

HPV TEST :
FOLLOW-UP
DELLE PAZIENTI
TRATTATE PER CIN

Silvano Costa

I° Clinica Ginecologica/Ostetrica

Direttore **Prof G. Pelusi**

Policlinico Universitario S. Orsola-Malpighi

Bologna

Tecniche Escissionali

***Efficaci nell'eradicare i
precursori del cervico-carcinoma
(5-15% di persistenza/recidiva)***

Bollen J et al, Cancer,1996;77:2538-43

Singer A, Monaghan J, Lower Genital Tract Precancer, Blackwell, 1999

Costa S et al, Gynecol Oncol,2002;85:119-124

Terapia conservativa

CIN



Adeguato

Follow-up

FOLLOW UP ***dopo trattamento***

- ✓ **Le pazienti trattate hanno un rischio aumentato di sviluppare una neoplasia cervicale**
- ✓ **La maggior parte delle recidive si osservano nei primi due anni dal trattamento**

FOLLOW UP
dopo trattamento

CIN Residuo

mesi	Visite di F-U	% CIN
12	I°	3.3 %
13-36	II°	2.1 %
	III°	0.4 %

Problemi del Follow-up

1. Discordanze nelle Linee Guide Internazionali

Bollen LJM et al, Gynecol Oncol, 1999;72:199-205

2. "Default" delle Pazienti (20-40%)

Costa S et al., Gynecol Oncol, 2003;90:358-365

Follow-up : Discordanze nelle Linee Guide Internazionali

- **U.K. Linee Guida (2004): *F-U Citologico 2 Pap test in 12 mesi, poi 1/anno per 10 anni prima del richiamo allo screening***

Mann CH et al, Br J Obstet Gynaecol, 1999;106: 1126
Guidelines for NHS cervical screening programmes, April 2004

- **Olanda. Linee Guida (1999): *F-U Citologico 3 Pap test: 6, 12, 24 mesi dopo terapia***

Heintz APM; Med Contact, 1995;50: 1593
Bollen LJM et al, Gynecol Oncol;1999;72:199

Follow-up : Discordanze nelle nelle Linee Guide Internazionali

- **ASCCP- U.S.A. Linee Guida (1995): *F-U Citologico***
5 visite : I° visita a 3 m. per Controllo cono, poi ogni 6 m. per **2 anni**
- **Società Italiana di Colposcopia (2002): *F-U Citologico e Colposcopico*** **4 visite**: 6, 12, 18, 24 m. dopo terapia
- **Screening Emilia Romagna (1998): *F-U Citologico e Colposcopico*** **4 visite**: 6, 12, 18, 24 m. dopo terapia

Wright R et al., J Natl Cancer Inst 2002

N° casi	1000
casi eleggibili	719 (72%)
Inclusi nell'analisi	699 (70%)
Grado	CIN 2-3

Follow-up in 36 mesi

Visite	N°	%
1	699	100%
2	524	75%
3	226	32%
4	N.S	--

N° casi	1000
casi eleggibili	719 (72%)
Inclusi nell'analisi	699 (70%)
Grado	CIN 2-3

1582 Visite F-u in 36 mesi

mesi	visite	%
12	832	52,6
13-36	750	47,4

**Follow-up of patients conservatively
treated for
CIN2 and 3 in the organised
screening programme of the
Emilia-Romagna Region of Italy**

Paolo Cristiani, Maria De Nuzzo, Silvano Costa, Sonia Prandi,
Dino Davi, Marco Turci, Patrizia Schincaglia, Licia Caprara,
Franco Desiderio, Marilena Manfredi, Massimo Farneti,
Natalina Collina, Fabio Falcini, Pier Giorgio Dataro,
Priscilla Sassoli de Bianchi, Lauro Bucchi

casi eleggibili

1763 (100%)

Inclusi nell'analisi

1560 (88%)

Grado	N°	%
CIN 2	516	33
CIN 3	1044	67

Follow-up in 27 mesi

Visite	N°	%	
<u>0</u>	<u>326</u>	<u>20,8</u>	} 218
1	306	19,5	
2	288	18,5	} 388
3	277	17,5	
<u>4</u>	<u>363</u>	<u>23,2</u>	} 418

CONCLUSIONI I°

40% **F-U adeguato**

60% **F-U inadeguato**

CONCLUSIONI II°

Adesione al F-U:

- **Inferiore alle aspettative**
- **Più bassa dell'adesione al F-U primario per un Pap test positivo**

Follow-up: Default delle Pazienti (20-40%)

1) Elevato numero visite

2) Periodo molto lungo



Controlli:

Quanti ?

Quali?

**Bilanciare fra
problemi diagnostici e
compliance popolazione**

**DIAGNOSI
PERSISTENZA
MALATTIA**

**COMPLIANCE
POPOLAZIONE**



Pap Test: Falsi Positivi

“Solo il **40-60%**
delle donne con
citologia anormale
al f/u dopo terapia
hanno persistenza di **CIN**”

Pap Test: Falsi Negativi

> 20%

delle donne con
citologia negativa
al f/u dopo terapia
hanno persistenza di **CIN**

Problemi del Follow-up

- 1. Pap test:** Limiti di Sensibilità e Specificità
- 2. Pap+Colpo:** Alti Costi; Carico II° Livello
- 3. Tests Diagnostici:** Quali ?

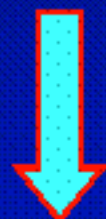
Bollen LJM et al, Gynecol Oncol, 1999;72:199

HPV e CARCINOMA CERVICALE

**Associazione causale fra
infezione da HPV e
carcinoma cervicale**

HPV e CARCINOMA CERVICALE

**Associazione causale fra infezione
da HPV e carcinoma cervicale**



Risvolti clinico-diagnostici ?

***Può il Test HPV DNA
essere utile nel follow-up
delle pazienti trattate
per CIN ?***

- 1) Nel migliorare la sensibilità /specificità del
Pap test nella diagnosi di persistenza di CIN ?***
- 2) Nel modificare gli attuali protocolli di
follow-up ?***

Fattori predittivi di
Persistenza di CIN
Dopo Terapia

- **BIOLOGICO:** → **HPV (Alto Rischio)**
- **CLINICO:** → **Ampiezza e grado della lesione**

HPV test dopo terapia ?

- ✓ Solo pazienti con **persistente** positività HPV DNA hanno **Pers./Rec. di CIN**

(Nagay, Gynecol Oncol 2000 - Paraskevaidis, Ostet Gynecol 2001)

- ✓ HPV test ha elevato **valore predittivo negativo (VPP)**

(Jain, Gynecol Oncol 2001)

***Persistenza/Guarigione infezione HPV
dopo terapia escissionale***

CONCLUSIONI

Persistenza/Recidiva di CIN

associata alla

Persistenza di HPV

HPV test dopo terapia ?

*“for women with both **normal cytology**
and **negative HPV DNA** test the
frequency of follow-up can be
reduced”*

Specificità del Pap test nel f/u

**IPOTESI:
Pap test & HPV test**

**Pazienti
HPV Negative=
NO lesione**

**HPV test per
aumentare la
specificità della
citologia**

PERSISTENZA/RECIDIVA CIN

F.U. con Pap test & HPV DNA test

	<u>Rischio CIN</u>
Predittività di CIN del Pap test di screening	1
1 Pap- HC-	0
2 Pap+ HC-	16
3 Pap- HC+	
4 Pap+ HC+	72

◦ AdenoCa. alla Bx. Con Pap neg.

Barr-Am A et al., *Gynecol Oncol* 2003; 91:149:53

***F.U. con Pap test & HPV DNA test:
Aumento della sensibilità***

Pap test da solo 55% dei CIN 2-3

	V PP CIN 1-3	VPP CIN 2-3
HPV Test High viral load	100%	90%
Pap test ASCUS +	60%	15%

PERSISTENZA/RECIDIVA CIN

F.U. con Pap test & HPV DNA test

	Rischio CIN
Predittività di CIN del Pap test di screening	1
1 Pap- HC-	0
2 Pap+ HC-	16
3 Pap- HC+	
4 Pap+ HC+	72

◦ AdenoCa. alla Bx. Con Pap neg.

Barr-Am A et al., *Gynecol Oncol* 2003; 91:149:53

Follow-up: PROTOCOLLO ATTUALE

- **Citologia & colposcopia a 3-6 mesi**
- **Citologia & colposcopia ogni 6 mesi per 2 anni**

**Dopo la
Terapia**



- | | |
|----------------|---------|
| 1) Pap & Colpo | 3 – 6 m |
| 2) Pap & Colpo | 9 –12 m |
| 3) Pap & Colpo | 15-18 m |
| 4) Pap & Colpo | 21-24 m |

IPOTESI di Follow-up

IPOTESI 1: PAP & Colpo+ HPV test



IPOTESI 2: PAP + HPV test

Follow-up: IPOTESI 1

PAP & Colpo+ HPV test a 6 mesi



Negativi



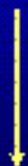
PAP & Colpo+ HPV test a 24 mesi

**Dopo la
Terapia**



1) Pap & Colpo + HPV test

6 ms



2) Pap & HPV test

24 ms

follow-up: IPOTESI 1

4 visite



2 visite

4 colposcopie



2 colposcopia

4 Pap test



2 Pap & HPV test

follow-up: IPOTESI 2

**Pap & HPV DNA test
a 6 mesi**

Pap- HC- : } Ripetere a 12 mesi

**Pap- HC+ : } i) Ripetere a 12 m; se persiste: Colposcopia
ii) Colposcopia**

Pap+ (Borderline) HC- } Ripetere 6 mesi

Pap+ (Borderline) HC+ } Colposcopia

Pap+ (HSIL) HC+ }

Follow-up: PROTOCOLLO 2

PAP & HPV test a 6 mesi



Negativo

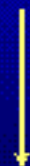


PAP & HPV test a 12 mesi

Terapia →

1) Pap & HPV test

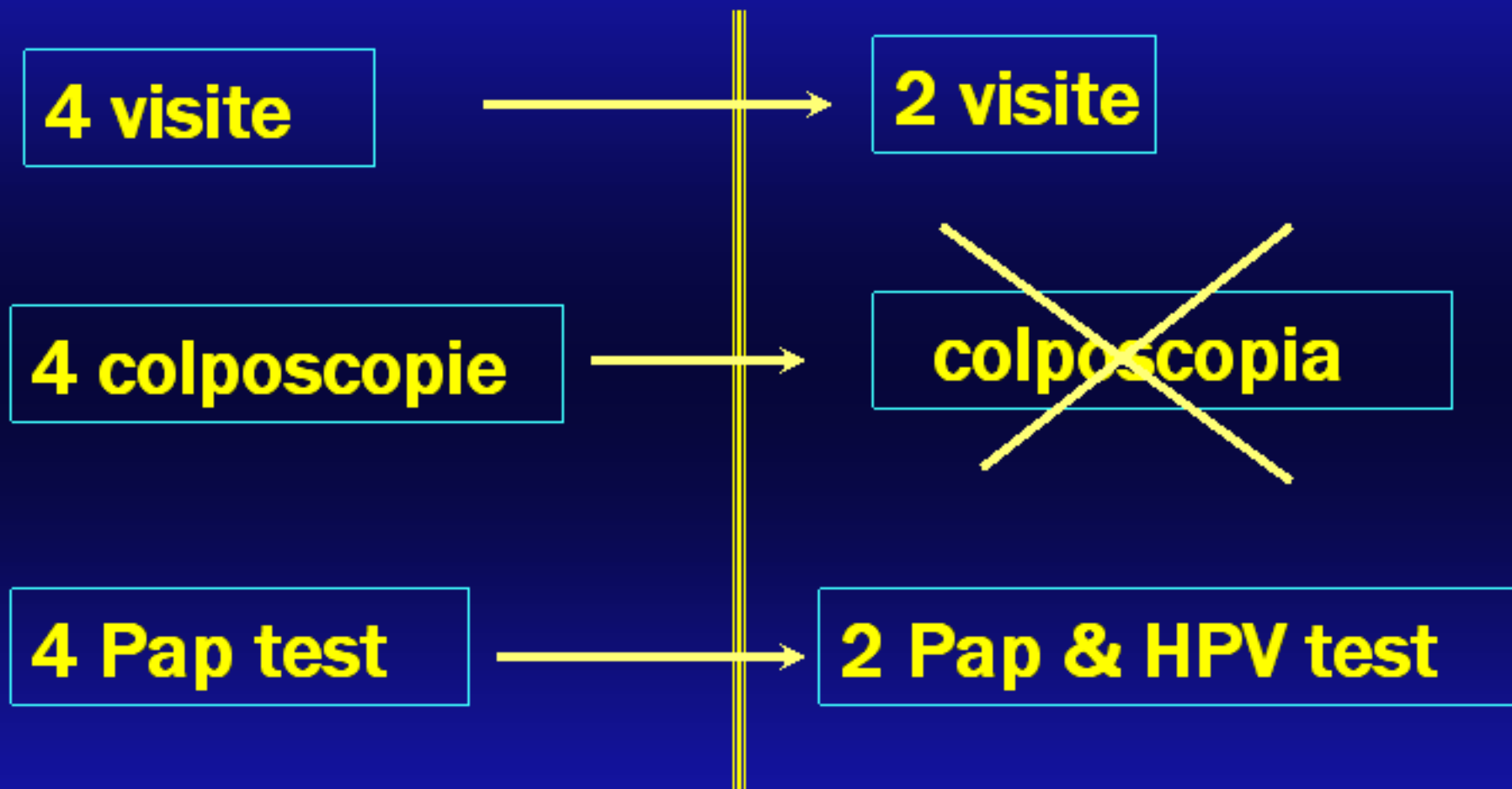
6 mesi



2) Pap & HPV test

12 mesi

Follow-up: PROTOCOLLO 2



F-U dopo trattamento – Pap test & HPV test
341 casi trattati per \geq CIN 2 istologico

dati preliminari

❖ 16 % Pap test positivo

❖ 26 % HPV DNA test positivo

FOLLOW UP dati preliminari:
350 donne

F/U 1 anno **68 %**

F/U 6 mesi **21%**

Colposcopia **11 %**

F-U dopo trattamento

200 casi trattati/anno

800 visite

450 visite

800 colposcopie

50 colposcopie

800 Pap test

400 Pap & HPV test

