HPV TEST :

FOLLOW-UP DELLE PAZIENTI TRATTATE PER CIN

Tecniche Escissionali

Efficaci nell'eradicare i precursori del cervico-carcinoma

(5-15% di persistenza/recidiva)

Bollen J et al, Cancer,1996;77:2538-43
Singer A, Monaghan J, Lower Genital Tract Precancer, Blackwell, 1999
Costa S et al, Gynecol Oncol,2002;85:119-124

Terapia conservativa

CIN

Adeguato Follow-up

Problemi del Follow-up

1. ***Discordanze nelle Linee Guide Internazionali***

Bollen LJM et al,Gynecol Oncol,1999;72:199-205

2. ***Default delle Pazienti (20-40%)***

Costa S et al., Gynecol Oncol, 2003;90:358-365

Follow-up : Discordanze nelle Linee Guide Internazionali

- **U.K. Linee Guida (1999): *F-U Citologico 6 Pap test in 5 anni* prima del richiamo allo screening**

Mann CH et al, Br J Obstet Gynaecol, 1999;106: 1126

- **Olanda. Linee Guida (1995): *F-U Citologico a 6, 12, 24* mesi dopo terapia**

Heintz APM; Med Contact, 1995;50: 1593

Bollen LJMet al, Gynecol Oncol;1999;72:199

Follow-up : Discordanze nelle nelle Linee GuideInternazionali

- **ASCCP- U.S.A. Linee Guida** (1995): ***F-U Citologico***
  5 visite **:I° visita a 3 m. per Controllo cono, poi ogni 6 m. per 2 anni**

Wright R et al., J Natl Cancer Inst 2002

- **Società Italiana di Colposcopia** (2002) ***F-U Citologico e Colposcopico*** **a 6, 12, 18, 24 m. dopo terapia**

- **Screening Emilia Romagna** (1998): ***F-U Citologico e Colposcopico*** **a 6, 12, 18, 24 m. dopo terapia**

Follow-up:Default delle Pazienti (20-40%)

1)Eccessivo numero visite

2)Periodo molto lungo

Controlli: **Quanti ?** **Quali?**

Bollen LJM et al,Gynecol Oncol,1999;72:199

Pap Test:
Falsi Positivi

"Solo il **40-60%**
delle donne con
citologia anormale
al f/u dopo terapia
hanno persistenza di **CIN** "

Nobbenhuis MAE et al, Br. J. Cancer, 2001, 84; 84:796

Pap Test:
Falsi Negativi

> 20%

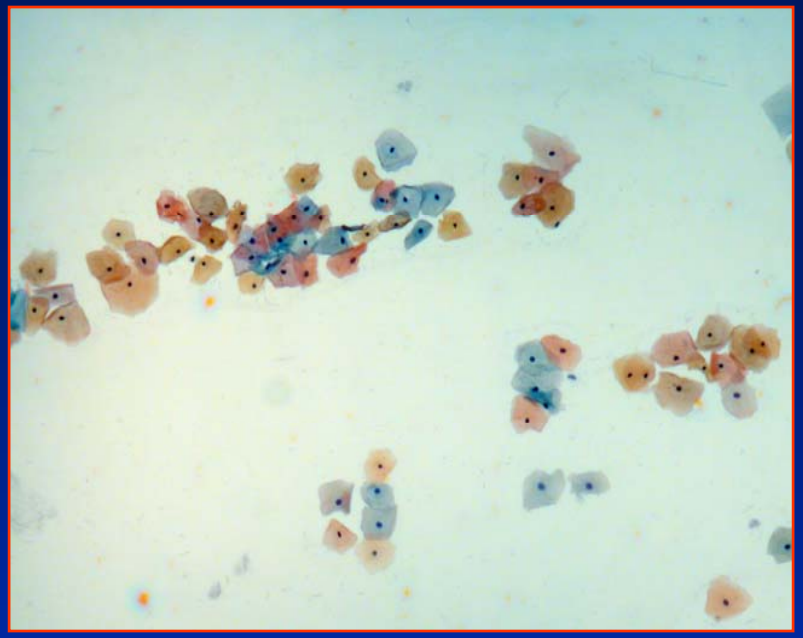
delle donne con

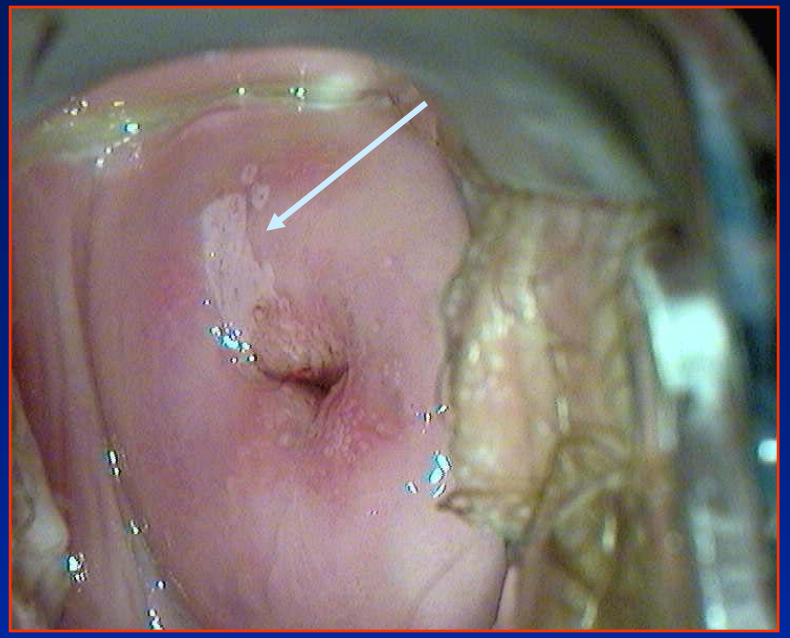
citologia negativa

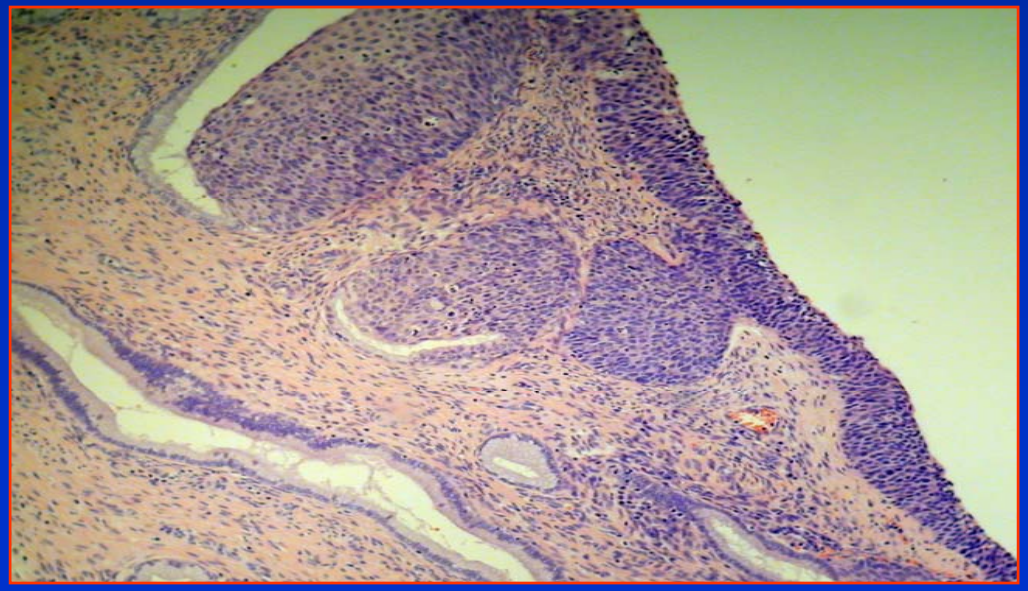
al f/u dopo terapia

hanno persistenza di **CIN**

Nobbenhuis MAE et al, Br. J. Cancer, 2001, 84; 84:796





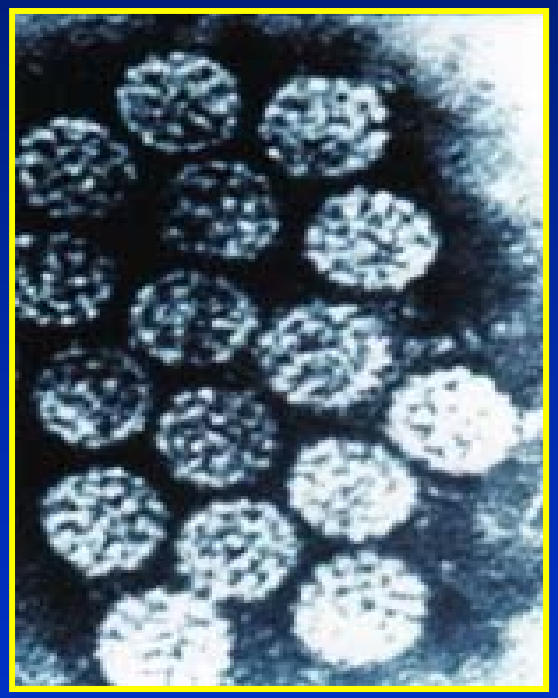


Problemi del Follow-up

1. **Pap test:** Limiti di Sensibilità e Specificità
2. **Pap+Colpo:** ⬆ Costi; ⬆ Carico II Livello
3. **Tests Diagnostici:** Quali ?

Bollen LJM et al,Gynecol Oncol,1999;72:199

Associazione causale
HPV e cancro cervicale



identificati oltre 200 tipi di HPV

Sottotipi 16, 18, 45, 56
rischio oncogenico elevato

Franceschi S et al. Lancet 2002

HPV e CARCINOMA CERVICALE

Associazione causale fra infezione da HPV e carcinoma cervicale

Risvolti clinico-diagnostici?

Può il Test HPV DNA essere utile:

1) Nel follow-up delle pazienti trattate per CIN ?

2) Nel migliorare la sensibilità del Pap test nella diagnosi di persistenza di CIN ?

3) Nel modificare gli attuali protocolli di follow-up ?

Persistenza/Guarigione dell'infezione HPV in donne non trattate

- 70% giovani donne (20-25 aa) regressione spontanea in 24 mesi
- I Fattori che possono determinare la scomparsa di HPV non sono del tutto definiti
- HPV 6-11 massima regressione

Kjellberg L et al., Am J Obstet Gynecol, 2000;183:1238-42
Nobbenhuis MAE et al., Brit J Cancer, 2001;84:796-801
Jain S et al., Gynecol Oncol, 2001;82:177-180

Persistenza/Guarigione infezione HPV dopo terapia escissionale

100% **libere da CIN al f/u**

10% **persistenza HPV DNA**

(Strand A, 1997)

75% **libere da CIN al f/u**

50% **persistenza dell'HPV DNA**

(Di Stefano AL, 1998)

Infezione HPV nella Persistenza/Recidiva di CIN

23 pazienti con CIN;

17.4% recidiva CIN

100% ***HPV DNA pos.***

(Elfgren K, 1996)

91 pazienti con CIN.

31% recidiva CIN

100% ***HPV DNA pos.***

(Bollen L, 1997)

Persistenza/Guarigione CIN/HPV dopo terapia escissionale

184 Pz.(Nobbenhuis M, 2001)

		HPV+	HPV-
16% Recidive CIN		93%	7%
N° casi	29/184	27	2
***84%* Guarigioni**		1%	99%
N° casi	155/184	2	153

Persistenza/Guarigione infezione HPV dopo terapia escissionale

CONCLUSIONI 1

Il trattamento è:

- **Efficace** nell'eradicare la CIN
- **Controverso** nella terapia dell' HPV

Persistenza/Guarigione infezione HPV dopo terapia escissionale

CONCLUSIONI 2

Persistenza/Recidiva di CIN

associata alla

Persistenza di HPV

252 Casi
Pap test invio: HSIL

Età media: 35.8 range 18-65

- Biopsia mirata/Courettage c.c.
- Test per HPV DNA
- Conizzazione elettrochirurgica

- Follow-up : 22 mesi ± 7.25 (SD)

*Pap test
*Colposcopia & ev. Bx.
*HPV DNA

Gynecologic Oncology, 2003;90:358-365

252 Casi HSIL

Biopsia		Cono	
Negativo	2	Negativo	6
CIN 1	17	CIN 1	52
	19 7.5%		58 23%
CIN 2	112	CIN 2	48
CIN 3	116	CIN 3	128
	228 90.5%		176 70%
Ca. inv.	----	Ca. inv.	15 6%

Fattori Predittivi CIN 2-3 / Ca. inv. sul cono

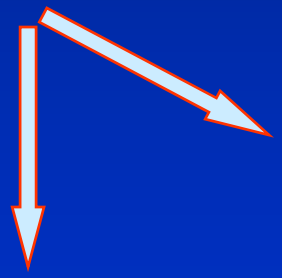
logistic regression model

- *1° HPV Alto Rischio (p=0.0001)*
- *2° Indice di Esposizione (p=0.024)*
- *3° n° partners (0.050)*

Prima della terapia:

CIN 2-K: 80% HPV DNA pos
HPV 16 60%

Dopo Terapia



33% HPV DNA pos. I° f.u.

19% HPV DNA pos. II° f.u

Negatività per HPV aumentata del 64%

Persistenza/Guarigione CIN/HPV dopo terapia 252 Pazienti

		HPV+	HPV-
7% Per./Rec. CIN		80%	7%
N° casi	18/252	14	4
93% **Guarigioni**		10%	90%
N° casi	234/252	23	211

Persistenza di HPV dopo terapia
fattori predittivi:

1. ***Interessamento margini Endo*** (p= o.oo1)
2. ***Istologia su Cono (CIN 2-3/K)*** (p=o.oo4)
3. ***CIN 2-3 alla Bx. mirata*** (p= o.o23)

margini Cono / HPV DNA

	Margini Positivi		
HPV DNA	Eso. 29 Pz	Endo. 61 Pz	Prof. 11 Pz
HPV + (165)	86% 25/29	84% 51/61	81% 9/11
HPV – (69)	14% 4/29	16% 10/61	19% 2/11

Guarigione /Persistenza HPV dopo terapia

*Ampiezza della lesione

*HPV (Alto Rischio)

fattori di rischio per la

Persistenza

dell' infezione da HPV

RISCHIO DI PERSISTENZA/RECIDIVA CIN

F.U. con Pap test & HPV DNA test

Pap test da solo → 55% dei CIN 2-3

	PPV CIN 1-3	PPV CIN 2-3
HPV Test High viral load	100%	90%
Pap test ASCUS/LSIL>	60%	15%

Barr-Am A et al., Gynecol Oncol 2003; 91:149:53

PERSISTENZA/RECIDIVA CIN
F.U. con Pap test & HPV DNA test

	Rischio CIN
* Pap screening	1
1 Pap- HC-	0
2 Pap+ HC-	16
° 3 Pap- HC+	16
4 Pap+ HC+	72

*predittività di CIN del pap test di screening
° AdenoCa. alla Bx. Con Pap neg.

IPOTESI DI F.U. DOPO TERAPIA CIN

Pap test & HPV DNA test

A 6 mesi

Pap- HC-	ripetere a 24 mesi
Pap+ HC-	Bx/EC; se neg. f/u. a 12, 18, 24
Pap+ HC+	
Pap- HC+	i) Bx/EC. ii) Ripetere a 12, 18, 24 se persiste: Bx.

Guarigione /Persistenza CIN-HPV dopo terapia

Follow-up dopo terapia

Pap test & HPV DNA Test

↓

Sensibilità CIN 100%

↓

Diagnosi precoce
Adenocarcinoma

Zielinski GD et al.; Gynecol Oncol 2003;91:67-73

Guarigione /Persistenza HPV dopo terapia

Zielinski GD et al.; Gynecol Oncol. 2003;91:67-73
Costa S et al., Gynecol Oncol, 2003;90:358-365

Follow-up dopo terapia

Con HPV DNA Test

↓

100% sensibilità Pers/Rec CIN

↓

Diminuzione delle visite di f.u.

↓

Diminuzione dei costi

Può il Test HPV DNA essere utile:

1) *Nel follow-up delle pazienti trattate per CIN ?* **SI**

2) *Nel migliorare la sensibilità del Pap test nella diagnosi di persistenza di CIN ?* **SI**

3) *Nel modificare gli attuali protocolli di follow-up ?* **SI**

Guarigione /Persistenza HPV dopo terapia

Guarigione dell' infezione da HPV

10 volte maggiore

in Pz. sottoposte a conizzazione

Vs

Pz. Non trattate

Requisiti
per un efficace
Controllo della Malattia

1) Conoscenza della ***Storia naturale*** *del* ***Ca.cervicale***

2) Conoscenza della ***Biologia dell' HPV***

Ostor AG, Int J Gynecol Pathol, 1993; 12:186-192
Cuzick J, Eur J Cancer, 1999; 35:1925-1932

Persistenza/Guarigione infezione HPV dopo terapia escissionale

(Strand A, 1997)

30 pazienti con CIN

f/u a 12 mesi

No recidive CIN

10% persistenza HPV DNA

Persistenza/Guarigione infezione HPV dopo terapia escissionale

(Strand A, 1997)

Persistenza/Guarigione infezione HPV dopo terapia escissionale

(Di Stefano AL, 1998)

36 Pazienti con CIN

↓

75% libere da CIN al f/u

↓

50% persistenza dell'HPV DNA

Persistenza/Guarigione dell'infezione HPV dopo terapia escissionale

(Nobbenhuis M, 2001)

184 pazienti con CIN (98.4% HPV DNA pos)

16% **recidive CIN**

HPV DNA pos.nel

93% **recidive** di CIN

1% **guarigioni** di CIN

Conclusione

Il trattamento **è efficace** nell'eradicare il CIN

Persistenza/Guarigione dell'infezione HPV dopo terapia escissionale

(Nobbenhuis M, 2001)

184 pazienti con CIN; 98.4% HPV DNA Pos.

16% recidive CIN

93% **recidive** di CIN *positive* all'*HPV DNA*

1% **guarigioni** di CIN *positive* all'*HPV DNA*

Pap Test: Falsi Positivi

96 Pz. con CIN

↓

22.4% Pap test Anormale al f/u

↓

10% CIN 2-3

Almog B et al., Gynecol Oncol. 2003;88:345-50

PAP Test:
Falsi Negativi

HPV DNA

↓

Alta sensibilità

↓

CIN 2-3

(*Bollen J et al, Cnncer,1996;77:2538-43*)

Può il Test HPV DNA essere utile:

1) Nel follow-up delle pazienti trattate per CIN ?

2) Nel migliorare la sensibilità del Pap test nella diagnosi di persistenza di CIN ?

3) Nel modificare gli attuali protocolli di follow-up ?

Persistenza/Guarigione dell'infezione HPV dopo terapia escissionale

(Elfgren K, 1996; Bollen L, 1997)

- **23 pazienti con CIN**; 78.2% HPV DNA pos.

  17.4% CIN recidivanti *positivi* all'*HPV DNA*

- **91 pazienti con CIN** ; 98% HPV DNA pos.

  31% CIN recidivanti *positivi all' HPV DNA*

Persistenza/Guarigione dell'infezione HPV dopo terapia escissionale

- **23 pazienti con CIN**; 78.2% HPV DNA pos. *Tutti* i casi (17.4%) di CIN recidivanti *erano positivi* all'*HPV DNA* **(100%)** (Elfgren K, 1996)

- **91 pazienti con CIN** ; 98% HPV DNA pos. *Tutti* i casi (31%) di CIN recidivanti *erano positivi all' HPV DNA* **(100%)**

(Bollen L, 1997)

Persistenza/Guarigione dell'infezione HPV dopo terapia escissionale

(Nobbenhuis M, 2001)

184 pazienti con CIN (98.4% HPV DNA pos)

16% **recidive CIN**

HPV DNA pos.nel

93% **recidive** di CIN

1% **guarigioni** di CIN

Conclusione

Il trattamento **è efficace** nell'eradicare il CIN

Persistenza/Guarigione infezione HPV dopo terapia escissionale

36 pazienti con CIN

75% liberi da CIN al F-U

di cui

50% persistenza dell'HPV DNA

CONCLUSIONE

il trattamento è **efficace** nell'eradicare il CIN,

ma **non** l' HPV DNA !

(Di Stefano AL, 1998)

Terapia Escissionale:

- *Efficace nella terapia della CIN !!!*

- *Controversa nella terapia di HPV DNA ???*

CIN
Controllo della Malattia

1) Fattori di Rischio (CIN)
2) Metodi Diagnostici (Screening)
3) Scelte Terapeutiche (Conizzazione)
4) Follow-up Post-chirurgico

*Pap test?
*Colposcopia?
*HPV Testing?

Persistenza/Guarigione HPV
Vs
Persistenza/Guarigione CIN

436 casi di CIN

insuccesso terapeutico

Solo

nei casi HPV positivi !!!

(Guijon F, 1993)

Persistenza/Guarigione HPV Vs Persistenza/Guarigione CIN

- 40 casi di CIN; 90% HPV DNA pos.

Follow-Up di 1 anno

35% persistenza CIN

↓

70% HPV DNA pos.

(Bollen L, 1996)

Persistenza/Guarigione infezione HPV dopo terapia escissionale

(Strand A, 1997)

30 pazienti con CIN

100% liberi da CIN in 12 mesi di F-U

10% persistenza HPV DNA

CONCLUSIONE

il trattamento è **efficace** nell'eradicare il CIN

ancora controverso nell'eradicare l'HPV DNA

Fattori Predittivi Guarigione /Persistenza HPV dopo terapia

multivariate analysis

Le Pz. sottoposte a conizzazione

Mostrano una guarigione

Dell' infezione da HPV

10 volte maggiore

Rispetto alle Pz.

Non trattate

HPV TEST NEL FOLLOW-UP DEI CONI ?

PUO' AUMENTARE

1. SENSIBILITA'
2. SPECIFICITA'

DEL PAP TEST ?

Pap Test
Follow-up terapia CIN

- ***Sensibilità (< 80%)***
- ***Specificità (< 60%)***

Nobbenhuis MAE et al, Br. J. Cancer, 2001, 84; 84:796
Costa S et al; Gynecol Oncol, 2002; 85, 119-124

Factors Predicting HPV Clearance/Persistence

* PCR/HC same results

* 178/252 (70.5%) HPV DNA positive at baseline

PAP Test F-U Coni:
Falsi Negativi

In assenza di anormalità citologiche

Persistenza di HPV DNA
può indicare

CIN 2-3 non individuato al Pap test ?

Syrjanen K, HPV infections in human pathology, 2000

“Factors predicting Human Papillomavirus Clearance in Cervical Intraepithelial Neoplasia Lesions Treated by Conization”

Silvano Costa, Pia De Simone, Simona Venturoli, Maria L. Zerbini, Monica Musiani, Patrizia Terzano, Donatella Santini, Paolo Cristiani, Stina Syrjanen, Kari Syrjanen

Gynecologic Oncology, 2003;90:358-365

Cone margin involvement

235 / 738 (30%)

Endocervix	100
Ectocervix	115
Endo/ecto	15
Deep stromal	5

Factors **positively** associated with cone margins involvement (univariate analysis)

- histology (CIN 2-3, Stage IA Ca)
- lesion size
- age
- cone width and depth
- operator’s skill

Factors **positively** associated with endocervical margins involvement

(univariate analysis)

- Citology (HSIL)
- Histology (CIN 2-3)
- Age
- SCJ visibility
- N° operators - operator's skill
- Lesion size

Factors **positively** associated with endocervical margins involvement

(multivariate analysis)

- Histology (CIN 2-3, stage IA Ca)
- N° operators - operator's skill
- Time period
- SCJ visibility

Preventive Measures

- Accurate presurgical assessment of the CIN lesion
- Adeguate training and quality monitoring of the operator’s skills