



Valore predittivo di HPV DNA test nella sorveglianza delle pazienti trattate conservativamente per carcinoma cervicale allo stadio IA

Silvano Costa^a, Simona Venturoli^b, Mario Sideri^c, Giovanni Negri^d, Donatella Santini^e, Chiara Casadio^f,
Maria Teresa Sandri^g, Daniela Barbieri^b, Lauro Bucchi^h*

¹Azienda ^aDepartment of Obstetrics and Gynaecology, St. Orsola-Malpighi University Hospital, Bologna; ^bDepartment of Haematology, Oncology and Laboratory Medicine, Section of Microbiology, St. Orsola-Malpighi University Hospital, Bologna; ^cPreventive Gynaecology Unit, European Institute of Oncology, Milano; ^dDepartment of Pathology, Central Hospital of Bolzano, Bolzano; ^eDepartment of Pathology, St. Orsola-Malpighi University Hospital, Bologna; ^fCytology Unit, Department of Pathology, European Institute of Oncology, Milano; ^gDivision of Laboratory Medicine, European Institute of Oncology, Milano; ^hRomagna Cancer Registry, Romagna Cancer Institute (IRST), Meldola, Forlì.

*e-mail: simona.venturoli@unibo.it

Area di pertinenza n.3: Approfondimenti diagnostici e terapia

PREMESSE

Il carcinoma microinvasivo della cervice incide maggiormente in giovani donne spesso nullipare desiderose di mantenere la capacità riproduttiva; per tali motivi si è diffuso in questi ultimi anni un approccio terapeutico conservativo che prevede una conizzazione cervicale come trattamento primario. E' quindi importante ricorrere ad una strategia di follow-up (FU) post trattamento che permetta la rilevazione precoce della persistenza/recidiva di malattia. L'HPV DNA test si è dimostrato efficace nel FU delle pazienti sottoposte a conizzazione per CIN 2-3, ma non ci sono studi relativi alla performance del test virale nella sorveglianza delle donne con carcinoma microinvasivo sottoposte a terapia conservativa. Lo scopo del nostro lavoro è stato quello di verificare se l'uso del test virale consenta una precoce diagnosi di persistenza, recidiva o di completa eradicazione della malattia.

METODI

In uno studio retrospettivo che ha coinvolto tre Centri Clinici (Bologna Ospedale S. Orsola, Milano I.E.O., Bolzano Ospedale Centrale) sono state esaminate **91 donne** (età media 38 anni, range 28-67 anni) sottoposte a terapia conservativa per carcinoma della cervice uterina, stadio IA, tra il 1997 e il 2009, e seguite con stretta sorveglianza mediante Pap test, colposcopia e HPV-DNA test (HR-HC2 DNA Test - Qiagen). I richiami al FU sono stati programmati ogni 6 mesi per 3-4 anni e successivamente una volta all'anno.

E' stata valutato l'andamento del test HPV DNA durante il FU ed il valore predittivo positivo e negativo (VPP, VPN) in funzione della persistenza/recidiva di malattia.

RISULTATI

Nelle 44 pazienti HPV DNA positive al primo FU, la probabilità di una negativizzazione del test è del 78% dopo 21 mesi dall'intervento, e fra queste non si riscontrava ulteriore lesione CIN1+.

Delle 47 pazienti risultate negative al primo FU, 5 si sono positivizzate entro 26 mesi e 4 di queste hanno sviluppato un CIN 1-3.

Fig. 1A

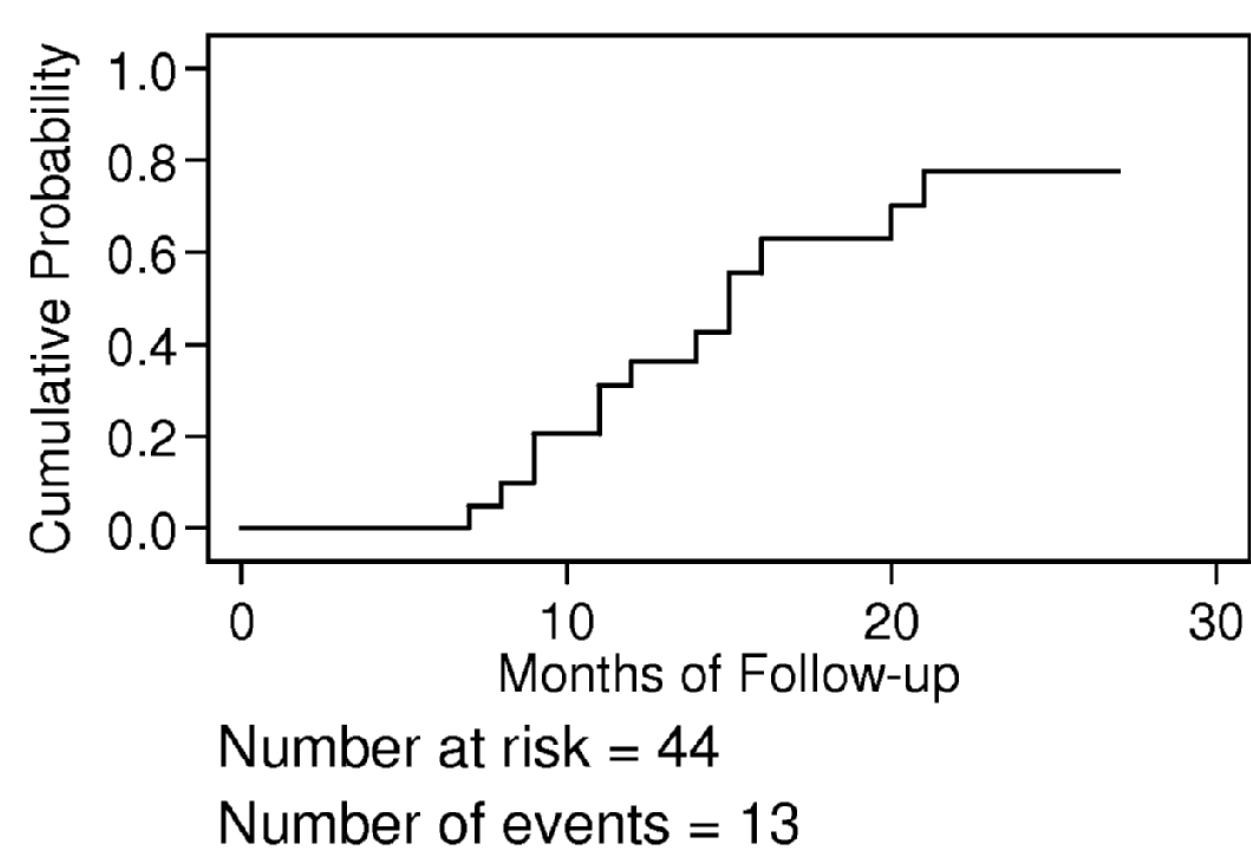


Fig. 1B

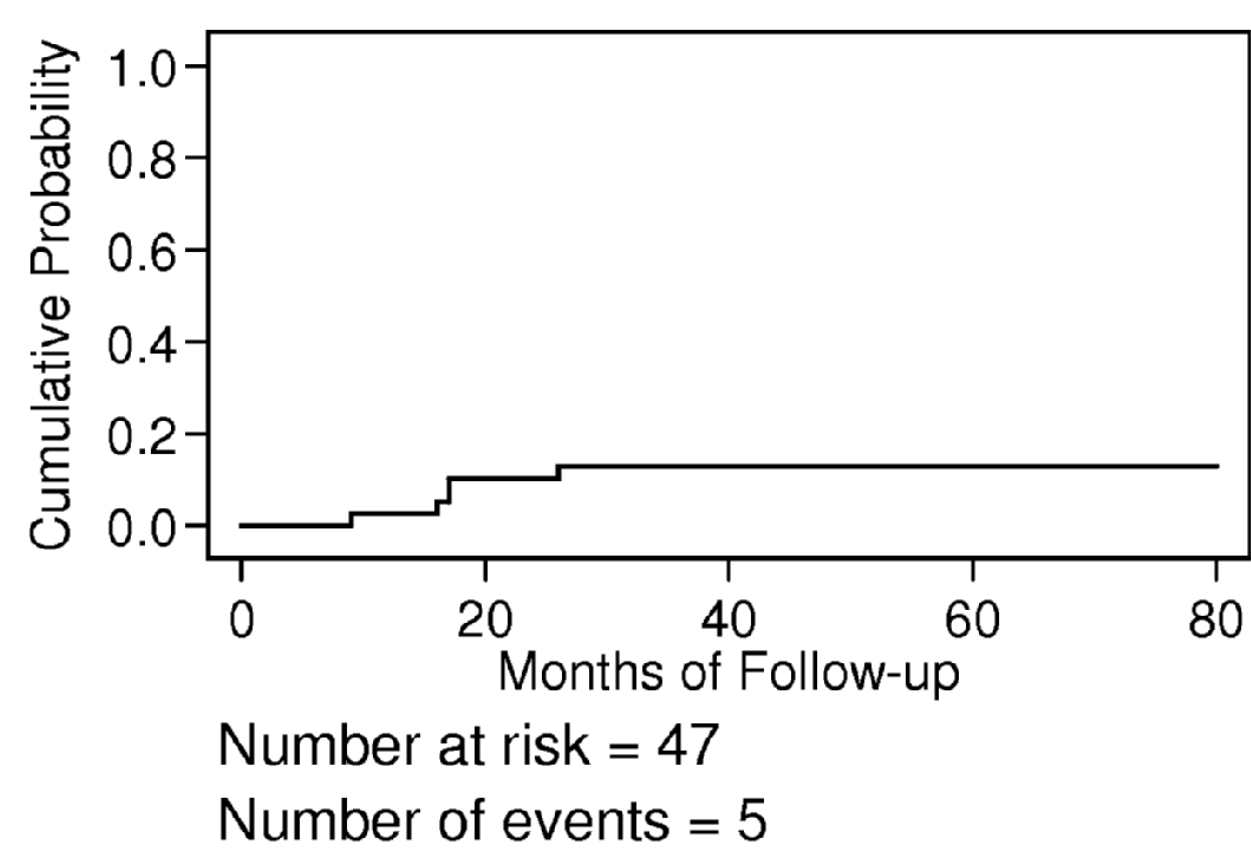


Figura 1

1A: probabilità cumulativa per le 44 pazienti positive al HPV-DNA test in occasione della prima visita di FU di avere un risultato negativo durante il successivo FU (13 pazienti). Incremento della probabilità da 0 a 0,78 (CI 95%, 0,56-0,99) tra i 7 e i 21 mesi post trattamento.

1B: probabilità cumulativa per 47 pazienti negative al HPV-DNA test alla prima visita di FU di avere un risultato positivo durante le successive visite di FU (5 pazienti). Probabilità dello 0,13 (CI 95%, 0,02-0,23).

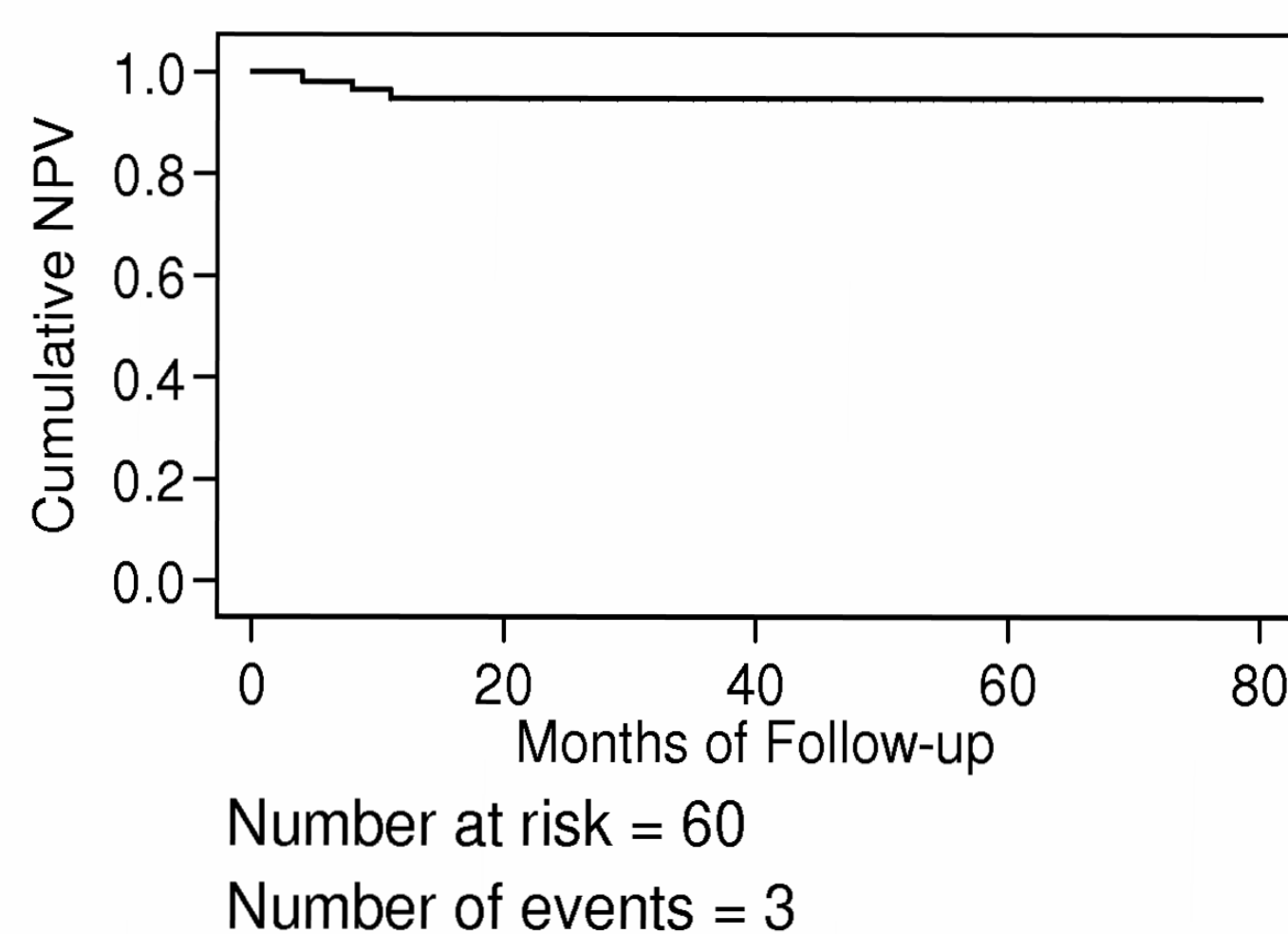


Figura 2

Il grafico mostra il VPN cumulativo dell'HPV DNA test per l'individuazione nelle CIN1+ il VPN del test HPV DNA per la rilevazione di CIN1+ è diminuito da 1,00 a 0,95 (CI 95%, 0,89-1,00) tra il 4 ° ed il 11 ° mese di FU.

Fig. 3A

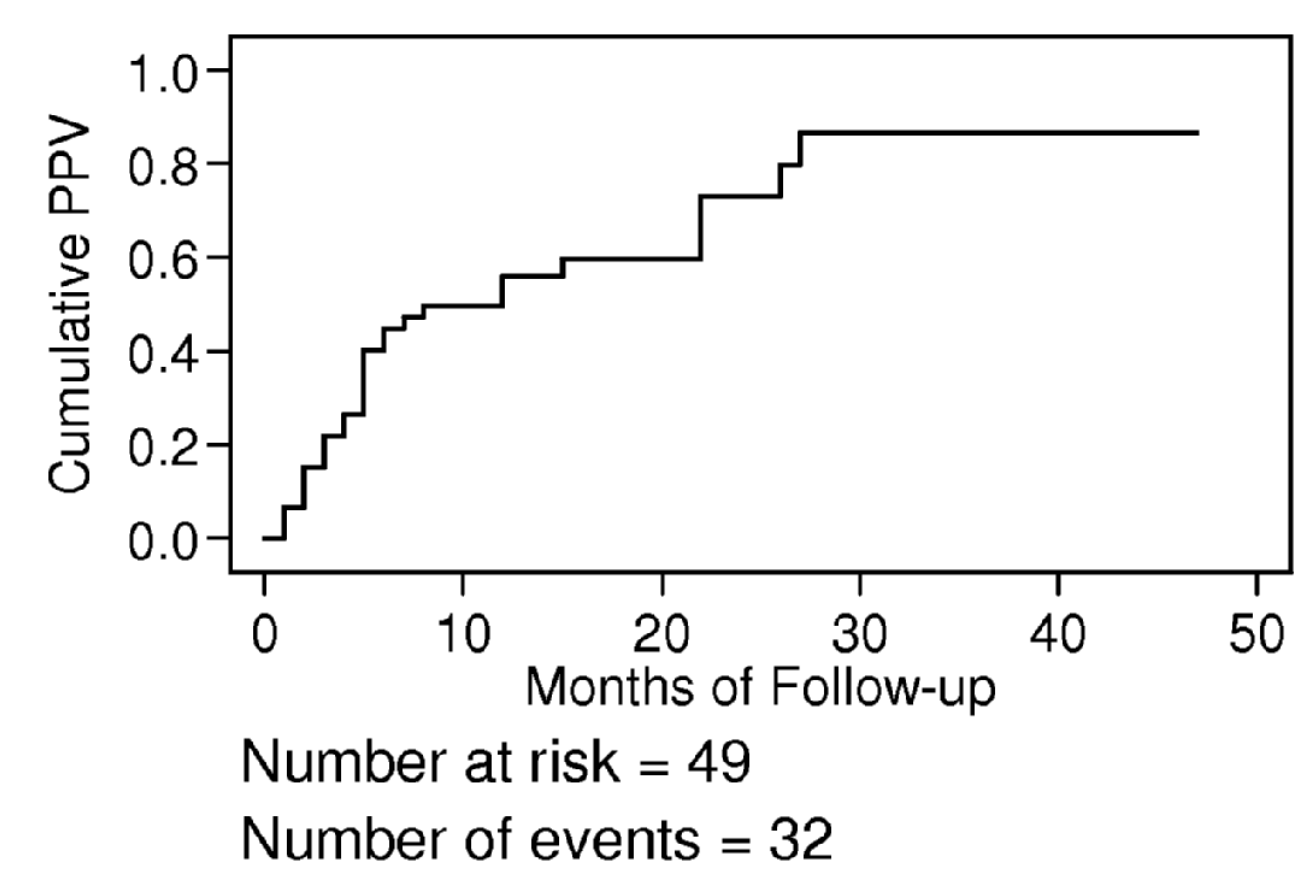


Fig. 3B

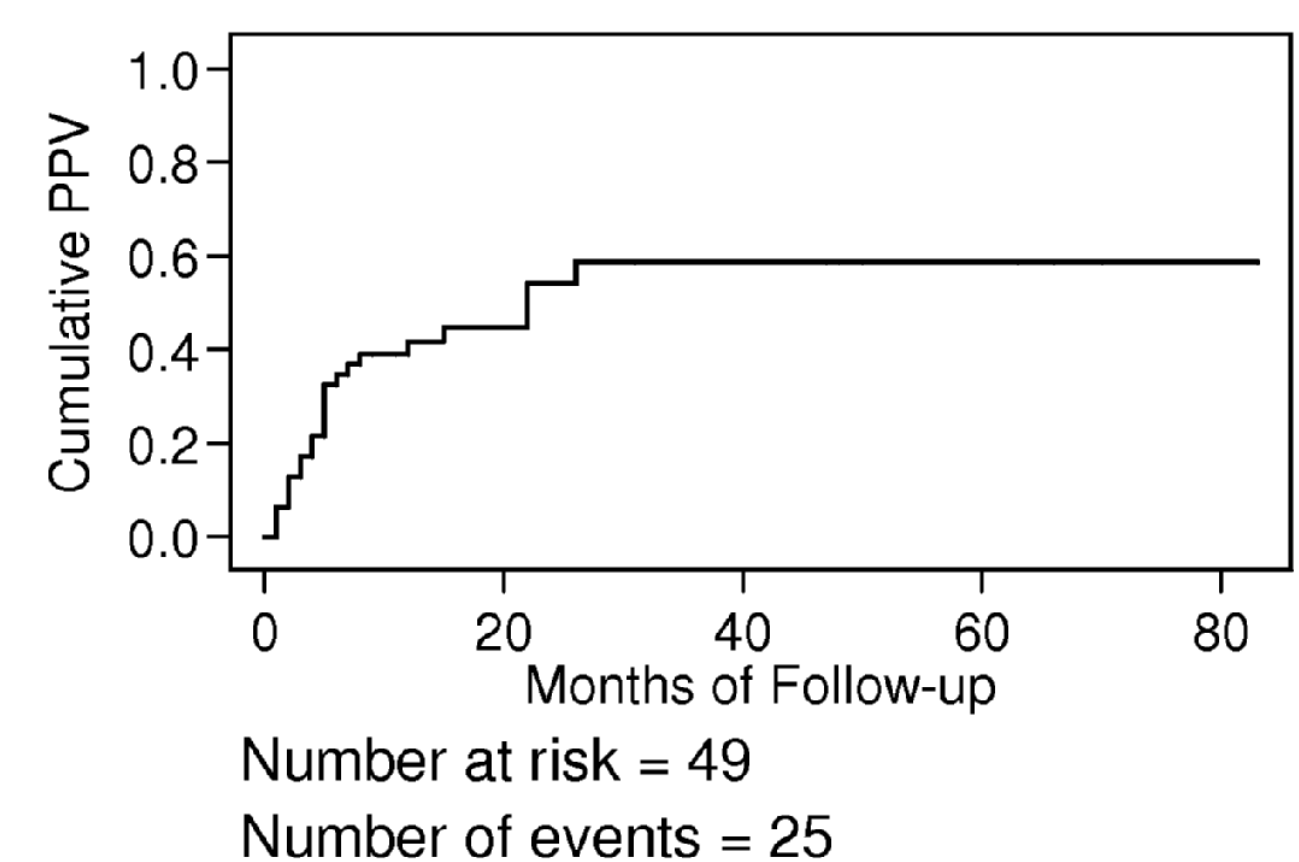


Figura 3

3A: VPP cumulativo dell' HPV DNA test per l'individuazione di CIN1+ [0,87 (CI 95%, 0,72-1,00) entro 27 mesi di FU].

3B: valore VPP cumulativo dell' HPV DNA test per l'individuazione di CIN2+ [0,60 (CI 95%, 0,43-0,77) entro 26 mesi di FU].

Il tempo medio è di 5 mesi per entrambi.

Detection rate per CIN1+ e CIN2+:

Durante il FU sono stati diagnosticati 10 CIN1 e 25 CIN2+.
Il detection rate cumulativo è risultato 0,39 per CIN1+ e 0,27 per CIN2+.

HPV type	First follow-up visit		Subsequent follow-up visit(s)							
	Total	CIN2+	Stable negative		Reversal to negative		Reversal to positive ^b		Stable positive ^c	
			Total	CIN2+	Total	CIN2+	Total	CIN2+	Total	CIN2+
None ^a	15	0	13	0	NA	NA	2	1	NA	NA
16	19	11	NA	NA	5	0	NA	NA	3	1
18	3	2	NA	NA	0	0	NA	NA	1	0
31	1	0	NA	NA	0	0	NA	NA	1	0
33	2	0	NA	NA	1	0	NA	NA	1	0
45	1	1	NA	NA	0	0	NA	NA	0	0
52	1	0	NA	NA	1	0	NA	NA	0	0
59	1	0	NA	NA	0	0	NA	NA	1	1
Total	43	14	13	0	7	0	2	1	7	2

Tabella 1:

I campioni provenienti da **43 pazienti** sono stati genotipizzati (al momento del cono e nel FU) impiegando il test INNO-LiPA HPV genotyping Extra (Innogenetics). In tabella è riportato il rapporto tra genotipo di HPV riscontrato al primo FU (6 mesi) e gli eventi successivi (se presenti). La maggior parte delle pazienti con recidiva CIN2+ è stato diagnosticato alla prima visita di FU.

CONCLUSIONI

-Il test HPV ha un NPV del 100% per CIN2+. Ciò suggerisce che il test HPV può determinare con precisione se il trattamento ha eradicato la malattia. Questi risultati, se confermati su un numero maggiore di pazienti, consentirebbero di modificare i protocolli di FU per le pazienti HPV DNA negative diminuendo il numero dei controlli.

- D'altro canto il PPV del 60% per CIN2+ suggerisce di focalizzare la sorveglianza clinica su tale gruppo di pazienti per il rischio elevato di persistenza/recidiva di malattia

-L'inaspettato elevato livello di specificità differisce dalle osservazioni sul FU delle CIN2/3. Questo può essere in parte spiegato con il fatto che maggiore è la gravità della malattia, più alta è la probabilità che un risultato positivo del test HPV indichi una persistenza/recidiva invece di essere espressione di semplice infezione subclinica.