

## EFFICACIA ED EVENTUALE ASSOCIAZIONE CON BIOMARCATORI

De Marco L<sup>1,2\*</sup>, Allia E<sup>2</sup>, Larato C<sup>3</sup>, Rizzolo R<sup>3</sup>, Trevisan M<sup>1</sup>, Caprioglio A<sup>3</sup>, Segnan N<sup>3</sup>, Ghiringhella B<sup>2,4</sup>, Sapino A<sup>2</sup>, Ronco G<sup>3</sup>, Gillio-Tos A<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Epidemiologia dei Tumori- CeRMS- Università di Torino; <sup>2</sup> Centro Unificato Screening Cervico-Vaginale, AO Città della Salute e della Scienza - SGAS, Torino; <sup>3</sup> Centro per la Prevenzione Oncologica, Torino; <sup>4</sup> 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:

1. il potenziale di clearance dell'infezione da hr-HPV in 12 mesi in donne con citologia negativa
2. la percentuale di donne che in 12 mesi di persistenza dell'infezione presenta lesione
3. la distribuzione dei genotipi virali nelle donne con 2 HPV positivi e presenza di lesione
4. il VPP della ripetizione del test HPV a 1 anno nella detection rate di CIN2+
5. 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

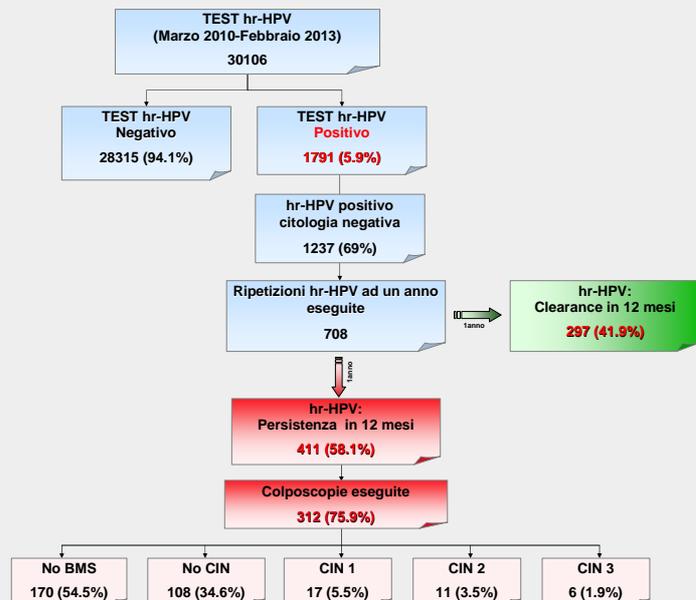
> 708 donne hr-HPV positivo e citologia di triage negativa hanno ripetuto il test hr-HPV dopo 12 mesi

↪ **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 <sup>INK4a</sup> /Ki67 positivo	0	3	12	15
p16 <sup>INK4a</sup> /Ki67 negativo	1	0	14	15
p16 <sup>INK4a</sup> /Ki67 nd	10	3	2	15
<b>TOTALE</b>	<b>11</b>	<b>6</b>	<b>28</b>	<b>45</b>

### 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)

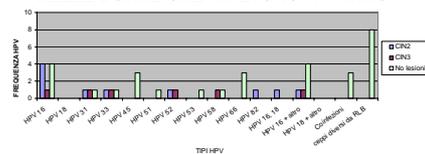
N° ID	Tipizzazione al baseline	Tipizzazione retesting 1 anno
#1	HPV 33	HPV 33
#2	HPV 58	HPV 58
#3	HPV 16	HPV 16, 68, 82
#12	---	HPV 52
#13	HPV 31	HPV 31
#18	HPV 16	HPV 16

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

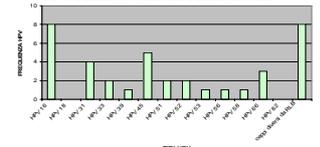
- > CIN2+: 93%
- > no lesioni: 90%
- > overall: 91%

\*: 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.