

EFFICACIA ED EVENTUALE ASSOCIAZIONE CON BIOMARCATORI

De Marco L^{1,2*}, Allia E², Larato C³, Rizzolo R³, Trevisan M¹, Caprioglio A³, Segnan N³, Ghiringhelo B^{2,4}, Sapino A², Ronco G³, Gillio-Tos A^{1,2}

¹ Epidemiologia dei Tumori- CeRMS- Università di Torino; ² Centro Unificato Screening Cervico-Vaginale, AO Città della Salute e della Scienza - SGAS, Torino; ³ Centro per la Prevenzione Oncologica, Torino; ⁴ AO Città della Salute e della Scienza Presidio OIRM-S. Anna, Torino

INTRODUZIONE

Nel 2010 è stato avviato in 3 centri del Nord-Italia (Torino, Trento, Reggio-Emilia) uno Studio Pilota per la valutazione dell'applicazione del test HPV ad alto rischio (hr-HPV) come test primario per lo screening del tumore cervicale.

Lo studio prevede l'invito delle donne di età compresa tra 35 e 64 anni, randomizzate in base all'anno di nascita ad eseguire la citologia convenzionale o il test hr-HPV.

L'algoritmo dello studio prevede la ripetizione del solo test hr-HPV dopo 1 anno se la donna ha un esito di hr-HPV positivo e citologia negativa.

Dati sulla clearance e persistenza virale e sulla efficacia della ripetizione del test hr-HPV ad 1 anno sono tuttora sporadici.

OBIETTIVI

Scopo dello studio è valutare, per il centro di Torino:

- il potenziale di clearance dell'infezione da hr-HPV in 12 mesi in donne con citologia negativa
- la percentuale di donne che in 12 mesi di persistenza dell'infezione presenta lesione
- la distribuzione dei genotipi virali nelle donne con 2 HPV positivi e presenza di lesione
- il VPP della ripetizione del test HPV a 1 anno nella detection rate di CIN2+
- i VPP e VPN dell'analisi per p16INK4a/Ki67 al momento del secondo test HPV positivo.

RISULTATI

ADESIONE ALLA RIPETIZIONE AD 1 ANNO E hr-HPV CLEARANCE E PERSISTENZA

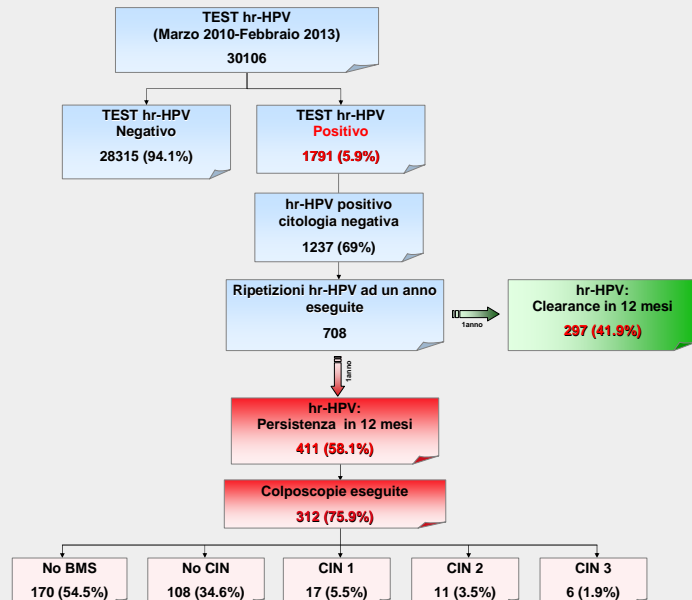
> 708 donne hr-HPV positivo e citologia di triage negativa hanno ripetuto il test hr-HPV dopo 12 mesi

↪ **adesione** al secondo test: **90.7%** (calcolata sulle donne che hanno eseguito il primo test entro aprile 2011)

> in 297 (41.9%) donne si osserva la **clearance dell'infezione**

> in 411 (58.1%) donne **l'infezione persiste**.

↪ **312** colposcopia eseguite : **17/312 (5.4%)** donne hanno **lesioni CIN2+**



p16INK4a/Ki67 IN DONNE hr-HPV POSITIVE CHE RIPETONO A 1 ANNO

	CIN2	CIN3	NO LESIONE	TOTALE
p16 ^{INK4a} /Ki67 positivo	0	3	12	15
p16 ^{INK4a} /Ki67 negativo	1	0	14	15
p16 ^{INK4a} /Ki67 nd	10	3	2	15
TOTALE	11	6	28	45

METODI

- test HPV utilizzato: Hybrid Capture 2, Digene-Qiagen, Hilden, Germany
- le donne che al reclutamento risultano hr-HPV positive e citologia normale sono re-invitate a un anno di distanza per ripetere il test HPV e inviate in colposcopia solo se esso permane positivo.
- allestimento di una banca biologica → richiesto alla donna il consenso al momento del prelievo.
- la genotipizzazione dei ceppi HPV è stata eseguita mediante Digene HPV Genotyping RH kit (Qiagen),
- l'analisi di p16INK4a/Ki67 in immunocitochimica è stata eseguita mediante CINtec@PLUS Kit (Roche, Germany).

DISTRIBUZIONE DEI GENOTIPI VIRALI NELLE DONNE CON HPV POSITIVO ALLA RIPETIZIONE A 1 ANNO

La genotipizzazione è stata eseguita su campioni conservati in banca biologica di 45 donne hr-HPV positive alla ripetizione del test ad 1 anno di cui:

> 17 con diagnosi di CIN2+ (11 CIN2 e 6 CIN3):

↪ le **CIN2+** hanno come ceppo prevalente **HPV16 (8/17, 47%)**, e uguale distribuzione (<20%) per gli altri HPV.

> un campione di 28 donne con hr-HPV positivo e **assenza di lesioni**:

ceppo prevalente **HPV16 (8/28, 29%)**

CIN 2 (N= 11)

N° ID	Tipizzazione baseline	Tipizzazione retesting 1 anno
#4	HPV 16, 18	HPV 16, 18
#5	HPV 16	HPV 16
#6	HPV 52, 66	HPV 52
#7	HPV 31	HPV 31
#8	HPV 18, 52	HPV 52
#9	HPV 16	HPV 16
#10	HPV 33	---
#11	HPV 33	HPV 33
#14	HPV 16	HPV 16
#17	HPV 16	HPV 16
#19	HPV 82	HPV 16,45

CIN 3 (N= 6)

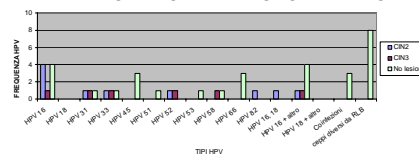
N° ID	Tipizzazione al baseline	Tipizzazione retesting 1 anno
#1	HPV 33	HPV 33
#2	HPV 58	HPV 58
#3	HPV 16	HPV 16, 68, 82
#12	---	HPV 52
#13	HPV 31	HPV 31
#18	HPV 16	HPV 16

Concordanza dei 2 test hr-HPV (baseline e retesting) per:

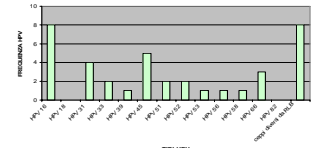
- CIN2+: 93%
- no lesioni: 90%
- overall: 91%

*: campione non disponibile per non consenso alla banca biologica

FREQUENZA DEI TIPI DI HPV RILEVATI NELLE DONNE CHE RIPETONO A 1 ANNO



FREQUENZA DEI TIPI DI HPV NELLE DONNE CHE RIPETONO A 1 ANNO SENZA LESIONE



VPP E VPN

TEST HPV RIPETIZIONE A 1 ANNO

> Il **VPP** della ripetizione del test HPV nella detection rate di **CIN2+ è 6.2%** (dati preliminari)

p16/Ki67 COME TRIAGE DOPO TEST hr-HPV POSITIVO A 1 ANNO

- Il **VPP** dell'over-espressione di **p16INK4a/Ki67** al secondo test HPV positivo è pari a **20%**,
- il **VPN** è pari a **93.33%**.

CONCLUSIONI

- I dati supportano la rilevanza del monitoraggio annuale delle donne HPV positive per la rilevazione precoce di lesioni di alto grado.
- L'utilizzo dell'analisi di p16INK4a/Ki67 in donne con HPV positivo alla ripetizione ad 1 anno aumenta la specificità diagnostica e il PPV.
- I nostri dati non evidenziano una correlazione tra lesione CIN2+ e uno o più ceppi di HPV. Infatti HPV16 risulta prevalente sia nelle donne con lesioni CIN2+ sia in quelle che, dopo un anno, non presentano lesioni.