



Gestione conservativa delle CIN 2: analisi critica della letteratura

Paola Garutti

Ferrara

Ginecologia-Ostetricia

Comitato scientifico GISCI
Comitato scientifico SICPCV
LLGG-SNLG-ISS

Il sottoscritto ...Garutti Paola.....

ai sensi dell'art. 3.3 sul Conflitto di Interessi, pag. 17 del Reg. Applicativo dell'Accordo Stato-Regione del 5 novembre 2009,

dichiara

X che negli ultimi due anni NON ha avuto rapporti diretti di finanziamento con soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario

che negli ultimi due anni ha avuto rapporti diretti di finanziamento con i seguenti soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario:

Razionale

- CIN1 : espressione morfologica di infezione in atto
 - Regressione spontanea alta (80-90%)
 - Osservazione
- CIN3: vera lesione trasformante precancerosa
 - % di progressione a cancro elevata (30%)
 - Trattamento ad oggi condiviso, escissionale
- CIN2: spettro di lesioni a differente evoluzione
 - Pattern che regredisce (*CIN1-LSIL like*)
 - Pattern che progredisce (CIN3-Like)
 - Accuratezza diagnostica: dubbi di riproducibilità

CIN2: di cosa abbiamo bisogno?

- Accuratezza diagnostica alta
- Identificare i patterns di CIN 2 a diversa prognosi
 - Fattori prognostici clinici?
 - Fattori prognostici molecolari?

A che punto siamo?

Analisi della letteratura

Quesiti clinici

- Studi sulla corrispondenza tra biopsia ed escissione
- Studi su accuratezza diagnostica
- Storia naturale
 - revisioni sistematiche
 - studi osservazionali
 - RCT
- Studi sui fattori prognostici clinici
- Studi su recidive delle non trattate

- Studi sulla compliance delle donne al follow-up
- Studi qualitativi (donne e clinici)

- Linee Guida ad oggi

Studi su corrispondenza tra biopsia ed escissione
sovrastima

Esperienze Italiane

	N° casi Biopsia CIN2	% Esito Escissione			
		Neg -CIN1	CIN2	CIN3-AIS	Ca Invasivo
P Garutti <i>AOU Ferrara 2002-2014</i>	308	44%	45%	11%	-
F Sopracordevole A del Fabro <i>CRO Aviano 1991-2019</i>	534	24%	50%	23%	2% (fino al 2010)

Osservazione clinica.

Con l'aumento dell'esperienza negli anni all'interno del sistema diagnostico, la corrispondenza migliora

CIN2 o 3 alla biopsia --Cono **negativo** nel **13.8-16.5%**

Cause ipotizzate teoriche:

- totale rimozione con biopsia
- lesione non individuata perché alta nel canale
- infiammazione o attività immunitaria post trattamento

Fattori di rischio significativi :

- Menopausa
- No HPV DNA
- Ghiandole non coinvolte
- Cono < 18 mm
- **Cin 2 alla biopsia 20.5% cono negativo**
Vs CIN3 alla biopsia 8,3% « «

CIN2 alla biopsia con Assenza di lesione nel cono

TABLE 3: B7-H4 expression in precancerous lesions and in cancers of the uterine cervix.

Cervical tissues	N	B7-H4, N (%)	
		Positive	Negative
Cervicitis	20	0 (0.0)	20 (100)
CIN1	12	0 (0.0)	12 (100)
CIN2	63	7 (11.1)	56 (89.9)
CIN3	75	35 (46.7)	40 (53.3)
SCC	20	14 (70.0)	6 (30.0)

CIN: cervical intraepithelial neoplasia; SCC: squamous cell carcinoma.
P-value <0.001.

Conclusione :

- La CIN2 molto più della CIN3 non conferma la lesione al cono
- B7H4 come biomarcatore nelle CIN2 si correla significativamente con assenza di lesione nel cono

E' giustificato atteggiamento conservativo per CIN2

Studi su accuratezza diagnostica
sottostima

....Il percorso diagnostico terapeutico è efficace ma ci sono alcuni punti nel processo gravati da soggettività e pertanto soggetti ad errore umano.....

Wei B et al 2022

Limite della soggettività in COLPOSCOPIA

Sensibilità 0.95 (0.29-1.00)

Specificità 0.42 (0.12-0.88)

Systematic Review, Mustafà 2016

Quanto siamo sicuri della
diagnosi?

Prognosis of high-risk human papillomavirus-related cervical lesions: A hidden Markov model analysis of a single-center cohort in Japan

Ryo Ikesu¹ | Ayumi Taguchi² | Konan Hara^{1,3,4} | Kei Kawana⁵ | Tetsushi Tsuruga² | Jun Tomio¹ | Yutaka Osuga²

Errore diagnostico

La diagnosi classica con citologia-istologia-colposcopia
porta a misclassificazione

3-38%




	True	sottostimati	sovrastimati
Negativi	95.7%		
CIN1	61.7%	24.4 % come normali	13.5% come CIN2
CIN2	88.7%	6.2% come CIN1	4.9% come CIN3
CIN3	95.5%	--	---

RESEARCH

Open Access



Improving colposcopic accuracy for cervical precancer detection: a retrospective multicenter study in China

Bingrui Wei^{1†}, Bo Zhang^{1†}, Peng Xue^{1*†}, Samuel Seery^{2,3}, Jiaxu Wang¹, Qing Li⁴, Yu Jiang^{1*} and Youlin Qiao¹

	Accuratezza	Sensibilità	Specificità
Colposcopia in generale	72,9	70,2	75,1
ZT tipo 1-2	79	77,9	72
ZT tipo 3	75	68,2	76
Senior (> 5 anni)	78,6	79,8	
Iunior(< 5 anni)	69,9	62%	



Factors Correlated with the Accuracy of Colposcopy-Directed Biopsy: A Systematic Review and Meta-Analysis

Hongyan Ren, Mengzhe Jia, Shujun Zhao, Hongyu Li & Suzhen Fan
meta-analysis, *Journal of Investigative Surgery*, DOI: [10.1080/08941939.2020.1850944](https://doi.org/10.1080/08941939.2020.1850944)

To link to this article: <https://doi.org/10.1080/08941939.2020.1850944>

Sottostima

- Età <55 aa 10%
- Età >55 aa 20%
- Pre menopausa 6,8%
- Post-menopausa 26,8%
- ZT tipo 1-2 7,3%
- ZT tipo 3 22,4%
- Grado lesione, n°biopsie

Sovrastima

- Regressione spontanea 20%
- N°biopsie 3 OR 0,34
- N°biopsie 4 OR 0,23
- ZT tipo 1-2 1,4%
- ZT tipo 3 1%
- Età < 55 aa 1,4%
- Età >55 aa 0%

Commento



L' Impressione è che per i casi CIN 2
la strategia

“biopsia e trattamento immediato”

- spesso sovra-tratta le lesioni
- solo *in parte* rivela sottostima

Studi su storia naturale

CIN2

a. Storia naturale della CIN -1993

in 10 anni

	Regressione	Persistenza	Progressione (CIN 3)	Progressione (ca invasivo)
CIN 1	57%	32%	11%	1%
CIN 2	43%	35%	22%	5%
CIN 3	32%	<55%		>12%

**Syrjanen K, Clinical and Basic Science, CRC Press, 1997
Ostor AG, Int J Gynecol Pathol, 1993; 12:186-192*

b. Storia naturale -2018

Rischio di carcinomi
0.4 % microinvasivi
0,06% invasivi

Compliance:
perse al follow-up 10%

A 6 mesi 19%
A 12 mesi 15%
A 24 mesi 8%

• ≤30-year-olds

	6 months			12 months			24 months		
	Regression	Persistence	Progression	Regression	Persistence	Progression	Regression	Persistence	Progression
N of studies	3	3	3	6	5	6	4	2	3
n/N	63/205	74/205	37/205	182/349	63/254	47/349	638/1069	226/938	163/1033
Summary % (95%CI; I ²)	38% (21-57; 76)	36% (29-43; 0)	18% (12-23; 0)	51% (40-63; 71)	31% (15-49; 82)	9% (2-20; 84)	60% (57-63; 0)	23% (20-26; 97)	11% (5-19; 67)

• >30-year-olds at 24 months

- Regression **44%** (95% CI 36-52; I² 61%); 7 studies, 181/401
- Persistence **35%** (95% CI 23-49; I² 83%); 6 studies, 108/319
- Progression 23% (95% CI 12-37; I² 89%); 6 studies, 119/412

Conclusioni

- Studi troppo eterogeni (criteri inclusione ed esclusione)
- Si può offrire la sorveglianza attiva in donne selezionate motivate (giovani, desiderio di prole, GSC visibile) se:
 - Variabilità diagnosi istologica
 - Sicurezza della compliance
 - Follow-up lungo :
 - rischio di recidiva 17% in 4 anni vs 4% trattate Wilkinson et al 2015
 - rischio di carcinoma (0,6 %) (spesso dopo 2-3 anni di gap nel follow-up) Silver et al 2018
- Necessità di studi su criteri selettivi anche non clinici

c. Storia naturale 2021

Periodo: da 6 a 36 mesi, fino a 54 Mesi (2 studi)

	Regressione	Persistenza	Progressione		Progressione a Carcinoma
			a CIN 2	a CIN3+	
CIN1	60% (55-65)	25% (20-30)	11% (8-13)	2% (1-3)	0.03% 2/7980 casi
CIN2	55% (50-60)	23% (19-28)	-	19% (15-23)	0,3% 10/3.037 casi
CIN3	28% (17-41)	67% (39-91)	-	-	2% (0-25)

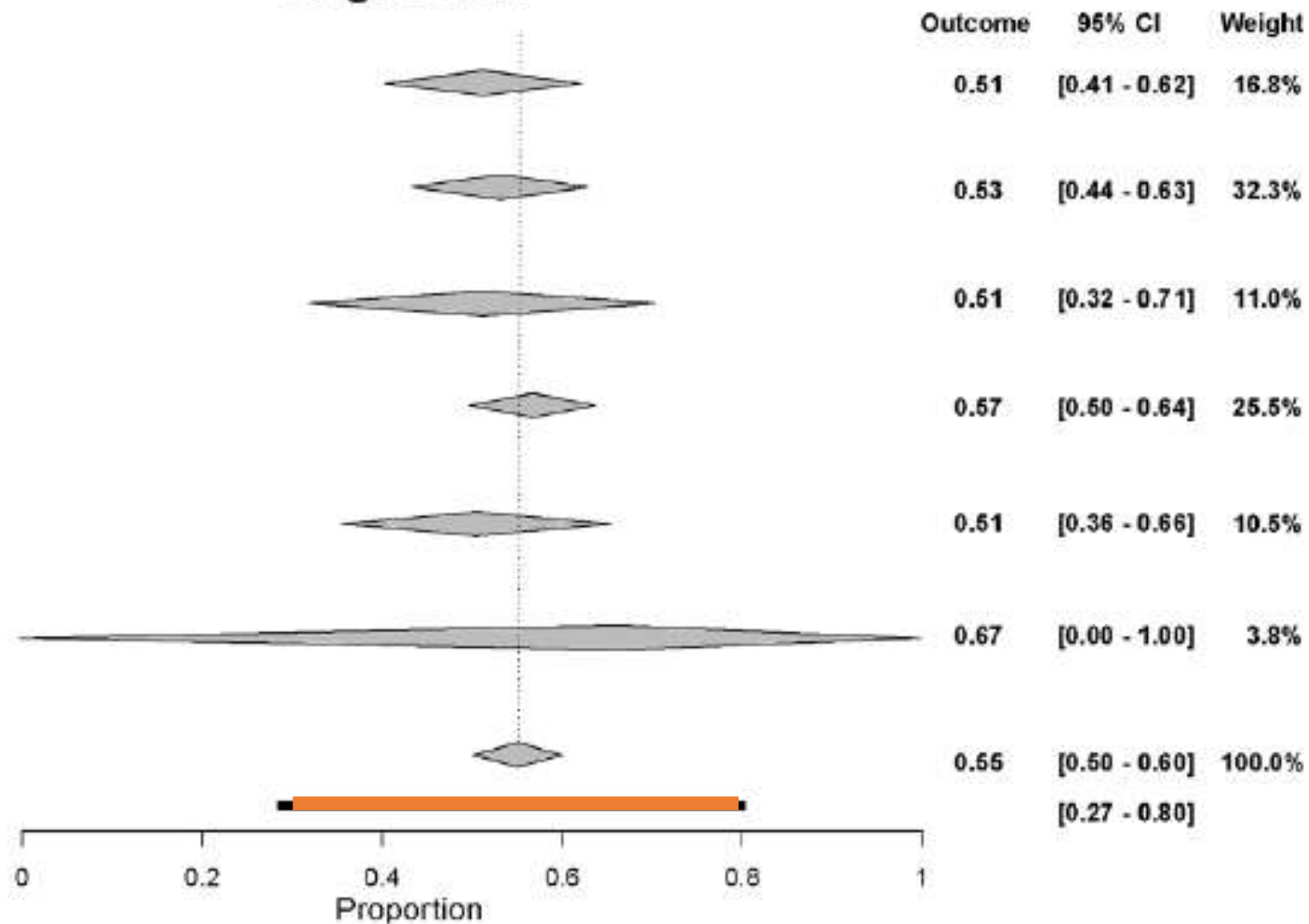
FATTORE ETA' Regressione CIN 2 < 30 aa **66%** (IC 62-70)
> 30 aa **50%** (IC 43-56)

Studi < 2011 Regressione 39%
> 2011 Regressione 62%

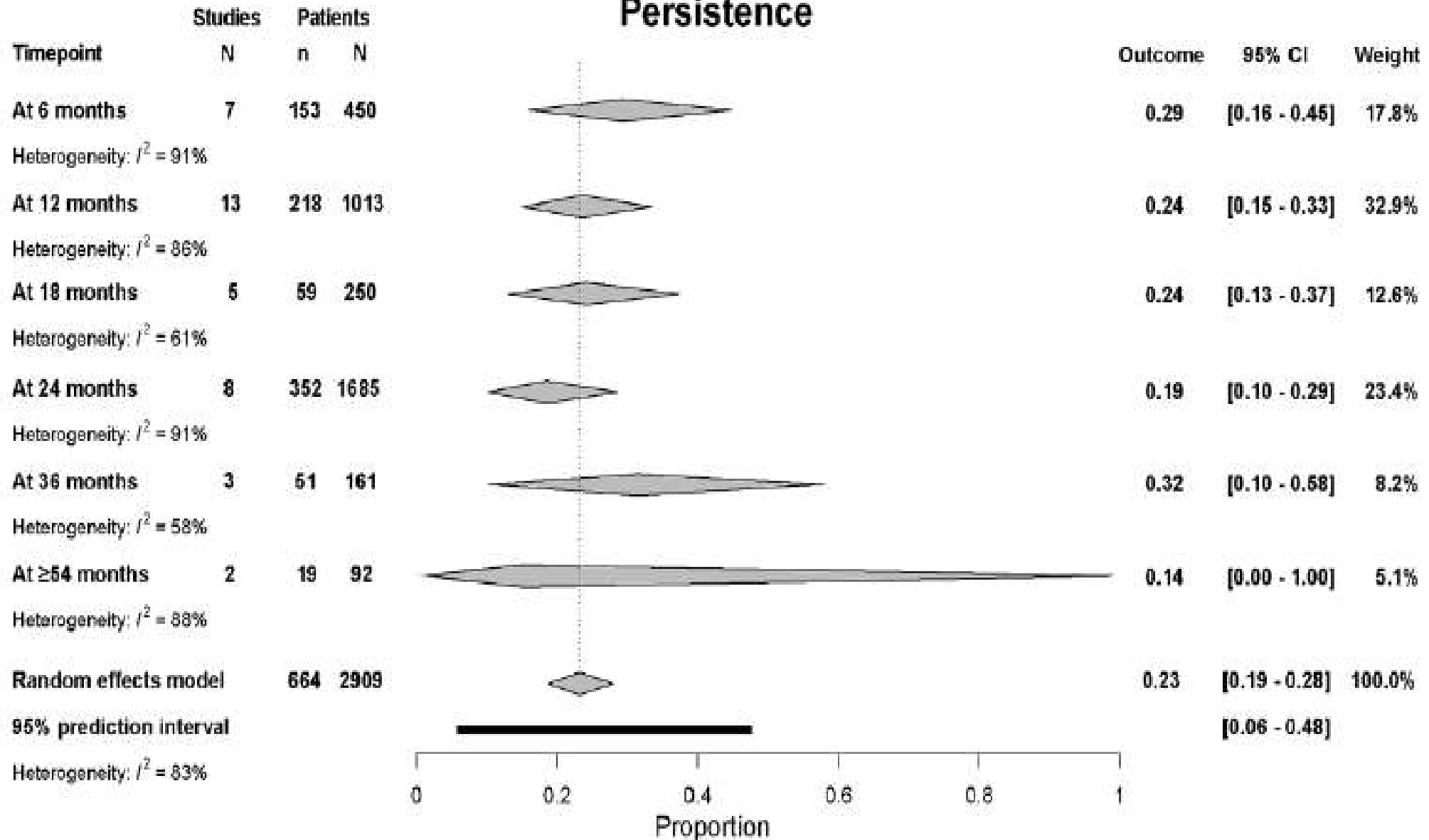
CIN2

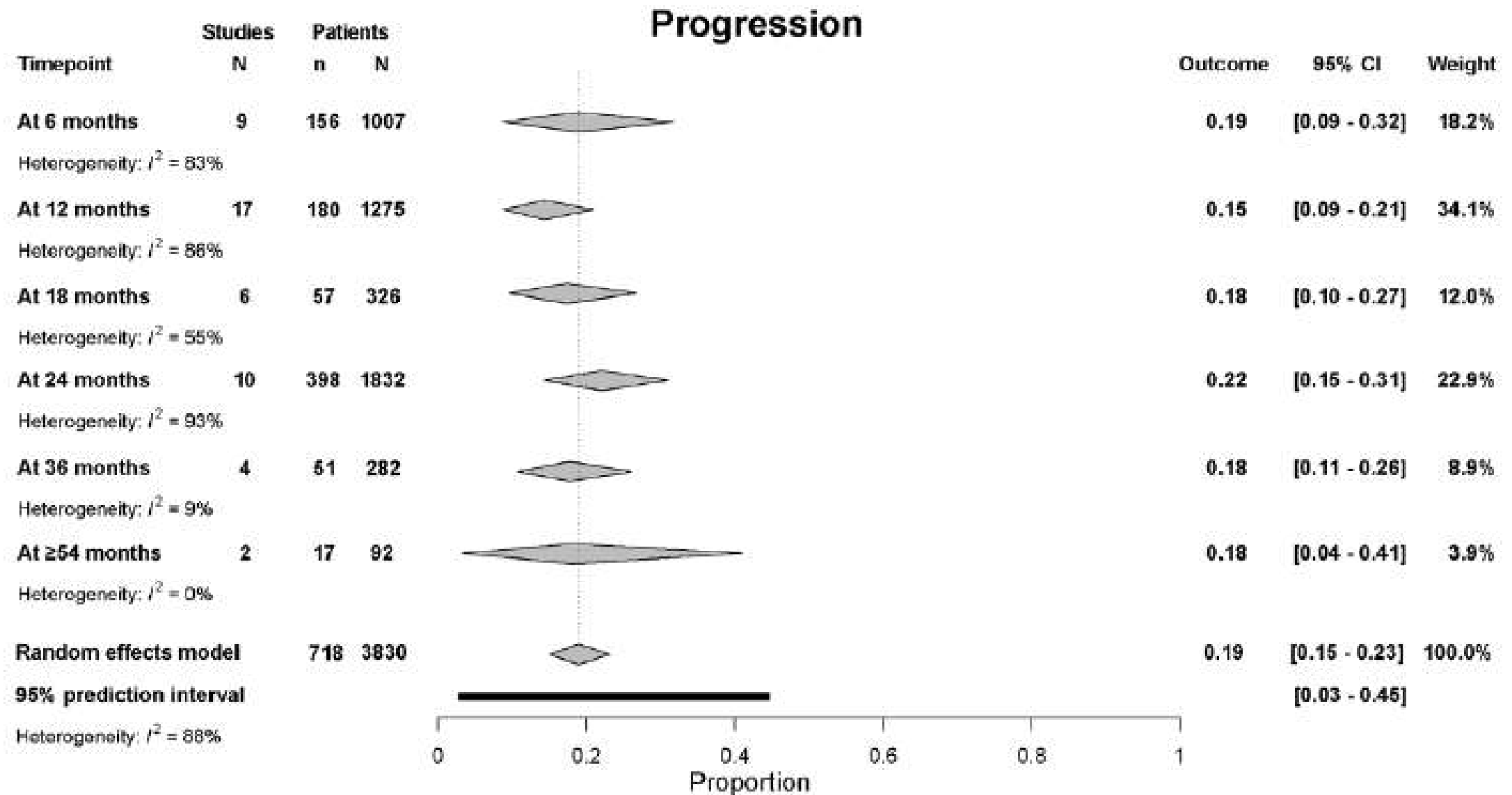
Timepoint	Studies	Patients	
	N	n	N
At 6 months	9	264	525
Heterogeneity: $I^2 = 83\%$			
At 12 months	17	976	1578
Heterogeneity: $I^2 = 91\%$			
At 18 months	6	154	280
Heterogeneity: $I^2 = 85\%$			
At 24 months	12	1142	1981
Heterogeneity: $I^2 = 82\%$			
At 36 months	5	181	347
Heterogeneity: $I^2 = 77\%$			
At ≥ 54 months	2	56	92
Heterogeneity: $I^2 = 83\%$			
Random effects model		2230	3789
95% prediction interval			
Heterogeneity: $I^2 = 85\%$			

Regression



Persistence





Regression, persistence, and progression rates of untreated CIN 2 at different time points during follow-up.

Punti di forza e Criticità

- Selezione di tutta la letteratura
- Protocollo di selezione degli studi rigoroso (es solo diagnosi istologica di CIN, protocollo di follow-up comune, biopsia solo se sospetto o alla fine)
- Definizione di regressione varia; accorpamento in due:
 - Criteri stringenti (ritorno al normale) (42% studi)
 - Criteri più indulgenti (CIN1o meno) (29% e 29% misti)
- Eterogeneità alta (eterogeneità clinico-metodologica-statistica)

Limiti degli studi: Cosa ci si aspetta in nuovi studi?

Intervallo di Predizione IP 95%

CIN1 IP 95% range molto ampi: eterogeneità alta

CIN 2 IP 95% range più stretto : dati più generalizzabili

The Natural History of Cervical Intraepithelial Neoplasia Grades 1, 2, and 3: A Systematic Review and Meta-analysis

2021

*Diede L. Loopik, MD, PhD,¹ Heidi A. Bentley, MD,² Maria N. Eijgenraam, MsC,¹ Joanna IntHout, PhD,³
Ruud L. M. Bekkers, MD, PhD,^{4,5} and James R. Bentley, MB, ChB, FRCSC⁶*

Implicazioni per le LLGG cliniche

CIN1 regressione /persistenza migliorano anche oltre i 24 mesi

CIN2 regressione/persistenza sono costanti anche fino a 54 mesi →

Offrire l'osservazione

Potenziale per un follow-up
oltre i 24 mesi

se è garantita la compliance

Età:

CIN1 e CIN2 in donne giovani →

offrire osservazione

CIN2 : offrire osservazione a tutte le età ma consenso informato sui rischi di progressione

J Low Genit Tract Dis 2021;25: 221–231;

Studi successivi

Comparison of Expectant and Excisional/Ablative Management of Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 2 (CIN2) in the Era of HPV Testing

Kevin Dominique Tjandraprawira,^{1,2} Adeola Olaitan,³ Aviva Petrie,⁴ Nafisa Wilkinson,³ and Adam N. Rosenthal^{1,3}

- Retrospektivo , 2014-2017
- FW: 22,6 Mesi (1,9-65.1)
- Ogni 6 mesi :Cito-Colpo-HPV, biopsia a discrezione
- Trattamento di CIN 2 persistente a discrezione
- Definizione
 - Regressione: neg/CIN1 e/o citologia neg/LG
 - Persistenza: CIN2 istologico o citologico
 - Progressione: CIN3+istologico e/o citologia HG

Conclusioni:

- Management conservativo ragionevole
- Follow-up protocollo
- Fattori selettivi preferenziali:
 - Grading colposcopico
 - Citologia LG
 - Non fumatrici
- Età non è un fattore

N°	Regressione	Regressione virologica	Persistenza	Progressione	Carcinoma
172	77,3%	56,4%	13,4%	9,3%	0
mesi	6,1 (2,4-30,4)			7,6 (3,8-43,3)	
LEEP nel 20% dei casi					

Regression of cervical high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL/CIN2) managed expectantly

J Gynecol Obstet Hum Reprod 51 (2022) 102442

Audrey Nourrisson^a, Helene Lepetit^b, Marion Marty^c, Isabelle Garrigue^{d,e}, Jean-Luc Brunⁱ

Retrospektivo

2012-2019 (LLGG)

Età < 40 anni

GSC vis

Solo se affidabili al FW

Fw 25 Mesi (7-86)

Definizione:

Regressione :grado Colposcopico (G!), grado citologico (LG), grado istologico (< = CIN1)

Scomparsa: colposcopia negativa e/o Cito neg e/o Isto neg

Persistenza colposcopia e/o citologia e/o Istologia invariate

Progressione :CIN3 isto/cito

	Scomparsa	Regressione	Persistenza	Progressione	Carcinoma
128	36%	23%	23%	18%	0
Mesi	< 24 M nel 52%				

Conclusioni:

- il profilo *LSIL CIN1 like* : Colposcopia G1-Citologia LG, anche HPV non 16
- Anche altri però regrediscono, solo in % minore e in tempi più lunghi
- Proporre sorveglianza attiva se < 40 anni, con garanzia di follow-up e qualità diagnostica

Predictor factors for conservative management of cervical intraepithelial neoplasia grade 2: Cytology and HPV genotyping

Ariadna Salvadó ^a, Ester Miralpeix ^a, Josep M. Solé-Sedeno ^a, Nadwa Kanjou ^a, Belen Lloveras ^b, Xavier Duran ^c, Gemma Mancebo ^{a,*}

Gynecologic Oncology 162 (2021) 569–574

Prospettico osservazionale

GSC visibile

Età media 30.5 (16-64 anni)

Definizione:

Regressione completa: 2 citologie negative, colposcopia negativa, istologia negativa

Regressione parziale: istologia CIN 1 a due anni

Persistenza: se a 2 anni CIN2

Progressione: CIN3

N°	Regressione completa	Regressione parziale	Persistenza	Progressione	Carcinoma
300 (291) a 24 mesi	54,6	18,4	14,8	11,7	0

Età e rischio di CIN 3

< 25 anni 7%

26-40 : 15,3%

> 40 : 0

Conclusioni

Offrire la sorveglianza attiva

- Indipendente da età
- HPV 16 e HSIL citologico più a rischio ,valutare bene

Necessità di nuovi markers

Commento



Se la CIN2 è un gruppo eterogeneo di casi

- ➔ Potenziale di regressione è da ritenere alto?
- ➔ Potenziale di progressione è da considerare accettabile?
- ➔ È giustificato un atteggiamento conservativo?



Quali lesioni sono candidate alla progressione
o alla regressione?

Studi sui fattori prognostici clinici

CIN 2

Fattori favorevoli la regressione di CIN 2

• Colposcopia	G1	69%	G2	31%	p= 0.033
• Citologia	ASC-US LSIL	72%	ASCH-HSIL	28%	p = 0.018
• HPV	Non 16	71%	HPV 16	42%	p= 0.017
• Età	} Non influenti				
• Fumo					
• Estensione della lesione					

Limiti dello studio: casistica scarsa (60 casi)

Non sempre biopsia nel follow-up

Forza dello studio:

CIN2 vere (revisione dei patologi e p16k67)

Escluse donne non certamente complianti

Conclusione:

Il pattern CIN1-like sembra individuato nei casi di CIN2 con colposcopia G1 e citologia ASC-Us/LSIL tra i fattori clinici

Se si assicura una corretta diagnosi iniziale e il follow-up non c'è rischio di carcinoma

Conclusioni

Quale rischio accettiamo?

Per la Paziente e per il Clinico



Rischio del trattamento

- Rischio Ostetrico
- Rischio di Stenosi
- Sovra-trattamento



Rischio dell'osservazione

- Sottostima diagnosi
- Perdita delle donne al follow-up

Ad oggi la tendenza è di favorire l'osservazione di CIN2
e di posticipare l'eventuale trattamento,
in casi selezionati

....Ma

- Evidenze scientifiche su storia naturale e su fattori selettivi: qualità ridotta
- Evidenze su fattori selettivi non-clinici: in corso
- Necessità di LLGG nazionali SNLG_ISS per supportare *intanto* un atteggiamento conservativo già in atto
- Definizione di rigoroso e condiviso protocollo di follow-up e definizione di regressione e progressione condivise
- Informazione e consenso delle donne

.....Certamente

tutto si basa sulla **solidità del sistema** che ci supporta

✓ Alta qualità

- Colposcopia
- Citologia e Istologia

✓ Sistemi di controllo dell'adesione della paziente e di richiamo attivo

