La sottoscritta Gustinucci Daniela ai sensi dell’art. 3.3 sul Conflitto di Interessi, pag. 17 del Reg. Applicativo dell’Accordo Stato-Regione del 5 novembre 2009, dichiara:

che negli ultimi due anni NON ha avuto rapporti diretti di finanziamento con soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario

CONVEGNO NAZIONALE GISCi 2021

Screening con test HPV primario: rifressioni sui percorsi e gli effetti della pandemia.

Focus sulle LSIL: Ruolo della combinazione di p16 e genotipizzazione

20-22 ottobre 2021

D.ssa Gustinucci Daniela
Laboratorio Unico di Screening
Azienda USL Umbria 1

HPV primario Screening anni 2015-2016
fascia di età 35-64 anni

P16/ki67 dual staining (Roche); HPV–DNA Cobas 4800 (Roche)

Scrinate	HPV Positivi	HPV Negativi	HPV Inadeguati
70146	4.757 (6,7%)	65.138 (92,8%)	251 (0.35%)

Triage citologico	Anomali	Negativi	Inadeguati
4757	1090 (23%)	3521 (74%)	146 (3%)

Anomali	LSIL	ASCH	CIN2+
1090	720 (66,0%)	169 (15,5)	201 (18,4%)

p16-ki67	Validi	Inadeguati
718	677 (94%)	41

Confronto tra citologia e biomarcatori: sensibilità, specificità, valore predittivo positivo(VPP) e negativo(VPN)

Cito/Biomarcatore	N° casi valutabili	Positivity rate	Colposcopy performed	CIN2+	CIN3	SENS			SPEC			VPP			VPN		
	n	n (%)	n	n	n	%	(95% IC)		%	(95% IC)		%	(95% IC)		%	(95% IC)	
Citologia Lsil	720		612	89	30	16,7	13,7	20,2	84,5	83,4	85,6	12,4	10,0	15,0	88,6	87,6	89,6
p16/ki67	677	298 (44,0%)	253	62	24	72,9	62,2	82,0	60,8	56,3	65,1	24,5	19,3	30,3	92,8	89,4	95,4
HPV16/18	720	201 (27,9%)	171	41	16	46,1	35,4	57,0	75,1	71,2	78,8	24,0	17,8	31,1	89,1	85,8	91,9
p16/ki67 and/or HPV16/18	677	375 (55,4%)	317	67	25	78,8	68,6	86,9	48,7	44,1	53,2	21,1	16,8	26	92,9	89,1	95,8

Anche se con buoni risultati, l'applicazione dei marcatori nella sola categoria LSIL può essere riduttivo quando il problema più rilevante nel triage è la gestione delle citologie negative.

In un contesto più globale che comprenda tutte le categorie diagnostiche risultate dal triage citologico, vi vorrei mostrare i risultati del nostro lavoro .

Lo studio è basato su un'ampia popolazione per valutare l'accuratezza e le prestazioni della doppia colorazione p16/ki67, da sola o in combinazione con la tipizzazione HPV16-18 e/o la citologia, rispetto alla sola citologia come test di triage per le donne HPV positive.

Accuracy of Different Triage Strategies for HPV Positivity in an Italian Screening Population

Authors
Daniela Gustinucci, MSc (1), Maria Benevolo, MSc (2), Elena Cesarini, MSc (1), Pamela Mancuso, MSc (3)*, Basilio Passamonti, MSc (2), Maria Donata Giaimo, MD (4), Rosa Corvetti, MD (5), Paolo Giorgi Rossi, PhD (3) and the Umbria HPV Screening Working Group.

IJC: in press

Table 1. Proportion of positivity, sensitivity, specificity and positive predictive value for CIN2+ of different triage strategies for HPV-positive women.

	Total tested women	Total observed CIN2+	Estimated total CIN2+	Test positive	Colposcopy referral, %	95%CI	Detected CIN2+	Estimated detected CIN2+	Sensitivity for CIN2+ %	95%CI	PPV for CIN2+ %	95%CI	Specificity %	95%CI	1-year risk in test negative %	95%CI
Cytology																
L-SIL+	4611	532	622.1	1090	23.6	(22.4 to 24.9)	339	382.7	61.5	(57.6 to 65.4)	35.1	(32.1 to 38.2)	82.3	(81.0 to 83.4)	6.8	(6.0 to 7.7)
ASC-H/H-SIL	4611	532	622.1	370	8.0	(7.3 to 8.8)	250	286.4	46.0	(42.0 to 50.0)	70.8	(65.8 to 75.5)	97.9	(97.4 to 98.3)	7.9	(7.1 to 8.8)
Typing																
HPV16	4757	532	632.7	918	19.3	(18.2 to 20.4)	221	258.3	40.8	(36.9 to 44.7)	28.1	(25.2 to 31.1)	84.0	(82.8 to 85.1)	9.8	(8.8 to 10.7)
HPV16-18	4757	532	632.7	1208	25.4	(24.2 to 26.7)	261	305.8	48.3	(44.4 to 52.3)	25.3	(22.9 to 27.9)	78.1	(76.8 to 79.4)	9.2	(8.3 to 10.2)
p16/ki67	4202	498	581.6	1158	27.6	(26.2 to 28.9)	383	440.6	75.8	(72.1 to 79.2)	38.0	(35.3 to 41.0)	80.2	(78.9 to 81.5)	4.6	(3.9 to 5.4)
Cytology/Typing																
L-SIL+ and/or HPV16-18	4611	532	622.1	1911	41.4	(40.0 to 42.9)	418	471.3	75.8	(72.2 to 79.0)	24.7	(22.7 to 26.6)	63.9	(62.4 to 65.4)	5.6	(4.8 to 6.5)
ASC-H/H-SIL+ and/or HPV16-18	4611	532	622.1	1392	30.2	(28.9 to 31.5)	370	419.4	67.4	(63.5 to 71.0)	30.1	(27.7 to 32.6)	75.6	(74.2 to 76.9)	6.3	(5.5 to 7.2)
Cytology/p16																
L-SIL+ and/or p16+	4269	515	599.3	1672	39.2	(37.7 to 40.6)	442	502.8	83.9	(80.8 to 86.8)	30.1	(27.9 to 32.3)	68.1	(66.6 to 69.7)	3.7	(3.0 to 4.5)
ASC-H/H-SIL+ and/or p16+	4269	515	599.3	1250	29.3	(27.9 to 30.7)	415	473.6	79.0	(75.7 to 82.3)	37.9	(35.2 to 40.7)	78.8	(77.5 to 80.1)	4.2	(3.5 to 4.9)
HPV16-18/p16																
HPV16-18 and/or p16+	4202	498	581.6	1794	42.7	(41.2 to 44.2)	421	471.9	81.1	(77.7 to 84.2)	26.3	(24.3 to 28.4)	63.5	(61.9 to 65.1)	4.6	(3.8 to 5.5)
Cytology/p16/Typing																
L-SIL+ and/or p16+ and/or HPV16-18	4757	532	632.7	2287	48.1	(46.6 to 49.4)	471	548.7	86.7	(84.0 to 89.4)	24.0	(22.3 to 25.8)	57.9	(56.3 to 59.4)	3.4	(2.7 to 4.2)
ASC-H/H-SIL+ and/or p16+ and/or HPV16-18	4757	532	632.7	1955	41.1	(39.7 to 42.5)	449	524.9	83.0	(79.8 to 85.8)	26.8	(24.9 to 28.9)	65.3	(63.8 to 66.8)	3.8	(3.2 to 4.6)

Accuracy of Different Triage Strategies for HPV Positivity in an Italian Screening Population

Authors
Daniela Gustinucci, MSc (1), Maria Benevolo, MSc (2), Elena Cesarini, MSc (1), Pamela Mancuso, MSc (3)*, Basilio Passamonti, MSc (2), Maria Donata Giaimo, MD (4), Rosa Corvetti, MD (5), Paolo Giorgi Rossi, PhD (3) and the Umbria HPV Screening Working Group.

IJC: in press

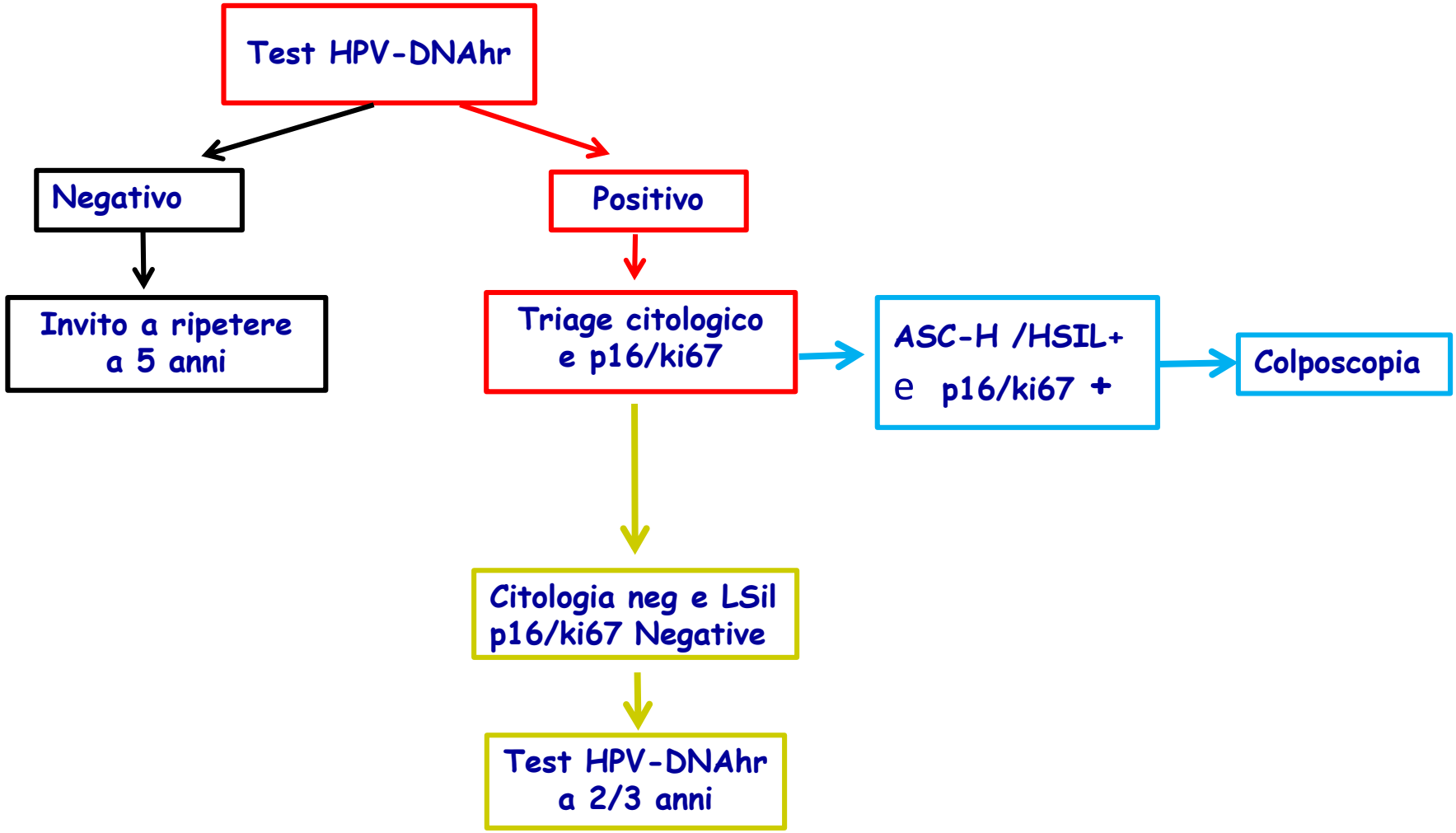
Table 2. Sensitivity for CIN3+ of several triage strategies for HPV-positive women.

	Total tested women	Total observed CIN3+	Estimated total CIN3+	Detected CIN3+	Estimated detected CIN3+	Sensitivity for CIN3+ %	95%CI	PPV for CIN3+ %	95%CI	1-year risk in test negative %	95%CI
Cytology											
L-SIL+	4611	294	336.8	204	228.8	67.9	(62.7 to 72.9)	21.1	(18.6 to 23.9)	2.7	(2.2 to 3.3)
ASC-H/H-SIL	4611	294	336.8	174	196.8	58.4	(53.0 to 63.8)	49.3	(44.0 to 54.6)	2.9	(2.4 to 3.4)
Typing											
HPV16	4757	294	341.7	150	173.4	50.8	(45.2 to 56.0)	18.9	(16.4 to 21.5)	3.8	(3.2 to 4.4)
HPV16-18	4757	294	341.7	165	191.3	56.0	(50.4 to 61.2)	15.8	(13.8 to 18.0)	3.6	(3.0 to 4.3)
p16/ki67	4202	273	312.3	235	265.3	85.0	(80.5 to 88.7)	22.9	(20.5 to 25.4)	1.3	(1.0 to 1.8)
Cytology/Typing											
L-SIL+ and/or HPV16/18	4611	294	336.8	253	282.5	83.9	(79.3 to 87.5)	14.8	(13.2 to 16.4)	1.8	(1.3 to 2.3)
ASC-H/H-SIL+ and/or HPV16/18	4611	294	336.8	239	267.6	79.5	(74.5 to 83.4)	19.2	(17.2 to 21.4)	1.9	(1.4 to 2.4)
Cytology/p16											
L-SIL+ and/or p16+	4269	285	324.7	260	291.7	89.8	(86.0 to 92.9)	17.4	(15.7 to 19.4)	1.1	(0.7 to 1.6)
ASC-H/H-SIL+ and/or p16+	4269	285	324.7	254	285.3	87.9	(83.6 to 91.1)	22.8	(20.5 to 25.2)	1.1	(0.8 to 1.6)
HPV16-18/p16											
HPV16-18 and/or p16+	4202	273	312.3	250	284.4	91.1	(87.7 to 94.2)	15.9	(14.2 to 17.6)	1.0	(0.6 to 1.5)
Cytology/p16/Typing											
L-SIL+ and/or p16+ and/or HPV16-18	4757	294	341.7	274	314.1	91.9	(88.4 to 94.5)	13.7	(12.3 to 15.2)	1.0	(0.6 to 1.4)
ASCH/HSIL+ and/or p16+ and/or HPV16-18	4757	294	341.7	269	308.8	90.4	(86.7 to 93.3)	15.8	(14.2 to 17.5)	1.0	(0.7 to 1.4)

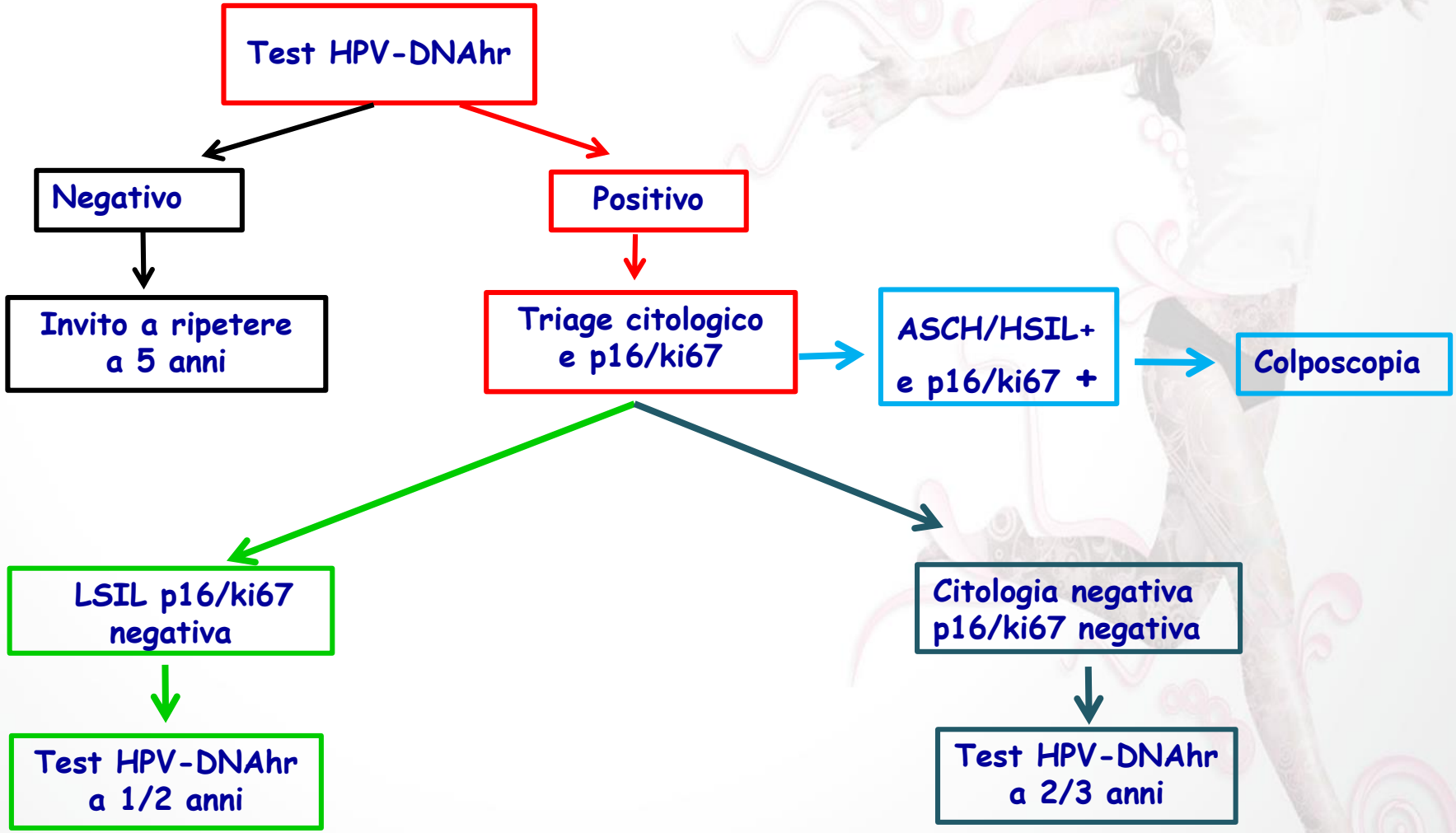
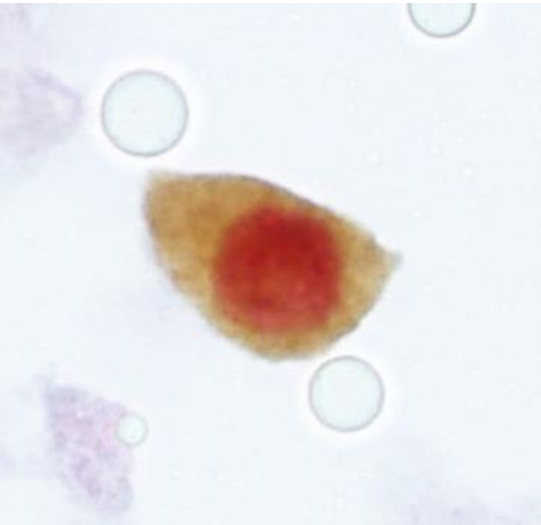
In conclusione

Considerando che il rischio cumulativo per CIN3+ a 5 anni, fissato dalle linee guida statunitensi, è pari a 0,54%, possiamo dedurre che: «le strategie che includono p16/ki67, combinata con citologia e/o tipizzazione HPV, raggiungono una sensibilità sufficientemente elevata ed un rischio a 1 anno basso di CIN3+, tale da considerare l'estensione dell'intervallo di sorveglianza a 2-3 anni per HPV-positivi/triage-donne negative».

Possibile algoritmo: strategia combinata triage citologico/p16-Ki67



Possibile algoritmo: strategia combinata triage citologico/p16-Ki67



GRAZIE PER L'ATTENZIONE