



S.S. FORMAZIONE PERMANENTE E AGGIORNAMENTO



Evento Formativo Residenziale

**CRPT-PROGRAMMA REGIONALE DI SCREENING PER IL CERVICOCARCINOMA
PREVENZIONE SERENA: LO SCREENING A PARTIRE DA PAROLE CHIAVE
- WORKSHOP 2022**

BIOMARCATORI: POSSIBILE RUOLO DELLA GENOTIPIZZAZIONE NEI TEST DI SCREENING

Elena Allia

SS Centro unificato Screening cervico-vaginale SGAS, Torino

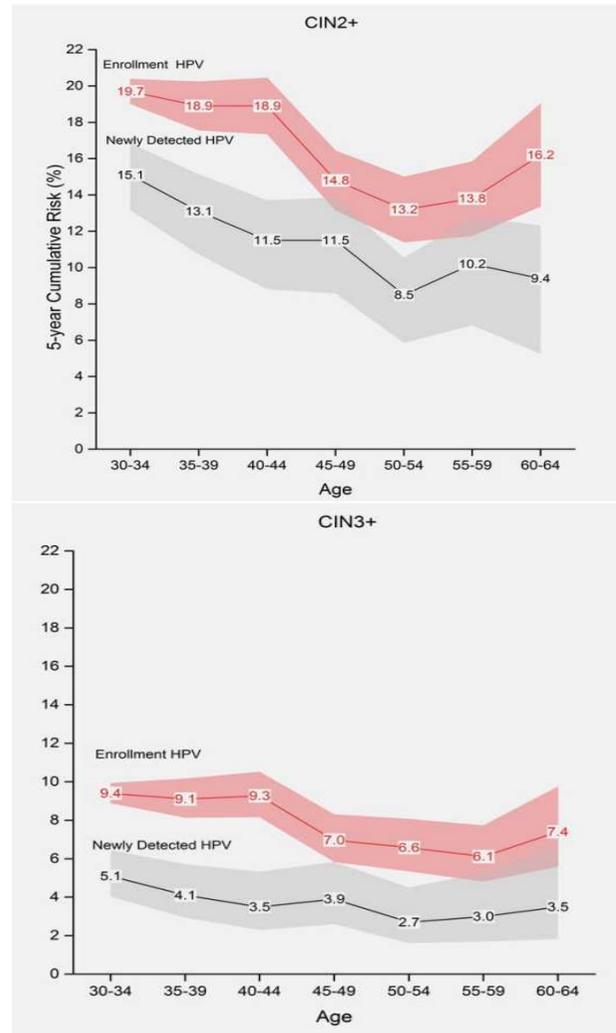
AOU Città della Salute e della Scienza

SC Anatomia ed Istologia Patologica 1U

RAZIONALE

L'infezione persistente da HPV è un prerequisito per lo sviluppo di CIN3 e cancro cervicale invasivo

Il rischio cumulativo a 5 anni di sviluppare CIN2+ e CIN3+ in donne con infezione prevalente è maggiore rispetto a donne con infezione recente



← infezione prevalente

← infezione recente

← infezione prevalente

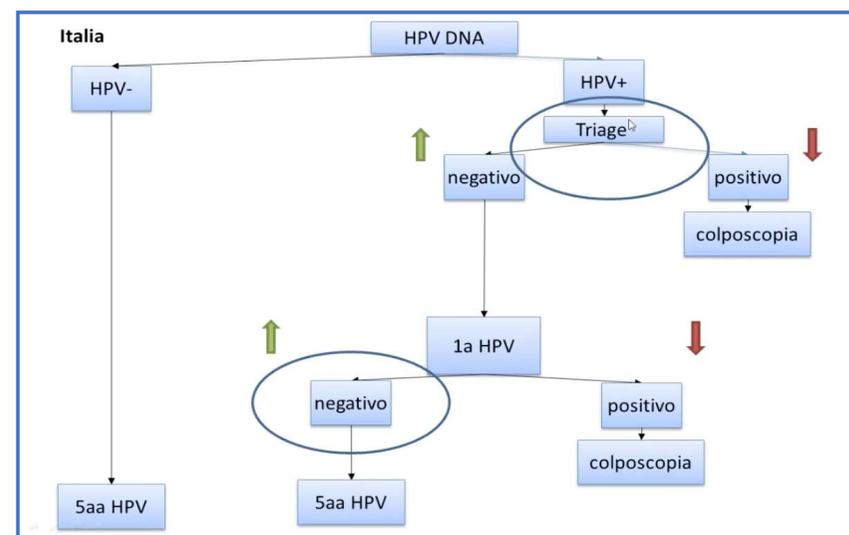
← infezione recente

UTILITA' E CARATTERISTICHE DEI BIOMARCATORI

- Identificare donne con maggiore probabilità di avere o sviluppare lesioni di alto grado e cancro → stratificazione del rischio
- Essere più efficaci di quelli in uso perfezionando i percorsi di screening
- Essere facilmente applicabili in termini organizzativi, di gestione del campione, di accettabilità e di costi
- Essere un sostegno alla diagnosi
- Migliorare la gestione clinica delle pazienti

POSSIBILE IMPIEGO DEI BIOMARCATORI NELLO SCREENING

- Screening primario con HPV : all'arruolamento
- Screening primario con HPV: al richiamo ad 1 anno
- Follow-up post trattamento e post-colpo neg
- Triage delle ASC-US
- Screening delle coorti vaccinate



NELLA PRATICA QUOTIDIANA...

II LIVELLI

I LIVELLO

FOLLOW UP POST COLPO

RIP 1 AA

TRIAGE



BIOMARCATORI - QUALI

MARCATORI LEGATI ALL'INFEZIONE

- Genotipizzazione (parziale o completa)
- Overespressione di mRNA E6/E7

MARCATORI LEGATI ALLA ESPRESSIONE DEI GENI VIRALI

- Doppia colorazione immunoistochimica p16/Ki67
- Metilazione (geni umani o virali → questi in particolare correlano con la severità della malattia; utilizzo clinico diretto limitato da target e pathway diversi → saggi validati ma non ancora impiegabili nello screening)

mRNA e p16/Ki67 – NTCC2

PPV e referral rate immediato, ad 1 anno e cumulativo per citologia, mRNA e p16/Ki67

Triage strategy	No. tested	No. test positive	Immediate		1-year retest		Overall	
			Colposcopy referral, %	PPV, %	Colposcopy referral, %	PPV, %	Colposcopy referral, %	PPV, %
Cytology ASC-US ^a	3100	794	25.6	16.2	39.7	5.1	65.3	9.5
E6/E7 mRNA ^b	3131	2092	66.8	9.5	11.4	0.8	78.3	8.3
p16/ki67 ^{a,b}	2905	822	28.3	18.5	35.0	2.9	63.3	10.1

Giorgi Rossi P et al, JNCI 2020

CANCER EPIDEMIOLOGY



Performance of HPV E6/E7 mRNA assay as primary screening test: Results from the NTCC2 trial

Giorgi Rossi P et al, IJC 2022

- L'mRNA utilizzato come test di screening primario mostra alta sensibilità, perdendo meno del 6% del CIN2+ (e un numero ancora < di CIN3+) rilevato dal DNA dell'HPV
- La prevalenza della positività del test è diminuito dal 7,7% al 6,0%
- Il triage con citologia o con doppia colorazione p16/ki67 non migliorerebbe sostanzialmente la performance dell'algoritmo di screening ipotizzando ripetizione all'anno con HPV-DNA delle donne inizialmente mRNA+/trriage -

MA

- Piccolo numero di donne HPV- testate per mRNA
- Follow up 2 anni

mRNA



TEST HPV VALIDATI PER LO SCREENING DEL CARCINOMA DELLA CERVICЕ UTERINA

- Documento di presentazione
 - attività e modalità di lavoro
- Rapporto N. 7



6. Validazione di test HPV non a DNA

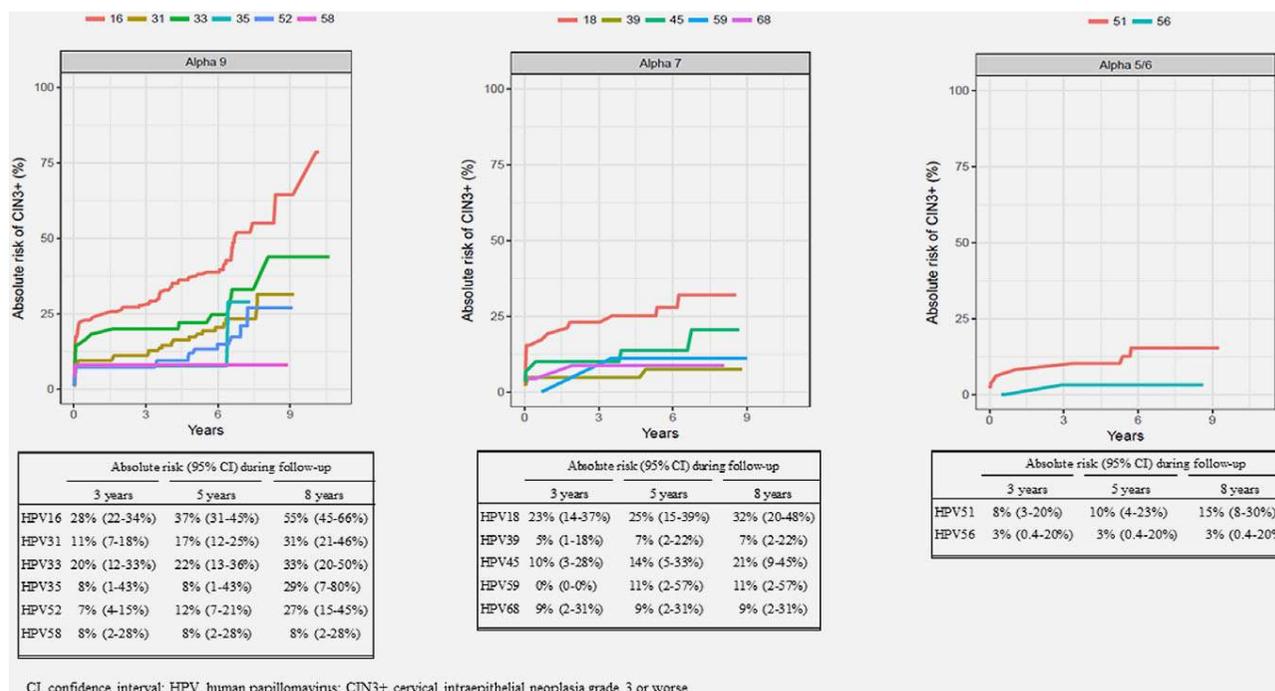
revisione sistematica pubblicata nel 2021 (Clin Microbiol Infect 2021;27:1083-1095) ha riportato quanto segue: “Nonostante questi criteri di validazione cross-sectional siano stati sviluppati per i test HPV DNA, li abbiamo applicati anche per i test a mRNA.” “APTIMA, che rileva qualitativamente mRNA di E6 o E7 di 14 tipi ad alto rischio, soddisfa i criteri cross-sectional di Meijer, ma ulteriori dati longitudinali sulla sicurezza sono necessari per valutare la durata della rassicurazione fornita da un test negativo.” I dati relativi al secondo round del progetto pilota inglese di screening pubblicati il 31/05/2022 (BMJ 2022;376:e068776) rispondono a questo bisogno conoscitivo e dimostrano una sicurezza longitudinale dopo un test APTIMA negativo a 3-5 anni (intervallo di screening diversificato per età) sovrapponibile a quella dopo un test HPV-DNA (cobas 4800 o Real-time) negativo, sia misurandola con l’incidenza cumulativa di CIN3+, sia di cancri invasivi.

Approvato dal Comitato di Coordinamento GISCi il 10.06.2022

GENOTIPIZZAZIONE

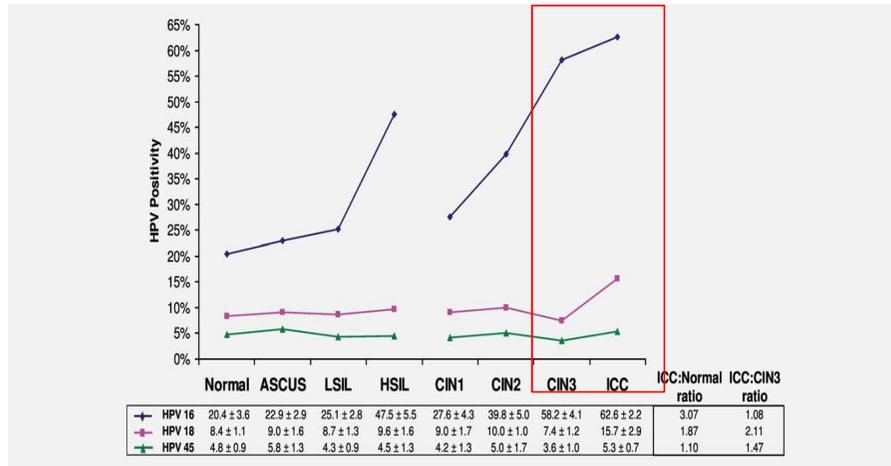
IARC → classifica 12 genotipi (HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) come cancerogeni e HPV68 è stato classificato come probabilmente cancerogeno sulla base della loro elevata prevalenza in un'ampia casistica di cancri cervicali

Non tutti i tipi di HPV sembrano avere lo stesso potenziale oncogeno: il rischio trasversale e longitudinale per lesione di alto grado è genotipo dipendente (massimo per HPV16)



Human papillomavirus types in 115,789 HPV-positive women: A meta-analysis from cervical infection to cancer

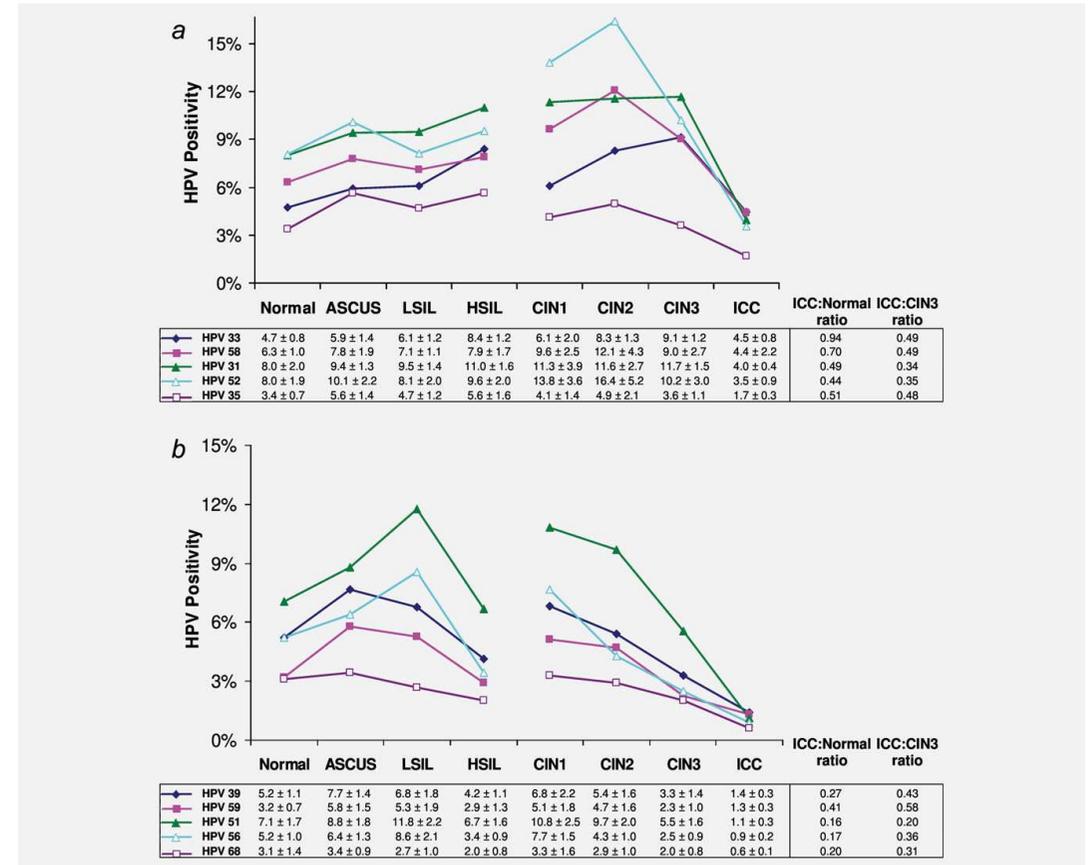
Peng Guan^{1,2}, Rebecca Howell-Jones^{1,3}, Ni Li^{1,4}, Laia Bruni⁵, Silvia de Sanjose⁶, Silvia Franceschi¹ and Gary M. Clifford¹



HPV16 e HPV18 associati a maggiore rischio

Il rischio da 'OTHER -HR HPV' varia in base al genotipo

Non esistono ad oggi delle evidenze univoche tali da poter modificare il percorso di screening sulla base del genotipo



LINEE GUIDA

Le linee guida sono raccomandazioni di comportamento clinico elaborate mediante un processo di revisione sistematica della letteratura e delle opinioni di esperti che nascono dall'esigenza di trasferire alla pratica clinica le nuove conoscenze prodotte da un rapido sviluppo della ricerca biomedica, sullo sfondo dell'avvento della medicina basata sulle prove (evidenze) con il ruolo specifico di assistere gli operatori sanitari nel prendere decisioni circa le cure sanitarie, laddove ci siano controversie e variabilità che influiscono negativamente sull'esito delle cure stesse

Metodo GRADE (Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation): strumento rigoroso e trasparente per la valutazione della affidabilità delle prove scientifiche e per la formulazione di raccomandazioni che integra la valutazione della qualità metodologica delle prove con aspetti come la praticabilità e la trasferibilità dell'intervento proposto nello specifico contesto di riferimento e le implicazioni organizzative, economiche, sociali e finanziarie

Il quesito è strutturato sulla base del modello PICO (Population, Intervention, Comparison, Outcomes)

LINEE GUIDA BIOMARCATORI



SISTEMA NAZIONALE LINEE GUIDA DELL'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ



Linee guida condivise per la prevenzione del carcinoma della cervice uterina.

Follow-up post trattamento CIN2 e CIN3

Raccomandazione: vaccinazione anti-HPV post trattamento

Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida

Roma, 21 luglio 2020

Raccomandazioni per la gestione delle donne in follow-up post trattamento per CIN2 e CIN3

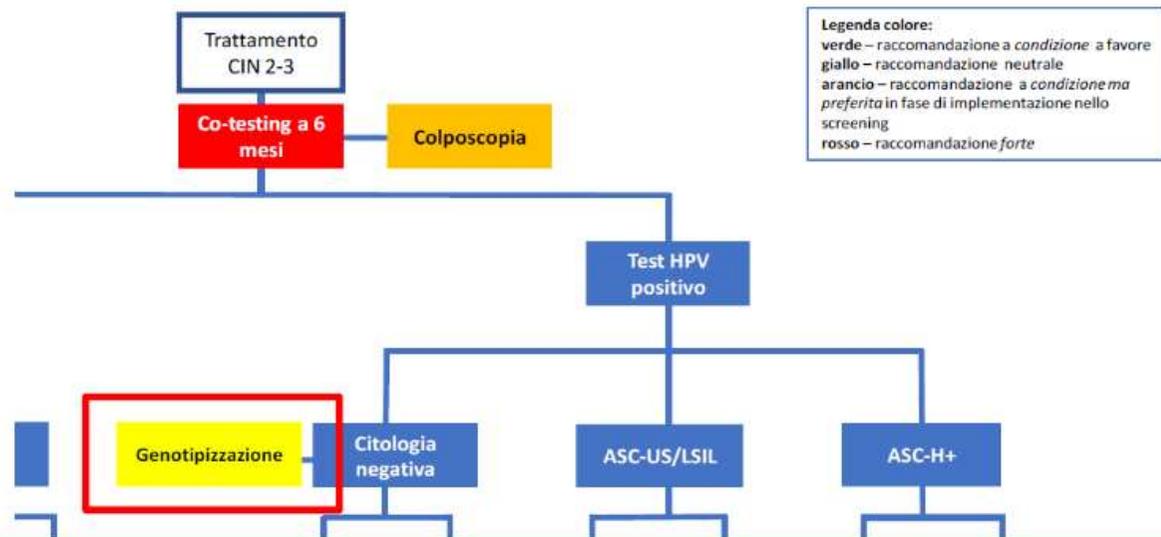
Raccomandazioni pubblicate nel Sistema Nazionale Linee Guida

Roma, 14 ottobre 2021

Biomarcatori nello screening cervicale con test HPV (9 società scientifiche)

Gennaio 2020 - Work in progress

...DALLE LINEE GUIDA CONDIVISE



Legenda colore:
 verde – raccomandazione a *condizione* a favore
 giallo – raccomandazione neutrale
 arancio – raccomandazione a *condizione ma preferita* in fase di implementazione nello screening
 rosso – raccomandazione forte

Genotipizzazione a 6 mesi: raccomandazione a *condizione né a favore né contro* l'utilizzo alternativo della genotipizzazione nei casi di HPV test positivo e citologia negativa. Favorito l'uso se lo screening è già dotato di test HPV con genotipizzazione. Se in fase di implementazione si decide di introdurre la genotipizzazione a 6 mesi:

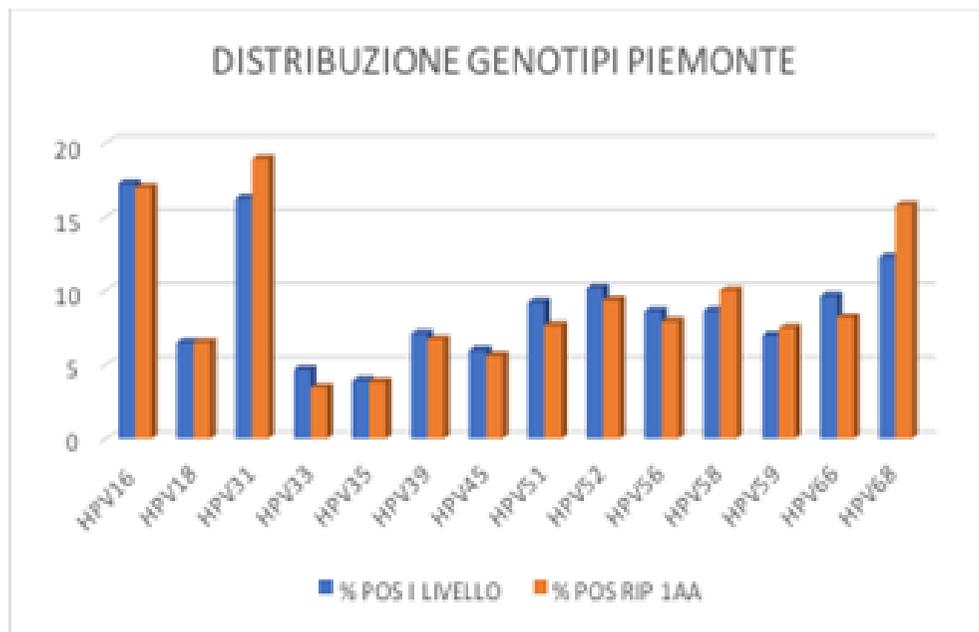
- è necessario avere a disposizione l'esito del genotipo in fase di trattamento della lesione;
- se persiste lo stesso genotipo a 6 mesi si effettua la colposcopia;
- se non è confermato lo stesso genotipo si invia la donna a controllo dopo 12 mesi con co-testing.

6 mesi o LEEP 6 mesi 6 mesi 6 mesi 6 mesi o LEEP

TASSO POSITIVITA' (%) HPV TIPO SPECIFICA REGIONE PIEMONTE

I LIVELLO E RIP 1 AA

	HPV16	HPV18	HPV31	HPV33	HPV35	HPV39	HPV45	HPV51	HPV52	HPV56	HPV58	HPV59	HPV66	HPV68
% POS I LIVELLO	17,24	6,48	16,23	4,67	3,94	7,12	5,97	9,23	10,19	8,64	8,67	6,99	9,64	12,28
% POS RIP 1AA	17,01	6,49	18,93	3,47	3,85	6,71	5,61	7,65	9,36	7,93	10,02	7,48	8,20	15,80



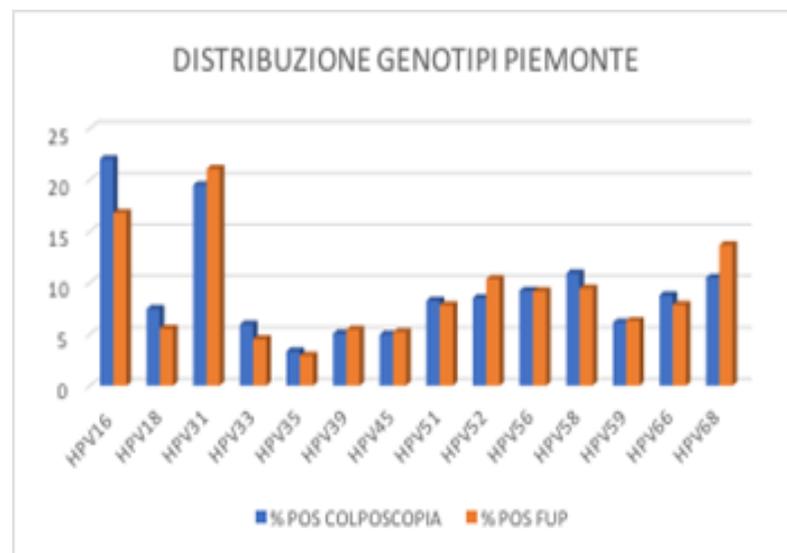
Periodo osservazione giugno/luglio 2021-
giugno/luglio 2022

Dati forniti da L. De Marco

TASSO POSITIVITA (%) HPV TIPO SPECIFICA REGIONE PIEMONTE

COLPOSCOPIA E FUP POST COLPOSCOPICO

	HPV16	HPV18	HPV31	HPV33	HPV35	HPV39	HPV45	HPV51	HPV52	HPV56	HPV58	HPV59	HPV66	HPV68
% POS COLPOSCOPIA	22,03	7,46	19,49	5,94	3,35	5,08	4,97	8,27	8,53	9,24	10,91	6,14	8,78	10,51
% POS FUP	16,79	5,55	21,08	4,51	2,92	5,46	5,20	7,83	10,36	9,19	9,45	6,30	7,86	13,67



Periodo osservazione giugno/luglio 2021-
giugno/luglio 2022

Dati forniti da L. De Marco

TAKE HOME MESSAGES

- I biomarcatori (o combinazioni di essi) forniranno probabilmente uno strumento efficace di perfezionamento del percorso di screening in termini di stratificazione del rischio e di miglioramento del percorso clinico e diagnostico
- mRNA e genotipizzazione → test primario (?)
- Genotipizzazione avrebbe il vantaggio di essere già in uso nella nostra regione
- Per il loro eventuale impiego bisogna aspettare le indicazioni che saranno fornite con la pubblicazione delle linee guida



Centro di Riferimento per l'Epidemiologia
e la Prevenzione Oncologica in Piemonte



S.S. FORMAZIONE PERMANENTE E AGGIORNAMENTO



Evento Formativo Residenziale

**CRPT-PROGRAMMA REGIONALE DI SCREENING PER IL CERVICOCARCINOMA
PREVENZIONE SERENA: LO SCREENING A PARTIRE DA PAROLE CHIAVE
- WORKSHOP 2022**

RINGRAZIAMENTI

Dott.ssa Laura De Marco
Dott.ssa Carla Contessa

