

Webinar GISCi 19 Novembre
**Focus sui biomarcatori: stato della ricerca, approfondimenti e prospettive
per la possibile introduzione nei protocolli di screening cervicale**

Ruolo dell'iperespressione di p16/ki67

Maria Benevolo

IRCCS Istituto Nazionale Tumori Regina Elena - Roma



La sottoscritta Maria Benevolo

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 ha avuto rapporti diretti di finanziamento con i seguenti soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario:

- *Roche Diagnostics: rapport non finanziari*
- *Hologic S.r.l.: rapport non finanziari*
- *Becton& Dickinson: rapporti finanziari e non finanziari*
- *Arrow S.r.l.: rapporti finanziari e non finanziari*

New Technologies in Cervical Cancer 2 (NTCC2)

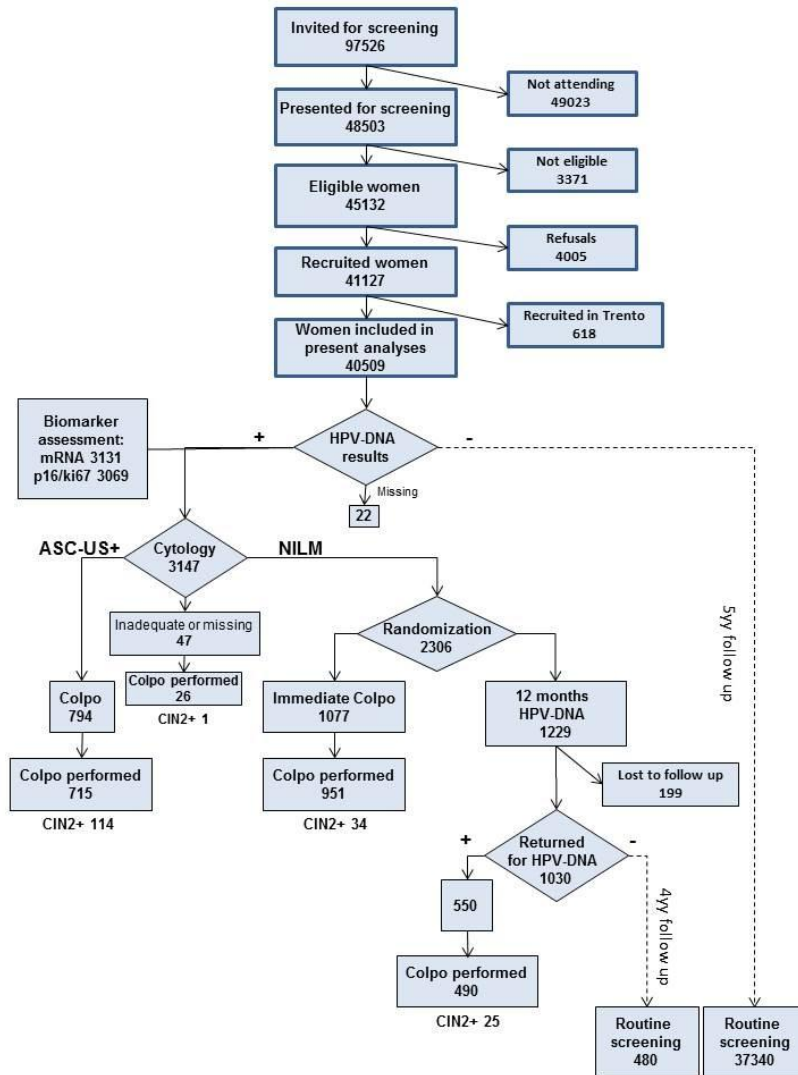
Regione Lazio, Istituto Nazionale Tumori Regina Elena IRCCS, Roma; Azienda Unità Sanitaria Locale – IRCCS, Reggio Emilia; Istituto per la prevenzione oncologica, ISPRO, Firenze; Centro Unico Screening Cervico Vaginale, Torino; Centro per la prevenzione oncologica CPO, Torino; Laboratorio Unico di Screening, USL Umbria1, Perugia; ULSS6, Este, Padova; Istituto Oncologico Veneto (IOV)- IRCCS, Padova; Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari (APSS), Trento

Aims

Valutazione della performance di HPV E6/E7 mRNA e p16/Ki67 come test di triage per le donne HPV positive nello screening per il cervicocarcinoma, in confronto alla citologia cervico vaginale

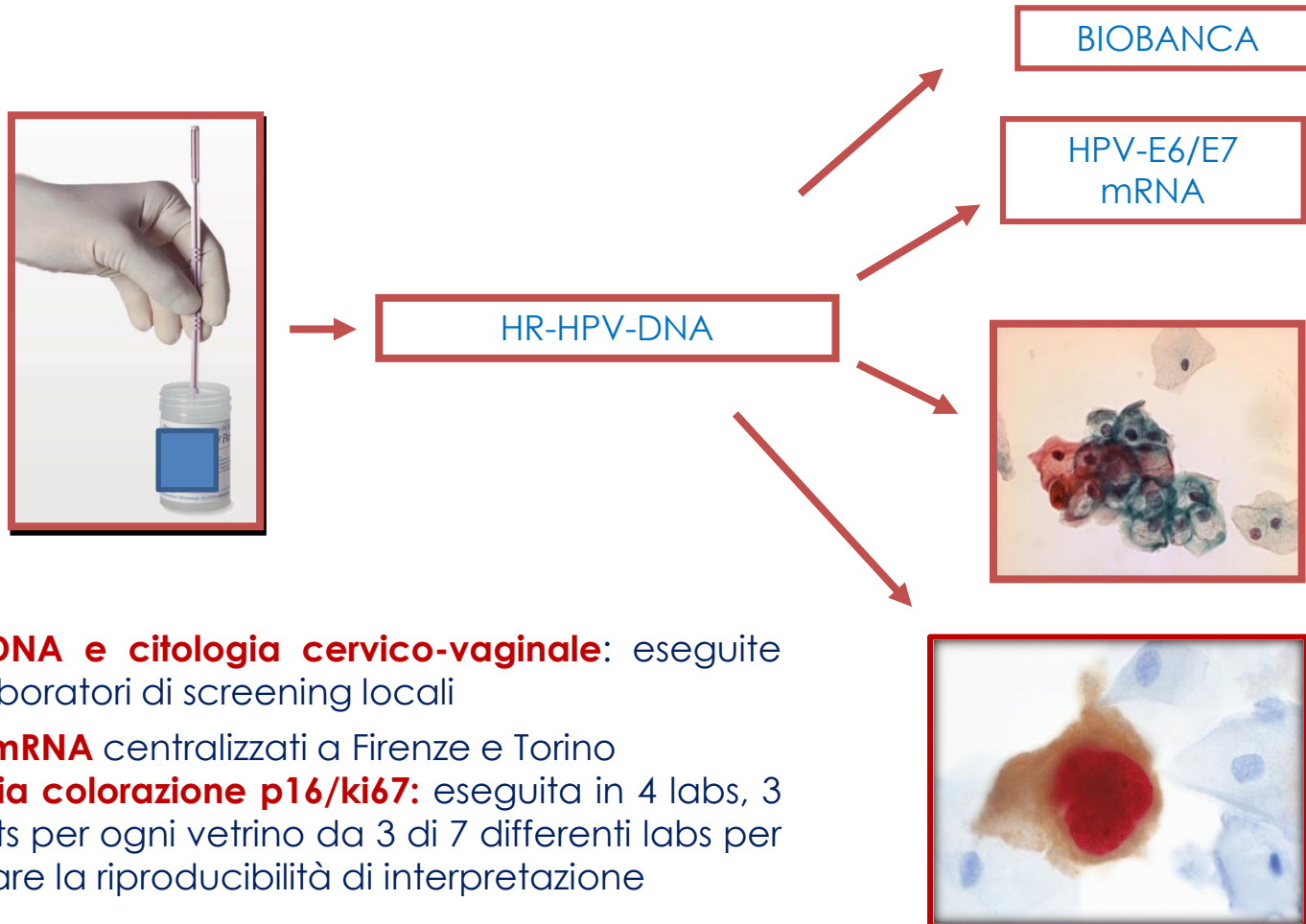
Valutazione della riduzione dell'over-diagnosi dei 3 test di triage (citologia, mRNA e p16) rispetto all'invio diretto in colposcopia per le donne HPV positive

Misura della detection rate complessiva di lesioni CIN2+ nei 5 anni successivi a un test HPV-DNA positivo e a un biomarcatore (mRNA o p16) negativo



**Overall 174 CIN2+
(78 CIN2 ; 95 CIN3; 1 AIS)
positività HPV-DNA = 7.8%**

New Technologies in Cervical Cancer 2 (NTCC2)



HPV-DNA e citologia cervico-vaginale: eseguite nei laboratori di screening locali

HPV-mRNA centralizzati a Firenze e Torino

Doppia colorazione p16/ki67: eseguita in 4 labs, 3 reports per ogni vetrino da 3 di 7 differenti labs per valutare la riproducibilità di interpretazione

P16/ki67 cut-off \geq 1 cellula con doppia colorazione

Sensibilità e Specificità per CIN2+ di diverse strategie di triage

	Tested*	Test positive	Sensitivity for CIN2+ (95% CI)	Specificity for <CIN2+ (95% CI)	Sensitivity for CIN3+ (95% CI)
Cytology ASC-US+*	2636	715	61.0	76.6	68.2
			(53.6 - 68.0)	(74.5 - 78.5)	(60.6 - 75.2)
E6/E7 mRNA	2650	1784	94.4	34.4	96.9
			(89.1 - 97.3)	(31.9 - 37.0)	(90.0 - 99.3)
p16/ki67*	2471	714	75.2	74.8	80.6
			(68.1 - 81.6)	(72.4 - 77.1)	(70.9 - 88.3)
Cytology ASC-US+ or HPV 16/18 typing	1203	548	93.8	57.4	91.9
			(82.8 - 98.7)	(53.2 - 61.4)	(74.0 - 99.0)
p16/ki67 or HPV 16/18 typing	1121	521	90.1	53.7	100.0
			(76.9 - 96.5)	(49.9 - 57.5)	(85.8 - 100)

* inclusi solo casi con test validi e con assessment completo

Invio in colposcopia e Valore Predittivo Positivo, immediato, al richiamo ad un anno, e complessivo, per diversi biomarcatori

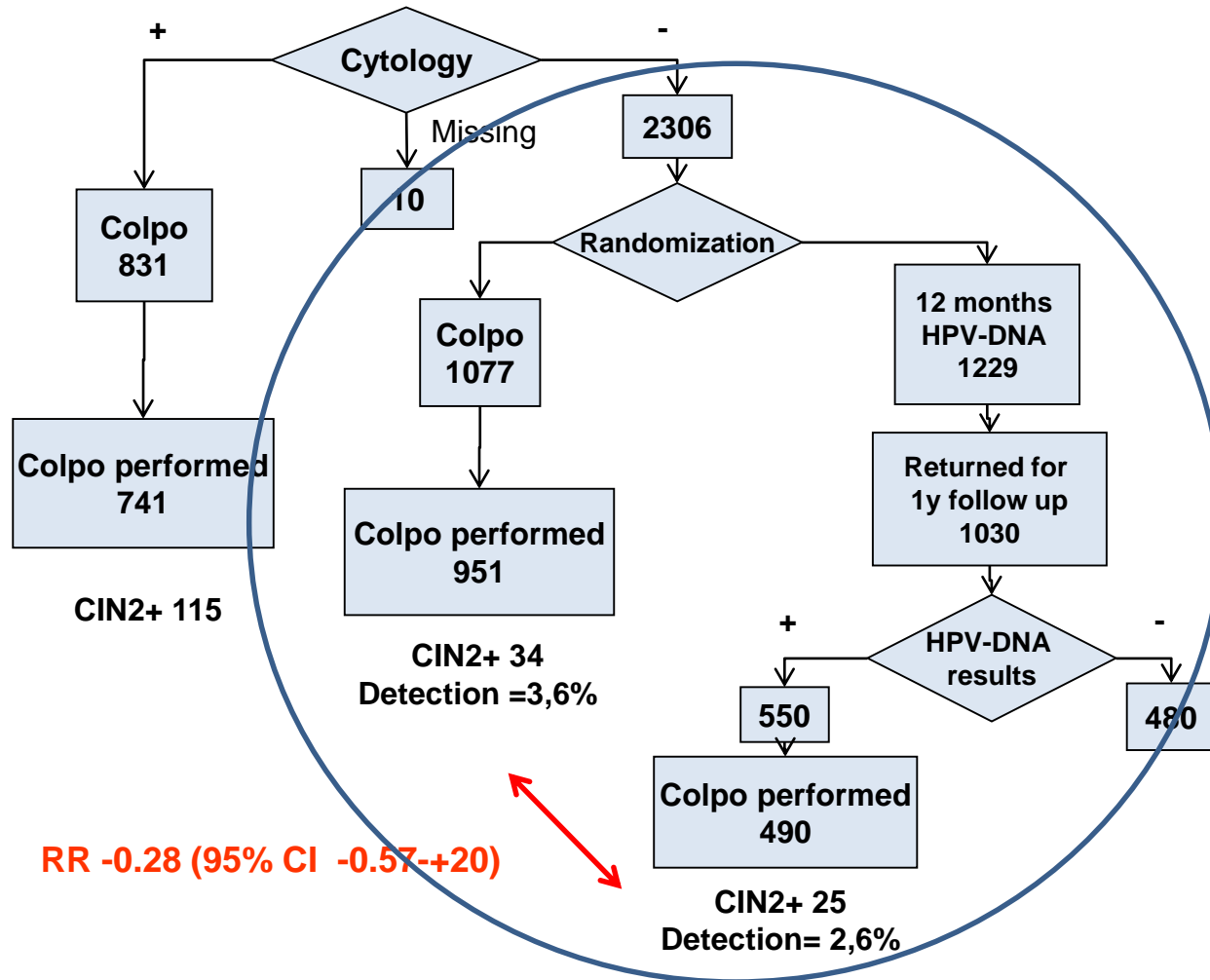
trriage strategy	No. Tested	No. Test positive	Immediate		1-year retest		Overall	
			Colposcopy Referral, %	PPV, %	Colposcopy Referral, %	PPV, %	Colposcopy Referral, %	PPV, %
Cytology ASC-US+*	3100	794	25.6	16.2	39.7	5.1	65.3	9.5
E6/E7 mRNA+	3131	2092	66.8	9.5	11.4	0.8	78.3	8.3
p16/ki67**+	2905	822	28.3	18.5	35.0	2.9	63.3	10.1
Cytology ASC-US+ or HPV 16/18 typing+	1446	638	44.1	8.3	31.4	1.8	75.5	5.6
p16/ki67 or HPV 16/18 typing+	1446	614	42.5	8.5	30.4	1.7	72.8	5.7

Accuratezza per CIN2+ della doppia colorazione p16/ki67 in confronto con la citologia cervico-vaginale

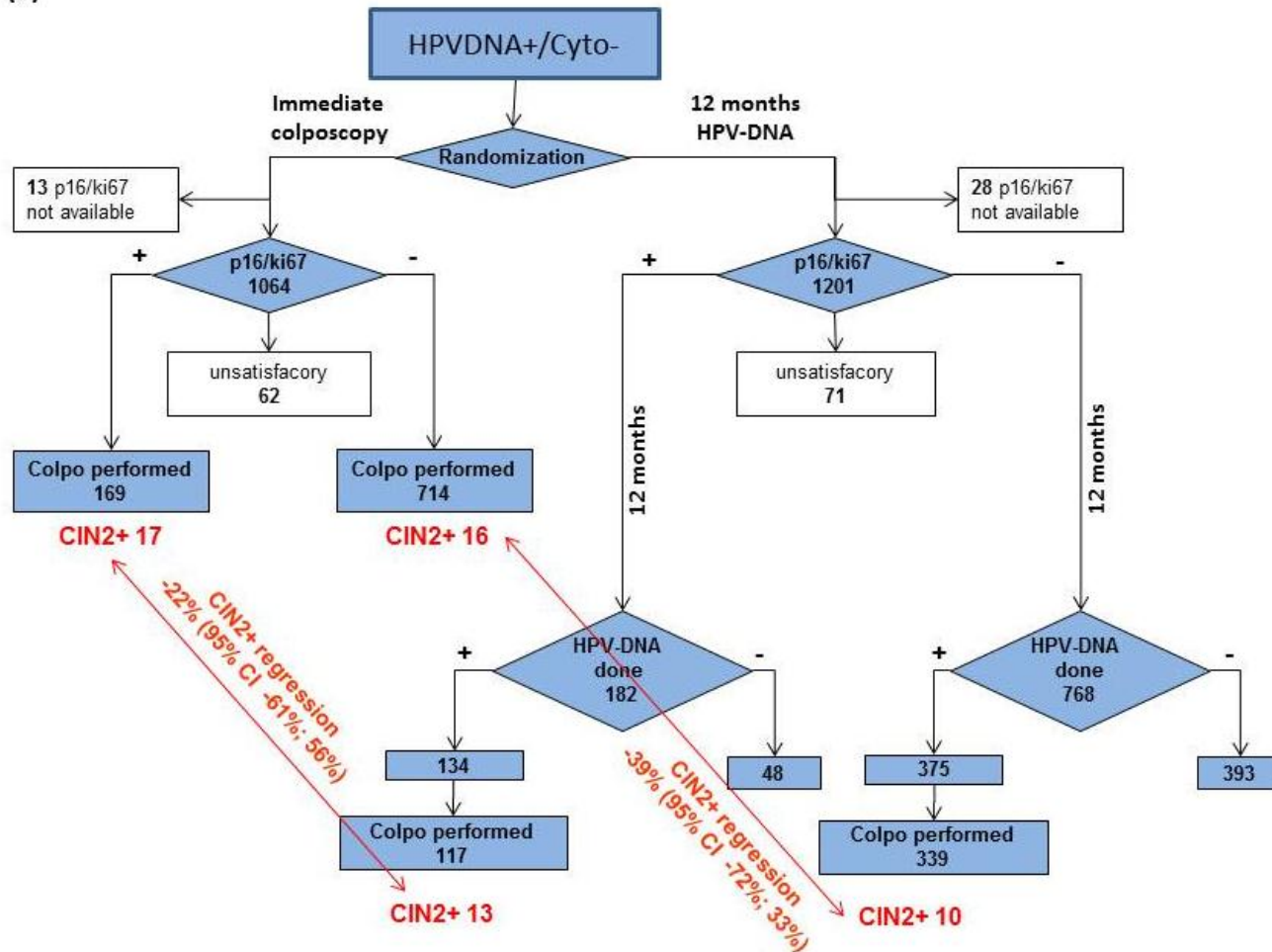
	Sensibilità Pap test (ASC_US+)	Sensibilità p16/ki67 (≥ 1 cell doppia color)	Specificità Pap test ASC_US+	Specificità p16/ki67
ATHENA Wright TC et al. Gynecol Oncol 2017	51.8 (46.5 - 57.0)	70.3 (65.3-74.9)	75.0 (73.5 – 76.5)	75.6 (74.0 - 77.1)
PaVDaG Stanczuk GA et al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2017	68.3 (55.0 - 79.7)	85.0 (73.4 - 92.9)	89.1 (84.7 - 92.7)	76.7 (71.1 - 81.8)
KPNC Wentzensen N et al JNCI 2015	76.6 (69.6 - 82.6)	83.4 (77.1 - 88.6)	49.6 (46.9 - 52.3)	58.9 (56.2 - 61.6)
NTCC2 Giorgi Rossi P et al. JNCI 2020	61.0 (53.6 – 68.0)	75.2 (68.1 – 81.6)	76.6 (74.5 – 78.5)	74.8 (72.4 – 77.1)
NTCC* Carozzi F et al. Lancet Oncol 2013	79.1 (71.4 - 85.6)	88.0 (80 – 4)	67.4 (64.6 - 70.1)	61,0 (57 – 64)

*solo16

Regressione delle lesioni CIN2+ delle donne HPV pos/citol neg in un anno



(b)



Clearance CIN2+: p16/ki67 pos : 22%
p16/ki67 neg : 39%

Conclusioni

- p16/Ki67 ha una sensibilità per CIN2+ maggiore rispetto alla citologia
- Il tasso di invio in colposcopia e il VPP sono simili per p16/Ki67 e per la citologia mantenendo l'intervallo di retesting ad un anno
- La regressione delle lesioni CIN2+ ad un anno è maggiore nei casi con p16/ki67 negativa al baseline
- La maggiore sensibilità di p16/ki67 potrebbe garantire la sicurezza di uno screening con intervalli di retesting più lunghi per le donne p16/ki67 negative permettendo una maggiore clearance delle lesioni
- La doppia colorazione necessita di una valutazione al microscopio e la riproducibilità dell'interpretazione non è ottimale. Potrebbe migliorare con l'introduzione di sistemi di lettura automatici.

Grazie ai componenti del NTCC2 Working Group

Regione Lazio: Alessandra Barca, Francesco Quadrino. IRCCS Regina Elena National Cancer Institute, Rome: Maria Benevolo, Francesca Rollo. AUSL Reggio Emilia: Paolo Giorgi Rossi, Pamela Mancuso, Francesco Venturelli, Gabriele Carlinfante, Teresa Rubino. ISPRO Florence: Francesca Maria Carozzi, Simonetta Bisanzi, Massimo Confortini, Carmelina Di Pierro, Giulia Fantacci, Anna Iossa, Alessandra Mongia, Cristina Sani GiamPaolo Pompeo, Donella Puliti, Andrea Baldini . CPO and Centro Unico di Screening Cerv Vag, Turin: Guglielmo Ronco, Raffaella Rizzolo, Anna Gillio Tos, Laura De Marco, Elena Allia. APSS, Trento: Teresa Pusiol, Mattia Barbareschi, Emma Bragantini. USL Umbria1, Perugia: Basilio Passamonti, Daniela Gustinucci, Simonetta Bulletti, Elena Cesarini, Maria Donata Giaimo. Este Monselice (PD): Gabriella Penon, Alessandra Bertazzo, Laura Toniolo, Angelo Farruggio, Natalina Marchi; Istituto Oncologico Veneto IOV-IRCCS: Annarosa Del Mistro, Helena Frayle, Silvia Gori; Registro Tumori del Veneto: Manuel Zorzi; UOC Screening e VIS: Elena Narne, Anna Turrin.

Grazie a tutti per l'attenzione