

# Aggiornamento linee guida sui biomarcatori

**Annarosa Del Mistro, IOV-IRCCS Padova**



ISTITUTO  
ONCOLOGICO  
VENETO  
I.R.C.C.S.

***Il sottoscritto ANNAROSA DEL MISTRO***

*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 NON ha avuto rapporti diretti di finanziamento con soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario*

## Definizione di LG



- Per LG pubblicabile nel SNLG si intende

un documento contenente raccomandazioni a contenuto clinico o clinico-organizzativo per la pratica professionale connessa all'esecuzione delle prestazioni sanitarie con finalità preventive, diagnostiche, terapeutiche, palliative, riabilitative e di medicina legale (art 5, comma 1, Legge 24/2017) sviluppate

- attraverso un processo sistematico di revisione critica delle evidenze disponibili
- e che offra una valutazione chiara dei rischi e dei benefici di opzioni alternative

**Le LG Italiane sviluppano raccomandazioni solo su argomenti non coperti da LG Europee**

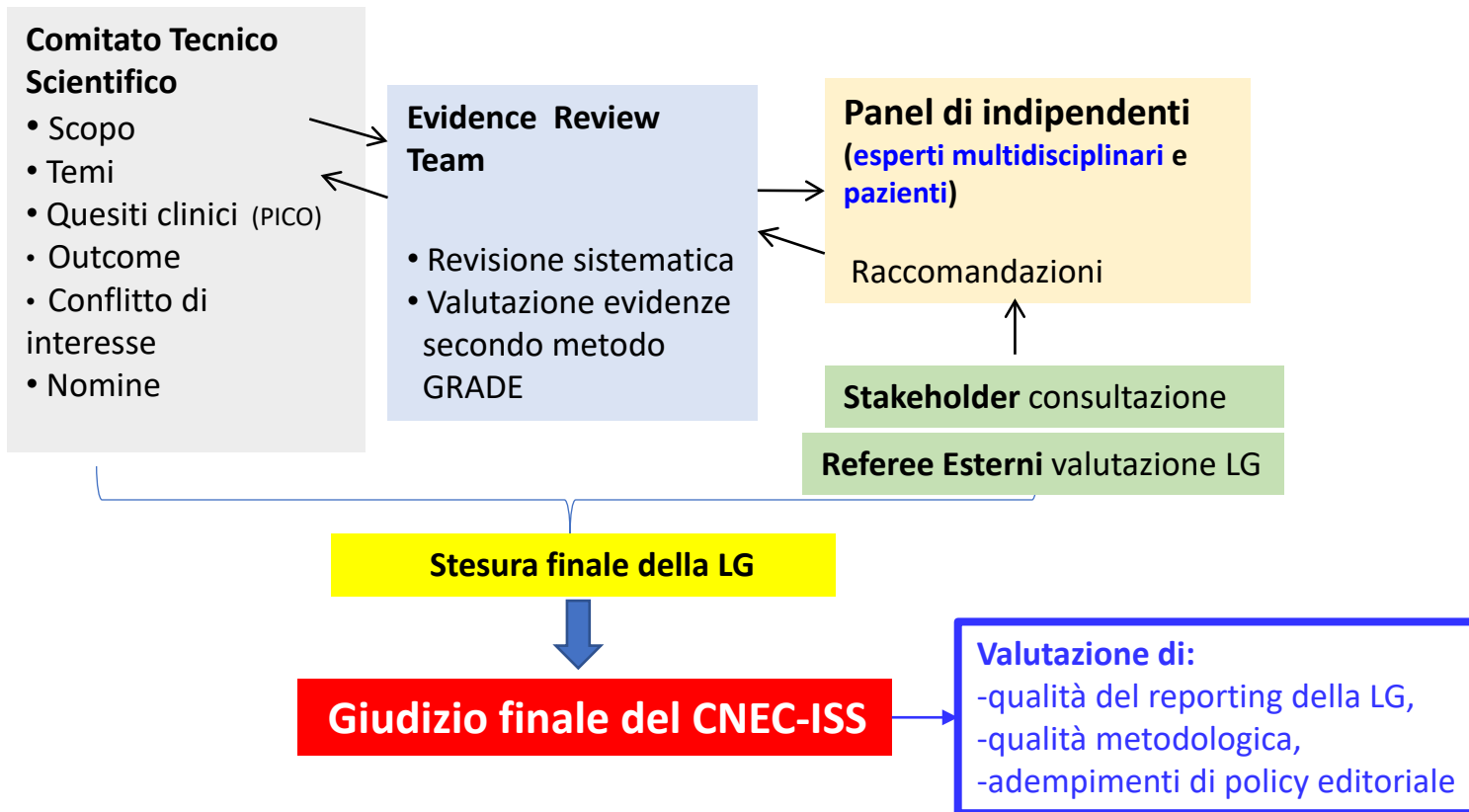
## “ Linee guida condivise sulla prevenzione del carcinoma della cervice uterina”

### Comitato Tecnico Scientifico

<b>GISCI:</b>	<b>proponente</b>
SICPCV:	colposcopia
SIAPEC:	anatomia patologica
SICi:	citologia
SITI:	igiene e prevenzione
SIV-ISV:	virologia
AIO:	ostetricia
AOGOI:	ginecologi ospedalieri
SIGO:	ostetrici- ginecologi



# ITER



## “Linee guida condivise sulla prevenzione del carcinoma della cervice uterina”

### Primi temi approvati:

- Vaccino post trattamento lesioni alto grado cervicali:

→ LG pubblicata 21/07/2020

- Follow-up post trattamento lesioni di alto grado cervicali:

→ LG pubblicata 14/10/2021 (metodologia *GRADE-adolopment*)

### Successivi temi approvati:

- **Biomarcatori nello screening cervicale con test HPV**

- Gestione delle lesioni CIN2

- Vaccinazione HPV nella donna adulta

## PICOs

**Popolazione:** donne con test hrHPV positivo

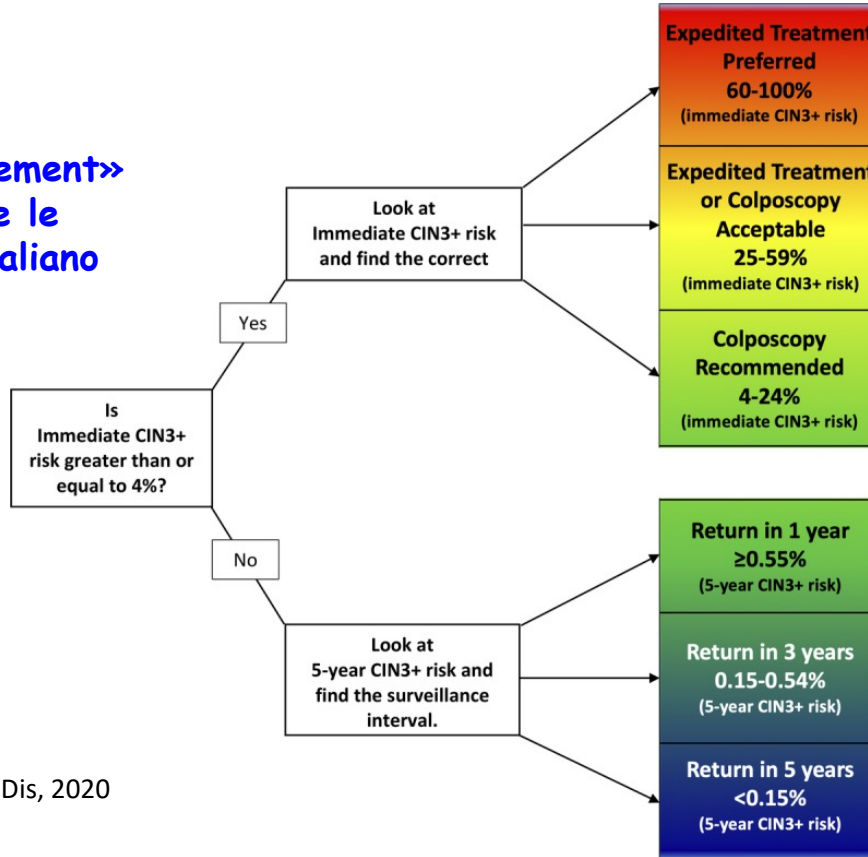
**Intervento:** triage con i seguenti biomarcatori: p16/ki67; mRNA E6/E7; tipizzazione parziale (16/18); tipizzazione completa (almeno 5 canali di risposta, inclusi 16, 18, e tre gruppi per gli altri ad alto rischio); combinazioni di biomarcatori.

**Comparatore:** triage con citologia

**Outcomes:** cancro invasivo, numero di colposcopie, numero di episodi per controlli successivi prima di tornare a screening o di subire un trattamento, trattamenti di CIN2+ non necessari (trattamenti di lesioni che sarebbero regredite spontaneamente), esiti riproduttivi ed ostetrici.

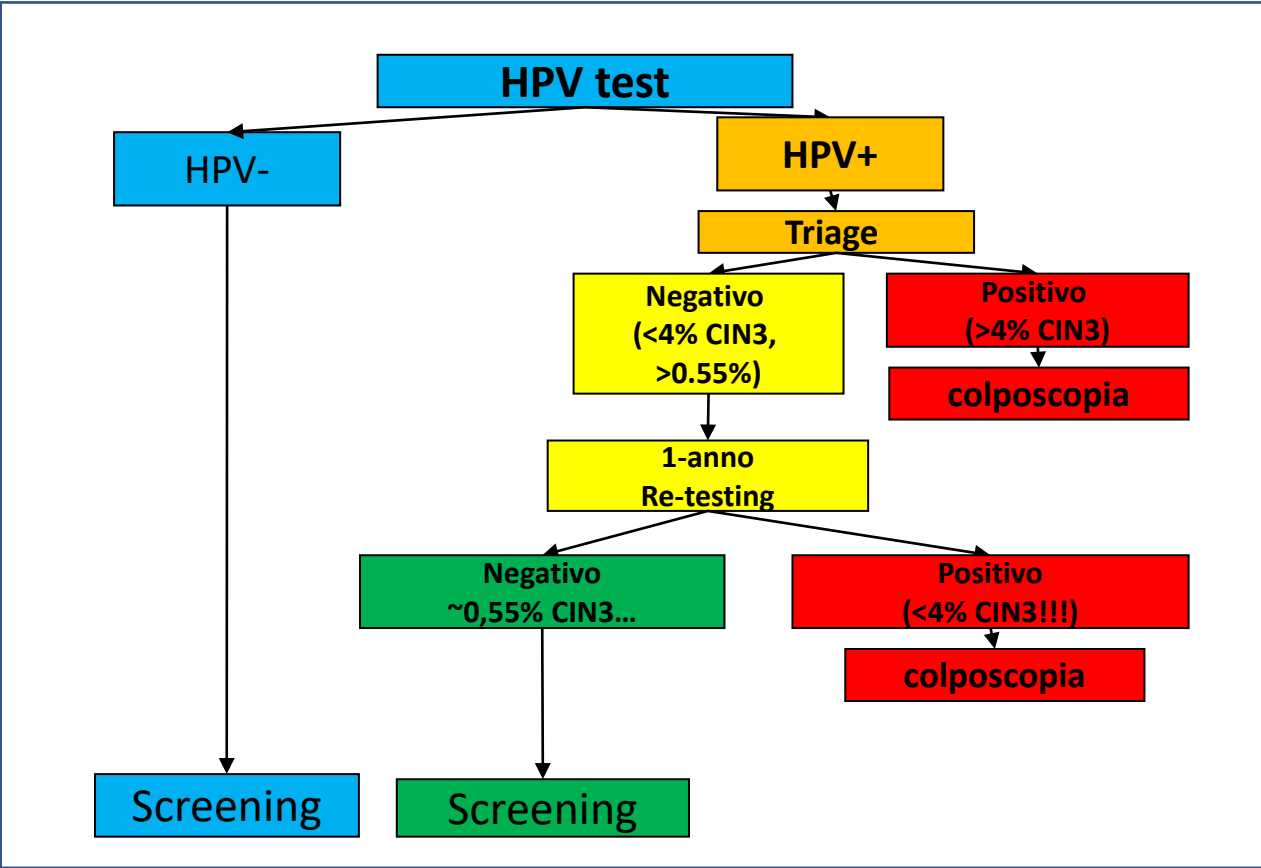
**Scenari previsti:** richiamo a 12, 24, 24 con triage a 12, e 36 mesi.

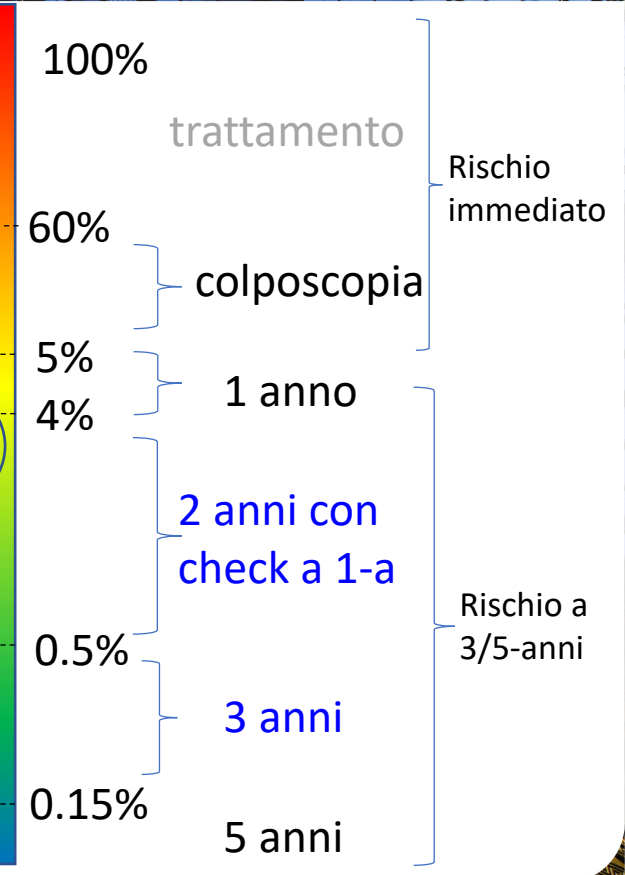
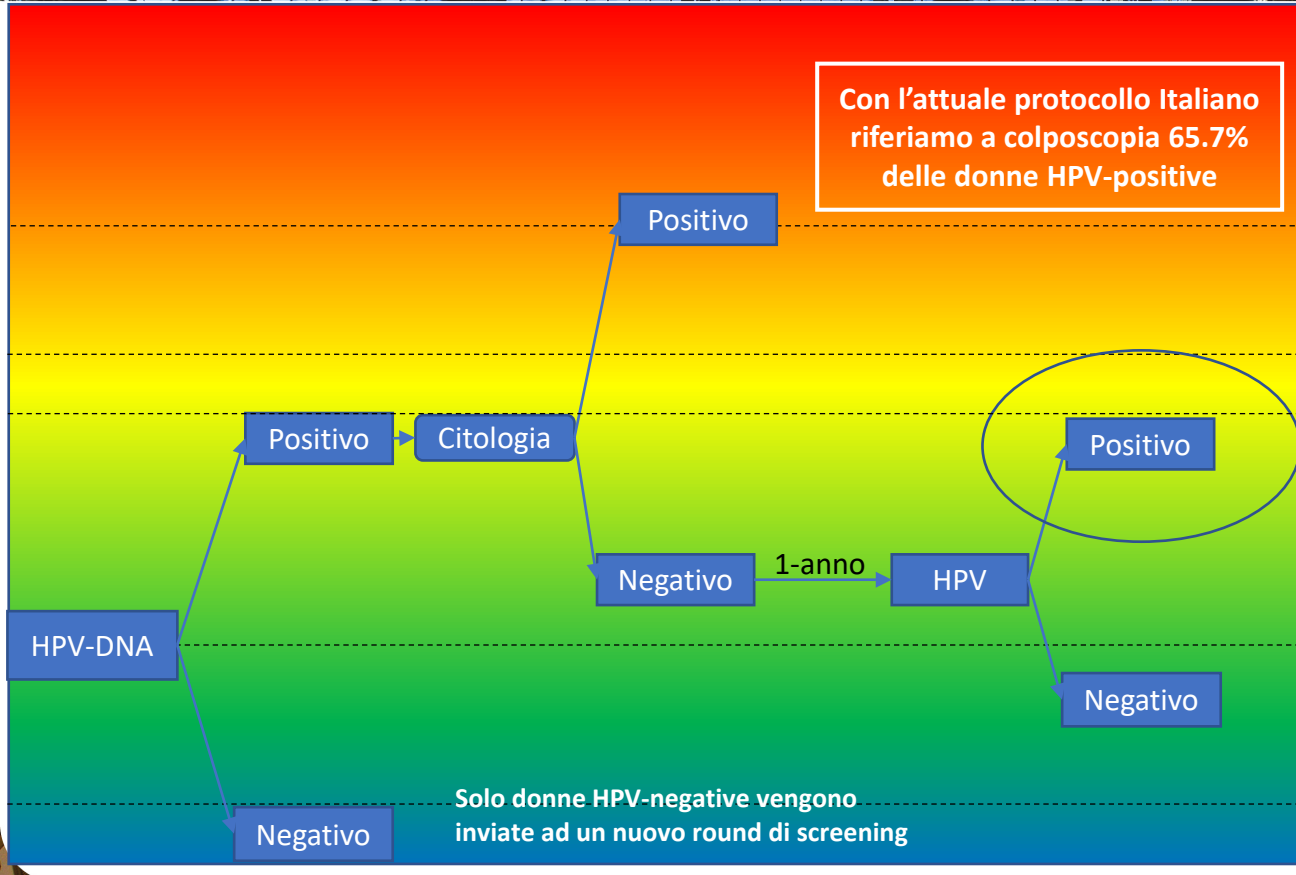
**Siamo partiti dal principio «uguale rischio, uguale management» e abbiamo cercato di adattare le soglie di rischio al contesto italiano**



Perkins et al J Low Genit Tract Dis, 2020







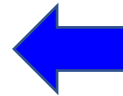
## Scopo - Quesito generale



Nello screening cervicale nella donna di età 30- 64 anni HPV pos (P)  
l'utilizzo dei biomarcatori (I) migliora la gestione (O)  
rispetto all'utilizzo dei protocolli attualmente in uso (C) ?

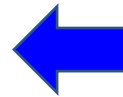
### Biomarcatori

1. GENOTIPIZZAZIONE  
PARZIALE E COMPLETA



2. HPV-mRNA E6/E7

3. ESPRESSIONE p16/ki67



4. METILAZIONE  
GENI UMANI E VIRALI

## GENOTIPIZZAZIONE

PARZIALE (16/18) E COMPLETA

Fra i tipi di HPV ad alto rischio, il rischio di sviluppare CIN3+ differisce secondo lo specifico tipo

La ricerca di sequenze mRNA E6/E7 di tipi HPV ad alto rischio identifica infezioni in cui il virus è attivo → *test adeguato per screening primario, non per triage*

L'espressione congiunta delle proteine p16 (overespressa come risultato dell'attività oncogena di HPV) e ki67 (marker di proliferazione cellulare) correla con la gravità delle lesioni preneoplastiche

La metilazione controlla l'espressione di HPV. I livelli di metilazione di diversi geni cellulari e di alcuni geni virali (L1 e L2) aumenta con l'aumentare della gravità delle lesioni (virtualmente tutti i carcinomi sono positivi per metilazione)

## E6/E7 mRNA

## p16/ki67 DUAL STAIN

## METILAZIONE

GENI UMANI E VIRALI



## Biomarcatori nello screening cervicale con test HPV

→ Il ruolo del biomarcatore va valutato rispetto al comparatore

**Comparatore:** Triage citologico al baseline, con ripetizione test HPV a 12 mesi se citologia negativa e invio a colposcopia se HPV-pos

→ Ogni biomarcatore può comportare una modifica all'algoritmo di screening, e quindi il ruolo del biomarcatore va valutato anche in uno scenario diverso dal comparatore

**Altro scenario:** Triage citologico a 12 mesi, con invio a colposcopia se citologia positiva e ripetizione test HPV a 24 mesi se citologia negativa

## Aspetti metodologici nello sviluppo di raccomandazioni su biomarcatori di triage

- Ogni biomarcatore può essere valutato in diversi algoritmi/scenari
- Inserire il quesito PICO, che è dicotomico, nell'approccio di gestione «uguale rischio, uguale management» è impegnativo e sfidante
- L'approccio di gestione «uguale rischio, uguale management» non suggerisce qual è la strategia più efficiente:
  - può definire come gestire una donna, qualsiasi sia la sua storia di screening
  - può aiutare a selezionare gli scenari

## Aspetti clinici

### nello sviluppo di raccomandazioni su biomarcatori di triage

- Ogni biomarcatore può essere valutato in diversi algoritmi/scenari
- La tipizzazione e combinazioni di biomarcatori possono produrre una stratificazione del rischio molto accurata, superiore rispetto ai protocolli di gestione proponibili
- **Dobbiamo bilanciare principalmente tre fattori:**
  - % di donne HPV-pos riferite a colposcopia (immediata o a 1 anno) → **efficienza e sicurezza** (rischio di sovra-trattamento in colposcopie a basso PPV)
  - rischio di non adesione delle donne inviate a successivi controlli → **efficacia** nella prevenzione dei cancri
  - numero di episodi di screening → **accettabilità**

## Comitato Tecnico Scientifico

- GISCI – Basilio Passamonti / Tiziano Maggino
- AIO – Roberta Giornelli
- AOGOI – Paolo Cristoforoni
- SIAPEC-IAP- Giovanni Negri
- SICI – Antonella Pellegrini
- SICPCV – Maggiorino Barbero
- SIGO - Sandro Voglino / Filippo Murina
- SITI – Emanuele Torri
- SIV-ISV – Franco M Buonaguro

### Revisori esterni:

Silvia Franceschi, Silvia De Andrea,  
Paolo Bonanni, Cesare Gentili

## Panel

Paolo Giorgi Rossi, Annarosa Del Mistro (Chairs)

Elena Allia, Barbara Aguiari, Karin Andersson,  
Maria Benevolo, Simonetta Bisanzi, Simonetta  
Bulletti, Elena Burroni, Filippo Cellai, Elena  
Cesarini, Lucia Ciccocioppo, Clementina Cocuzza,  
Laura De Marco, Prassede Foxi , Helena Frayle,  
Concetta Fumia, Paola Garutti, Daniela Gustinucci,  
Vincenzo Maccallini, Luigia Macri, Marianna  
Martinelli, Serena Matarese, Basilio Passamonti,  
Tiziana Rotondo, Cristina Sani, Priscilla Sassoli de  
Bianchi, Maria Lina Tornesello, Ezio Venturino,  
Carmen Beatriz Visioli

### Evidence Review Team

Paolo Giorgi Rossi, Francesco Venturelli,  
Silvia Gori, Francesca Carozzi