

Follow up post colpo negativa per CIN2+: elementi per costruire un percorso evidence-based

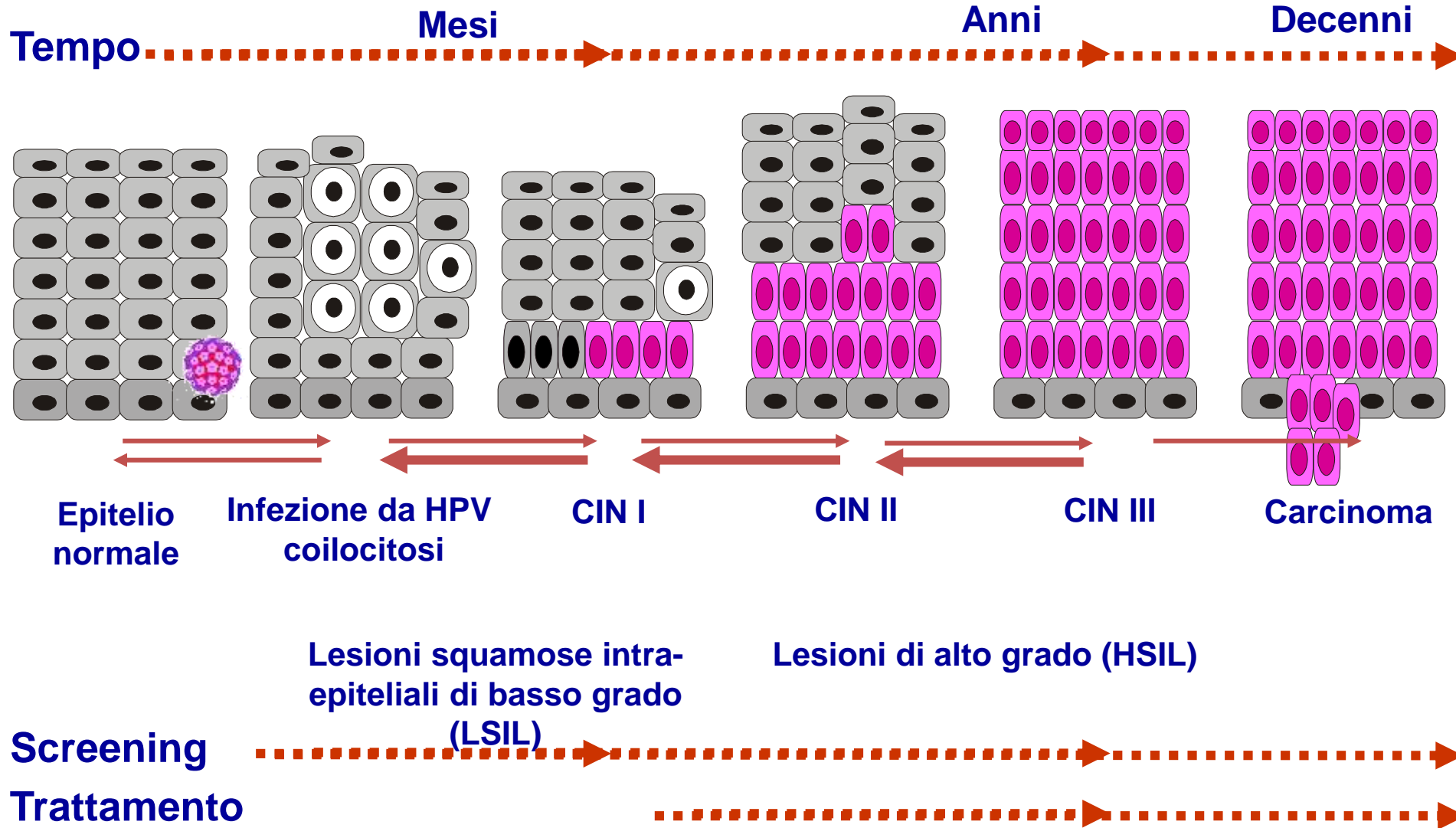
Paolo Giorgi Rossi

AUSL Reggio Emilia, IRCCS

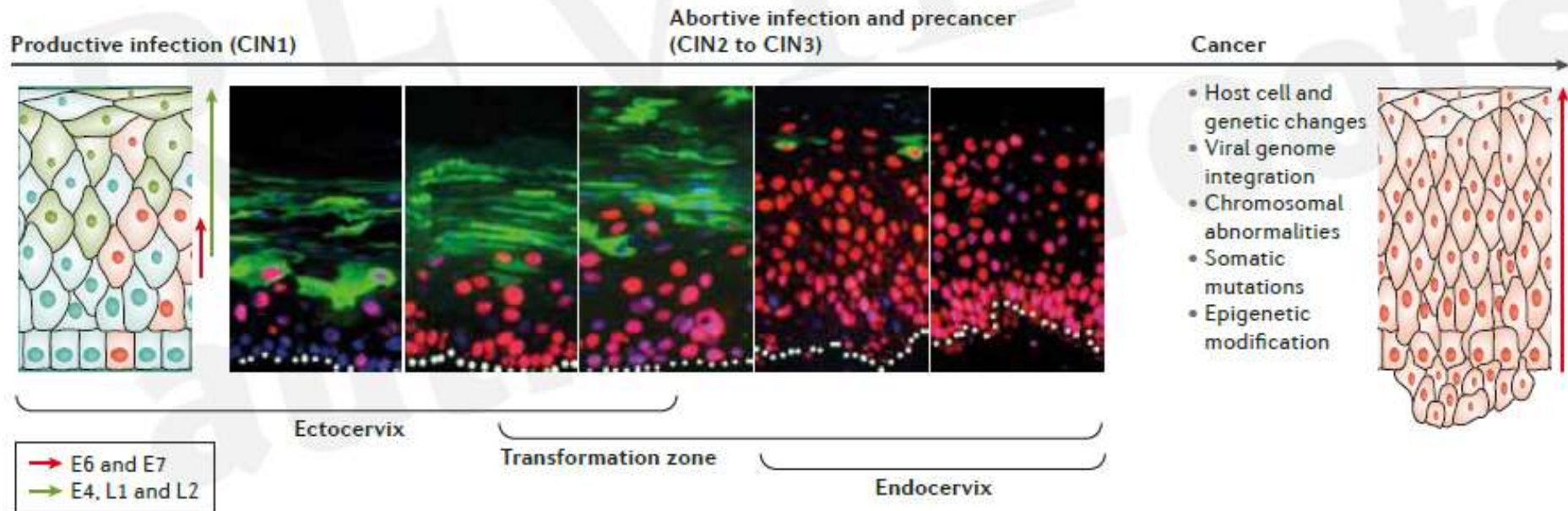
La stratificazione del rischio

- Citologia di invio:
 - Lesioni ghiandolari
 - H-SIL/ASC-H
 - L-SIL
 - ASC-US
 - HPV+ persistente cito negativa
 - Colposcopia
 - Giunzione visibile si/no
 - Istologia alla biopsia
 - Biopsia assente
 - CIN1
 - CIN2+
- Stesso management
- Stesso management

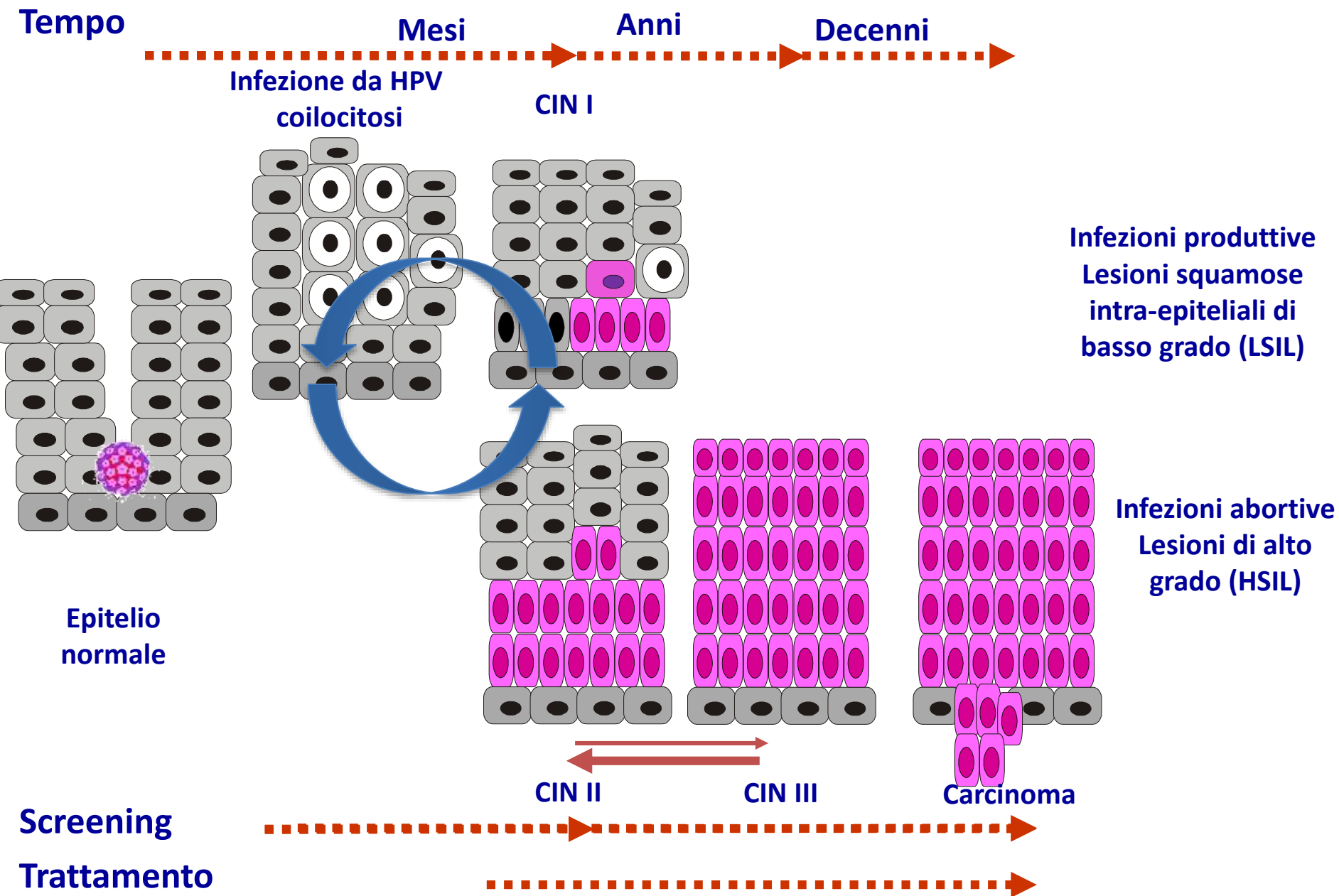
Progressione della malattia



Infezioni produttive e infezioni abortive



Progressione della malattia



L'alto rischio: il razionale

- Trovare la lesione individuata dalla citologia
- Evitare che progredisca a cancro
- Escludere cancro prevalenti
- Ridurre il numero di trattamenti non necessari

Il basso rischio: il razionale

- Evitare che insorgano cancro invasivi
 - Avere un protocollo che minimizzi il rischio di ca invasivo fra ultimo test negativo e successivo test di screening
 - Minimizzare il numero di CIN2+ da trattare
 - Minimizzare il numero di episodi di follow up
 - Minimizzare il numero di colposcopie

I pico che avremmo dovuto fare: basso rischio

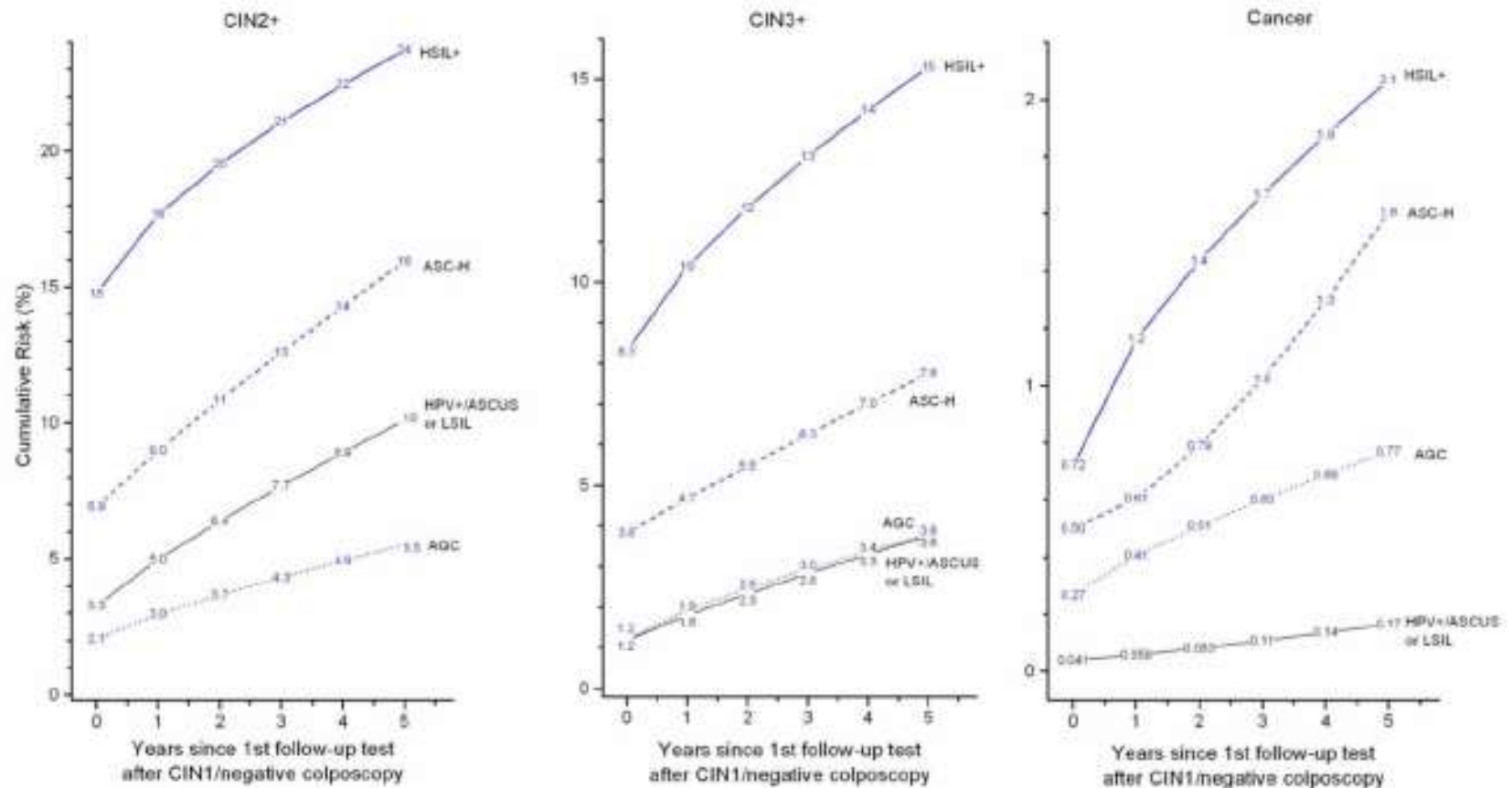
- Ha senso distinguere i protocolli per CIN1 e HPV+ colpo neg?
- Quale test usare :
 - HPV
 - Pap+HPV
 - Pap+HPV+colpo
- Quale intervallo per il primo test
- Quanti episodi negativi prima di tornare a screening?

Ha senso distinguere i protocolli per CIN1 e HPV+ colpo neg?

HPV ignoto						Probabilità di CIN2+		
autore	anno	CIN1	casi in cin1	No CIN1	casi in no cin	follow up	CIN1	No CIN
Mittal	2017	339	27	311	14	>2yy		
pacchiarotti	2014	113	8	248	4	2yy		
Giorgi Rossi	2013	192	2	155	5	>2yy		
Castle	2011	594	61	570	39	2yy		
		1238	98	1284	62		7,9	4,8

HPV positivo								Probabilità di CIN2+		
autore	anno	CIN1	casi in cin1	No CIN1	casi in no cin	follow up	notes	CIN1		No CIN
Mittal	2017	328	27	298	14	>2yy				
Giorgi Rossi	2013	186	2	146	5	>2yy				
castle	2011	300	24	374	26	2yy				
Sorbye	2011	231	50	289	67	?	Alto grado			
tutti		1045	103	1107	112			9,9		10,1
tutti escluso Sorbye		814	53	818	45			6,5		5,5

Anche gli americani hanno unito CIN1 e negative



Quale test usare?

I possibili outcome:

- Probabilità di avere un cancro in 3 o 5 anni dopo negativo
- Rischio di CIN2+ a 3 o 5 anni come proxy di rischio di cancro
- falsi negativi CIN2+
- falsi positivi CIN2+
- CIN2+ trattate inutilmente

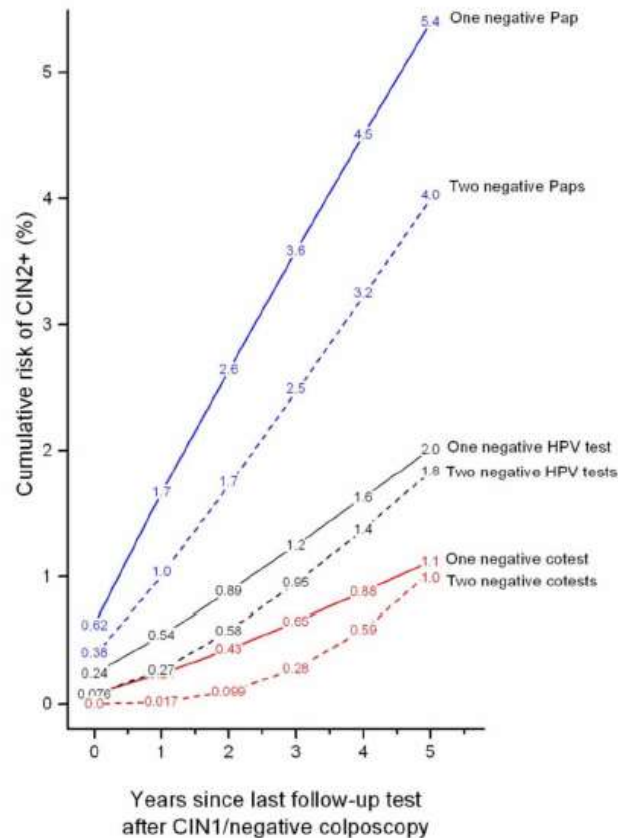
Probabilità di avere un cancro in 5 anni dopo un test negativo

Solo il database del KPNC ha dei dati rilevanti
per questo

• Seguite con cotesting:	5939	2
• Seguite con HPV:	1031	0
• Seguite con Pap:	5450	5

**Troppe poche donne seguite solo con HPV,
anche se rappresentano oltre 1,000,000 di screenate**

Rischio di CIN2+ a 3 o 5 anni come proxy di rischio di cancro



**Rischio dopo HPV-
molto minore rispetto
a Pap-**

**Questa analisi
suggerisce che rischio
è più alto dopo HPV-
Rispetto a
Pap-/HPV-**

Falsi negativi e falsi positivi: dati dal follow up post-trattamento

Effect per 1.000 patients tested				Test accuracy CoE
probabilità pre-test di 3.3%		probabilità pre-test di 1.2%		
HPV tes + Pap test	HPV test	HPV tes + Pap test	HPV test	
31 (29 a 32)	32 (30 a 32)	11 (11 a 12)	12 (11 a 12)	⊕⊕⊕○ MODERATA
1 meno TP in HPV tes + Pap test		1 meno TP in HPV tes + Pap test		
2 (1 a 4)	1 (1 a 3)	1 (0 a 1)	0 (0 a 1)	
1 più FN in HPV tes + Pap test		1 più FN in HPV tes + Pap test		
749 (732 a 767)	675 (655 a 694)	766 (748 a 783)	690 (669 a 709)	⊕⊕⊕○ MODERATA
74 più TN in HPV tes + Pap test		76 più TN in HPV tes + Pap test		
218 (200 a 235)	292 (273 a 312)	222 (205 a 240)	298 (279 a 319)	
74 meno FP in HPV tes + Pap test		76 meno FP in HPV tes + Pap test		

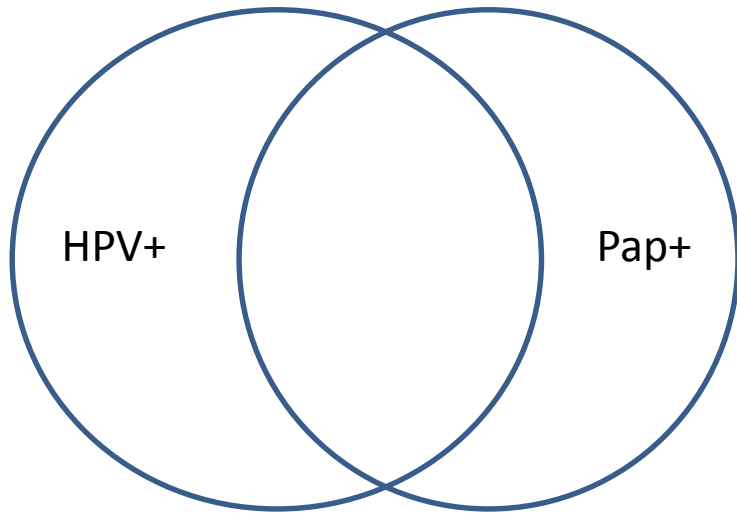
La clearance nel post trattamento è molto più alta $\sim 25\%$,

dunque maggiore specificità

Clearance nel follow up $< 50\%$

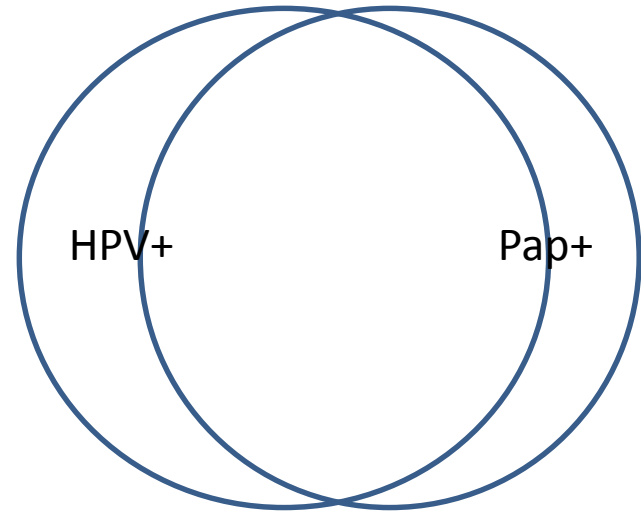
Non sappiamo quanto la citologia diminuisca la specificità con un HPV così poco specifico.

Falsi positivi per 1000 donne in FU



Post-trattamento

Falsi positivi da 222 a 298



Post-colposcopia

Falsi positivi da 550 a ???

CIN2+ trattate inutilmente

Evidenze indirette:

- ARTISTIC trial
- NTCC

CIN2+ trattate inutilmente:

ARTISTIC

9.2% positività alla citologia

Kitchener 2009	Women	I round CIN3+	II round CIN3+	Overall CIN3+
HPV	18386	1,27% (233)	0,25% (29)	1,51%
Cytology	6124	1,31% (80)	0,47% (18)	1,77%
		P>0.2	P=0.047	P>0.2

**HPV più Sensibile
Trovo più lesioni**

screening di prevalenza

**Meno lesioni
Dopo HPV**

screening di incidenza

totale 2 round

		N	CIN3+	DR relativa	CIN3+	DR relativa	CIN3+	DR relativa
Naucier 2007	HPV	6257	72	1,3 (0,9-1,9)	16	0,5 (0,3-1,0)	88	1,04
	citologia	6270	55		30		85	
Bulkmans 2007	HPV	8575	68	1,7 (1,1-2,5)	24	0,5 (0,3-0,7)	92	1,02
	citologia	8580	40		54		94	
Ronco 2010	HPV	34430	105	1.9 (1.4-2.8)	8	0.2 (0.1-0.5)	113	1,23
	citologia	34405	56		36		92	

CIN2+ trattate inutilmente: NTCC

Table 3

Number of Biopsies and CIN 2 or Worse Diagnoses After Revision, Sensitivity, Specificity, and Probability of Unnecessary Treatment According to the HPV and Cytologic Results Used to Refer Women for Colposcopy

HPV/Cytologic Results	No. of Cases	No. of Cases Reviewed	No. of CIN 2 or Worse After Review	Sensitivity, % (95% CI)	Specificity, % (95% CI)	Probability of False CIN 2 or Worse Diagnosis, % (95% CI)
No HPV test						
Overall	694	335	122	87.7 (74-88)	97.1 (95-98)	15.0 (8-20)
ASCUS	302	133	29	75.9 (56-90)	97.0 (94-99)	26.7 (12-45)
LSIL+	392	202	93	91.4 (84-97)	97.2 (95-99)	8.6 (4-16)
HPV+						
No test	787	371	122	87.7 (80-93)	96.9 (95-98)	15.7 (10-23)
Overall HPV and cytology	635	331	112	82.3 (74-89)	97.9 (96-99)	10.6 (5-18)
Normal cytology	255	93	20	75.0 (51-91)	99.0 (97-100)	11.8 (1-36)
ASCUS	123	60	23	87.0 (66-97)	99.0 (94-100)	4.8 (0-24)
LSIL+	257	178	69	85.3 (74-93)	95.7 (92-98)	12.1 (5-22)
HPV-						
Overall	319	81	3	66.7 (—)	98.7 (98-100)	66.7 (22-96)
ASCUS	182	43	1	100.0 (—)	99.4 (97-100)	50.0 (—)
LSIL+	137	38	2	50.0 (—)	97.8 (94-100)	80.0 (—)

ASCUS, atypical squamous cells of undetermined significance; CI, confidence interval; CIN, cervical intraepithelial neoplasia; HPV, human papillomavirus; LSIL, low-grade squamous intraepithelial lesion.

Delle 9 CIN2+ diagnosticate in donne HPV-/cito+ durante il trial, solo 3 sono state confermate dalla revisione in cieco

Quale intervallo per il primo test

Razionale:

La clearance aumenta col tempo: meno falsi positivi

La probabilità che una lesione progredisca da basso grado a cancro in breve tempo è virtualmente zero:

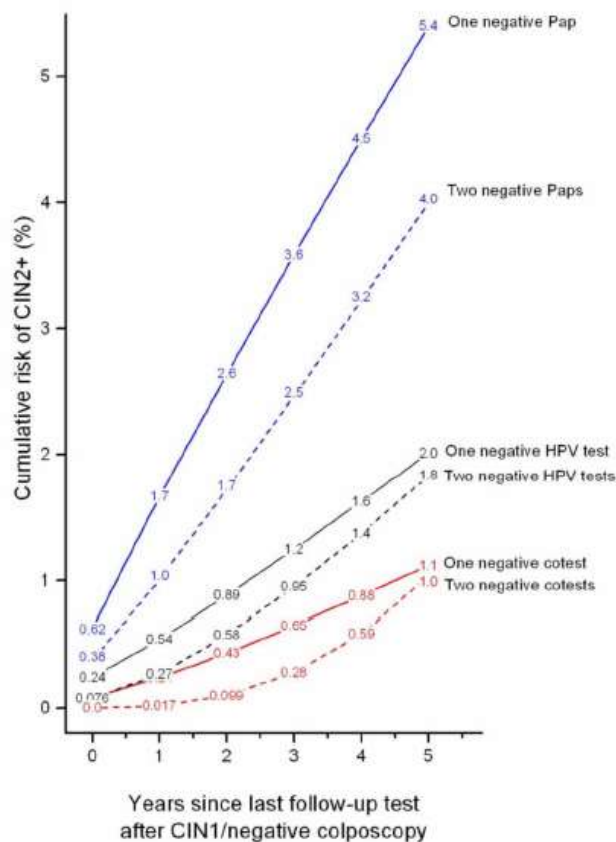
Linee guida US: non prima di 12 mesi.

HPV+/cito-		6m pz	6m neg	%		12m pz	12m neg	%
Ronco	2006	112	56	50,0		222	134	60,4
Kitchner	2009	1307	457	35,0		648	352	54,3
Bulkmans	2007	865	363	42,0		865	562	65,0
		2284	876	38,4		1735	1048	60,4

In donne HPV+/cito+ la clearance è più lenta

	HPV+/cito+	Clearance a 12 mesi	
Pasquale 2015	576	254	44%
Pasquale 2016 II round	52	29	56%

Quanti episodi negativi prima di tornare a screening?



**Con Pap test
aggiungere un
controllo riduce il
rischio di 1.5%**

**Con HPV o Cotesting 1
solo episodio ha lo
stesso valore
protettivo di due
episodi**

Conclusioni

- HPV o Co-testing, un solo episodio e non prima dei 12 mesi.
- Per scegliere fra un HPV solo o co-testing dobbiamo valutare soprattutto evidenze indirette, soppesare pro e contro:
 - Una maggiore sensibilità (0-2 lesioni in più ogni 1000 donne)
 - 2/3 di queste lesioni potrebbe non essere confermato a blind review, aumento di DR in HPV- non fa diminuire lesioni dopo
 - Aumentano le colposcopie inutili, non sappiamo di quanto