

# Verso le linee guida sul post trattamento: vaccinazione, tipizzazione e gestione delle positive

Paolo Giorgi Rossi<sup>1</sup>

E Anna Iossa<sup>2</sup>

1) AUSL Reggio Emilia, IRCCS

2) ISPRO Toscana

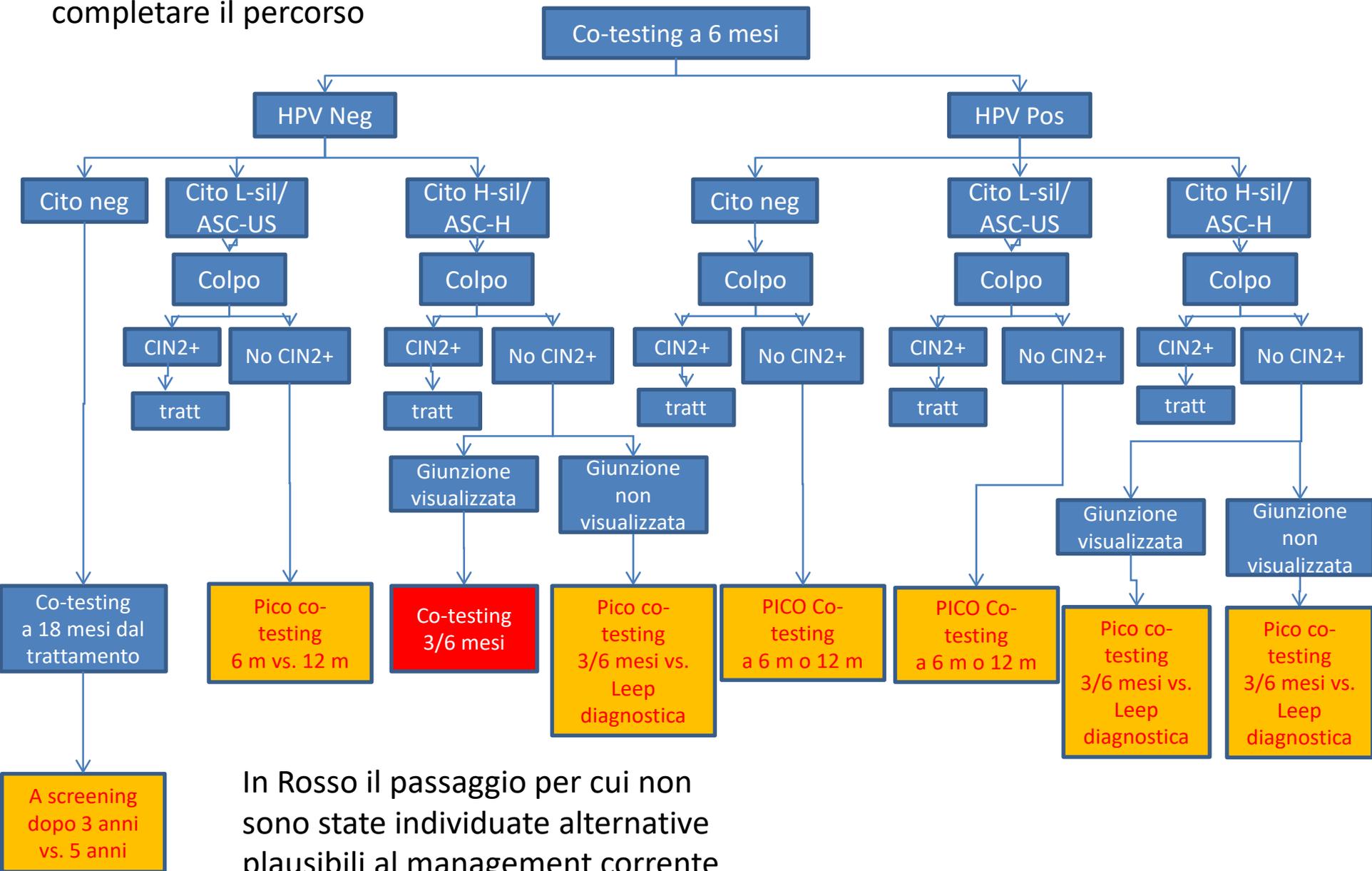
# Dove eravamo rimasti?

- Abbiamo risposto a 6 domande, producendo 5 raccomandazioni:
  - Nel Follow up delle donne trattate per CIN2 o CIN3 è **raccomandato** l'uso del test **HPV rispetto al Pap test** da solo (strong). Nel confronto fra test HPV e co-testing (test HPV+Pap test) le evidenze disponibili non indicano un sostanziale vantaggio per **HPV o co-testing**.
  - **Non ci sono elementi per preferire l'aggiunta della colposcopia** o meno al primo episodio di follow up post trattamento per CIN2 o CIN3.
  - Il **primo episodio** di follow up nelle donne trattate per CIN2 o CIN3 deve essere effettuato **a 6 mesi** dall'intervento (strong).
  - Nel follow up di donne trattate per CIN2 o CIN3 è preferibile effettuare **due episodi di co-testing** (test HPV+Pap test) rispetto a un solo episodio prima di rimandare la donna a normale intervallo di screening nel caso i test risultino negativi.
  - Intervalli di 6 o 12 mesi sono entrambi sicuri e hanno simile assorbimento di risorse. Non ci sono evidenze per preferire un intervallo di **6 o 12 mesi**.





Sulla base del flow chart abbiamo definito le nuove domande (PICO) necessari a completare il percorso



# Metodologia

- Continuiamo a usare GRADE
- Cosa abbiamo già fatto:
  - Formulati i possibili quesiti
  - Brainstorming per aggiungere altri quesiti e rimodulare quelli proposti
  - Prioritarizzazione dei quesiti
  - Definizione degli outcome (per gruppi di quesiti)
  - Prioritarizzazione degli outcome

# I quesiti (1)

- Donne trattate per CIN2 o CIN3 HPV **neg/pap ASC-H o H-SIL o AGC** e colpo senza CIN2+ identificata e **giunzione non visualizzata** al primo controllo dovrebbero ripetere **co-testing a 3/6 mesi vs Leep diagnostica**
- Donne trattate per CIN2 o CIN3 HPV **pos/pap ASC-H o H-SIL o AGC** e colpo senza CIN2+ identificata e **giunzione non visualizzata** al primo controllo dovrebbero ripetere **co-testing a 3/6 mesi vs. Leep diagnostica**
- Donne trattate per CIN2 o CIN3 HPV **pos/pap ASC-H o H-SIL o AGC** e colpo negativa per CIN2+ e **giunzione visualizzata** al primo controllo Dovrebbe ripetere **co-testing a 3/6 mesi vs Leep diagnostica**

# I quesiti (2)

- Donne trattate per CIN2 o CIN3 **HPV pos/pap ASC-US o L-SIL** e colpo negativa per CIN2+ al primo controllo dovrebbero ripetere **co-testing a 6 mesi** vs. ripetere co-testing a **12 mesi**
- Donne trattate per CIN2 o CIN3 **HPV pos/pap Negativo o L-SIL** e colpo negativa per CIN2+ al primo controllo dovrebbero ripetere **co-testing a 6 mesi** vs ripetere **co-testing a 12 mesi**
- Donne trattate per CIN2 o CIN3 **HPV neg/pap ASC-US o L-SIL** e colpo negativa per CIN2+ al primo controllo dovrebbero ripetere **co-testing a 6 mesi** vs ripetere **co-testing a 12 mesi**

# Intervallo follow up 6 vs 12

- Outcomes:
  - Numero di colposcopie
  - Numero episodi di follow up
  - Identificazione e trattamento di CIN2 e CIN3 regressive (sovradiagnosi)
  - Incidenza cancri invasivi
  - Esiti neonatali conseguenti a trattamenti delle CIN2 e CIN3
- La revisione sistematica sarà la stessa usata per alcuni dei primi quesiti.

# LEEP o Non-LEEP

- Outcomes:
  - Numero di trattamenti totali
  - Numero di LEEP diagnostiche non necessarie
  - Numero di episodi di follow up
  - Incidenza cancri invasivi
  - Esiti neonatali conseguenti a trattamenti delle CIN2 e CIN3
  - Esiti neonatali conseguenti a LEEP diagnostica
- Nessuno studio di confronto diretto. Evidenze indirette e modellizzazione...

# I quesiti (3)

- Donne trattate per CIN2 o CIN3 negative a due co-testing dovrebbero tornare allo screening dopo **3 anni** dal secondo episodio di follow up negativo vs tornare a screening dopo **5 anni**
- Donne trattate per CIN2 o CIN3 con HPV e/o citologia positiva (basso grado) e colposcopia negativa per CIN2+ al primo controllo dovrebbero fare **Co-testing (HPV+Pap test)** vs. **Co-testing (HPV+Pap test) + colposcopia**

# 3 anni dal secondo episodio di follow up negativo vs 5 anni

- Outcomes: (unico per cui non è ancora stata fatta la prioritarizzazione)
  - Incidenza di ca invasivi (valido il CIN3 come proxy?)
  - Numero di test e colposcopie
- Nessun confronto diretto. Studi osservazionali danno risultati che dipendono dall'intervallo usato.

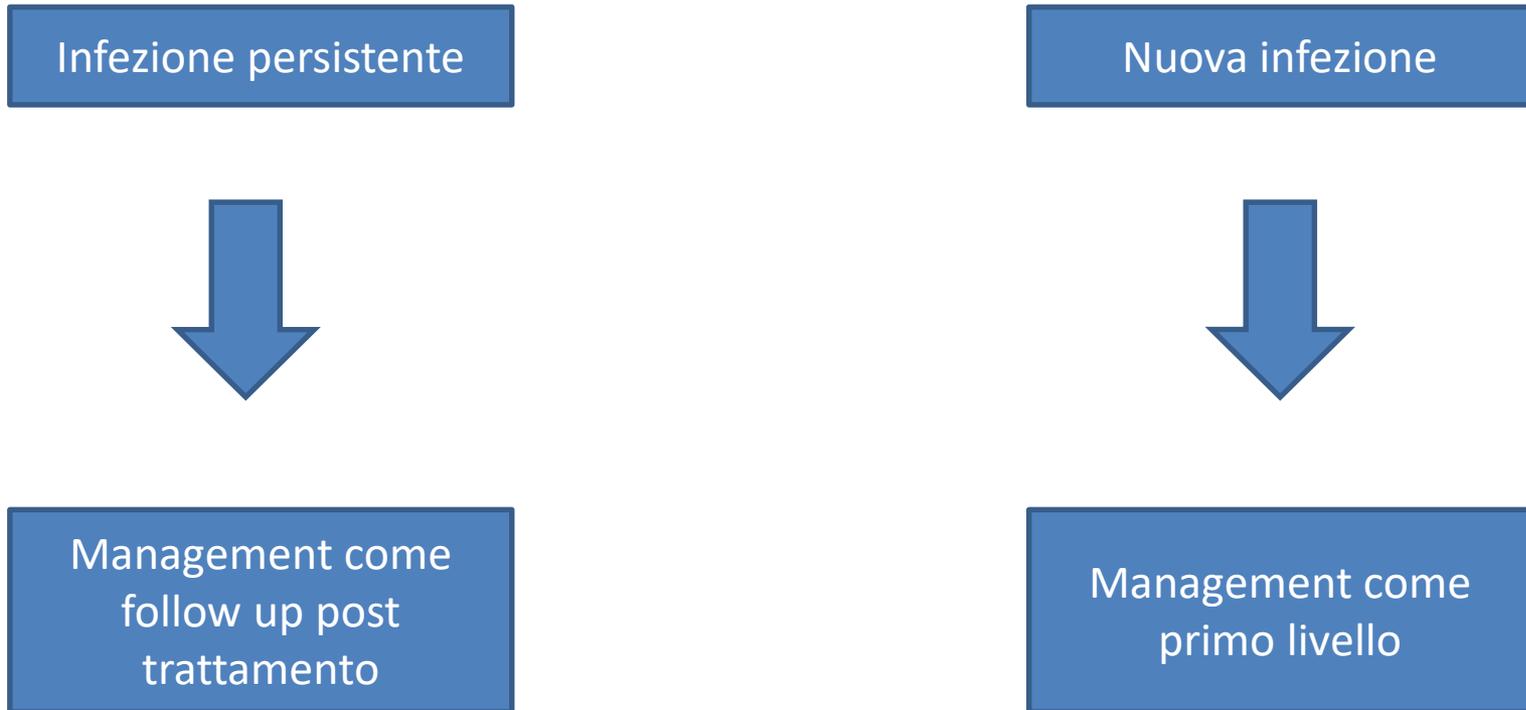
Co-testing (HPV+Pap test) vs. Co-testing (HPV+Pap test) + colposcopia in donne trattate per CIN2 o CIN3 con HPV e/o citologia positiva (basso grado) e colposcopia negativa per CIN2+ al primo controllo?

- Outcomes:
  - Accuratezza diagnostica (falsi positivi, falsi negativi)
  - Incidenza cancri invasivi
  - Identificazione e trattamento di CIN2 e CIN3 regressive (sovradiagnosi)
  - Esiti neonatali conseguenti a trattamenti delle CIN2 e CIN3
- Le evidenze saranno le stesse già raccolte per il primo controllo, la raccomandazione potrà cambiare

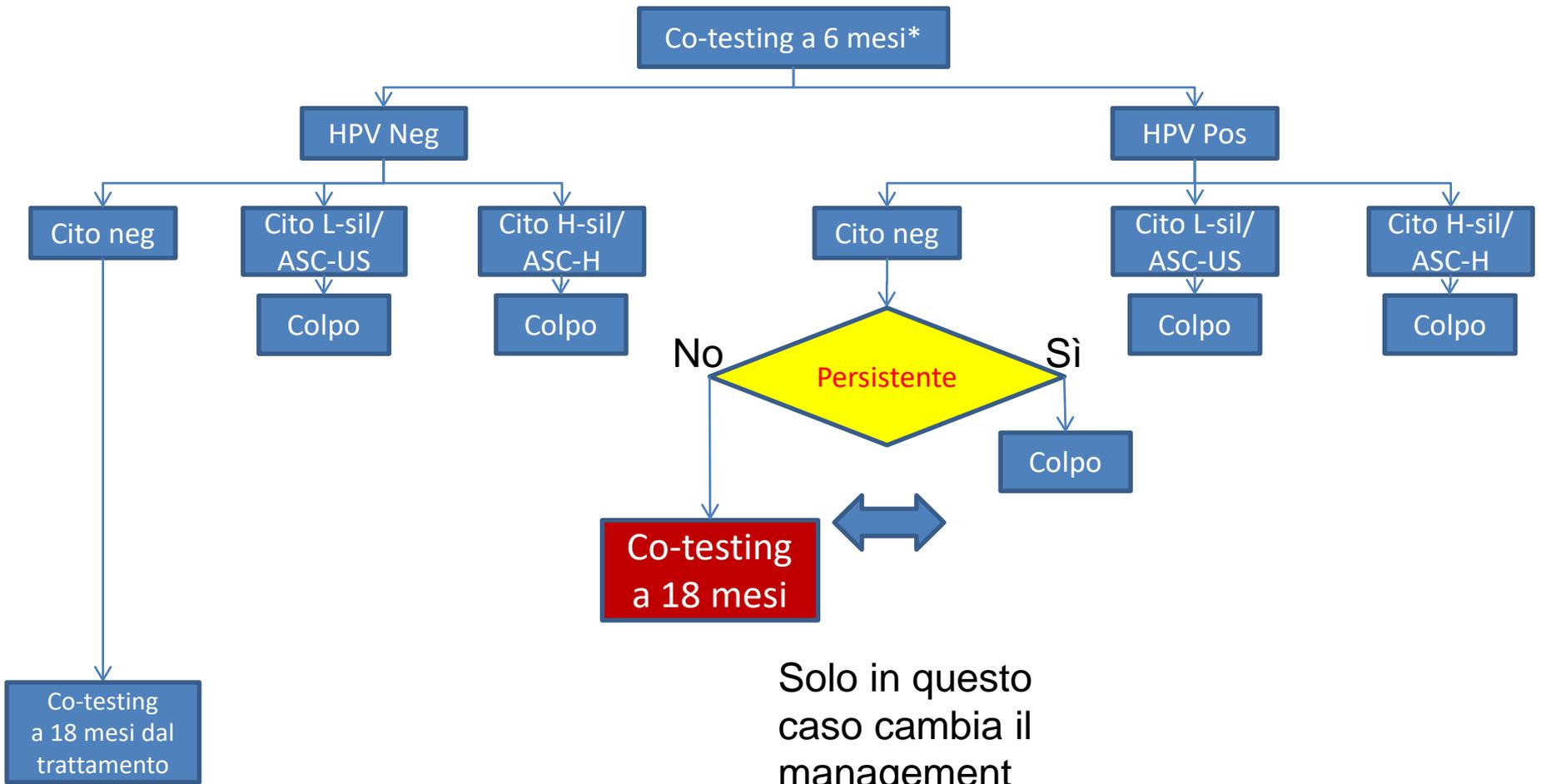
# I quesiti clinici (4)

- Dovrebbe il test di genotipizzazione HPV per confermare il tipo presente nella lesione trattata vs. test HPV senza tipizzazione essere utilizzato per diagnosticare persistenza dell'infezione e possibile recidiva in donne trattate per CIN2 e CIN3?
- Donne trattate per CIN2 o CIN3 dovrebbero essere vaccinate contro l'HPV vs nessuna vaccinazione

# Uso della genotipizzazione HPV per distinguere persistenza da nuove infezioni

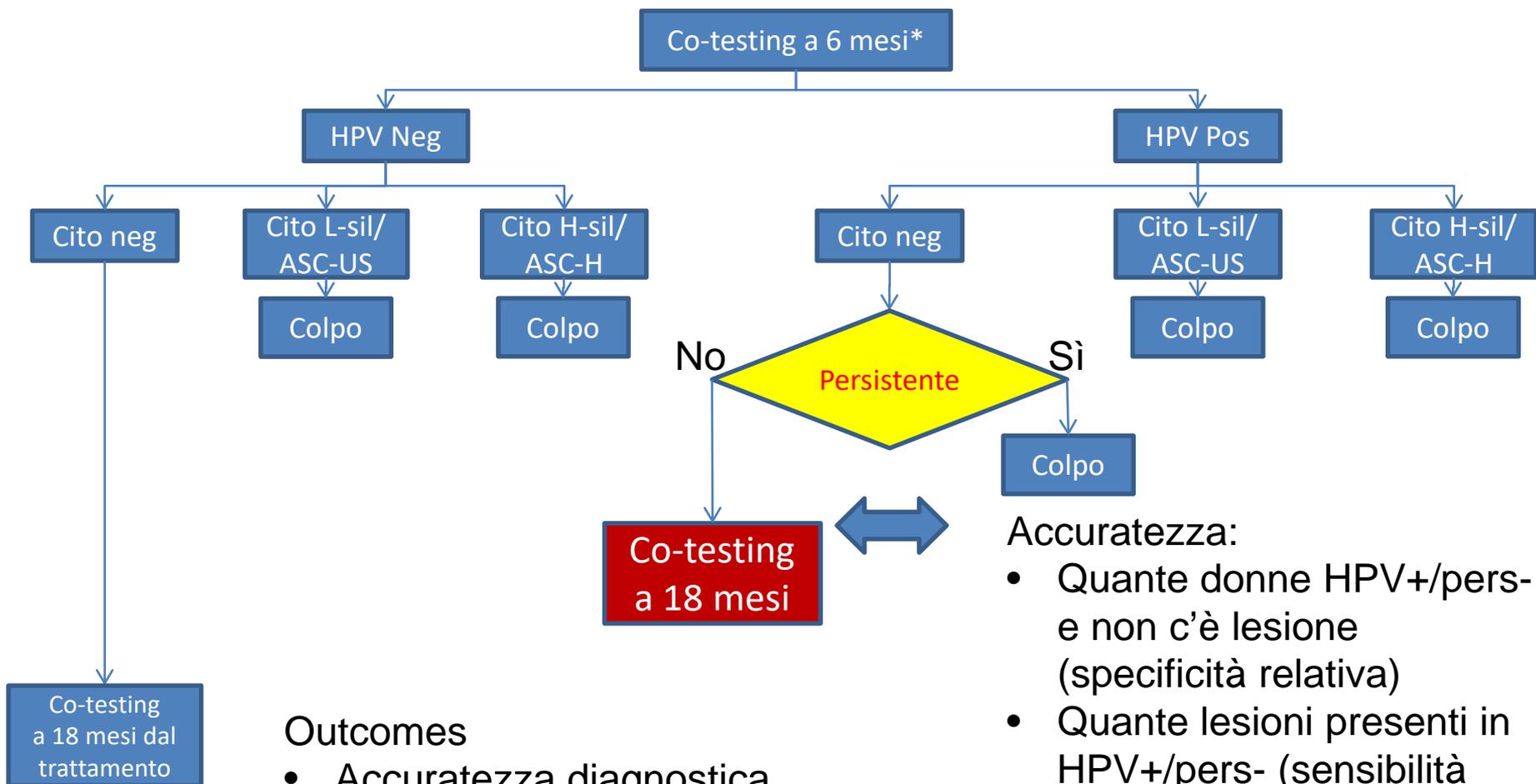


Assunto: in presenza di co-infezioni siamo sempre in grado di identificare anche l'HPV che causa la lesione



Se co-testing negativo, si risparmia una colpo e un cotesting

# Quali informazioni ci servono?



## Outcomes

- Accuratezza diagnostica
- Incidenza di cancri invasivi

## Accuratezza:

- Quante donne HPV+/pers- e non c'è lesione (specificità relativa)
- Quante lesioni presenti in HPV+/pers- (sensibilità relativa)

## Cancri invasivi:

- Quante volte una lesione HPV+/pers- diventa un cancro in donne in follow up?

# Revisione sistematica (in progress)

Trovata una revisione sistematica recente:



## Patterns of persistent HPV infection after treatment for cervical intraepithelial neoplasia (CIN): A systematic review

Sarah R. Hoffman <sup>1</sup>, Tam Le<sup>2</sup>, Alexandre Lockhart<sup>1</sup>, Ayodeji Sanusi<sup>3</sup>, Leila Dal Santo<sup>3</sup>, Meagan Davis<sup>4</sup>, Dana A. McKinney<sup>5</sup>, Meagan Brown<sup>4</sup>, Charles Poole<sup>1</sup>, Corinne Willame<sup>6</sup> and Jennifer S. Smith<sup>1,7</sup>

<sup>1</sup>Department of Epidemiology, UNC Gillings School of Global Public Health, Chapel Hill, NC

<sup>2</sup>UNC School of Medicine, Chapel Hill, NC

<sup>3</sup>Department of Maternal and Child Health, UNC Gillings School of Global Public Health, Chapel Hill, NC

<sup>4</sup>Department of Health Behavior, UNC Gillings School of Global Public Health, Chapel Hill, NC

<sup>5</sup>Department of Epidemiology, Rollins School of Public Health, Emory University, Atlanta, GA

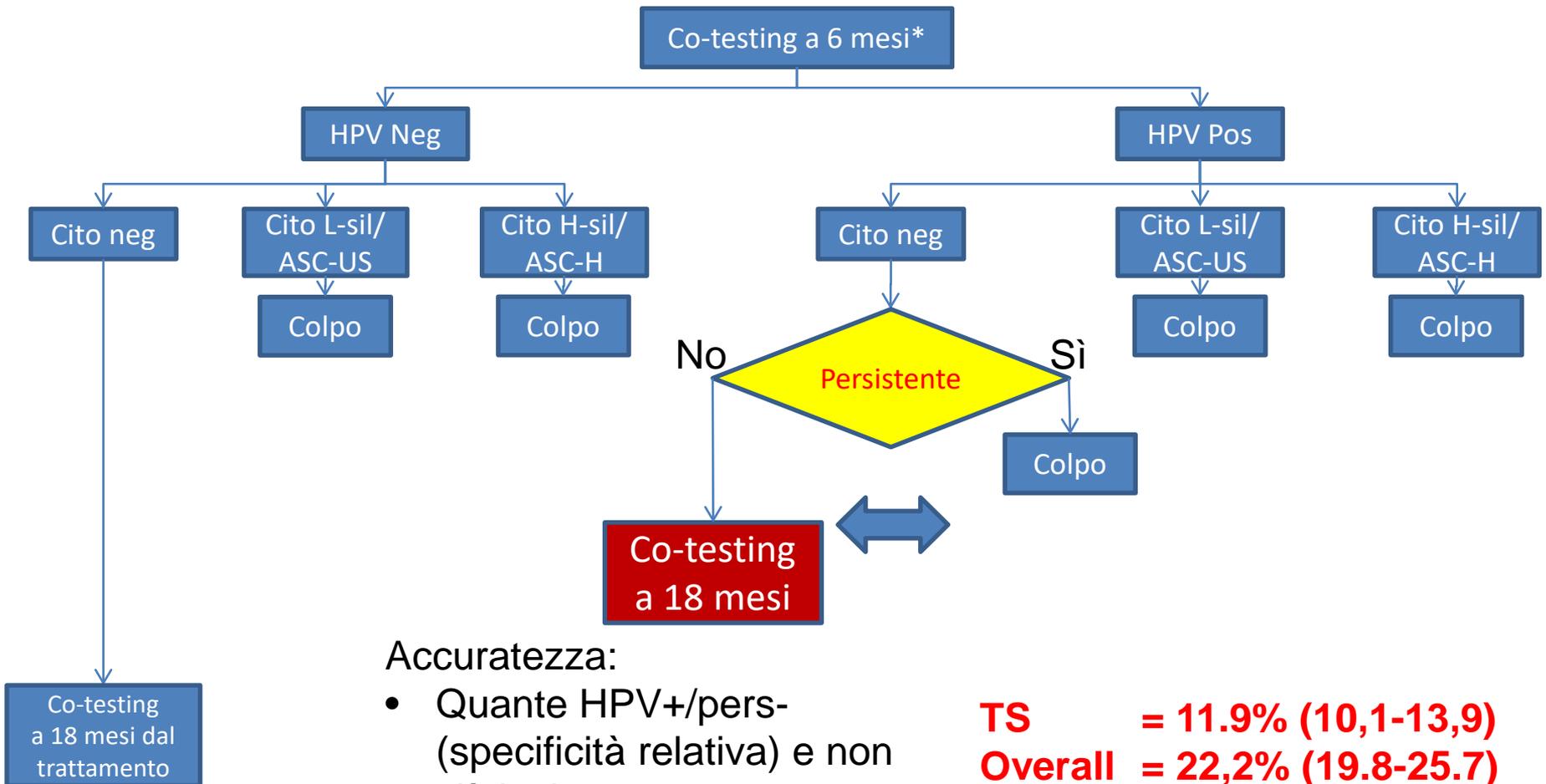
<sup>6</sup>Business & Decision Life Science on behalf of GlaxoSmithKline Vaccines, Wavre, Belgium

<sup>7</sup>Lineberger Comprehensive Cancer Center, University of North Carolina, Chapel Hill, NC

Aggiornamento e integrazione: è in corso una revisione sistematica condotta da Andrews J. (2018, pending pubbl.) di cui stiamo sfruttando i risultati della ricerca di bibliografia.

Dall'unione delle due ricerche abbiamo individuato 13 studi.  
4 non forniscono i dati in modo informativo, 1 da recuperare  
**6 info su positività persistenza tipo specifica vs. overall;**  
**8 info su sensibilità persistenza vs. overall**

# Quali informazioni ci servono?



## Accuratezza:

- Quante HPV+/pers- (specificità relativa) e non c'è lesione
- Quante lesioni presenti in HPV+/pers- e c'è lesione (sensibilità relativa)

**TS = 11,9% (10,1-13,9)**  
**Overall = 22,2% (19,8-25,7)**

**TS = 89,2% (81,5-94,5)**  
**Overall = 95,1% (88,9-98,4)**

# Vaccinazione anti HPV in donne trattate per CIN2 o CIN3: razionale

- Donne trattate per CIN2+ hanno rischio aumentato di altre CIN2+ e di cancro, sia a breve, sia a lungo termine:
  - Residuo di malattia
  - Condizioni predisponenti e fattori di rischio per nuove infezioni e lesioni
- Vaccino non efficace per infezioni prevalenti nella popolazione generale, si conferma anche in popolazione trattata?
- Se non efficace per infezioni persistenti anche in donne trattate, è sufficiente il rischio aumentato e l'alta percentuale di clearance a giustificare la vaccinazione?

# Vaccinazione anti HPV in donne trattate per CIN2 o CIN3

- Outcomes:
  - Incidenza cancri invasivi
  - Incidenza CIN2 e CIN3 (proxy valido di rischio di Ca, perché i due gruppi hanno stesso management)

# Vaccinazione anti HPV in donne trattate per CIN2 o CIN3

Revisione (poco) sistematica, ma molto satura:

- 4 studi
  - 3 re-analisi di trial in cui il vaccino le donne sono state vaccinate prima della CIN
    - 2 non distinguono fra infezioni persistenti e nuove infezioni (Joura 2012; Garland 2016)
    - 1 distingue le nuove infezioni (Hildeshime 2016)
  - 1 studio prospettico, non randomizzato, con vaccinazione dopo il trattamento (Kang 2013)

Table 2 | Impact of quadrivalent HPV vaccine on incidence of subsequent HPV related disease\* among women who had undergone cervical surgery

End point	Vaccine (n=587)		Placebo (n=763)		% reduction (95% CI) in rate with vaccine
	No of women with a lesion†	Rate‡	No of women with a lesion†	Rate‡	
<b>HPV related disease irrespective of causal HPV type</b>					
Any disease:	45/475	6.6	94/593	12.2	46.2 (22.5 to 63.2)
Cervical intraepithelial neoplasia grade I or worse	30/474	4.3	65/592	8.2	48.3 (19.1 to 67.6)
Genital warts	7/474	1.0	22/589	2.6	63.0 (10.3 to 86.6)
Vulvar or vaginal intraepithelial neoplasia grade I or worse	12/474	1.7	19/589	2.3	26.5 (-59.5 to 67.5)
Cervical intraepithelial neoplasia grade II or worse	8/474	1.1	26/592	3.1	64.9 (20.1 to 86.3)
Cervical intraepithelial neoplasia grade III or worse	3/474	0.4	13/592	1.5	73.5 (3.4 to 95.2)
Vulvar or vaginal intraepithelial neoplasia grade II or worse	3/474	0.4	5/589	0.6	30.1 (-259.1 to 89.2)
<b>Disease related to vaccine HPV types (6, 11, 16, or 18)</b>					
Any disease:	6/475	0.8	33/593	3.9	79.1 (49.4 to 92.8)
Cervical intraepithelial neoplasia grade I or worse	2/474	0.3	9/592	1.1	74.2 (-24.8 to 97.3)
Genital warts	2/474	0.3	21/589	2.5	89.0 (54.9 to 98.7)
Vulvar or vaginal intraepithelial neoplasia grade I or worse	2/474	0.3	6/589	0.7	61.3 (-116.7 to 96.2)
Cervical intraepithelial neoplasia grade II or worse	1/474	0.1	3/592	0.4	61.3 (-382.4 to 99.3)
Cervical intraepithelial neoplasia grade III or worse	0/474	0.0	0/592	0.0	NA
Vulvar or vaginal intraepithelial neoplasia grade II or worse	1/474	0.1	3/589	0.4	61.2 (-383.1 to 99.3)

**2 CIN/VIN2+ vs. 6 CIN/VIN2+**

HPV=human papillomavirus.

\*Any HPV related disease detected ≥60 days after surgery.

†Number of women with at least one follow-up visit for the respective end point after surgery. A woman is counted only once for each end point (that is, once in each row) but may have developed more than one end point (and so may appear in more than one row).

‡Cases per 100 person years at risk.

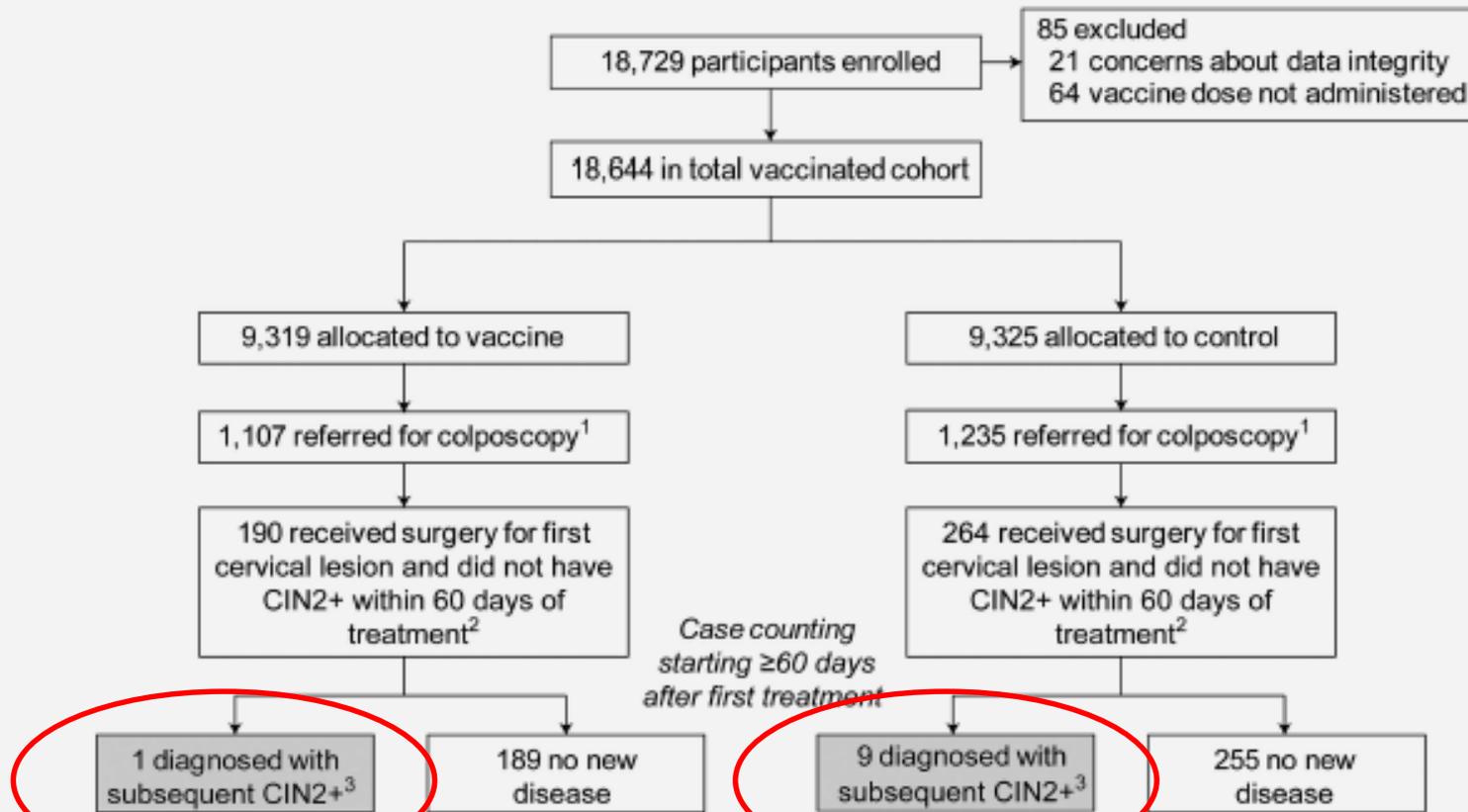


Figure 1. Participant disposition. <sup>1</sup>Number of subjects with at least one colposcopy referral during the study (total number of colposcopy procedures:  $n = 2,458$  for vaccine;  $n = 2,723$  for control). <sup>2</sup>LEEP, cone, or knife. <sup>3</sup>CIN2+ at least 60 days after first therapy. Abbreviations: CIN2+: cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or greater; LEEP: loop electrosurgical excision procedure.

Garland 2016. Median follow up <24 mesi.

**TABLE 4**

**Impact of HPV-16/18 vaccination on recurrence of HPV infections and cervical lesions after LEEP**

HPV types	Outcome	Arm	<b>Tutte le infezioni</b> Overall analysis					<b>Nuove infezioni</b> Analysis restricted to newly detected HPV infections after treatment		
			Total no. events (# Prevalent/ # Incident)	No. person- years	Rate per 1000	% vaccine efficacy	95% CI	Rate per 1000	% vaccine efficacy (incident)	95% CI (incident)
HPV-16/18	HPV infection	HPV	12 (8/4)	678	18.2	25.2%	[-58, 65]	7.6	57.9%	[-43, 88]
		Ctrl	16 (8/8)	664	24.4			18.0		
	Persistent HPV	HPV	4 (4/0)	689	5.9	34.7%	[-131, 82]	0.0	100.0%	N/A
		Ctrl	6 (4/2)	665	9.1			4.5		
	LSIL+	HPV	4 (4/0)	302	13.2	-8.0%	[-339, 73]	0.0	100.0%	N/A
		Ctrl	4 (2/2)	326	12.3			6.1		
	HSIL+	HPV	3 (3/0)	348	8.6	-58.0%	[-857, 74]	0.0	100.0%	N/A
		Ctrl	2 (1/1)	367	5.4			2.7		
	CIN2+	HPV	3 (3/0)	362	8.3	-211.0%	[-2901, 68]	0.0	N/A	N/A
		Ctrl	1 (1/0)	375	2.7			0.0		

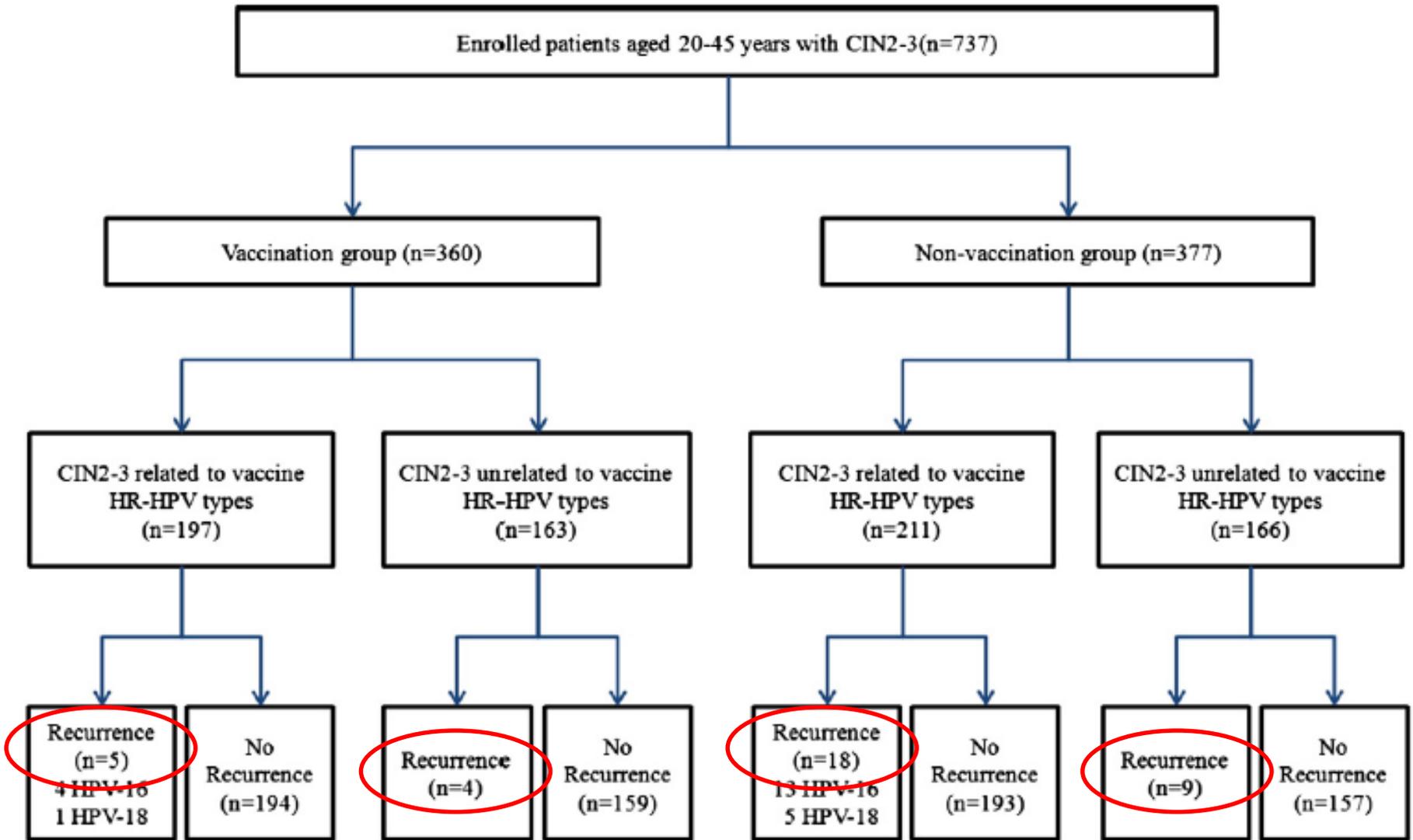
**3 HSIL vs. 2 HSIL**

**0 HSIL vs. 2 HSIL**

**3 CIN2+ vs. 1 CIN2+**

**0 CIN2+ vs. 0 CIN2+**

Hildeshime 2016. Median follow-up was 27.3 months (treated women).



\* Vaccine HR-HPV types, HPV 16 or 18 types

# Sintesi

- Si conferma efficacia per nuove infezioni. Numeri piccoli negli studi in grado di distinguere nuove infezioni.
- Nessuna efficacia per infezioni persistenti
- La valutazione dipende anche dal rischio assoluto di cancro da nuove infezioni in donne trattate.

# Prossime tappe

- Preparazione delle tabelle delle evidenze (EtD) in bozza
- Condivisione delle strategie di analisi e sintesi dei dati con il gruppo di lavoro (via mail giugno/luglio)
- Raccolta moduli Col
- Invio materiale definitivo (agosto)
- Voto on-line per familiarizzare con le domande e le valutazioni da fare in plenaria (settembre)
- Plenaria con voto delle raccomandazioni (fine settembre/ottobre)

# Grazie al gruppo di lavoro

Gruppo trasversale GISCi sul follow up dopo trattamento: Anna Iossa e Giovanni Maina Coordinatori, Andersson Karin Louise, Anselmi Riccardo, Baldoni Angelo, Boselli Fausto, Campari Cinzia, Carozzi Francesca Maria, Cianferoni Luciano, Costa Silvano, Cristiani Paolo, Del Mistro Annarosa, Fantin Gian Piero, Fumia Concetta, Garutti Paola, Giorgi Rossi Paolo, Landoni Fabio, Lelli Lisa, Maggino Tiziano, Minucci Daria, Luciano Mariani, Piazzesi Giovanna, Raggi Patrizio, Ribaldone Raffaella, Sandri Maria Teresa, Spolti Noemi, Torrini Barbara, Troncone Maria Grazia, Tufi Mariaconcetta, Venturelli Francesco, Venturoli Simona, Visioli Carmen Beatriz.

Paolo.giorgirossi@ausl.re.it