

GISCI

Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma

Dedicato a Mario Sideri membro del Comitato di Coordinamento

Con il Patrocinio di



CONVEGNO NAZIONALE 2015

Uno screening, due percorsi:

Test HPV e Pap Test a confronto nella pratica.

Valutazione e analisi della co-esistenza dei due percorsi nella pratica corrente

Giovedì 21 – Venerdì 22 Maggio 2015

WORKSHOP PRECONGRESSUALE

Mercoledì 20 Maggio 2015



FINALBORGO (SV)

Complesso Monumentale di Santa Caterina

Gestione delle donne con ASC-H, HSIL,
Test HPV positivo e colposcopia negativa

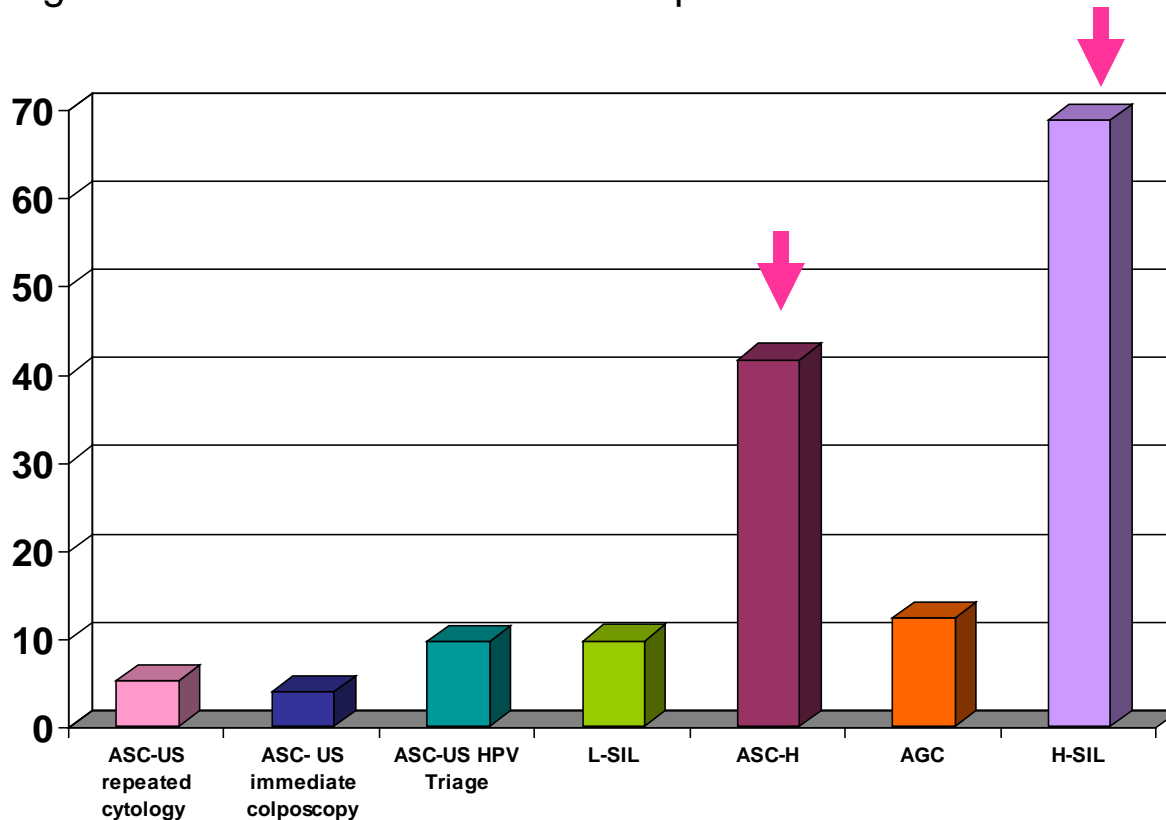
Anna Iossa
ISPO-Firenze

Gestione delle donne con ASC-H, HSIL,
Test HPV positivo e colposcopia negativa

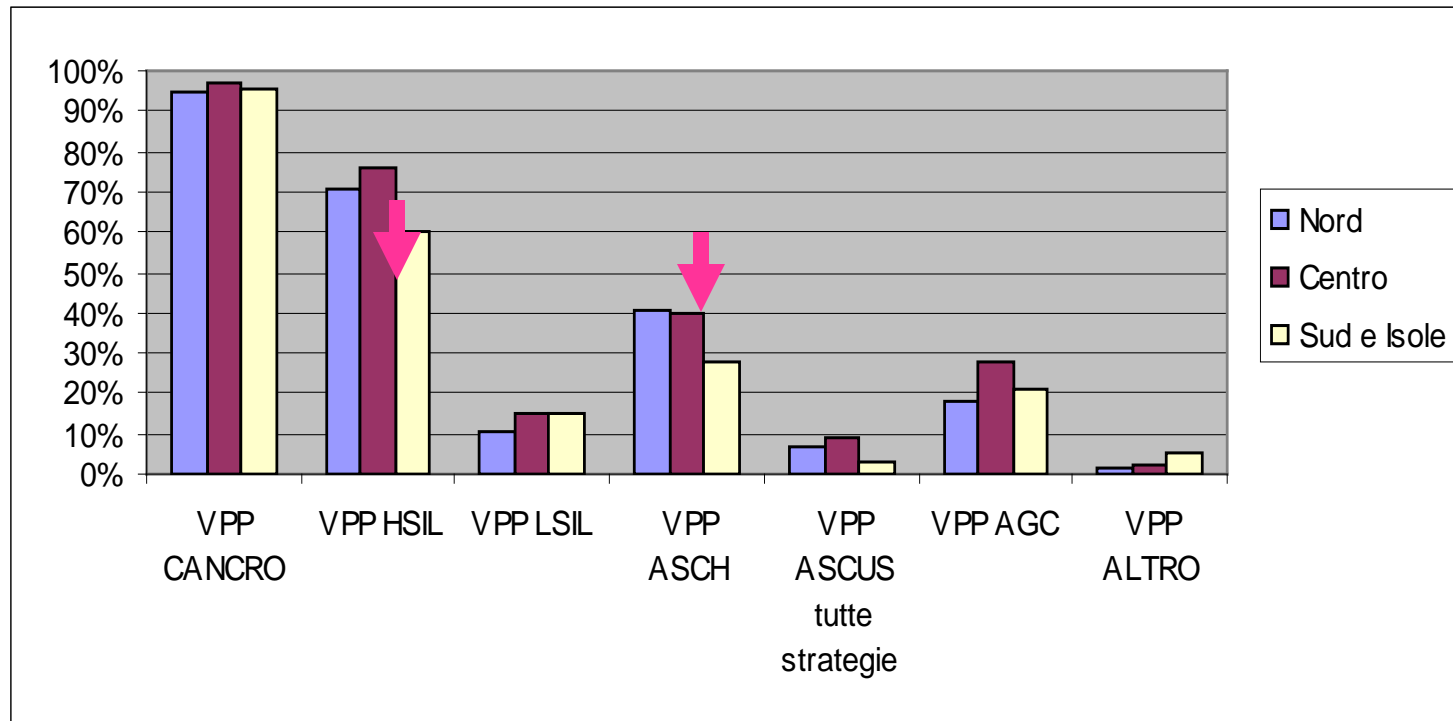
- **Le premesse**

Le ASC-H e le HSIL hanno un elevato valore predittivo positivo per CIN2+

Figure 1 - ASC-US+ Positive Predictive Value for CIN2+
Figura 1- Valore Predittivo Positivo per CIN2+ delle ASC-US +

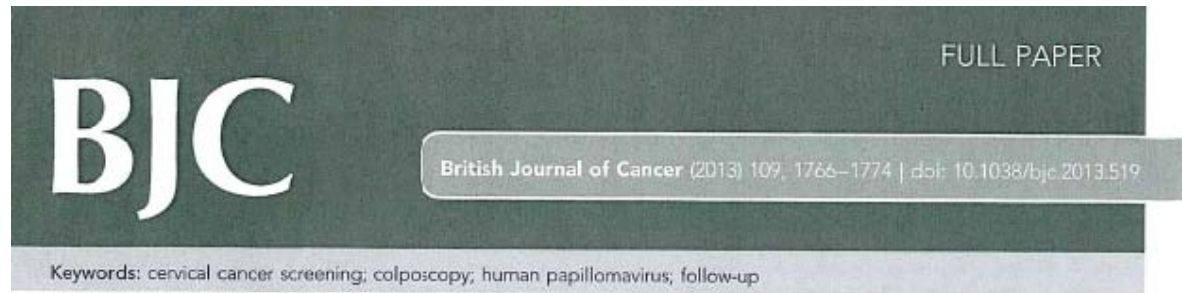


Le ASC-H e le HSIL hanno un elevato valore predittivo positivo per CIN2+ in tutte le aree geografiche



VPP per CIN2+ per categoria diagnostica e area geografica. Survey GISCi 2010 riferita ai dati 2009.

- Un recente studio italiano ha dimostrato che il rischio è concentrato in donne con test HPV positivo.



hr-HPV testing in the follow-up of women with cytological abnormalities and negative colposcopy

F Carozzi^{*1}, C B Visioli², M Confortini¹, A Iossa³, P Mantellini⁴, E Burroni¹ and M Zappa²

¹Analytical Cytology and Biomolecular Unit, Istituto per lo Studio e la Prevenzione Oncologica, Florence 50139, Italy; ²Clinical and

Keywords: cervical cancer screening; colposcopy; human papillomavirus; follow-up

hr-HPV testing in the follow-up of women with cytological abnormalities and negative colposcopy

F Carozzi^{*1}, C B Visioli², M Confortini¹, A Iossa³, P Mantellini⁴, E Burroni¹ and M Zappa²

¹Analytical Cytology and Biomolecular Unit, Istituto per lo Studio e la Prevenzione Oncologica, Florence 50139, Italy; ²Clinical and

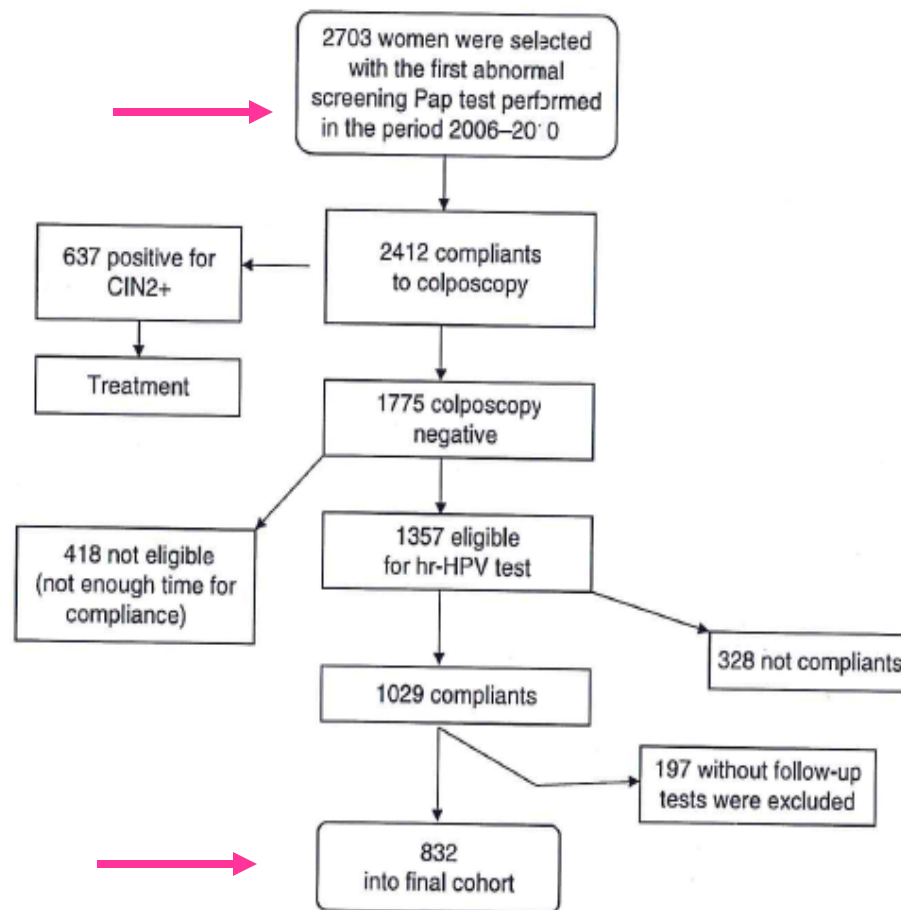


Table 4. Probability (%) of developing a CIN2+ lesion within 3 years among hr-HPV positive women after negative colposcopy by age class, index Pap test results, cervix squamocolumnar junction visualisation and semiquantitative viral load of hr-HPV

	Kaplan–Meier method			Univariate HR	
	Probability (%)	95% CI (%)	P (log-rank test)	HR	95% CI
Age class					
< 35 years	27.5	20.5–36.5	0.09	1.00	0.98–2.05
≥ 35 years	33.5	27.4–40.5			
Index Pap test					
ASC-US/hr-HPV +	23.3	15.2–34.8	<0.01	1.00	1.35–3.79
ASC-H	48.5	37.8–60.5			
AGC	58.3	25.3–92.8			
LSIL	21.7	15.4–30.2			
HSIL	37.8	24.6–54.9			
Squamocolumnar junction					
Visible	31.8	26.7–37.7	0.63	1.00	0.48–1.38
Not visible	27.8	17.0–43.6			

La probabilità di sviluppare una CIN2+ in donne con ASC-H è il doppio di quella delle ASC-US HPV+, in donne con H-SIL è il 60% in più

			<0.01		
Abbreviations: AGC = atypical glandular cells; ASC-H = Atypical Squamous Cells cannot exclude a High-Grade Lesion; ASC-US = Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance; CI = confidence interval; CIN2+ = Cervical Intraepithelial Neoplasia grade 2 or worse; HR = hazard ratio; hr-HPV = high-risk human papillomavirus; HSIL = High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion; LSIL = Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion; RLU/CO = relative light units/cutoff. Kaplan–Meier method and univariate HR estimated by Cox Model.					

Table 3. Multivariate analysis of the probability of developing a CIN2+ lesion after post-colposcopic hr-HPV test using Cox Model adjusted by hr-HPV test result, age class, index Pap test results and cervix squamocolumnar junction visualisation

Variables	Hazard ratio	95% CI
hr-HPV result (reference negative hr-HPV)	→ 104.5 ^a	14.5–755.1
Age class (reference <35 years)	→ 1.3	0.9–1.9
Index Pap test result (reference ASC-US/hr-HPV +)		
ASC-H	→ 2.2 ^a	1.3–3.6
AGC	4.5 ^a	1.5–13.6
LSIL	0.8	0.5–1.4
HSIL	→ 1.6	0.8–3.0
Squamocolumnar junction (reference visible)		
Not visible	→ 0.7	0.4–1.2

Abbreviations: AGC=atypical glandular cells; ASC-H=Atypical Squamous Cells cannot exclude a High-Grade Lesion; ASC-US=Atypical Squamous Cells of Undetermined

Le donne HPV positive hanno un rischio di CIN2+ 100 volte superiore alle HPV negative, a parità degli altri fattori (età, citolo)

Avere una giunzione squamo colonnare non visibile non aumenta la probabilità di avere una CIN2+

Probabilità di sviluppare una CIN2+ nel follow-up dopo colposcopia negativa in funzione della positività del test HPV

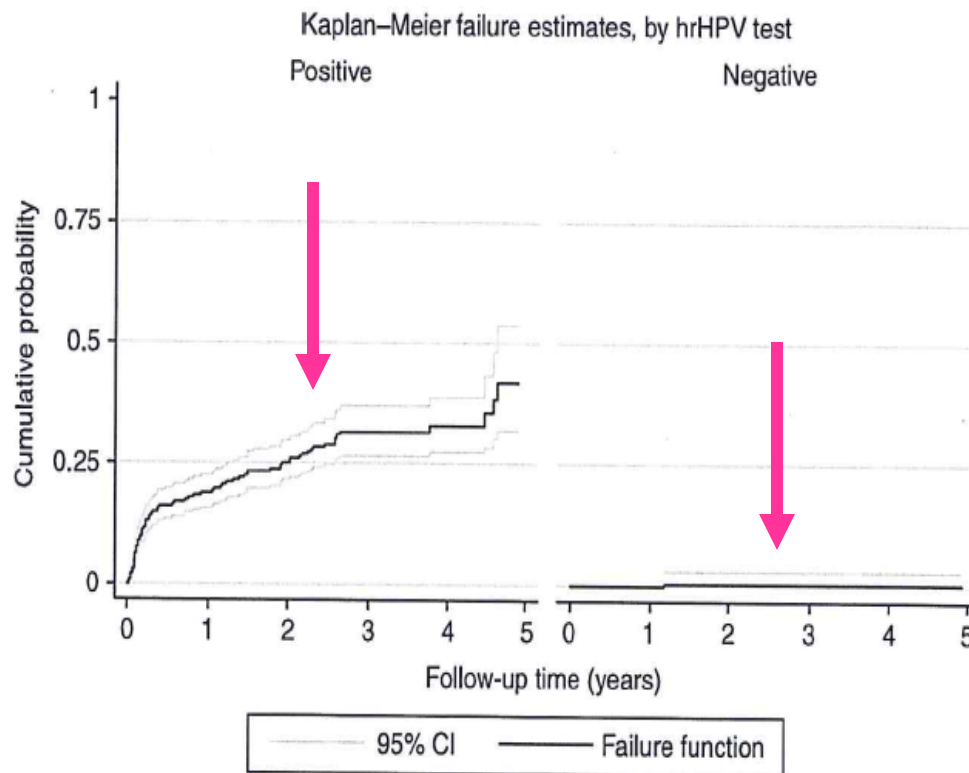


Figure 2. Cumulative probability of developing a CIN2+ lesion in the follow-up by hr-HPV test result (Kaplan–Meier analysis, the lighter lines report the 95% CIs).

Gestione delle donne con ASC-H, HSIL, Test HPV positivo e colposcopia negativa

- Il test HPV in donne con citologia ASC-US o **più grave** che hanno un approfondimento di secondo livello negativo per CIN2+ è **in grado di selezionare un gruppo di donne a rischio di sviluppare una lesione CIN2+ nel follow-up**
- **133 CIN2+ nelle HPV +, solo una cin2 nelle HPV -**

- Il test HPV alto rischio può essere introdotto nella gestione delle donne in follow-up dopo colposcopia negativa
- Aggiornamento del documento GISCI sull'utilizzo del test HPV

UTILIZZO DEL TEST HPV-HR
NEL TRIAGE DELLE ASC-US,
DELLE L-SIL IN DONNE CON PIU'
DI 35 ANNI, NEL FOLLOW-UP DELLE
DONNE CON CITOLOGIA ASC-US+
DOPO UN APPROFONDIMENTO
DI SECONDO LIVELLO NEGATIVO
PER CIN2+ E NEL FOLLOW-UP
DOPO TRATTAMENTO DELLE LESIONI
CIN2-3: **AGGIORNAMENTO 2012**



A cura di:

- Massimo Confortini
- Guglielmo Ronco
- Francesca Maria Carozzi
- Anna Iossa
- Paolo Giorgi Rossi

e del **Gruppo interdisciplinare trasversale
HPV del GISCI**

Coodinatore: Francesca Maria Carozzi

Componenti:

Anna Iossa, Mario Sideri, Aurora Scalisi,
Patrizio Raggi, Maria Luisa Schiboni,
Guglielmo Ronco, Marco Zappa, Paolo Giorgi
Rossi .



Il documento è il risultato di un'analisi della letteratura, delle Linee guida europee, statunitensi e inglesi, e delle raccomandazioni delle società scientifiche e agenzie governative più influenti.

- Uno strumento che fornisce indicazioni su come e quando è possibile inserire il test HPV-hr nel follow-up post colposcopia delle ASC-US, delle L-SIL, delle ASC-H e delle H-SIL.
- Fondamentalmente, il documento si basa sul fatto che il test HPV-hr ha un alto valore predittivo negativo e questo rende possibile ridurre e uniformare i controlli di follow-up.

- Visto l'elevato Valore Predittivo Positivo di queste citologie le donne con ASC-H o H-SIL sono inviate direttamente a colposcopia

UTILIZZO DEL TEST HPV-HR
NEL TRACCE DELLE ASC-US,
DELLE L-SIL IN DONNE CON P17
DI 35 ANNI, NEL FOLLOW-UP DELLE
DONNE CON CITOLOGIA ASC-US+
DOPO UN APPROFONDIMENTO
DI SECONDO LIVELLO NEGATIVO
PER CIN2+ E NEL FOLLOW-UP
DOPO TRATTAMENTO DELLE LESIONI
CIN2-3. PARLORIPPIAMENTO 2012



- Se la colposcopia è positiva per CIN2+ si consiglia terapia escissionale

UTILIZZO DEL TEST HPV-HR
NEL TRACCE DELLE ASC-US
DELLE L-SIL IN DONNE CON P17
DI 35 ANNI. NEL FOLLOW-UP DELLE
DONNE CON CITOLOGIA ASC-US+
DOPO UN APPROFONDIMENTO
DI SECONDO LIVELLO NEGATIVO
PER CIN2+ E NEL FOLLOW-UP
DOPO TRATTAMENTO DELLE LESIONI
CIN2-3. AGGIORNAMENTO 2012



La giunzione squamo-colonnare

- Il management delle donne ASC-H e delle H-SIL con **approfondimento di 2° livello negativo per CIN2+** si differenzia in base alla visualizzazione o meno della giunzione squamo colonnare.

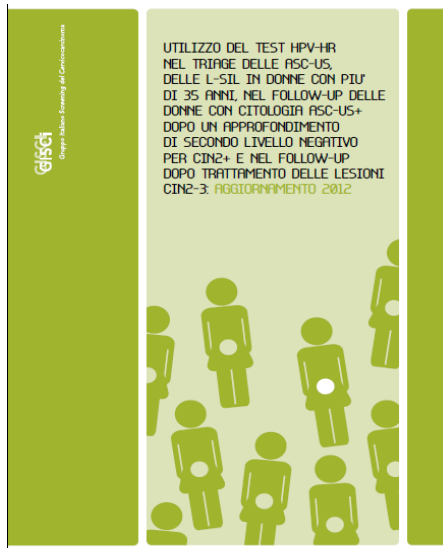
UTILIZZO DEL TEST HPV-HR
NEL TRACCE DELLE ASC-US
DELLE L-SIL IN DONNE CON P17
DI 35 ANNI NEL FOLLOW-UP DELLE
DONNE CON CITOLOGIA ASC-US+
DOPO UN APPROFONDIMENTO
DI SECONDO LIVELLO NEGATIVO
PER CIN2+ E NEL FOLLOW-UP
DOPO TRATTAMENTO DELLE LESIONI
CIN2-3. AGGIORNAMENTO 2012

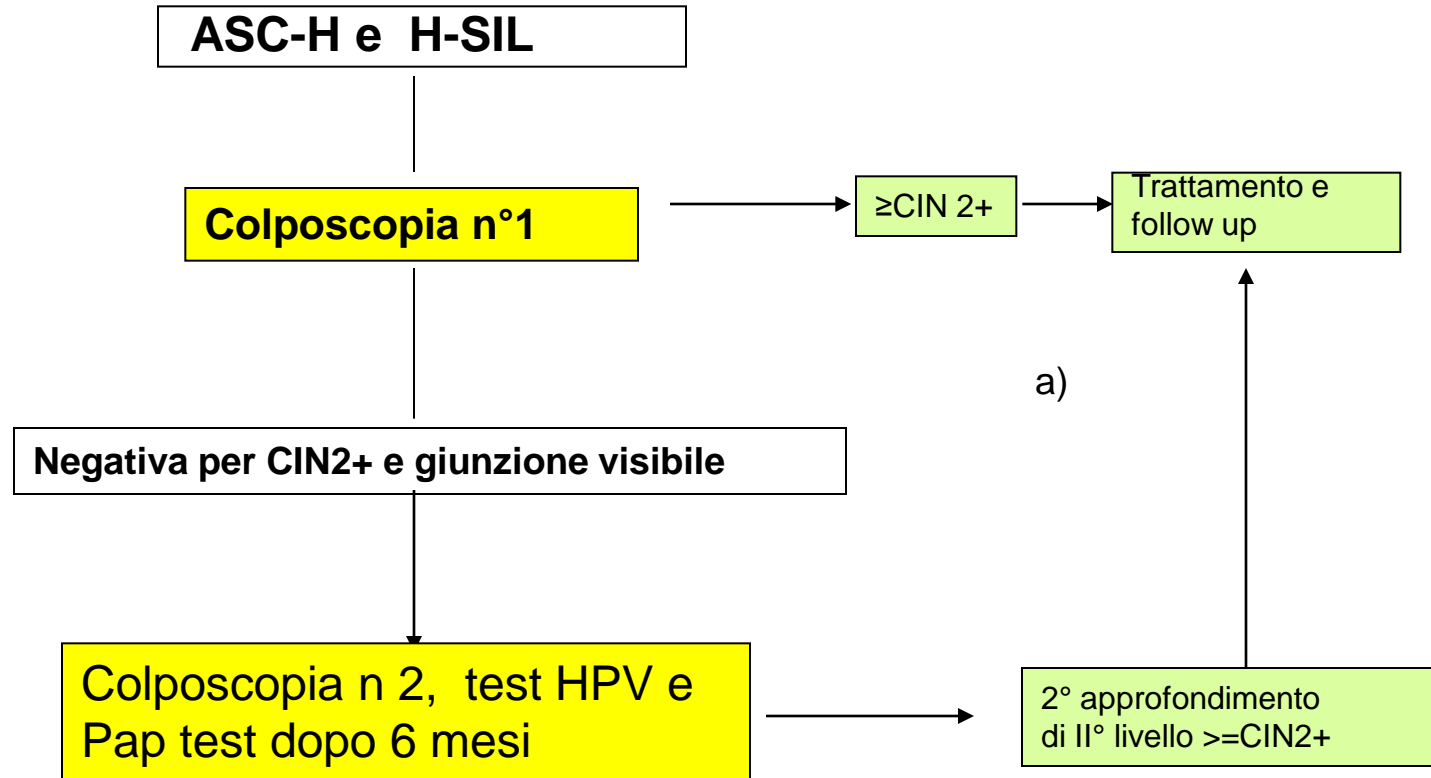


Proposta GISCI

- 1) Se nella prima colposcopia la **giunzione è visualizzata** e l'eventuale biopsia non ha evidenziato alcuna lesione di alto grado la donna sarà re-invitata ad effettuare una **colposcopia dopo 6 mesi e contestualmente effettuerà un test HPV-hr ed un Pap test**

il Pap test è consigliabile particolarmente nel caso di una citologia iniziale di ASC-H.





Algoritmo di gestione delle donne con citologia ASC-H e H-SIL



Proposta GISCi

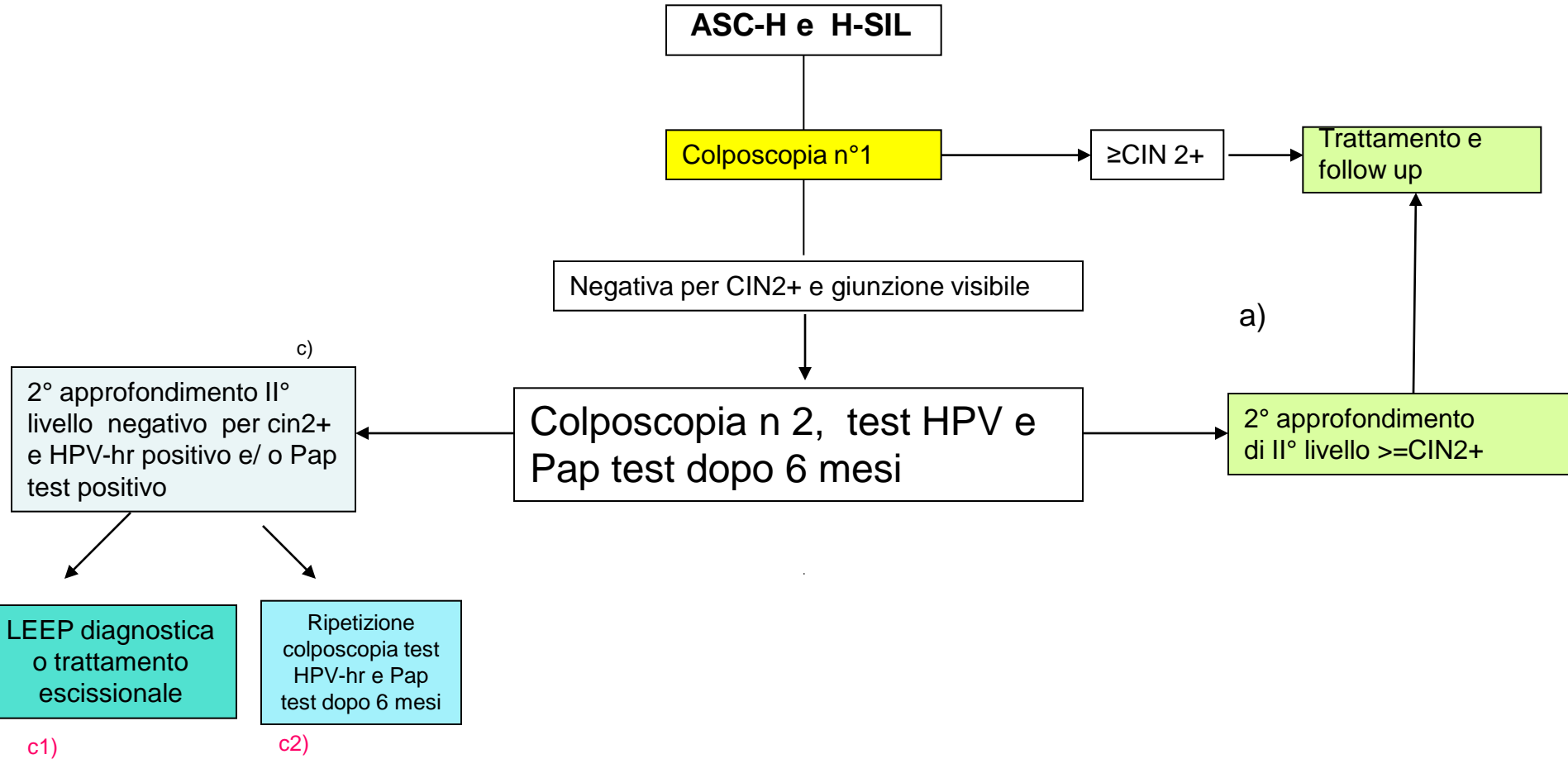
c) Se dopo sei mesi l'approfondimento di 2° livello è negativo per CIN2+ ma **il test HPV-hr risulta positivo**, il ginecologo valuterà se :

- c1) effettuare un'escissione con ansa diagnostica (loop electrosurgical excision procedure: LEEP) o un trattamento escissionale.
- c2) ripetere la colposcopia, il test HPV-hr e il Pap test dopo sei mesi.

UTILIZZO DEL TEST HPV-HR
NEL TRACCE DELLE FIG-05
DELLE U.S. DI SORE CON P16
DE 16 ANNI NEL FOLLOW-UP DELLE
DOPO CON COLPOSCOPIA FIG-05
DOPO UN APPROFONDIMENTO
DI SECONDO LIVELLO PERMETTE
PER CIN2+ NEL FOLLOW-UP
DOPO TRATTAMENTO DELLE LESIONI
CIN2+ RIGRESSIONE 2012



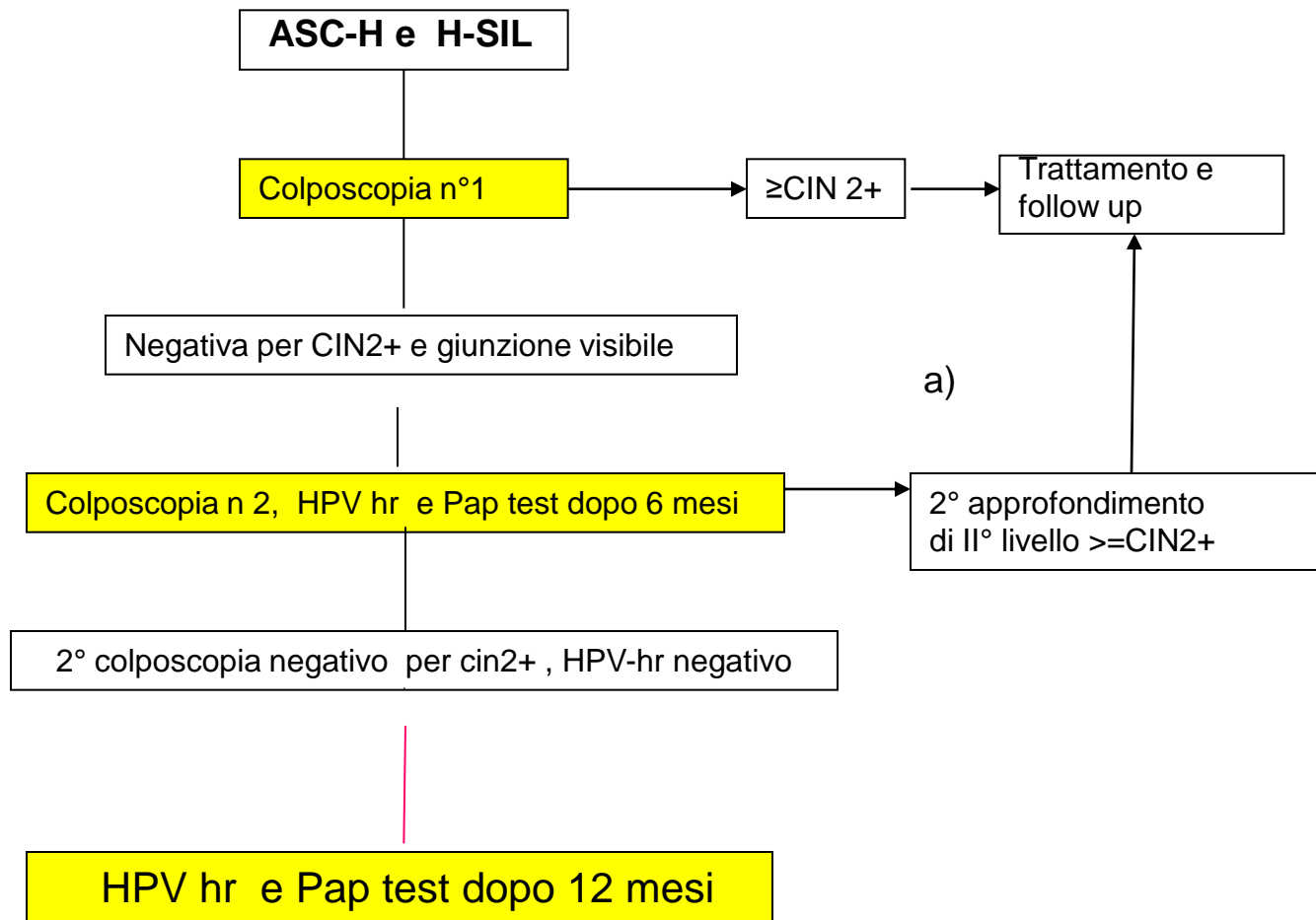
Algoritmo di gestione delle donne con citologia ASC-H e H-SIL



- Se dopo sei mesi l'approfondimento di 2° livello risulta ancora negativo, e il test HPV-hr e **il Pap test sono negativi**, la donna viene invitata a ripetere un test HPV-hr e un Pap test dopo 12 mesi
- Livello III Forza A

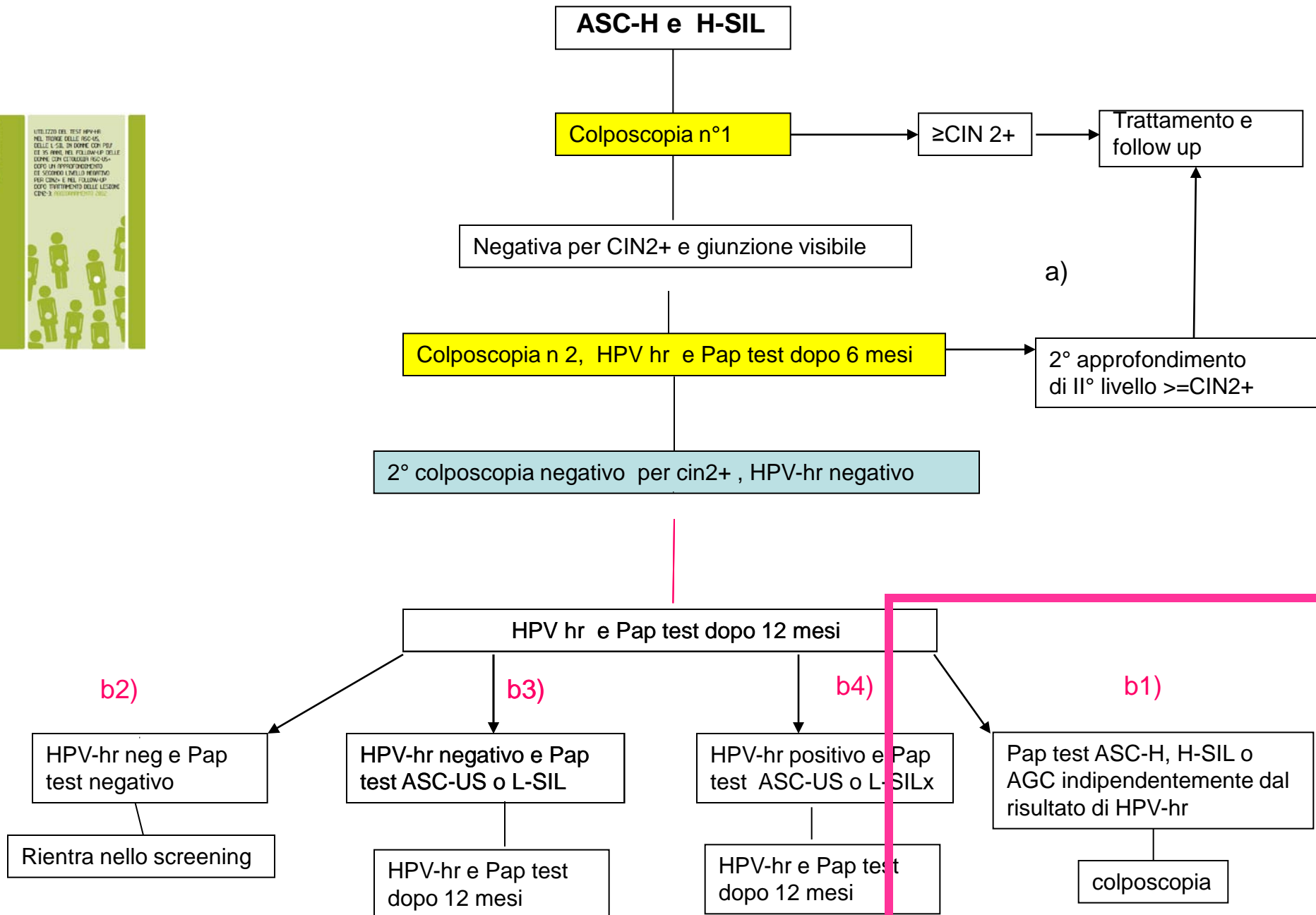
UTILIZZO DEL TEST HPV-HR
NEL TRACCE DELLE POC-05
DELLE U.S.L. DI SOAVE CON P12
DE 16 ANNI NEL FOLLOW-UP DELLE
DOPO CON COLAGIO POC-05
DOPO UN APPROFONDIMENTO
DI SECONDO LIVELLO PERMETTENDO
PERI CINE-6 NEL FOLLOW-UP
DOPO TRATTAMENTO DELLE LESIONI
CIN-3 (RISULTATO 2012)





Algoritmo di gestione delle donne con citologia ASC-H e H-SIL

Figura 4: Algoritmo di gestione delle donne con citologia ASC-H e H-SIL



- b2) se dopo 12 mesi il **test HPV-hr si conferma negativo e il Pap test è negativo** la donna rientra nel normale intervallo di screening.

Per uscire dal follow-up è quindi necessario avere due colposcopie negative, due HPV-hr negativi e un Pap test negativo.

- Livello III Forza A



Figura 4: Algoritmo di gestione delle donne con citologia ASC-H e H-SIL

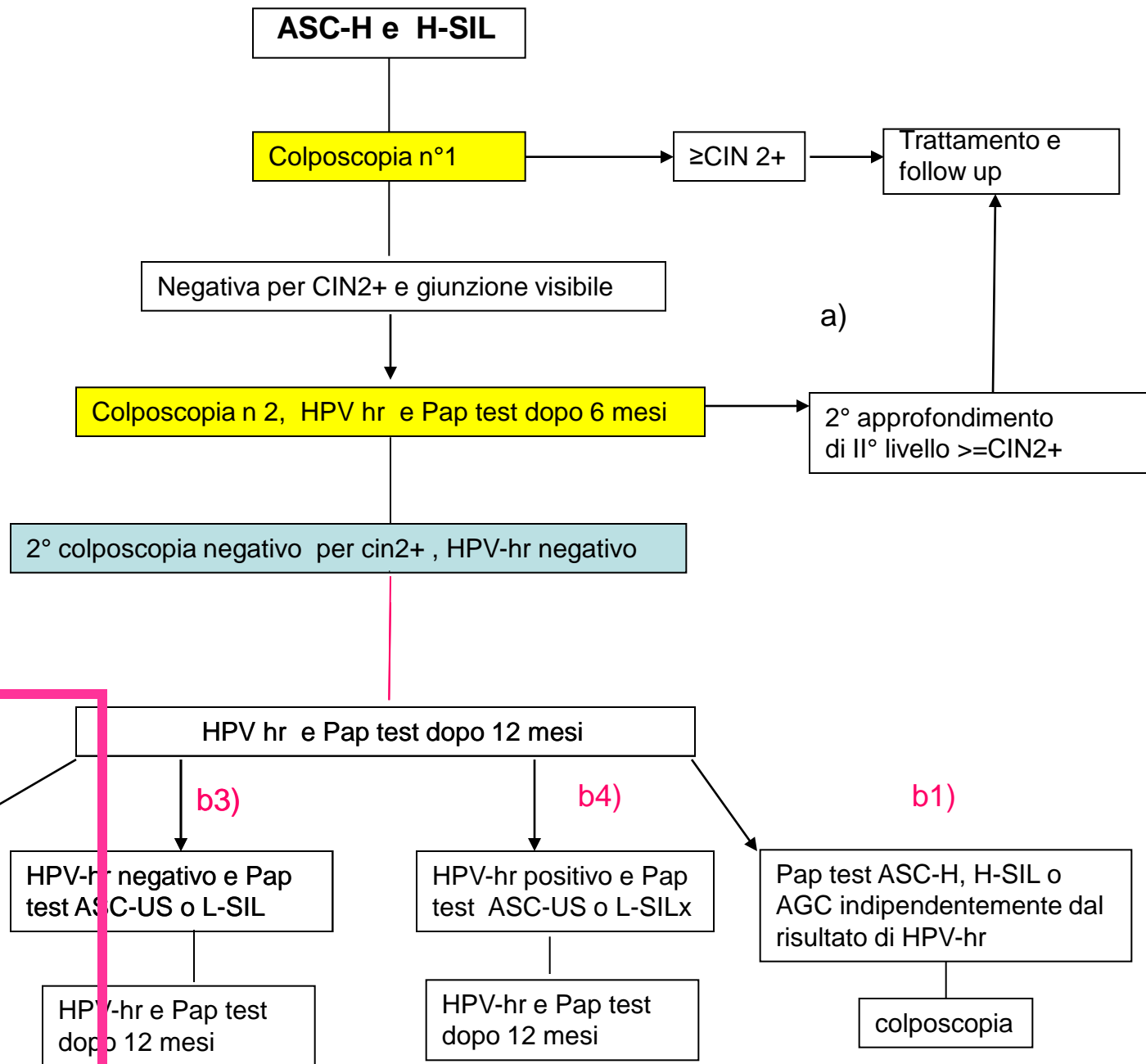


Figura 4: Algoritmo di gestione delle donne con citologia ASC-H e H-SIL

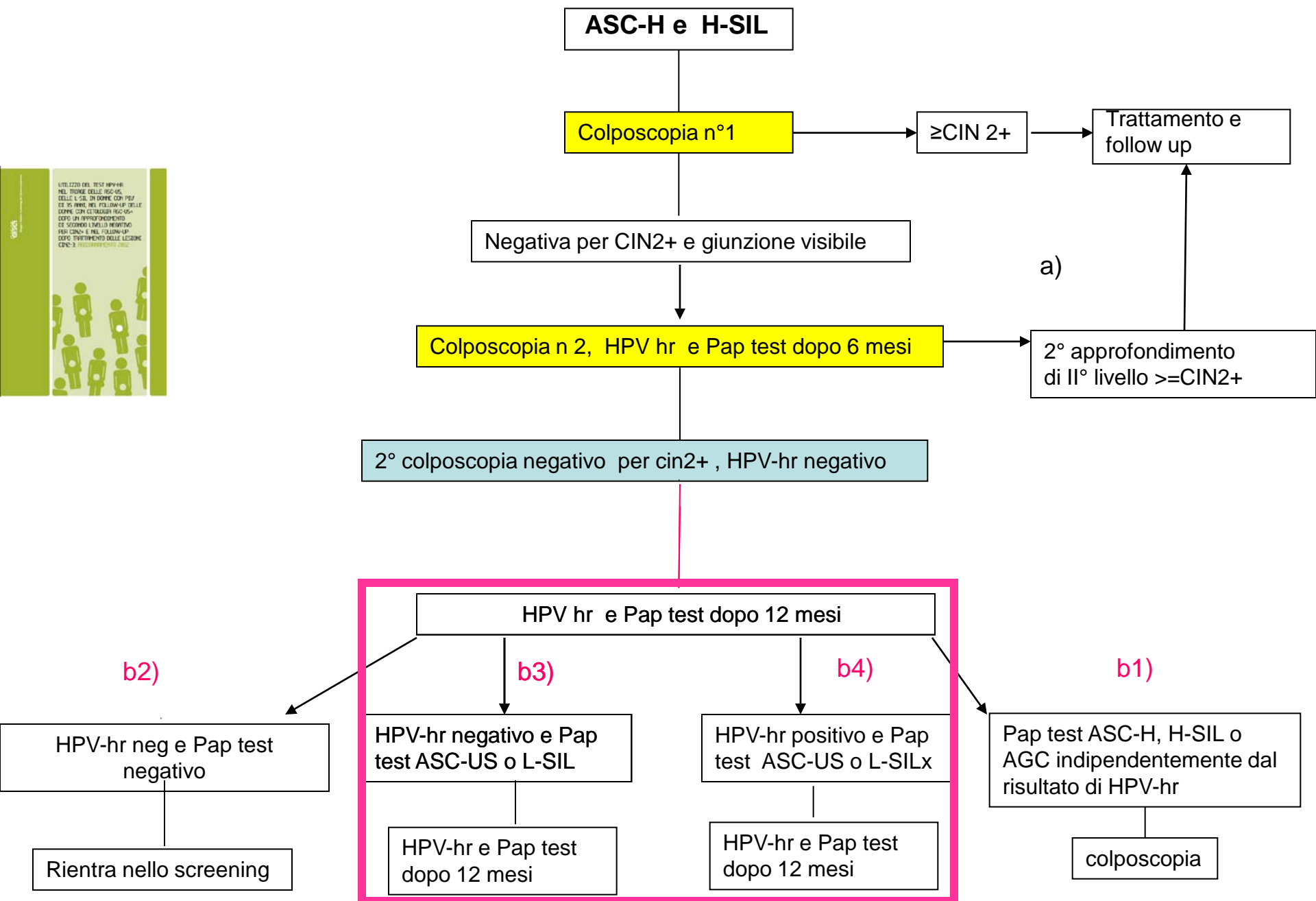
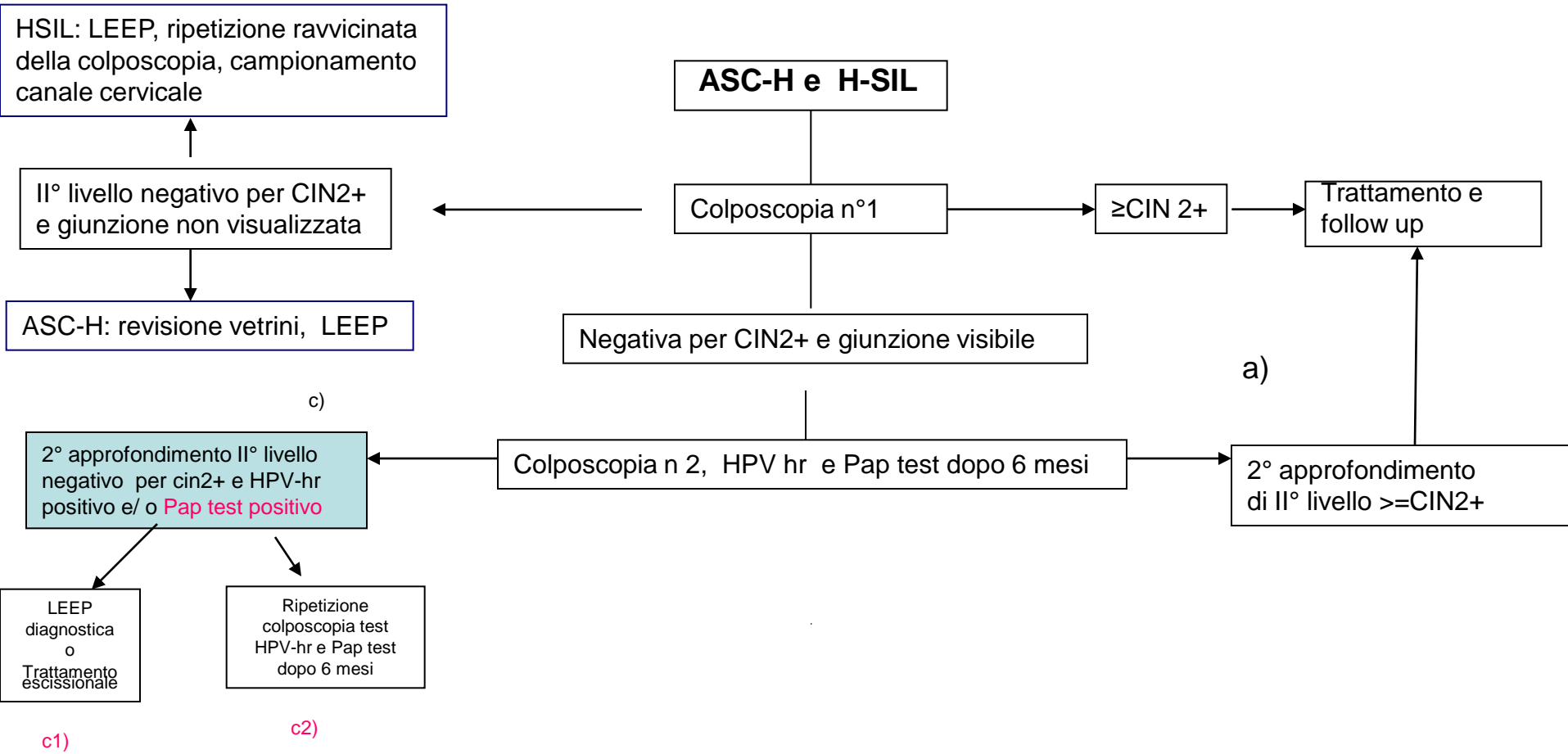


Figura 4: Algoritmo di gestione delle donne con citologia ASC-H e H-SIL



- Quello che caratterizza un programma di screening rispetto ad uno spontaneo è la presenza di protocolli e indicazioni per tutte le fasi del percorso incluso il follow-up.
- I protocolli adottati all'interno dei programmi di screening devono avere un ampio consenso tra tutte le professionalità coinvolte e anche per i professionisti esterni al programma al quale le donne possono comunque rivolgersi.
- E' fondamentale effettuare all'interno dei programmi di screening verifiche di compliance ai protocolli di follow up

UTILIZZO DEL TEST HPV4R
NEL TRACCE DELLE POC-45
DELLE U.S.L. DI TORINO CON PEF
DE 35 ANNI NEL FOLLOW-UP DELLE
DOPO CON COLLOQUIO POC-45
DOPO UN APPROPRIATO
DI SECONDO LIVELLO PREVENTIVO
PERI CINE-4 NEL FOLLOW-UP
DOPO TRATTAMENTO DELLE LESIONI
CIN-3 (RISULTATO 2012)



Concludendo

- Il test HPV è in grado di individuare le donne a rischio reale di CIN2+ fra quelle con citologia anormale e colposcopia negativa e può ridurre il carico di lavoro colposcopico e l'ansia nelle donne.
- Anche nel follow-up devono essere utilizzati test HPV per DNA oncogeni validati per sensibilità e specificità per lesioni di alto grado in accordo con le Linee Guida Europee.
- La prossima sfida è riuscire a individuare le donne HPV-positive che sono veramente a rischio di sviluppare lesioni e per questo è necessario identificare markers di progressione.

A scenic view of a city, likely Florence, Italy, seen from a hillside. In the foreground, there is a large, ornate fountain with a central column and a basin. The city below is densely packed with buildings, and a prominent dome is visible in the center. The background shows rolling hills under a cloudy sky.

Grazie per l'attenzione

a.iossa@ispo.toscana.it