



# Linee guida multisocietarie sui biomarcatori

Annarosa Del Mistro, IOV-IRCCS Padova





***Il sottoscritto ANNAROSA DEL MISTRO***  
*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*



## “Linee guida condivise sulla prevenzione del carcinoma della cervice uterina”

### 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](http://www.gisci.it)

[www.osservatorionazionale screening.it](http://www.osservatorionazionale screening.it)



## Scopo - Quesito generale

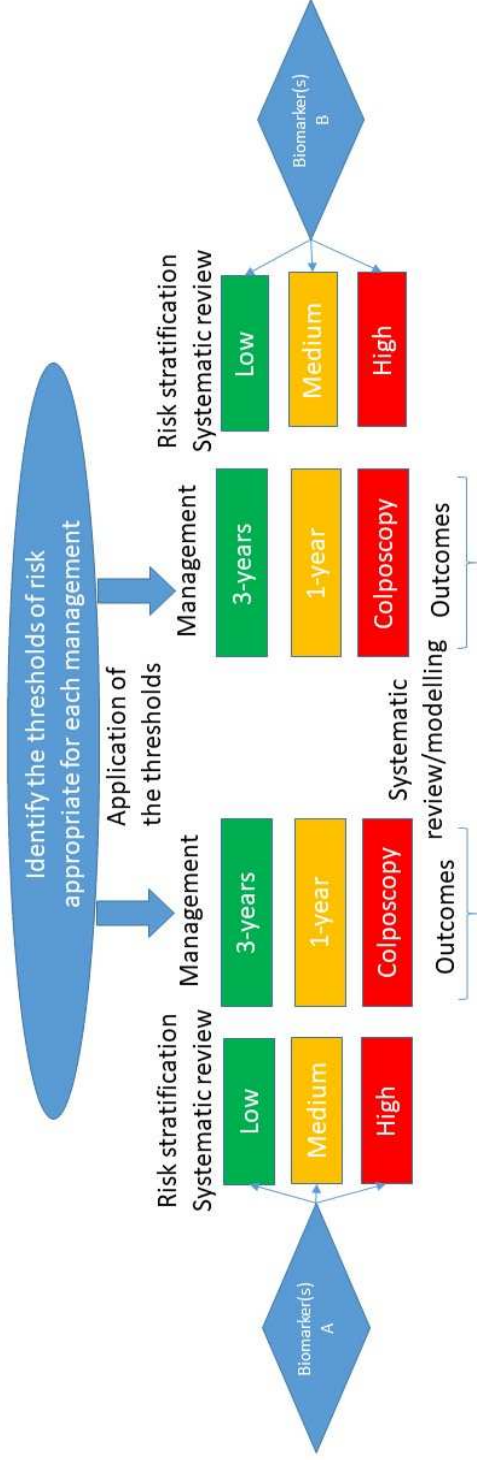
Nello screening cervicale nella donna di età 30- 64 anni HPV pos (P)  
l'utilizzo dei biomarcatori (I) migliora la gestione (O)  
rispetto all'utilizzo dei protocolli attualmente in uso (C) ?

**Biomarcatori**

**GENOTIPIZZAZIONE**

PARZIALE (16/18) ED ESTESA

**p16/ki67 DUAL STAIN**



Evidence to decision table

Desirable / undesirable effects	Triage strategy using biomarker(s) A	Triage strategy using biomarker(s) B	Difference	Certainty of evidence
Risk of CIN3+				Very low/low/moderate/high
Colposcopies				Very low/low/moderate/high
Episodes				Very low/low/moderate/high
Pre-term births				Very low/low/moderate/high
Resources, cost-effectiveness, equity, feasibility acceptability				

Recommendation: the panel recommends/suggests to use/not to use A instead of B



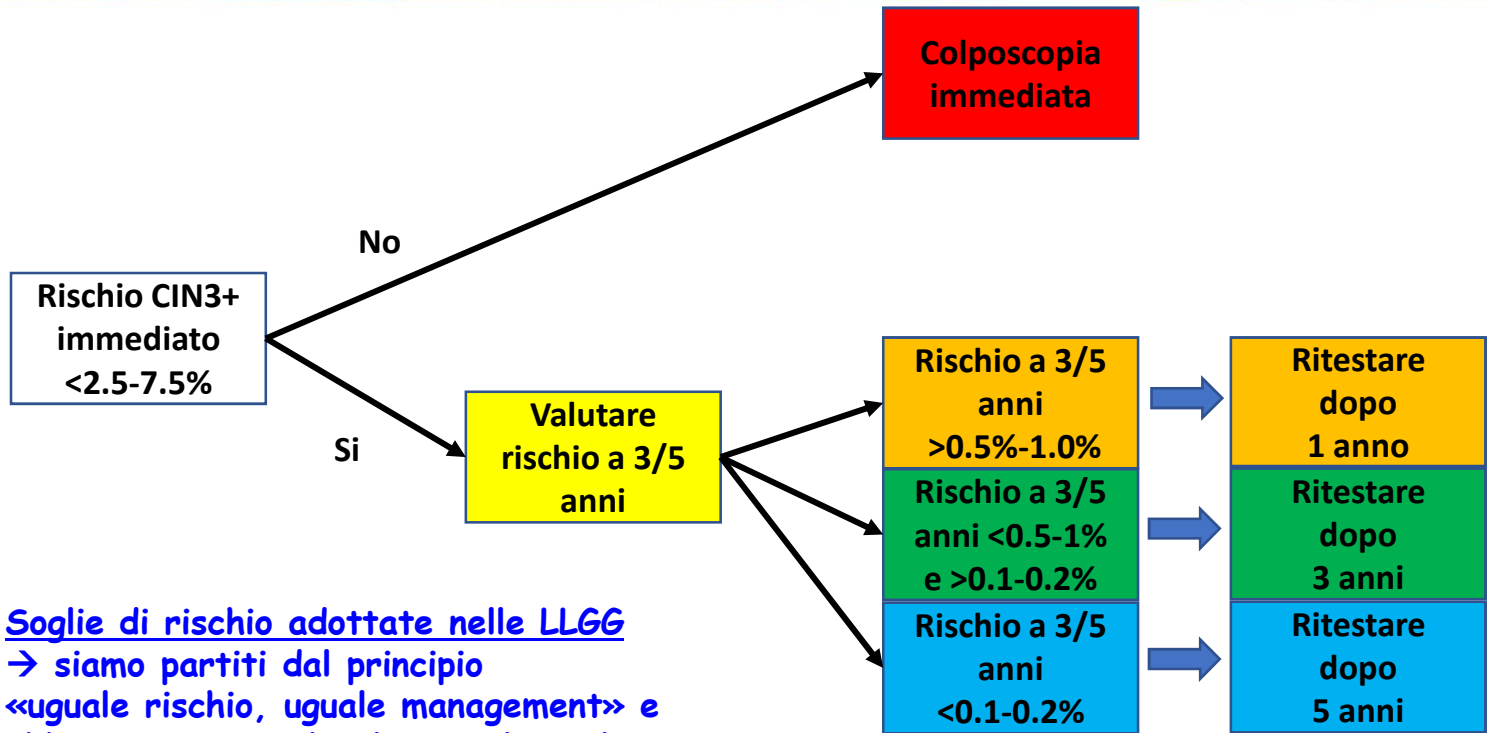
## Biomarcatori di triage nello screening

### - **parametri da valutare per la formulazione della raccomandazione:**

- Endpoint: CIN2+ o CIN3+
- Sensibilità per endpoint immediato
- Sensibilità a medio-lungo termine
- VPP (valore predittivo positivo)
- Specificità: referral rate a colposcopia; VPN (valore predittivo negativo)
- Fattibilità
- Accettabilità
- Costi

### - **protocollo per le revisioni sistematiche e sintesi dei risultati:**

- Revisione COHEAHR del 2019 e sintesi meta-analitica fatta dagli stessi autori
- Studi con valutazione dei biomarcatori nelle donne HPV-positive e un follow-up lungo
- Dati da studi italiani (NTCC, NTCC2, surveys nazionali)



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



## Quesiti e raccomandazioni

<p>1. In donne con test HPV positivo persistente al <b>controllo a 12 mesi</b>, dovrebbe essere utilizzato un <b>trriage citologico vs. invio diretto in colposcopia</b>?</p>	<p>2. In donne HPV positive, dovrebbe essere utilizzata la doppia colorazione <b>p16/ki67</b> vs la Citologia Pap come test di triage?</p>	<p>3. In donne HPV positive, dovrebbe essere utilizzata la <b>genotipizzazione parziale (HPV16/18)</b> 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 <b>genotipizzazione estesa in aggiunta alla Citologia Pap</b> vs la sola Citologia Pap come test di triage?</p>	<p>5. In donne HPV positive, dovrebbe essere utilizzata la <b>genotipizzazione estesa in aggiunta alla doppia colorazione p16/ki67</b> vs la sola Citologia Pap come test di triage?</p>
<p><b>Conditional for either the intervention or the comparison</b></p>	<p><b>Conditional for either the intervention or the comparison</b></p>	<p><b>Conditional for either the intervention or the comparison</b></p>	<p><b>Conditional for the intervention</b></p>	<p><b>Conditional for the intervention</b></p>

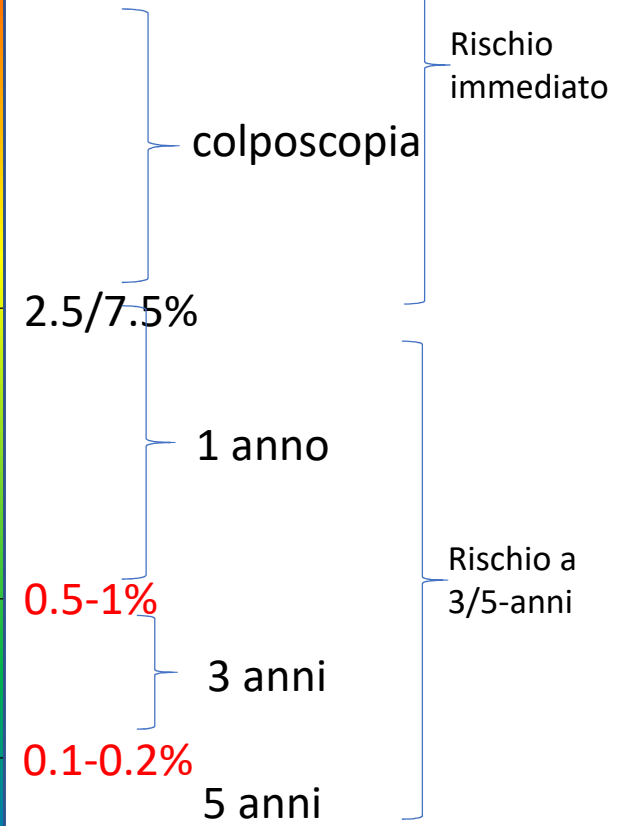
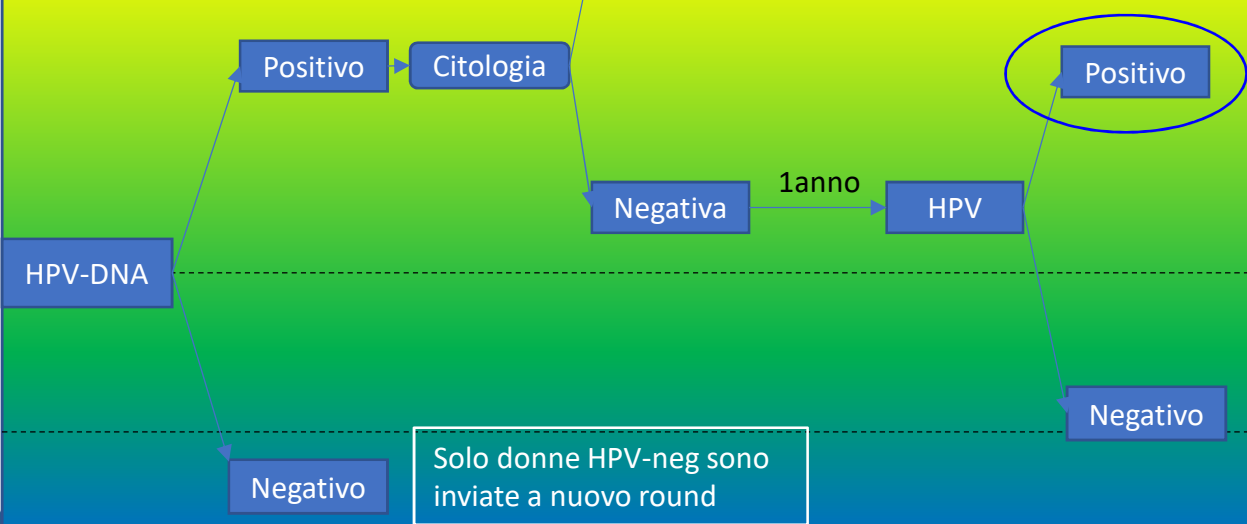




Scenario invio a 1 anno con invio immediato se HPV positivo

### QUESITO 1

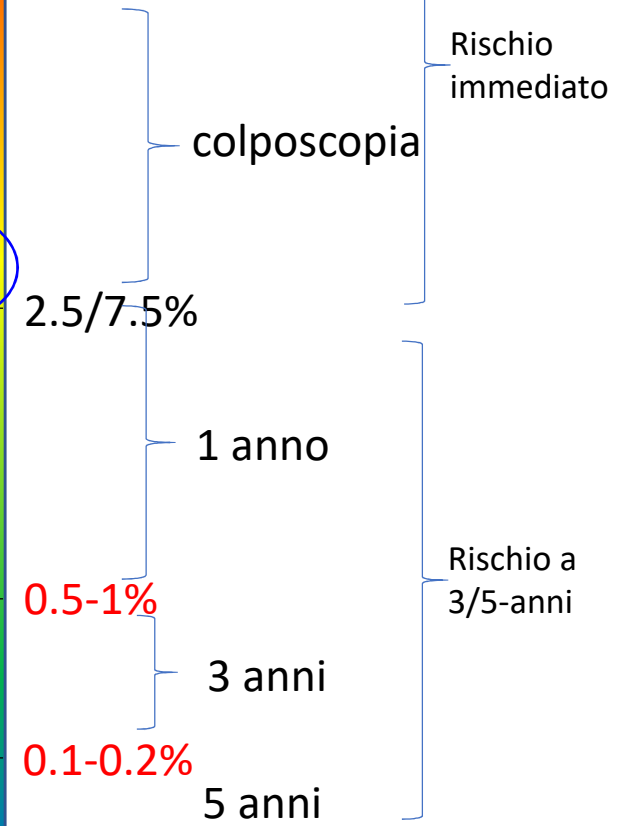
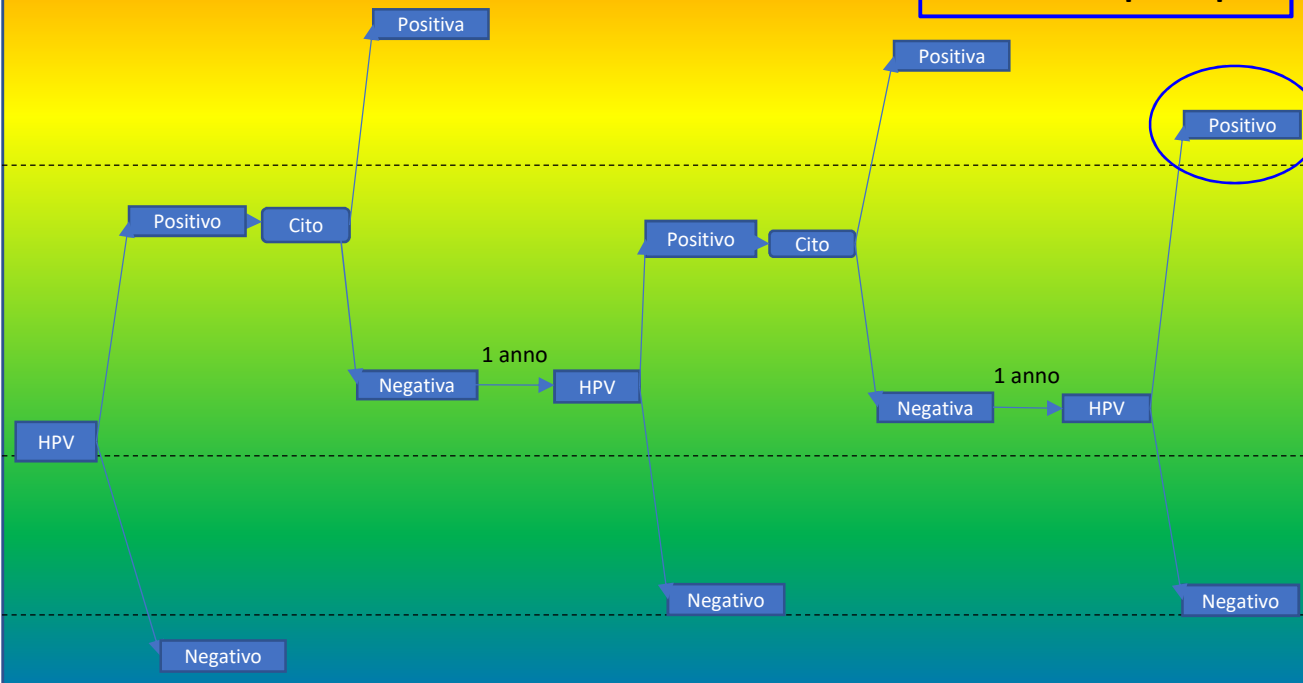
Algoritmo in uso: 65.7% delle donne HPV+ sono inviate a colposcopia



Scenario invio a 1 anno con triage e invio immediato dopo 24 mesi se ancora positivo

**QUESITO 1**

**Algoritmo in uso in UK: 61.7% delle donne HPV+ sono inviate a colposcopia**





## QUESITO 1

L'opzione di triage al controllo ad 1 anno era già presente nelle linee guida Europee, ma non è stata adottata in Italia.

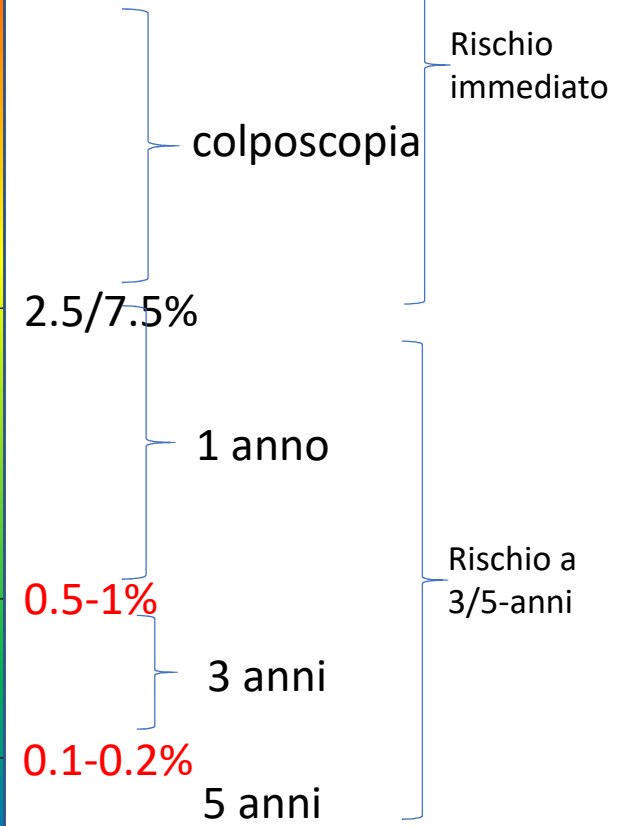
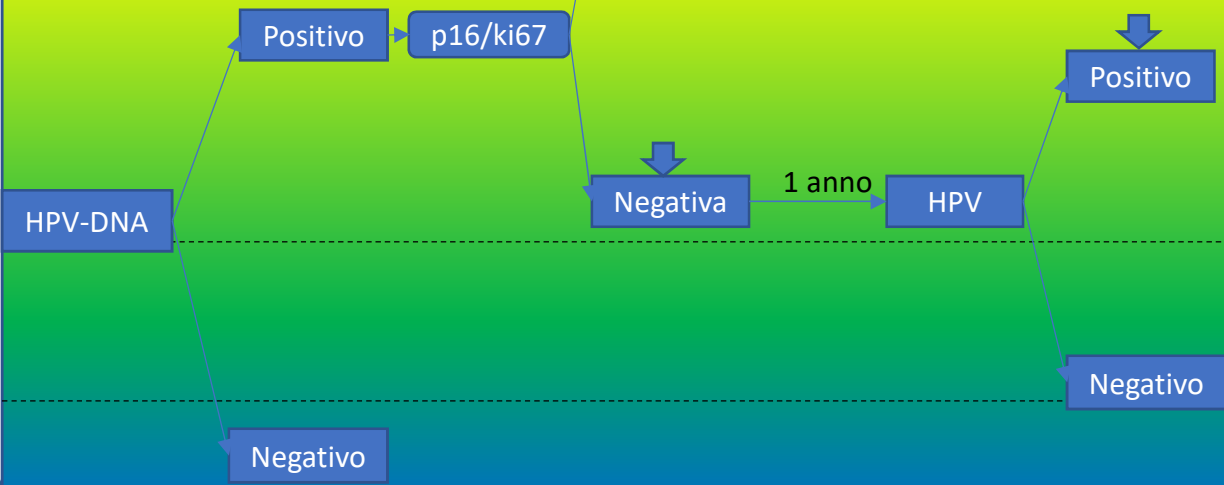
Si ottiene una piccola riduzione delle colposcopie, ma comporta più episodi ed un tempo di attesa più lungo da parte della donna prima di avere una decisione definitiva sull'approfondimento da effettuare.



p16/ki67 vs. Citologia  
Scenario invio diretto

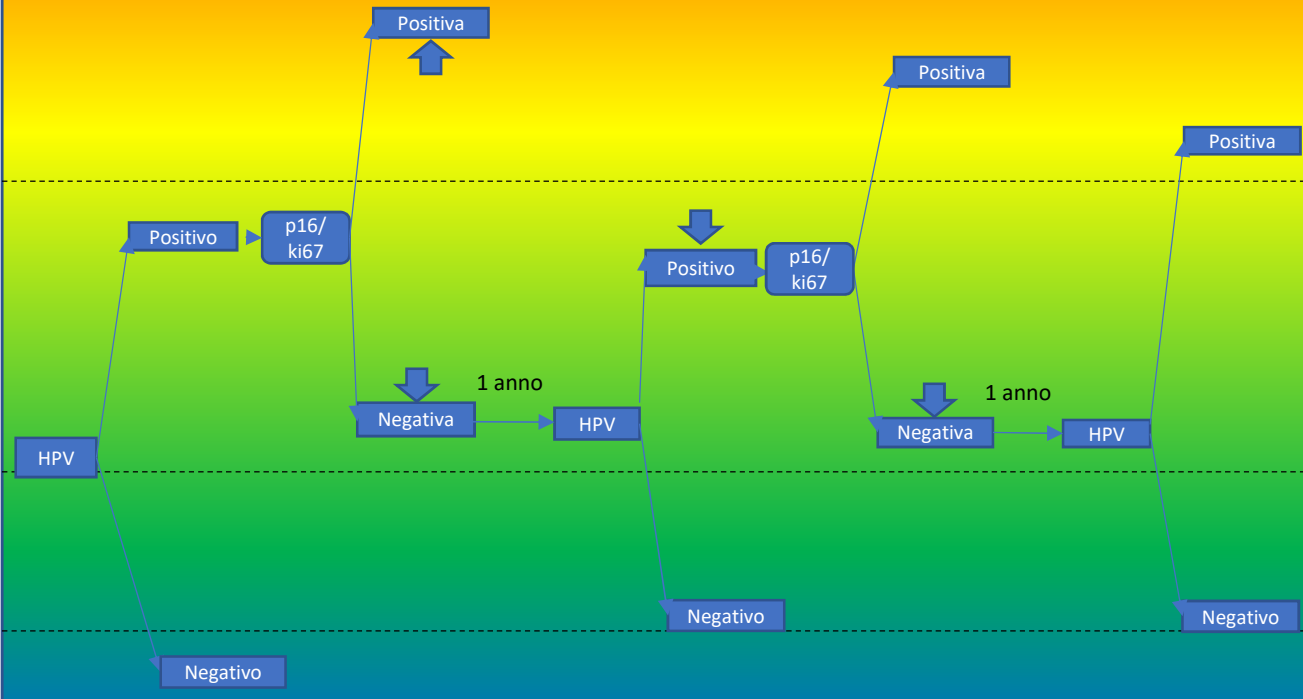
QUESITO 2

Con questo algoritmo, 63.3% delle donne HPV+ sono inviate a colposcopia



p16/ki67 vs. Citologia  
Scenario triage a 1 anno

QUESITO 2



colposcopia

2.5/7.5%

1 anno

0.5-1%

3 anni

0.1-0.2%

5 anni

Rischio immediato

Rischio a 3/5-anni



## QUESITO 2

L'utilizzo della doppia colorazione p16/ki67 può essere utilizzata al posto della citologia.

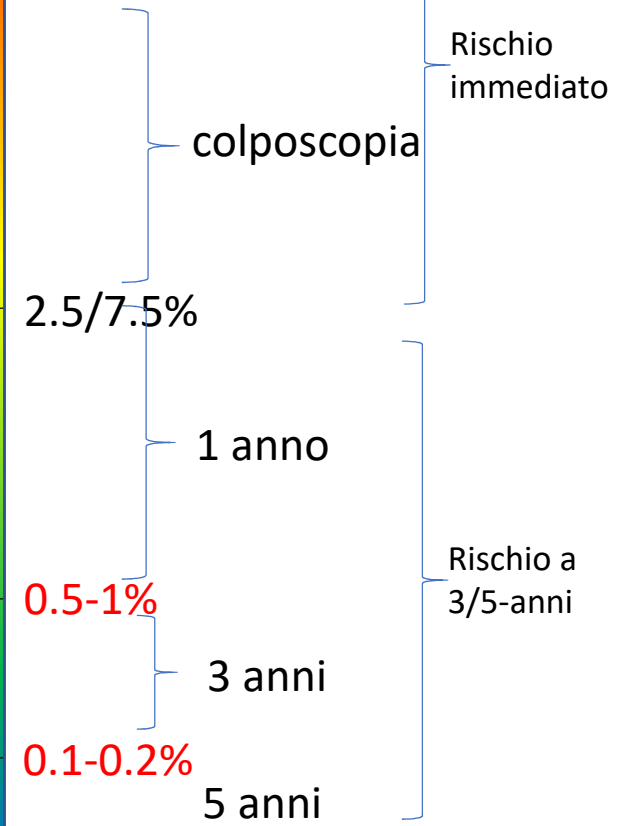
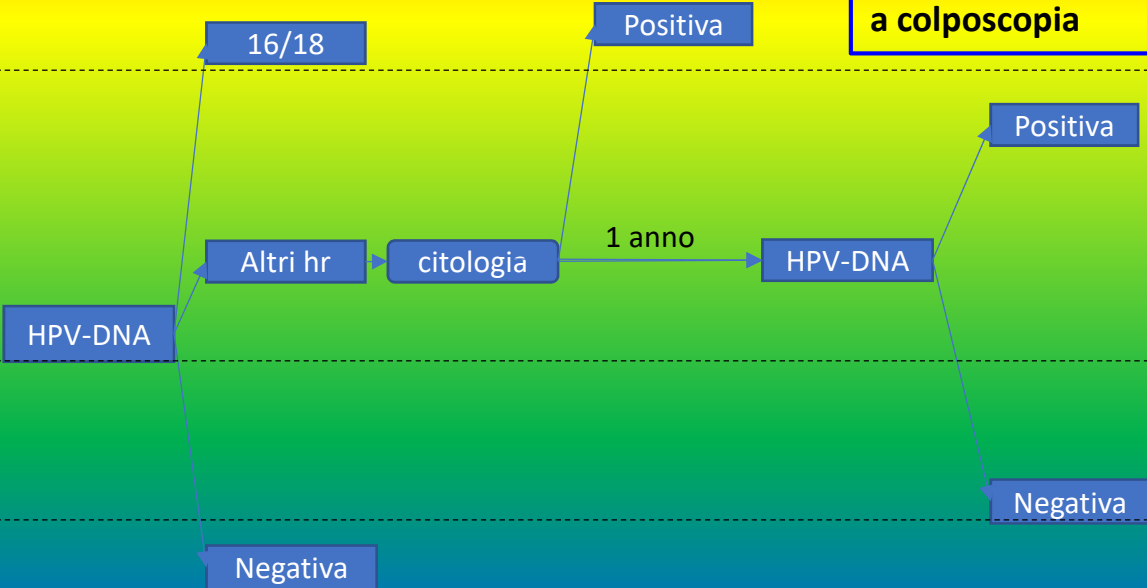
Comporta un aumento dei costi, un piccolo aumento delle lesioni individuate immediatamente e una riduzione del rischio di CIN3+ nelle donne negative.



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

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 colpo non compensato da riduzione episodi).

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





HPV 16-18

HPV 31-33-35-  
45-52-58

HPV 39-51-56-  
59-66-68

## QUESITO 4

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)

→ Quesito diviso in due parti perché **GRADE** permette solo confronti binari

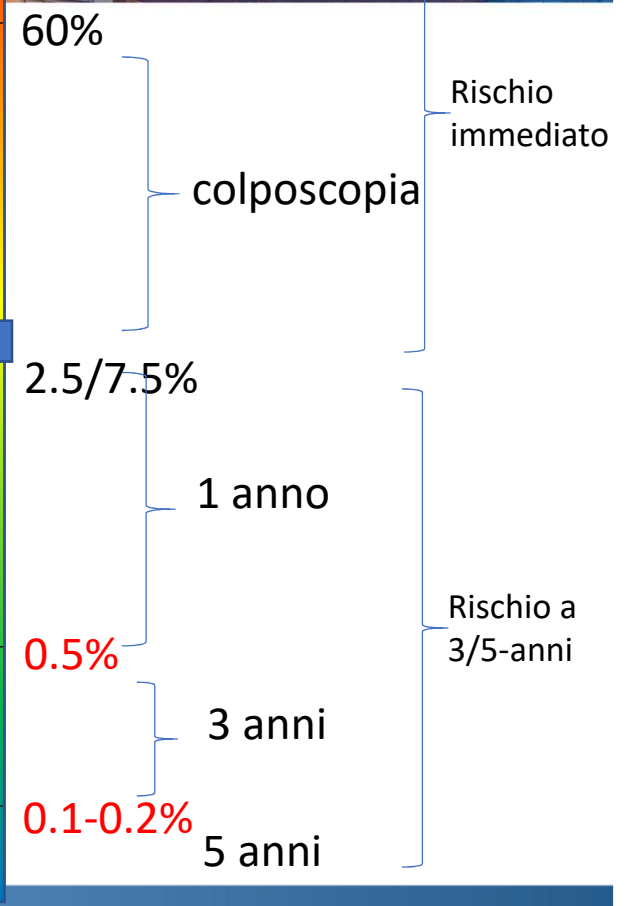
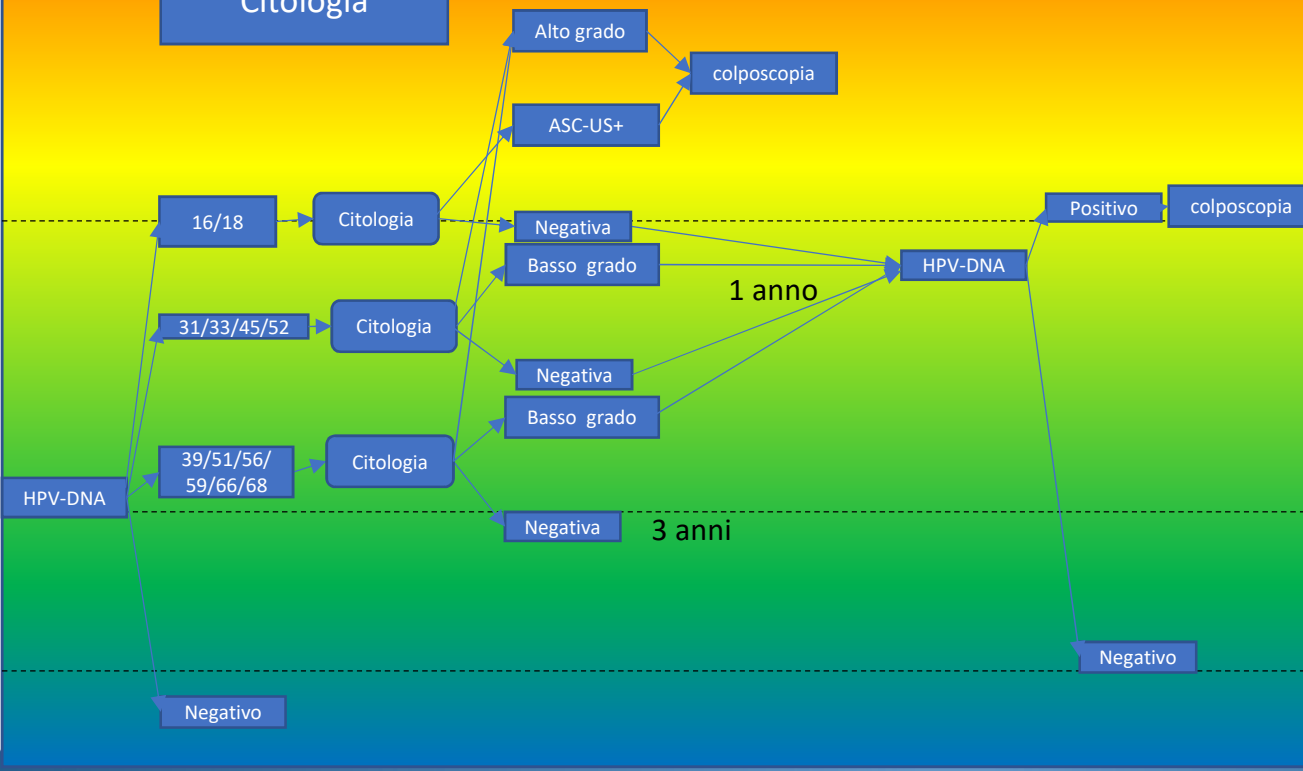
→ **Valutazioni distinte e sintesi finale**





Tipizzazione estesa in aggiunta alla citologia Vs Citologia

**QUESITO 4b**





## Sintesi QUESITO 4

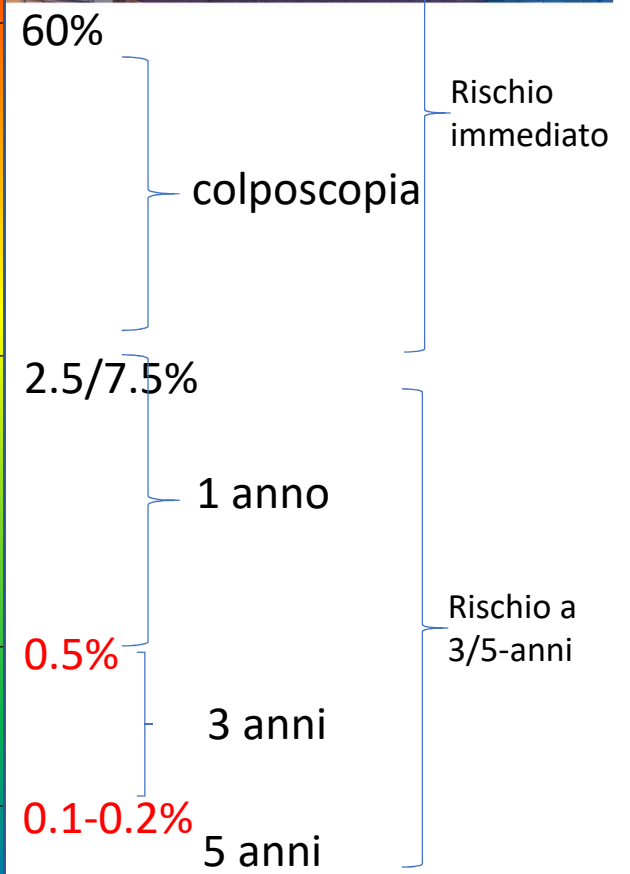
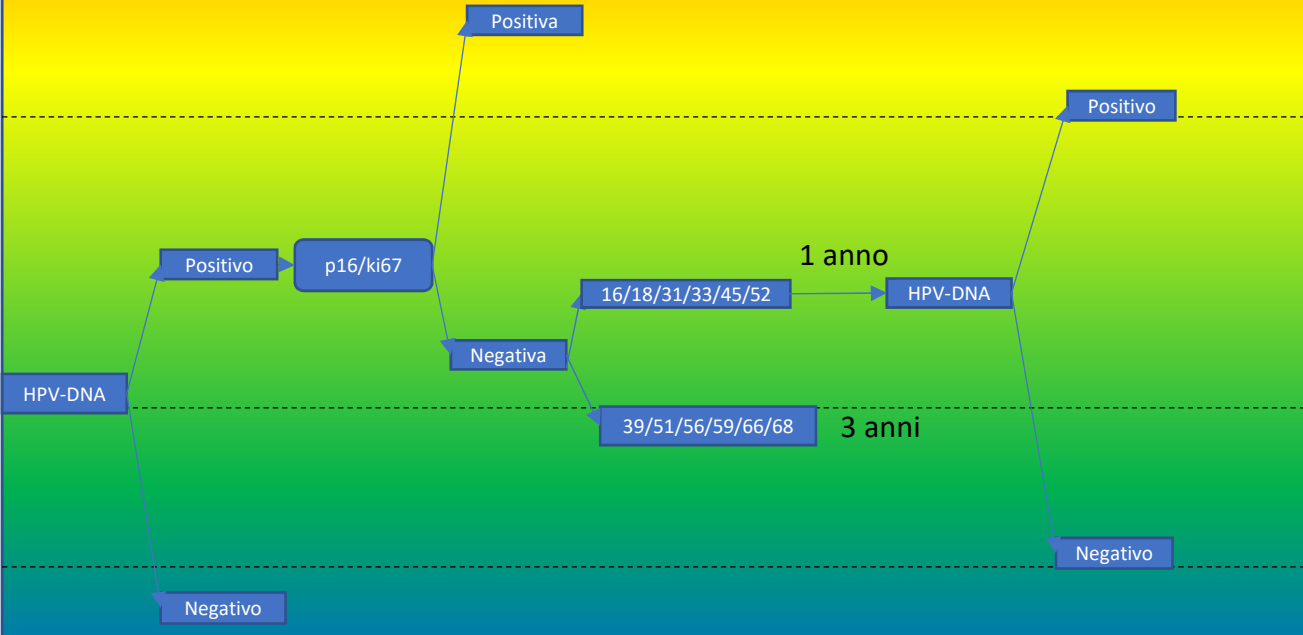
sulla base del confronto dei desirable effects e in considerazione della minore attesa delle donne per avere un risultato definitivo

	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 p16/ki67 Vs Citologia

**QUESITO 5**





## QUESITO 5

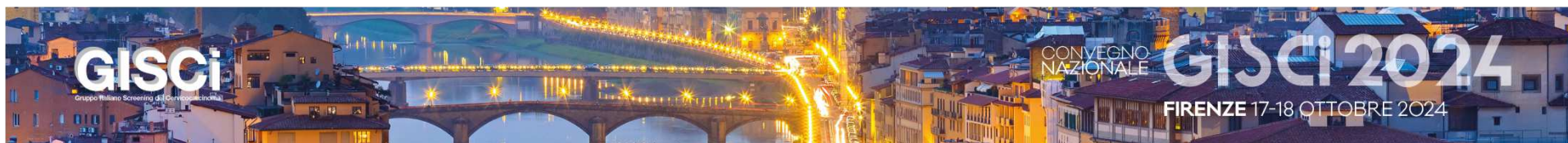
	HPV 16-18	HPV 31-33-35-45-52-58	HPV 39-51-56-59-66-68
p16/ki67 positiva	Colposcopia (VPP 17,3%)	Colposcopia (VPP 6,7%)	Colposcopia (VPP 4,2%)
p16/ki67 negativa	Invio a 1 anno (VPP 1,2%)	Invio a 1 anno (VPP 1,1%)	Invio a 3 anni (rischio 0,5%)



## 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.



## Considerazioni conclusive

- **Le presenti linee guida introducono alcune novità rispetto alle indicazioni del report HTA 2012 e alle linee guida Europee 2015**
- **Sono applicabili sia allo screening organizzato che all'attività extra-screening**
- **Richiedono maggior articolazione dei protocolli, con impatto sull'organizzazione**
- **Possono comportare aumento dei costi**
- **La loro applicazione va valutata nel contesto regionale**





### **Comitato Tecnico Scientifico**

- GISCI – Basilio Passamonti / Tiziano Maggino
- AIO – Roberta Giornelli
- AOGOI – Paolo Cristoforoni
- SIAPEC-IAP- Giovanni Negri
- SICi – Antonella Pellegrini
- SICPCV – Maggioreino 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