

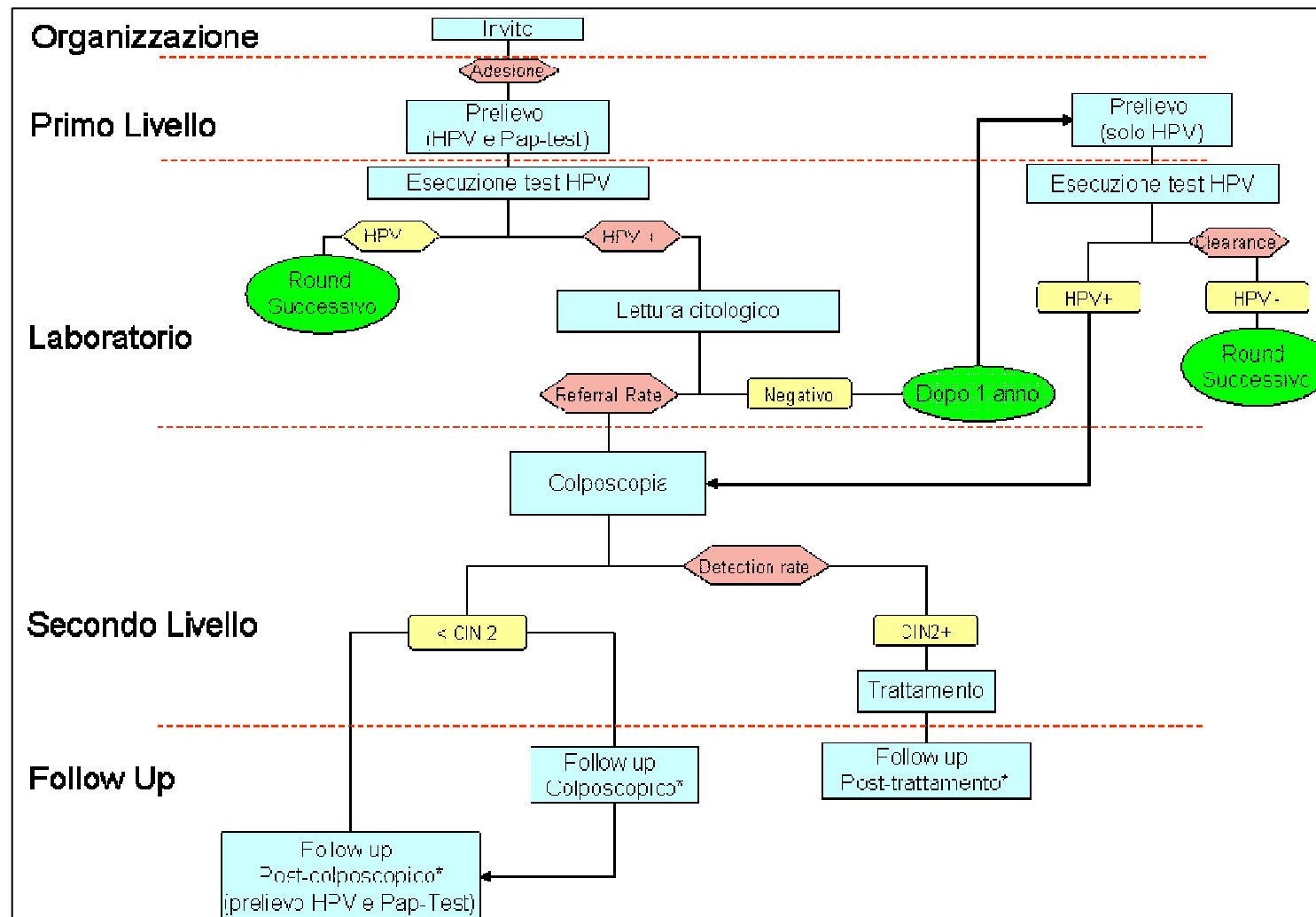
Cosa potremmo modificare:
le evidenze, le incongruenze, i costi

G RONCO
CPO PIEMONTE

- Non disponibili trial randomizzati su diverse gestioni delle donne con alterazioni citologiche e/o test HPV positivo e secondo livello negativo per CIN
- Molti studi mostrano che eseguendo biopsie random in aggiunta a biopsie mirate dall'immagine colposcopica si trova un 20-30% in più di CIN3
- Peraltro probabilità e tempo di progressione a Ca di queste lesioni non sono note

Protocollo screening con test HPV

Raccomadazioni italiane



Studio NTCC follow-up post-colposcopia.

Se donna HPV positiva e non trovate CIN a colposcopia (incluse ripetizioni decise dal colposcopista):

- Ripetizione citologia e HPV ogni anno fino a 2 HPV consecutivi negativi
- Invio in colposcopia se citologia ASCUS+

STUDIO NTCC

Numero medio colposcopie per donna che ne ha fatta almeno 1

| | entro 1 aa da invio | >1-3.5 aa (no CIN trovato in precedenza) | | tot |
|----------------------|------------------------|--|--|-----|
| | | No colpo | CIN2+ trovati | |
| Braccio citologia | 1.3 | 1.1 | 2.7% delle donne in f.u. 17% delle CIN2+ trovate al 1°round | 2.2 |
| Braccio HPV | 1.2 | 1.3 | 3.5% delle donne in f.u. 33% delle CIN2+ trovate al 1°round | 2.4 |

Pilota TO - periodo 1

VPP CIN2+

| | HPV | cytology | RR |
|--------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------------|
| ASC-US | 7.8% (5) | 2.3% (5) | 3.5 (0.6-39.6) |
| LSIL | 7.5%(13) | 6.2%(5) | 1.2 (0.3-4.6) |
| HSIL | 79.3%(23) | 83.3% (20) | 1.0 (0.1-3.0) |
| ASC-H | 52.9%(9) | 58.3%(7) | 0.9 (0.1-4.9) |
| All Cytologies ≥ASCUS | 52 18.1% (13.6-22.5) | 35 14.83% (10.3-19.6) | 1.1 (0.73-1.7) |
| HPV double positive | 14 6.2% (3.1-9.3) | | |

VPP in donne HPV- per citologia (NTCC fase 1)

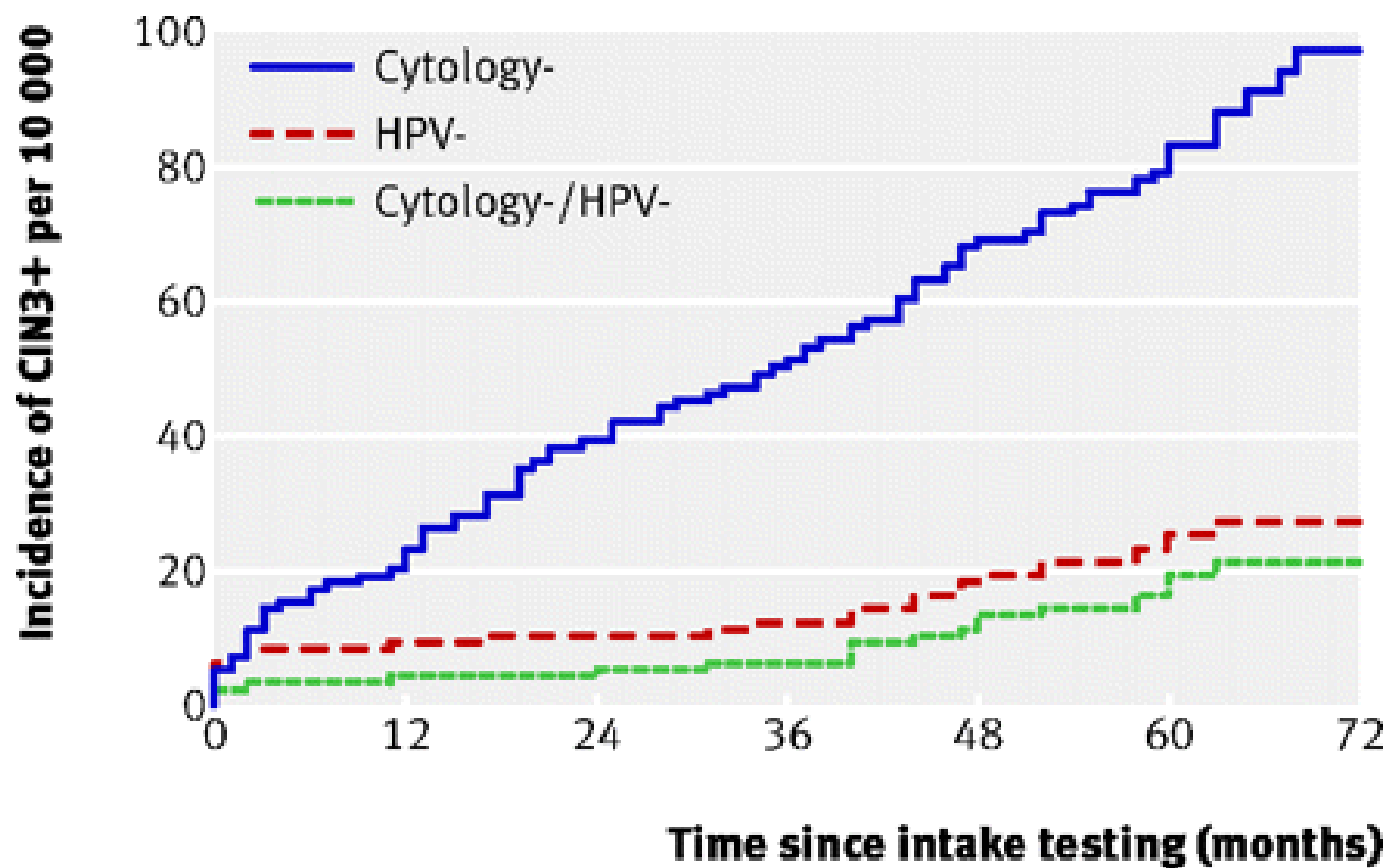
| | TOT | CIN2 | CIN3 |
|-------|-----|---------|---------|
| ASCUS | 845 | 0 | 0 |
| LSIL | 166 | 1(0.6%) | 0 |
| HSIL+ | 12 | 0 | 1(8.3%) |

Ronco et al JNCI 2006 modif.

STUDIO NTCC

Probabilità che una diagnosi di CIN2+ non sia confermata a revisione collegiale in cieco

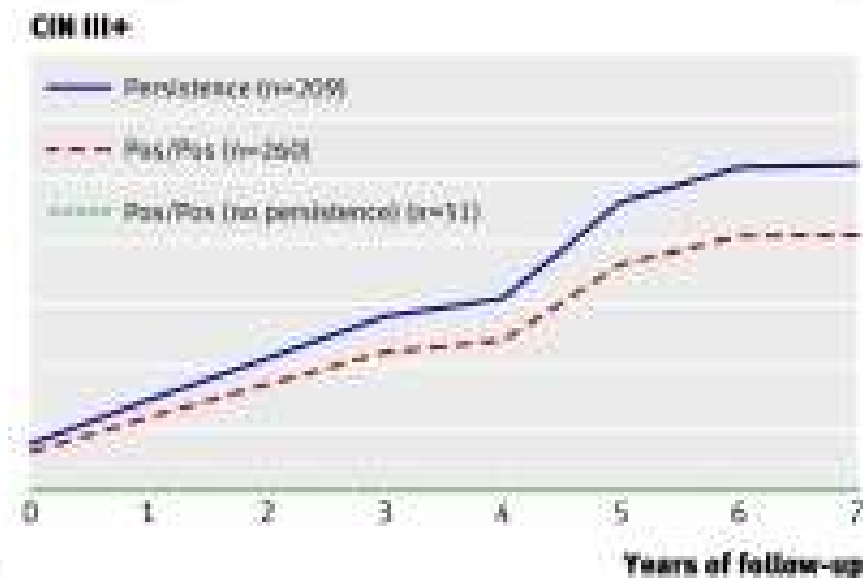
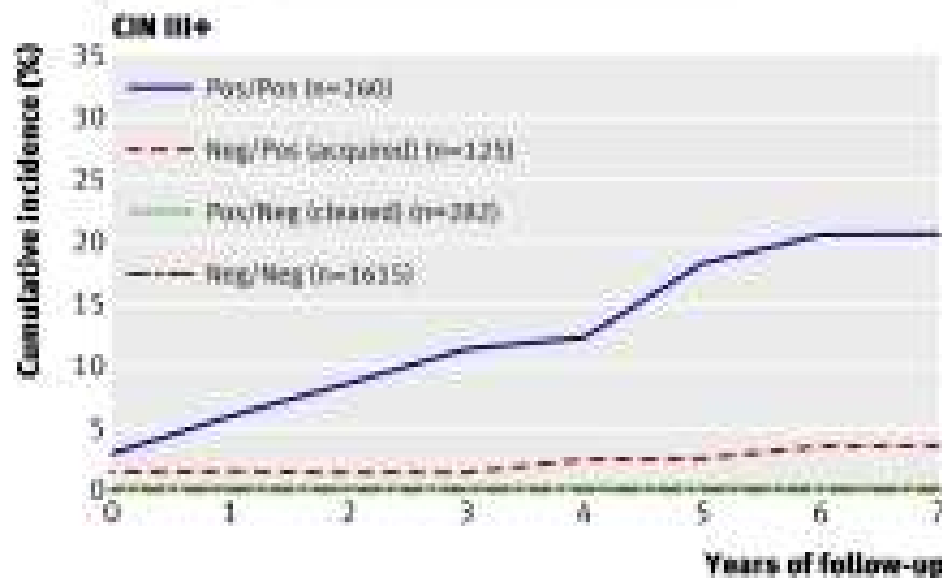
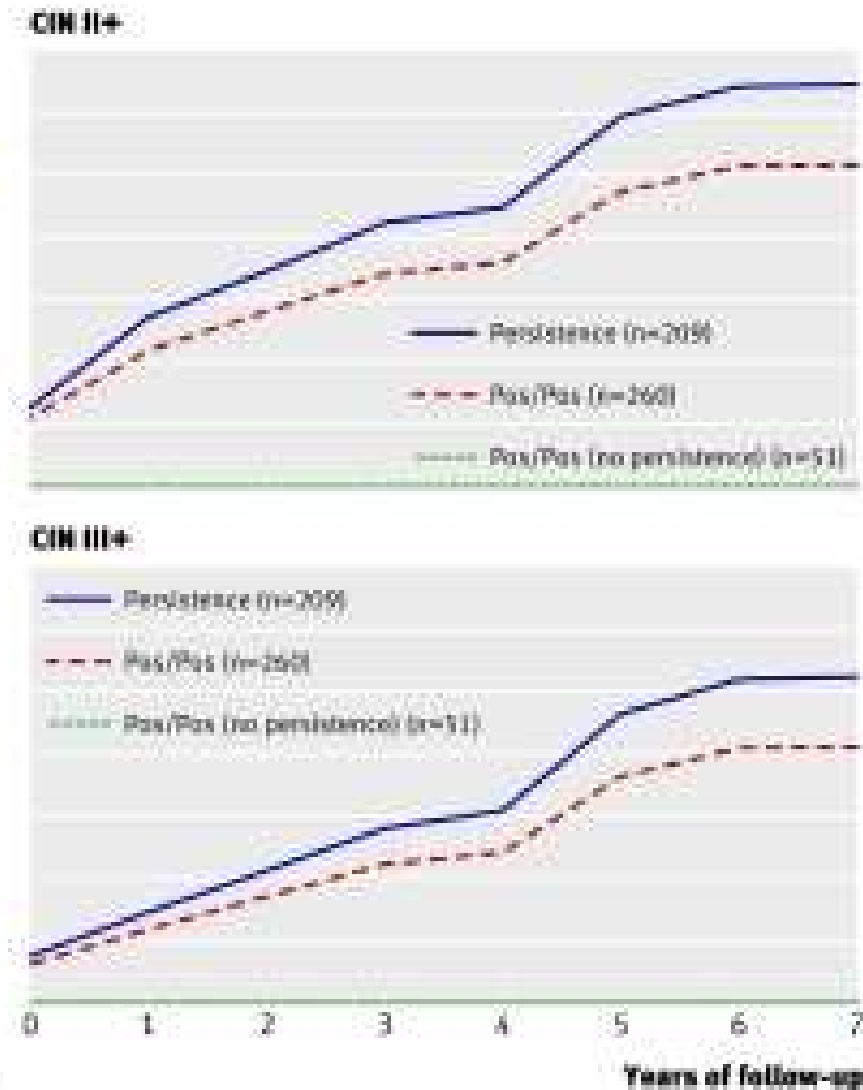
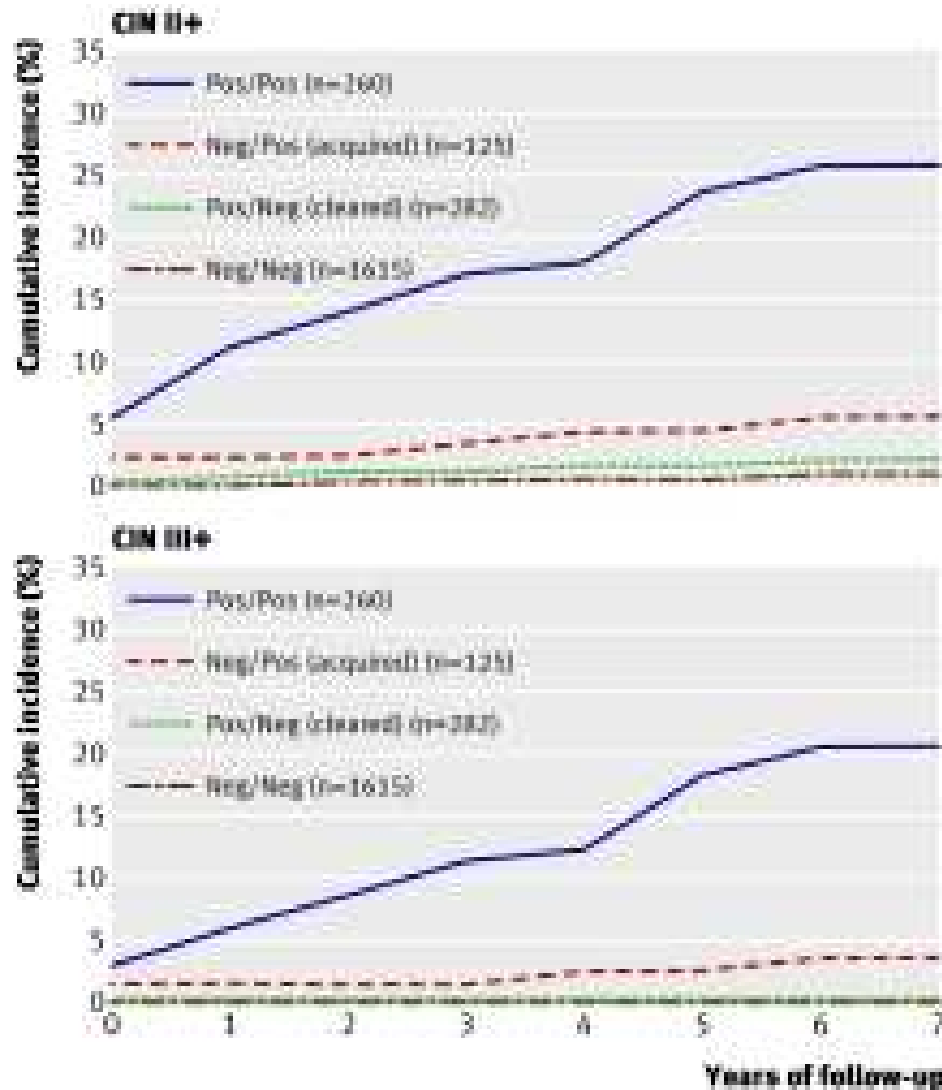
| | | % probability that CIN2+ diagnosis was false | 95%CI |
|-------------|------------------------------|--|-------|
| no HPV test | Overall abnormal cytology | 15 | 8-20 |
| HPV+ | no test | 15,7 | 10-23 |
| | Overall HPV+ and cytology | 10.6 | 5-18 |
| | Normal cytology | 11.8 | 1-36 |
| HPV- | Overall abnormal cytology | 66.7 | 22-96 |



Dillner, J. et al. BMJ 2008;337:a1754

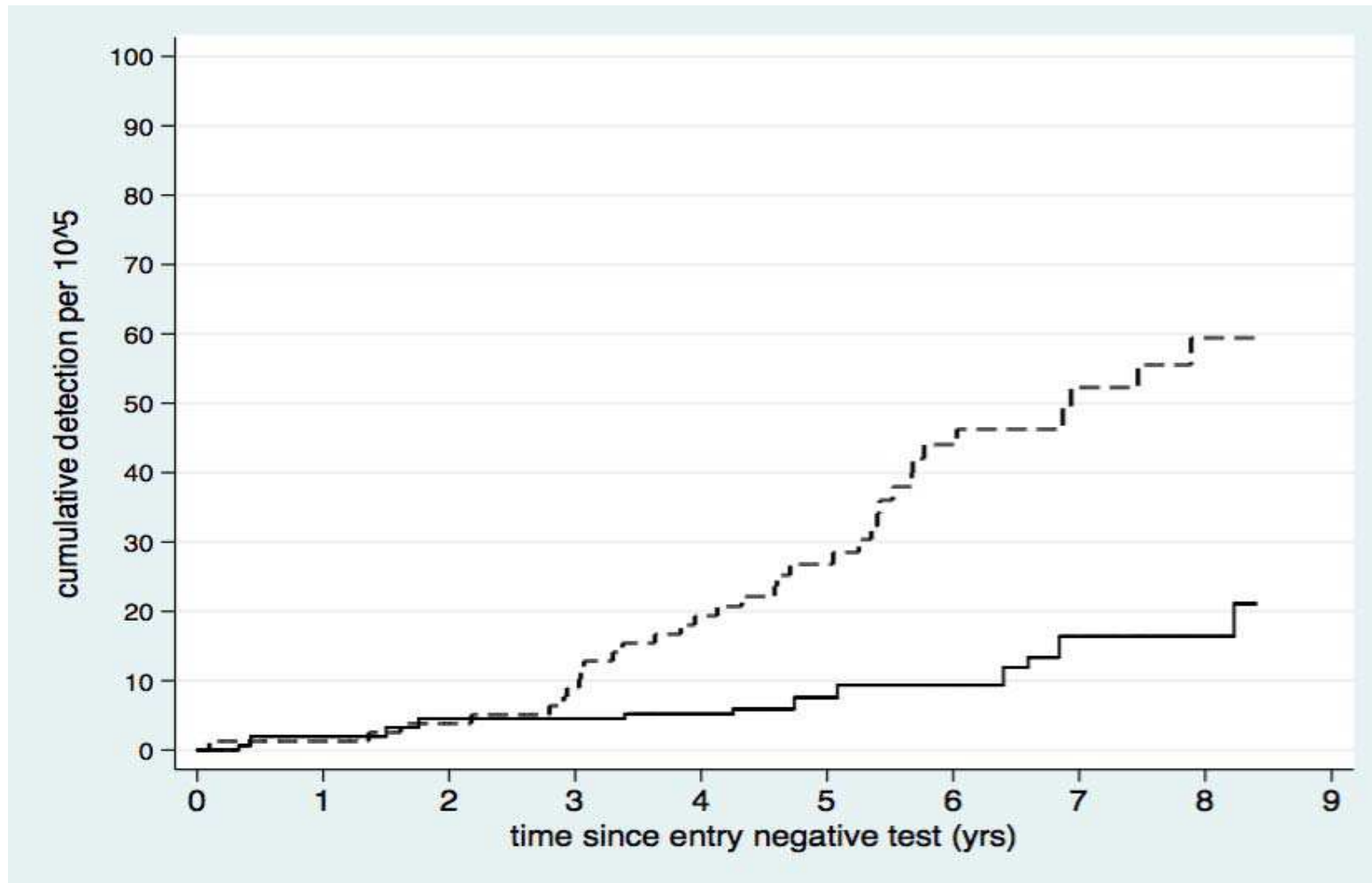
BMJ

Cumulative incidence of CIN grade II or worse (II+) and grade III+ after repeat measurements of carcinogenic human papillomavirus (HPV) at about one year interval (9-21 months)



Castle et al BMJ 2009

POOLED ANALYSIS OR RCTs AT SCREENING ROUND ≥ 2
Cumulative detection of invasive cervical carcinoma by randomisation group
Women test negative at baseline



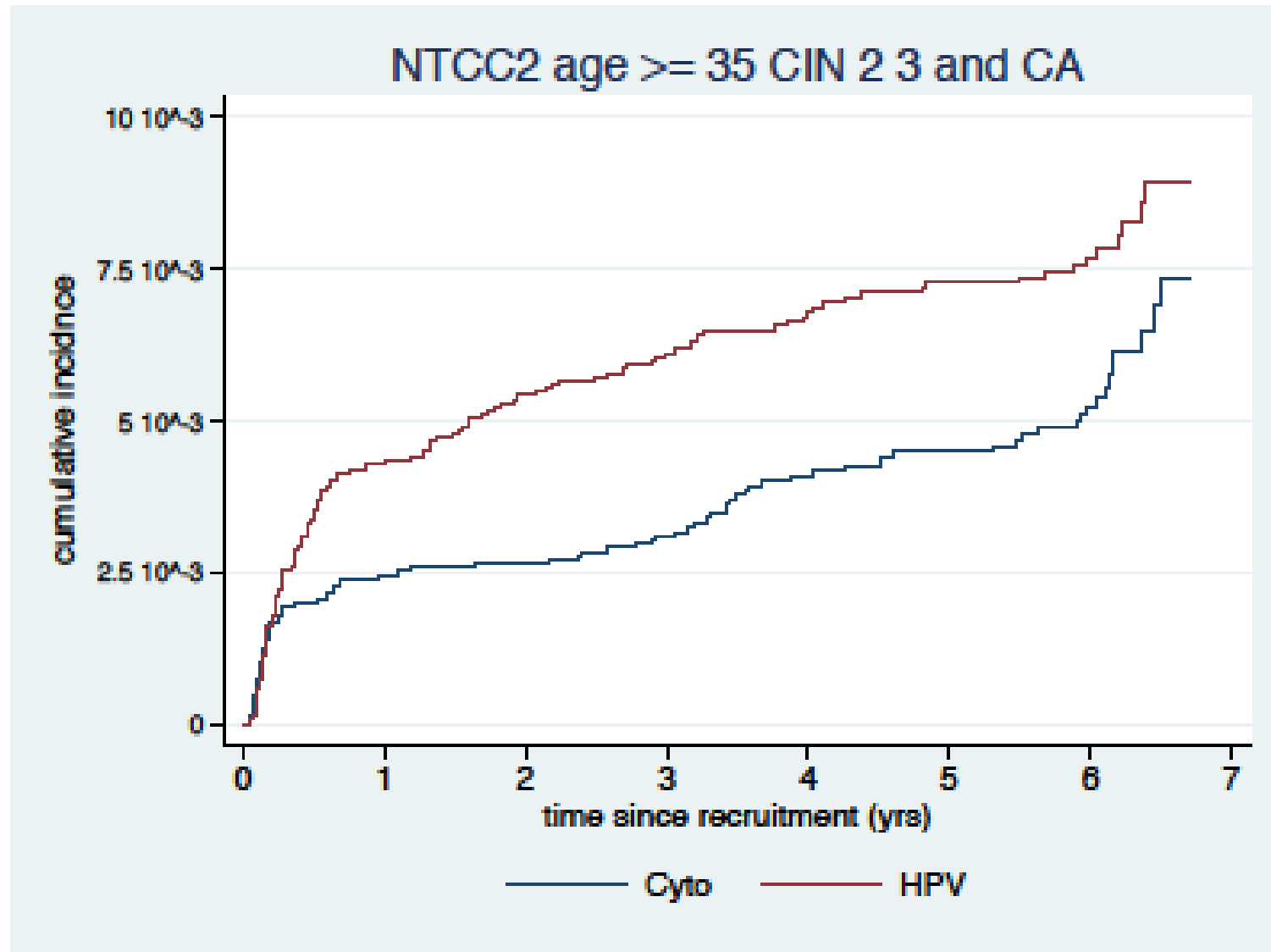
Cumulative incidence 3.5 yrs after negative cytology: 15.4 (7.9-27.0) per 10⁵

5.5 yrs after negative HPV: 8.7 (3.3-18.6) per 10⁵

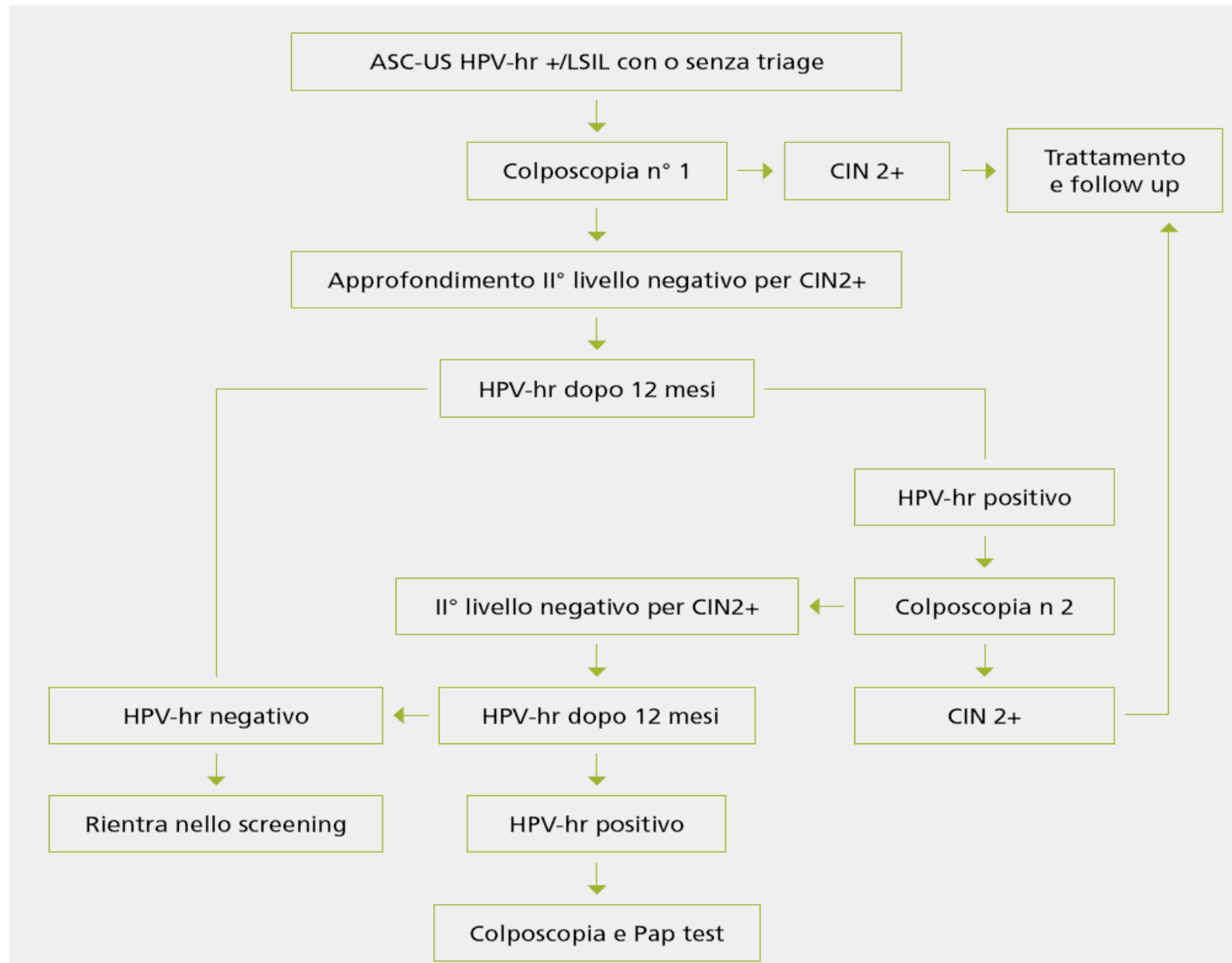
observations censored 6 months after CIN2 or CIN3 detection, if any.

- Il tempo necessario per progredire da CIN3 a Ca invasivo è molto lungo (circa 1/3 in 30 anni McCredie et al Lancet Oncol 2008)
- La probabilità di progressione aumenta in funzione del quadrato del tempo (Plummer et al. Int J Cancer 2011). La una probabilità di progredire a Ca in breve è piccola per le CIN3 appena iniziate e trascurabile per le CIN2
- Peraltro in NTCC si è osservata una riduzione sostanziale del Ca invasivi nel braccio HPV entro 3.5 anni (Ronco et al. Lancet Oncol 2010). Questo suggerisce che alcuni CIN3 possono sfuggire ripetutamente alla citologia.
- Il primo round di screening con HPV richiede follow-up più intensivi perché le donne possono avere CIN3 presenti da molto tempo. Ai rounds successivi con HPV possono essere “allentati”

NTCC study. Cumulative incidence of CIN2+ with prolonged follow-up



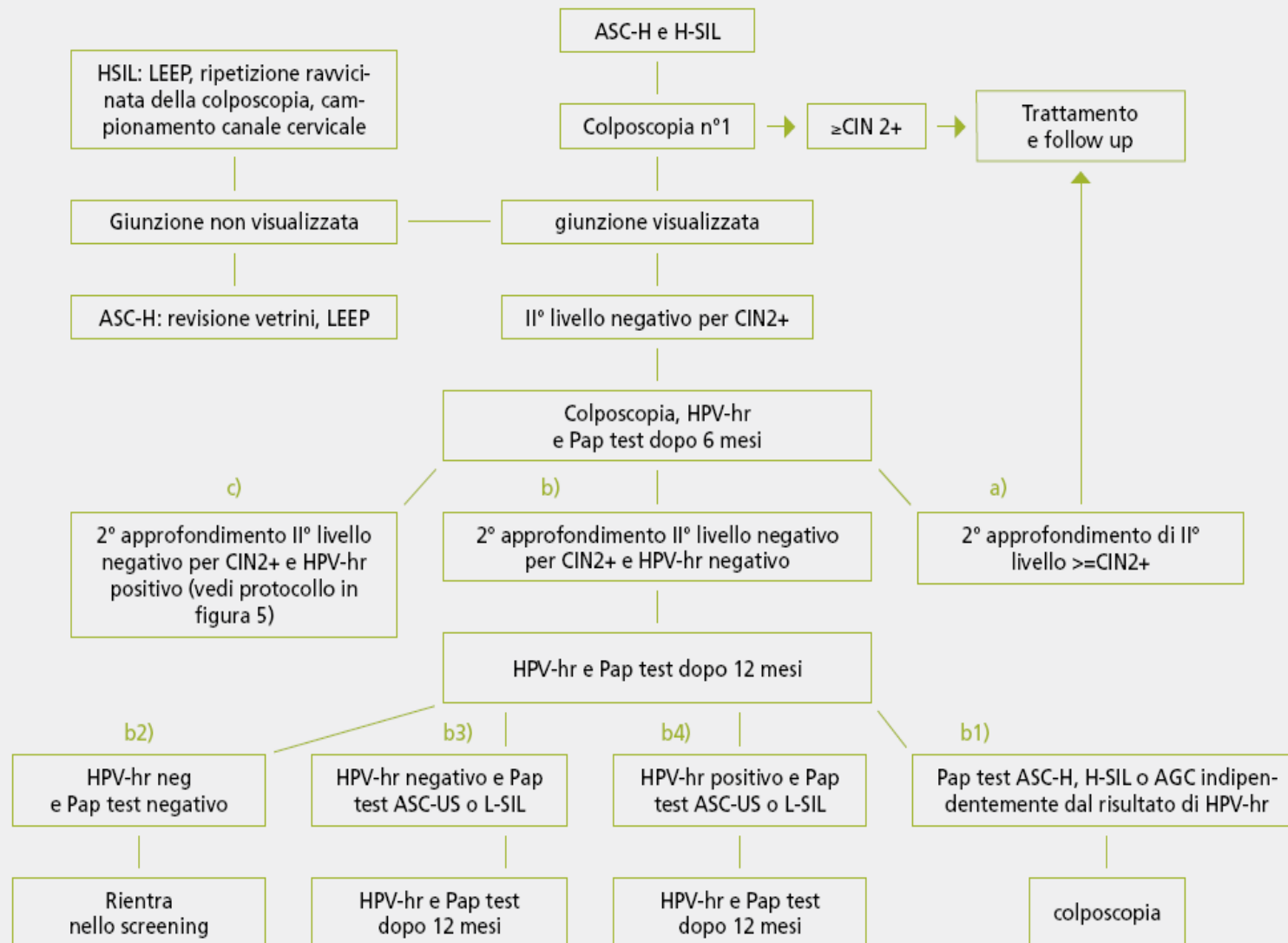
RACCOMANDAZIONI GISCI. donne con citologia ASC-US e test HPV-hr positivo e delle L-SIL con o senza triage



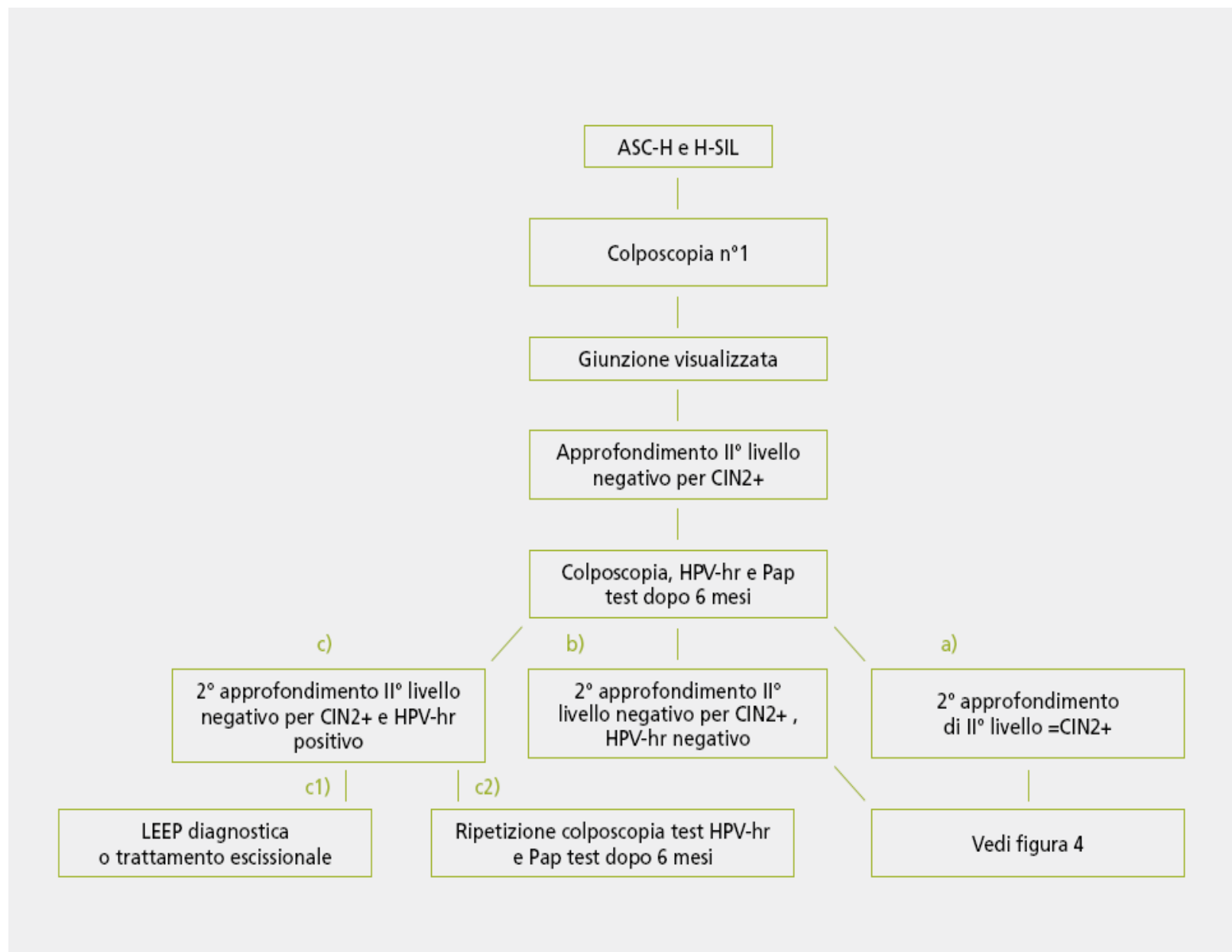
DONNE INVIATE IN COLPOSCOPIA DOPO RIPETIZIONE POSITIVA TEST HPV (citologia iniziale normale)

- Eseguire citologia in corso di colposcopia
- Se citologia normale e non individuate CIN inviare a 1 anno su territorio per HPV e citologia. La donna viene rinvia in citologia se citologia \geq ASC-US
- Se citologia in corso di colposcopia \geq ASC-US e non trovate CIN seguire le indicazioni per donne inviate in colposcopia con citologia corrispondente.

Raccomandazioni GISCi. Donne con citologia ASC-H e H-SIL



RACCOMANDAZIONI GISCi citologia ASC-H e H-SIL - completamento



Raccomandazioni linee-guida USA

- **citologia ASC-US, test HPV-hr positivo e approfondimento di 2° livello negativo per CIN2+**

Due opzioni

- ripetere il test HPV-hr dopo 12 mesi
 - ripetere la citologia dopo 6 e 12 mesi
- **citologia LSIL e approfondimento di 2° livello negativo per CIN2+**

Ripetizione test HPV a 1 anno

Se hrHPV a 1 anno negativo rientra in screening

Se positivo invio in colposcopia

Wright et al. Am.J.Obstet.Gynecol. 2007

Saslow et al. Am.J.Clin.Pathol. 2012

Relative sensitivity and relative referral rate of HPV testing with p16-INK4A triage vs. conventional cytology

| Age 35-60 | Relative sensitivity for CIN2+ | Relative sensitivity for CIN3+ | Relative Referral Rate |
|---|---------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------|
| HPV testing \geq 1pg/ml with no triage | 1.63 (1.25-2.12) | 1.52 (1.06-2.19) | 2.38 (2.21-2.57) |
| HPV testing \geq 1pg/ml and p16 1+ cells staining | 1.53 (1.15-2.02) | 1.32 (0.88-1.95) | 1.08 (0.96-1.21) |

Risk of having CIN3+ detected during post-colposcopy
follow-up by baseline p16 immunostaining.

| CIN3+ | Risk p16+ \$ | Risk p16- \$ | RR (95% CI) | Longitudinal sensitivity of p16 (95% CI) |
|------------------|---|--|-----------------------------------|---|
| All ages | 16/365 4.4% (2.3-6.6) | 6/579 1.3% (0.2-2.3) | 3.90 (1.57-9.68) | 77.8% (63.9-91.6) |
| Age 25-34 | 6/151 3.9% (0.9-7.0) | 4/305 1.5% (0.0- 3.0) | 2.69 (0.79-9.20) | 61.8% (29.7-93.9) |
| Age 35-60 | 10/214 4.7% (1.8-7.5) | 2/274 0.8% (0.0-1.9) | 6.05 (1.38-26.5) | 83.7% (62.8-100.0) |

- Il rischio di CIN3+ future è molto più basso nelle donne HPV- che in quelle con citologia normale
- Le donne HPV- hanno un rischio molto basso di Ca invasivo per molto tempo
- Il rischio di CIN3 dopo negativizzazione del test hrHPV è molto basso