

TRIAGE DI DONNE GIOVANI CON CITOLOGIA BORDER-LINE: POSSIBILE IMPIEGO DEL TEST mRNA APTIMA HPV

CONVEGNO
NAZIONALE
GISCi 2019

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna

VENTUROLI S^{1*}, COSTA S³, PLAZZI M¹, TERZANO P², RE MC¹

¹UO MICROBIOLOGIA E VIROLOGIA E ²UO GINECOLOGIA E FISIOPATOLOGIA DELLA RIPRODUZIONE UMANA – AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA DI BOLOGNA, POLICLINICO DI S.ORSOLA; ³CASA DI CURA MADRE FORTUNATA TONIOLO, BOLOGNA. *MAIL: simona.venturoli@unibo.it

OBBIETTIVI e METODI

La disponibilità di nuovi test molecolari sta cambiando l'approccio allo screening del cervico carcinoma. In particolare, la sovraespressione dell'mRNA E6/E7 di HR-HPV può indicare un rischio maggiore di progressione della malattia rispetto alla presenza del DNA virale. Soprattutto in donne giovani (≤ 35 anni), dove la positività ad HPV-DNA è elevata (circa 20-25%) a fronte di una maggiore regressione delle lesioni preneoplastiche, è particolarmente importante stratificare il rischio oncologico con un test altamente specifico. In quest'ottica, abbiamo valutato l'impiego dei test Aptima HR-HPV e Aptima HPV 16, 18/45 (Hologic), per la ricerca e tipizzazione parziale dell'mRNA E6/E7 di HR-HPV, nel triage di donne giovani (≤ 35 anni), con citologia di screening border-line.

Ad oggi sono stati analizzati retrospettivamente 127 campioni citologici cervicali raccolti in Thin Prep LBC (Hologic), provenienti da altrettante giovani donne [età mediana 29 anni (range 26-35)], con citologia border line, afferenti al programma di screening della Regione Emilia Romagna e seguite presso l'U.O. Ginecologia del Policlinico S.Orsola.

I risultati ottenuti con i test APTIMA sono stati confrontati con quelli del test di routine a DNA (HR-HPV RealTime ABBOTT) e con i risultati della colposcopia e dell'istologia su biopsia mirata.

RISULTATI (1)

La positività complessiva all'RNA è risultata pari al 40,2%, rispettivamente 23,7% delle ASCUS e 47,2% delle LSIL. La positività a DNA è risultata invece complessivamente del 65,4% (39,5% delle ASCUS e 76% delle LSIL) [fig. 1 e tab.1]. Il 37,3% delle donne RNA positive hanno mostrato una infezione da HPV 16 o 18/45.

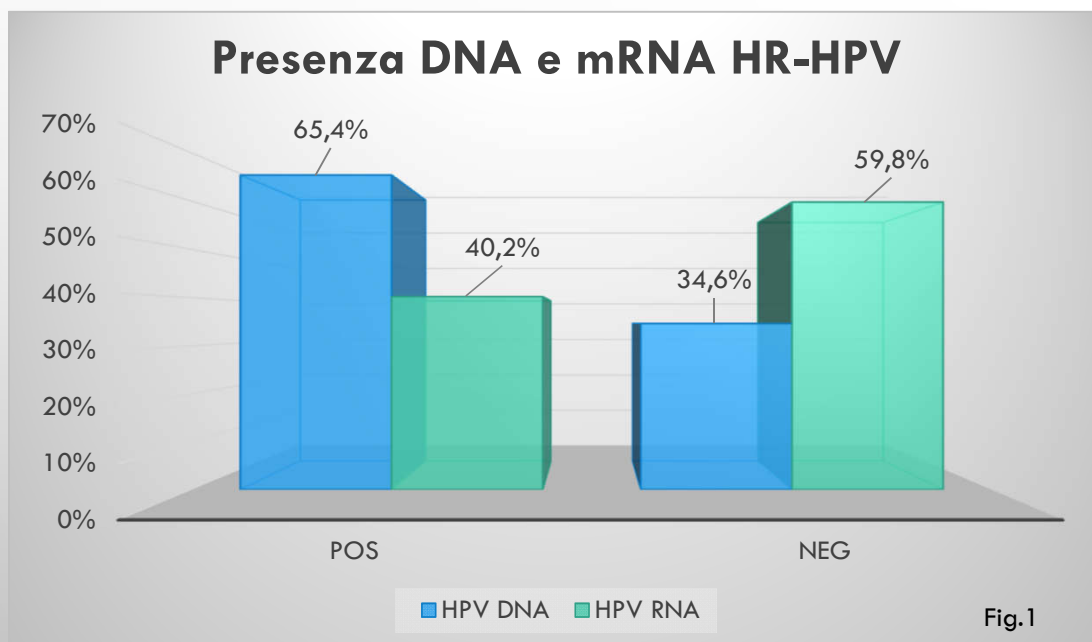


Fig.1

	HPV DNA+	%	HPV RNA+	%
ASCUS (38 pz.)	15	39,5%	9	23,7%
LSIL (89 pz.)	68	76,0%	42	47,2%

Tab.1

HPV RNA +	HPV DNA +		
	HPV16 #	HPV18 §	HPV Others \$
HPV16 #	17	0	0
HPV18 §	0	2	0
HPV Others \$	0	1	31

Tab.2

HPV16 and all other HR types.

§ HPV18, all other HR types except for HPV16.

\$ all other HR HPV types except for HPV 16 e 18

Dal confronto sulla genotipizzazione dei due test non sono risultate discordanze significative, infatti un solo campione positivo ad HPV18 al test a DNA è stato identificato come HR-HPV (non 16 e non 18/45) al test a RNA [tab.2]

RISULTATI (2)

La colposcopia mostrava quadri anormali in 66 casi (52%) e nel 7,1% si riscontravano anomalie di grado elevato (Area di Trasformazione Atipica G2).

Colposcopia	Pap test		
	ASCUS + LSIL	ASCUS	LSIL
NEG	48,0%	73,7%	37,1%
G1	44,9%	21,1%	55,1%
G2	7,1%	5,3%	7,9%

E' stata eseguita una biopsia mirata su tutti i casi con colposcopia positiva (66) e in 4 casi che mostravano un'area metaplasica giunzionale. In tabella sono riportate le diagnosi istologiche.

Istologia	n°	%
NEG	27	38,6%
CIN1	39	55,7%
CIN2/3	4	5,7%

Delle 4 pazienti con istologico CIN2/3, due avevano citologia iniziale ASCUS e due LSIL. Tutte avevano una colposcopia che mostrava aspetti riferibili a lesioni di alto grado.

RISULTATI (3)

L'88,9% dei casi con colposcopia G2, il 57,9% delle G1 e solo l'16,4% dei casi negativi sono risultati HPV RNA positivi. Il test HPV DNA ha mostrato una positività sovrapponibile a HPV RNA nelle colposcopie G2 (88,9%), mentre nelle colposcopie G1 e negative la positività è risultata significativamente superiore (G1: 80,7% e neg: 47,5%).

Colposcopia	n° totale	n° DNA+	% DNA+	n° RNA+	% RNA+
NEG	61	29	47,5%	10	16,4%
G1	57	46	80,7%	33	57,9%
G2	9	8	88,9%	8	88,9%

Tutti i casi con istologia CIN2/3, il 71,8% delle CIN1 e solo l'11,1% dei casi negativi sono risultati HPV RNA positivi. Il test HPV DNA ha mostrato una positività sovrapponibile a HPV RNA nelle CIN2/3 (100%) e CIN1 (79,5%), mentre nelle donne con istologia negativa la positività al DNA è risultata del 74,1%.

Tre pazienti con CIN di alto grado erano positive ad HPV16 e una era positiva ad HR-HPV (non 16/18) sia con il test a DNA che con il test a RNA.

Istologia	n° totale	n° DNA+	% DNA+	n° RNA+	% RNA+
NEG	27	20	74,1%	3	11,1%
CIN1	39	31	79,5%	28	71,8%
CIN2/3	4	4	100,0%	4	100%

E' in corso il follow-up delle donne arruolate, al fine di valutare il valore predittivo di insorgenza/progressione di lesione nelle pazienti positive al test a RNA.

DISCUSSIONE

- L' HPV mRNA ha mostrato una sensibilità del 100% per CIN2/3 ed una specificità del 53% [95% CI: 41,0-65,1], significativamente maggiore rispetto al DNA (22%) [95% CI: 12,6-32,8].
- Nelle giovani donne circa il 40% delle colposcopie mostra quadri anormali dovuti in massima parte alla presenza di metaplasia squamosa, sede primaria dell'infezione da HPV. Questo rende conto dell'elevato numero di donne HPV DNA positive in assenza di specifica patologia. Per migliorare la bassa specificità della colposcopia, a cui spesso consegue un'inutile biopsia mirata, il test HPV mRNA potrebbe determinare una più accurata definizione del rischio oncogeno riducendo il numero di casi inviati al secondo livello.

CONCLUSIONI

Pertanto, l'utilizzo del test APTIMA HPV-HR nel triage di donne giovani (≤ 35 anni) con citologia border-line potrebbe:

- consentire una stratificazione del rischio oncologico più accurata, riducendo il numero di colposcopie,
- consentire di estendere l'intervallo di follow-up nel caso di negatività a HR-HPV mRNA.



25 - 35 aa