

WORKSHOP

9
DICEMBRE
2024

CRPT- PROGRAMMA REGIONALE DI SCREENING
PREVENZIONE SERENA
PREVENZIONE SERENA:
L'OGGI E IL DOMANI
2024 WORKSHOP 2024

Laura De Marco

*S.C. Epidemiologia dei Tumori – CRPT U
S.S. Screening Cervicocarcinoma
AOU Città della Salute e della Scienza di Torino*

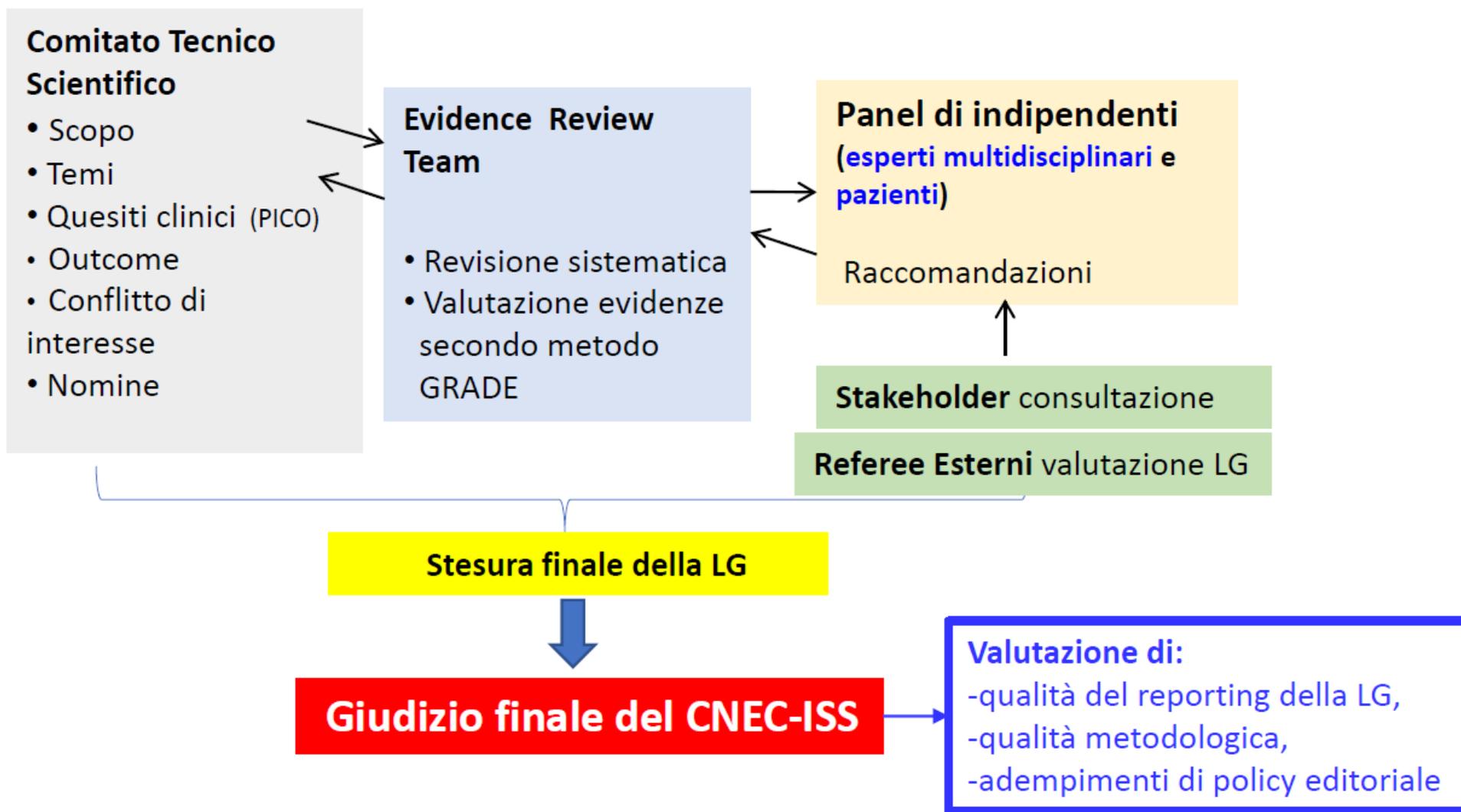
**Linee guida condivise per la prevenzione
del carcinoma della cervice uterina.
Raccomandazioni sul tema dei
biomarcatori nello screening cervicale con
test HPV**

- Per LG pubblicabile nel SNLG si intende

un documento contenente raccomandazioni a contenuto clinico o clinico-organizzativo per la pratica professionale connessa all'esecuzione delle prestazioni sanitarie con finalità preventive, diagnostiche, terapeutiche, palliative, riabilitative e di medicina legale (art 5, comma 1, Legge 24/2017) sviluppate

- attraverso un processo sistematico di revisione critica delle evidenze disponibili
- e che offra una valutazione chiara dei rischi e dei benefici di opzioni alternative

Le LG Italiane sviluppano raccomandazioni solo su argomenti non coperti da LG Europee



da A Del Mistro, GISCI 2023

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

Temi già discussi e pubblicati:

- Vaccino post trattamento lesioni alto grado cervicali:
→ LG pubblicata 21/07/2020
- Follow-up post trattamento lesioni di alto grado cervicali:
→ LG pubblicata 14/10/2021 (metodologia *GRADE-adolopment*)

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

<https://www.iss.it/en/-/snlg-prevenzione-carcinoma-cervice-uterina>

www.gisci.it

www.osservatorionazionale screening.it



SISTEMA NAZIONALE LINEE GUIDA DELL'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ



Linee guida condivise per la prevenzione del carcinoma della cervice uterina.

Raccomandazioni per l'utilizzo di biomarcatori nello screening cervicale con test

HPV

Linea guida sottoposta al Sistema Nazionale Linee Guida

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

Linee guida condivise per la prevenzione del carcinoma della cervice uterina. Raccomandazioni per l'utilizzo di biomarcatori nello screening cervicale con test HPV

Nello screening, i biomarcatori possono essere utili:

- nella definizione del rischio di avere/sviluppare una lesione di alto grado o un tumore
- nella diagnosi delle lesioni
- nella definizione della migliore modalità di gestione delle donne nei diversi **snodi decisionali**, in particolare:
 1. decisione se invio immediato in colposcopia o richiamo a breve/medio termine per le donne con test hrHPV-positivo
 2. modalità di follow-up nei casi di colposcopia negativa per CIN2+
 3. modalità di follow-up dopo il trattamento di lesioni di alto grado
 4. gestione delle donne con lesioni CIN2

OCCORRE PERO' PRESTARE ATTENZIONE:

Il ruolo del biomarcatore deve essere valutato rispetto a quello già utilizzato (comparatore)

Citologia di triage al baseline:

- ripetizione HPV 1 anno se cito negativo
- invio colposcopia se cito positivo

Ogni biomarcatore può comportare una modifica all'algoritmo dello screening

Previsione di un altro scenario

Citologia di triage a 12 mesi:

- ripetizione HPV 24 mesi se cito neg
- invio colposcopia se cito positivo

2 QUESITI A CUI RISPONDERE:

Nello screening cervicale nella donna di età 30-64 anni HPV-pos, l'utilizzo dei biomarcatori migliora la gestione rispetto all'utilizzo dei protocolli attualmente in uso?

Quali biomarcatori?

- GENOTIPIZZAZIONE (parziale o completa)
- mRNA E6/E7
- p16/ki67
- METILAZIONE (geni umani e virali)

2 QUESITI A CUI RISPONDERE:

Nello screening cervicale nella donna di età 30-64 anni HPV-pos, l'utilizzo dei biomarcatori migliora la gestione rispetto all'utilizzo dei protocolli attualmente in uso?

Quali biomarcatori?

- GENOTIPIZZAZIONE (parziale o completa)
- mRNA E6/E7
- p16/ki67
- METILAZIONE (geni umani e virali)

LA RISPOSTA:

Linee guida condivise per la prevenzione del carcinoma della cervice uterina.
Raccomandazioni sul tema dei biomarcatori nello screening cervicale con test HPV

Raccomandazioni pubblicate nel Sistema Nazionale Linee Guida
Roma, 29 agosto 2024

<https://www.iss.it/web/guest/-/snlg-prevenzione-carcinoma-cervice-uterina>

Il principio della gestione basata sul rischio: definizione delle soglie di rischio

Le presenti linee guida per la prevenzione del carcinoma della cervice uterina applicano il principio, già adottato dalle linee guida americane multisocietarie dell'ASCCP (American Society for Colposcopy and Cervical Pathology), basato su "equal risk, equal management" (Perkins 2020):

donne che hanno un uguale rischio di sviluppare un carcinoma della cervice uterina dovrebbero avere un'uguale gestione.

Questo approccio permette di dare raccomandazioni coerenti fra i differenti quesiti clinici. Inoltre, permette di ridurre il numero di confronti da sottoporre alla valutazione del panel.

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

Quesiti e raccomandazioni

<p>1. In donne con test HPV positivo persistente al controllo a 12 mesi, dovrebbe essere utilizzato un triage citologico vs. invio diretto in colposcopia?</p>	<p>2. In donne HPV positive, dovrebbe essere utilizzata la doppia colorazione p16/ki67 vs la Citologia Pap come test di triage?</p>	<p>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?</p>	<p>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?</p>	<p>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?</p>
<p>Conditional for either the intervention or the comparison</p>	<p>Conditional for either the intervention or the comparison</p>	<p>Conditional for either the intervention or the comparison</p>	<p>Conditional for the intervention</p>	<p>Conditional for the intervention</p>

da A Del Mistro, GISCI 2024

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

Quesiti e raccomandazioni

<p>1. In donne con test HPV positivo persistente al controllo a 12 mesi, dovrebbe essere utilizzato un triage citologico vs. invio diretto in colposcopia?</p>	<p>2. In donne HPV positive, dovrebbe essere utilizzata la doppia colorazione p16/ki67 vs la Citologia Pap come test di triage?</p>	<p>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?</p>	<p>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?</p>	<p>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?</p>
<p>Conditional for either the intervention or the comparison</p>	<p>Conditional for either the intervention or the comparison</p>	<p>Conditional for either the intervention or the comparison</p>	<p>Conditional for the intervention</p>	<p>Conditional for the intervention</p>

da A Del Mistro, GISCI 2024

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

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)

QUESITO 4 – GENOTIPIZZAZIONE ESTESA E CITOLOGIA

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

COSA SI VALUTA?

QUESITO 4 – GENOTIPIZZAZIONE ESTESA E CITOLOGIA

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

COSA SI VALUTA?

se può essere utilizzata la genotipizzazione estesa, mediante una tripartizione dei **12 tipi considerati oncogenici dalla IARC** sulla base del 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 aggiunta alla citologia nel triage delle donne con HPV-positivo all'arruolamento.

RACCOMANDAZIONE 4

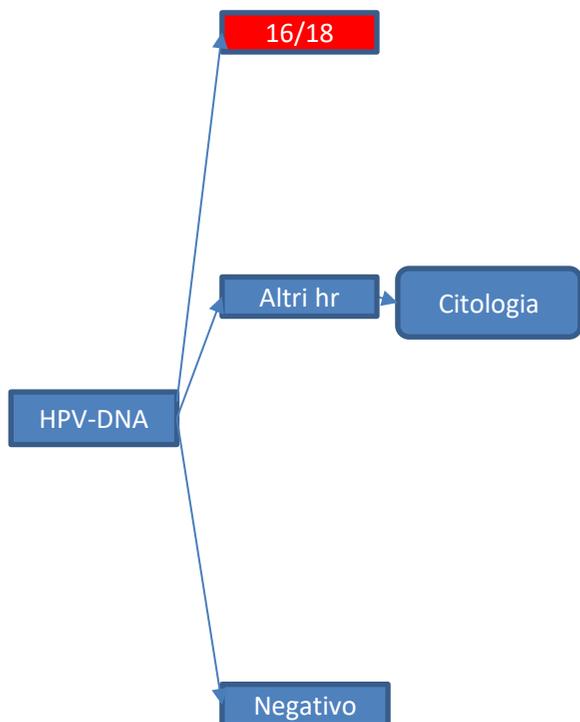
Nelle donne HPV positive, il panel suggerisce che possa essere utilizzata come test di triage la genotipizzazione estesa in aggiunta alla citologia Pap vs. la sola citologia Pap come test di triage.

COME SAREBBE L'ALGORITMO?

RACCOMANDAZIONE 4

Nelle donne HPV positive, il panel suggerisce che possa essere utilizzata come test di triage la genotipizzazione estesa in aggiunta alla citologia Pap vs. la sola citologia Pap come test di triage.

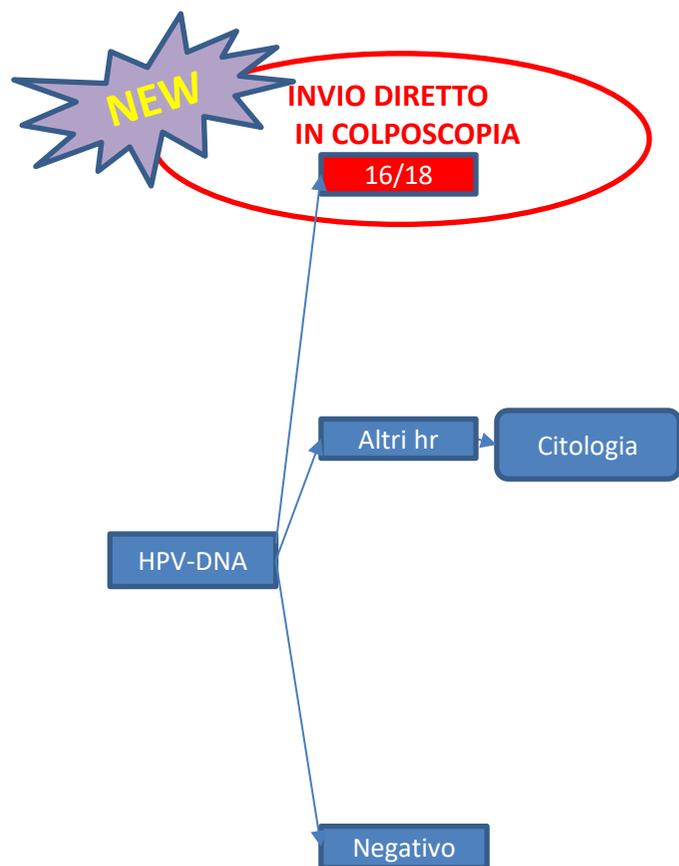
COME SAREBBE L'ALGORITMO?



RACCOMANDAZIONE 4

Nelle donne HPV positive, il panel suggerisce che possa essere utilizzata come test di triage la genotipizzazione estesa in aggiunta alla citologia Pap vs. la sola citologia Pap come test di triage.

COME SAREBBE L'ALGORITMO?



RACCOMANDAZIONE 4

Nelle donne HPV positive, il panel suggerisce che possa essere utilizzata come test di triage la genotipizzazione estesa in aggiunta alla citologia Pap vs. la sola citologia Pap come test di triage.

COME SAREBBE L'ALGORITMO?



RACCOMANDAZIONE 4

Nelle donne HPV positive, il panel suggerisce che possa essere utilizzata come test di triage la genotipizzazione estesa in aggiunta alla citologia Pap vs. la sola citologia Pap come test di triage.

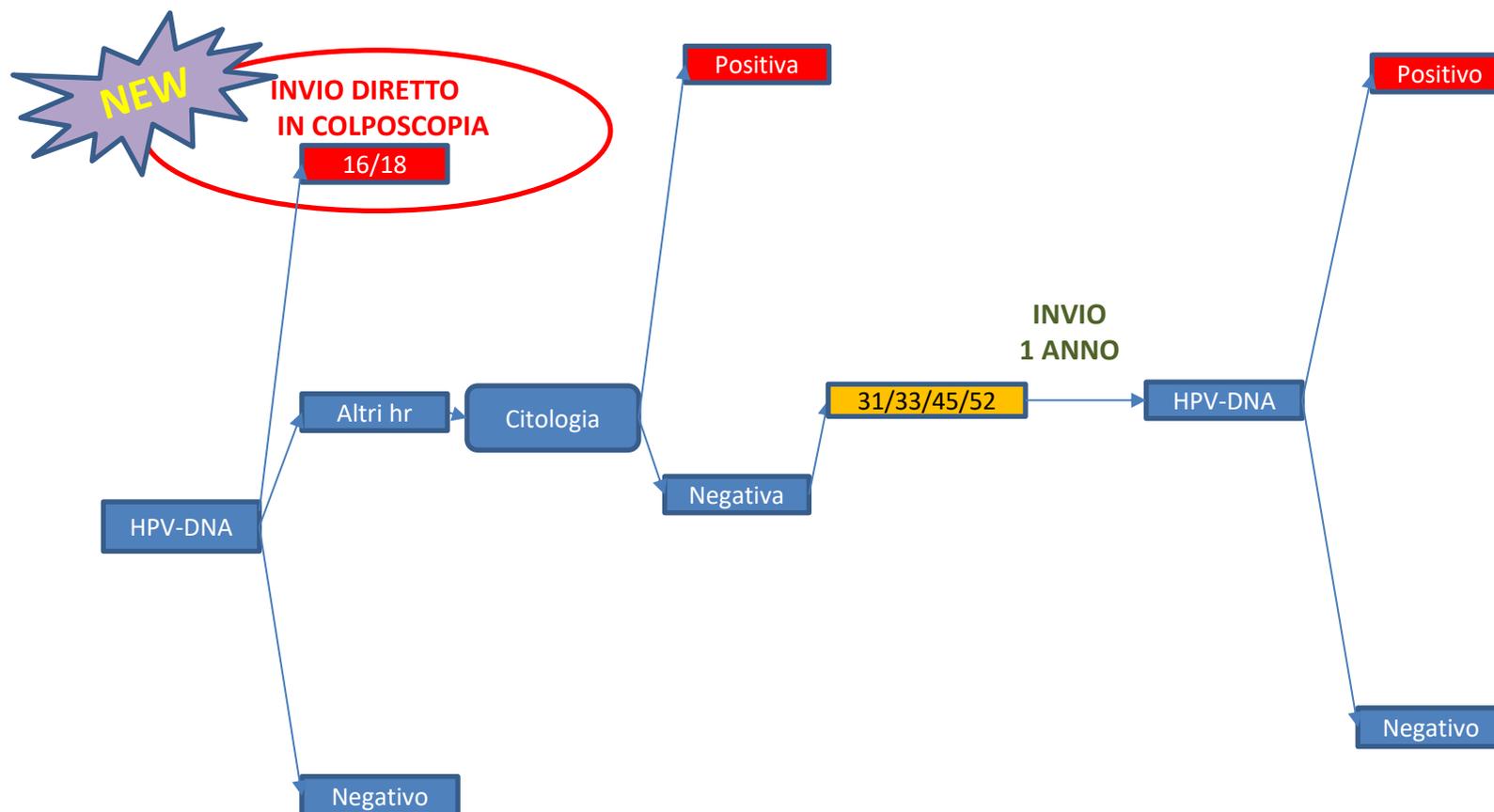
COME SAREBBE L'ALGORITMO?



RACCOMANDAZIONE 4

Nelle donne HPV positive, il panel suggerisce che possa essere utilizzata come test di triage la genotipizzazione estesa in aggiunta alla citologia Pap vs. la sola citologia Pap come test di triage.

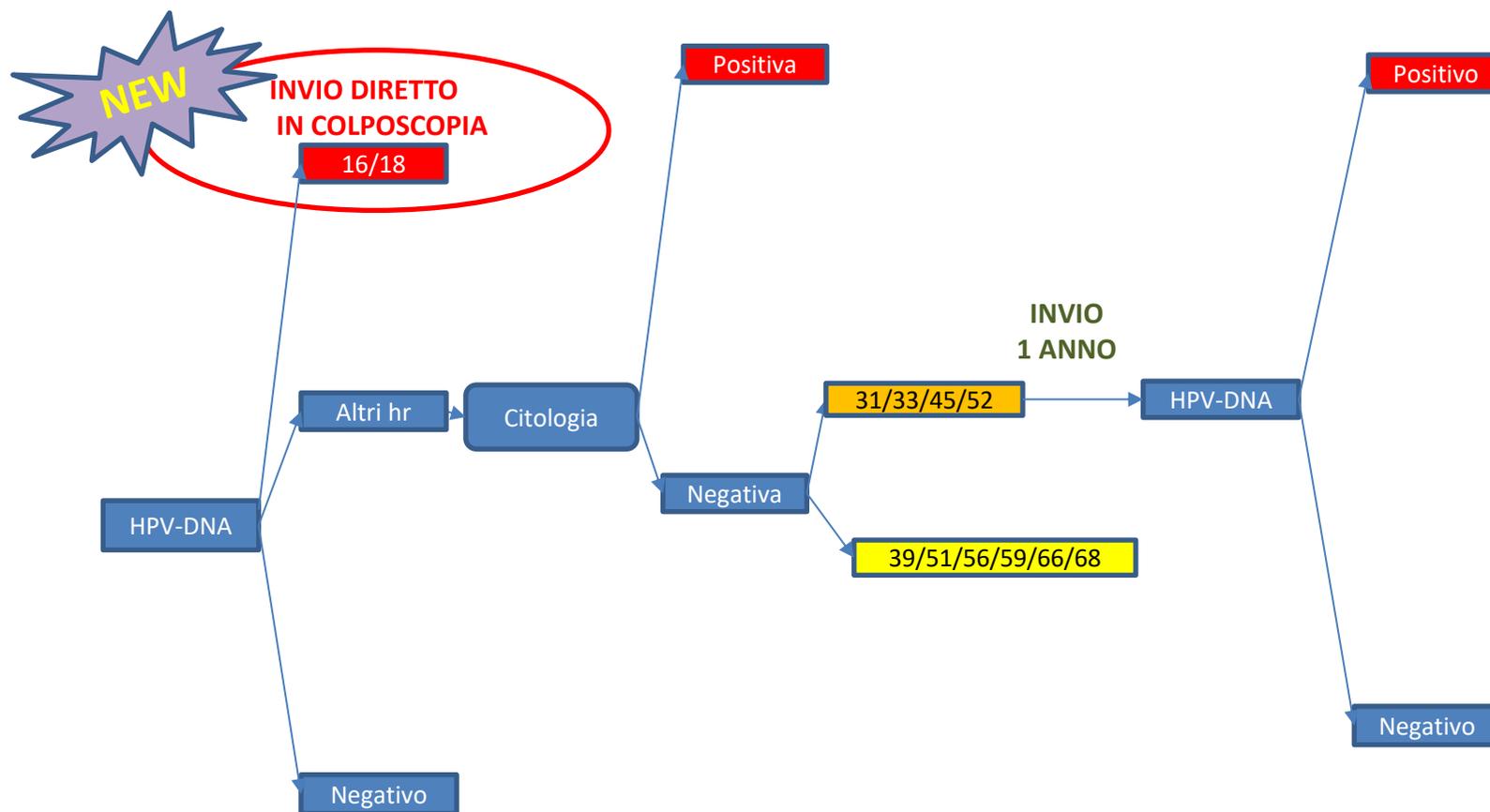
COME SAREBBE L'ALGORITMO?



RACCOMANDAZIONE 4

Nelle donne HPV positive, il panel suggerisce che possa essere utilizzata come test di triage la genotipizzazione estesa in aggiunta alla citologia Pap vs. la sola citologia Pap come test di triage.

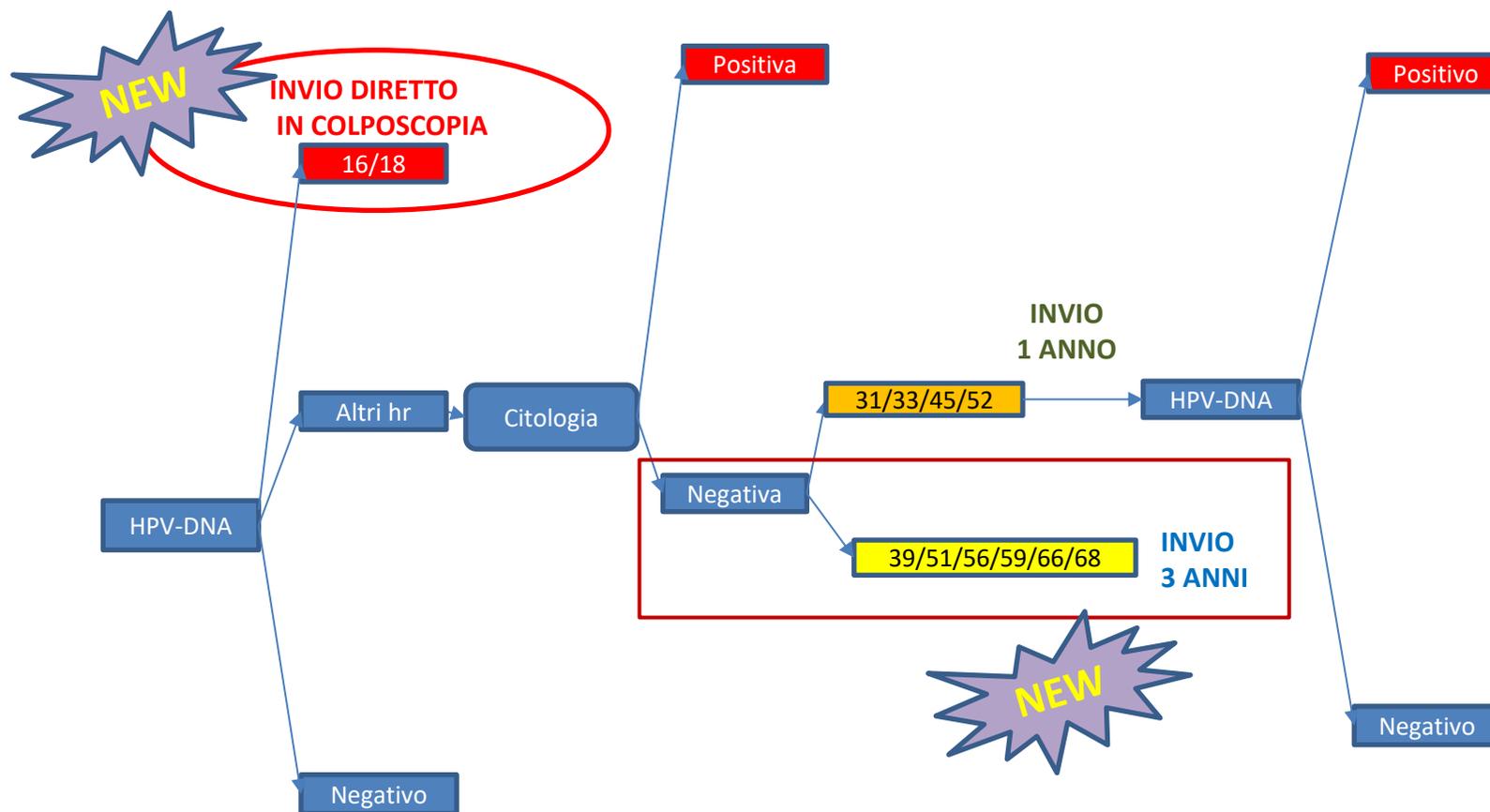
COME SAREBBE L'ALGORITMO?



RACCOMANDAZIONE 4

Nelle donne HPV positive, il panel suggerisce che possa essere utilizzata come test di triage la genotipizzazione estesa in aggiunta alla citologia Pap vs. la sola citologia Pap come test di triage.

COME SAREBBE L'ALGORITMO?



QUESITO 5 – GENOTIPIZZAZIONE ESTESA E p16/ki67

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

COSA VALUTA?

QUESITO 5 – GENOTIPIZZAZIONE ESTESA E p16/ki67

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

COSA VALUTA?

se può essere utilizzata la genotipizzazione estesa, mediante una tripartizione dei **12 tipi considerati oncogenici dalla IARC** sulla base del 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 aggiunta alla p16/ki67 nel triage delle donne con HPV-positivo all'arruolamento.

RACCOMANDAZIONE 5

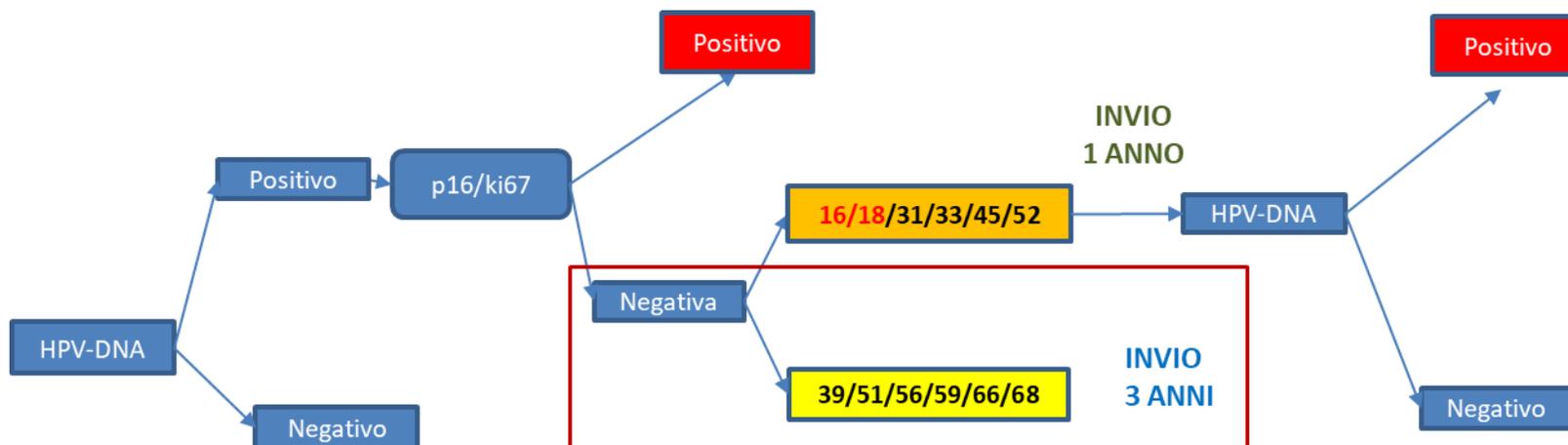
Nelle donne HPV positive, il panel suggerisce che possa essere utilizzata come test di triage la genotipizzazione estesa in aggiunta alla p16/ki67 vs. la sola citologia Pap come test di triage.

COME SAREBBE L'ALGORITMO?

RACCOMANDAZIONE 5

Nelle donne HPV positive, il panel suggerisce che possa essere utilizzata come test di triage la genotipizzazione estesa in aggiunta alla p16/ki67 vs. la sola citologia Pap come test di triage.

COME SAREBBE L'ALGORITMO?



donne positive per p16/ki67 vadano in colposcopia direttamente, indipendentemente dal tipo di HPV

donne con tipi HPV ad alto potenziale oncogeno, incluso i tipi 16 o 18 e p16/ki67 negativa vengano inviate a ripetere il test HPV ad un anno

donne con tipi HPV a basso potenziale oncogeno e p16/ki67 negativa siano inviate a nuovo test HPV a tre anni.

VALUTAZIONE 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**

maggiore protezione e maggiore costo-efficacia

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

- **Accettabilità**

diversa fra operatori/decisori 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**

