Regione del Veneto
Istituto Oncologico Veneto
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico

Studio pilota sul non trattamento immediato delle lesioni CIN2

Del Mistro A[1], Matteucci M[2], Frayle H[1], Rizzi M[1], Insacco E[2], Onnis GL[3], Gori S[1], Nardelli GB[2], Zorzi M[6], Minucci D[2]

[1]Istituto Oncologico Veneto IOV-IRCCS – Laboratorio Centralizzato HPV, Padova; [2]Azienda Ospedaliera-Università – Dipartimento Salute Donna e Bambino, Padova; [3]Azienda Ospedaliera-Università – Dipartimento Anatomia Patologica, Padova; [6]Registro Tumori del Veneto, Regione del Veneto, Padova

BACKGROUND e RATIONALE

- La regressione spontanea di lesioni CIN2 è documentata in numerosi studi, con tassi variabili da 40% a >70%
- Il trattamento escissionale può causare complicanze ostetriche
- Lo screening con test HPV anticipa la diagnosi, e le lesioni rilevate sono di dimensioni inferiori rispetto allo screening con pap test, per cui la regressione spontanea potrebbe essere ancora maggiore

OBIETTIVI

- valutare il tasso di regressione di lesioni CIN2 non trattate alla diagnosi in donne selezionate aderenti ad un programma con screening HPV
- identificare possibili fattori predittivi di regressione

METODI

Contesto: exULSS16 della Regione Veneto, programma screening HPV (progetto pilota fino a maggio 2015 seguito da implementazione regionale), donne 25-64 anni, algoritmo di screening secondo protocollo GISCi (test HPV + citologia di triage)

Periodo: settembre 2011 – dicembre 2016

Criteri di inclusione:

- **giunzione squamo-colonnare visibile, tipo 1 o 2**
- **grading colposcopico G1 e/o G2 focale**
- **lesione fino ad 1/3 dell'esocervice**

Criterio di esclusione: precedenti lesioni CIN2+

Protocollo di follow-up: colposcopia, citologia, test HPV ogni 6 mesi per il primo anno e annualmente per i 3 anni successivi, con escissione in caso di citologia e/o istologia CIN3+ o CIN2 persistente per 24 mesi

Fattori predittivi valutati:

età; citologia di triage; diagnosi colposcopica; dimensione lesione; co-presenza CIN1

Caratteristiche anatomo-cliniche delle donne incluse nello studio

TOTALE	**111**
Età al baseline (anni): - 25-34 - 35-44 - 45-64 - mediana (range)	 82 (74%) 20 9 31 (25-55)
Citologia di triage al baseline: - ASC-US / LSIL - ASC-H / HSIL } invio a colposcopia - inadeguata - negativa (HPV+ al richiamo a 1 anno)	 71 (64%) 27 5 8
Colposcopia: - diagnosi colposcopica - giunzione - segni HPV - tipo lesione (valutabile in 89)	 negativa: 21 / G1: 81 (73%) / G2: 9 tipo 1: 98 (88%) / tipo 2: 13 assenti: 55 / presenti: 56 unica: 80 (72%) / pluricentrica: 9
Co-presenza di CIN1 nella biopsia CIN2: - presente - assente	 79 (71%) 32

Esito clinico nel corso del follow-up

Follow-up:	
- aderenti	94 (85%)
- in corso, dati non disponibili	6
- non aderenti	11 (2 trasferite; 5 controlli privati; 4 perse) [9.9%]
- durata follow-up	748 giorni (range 162-1729)
Andamento clinico (su 94 con FU):	
- regressione	70 (74.5%)
- persistenza / progressione	24 (25.5%)
Trattamento in corso di follow-up:	
- diagnosi istologica (22 escissioni fatte)	CIN3/KS/AIS: 13 (59%); CIN2: 8 (36%); CIN1: 1 (5%)
- tempo da diagnosi CIN2	mediana 454 giorni (range 237-1542)

Regressione al follow up, per caratteristiche dei casi in studio (%)

	Totale (n)	Regressione (%)			Totale (n)	Regressione (%)
Età (anni)				**Giudizio colposcopico**		
25-34	70	72.9		negativo	18	77.8
35-44	16	93.8		G1	71	73.2
45-64	8	50		G2	5	80
Citologia				**Giunzione**		
ASCUS/LSIL	75	74.7		tipo 1	83	72.3
ASCH/HSIL/K	19	73.7		tipo 2	11	90.9
Canale cervicale				**Tipo lesione**		
interessato	74	74.3		unica	68	73.5
colpo negativa	18	77.8		negativa	18	77.8
non interessato	2	50		pluricentrica	7	71.4
Segni HPV in colpo				**Co-presenza di CIN1**		
assenti	46	71.7		presente	70	75.7
presenti	48	77.1		assente	24	70.8

Per un sottogruppo di donne (N=33) è disponibile il dato di tipizzazione HPV parziale

HPV	Regressione		Non regressione		Totale	
	n	%	n	%	n	%
HPV 16	9	50,0	9	50,0	18	100
HPV 18	2	100,0	0	0,0	2	100
HPV no-16/18	10	76,9	3	23,1	13	100
Totale	21	63,6	12	36,4	33	100

RISULTATI

Delle caratteristiche anatomo-cliniche valutate come fattori predittivi di regressione:

- in analisi univariata solo l'età risulta associata (p=0,064), ma con la regressione logistica per calcolare l'OR viene non significativa.

Per il gruppo di cui è disponibile la tipizzazione parziale:

- il tipo 16 risulta più frequente nelle donne con persistenza / progressione.

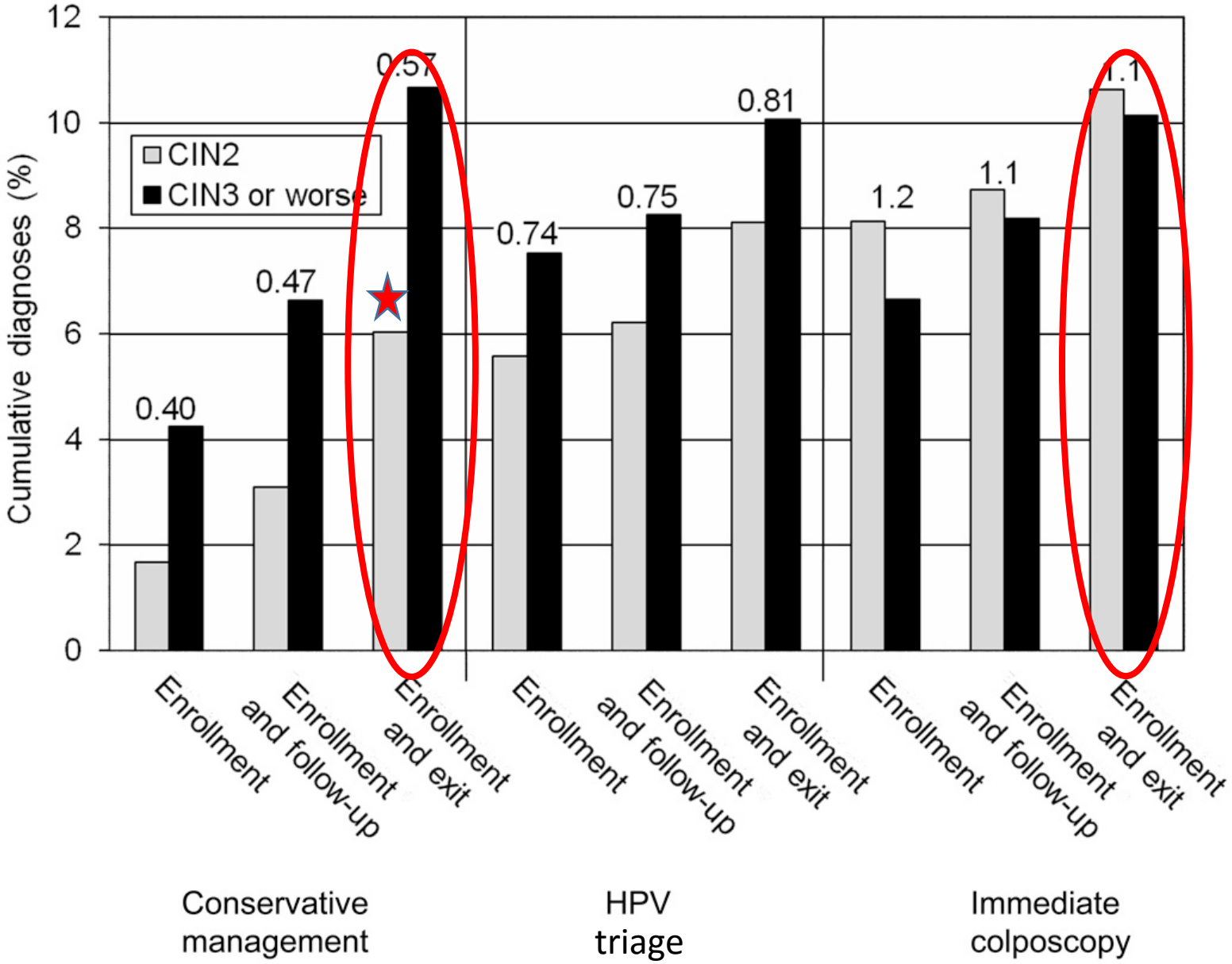
→ Limite: numeri troppo piccoli per valutazioni statistiche

COMMENTI

Nella maggior parte (75.5%) delle donne incluse nello studio è stata documentata la regressione spontanea delle lesioni CIN2.

Le donne incluse nello studio erano prevalentemente giovani, con diagnosi citologica di basso grado, diagnosi colposcopica G1, giunzione tipo 1 e co-presenza di CIN1 nella biopsia.

Fra le donne con persistenza / progressione, all'escissione la diagnosi più frequente (59%) è stata CIN3/KS/AIS (dato in linea con lo studio ALTS).



Bracci dello studio

Studio ALTS:

397 casi di CIN2

Età mediana 23 anni

3 bracci

2 anni di follow-up

Il tasso di CIN3+ è sovrapponibile fra i 3 bracci

Il tasso di CIN2 è significativamente inferiore nel braccio «conservative management» ★

Obstet Gynecol 2009;113:18-25

Confronto esito CIN2 trattate

	Screening HPV	Screening pap
Numero casi CIN2	309	415
Diagnosi ≤CIN1 nel pezzo escisso	68 (22%)	101 (24%)
Durata follow-up	700 giorni (range 106-1849)	6,7 anni (range 4-14)
Tasso di persistenza/recidiva (la maggior parte delle lesioni nei primi 2 anni)	**3 (1,14%)**	**22 (5,3%)**
	Frayle et al, GISCi 2017 (poster)	Del Mistro et al, BioMed Res Int 2015

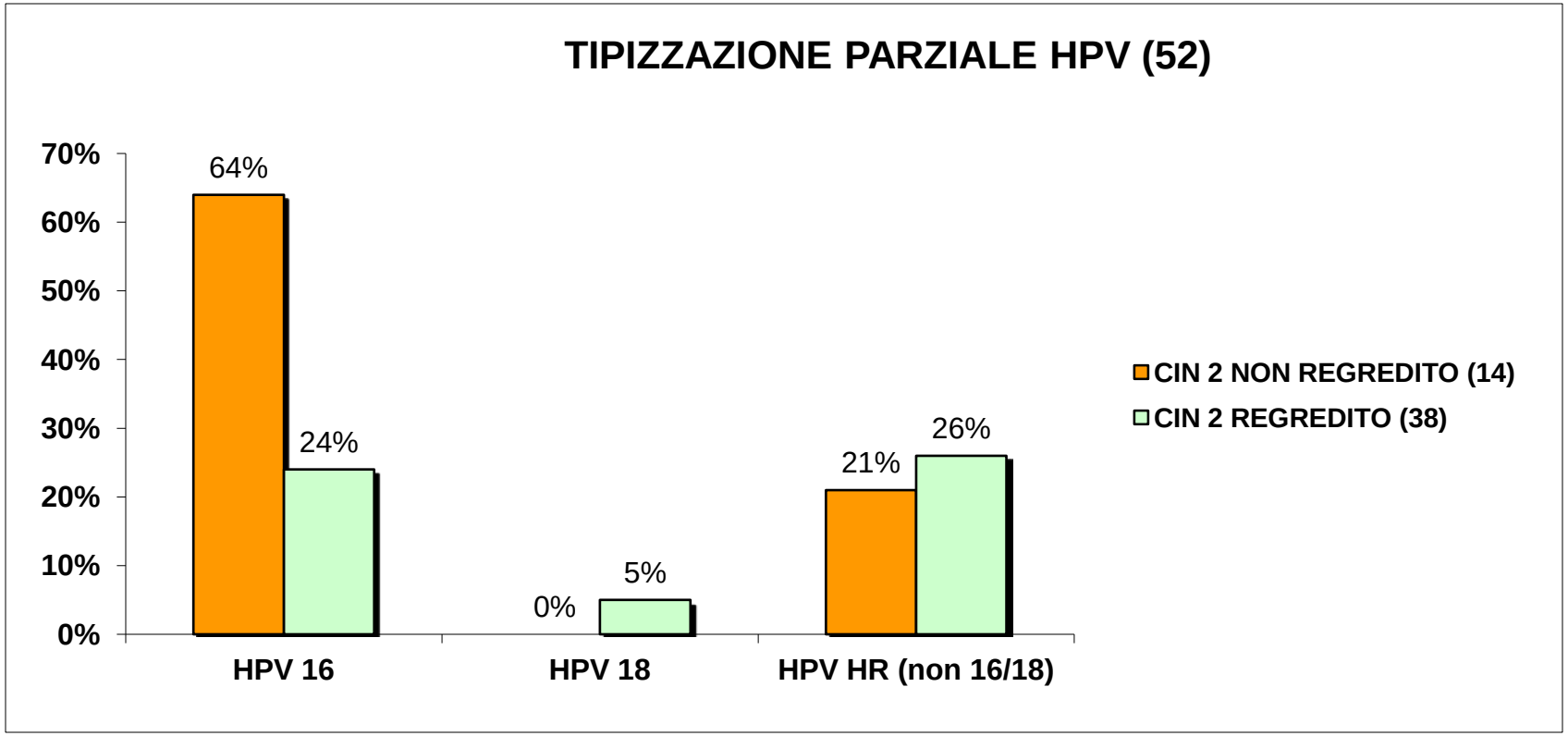
CONCLUSIONI

I dati di questo studio pilota indicano che il non trattamento immediato di lesioni CIN2 in donne selezionate è associato ad un elevato tasso di regressione spontanea, per cui è possibile e sicuro differire la terapia.

La presenza di HPV 16 è associata ad un maggior rischio di persistenza/progressione rispetto agli altri tipi di HPV HR.

Fra i fattori valutati come possibili biomarcatori, solo l'età è associata (ma in modo non significativo).

Stiamo pianificando uno studio con una potenza statistica mggiore.

Grazie per l'attenzione

Per un sottogruppo di donne è disponibile il dato di tipizzazione HPV parziale