

CONVEGNO NAZIONALE GISCI

Confrontiamoci con il PNP:

HPV obiettivo anno 2018 da Nord a Sud

Napoli 9-10 giugno 2016



Benevolo M:

Nuove Tecnologie per il cancro della Cervice 2 (NTCC2): disegno dello studio e andamento del reclutamento

Ricerca Finalizzata MS 2009 “HPV as primary screening test in cervical cancer prevention: from DNA to mRNA? A randomised controlled trial nested in a double testing study with long term follow up”

Conflitto di interessi: Il progetto è finanziato dal MS proprietario dei dati.

Hologic s.r.l. e Roche Diagnostics S.p.A. hanno fornito parte del materiale necessario a prezzo ridotto o gratis

Obiettivi

Confrontare la performance dei test mRNA E6-E7 (**APTIMA**) e p16 (**CINtec PLUS**) come test di triage nello screening della cervice uterina rispetto alla citologia in donne HPV-DNA positive arruolate nello screening con test HPV primario

Misurare la detection rate cumulativa di CIN2+ nei cinque anni a seguito di un test HPV-DNA positivo e di un biomarker, p16/ki67 o mRNA, negativo

Misurare la riduzione della sovra-diagnosi con l'introduzione di un triage citologico o di un triage con mRNA o p16/ki67 rispetto all'invio diretto alla colposcopia per le donne HPV-DNA positive

New Technologies in Cervical Cancer 2 (NTCC2)

PI: Paolo Giorgi Rossi, Alessandra Barca, Maria Benevolo (IFO, Roma)

Destinatario Istituzionale: Regione Lazio

UO partecipanti e coordinatori locali: IFO, Roma (Maria Benevolo); USL1 Umbria (Basilio Passamonti); CPO Torino (Guglielmo Ronco); ISPO Firenze (Francesca Carozzi); AUSL Reggio Emilia (Luisa Paterlini); ULSS17 Este-Monselice (Gabriella Penon); APSS Trento (Mattia Barbareschi)

Altri componenti dello Steering Committee: Paolo Giorgi Rossi, Alessandra Barca, Francesco Quadrino, Daniela Gustinucci, Anna Gillio-Tos, Laura De Marco, Bruno Ghiringhello, Anna Iossa, Karin Andersen, Annarosa Del Mistro, Manuel Zorzi, Chiara Fedato, Massimo Confortini

DISEGNO DELLO STUDIO

Lo studio è inserito in programmi di screening della cervice uterina che utilizzavano HPV-DNA test (Cobas Roche o HC2 QIAGEN) con triage citologico, con prelievo in fase liquida (ThinPrep, Hologic).

Donne eleggibili: età 25-59 anni (35-59 per Umbria, 34-59 per Firenze, 30-59 per Torino) previo consenso informato.

Parte del materiale prelevato per la costituzione di una banca biologica per la valutazione successiva di altri test (metilazione del DNA).

Sui campioni HPV-DNA positivi: citologia, mRNA e p16/Ki67

Donne positive alla citologia: invio a colposcopia

Donne negative alla citologia: randomizzazione 1:1 a colposcopia immediata o a ripetizione dell'HPV-DNA (e biomarcatori) a 1 anno.

Un campione di donne HPV-DNA negative testate per mRNA allo scopo di misurare la specificità del test nella popolazione generale.

Sample size: 60.000 donne per avere una precisione di +/- 0.5/1000 nella determinazione dell'incidenza cumulativa di lesioni CIN2+ a 5 anni in donne HPV-DNA positive e biomarcatori negative. Per la determinazione della specificità il campione è di 1000 donne.

Laboratori per mRNA: Torino e Firenze

Allestimento e lettura vetrini p16/ki67: allestimento Torino, Roma, Umbria, Firenze.

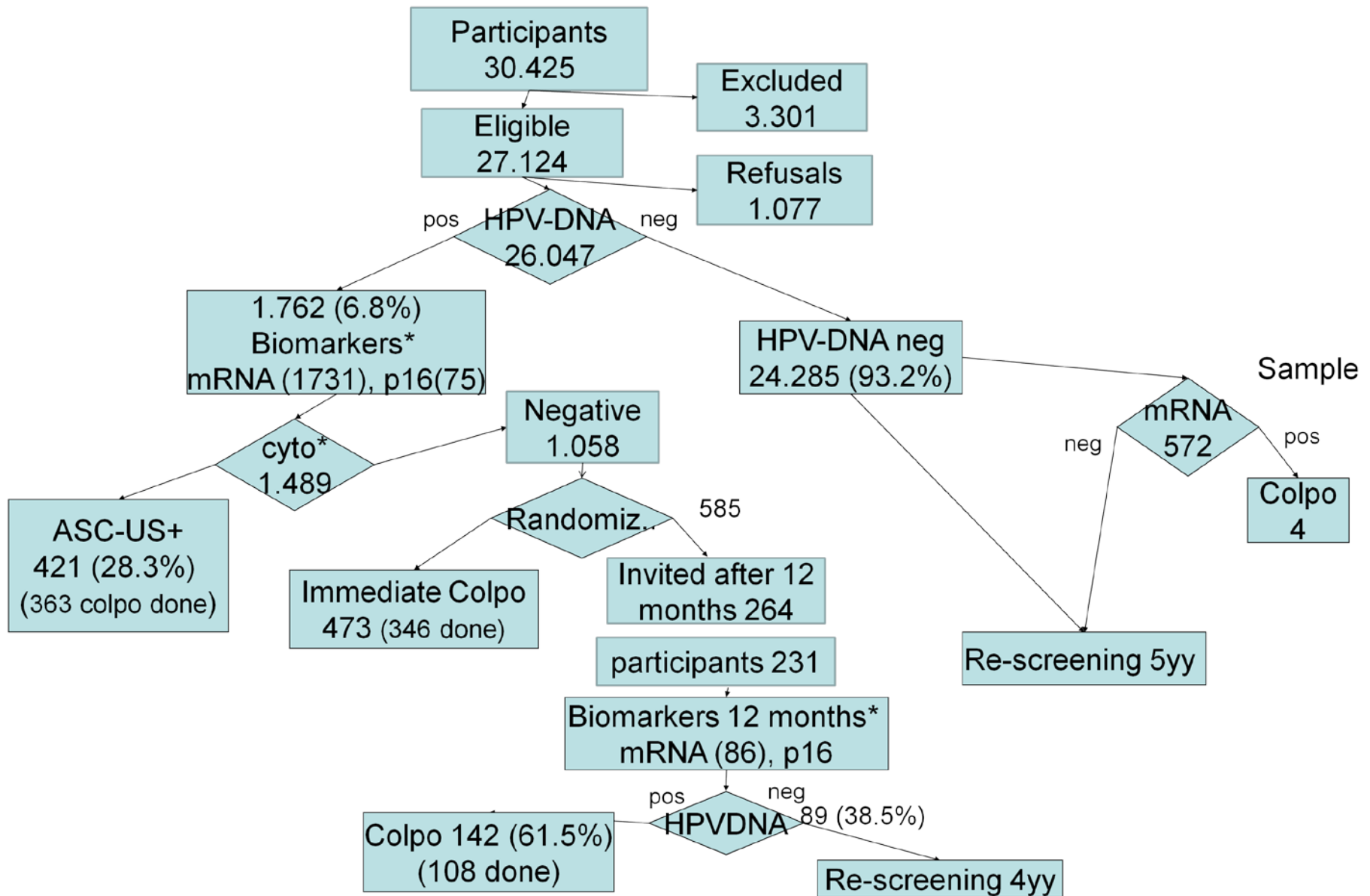
Tutti i vetrini letti da almeno tre lettori di centri differenti, tutti i centri partecipano alla lettura dei vetrini.

Donne reclutate per centro*

Centro	data inizio	donne
Umbria	mag 2013	13.541
Este	set 2014	6.333
Firenze	giu 2015	5.185
Torino	feb 2016	988
Reggio E		
Trento		
Totale		26.047

***aprile 2016**

NTCC2: disegno dello studio e reclutamento



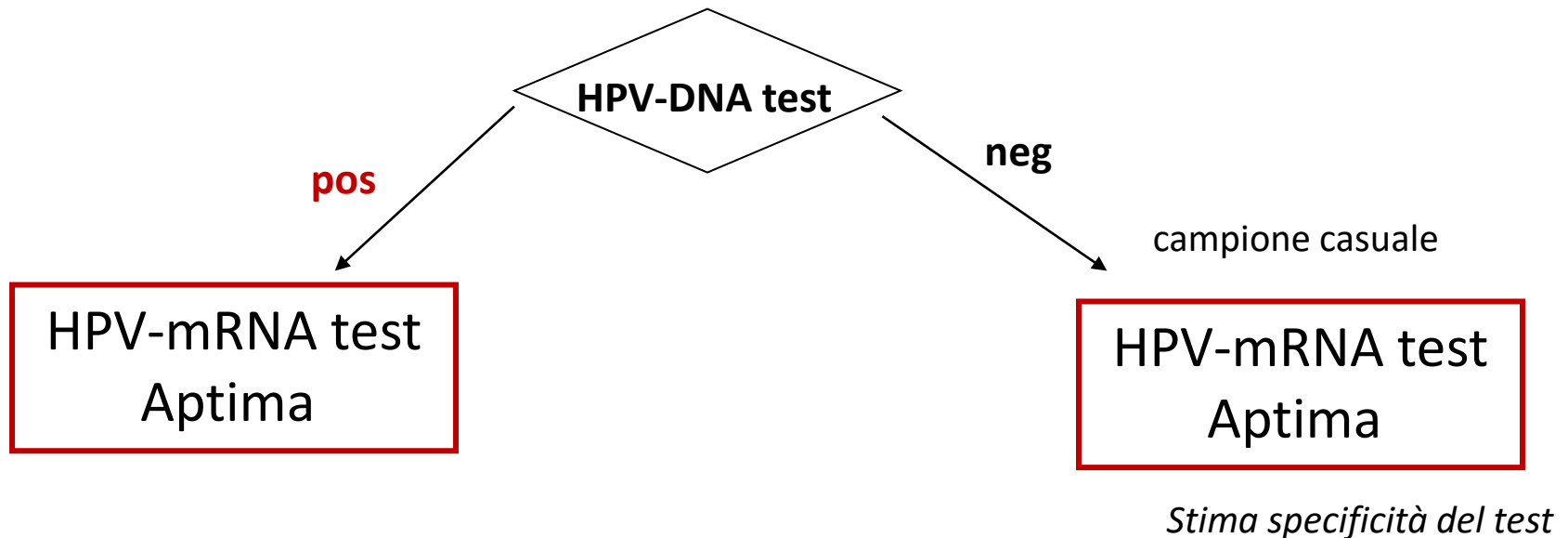
* We report the results of tests available at 28/02/2016. All samples have been stored and will be tested

APTIMA HPV Assay (Hologic)

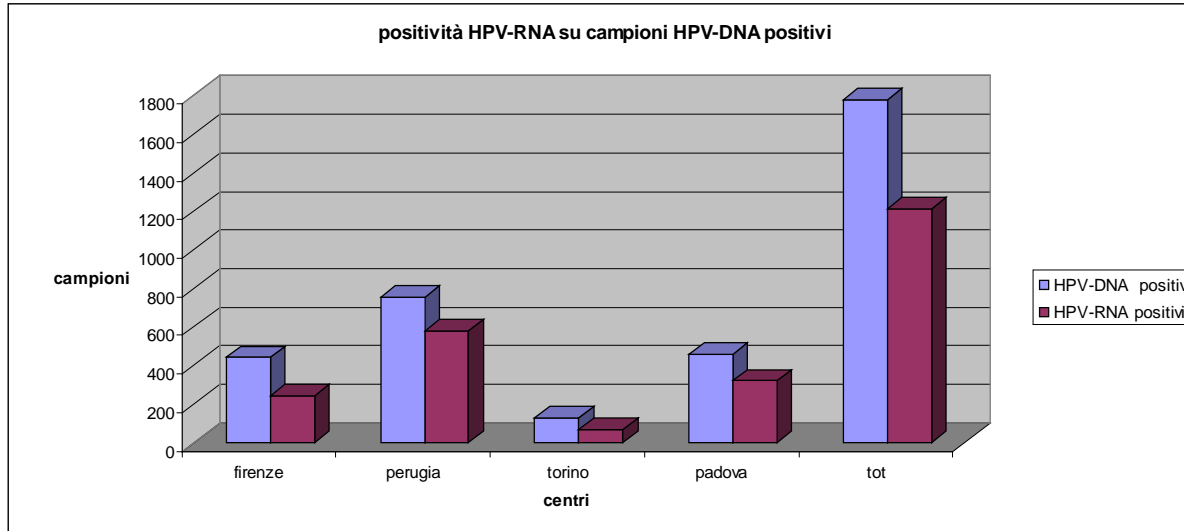
test di amplificazione per l'analisi qualitativa di E6/E7 mRNA di 14 tipi di HPV ad alto rischio (16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,66,68) senza identificazione dei singoli genotipi

Validato per uso con campioni per citologia liquida Thin-Prep contenenti soluzione di trasporto PreservCyt

Test automatizzato su piattaforma Panther (GenProbe-Hologic)

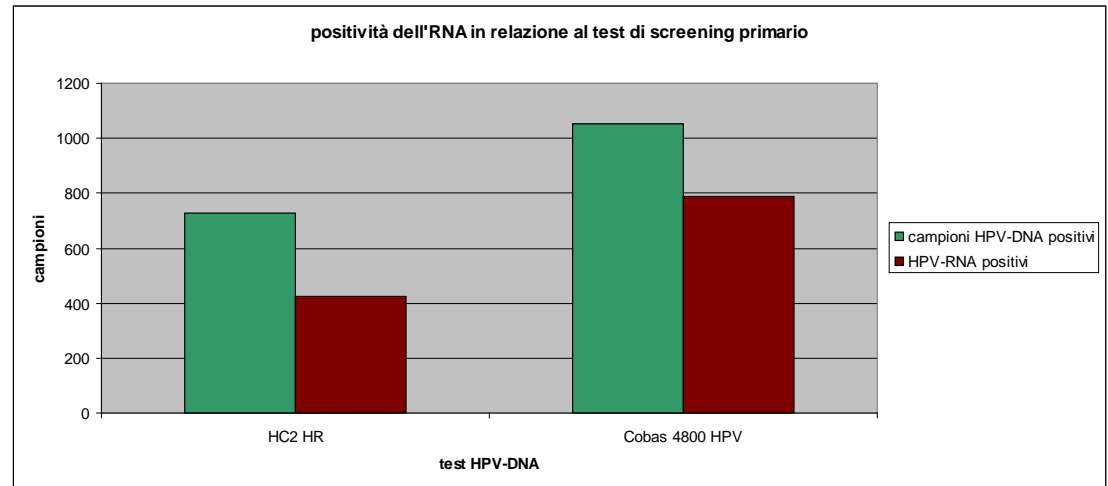


Campioni analizzati: 1779 HPV-DNA pos e 572 HPV-DNA neg



La positività per HPV-mRNA sui campioni HPV-DNA positivi è risultata del **68.2%**

La positività per HPV-mRNA è stata del **58.4%** (95%CI 54.4-62.0) per i campioni testati con test primario HC2 HR, e del **75.0%** (95%CI 72.2-77.8) per i campioni testati con Cobas 4800 HPV

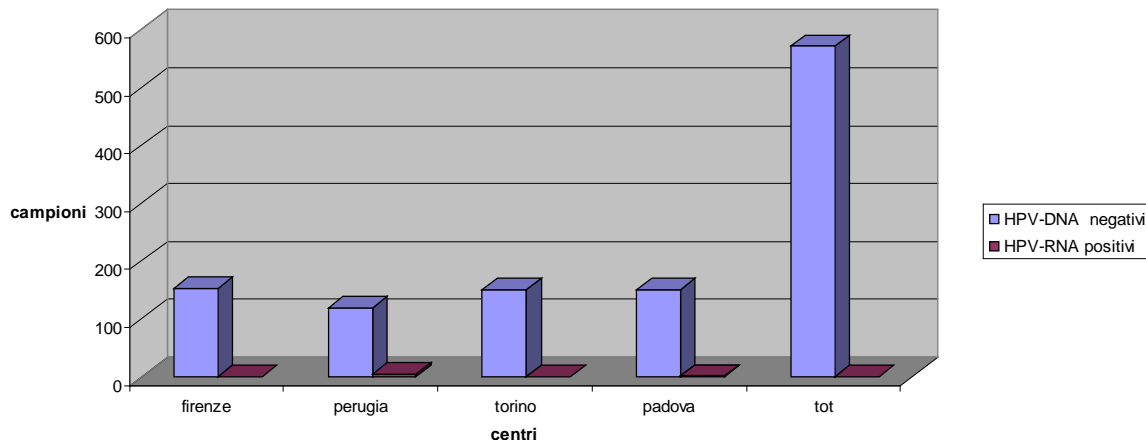


Risultati test mRNA in donne HPV-DNA negative

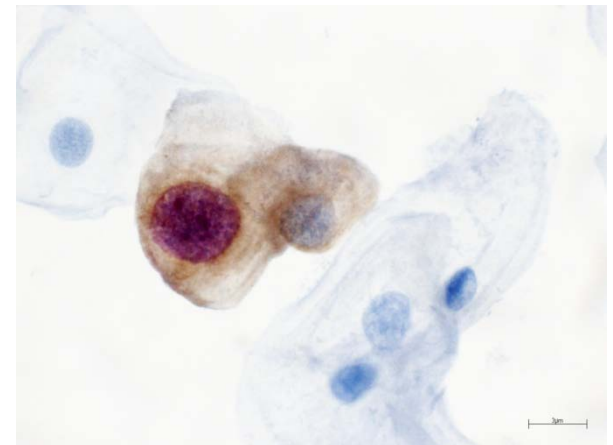
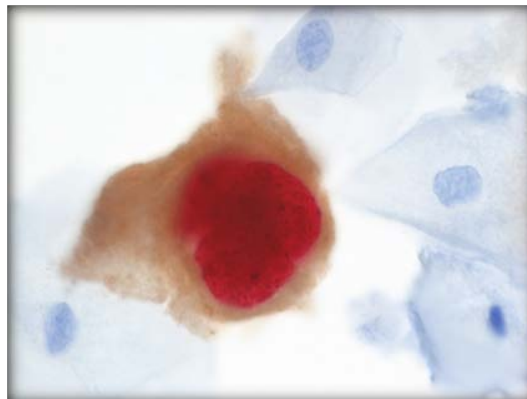
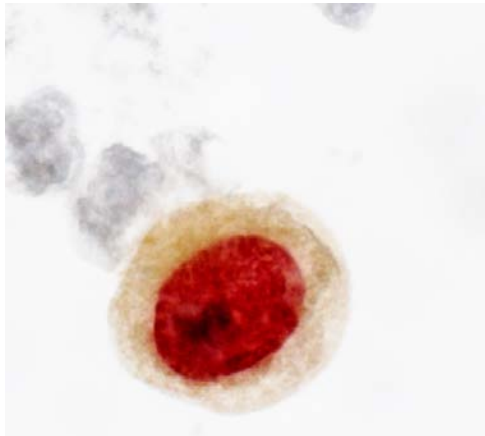
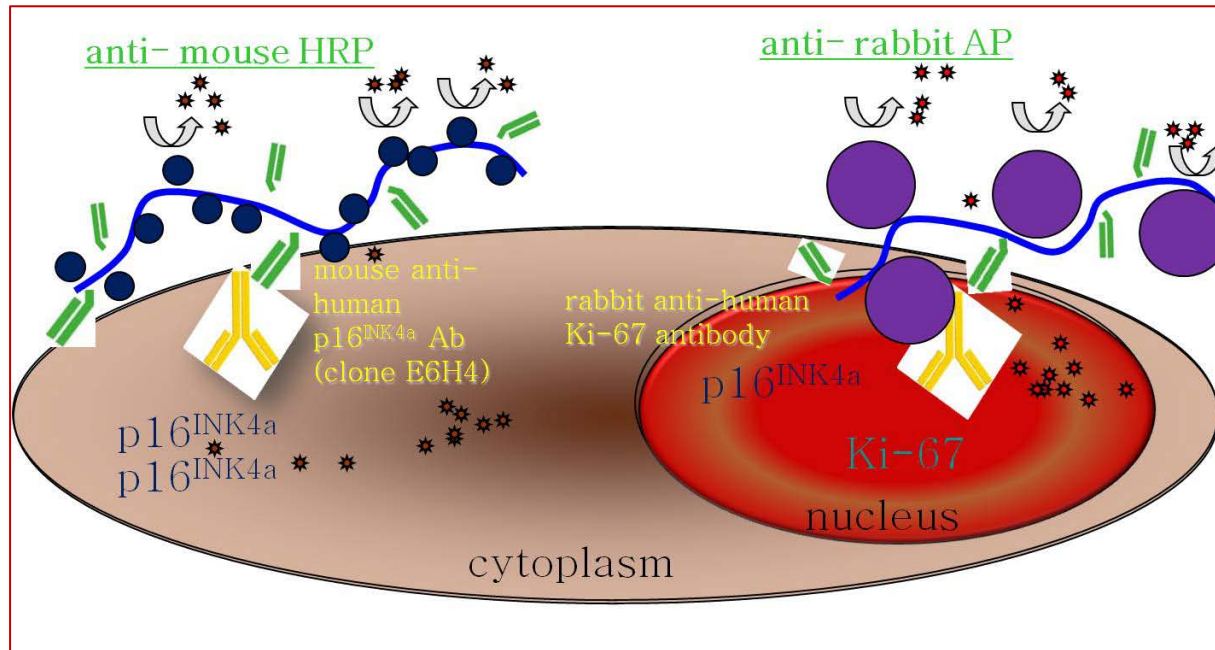
Centro	n°test	mRNA pos
Umbria	120	4
Torino	150	0
Este	150	1
Firenze	152	0
Totale	572	5 (0.9%)

La positività per HPV-mRNA è risultata dello **0.9%** sui campioni HPV-DNA negativi

positività HPV-RNA su campioni HPV-DNA negativi



CINtec PLUS Assay (Roche Diagnostics)



Concordanza inter-lettore di p16-ki67 (CINtec PLUS) in citologia come triage delle donne HPV positive

Report	Kappa (tutti i centri)	Kappa (IFO, PG, TO)	Kappa (IFO, PG, TO, FI)
negativo	0,6387	0,7969	0,7855
positivo	0,6939	0,8262	0,8234
dubbio	0,0623	0,0708	0,0983
NV	0,4833	0,5158	0,5226
combined	0,6122	0,752	0,747

- **Vetrini immunocolorati con p16 PLUS:** 4 set da 12, 12, 9 e 9 vetrini ciascuno (TOTALE: 42 vetrini e 816 letture)
- **Centri partecipanti:** Abruzzo (1 lettore); ISPO, Firenze (2); AUSL Umbria1, Perugia (3); AUSL Reggio Emilia (6); Istituto Nazionale Tumori Regina Elena, Roma (2); AO S. Andrea, Università "La Sapienza", Roma (2); APSS Trento (2-3); ULSS 17, Monselice Veneto (1); Centro Unico Screening CV e CPO, Torino (5)