

NTCC2: Nuove tecnologie per il cancro della cervice

PI: Maria Benevolo; **Destinatario Istituzionale:** Regione Lazio.

UO partecipanti e coordinatori locali: IFO, Roma (Maria Benevolo); USL1 Umbria (Basilio Passamonti); CPO Torino (Guglielmo Ronco); ISPO Firenze (Francesca Carozzi); AUSL Reggio Emilia (Luisa Paterlini); ULSS17 Este-Monselice (Gabriella Penon); APSS Trento (Mattia Barbareschi). **Altri componenti dello Steering Committee:** Anna Gillio-Tos; Laura De Marco; Paolo Giorgi Rossi; Anna Iossa; Karin Andersen; Annarosa Del Mistro; Manuel Zorzi; Chiara Fedato; Massimo Confortini; Daniela Gustinucci.

Budget: € 2.710.000,00; **MoH contribution:** € 570.000,00

Advisory board esterno: Silvia Franceschi (IARC, Lyon), Chris Meijer (VU University, Amsterdam), Jack Cuzick (Cancer UK, London), Joakim Dillner (Karolinska, Stocholm), Magnus von Knebel Doeberitz (UniversitätsKlinike, Heidelberg), Giovanni Negri (Ospedale di Bolzano), Mario Sideri (IEO, Milano)

1. Razionale

Lo screening con test HPV-DNA (test HPV) dei precursori del cancro della cervice ha dimostrato maggiore efficacia dello screening con Pap test, entrando così a far parte delle linee guida Europee ed Italiane. Il test HPV è però meno specifico del Pap test e necessita quindi di un test di triage per ridurre l'invio diretto in colposcopia.

Il test di triage **attualmente** raccomandato è la citologia, ma sono in via di valutazione altri biomarcatori legati alla attivazione degli oncogeni virali e delle modificazioni cellulari collegate, fra cui l'over-espressione dei geni E6-E7 e l'accumulo di p16 nella cellula in associazione con ki67. Poiché le lesioni precancerose della cervice uterina sono altamente regressive, **è indispensabile verificare se i biomarcatori permettono di distinguere le lesioni persistenti da non quelle regressive.**

2. Obiettivi

Misurare l'accuratezza dei test mRNA E6-E7 (Aptima, Hologic-Genprob) e p16/Ki67 (CintechPlus, Roche), **in termini di:**

- detection rate cumulativa di CIN2+ nei cinque anni successivi a un test HPV positivo **con un biomcatore (p16 o mRNA) di triage** negativo;
- potenziale riduzione di eccesso di diagnosi **qualora venga utilizzato come test primario un biomcatore (test mRNA o p16)**, con invio diretto alla colposcopia.
- riduzione della sovra-diagnosi **qualora si utilizzi un triage citologico o con mRNA o p16**, rispetto all'invio diretto in colposcopia per le donne positive al test HPV.

3. Metodi

Disegno: lo studio ha coinvolto programmi di screening **cervicale** che già utilizzavano il test HPV (Cobas, Roche, o HC2, Qiagen) test con triage citologico, con allestimento **in fase liquida** del prelievo (ThinPrep). Alle donne eleggibili per un nuovo round di screening in fascia d'età 25-59 anni (35-59 per l' Umbria, 34-59 per Firenze e 30-59 per Torino) è stato sottoposto un consenso informato. **Delle** donne aderenti è stata conservata un'aliquota di materiale di prelievo, se positive al test HPV sono stati effettuati i biomarker (mRNA e p16) ed è stata crio-conservata una parte del materiale per ulteriori test (metilazione DNA dell'ospite e virale). Le donne positive alla citologia sono state inviate a colposcopia, **quelle** negative sono state randomizzate 1:1 a colposcopia immediata o a ripetizione dell'HPV-DNA (e biomarker) a 1 anno. Un campione di donne HPV-DNA negative sono state testate per mRNA, allo scopo di misurare la specificità del test nella popolazione generale.

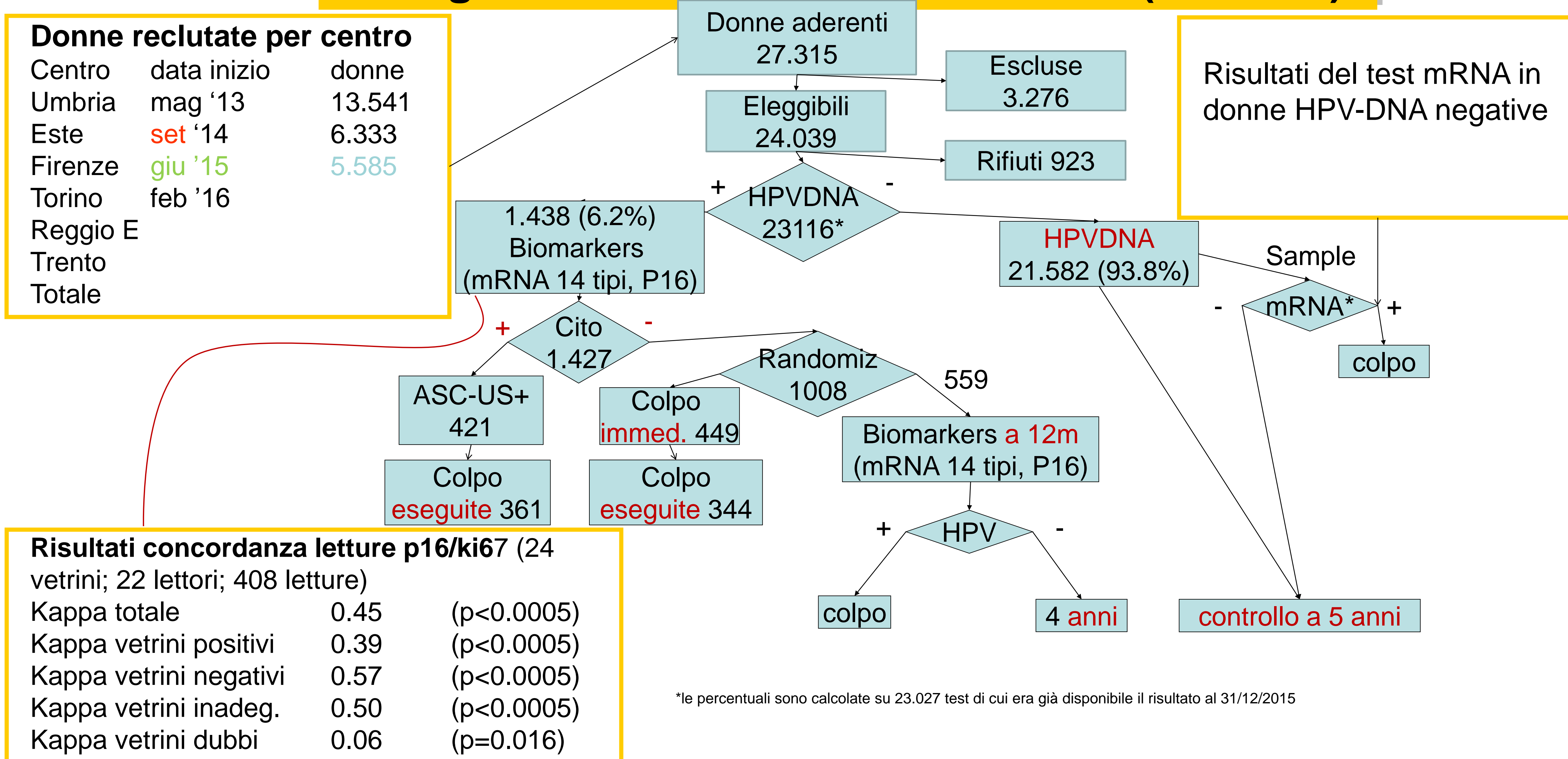
Sample size: **per** avere una precisione nella determinazione dell'incidenza cumulativa di lesioni CIN2+ a 5 anni in donne HPV+ e **biomarker-** di +/- 0.5/1000, lo studio deve reclutare 60.000 donne, sotto le seguenti ipotesi: incidenza cumulativa di 1/1000 in tutte le donne mRNA negative, il 50% delle donne mRNA negative che ha sviluppato una lesione nei successivi 5 anni era HPV+ al momento del reclutamento; il 70% completa il follow-up. Per la determinazione della specificità il campione è di 1000 donne.

Laboratori per mRNA: Torino e Firenze

Allestimento e lettura vetrini p16/ki67: allestimento presso i laboratori di Torino, Este, Perugia e Firenze. Tutti i vetrini sono letti da almeno tre lettori di centri differenti, tutti i centri hanno partecipato alla lettura dei vetrini. Uno studio di concordanza delle letture è stato condotto prima dell'inizio del trial.

4. Risultati preliminari

Disegno dello studio e reclutamento (31/12/15)



*le percentuali sono calcolate su 23.027 test di cui era già disponibile il risultato al 31/12/2015