

# ISPRO

Istituto per lo studio, la prevenzione  
e la rete oncologica



# Ruolo dell'iperpressione di HPV mRNA

Simonetta Bisanzi

**ISPRO**

Laboratorio Regionale Prevenzione Oncologica  
Firenze

*s.bisanzi@ispro.toscana.it*

**Webinar GISCi**

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

19 novembre 2020

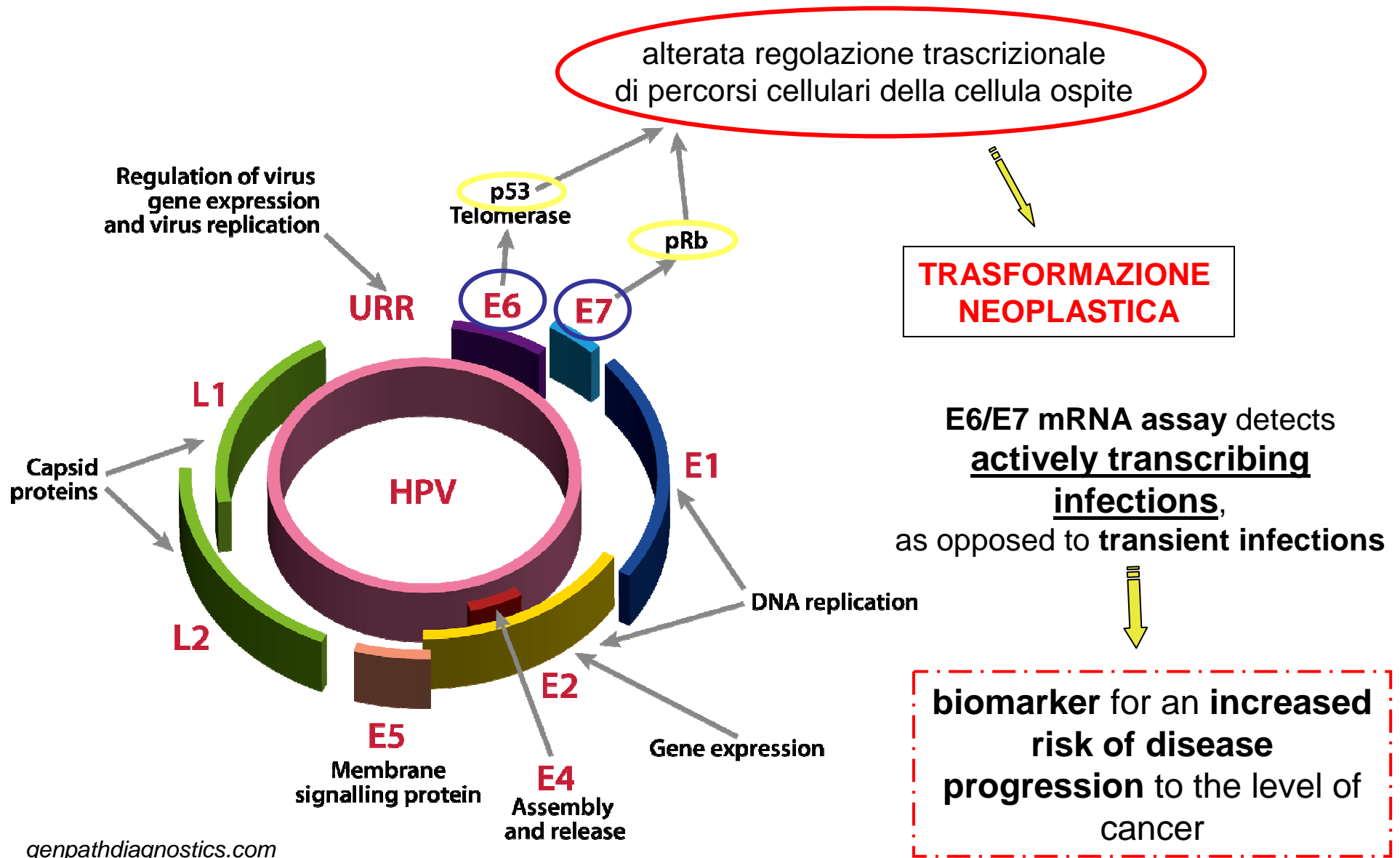
*La sottoscritta **Simonetta Bisanzi**  
ai sensi dell'art. 3.3 sul Conflitto di Interessi, pag. 17 del Reg. Applicativo  
dell'Accordo Stato-Regione del 5 novembre 2009,*

*dichiara*

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

Cosa è

L'espressione degli oncogeni dell'HPV ed i suoi effetti sulla cellula ospite possono essere monitorati **direttamente** attraverso l'individuazione di **trascritti di mRNA E6/E7**



In quale ambito dello screening può servire

## NTCC2

p16/ki67 and **E6/E7 mRNA** accuracy and prognostic value in triaging HPV DNA-positive women.

J Natl Cancer Inst. 2020 Aug

Rossi PG, Carozzi F, Ronco G, Allia E, Bisanzi S, Gillio-Tos A, De Marco L, Rizzolo R, Gustinucci D, Del Mistro A, Frayle H, Confortini M, Iossa A, Cesarini E, Bulletti S, Passamonti B, Gori S, Toniolo L, Barca A, Bonvicini L, Mancuso P, Venturelli F, Benevolo M; NTCC2 Working Group.

Triage strategy	Sensibilità per CIN2+	Specificità per <CIN2+	Invio in colposcopia (immediato + richiamo a 1 anno)
<b>E6/E7 mRNA</b>	94,4%	34.4%	<b>78,3%</b>

**troppo alto per il triage**

1.9 volte **clearance di HPV** a 12 mesi in mRNA-negative rispetto a mRNA-positive

70% **regressione di CIN2+** in mRNA-negative

**le lesioni HPV-mRNA negative sono clinicamente poco rilevanti**

**E6/E7 mRNA buon candidato come  
test di screening primario**

# A review of the clinical performance of the Aptima HPV assay

Journal of Clinical Virology

Volume 76, Supplement 1, March 2016, Pages S40-S48

Juliane Haedicke, Thomas Iftner  

These data confirm that the AHPV test is suitable for **primary cervical cancer screening** at 3-years intervals.

## QUALE INTERVALLO DI SCREENING

Results from the **long-term follow up** of **NTCC2 study** and of other ongoing cohorts\* are necessary to determine the **longest safe interval** after E6/E7 mRNA-negative primary testing.

\* FASE (Francia)  
CERVIVA (Irlanda)  
GAST (Germania)  
FOCAL (Canada)  
HORIZON (Danimarca)

# Human Papillomavirus Oncogenic mRNA Testing for Cervical Cancer Screening

*Am J Clin Pathol* 2015;144:473-483 **4**  
DOI: 10.1309/AJCPHVD7MIP3FYVW

## Baseline and Longitudinal Results From the CLEAR Study

Jennifer L. Reid, PhD,<sup>1</sup> Thomas C. Wright Jr, MD,<sup>2</sup> Mark H. Stoler, MD,<sup>3</sup> Jack Cuzick, PhD,<sup>4</sup> Philip E. Castle, PhD,<sup>5</sup> Janel Dockter,<sup>1</sup> Damon Getman, PhD,<sup>1</sup> and Cristina Giachetti, PhD<sup>1</sup>

**3 years** follow up

Clinical Evaluation of Aptima mRNA [CLEAR] study (US)

# Longitudinal Clinical Performance of the RNA-Based Aptima Human Papillomavirus (AHPV) Assay in Comparison to the DNA-Based Hybrid Capture 2 HPV Test in Two Consecutive Screening Rounds with a 6-Year Interval in Germany

January 2019 Volume 57 Issue 1 e01177-18 *Journal of Clinical Microbiology*

Thomas Iftner,<sup>a</sup> Klaus-Joachim Neis,<sup>b</sup> Alejandra Castanon,<sup>c,d</sup> Rebecca Landy,<sup>c</sup> Barbara Holz,<sup>a</sup> Astrid Woll-Herrmann,<sup>b</sup> Angelika Iftner,<sup>a</sup> Annette Staebler,<sup>a</sup> Diethelm Wallwiener,<sup>f</sup> Claus Hann von Weyhern,<sup>g</sup> Felix Neis,<sup>f</sup> Juliane Haedicke-Jarboui,<sup>a</sup> Peter Martus,<sup>g</sup> Sara Brucker,<sup>f</sup> Melanie Henes,<sup>f</sup> Peter Sasieni<sup>c,d</sup>

The absolute risk of CIN3+ over **6 years** following a negative AHPV test result is low.

# **Screening women for cervical cancer carcinoma with a HPV mRNA test: first results from the Venice pilot program**


· Br J Cancer. 2016 Aug 23;115(5):525-32.

Tiziano Maggino<sup>1</sup>, Rocco Sciarrone<sup>2</sup>, Bruno Murer<sup>3</sup>, Maria Rosa Dei Rossi<sup>3</sup>, Chiara Fedato<sup>4</sup>, Michela Maran<sup>3</sup>, Melania Lorio<sup>5</sup>, Marika Soldà<sup>1</sup>, Fiorella Zago<sup>5</sup>, Paolo Giorgi Rossi<sup>6,7</sup> and Manuel Zorzi<sup>\*,8</sup>

The results of a screening programme which adopted the HPV mRNA test as the **primary screening tool** followed by cytology triage were similar to those observed with the HPV DNA test.

# **Risk of CIN2 or more severe lesions after negative HPV-mRNA E6/E7 overexpression assay and after negative HPV-DNA test: Concurrent cohorts with a 5-year follow-up**

· Int J Cancer. 2020 Jun 1;146(11):3114-3123.

Manuel Zorzi <sup>1</sup>, Annarosa Del Mistro<sup>2</sup>, Paolo Giorgi Rossi<sup>3</sup>, Licia Laurino<sup>4</sup>, Jessica Battagello<sup>1</sup>, Melania Lorio<sup>5</sup>, Marika Soldà<sup>6</sup>, Eva Martinotti Gabellotti<sup>6</sup>, Michela Maran<sup>4</sup>, Antonella Dal Cin<sup>1</sup>, Annarita Fiore<sup>1</sup>, Massimo Ruge<sup>1,7</sup> and Tiziano Maggino<sup>6</sup>

A negative HPV-mRNA test confers a risk of invasive cervical carcinoma and of CIN2+ at 5 years comparable to that of a negative HPV-DNA test.

## Test Aptima HPV

analisi qualitativa con amplificazione di mRNA degli oncogeni virali E6 e E7 di 14 tipi HPV (alto rischio 16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59 + HPV 66 e 68) in pool.

✓ FDA-approved

✓ Automatizzato su piattaforma Panther

### The Aptima HPV Assay Fulfills the Cross-Sectional Clinical and Reproducibility Criteria of International Guidelines for Human Papillomavirus Test Requirements for Cervical Screening

D. A. M. Heideman,<sup>a</sup> A. T. Hesselink,<sup>a</sup> F. J. van Kemenade,<sup>a</sup> T. Iftner,<sup>b</sup> J. Berkhof,<sup>c</sup> F. Topal,<sup>a</sup> D. Agard,<sup>a</sup> C. J. L. M. Meijer,<sup>a</sup> P. J. F. Snijders<sup>a</sup>

[J Clin Microbiol.](#) 2013 Nov; 51(11): 3653–3657.

---

## PreTect HPV-Proofer

analisi qualitativa dell'mRNA di E6/E7 con genotipizzazione di HPV 16, 18, 31, 33 e 45



*Il test mRNA può essere già utilizzato per lo screening?*

## Which high-risk HPV assays fulfil criteria for use in primary cervical cancer screening?


*Clin Microbiol Infect* 2015; 21: 817–826

M. Arbyn<sup>1</sup>, P. J. F. Snijders<sup>2</sup>, C. J. L. M. Meijer<sup>2</sup>, J. Berkhof<sup>3</sup>, K. Cuschieri<sup>4</sup>, B. J. Kocjan<sup>5</sup> and M. Poljak<sup>5</sup>

The mRNA-based Aptima assay fully matches the criteria, although further longitudinal data are awaited.

The cross-sectional equivalency criteria of the 2009 guidelines (Mejer) were set up for HPV DNA assays.

*L'implementazione prevede l'applicazione del protocollo descritto nel documento di indirizzo del Ministero della Salute del gennaio 2013, dove è specificato che per lo screening HPV devono essere utilizzati **test a DNA validati secondo quanto riportato nel documento HTA HPV del 2012**.*



OSSERVATORIO NAZIONALE SCREENING  
GISCI  
Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma

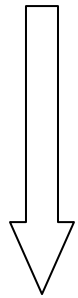
TEST HPV VALIDATI PER LO SCREENING DEL CARCINOMA DELLA CERVICCE UTERINA

- Documento di presentazione
  - attività e modalità di lavoro
- Rapporto N. 5

31 marzo 2020

## *NTCC2 risultati*

HPV-mRNA se negativo sembra capace di individuare  
**lesioni CIN2**  
**con maggiore probabilità di regressione**



**FOLLOW UP**  
*invece del TRATTAMENTO ?*

utile come **MARCATORE PROGNOSTICO**  
per distinguere lesioni CIN2 PROGRESSIVE da lesioni REGRESSIVE  
e ridurre quindi la sovradiagnosi e il conseguente sovratrattamento

**APPLICAZIONE NEL SECONDO LIVELLO ?**

## Accuracy of mRNA HPV tests as a predictor of residual/recurrence of precursor lesions and cervical cancer after conization

Cubie et al (2014)	Evaluation of commercial HPV assays in the context of post-treatment follow up: Scottish Test of Cure Study (STOCS-H)
Frega et al. (2014)	Assessment of HPV-mRNA test to predict recurrent disease in patients previously treated for CIN 2/3. J. Clin. Virol. 60, 39–43
Persson et al. (2012)	High-risk human papillomavirus E6/E7 mRNA and L1 DNA as markers of residual/recurrent cervical intraepithelial neoplasia. Oncol. Rep. 28, 346–352
Trope´ et al. (2011)	Role of high-risk human papillomavirus (HPV) mRNA testing in the prediction of residual disease after conisation for high-grade cervical intraepithelial neoplasia. Gynecol. Oncol. 123(2), 257–262
Zappacosta et al. (2013)	Detection of residual/recurrent cervical disease after successful LEEP conization: the possible role of mRNA-HPV test. Curr. Pharm. Des. 19(8), 1450–1457
Zhao and Shao (2016)	Diagnostic value of human papillomavirus E6/E7 mRNA for residue and recurrence after cervical conization. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban 41(6), 606–611

HPV-mRNA test has a higher sensitivity and a higher NPV in predicting recurrent disease, for this reason it should be used in the follow-up of patients treated with LEEP for CIN 2/3 in order to individualize the timing of check up.



✓ L'utilizzo più promettente del **test mRNA HPV** sembra essere come **test di screening primario**

In attesa di:

→ definizione dell'intervallo di screening (studi longitudinali)

→ aggiornamento linee guida internazionali sui criteri di validazione dei test molecolari dello screening

✓ Interessante l'utilizzo come **marcatore prognostico** per la gestione delle lesioni CIN2