

**Protocollo diagnostico terapeutico dello  
screening per la prevenzione del tumore del  
collo dell'utero nella Regione Emilia –  
Romagna**

**FERRARA, 14 Ottobre 2007**

**HPV DNA test nell' ASC-US e nel  
Follow- up della CIN**

Silvano Costa

I° Clinica Ginecologica/Ostetrica

Direttore Prof. G. Pelusi

Azienda Ospedaliero-Universitaria S. Orsola-Malpighi  
Bologna



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA-ROMAGNA

La “RIVOLUZIONE”  
*nella prevenzione*

Le tecnologie biomolecolari

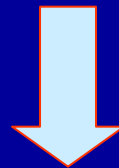
hanno introdotto un nuovo concetto

nello screening:

il **RISCHIO** di lesione

**Dalla diagnosi morfologica:**

**le 5 categorie diagnostiche  
di Papanicolau**



**Al concetto di**

**RISCHIO**

# RISCHIO

```
graph TD; A[RISCHIO] --> B[Stratificazione del rischio]; A --> C[Livello di rischio]; B --> D["Distinguere le poche che possono sviluppare la lesione, dalle molte sane"]; C --> E["Quantificazione del rischio"];
```

Stratificazione  
del rischio

Distinguere le poche che possono sviluppare la lesione, dalle molte sane

Livello di  
rischio

Quantificazione del  
rischio

# **Esempio tipico: Il test virale**

## **Il test per HPV DNA**

- **Non dà una diagnosi di lesione...**
- **Non giustifica la scelta di una ev. terapia, né la modalità.....**

# Stratificazione del Rischio



.....ma indica il RISCHIO di

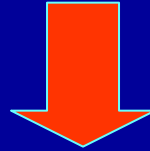
I. AVERE

II. NON AVERE

III. SVILUPPARE IN FUTURO

**Una Lesione**

**Livello di rischio**



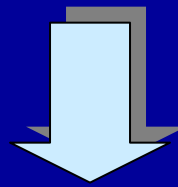
**1 donna su 7**

**HPV DNA HR + è**

**a rischio di sviluppare CIN 2+**

**RISCHIO DI LESIONE:  
STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO**

**ESEMPIO TIPICO:  
citologia ASC-US**

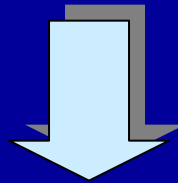


**ASC-US**

- **NON E' UNA CATEGORIA PATOLOGICA**
- **NON DEFINISCE UNA LESIONE**

**RISCHIO DI LESIONE:  
LIVELLO DI RISCHIO**

**ASC-US**



**RISCHIO (5 - 10%)  
di avere CIN 2+**

# ASCUS (2-10%)

---

- \* gruppo molto eterogeneo,  
età variabile (18-70 aa)
- \* 10-30 % di CIN  
5-10 % con CIN 2-K
- \* 70-90% non hanno lesioni !!!

# *ASCUS*

---

In un programma di screening

ASCUS

comprende più del

40-50% dei CIN 2-3

diagnosticati alla istologia

# 100 Pz. con biopsia CIN 2-3

Pap Test di invio

ASCUS/AGUS

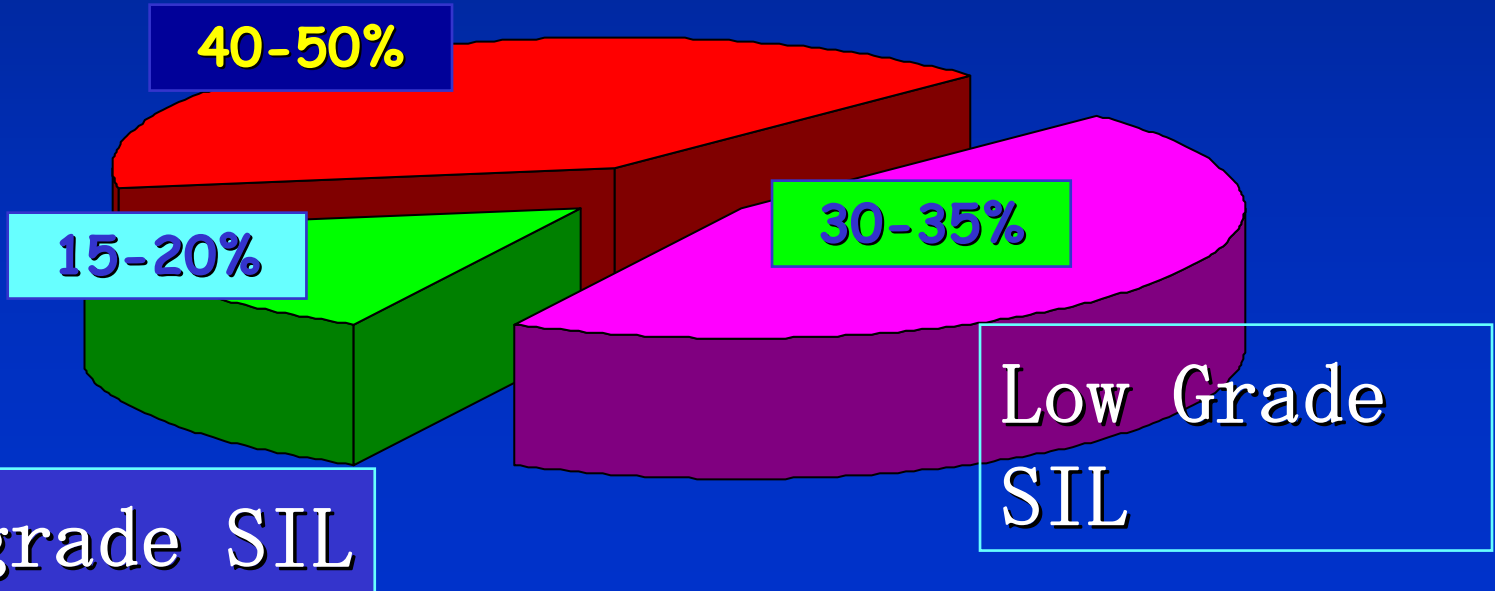
40-50%

15-20%

30-35%

High grade SIL

Low Grade  
SIL



# *ASCUS*

## studio A.L.T.S.

---

\*Finanziato dal Ntl. Canc. Inst. (USA)

\*3,488 donne esaminate (età media 25 aa)

\*Studio randomizzato:

*1) Ripetizione Pap test*

*2) HPV testing (HCII)*

*3) Colposcopia immediata*

\*5.1% di CIN 3 alla istologia

# *ASCUS* studio A.L.T.S.

HPV  
test

## HPV TEST

- \* SENSIBILITA 96%,
- \* Richiamo alla colposcopia 56.1%

Solomon D et al, J Ntl Cancer Inst 2001; 4:293-299

# *ASCUS* studio A.L.T.S.

## Ripetizione Pap

- \* SENSIBILITA' soglia HSIL: 44.1%
- \* Richiamo alla colposcopia: 6.9%
  
- \* SENSIBILITA ogni positivo: 85.3%,
- \* Richiamo alla colposcopia: 58.6%

## Hpv test

Sensibilità 96%

Invio colpo. 56%

## Ripetizione Pap

Sensibilità x HSIL 44%

Invio alla colpo. 7%

Sensibilità x ASCUS+ 85%

Invio alla colpo. 58%

# Livello di Rischio per CIN 3 in funzione di Pap e HPV test

Pap test	HPV test	Rischio assoluto di CIN 3
Neg	Neg	< 2%
ASCUS	Neg	< 2%
ASCUS	POS	> 10%
LSIL	POS	>10%

# Triage delle ASCUS mediante Test Virale

<b>Risparmio di colposcopie</b>	<b>50%</b>
<b>Valore predittivo per CIN2+</b>	<b>32-70%</b>
<b>Falsi negativi per CIN2+</b>	<b>3%</b>
<b>Risparmio dei costi gestionali</b>	<b>50%</b>

**RISCHIO DI AVERE O NON AVERE UNA  
LESIONE**

**ESEMPIO TIPICO:**

**Terapia per CIN 2+**

**II CIN 2/3**

**rappresenta una condizione di**

**Rischio**

**per il carcinoma !!!**

**LA TERAPIA DELLA CIN RISOLVE  
DEFINITIVAMENTE**

**IL RISCHIO DI SVILUPPARE UN  
CARCINOMA?**

**NO!**

**Lo riduce ma non lo risolve!!!!**

## Perché la sorveglianza dopo trattamento per CIN2-3

---

Le pazienti trattate hanno ancora  
un Rischio aumentato di  
sviluppare una neoplasia cervicale

# **Perché la sorveglianza dopo trattamento per CIN2-3**

---

**~15%**

**Recidiva/Persistenza**

**a prescindere dal metodo usato**

# **Perché la sorveglianza dopo trattamento per CIN2-3**

## **Recidiva/Persistenza**

**Margini “non in sano”**



**5-25%**

**Margini “in sano”**



**5-10%**

***Follow-up* dopo trattamento  
per CIN2-3**

***Problemi:***

**Adesione al follow-up**

**Quali test usare**

# *Adesione al F-U*

## *Casistica Clinica*

<b>N° casi</b>	<b>1.000</b>
<b>Grado</b>	<b>CIN 2-3</b>
<b>Follow-up</b>	<b>36 mesi</b>

<b>N° Visite</b>	<b>%</b>
------------------	----------

<b>1</b>	<b>100</b>
----------	------------

<b>2</b>	<b>75</b>
----------	-----------

<b>3</b>	<b>32</b>
----------	-----------

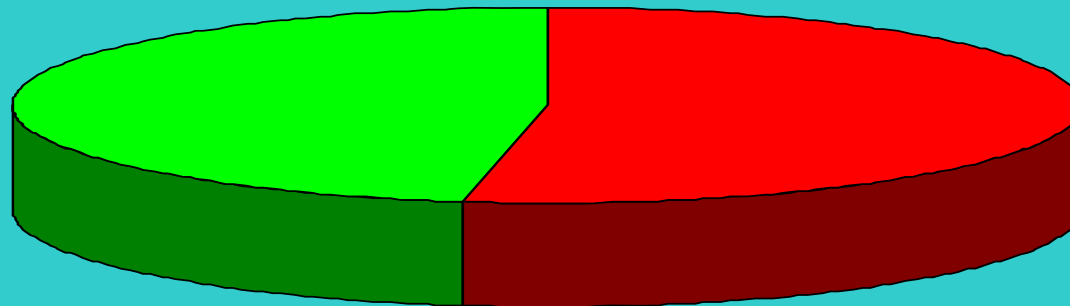
<b>4</b>	<b>N.S</b>
----------	------------

# *Adesione al F-U*

## *Casistica Clinica*

N° casi            1000  
Follow-up    36 mesi  
N° controlli a 1, 2-3 anni

**Periodo di FU**




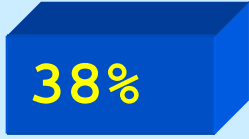

52,6%  
1° anno

1° anno  
2°-3° anno

47,4%  
2°-3° anno

# *Adesione al F-U Casistica dello Screening Regione Emilia Romagna*

**N° casi**            **1763**  
**Grado**            **CIN 2-3**  
**Follow-up**       **27 mesi**

<b>Visite</b>	<b>N°</b>	<b>%</b>	
<u>0</u>	<u>326</u>	<u>20,8</u>	}  <b>21%</b>
1	306	19,5	}  <b>38%</b>
2	288	18,5	}  <b>41%</b>
3	277	17,5	
<u>4</u>	<u>363</u>	<u>23,2</u>	

# *Adesione al F-U*

## *Casistica dello Screening RER*

<b>N° casi</b>	<b>1763</b>
<b>Grado</b>	<b>CIN 2-3</b>
<b>Follow-up</b>	<b>27 mesi</b>

**40%**      **F-U adeguato**

**60%**      **F-U inadeguato**

*Adesione al F-U*

*Quali soluzioni ?*

**Ridurre il N° di controlli**

**Migliorare la sensibilità dei test**

***Follow-up dopo trattamento per CIN2-3***

***Quali test usare?***

**Pap test**

***> 40% Falsi Negativi***

***40-60% Falsi Positivi***

***Follow-up dopo trattamento per CIN2-3***

***Quali test usare?***

**Pap & Colposcopia**

**Alti Costi**

**Sovraccarico II° Livello**

**Ansia e disagio per le donne**

# *HPV test nel follow-up*

Persistenza/Recidiva CIN

associata alla

Persistenza di HPV

# *HPV test nel follow-up*

**A Pap test negativo  
HPV-DNA HR positivo  
può indicare la presenza  
CIN 2-3**

# HPV test nel follow-up post terapia CIN

		Persistenza HPV	
		POS	NEG
guarigione		10%	<u>90%</u>
rec/pers		<u>85%</u>	15%

# HPV test dopo terapia

*“...nei casi in cui la **citologia e HPV test siano negativi** la **frequenza del follow up può essere ridotta**”*

# HPV test dopo terapia

“... per le donne con **citologia e HPV test negativi** a 6 mesi, mesi la possibilità di recidiva /peristenza di CIN/carcinoma è minima per cui **possono essere rivalutate dopo 1 anno**”

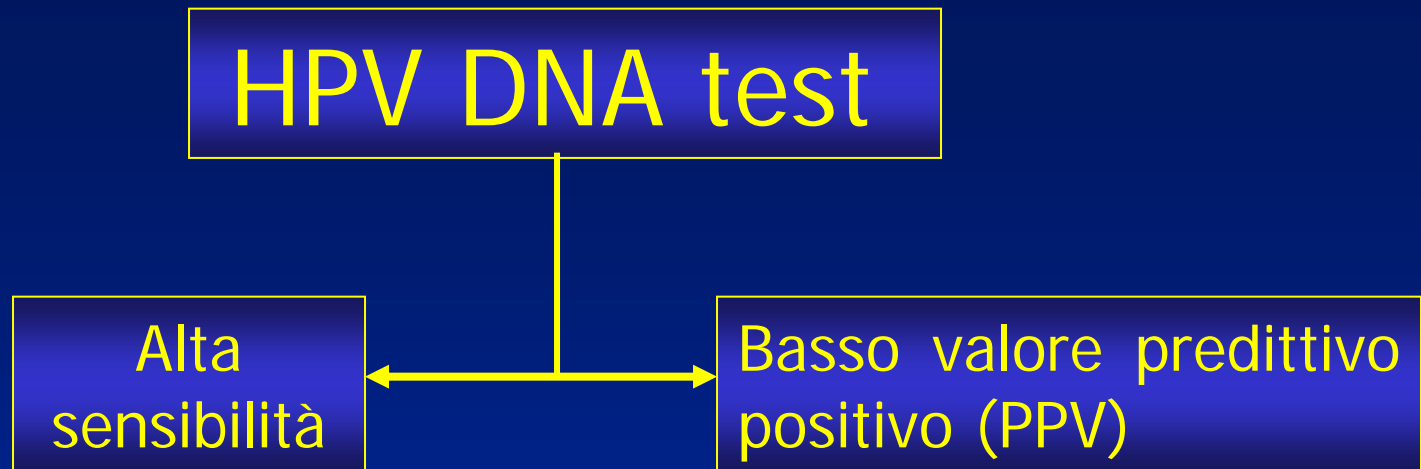
# *Follow-up*

## Pap & HPV DNA test

**F/U 1 anno 70%**

**F/U 6 mesi 20%**

**Colposcopia 10%**



Importante valutare la **persistenza genotipo specifica**: maggior rischio di recidiva in caso di persistenza di **HPV16 e 18** post trattamento (>PPV).

Venturoli et al., J. Med. Virol., 2008 (in press)

Kreimer et al., Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006 and 2007

Importante valutare, **l'espressione di**  
**mRNA** **E6/E7 di HPV HR**

in quanto marker di attiva espressione oncogenica

*Cricca et al. J Med Virol 2006, Ylitalo et al. Lancet 2000*

La valutazione della persistenza post trattamento **dei**  
**genotipi virali** (HPV16 e 18) e dell'espressione degli  
**oncogeni virali E6/E7** nel F/U consentirà di  
monitorare:

- adeguatezza del trattamento conservativo ambulatoriale
- rischio precoce di Pers/Rec al follow-up

Ministero della Salute

Progetto Ricerca Applicata ai Programmi di  
Screening Protocollo n° 890, 20/07/2007

Genotipizzazione di HPV e l'espressione degli  
oncogeni virali nel follow-up di donne conizzate  
per lesioni cervicali di alto grado nello screening del  
cervico carcinoma

# **Studio Nazionale**

## **Regione Emilia –Romagna**

**Bologna, Ferrara, Modena**

## **Regione Sicilia**

**Catania**

***FOLLOW-UP dopo  
TERAPIA CONSERVATIVA DI  
ADENOCARCINOMA IN SITU (AIS):***

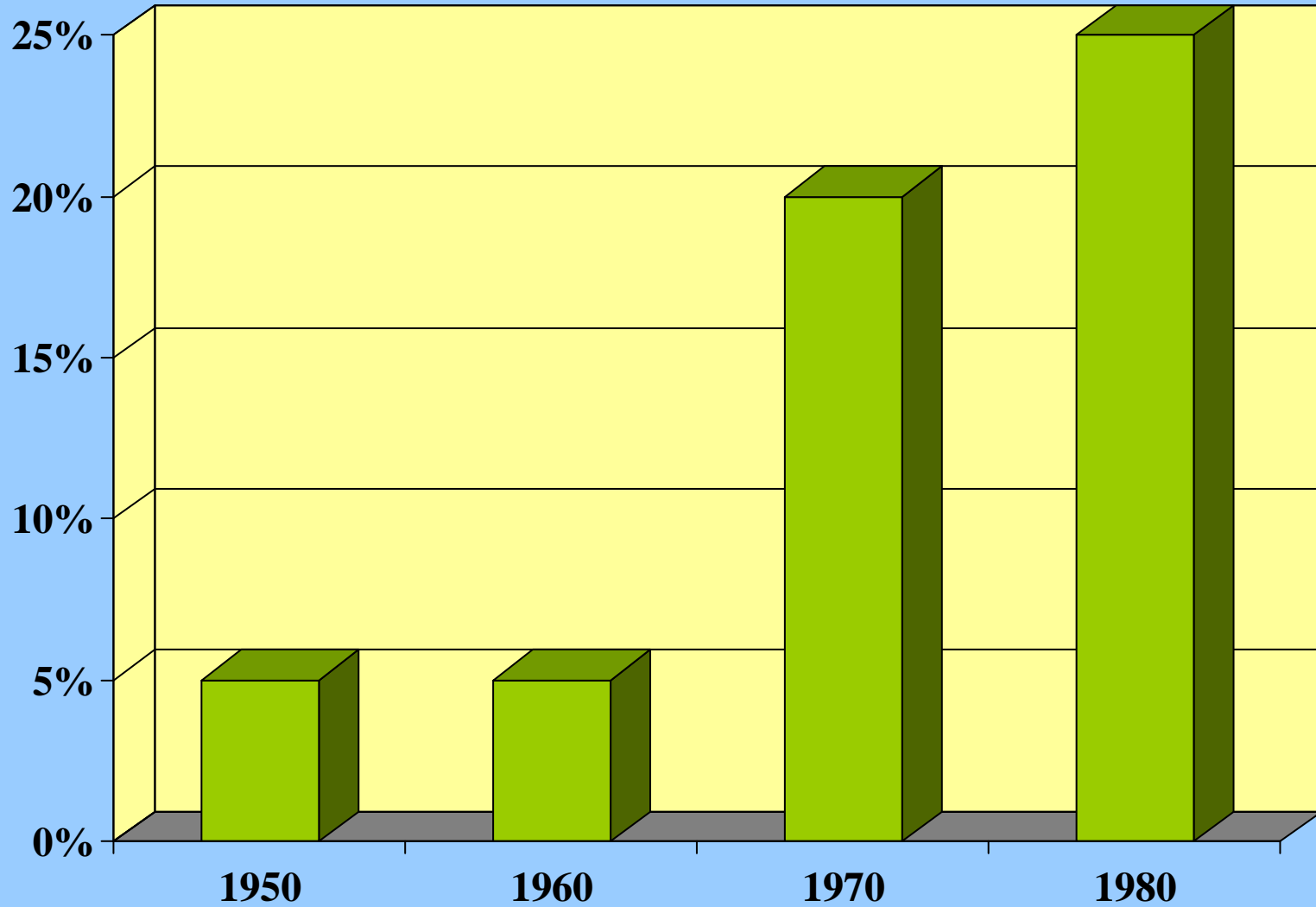
**L'incidenza assoluta e relativa**

dell'adenocarcinoma cervicale

in situ (AIS) e invasivo (AdCa)

è drasticamente **aumentata** negli ultimi decenni....

## Relative proportion of AdCa (AIS/ Inv)



# **L'incremento di AIS/AdCa è presumibilmente associato:**

- **aumento infezioni da HPV**
- **programmi di screening**

# Screening per il cervico carcinoma



decremento delle lesioni squamose

**Pap test convenzionale e  
colposcopia**



Limiti nella diagnosi delle lesioni ghiandolari

# **Limiti del Pap test e colposcopia**

- 1. Sede e topografia delle lesioni ghiandolari**
- 2. Difficoltà nell'identificazione delle lesioni ghiandolari**

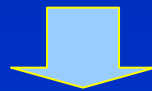
# TERAPIA CONSERVATIVA AIS

## ➤ Insuccessi :

50-80% in margini positivi

20-40% in margini negativi

➤ **AIS** Non affidabilità dei mezzi diagnostici (Pap test, colposcopia, biopsia e curettage cc).



## Isterectomia extrafasciale

rappresenta il *gold standard* per AIS

# Complessità della terapia di AIS

---

1. Molte Pz. con AIS sono in età riproduttiva e desiderano mantenere la fertilità
2. Conizzazione come alternativa all' Isterectomia
3. Pap test e colposocopia: alto tasso di falsi negativi nel follow up delle Pz trattate

## AIS: TERAPIA CONSERVATIVA

	Casi		margini liberi
*ANSA	35,7%	→	46,6%
LASER	19,1%	→	50,0%
Bisturi	45,2%	→	61,1%

\* lesioni squamose 75%

# **AIS: TERAPIA CONSERVATIVA**

fu 40 mesi

➤ **40 % Persistenza/ recidiva**

9% AdCa Invasivo (stadio IA)

➤ **18 Pz. Isterectomia (72% margini interessati)**

**6 no malattia residua (33%)**

# AIS: TERAPIA CONSERVATIVA

## Follow-up

### Persistenza/Recidiva

**Margini *in sano***                      **19%**

**Margini *non in sano***                      **65%**

# Follow up

## Performance di Pap test & HPV test

### HPV test I visita follow-up

---

SE 90 %

SP 58 %

PPV 64 %

NPV 88 %

### Pap test I visita follow-up

---

SE 60%

SP 69%

PPV 55%

NPV 72 %

## Follow up

### Performance di Pap test + HPV test

#### I F-U Visita

---

##### PAP test + HPV test

---

SE 90 %

SP 50 %,

PPV 52 %

NPV 89 %

#### II F-U visita

---

##### PAP test + HPV test

---

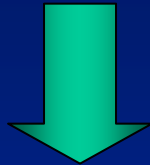
SE 100 %

SP 52 %,

PPV 40 %

NPV 100 %

# Terapia conservativa AIS



ELEVATA SENSIBILITA' dei MEZZI DIAGNOSTICI  
NEL F-U

- HPV + Pap → SE 90% I F-U    SE 100% II F-U
- HPV + Pap → NPV 100% evita inutili  
isterectomie

**GRAZIE**