

# NOVITA' SUL LATO HPV

***Laura De Marco***

*S.S. Screening Cervicocarcinoma - Centro Unificato Screening Cervico Vaginale  
e  
S.C. Epidemiologia dei Tumori – CRPT U*

*AOU Città della Salute e della Scienza di Torino*

---

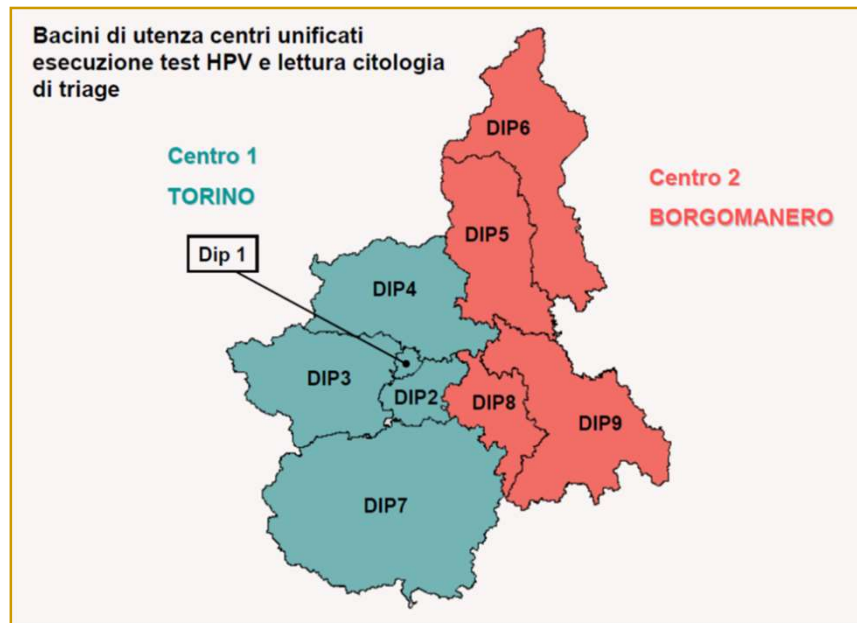
**PROGRAMMA REGIONALE DI SCREENING PER IL CERVICOCARCINOMA  
PREVENZIONE SERENA – WORKSHOP 2021**

**TORINO 21 DICEMBRE 2021**

# TEST UTILIZZATI IN REGIONE PIEMONTE

Regione Piemonte DGR 2157-05 del 23 aprile 2013 - Torino

Regione Piemonte DGR 10-7040 del 27 gennaio 2014 – Borgomanero



1 prelievo : { - test molecolare  
- citologia di triage



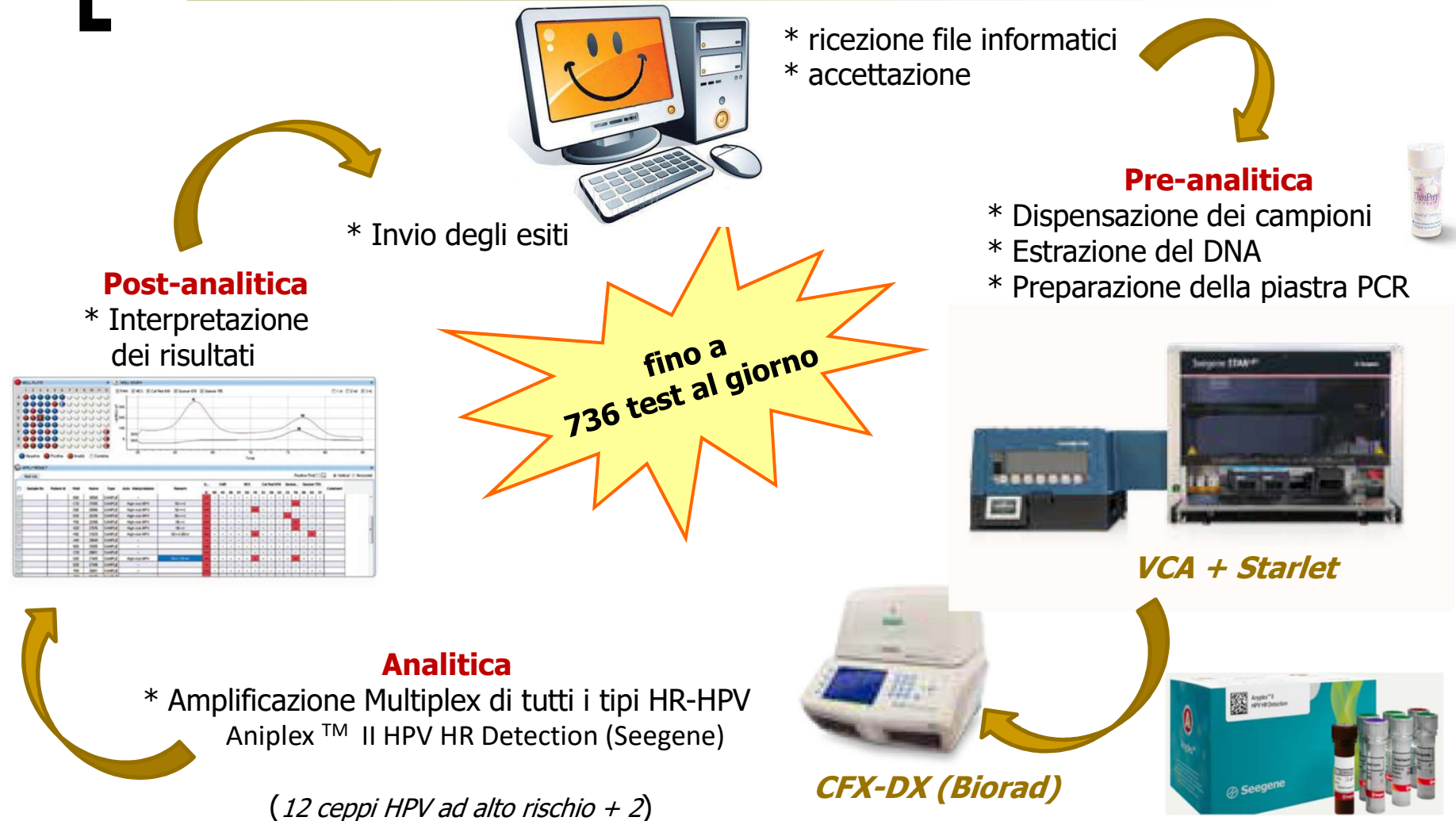
PreservCyt – ThinPrep (Hologic)

Test primario screening HPV (gara Regionale):

**Aniplex™ II HPV HR Detection (Seegene) → giugno 2021**

[prima Hybrid Capture 2 (Qiagen)]

# TEST HPV COME TEST PRIMARIO: FLUSSO OPERATIVO



# **RIPRODUCIBILITÀ E AFFIDABILITÀ MONITORAGGIO CON CDQ**

## **1. Confronto periodico intra-laboratorio**

- **Calibratori e controlli interni**
- **Percentuali positività ad HPV**

# TEST HPV COME TEST PRIMARIO: CONTROLLI DI QUALITA' INTRA-LABORATORIO

## CONTROLLI INTERNI FORNITI NEL KIT PER LA VALIDAZIONE DEL RISULTATO DEL TEST

### Positive control

*Controllo di adeguatezza del campione*

Name	FAM			HEX			Cal Red 610			Quasar 670			Quasar 705			Auto interpretation
	66	45	58	51	59	16	33	39	52	IC	35	18	56	68	31	
PC1	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	Positive Control (+)
PC2	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	Positive Control (+)
PC3	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	Positive Control (+)

## CONTROLLI DI PARTE TERZA CHE MIMANO IL FLUSSO DIAGNOSTICO DEL CAMPIONE



### ACCURUN 378 Series 5000

- ✓ use with laboratory tests that detect Human Papillomavirus (HPV) DNA in human cervical samples
- ✓ contains transfected cells with full-length episomal HPV16 DNA,
- ✓ Transfected cells are mixed with non-infected cultured human cells to mimic a patient sample.
- ✓ Supplied in single-use vials, no additional processing required.

# RIPRODUCIBILITÀ E AFFIDABILITÀ MONITORAGGIO CON CDQ

## 1. Confronto periodico intra-laboratorio

- Calibratori e controlli interni
- Percentuali positività ad HPV

## 2. Confronto periodico inter-laboratorio

- Scambio di campioni tra laboratori

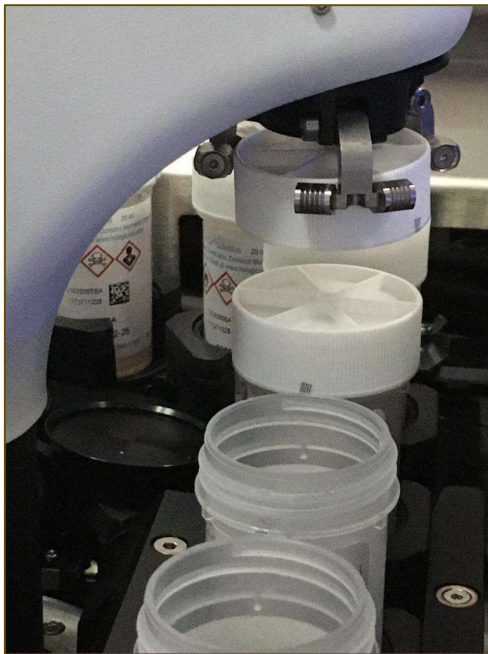
Iniziato l'invio di 4 campioni  
TO → BM  
- 1<sup>a</sup> invio: settembre  
- 2<sup>a</sup> invio: dicembre

## 3. Partecipazione a programmi VEQ (Valutazione Esterna Qualità)

- VEQ Nazionale Screening Cervicale - AOU Careggi di Firenze
- VEQ internazionale: QCMD (Quality Control for Molecular Diagnostics)

# ..... TEST HPV: ALCUNE ACCORTEZZE

**NON STRINGERE ECCESSIVAMENTE IL TAPPO DEL THIN PREP**



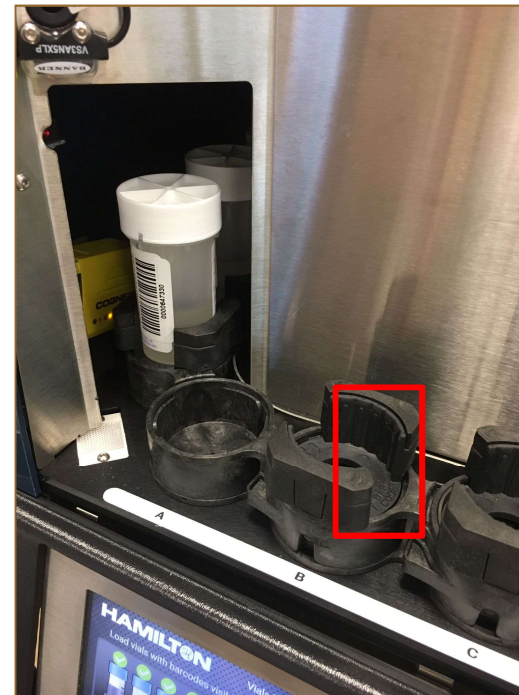
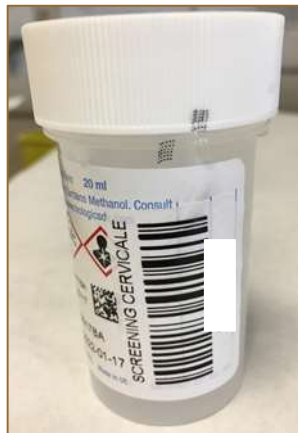
**BLOCCO DEL SISTEMA PER  
SFORZO DEL BRACCIO  
MECCANICO**



**ALLENAMENTO MANUALE  
DI TUTTI I CAMPIONI  
PERVENUTI**

## ..... TEST HPV: ALCUNE ACCORTEZZE

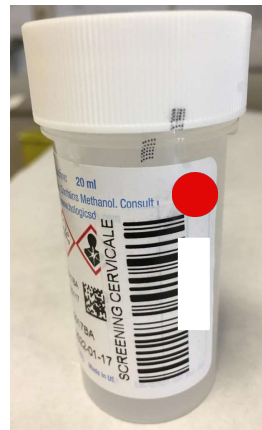
APPORRE L'ETICHETTA BARCODE IN VERTICALE



- ALLOGGIAMENTO DEL BOCCHETTO IN UNA CATENA
- LETTURA DEL BARCODE TRAMITE UN LASER:
  - IN CASO DI MANCATA LETTURA TUTTI I BARCODE DEVONO ESSERE RILETTI




# studio VALTRIHP : l'importanza del bollino rosso



- ✓ Solo 1<sup>a</sup> livello
  - No Follow up
  - No Ripetizione 1 anno
- ✓ Solo alle aderenti allo studio
- ✓ Solo 1 bollino per campione



# ...QUALI TEST HPV PER LO SCREENING?

 **NIH Public Access**  
**Author Manuscript**  
*Int J Cancer. Author manuscript; available in PMC 2010 February 1.*

Published in final edited form as:  
*Int J Cancer. 2009 February 1; 124(3): 516–520. doi:10.1002/ijc.24010.*

**Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women of 30 years and older**

C.J.L.M. Meijer<sup>\*</sup>, J. Berkhof<sup>\*\*</sup>, P.E. Castle<sup>#</sup>, A. Hesselink<sup>\*</sup>, E.L. Franco<sup>^</sup>, G Ronco<sup>\*\*\*</sup>, M. Arbyn<sup>###</sup>, F.X. Bosch<sup>##</sup>, J. Cuzick<sup>^^</sup>, J. Dillner<sup>^^^</sup>, D.A.M. Heideman<sup>\*</sup>, and P.J.F. Snijders<sup>\*</sup>

NIH-PA Author Manuscript

Nuovi Test Validati

Sensibilità per CIN2+ : > 90% Hybrid Capture 2

Specificità per CIN2+ : > 98% Hybrid Capture 2

# ...QUALI TEST HPV PER LO SCREENING?

supplemento 3/4 anno 34  
numero 2017

## EPIDEMIOLOGIA & PREVENZIONE

Rivista dell'Associazione italiana di epidemiologia

CON IL CONTRIBUTO DI  
Giuseppe Rossi, Gabriele Scortti,  
Claudio Angelini, Maria Arbyn,  
Luisa Baroni, Annalisa Bignardi,  
Marta Carli, Elvira Caporaso,  
Francesca Carrozzi, Luca Ciotti,  
Massimo Crotti, SA Crotti,  
Antonio Fedeli, Alberto Franchi,  
Bruno Giardiello, Anna Gallo Tin,  
Lisa Giordano, Petros Kaniaris,  
Chris Kirk, Maria Carla Nardelli,  
Raffaele Napolitano, Davide Perigo,  
Vito Rocco, Stefania Ruffino,  
Anna Sabino, Nerone Sgarbi,  
Maurizio Turchi, Peter F.UTURE,  
Cristina Vanni, Nicola Vanni,  
Marco Zappalà, Mariela Zotti,  
Paolo Zorzi

**HTA REPORT**

HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT  
**RICERCA DEL DNA DI PAPILLOMAVIRUS UMANO (HPV)  
COME TEST PRIMARIO PER LO SCREENING  
DEI PRECURSORI DEL CANCRO DEL COLLO UTERINO**

HPV DNA BASED PRIMARY SCREENING  
FOR CERVICAL CANCER PRECURSORS

pubblicazione del 2012

**“RACCOMANDAZIONI SUL TEST HPV...”**  
Documento approvato al convegno GISCi 2017 e Executive Summary 2019

**TEST HPV VALIDATI PER LO SCREENING DEL CARCINOMA DELLA CERVICЕ UTERINA**

- Documento di presentazione
  - o attività e modalità di lavoro
- Rapporto N. 6

22 marzo 2021

**Società GISCi**  
*(Gruppo Italiano Screening Cervicocarcinoma)*

## ...DAL DOCUMENTO GISCI

### 4

#### IL TEST MOLECOLARE HPV DNA NELLO SCREENING

Nello screening cervicale il test HPV può essere usato come test di screening primario, come test di triage per ASC-US (e LSIL nelle donne >35 anni), e nel follow-up delle pazienti trattate per lesioni  $\geq$ CIN2-3. In qualsiasi contesto avvenga, il test HPV utilizzato deve essere validato per lo screening **(12, 8)**.

Nello screening la ricerca di HPV DNA rappresenta un test di rischio oncogeno ed i test molecolari applicabili in un contesto di screening devono avere una sensibilità e una specificità clinica per lesioni di alto grado conformi alle raccomandazioni fatte dal gruppo di esperti internazionali **(12)**. Nello screening, la performance del test HPV non deve essere misurata su una maggior capacità di individuare poche copie virali (elevata sensibilità analitica) ma sulla capacità di evidenziare le infezioni da HPV clinicamente rilevanti (elevata sensibilità clinica). Per l'elenco aggiornato dei test validati si rinvia al documento GISCI-ONS "Test HPV validati per lo screening del carcinoma della cervice uterina" (aggiornato a cadenza annuale) **(13)**.

Il sistema utilizzato deve essere in grado di individuare tutto il gruppo di HPV ad alto rischio (HR-HPV: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) **(1)** come pool, mentre la genotipizzazione tipo specifica, anche parziale, non è inserita nell'attuale protocollo.

Oltre alle caratteristiche del test, è importante tener conto delle caratteristiche analitiche e preanalitiche nonché del numero di esami che possono essere eseguiti.

**NON test virale  
MA test di Rischio oncogeno**

**Referto dello screening: esito del test HPV senza indicazione dei genotipi rilevati**



**...QUALI OPPORTUNITA' PER IL  
DATO DELLA GENOTIPIZZAZIONE....**

# ...DAI WEBINAR GISCI



## Webinar GISCI

Focus sui biomarcatori: stato della ricerca, approfondimenti e prospettive per la possibile introduzione nei protocolli di screening cervicale



Giovedì 19 Novembre – ore 16.00-18.30

### Sessione 1

16.15 - 16.25 Biomarcatori e screening cervicale: metanalisi delle evidenze scientifiche  
*Francesco Venturelli*

16.25 - 16.35 Ruolo della genotipizzazione HPV  
*Francesca Carozzi*

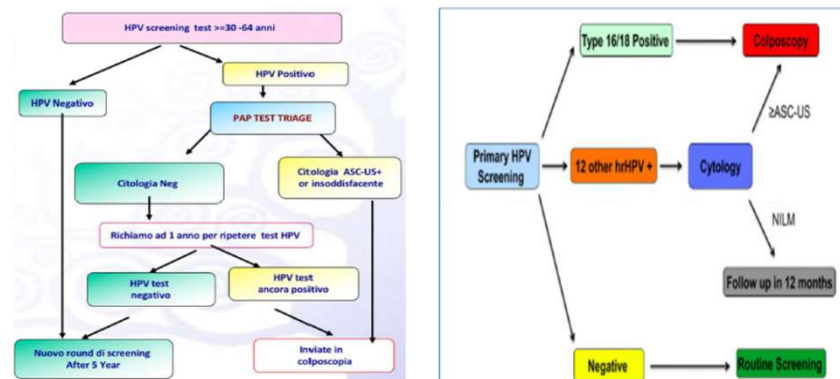
16.35 - 16.45 Valutazione del rischio correlato al Genotipo HPV  
*Annarosa del Mistro*

16.45 - 17.15 Discussione sessione 1  
moderatori *Elena Burroni, Debora Canuti, Anna Gillio Tos*

## Screening - Dove siamo ora

Protocollo Italiano in accordo a LL.GG.EE 2015

Protocollo Americano FDA



F. CAROZZI 2020

Studio NTCC. Genotipizzazione di 2.255 campioni hrHPV+. Sulla base dei valori di VPP per CIN2+ e CIN3+ (baseline e 3 anni FU), è stato determinato un ranking gerarchico, che ha permesso di suddividere i tipi HPV in 3 clusters

cluster	genotipo	PPV (%) CIN2+	cluster	genotipo	PPV (%) CIN3+
A	HPV33	22,39	A	HPV33	11,94
	HPV16	15,81		HPV16	8,78
	HPV35	15,82		HPV35	8,87
B	HPV31	13,99	B	HPV58	8,10
	HPV52	13,51		HPV59	7,80
	HPV18	12,68		HPV68	7,58
	HPV59	12,46		HPV31	6,43
	HPV58	12,00		HPV18	5,93
C	HPV39, HPV51, HPV56, HPV45, HPV68	11,64-9,61	C	HPV39, HPV45, HPV51, HPV56	5,51-4,57

Questi sono i dati al baseline. Il cluster A si conferma anche nell'analisi longitudinale.

Del Mistro et al, Int J Cancer 2018;143:333-342

da: A. Del Mistro

- ✓ *Modificazione dei protocolli e linee guida – Gruppo lavoro GISCI*
- ✓ *Linee Guida sui Biomarcatori*
- ✓ *Usati in combinazione con altri biomarcatori (citologia)*
- ✓ *HPV18: - > associazione con Ca, soprattutto AdenoCa, - spesso endocervicali, difficili rilevare colposcopia*

# **...DALLE LINEE GUIDA CONDIVISE**

**Linee guida condivise per la prevenzione del carcinoma della cervice uterina.**  
**Raccomandazioni per la gestione delle donne in follow-up post trattamento per CIN2 e CIN3**

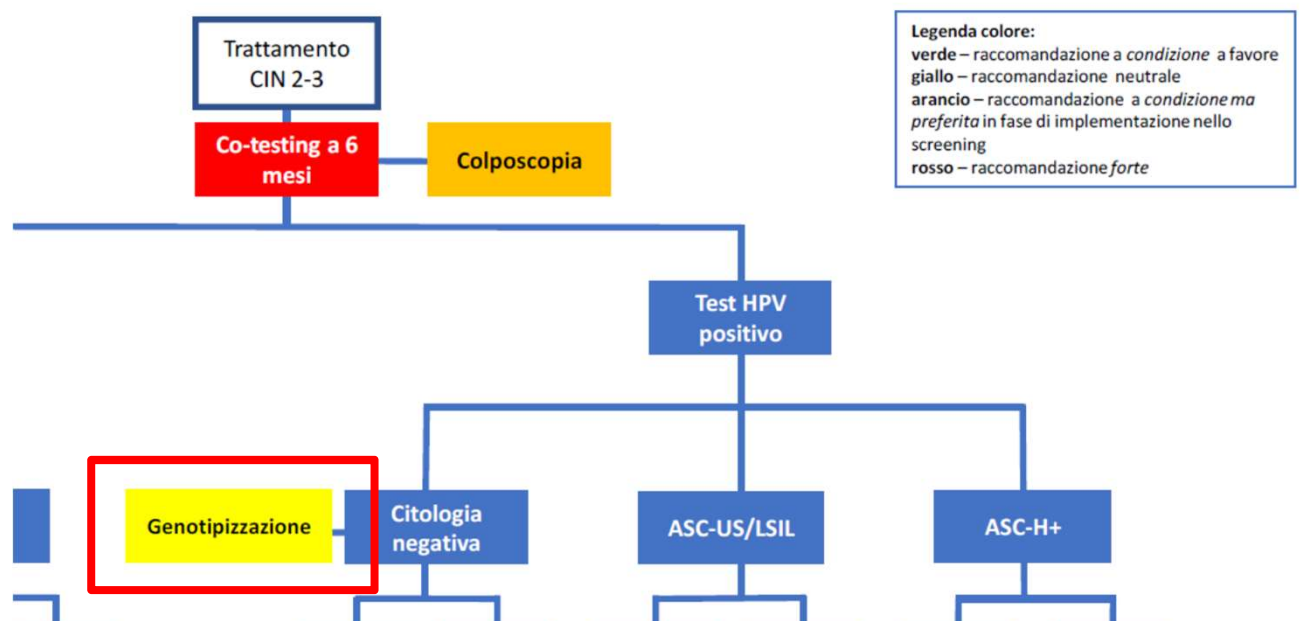
**Raccomandazioni pubblicate nel Sistema Nazionale Linee Guida**

**Roma, 14 ottobre 2021**

GISCi in collaborazione con AIO, AOGOI, SIAPEC-IAV, SICI, SICPCV, SIGO, SItI, SIV-ISV

Il presente documento riguarda le raccomandazioni sul tema del follow-up post trattamento di lesioni cervicali CIN2-CIN3.  
La raccomandazione sul tema del vaccino post trattamento è stata approvata in luglio 2020 e resa disponibile sul sito SNLG.

# ...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.





**...SULLA BASE DI QUESTE RIFLESSIONI:  
GENOTIPIZZAZIONE....**

**....SE NON ORA QUANDO?**

***GRAZIE.....***

***.... PER L'ATTENZIONE***

***....COME SEMPRE PER LA VOSTRA COLLABORAZIONE***

---

**PROGRAMMA REGIONALE DI SCREENING PER IL CERVICOCARCINOMA  
PREVENZIONE SERENA – WORKSHOP 2021**

**TORINO 21 DICEMBRE 2021**