

Bologna 8 Giugno 2007

HPV e tumori dell'apparato genitale femminile:

L'ERA DEI VACCINI

***HPV - DNA test nella gestione  
della Paziente dopo terapia  
conservativa***

Silvano Costa

I° Clinica Ginecologica/Ostetrica  
Direttore Prof. G. Pelusi  
Policlinico S. Orsola-Malpighi  
Bologna

La “RIVOLUZIONE”  
*nella prevenzione*

Le tecnologie biomolecolari

hanno introdotto un nuovo concetto

nello screening: Il concetto di

**RISCHIO** di lesione

**Dalla diagnosi morfologica:**

**le 5 categorie diagnostiche  
di Papanicolau**



**Al concetto di  
classe di RISCHIO**

# **Esempio tipico: Il test virale**

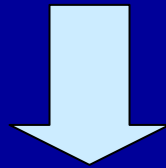
## **Il test per HPV DNA**

- **Non dà una diagnosi di lesione...**
- **Non giustifica la scelta di una ev. terapia, né la modalità.....**

**.....MA INDICA IL RISCHIO DI  
AVERE O NON AVERE UNA  
LESIONE !!!**

**RISCHIO DI AVERE O NON AVERE UNA LESIONE**

**ESEMPIO TIPICO:  
citologia ASC-US**

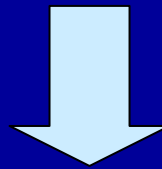


**ASC-US**

- **NON E' UNA CATEGORIA PATOLOGICA**
- **NON DEFINISCE UNA LESIONE**

**RISCHIO DI AVERE O NON AVERE UNA LESIONE**

**ASC-US**



**Indica il RISCHIO  
di avere CIN 2+**

**RISCHIO DI AVERE 0  
NON AVERE UNA LESIONE**

**ESEMPIO TIPICO:**

**Terapia per CIN 2+**



**Il CIN 2/3 rappresenta una  
condizione di Rischio per il  
carcinoma !!!**

**LA TERAPIA DELLA CIN RISOLVE  
DEFINITIVAMENTE**

**IL RISCHIO DI SVILUPPARE UN  
CARCINOMA?**

**NO!!!**

**Lo riduce ma non lo risolve!!!!**

## Perché la sorveglianza dopo trattamento per CIN2-3

---

Le pazienti trattate hanno ancora  
un Rischio aumentato di  
sviluppare una neoplasia cervicale

# **Perché la sorveglianza dopo trattamento per CIN2-3**

**~15%**

**Recidiva/Persistenza**

**a prescindere dal metodo usato**

# **Perché la sorveglianza dopo trattamento per CIN2-3**

## **Recidiva/Persistenza**

**Margini non “in sano”**



**5-25%**

**Margini “in sano”**



**5-10%**

***Follow-up*** dopo trattamento  
per CIN2-3

***Problemi:***

**Adesione al follow-up**

**Quali test usare**

# *Adesione al F-U*

## *Casistica Clinica*

<b>N° casi</b>	<b>1.000</b>
<b>Grado</b>	<b>CIN 2-3</b>
<b>Follow-up</b>	<b>36 mesi</b>

<b>N° Visite</b>	<b>%</b>
------------------	----------

<b>1</b>	<b>100</b>
----------	------------

<b>2</b>	<b>75</b>
----------	-----------

<b>3</b>	<b>32</b>
----------	-----------

<b>4</b>	<b>N.S</b>
----------	------------

# *Adesione al F-U Casistica dello Screening Regione Emilia Romagna*

**N° casi**            **1763**  
**Grado**            **CIN 2-3**  
**Follow-up**      **27 mesi**

<b>Visite</b>	<b>N°</b>	<b>%</b>	
<u>0</u>	<u>326</u>	<u>20,8</u>	} <b>21%</b>
1	306	19,5	} <b>38%</b>
2	288	18,5	
3	277	17,5	} <b>41%</b>
<u>4</u>	<u>363</u>	<u>23,2</u>	



# *Adesione al F-U*

## *Casistica dello Screening RER*

<b>N° casi</b>	<b>1763</b>
<b>Grado</b>	<b>CIN 2-3</b>
<b>Follow-up</b>	<b>27 mesi</b>

40% F-U adeguato

60% F-U inadeguato

*Adesione al F-U*

*Quali soluzioni ?*

**Ridurre il N° di controlli**

**Migliorare la sensibilità dei test**

# *Follow-up dopo trattamento per CIN2-3*

## *Quali test usare?*

**1.Citologia**

**2.Citologia & Colposcopia**

**3.HPV test**

---

# *Pap Test: Falsi Negativi*

---

> 40%

delle donne con  
citologia negativa  
al f/u dopo terapia  
ha persistenza di CIN

---

# *Pap Test: Falsi Positivi*

---

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

# ***Follow-up dopo trattamento per CIN2-3***

**Pap test: Limiti di Sensibilità e Specificità**

**Pap+Colpo: Alti Costi; Carico II° Livello**

**HPV test: aumento sensibilità Pap test  
possibile diminuzione controlli**

*Persistenza/Guarigione  
CIN/HPV*

Persistenza/Recidiva di CIN

associata alla

Persistenza di HPV

# HPV test nel follow-up

		<i>Persistenza HPV</i>	
		<i>POS</i>	<i>NEG</i>
<i>guarigione</i>		<b>10%</b>	<b><u>90%</u></b>
<i>rec/pers</i>		<b><u>85%</u></b>	<b>15%</b>



# HPV test dopo terapia

*“...nei casi in cui la **citologia e HPV test siano negativi** la **frequenza del follow up può essere ridotta**”*

# HPV test dopo terapia

“... per le donne con **citologia e HPV test negativi** a 6 mesi, mesi la possibilità di recidiva /peristenza di CIN/carcinoma è minima per cui **possono essere rivalutate dopo 1 anno**”

# *Follow-up*

**Pap & HPV DNA test  
a 6 mesi**

**Pap** neg.

**HPV test** neg.



**Ripetizione a 1 anno**

**Pap** pos.Borderline

**HPV test** neg.



**Ripetizione dopo 6 mesi**

# *Follow-up*

**Pap & HPV DNA test  
a 6 mesi**

**Pap** pos.HSIL  
**HPV test** neg.

**Pap** pos.ASCUS+  
**HPV test** pos.



**COLPOSCOPIA**

# *Follow-up*

## Pap & HPV DNA test

**F/U 1 anno 70%**

**F/U 6 mesi 20%**

**Colposcopia 10%**

***FOLLOW-UP dopo  
TERAPIA CONSERVATIVA DI  
ADENOCARCINOMA IN SITU (AIS):***

**CENTRI PARTECIPANTI:**

Bologna, Ospedale S. Orsola-Malpighi

Bolzano, Ospedale Centrale

Milano, Istituto Europeo Oncologia

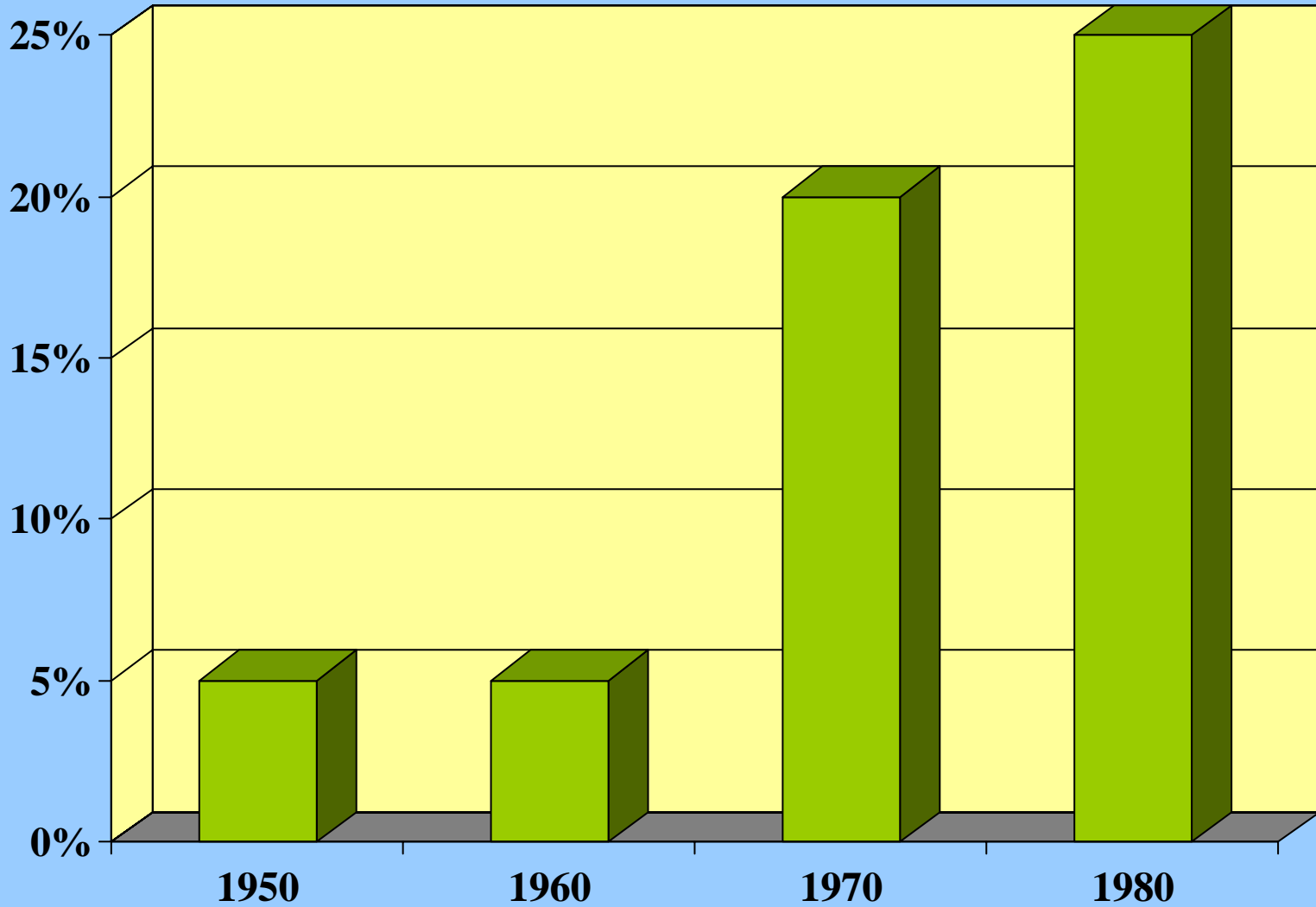
## L'incidenza assoluta e relativa

dell'adenocarcinoma cervicale

in situ (AIS) e invasivo (AdCa)

è drasticamente aumentata negli ultimi  
decenni....

## Relative proportion of AdCa (AIS/ Inv)





# **L'incremento di AIS/AdCa è presumibilmente associato:**

- **aumento infezioni da HPV**
- **programmi di screening**

# Screening per il cervico carcinoma



decremento delle lesioni squamose

**Pap test convenzionale e  
colposcopia**



Limiti nella diagnosi delle lesioni ghiandolari

# **Limiti del Pap test e colposcopia**

- 1. Sede e topografia delle lesioni ghiandolari**
- 2. Difficoltà nell'identificazione delle lesioni ghiandolari**

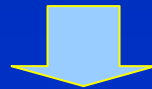
# TERAPIA CONSERVATIVA AIS

➤ **insuccessi :**

**50-80% in margini positivi**

**20-40% in margini negativi**

➤ **AIS** Non affidabilità dei mezzi diagnostici (Pap test, colposcopia, biopsia e curettage cc).



**Isterectomia extrafasciale**

rappresenta il *gold standard* per AIS

# Complessità della terapia di AIS

---

1. Molte Pz. con AIS sono in età riproduttiva e desiderano mantenere la fertilità
2. Conizzazione come alternativa all' Isterectomia
3. Pap test e colposocopia: alto tasso di falsi negativi nel follow up delle Pz trattate

## AIS: TERAPIA CONSERVATIVA

	Casi		margini liberi
* ANSA	35,7%	→	46,6%
LASER	19,1%	→	50,0%
Bisturi	45,2%	→	61,1%

\* lesioni squamose 75%

# **AIS: TERAPIA CONSERVATIVA**

fu 40 mesi

➤ **40 % Persistenza/ recidiva**

9% AdCa Invasivo (stadio IA)

➤ **18 Pz. Isterectomia (72% margini interessati)**

**6 no malattia residua (33%)**

# AIS: TERAPIA CONSERVATIVA

## Follow-up

### Persistenza/Recidiva

**Margini *in sano***                      **19%**

**Margini *non in sano***                      **65%**



# Follow up

## Performance di Pap test & HPV test

### HPV test I visita follow-up

---

SE 90 %

SP 58 %

PPV 64 %

NPV 88 %

### Pap test I visita follow-up

---

SE 60%

SP 69%

PPV 55%

NPV 72 %

## Follow up

### Performance di Pap test + HPV test

#### I F-U Visita

---

##### PAP test + HPV test

---

SE 90 %

SP 50 %,

PPV 52 %

NPV 89 %

#### II F-U visita

---

##### PAP test + HPV test

---

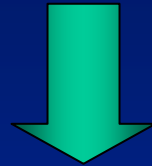
SE 100 %

SP 52 %,

PPV 40 %

NPV 100 %

# Terapia conservativa AIS



ELEVATA SENSIBILITA' dei MEZZI DIAGNOSTICI  
NEL F-U

- HPV + Pap → SE 90% I F-U    SE 100% II F-U
- HPV + Pap → NPV 100% evita inutili  
isterectomie

**GRAZIE**

# AIS: Monitoring Conservative Management

---

1. F-U 6 mths. Interval for at least 2 yrs
2. Pap test & HPV test
3. Pap test & HPV test  
Negative: No colposcopy; after 2 yrs F-U every 12 moths
4. Pap test or HPV test  
Positive: colposcopy & ECC
5. Additional decisions based on the results of the two tests

# AIS: Monitoring Conservative Management

---

1. F-U 6 mths. Interval for at least 2 yrs
2. Pap test & HPV test
3. Pap test & HPV test  
Negative: No colposcopy; after 2 yrs F-U every 12 moths
4. Pap test or HPV test  
Positive: colposcopy & ECC
5. Additional decisions based on the results of the two tests



## TERAPIA CONSERVATIVA Adenoca In Situ -AIS

	<u>casi %</u>		<u>margini liberi</u>
*ANSA	35,7%	—————>	46,6%
LASER	19,1%	—————>	50,0%
Bisturi	45,2%	—————>	61,1%

\*CIN (lesioni squamose) 75%

grazie

