



GISCi 2017
CONVEGNO
NAZIONALE
Ferrara 14-16 Giugno

*Lo screening HPV come m
tra innovazione tecnologica
modelli organizzativi in sa*



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara

Workshop II° livello

“La gestione delle VAIN di Basso Grado”

Paola Garutti
Clinica Ostetrica e Ginecologica
Ferrara
(Direttore: Prof Pantaleo Greco)

Dati Epidemiologici

- Mancano dati o piccoli numeri e review retrospettive
 - Sincrone o metacrone a malattia HPV correlata anogenitale (50-90%)
 - Spesso dopo isterectomia x CIN (1-7%)
(residue su volta vaginale o ricorrenti nelle “orecchie di gatto”)
 - Stima : LSIL+ HSIL 0.2-0.3/100.000
 - Fattori rischio: fumo, HIV ecc.

Screening Pap Test

Citologia di invio

TABLE 3

Cytologic correlation to histologic findings

Variable	Normal, n (%)	Vaginal intraepithelial neoplasia, n (%)			Biopsy not done or missing, n (%)
		VAIN 1	2	3	
ASC-US (n = 21)	0	9 (43)	7 (33)	5 (24)	0
Atypical squamous cells (n = 2) ^a	0	0	2 (100)	0	0
LSIL (n = 55)	1 (2)	21 (38)	22 (40)	7 (13)	4 (7)
HSIL (n = 70)	1 (1)	5 (7)	26 (37)	37 (53)	1 (1)
Visible lesion (n = 9)	0	1 (11)	2 (22)	6 (67)	0

^a Cannot rule out high-grade squamous intraepithelial lesion.

VAIN e Citologia

Table 2

Comparison of cytological screening results in different pathological diagnosis of vagina.

TCT	Vagina				Total	χ^2	P
	Vaginitis	VAIN 1	VAIN2	VAIN3			
NILM	57 (15.5%)	4 (12.1%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	62	55.36	.00
ASC-LSIL	117 (31.7%)	9 (27.3%)	2 (16.7%)	0 (0.0%)	128		
HSIL	147 (40.0%)	16 (48.5%)	8 (66.6%)	1 (16.7%)	172		
SCC	44 (12.0%)	3 (9.1%)	2 (16.7%)	2 (33.3%)	51		
Total	3 (0.8%)	1 (3.0%)	0 (0.00%)	2 (33.3%)	6		
Total	368	33	12	6	419		



“

Lo screening Pap test fa scoprire
occasionalmente le VAIN Basso grado
senza una stretta correlazione citologica”

Effetti dello Screening HPV e della Vaccinazione HPV?

VAIN 1 e HPV (basso e alto rischio)

Table 1. Distribution of Vulvar and Vaginal Cancers and Vulvar and Vaginal Intraepithelial Neoplasia Cases by Country and Study Characteristics

Histologic Type	No. of Cases	Source Region (% of Cases)	Source Countries	Specimen for HPV Testing (% of Cases)	PCR Primers Used (% of Cases)	Unadjusted HPV Prevalence (%/95% CI)
Vaginal Cancer	83	Asia (19.3), North America (80.7)	Japan, USA	Biopsies (100.0)	Broad spectrum* (60.2), Combination/other (22.9) Type-specific only (16.9)	65.5/53.8–75.2
VAIN-2/3	166	Europe (34.9), North America (65.1)	Germany, Greece, Italy, UK, USA	Biopsies (91.0) Exfoliated cells (9.0)	Broad spectrum (56.6), Combination/other (20.5), Type-specific only (22.9)	92.6/87.7–96.2
VAIN 1 : 66		Europe (40.9), North America (59.1)	Italy, USA	Biopsies (80.3), Exfoliated cells (19.7)	Broad spectrum (54.5), Combination/other (4.5), Type-specific only (40.9)	98.5/91.8–100.0

98.5% HPV correlate

HPV e VAIN 1

- 99-100% HPV correlate
 - 76-84% HPV alto rischio
 - 6%-17% HPV 16

Lo screening HPV più sensibile forse troverà più lesioni tra le HR correlate e non troverà le LR correlate

Tipi HPV

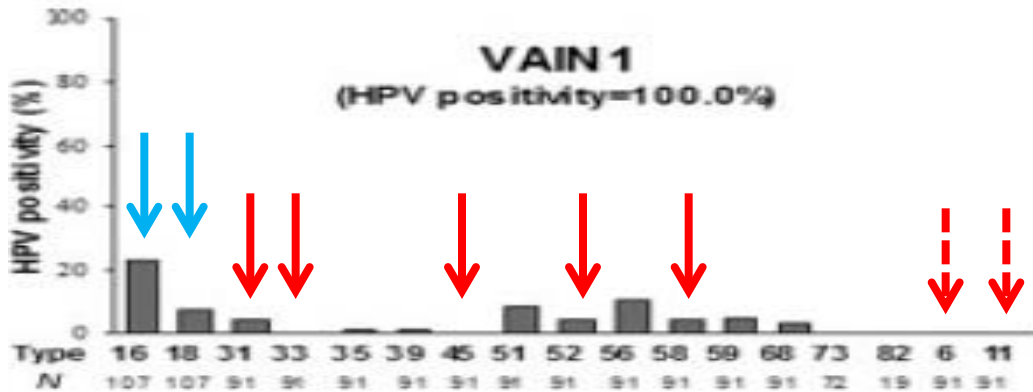
n.casi	N° tipi virali	Infezioni multiple	HPV 16 e o 18	HPV 16
Carcinoma 87	2	2.3%	54.5%	55.4%
VAIN2-3 68	14	12.6%	60.5%	65.8%
VAIN 1 39	21	35%	40.9%	17.9%

Il Vaccino anti 16-18 potrebbe ridurre
il 40.9% di lesioni VAIN 1

Smith 2009

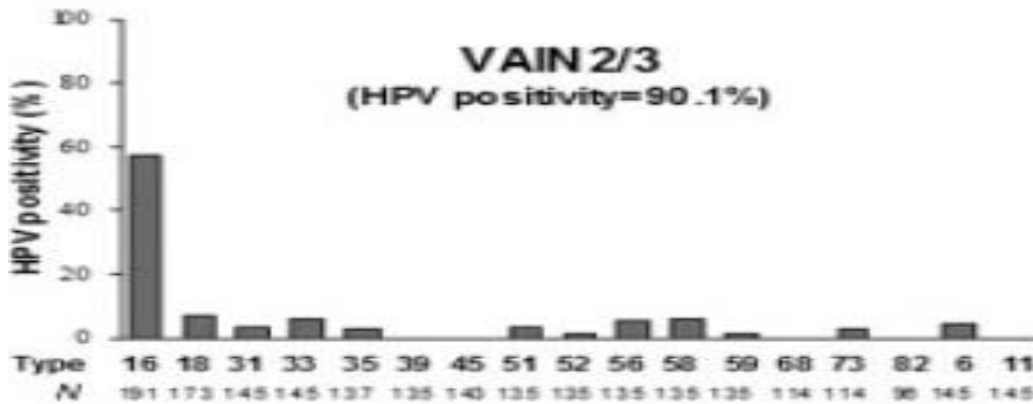
FUTURE 1-2 study group (Gardasil 16-18-6-11)

	No of cases/No of subjects		Vaccine efficacy (% (95% CI))	
	Vaccine group	Placebo group	Unadjusted	Adjusted*
Generally HPV naive population				
VAIN 1	21/4689	41/4735	48.1 (10.2 to 70.9)	49.2 (14.0 to 70.0)
Intention to treat population				
VAIN 1	62/8689	90/8702	30.9 (3.5 to 50.8)	31.2 (4.9 to 50.2)

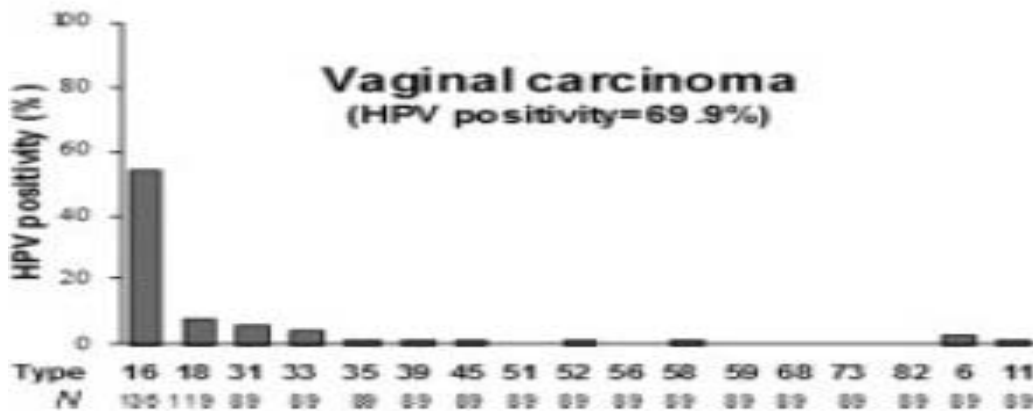


100% HPV HR positivi

23,4% HPV 16 positivi



↓
Copertura
Nonavalente
31-33-45-52-58



De Vuyst 2009



“

Lo screening HPV forse e certamente la vaccinazione HPV faranno trovare meno VAIN di Basso Grado ma **non** saranno lesioni **rare**“

Diagnosi

Diagnosi

“ La colposcopia e la biopsia vaginale”

Segni colposcopici

Table 1 Colposcopic pictures in women with a histopathological diagnosis of vaginal intraepithelial neoplasia on biopsy (study cohort $n = 361$)

	ValN1	ValN2	ValN3
G1	90 (92.8)	149 (81.9)	40 (48.8)
G2	7 (7.2)	33 (18.1)	42 (51.2)
Total	97 (100)	182 (100)	82 (100)

$\chi^2 = 53.402; P < 0.001$

Il grading è poco riproducibile e poco correlato

F Sopracordevole e SICPCV Eur J Canc Prev 2016

Aspetti colposcopici : dettagli

	Area acetomuta iodonegativa	Aspetti papillari	Aspetti vascolari
Totale VAIN 361	8%	34.6%	14.4%
VAIN 1 97	12.4% } }	47.4%* }	8.2% } }
VAIN 2 182	9.9% } }	34% } }	9.3% } }
VAIN 3 82	1.2% } }	20.7% } }	32.9% } }
Nota *su G1	P=0.02	P<0.01	P<0.01

Correlazione Colposcopia -Istologia

Table 4 Correlation of colposcopic impression and final histological diagnosis†

Colposcopic impression	Final histological diagnosis		Total
	HPV/VAIN1	VAIN2/VAIN3	
HPV/VAIN1	11	4	15
VAIN2/VAIN3	5	14	19
Total	16	18	34

†Thirty-four patients had complete data for correlation. Kappa statistics = 0.467 ($P < 0.05$). Spearman's rank correlation coefficient = 0.468 ($P < 0.05$). Accuracy = 73.5%. HPV, human papillomavirus; VAIN, vaginal intraepithelial neoplasia. (Boonlikit 2010)

Segni colposcopici non specifici: fare la biopsia !

Sopracordevole 2016, Idraccolo-Baldoni 2012,
Gunderson 2013, Boonlikit 2010



“

La diagnosi colposcopica è una sfida perchè manca una stretta correlazione tra grado colposcopico e istologico ma è l'**unica** possibilità di **diagnosi**”

Gestione



Oggi tendenza a trattamenti sempre più conservativi e rispettosi della integrità psico-fisica “

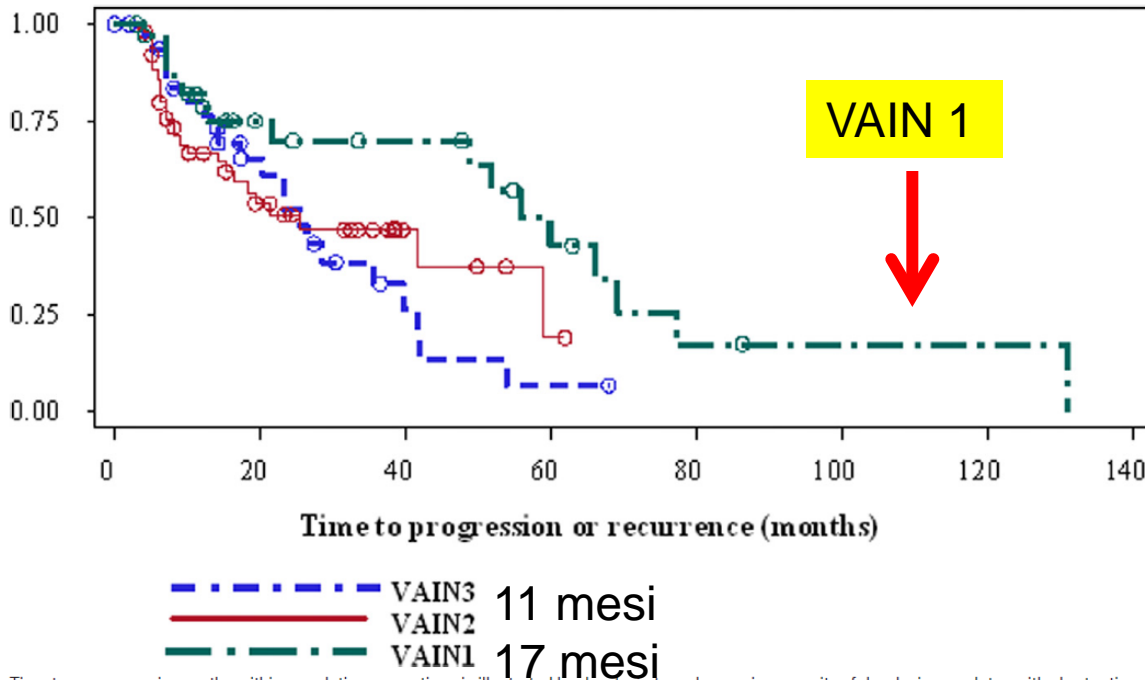
Storia naturale della VAIN Basso grado

- VAIN 1 significato biologico incerto :
 - sovrastima istologica?
 - manca la zona vulnerabile (GSC)
 - infezione transitoria di HPV con rischio trascurabile di progressione a carcinoma
- Età media 45 aa (vs > 50 aa H VAIN)
- Regredisce spontaneamente?
- Tempi ?
- Ricorrenza?

Khan M 2016, Lamos C 2016 , Gunderson C 2013, Logani 2003

Ricorrenza o progressione dopo trattamento o osservazione

FIGURE 2
Time to recurrence by dysplasia type



Ricorrenza/progressione

VAIN 1 trattate	73%
VAIN 1 non trattate	54%

Time to recurrence in months within population proportions is illustrated by dysplasia type. Increasing severity of dysplasia correlates with shorter time to recurrence.

VAIN, vaginal intraepithelial neoplasia.

Gunderson. Management and outcomes with VAIN. Am J Obstet Gynecol 2013.

Gunderson 2013

Trattamento o osservazione (3 anni)

Table 2. Normalization, Persistence, Progression, and Recurrence Rates by Grade of Dysplasia in the Natural History Group and the Treatment Group

	Total	VAIN 1	VAIN 2 or VAIN 3
Osservazione *	74	60	14
Normalization	64 (87)	85%	13 (93)
Persistence	7 (9)	6 (10)	1 (7)
Progression	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Recurrence	3 (4)	3 (5)	0 (0)
Trattamento	53	15	38
Normalization	49 (92)	87%	36 (95)
Persistence	4 (8)	2 (13)	2 (5)
Progression	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Recurrence	0 (0)	0 (0)	0 (0)

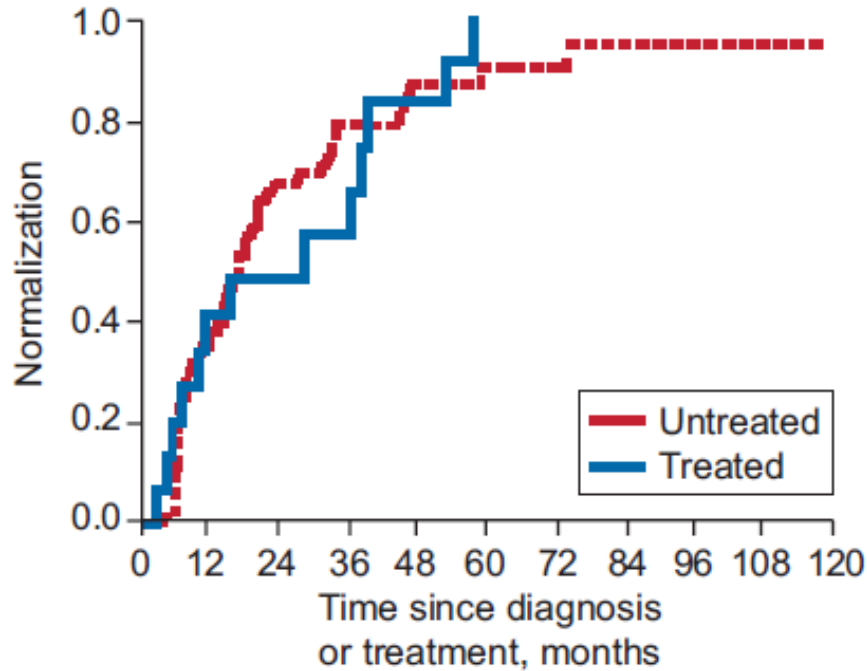
VAIN, vaginal intraepithelial neoplasia.

Data are n or n (%).

* $P=.99$.

† $P=.57$.

Tempo di normalizzazione



15.9 mesi non trattate

27.1 mesi trattate

P= ns

Zeligs 2013

Trattamento con Laser vaporizzazione

[Eur J Gynaecol Oncol.](#) 2015;36(4):383-8.

CO2 laser vaporization for the treatment of vaginal intraepithelial neoplasia: effectiveness and predictive factors for recurrence.

[Piovano E](#), [Macchi C](#), [Attamante L](#), [Fuso L](#), [Maina G](#), [Pasero L](#), [Volante R](#), [Zola P](#).

VAIN 1

109 casi

Laser CO2 vaporizzazione

Recidive 22% (24 casi)

Tempo medio 5,2 Mesi (1.4-127.8)

Gestione VAIN Basso grado

Corretta biopsia = corretta diagnosi

Management conservativo

Osservazione

Trattamento ablativo
in caso di persistenza

Proposta della SICPCV

