

**Lo screening per la prevenzione dei tumori della cervice uterina
in Emilia Romagna**

**Risultati del triage e
del follow-up post-trattamento
con HPV-DNA test**

Bologna, 29 marzo 2011

HPV TEST NEL TRIAGE DI ASC-US

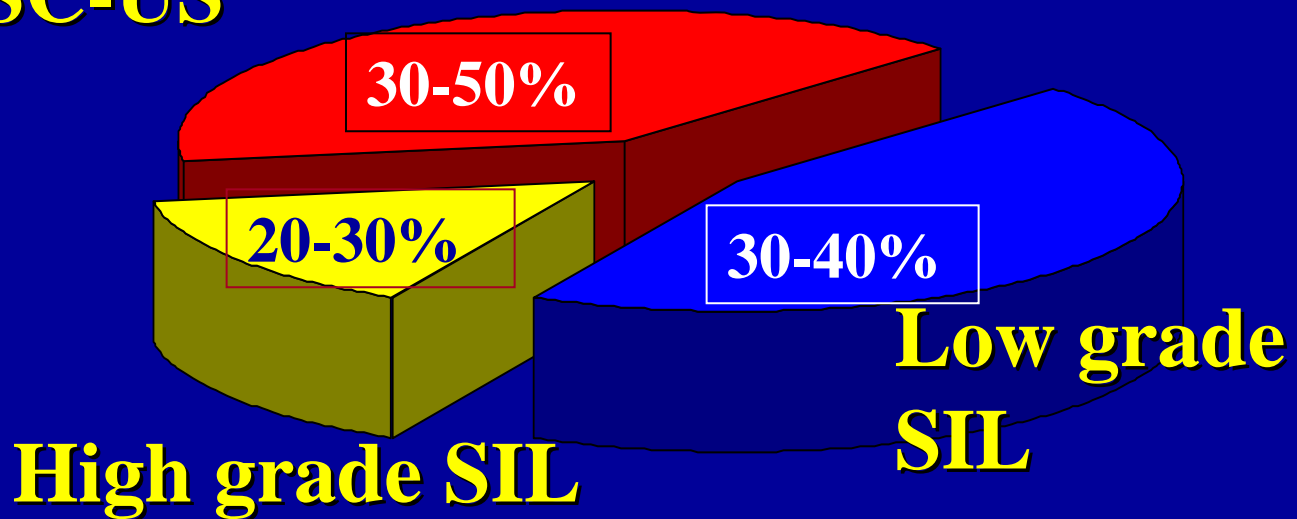
TRIAGE DI ASC-US

Il problema:

- *5% (range 2-12%) di tutte le diagnosi citologiche*
- *~50% dei Pap anormali*
- *5-12% di ASC-US sono CIN2+*

Pap test in 100 biopsy CIN 2+

ASC-US



ASC-US MANAGEMENT :

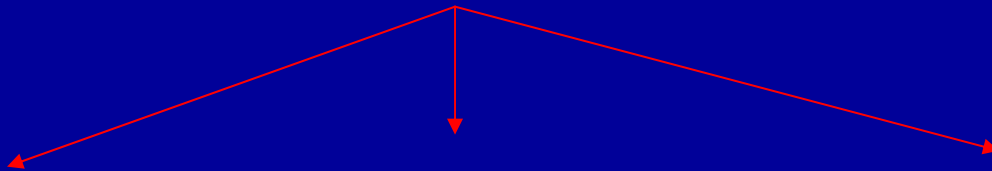
*Elevato numero
Basso Valore Predittivo Positivo*



Rilevante spesa sanitaria



TRIAGE HPV test



*Riduzione costi
sanitari e sociali*

*Elevata sensibilità per
CIN 2+*

*Riduzione over/under
treatment*

❑ Pochi studi hanno valutato la frequenza di HPV ad Alto (HR-HPV) e Basso (LR-HPV) rischio in donne con ASCUS in età da screening

Original article

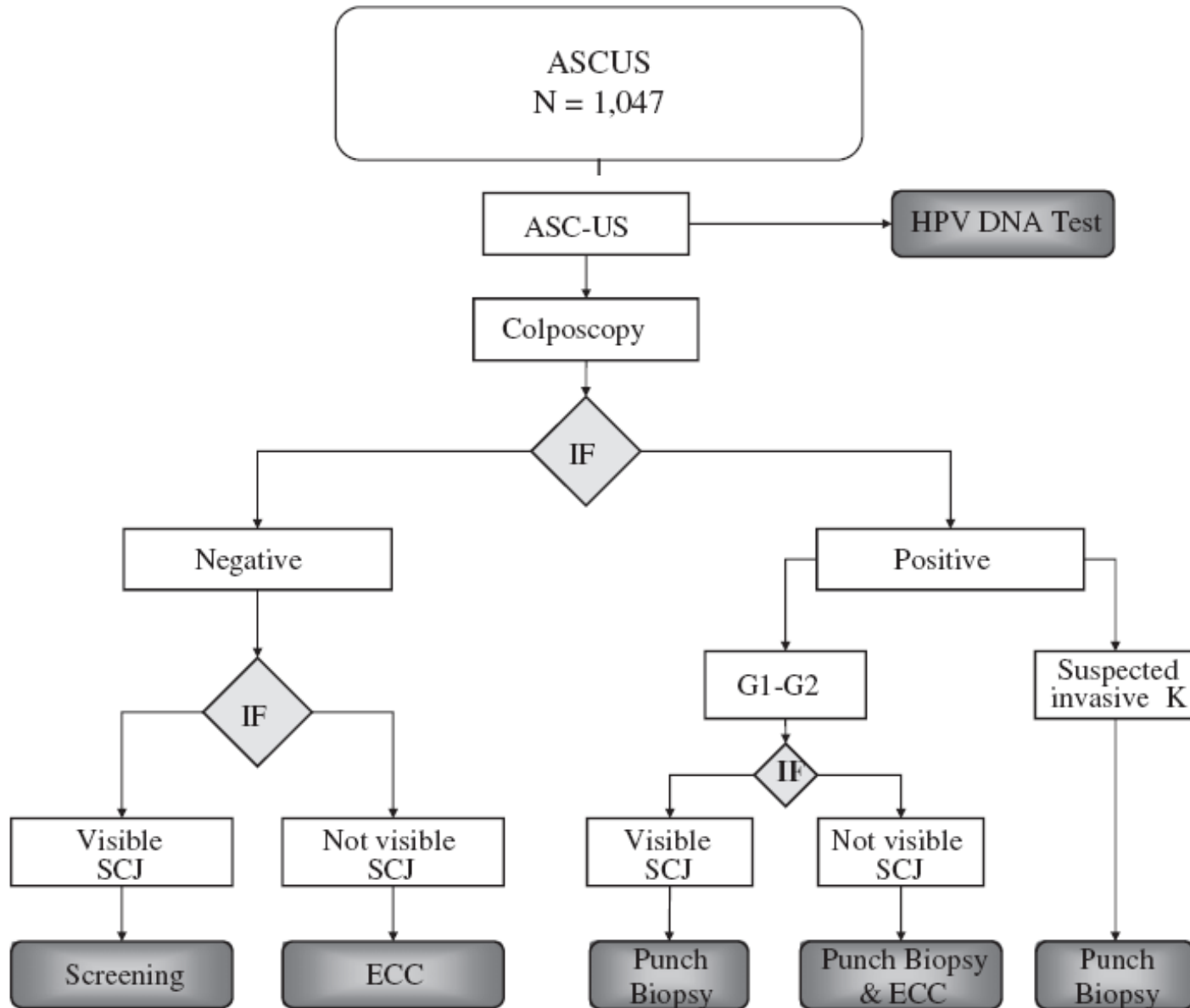
Population-based frequency assessment of HPV-induced lesions in patients with borderline Pap tests in the Emilia-Romagna Region: the PATER study

Current Medical Research & Opinion Vol. 27, No. 3, 2011, 569–578

OBIETTIVI:

- Performance del test HPV DNA nelle ASC-US per la diagnosi di LESIONI CIN 2+
- Genotipizzazione di HPV: stratificazione individuale del rischio

METODOLOGIA



RISULTATI

- età media di 38.4 ± 9.6 anni (range 23-65 aa)*
- positività globale per HPV DNA 35%
 - 2% LR- HPV
 - 31% HR- HPV
 - 2% LR+HR HPV

RISULTATI

Table 1. Distribution of ASCUS patients by HPV positivity and age.

	HPV positive	HPV negative	<i>p</i>	
Number of pts	364	683		
Mean age in yrs (SD)	36.8 (9.4)	39.3 (9.7)	<0.001 ^a	Diff significativa
Distribution by age (%)				
<40 yrs	247 (67.9)	383 (55.8)		
40–65 yrs	117 (32.1)	300 (44.2)		
Total	364 (100.0)	683 (100.0)	<0.001 ^b	

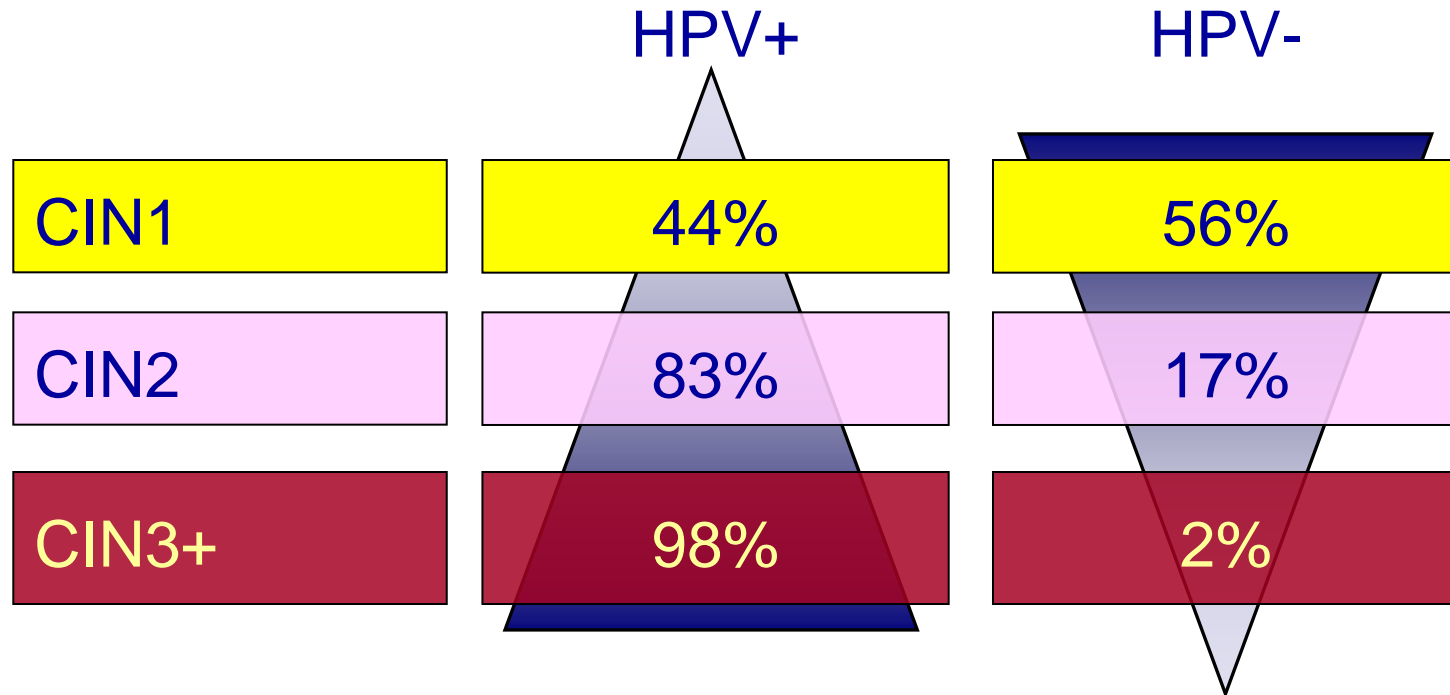
^a*t*-test for independent samples.

^b χ^2 test.

- ❑ Nelle donne < 40 aa, il rischio di essere HPV positive è circa 2 volte superiore rispetto alle donne con età > 40 aa.

RISULTATI

RELAZIONE TRA POSITIVITÀ HPV E RISULTATO ISTOLOGICO



Più grave è la lesione e maggiore è la frequenza di riscontro dell'HPV

RISULTATI

SENSIBILITÀ E SPECIFICITÀ DEL TEST HPV DNA

	CIN2+	CIN3+
Sensibilità	94.9%	98.3%
Specificità	75.5%	75.5%
VPP	42.6%	37.1%
VPN	98.7%	99.7%

Nello studio PATER, il test HPV ha identificato rispettivamente il 98.3% e il 94.9% delle lesioni CIN3+ e CIN2+.

RISULTATI

GENOTIPI AD ALTO E BASSO RISCHIO NELLE LESIONI ISTOLOGICHE

	LR-HPV	HR-HPV	HPV Neg
CIN1	20%	40.5%	55%
CIN2	--	83%	17%
CIN3+	7%	98.5%	1.5%

Positività di HR HPV e istologia

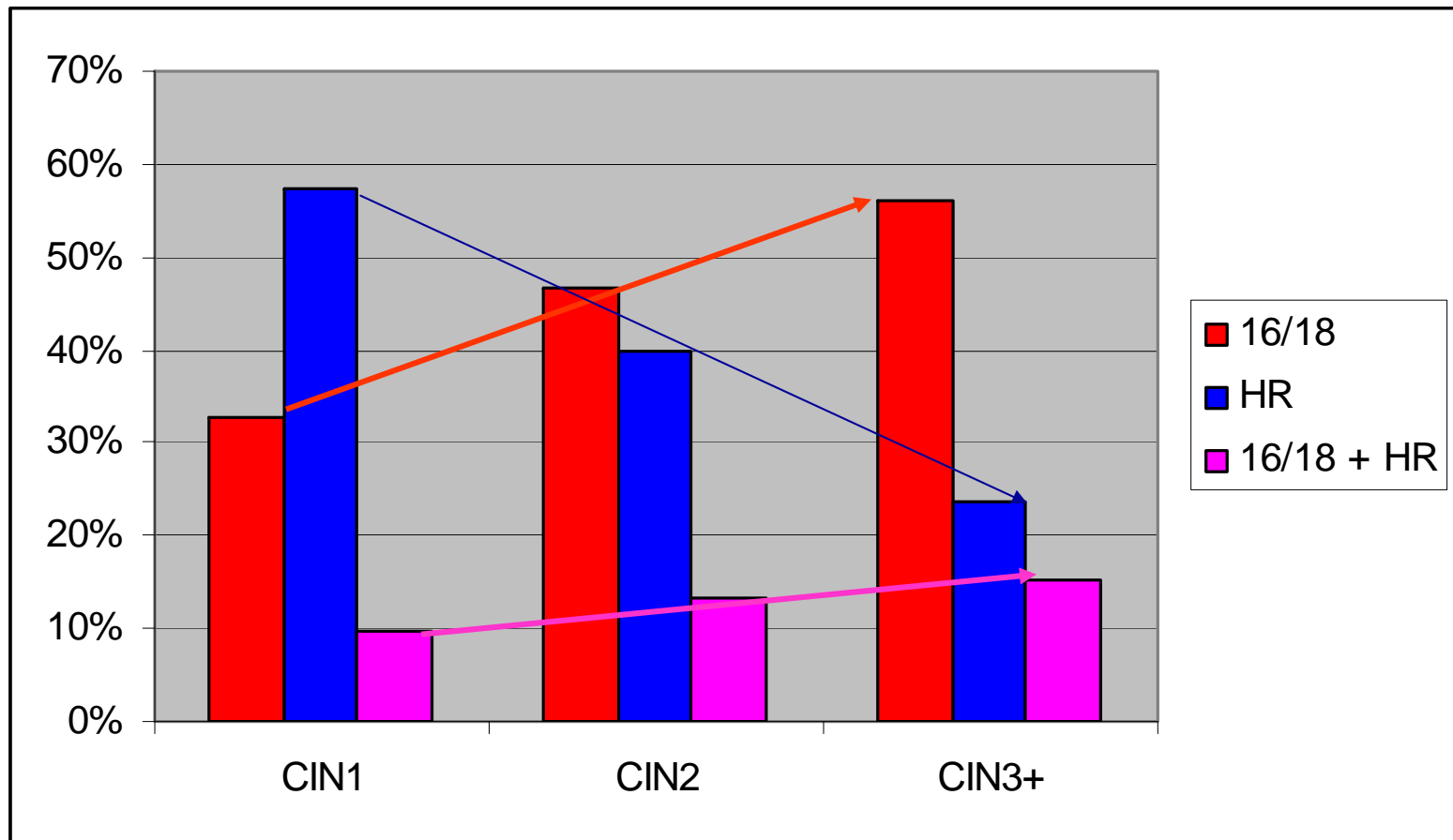


Table 4. Frequency of HPV genotypes by histological diagnosis.

HPV Genotypes	CIN1	CIN2	CIN3	ICC	NR	TNP	Total
HPV-6							
Number of pts ^a	18	–	3	–	7	4	32
Rate on histology (%)	14.5	–	5.2	–	7.0	6.1	7.4
HPV-11							
Number of pts ^a	6	–	1	–	2	1	10
Rate on histology (%)	4.8	–	1.7	–	2.0	1.5	2.3
HPV-16							
Number of pts ^a	36	8	36	1	32	13	126
Rate on histology (%)	29.0	53.3	62.1	100.0	32.0	19.7	29.2
HPV-18							
Number of pts ^a	14	1	7	–	6	6	34
Rate on histology (%)	11.3	6.7	12.1	–	6.0	9.1	7.9
HPV-31							
Number of pts ^a	24	3	10	–	18	15	70
Rate on histology (%)	19.4	20.0	17.2	–	18.0	22.7	16.2
HPV-33							
Number of pts ^a	11	3	7	–	13	7	41
Rate on histology (%)	8.9	20.0	12.1	–	13.0	10.6	9.5
HPV-35							
Number of pts ^a	4	1	3	–	6	4	18
Rate on histology (%)	3.2	6.7	5.2	–	6.0	6.1	4.2
HPV-45							
Number of pts ^a	7	1	2	–	1	3	14
Rate on histology (%)	5.6	6.7	3.4	–	1.0	4.5	3.2
HPV-52							
Number of pts ^a	26	1	4	–	5	5	41
Rate on histology (%)	21.0	6.7	6.9	–	5.0	7.6	9.5
HPV-58							
Number of pts ^a	14	2	3	–	14	12	45
Rate on histology (%)	11.3	13.3	5.2	–	14.0	18.2	10.4

^aThe total number of patients may exceed 224 because some of them (n = 20) could have more than one genotype at the same time.

RISULTATI

COMPARAZIONE CON LO STUDIO ALTS

	ALTS	PATER
Colposcopia	1,163	1,047
Età media	29	38
HR-HPV positivo	50.6%	32.7%
LR-HPV positivo	--	4.0%
Senza Biopsia	25.0%	27.0%
CIN1	14.5%	26.6%
CIN2+	11.6%	7.4%

La percentuale di HR-HPV registrata nel PATER è stata più bassa (32.7%), rispetto a quella dell'ALTS (50.6%). Tale fenomeno, al pari di quello associato alla maggiore presenza di LR-HPV (4.0%), è dovuto all'età della popolazione considerata, che era mediamente più giovane nell'ALTS.

Nello studio PATER l'età della popolazione considerata rifletteva quella dello screening.

**HPV TEST NEL FOLLOW-UP DOPO
TERAPIA CONSERVATIVA**

**PROTOCOLLO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO
DELLO SCREENING PER LA PREVENZIONE DEI TUMORI DEL COLLO DELL'UTERO
REGIONE EMILIA-ROMAGNA**

3° EDIZIONE

2008



Dopo valutazione delle evidenze scientifiche e delle raccomandazioni ministeriali , è opportuno introdurre, come opzione alternativa alla precedente modalità di Follow –up dei CIN II-III, l'esecuzione dell'HPV test associato al controllo citologico.

La colposcopia in questa modalità di follow-up non sembra aggiungere nulla al controllo oncologico , ma appare opportuna per la gestione clinica del caso.

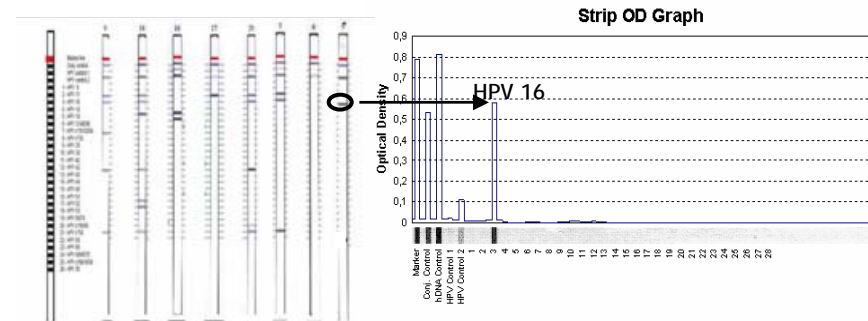
**Si prevede un primo controllo a 6 mesi dall'intervento:
se citologia e test HPV risultano negativi, un nuovo controllo è consigliabile dopo 12 mesi con citologia e test HPV (18 mesi dal primo trattamento).**

« Valutazione dell'impiego dei test per la genotipizzazione di HPV e l'espressione degli oncogeni virali nel follow-up di donne conizzate per lesioni cervicali di alto grado nello screening del cervico carcinoma della Regione Emilia Romagna e Sicilia »

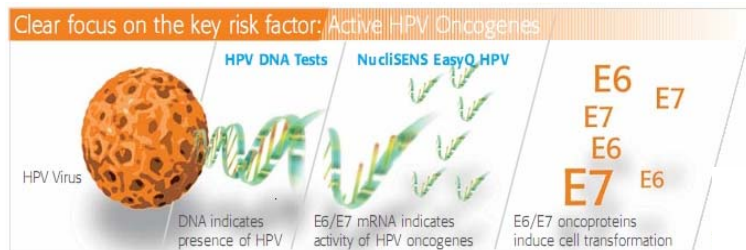
Criteria di Arruolamento

- Pap-test di screening anormale e diagnosi di CIN2/3 su biopsia mirata
- Età compresa tra i 25 e i 65 anni
- Nessuna precedente diagnosi di CIN/Ca. Invasivo
- Nessun precedente trattamento di conizzazione o isterectomia
- Non in stato di gravidanza

- Prelievi citologici eso-endocervicali eseguiti al T0 (cono) e nei FU a 4/6, 12, 18 e 24 mesi
- Estrazione acidi nucleici totali (DNA+RNA) → **TEST MOLECOLARI**
- **GENOTIPIZZAZIONE** → 28 HPV



- **RNA E6/E7 genotipi 16, 18, 31, 33, 45**



In corrispondenza dei prelievi per i test molecolari

- **Pap-test**
- **colposcopia**
- **biopsia mirata/curettaggio cc** (se pap test anormale)

Raccolta e valutazione:

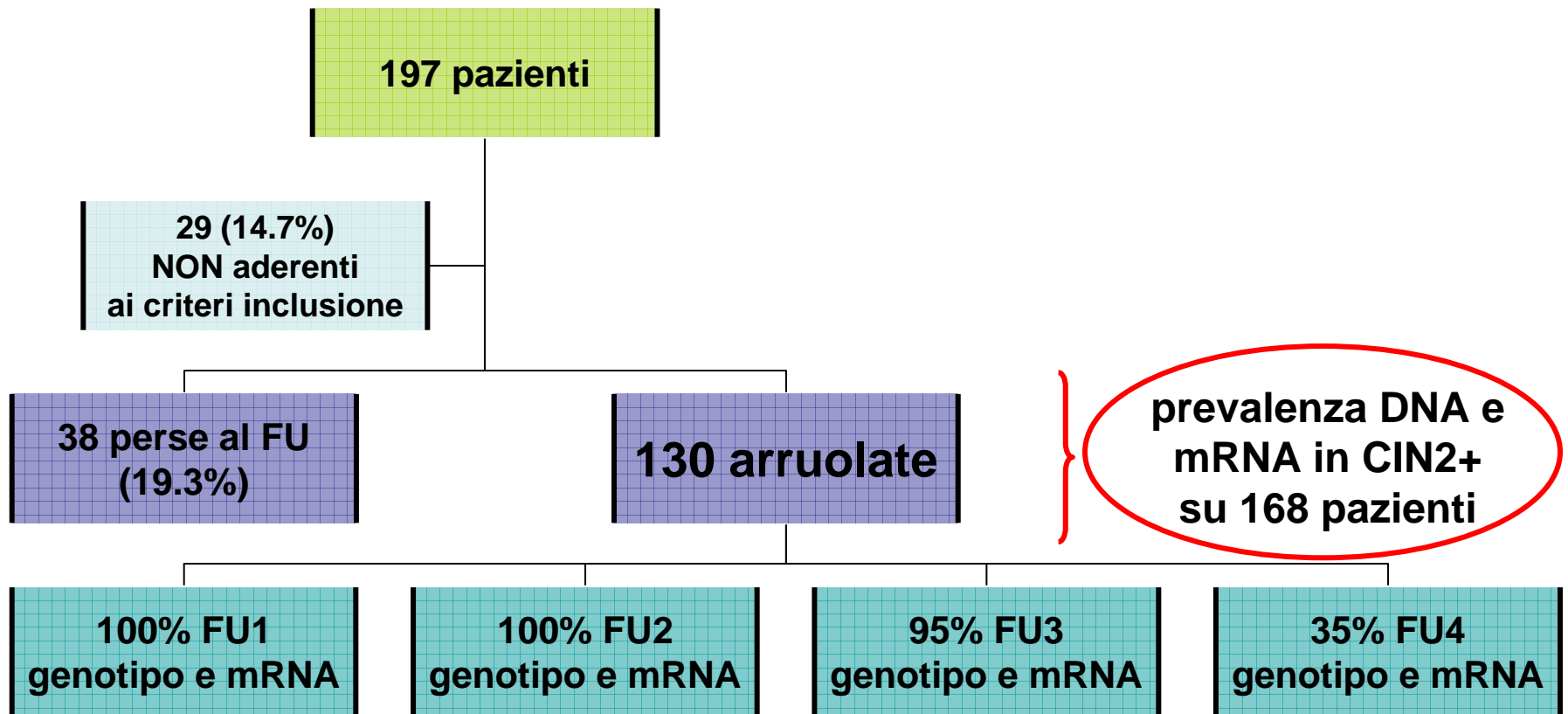
- Dati epidemiologici:
età, menarca, età 1° rapporto, n° di partners, n° di gravidanze, fumo, n° totale di Pap test, ecc.
- Interessamento dei margini cono
- Recidive di malattia entro 24 mesi

SCOPO FINALE:

- Possibilità di suggerire **nuovi protocolli di follow-up post intervento**
 - allungamento degli intervalli di controllo
 - rischio precoce di persistenza/recidiva (migliore valutazione prognostica)
- Possibile **razionalizzazione dei protocolli dello screening**
 - contenimento costi e miglioramento adesione

**Inizio arruolamento: Ottobre 2008, fine arruolamento (prima parte) :
Ottobre 2009**

Screening organizzati dell' Emilia Romagna [Bologna, Ferrara] e Sicilia [Catania]



Progetto Ricerca Applicata ai Programmi di Screening

Prevalenza HPV DNA in popolazione CIN2+

168 pazienti
(età media 37aa)

96% (161)
HPV DNA POSITIVE

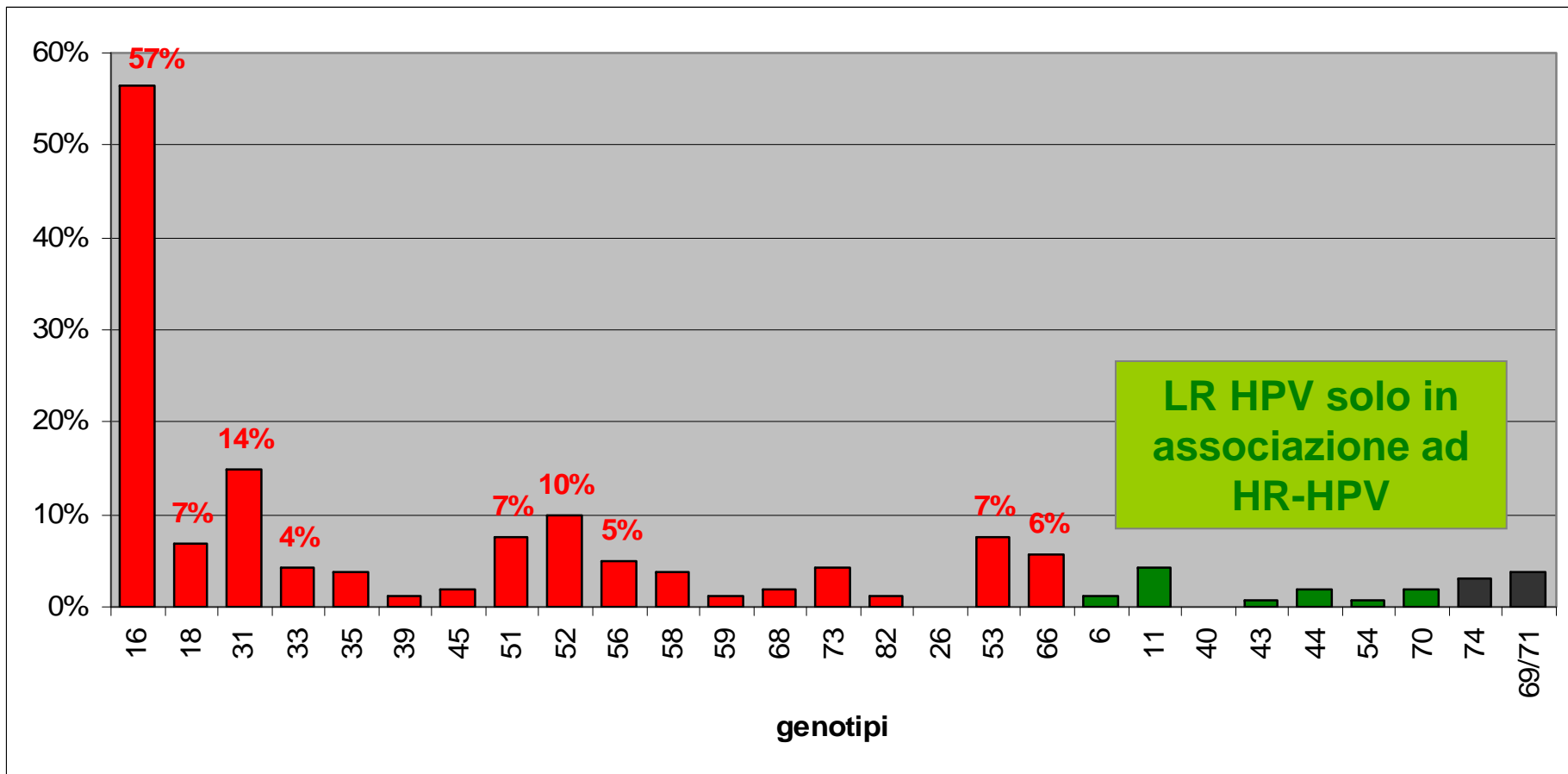
4 % (7)
HPV DNA NEGATIVE

61% (98)
INFEZIONI SINGOLE

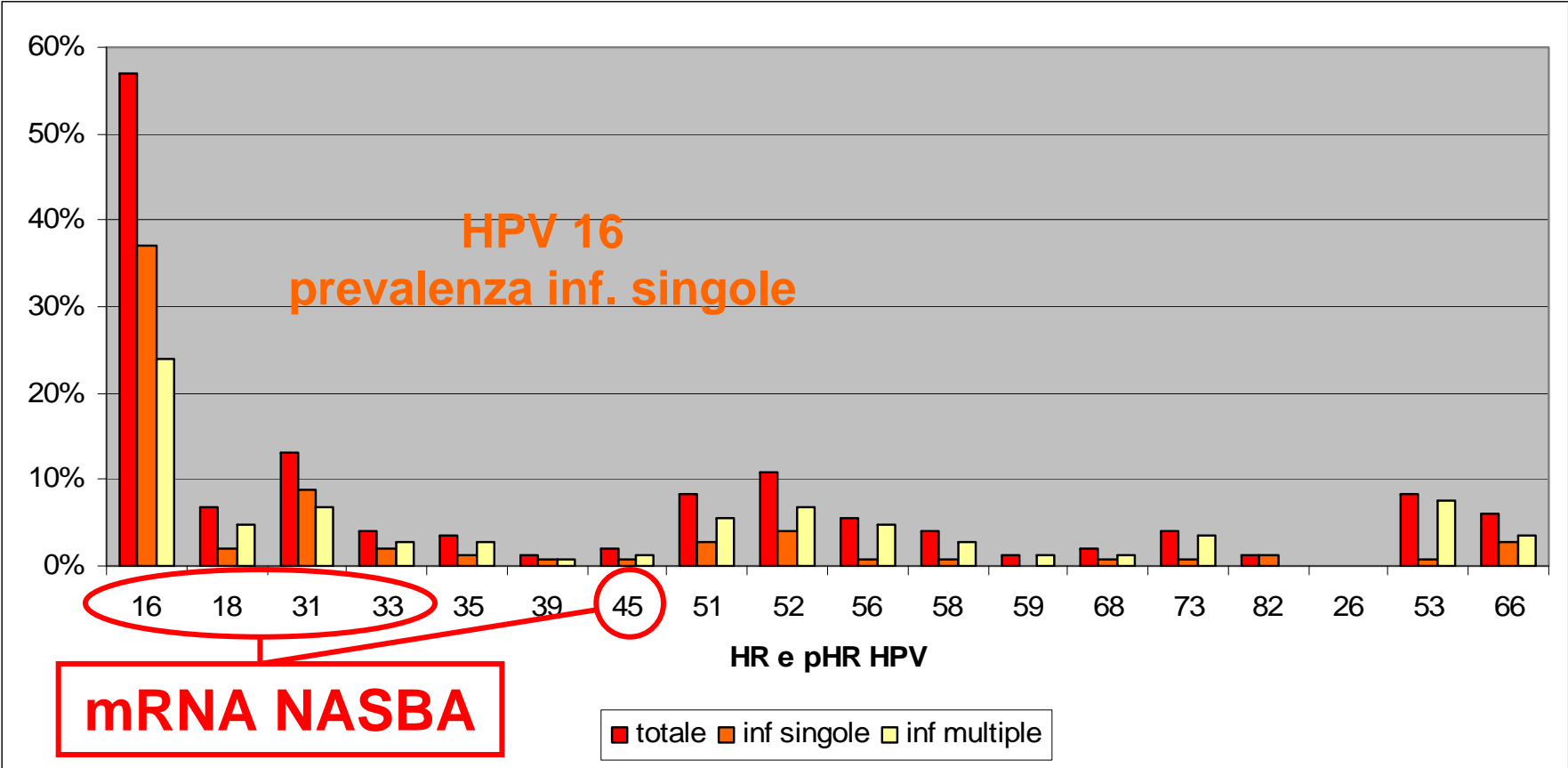
40%(63)
INFEZIONI MULTIPLE

249 HPV rivelati in 168 pazienti

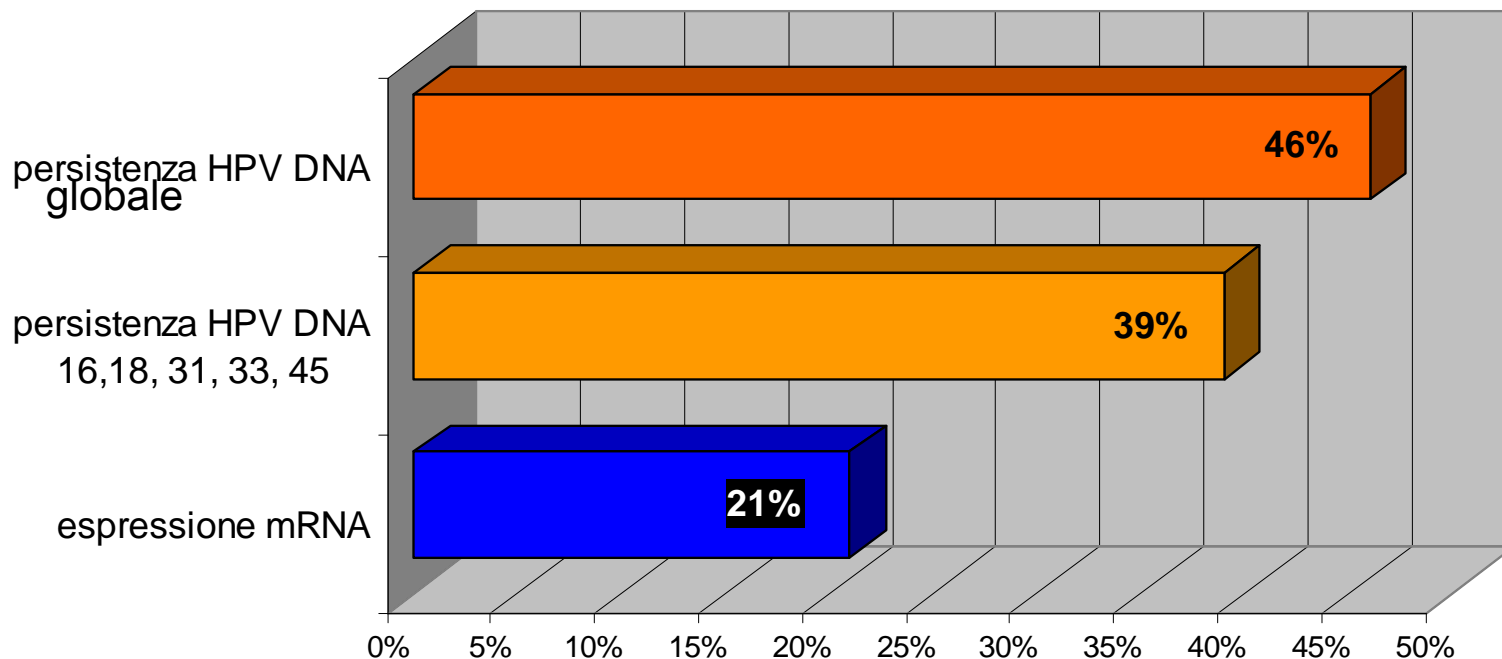
Prevalenza genotipi HPV in popolazione CIN2+



Infezioni da HR-HPV DNA singole o multiple in popolazione CIN2+



Persistenza HPV DNA ed espressione mRNA al 3° FU



La persistenza e l'espressione di mRNA a 24 mesi (solo 35% delle pazienti analizzate) è sovrapponibile a quella a 18 mesi

Recidiva di malattia (CIN2+) a 18 mesi

• **Recidiva 10.8% (14/130) TUTTI HR-HPV DNA pos. da T0 a FU3**

• **Recidiva 9.0% (12/130) per HPV 16, 18, 31, 33, 45, DNA da T0 a FU3**

• **91.7% (11/12) mRNA pos da T0 a F3**

L'unica paziente negativa per mRNA al T0 era positiva al DNA di HPV 31 e 52 (persistenza DNA-HPV52 al FU, NO PERSISTENZA HPV31!!)

1. CONCLUSIONI PRELIMINARI a 18 mesi

- **46% HPV DNA pos. al FU**
- **10.8% (14 casi) Recidiva /Persistenza CIN 2+, tutti HPV DNA pos. al FU**
- **4/14 Pap test negativo nel FU**
- **mRNA di HPV 16,18,31,33,45, positivo nel 21% al FU**
- **11 casi su 14 mRNA pos; 4 casi Pap neg.**
- **3 casi su 14 genotipi 52,58,52+31**

2. CONCLUSIONI PRELIMINARI a 18 mesi

- **DNA HPV HR (14 genotipi) è il test più sensibile**
- **mRNA (5 genotipi) test più specifico**

IPOSTESI FUTURE

- **HR HPV DNA al T0**
- **Se positivo per genotipi 16, 18, 31,33,45, solo mRNA al FU**

Necessitano trials con casistiche più numerose per validare tale ipotesi

**Sono in corso studi sul FU di Carcinomi Squamosi
Microinvasivi e Adenocarcinomi in situ mediante HPV
Test nel F U dopo Terapia Conservativa.**