GISCi
Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma

Biomarcatori nel triage

Annarosa Del Mistro, IOV-IRCCS Padova

27 • 28 ottobre, Verona
CONVEGNO NAZIONALE GISCi 2022

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,

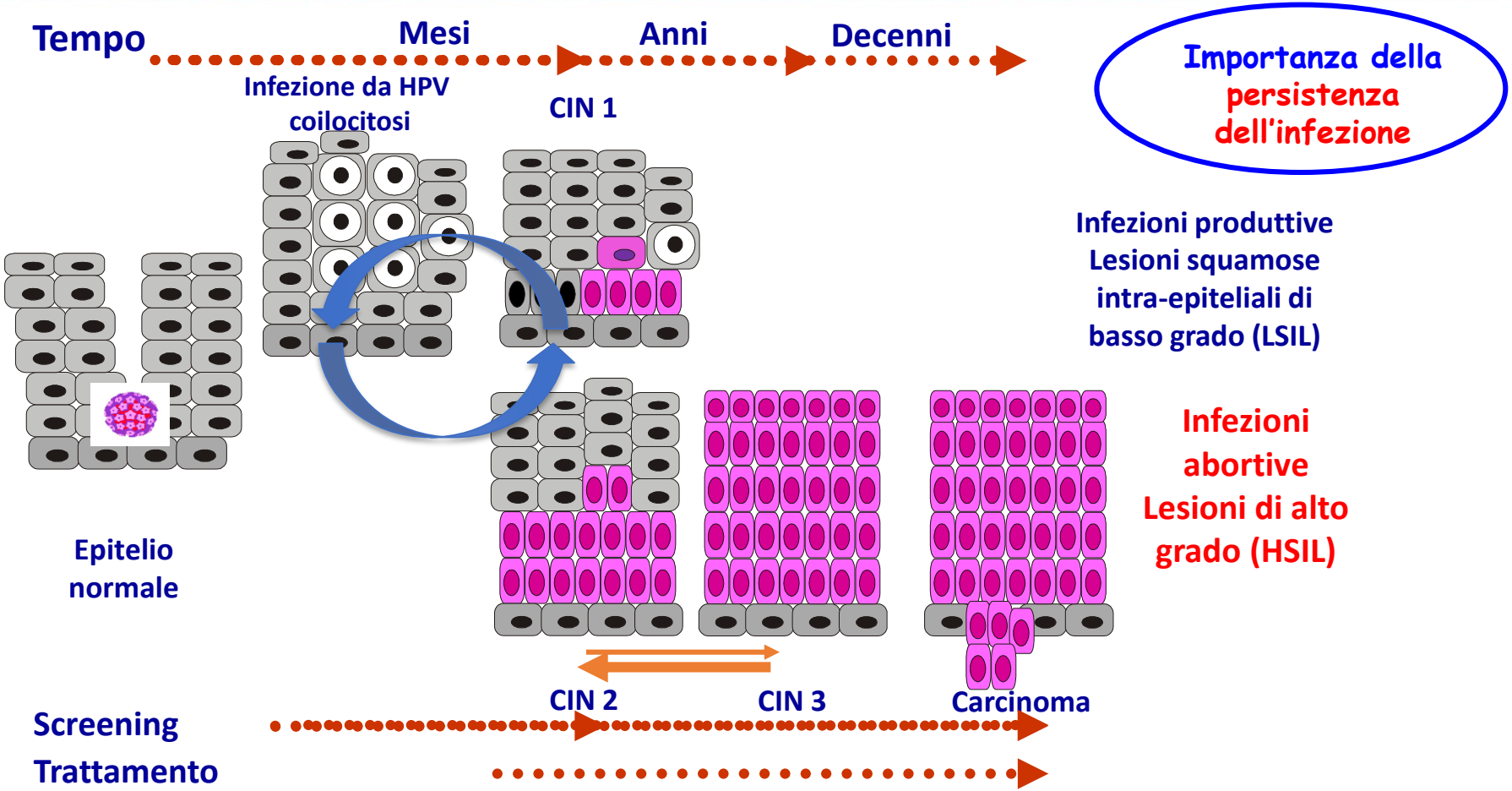
dichiara

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

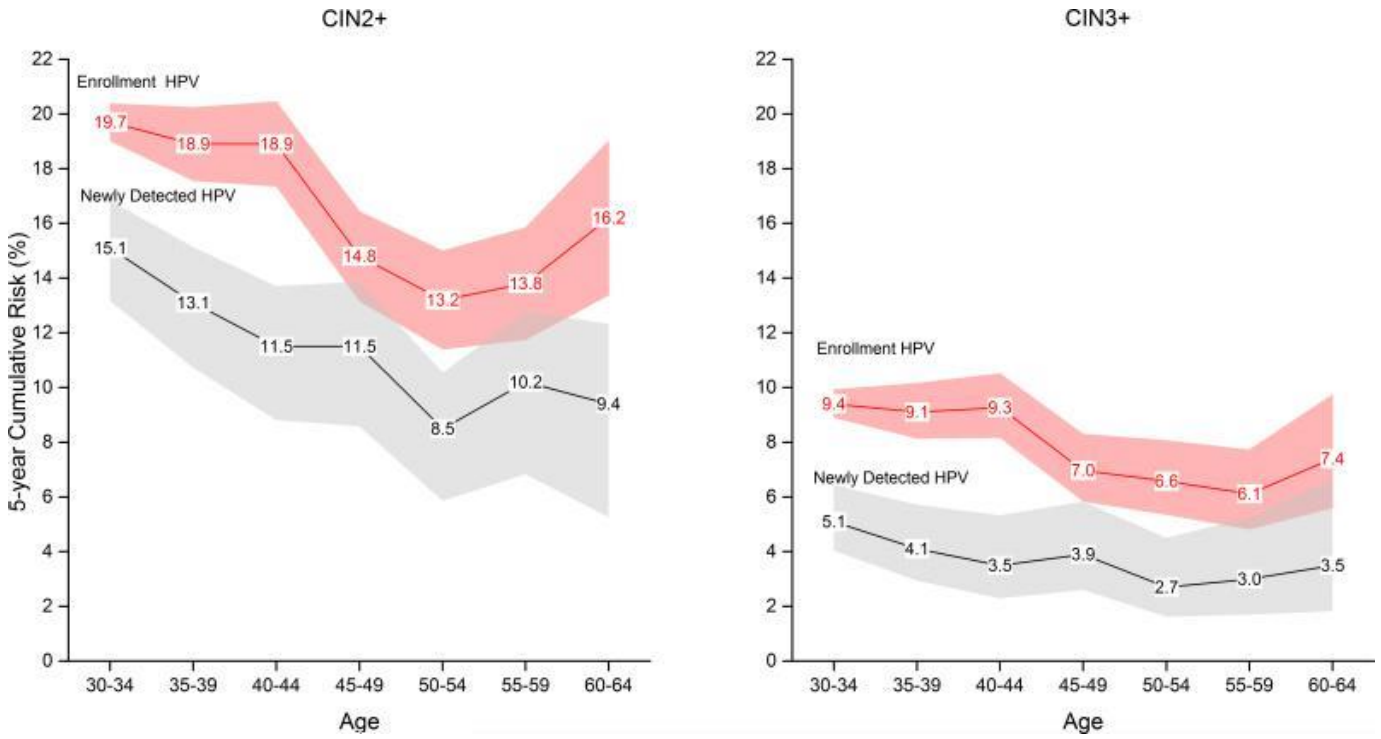
Nello screening, i biomarcatori possono essere utili:

- nella definizione del rischio di avere/sviluppare una lesione di alto grado o un tumore
- nella diagnosi delle lesioni
- nella definizione della migliore modalità di gestione delle donne nei diversi **snodi decisionali**, in particolare:

1. decisione se invio immediato in colposcopia o richiamo a breve/medio termine per le donne con test hrHPV-positivo
2. modalità di follow-up nei casi di colposcopia negativa per CIN2+
3. modalità di follow-up dopo il trattamento di lesioni di alto grado
4. gestione delle donne con lesioni CIN2

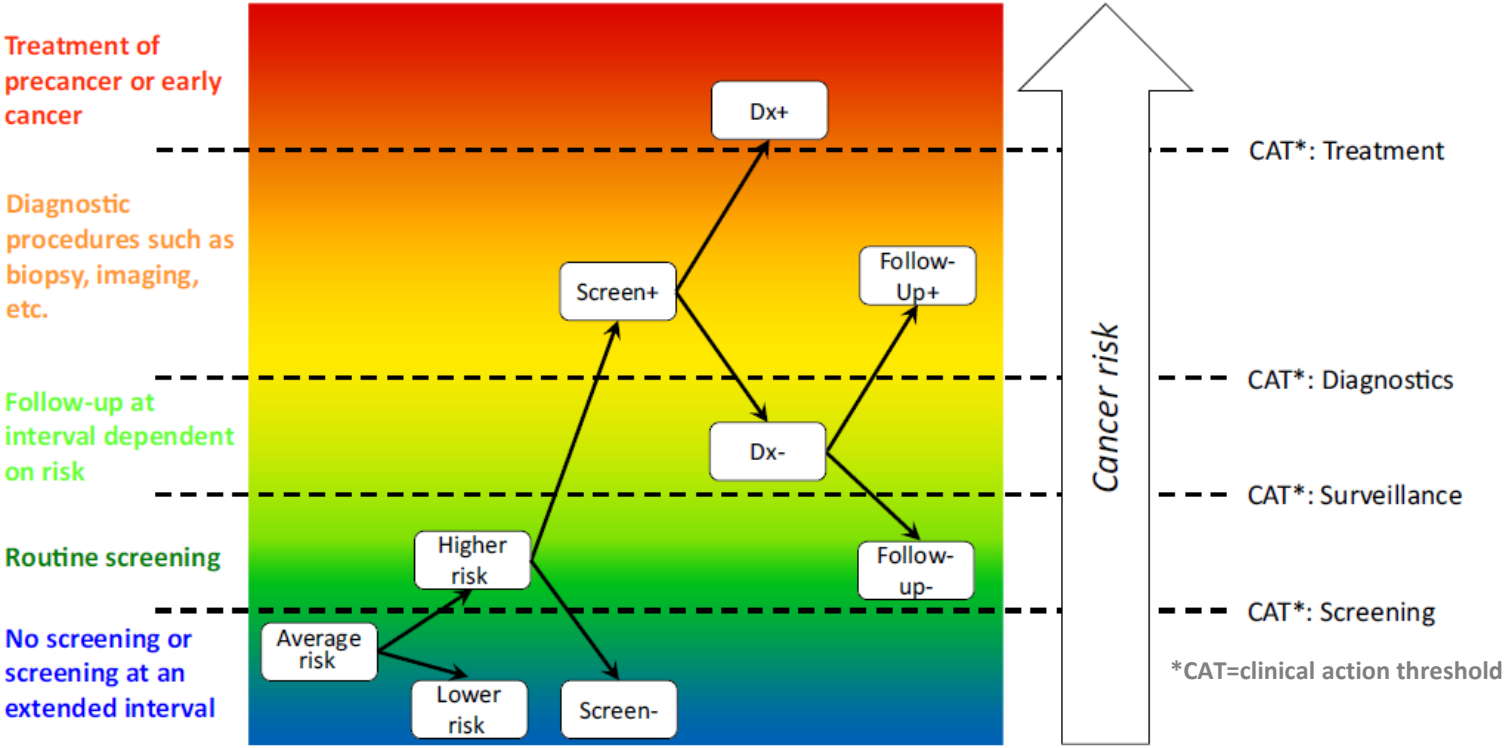

Tempo
Mesi
Anni
Decenni
Importanza della persistenza dell'infezione
Infezione da HPV
coilocitosi
CIN 1
Infezioni produttive
Lesioni squamose intra-epiteliali di basso grado (LSIL)
Infezioni abortive
Lesioni di alto grado (HSIL)
Epitelio normale
CIN 2
CIN 3
Carcinoma
Screening
Trattamento

Rischio di sviluppare lesioni di alto grado in donne con infezione prevalente e in donne con infezione recente



Int J Cancer 2015;136:1665-1671

Screening cervicale - management basato sul rischio



Redefining precision cancer prevention to promote health equity. **Trends in Cancer 2022;8:295-302**

Screening oncologico di precisione e strategie di prevenzione

Definire il rischio della popolazione → **Chi?**

Definire la base biologica del rischio → **Cosa?**

Definire la modalità di intervento → **Come?** → **Dove?**

PRECISION CANCER PREVENTION

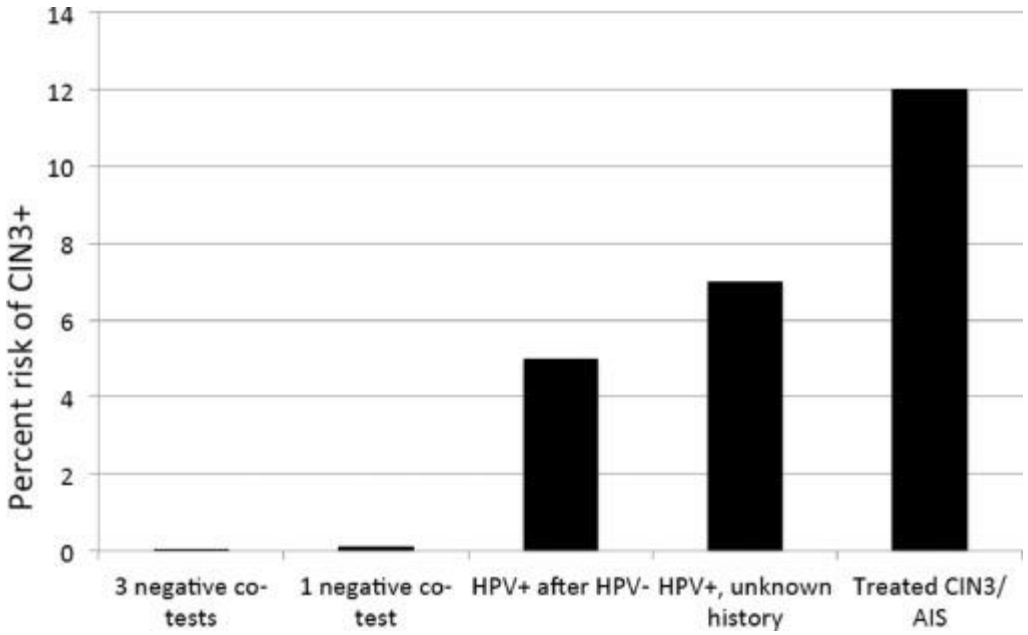
Benefici:danni
Età di inizio/fine
Intervallo
Altri interventi
Co-morbidità
Storia precedente

<u>Quale:</u>
test di screening
test di triage
test di follow-up
BIOMARCATORI

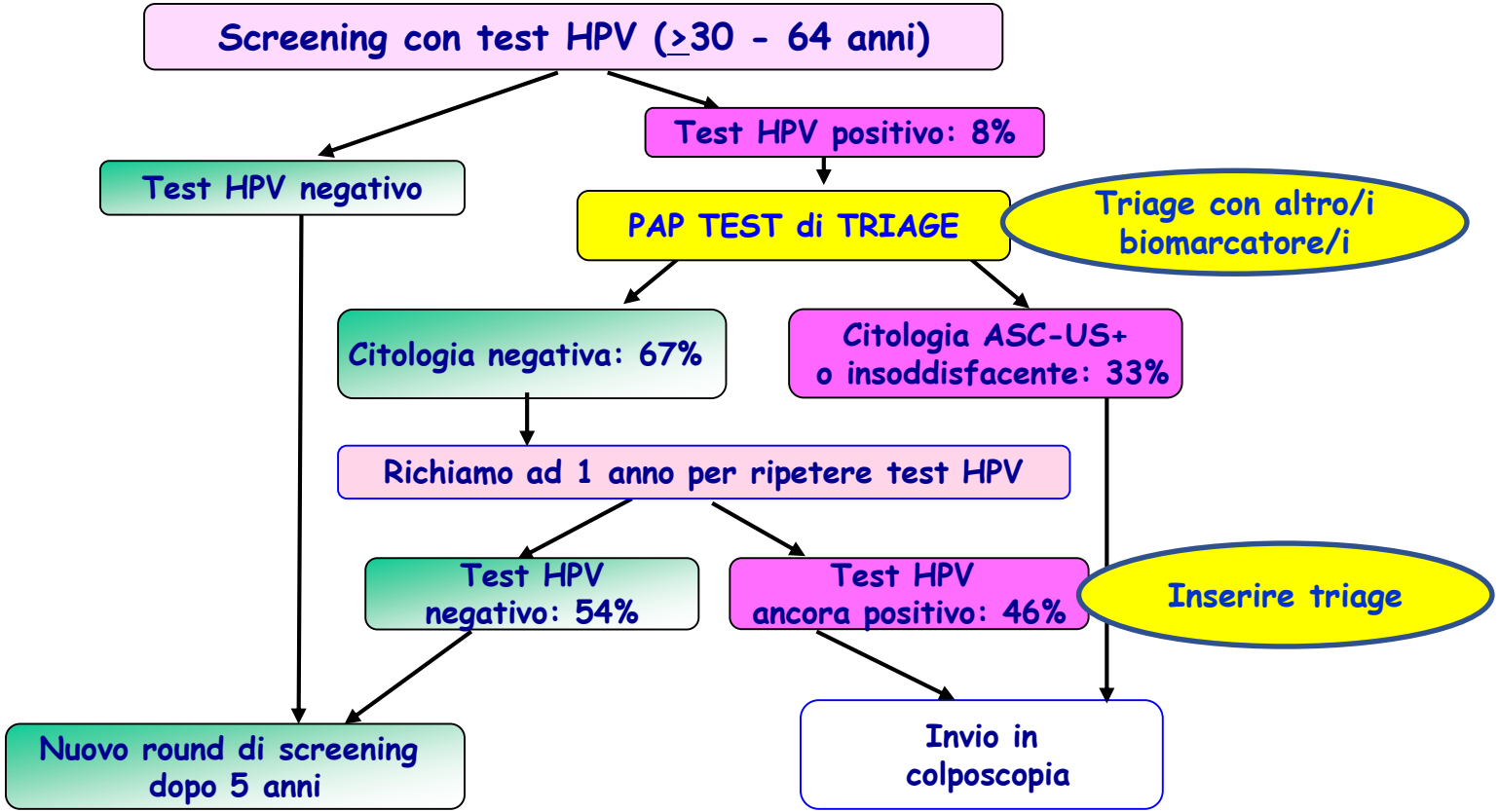
Modalità di offerta in base alle caratteristiche (socioeconomiche, occupazionali, culturali) della popolazione target (health equity).
Accessibilità: auto-prelievo

Adattato da: Trends in Cancer 2022;8:295-302

Rischio di CIN3+ in base alla storia precedente



Curr Probl Cancer 2018;42:521-526


Screening con test HPV (≥30 - 64 anni)
Test HPV positivo: 8%
Test HPV negativo
PAP TEST di TRIAGE
Triage con altro/i biomarcatore/i
Citologia negativa: 67%
Citologia ASC-US+ o insoddisfacente: 33%
Richiamo ad 1 anno per ripetere test HPV
Test HPV negativo: 54%
Test HPV ancora positivo: 46%
Inserire triage
Nuovo round di screening dopo 5 anni
Invio in colposcopia

Formulazione raccomandazione secondo il metodo GRADE e emanazione linea-guida secondo il sistema nazionale ISS

Per Linea Guida 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
- secondo una metodologia rigorosa definita a livello ministeriale
- coordinata da un Comitato Tecnico Scientifico
- che offra una **valutazione chiara dei rischi e dei benefici di opzioni alternative**
- effettuata da un **panel nazionale di esperti** (flessibile in base al tema) multidisciplinare e multiprofessionale
- verifica del processo e delle raccomandazioni da parte di revisori e ISS

Titolo Linea Guida:

" 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*)

Comitato Tecnico Scientifico

GISCi : proponente

SICPCV :	colposcopia
SIAPEC :	anatomia patologica
SICi:	citologia
SITI:	igiene e prevenzione
SIV-ISV:	virologia
AIO:	ostetricia
AOGOI:	ginecologi ospedalieri
SIGO:	ostetrici- ginecologi

Successivi temi approvati:

- **Biomarcatori nello screening cervicale con test HPV**
- Gestione delle lesioni CIN2

LG BIOMARCATORI - Scopo - Quesito generale

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

Biomarcatori

1. GENO PARZIALE E COMPLETA
2. mRNA E6/E7
3. p16/ki67
4. METILAZIONE
   GENI UMANI E VIRALI

Biomarcatori di triage nello screening – parametri da valutare per la formulazione della raccomandazione:

- Endpoint: CIN2+ o CIN3+
- Sensibilità per endpoint immediato
- Sensibilità a medio-lungo termine
- PPV (valore predittivo positivo)
- Specificità: referral rate a colposcopia; NPV (valore predittivo negativo)
- Fattibilità
- Accettabilità
- Costi

Biomarcatori nello screening cervicale con test HPV

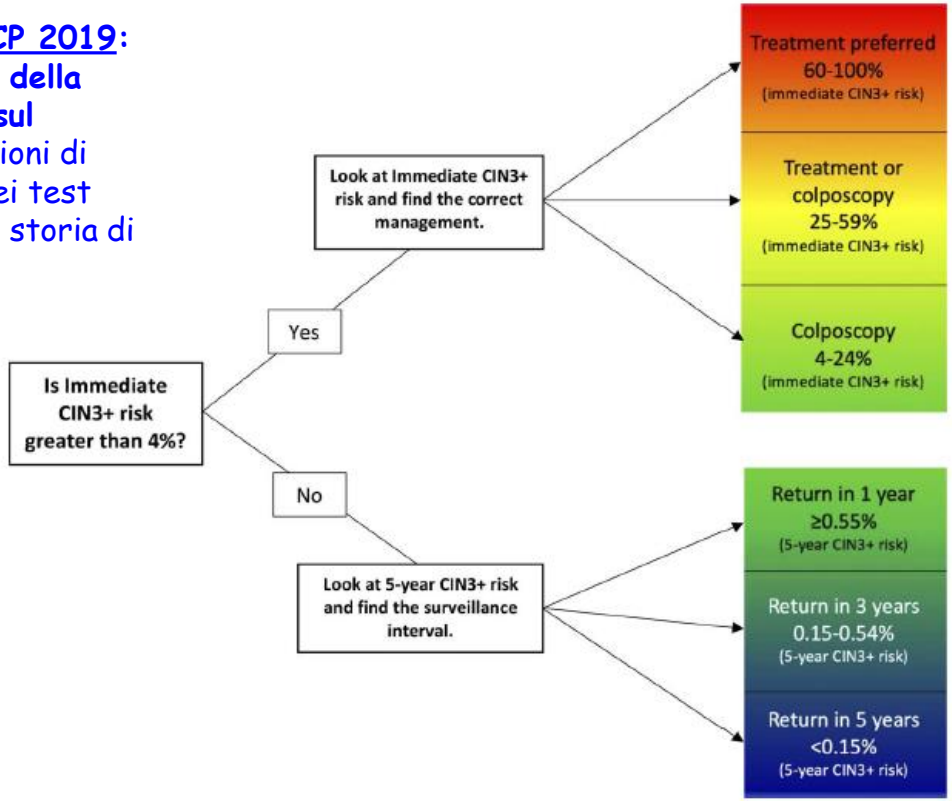
Il ruolo del biomarcatore va valutato rispetto al comparatore

Comparatore: Triage cito al baseline → rip. test HPV a 12m se cito neg
→ 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 cito a 12m → invio a colpo se cito pos
→ rip. test HPV a 24m se cito neg

Linee guida ASCCP 2019: stime a sostegno della gestione basata sul rischio (combinazioni di risultati attuali dei test con la precedente storia di screening)



J Lower Gen Tract Dis 2020;24:132-143

Considerazioni conclusive

I **biomarcatori di triage** vanno sempre valutati in relazione ad uno **specifico contesto clinico** e hanno utilità clinica nello screening cervicale se:

- permettono di identificare donne a maggior rischio di lesioni di alto grado e carcinoma, da sottoporre ad un diverso protocollo diagnostico e/o di follow-up
- sono facilmente applicabili (per organizzazione, gestione del campione, accettabilità, costi)
- sono più efficaci di quelli in uso e/o migliorano l'work flow

Grazie per l'attenzione