



26 NOVEMBRE 2024

SALA "20 MAGGIO 2012" TERZA TORRE
VIALE DELLA FIERA 8, BOLOGNA

Impatto della genotipizzazione sul programma di screening

Annarosa Del Mistro

Istituto Oncologico Veneto IOV-IRCCS, Padova



Biomarcatori nello screening cervicale con test HPV
→ LG pubblicata 29/08/2024

Quesiti e raccomandazioni

1. In donne con test HPV positivo persistente al controllo a 12 mesi, dovrebbe essere utilizzato un triage citologico vs. invio diretto in colposcopia?

Conditional for either the intervention or the comparison

2. In donne HPV positive, dovrebbe essere utilizzata la doppia colorazione p16/ki67 vs la Citologia Pap come test di triage?

Conditional for either the intervention or the comparison

3. In donne HPV positive, dovrebbe essere utilizzata la genotipizzazione parziale (HPV16/18) in aggiunta alla Citologia Pap vs la sola Citologia Pap come test di triage?

Conditional for either the intervention or the comparison

4. In donne HPV positive, dovrebbe essere utilizzata la genotipizzazione estesa in aggiunta alla Citologia Pap vs la sola Citologia Pap come test di triage?

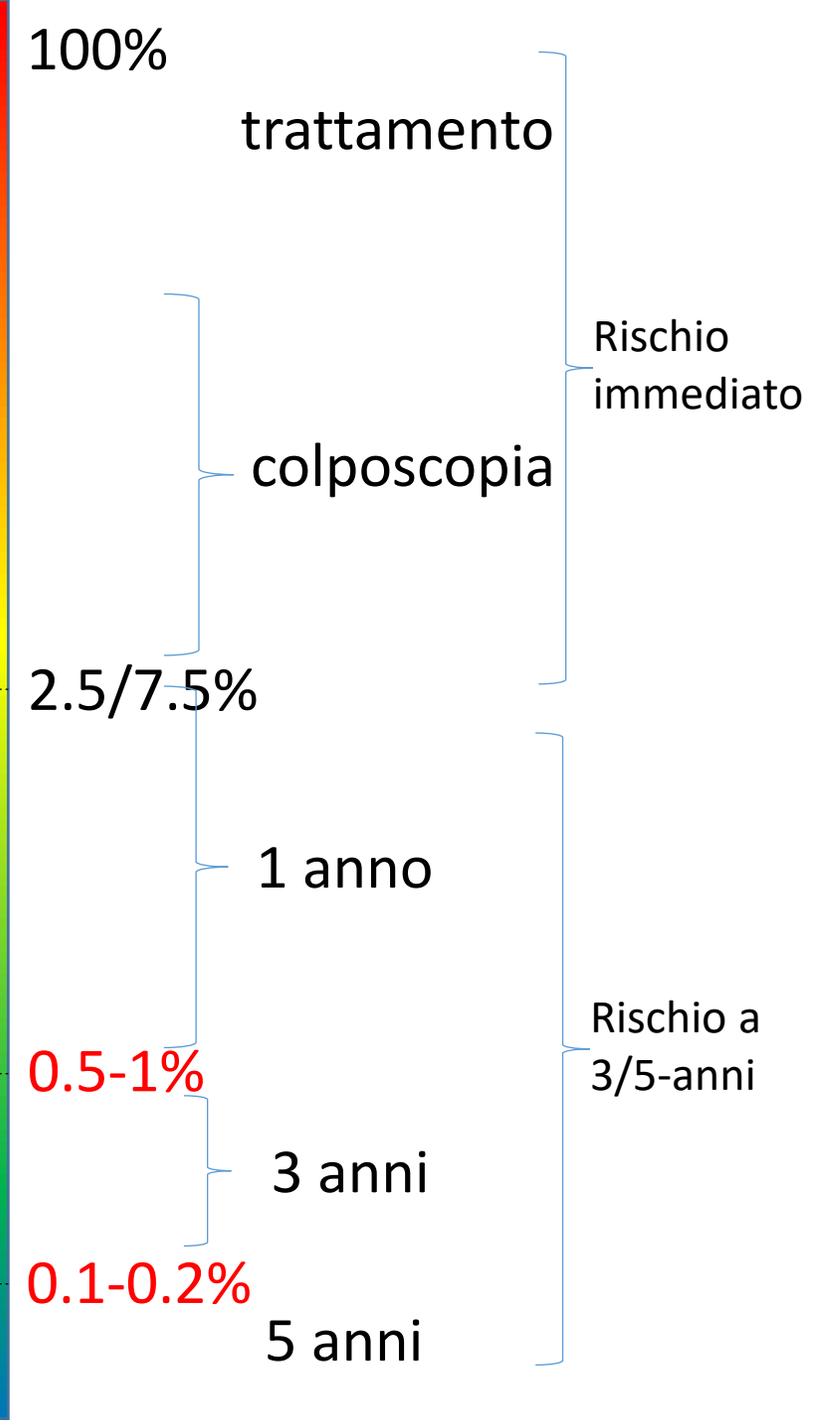
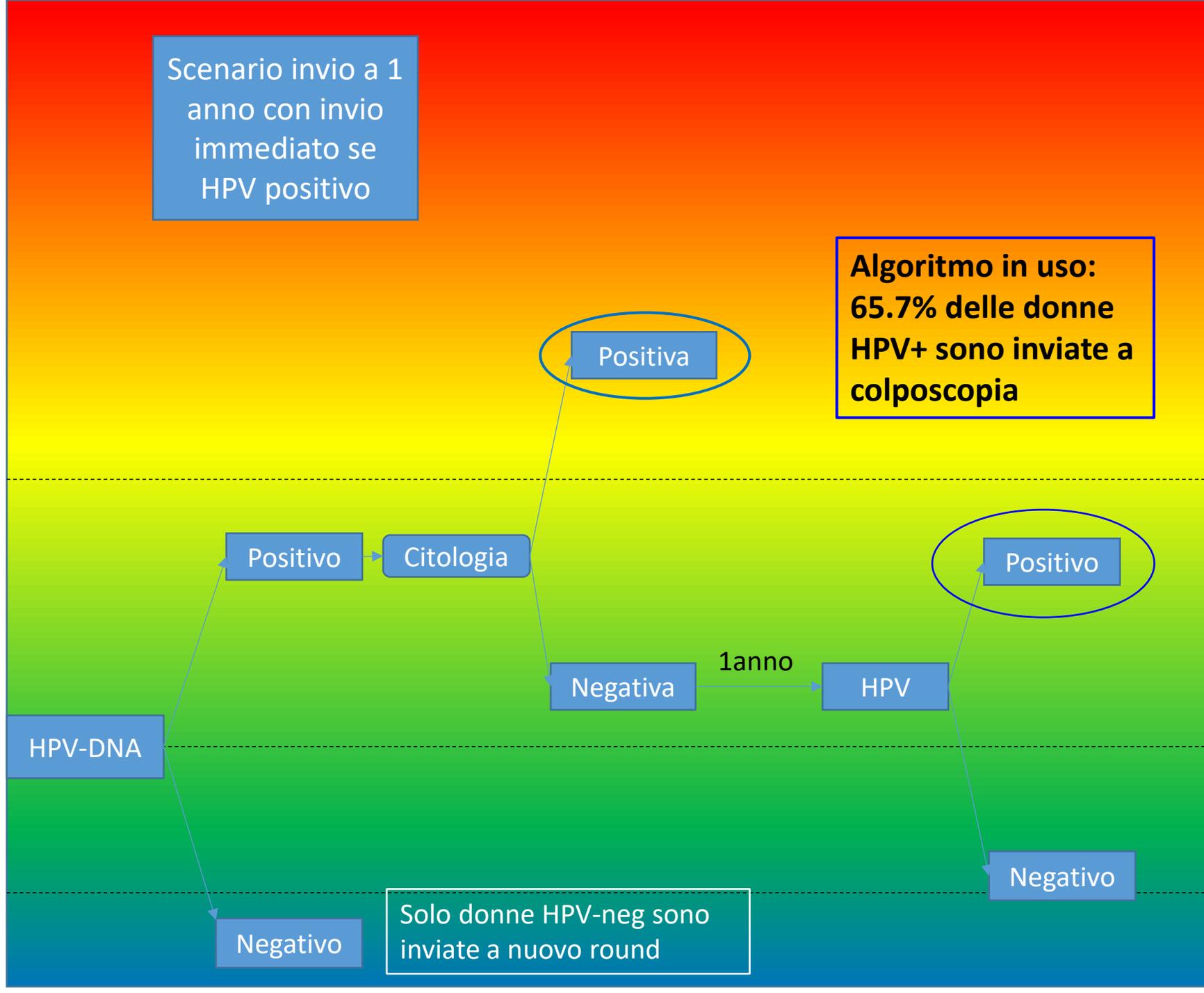
Conditional for the intervention

5. In donne HPV positive, dovrebbe essere utilizzata la genotipizzazione estesa in aggiunta alla doppia colorazione p16/ki67 vs la sola Citologia Pap come test di triage?

Conditional for the intervention

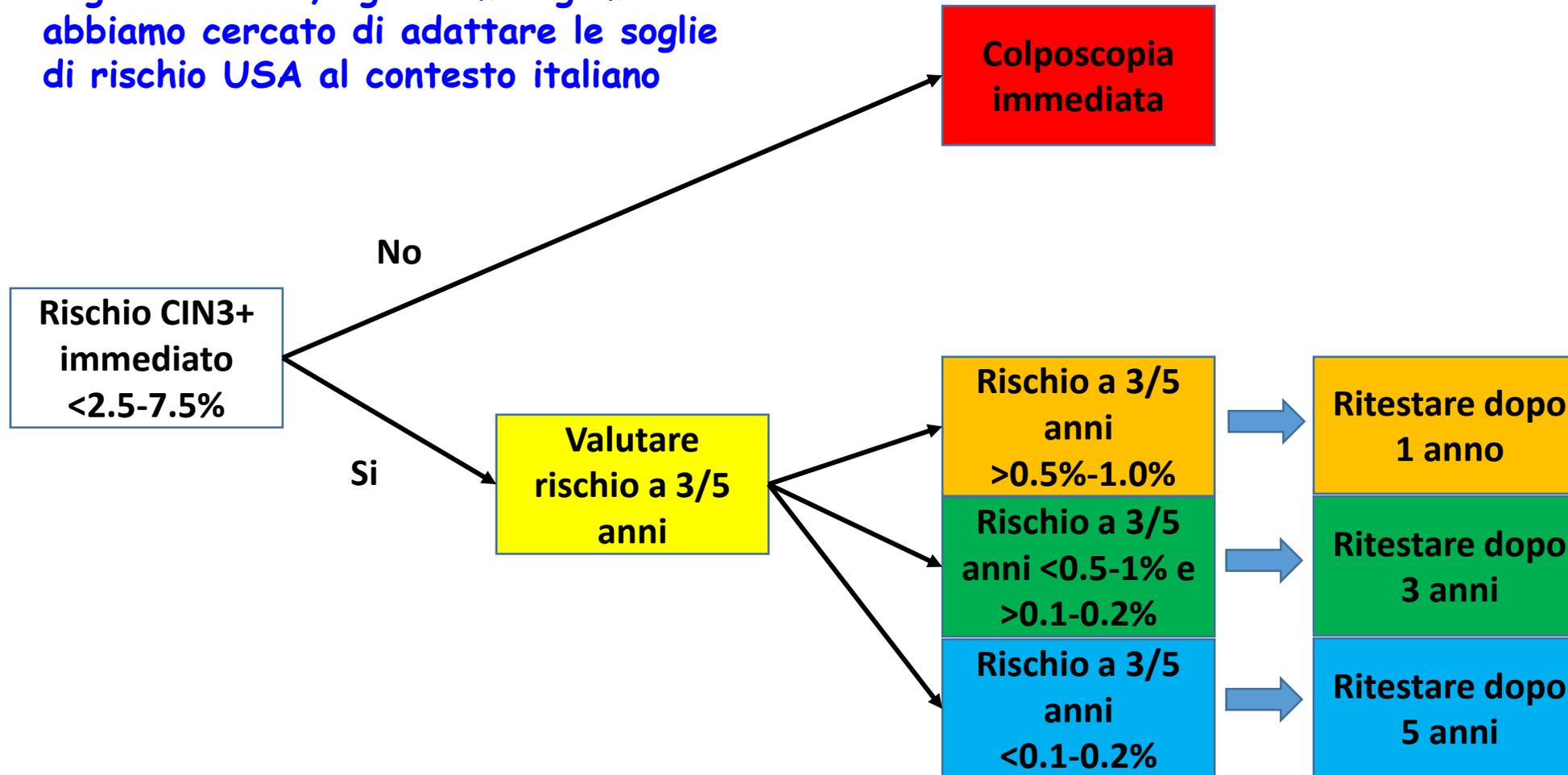
Scenario invio a 1 anno con invio immediato se HPV positivo

Algoritmo in uso: 65.7% delle donne HPV+ sono inviate a colposcopia



Soglie di rischio adottate nelle LLGG

→ siamo partiti dal principio
«uguale rischio, uguale management» e
abbiamo cercato di adattare le soglie
di rischio USA al contesto italiano



Aspetti clinici

nello sviluppo di raccomandazioni su biomarcatori di triage

- Ogni biomarcatore può essere valutato in **diversi algoritmi/scenari**
- La tipizzazione e combinazioni di biomarcatori possono produrre una **stratificazione del rischio molto accurata**, superiore rispetto ai protocolli di gestione proponibili
- **Dobbiamo bilanciare principalmente tre fattori:**
 - 1- % di donne HPV-pos riferite a colposcopia (immediata o a 1 anno) → **efficienza e sicurezza** (rischio di sovra-trattamento in colposcopie a basso PPV)
 - 2- rischio di non adesione delle donne inviate a successivi controlli → **efficacia** nella prevenzione dei cancri
 - 3- numero di episodi di screening → **accettabilità**

Genotipizzazione HPV

Storia naturale dell'infezione HPV cervicale

Dati epidemiologici di associazione fra tipo HPV e lesione

→ Tipi hrHPV diversi hanno diverso potenziale oncogeno

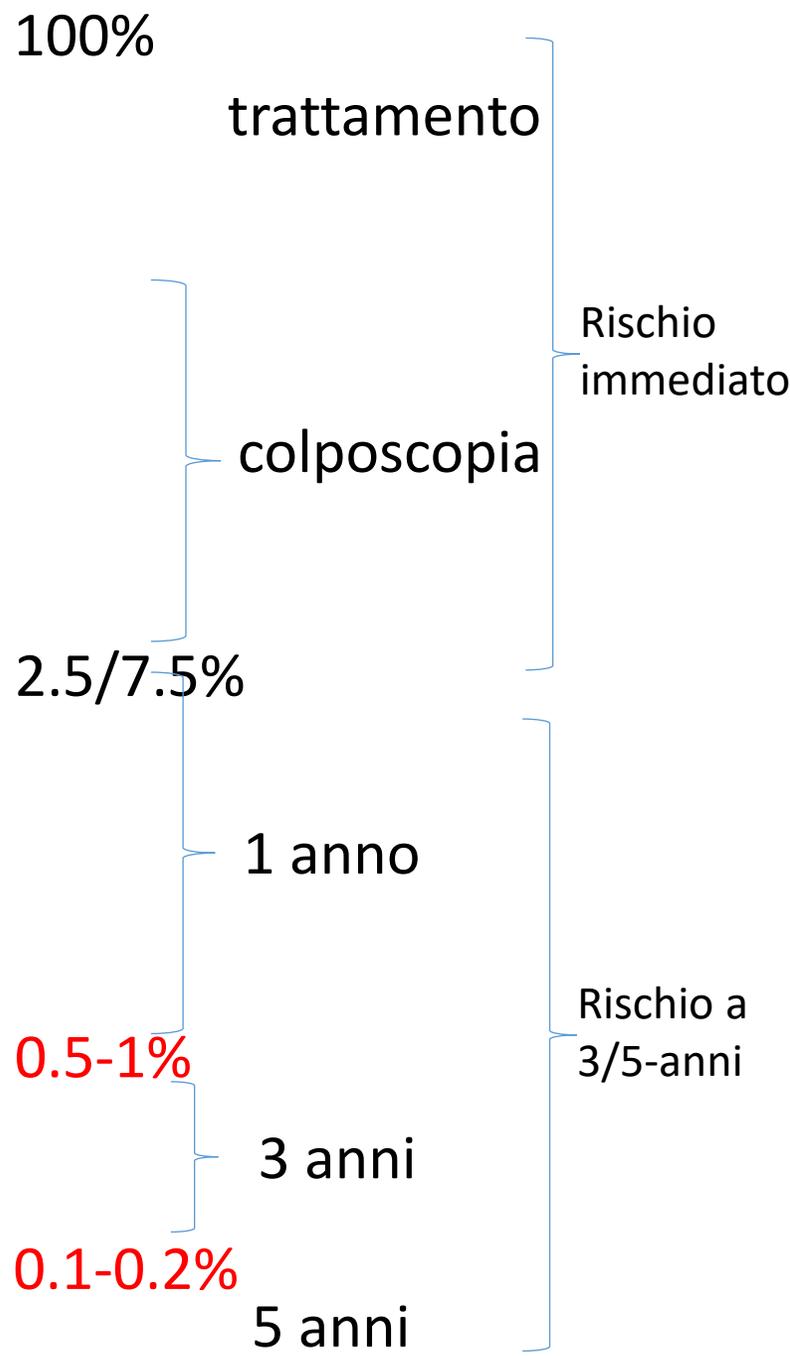
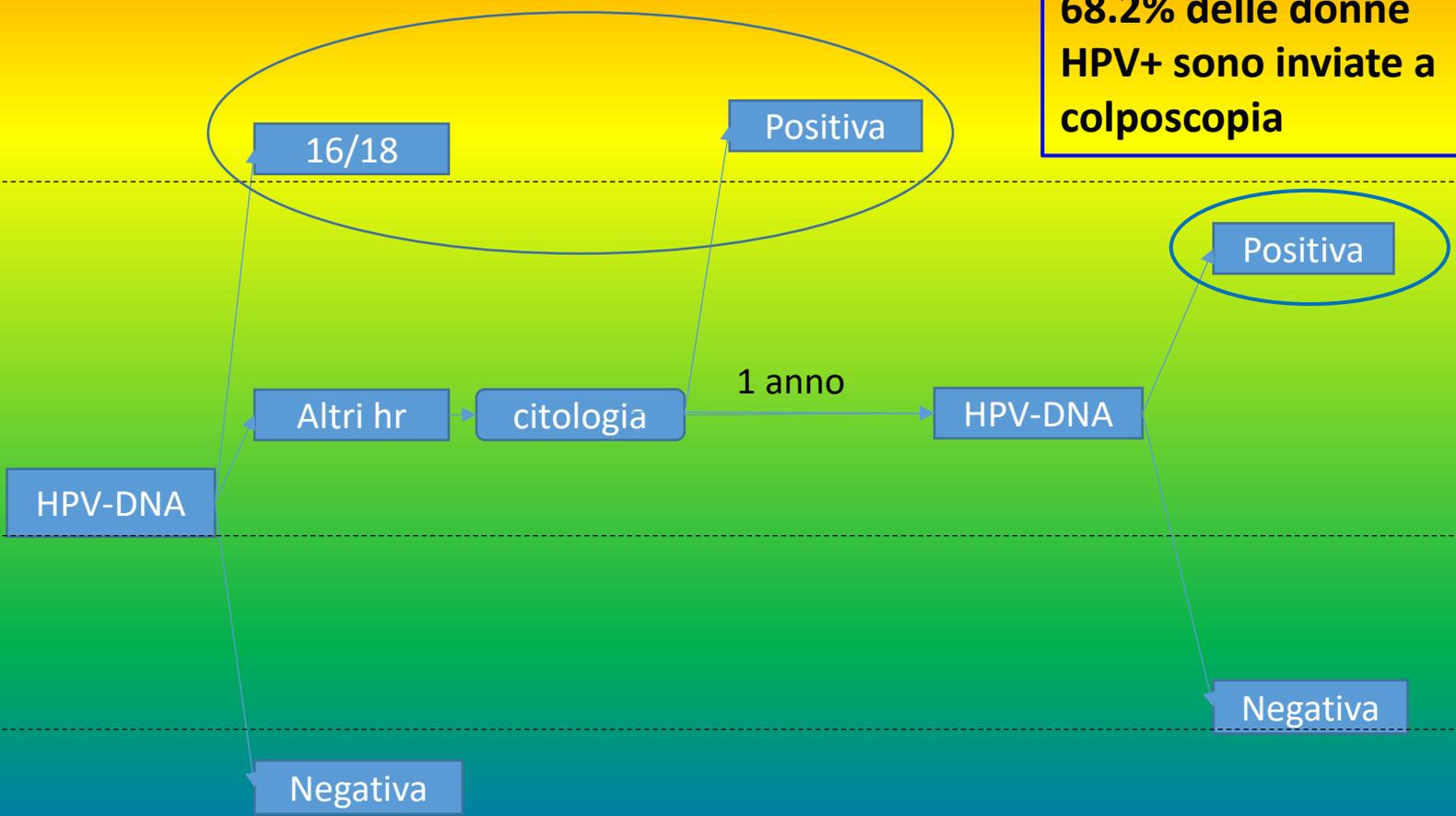
Rischio alto	Rischio intermedio	Rischio basso
HPV 16-18	HPV 31-33-35-45-52-58	HPV 39-51-56-59-66-68

In caso di test hrHPV ripetutamente positivi, la genotipizzazione estesa permette di distinguere fra persistenza con lo stesso tipo e nuova infezione con un tipo diverso (utile nel follow up)

Tipizzazione parziale in aggiunta alla citologia Vs Citologia

QUESITO 3

Usando la genotipizzazione parziale (16/18), 68.2% delle donne HPV+ sono inviate a colposcopia



QUESITO 3 - GENOTIPIZZAZIONE PARZIALE HPV16/HPV18

La tipizzazione parziale con invio in colposcopia delle donne con infezione HPV16 e/o HPV18 indipendentemente dalla citologia può essere adottata.

Comporta un piccolo aumento dell'invio totale in colposcopia (con riduzione del VPP) e un minor numero di episodi, c'è un maggiore consumo di risorse (aumento colposcopie non compensato da riduzione episodi).

Fattibile con test primario che fornisce il dato. Impatto organizzativo.

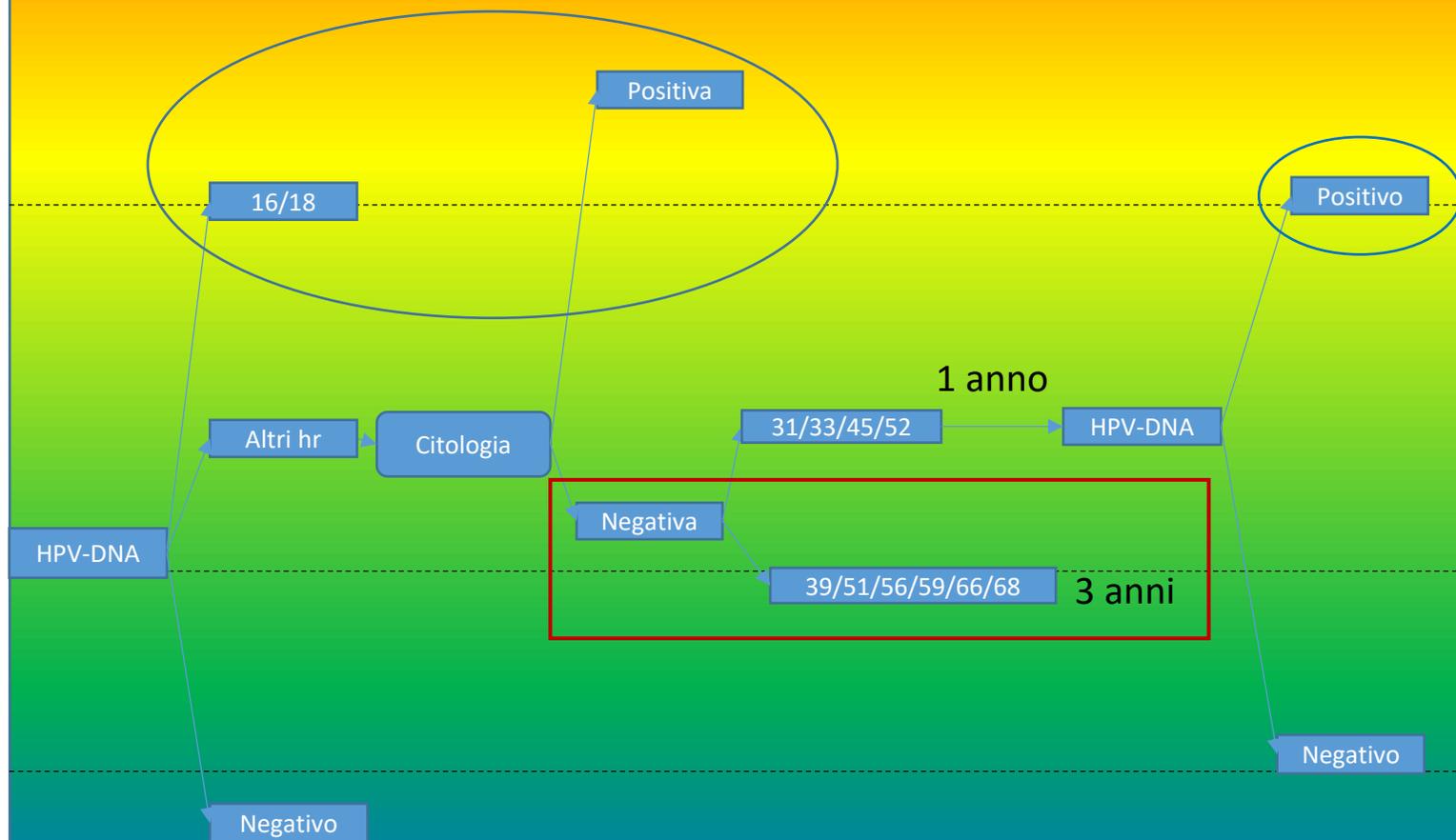
QUESITO 4 - GENOTIPIZZAZIONE ESTESA E CITOLOGIA

in base ai tre possibili esiti citologici (NEG, LSIL, HSIL) e ai tre distinti (per rischio) gruppi di tipi HPV (alto, intermedio, basso), abbiamo nove possibili combinazioni, e due possibili scenari da confrontare (1. cito+/cito-; 2. tutte le nove combinazioni)

	HPV 16-18	HPV 31-33-35-45-52-58	HPV 39-51-56-59-66-68
Cito alto grado	Colposcopia (VPP 36%)	Colposcopia (VPP 19%)	Colposcopia (VPP 22%)
Cito basso grado	Colposcopia (VPP 5,5%)	Colposcopia (VPP 3,1%)	1 anno (VPP 1,1%)
NILM	Colposcopia (VPP 3,4%)	Invio a 1 anno (VPP 1,5%)	Invio a 3 anni (rischio 0,4%)

Tipizzazione estesa in aggiunta alla citologia Vs Citologia

QUESITO 4a



100%

trattamento

60%

colposcopia

Rischio immediato

2.5/7.5%

1 anno

Rischio a 3/5-anni

0.5%

3 anni

0.1-0.2%

5 anni

QUESITO 5 - - GENOTIPIZZAZIONE ESTESA E p16/ki67

in base ai due possibili esiti della doppia colorazione p16/ki67 (NEG, POS) e ai tre distinti (per rischio) gruppi di tipi HPV (alto, intermedio, basso), abbiamo sei possibili combinazioni

	HPV 16-18	HPV 31-33-35-45-52-58	HPV 39-51-56-59-66-68
p16/ki67 positiva	Colposcopia (VPP 17,3%)	Colposcopia (VPP 6,7%)	Colposcopia (VPP 4,2%)
p16/ki67 negativa	Invio a 1 anno (VPP 1,2%)	Invio a 1 anno (VPP 1,1%)	Invio a 3 anni (rischio 0,5%)

QUESITI 4 e 5

La tipizzazione estesa in aggiunta alla citologia e/o alla doppia colorazione p16/ki67, con invio a tre anni delle donne negative al test morfologico (citologia o p16/ki67) e positive solo per genotipi a basso potenziale oncogeno (HPV39, HPV51, HPV56, HPV59, HPV66, HPV68), è la strategia più vantaggiosa in termini di riduzione di colposcopie e di episodi e ritenuta dal panel sufficientemente sicura (riduzione rischio CIN3+).

Fattibile se test primario fornisce la tipizzazione estesa. Impatto organizzativo.

Impatto della genotipizzazione estesa sui fattori chiave dello screening

- **Efficienza e sicurezza**

stratifica in modo molto preciso il rischio nelle donne HPV-pos

- intensità dello screening maggiore nelle donne a rischio più elevato
- intensità dello screening minore nelle donne a rischio meno elevato
- miglior bilanciamento fra benefici e danni

- **Efficacia**

maggior protezione e maggior costo-efficacia

- maggior numero di tumori prevenuti
- migliori risultati con le stesse risorse / stessi risultati con minori risorse

- **Accettabilità**

diversa fra operatori/decisioni e donne

Impatto organizzativo conseguente all'introduzione di biomarcatori/genotipizzazione

- **Aumento del numero e/o della complessità degli algoritmi/scenari**
 - Necessità di aggiornare i gestionali di screening
 - Formazione degli operatori
- **Aumento dei costi**
 - Disponibilità della genotipizzazione nel test primario validato = no costi aggiuntivi
 - Test p16/ki67 comporta un costo aggiuntivo
- **Aumento del numero di colposcopie e/o episodi**
 - Possibile bilanciamento
 - Applicabilità legata alla situazione locale

Impatto sulle donne conseguente all'introduzione di biomarcatori/genotipizzazione

- **Aumento del numero e/o della complessità degli algoritmi/scenari**
 - Gestione basata sul rischio = differenze fra donne
 - Formazione degli operatori
- **Accettabilità**
 - Buona per le innovazioni tecnologiche
 - De-intensificazione dei protocolli con allungamento dell'intervallo fra i controlli può provocare resistenza per percezione di minor protezione
 - Bassa percezione dei danni da colposcopie e controlli non necessari

→ Comunicazione alle donne

I cambiamenti di protocollo comportano delle fatiche

- la consapevolezza che l'obiettivo è di miglioramento
- la formazione e la buona comunicazione
- il lavoro di squadra
- le esperienze precedenti

rendono fattibili e accettabili le modifiche

Comitato Tecnico Scientifico

- GISCi – Basilio Passamonti / Tiziano Maggino
- AIO – Roberta Giornelli
- AOGOI – Paolo Cristoforoni
- SIAPEC-IAP- Giovanni Negri
- SICi – Antonella Pellegrini
- SICPCV – Maggiorino Barbero
- SIGO - Sandro Voglino / Filippo Murina
- SItI – Emanuele Torri
- SIV-ISV – Franco M Buonaguro

Revisori esterni:

Marco Zappa, Iacopo Baussano,
Eleonora P Preti, Anna D Iacobone

Panel

Paolo Giorgi Rossi, Annarosa Del Mistro (Chairs)
Elena Allia, Barbara Aguiari, Karin Andersson, Paola
Armaroli, Maria Benevolo, Simonetta Bisanzi, Annalisa
Brozzetti, Simonetta Bulletti, Elena Burroni, Filippo
Cellai, Elena Cesarini, Lucia Ciccocioppo, Clementina
Cocuzza, Laura De Marco, Prassede Foxi , Helena
Frayle, Concetta Fumia, Paola Garutti, Daniela
Gustinucci, Vincenzo Maccallini, Luigia Macrì,
Marianna Martinelli, Serena Matarese, Valeria Nofrini,
Basilio Passamonti, Tiziana Rotondo, Cristina Sani,
Priscilla Sassoli de Bianchi, Maria Lina Tornesello, Ezio
Venturino, Carmen Beatriz Visioli

Evidence Review Team

Paolo Giorgi Rossi, Francesco Venturelli,
Silvia Gori, Francesca Carozzi



Grazie per l'attenzione