

HPV-DNA positivo persistente con PAP test di triage negativo: contributo della genotipizzazione e del test E6/E7 mRNA

E. Isidoro 1, F. Vita 1, C. Biagi 1, S. De Luca 1, M. Di Napoli 1, C. Di Lecce 1, M. Pinamonti 1, A. Romano 1, S. Sulfaro 1, U. Wiesenfeld 3, P. de Laszlò 4, F. Giudici 5, **F. Zanconati** 1-2

1-ASUGI SC Anatomia ed Istologia Patologica Ospedale Cattinara Trieste; Laboratorio Regionale Unico HPV/PAP test Regione Friuli Venezia Giulia 2- Dipartimento di Scienze Mediche Chirurgiche e della Salute Università di Trieste 3- IRCCS Burlo Garofalo – SC Ginecologia Trieste 4- ASUGI SC Ginecologia 5-IRCCS CRO Aviano (PN) Unità di Epidemiologia dei Tumori

Dal 1 luglio 2019 il programma di screening cervicale della Regione FVG è stato centralizzato presso il Laboratorio Regionale Unico HPV/PAP test ASUGI SC Anatomia ed Istologia Patologica Ospedale Cattinara Trieste:

- HPV test come test di screening alle donne 30-64 anni con intervallo di 5 anni in caso di negatività
- Pap test in fase liquida come test di screening alle donne 25-29 anni con intervallo di 3 anni in caso di negatività
- **HPV test +con PAP-: *early recall* a 1 anno: se nuovamente HPV+ con PAP- : colposcopia immediata**

HPV-L Dal 1/7/2019 al 31/08/2024	HPV-L POSITIVI	%
170.521 TEST 151.190 DONNE	15.045 TEST 11.616 DONNE	8,8 7,6



HPV-L POSITIVI PAP NEGATIVO	%	HPV-L POSITIVI PAP POSITIVO	%
9843 TEST 7426 DONNE	66 64	5196 TEST 4050 DONNE	34 35



Early recall 1 anno

Colposcopia immediata



TOTALE DONNE HPV+PAP-	TOTALE DONNE HPV+PAP- RITORNATE DOPO 1 ANNO	%
7426	5349	72

Esito a 1 anno di 5349 donne	N donne	%	Percorso
TOTALE DONNE HPV+PAP- NEGATIVIZZATE	1980	37	Ritorno a 5 anni
TOTALE DONNE HPV+PAP- x 2VOLTE	2402	45	Colposcopia immediata
TOTALE DONNE HPV+PAP- POSITIVIZZATE	940	17,5	Colposcopia immediata
TOTALE DONNE HPV+PAP-INADEGUATE	27	0,5	Colposcopia immediata

La persistenza a 1 anno (*early recall*) dell'HPV-DNA test positivo con triage citologico negativo è pari al 45% (2402) delle 5349 donne risultate HR-HPV+ con Pap test – ritornate dopo 1 anno, determinando un significativo incremento di attività per il II livello.

Obiettivo: esplorare il contributo del test E6/E7 mRNA e della genotipizzazione e nel selezionare i casi con le caratteristiche a minor rischio evolutivo per ridurre gli invii immediati al secondo livello.

Metodi: Sono stati selezionati 376 casi consecutivi del biennio 2022-2023 con persistenza del test HPV-DNA + e Pap test di triage - all'*early recall* su cui sono stati eseguiti il test mRNA-HPV (*Aptima Hologic*) e sui casi risultati positivi la genotipizzazione HPV a 28 genotipi (*Allplex Seegene*). I campioni positivi sono stati suddivisi in tre gruppi, come proposto dallo studio NTCC2, sulla base del potenziale rischio HR-HPV: 16/18, HR HPV sottotipo alto rischio (31. 33. 45. 52. 58) e HR-HPV sottotipo a basso rischio (35. 39. 51. 56. 59. 66 e 68). Sono stati calcolati gli indicatori di sensibilità/specificità, VPP, NVP del test mRNA (gold standard: esito biopsia della colposcopia) e la percentuale di lesioni CIN2+ nei 3 gruppi HR HPV suddivisi in base all'esito della genotipizzazione e l'esito del successivo controllo ad 1 anno disponibile (aggiornato al 30/8/2024).

Risultati:

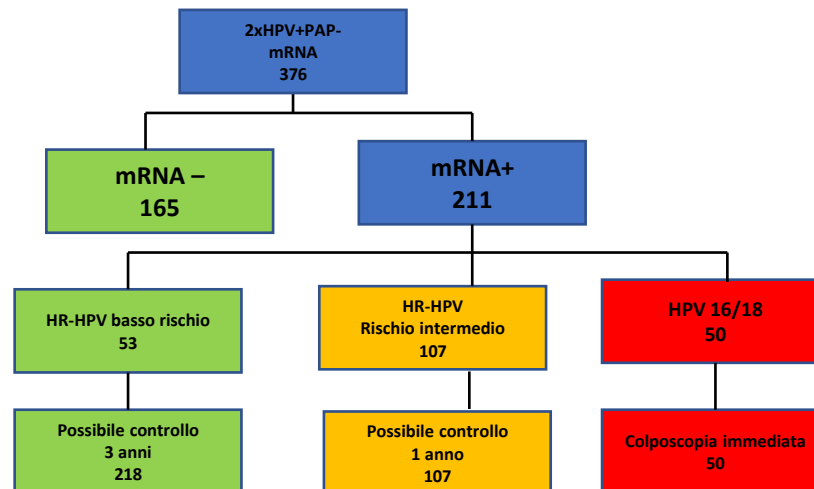
- Su 376 campioni HPV+/PAP- all'*early recall* sono risultati 165 (44%) negativi e 211 (56%) positivi al test mRNA.
 - Genotipizzazione HPV (210 campioni positivi): 50 HPV 16/18, 107 campioni nel gruppo HR alto rischio, 53 campioni nel gruppo HR basso rischio.
 - Il follow up biotico dei campioni mRNA negativi ha dimostrato la presenza di lesione LSIL/CIN1 in 16 casi e in 1 caso una lesione CIN2; Nei casi mRNA positivi: 13 lesioni LSIL/CIN1 e 14 lesioni CIN2+.
- Sensibilità CIN2+: 93.8% (95%CI: 69.8-99.8), Specificità 52.3% (41.4-63.0), VPP 26.3% (21.7-31.5) e **NVP 97.9% (87.2-99.7)**.
- I 15 casi con lesione CIN2+ sono così distribuiti: 10 nel gruppo HPV 16/18, 4 nel gruppo ad alto rischio e 0 nel gruppo a basso rischio e 1 nel gruppo mRNA negativo. Al follow up ad 1 anno effettuato con COTEST nessuno dei casi mRNA negativi e con genotipizzazione HR HPV sottogruppo a basso rischio presentava lesioni CIN2+.

	N TEST	Colposcopia immediata	FOLLOW UP BIOTICO	CIN2+	HPV 16/18	HR HPV sottotipo alto rischio (31. 33. 45. 52. 58)	HR-HPV sottotipo a basso rischio (35. 39. 51. 56. 59. 66 e 68)	Follow Up 1 ANNO	Esito al Follow up
mRNA negativi	165 (44%)	148 (90%)	45 (30%)	1* (2%)		1		85 (51,5%)	46 NEG 8 CIN1 * CONO NEG
mRNA positivi	211 (56%)	202 (96%)	58 (29%)	14 (24%)	10 (71,4%)	4 (28,6%)	0	105 (49,7%)	47 NEG 1 CIN1 4 CIN2+
TOTALE	376	350 (93%)	103 (29%)	15 (14,5%)	10	4	0	190 (50%)	94 NEG 9 CIN1 4 CIN2+

PERCORSO ATTUALE



POSSIBILE PERCORSO



Conclusioni: Il contributo dei test E6/E7 mRNA e la genotipizzazione sugli *early recall* con esito HPV + e Pap test - suggerisce la possibilità di evitare l'invio immediato al secondo livello per tutti i casi mRNA negativi e per i casi positivi sostenuti da genotipo HPV-HR sottogruppo a basso rischio. Tale management potrebbe ridurre gli invii alla colposcopia immediata evitando un sovraccarico di esami sui centri del 2 livello con possibile ricadute positive sulla compliance agli approfondimenti successivi.