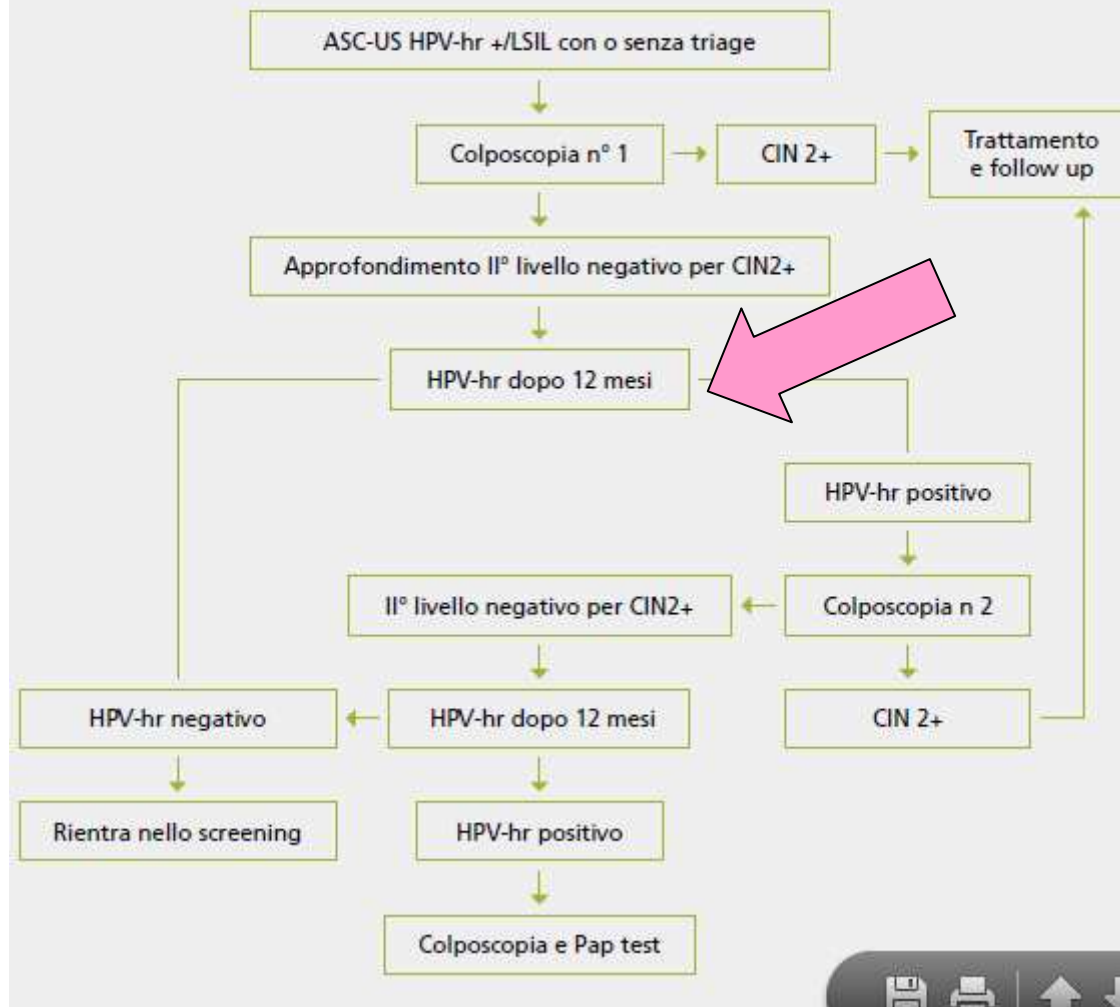
# Raccomandazione GISCi

Gestione delle donne con citologia L-SIL e  
approfondimento di 2° livello negativo per CIN2+

- In caso di approfondimento di 2° livello negativo per CIN2+, la donna viene richiamata dopo un anno per effettuare un test HPV-hr .
- Livello III **Forza A**
- In caso di test HPV-hr negativo, la donna rientra nel normale intervallo di screening.
- Livello I **Forza A**
- In caso di HPV-hr positivo la donna viene inviata in colposcopia
- Livello III **Forza B**
- In quest'ultimo caso, se il 2° livello è negativo per CIN2+, la donna verrà invitata a ripetere un test HPV-hr dopo 12 mesi. In caso di positività di questo ulteriore test HPV-hr la donna sarà invitata a ripetere una colposcopia e il Pap test.



Figura 3: Algoritmo di gestione delle donne con citologia ASC-US e test HPV-hr positivo e delle L-SIL con o senza triage



# Raccomandazione GISCi

## Gestione delle donne con citologia ASC-H e H-SIL e approfondimento di 2° livello negativo per CIN2+

- 1) Se nella prima colposcopia la giunzione è visualizzata e l'eventuale biopsia non ha evidenziato alcuna lesione di alto grado, la donna viene invitata ad effettuare dopo 6 mesi una nuova colposcopia, un test HPV-hr e un Pap test. Il Pap test è particolarmente consigliato nel caso di una citologia iniziale ASC-H. (figura 4)
- Livello III **Forza B**
- a) Se dopo sei mesi l'approfondimento di 2° livello è positivo per CIN2+ si invia la donna al trattamento.

# **Raccomandazione GISCi Gestione delle donne con citologia ASC-H e H-SIL e approfondimento di 2° livello negativo per CIN2+**

- **b) Se dopo sei mesi l'approfondimento di 2° livello risulta ancora negativo, i.e. l'istologia non individua lesioni CIN2+ o la colposcopia non individua aree sospette su cui effettuare la biopsia, e il test HPV-hr e il Pap test sono negativi, la donna viene invitata a ripetere un test HPV-hr e un Pap test dopo 12 mesi**
- **b1) se dopo 12 mesi il Pap test dà un esito di H-SIL, ASC-H o AGC, si invia la donna a colposcopia, indipendentemente dal risultato del test HPV-hr.**
- **b2) se dopo 12 mesi il test HPV-hr si conferma negativo e il Pap test è negativo la donna rientra nel normale intervallo di screening.**
- **Per uscire dal follow-up è quindi necessario avere due colposcopie negative, due HPV-hr negativi e un Pap test negativo.**

# Raccomandazione GISCi

## Gestione delle donne con citologia ASC-H e H-SIL e approfondimento di 2° livello negativo per CIN2+

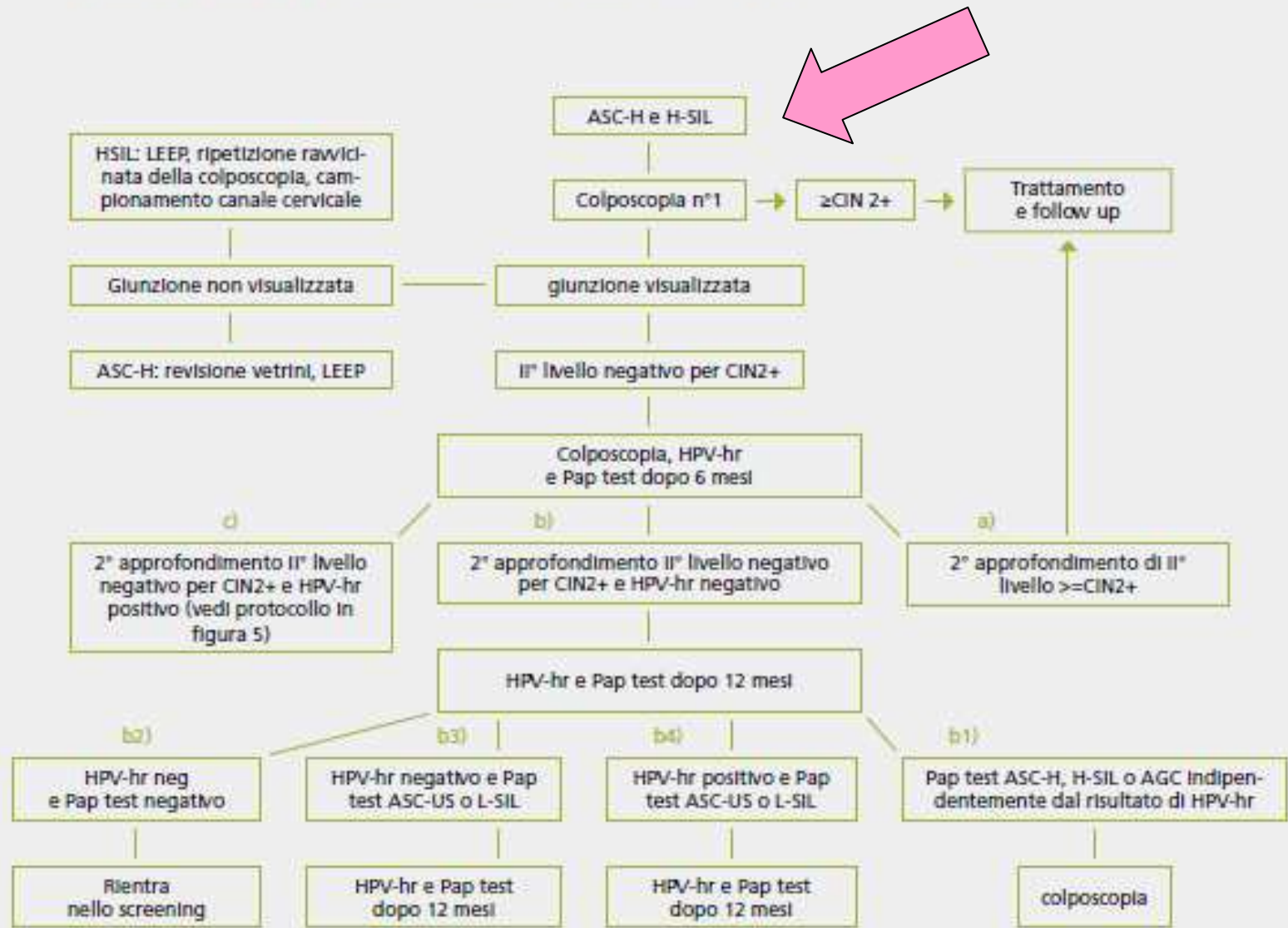
- b3) se dopo 12 mesi il test HPV-hr si conferma negativo ma il Pap test dà un esito di ASC-US o LSIL, si invita la donna a ripetere un test HPV-hr e un Pap test dopo 12 mesi
- b4) se dopo 12 mesi il test HPV-hr diventa invece positivo e il Pap test è negativo o dà un esito di ASC-US o LSIL, si invita la donna a ripetere un test HPV-hr e un Pap test dopo 12 mesi.
- Livello III **Forza A**

# Raccomandazione GISCi

## Gestione delle donne con citologia ASC-H e H-SIL e approfondimento di 2° livello negativo per CIN2+

- Se nella prima colposcopia la giunzione non è visualizzata, possono essere prese in considerazione le seguenti opzioni (figura 4) :
- Per l'HSIL
- ripetizione della colposcopia a intervallo ravvicinato
- campionamento del canale cervicale
- LEEP diagnostica
- Per l'ASC-H
- revisione del vetrino:
  - se alla revisione il vetrino risulta negativo, ASC-US o L-SIL, si ripete il test HPV-hr dopo un anno.
  - se la revisione conferma una citologia ASC-H si effettua un campionamento del canale cervicale
- LEEP diagnostica
- Livello V Forza B

Figura 4: Algoritmo di gestione delle donne con citologia ASC-H e H-SIL



# Raccomandazione GISCI

## **Gestione delle donne con citologia AGC e approfondimento di 2° livello negativo per CIN2+**

- Nelle donne con citologia AGC si consiglia di effettuare un test HPV-hr al momento della colposcopia, a meno che il test non sia già disponibile come test di primo livello. Il test HPV-hr aiuterà ad escludere l'origine cervicale delle lesioni ghiandolari in caso di negatività della colposcopia.

## **Abstract Presentazione 24 Maggio 2013**

**Utilizzo del test per il papillomavirus umano ad alto rischio (HPV-hr) nel follow-up delle donne con anormalità citologica e senza evidenza di lesioni di alto grado alla colposcopia**

F. Carozzi, C.B. Visioli, M. Confortini, A. Iossa, P. Mantellini, E. Burroni, M. Zappa

**ACKNOWLEDGMENTS:** We thank Stefano Ciatto and Silvia Cecchini for initiating the study



## Il follow-up delle lesioni precancerose: l'esperienza fiorentina nell'era del test HPV

- The probability of developing CIN2+ on follow-up time was 0.44% for hr-HPV-negative women (95% CI 0.1-3.1) and 41.8% (95% CI 31.8-53.5) for hr-HPV-positive women
- Tra le donne HPV positive, un Pap test indice ASC-H or AGC , risultava un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di CIN2+, aumentando la probabilità di 2 e 5 volte rispettivamente
- Moreover the high reproducibility of validated hr-HPV test for screening programs could be a chance for a standardized protocol and the absence of borderline diagnoses simplifies the follow-up after a positive test

## Il follow-up delle lesioni precancerose: l'esperienza fiorentina nell'era del test HPV

- In women with hr-HPV positive ASC-US and no CIN2+ lesions, a hr-HPV testing after one year could avoid the 30% of colposcopies in the follow-up.
- In women with the other cytological abnormalities (ASC-H, L-SIL, H-SIL, AGC) an hr-HPV testing after one year could avoid about 33% (226/676) of colposcopies in the follow-up.

Lo stesso test per screening e follow-up post colpo?

Test validati per lo screening:

- Hc2 13 tipi , no genotyping, viral load
- Roche 14 tipi, partial genotyping
- Abbott 14 tipi, partial genotyping
- Cervista 13 tipi, partial genotyping
- .....

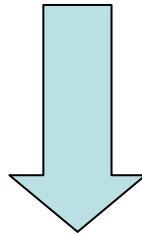
.... Cosa possiamo aggiungere senza costi aggiuntivi

## Il follow-up delle lesioni precancerose: l'esperienza fiorentina nell'era del test HPV Hc2 e Carica virale semiquantitativa

- In the multivariate analysis restricted only to hr-HPV positive women (Table 5), we included also the viral load as predictive factor.
- It resulted a statistically significant independent factor of risk of developing a CIN2+ lesion.
  - the proportion of CIN2+ lesions occurred in follow-up increases as viral load increases:
    - 10.1% between 1 and 9 RLU/CO
    - 20.4% between 10-99 RLU/CO
    - 28.7% when the viral load is higher than 99 RLU/CO,  $p=0.001$ .
- It is worth noting that the risk grows with the increase of viral load:
  - HR=2.5 (95% CI 1.2-5.3) for viral load =10-99 RLU/CO and HR=4.1 (95%CI 2.0-8.3) for RLU/CO higher than 99.

Il follow-up delle lesioni precancerose:  
l'esperienza fiorentina nell'era del test HPV  
Valutazione modelli di rischio per lo sviluppo di CIN2+

155 soggetti con 2 test hr-hpv



- Valutazione della differenza, in scala logaritmica, della carica virale dei due test (incremento/decremento):
  - Incremento altamente significativo per sviluppo CIN2+ indipendentemente dal livello di carica virale al primo test

# Long-term CIN3+ risk in women with abnormal cytology: role of hr-HPv testing: **Typing RESULTS**

Kochen, Berkhof, Snijders, Meijer et al 2012 BMJ

- Only 3 (2.9%) of 105 CIN3+ lesions were found in women who were hrHPV negative at baseline.
- In hr-HPV positive women, the most prevalent type was
  - HPV16 (46.3%), HPV31 (12.8%), HPV18 (9.7%) and HPV33 (7.9%).
- The 5-year CIN3+ risk of women infected with HPV16 was higher than that of women infected with other hrHPV types:
  - 56.5% (95% CI 46.5–66.0) in HPV16-positive women
  - 36.5% (27.9–46.1) in nonHPV16-positive women
- The risks in the subsequent 5 years were:
  - 0.01% (95% CI 0.0–10.7) in HPV 16 positive
  - 3.4% (0.8–12.2) in nonHPV16-positive
- In younger women (<30 years), HPV16-positive women had a significantly higher 5-year CIN3+ risk than nonHPV16-positive women :
  - 61.5% (95% CI 46.8–74.4) in HPV 16 positive
  - 19.9% (10.6–34.3) in nonHPV16-positive women
- In older women (≥30 years), we found no difference in CIN3+ risk between HPV16-positive women and nonHPV16-positive women .
  - 52.1% (95% CI 38.9–65.1) in HPV 16 positive
  - 51.1% (39.1–63.0) . in nonHPV16-positive women

# Long-term CIN3+ risk in women with abnormal cytology: role of hr-HPv testing: RESULTS

Kochen, Berkhof, Snijders, Meijer et al 2012 BMJ

- Almost half of all hrHPV-positive women were infected with HPV16;
- these women had a significantly higher CIN3+ risk than the women infected with other hrHPV types
- This risk difference was only found in younger women (<30 years), while in older women (≥30 years) the risks between women positive for HPV16 and women positive for other hrHPV types were similar.
- This is in line with other studies that found that the mean age of women with HPV16-associated cancer was significantly lower than of nonHPV16-associated cancer.

## RISK OF INCIDENT CERVICAL NEOPLASIA ACCORDING TO DIFFERENT CHARACTERISTICS OF HUMAN PAPILLOMAVIRUS STATUS\* AT ENROLMENT AND FOLLOW UP

HPV status	Cytologically normal	High grade lesions	
		No	O.R. (95% CI)
Enrolment/follow up:			
Negative/negative	451	2	1.0
Positive/positive (not identical HPV types)	17	13	192.7 (37.5 to 988.7)
Positive/positive (identical HPV types)	19	48	813.0 (168.2 to 3229.2)



**Figura 1:**

Algoritmo dello screening con test HR-HPV come test di screening primario.

**11. L'algoritmo**

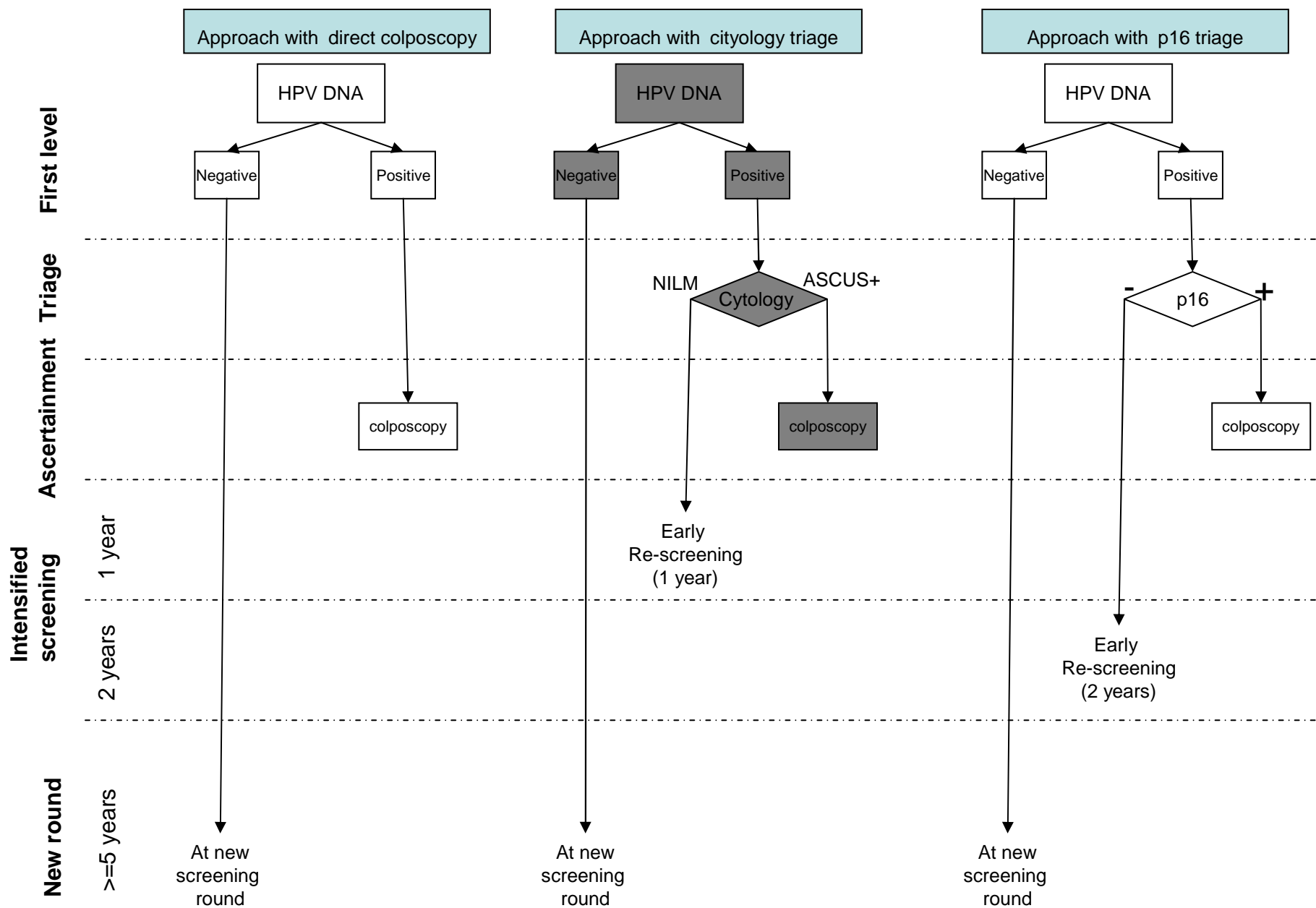


Figure 2: Management of HPV positive women



**Grazie!**