I bisogni formativi del ginecologo: Colposcopia e Comunicazione

Mario Sideri

Efficacia ed effetti indesiderati.

Esiste una chiara evidenza scientifica che uno screening con test clinicamente validati per il DNA di HPV oncogeni come test di screening primario e *con un protocollo appropriato*, è più efficace dello screening basato sulla citologia nel prevenire i tumori invasivi del collo dell'utero e si accompagna ad un aumento di effetti indesiderati che, qualora presente, è comunque limitato sia in termini di invio inutile ad approfondimenti diagnostici che di sopradiagnosi e conseguente sopratrattamento di lesioni spontaneamente regressive.

Gli elementi essenziali di tale protocollo sono i seguenti:

Le donne positive ad HPV non devono essere inviate direttamente in colposcopia, ma è necessario utilizzare sistemi di “triage”.
Il metodo attualmente raccomandabile è basato sull’esecuzione della citologia (Pap-test) nelle donne HPV positive.

Se la citologia è anormale la donna viene inviata immediatamente in colposcopia.
Se la citologia è negativa la donna viene invitata ad eseguire un nuovo test HPV a distanza di un anno.
Se tale test è ancora positivo la donna verrà inviata a colposcopia mentre, se è negativo, la donna verrà invitata ad un nuovo round di screening entro gli intervalli previsti.

L’intervallo di screening nell’ambito di programmi organizzati di popolazione dopo un test HPV primario negativo *deve essere di almeno 5 anni.*

Ci sono prove che il rischio di CIN di alto grado fino a 5 anni dopo un test HPV negativo è inferiore a quello fino a 3 anni dopo una citologia normale, mentre la probabilità di colposcopie e trattamenti inutili sarebbero invece plausibilmente rilevanti con intervalli triennali dopo test HPV negativo.

- Lo screening basato sul test HPV *non deve iniziare prima dei 30/35 anni di età*. Ci sono prove che sotto i 30 anni lo screening basato sul test HPV conduce a sopradiagnosi di CIN2 che sarebbero regredite spontaneamente, con il conseguente rischio di sopratrattamento. Inoltre qualche sopradiagnosi è plausibile anche tra 30 e 34 anni. Sotto questa età è raccomandato lo screening citologico.
- Devono essere utilizzati *test* per il DNA di HPV oncogeni *validati* quanto a sensibilità e specificità per lesioni di alto grado, secondo quanto riportato nelle linee guida europee.

Impatto sociale, etico e legale

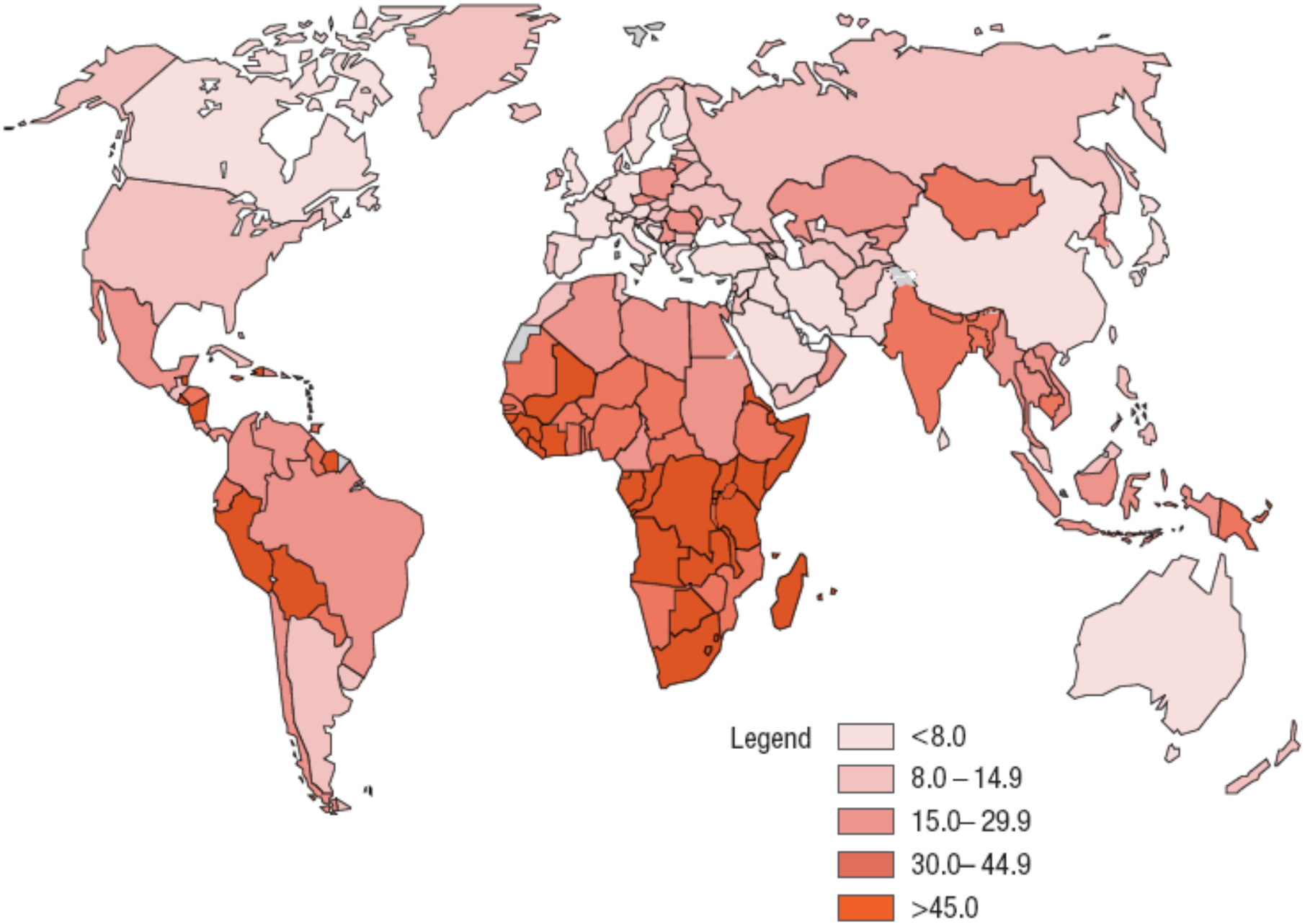
La comunicazione dell'esito del test HPV alle donne, in particolare se positive, è un ulteriore punto cruciale per ridurre, oltre all'impatto emotivo, i possibili rischi sia che la donna ricorra a modalità inappropriate di gestione sia di perdita al follow-up.

Lo sforzo maggiore deve essere orientato alla ***formazione*** sia degli operatori sanitari *interni* all'organizzazione del programma, sia delle componenti *esterne*, in particolare ginecologi privati e medici di medicina generale.

LA SFIDA:

La colposcopia sarà in grado di sostenere la maggiore sensibilità del test HPV?

Figure 1.3 Worldwide incidence rates of cervical cancer per 100,000 females (all ages), age-standardised to the WHO standard population (2005)



Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials

*Guglielmo Ronco, Joakim Dillner, K Miriam Elfström, Sara Tunesi, Peter J F Snijders, Marc Arbyn, Henry Kitchener, Nereo Segnan, Clare Gilham, Paolo Giorgi-Rossi, Johannes Berkhof, Julian Peto, Chris J L M Meijer, and the International HPV screening working group**

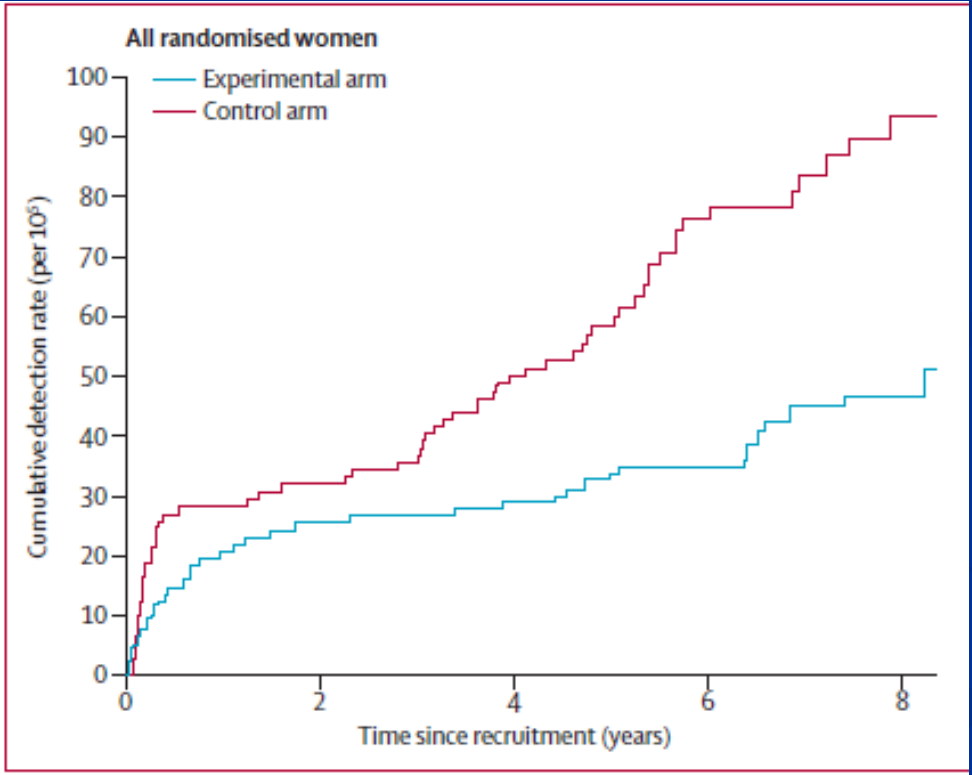


Figure 2: **Cumulative detection of invasive cervical carcinoma**

*Observations are censored 2·5 years after CIN2 or CIN3 detection, if any.

www.thelancet.com **Published online November 3, 2013** **http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62218-7**

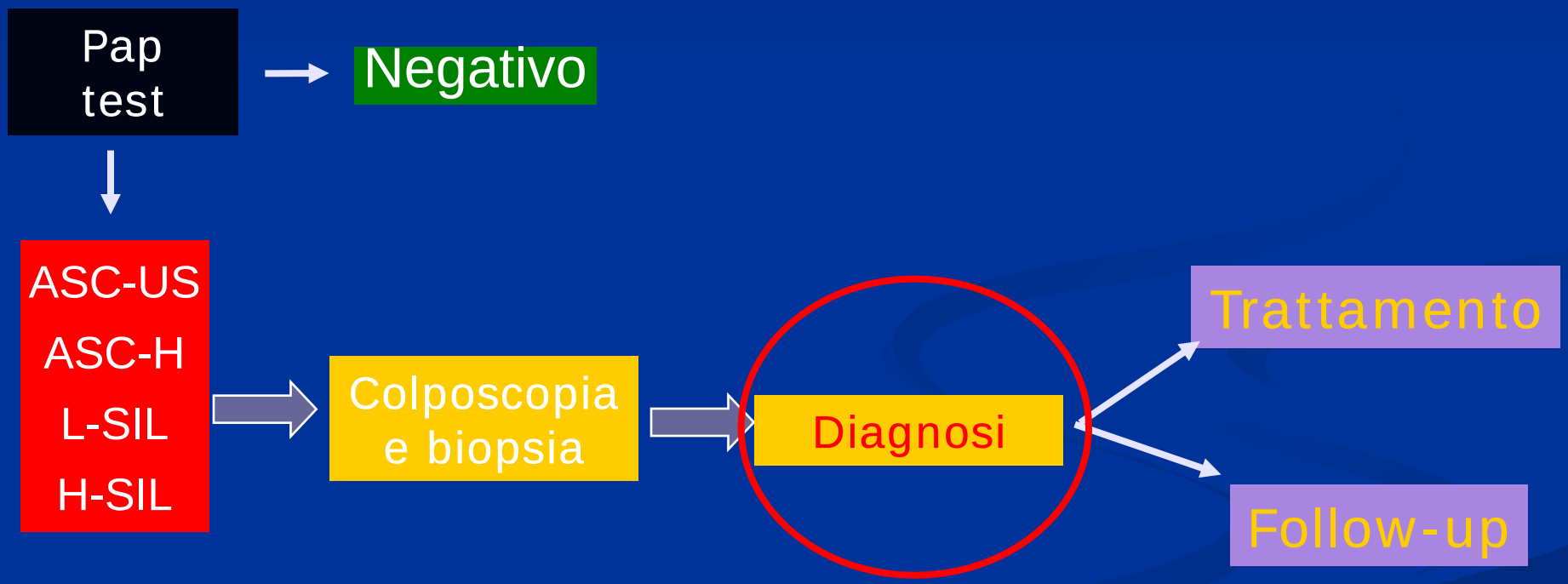
LA SFIDA ALLA COLPOSCOPIA:

Sì, la colposcopia è in grado di sostenere la maggiore sensibilità del test HPV, cioè funziona bene. E' possibile un miglioramento della performance?

LA COLPOSCOPIA

La colposcopia ha un ruolo centrale nella gestione delle donne con test di screening anormali

IL RUOLO DELLA COLPOSCOPIA



COSA INCLUDE LA COLPOSCOPIA?

LA COLPOSCOPIA HA DUE SCOPI DIVERSI

risultato biopsia

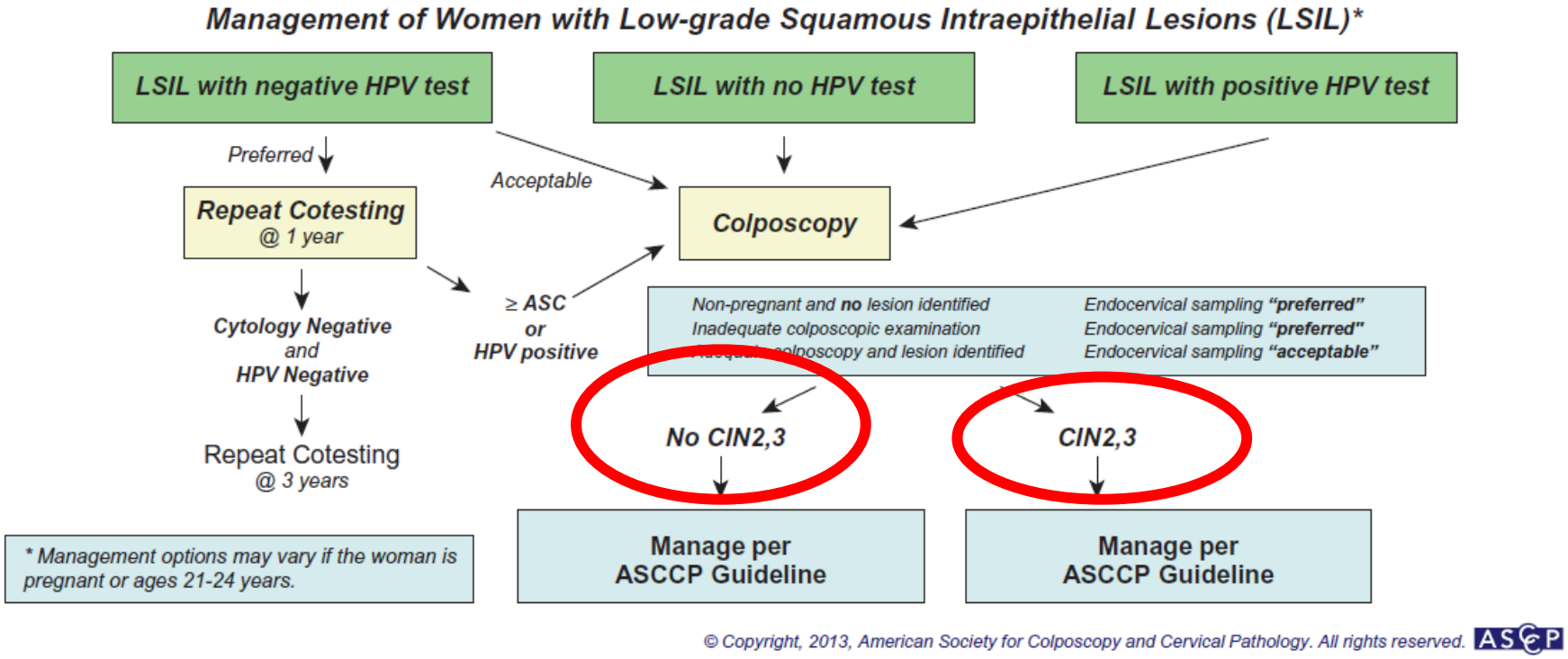
- identificazione della malattia
- gestione della paziente

Algoritmi gestionali

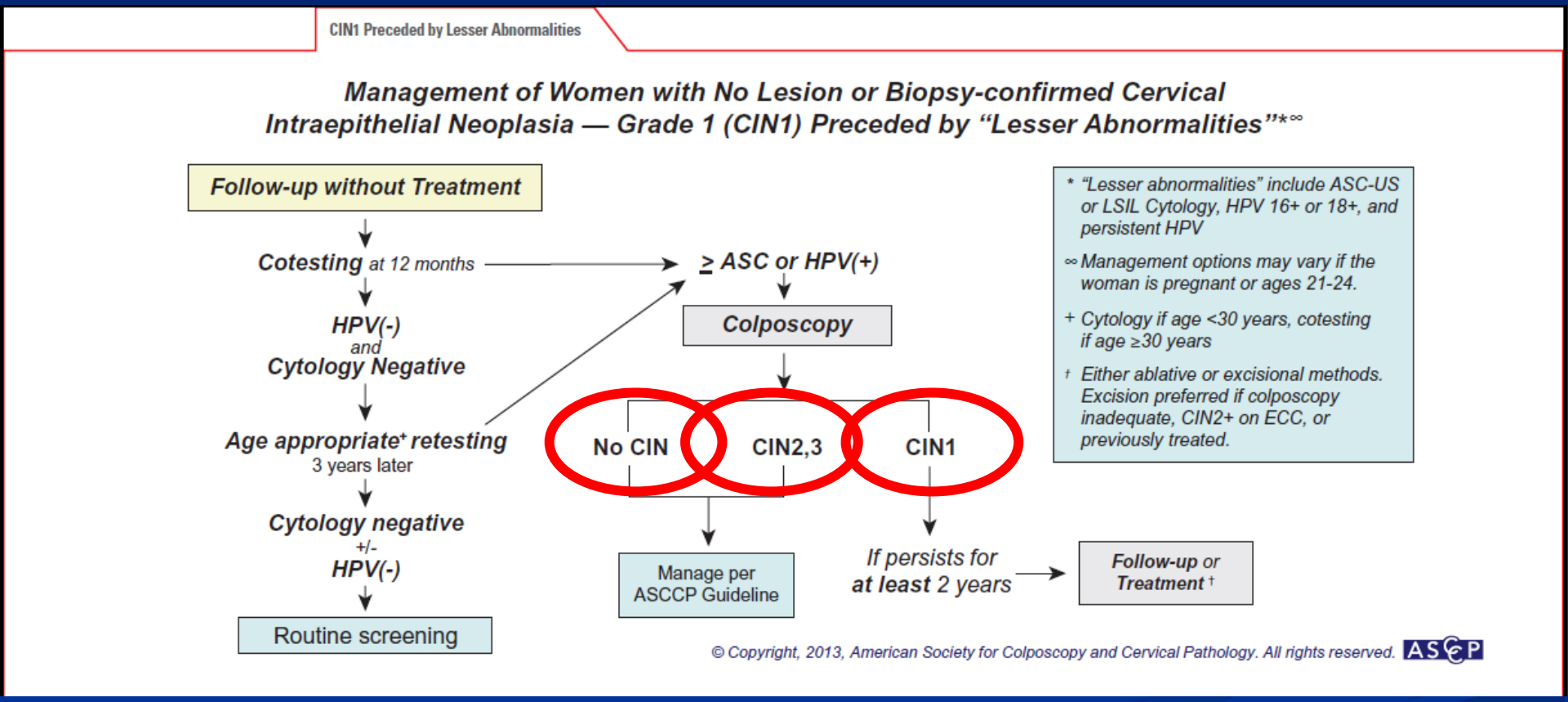
IDENTIFICAZIONE DELLA MALATTIA

Esiste un generale accordo nel considerare l'esito istologico della biopsia mirata come l'unico outcome dell'esame colposcopico

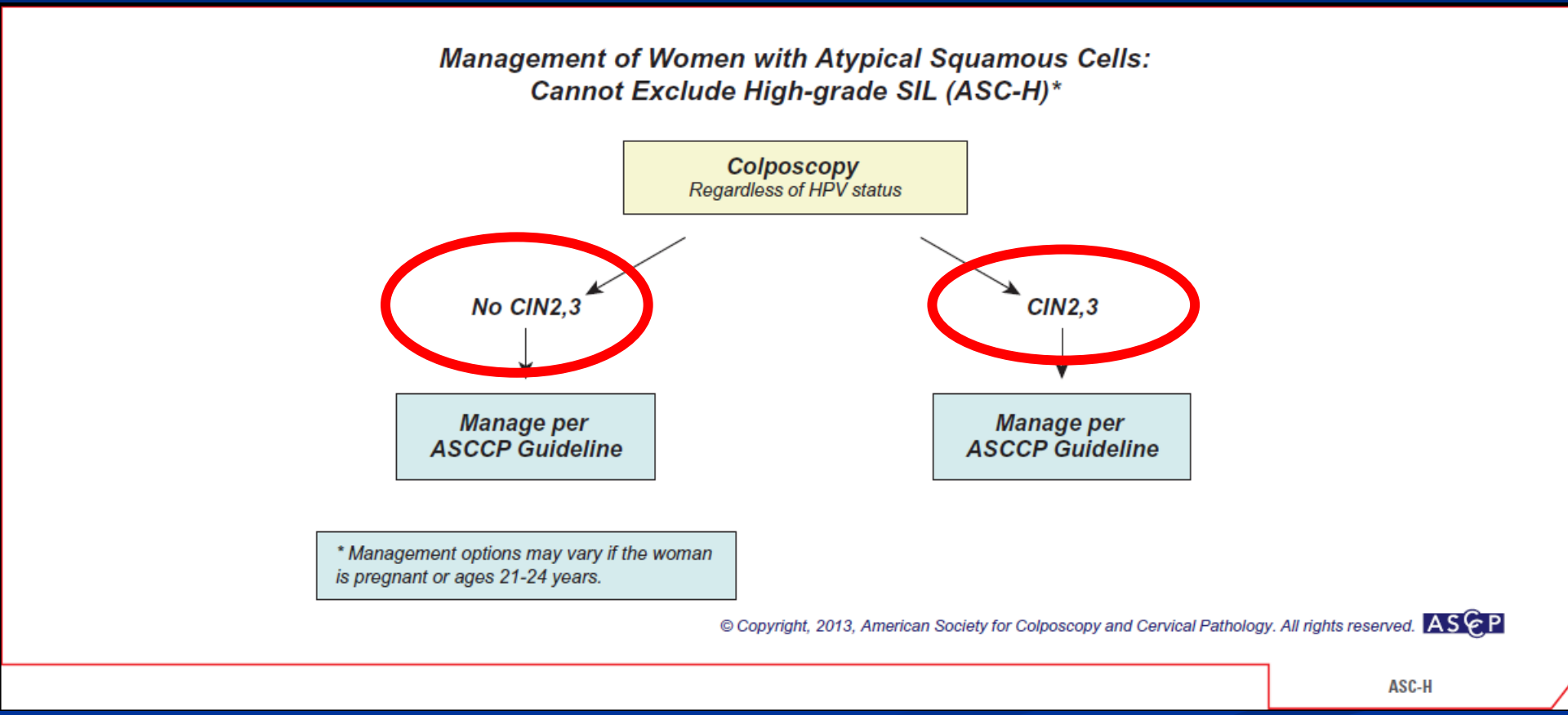
ASCCP 2013


Management of Women with Low-grade Squamous Intraepithelial Lesions (LSIL)*
LSIL with negative HPV test
LSIL with no HPV test
LSIL with positive HPV test
Preferred
Acceptable
Repeat Cotesting
@ 1 year
Colposcopy
Cytology Negative
and
HPV Negative
≥ ASC
or
HPV positive
Non-pregnant and no lesion identified
Inadequate colposcopic examination
Endocervical sampling "preferred"
Endocervical sampling "preferred"
Endocervical sampling "acceptable"
Repeat Cotesting
@ 3 years
No CIN2,3
CIN2,3
* Management options may vary if the woman is pregnant or ages 21-24 years.
Manage per
ASCCP Guideline
Manage per
ASCCP Guideline
© Copyright, 2013, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. All rights reserved.
ASCCP

ASCCP 2013


CIN1 Preceded by Lesser Abnormalities
Management of Women with No Lesion or Biopsy-confirmed Cervical Intraepithelial Neoplasia — Grade 1 (CIN1) Preceded by "Lesser Abnormalities"*∞
Follow-up without Treatment
Cotesting at 12 months
HPV(-)
and
Cytology Negative
Age appropriate+ retesting
3 years later
Cytology negative
+/-
HPV(-)
Routine screening
≥ ASC or HPV(+)
Colposcopy
No CIN
CIN2,3
CIN1
Manage per ASCCP Guideline
If persists for at least 2 years
Follow-up or Treatment †
* "Lesser abnormalities" include ASC-US or LSIL Cytology, HPV 16+ or 18+, and persistent HPV
∞ Management options may vary if the woman is pregnant or ages 21-24.
+ Cytology if age <30 years, cotesting if age ≥30 years
† Either ablative or excisional methods. Excision preferred if colposcopy inadequate, CIN2+ on ECC, or previously treated.
© Copyright, 2013, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. All rights reserved.
ASCCP

ASCCP 2013


Management of Women with Atypical Squamous Cells:
Cannot Exclude High-grade SIL (ASC-H)*
Colposcopy
Regardless of HPV status
No CIN2,3
CIN2,3
Manage per ASCCP Guideline
Manage per ASCCP Guideline
* Management options may vary if the woman is pregnant or ages 21-24 years.
© Copyright, 2013, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. All rights reserved.
ASCCP
ASC-H

Tuttavia considerare l’esito istologico di una biopsia mirata in colposcopia come l’out-come dell’esame colposcopico è molto riduttivo delle informazioni che l’esame stesso può fornire

Riconoscimento di una condizione morfologica vs identificazione della malattia

Esito della biopsia

- identificazione della malattia

vs

- identificazione di una morfologia

Risultato della colposcopia

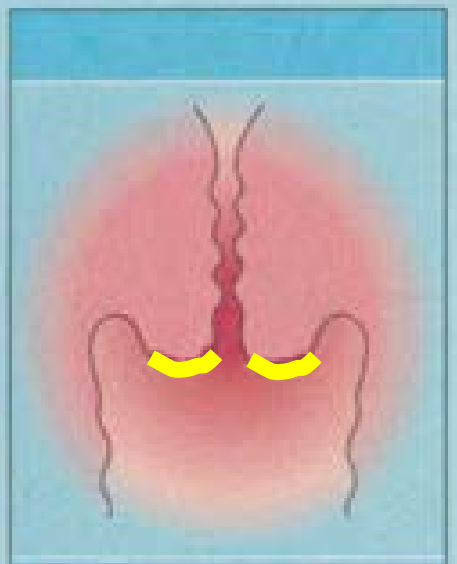
PATTERN RECOGNITION

- identificazione della lesione
- topografia della lesione
- grading della lesione

LA NUOVA TERMINOLOGIA:
TRADUCE GLI ASPETTI COLPOSCOPICI IN CATEGORIE DIAGNOSTICHE

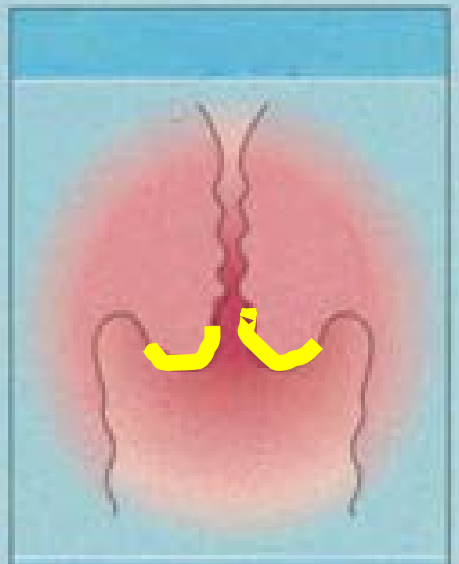
Lesion Sizing

2011 IFCPC colposcopic terminology of the cervix[1]	
General assessment	• Adequate/inadequate for the reason … (i.e.: cervix obscured by inflammation, bleeding, scar) • Squamo-columnar Junction visibility: completely visible, partially visible, not visible • Transformation zone types 1,2,3



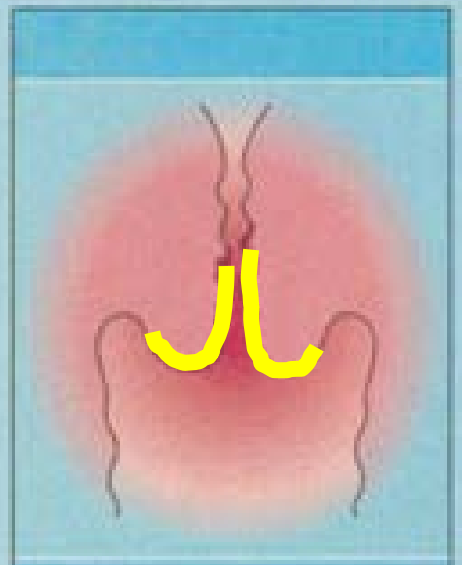
Type 1

Completely ectocervical
Fully visible
(small/large)



Type 2

Endocervical component
Fully visible
(small/large)



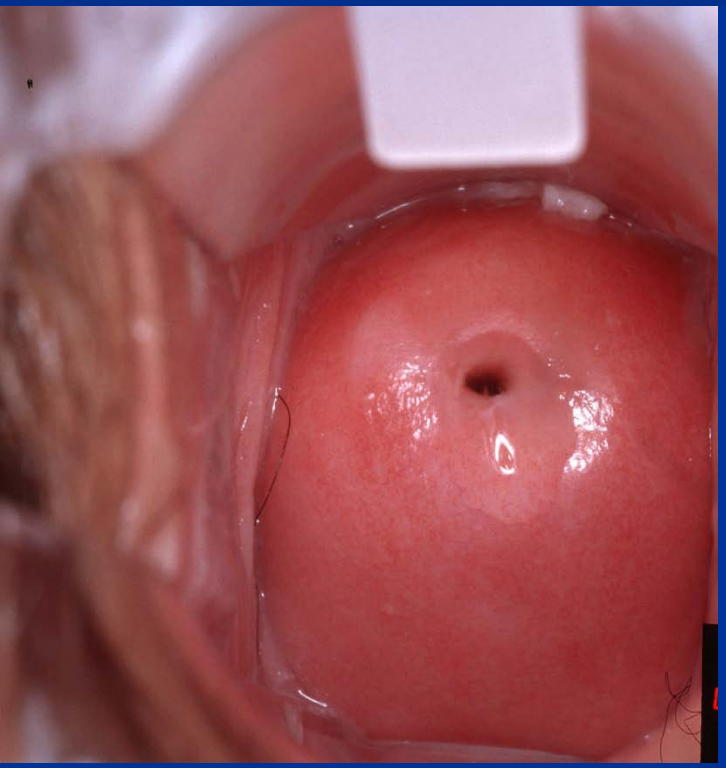
Type 3

Endocervical component
Not fully visible
(small/large)

Lesion Grading

Normal colposcopic findings		Original squamous epithelium: • Mature • Atrophic Columnar epithelium • Ectopy Metaplastic squamous epithelium • Nabothian cysts • Crypt (gland) openings Deciduosis in pregnancy	
Abnormal colposcopic findings	**General principles**	**Location of the lesion**: Inside or outside the T-zone, Location of the lesion by clock position **Size of the lesion**: Number of cervical quadrants the lesion covers, Size of the lesion in percentage of cervix,	
	Grade 1 (Minor)	Thin aceto-white epithelium Irregular, geographic border	Fine mosaic, Fine punctation
	Grade 2 (Major)	Dense aceto-white epithelium, Rapid appearance of acetowhitening, Cuffed crypt (gland) openings	Coarse mosaic, Coarse punctuation, Sharp border, Inner border sign, Ridge sign
	Non specific	Leukoplakia (keratosis, hyperkeratosis), Erosion Lugol's staining (Schiller's test): stained/non-stained	
Suspicious for invasion		Atypical vessels **Additional signs**: Fragile vessels, Irregular surface, Exophytic lesion, Necrosis, Ulceration (necrotic), tumor/gross neoplasm	

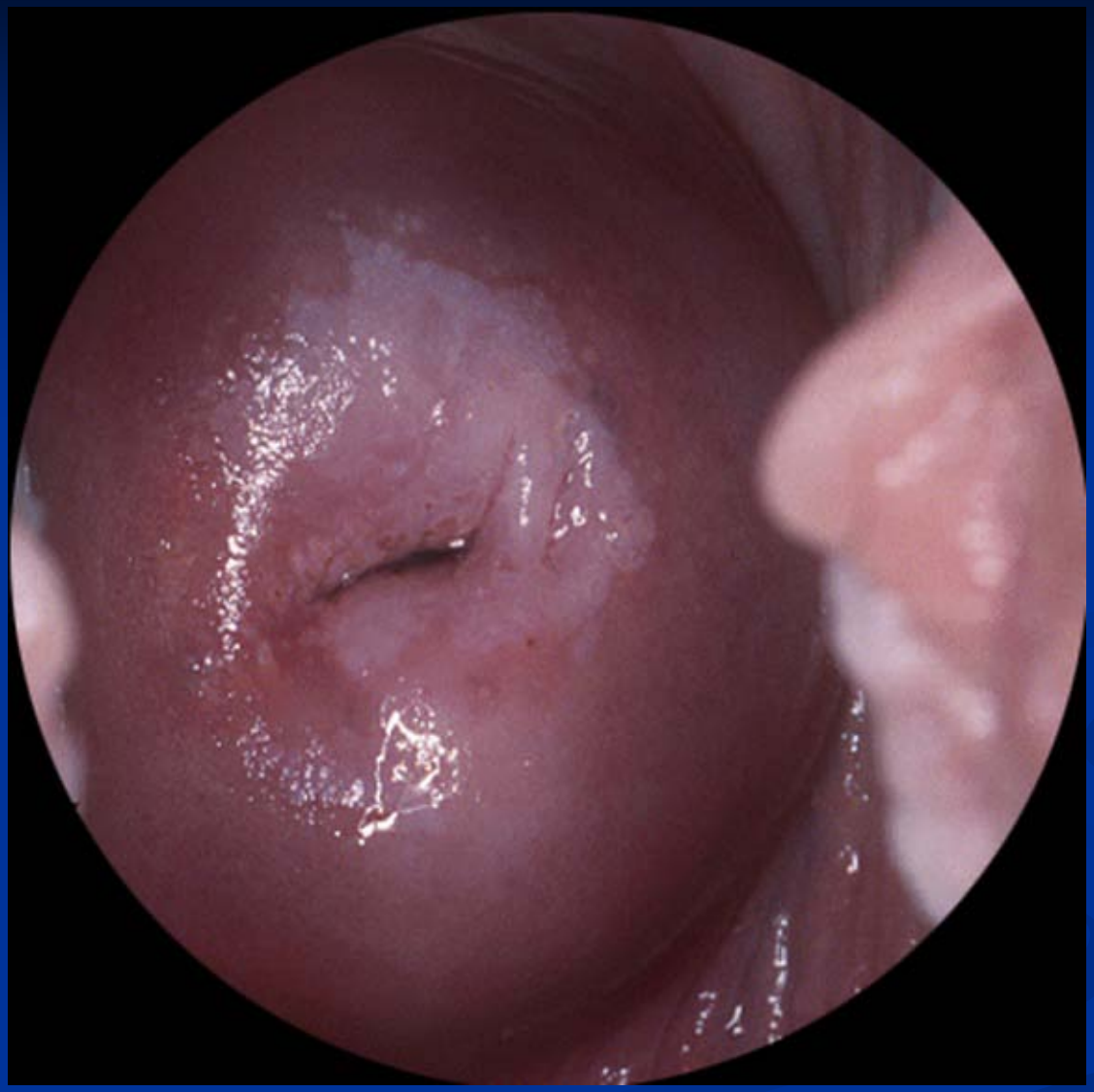
LESION PRESENCE



Lesion: no

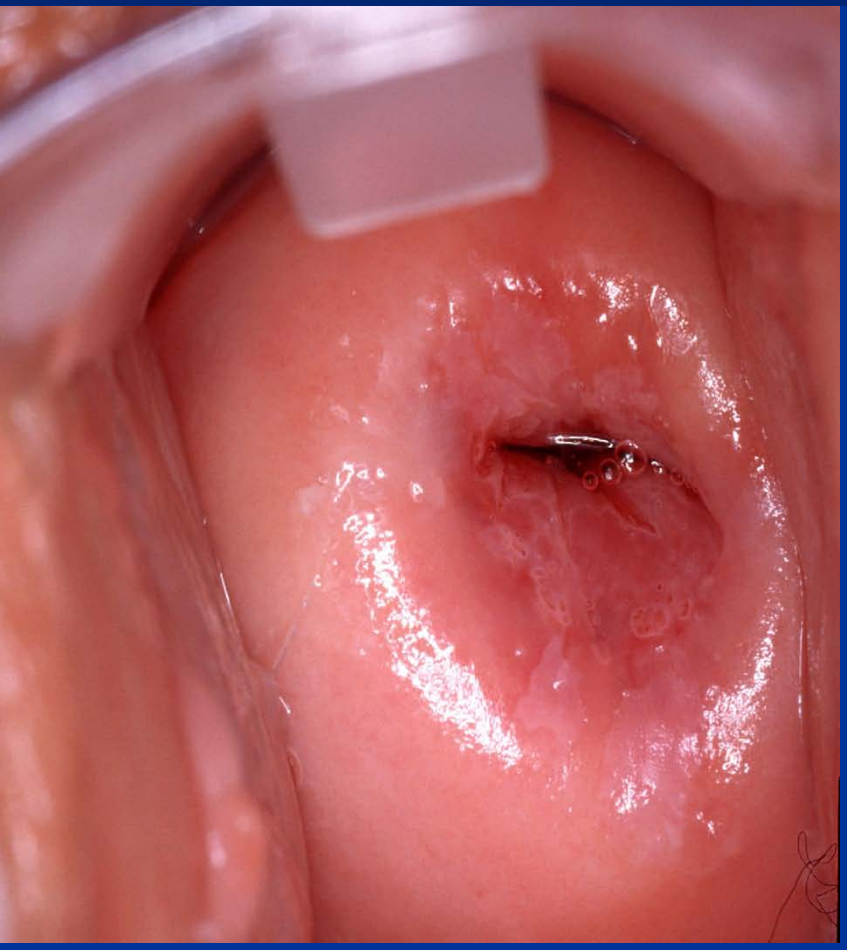
Lesion: yes

LESION SIZING

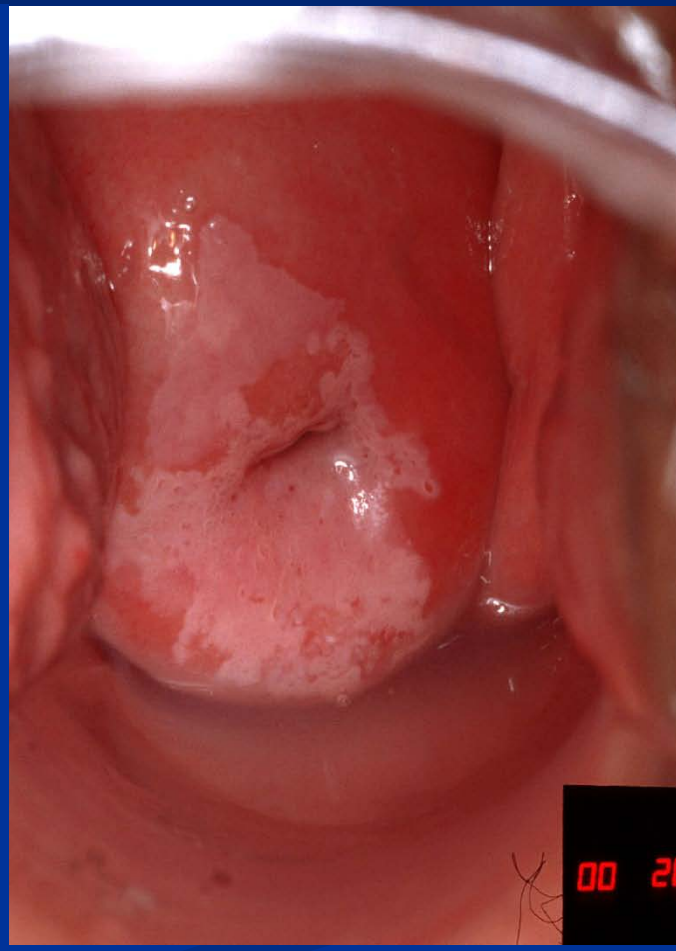


Type 2, small

LESION GRADING



Minor



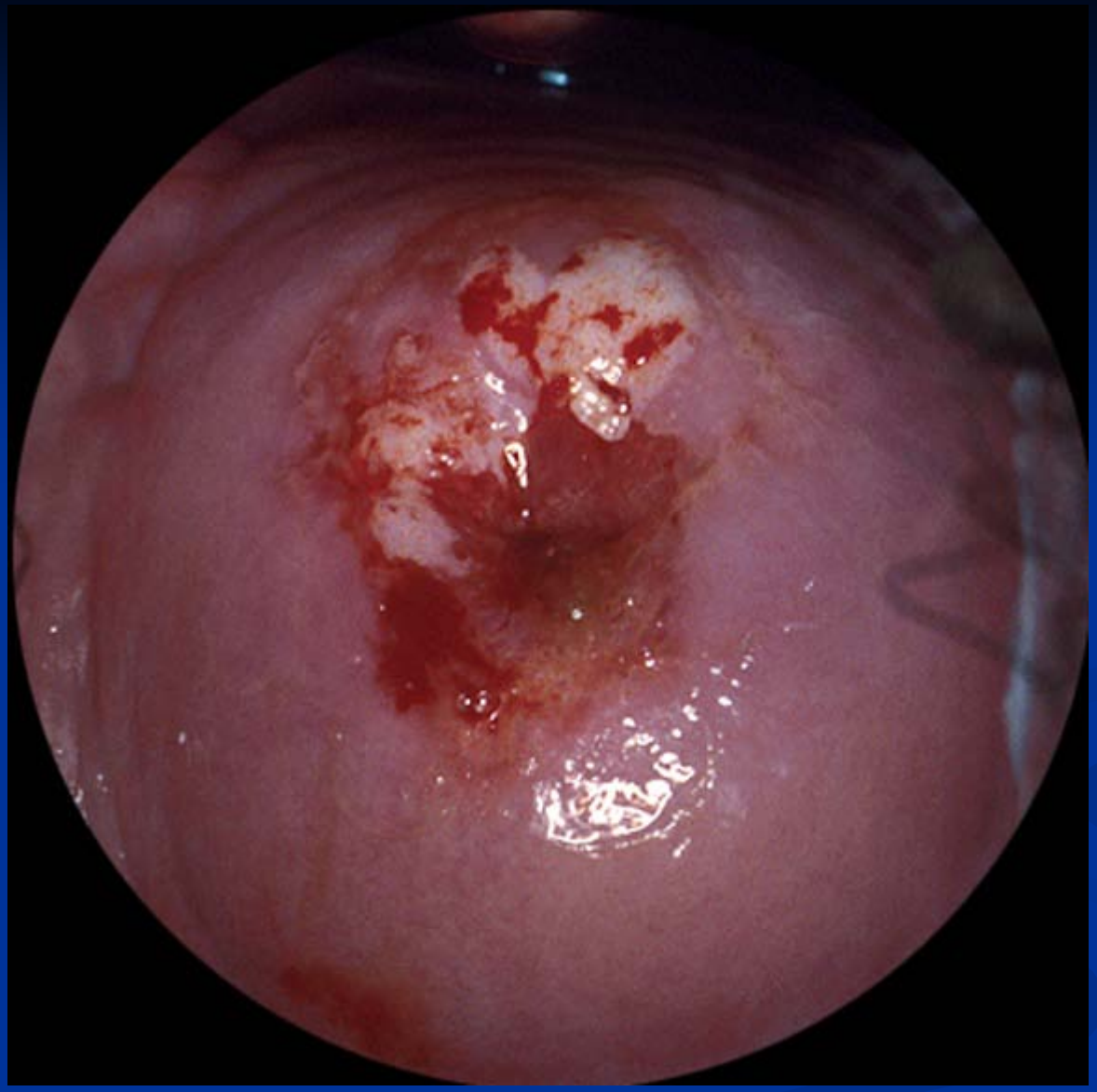
Major

CATEGORIE DIAGNOSTICHE COLPOSCOPICHE

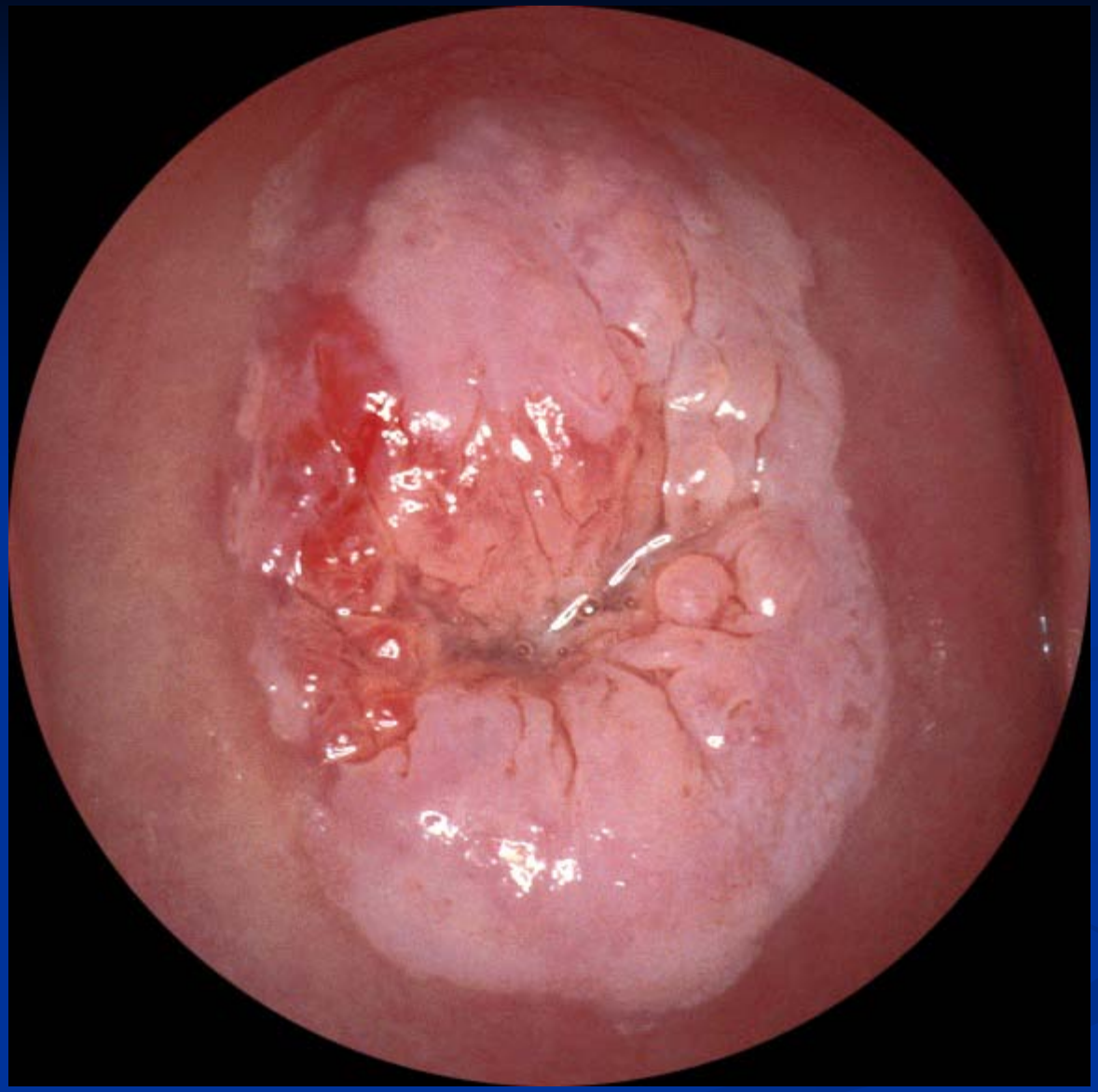
- significato clinico
- riproducibili

CATEGORIE DIAGNOSTICHE COLPOSCOPICHE

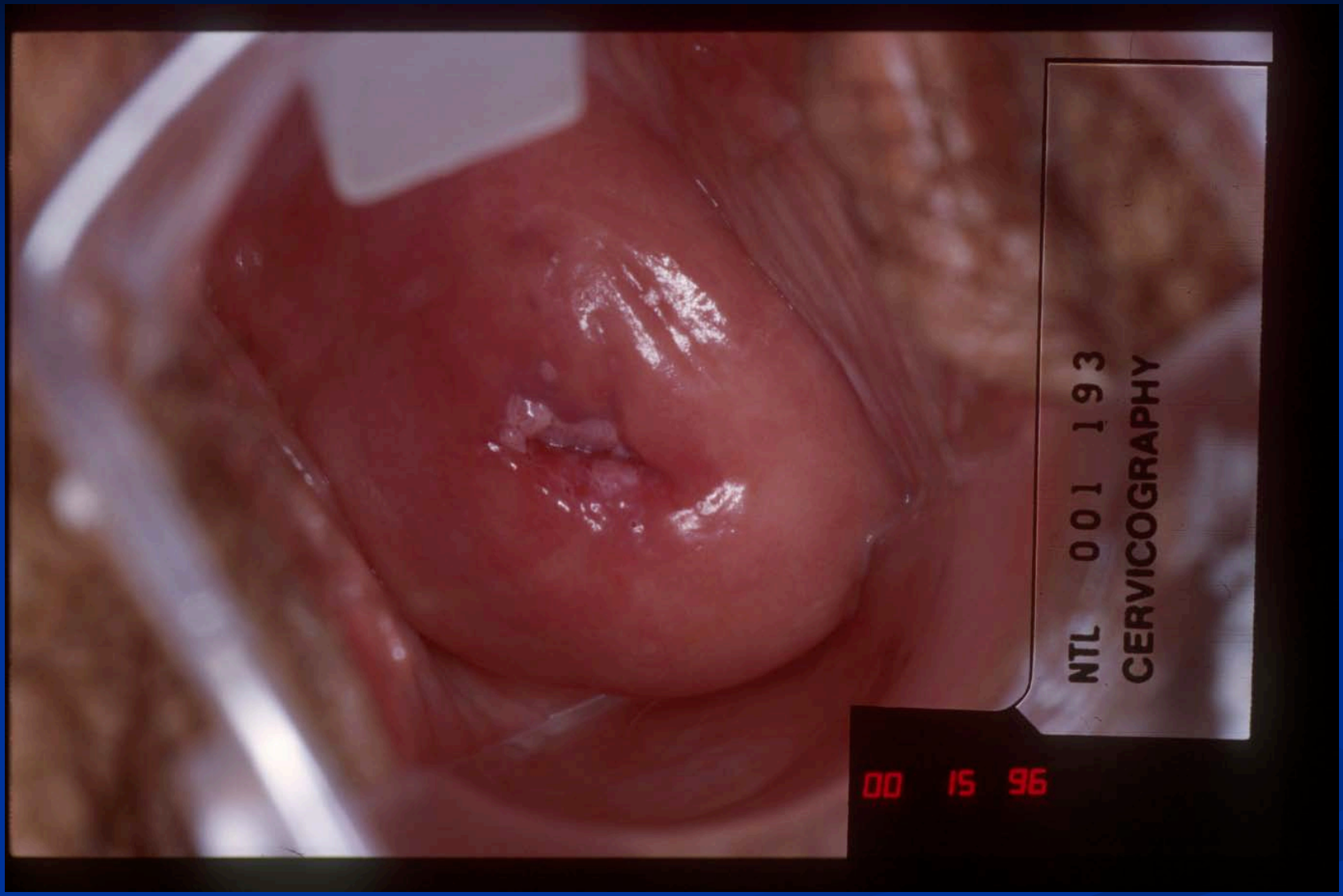
- *significato clinico (topografia)*
- riproducibili



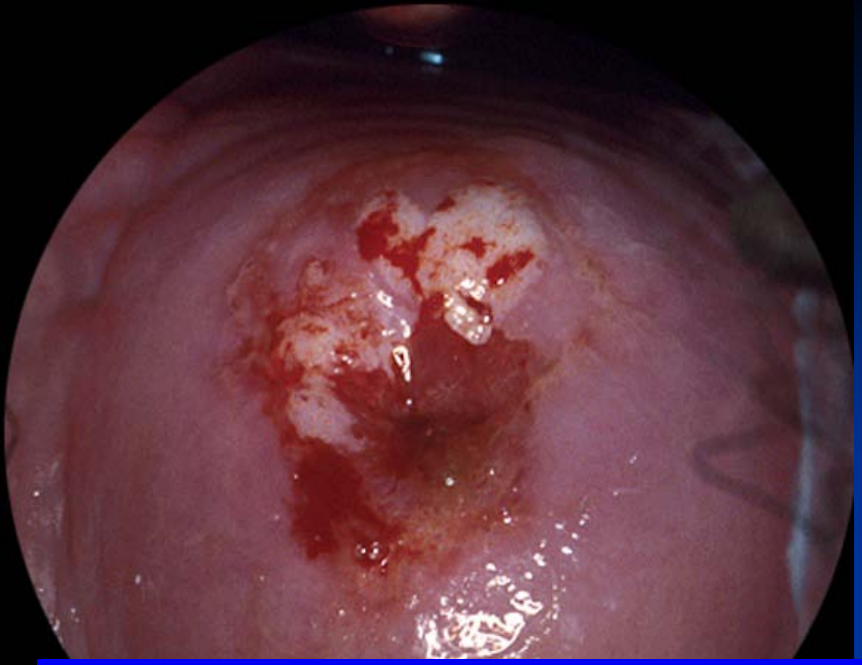
Type 1, small G2

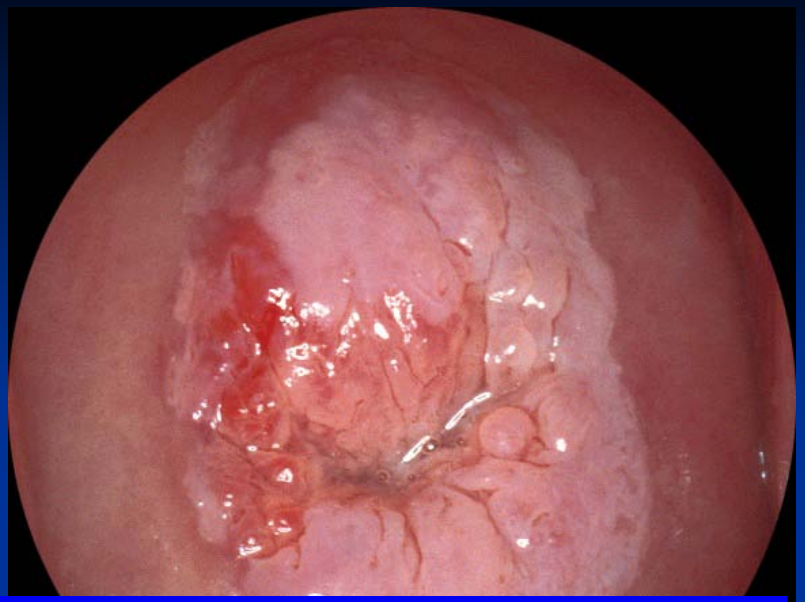


Type 2, large G2



Type 3, small G2





Tutti CIN3:
Sono gli stessi?
Sono queste lesioni gestite nello stesso modo?
E gli outcome terapeutici sono gli stessi?

CATEGORIE DIAGNOSTICHE COLPOSCOPICHE

- *significato clinico (grading)*
- riproducibili

PREDITTIVITA' CIN 2-3
Sideri et al., 2004

- **100 cervicogrfie valutate da 9 colposcopisti esperti**
- **identificazione e grading delle lesioni**

Sideri et al., JLFGT 2004

PREDITTIVITA' CIN 2-3
Sideri et al., 2004

	sensibilità	specificità
Presenza di lesione (major + minor)	**90.2**	**48.6**
Lesione di grado maggiore	**54.4**	**88.0**

Sensitivity of acetowhitening for detection of HGCIN

	Two-year follow up histology			
	<CIN2/HPV-	<CIN2/HPV+	CIN2	CIN3
Acetowhite lesion at baseline	298 (67%)	664 (78%)	149 (90%)	310 (94%)

- Acetowhitening is very sensitive for detecting CIN2 and CIN3, but specificity is limited
- 2-year follow up in ALTS

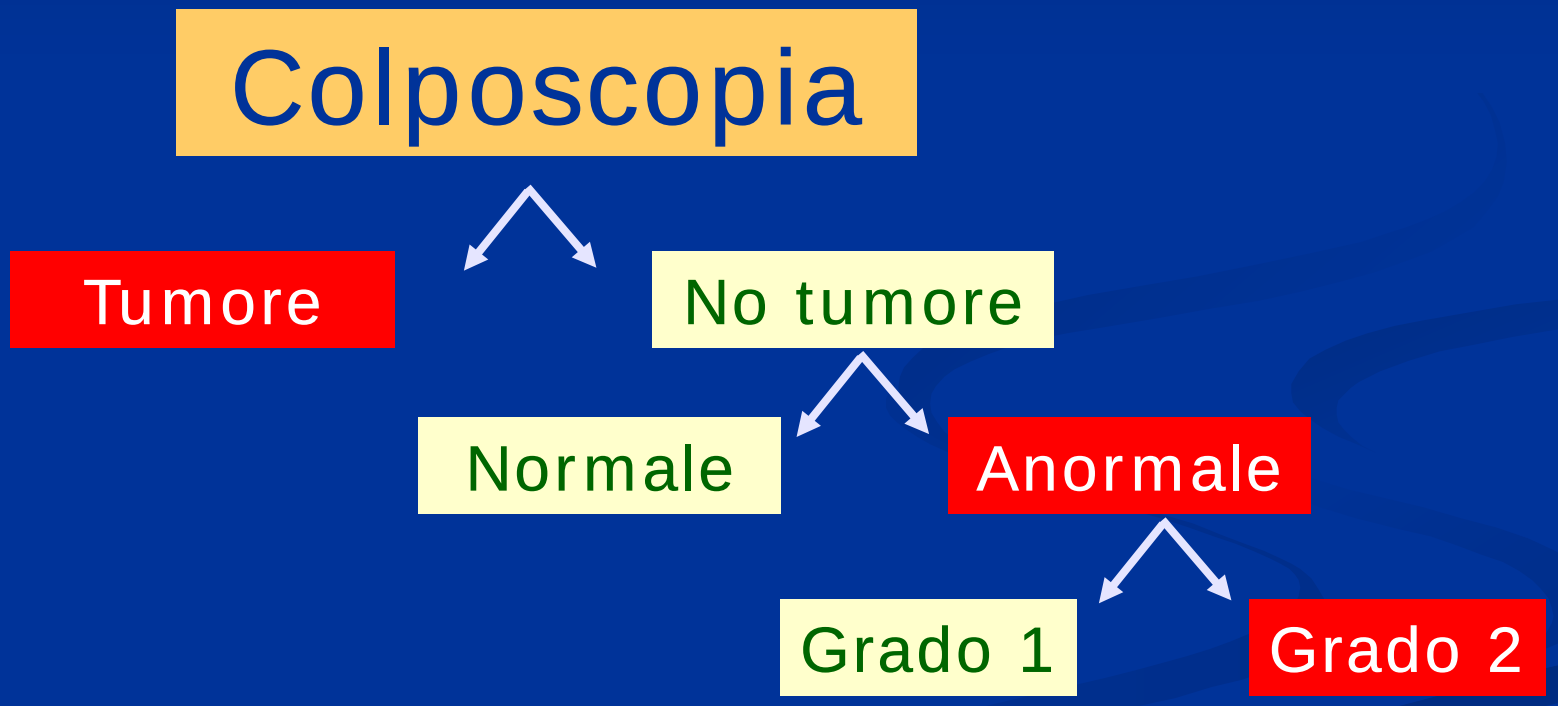
Massad 2009 JLGTD

CATEGORIE DIAGNOSTICHE COLPOSCOPICHE

- significato clinico
- *riproducibili*

PROCESSO DIAGNOSTICO

come incrementare la riproducibilità



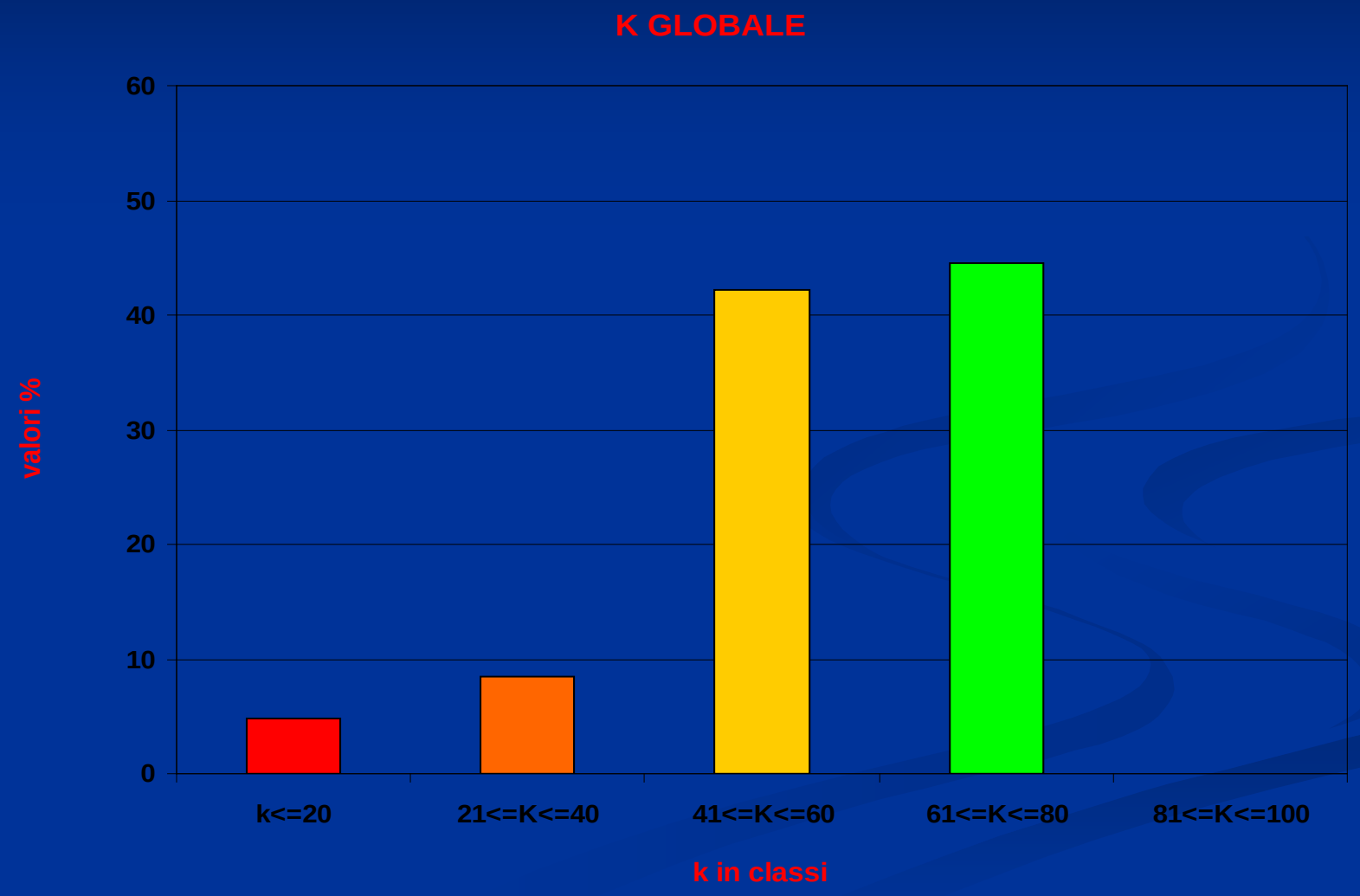
IMPORTANZA DEL **TRAINING** *SULLA REPRODUCIBILITA' COLPOSCOPICA*

50 immagini sono state valutate da 85 colposcopisti dello screening cervicale della Regione Emilia Romagna nel 2004

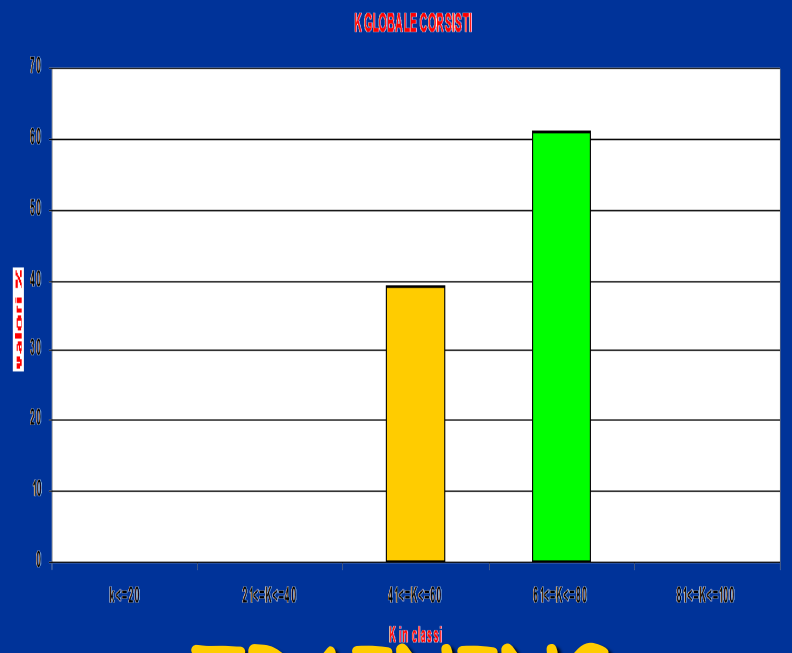
I 50 casi erano così assortiti:

- 21 negativi
- 14 Grado 1
- 12 Grado 2
- 3 tumori invasivi

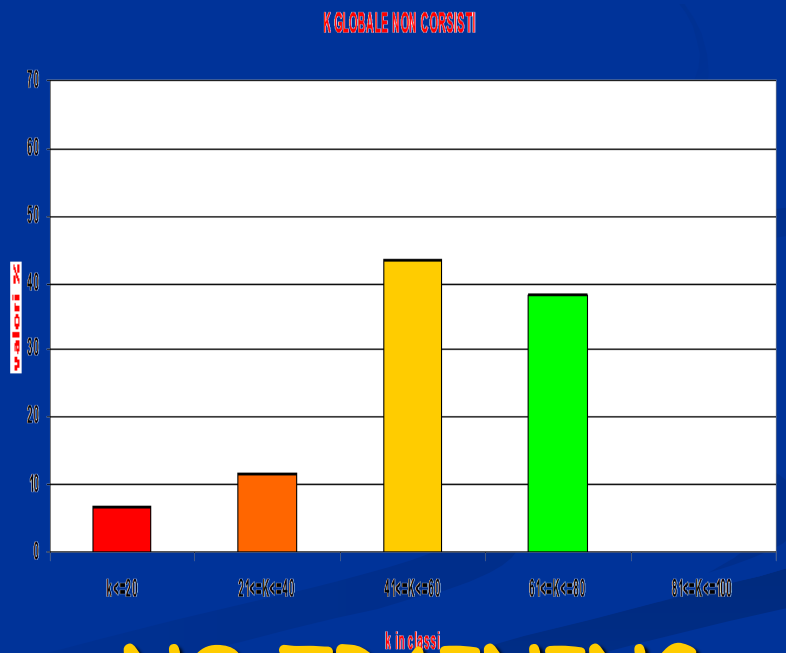
OVERALL K VALUES



Corsisti e non corsisti



TRAINING



NO TRAINING

CONCLUSIONI

L’esito dell’esame colposcopico può essere introdotto nelle linee guida gestionali se l’esito è categorizzato in classi diagnsotiche che hanno un significato clinico e sono riproducibili

Il training in colposcopia diventa perciò una tappa essenziale

Medici e pazienti sono spaventati dalla presenza di HPV a causa della stretta correlazione tra infezione da papillomavirus considerata una *malattia sessualmente trasmessa* ed il problema dello *sviluppo di tumori*

HPV: da dove nascono i nostri pregiudizi?

– la condilomatosi acuminata è stata per anni la sola manifestazione clinica dell'infezione virale genitale

– questa è una *malattia* trasmessa *sessualmente*

– la presenza del virus *non è una malattia*, ed il virus si trasmette *principalmente*, ma *non unicamente* per via sessuale

HPV: le nostre certezze

– le recenti acquisizioni ci hanno fatto capire che i condilomi sono solo la punta dell'iceberg

–in realtà i condilomi rappresentano uno squilibrio della *normale* convivenza tra virus ed ospite

Quale è la situazione in Italia?

- incremento delle diagnosi delle lesioni HPV correlate
- uso dei test molecolari oncologici come test di microbiologia
- uso di diverse metodiche NON VALIDATE
- aumento dei trattamenti locali

HPV TESTING: i rischi

- uso inappropriato della nuova tecnologia
- difficoltà di gestire l'informazione su di un virus altamente oncogeno sessualmente trasmesso
- quale impatto devastante se non usato correttamente nello screening cervicale?

HPV TESTING: la sfida

dovremo rinunciare alle possibilità che ci offre una tecnologia innovativa solo perché non sappiamo gestire la comunicazione?

HPV TESTING: la sfida

La paziente HPV positiva per tipi virali ad alto rischio oncogeno è un paziente *sanissima*, che *non trasmette malattie* e che ha l ' opportunità di sfruttare pienamente le potenzialità *preventive* del *pap test* sviluppate ed affinate durante gli ultimi 60 anni

I vantaggi delle nuove acquisizioni rischiano di essere vanificate dai problemi comunicativi

In particolare dalla positività al test HPV:

- Infettività
  - Dove l'ho preso?
  - A chi lo posso passare?
  - Ci sarà anche negli altri distretti?

I vantaggi delle nuove acquisizioni rischiano di essere vanificate dai problemi comunicativi

Dove l'ho preso?

Il papillomavirus è un virus ubiquitario

Cioè tutti hanno il virus, anche in forma latente

Il test non serve sapere chi ha il virus, ma chi ha la pre-cancerosi che contiene una quantità e qualità di virus specifica.

Quindi il test non è positivo al papillomavirus ma al rischio di avere una precancerosi

PRECANCEROSI = neo, macchiolina; non tumore

I vantaggi delle nuove acquisizioni rischiano di essere vanificate dai problemi comunicativi

A chi lo posso passare?

La positività al test non comporta infettività

Rapporti liberi senza problemi.

Perché?

I vantaggi delle nuove acquisizioni rischiano di essere vanificate dai problemi comunicativi

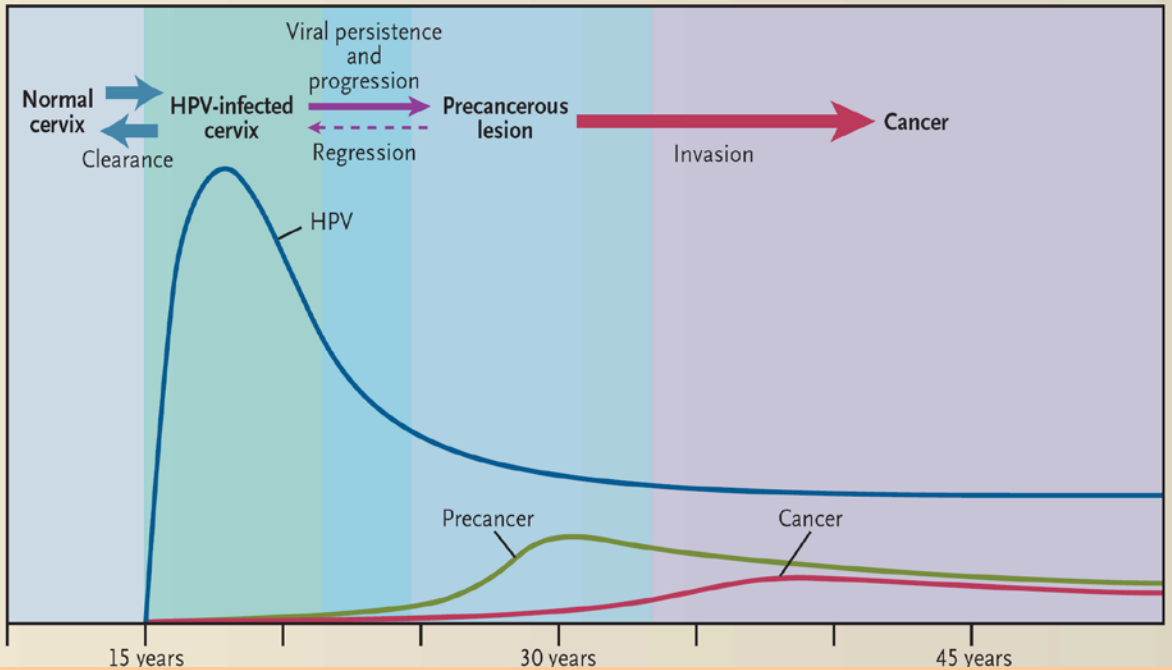
Perché il virus da solo non è in grado di dare la malattia;

la manifestazione clinica virale è frutto di una interazione virus ospite, non del passaggio o del contatto virale;

il contatto con il virus non è mai il motivo dell'acquisizione di una positività virale persistente; ma casomai di una situazione transitoria.

E la positività virale persistente da sola non è in grado di dare la "malattia";

E la malattia oggi è solo il CIN (solo femmina, solo cervice)

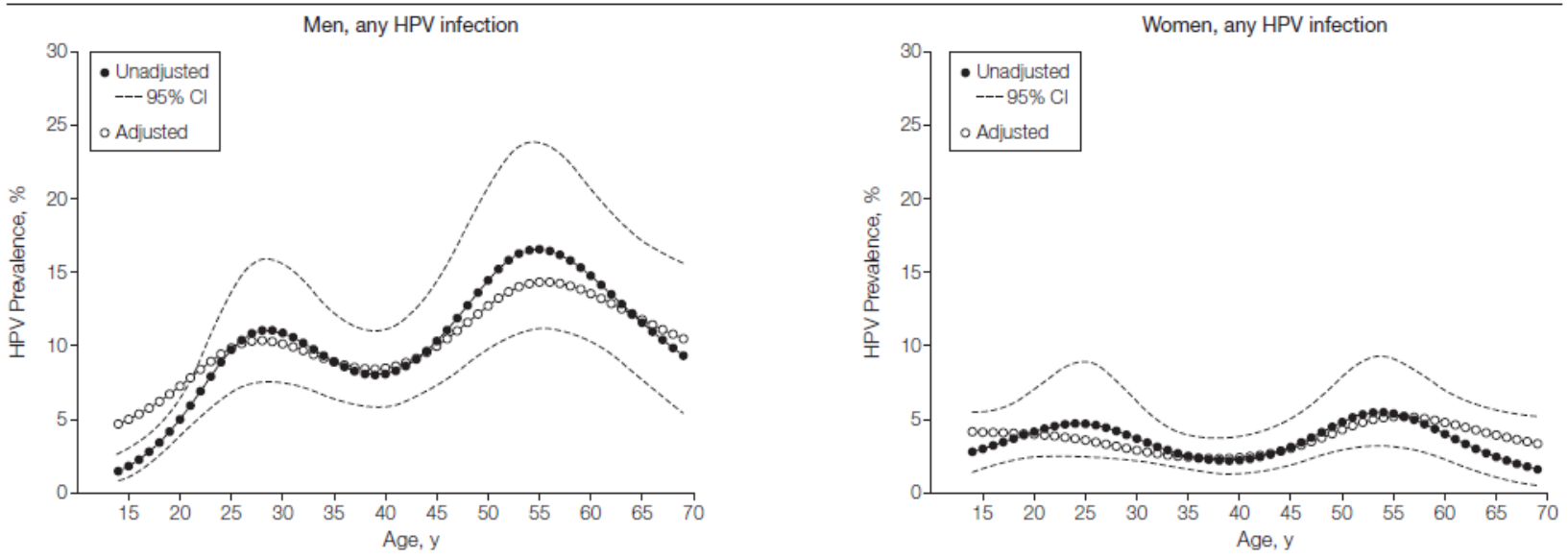


Distribuzione HPV per età

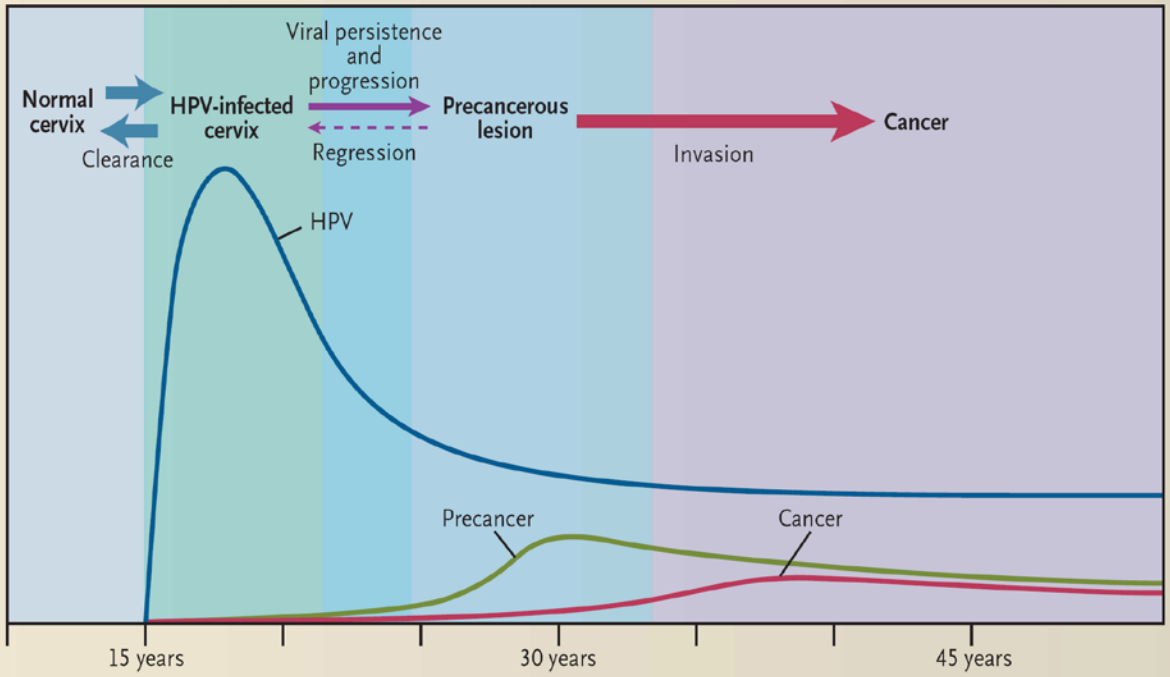
Modificato da Schiffman M, Castle PE. N Engl J Med 2005; 353: 2101-04

Prevalence of Oral HPV Infection in the United States, 2009-2010

Figure 3. Modeled HPV Prevalence Across Age in the US Population Aged 14 to 69 Years by Sex and HPV Types



JAMA, Published online January 26, 2012



Distribuzione HPV per età

Modificato da Schiffman M, Castle PE. N Engl J Med 2005; 353: 2101-04

I vantaggi delle nuove acquisizioni rischiano di essere vanificate dai problemi comunicativi

Ci sarà anche negli altri distretti?

Il papillomavirus è un virus ubiquitario

In tutti i distretti c'è il virus, in forma latente

Ma al di fuori della cervice non ha senso cercarlo.

PERCHE'?

I vantaggi delle nuove acquisizioni rischiano di essere vanificate dai problemi comunicativi

Perché il test virale è stato messo a punto per identificare il CIN3, non le precancerosi degli altri organi.

Perchè solo per la cervice abbiamo un sistema di screening che permette di identificare il CIN3.

E solo per la cervice è dimostrato che l'escissione del CIN3 permette di prevenire i tumori

E solo il tumore del collo dell'utero ha una incidenza tale da giustificare uno screening dei sani.

Quindi fare test HPV a livello anale, penieno, orale, etc, non ha alcun senso. Non serve a nulla. Ed il test non è stato calibrato per quello.

HPV TEST POSITIVO

La paziente HPV positiva per tipi virali ad alto rischio oncogeno è un paziente *sanissima*, che *non trasmette malattie* e che ha l ' opportunità di sfruttare pienamente le potenzialità *preventive* del *pap test* sviluppate ed affinate durante gli ultimi 60 anni.

HPV TEST POSITIVO

Ma se la paziente con il CIN3 è sanissima, come fa la paziente HPV positiva ad essere malata? CIN3 = Rischio non malattia.

Chiariamo alle donne la differenza abissale tra rischio e malattia

HPV TEST POSITIVO

Il test HPV è uno *stratificatore* del rischio.

I tagliandi delle macchine sono un esempio di strategia di riduzione del rischio sulla base di fattori di stratificazione del rischio.

ESEMPIO: Ferrari e Toyota

HPV TEST POSITIVO

Il test HPV è uno *stratificatore* del rischio, non un test diagnostico, cioè che fa una diagnosi.

Ci aiuta a identificare la strategia più appropriata di riduzione del rischio perché ci aiuta a determinare il rischio; ma non fa una ***diagnosi***.

FORMAZIONE

Il cambiamento in atto è un cambiamento profondo del sistema screening e necessita di un programma formativo strutturato e possibilmente univoco. Dalla nostra capacità di implementazione dipende il transfer dell'innovazione dalla ricerca all'universo femminile.