

**Azienda Ospedaliera
Città della Salute e
della Scienza di Torino**

“LA DISPLASIA CERVICALE: FOLLOW UP...FOLLOW UP... FOLLOW UP...”

IN RICORDO DI GIOIA MONTANARI

TORINO, 17 GIUGNO 2013

IL FOLLOW UP CITOLOGICO

Come (*G. Tinacci*)

Quanto, quando, perché (*M.R. Giovagnoli*)

Dalle linee guida della Società Italiana di Colposcopia

- Sicuramente la paziente con **SIL di alto grado** (o positività citologica per sospetto carcinoma), deve essere inviata ad esame colposcopico
- Se positivo....
- In caso di CIN I all'istologia, si può riinviare la paziente ad un secondo controllo **dopo tre mesi**, ma solo se la GSC è visibile.
- Se, al contrario, non è visibile, in considerazione della iniziale diagnosi citologica di H-SIL, si raccomanda un trattamento escissionale.
- Infine se al primo controllo colposcopico nessuna lesione è ritrovata si rimanda ad un secondo controllo **colposcopico e citologico a tre mesi**.
- Anche in questo caso viene raccomandato un accurato studio del canale cervicale.
- Con GSC non visibile, colposcopia negativa, ma Pap test ancora positivo, viene raccomandato un trattamento escissionale diagnostico.

Controllo post trattamento

- Il controllo post trattamento deve essere inteso come controllo colposcopico **e citologico**.
- **Riteniamo ancora valida la raccomandazione di eseguire un controllo ogni 6 mesi per 2 anni**, dopo il trattamento distruttivo o escissionale. Trascorso questo periodo, normalmente viene consigliato il ritorno a screening e, quindi, ad un controllo citologico ogni 3 anni.
- Il Centro di riferimento può, comunque, ritenere **opportuno un controllo annuale per altri 5 anni**, considerando che la paziente trattata per CIN ha, anche dopo il trattamento, un rischio maggiore di sviluppare nuovamente una CIN o un carcinoma invasivo

prima di 3 mesi dal trattamento, è sconsigliato un prelievo citologico perchè risulterebbe falsato dagli esiti del trattamento stesso.

Quale controllo?

Alla luce dei dati della letteratura, viene ritenuta valida anche la seguente opzione:

colposcopia, citologia e HPV-test dopo 6 mesi:

- a- se negativi controllo (Pap-test e HPV-Test) a 12 mesi e poi (se negativi) ritorno a screening;
- b- se colposcopia e/o citologia fossero positivi:
 - percorso secondo grado della lesione;
 - se colposcopia e/o citologia fossero negativi, ma HPV positivo: controllo a 6 mesi.
 - Ci sarà un ritorno a screening dopo due controlli negativi consecutivi

Linee guida Società di Colposcopia Canadese (2012)

(Follow-up Post Treatment for CIN 2 or 3)

- Either option is acceptable:
- Women should be followed with cytology testing and colposcopy at 6-month intervals for 2 visits. If both cytology and any biopsies are negative, they will then return to screening.
- HPV testing at 6 months combined with cytology testing is acceptable. If both are negative, women may return to screening per provincial/territorial guidelines.

Five-year risk of recurrence after treatment of CIN 2, CIN 3, or AIS: performance of HPV and Pap cotesting in posttreatment management.

- The 5-year recurrent CIN 2+ risk after a negative posttreatment cotest 2.4% was lower than that following a
 - negative HPV test 3.7%, ($p = .3$)
 - negative Pap result 4.2%, ($p = .1$).
- Two negative posttreatment tests of each kind conferred slightly lower 5-year CIN 2+ risk than one
 - 2 negative cotests vs 1 = 1.5%
 - 2 negative HPV tests vs. 1 = 2.7
 - 2 negative Pap tests vs. 1 = 2.7%

Five-year risk of recurrence after treatment of CIN 2, CIN 3, or AIS: performance of HPV and Pap cotesting in posttreatment management.

CONCLUSIONS:

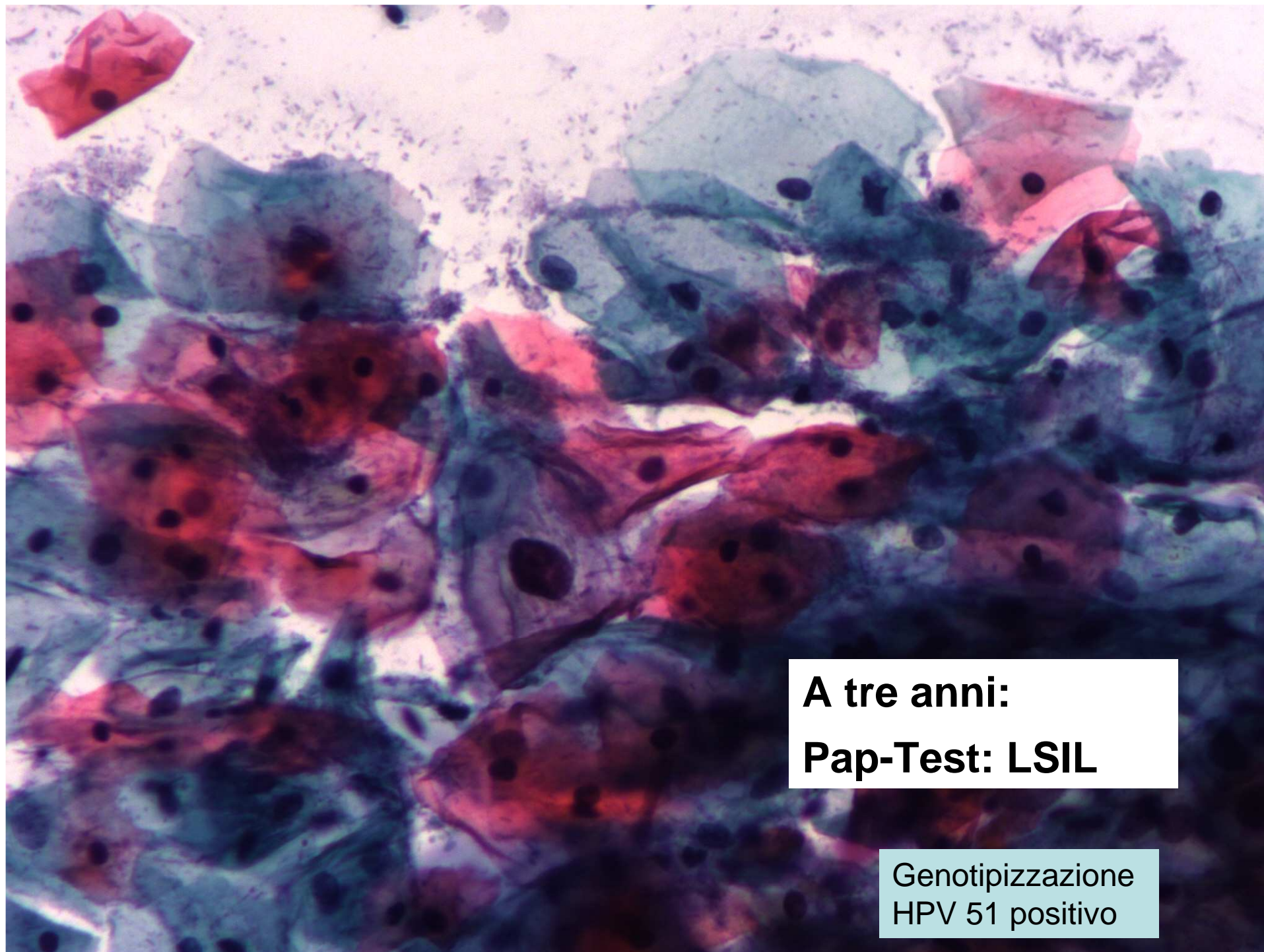
- Women with antecedent AGC/ASC-H/HSIL+ Pap results or those treated for CIN 3/AIS had a substantial risk of developing CIN 2+ posttreatment. On the basis of the principle of "equal management of equal risks," after negative test results posttreatment, **no subgroup of women achieved risk sufficiently low to return to 5-year routine screening.** However, negative cotests after treatment provided more reassurance against recurrent CIN 2+ than either negative Pap tests or HPV tests alone.

Usque tandem?

La storia inizia nel 2009 all' eta' di 33 anni

- Bio CIN 1-2
- A 3 mesi Pap: LSIL
- A 6 mesi Colpo positiva AnTZG1
- Bio: CIN1 su HPV
- Dopo altri 6 mesi Pap: negativo
- Dopo altri 6 mesi Pap negativo
- HC2 negativo (Alto e basso rischio)
- Dopo altri 6 mesi Pap : negativo
- Dopo altri 8 mesi: Pap negativo

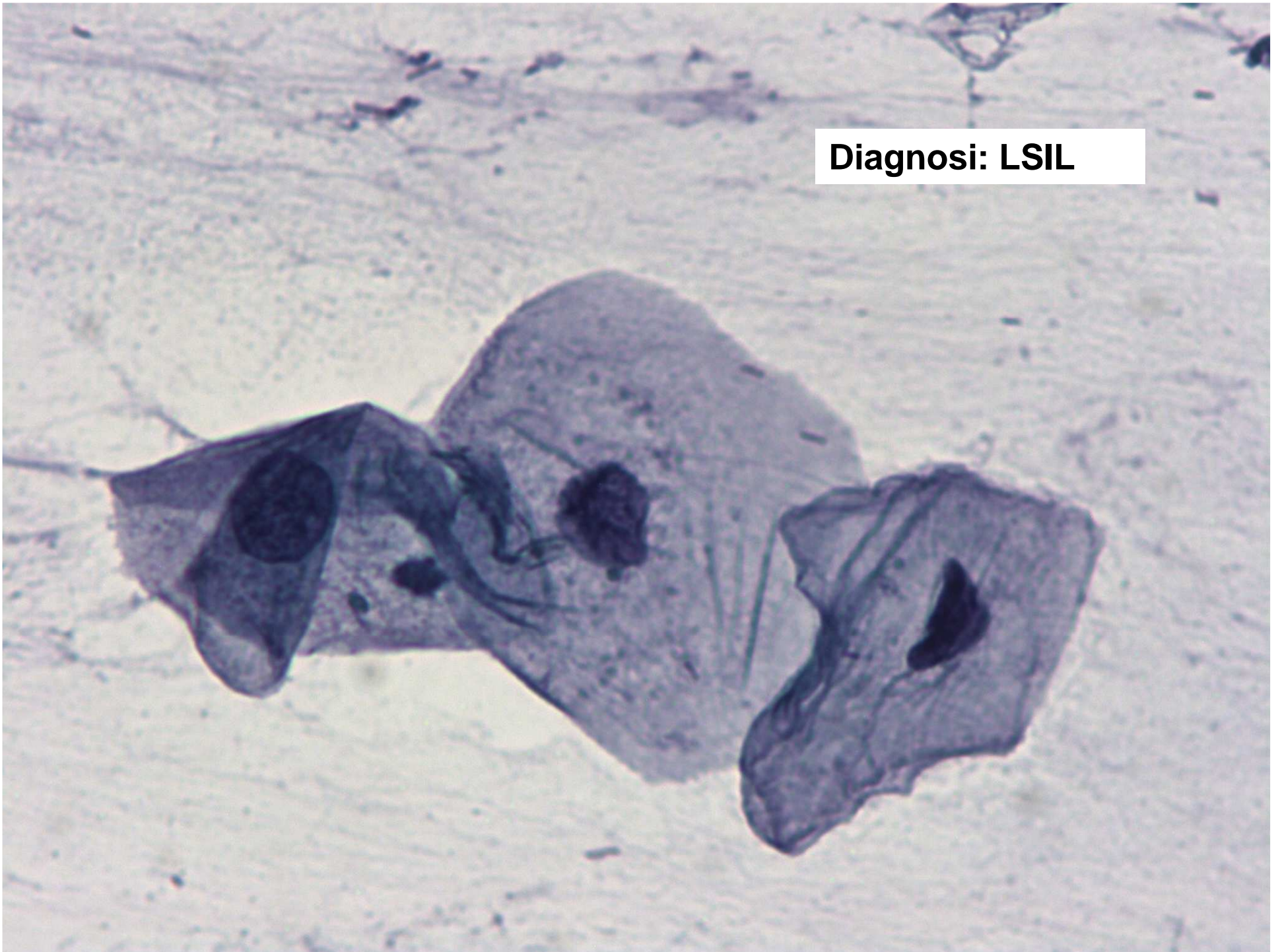
Nel frattempo sono passati oltre **2 anni** e tutto e' negativo



**A tre anni:
Pap-Test: LSIL**

Genotipizzazione
HPV 51 positivo

Diagnosi: LSIL



Diagnosi : LSIL

Domande:

Un follow-up di due anni puo' essere sufficiente?

No se parliamo di LSIL,ma....

Domanda: Si puo' parlare di ripresa?
O di reinfezione?

Parlerei genericamente di rischio

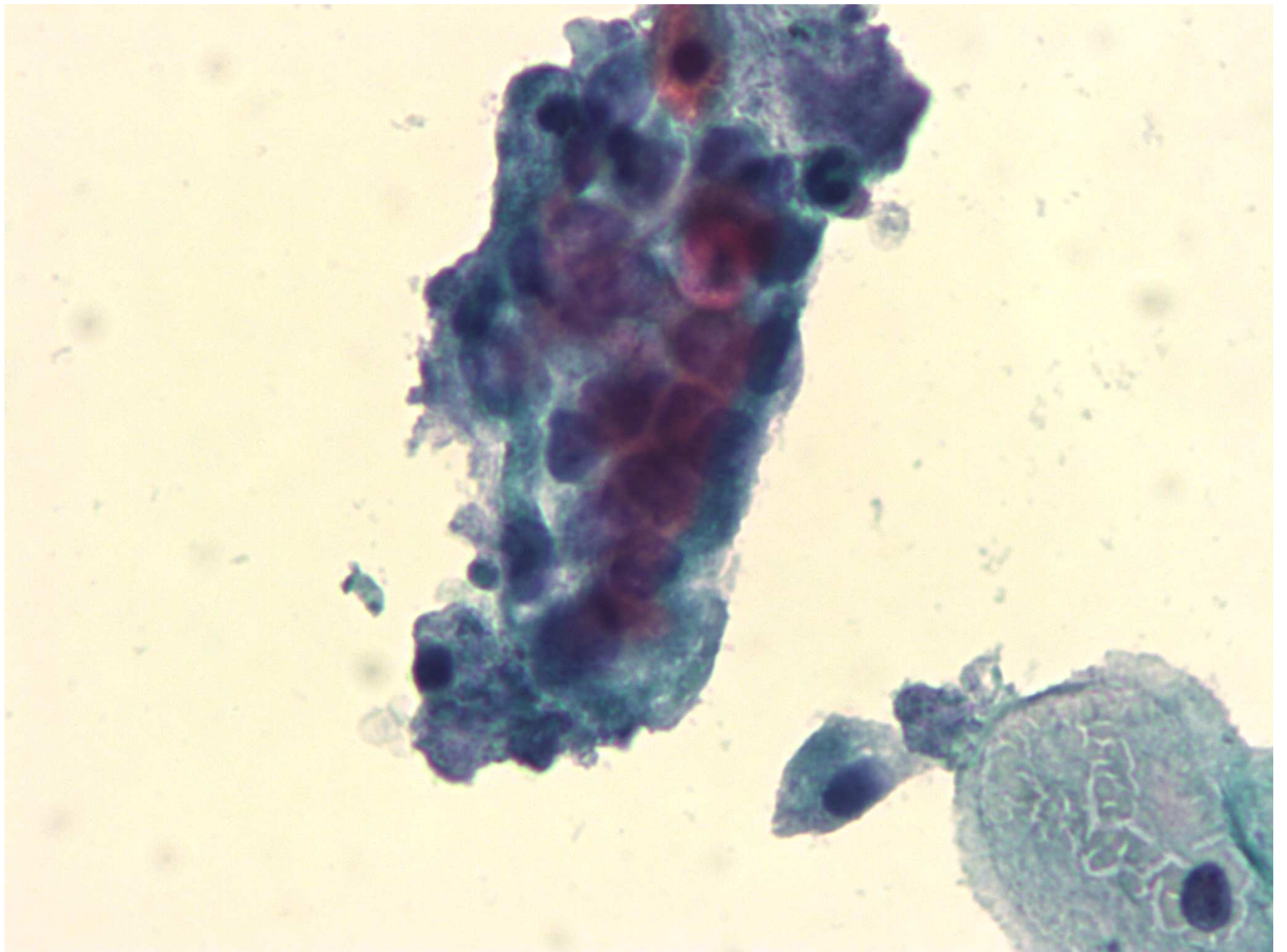
Non sempre è così' semplice

Storia

- Inizia nel 2011 all' età di 40 anni
- 05/2011 Pap-test: HSIL
- 12/2011 (nel frattempo intervento per cisti endometriosa)
- Pap-test: HSIL con probabile interessamento del canale
- Bio HSIL superficiale e ghiandolare
- 02/2012 Cono: HSIL superficiale e ghiandolare con interessamento dei margini

Pap-test a 3 mesi dalla conizzazione





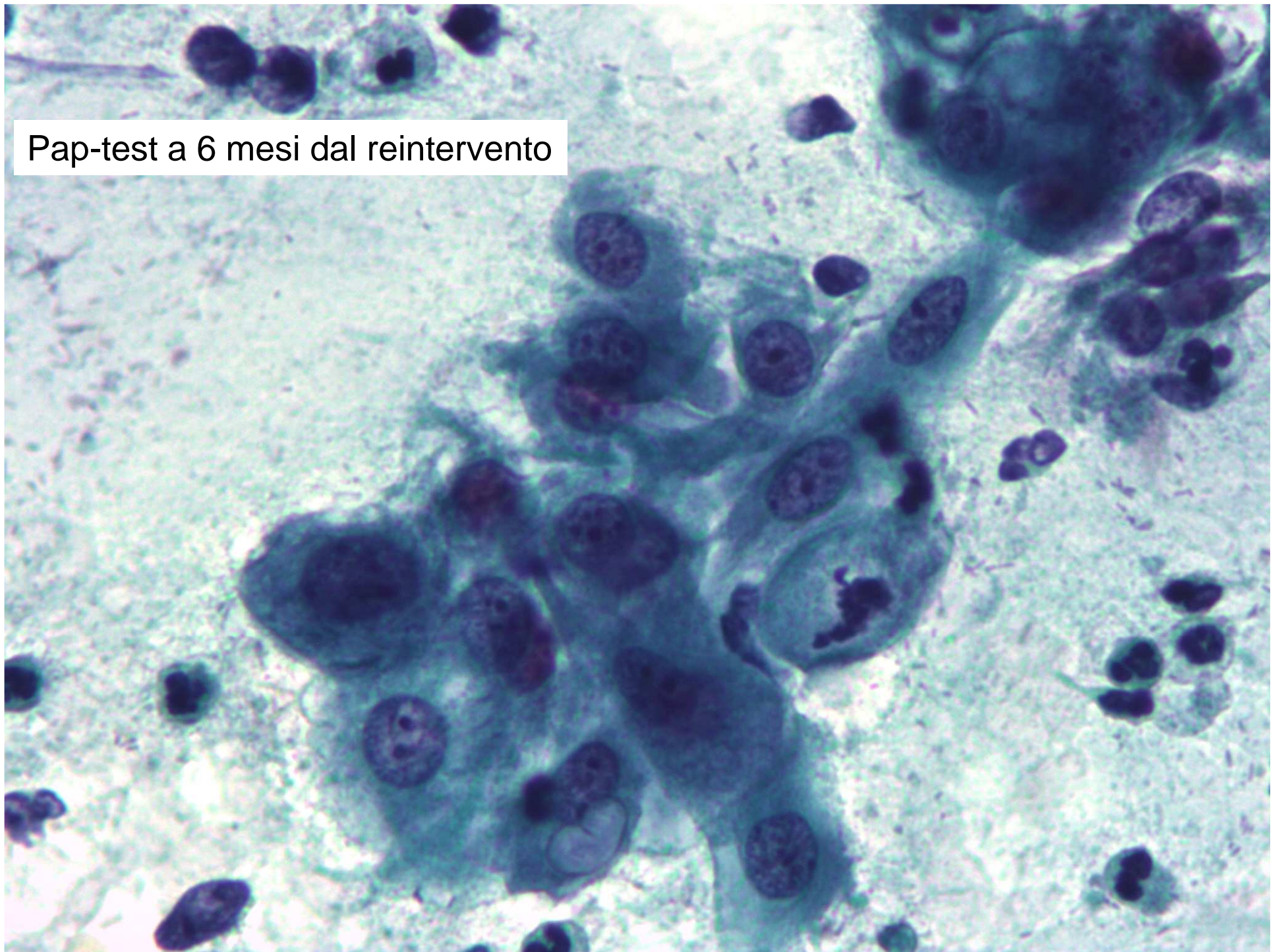
Non sempre è così' semplice

La storia continua

- 05/2012 Pap-test: Persiste HSIL con probabile interessamento del canale
HPV -DNA (Ibridazione Inversa – SPF 10 primer set):
Positivo 16
Bio: Cervice sede di HSIL
- 06/2012 Cono:CIN3 superficiale e ghiandolare

**Uno dei lumi ghiandolari presenta una
microarea di infiltrazione stromale
di 3 mm**

Pap-test a 6 mesi dal reintervento



Non sempre è così semplice

E non è finita...

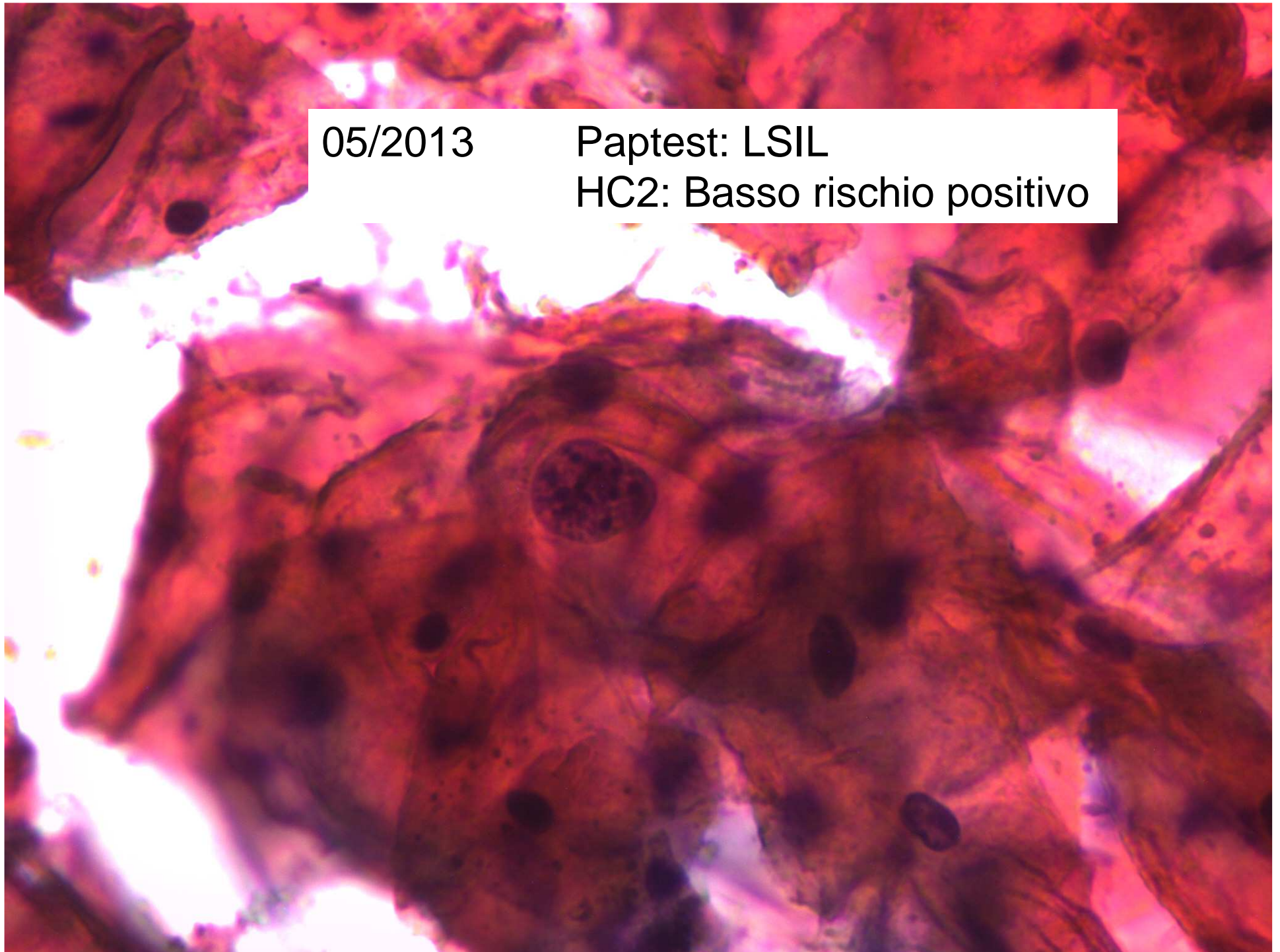
- 12/2012 Pap-test: “Repair”:
coesistono alcune atipie
Colpo: positiva
- 01/2013 Cono: Lesioni citopatiche da
virus (LSIL) Apice indenne

e attualmente...

05/2013

Paptest: LSIL

HC2: Basso rischio positivo



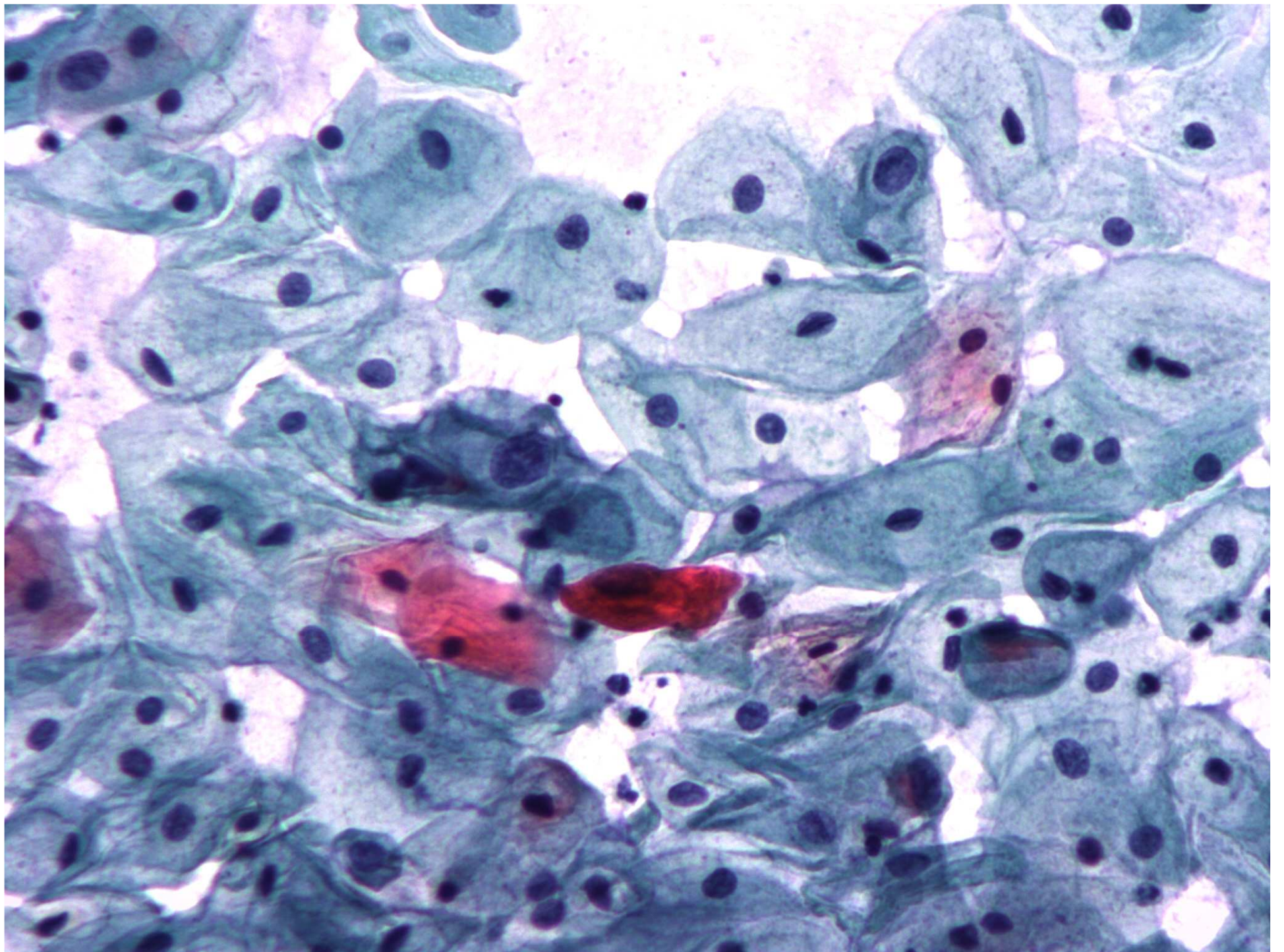
Una notazione e una domanda

Note: Sappiamo che il maggior fattore di rischio e' l'interessamento dei margini/apice cioe' l'estendersi della lesione nelle **cripte ghiandolari** oltre i margini di resezione.

Domanda: come continuare a seguire una donna che ha avuto un ca microinvasivo e tre conizzazioni e continua a presentare una lesione (LSIL con HPV basso rischio)?

Una storia iniziata bene

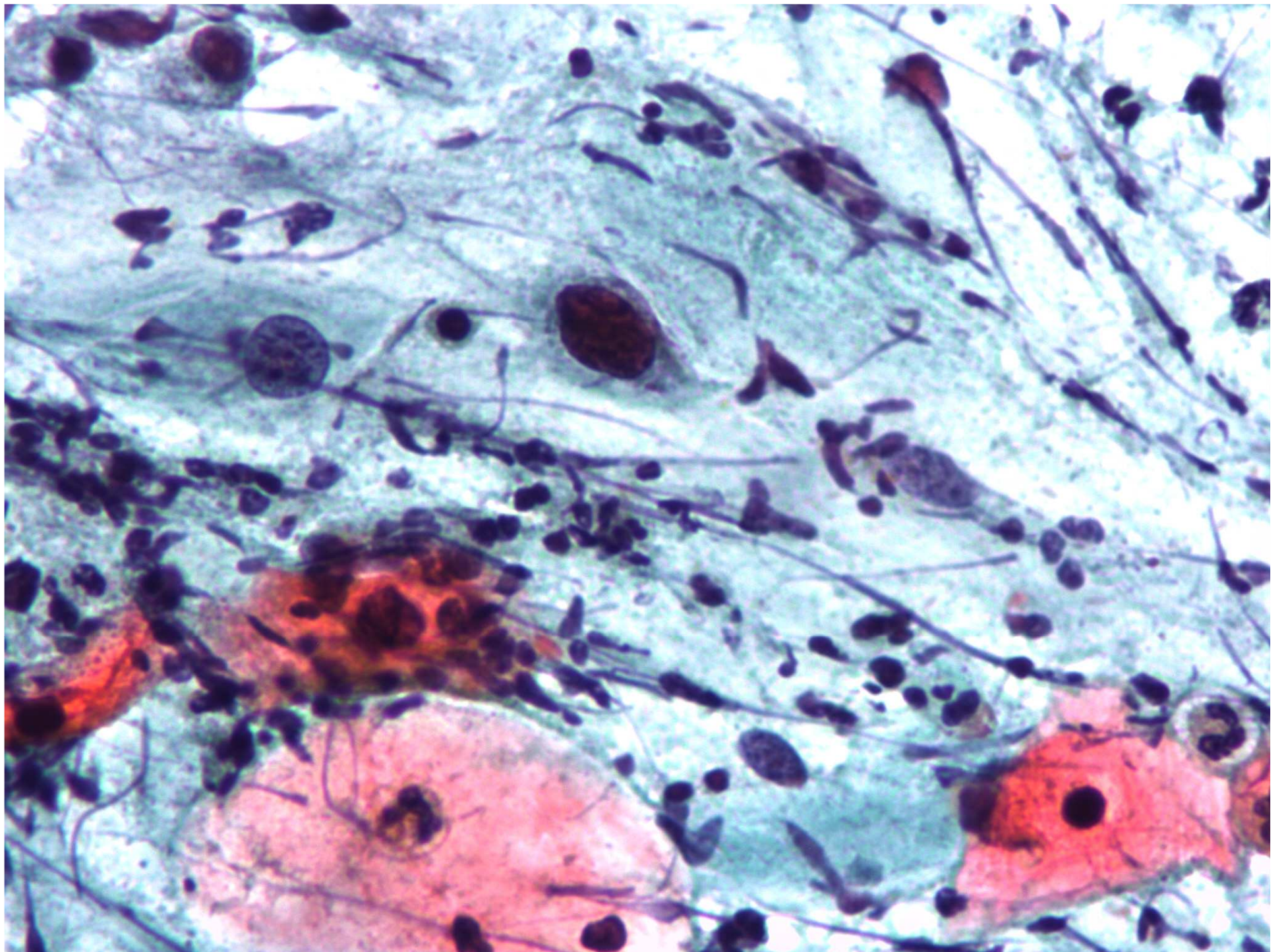
- La storia inizia nel 2005 all'età di 37 anni
- Inizia con un pap-test inadeguato per flogosi oscurante.
- 2005-2011 Sette Pap-test negativi
- 2012: Pap: LSIL ampiamente diffuso

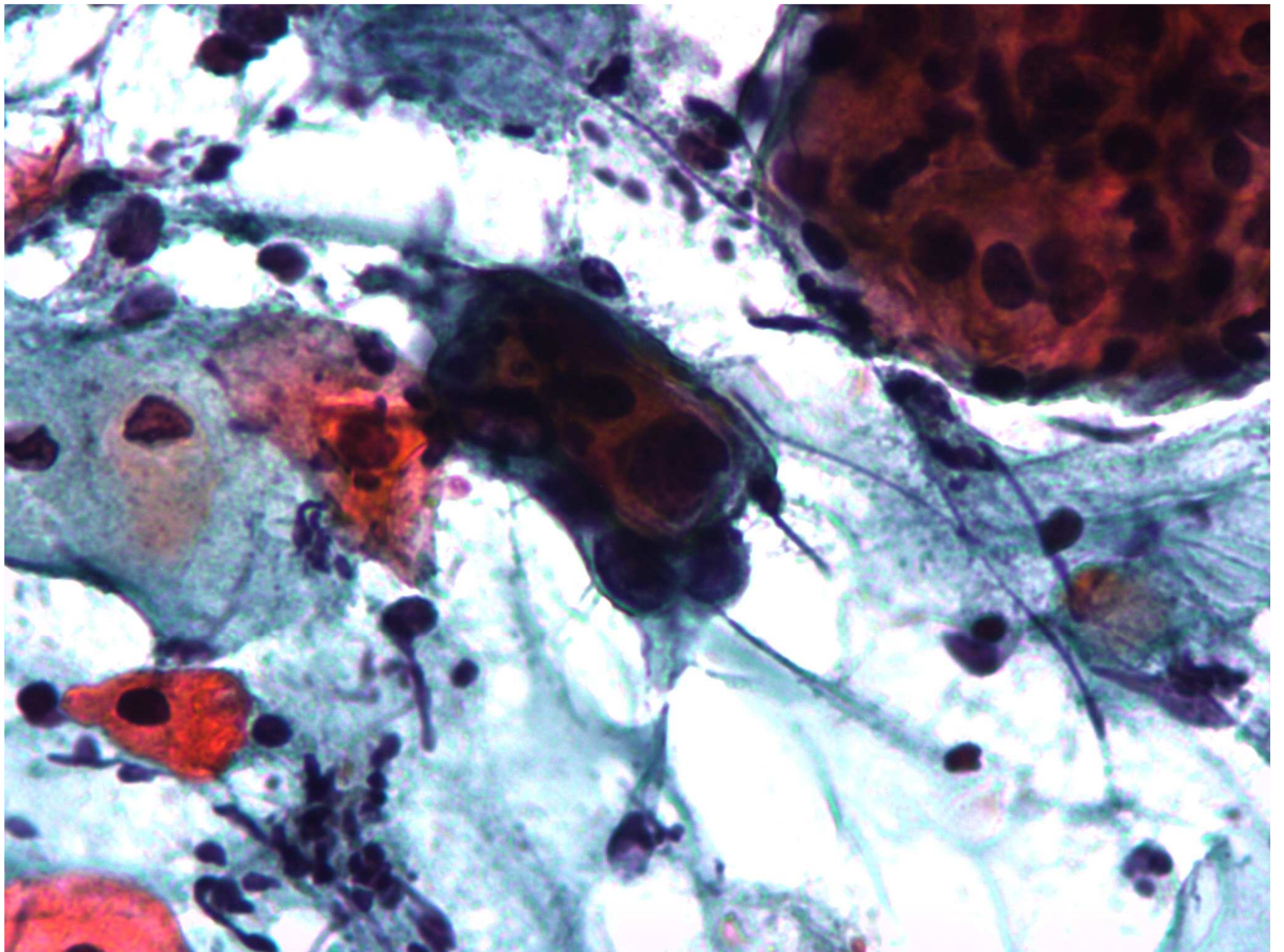


Una storia iniziata bene

22/05/2013 (dopo sei mesi, nell' intervallo prelievo
endometriale, negativo)

- Colpo positiva (AntzG?)
- Bio: condiloma piano
- Contestualmente rifatto PapTest





Perché questa differenza?

Ho rivisto i penultimi tre Pap-test:

- Quello positivo del 2012
- I due negativi precedenti
 - 2010
 - 2011

**NESSUNO AVEVA ELEMENTI DEL
CANALE**

L'ultimo SI

Una riflessione

Quando parliamo di una citologia di Follow-up (o di triage)

- E' sufficiente dire che c'e' una lesione (e di che grado) e disinteressarsi del fatto se il canale e' rappresentato o meno?

L'interessamento ghiandolare potrebbe avere una rilevanza biologica e clinica?

Nel caso andrebbe segnalato al colposcopista?

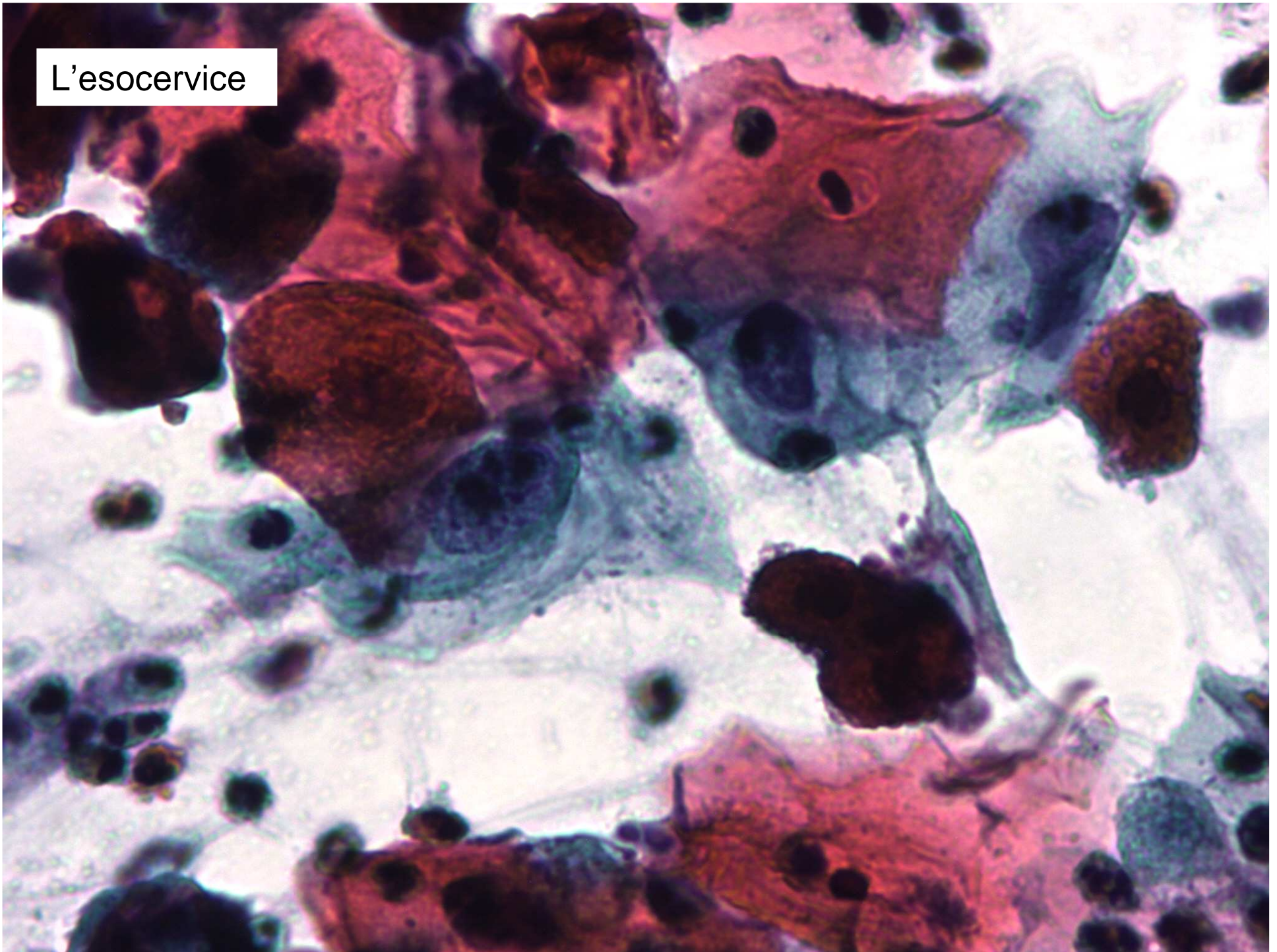
Due casi apparentemente simili

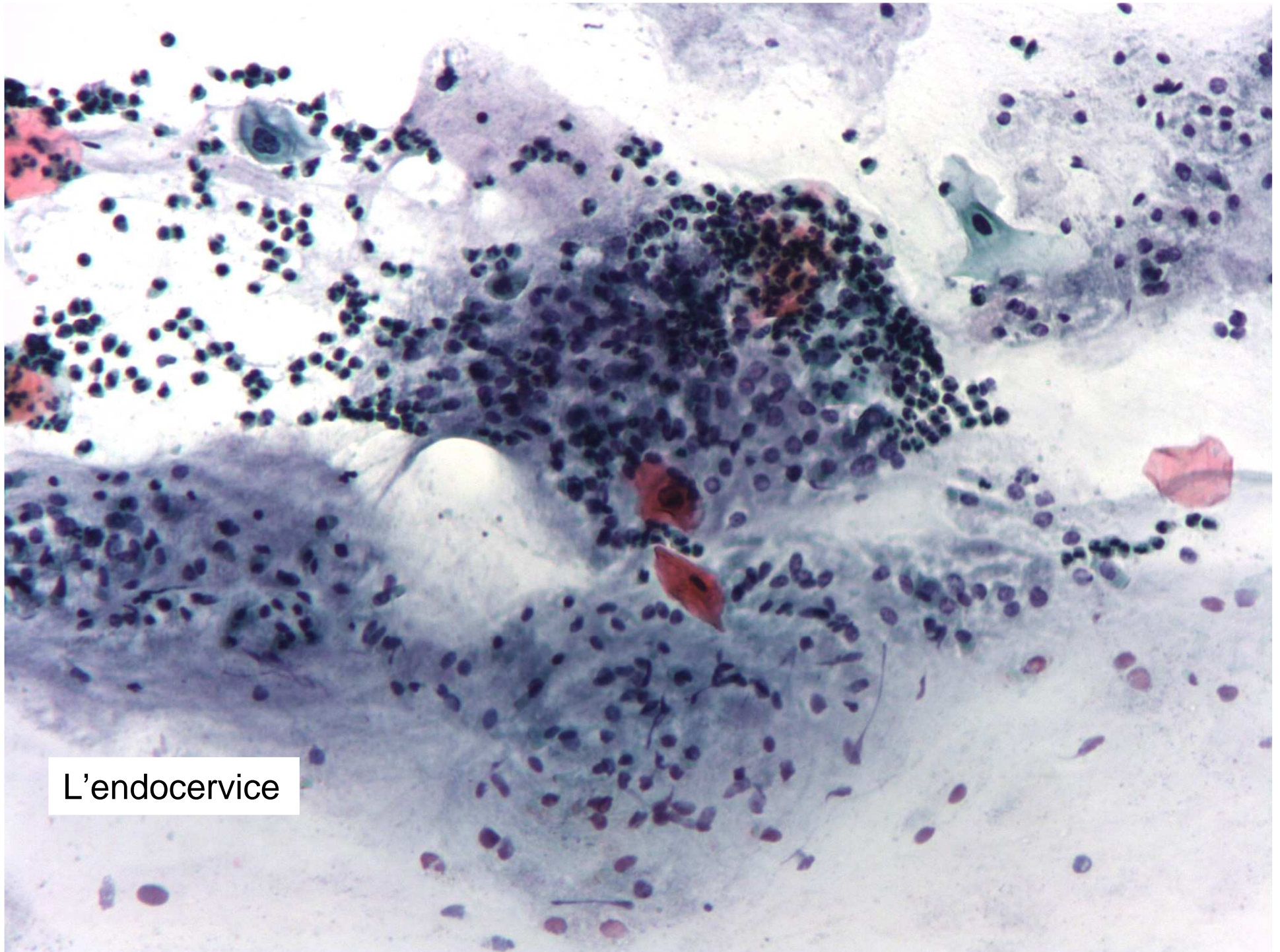
Una storia “superficiale”

La storia inizia nel maggio 2011 all'età di 39 anni

- 05/2011 Pap-Test: LSIL
HPV -DNA (Ibridazione Inversa – SPF 10 primer set): **Positivo 18, 31**
mRNA (PreTect HPV Proofer) **Positivo 31**
- 06/2012 Bio: 1) CIN1 Su HPV
2) Condiloma
mRNA (PreTect HPV Proofer) **Negativo**
- 10/2012 Pap-Test: LSIL ampiamente diffuso
(rappresentativo della componente endocervicale)

L'esocervice





L'endocervice

Una storia superficiale

Conclusione:

02/05/2013

- **PapTest LSIL (vedi foto)**

04/06/2013

- **Bio: CIN1 su condiloma**

Due casi apparentemente simili

Una storia iniziata male

17/05/2013 La signora, di anni 32 anni, afferisce al Pronto Soccorso dell' Azienda Ospedaliera S. Andrea per dolori addominali.

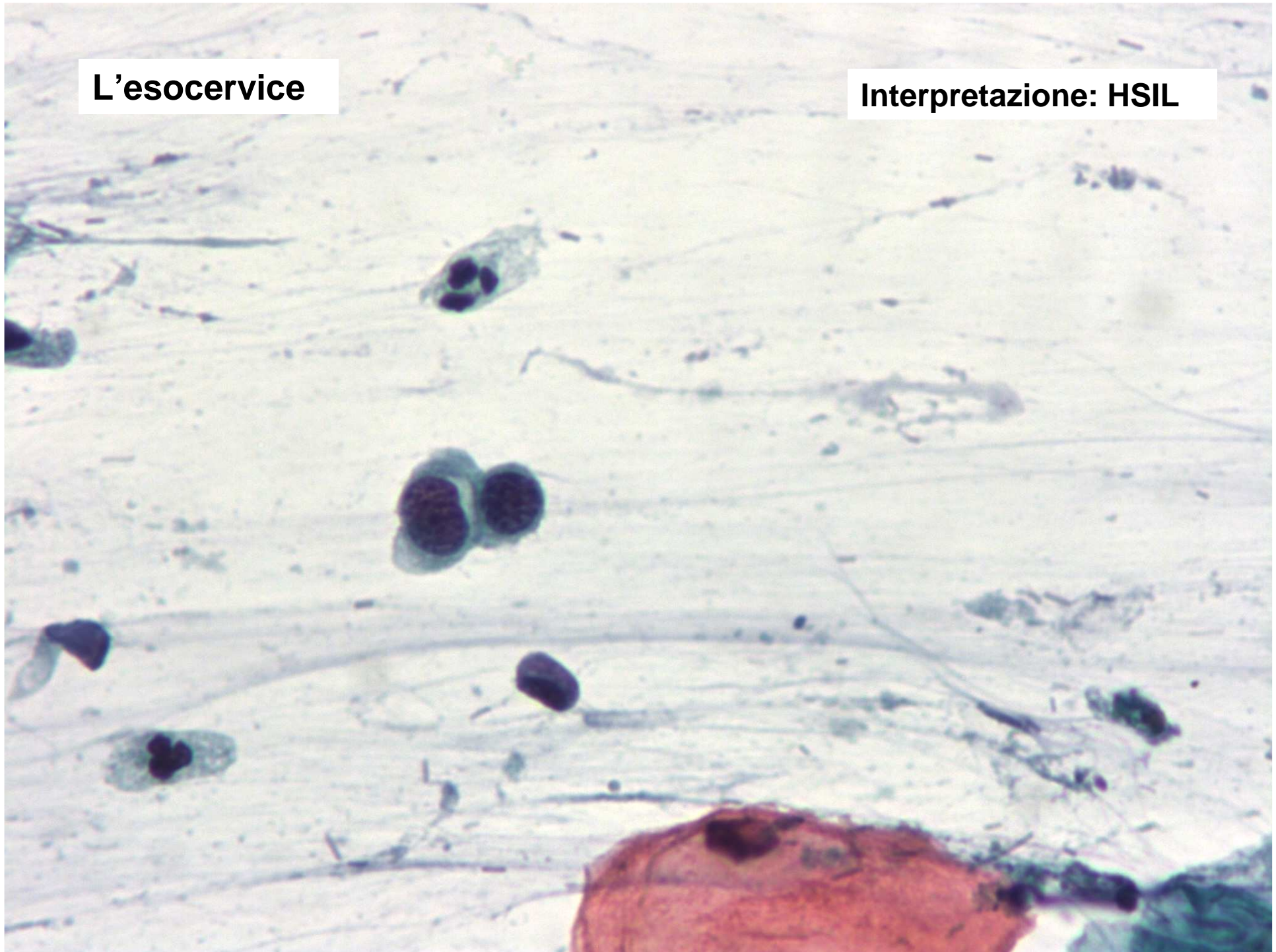
Viene inviata al reparto di Chirurgia d'Urgenza che richiede una consulenza ginecologica.

Risulta non aver effettuato recentemente il pap-test pertanto le viene eseguito un prelievo.

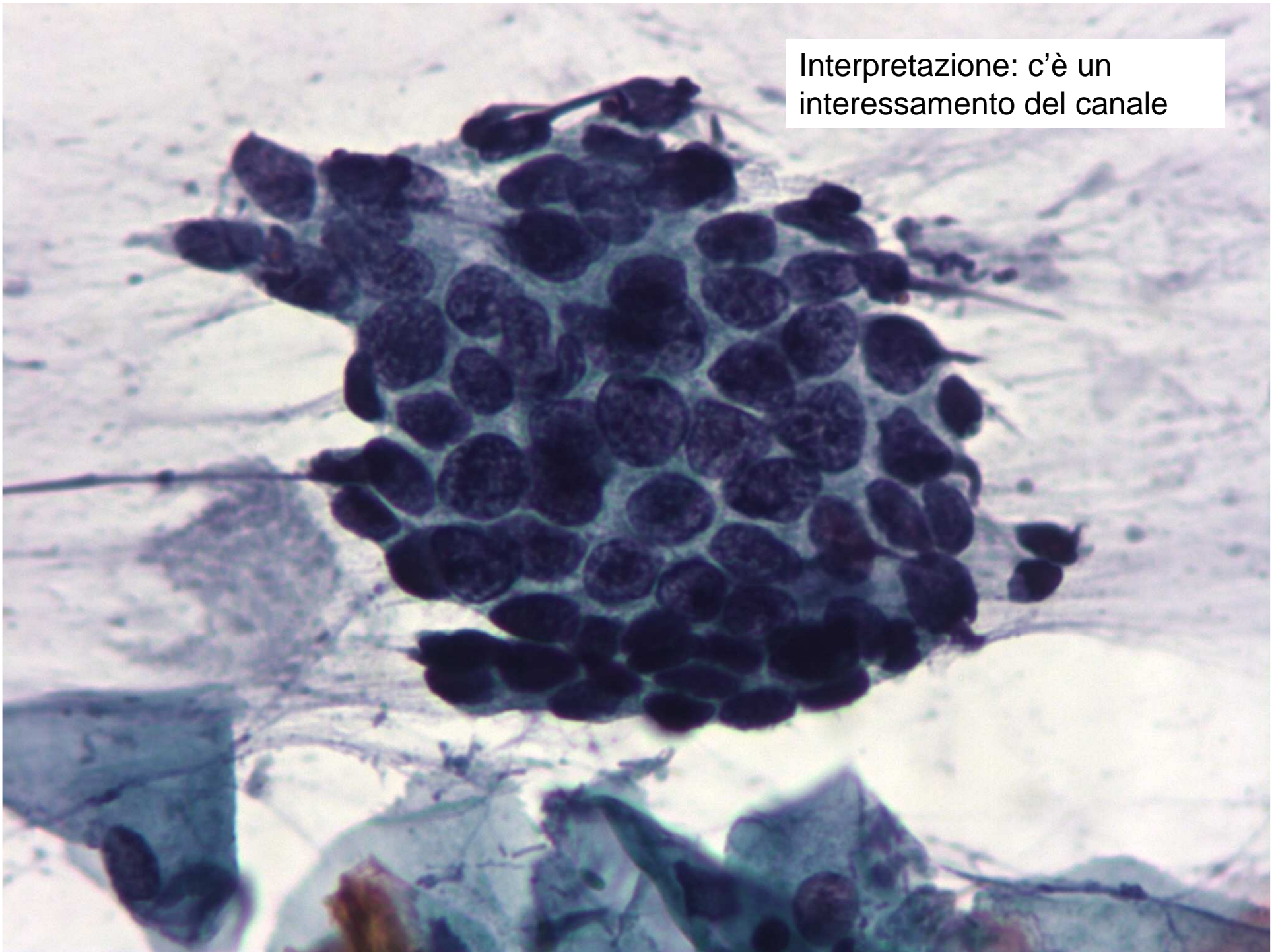
La signora viene dimessa con la diagnosi di salpingite e le viene prescritta una terapia antibiotica

L'esocervice

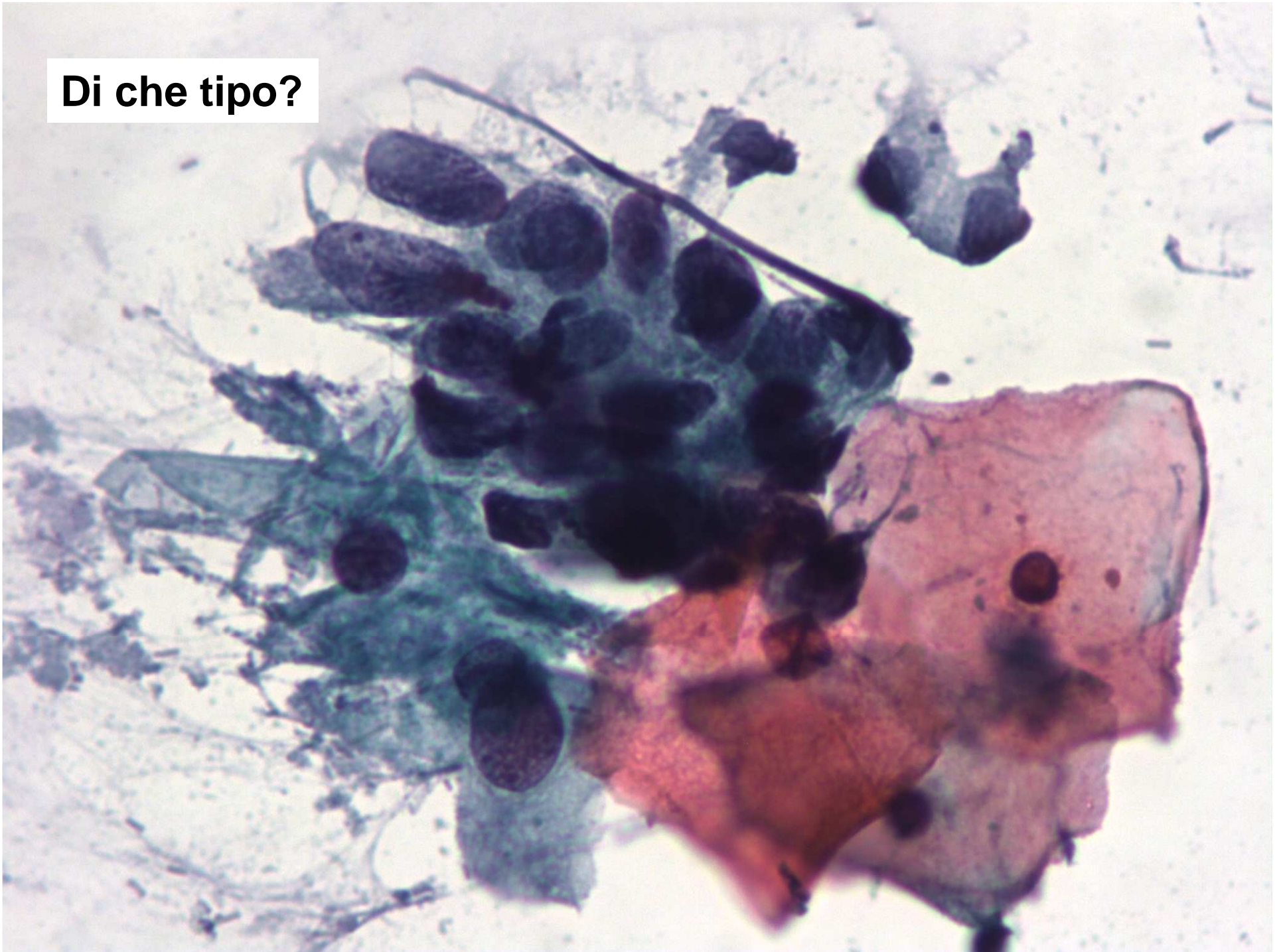
Interpretazione: HSIL



Interpretazione: c'è un
interessamento del canale



Di che tipo?



Una storia iniziata male

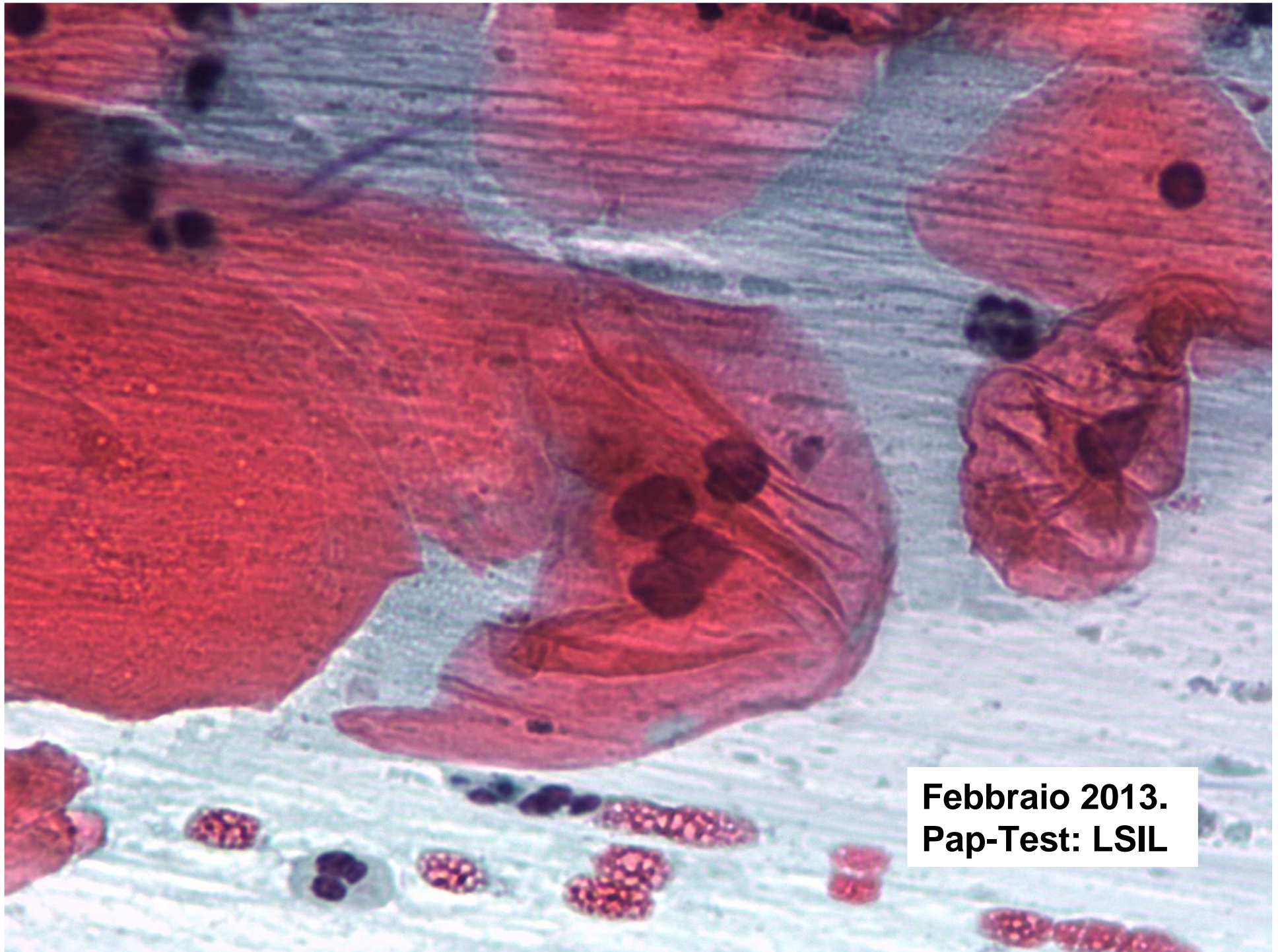
Conclusione:

- 17/05/2013 Pap-test: HSIL con probabile interessamento del canale. Si avvisano i colleghi della colposcopia di richiamare la donna
- 04/06/2013 Colpo Positiva
- 13/06/2013 Bio portio ore 12 **AK**
AK ben differenziato. Infiltrazione non valutabile
CIN1 su lesione condilomatosa (LSIL).

Una lunga storia

La storia inizia nel 2004 all'età di 39 anni con un: VAIN focalmente VAIN3

- 6 mesi dopo Pap.Test: LSIL
- Dal 2004 al 2008 quattro Pap-test negativi
- 03/2009 ASC-US (rivisto lo darei negativo)
HC2 Alto e Basso rischio negativo
- Da 09/2009 a 11/2011 quattro Pap-test negativi



**Febbraio 2013.
Pap-Test: LSIL**

La lunga storia continua

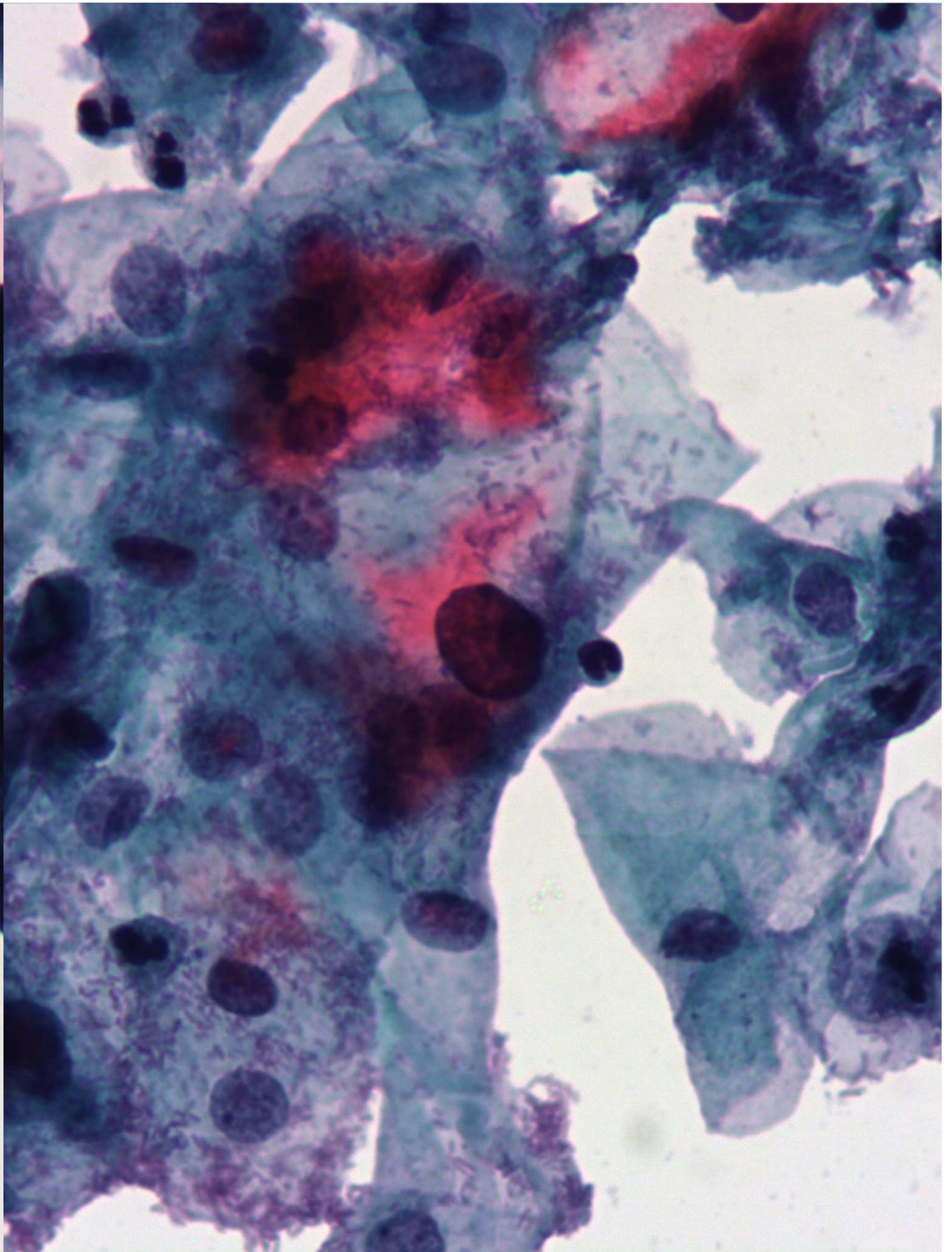
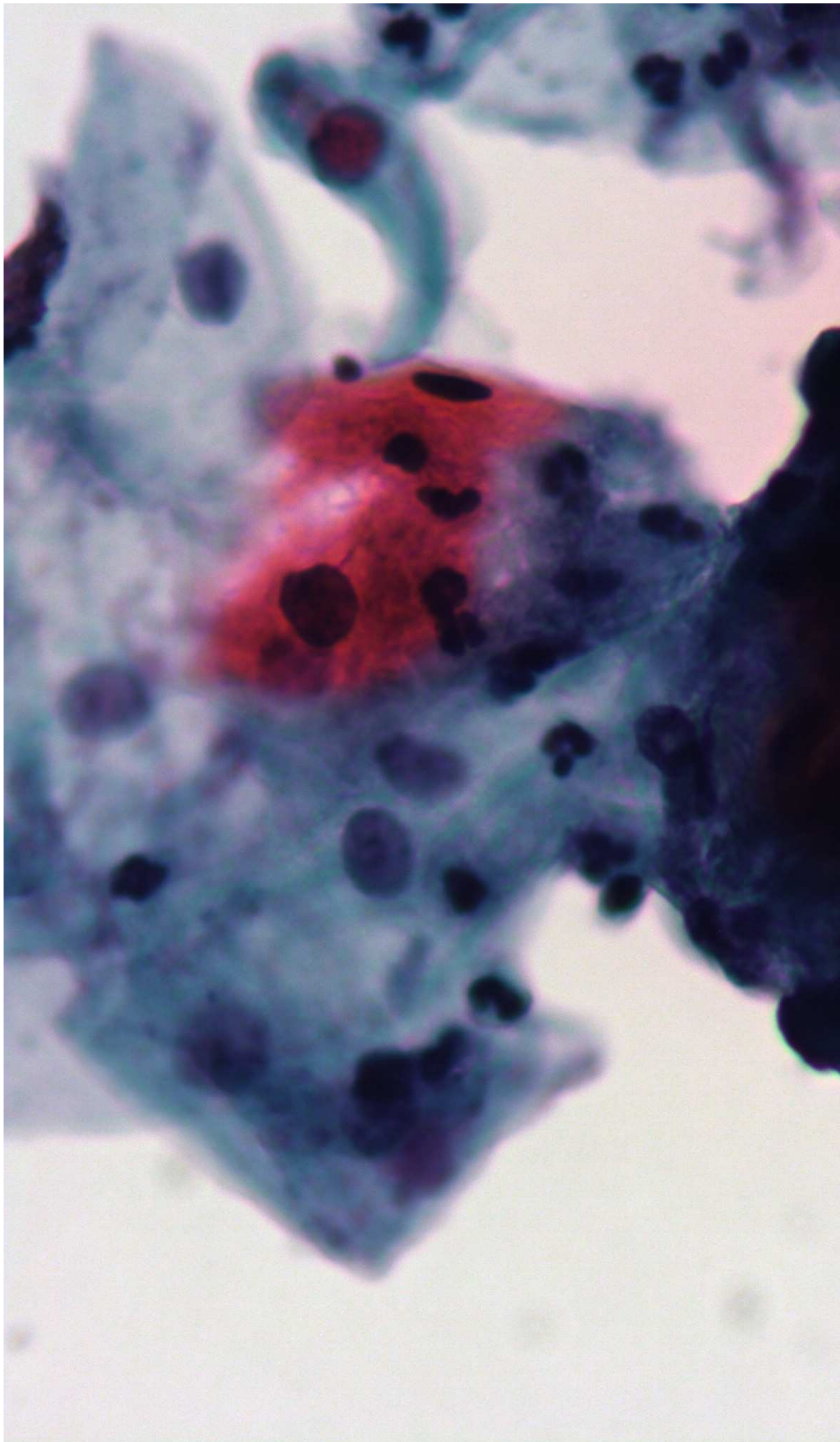
- Febbraio 2013 Pap-test LSIL
- Marzo 2013 Bio parete vaginale laterale Sn: Alterazioni citopatiche da virus
- HPV -DNA (Ibridazione Inversa – SPF 10 primer set):
Presenza di un virus non presente tra i genotipi elencati
- Maggio 2013 Pap (su strato sottile) LSIL, p16 negativo
- Maggio 2013 Bio parete vaginale anteriore della vagina:
Condiloma acuminato

La signora non ha piu' recidivato lesioni di alto grado. Ma ha un HPV diffuso

Domanda: Dobbiamo considerare questa donna a rischio?
Per quanto ancora seguirla? Per tutta la vita? Con quali intervalli?

Una storia finita (bene)?

- Inizia alla fine del 2010 all'età di 51 anni con un PapTest LSIL (precedenti negativi)
- 2011 HPV -DNA (Ibridazione Inversa – SPF 10 primer set):
Positivo 16
Bio: Condiloma e displasia non valutabile (orientamento)
Bio (4 quadranti): H-SIL Apice (ove valutabile) indenne
- 2011: Due PapTest: negativi
- 2012 PapTest: non valutabile
ripete PapTest: ASC-US
HC2 hrHPV positivo
Colpo negativa
- 2013 HPV -DNA (Ibridazione Inversa – SPF 10 primer set):
Positivo 74



Una storia finita (bene)?

- **Domanda:** Nel follow-up ha senso segnalare l'ASC-US o trattandosi di una specie di “citologia di Triage” (infatti sappiamo che e' comunque è una donna a rischio) dobbiamo indicare solo se c'e' la lesione?
- E quando è così lieve va indicata?

Una storia ballerina

- **Storia**
- La storia (per quello che conosciamo) inizia nel 2003 all'età di **57 anni**
- 2003 Pap negativo
- dopo 4 mesi Colpo positiva
 Bio: Frammenti di mucosa ricvestita da epitelio
 malpighiano sede di acantosi e cheratosi.
- 2004-2005 Paptest negativo
- 2006 Paptest ASC-US
- HC2 Alto e Basso rischio: Negativo
- 2007 (a1 anno e 4 mesi dal preecedente ASC-US)
- Pap ASC-US
- HC2 Alto e Basso rischio: **Positivo**
- mRNA **HPV 16 positivo**
- 2008 dopo 8 mesi Paptest: LSIL

Una storia ballerina

- 2010 dopo 2 anni

Paptest:LSIL con probabile interessamento del canale

HPV -DNA (Ibridazione Inversa – SPF 10 primer set): **Positivo 16 e 74**

Bio : Condiloma

- 2011 dopo 6 mesi Pap: negativo
- 2011 dopo altri 6 mesi Pap: LSIL
(lievi alterazioni da HPV)

Una storia ballerina

- 2012: Due Pap-test negativi
- 2013 dopo altri 6 mesi
Pap-test : LSIL
HPV -DNA (Ibridazione Inversa – SPF 10
primer set): **Positivo 74**

Sintesi e domanda

- **In sintesi:** Alternarsi di PapTest e di esami molecolari negativi e positivi, con modificazioni dei ceppi interessati e con colposcopia negativa. Lesione (difficile da graduare morfologicamente data la concomitante atrofia) che sembra sempre piu' diffusa.
- **Domanda** In una situazione “ballerina” che rimane colposcopicamente silente, in donna anziana con una lesione che sembra sempre piu' diffusa, con citologia difficile da valutare, cosa fare?

Alcune riflessioni

- Esistono delle linee guida.
- La maggior parte delle lesioni di HG danno rioresa (persistenza) in tempi relativamente brevi.
- Non così le lesioni di basso grado. Si possono avere riprese (o alternanze) anche a molti anni di distanza.
- Noi tutti sappiamo che cmq un piccolissimo numero di infezioni che non danno segno di se possono progredire anche fino a Ca invasivo; sono i carcinomi a botte che partendo da una ghiandola residuale interessata si sviluppa nello stroma.

Alcune riflessioni

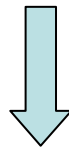
- Forse non tutti i casi possono adattarsi a delle regole rigide e stringenti.
- Il pap test: strumento indispensabile;
- Lo dicono tutte le linee guida lo chiedono i colleghi colposcopisti.
- Per troppi anni è stato visto come uno strumento povero, senza sfumature bianco/nero
- Usarlo con la stessa logica vuol dire non avere capito e non averlo utilizzato nelle sue piene possibilità'
- Una cultura che cambia in uno scenario che cambia
- Utilizzare la refertazione di Bethesda nella sua piena accezione e interezza.

PROGNOSTIC IMPLICATION OF HIGH RISK HUMAN PAPILLOMAVIRUS E6 AND E7 mRNA IN PATIENTS WITH INTRAEPITHELIAL LESIONS OF THE CERVIX IN RELATIONSHIP TO AGE

A. FREGA¹, L. LORENZON², M.R. GIOVAGNOLI³, L. DE SANCTIS¹, V. FABIANO³,
A. LUKIC¹, M. MOSCARINI¹, M.R. TORRISI³ and D. FRENCH³

Materiali e Metodi

Arruolamento: 184 donne con diagnosi citologica di LSIL



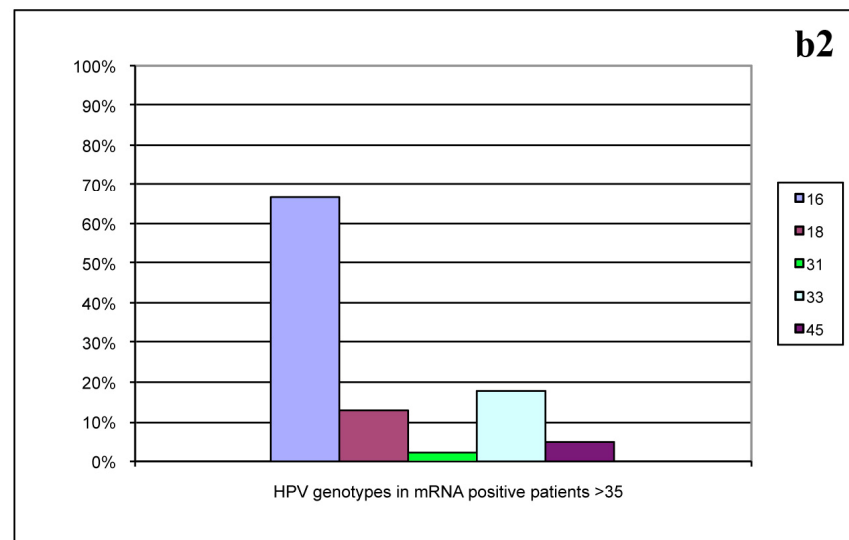
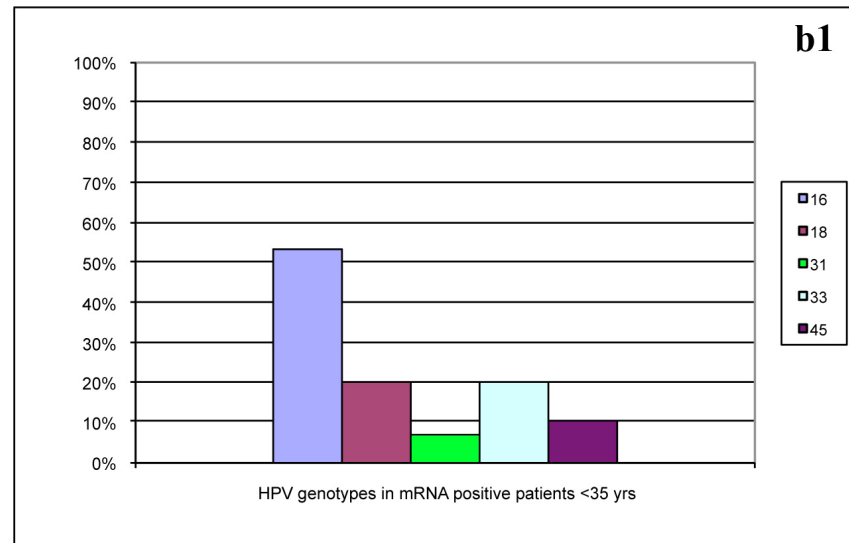
test genotipizzazione HPV positivo
Test mRNA

Follow up: le donne sono state controllate dopo 1 anno e dopo 2 anni dall'arruolamento con Pap



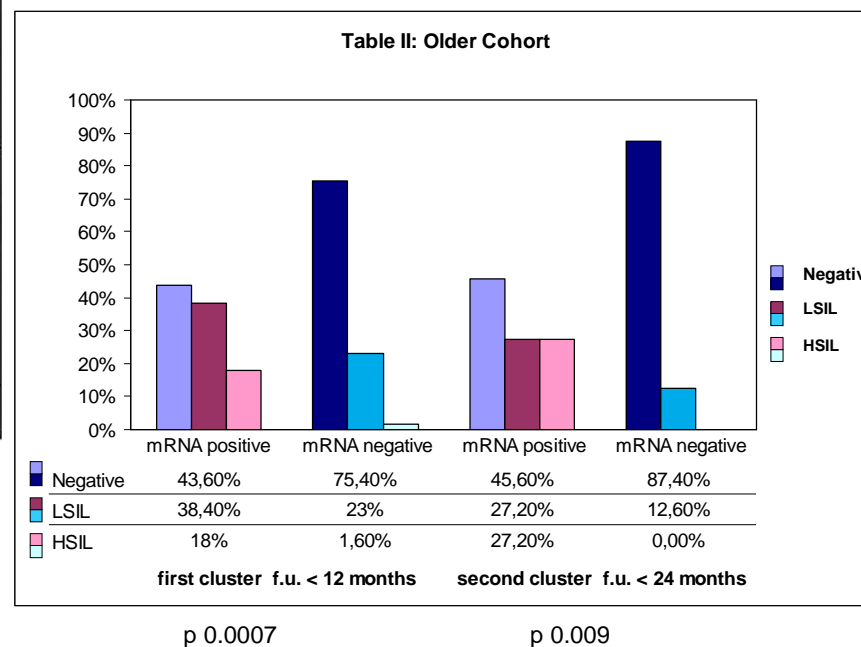
SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

le donne sono state suddivise in 2 gruppi.



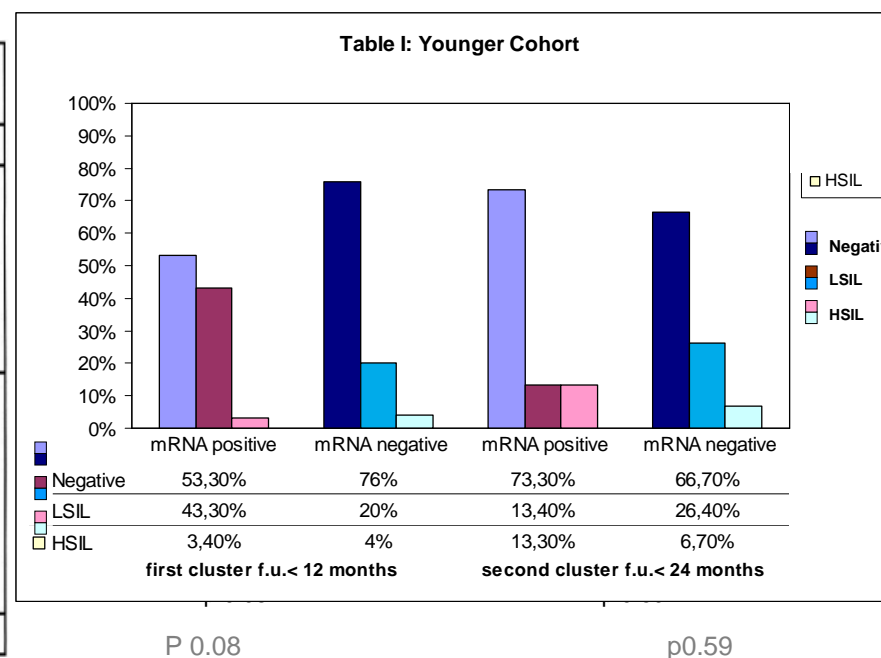
Risultati coorte >35

LSIL-Base Line Cytology (109 patients)		Cytology within 12 months (35 patients)	
1 st cluster of follow-up		2 nd cluster of follow-up	
39 mRNA Positive	< 12 months	11 mRNA Positive	< 24 months
	17 Negative (43.6%)	4 Negative	3 Negative (27.5%)
	15 LSIL (38.4%)	6 LSIL	1 LSIL (9.1%)
	7 HSIL (18.0%)	1 HSIL	2 Negative (18.2%)
			2 LSIL (18.2%)
			2 HSIL (18.2%)
			1 HSIL (9.1%)
	(Tot 100%)		(Tot 100%)
65 mRNA Negative	< 12 months	24 mRNA Negative	< 24 months
	49 Negative (75.4%)	15 Negative	14 Negative (58.4%)
	15 LSIL (23.0%)	8 LSIL	1 LSIL (4.1%)
	1 HSIL (1.6%)	1 HSIL	7 Negative (29.2%)
			1 LSIL (4.1%)
			1 LSIL (4.1%)
	(Tot 100%)		(Tot 100%)
p 0.0007		p 0.009	



Risultati coorte <35

<i>LSIL-Base Line Cytology</i> (80 patients)		<i>Cytology within 12 months</i> (30 patients)			
<i>1st cluster of follow-up</i>		<i>2nd cluster of follow-up</i>			
	< 12 months			< 24 months	
30 mRNA Positive	16 Negative (53.0%)	15 mRNA Positive	6 Negative	5 Negative (33.3%)	
	13 LSIL (43.0%)			1 LSIL (6.7%)	
	1 HSIL (3.4%)		9 LSIL	6 Negative (40.0%)	
	(Tot 100%)			1 LSIL (6.7%)	
				2 HSIL (13.3%)	
				(Tot 100 %)	
50 mRNA Negative	38 Negative (76.0%)	15 mRNA Negative	10 Negative	8 Negative (53.3%)	
	10 LSIL (20.0%)			2 LSIL (13.3%)	
	2 HSIL (4.0%)		4 LSIL	2 Negative (13.3%)	
	(Tot 100%)			2 LSIL (13.3%)	
			1 HSIL	1 HSIL (6.7%)	
				(Tot 100%)	
<i>p 0.08</i>		<i>p 0.59</i>			



Post-cervical conization outcomes in patients with high-grade intraepithelial lesions

- The routine control of all patients who had undergone cervical conization is obligate, independently of surgical margins, due to the risk of disease recurrence; the older patients and those with CIN 3 should have a more rigorous follow-up.