

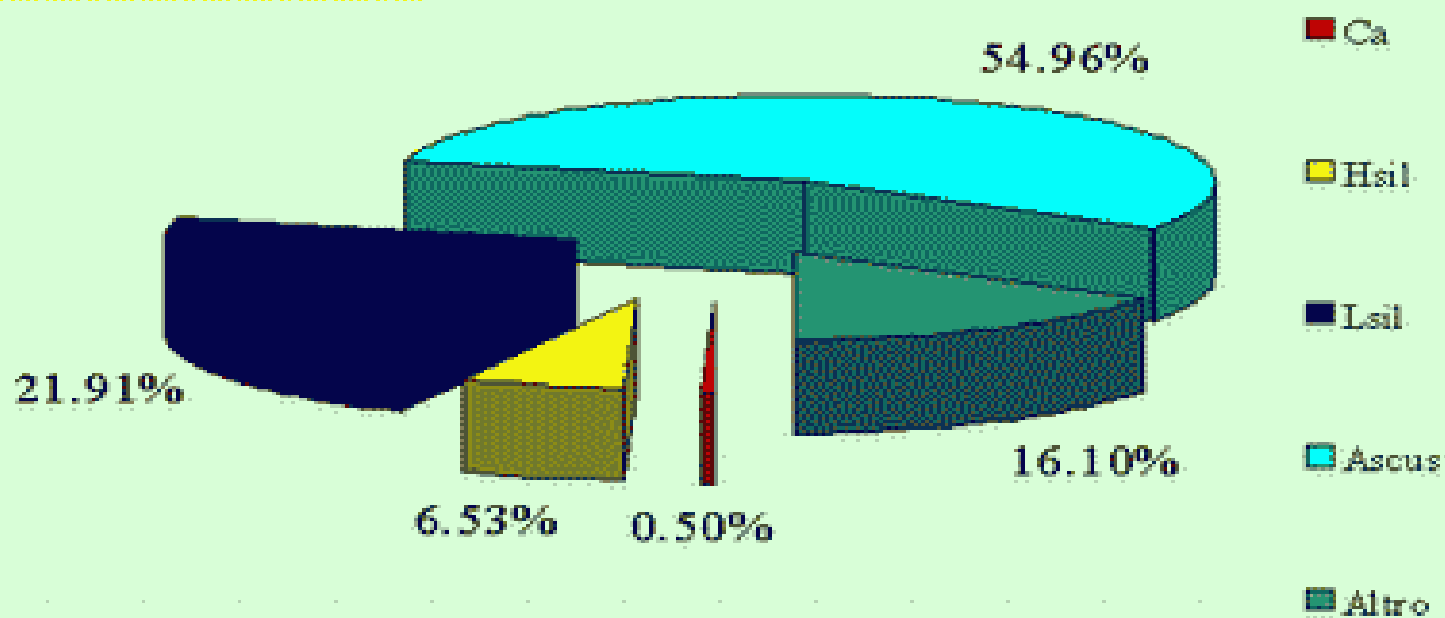
Il contributo
del test HPV (trriage)
nelle atipie di significato indeterminato



Francesca Carozzi

Dati Survey Gisci 2001

Inviti in colposcopia per diagnosi citologiche



Atipie di significato indeterminato

- Dai dati della survey 2001 una donna con ASCUS ha un probabilità di avere CIN2-3 istologica variabile dal 2 al 56% (valore medio 14%)
- **RISCHIO** di carcinoma cervicale invasivo è basso (approssimativamente 0,1%-0,2%).
- Il risultato di ASC è poco riproducibile.

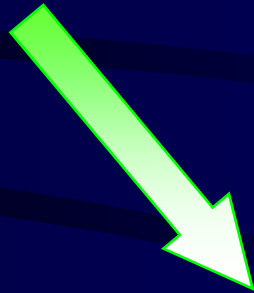
Follow-up ASCUS

- **Colposcopia immediata**
- **Ripetizione del pap test a specifici intervalli**
- **HPV dna test per i tipi ad alto rischio**

HPV E CARCINOMA CERVICALE

STUDI
EPIDEMIOLOGICI

STUDI DI BIOLOGIA
MOLECOLARE

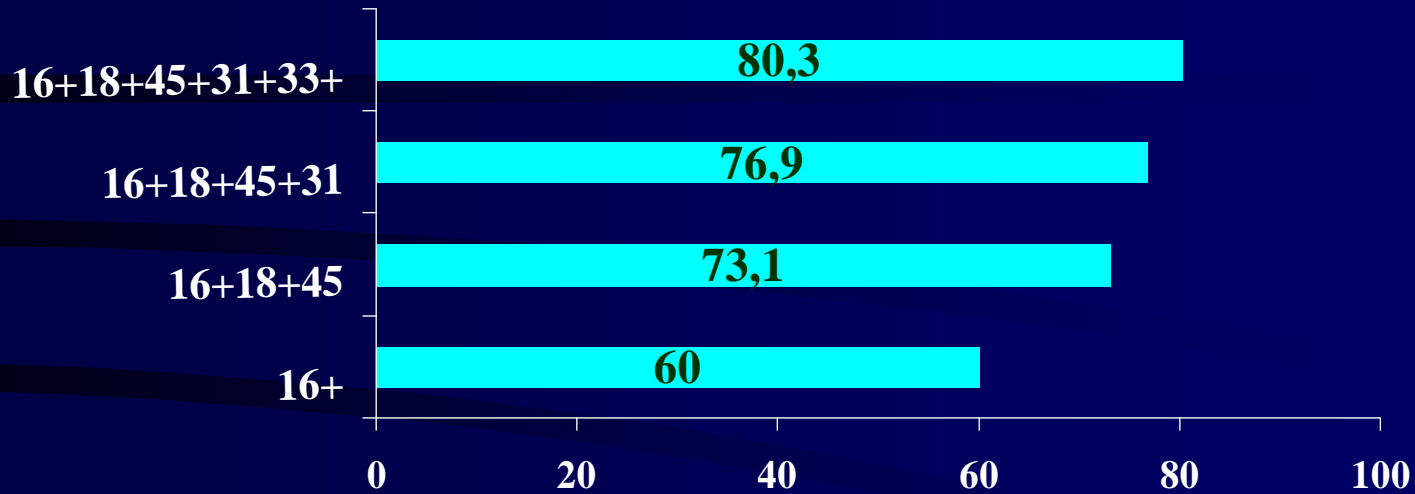


Infezione HPV step essenziale per lo
sviluppo di carcinoma cervicale e di SIL

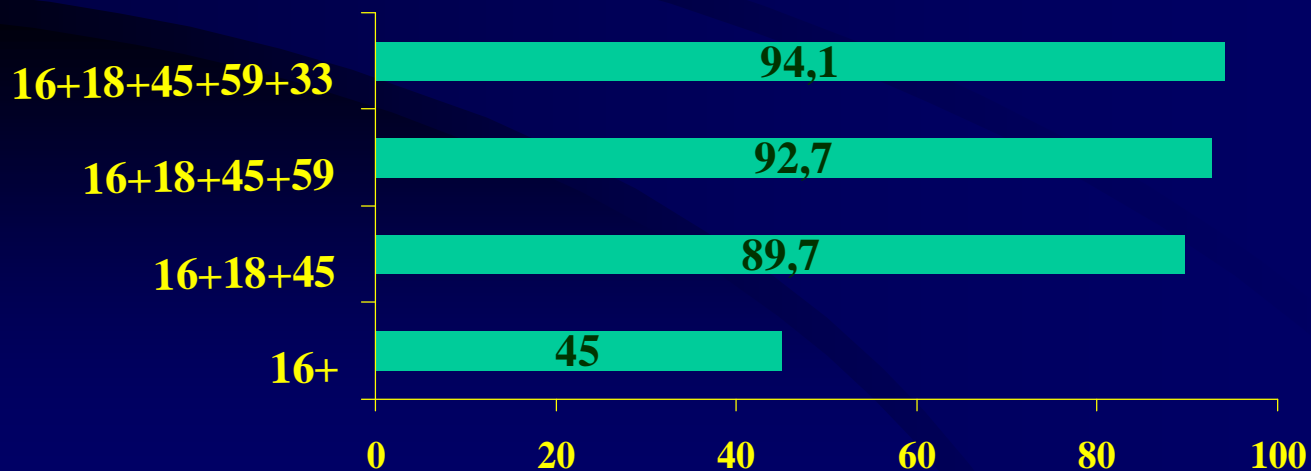
Tipi di HPV in carcinomi cervicali

(Bosch et al, J Clin Pathol 2001)

Ca squamosi



Adenocarcinomi



HPV AD ALTO RISCHIO

Degli oltre 35 tipi di HPV ritrovati nel tratto genitale, 10 sono stati considerati come tipi ad alto rischio in relazione alla loro associazione con carcinomi invasivi:

HPV 16.18.31.33.35.45.51.52.58.59

Dati studio multicentrico IARC

(Bosch, J Clin Pathol 2002)

- HPV 16 OR=182
- HPV 18 OR=231
- HPV 45 OR=148
- HPV 31 OR=71.5
- HPV33 OR=77.6
- HPV35 OR = 34,8
- HPV 51 OR = 42,7
- HPV 52 OR = 145,7
- HPV 58 OR = 78,9
- HPV 59 OR = 347,3



HPV e infezioni multiple

non associate ad un aumento significativo del rischio
(O.R.=54.5%, CI 35.5-83.6%)

rispetto alle donne infettate con un solo tipo di HPV
(O.R.=86.6%, CI 68.2 - 110)

HPV HR DNA TEST

I valori di OR dei tipi di HPV ad alto rischio e la loro combinazione nelle coinfezioni, indica chiaramente che testare il gruppo di HPV ad alto rischio può essere sufficiente nel contesto di protocolli clinici e di screening.



Il test HPV HR nel triage delle atipie di significato indeterminato- Obiettivi

- Il test HPV è in grado di fornire una sensibilità comparabile a quella della colposcopia immediata nell'identificazione di lesioni Cin2+ istologicamente confermate, riducendo il numero di donne inviate in colposcopia?
- Le donne risultate negative al test sono a minimo rischio di lesioni cin2+?

HPV DNA testing for the management of women with ASC

Source	N°	Repeat Cytology		HPV DNA testing	
		Sensitivity	% Referred	Sensitivity	% Referred
Ferris, 98	144	0.70	56	0.89	43
Manos 99*	995	0.76	38	0.89	39
Bergeron 2000	111	0,67	32	0.83	43
Lin, 2000	74	Na	Na	1.00	53
Shlay, 2000	200	Na	NA	0.93	31
Solomon, 2001*	2324	0.85	59	0.96	56

Modified by Wright TC, Jama 2002

ALTS STUDY

3488 ASCUS JNCI 2001

HCI 1pg/ml

- Sensibilità HPV test=96.3%, con 56.1% inviate in colposcopia
- Sensibilità citologia = 85% , con 58,6% inviate in colposcopia
- Specificità hpv test comparabile ad una citologia ripetuta
- VPN 99.5%

'Effects of age ad HPV viral load on colposcopy triage (ALTS)'

Age	Sensitivity for Cin3+	Women referred for colposcopy
18-22	97.8	71.0
23-28	96.0	65.2
≥ 29	93.9	31.2
All ages	96.1	54.0

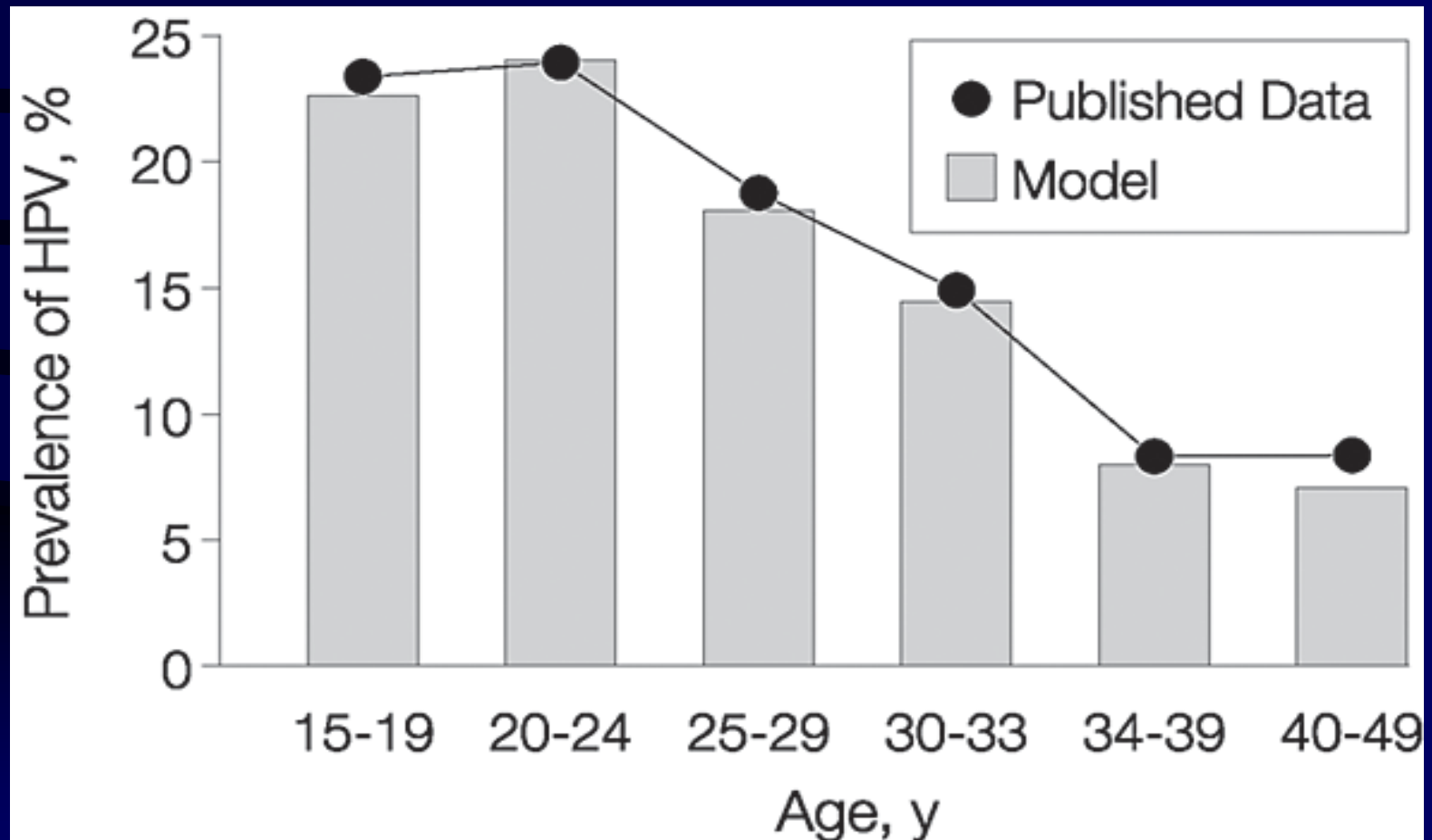


Effects of age ad HPV viral load on colposcopy triage (ALTS)

- 1) Notevole riduzione (30%) del numero di donne inviate in colposcopia tra le donne con età > 29 rispetto alle più giovani, senza una sostanziale riduzione in sensibilità
- 2) Questo correla con la prevalenza dell'infezione diminuisce con l'età
- 2) la citologia ripetuta dimostra un parallelo, ma minore, decremento di donne inviate in colposcopia con l'aumentare dell'età.
- 3) HPV test statisticamente più sensibile a tutte le età

Prevalence of HPV

Kim, Jama 2002



Il test HPV nel triage delle Ascus : i dati possono essere confrontabili?

Se c'è un bias sistematico nell'interpretazione citologica tra diversi paesi questo potrebbe incidere sul confronto internazionali dei risultati delle ricerche in corso?



L'adeguata interpretazione dei dati correlati all'efficacia delle differenti strategie di management per le atipie di significato indeterminato richiede una chiara comprensione di come le associazioni biologiche e cliniche di queste interpretazioni variano tra ed entro i vari paesi, in relazione alla scarsa riproducibilità dell'interpretazione citologica .

'Use of HPV DNA testin to compare equivocal cervical cytologic interpretations in the United States, Scandinavia and The United Kingdom'

- Tre paesi coinvolti attivamente nel cercare di verificare il ruolo del test hpv nello screening per il carcinoma cervicale
- Verificare se i risultati dei loro studi potevano essere uniti e confrontati liberamente senza miscomunicazioni basate sulle differenze nella utilizzazione di termini citologici
- Progetto interlaboratorio di concordanza su 200 pap provenienti dal Permanent Kaiser Study, inizialmente classificati come 'atipie squamose' e di cui era noto il risultato del test hpv. Al citologo era chiesta solo la distinzione tra Neg, Ascus o Sil, senza distinzione tra lsil e hsil



Independent pathology reviews and associated HR HPV DNA prevalence- Scott 2002 (modified)

Reviewer	Interpretation	% of total tests	% HR HPV +
U.S.C	Normal	46.7	12.9
	Equivocal	26.9	49.0
	Sil	26.4	72.9
Scand 1/2	Normal	76.8	30.6
	Equivocal	8,4	46.4
	Sil	14,7	77,5
U.K.	Normal	42.6	21.8
	Equivocal	17,5	28.1
	Sil	39.9	58.9



‘Use of HPV DNA testing to compare equivocal cervical cytologic interpretations in the United States, Scandinavia and The United Kingdom’

- I revisori scandinavi tendevano a interpretare come normali un maggior numero di vetrini e avevano quindi un minor numero di atipie squamose o Si₁ rispetto ai lettori inglesi ed americani.
- Quando l’interpretazione di ciascun lettore era confrontata con il test hpv, la percentuale di positività al test chiaramente aumentava con la severità della lesione.
- Comunque la tendenza del revisore scandinavo a dare più vetrini normali, si rifletteva sulla corrispondente positività al test hpv, per cui molte donne interpretate come negative erano hpv positive.
- Il solo revisore inglese tendeva ad essere più severo rispetto ai lettori Americani, viceversa entrambi di due revisori scandinavi tendevano ad essere meno severi sia dell’inglese che degli americani.



‘Use of HPV DNA testing to compare equivocal cervical cytologic interpretations in the United States, Scandinavia and The United Kingdom’

- Questa analisi suggerisce che ci sono sistematiche differenze nell'interpretazione di citologia ascus tra lettori di nazioni diverse
- Quindi sulla base di questi dati, la performance del test HPV potrebbe differire da un paese all'altro
- Il lettore inglese era molto più simile agli americani e questo secondo gli autori suggeriva che gli studi sul triage delle ascus negli Usa e negli UK potrebbe avere simili implicazioni per la pratica clinica



Confronto PCR - HCII

Citologia	PCR	HCII
HSIL	21/23 91.3%	21/23 91.3%
LSIL	49/64 76.5%	59/64 92.1%

HCII:16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,68

PCR HR:16,18,31,33,52,58



f.c

Carozzi F et al, Acta Citologica , 2000

Confronto PCR - HCII

Citologia	Biopsia	PCR pos		HCII pos	
		N.	%	N.	%
HSIL	CIN2-3	11/12	91.6%	12/12	100
	HPV-CIN1	8/9	88.8	7/9	77.7
	NEGATIVE	2/2	100	2/2	100
	Totale	21/23	91.3	21/23	91.3
LSIL	CIN2-3	8/8	100%	8/8	100
	HPV-CIN1	28/36	77.7%	36/36	100
	Negative	13/20	77.7%	15/20	75.0
	Totale	49/64	76.5%	59/64	92.1



Protocollo CSPO dal giugno 2000

- Ascus-reattive → ripetizione pap a 6mesi ,
a colpo se ascus persistente
- Ascus vs Sil → colposcopia immediata



Studio ongoing : Il Test HPV – Ascus/Agus

Citologia	Test HPV HCII pos	VPN
Ascus vs SIL	56/121 (46,2%)	0,98
Agus	10/54 (18,5%)	0.97
Ascus Reattive Ripetute con 2a cito \geq Ascus	12/29 (41.3%)	



Ongoing: HPV TEST – Ascus /Agus

Citologia	Biopsia	HCII pos	
		N.	%
Ascus ripetute Confermate >=Ascus	CIN2-3	4/4	100
	HPV-CIN1	5/10	50.0
	NEGATIVE/NB	3/20	15.1
	Totale	12/29	41.3
Ascus vs SIL	CIN2-3	16/17*	94.1
	HPV-CIN1	11/20	55.5
	Negative	30/84	35.7
	Totale	56/121	46.2
AGUS	CIN2-3	6/7	85.7
	HPV-CIN1	3/13	23.3
	Negative	2/44	11.7
	Totale	10/54	18,5





‘Distribuzione positività con l’età

Età	% positività	Sensibilità Cin2+
25-30	57.6	1 (2/2)
31-35	58.0	1 (5/5)
36-40	46.6	1 (2/2)
41-45	46.6	1 (3/3)
46-50	28.5	0.5 (1/2)
> 51	23.1	Nessuna lesione

- < 35 % pos= = 48% Sens per cin2+ = 1
- > 35 anni % pos= 35.9% Sens per cin2+ = 0.87



‘High-risk HPV testing in women with borderline and mild dyskaryosis: long-term follow-up data and clinical relevance’

Denise Zielinski G., Meijer CJ.

2001

- Women with smears read as BMD (n=278) were referred to the gynaecologist for colposcopy
- High-risk HPV DNA was present in the 45.0% women; 20.6% of them had histologically confirmed CIN 2/3 at the first visit and another 11.1% during follow-up.
- The sensitivity of a positive high-risk HPV test for CIN 2/3 at the first visit was 96.3%, the specificity 60.2%, the positive predictive value 20.6%, and the negative predictive value 99.3%.



High-risk HPV testing in women with borderline and mild dyskaryosis: long-term follow-up data and clinical relevance'

Denise Zielinski G., Meijer CJ.

2001

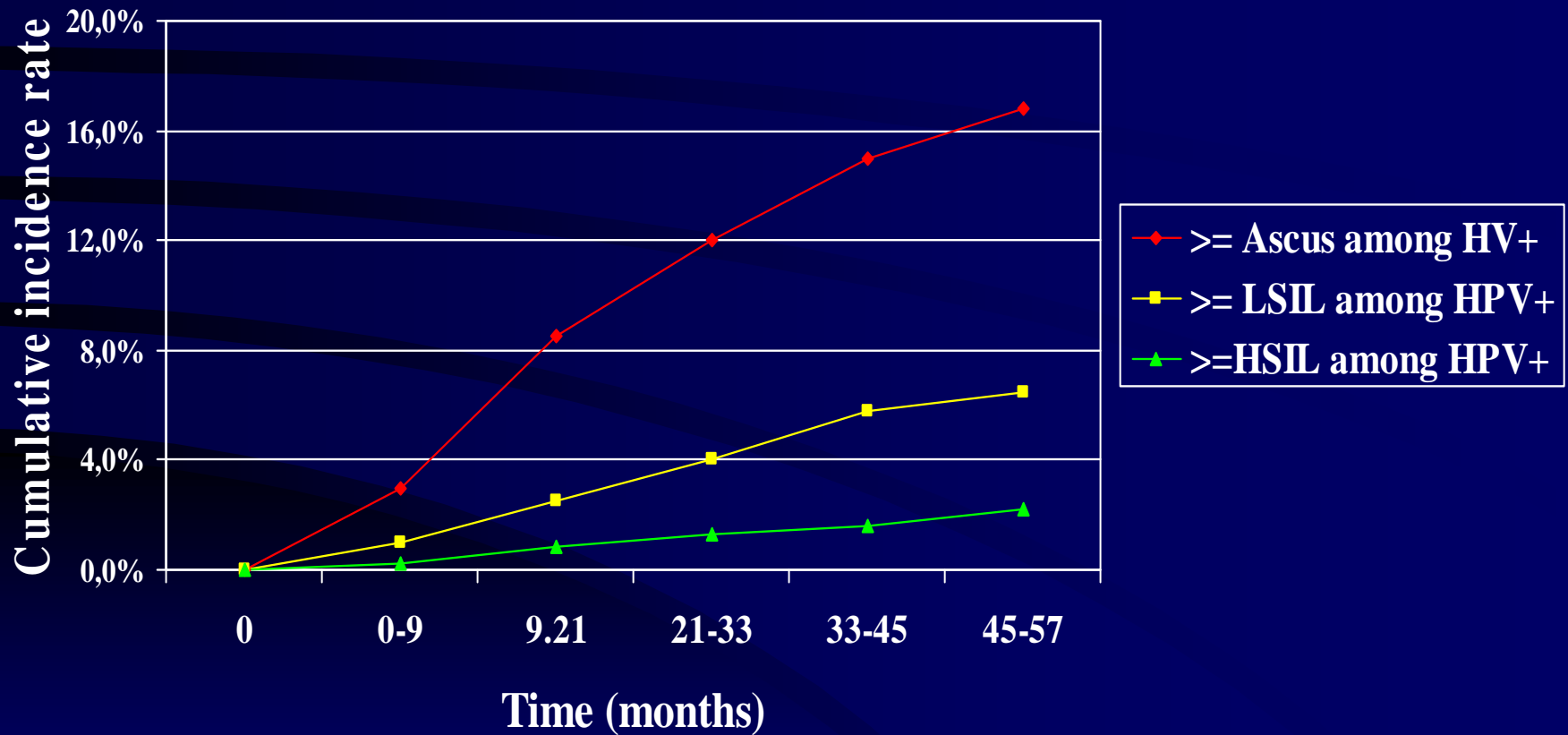
FOLLOW-UP for women with HPV-negative and HPV-positive baseline smears :

regression of abnormal cytology in women with a positive high-risk HPV test at baseline was strongly associated with viral clearance and occurred 0.3 years (range -1.2 to 1.7 years) later than HPV clearance.

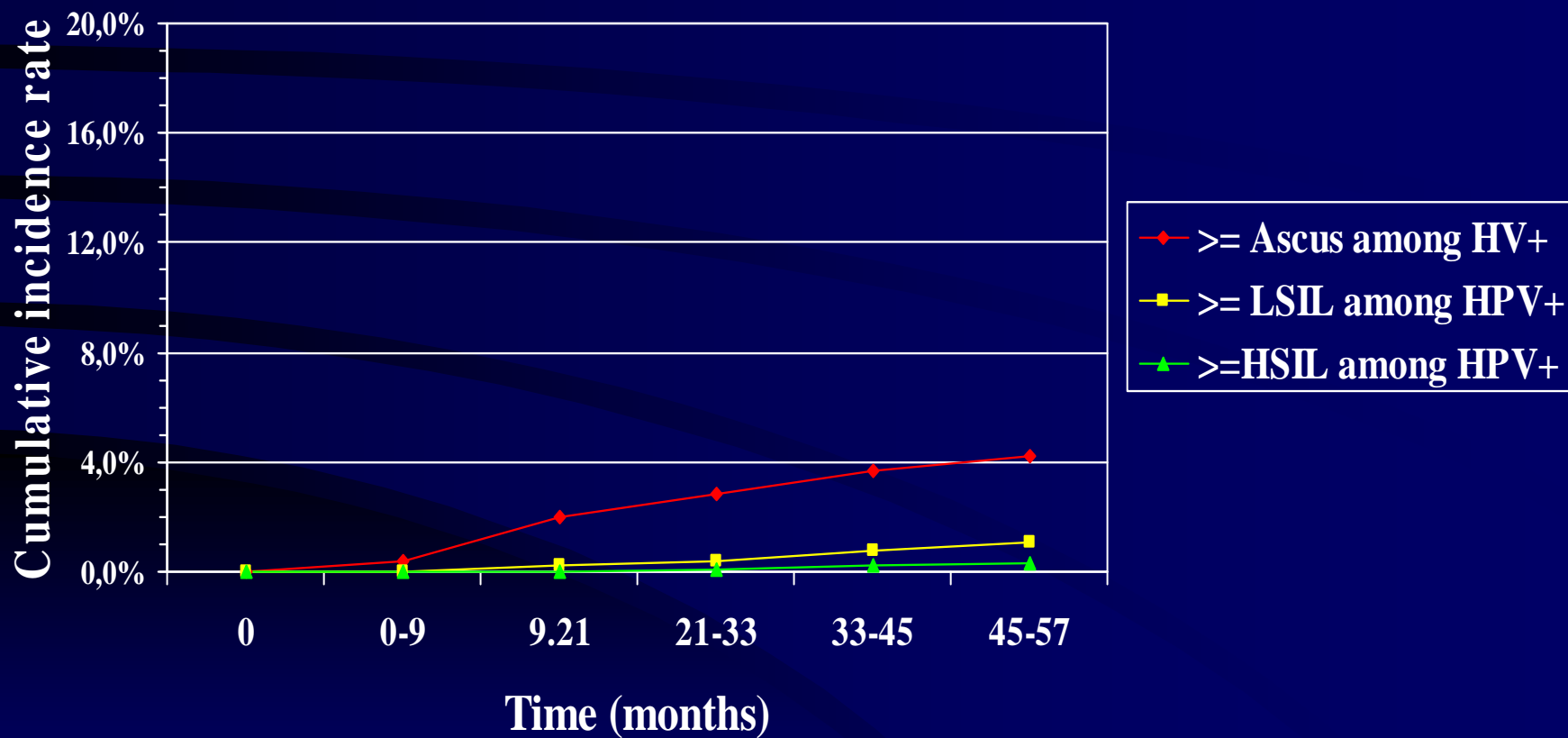
- This study establishes the value of a high-risk HPV positive test for women at risk of high-grade CIN, with virtually no risk for missing CIN 2/3.
- Addition of a test on high-risk HPV in women with BMD could prevent 55% of the referrals and/or repeat smears.

Rimane il problema di cosa fare agli hpv + con colpo neg

Cumulative incidence rates for cytologic abnormalities in 57 month FU among baseline HR HPV DNA-positive without baseline cytologic abnormalities



Cumulative incidence rates for cytologic abnormalities in 57 month FU among baseline HR HPV DNA-negative without baseline cytologic abnormalities



Il test HPV HR nel triage delle atipie di significato indeterminato

I dati al momento disponibili suggeriscono che queste nuove tecnologie sono un'alternativa attrattiva agli approcci tradizionali per il management delle lesioni :

- Sensibilità elevata
- VPN
- Compliance
- Costi
- Impatto psicologico

-Cost effectiveness of Alternative triage strategies for atypical squamous cells of undetermined significance”

Kim JJ, Jama 2002

- Cost-effectiveness of alteranative strategies for cervical cancer screening in military beneficiaries

Maxwell, Gynecol Oncol 2002

- Analisi simulate su un modello
- Citologia in strato sottile con HPV test sul residuo effettuato ogni 3 anni forniscono la stessa o migliore efficacia delle strategie convenzionali per le donne con Asc-Us, ma sono più cost-effective

tratto da ‘Consensus Guidelines for the Management of women with Cervical Cytological Abnormalities’ (2001)



- Hpv test è più costoso, ma associato con una minor perdita al follow-up
- Può individuare più casi di lesione cin2+
- Follow-up tradizionale : 2166 € per lesione cin2+
- HPV triage: 2750 € per lesione cin2+



Bethesda 2001

Cellule squamose atipiche

- Non è una diagnosi di esclusione
- Tutte le Asc sono considerate essere suggestive di Sil
- La categoria di Ascus reattive viene eliminata
- ASC-US e ASC-H

Asc-H/Asc-us

- ASC-H: 5-10% delle Ascus totali
- un VPP per lesioni cin2+ intermedio tra HSIL e Asc-us
- ASC-US: 5%-17% di probabilità di avere CIN2-3 istologica, mentre nelle ASC-H la probabilità varia dal 24% al 94%

Come riportare i dati degli studi del triage
con la nuova classificazione?



'A comparison of equivocal Lsil and Equivocal Hsil cervical Cytology in the Ascus Lsil Triage study'


Sherman ME, Solomon D et al Am J Clin Path 2001

		Cin2+	HPV HR+	% Totale	Cin3+ Totale
Thin Prep	Ascus-L	11.6	63.2	24%	16.0%
	Ascus-H	40.5	85.6	3,7%	12.4%
	Hsil	59.2	98.7	6.8%	35.6%
	Neg			39.7	12.9%
Vet. Trad.	Ascus-L	11.4		41.3%	19.8%
	Ascus-H	27.2	69.8	3.9%	10.5%
	Hsil	44.8		4.6%	28.1%
	Neg				12.0%

Kappa Ascus-H = 0.19

Il test HPV nel triage Asc-Us/ Asc-H

Ipotesi applicative

- Necessaria una sperimentazione (prospettico) sulla nuova classificazione per valutarne il VPP
- Alto VPP delle Asc-H per Cin2+ 
- Asc-us: minor rischio di Cin2+, ma numericamente predominanti





f.c

Bethesda 2001

➤i dati al momento disponibili indicano che il test HPV può essere utile nel triage di donne con Ascus

➤ ..dati più limitati, che hanno bisogno di ulteriori studi, suggeriscono altre possibili situazioni cliniche in cui il test HPV può essere utile:

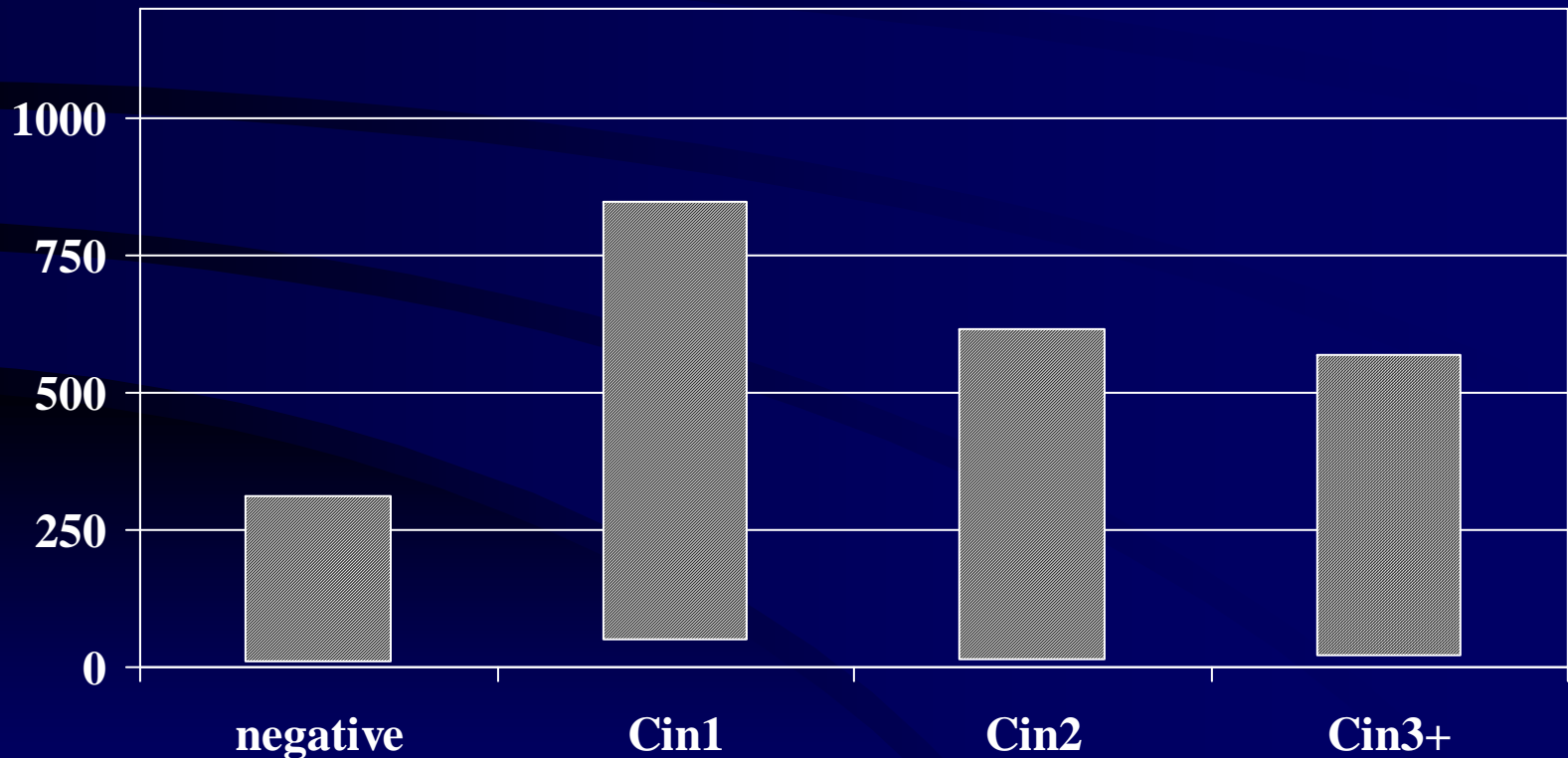
- management Agus
- screening primario in donne più anziane
- controllo di qualità in citologia
- monitoraggio post trattamento

Bethesda 2001

-fornire una breve descrizione del metodo utilizzato
-il risultato dovrebbe essere fornito come positivo o negativo per un certo tipo di HPV o classe di HPV
- .. . I tipi specifici di HPV inclusi nel metodo possono essere listati

HPV load stratified by results of colposcopy and final histopathology for 2198 women with Ascus (ALTS)

Sherman et al, JNCI 2002





Ascus/Agus 95-98 Follow-up nov 2002

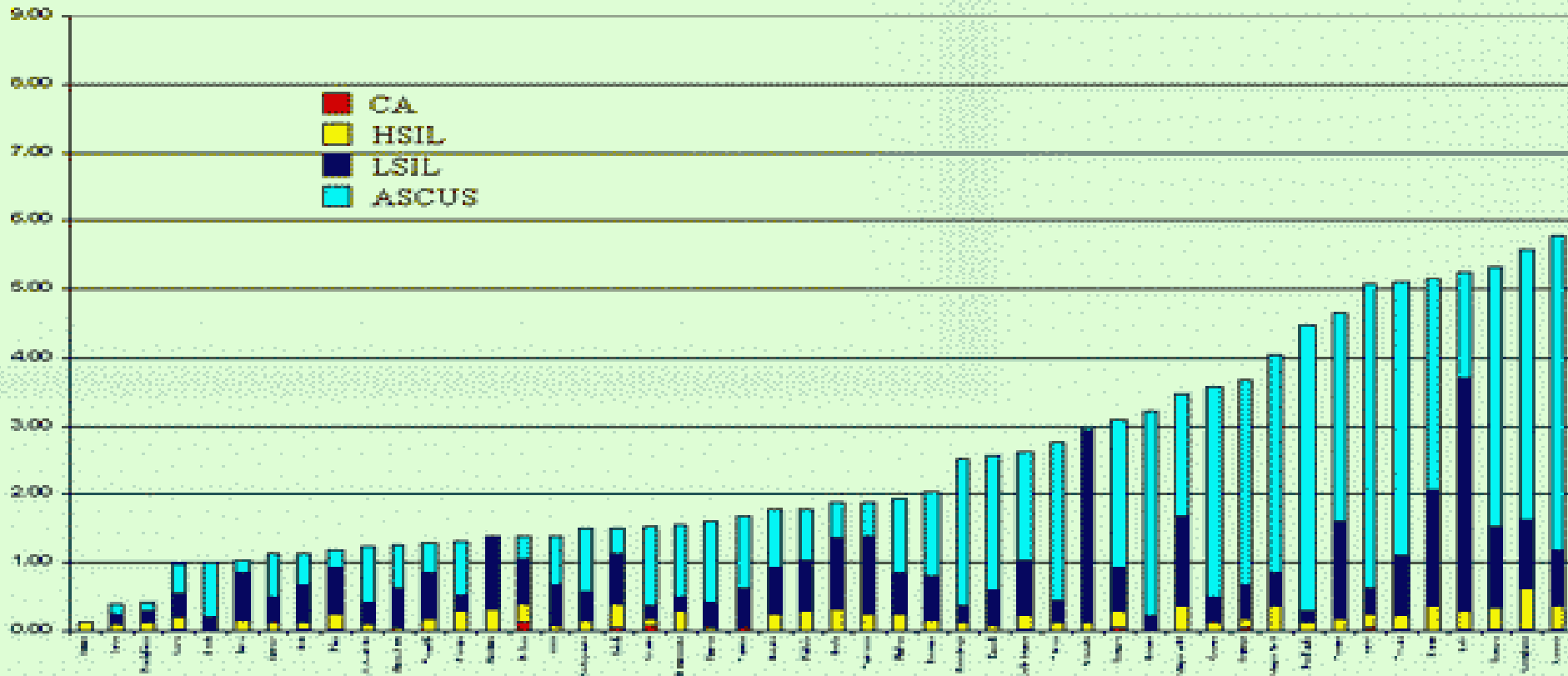
Citologia	HPV PCR +	Sensibilità per cin2+	Follow- up (48- 84 mesi)	HPV neg VPN
Ascus non qualificate	38%	0,80	90%	100%
Agus	9.8%	0.66	89%	100%



Dati Survey Gisci 2001

Tasso di invio (Referral rate) (%) alla colposcopia

GISCI - Survey 2001



Confronto PCR - HCII

Citologia	Biopsia	PCR pos	HCII pos
HSIL	CIN2-3	91.6%	100
	HPV-CIN1	88.8	77.7
	Totale	91.3	91.3
LSIL	CIN2-3	100%	100
	HPV-CIN1	77.7%	100
	Totale	76.5%	92.1