

GISCi

Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma

Con il patrocinio di



REGIONE
LAZIO



SISTEMA SANITARIO REGIONALE
ASL
ROMA 1

CONVEGNO
NAZIONALE **GISCi 2018**

Consolidare il cambiamento

ROMA 7-8 GIUGNO 2018

AULA MAGNA DELLA CURIA GENERALIZIA DELLA COMPAGNIA DI GESÙ

Studio NTCC2: p16/ki67 primi risultati

Maria Benevolo
UOC Anatomia Patologica



IRE


ISTITUTO NAZIONALE TUMORI

REGINA ELENA

ISTITUTO DI RICOVERO E CURA A CARATTERE SCIENTIFICO

Conflitto di interessi:

Il progetto è stato 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



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

New Technologies in Cervical Cancer 2 (NTCC2)

RF-2009-1536040

PI: Paolo Giorgi Rossi, Alessandra Barca, Maria Benevolo

Destinatario istituzionale:

Assessorato alla Salute - Regione Lazio (già Agenzia di Sanità Pubblica)

Centri partecipanti:

- AUSL Reggio Emilia
- Istituto Nazionale Tumori Regina Elena, Roma
- ISPO – Istituto per lo Studio e la Prevenzione Oncologica, Firenze
- CPO – Centro per la Prevenzione Oncologica del Piemonte, Torino
- Laboratorio Unico di Screening, Perugia
- Azienda ULSS 17 Este Monselice, Regione Veneto
- Istituto Oncologico Veneto- IRCCS
- Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari (APSS), Trento

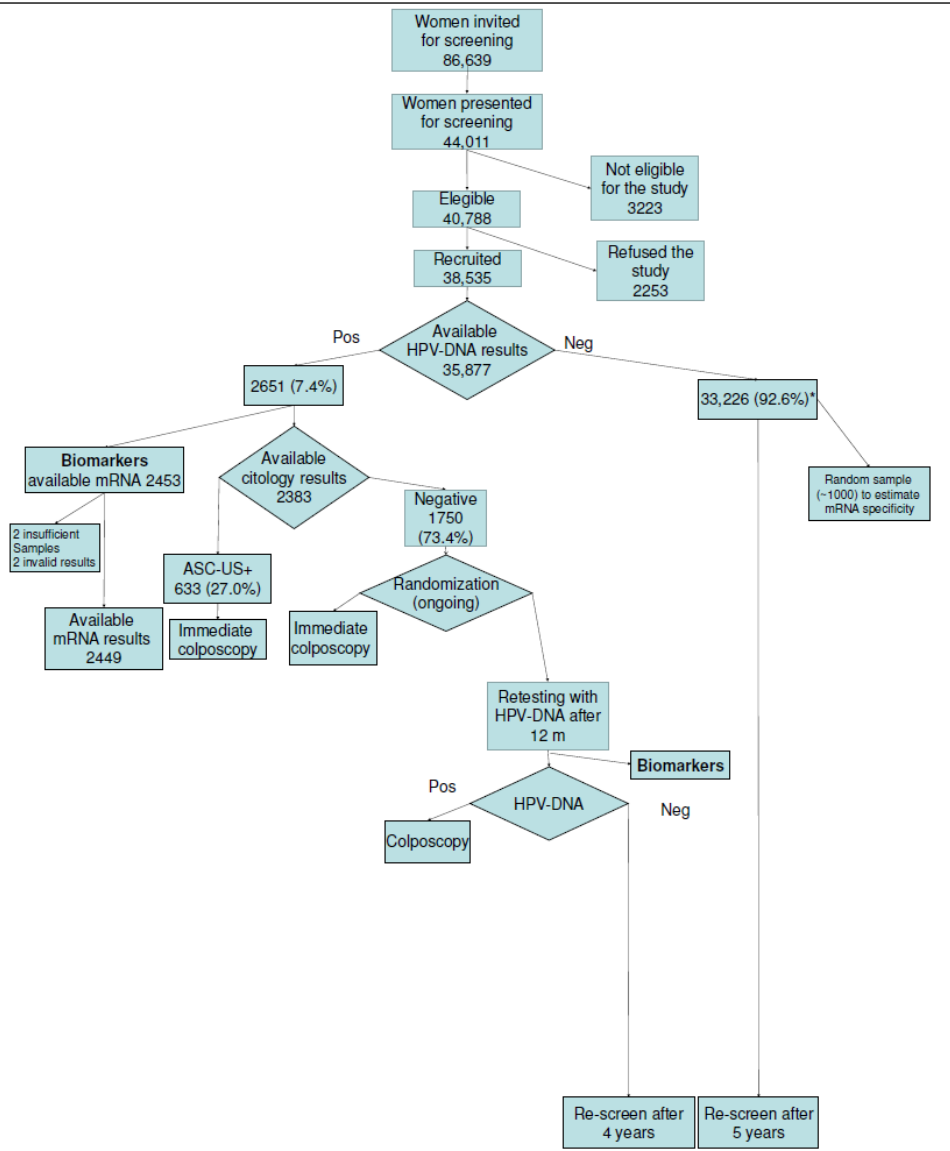
Obiettivi

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)



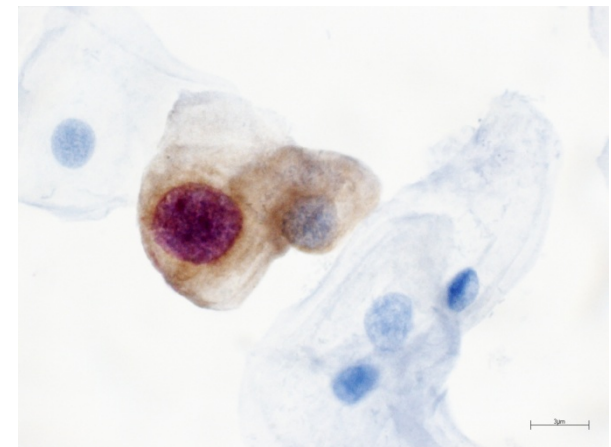
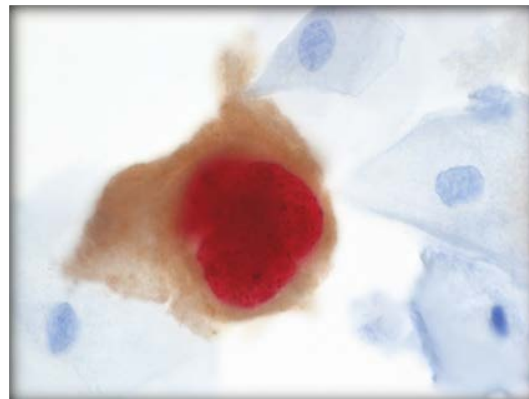
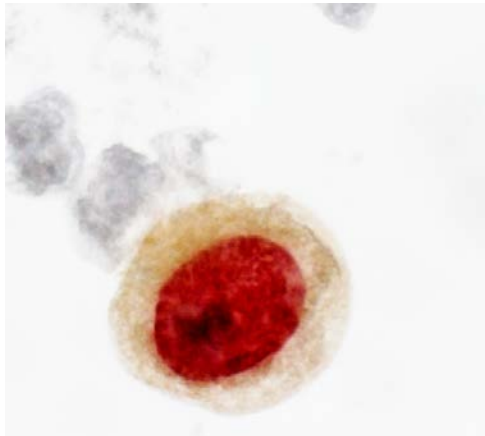
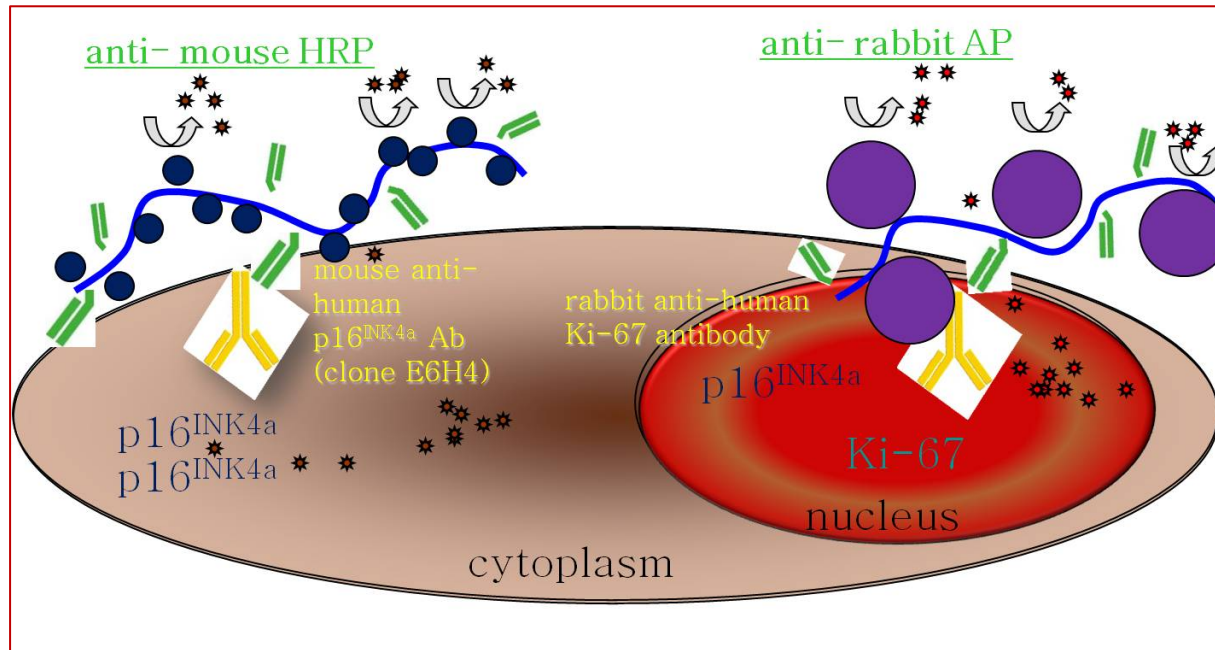
-Arruolate circa 42000 donne in 5 centri di screening con HPV primario (Cobas o HC2)

-Overall 7.3% positività all'HPV-DNA


In corso:

- Analisi dei dati al baseline
- Valutazione dei biomarcatori al richiamo ad un anno delle donne HPV positive/citologia negativa
- Raccolta dati di FU per i prossimi 5 anni

CINtec PLUS Assay (Roche Diagnostics)



Interobserver Reproducibility of Cytologic p16^{INK4a}/Ki-67 Dual Immunostaining in Human Papillomavirus-Positive Women

Maria Benevolo, MSc¹; Elena Allia, MSc² ; Daniela Gustinucci, MSc²; Francesca Rollo, MSc¹; Simonetta Bulletti, MSc²; Elena Cesarini, MSc²; Basilio Passamonti, MSc²; Maria Rosaria Giovagnoli, MD⁴; Elisabetta Carico, MD⁴; Francesca M. Carozzi, MSc⁵; Alessandra Mongia, MSc⁵; Giulia Fantacci, MSc⁵; Massimo Confortini, MSc⁵; Teresa Rubino, MSc⁵; Cristina Fodero, MSc⁵; Sonia Prandi, MD⁵; Natalina Marchi, MD⁷; Angelo Farruggio, MD⁷; Anna Coccia, MD⁷; Luigia Macrì, MD⁷; Bruno Ghiringhello, MD²; Guglielmo Ronco, MD²; Emma Bragantini, MD⁸; Enzo Polla, MSc⁸; Vincenzo Maccallini, MD⁸; Giovanni Negri, MD¹⁰; and Paolo Giorgi Rossi, PhD^{6,7};
for the New Technologies for Cervical Cancer Screening 2 (NTCC2) Working Group

Cancer Cytopathol. 2017 Mar;125(3):212-220

- **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); USL Perugia (3); AUSL Reggio Emilia (6); Istituto Nazionale Tumori Regina Elena, Roma (2); AO S. Andrea, Università "La Sapienza", Roma (2); APSS Trento (2); ULSS 17, Monselice Veneto (1); Centro Unico Screening CV e CPO, Torino (5)

concordanza di lettura

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

Conclusioni

La riproducibilità dell'interpretazione del biomarcatore che combina la positività di p16^{ink4a} e ki67 è buona, con un chiaro incremento all'aumentare dell'esperienza di lettura

NTCC2: schema di circolazione dei vetrini

ifo	to	250		
ifo	fi	250		
ifo	pg	500		
ifo	ve	300		
ifo	re	300		
ifo	tn	600		
to	fi	200	350	
to	pg	250	200	
to	ve	200		
to	re	350	200	
to	tn	450		
fi	pg	250		
fi	ve	350		
fi	re	700		
fi	tn	200		
pg	ve	300		
pg	re	200		
pg	tn	300		
ve	re	350		
ve	tn	300	200	300
re	tn	300		

IFO (600) →	TN (300) →	RE (300)
	PG (300) →	VE (300)
TO (450) →	TN (450) →	VE (200)
		→ FI (200)
FI (700) →	RE (700) →	TO (350)
		→ VE (350)
PG (500) →	IFO (500) →	FI (250)
		→ TO (250)
PG (300) →	TN (300) →	VE (300)
PG (200) →	RE (200) →	TO (200)

4 centri allestimento e lettura
3 centri solo lettura
TOTALE VETRINI CON 3 LETTURE: 1393

	Lab A	Lab B	Lab C	Lab D	Lab E	Lab F	Lab G
Lab A							
Lab B	802						
Lab C	291	0					
Lab D	302	302	0				
Lab E	291	0	440	0			
Lab F	250	250	0	0	0		
Lab G	250	250	300	0	149	151	



	Lecture N (%)	Lab A	Lab B	Lab C	Lab D	Lab E	Lab F	Lab G
lettura	4027	1093 (26.15)	802 (19.19)	591 (14.14)	302 (7.23)	440 (10.53)	401 (9.6)	550 (13.16)
positivo	1261* (31.3)**	303 (27.7)	235 (29.3)	145 (33.0)	72 (23.8)	119 (27.1)	141 (35.2)	246 (44.7)
negativo	2312 (57.4)**	740 (67.7)	495 (61.7)	290 (65.9)	186 (61.6)	243 (55.4)	137 (34.0)	221 (40.2)
Non val	454 (11.3)	50 (4.6)	72 (9.0)	5 (1.1)	44 (14.6)	77 (17.5)	123 (30.7)	83 (15.1)
1° lettura		593	500	/	/	/	/	300
2° lettura		500	302	291	/	149	/	/
3° lettura		/	/	149	302	290	401	250

* cellule positive: <5: 661 (52.5), >5: 599 (47.5)

** solo su 3573 letture valutabili: 64.7% negativi e 35.5% positivi



Concordanza per la positività (solo casi valutabili N=926)

	Lab A	Lab B	Lab C	Lab D	Lab E	Lab F	Lab G
Lab A							
Lab B	0,770 (721)						
Lab C	0,757 (279)	0					
Lab D	0,749 (238)	0,757 (231)	0				
Lab E	0,581 (234)	0	0,591 (360)	0			
Lab F	0,496 (174)	0,404 (164)	0	0	0		
Lab G	0,374 (187)	0,447 (188)	0,695 (139)	0	0,589 (119)	0,731 (96)	

Kappa (95% CI) = 0.623 (0.586 - 0.665)

Confronto fra prima e seconda lettura:

Kappa (95% CI) = 0.746 (0.705 - 0.788)

concordanza sulla valutabilità

	Lab A	Lab B	Lab C	Lab D	Lab E	Lab F	Lab G
Lab A							
Lab B	0,536 (802)						
Lab C	0,137 (291)	0					
Lab D	0,044 (302)	0,084 (302)	0				
Lab E	0,117 (290)	0	0,053 (440)	0			
Lab F	0,175 (250)	0,284 (250)	0	0	0		
Lab G	0,016 (250)	0,024 (250)	-0,012 (149)	0	0,161 (149)	0,112 (151)	

Kappa (95% CI) = 0.155 (0.106 - 0.213)

POSITIVITA' prime letture	Freq.	Percent
negativo	872	62,6
positivo	429	30,8
non valutabile	92	6,6
POSITIVITA' seconde letture	Freq.	Percent
negativo	802	64,6
positivo	360	29
non valutabile	80	6,4
POSITIVITA' terze letture	Freq.	Percent
negativo	638	45,8
positivo	472	33,9
non valutabile	282	20,3

Confronto fra prima e seconda lettura:

concordanza sulla valutabilità: Kappa (95% CI) = 0.425 (0.325 - 0.526)

concordanza sulla positività: Kappa (95% CI) = 0.746 (0.705 - 0.788)

Letture per centro di allestimento e ordine di lettura

PRIME LETTURE

VETRINI LAB B

Lab B prima lettura

	N	%
negativo	312	62,4
positivo	151	30,2
non valutabile	37	7,4
	500	

SECONDE LETTURE

VETRINI LAB B

Lab A seconda lettura

	N	%
negativo	347	69,4
positivo	137	27,4
non valutabile	16	3,2
	500	

TERZE LETTURE

VETRINI LAB B

Lab F e G terza lettura

	N	%
negativo	136	27,2
positivo	229	45,8
non valutabile	135	27
	500	

VETRINI LAB G

Lab G prima lettura

	N	%
negativo	167	55,7
positivo	150	50,0
non valutabile	21	7,0
	300	

Lab E seconda lettura

	N	%
negativo	75	50,3
positivo	49	32,9
non valutabile	25	16,8
	149	

Lab C e F terze letture

	N	%
negativo	148	49,3
positivo	101	33,7
non valutabile	51	17,0
	300	

VETRINI LAB A

Lab A prima lettura

	N	%
negativo	393	66,3
positivo	166	28,0
non valutabile	34	5,7
	593	

Lab B e C seconde letture

	N	%
negativo	380	64,1
positivo	174	29,3
non valutabile	39	6,6
	593	

Lab D e E terze letture

	N	%
negativo	354	59,8
positivo	142	24,0
non valutabile	96	16,2
	592	

**Grazie a tutti i componenti
dell'NTCC2 WORKING GROUP**

....e grazie a voi per l'attenzione!