



Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma

**ABSTRACT BOOK GISCI 2024
CONVEGNO NAZIONALE
FIRENZE 17-18 OTTOBRE**

pag	Titolo	Primo autore
2	Trattamento di Herpesvirus (HHV) con Acyclovir e Valaciclovir e remissione di condilomatosi anogenitale e di lesioni intraepiteliali HPV correlate: serie di casi clinici	Balestrieri Maria
3	Incidenza del tumore della cervice uterina nelle donne immigrate in Veneto	Barbiellini Amidei Claudio
4	Screening con test HPV primario: avvio della centralizzazione in ASL2 Liguria	Brancato Margherita
6	Presentazione dello Studio: Valutazione delle potenziali applicazioni cliniche del kit PreCursor-M+: ricerca di un percorso di screening alternativo; approvazione Comitato Etico Registro CET N. 4649/23	Bulletti Simonetta
7	La prevenzione del cervicocarcinoma e la sinergia tra screening e vaccinazione anti-HPV: una strategia operativa per aumentare la copertura vaccinale nelle 25enni e nelle donne trattate per lesioni precancerose	Carlomagno Lisa
8	L'HPV 16 è ancora il genotipo maggiormente prevalente nello screening del cervicocarcinoma?	Cenci Maria
9	Indagine di Qualità Percepita dall'Utenza coinvolta nel Percorso di Screening del tumore del collo dell'utero: offerta del test HPV mediante auto-prelievo ed accesso ai Consultori Familiari nell'Azienda USL di Bologna	Chiereghin Angela
10	Controllo di qualità nello screening HPV di primo livello: valutazione dell'adeguatezza del campione	D'Avenia Morena
11	L'efficacia di azioni equity-oriented nell'aumentare l'adesione delle donne straniere residenti nel territorio della ASL Roma 2 al programma di screening per la prevenzione del cervicocarcinoma	Di Lullo Federica
12	Screening HPV: prevalenza, persistenza ed esiti clinici in donne con infezione da HPV18	Frayle Helena
13	HPV-DNA positivo persistente con PAP test di triage negativo: contributo della genotipizzazione e del test E6/E7 mRNA	Isidoro Erica
14	La vaccinazione post-trattamento: l'impatto delle linee guida e strategie verso l'incrementazione, in Piemonte	Larato Cristina
15	Controllo di qualità nel Programma di Screening Cervicale della USL Toscana Centro ambito Fiorentino: Correlazione fra Citologia, Istologia e Grading Colposcopico nei casi di citologia anormale	Lelli Lisa
16	Nuovi approcci per il Triage molecolare dei primi livelli HPV+: studio sul ruolo della metilazione dei geni FAM19A4/miR124-2 nella stratificazione del rischio	Mastromauro Marcella
17	L'auto-prelievo nello screening cervicale: concordanza delle analisi molecolari tra campioni prelevati dall'ostetrica e campioni auto-prelevati	Paganini Irene
18	Associazione tra i marcatori di metilazione del DNA e le infezioni da HPV ad alto rischio nei siti orali e nelle lesioni precancerose anali in uomini HIV-positivi che hanno rapporti sessuali con uomini (MSM)	Pauciullo Silvia
19	Genotipizzazione HPV-HR di PAP-TEST primari con diagnosi citologica di ASCUS: nostra esperienza nello screening del cervicocarcinoma della Regione Lazio	Pisani Tiziana
20	Titolo: Il <i>pacchetto donna</i> quale strategia per migliorare l'adesione allo screening del tumore del collo dell'utero	Pizzo Valentina
21	Lo studio VaMP ("the role of Vaginal Microbiota in Human Papillomavirus (HPV) clearance and persistence"): il ruolo dei biomarcatori nella persistenza e clearance dell'infezione da HPV - Dati preliminari	Sani Cristina
22	Prevalence of hr-HPV genotypes among vaccinated and unvaccinated women in central Italy: a retrospective study	Serafini Angela
23	Valutazione di campioni cervico-vaginali su strato sottile: microscopia ottica e digitale a confronto	Viti Jessica

Area di pertinenza: secondo livello: approfondimenti diagnostici e trattamento

Titolo: Trattamento di Herpesvirus (HHV) con Acyclovir e Valaciclovir e remissione di condilomatosi anogenitale e di lesioni intraepiteliali HPV correlate: serie di casi clinici

Autori: M. Balestrieri¹, Caterina Carnovale-Scalzo², Maria Vincenza Chiantore³, Susanna Falcucci³, Eleonora Benedetti³, Anna Rosa Garbuglia⁴, Paola Di Bonito³

1 Studio Ginecologico e Colposcopico, Villa Patrizi, Roma

2 Laboratorio di Istopatologia, Ospedale San Carlo di Nancy, Roma

3 Dipartimento di Malattie Infettive, Istituto Superiore di Sanità, Rome

4 Laboratorio di Virologia, INMI Lazzaro Spallanzani, IRCCS, Roma

Obiettivi: Diagnosi e terapia relative a donne affette da patologie genitali per rispondere ad una esigenza di salute.

Metodi: Visita ginecologica e colposcopica con esame citologico (pap-test) e biomolecolare (HPV-DNA test con tipizzazione) da campioni Thinprep. Esame istologico in un caso. Aciclovir (ACV) o Valaciclovir (VCV), orale e topico, sono stati somministrati secondo indicazione per il trattamento convenzionale dell'HHV1-2, con alcune modifiche. Durante la terapia antivirale, si è impostato follow-up a 15 giorni.

Risultati: Serie di 7 casi: all' esame ginecologico e colposcopico le pazienti, di età compresa tra 27 e 48 anni, presentavano quadri clinici complessi, caratterizzati da vaginosi e micosi a coprire parzialmente le lesioni erpetiche e condilomatose. Tutte le donne presentavano le tipiche lesioni erpetiche della vulva e/o della cervice nelle varie fasi di evoluzione (vescicole, pustole, erosioni), associate a lesioni cervicali HPV correlate quali: 1 ASCUS (HPV16, 66); 3 L-SIL (1 HPV16, 42; 1 HPV16, 1 HPV negativo) e 1 H-SIL (HPV16). Le pazienti presentavano anche condilomatosi vulvare, perineale o anale. Nel corso della remissione delle lesioni erpetiche, avvenuta in tempi differenti secondo il caso clinico, si è osservata la risoluzione delle lesioni da HPV compresenti, con restitutio ad integrum e assenza di recidiva in follow-up (2-10 anni).

L'efficacia clinica dell'ACV è stata osservata anche in una giovane donna (27 anni) con condiloma gigante acuminato di Buschke-Lowenstein (GCBL) in assenza di lesioni da HHV-2. La paziente presentava: (i) GCBL vulvare con una caratteristica alterazione del tessuto, (ii) un condiloma cervicale, esame pap-test L-SIL, confermato da esame istologico relativo, positivo ad un genotipo LR-HPV [2] non identificato. La donna ha ricevuto per via orale e topica la somministrazione di ACV, VCV e visite di follow-up settimanali. Dopo un periodo di trattamento di 5 mesi si è avuta la remissione completa delle patologie e la restitutio ad integrum dei tessuti. L'efficacia dell'ACV è stata documentata anche nel trattamento di condilomi rilevati nei partner delle donne in cura invitati per il trattamento di coppia delle malattie sessualmente trasmissibili. ACV e il suo profarmaco VAL sono nucleosidi che devono essere forforilati per entrare nel metabolismo. Nelle cellule infettate da HHV-2, la prima fosforilazione avviene ad opera della timidin kinasi virale (TK), le altre due fosforilazioni avvengono ad opera di enzimi cellulari. Se ACV possa essere fosforilato dall'enzima cellulare TK-1 non è noto. L'ACV trifosfato ha un'elevata affinità per la DNA polimerasi erpetica e ne blocca l'attività, tuttavia inibisce anche le polimerasi cellulari, come la DNA pol- α utilizzata da HPV nella sua replicazione. Negli ultimi anni altre attività sono state attribuite ad ACV. L'antivirale è stato proposto come adiuvante nei trattamenti chemioterapici dei tumori. Nelle linee cellulari cervicali e mammarie ACV inibisce la crescita e la sopravvivenza cellulare inducendo micronuclei. ACV abolisce l'attività dell'ubiquitina ligasi attraverso il legame con la sua subunità β TrCP1, che controlla la degradazione delle proteine cellulari anche sotto l'influenza delle E7 di alcuni HR-HPVs. ACV riduce la perossidazione lipidica indotta da Fe²⁺ e la generazione di superossido (O⁻²). In vitro, ACV è un agente chelante del Fe⁺⁺, Co⁺⁺, Zn⁺⁺, Ni⁺⁺, Cu⁺⁺, Cd⁺⁺ and Pt⁺⁺, elementi cofattori di enzimi cellulari. Inoltre inibisce due enzimi del metabolismo del triptofano: l'indoleamine 2,3-dioxygenasi (IDO) e la 3-idrossiantranilato-3,4-dioxygenasi (3-HAO). La concentrazione di triptofano è alterata in molte malattie infettive e tumorali, la produzione di IDO è correlata con l'evasione della risposta immune, con il fenomeno dell'immunosoppressione e con la creazione un microambiente immunosoppressivo. Infatti, IDO è un enzima inducibile dall'interferone- γ , agisce come soppressore di patogeni intracellulari e come regolatore immunitario. L'IDO si accumula nel tessuto dei condyloma acuminata creando un microambiente immunotollerante. Un aumento di IDO è stato osservato anche nei casi di infezioni da HPV, lesioni SIL e di carcinoma squamoso della cervice.

Conclusioni: Sebbene la prevenzione delle infezioni da HPV si ottenga sicuramente con il vaccino, ACV e VCV mostrano un'efficacia anche con genotipi non inclusi nell'attuale vaccino e potrebbero essere utili negli individui non vaccinati, nei non-responder, nei pazienti immunocompromessi e nelle persone che convivono con l'HIV. I casi da noi descritti e quelli presenti in letteratura potrebbero aprire la strada ad uno studio clinico randomizzato sull'efficacia di ACV nelle malattie HPV correlate. Il possibile meccanismo d'azione dell'ACV su HPV è in corso di studio.

Area di pertinenza: organizzazione e valutazione

Titolo: Incidenza del tumore della cervice uterina nelle donne immigrate in Veneto

Autori: Claudio Barbiellini Amidei, Eliana Ferroni, Stefano Guzzinati, Alessandra Andreotti, Susanna Baracco, Maddalena Baracco, Emanuela Bovo, Eva Carpin, Antonella Dal Cin, Alessandra Greco, Anna Rita Fiore, Laura Memo, Daniele Monetti, Silvia Rizzato, Jessica Elisabeth Stocco, Carmen Stocco, Sara Zamberlan, Manuel Zorzi

Servizio Epidemiologico Regionale, Azienda Zero, Regione del Veneto

Obiettivi: Valutare l'incidenza dei tumori della cervice uterina nelle donne provenienti da Paesi a Forte Pressione Migratoria (PFPM) rispetto alle native italiane nel periodo 2015-2021 in Veneto.

Metodi Tutte le donne residenti in Veneto sono state classificate, in base al Paese di nascita, in 2 aree geografiche di provenienza: Italia e Paesi a Forte Pressione Migratoria (PFPM), che comprendono i Paesi inclusi nei gruppi Europa orientale, Asia, Africa e America centro-meridionale. All'interno delle donne nate in PFPM, si è selezionata una sottocoorte di donne provenienti dai Paesi dell'Est Europa. Tramite il Registro Tumori del Veneto (RTV), sono stati selezionati tutti i casi incidenti di cancro della cervice uterina, registrati negli anni 2015-2021 e verificatisi in donne di età 20-69 anni. Sono stati calcolati i tassi di incidenza standardizzati per età, ed i relativi intervalli di confidenza (IC) al 95%, sulla base della popolazione standard europea del 2013.

Sono stati, inoltre, calcolati il Rapporto di incidenza (IC al 95%), tra i vari sottogruppi, confrontati con la coorte di donne nate in Italia. E' stato calcolato, infine, il trend di incidenza, corredato con la variazione annuale media del tasso standardizzato (APC). Le analisi sono state effettuate anche stratificando la popolazione in due fasce di età (20-49 anni e 50-69 anni).

Risultati: Negli anni 2015-2021, si sono registrati 839 casi di tumore della cervice uterina in donne di età 20-69 anni residenti in Veneto. Complessivamente, 611 casi sono comparsi in donne nate in Italia e 209 in donne da PFPM, di cui 157 da Paesi dell'Est Europa. Questo dato corrisponde a un tasso di incidenza pari a 6,5 per 100.000 tra le italiane, e quasi doppio (12,1) tra le donne da PFPM, arrivando a 15,0 tra le donne nate in Paesi dell'Est Europa.

Rispetto alle donne nate in Italia, il Rapporto di Incidenza complessivo è pari a 1,88 nelle donne da PFPM, ma è fortemente influenzato dall'età risultando pari a 1,40 nella fascia di età 20-49, per poi portarsi su valori pari a 2,54 tra le donne con 50-69 anni. Sebbene l'analisi del trend non abbia restituito risultati statisticamente significativi, l'andamento risulta suggestivo di una sostanziale stabilità del tasso d'incidenza standardizzato nelle donne nate in Italia, e una riduzione, tendenzialmente più marcata nella classe d'età 20-49, nelle donne da PFPM, comprese quelle provenienti da Paesi dell'Est Europa.

Conclusioni: Il nostro studio conferma un'incidenza più elevata del tumore della cervice uterina nelle donne da PFPM, in particolare tra quelle provenienti dai Paesi dell'Est Europa. Dalla stratificazione per classe d'età, emerge come il carico di malattia gravi prevalentemente sulle donne di età più avanzata. Seppur non statisticamente significativo, il trend di incidenza mostra un andamento stabile tra le donne nate in Italia e una riduzione tra le donne nate in PFPM.

Area di pertinenza: primo livello: HPV/citologia

Titolo: Screening con test HPV primario: avvio della centralizzazione in ASL2 Liguria

Autori: M. Brancato¹, E. Depetrini¹, A. Merello², V. Tofanelli², E. Venturino¹

1 S.C. Anatomia Patologica ASL2 Liguria

2 S.S.D. Valutazione ed Organizzazione dello screening ASL3

Obiettivi: 1) performance diagnostica dei primi quattro mesi di implementazione (dal 9 maggio 2024 al 9 agosto 2024) dello screening cervico-vaginale con HPV- TEST primario esteso alla provincia di Genova (ASL3 Liguria);
2) confronto della performance diagnostica del test HPV nello screening cervicale implementato in ASL3 con i dati storici dello screening cervicale implementato nell'ASL2 Savonese nel 2011 (novembre 2011-marzo 2012).

Metodi: nel 2015 il Laboratorio di Anatomia Patologica di ASL2 è stato identificato come centro unico regionale per lo screening HPV test; dal maggio 2024 sono giunti i primi campioni (donne con fascia di età 50-64 anni) provenienti dall'ASL3 di Genova. I campioni vengono processati mediante piattaforma cobas z 480 Roche per la rilevazione del virus HPV ad alto rischio; in caso di HPV positivo è previsto il triage con pap-test.

Risultati:

Adesione allo screening ASL3: 16.1%

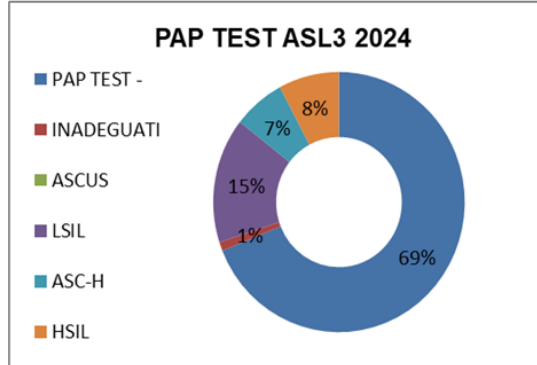
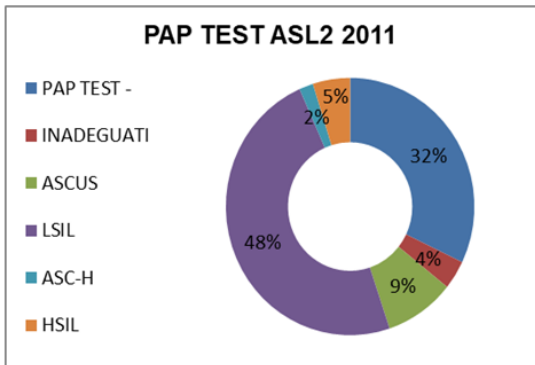
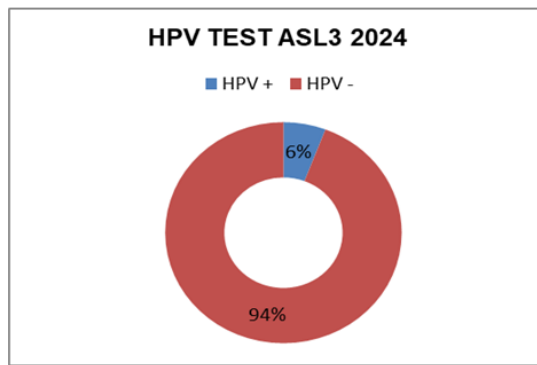
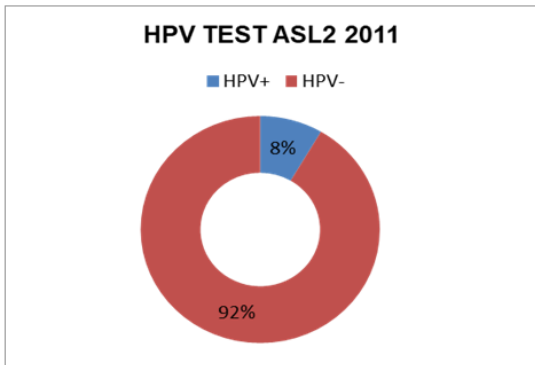
Adesione allo screening ASL2: 40%

	ASL2 (2011)	ASL3(2024)
n° HPV positivi	165 (8%)	90 (5.8%)
n° HPV negativi	1780 (92%)	1465 (94.2%)
n° TOTALE HPV eseguiti	1945	1554

1. HPV Test

	ASL2 (2011)	ASL3(2024)
n° PAP TEST negativi	53 (32%)	62 (68.8%)
n° PAP TEST inadeguati	6	1
n° ASCUS	15	
n° LSIL	80	14
n° ASC-H	3?	6
n° HSIL	8	7

2. PAP Test di Triage



Conclusioni: I dati evidenziano una % di donne positive del 6%, che è maggiore della media rilevata dalle survey nazionali, con una % di donne HPV+ PAP neg del 68%, che è in linea con la media nazionale.

Area di pertinenza: ricerca e innovazione

Titolo: Presentazione dello Studio: Valutazione delle potenziali applicazioni cliniche del kit PreCursor-M+: ricerca di un percorso di screening alternativo; approvazione Comitato Etico Registro CET N. 4649/23

Autori: Simonetta Bulletti¹, Annalisa Brozzetti¹, Corinna Orsini², Giulia Alfedì², Valerio Malagigi¹

1 Laboratorio Unico di Screening, USL Umbria 1, Perugia

2 Fujirebio Italia srl., Pomezia

Obiettivi: Il carcinoma del collo dell'utero e le lesioni che lo precedono sono causati da un'infezione persistente di genotipi ad alto rischio di HPV. La maggior parte delle donne positive ad HPV-DNA non presenta una malattia clinicamente significativa e molte lesioni regrediscono spontaneamente. Trattamenti non necessari possono comportare complicazioni ostetriche. L'ipermetilazione del DNA è un processo epigenetico associato a trasformazione cellulare. Attraverso l'analisi di metilazione ci proponiamo di valutare se le anomalie citologicamente rilevate sono associate a lesioni destinate a progredire in trasformazione neoplastica oppure a regredire. I test diagnostici attualmente in uso non forniscono informazioni in tal senso. L'individuazione di marcatori di progressione aggiuntivi/alternativi permetterebbe di esprimere il pieno potenziale degli screening di popolazione. Lo Studio è stato approvato dal Comitato Etico della Regione Umbria.

Metodi: Il campione residuo rimasto dopo esecuzione dei test standard sarà utilizzato per il kit oggetto dello Studio (Precursor-M+, test in PCR real time che misura l'ipermetilazione dei geni FAM19A4 e miR124-2, ditta Fujirebio Italia); oltre alla metilazione si eseguirà l'immunocitochimica p16 e la genotipizzazione completa dell'HPV. Nel programma di screening della Regione Umbria vengono testate ogni anno circa 30.000 donne. Circa 10% risultano positive all'HPV DNA HR. Di queste, il 28% presenta un pap-test anomalo (HSIL o LSIL). Lo Studio eseguirà l'analisi della metilazione sui campioni con pap-test anomali in proporzione 1 HSIL:4 LSIL (circa 75:300 pazienti). Ci si aspetta che quasi tutte le donne con pattern HSIL vengano trattate nell'immediato (uscendo dallo Studio), mentre le donne LSIL, confermate o meno dalla colposcopia, verranno monitorate nel tempo (due anni follow up). Il gruppo LSIL sarà quello più specifico per lo Studio e consentirà di valutare il valore predittivo negativo e positivo del test di metilazione in base ai casi valutabili di progressione verso il cervico-carcinoma (stimati in 30/40 nel periodo di svolgimento dello studio).

Risultati: Ad oggi sono state arruolate 18 donne (reclutamento iniziato a giugno 2024) con HSIL pari a 5 e LSIL pari a 13, campioni in attesa di essere testati. Come studio di fattibilità e messa in opera sono stati testati preliminarmente 15 campioni che hanno mostrato già alcuni risultati interessanti: alcuni campioni con pap-test anomali hanno mostrato risultato negativo alla metilazione, altri hanno espresso diversi livelli di metilazione dipendentemente dal pattern HSIL/LSIL.

Conclusioni: Lo studio andrà a svolgersi nell'arco di quattro anni (due anni di reclutamento e due anni di osservazione) e potrebbe portare evidenze per proporre un percorso di screening, attraverso l'utilizzo del test in oggetto, più personalizzato e meno interventistico.

Area di pertinenza: organizzazione e valutazione

Titolo: La prevenzione del cervicocarcinoma e la sinergia tra screening e vaccinazione anti-HPV: una strategia operativa per aumentare la copertura vaccinale nelle 25enni e nelle donne trattate per lesioni precancerose

Autori: Carlomagno L.¹, Di Lullo F.², Marotta D.³, Pettinicchio V.³, Trinito M.O.³

1 Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, "Sapienza" Università di Roma

2 Dipartimento di Bio-Medicina e Prevenzione, Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Roma

3 UOSD Coordinamento Screening Oncologici, Dipartimento di Prevenzione, ASL Roma 2, Roma

Obiettivi: Lo screening per la prevenzione del cervicocarcinoma e la vaccinazione anti-HPV sono gli strumenti più efficaci contro i tumori HPV correlati. Obiettivo di questo studio è valutare i dati di adesione e copertura vaccinale delle 25enni e delle donne trattate per lesioni precancerose nel 2023 nell'ambito di un progetto di cooperazione tra la UOSD Coordinamento Screening e la UOSD Coordinamento delle Attività Vaccinali della ASL Roma 2.

Metodi: Nel 2021, la UOSD Coordinamento Screening e la UOSD Coordinamento delle Attività Vaccinali della ASL Roma 2 hanno avviato un Piano Operativo per garantire la vaccinazione anti-HPV alle donne nate nel 1996 e alle donne trattate per lesioni precancerose.

Il Piano Operativo ha previsto:

- Aggiornamento del materiale informativo
- Formazione del personale ostetrico al counseling e all'uso della piattaforma dedicata per garantire la prenotazione della vaccinazione in seduta di screening
- Coinvolgimento dei Medici di Medicina Generale attraverso invio di lettera informativa circa il target di popolazione cui la vaccinazione è raccomandata e offerta gratuitamente
- Realizzazione per le 25enni di lettere d'invito per lo screening con invio ad accesso diretto per la vaccinazione
- Autorizzazione al rilascio da parte dei colposcopisti della ASL di documentazione comprovante il possesso dei requisiti per la vaccinazione gratuita per le donne trattate per lesioni precancerose

Attraverso gli applicativi dedicati, sono stati estratti i dati di adesione e copertura vaccinale per il 2023 delle 25enni e delle donne trattate per lesioni precancerose.

Risultati: Nel 2023 hanno aderito allo screening 675 donne 25enni ovvero il 10,3% del target annuale complessivo di popolazione (6561 donne). Tra le aderenti, 368 (54%) sono risultate vaccinate, mentre 308 (46%) non lo erano. Di queste ultime, 40 (13%) hanno effettuato la vaccinazione grazie all'attuazione del piano operativo. Il Pap test ha rilevato L-SIL (26% dei casi) e ASC-US con HPV test positivo (19% dei casi) determinando invio ad approfondimento diagnostico. Nel 2023 le 25enni non aderenti sono state 5885 (89,7% del target annuale) e di queste è risultato vaccinato solo il 39,2% (2306 donne). Nel 2023 all'interno del percorso di screening sono state trattate per lesioni precancerose 176 donne; di queste, 119 (82%) si sono vaccinate dopo il trattamento.

Conclusioni: Il Piano Operativo ha favorito l'accesso alla vaccinazione, dimostrando l'efficacia di una interazione fra servizi. L'adesione allo screening delle 25enni è ancora molto bassa e la copertura vaccinale non sufficiente. È necessaria un'informazione efficace circa l'importanza della sinergia tra screening e vaccinazione nella reale prevenzione del cervicocarcinoma. Del grande numero delle 25enni esposte ad infezione da HPV si hanno insufficienti informazioni, sarebbe pertanto auspicabile il ricorso ad una promozione operata in maniera integrata anche sul territorio.

Area di pertinenza: primo livello: HPV/citologia

Titolo: L'HPV 16 è ancora il genotipo maggiormente prevalente nello screening del cervicocarcinoma?

Autori: Maria Cenci, Tiziana Pisani, Ettore Domenico Capoluongo

UOC Patologia Clinica, Azienda Ospedaliera San Giovanni-Addolorata, Roma

Obiettivi: Nel nostro laboratorio centralizzato si esegue lo screening molecolare di 14 genotipi ad alto rischio di Papilloma Virus Umano (HPV HR) ai fini della prevenzione del cervicocarcinoma.

E' noto da sempre che il genotipo maggiormente prevalente risulta essere l'HPV 16, anche per la sua aumentata persistenza dovuta ad una maggiore difficoltà di clearance da parte dell'organismo.

Per effetto delle campagne vaccinali la distribuzione dei genotipi ad alto rischio può aver subito modificazioni. Pertanto, lo scopo del nostro lavoro è quello di valutare la prevalenza dei singoli 14 genotipi HPV HR rilevati mediante realtime-PCR nei primi sei mesi del 2024.

Metodi: Dal 1° gennaio 2024 al 30 giugno 2024 abbiamo analizzato 33.562 campioni utilizzando il test Anyplex TM II HPV HR Detection (Seegene), metodo di Real time PCR basato sulla tecnologia DPOTM (Dual Priming Oligonucleotides) e TOCETM (Tagging Oligonucleotide Cleavage and Extension) che identifica i seguenti 14 genotipi HPV HR: 16, 18, 31,33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68. I dati sono stati analizzati statisticamente mediante la piattaforma SG STATS (Seegene). Sono stati utilizzati per ogni seduta analitica i controlli del kit STARMAG 96x4 (1 negativo e 3 positivi) e di terza parte ACCURON (1 positivo ed 1 negativo). Abbiamo partecipato a due programmi di VEQ: Careggi e QCMD.

Risultati: 5.541 donne sono risultate positive al test HPV HR (16,5%). I campioni totali con un solo genotipo sono stati 4.225 (76,3%), quelli aventi co-infezioni (da 2 a 5 genotipi) sono stati 1.316 (23,7%). La prevalenza totale (infezioni singole e co-infezioni) dei singoli genotipi è pari a: HPV 31 925 casi 12,7%, HPV 16 911 casi 12,5%, HPV 68 794 10,9%, HPV 66 627 8,6%, HPV 56 e 51 con 549 casi entrambi 7,5%, HPV 58 527 7,2%, HPV 52 499 6,8%, HPV 59 458 6,3%, HPV 39 352 4,8%, HPV 45 330 4,5%, HPV 18 310 4,2%, HPV 33 258 3,5%, HPV 35 216 3,0%.

Il numero di campioni inadeguati per scarsa cellularità, confermato dopo ripetizione, è stato pari a 43, (0,128%).

Gli esercizi VEQ, sia per Careggi che per QCMD, sono risultati tutti corretti.

Conclusioni: L'utilizzo quotidiano della piattaforma SG STATS ci permette di valutare in tempo reale la prevalenza dei 14 genotipi rilevati singolarmente dal metodo usato nel nostro laboratorio. E' importante sottolineare che il genotipo prevalente risulta essere il 31. Rispetto al 2022, si registra un valore di prevalenza del genotipo 31 leggermente superiore rispetto al genotipo 16: ciò potrebbe essere dovuto all'effetto del vaccino Bivalente e Tetravalente. Il genotipo 68 è in aumento e mantiene saldamente il 3° posto nel dato di prevalenza: il 68 è l'unico dei tre genotipi a maggior prevalenza che non è incluso nel vaccino Nonavalente. Questo dato dovrebbe rappresentare un alert per gli Organismi di prevenzione per implementare la campagna di vaccinazione attraverso un aggiornamento continuo della composizione dei vaccini.

Area di pertinenza: organizzazione e valutazione

Titolo: Indagine di Qualità Percepita dall'Utenza coinvolta nel Percorso di Screening del tumore del collo dell'utero: offerta del test HPV mediante auto-prelievo ed accesso ai Consultori Familiari nell'Azienda USL di Bologna

Autori: Angela Chiereghin¹, Lorenzo Pizzi¹, Maria Siponta Florean², Lorena Squillace¹, Tiziana Sanna¹, Carmen Bazzani², Francesca Mezzetti¹

1 UOC Governo dei Percorsi di Screening, Staff Direzione Aziendale, Azienda USL di Bologna

2 UA Centro Screening, Staff Direzione Aziendale, Azienda USL di Bologna

Obiettivi: L'Azienda USL di Bologna ha condotto nel 2023 un'indagine di Qualità Percepita dall'Utenza coinvolta nel Percorso di Screening per la prevenzione e diagnosi del tumore del collo dell'utero. L'obiettivo era valutare la risposta all'offerta del test HPV mediante auto-prelievo di materiale vaginale, conoscere il percepito in merito all'esecuzione del test presso i Consultori Familiari ed indagare le motivazioni sottese alla mancata adesione al Percorso.

Metodi I destinatari dell'indagine erano donne di 30-60 anni residenti nel territorio aziendale invitate ad effettuare un test HPV mediante auto-prelievo con la possibilità di scegliere in alternativa di eseguire il prelievo in Consultorio, o che, viceversa, erano state invitate ad effettuare un test HPV presso un Consultorio con l'opzione dell'auto-prelievo. Con software STATA è stato estratto un campione casuale rappresentativo per età e distretto di residenza. Sono stati utilizzati tre questionari: Test svolto in autonomia con auto-prelievo (Questionario 1), Test svolto in Consultorio (Questionario 2) e Mancata partecipazione al Percorso (Questionario 3). Il questionario è stato somministrato mediante lettera inviata per posta riportante un QR Code per l'accesso alla compilazione anonima del questionario.

Risultati: L'11,9% (n=474) delle 4000 donne coinvolte ha risposto ad uno dei tre questionari. Le rispondenti erano per la maggior parte donne di 50-60 anni (64,8%), occupate a tempo pieno (70,0%) e di nazionalità italiana (94,1%).

Questionario 1 (n=143 rispondenti): l'86% si è dichiarata complessivamente soddisfatta della modalità auto-prelievo, l'83% vorrebbe effettuare nuovamente il test mediante auto-prelievo e l'85% lo raccomanderebbe ad una familiare/amica. Tuttavia, il 31,5% dopo aver effettuato il prelievo non era sicura di averlo eseguito correttamente e ritiene che l'auto-prelievo non sia affidabile quanto il prelievo eseguito da un Sanitario.

Questionario 2 (n=222 rispondenti): più del 90% ha gradito il Percorso in termini di prenotazione dell'appuntamento, sedi ed orari disponibili. Il sabato mattina è stato indicato più frequentemente (33%) come fascia oraria più comoda dalle donne scontente degli orari disponibili.

Questionario 3 (n=109 rispondenti): il 22% ha risposto di non aver aderito all'invito perché ha già eseguito/prevede di eseguire un Pap test nel Privato. Il 42,2% ha indicato come ambito di miglioramento al Percorso la disponibilità di fasce orarie di accesso più ampie, segnalando con maggiore frequenza (39,7%) il sabato mattina.

Conclusioni: I risultati ottenuti hanno permesso di individuare e mettere in campo specifiche azioni di miglioramento. Tra le più rilevanti: i) l'apertura di un Consultorio il sabato mattina 1 volta al mese, e ii) la comunicazione tramite l'invio di un SMS, a tutte le donne che hanno ritirato in Farmacia il tampone per auto-prelievo, della presenza di un controllo di Laboratorio che valuta la corretta esecuzione della raccolta del campione.

Area di pertinenza: primo livello: HPV/citologia

Titolo: Controllo di qualità nello screening HPV di primo livello: valutazione dell'adeguatezza del campione.

Autori: Morena d'Avenia¹, Marianna Martinelli², Loredana Santomauro¹, Ruth Njoku Chinyere², Serafina Stella¹, Cecilia Violante¹, Clementina Cocuzza², Michela Iacobellis¹

1 Asl Bari - Ospedale di Venere, UOSVD Citopatologia e screening, Bari

2 Università Milano-Bicocca, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Lab. di Microbiologia e Virologia Clinica, Monza

Obiettivi: La qualità del campione può influenzare i risultati dei test di biologia molecolare, indipendentemente dal metodo analitico usato. L'idoneità dipende dal metodo di campionamento, nonché dalle fasi pre-analitiche. L'adeguatezza dei campioni ha un ruolo cruciale per la lettura dei Pap Test, ma in seguito all'introduzione dello screening HPV-primario, non sono state definite linee guida specifiche anche per i test di biologia molecolare. Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare l'influenza della cellularità del campione sui risultati dello screening.

Metodi: In ASL-Bari, nei primi 12 mesi dal passaggio allo screening con test HPV-primario, sono stati analizzati 37.592 campioni citologici in fase liquida (LBC), provenienti da donne (30-64 anni, 47,8±9 anni) al 1° round di screening con test HPV-DNA. È stato usato il saggio Real Time PCR Cobas4800®HPV-Test che, per valutare l'adeguatezza del campione e le prestazioni preanalitiche e analitiche, amplifica il target beta-globina. La cellularità dei campioni è stata misurata amplificando dagli stessi estratti il gene CCR5, con un saggio quantitativo indipendente. Sono stati esportati in Excel dal software ArchiveViewer3.0 COBAS i cicli soglia (Ct) di tutti i target. L'appaiamento dei dati dell'età delle pazienti e dei centri prelievo (provenienti dal LIS) con i Ct di amplificazione dei target (HPV e beta-globina) è stato possibile utilizzando un codice VBA. Lo studio è stato approvato dal comitato etico: studio nr. 7438/2023 e emendamento nr. 1809/2024.

Risultati: Il tasso complessivo di positività all'HPV-test (TP) è del 7,7%. Questo è inversamente proporzionale al Ct di amplificazione della β -globina nei campioni: il TP è del 9,7% per campioni con β -globina <28Ct (età 45,8±9), 5,8%, 2,4% e 1,4% rispettivamente nei campioni con 28Ct< β -globina<32Ct (età 49,7±9), >32Ct (età 52,3±8) o >34Ct (età 51,9±9). La cellularità/Ct del campione è stata valutata mediante CCR5-qPCR. I Pap-test sono stati allestiti per un sottogruppo di 194 campioni negativi all'HPV-test ma con β -globina>34Ct: il 19,5% era inadeguato per scarsa cellularità, il 6,9% era \geq ASC-US (tra cui 1 H-SIL, G2, CIN3, risultato HPV16+ in un secondo campionamento), il 73,6% era NILM (il 65,5% mostrava atrofia). Sebbene il tasso di campionamento non ottimale fosse più elevato in alcuni consultori, l'età delle donne è omogenea tra i vari consultori. Nei campioni (LBC) con meno di 100.000 cellule/ml è stata osservata una diminuzione significativa dei tassi di positività all'HPV (X^2 $p < .000001$), ancora più marcata al di sotto di 10.000 cellule/ml.

Conclusioni: Questi risultati sottolineano l'importanza della valutazione dell'adeguatezza del campione per garantire la qualità dei risultati nello screening con test HPV di primo livello. Sono necessari ulteriori dati per definire i cut-off di cellularità ottimali per i diversi test HPV al fine di ridurre eventuali risultati falsi negativi, soprattutto nelle donne atrofiche.

Area di pertinenza: organizzazione e valutazione

Titolo: L'efficacia di azioni equity-oriented nell'aumentare l'adesione delle donne straniere residenti nel territorio della ASL Roma 2 al programma di screening per la prevenzione del cervicocarcinoma

Autori: Di Lullo F.¹, Carlomagno L.², Fei G.², Marotta D.³, Pettinicchio V.³, Trinito M.O.³

1 Dipartimento di Bio-Medicina e Prevenzione, Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Roma

2 Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, "Sapienza" Università di Roma

3 UOSD Coordinamento Screening Oncologici, Dipartimento di Prevenzione, ASL Roma 2, Roma

Obiettivi: I Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) garantiscono ai cittadini stranieri irregolari l'accesso ai programmi di screening oncologici. Il Piano Regionale della Prevenzione (PRP) 2021-2025 ha previsto azioni mirate a incrementare l'adesione di tale popolazione. Questo studio valuta l'impatto degli interventi del Coordinamento Screening della ASL Roma 2 sull'adesione delle donne straniere al programma di prevenzione del cervicocarcinoma.

Metodi: Nell'ambito del PRP Lazio e in particolare del PL15 (Programma Libero 15), a dicembre 2020 la UOSD Coordinamento Screening della ASL Roma 2 ha avviato un progetto di sensibilizzazione e formazione che ha coinvolto la UOC Tutela degli Stranieri e delle Comunità Vulnerabili, i Medici degli ambulatori STP/ENI e associazioni del Terzo Settore, con l'obiettivo di aumentare l'adesione dei cittadini STP (Straniero Temporaneamente Presente) e ENI (Europeo Non Iscritto) ai programmi di screening. Attraverso il gestionale regionale SIPSO2.0, sono state estratte le liste degli anni 2019 e 2023 delle utenti STP, ENI e delle residenti nate all'estero che hanno aderito allo screening della cervice uterina. Il campione è stato stratificato per Paese di provenienza, classi di età e per esito del test. Un test z per proporzioni ha valutato la significatività della variazione del tasso di adesione tra il 2019 e il 2023.

Risultati: Nel 2019 hanno aderito 777 donne straniere (2 STP/ENI) su 26.588 (3%). Di queste, 61 (8%) sono state inviate ad approfondimenti (39 colposcopie e 23 richiami anticipati). Nel 2023, l'adesione è salita a 4.439 donne (36 STP/ENI) su 26.951 (16,5%), con 306 (7%) inviate ad approfondimenti (262 colposcopie e 44 richiami anticipati). Il tasso di adesione è passato dal 3% al 16,5% ($z=-52.86$, $p\text{-value}<0.01$). La Romania è stato il Paese europeo più rappresentato in entrambi gli anni. Tra i Paesi extra-europei, nel 2023 si è registrato un aumento di partecipazione di donne cinesi, bengalesi e ucraine. La fascia d'età con la maggiore adesione in entrambi gli anni è stata quella tra 35 e 49 anni.

Conclusioni: Le azioni intraprese hanno aumentato significativamente l'adesione delle comunità straniere, nonostante la diminuzione della popolazione straniera residente a Roma. La gestione informatica dei codici STP/ENI potrebbe aver causato una sottostima di questi gruppi. La collaborazione con il Terzo Settore ha permesso di raggiungere gruppi con notevoli barriere linguistiche e culturali. Le donne coinvolte rientrano nella fascia d'età più prevalente anche tra le italiane, secondo i dati PASSI. Nonostante la natura universalistica dello screening, l'accesso per le popolazioni straniere resta complesso. L'inclusione nel PRP di strumenti di progettazione orientati all'equità, come l'Health Equity Audit, potrebbe favorire il raggiungimento di popolazioni finora meno coinvolte. Le prospettive future includono il coinvolgimento dei leader delle comunità straniere più rappresentate a Roma.

Area di pertinenza: primo livello: HPV/citologia

Titolo: Screening HPV: prevalenza, persistenza ed esiti clinici in donne con infezione da HPV18

Autori: Helena Frayle¹, Laura Toniolo², Barbara Pertoldi³, Annarosa Del Mistro¹, Silvia Gori¹

1 Istituto Oncologico Veneto IOV-IRCCS, Padova

2 ULSS6 Euganea, Padova

3 ULSS7 Pedemontana-Ospedale di Santorso (VI)

Obiettivi: Valutare la prevalenza e la clearance/persistenza dell'infezione e gli esiti clinici in donne con infezione da HPV18

Metodi: Popolazione: donne 30-64 anni con infezione da HPV18 aderenti al programma di screening HPV della provincia di Padova nel 2018. Analisi in donne con infezione HPV18: prevalenza al baseline e clearance/persistenza nel tempo; diagnosi citologica AGC; diagnosi di CIN2+ e CIN3+ al baseline e durante i successivi tre follow-up; esito clinico in confronto a donne con tipi diversi da HPV18.

Risultati: Nel 2018 nell'ULSS6 sono state screenate 23.218 donne; fra le 635 (2.7%) hrHPV-positive, 122 (19%) avevano un'infezione con HPV18 (singola nel 53% e mista nel 47% dei casi). Al primo follow-up, l'infezione era ancora presente nel 62% delle donne, mentre dopo il terzo follow-up questa si riduceva al 30%. Una diagnosi di AGC nei campioni del primo livello (baseline + controllo a 1 anno) è stata fatta in 2 (1.2%) casi fra le donne HPV18+ e nello 0.85% in tutta la regione Veneto; fra le HPV18+ si sono aggiunti altri 4 casi durante il follow-up (3.7% totale). Fra tutte le screenate della ULSS6, sono stati diagnosticati 59 CIN2, 34 CIN3 e 2 carcinomi (DR CIN2+ totale 4.1‰). Nel gruppo di studio, sono state diagnosticate 4 CIN2 e 2 CIN3 al baseline (DR CIN2+ 0.3‰), e 8 CIN2 e 3 CIN3 durante il follow-up. La proporzione di CIN2+ e CIN3+ fra tutte le donne HPV+ è stata 15% e 9.9%, mentre fra quelle HPV18+ è stata 4.9% e 1.6%. In donne con HPV18 persistente, la proporzione di CIN2+ e CIN3+ è aumentata durante il follow-up fino all'11% e al 10%, rispettivamente. Da segnalare, inoltre, che fra le 42 donne con infezione HPV18 che nel 2018 hanno fatto il controllo a 1 anno è stato diagnosticato un adenocarcinoma infiltrante, più 1 CIN2 e 1 AIS nel successivo follow-up.

Conclusioni: Le donne con infezione da HPV18 sono risultate avere una maggiore frequenza di diagnosi citologica AGC, ed un rischio di CIN2+ e CIN3+ progressivamente maggiore all'aumentare del tempo di persistenza dell'infezione.

Area di pertinenza: ricerca e innovazione

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

Autori: E. Isidoro¹, F. Vita¹, C. Biagi¹, S. De Luca¹, M. Di Napoli¹, C. Di Lecce¹, M. Pinamonti¹, A. Romano¹, S. Sulfaro¹, U. Wiesenfeld³, P. de Laszlò⁴, F. Giudici⁵, F. Zanconati¹⁻²

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

Obiettivi Nel programma di screening centralizzato della Regione FVG, la persistenza a 1 anno (early recall) dell'HPV-DNA test con triage citologico negativo è pari al 48% (4127) delle 8598 donne risultate HR-HPV+ con Pap test -, determinando un significativo incremento di attività per il II livello. Obiettivo: esplorare il contributo della genotipizzazione e del test E6/E7 mRNA 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) (1). 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 COTEST ad 1 anno (aggiornamento al 30/8/2024).

Risultati: Su 376 campioni sono risultati 165 (44%) negativi e 211 (56%) positivi per il test mRNA. Alla genotipizzazione 210 campioni positivi: 50 HPV 16/18, 107 campioni nel gruppo HR alto rischio, 53 campioni nel gruppo HR basso rischio. Il follow up biotipico 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: 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+. La colposcopia era evitabile nel 58% (218/376) dei casi.

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.

Area di pertinenza: organizzazione e valutazione

Titolo: La vaccinazione post-trattamento: l'impatto delle linee guida e strategie verso l'incrementazione, in Piemonte

Autori: C. Larato¹, M. Preti², L. Ferrara³, C. Borghi⁴, Cecilia Leissdeleimburg⁵, L. De Marco¹, L. Giordano¹, P. Armaroli¹, Gruppo di lavoro Il livello Prevenzione Serena-Piemonte^B

1 AOU Città della Salute e della Scienza di Torino

2 Dipartimento di Scienze Chirurgiche Università degli Studi di Torino

3 S.S. Promozione della Salute UVOS ASL AT

4 S.C. Ostetricia Ginecologia e Ginecologia Oncologica ASLCN2

5 Igiene e Medicina Preventiva, Università degli Studi di Torino

Obiettivi: Le donne trattate per lesioni CIN2+ hanno un rischio aumentato di sviluppare il carcinoma della cervice uterina ed altri tumori HPV correlati rispetto alla popolazione generale.

Sulla base delle evidenze disponibili, che hanno dimostrato che la vaccinazione post trattamento migliora gli esiti al follow-up e riduce gli esiti avversi degli interventi chirurgici ripetuti, nel luglio del 2020 è stata pubblicata la prima raccomandazione^A sulla vaccinazione post-trattamento nelle donne trattate per CIN2+.

Obiettivo della nostra analisi è stimare la proporzione di donne che hanno iniziato un ciclo vaccinale dopo il trattamento per lesioni CIN2+.

Metodi: Sono state prese in considerazione le donne aderenti al Programma Prevenzione Serena nella regione Piemonte sottoposte a un singolo trattamento escissionale nel periodo 2015-2023. Attraverso il linkage tra il Sistema Informativo Regionale per la gestione delle Vaccinazioni (SIRVA) e l'applicativo screening, è stata stimata la proporzione di donne vaccinate prima, entro un anno e dopo 1 anno dalla colposcopia di invio a trattamento. È stato valutato (test p-trend) l'andamento della proporzione di donne vaccinate tra le trattate negli anni 2015-2022, stratificato per tempo tra la colposcopia di invio e la 1° dose.

Risultati: Su un totale di 10666 donne trattate nel periodo di interesse, 2623 donne sono state vaccinate dopo la colposcopia di invio al trattamento. Si osserva complessivamente un significativo incremento della vaccinazione post trattamento dal **4,1 nel 2015 al 22,8% nel 2019**, fino al **51% nel 2022** (p trend <0.05). L'aumento è maggiore tra le donne vaccinate entro 1 anno dalla colposcopia di invio, si riducono in proporzione le donne vaccinate dopo 1 anno dalla colposcopia. Il forte incremento successivo al 2019, è quasi certamente da attribuirsi alla pubblicazione delle Linee Guida del 2020 e della Nota regionale piemontese del novembre 2021, che estende l'offerta vaccinale gratuita a tutte le donne trattate per lesione CIN2+.

Conclusioni: I dati indicano il ruolo fondamentale nell'incrementare la vaccinazione post-trattamento della pubblicazione di documenti ufficiali (Linee Guida Ministeriali e Nota della regione Piemonte). Seguendo le indicazioni delle Linee Guida (definizione dei percorsi e ruoli nell'implementazione della vaccinazione) a livello regionale, è stata realizzata una documentazione, condivisa tra gli ambulatori screening di II e i centri vaccinali, per gestire il counselling verso le donne e rendere uniforme la proposta vaccinale.

Ulteriori analisi valuteranno l'impatto della vaccinazione post trattamento sulla riduzione del rischio di lesioni CIN2+, ed il timing ottimale per la somministrazione del vaccino.

NOTE:

A) Sistema Nazionale Linee Guida dell'istituto Superiore di Sanità. Linee guida condivise per la prevenzione del carcinoma della cervice uterina. Follow-up post trattamento CIN2 e CIN3. Raccomandazione: vaccinazione anti-hpv post trattamento. Roma, 21 luglio 2020

B) Gruppo di lavoro Il livello Prevenzione Serena: F. Droghini, A. Rosi, M. Pellacchio, R.Mainini, R. Ribaldone, C. Cavagnetto, M.Torello Viera, M. Barbero, V.Aguggia, L. Macrì, E. Allia, D. Tota, S.Valentini, M.Arrondini, N. Gallio, F.Bevilacqua

Area di pertinenza: secondo livello: approfondimenti diagnostici e trattamento

Titolo: Controllo di qualità nel Programma di Screening Cervicale della USL Toscana Centro ambito Fiorentino: Correlazione fra Citologia, Istologia e Grading Colposcopico nei casi di citologia anormale

Autori: Lelli Lisa ¹, Visioli Carmen Beatriz ², Paganini Irene ³, Di Stefano Chiara ³, Nardi Eleonora ⁴, Castiglione Francesca ⁵, Pugliese Lavinia ⁵, Iossa Anna ¹, Fantacci Giulia ³, Sani Cristina ³, Mantellini Paola ¹

1 S.C. Screening e Prevenzione Secondaria ISPRO, Firenze

2 S.C. Epidemiologia Clinica e di Supporto al Governo Clinico ISPRO, Firenze

3 S.C. Laboratorio Regionale di Prevenzione Oncologica ISPRO, Firenze

4 Sezione di Anatomia patologica, Dipartimento di Scienze della Salute, Università di Firenze

5 SOD di Istologia Patologica e Diagnostica Molecolare AOUC Careggi, Firenze

Obiettivi: Nell'attività di Quality Assurance del programma di screening cervicale fiorentino sono stati sviluppati controlli di qualità che prevedono la revisione dei Pap test anormali discordanti con l'istologia della biopsia cervicale e la correlazione con il Grading colposcopico.

Metodi: Sono stati selezionati i Pap test anormali eseguiti nel 2023 nello screening con test HPV primario, Pap test primario, follow-up dopo trattamento di lesioni di alto grado e dopo colposcopia negativa di donne aderenti alla colposcopia con biopsia nell'anno. È stata eseguita la correlazione fra citologia, istologia e Grading colposcopico (G). I Pap test discordanti sono stati letti in cieco e registrati in modo indipendente da nove lettori del Laboratorio Regionale di Prevenzione Oncologica di ISPRO. I vetrini delle istologie discordanti sono stati letti in cieco e in modo indipendente da tre diversi anatomopatologi della SODc di Istologia Patologica e Diagnostica Molecolare dell'AOUC Careggi. Come diagnosi finale delle revisioni è stata considerata quella di maggioranza.

Risultati: Nel 2023 sono risultati anormali 697 Pap test e 583/697 (83,6%) donne hanno aderito all'approfondimento di secondo livello entro il 2023. Il 33,8% delle donne (197/583) è stato sottoposto a biopsia della cervice con relativo esame istologico. E' stata analizzata la correlazione fra citologia e istologia, fra citologia e grading colposcopico e fra grading colposcopico e istologia. Le istologie iniziali sono state tutte confermate dopo revisione. La correlazione cito-istologica ha evidenziato una concordanza iniziale del 79,7% (157/197). Dopo la revisione citologica, 9/40 casi discordanti sono stati riclassificati e risultati concordanti con l'istologia (concordanza finale dell'84,3%). La correlazione cito-Grading colposcopico ha evidenziato una concordanza iniziale dell'81,2% (160/197). Dopo la riletture citologica, 3/29 casi discordanti revisionati sono stati riclassificati, con una concordanza finale citologia e Grading dell' 86,2% (163/189). La correlazione Grading colposcopico e istologia ha evidenziato una concordanza del 79,7% (157/197). Un caso con diagnosi ASC-H alla prima lettura e istologia adenocarcinoma è stato riclassificato come AGC dopo revisione citologica, essendo stata attribuita maggiore rilevanza alle alterazioni delle cellule ghiandolari rispetto alle immagini riferibili a una possibile lesione squamosa. Il quadro colposcopico era stato classificato come G2 (sbocchi ghiandolari ispessiti) a localizzazione endocervicale.

Conclusioni: Il controllo di qualità dei casi discordanti fra citologia, istologia e Grading colposcopico dovrebbe rientrare nell'attività di Quality Assurance del programma di screening cervicale. In particolare, da questa prima revisione è emerso che i casi che evidenziano alla citologia possibili alterazioni ghiandolari non sufficienti per una diagnosi di AGC dovrebbero essere segnalati per una valutazione accurata del canale cervicale.

Area di pertinenza: ricerca e innovazione

Titolo: Nuovi approcci per il Triage molecolare dei primi livelli HPV+: studio sul ruolo della metilazione dei geni FAM19A4/miR124-2 nella stratificazione del rischio

Autori: Mastromauro M., D'Avenia M., Santomauro L., Violante C., Iacobellis M.

UOSVD Citopatologia e screening, ASL Bari

Obiettivi: Tra i 30 e 64 anni, lo screening per la prevenzione del cervico-carcinoma prevede l'HPV-DNA test con Pap test di Triage nei casi HPV+. Le lesioni pre-cancerose insorgono solo al persistere dell'infezione, e in molte donne le lesioni di basso grado possono regredire grazie alla risposta del sistema immunitario. Per evitare un eccessivo invio a colposcopia e trattamenti superflui sono necessari test semplici, oggettivi, riproducibili e non costosi per la stratificazione del rischio, al fine di distinguere infezioni HPV transienti da quelle persistenti che possono determinare lesioni di alto grado/cancerose. In letteratura è riportato che l'analisi quantitativa della metilazione di geni virali e dell'ospite permette l'identificazione dei CIN3+ in atto, predice i CIN3+ futuri e che il risultato negativo nella metilazione consente di selezionare i casi in cui è possibile allungare gli intervalli di follow-up. Scopo del nostro lavoro è stato quello di valutare le performance di un test commerciale di metilazione dei geni FAM19A4/miR124-2 e correlarle con i risultati cito-istologici e colposcopici.

Metodi: Lo stato di metilazione delle regioni promotrici di FAM19A4, miR124-2 e del gene di riferimento ACTB di 46 campioni HPV+ (16 H-SIL, 20 L-SIL, 6 ASC-H, 4 ASC-US) in PreservCyt (più PC e NTC) è stato analizzato in multiplex real-time PCR. Il gDNA è stato estratto con il QIAamp DNA Mini Kit e 200ng/45µl di gDNA sono stati convertiti con bisulfite (EZ DNA Methylation Kit).

La reazione di PCR è stata eseguita con 2,5µl di DNA convertito e 17.5µl di Mix pronta all'uso (PreCursorM+Assay). I risultati sono stati considerati validi se ACTB Ct ≤ 26.4, e l'ipermetilazione è stata considerata positiva con almeno un target il cui $\Delta\Delta Ct$ fosse minore del cut-off.

Risultati: Il 6.5% dei campioni (n.3) con diagnosi citologica rispettivamente di H-SIL, L-SIL e ASC-H (e con istologia CIN2) risulta invalido. Il 53% degli H-SIL (n.8) e il 10% degli L-SIL (n.2) è positivo, tutti gli ASC-US e ASC-H risultano negativi. Correlando i dati cito-istologici, il 36,6% dei CIN3 risulta ipermetilato, contro il 18% dei CIN2 e il 25% dei CIN1 associati a diagnosi di H-SIL.

La nostra analisi ha rilevato una differenza statisticamente rilevante dei livelli di metilazione tra H-SIL ed L-SIL. La comparazione della metilazione con il grado colposcopico, evidenzia come tra gli L-SIL sia risultato positivo un campione con grado G2, e un campione senza valutazione colposcopica con GSC non visibile. Questa condizione in genere invalida il risultato colposcopico, per cui il dato della metilazione potrebbe essere altamente informativo.

Conclusioni: Ulteriori studi sono necessari per definire l'efficacia e la versatilità della metodica in routine, considerando anche il discreto tasso di risultati invalidi. Sarebbe interessante, in particolare, valutare la riproducibilità dei risultati anche comparando il metodo utilizzato con altre metodiche già in uso per la stratificazione del rischio.

Area di pertinenza: ricerca e innovazione

Titolo: L'auto-prelievo nello screening cervicale: concordanza delle analisi molecolari tra campioni prelevati dall'ostetrica e campioni auto-prelevati

Autori: Irene Paganini¹, Jessica Viti¹, Ornella Cutaia¹, Alessandra Mongia¹, Simonetta Bisanzi¹, Sara Galastri¹, Serena Giunti¹, Giampaolo Pompeo¹, Anna Iossa², Noemi Auzzi², Carmelina Di Pierro², Cristina Sani¹

1 S.C. Laboratorio Regionale di Prevenzione Oncologica ISPRO, Firenze

2 S.C. Screening e Prevenzione Secondaria ISPRO, Firenze

Obiettivi: L'auto-prelievo è una strategia per aumentare l'adesione allo screening del cervicocarcinoma. Diversi studi hanno dimostrato che il test HPV per i tipi ad alto rischio oncogeno eseguito sui campioni auto-prelevati ha una sensibilità per CIN2+ pari sia alla citologia che al test HPV eseguiti sui campioni prelevati da personale sanitario, sebbene sia risultato meno specifico. Pochi sono, invece, gli studi che confrontano i due metodi di campionamento per il test HPV e per altre analisi molecolari.

Metodi: Lo studio prevede di invitare 4000 donne con età 34-64 anni per partecipare allo screening con test HPV, sottoponendosi alle due procedure di campionamento. L'auto-prelievo è eseguito tramite dispositivo Self FLOQSwabs® (Copan). Tutti i campioni auto-prelevati sono diluiti 1:5 e 1:20 con soluzione PreservCyt™ (Hologic), allo scopo di definire il volume ottimale per l'esecuzione del test HPV mediante Cobas®6800 (Roche). Per tutti i campioni HPV positivi viene effettuata la genotipizzazione estesa mediante Allplex™HPV28 Detection Kit (Seegene). Per i campioni prelevati dall'ostetrica è eseguita la citologia di triage in fase liquida, come da protocollo di screening.

Risultati A oggi sono state reclutate 149 donne, di cui 8 (5.4%) non hanno aderito all'auto-prelievo. Sono risultati HPV positivi 12/149 (8.1%) campioni prelevati dall'ostetrica, 13/141 (9.2%) e 21/141 (14.9%) campioni auto-prelevati diluiti rispettivamente 1:20 e 1:5. Sono risultati invalidi 2,8% e 1,4% dei campioni auto-prelevati diluiti rispettivamente 1:20 e 1:5, mentre non ci sono stati risultati invalidi per i campioni prelevati dall'ostetrica. La concordanza tra i risultati HPV dei campioni prelevati dall'ostetrica e quelli auto-prelevati in entrambe le diluizioni 1:5 e 1:20 è risultata buona [Kappa di Cohen 0.63 (CI95% 0.42-0.84) e 0.69 (CI95% 0.48-0.91) rispettivamente]. Una buona concordanza è stata anche dimostrata tra le due diluizioni dei campioni auto-prelevati [Kappa di Cohen 0.76 (CI95% 0.59-0.93)]. Tutti i campioni HPV positivi sono risultati negativi per lesioni intraepiteliali maligne alla citologia di triage.

La genotipizzazione è stata eseguita su 16 campioni HPV positivi prelevati dall'ostetrica e auto-prelevati diluiti 1:20: 56.3% sono risultati completamente concordanti, 31.2% concordanti per almeno un tipo e 12.5% discordanti. Ricorrendo al solo auto-prelievo (diluizione 1:20), il tasso di invio a colposcopia sarebbe stato 12% (17/141) ma, in associazione ad un sistema di triage basato sulla genotipizzazione estesa, il tasso di invio a colposcopia delle donne HPV16/18+ sarebbe stato 3.6%.

Conclusioni: I risultati preliminari mostrano che i campioni auto-prelevati e quelli prelevati dall'ostetrica hanno una buona concordanza diagnostica. L'auto-prelievo con genotipizzazione estesa come triage può essere una valida strategia per aumentare l'adesione delle donne ai programmi di screening del cancro cervicale, soprattutto nei paesi con bassa partecipazione.

Area di pertinenza: ricerca e innovazione

Titolo: Associazione tra i marcatori di metilazione del DNA e le infezioni da HPV ad alto rischio nei siti orali e nelle lesioni precancerose anali in uomini HIV-positivi che hanno rapporti sessuali con uomini (MSM)

Autori: Silvia Pauciullo ¹, Daniele Colombo ², Verdiana Zulian ¹, Roberta Sciamanna ¹, Antonio Coppola ¹, Alessandra Scarabello ³, Franca Del Nonno ², Anna Rosa Garbuglia ¹

1 Laboratorio di Virologia, INMI Lazzaro Spallanzani, IRCCS, Roma

2 Unità di Patologia, INMI Lazzaro Spallanzani, IRCCS, Roma

3 Dipartimento di Clinica e Ricerca per le Malattie Infettive, INMI Lazzaro Spallanzani, IRCCS, Roma

Obiettivi: L'infezione da HPV (Human Papillomavirus) è un fattore di rischio chiave per lo sviluppo di diversi tipi di neoplasie, tra cui il cancro anale e orale, particolarmente prevalenti tra gli uomini HIV-positivi che hanno rapporti sessuali con uomini (MSM). In questo contesto, la metilazione del DNA è stata proposta come un potenziale biomarcatore per l'identificazione di lesioni precancerose e tumori in individui infetti da HPV. L'obiettivo di questo studio è stato esplorare il ruolo della metilazione del DNA nei campioni orali e anali di MSM HIV-positivi, con particolare attenzione alla correlazione tra i livelli di metilazione e i genotipi di HPV a basso e alto rischio, nonché la relazione tra la metilazione del DNA e il grado di lesione citologica nei campioni anali. Lo studio si propone inoltre di valutare il potenziale uso clinico di questi biomarcatori per migliorare la diagnosi precoce e la prevenzione delle neoplasie correlate all'HPV.

Metodi: Lo studio ha coinvolto 63 MSM HIV-positivi presso l'INMI "Lazzaro Spallanzani" di Roma. I partecipanti hanno fornito campioni di cellule epiteliali orali e anali, che sono stati sottoposti a test per la rilevazione di 28 genotipi di HPV utilizzando il sistema Allplex 28 HPV assay (SEEGENE). La metilazione del DNA è stata analizzata tramite i kit forniti dalla ditta Fujirebio: PrecursorM+ per i campioni orali e AnoGyn per i campioni anali, analizzando le regioni dei promotori dei geni FAM19A4 e miR124-2, e ASCL1 e ZNF582, rispettivamente. Le lesioni citologiche sono state classificate secondo il sistema Bethesda.

Risultati: Dei 63 partecipanti (età media di 49 anni, conto medio CD4+ di 705 cellule/ μ L) il 78% dei campioni orali e il 55% dei campioni anali hanno mostrato infezioni da HPV ad alto rischio (HR-HPV). Il genotipo HPV16 è stato il più frequente nei campioni orali, mentre i campioni anali hanno mostrato un'ampia varietà di genotipi. Il 22% dei campioni orali ha presentato una metilazione significativa del DNA, principalmente correlata ai genotipi HR-HPV. Per quanto riguarda i campioni anali, il 30% ha mostrato un aumento della metilazione, con una correlazione statisticamente significativa tra l'incremento del rapporto ddCt e la presenza di lesioni di alto grado (HSIL) rispetto a lesioni di basso grado (LSIL) o assenza di lesioni (NILM). In particolare, il gene ZNF582 ha mostrato livelli di metilazione più elevati nei campioni con HSIL ($p < 0.001$), suggerendo il suo potenziale utilizzo come biomarcatore di lesioni precancerose avanzate. Nei campioni orali non sono state osservate lesioni neoplastiche, ma la metilazione del DNA era prevalentemente associata a infezioni HR-HPV multiple.

Conclusioni: I marker di metilazione del DNA analizzati si sono dimostrati utili per identificare le infezioni da HPV ad alto rischio nei campioni orali e per rilevare potenziali lesioni precancerose nei campioni anali. L'integrazione di questi biomarcatori nei programmi di screening potrebbe migliorare le strategie di prevenzione precoce per le neoplasie correlate all'HPV in popolazioni ad alto rischio, come gli MSM HIV-positivi. Studi futuri sono necessari per confermare questi risultati su campioni più ampi e stabilire soglie di riferimento per l'uso clinico, sia a livello orale che anale, con particolare attenzione alla loro applicabilità nelle strategie di monitoraggio a lungo termine.

Area di pertinenza: primo livello: HPV/citologia

Titolo: Genotipizzazione HPV-HR di PAP-TEST primari con diagnosi citologica di ASCUS: nostra esperienza nello screening del cervicocarcinoma della Regione Lazio

Autori: Tiziana Pisani¹, Maria Cenci¹, Mauro Alderisio², Valeria Bonanni², Ettore Domenico Capoluongo¹

1 UOC Patologia Clinica, Azienda Ospedaliera San Giovanni - Addolorata, Roma

2 UOC Anatomia ed Istologia Patologica, Azienda Ospedaliera San Giovanni - Addolorata, Roma

Obiettivi: L'acronimo ASCUS (Cellule Squamose Atipiche di Significato Indeterminato) si riferisce a cambiamenti citologici suggestivi di SIL (Lesione Intraepiteliale Squamosa), che risultano però qualitativamente o quantitativamente insufficienti per un'interpretazione definitiva. Oltre all'infezione da Papilloma virus umano, numerose condizioni possono produrre cambiamenti citologici che rientrano nella categoria ASCUS: infiammazione, atrofia con degenerazione, effetti ormonali e artefatti, che rendono difficile per il citologo interpretare adeguatamente i dettagli nucleari delle cellule, con conseguente diagnosi non definitiva. L'obiettivo di tale lavoro è stato quello di valutare l'incidenza di Pap-test primari con diagnosi di ASCUS che sono risultati positivi al test molecolare HPV-HR (HPV ad Alto Rischio) e i diversi genotipi rilevati.

Metodi: In tale studio retrospettivo sono state revisionate le diagnosi citologiche di 6181 Pap-test primari pervenuti dalla ASL Roma2 tra il 21 luglio 2021 e il 9 Gennaio del 2024.

Per l'esame citologico in fase liquida sono stati utilizzati contenitori Thin Prep (Hologic) che permettono sia l'allestimento di vetrini in strato sottile per l'esame microscopico che l'eventuale test molecolare per la ricerca dell'HPV-HR.

Per l'identificazione mediante Real time PCR dei 14 genotipi HPV-HR (16, 18, 31,33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68), è stato utilizzato il test Anyplex TM II HPV-HR Detection (Seegene).

Risultati: Dei 6181 Pap-test refertati, in 202 casi (3,3%) è stata fatta diagnosi di ASCUS con conseguente test molecolare per la ricerca di HPV-HR. Di tali casi 107 (53%) sono risultati negativi per HPV-HR e 95 (47%) sono risultati positivi. Tra i positivi in 65 casi (68,4%) è stato rilevato un singolo genotipo e in 30 casi (31,6%) sono stati rilevati più genotipi virali (2-4) ad alto rischio. Il totale di genotipi HPV-HR rilevati è stato di 135. In 9 casi (6,7%) è stato rilevato HPV 16, in 6 (4,4%) HPV 18, in 9 (6,7%) HPV 31, in 5 (3,7%) HPV 33, in 2 (1,5%) HPV 35, in 10 (7,4%) HPV 39, in 4 (3,0%) HPV 45, in 20 (14,8%) HPV 51, in 7 (5,2%) HPV 52, in 15 (11,1%) HPV 56, in 8 (5,9%) HPV 58, in 17 (12,6%) HPV 59 in 12 (8,9%) HPV 66 e in 11 (8,1%) HPV 68.

Conclusioni: Dai nostri dati si evince che circa la metà dei casi di Pap-test con diagnosi di ASCUS sono imputabili ad infezione da HPV-HR ed è interessante notare come alterazioni citologicamente sospette, ma non conclusive di SIL, siano riferibili a genotipi virali meno frequenti o comunque meno studiati. Il test per l'HPV-HR è imprescindibile, dopo un referto citologico di ASCUS, per il triage alla colposcopia e i test di genotipizzazione estesa permettono di verificare la persistenza nel tempo di specifici genotipi; infatti il protrarsi dell'infezione da un determinato genotipo di HPV-HR è la condizione per lo sviluppo di lesioni displastiche e neoplastiche della cervice uterina.

Area di pertinenza: organizzazione e valutazione

Titolo: Il *pacchetto donna* quale strategia per migliorare l'adesione allo screening del tumore del collo dell'utero

Autori: Valentina Pizzo, Ivana Ferrari, Anna Maria Frasson, Yusleyvis Valdes, Simona Bruno, Andrea Oliva, Laura Bellini, Elisabetta Cicilloni, Rocco Iudici

Centro Screening, SC Gestione Promozione Salute e Sicurezza – ASL1, Imperia

Obiettivi: Valutare l'efficacia di intercettare le donne aventi diritto allo screening della cervice uterina, mai aderenti o aderenti saltuarie, mediante la soluzione pacchetto donna che prevede un appuntamento combinato del Pap Test con la mammografia di screening.

Metodi: Oltre alle agende ordinarie di prenotazione, dal 2023 il Centro Screening della ASL1 Imperiese ha introdotto una nuova soluzione organizzativa che ha permesso alle donne 50-64enni, aventi diritto a partecipare sia al programma di screening citologico che al mammografico, di prenotare 2 esami di screening (Pap Test e mammografia) nella stessa sede mediante un appuntamento combinato.

A seguire, è stata svolta un'analisi puntuale sulle partecipanti al pacchetto donna sia per valutarne l'adesione sia per determinare la categoria delle donne al programma screening cervice uterina.

Risultati: Da Ottobre 2023 a Luglio 2024, in accordi con i servizi aziendali coinvolti, sono stati messi a disposizione 1160 posti dedicati al pacchetto donna: 743 presso l'Ospedale di Sanremo e 417 presso l'Ospedale di Imperia. In questi 10 mesi, 897 donne (77,3%) hanno usufruito dell'appuntamento combinato, in particolare 603 a Sanremo (81,2%) e 294 a Imperia (70,5%).

In merito l'analisi sulla categoria delle donne che hanno partecipato al pacchetto donna, è emerso che sul totale il 77,7% (697 donne) erano mai aderenti/aderenti saltuarie al programma di screening cervice uterina, mentre le restanti 22,3% (200 donne) erano fidelizzate e/o nuovi ingressi.

Conclusioni: Il *pacchetto donna* risulta una soluzione organizzativa che si presta alle esigenze di una donna impegnata nella conciliazione dei tempi di vita e lavoro.

La possibilità di eseguire il Pap Test in combinazione con la mammografia (il cui programma di screening organizzato registra, in ASL1, una percentuale di adesione maggiore) ha contribuito all'aumento della partecipazione al programma di screening cervice uterina da parte delle donne mai aderenti o con adesione saltuaria.

Nonostante l'impegnativa programmazione, il Centro Screening ASL1 è tuttora interessato nel mantenere e consolidare questo servizio.

Area di pertinenza: ricerca e innovazione

Titolo: Lo studio VaMP (“the role of Vaginal Microbiota in Human Papillomavirus (HPV) clearance and persistence”): il ruolo dei biomarcatori nella persistenza e clearance dell’infezione da HPV - Dati preliminari

Autori: Cristina Sani¹, Irene Paganini¹, Ornella Cutaia¹, Alessandra Mongia¹, Simonetta Bisanzi¹, Sara Galastri¹, Serena Giunti¹, Giampaolo Pompeo¹, Anna Iossa², Noemi Auzzi², Carmelina Di Pierro², Sofia Nicolai², Elena Burroni³, Alessandro Cosimi³, Alessandra Mori⁴, Veronica Fabbri⁴, Lidia Di Stefano⁵, Chiara Bellotto⁵, Jessica Viti¹

1 S.C. Laboratorio Regionale di Prevenzione Oncologica ISPRO, Firenze

2 S.C. Screening e Prevenzione Secondaria ISPRO, Firenze

3 UOC Screening - Centro screening oncologici Arezzo, USL Toscana sud est, Arezzo

4 Consultorio familiare, USL Toscana sud est, Arezzo

5 UOC Screening - Ospedale Versilia, USL Toscana Nord Ovest, Camaiore

Obiettivi: Lo screening per il cervicocarcinoma con test HPV è più efficace rispetto al Pap test, ma può comportare maggiori costi ed effetti indesiderati per la sovra-diagnosi e il sovra-trattamento di lesioni intraepiteliali di alto grado (hgCIN) regressive. Alcuni marcatori per stratificare il rischio attuale e futuro di hgCIN sono utilizzabili, ma non del tutto soddisfacenti. Lo scopo di questo studio è di valutare l’associazione fra diversi biomarcatori (tipo di HPV, p16, metilazione, composizione del Microbiota Vaginale-VMB) e la gravità della displasia cervicale in donne afferenti al programma di screening.

Metodi: Lo studio prevede di invitare 12000 donne (età 34-64) all’interno di programmi di screening della Regione Toscana (Firenze, Arezzo, Viareggio). I campioni cervicali raccolti in 20mL di soluzione PreservCyt™ (Hologic) sono processati secondo il protocollo di screening con HPV primario: test HPV, eseguito su Cobas®6800 (Roche), e citologia di triage in fase liquida. I campioni HPV+ sono sottoposti a genotipizzazione estesa mediante kit Allplex™ HPV28 (Seegene) e analisi di metilazione dei geni umani FAM19A4 e mir-124-2 con kit PreCursor-M+ (Fujirebio). Tutti i test sono eseguiti presso il LRPO di ISPRO ad eccezione dell’analisi del VMB, eseguita presso il Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica (Università di Firenze) sulle donne arruolate a Firenze.

Risultati: Da Febbraio 2023 ad oggi, sono state arruolate 2932 donne (età media: Arezzo 51.2, Livorno 49.6, Firenze 49.3 anni), di cui 266(9.1%) risultate HPV positive (7% Arezzo, 11.8% Livorno, 10.1% Firenze). Dalla genotipizzazione parziale, 21.4% dei campioni sono risultati HPV16+, 12% HPV18+ e 78.6% HPV OTHER+, con 10.9% di coinfezioni. La citologia di triage ha evidenziato: 84.2% di casi NILM, 10.9% LSIL, 1.5% ASC-H, 1.5% HSIL, 0.4% AGC, 1.5% inadeguato. La genotipizzazione completa mostra che HPV16(46/262, 17.6%) e HPV31(47/262, 17.9%) sono i tipi più frequenti, anche tra i 38 casi con citologia LSIL+ (26.3% HPV16; 18.4% HPV31). I risultati istologici disponibili sui 15 prelievi biotipici eseguiti mostrano 6 biopsie negative, 7 CIN1, 1 CIN3 e 1 Adenocarcinoma in situ (quest’ultime entrambe HPV16+). Da Febbraio 2024 ad oggi, per l’area di Arezzo, è stato eseguito il test HPV di richiamo a 12 mesi per 66 campioni, con una persistenza dell’infezione da HPV del 71.2%. La citologia dei 47 casi HPV+ ha evidenziato 87.2% di NILM, 8.5% LSIL, 2.1% AGC e 2.1% inadeguato. Le analisi di metilazione sui campioni HPV+ sono in corso.

Conclusioni: I dati preliminari confermano che la genotipizzazione è utile per individuare le donne con infezione da HPV a maggior rischio di hgCIN. L’associazione fra ulteriori biomarcatori e le infezioni da HPV persistenti o regressive può essere utile per eventualmente estendere gli intervalli di screening.

Area di pertinenza: ricerca e innovazione

Titolo: Prevalence of hr-HPV genotypes among vaccinated and unvaccinated women in central Italy: a retrospective study

Autori: Angela Serafini¹, Mauro De Santi², Giuditta Fiorella Schiavano³, Michele De Nictolis¹, Giorgio Brandi²

1 Biolab - Laboratori Analisi Cliniche Convenzionati, Istituto di Ricerca, Pesaro

2 Unit Hygiene, Department of Biomolecular Sciences, University of Urbino Carlo Bo, Urbino

3 Department of Humanities, University of Urbino Carlo Bo, Urbino

Obiettivi: The Human papillomavirus (HPV) is the most common sexually transmitted infection worldwide. Data on the prevalence of genital HPV infection are heterogeneous since the risk of infection and the severity of diseases are related to the geographic region and population, socioeconomic conditions, and the assessed population. In the present study, the prevalence of high-risk HPV genotypes was evaluated in women who have attended at a diagnostic laboratory in the Marche region (Italy) for cervical cancer tests.

Metodi: Pap tests and biomolecular analyses were conducted in 875 women for the identification of hr-HPV genotypes and common concomitant infections of the genital tract. Multiplex Real-time PCR was used for the simultaneous identification of hr-HPV 16, 18, and non-specified pooled detection of HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68.

Risultati: Of 875 women tested, 228 (26%) resulted hr-HPV positive, with a higher prevalence (28%) in the range of 35-44 years. In the unvaccinated group, the prevalence of infection was about 5 times higher vs. vaccinated women. The hr-HPV16 was the most diagnosed genotype, followed by hr-HPV18. The high-grade cytological abnormalities were identified only in unvaccinated women. Moreover, 71 % of hr-HPV infections were concomitant with other infections of the genital tract.

Conclusioni: A meaningful diffusion of hr-HPV, prevalently genotypes HPV-16, was observed in women > 25 years, frequently associated with other sexually transmitted infections, and a substantial difference in the risk of cervical cancer in unvaccinated compared to vaccinated women. The enhancement of primary and primary and secondary prevention interventions must be further incentivized. (www.actabiomedica.it)

Area di pertinenza: ricerca e innovazione

Titolo: Valutazione di campioni cervico-vaginali su strato sottile: microscopia ottica e digitale a confronto

Autori: Viti Jessica ¹, Di Stefano Chiara ¹, Giunti Serena ¹, Pompeo Giampaolo ¹, Pezzati Paola ², Terreni Alessandro ², Sani Cristina ¹ e il gruppo di lavoro “Citologia Digitale” *

1 S.C. Laboratorio Regionale di Prevenzione Oncologica ISPRO, Firenze

2 SOD Sicurezza e qualità AOUC Careggi, Firenze

* Gruppo di lavoro “Citologia Digitale”: Cannistrà Stefania, Cutaia Ornella, Fantacci Giulia, Fuzzi Beatrice, Galastri Sara, Giachini Claudia, Pacella Stephanie, Paganini Irene, Avveduto Gianfranco

Obiettivi: L'utilizzo di vetrini con sezioni di tessuto o strisci cellulari interamente digitalizzati -Whole Slide Imaging (WSI)- è stato implementato in molti settori della patologia per scopi didattici, teleconsultazione, controllo di qualità e diagnosi a distanza. Nel 2021, il College of American Pathologists (CAP) ha aggiornato le linee guida per la validazione di sistemi WSI prima del loro utilizzo nella pratica clinica. Tuttavia, la maggior parte degli studi di validazione dei sistemi di patologia digitale in letteratura riguarda campioni istologici e non citologici. Lo scopo di questo lavoro è stato condurre un confronto fra la microscopia ottica convenzionale e digitale nella valutazione di preparati cervico-vaginali su strato sottile sulla base delle linee guida CAP.

Metodi: È stato allestito un set di 64 campioni cervico-vaginali su strato sottile di donne da 25 a 64 anni partecipanti allo screening e utilizzati negli esercizi di VEQ Pap Test e HPV di screening della Regione Toscana da Ottobre 2020 a Ottobre 2023. I 64 vetrini sono stati valutati da 5 citologi di ISPRO con microscopia ottica convenzionale e, dopo due settimane, i corrispondenti vetrini digitalizzati sono stato analizzati tramite software Aperio eSlide Manager. La valutazione citologica dei campioni è stata eseguita utilizzando le categorie diagnostiche del Sistema Bethesda 2014.

Risultati: Valutando le performance dei 5 citologi, la concordanza fra la valutazione con microscopia ottica e digitale della categoria NILM è risultata sostanziale/quasi perfetta ($0.77 \geq \text{kappa} \geq 1$) con 83.3%-100% di casi concordanti. Tuttavia, è stata osservata una variabilità tra le diverse classi citologiche: 50%-85.7% per LSIL, 47.1%-100% per HSIL, 50%-100% per AGC probabile ADK ($0.47 \geq \text{Kappa} \geq 1$). Per le categorie citologiche “borderline” di ASC-US, ASC-H e AGC la concordanza è risultata più bassa, e, per alcuni operatori, non valutabile. La concordanza globale intra-laboratorio (overall) per la classe NILM è stata quasi perfetta (92.9%, $\text{Kappa}=0.84$), mentre è risultata buona ($\text{Kappa} \geq 0.65$) per le categorie LSIL, HSIL/Carcinoma squamoso, AGC, ADK e bassa ($\text{Kappa} \leq 0.39$) per ASC-US e ASC-H.

Conclusioni: La concordanza nella valutazione di campioni cervico-vaginali con microscopia ottica e digitale risulta buona/quasi perfetta per tutte le categorie citologiche ad eccezione delle classi “borderline”. Progressi nello sviluppo di software per l'analisi di immagini digitali e nell'integrazione di sistemi digitalizzati nella routine di laboratorio sono necessari prima di introdurre l'analisi dei vetrini digitalizzati nella pratica clinica.