



## Sommario

### In evidenza

- 3** EUROGIN 2013 — 30 anni di ricerca e pratica sull'HPV
- 5** La Dr.ssa Francesca Carozzi parla dello screening primario dell'HPV
- 6** 7° evento "Diagnostic Days" di QIAGEN per promuovere la collaborazione con i clienti

### Notizie di diagnostica

- 7** Il forte impegno per la certificazione dei laboratori in Francia
- 8** Terapie per l'epatite C nel Regno Unito: sono in arrivo i nuovi farmaci, ma arriveranno anche i pazienti?
- 10** Principali novità dall'EFC 2013

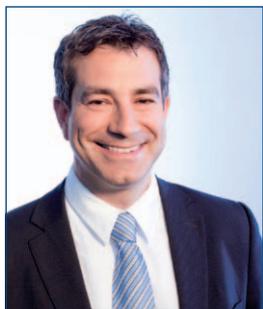
### Nuove soluzioni diagnostiche

- 12** Nuove linee guida francesi raccomandano l'uso di IGRA per la rilevazione dell'infezione da tubercolosi nei pazienti con HIV
- 14** L'importanza della determinazione delle mutazioni di RAS prima dell'inizio del trattamento del tumore metastatico del colon-retto

### Aggiornamenti scientifici

- 16** L'uso del test HPV Hybrid Capture 2 nel follow-up di donne con esame citologico anomalo ma prima colposcopia negativa
- 17** Evidenza a sostegno di test di routine sul DNA per HPV: un programma di screening per il cancro della cervice in Italia
- 19** Ultimi contributi sulle malattie infettive
- 20** Sondaggio MDXpress





## Stimato cliente,

Benvenuto nel numero 7 del notiziario *MDXpress*, dedicato alle novità nel campo della diagnostica molecolare in Europa e a molti argomenti di grande importanza emersi nelle più recenti conferenze europee.

Nella sezione In evidenza di questo numero presentiamo i risultati del 7° evento QIAGEN Diagnostic Days. Sono anche trattati i più recenti progressi nello screening primario per HPV, discussi nel corso di EUROGIN 2013.

Inoltre proponiamo alcuni aggiornamenti sull'accREDITamento dei laboratori, una sfida complessa per molti laboratori europei, e informazioni sulle linee guida francesi di recente pubblicazione per la rilevazione di TBC negli individui HIV-positivi. Abbiamo anche il piacere di introdurre la nostra nuova soluzione per i test RAS, un requisito recente e fondamentale per la diagnosi e il trattamento del tumore del colon-retto.

Le auguriamo una piacevole lettura di questo numero di *MDXpress*. Se ha qualche commento sul contenuto di questo numero o suggerimenti per i prossimi numeri, la invitiamo a partecipare al nostro sondaggio. Può anche contattarci in qualsiasi momento all'indirizzo [MDXpress@qiagen.com](mailto:MDXpress@qiagen.com).

Se desidera leggere i numeri arretrati, può consultarli nell'archivio *MDXpress* all'indirizzo [www.qiagen.com/moleculardiagnosics](http://www.qiagen.com/moleculardiagnosics). Per ricevere la versione di *MDXpress* in formato elettronico, può [abbonarsi ora](#).

Cordialmente,

Dr. Tobias Ruckes

Vice President

Head of Marketing EMEA

## EUROGIN 2013 — 30 anni di ricerca e pratica sull'HPV

“HPV at a crossroads” era il titolo del Congresso EUROGIN (European Research Organization on Genital Infection and Neoplasia) che si è tenuto dal 3 al 6 novembre 2013 a Firenze e dove più di 1800 scienziati e medici si sono confrontati sulle più recenti scoperte nel campo della ricerca sull'HPV. Gli argomenti principali comprendevano l'applicazione dei test per l'HPV nell'ambito dei programmi di screening sul cancro della cervice uterina in tutto il mondo e i recenti sviluppi nelle vaccinazioni profilattiche e terapeutiche.

Hartmut Goette, Director Head of Local Marketing Management EMEA

### Applicazione dello screening primario basato sull'HPV

Nel paradigma della prevenzione, i test dell'HPV stanno promuovendo un cambiamento mondiale per quanto riguarda lo screening del cancro della cervice uterina. In Europa, è l'Italia a guidare l'innovazione. Molte regioni hanno già realizzato programmi di screening primario basati sui test dell'HPV al posto del tradizionale Pap test. Uno degli studi di sperimentazione clinica più ampi su questo tema, denominato NTCC (New Technologies for Cervical Cancer Screening), è inquadrato nell'ambito di una serie di programmi di screening italiani e ha dimostrato l'efficacia dei test basati sull'HPV rispetto al metodo citologico. Il Ministero della Salute italiano ha pertanto sostenuto la relazione HTA (Health Technology Assessment) sullo screening primario basato sull'HPV con riferimento ai precursori del cancro della cervice uterina e un'analisi costi-benefici sulla strategia di screening migliore per questo tipo di cancro. Inoltre il Ministero della Salute ha richiesto all'Osservatorio Nazionale Screening (ONS) di fornire agli enti regionali le linee guida necessarie per l'uso dell'HPV nello screening primario (conformemente alle linee guida europee sul controllo della qualità). Conseguentemente sono stati avviati svariati studi pilota e, nel 2011, più di 100.000 donne sono state invitate ad aderire ad uno screening basato sull'HPV. Al momento lo screening primario dell'HPV è in fase di attuazione a livello regionale, ad esempio in Toscana è stato avviato dal gennaio 2013 (si rimanda all'intervista che QIAGEN ha fatto alla Dr.ssa Francesca Carozzi, dell'ISPO di Firenze, in questo numero di *MDXpress*).

I test basati sull'HPV ci consentono di rivedere la valutazione dei programmi di screening e di uniformare i processi dei laboratori HPV al fine di migliorare il controllo della qualità e aumentare l'efficienza (1).

In questo scenario, le tecnologie di analisi dell'HPV validate sono necessarie per assicurare l'efficienza e l'efficacia dei programmi di screening. Lo studio indipendente HORIZON ha indagato su questi due obiettivi e i ricercatori danesi hanno presentato le loro conclusioni in svariate sedi. Lo studio ha coinvolto 5.000 donne danesi in un ambiente di screening primario basato sulla popolazione e i risultati del *digene*<sup>®</sup> HC2 High-Risk HPV DNA Test<sup>®</sup> di QIAGEN sono stati oggetto di comparazione con quelli di altri tre test basati sull'HPV (2, 3). I risultati hanno confermato che la tecnologia Hybrid Capture<sup>®</sup> 2 (HC2) di QIAGEN si è rivelata più efficace (equilibrio tra sensibilità e specificità nella rilevazione di svariate anomalie, ad esempio  $\geq$  neoplasia cervicale intraepiteliale CIN3)



e più valida con riferimento all'identificazione di casi di cancro della cervice uterina.

“Sappiamo che i tumori della cervice uterina sono causati da un'infezione da HPV ad alto rischio e questo progresso è cruciale per la nostra lotta alla malattia” ha commentato Jesper Bonde, PhD, Responsabile del Laboratorio presso il Laboratorio di Patologia Molecolare, dipartimento di Patologia, dell'Ospedale Universitario di Copenhagen, Hvidovre, Danimarca e Ricercatore Senior per lo studio HORIZON (3). “L'uso dei test HPV come strumento di screening primario garantisce un'elevata sensibilità del 95-98%. Questa caratteristica fa sì che i test HPV siano da ►

1. Zappa, M. (2013) HPV as primary test: from research to practice. In: Abstracts: EUROGIN 2013 Congress, November 3-6, 2013, MSS 4-2.
2. Rebolj, M. et al. (2013) Disagreement between HPV assays in primary screening. In: Abstracts: EUROGIN 2013 Congress, November 3-6, 2013, SS 4-1.
3. Bonde, J. (2013) API — Assay performance indicators; assessment and comparison of molecular HPV assay performance. In: Abstracts: EUROGIN 2013 Congress, November 3-6, 2013, SS 4-3.

4. Bosch, F.X. (2013) How to integrate screening and vaccination. In: Abstracts: EUROGIN 2013 Congress, November 3–6, 2013, SS 17-1.
5. Martínón-Torres, M. (2013) School vs. health care based delivery — high income countries. In: Abstracts: EUROGIN 2013 Congress, November 3–6, 2013, SS 17-8.
6. Van Damme, P. (2013) Phase I trial results with ProCervix vaccine in HPV 16/18 infected women with normal cytology. In: Abstracts: EUROGIN 2013 Congress, November 3–6, 2013, SS 9-4.
7. Reuschenbach, M. et al. (2013) Phase I study of p16<sup>INK4a</sup> peptide vaccination in patients with advanced human papillomavirus-associated cancer. In: Abstracts: EUROGIN 2013 Congress, November 3–6, 2013, OC 17-12.

preferire alla citologia. Un risultato negativo al test ci fornisce rassicurazioni a lungo termine che la malattia non è imminente e questo rappresenta un enorme passo in avanti dal punto di vista della sicurezza della prevenzione, pertanto possiamo permetterci intervalli più lunghi tra gli screening e possiamo prepararci a ricevere nei programmi di screening le prime coorti di nascita vaccinate.”

Un aspetto interessante è stata anche la variazione significativa di donne risultate positive ai diversi test dell'HPV. L'attuazione dello screening primario basato sull'HPV è supportata principalmente dai dati ottenuti con la tecnologia HC2 e con PCR GP5+/6+. Ciò detto, man mano che vengono immessi in commercio nuovi test è necessario valutare attentamente tutte le implicazioni derivanti dalla scelta di un test rispetto ad un altro ai fini dello screening di routine (3).

## Vaccinazione profilattica anti-HPV

In molti Paesi avanzati sono state promosse campagne di vaccinazione anti-HPV tra le ragazze adolescenti e in molti Paesi in via di sviluppo sono stati avviati svariati programmi pilota. Si teorizza che dai vaccini anti-HPV possano trarre i massimi benefici le ragazze che non hanno ancora iniziato un'attività sessuale. Alcuni programmi di recupero hanno innalzato l'età target, ad esempio nel Regno Unito e in Australia rispettivamente a 18 e 26 anni.



Nei Paesi con maggiore ricchezza, l'obiettivo principale è aumentare la copertura della vaccinazione al fine di estendere il più possibile i vantaggi clinici dei vaccini anti-HPV attualmente disponibili (4). La copertura più alta viene generalmente raggiunta con i programmi

in età scolare che prevedono la possibilità di rinuncia volontaria, mentre nei Paesi privi di una strategia di vaccinazione sistematica o di programmi sanitari strutturati la copertura è più bassa (5). Ad esempio in Spagna, Scozia e Inghilterra la copertura supera il 75% grazie ai programmi scolastici di vaccinazione. Invece nei Paesi Bassi, in Germania e in Francia, dove la vaccinazione è affidata all'assistenza sanitaria, la copertura raggiunge appena il 30%. Come ha dimostrato chiaramente l'Australia, sul piano della copertura hanno invariabilmente più successo quei programmi di vaccinazione che utilizzano strategie basate sulla scuola.

Quanto sono veramente efficaci i vaccini anti-HPV? In base a studi clinici recenti, l'efficacia dei vaccini raggiunge il 90% nelle donne adulte che erano negative al DNA di HPV al momento della vaccinazione (4). Una significativa riduzione dei costi dei vaccini e programmi di vaccinazione basati sulla popolazione e sovvenzionati dallo stato consentirebbero un'estensione dei benefici della prevenzione primaria anche alle donne di mezza età. Ciò comporterebbe un minore ricorso a screening continui e una riduzione rapida dell'incidenza di questo tipo di tumore. Questo concetto è attualmente sottoposto a valutazione in Europa e in Messico.

## Nuovi sviluppi nei vaccini terapeutici

I ricercatori stanno studiando diverse strategie per lo sviluppo di un vaccino terapeutico. Tra le opzioni a disposizione ci sono gli antigeni di fusione basati sulla proteina virale L2, ad esempio la proteina di fusione HPV ricombinante HPV16L2E6E7 e i peptidi lunghi sintetici delle proteine E6/E7 dell'HPV16 (HPV16-SLP). Sono anche in fase di studio metodi che utilizzano un vaccino basato sull'adenilato ciclasi (CyaA), contenente due proteine CyaA vettore che trasportano i rispettivi antigeni E7 dell'HPV 16 e dell'HPV 18, e la vaccinazione con p16<sup>INK4a</sup>, che utilizza un peptide sintetico p16<sup>INK4a</sup> 27mer. I dati delle sperimentazioni di Fase I, relative alle ultime 2 strategie descritte, dimostrano che entrambi i metodi offrono un buon livello di sicurezza e tollerabilità, ma per valutarne l'efficacia clinica servono ulteriori studi (6, 7).

## La Dr.ssa Francesca Carozzi parla dello screening primario dell'HPV

Da dove veniamo? Dove stiamo andando? Quali sfide abbiamo superato e quali ci attendono ancora all'orizzonte? La Dr.ssa Francesca Carozzi, dell'Unità Operativa Citologia Analitica e Biomolecolare presso l'Istituto per lo Studio e la Prevenzione Oncologica (IPSO) di Firenze, Italia, parla del passato, del presente e del futuro dello screening primario dell'HPV con QIAGEN.

Davide Gelmetti, Senior Marketing Manager Italy

### Considerazioni sullo screening primario dell'HPV

Lo screening primario dell'HPV è stato oggetto di un'ampia discussione al Congresso EUROGIN di quest'anno. Quali sono le sue idee al riguardo?

“La relazione HTA (Health Technology Assessment) a livello nazionale e le decisioni e le linee guida ministeriali stanno cambiando rapidamente lo scenario. Stiamo assistendo ad un cambiamento storico. L'unione tra la ricerca sui virus oncogeni e lo screening preventivo, di cui abbiamo l'esempio più significativo nello studio di sperimentazione clinica NTCC (New Technologies for Cervical Cancer Screening) condotto in Italia, ci ha consentito di accumulare le prove necessarie per cambiare, passando da una strategia efficace (il Pap test) ad una strategia ancora più efficace (basata sull'HPV), con grandi prospettive di sviluppo e innovazione. Grazie alla ricerca e alla capacità del sistema sanitario pubblico di innovarsi e risparmiare sui costi, possiamo passare da un test comune di massa, ritenuto datato e obsoleto, all'uso delle nuove tecnologie. Ovviamente il nuovo protocollo di screening dovrà essere controllato e pianificato bene. L'ulteriore innovazione provverrà dai nuovi vaccini anti-HPV e dalle nuove capacità di differenziare tra infezioni da HPV senza conseguenze e infezioni pericolose per la salute delle donne.”

### Attuazione dello screening primario dell'HPV

Quali sono i principali aspetti da considerare quando si attua un programma di screening primario dell'HPV a livello nazionale?

“Dobbiamo senz'altro partire dai programmi di screening in essere e sfruttare la struttura organizzativa, amministrativa e valutativa messa in piedi nel corso degli anni da questi programmi. Il sistema di campionamento, la copertura della popolazione, la partecipazione attiva delle donne e la comunicazione e il consenso informato si confermano elementi essenziali da non accantonare, seppure apportando alcune modifiche. Abbiamo la necessità di utilizzare test validati e possibilmente valutarne le prestazioni cliniche con studi clinici randomizzati controllati (randomized controlled trial, RCT) o attraverso la comparazione con la tecnologia Hybrid Capture 2 (HC2) di QIAGEN, come suggerito nell'articolo *Guidelines for Human Papillomavirus DNA Test Requirements for Primary Cervical Cancer Screening in Women 30 Years and Older* (1). I programmi di screening primario dell'HPV dovranno inoltre tenere conto del fatto che sempre più donne vengono vaccinate e quindi c'è il rischio, molto reale, che tendano a sottovalutare l'importanza dello screening, che invece resta ancora importante. Occorre inoltre considerare che, con la tendenza a prolungare l'intervallo tra i test dagli attuali 3 anni a 5 anni, le donne entreranno meno a contatto con le strutture sanitarie pubbliche e aumenteranno i rischi di terapie inadeguate. Queste sfide sono molto impegnative e dovranno essere affrontate potenziando la struttura dei programmi sanitari pubblici.”



1. Meijer, C.J.L.M. (2009) Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Int J Cancer* **124**, 516.

## L'approccio italiano allo screening primario dell'HPV

Lei è stata il coordinatore scientifico del workshop italiano a EUROGIN 2013. Come valuta l'approccio italiano rispetto all'attuazione dello screening primario dell'HPV?

"L'Italia, grazie alla collaborazione dei centri di screening regionali, è impegnata e ha investito nel progetto NTCC, cioè lo studio europeo che più di tutti ha contribuito alle nuove conoscenze. Dopo l'esempio della regione Toscana, altre 4 regioni

sono passate attualmente ai test basati sull'HPV come strumento di screening primario. C'è anche stato un forte impegno a favore della diffusione della vaccinazione. Ora gli sforzi maggiori dovranno essere rivolti a migliorare l'integrazione tra i diversi interventi sanitari pubblici e a sviluppare programmi integrati per la riduzione del cancro della cervice che, benché non sia frequente, rappresenta una patologia grave che può essere prevenuta. L'Italia svolge un ruolo importante in Europa e sta aprendo la strada per molti altri Paesi."

## 7° evento "Diagnostic Days" di QIAGEN per promuovere la collaborazione con i clienti

"Come portarsi avanti diventando più efficienti" era il tema del 7° evento Diagnostic Days organizzato da QIAGEN dal 27 al 29 novembre 2013 presso il Düsseldorf Football Stadium. Un centinaio di clienti QIAGEN provenienti da tutta Europa si sono incontrati per scambiarsi informazioni sulle pratiche di laboratorio e per parlare delle tendenze attuali nella diagnostica molecolare.

Silke Garcés, Senior Marketing Manager Infectious Diseases EMEA

### Introduzione

L'evento Diagnostic Days ha il duplice obiettivo di rafforzare le relazioni con i clienti e promuovere la collaborazione tra gli utenti dei prodotti QIAGEN e i principali leader di opinione nel campo della diagnostica molecolare. I temi trattati durante l'evento, che prevedeva 3 gruppi di esperti e 12 workshop interattivi, sono stati l'efficienza, le ultime novità sulle

malattie infettive, le scoperte recenti sullo screening dell'HPV, la medicina personalizzata e il metodo NGS (next-generation sequencing). Tra gli oratori, sono intervenuti anche 23 clienti QIAGEN che hanno descritto la loro esperienza diretta con gli strumenti e i flussi di lavoro.

### In primo piano

Durante le sessioni plenarie, il Dr. Jesper Bonde dell'Università di Copenaghen ha presentato i dati dello studio HORIZON sullo screening dell'HPV in Danimarca. La Prof.ssa Anna Maria Geretti dell'Università di Liverpool ha riassunto gli sviluppi degli ultimi 20 anni per quanto riguarda i test della carica virale per l'HIV. Chris Lloyd, di Simpler Healthcare Europe, ha spiegato come il concetto LEAN possa trovare applicazione anche nei moderni laboratori di diagnostica molecolare.

Sono emersi molti spunti interessanti durante il dibattito pubblico degli esperti dedicato all'importanza dell'efficienza del flusso di lavoro, grazie alla condivisione di esperienze personali e punti di vista da parte degli esperti che hanno partecipato: ►



Chris Lloyd, Anne Kailow, Laura Ryall e Jaime Esteban Moreno. La discussione si è concentrata, in particolare, sull'importanza di creare flussi di lavoro semplificati e accelerati per poter far fronte ai volumi crescenti di campioni da analizzare. Durante la conversazione è emersa inoltre la tendenza odierna verso fusioni e accorpamenti dei laboratori. In conclusione, tutti gli intervenuti hanno concordato che, per attuare i cambiamenti nella routine di lavoro, è necessario il coinvolgimento e la motivazione dei dipendenti.

Inoltre i clienti hanno avuto la possibilità di vedere il sistema QIASymphony® RGQ e altri sistemi automatizzati e conoscere i prodotti NGS e la piattaforma GeneReader® di QIAGEN. Dopo l'evento, molti di loro si sono recati a Hilden per un tour guidato dei laboratori e degli impianti di produzione QIAGEN.

## Concludendo

Diagnostic Days non è solo un'occasione per mostrare tecnologie e innovazioni, ma è anche un'esperienza di apprendimento interattivo e un'opportunità per scambiare informazioni e conoscenze con i propri



**Importanza dell'efficienza del flusso di lavoro.** Da sinistra a destra: Jaime Esteban Moreno, Fundación Jiménez Díaz, Madrid, SPAGNA; Laura Ryall, Cambridge University Hospitals, Cambridge, REGNO UNITO; Silke Garcés, QIAGEN, GERMANIA; Anna Kailow, Herlev Hospital, Herlev, DANIMARCA; Chris Lloyd, Simpler Healthcare Europe and Asia Pacific, REGNO UNITO.

pari. Lo spirito di condivisione di Diagnostic Days giova a tutti noi, perciò speriamo di incontrarvi al prossimo evento! Tenete d'occhio le comunicazioni future sull'8° evento Diagnostic Days!

## Il forte impegno per la certificazione dei laboratori in Francia

**Il decreto 2010-49, emanato in data 13 gennaio 2010, ha fissato le linee guida per le attività dei laboratori di analisi biocliniche in Francia. A maggio del 2013 sono stati annunciati importanti scadenze per l'adeguamento a questi nuovi regolamenti. Entro la prima scadenza, a novembre, tutti i laboratori dovevano avere ufficialmente avviato i percorsi di certificazione. Quali progressi sono stati compiuti in Francia in questi mesi? In che modo QIAGEN offre assistenza?**

Philippe Gehanno, Marketing Manager France

### Statistiche di base

I laboratori di analisi biocliniche titolari di certificazione NQC (National Quality Control) in Francia sono diminuiti da 5.088 unità nel 2010 a 2.196 unità a luglio 2013 (1). Nel settore privato, il numero di laboratori certificati è crollato da 4.021 nel 2010 a 1.249 nel 2013, mentre i laboratori ospedalieri sono scesi da 857 a 769.

Questi numeri impressionanti in realtà si riferiscono all'esistenza dei soggetti giuridici, dato che il numero dei laboratori privati è rimasto stabile dal 2010 (3.833 centri) al 2012 (3.888 centri) (1). Il crollo del numero di soggetti giuridici è giustificato in parte dalle pressioni dovute alla riforma della biologia

clinica. Inoltre la politica di contenimento della spesa sanitaria pubblica sta portando all'accorpamento e alla concentrazione dei laboratori, riducendone il numero.

### Percorsi di certificazione

Attualmente i laboratori di analisi biocliniche in Francia devono affrontare una serie di ostacoli non indifferenti. A maggio del 2013 è stato deliberato che, a partire dal 1° novembre 2020, tutte le analisi svolte dovranno essere certificate (1). Se un laboratorio non è conforme, verrà chiuso. Anche se la scadenza può sembrare ancora lontana, tutti i laboratori di analisi biocliniche hanno dovuto avviare il loro percorso di certificazione entro lo scorso novembre. ►

1. Association of in vitro diagnostics industries. The In Vitro Diagnostic Industry Key Figures, Edition 2013. Medical biology in France. 36.



Con le date e i requisiti già fissati, i laboratori che non rispetteranno le scadenze previste dovranno cessare la loro attività:

- Novembre 2013: tutti i laboratori devono avere avviato la procedura di certificazione
- Novembre 2016: il 50% delle analisi svolte dovrà essere certificato
- Novembre 2018: l'80% delle analisi svolte dovrà essere certificato
- Novembre 2020: il 100% di analisi certificate

Entro novembre del 2013, l'ente di accreditamento nazionale, il Cofrac, ha ricevuto 1.386 richieste e rilasciato 1.379 autorizzazioni ufficiali, che rappresentano dunque il numero di laboratori di analisi biocliniche in Francia dichiarati conformi alla legge (2). Significa che, all'incirca, soltanto il 63% dei soggetti giuridici già titolari di NQC è stato ammesso ufficialmente al percorso di certificazione per le analisi di biologia clinica.

2. Cofrac website, [www.cofrac.fr](http://www.cofrac.fr) (accesso 4 febbraio 2014).

## Assistenza di QIAGEN

La procedura di certificazione fa riferimento allo standard ISO 15189. Sebbene sia molto più semplice certificare un test con marchio CE-IVD in un flusso di lavoro CE-IVD che non un laboratorio completo, sono comunque tanti i dati richiesti.

QIAGEN è impegnata a fornire ai propri clienti tutto l'aiuto necessario per completare il percorso di certificazione. Mettendo a disposizione tutti i dati e i corsi di formazione possibili, ma mantenendo il controllo e la titolarità dei loro processi, i laboratori nostri clienti potranno affrontare le ispezioni molto più serenamente.

L'assistenza fornita da QIAGEN consiste principalmente nel mettere a disposizione referenze, dati tecnici e assistenza in loco. Nei prossimi mesi amplieremo i servizi offerti per fornire più valore e assistenza ai nostri clienti. Tenete d'occhio le novità che vi proporremo prossimamente!

## Terapie per l'epatite C nel Regno Unito: sono in arrivo i nuovi farmaci, ma arriveranno anche i pazienti?

L'infezione da virus dell'epatite C (HCV) porta con sé un bagaglio pesante di patologie, con una popolazione mondiale stimata attorno ai 150 milioni di soggetti con infezione cronica (1). È la causa principale delle patologie e del trapianto di fegato negli Stati Uniti e in Europa (2). Presto saranno disponibili nuove terapie che potrebbero avere un impatto profondo sulla nostra capacità di gestire le malattie correlate all'HCV. Per avere un'idea più chiara delle terapie per l'HCV disponibili nel Regno Unito, abbiamo intervistato il Dr. Samir Dervisevic, consulente virologo presso il Norfolk and Norwich University Hospitals NHS Foundation Trust e Professore Associato Onorario della University of East Anglia.

John Buckels, Associate Director Infectious Diseases Marketing EMEA

### Una breve storia della terapia per l'HCV

Gli inibitori della proteasi introdotti nel 2011 sono il Telaprevir (sviluppato da Vertex® e J&J®) e il Boceprevir (sviluppato da Schering-Plough® e Merck®). "Con l'arrivo di questi 2 nuovi farmaci, venne introdotto un nuovo standard di cura per i pazienti con genotipo 1" ha spiegato Dr. Dervisevic. "Il nuovo algoritmo della terapia guidata dalla risposta (Response-Guided Therapy, RGT) fa sì che la cura possa essere

personalizzata in base alla risposta virologica e non indirizzata secondo un percorso standard. Ogni farmaco ha una serie ben definita di regole di interruzione. In altre parole, con l'approccio RGT possiamo abbreviare la durata della terapia in quei pazienti che hanno una cinetica virale favorevole, identificare i soggetti con scarse probabilità di risposta, limitare gli effetti collaterali e gestire meglio i costi." ►

“Oggi l’epatite C è una malattia curabile. L’efficacia delle terapie a nostra disposizione per combattere l’infezione cronica da epatite C è aumentata in modo significativo a partire dal 1991, quando venne introdotta la cura con l’interferone” ha esordito il Dr. Dervisevic. “La percentuale di guarigione con la monoterapia con interferone era inizialmente del 5%. Nel 1998, quando venne introdotto come nuovo standard terapeutico l’uso combinato di Interferone Pegilato e Ribavirina, la percentuale raggiunse il 25–45%. Nel 2011 venne adottata una nuova classe di farmaci, gli inibitori della proteasi. Abbinando l’uso degli inibitori della proteasi con la coppia Interferone Pegilato/Ribavirina, venne creata la triplice terapia per combattere il genotipo 1, che è il genotipo prevalente nel mondo occidentale. Il risultato è stato un ulteriore aumento della percentuale di guarigione fino al 55–75%. Attualmente ci sono diverse classi di farmaci orali che attendono di essere lanciate sul mercato e che potrebbero spingere la percentuale di guarigione oltre il 90%.”

soltanto il 3% dei soggetti contagiati riceve le cure necessarie ogni anno (5). È questa la sfida a cui dobbiamo rispondere. “Potremmo curare molti dei



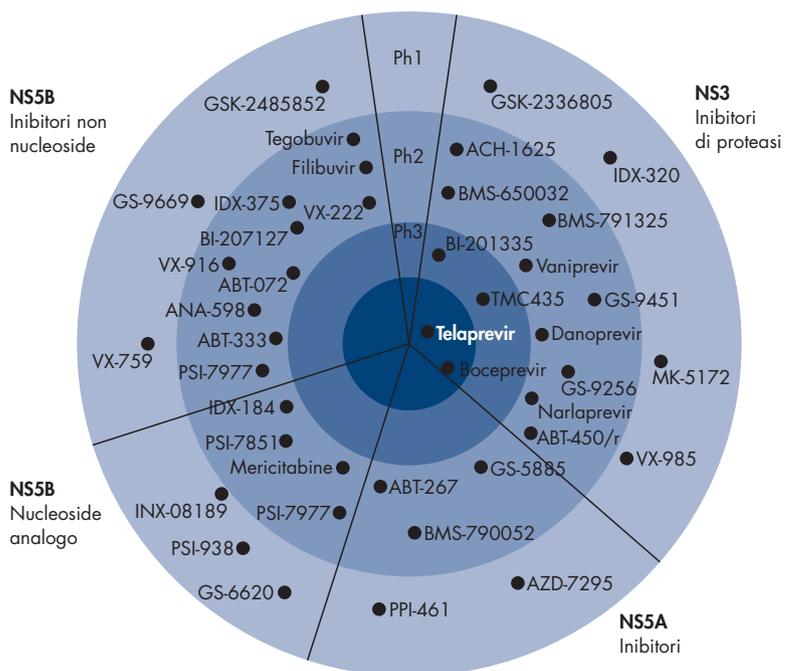
soggetti con infezione cronica, ma la maggior parte di loro non è entrata nel circuito di cura” ha spiegato il Dr. Dervisevic. “Sarà questa la nostra nuova sfida: portare qui questi pazienti e, auspicabilmente, riuscire a curarli.”

1. World Health Organization, Media centre, Hepatitis C, [www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/) (accesso 10 febbraio 2014).
2. Charlton M. (2001) Hepatitis C infection in liver transplantation. *Am J Transplant* **1** (3), 197.
3. Schlutter, J. (2011) Therapeutics: new drugs hit the target. *Nature* **474**, S5.
4. Public Health Agency, Hepatitis C in the UK 2013 report, [www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb\\_C/1317139084753](http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb_C/1317139084753) (accesso 10 febbraio 2014).
5. Public Health Agency, Hepatitis C in the UK 2013 report, [www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb\\_C/1317135237219](http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb_C/1317135237219) (accesso 10 febbraio 2014).

## La prossima grande sfida

Nonostante la loro efficacia, gli inibitori della proteasi comportano alcune importanti problematiche: assunzione di dosi elevate di pillole, tossicità farmacologica associata, bassa barriera genetica per lo sviluppo della resistenza al farmaco e copertura limitata dei genotipi. Tuttavia ci sono già più di 50 nuovi farmaci pronti per essere commercializzati dalle case farmaceutiche. Questi farmaci hanno varie modalità di azione e cambieranno ulteriormente le opzioni terapeutiche a disposizione. Allora qual è adesso la sfida principale?

L’HCV è l’infezione virale di origine ematogena più comune nel Regno Unito, con 215.000 individui con infezione cronica stimati (4). In Inghilterra sono stati ricoverati in ospedale per HCV quasi 2.000 pazienti nel 2010 e sono stati confermati 10.873 nuovi casi dai laboratori nel 2012 (4, 5). Si stima tuttavia che



HCV DAAs (direct-acting antiviral agents) in clinical development, June 2011 (3).

## Principali novità dall'EFC 2013

Lo scorso settembre si è tenuto a Praga il 6° congresso europeo della European Federation For Colposcopy And Cervical Pathology (EFC). Sono intervenuti all'evento più di 60 oratori e 500 partecipanti. Con un focus su "HPV e malattie del tratto genitale", i partecipanti hanno preso parte a molteplici discussioni, con argomenti che spaziavano dalle nozioni scientifiche di base alle applicazioni diagnostiche: i marker molecolari, le strategie per lo screening del tumore della cervice uterina in Europa, gli aggiornamenti della nomenclatura, il controllo della qualità nella colposcopia, la gestione dei risultati anomali dello screening e delle lesioni cervicali, infine gli aspetti epidemiologici e clinici delle patologie della vulva e della vagina.

Antje Plaschke-Schluetter, Senior Marketing Manager Central Europe

### Screening in base all'età

In sessione plenaria, la Prof.ssa Christine Bergeron (Francia) ha concluso che lo screening del tumore della cervice uterina deve tenere conto dell'età. Prima dei 30 anni di età, è da ritenersi sufficiente lo screening con citologia e/o rilevazione p16/Ki-67 (1). Dopo i 30 anni di età, un programma di screening dell'HPV dovrebbe essere abbinato al triage per citologia o monitoraggio p16/Ki-67.



1. Ikenberg, H. et al. (2013) Screening for cervical cancer precursors with p16/Ki-67 dual-stained cytology: results of the PALMS study. *J Natl Cancer Inst* **105** (20), 1550.
2. De Vuyst, H. et al. (2012) Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina, and anus: a meta-analysis. *Int J Cancer* **124**, 1626.
3. de Sanjose, S. et al. (2013) Worldwide human papillomavirus genotype attribution in over 2000 cases of intraepithelial and invasive lesions of the vulva. *Eur J Cancer* **49**, 3450.
4. Walboomers, J.M.M. et al. (1999) Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* **189**, 12.
5. Herfs, M. et al. (2012) A discrete population of squamocolumnar junction cells implicated in the pathogenesis of cervical cancer. *PNAS* **109** (26), 10516.

### Colposcopia e HPV

Il Prof. K. Ulrich Petry (Germania), Presidente dell'EFC, ha indicato nella colposcopia il metodo perfetto per rilevare le patologie subcliniche indotte dall'HPV. Tra tali condizioni patologiche sono state citate la neoplasia intraepiteliale cervicale CIN3 (associazione del 100% con l'HPV), la neoplasia intraepiteliale vaginale (VAIN) 2/3 (associazione del 90,1% con l'HPV), la neoplasia intraepiteliale vulvare (VIN) 2/3 (associazione dell'86,7% con l'HPV) e la neoplasia intraepiteliale anale (AIN) 2/3 (associazione del 93,9% con HPV) (2, 3). È stato sottolineato che, nella maggioranza, le colposcopie sono correlate ad infezioni da HPV che vedono al primo posto per frequenza il genotipo 16, seguito dai genotipi 18, 31 e 45 (4). Il Prof. Petry ha inoltre descritto il paradosso della colposcopia, ovvero che questo esame sembra interferire con il naturale

decorso delle infezioni da HPV aumentando il tasso di regressioni da CIN e HPV.

Inoltre il Prof. Petry ha aggiunto che le cellule delle giunzioni squamo-colonnari (SC) sono particolarmente soggette alle infezioni da HPV. Le cellule delle giunzioni SC formano lo strato tra le cellule squamose nell'ectocervice e l'epitelio colonnare endocervicale. Queste cellule sono caratterizzate da un pattern distintivo nell'espressione genica, come illustrato dalla microdissezione al laser e dalla successiva analisi di espressione genica. Recenti prove sembrano confermare che lo sviluppo dei tumori della cervice uterina correlati ad HPV e CIN potrebbe avere inizio dalle cellule delle giunzioni SC (5).

### Screening con HPV o citologia?

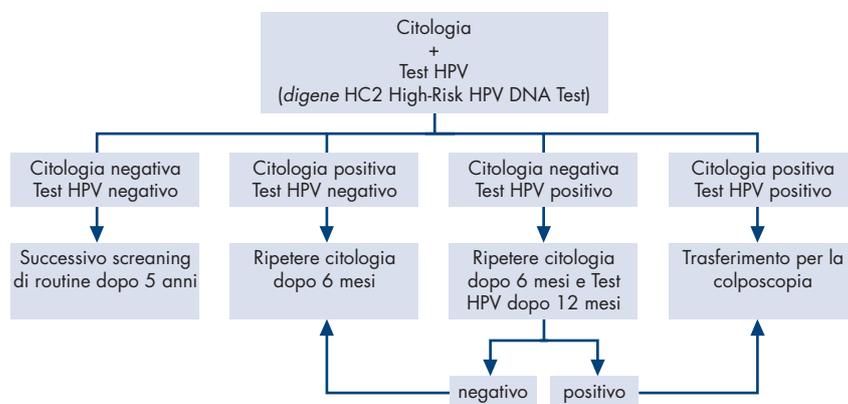
Il Prof. Marc Arbyn (Belgio) ha portato alcune prove dell'impatto clinico dello screening primario dell'HPV rispetto allo screening basato esclusivamente sulla citologia. In particolare, nelle donne con alterazioni citologiche minori si sono rivelati più sensibili ed egualmente specifici i test HPV rispetto alla ripetizione della citologia per la rilevazione di CIN2+ latente. Nelle donne con infezione produttiva da HPV o LSIL (lesione squamosa intraepiteliale di basso grado), il Prof. Arbyn raccomanda l'uso di altri marker, ad esempio mRNA E6/E7, per i test (6). Inoltre il Prof. Arbyn ha riassunto i dati di alcuni recenti studi comparativi tra i test dell'HPV e lo screening citologico. Le pubblicazioni a cura di Naucler (2007), Rijkaart (2012) e Ronco (2014) evidenziano una riduzione dell'incidenza cumulativa dei tumori nel secondo ciclo di screening per le donne che, in base ai valori di riferimento, erano risultate negative all'HPV con il test HPV rispetto alle donne che erano risultate negative all'esame citologico (7-9). ►

## Progetto "HPV Sentinel Sites"

Il Prof. John Tidy, dello Sheffield Gynecological Cancer Center (Regno Unito), ha descritto la logica alla base del progetto "HPV Sentinel Sites" per i test HPV con citologia di basso grado. I centri sentinella che partecipano allo studio sono sette: in quattro centri si utilizza ThinPrep® come mezzo di trasporto per citologia liquida (LBC), negli altri tre si utilizza SurePath® Preservative Fluid. Le esigenze principali per le quali è nato questo studio sono l'analisi dei costi-benefici per la comunità (vista la diminuzione del ricorso alla citologia di follow-up) e la carenza di dati sui campioni LBC in situazioni di triage per HPV ad alto rischio. Inoltre analizzando le situazioni Test Of Cure (TOC), è risultato evidente che il triage dell'HPV ad alto rischio riduce il ricorso alla citologia di follow-up per i campioni delle pazienti borderline e per i campioni con lieve discariosi. L'impostazione del triage nelle situazioni TOC consente la diagnosi e la cura precoci delle neoplasie CIN di alto grado e, per le donne in cui non sono presenti neoplasie CIN, un rapido ritorno ai controlli di routine. Questo approccio consente di esaminare sette campioni citologici di follow-up in meno per ogni donna e di intervenire sul 74% di tutte le donne esaminate in situazioni TOC. La scoperta interessante a cui si è giunti grazie a questo gruppo di studio è che, in situazioni TOC, la percentuale di positività totale dipende dalla piattaforma di test utilizzata. Il test *digene* HC2 High-Risk HPV DNA di QIAGEN ha presentato un valore predittivo di positività del 3,1%, contro il 2% del test *cobas*® HPV. È tuttavia necessario analizzare molti altri campioni TOC. Ad aprile 2013, nell'ambito del programma NHSCSP (National Health Service Cervical Screening Programme) organizzato dal servizio sanitario del Regno Unito, è stato avviato uno screening primario pilota dell'HPV che, al termine dei lavori, avrà interessato 140.000 donne.

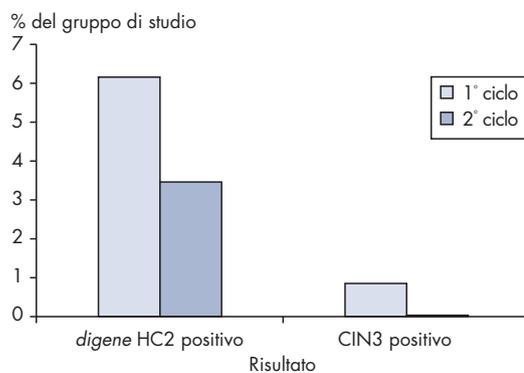
## Coorte di Wolfsburg

In conclusione del suo intervento, il Prof. Petry ha mostrato gli impressionanti risultati del progetto pilota di Wolfsburg per lo screening primario dell'HPV, secondo i quali i test dell'HPV possono definire nettamente qual è la popolazione maggiormente a



**Progetto pilota per lo screening primario dell'HPV a Wolfsburg = WOLPHSCREEN.** Donne di 30+ anni, assicurazione medica Deutsche BKK.

rischio di sviluppare il carcinoma della cervice uterina. Con un unico intervento basato sull'uso combinato dei test HPV e della colposcopia di alta qualità, dovrebbe essere possibile escludere il rischio di CIN3 da una popolazione sottoposta a screening. Inoltre questa combinazione garantisce un rischio di lesioni prossimo allo zero per un lungo periodo di tempo (nei successivi 5–7 anni). Nel primo ciclo di screening, il rischio di sviluppare una neoplasia CIN3 era dell'1%, mentre dopo un secondo screening dell'HPV a distanza di 5 anni, il rischio era quasi dello 0%.



**Secondo screening dell'HPV dopo 5 anni. Pochi casi di infezioni da HPV, nessuna patologia.** N = 19.625 donne nel periodo 2006–2011 e 4.067 donne nel periodo 2011–2012 a Wolfsburg.

6. Arbyn, M. et al. (2013) The APTIMA HPV assay versus the Hybrid Capture 2 test in triage of women with ASC-US or LSIL cervical cytology: a meta-analysis of the diagnostic accuracy. *Int J Cancer* **132**, 101.
7. Naucler, P. et al. (2007) Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer. *N Engl J Med* **357**, 1589.
8. Ronco, G. et al. (2014) Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet* **383**, 524.
9. Rijkaart, D.C. (2012) Human papillomavirus testing for the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer: final results of the POBASCAM randomised controlled trial. *Lancet Oncol* **13**, 78.

## Nuove linee guida francesi raccomandano l'uso di IGRA per la rilevazione dell'infezione da tubercolosi nei pazienti con HIV

Secondo i più recenti dati disponibili (2012) dalle Nazioni Unite, si stima che vi siano circa 35,3 milioni di persone affette da HIV/AIDS a livello globale (1). Dal 2001 c'è stato un calo di nuovi casi, tuttavia HIV/AIDS rimane un grave problema globale e ha provocato 1,6 milioni di morti nel 2012 (1).

Andreas Eckelt, Senior Marketing Manager QuantiFERON®

### Infezione da TBC

Un diverso problema per la salute a livello globale è la tubercolosi (TBC), provocata dal batterio *Mycobacterium tuberculosis*. Spesso la TBC non viene più considerata come un problema grave per la salute pubblica. Tuttavia vi sono 2,3 miliardi di persone con infezione da TBC a livello globale e, poiché 9 milioni di questi individui svilupperanno la

latente (ITBL) (3). È anche noto che l'infezione da HIV aumenta sensibilmente il rischio di passaggio da ITBL alla forma attiva di TBC (4, 5). Si stima che per gli individui con LBTI vi sia un rischio del 10% di progredire alla forma attiva della patologia nel corso della loro vita (6). Nelle persone affette da HIV, questo rischio è circa 30 volte superiore rispetto agli individui HIV negativi (6).

Perciò è di fondamentale importanza un metodo efficace per l'identificazione dell'infezione da TBC (5). Per più di cento anni, l'unico metodo disponibile per la diagnosi di ITBL è stato il test cutaneo tubercolinico (TST, tubercolin skin test). Benché il TST sia stato utile, ha limiti e difetti che hanno comportato difficoltà nel controllo della TBC. Ad esempio, il TST richiede una seconda visita medica dopo 48-72 ore dalla somministrazione del test per un esame visivo e i risultati sono estremamente soggettivi (7). Inoltre, il TST non è specifico, soprattutto per via di reazioni con la vaccinazione contro la tubercolosi praticata quasi ovunque nel mondo, nota come BCG (bacillo di Calmette e Guérin), oltre a ceppi ambientali di micobatteri che non causano tubercolosi (8-11).

### IGRA: un nuovo approccio diagnostico

I test IGRA (Interferon Gamma Release Assays) offrono una nuova alternativa ai metodi convenzionali per la diagnosi dell'infezione da TBC. I test IGRA si basano sulla misurazione della produzione di interferone gamma (IFN $\gamma$ ) dopo l'esposizione ad antigeni specifici o mitogeni nel sangue.

Il test QuantiFERON-TB Gold (QFT®) misura in modo specifico la risposta immunitaria cellulo-mediata ad antigeni TBC specifici nel sangue intero. Si basa sul principio che i linfociti T sensibilizzati da un campione di sangue intero producano la citochina ►



forma attiva della malattia, la percezione della TBC come un problema del passato è una convinzione errata (2).

La coinfezione TBC/HIV è una sfida difficile per i professionisti sanitari, poiché queste due condizioni agiscono assieme in modo sinergico e ciascuna patologia aggrava l'altra, provocando morbilità e mortalità significative (2, 3). Si ritiene che in tutto il mondo le persone con coinfezione siano 14 milioni (4).

È ben noto che l'HIV compromette il sistema immunitario della persona colpita dall'infezione e ciò a sua volta aumenta il rischio di contrarre una nuova infezione da TBC (3). Tuttavia, non tutti gli individui con infezione da TBC mostrano i sintomi della patologia, una condizione nota come infezione tubercolare

1. UNAIDS. Report on the global AIDS epidemic 2013. [www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2013/gr2013/UNAIDS\\_Global\\_Report\\_2013\\_en.pdf](http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2013/gr2013/UNAIDS_Global_Report_2013_en.pdf) [accesso 2 aprile 2014].
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2012) CDC Grand Rounds: the TB/HIV syndemic. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* **26**, 484.
3. Waheed, U., Malik, M.A., Khawar, I.A., Yousaf, M., Ansari, M.A. (2012) HIV/AIDS associated tuberculosis: a global health catastrophe. *J. Pub. Health Biol. Sci.* **1**, 89.
4. Cattamanchi, A., et al. (2011) Interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection in HIV-infected individuals – A systematic review and meta-analysis. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* **56**, 230.
5. Aabye, M.G., et al. (2009) The impact of HIV infection and CD4 cell count on the performance of an interferon gamma release assay in patients with pulmonary tuberculosis. *PLoS One.* **4**, e4220.
6. WHO. Tuberculosis (TB). TB/HIV. [www.who.int/tb/challenges/hiv/en/](http://www.who.int/tb/challenges/hiv/en/). [accesso 16 aprile 2014]
7. Ozuah, P.O., Burton, W., Lerro, K.A., Rosenstock, J., Mulvihill M. (1999) Assessing the validity of tuberculin skin test readings by trained professionals and patients. *Chest* **116**, 104.
8. Diel, R., Loddenkemper, R., Niemann, S., Meywald-Walter, K., Nienhaus, A. (2011) Negative and positive predictive value of a whole-blood interferon-gamma release assay for developing active tuberculosis: an update. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **183**, 88.

IFN $\gamma$  nel caso di incubazione con antigeni specifici per la TBC (ESAT-6, CFP-10 e TB7.7[p4]) (11). Si procede quindi alla misurazione di IFN $\gamma$  mediante una procedura ELISA standard. La precisione del saggio QuantiFERON-TB Gold (QFT) non viene influenzata da una precedente vaccinazione BCG (11).

## Saggi IGRA per TBC nella gestione di HIV

Nel novembre 2013, il ministero francese della sanità ha raccomandato l'uso di IGRA nella gestione dei pazienti con HIV (12). Il rapporto ministeriale ha indicato che i test IGRA offrono il vantaggio di non richiedere una seconda visita medica e hanno una maggiore specificità per *M. tuberculosis* rispetto ad altri metodi. Di conseguenza, durante la gestione iniziale del paziente con infezione da HIV, la diagnosi di TBC latente va condotta mediante IGRA (12).

In presenza di IGRA positivo, indipendentemente dai livelli di CD4 e in particolare tra gli immigrati da nazioni con presenza elevata della patologia, il ministero francese ha sottolineato il fatto che devono essere

effettuati l'esame clinico e una radiografia del torace (12). In presenza di IGRA negativo con una conta dei CD4 <150/mm<sup>3</sup>, si consiglia un secondo saggio (12). In caso di indecisione, le indicazioni suggeriscono l'esecuzione di un test IGRA, se non è già stato effettuato (12). In presenza di diagnosi di ITBL, è sempre consigliata una terapia appropriata (12).

## Il kit QuantiFERON-TB Gold (QFT) è destinato all'uso nella diagnostica in vitro.

QuantiFERON-TB Gold (QFT) è un test diagnostico in vitro in ausilio alla rilevazione dell'infezione da *Mycobacterium tuberculosis* (patologia compresa) ed è destinato all'uso congiuntamente a valutazione del rischio, radiografie e altre indagini medico-diagnostiche. Di per sé, i risultati di QFT non possono condurre a distinguere la forma attiva della patologia TBC dall'infezione latente. Per le istruzioni complete sull'uso, fare riferimento al foglio illustrativo di QFT.

9. Harada, N., et al. (2008) Comparison of the sensitivity and specificity of two whole blood interferon-gamma assays for *M. tuberculosis* infection. *J. Infect.* **56**, 348.
10. Diel, R., Loddenkemper, R., Meywald-Walter, K., Niemann, S., Nienhaus, A. (2008) Predictive value of a whole blood IFN-gamma assay for the development of active tuberculosis disease after recent infection with *Mycobacterium tuberculosis*. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **177**, 1164.
11. QFT Package Insert, March 2013, US05990301L.
12. Morlat, P., et al. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH Recommandations du groupe d'experts. Rapport 2013.



# L'importanza della determinazione delle mutazioni di RAS prima dell'inizio del trattamento del tumore metastatico del colon-retto

Nell'agosto del 2013 Amgen® inviò un'importante lettera ai professionisti del settore sanitario in Europa, per informarli dell'importanza di stabilire lo stato wild-type di RAS (esoni 2, 3 e 4 di KRAS e NRAS) prima del trattamento con panitumumab (Vectibix®) (1).

Jörg Teubner, Associate Director Personalized Healthcare (Oncology) Marketing EMEA

## Amgen modifica l'etichetta del prodotto dopo un'analisi retrospettiva delle mutazioni di RAS

Nella lettera si riepilogano le analisi più recenti dello studio PRIME (20050203), uno studio randomizzato, multicentrico di fase III di panitumumab più FOLFOX (acido folinico [detto anche leucovorina, FA o calcio folinato] fluorouracile [5FU] e oxaliplatino) rispetto al solo FOLFOX in pazienti con tumore metastatico precedentemente non trattato del colon-retto (mCRC) con KRAS wild-type (1).

I campioni di tumore metastatico del colon-retto già classificati come KRAS wild-type dopo l'analisi dell'esone 2 di KRAS (codoni 12/13), sono stati analizzati per ulteriori mutazioni in:

- KRAS, esone 3 (codoni 59 e 61) e 4 (codoni 117 e 146)
- NRAS, esone 2 (codoni 12 e 13), 3 (codoni 59 e 61) e 4 (codoni 117 e 146)

Si è rilevata un'incidenza di circa il 16% di queste ulteriori mutazioni in queste parti di KRAS e NRAS (1).



Le analisi retrospettive mostrano valori inferiori per la sopravvivenza libera da progressione (PFS) e per la sopravvivenza globale (OS) nei pazienti con ulteriori mutazioni RAS oltre a KRAS, esone 2, sottoposti a chemioterapia con panitumumab in combinazione con FOLFOX rispetto al solo FOLFOX (Tabella 1). Si tratta di risultati simili a quelli osservati per le mutazioni di KRAS, esone 2 (1). ▶

**Tabella 1. Tassi di sopravvivenza inferiori nei pazienti con mutazioni RAS ulteriori oltre KRAS, esone 2, trattati con panitumumab in combinazione con FOLFOX**

	Panitumumab più FOLFOX (mesi) (IC 95%)	FOLFOX (mese) (IC 95%)	Differenza (mesi)	Rapporto di rischio (IC 95%)
<b>Popolazione RAS wild-type</b>				
PFS	10,1 (9,3, 12,0)	7,9 (7,2, 9,3)	2,2	0,72 (0,58, 0,90)
OS	26,0 (21,7, 30,4)	20,2 (17,7, 23,1)	5,8	0,78 (0,62, 0,99)
<b>Popolazione con mutazione RAS</b>				
PFS	7,3 (6,3, 7,9)	8,7 (7,6, 9,4)	-1,4	1,31 (1,07, 1,60)
OS	15,6 (13,4, 17,9)	19,2 (16,7, 21,8)	-3,6	1,25 (1,02, 1,55)

IC: intervallo di confidenza; OS: sopravvivenza globale; PFS: sopravvivenza libera da progressione

I dati sopra riportati non includono il codone 59. Sono state successivamente identificate mutazioni ulteriori (n=7) in KRAS e NRAS, esone 3 (codone 59). Un'analisi esplorativa ha mostrato risultati simili a quelli della tabella precedente. Riproduzione su gentile concessione del proprietario.

1. Amgen UK Limited. Vectibix: DHPC EU. 8 August 2013.

Questi dati mettono in evidenza il fatto che la combinazione di panitumumab più FOLFOX va considerata come opzione di trattamento solo nei pazienti con mCRC con tumore classificato come RAS wild-type (nessuna mutazione genetica a carico di KRAS o NRAS, esone 2, 3 e 4 [codoni 12, 13, 59, 61, 117 e 146]).

Il riassunto delle caratteristiche di prodotto di Vectibix è stato aggiornato allo scopo di comunicare queste informazioni importanti. Inoltre, ora l'etichetta del prodotto afferma che l'analisi di RAS va eseguita da un laboratorio con esperienza adeguata che utilizzi un metodo di analisi validato.

## Merck Serono ribadisce l'esigenza dell'analisi dello stato di RAS

Alla conferenza della European Society for Medical Oncology (ESMO), ad Amsterdam (Paesi Bassi, 27 settembre–1 ottobre 2013), Merck Serono ha presentato dati simili dal proprio studio FIRE-3. I dati evidenziano un beneficio complessivo nella sopravvivenza nel trattamento di pazienti con mCRC RAS wild-type (nessuna mutazione genetica a carico di KRAS o NRAS, esone 2, 3 e 4 [codoni 12, 13, 59, 61, 117, e 146]) con cetuximab (ERBITUX®) più FOLFIRI (acido folinico, fluorouracile e irinotecan) rispetto a FOLFIRI più bevacizumab (Avastin®) (2). Un sottogruppo di pazienti con mutazione di RAS non ha mostrato benefici simili con cetuximab più FOLFIRI; ha invece tratto giovamento da FOLFIRI più bevacizumab.

Nei pazienti con RAS wild-type, i tempi di OS e PFS sono risultati entrambi prolungati nei pazienti RAS wild-type trattati con cetuximab e FOLFIRI rispetto ai pazienti con mutazioni di RAS (2).

## Kit *therascreen*® per la determinazione dello stato di RAS

Il tumore metastatico del colon-retto risponde alle terapie che contrastano il recettore del fattore di crescita epidermico (EGFR) solo qualora siano assenti mutazioni di KRAS nell'esone 2 (3, 4). I dati da Amgen (presentati in precedenza) hanno dimostrato l'importanza delle mutazioni ulteriori nella via RAS per quanto riguarda la risposta a panitumumab nel

tumore metastatico del colon-retto (1, 3) e hanno condotto a una modifica dei requisiti di somministrazione di panitumumab (etichetta del farmaco). Nei tumori RAS wild-type si rilevano esiti migliori con il panitumumab, mentre la presenza di una mutazione nella via RAS è predittiva di un'assenza di risposta (3).

QIAGEN offre kit con certificazione CE-IVD per l'identificazione di mutazioni dei geni KRAS e NRAS da campioni tumorali CRC fissati in formalina e inclusi in paraffina (FFPE) (kit *therascreen* KRAS Pyro, kit *therascreen* NRAS Pyro).

I kit *therascreen* KRAS e NRAS Pyro sono destinati all'uso nella diagnostica in vitro e consentono di misurare quantitativamente le mutazioni nei codoni 12, 13 e 61 dei geni KRAS e NRAS umani da DNA genomico estratto da campioni di tessuto umano. I kit sono destinati all'uso come ausilio nell'identificazione dei pazienti affetti da tumore del colon-retto che hanno maggiori probabilità di trarre beneficio dalle terapie anti-EGFR.

2. Stintzing S. Phase III FIRE-3 Trial Data Show Most Patients with Wild-Type RAS Metastatic Colorectal Cancer Benefit from First-Line FOLFIRI Plus Cetuximab Treatment (oral presentation). Gastrointestinal Malignancies/Colorectal Cancer Proffered Papers Session (Abstract E17-7073). 17th ECCO – 38th ESMO – 32nd ESTRO European Cancer Congress. Amsterdam, The Netherlands. 29 September 2013.
3. Vectibix SPC. Available at: [www.medicines.org.uk/emc/medicine/20528/SPC/Vectibix/](http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/20528/SPC/Vectibix/) [accesso 16 aprile 2014].
4. Erbitux SPC. Available at: [www.medicines.org.uk/emc/medicine/19595/SPC/Erbitux+5mg+ml+soluti+on+for+infusion/](http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/19595/SPC/Erbitux+5mg+ml+soluti+on+for+infusion/) [accesso 16 aprile 2014].

# L'uso del test HPV Hybrid Capture 2 nel follow-up di donne con esame citologico anomalo ma prima colposcopia negativa

Qualsiasi programma di prevenzione di una malattia fa affidamento su un programma di screening organizzato. Tuttavia, nel caso del cancro della cervice, il follow-up delle donne con esame citologico anomalo, ma colposcopia negativa, non è sempre costante. Questo studio indaga il ruolo del test HR-HPV (HPV ad alto rischio) mediante la tecnologia QIAGEN's Hybrid Capture 2 (HC2) nella gestione di pazienti con Pap test anomalo ma colposcopia negativa per la neoplasia cervicale intraepiteliale (CIN) di grado 2 o più grave (CIN2+) (1).

A cura di Adrian Smith, Senior Manager MDx Marketing EMEA, di Carozzi, F. et al. (2013) *hr-HPV testing in the follow-up of women with cytological abnormalities and negative colposcopy* in British Journal of Cancer (1).

1. Carozzi, F., et al. (2013) *hr-HPV testing in the follow-up of women with cytological abnormalities and negative colposcopy*. Br. J. Cancer. **109**, 1766.
2. Dillner, J., et al. (2008) *Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study*. BMJ. **337**, a1754.
3. Ronco, G., et al. (2010) *Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial*. Lancet Oncol. **11**, 249.
4. Bowring, J., et al. (2013) *A prospective study of human papillomavirus (HPV) testing to resolve uncertainty in colposcopy*. Cytopathology. **24**, 309.

Gli studi hanno mostrato che il rischio di CIN2+ si riduce sensibilmente in seguito a test HPV negativo, in particolare per l'adenocarcinoma, i cui precursori spesso non vengono rilevati dall'esame citologico (2-4). Questi risultati hanno condotto all'introduzione del test HPV nel follow-up di donne con esame citologico anomalo, in precedenza risultate negative per CIN2+. L'incorporazione del test HPV in questa popolazione si è dimostrata in grado di ridurre potenzialmente i carichi di lavoro della colposcopia (4).

## Background dello studio di Carozzi et al.

Nel 2006 è stato introdotto il test HPV con *digene* HC2 High-Risk HPV DNA per il programma di screening organizzato nel distretto di Firenze. Il programma è proseguito fino al dicembre 2011 ed è stato dedicato al follow-up post colposcopia delle donne con esame citologico anomalo e prima valutazione colposcopica negativa per CIN2+. Lo studio ha valutato l'efficienza della tecnologia HC2 nella sorveglianza delle donne con Pap test anomalo e colposcopia negativa nella normale pratica clinica a Firenze. Tutti i test *digene* HC2 High-Risk HPV DNA nell'ambito dello studio sono stati eseguiti entro 12 mesi dalla prima colposcopia negativa.

## Sommario delle conclusioni dello studio

In totale, nella popolazione finale sottoposta allo studio sono state incluse 832 donne di età compresa tra 25 e 64 anni. Sono le donne selezionate secondo i criteri di positività citologica, prima colposcopia negativa e test *digene* HC2 High-Risk HPV DNA eseguito entro 12 mesi dalla colposcopia negativa.

Lo studio ha rilevato che il 67,3% (560/832) dei test *digene* HC2 High-Risk HPV DNA è risultato positivo. Durante il follow-up (durata mediana di follow-up

1,25 anni), la coorte HR-HPV-positiva ha sviluppato 133 lesioni CIN2+; per contro, si è rilevato un solo caso di CIN2 tra le donne HR-HPV-negative. Tra i casi di HR-HPV con lesioni, si sono rilevati 3 casi di carcinoma invasivi, 2 carcinomi microinvasivi, 86 CIN3 e 41 CIN2.

La probabilità di sviluppare una lesione CIN2+ a seguito di test *digene* HC2 High-Risk HPV DNA negativo è risultata dello 0,4% (IC 95% 0,1-3,1%) e del 41,8% (IC 95% 31,8-53,5%) a seguito di test *digene* HC2 High-Risk HPV DNA positivo. Una donna con test positivo *digene* HC2 High-Risk HPV DNA è risultata 105 volte più a rischio di sviluppare una lesione CIN2+ rispetto a una donna con HR-HPV-negativo. Dopo un test HR-HPV negativo, le donne sono rientrate nel programma di screening normale, poiché il rischio di CIN2+ è stato considerato basso (0,44%).

## Conclusioni dello studio

Questo è uno dei primi studi nel mondo reale che ha indagato la portata della capacità della tecnologia HC2 di risolvere la gestione del follow-up clinico delle donne con esame citologico anomalo, ma colposcopia o biopsia negative. Lo studio ha confermato che il test *digene* HC2 High-Risk HPV DNA è utile per individuare le donne a rischio di sviluppare lesioni CIN2+. L'esecuzione del test *digene* HC2 High-Risk HPV DNA entro 1 anno da una prima colposcopia negativa consente di evitare in sicurezza il 33% delle colposcopie di follow-up per le donne con esito citologico anomalo, permettendo una maggiore focalizzazione sulle donne a più alto rischio di sviluppo di CIN2+.

# Evidenza a sostegno di test di routine sul DNA per HPV: un programma di screening per il cancro della cervice in Italia

La migliore efficacia dello screening primario per il cancro della cervice mediante DNA di papilloma virus umano (HPV) per la diagnosi della patologia della cervice rispetto a screening di tipo citologico è ben dimostrata e generalmente accettata (1). Di conseguenza, i programmi di screening hanno cominciato a implementare test primari basati su HPV. Una delle prime aree in Europa ad adottare lo screening primario con DNA di HPV al di fuori del contesto della ricerca è stata la zona di Padova-Rovigo, in Italia. I dati dal programma condotto in quell'area dall'aprile 2009 all'aprile 2011 sono stati recentemente pubblicati sul *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* (1).

A cura di Adrian Smith, Senior Manager MDx Marketing EMEA, di Zorzi, M. et al. (2013) *Use of a high-risk human papillomavirus DNA test as the primary test in a cervical cancer screening programme: a population-based cohort study* in *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* (1).

## Risultati principali da uno studio di coorte basato sulla popolazione

Per un periodo di due anni, 23.368 donne sono state invitate a sottoporsi a screening mediante test *digene* HC2 High-Risk HPV DNA. Sono stati effettuati 11.895 test HPV in totale, con un 7% di test positivi. Dei test positivi ad HPV, il 39,6% sono risultati positivi anche al Pap test. Tutte le donne risultate positive a test HPV e a Pap test sono state invitate a effettuare subito una colposcopia e 272 hanno aderito. Le diagnosi finali sono state di 1 carcinoma invasivo, 18 CIN3 e 22 CIN2.

501 donne in totale sono state invitate a ripetere il test HPV dopo 12 mesi, con un tasso di adesione generale del 78,6%. Circa metà delle donne che non hanno ripetuto il test (47%) ha dichiarato di essersi sottoposta a Pap test al di fuori del programma. Altri 12 casi di CIN2+ sono stati rilevati tra le 394 donne del gruppo di follow-up (test di base HPV+/Pap normale).

## Miglioramento diagnostico rispetto a programmi di screening citologici

Prima di istituire il test HPV DNA come test di screening primario nel 2009, lo screening del cancro della cervice veniva effettuato mediante Pap test (dati 2006–2008). Il tasso complessivo di partecipazione è risultato più alto nel programma basato su HPV, con un 60,6% rispetto al 43,9% del programma citologico. I tassi di riferimento di base della colposcopia sono risultati simili per entrambi i programmi (2,7% contro 2,6%), ma il tasso calcolato per il programma basato su HPV sale al 4,6% se si considera il gruppo di follow-up a 1 anno

(HPV+ e Pap test normale di base). Il tasso cumulativo complessivo di diagnosi per CIN2+ per il programma basato su HPV è risultato circa 3 volte più alto rispetto al programma citologico (4,5% rispetto a 1,5%) e la coorte di età compresa tra 30 e 34 anni ha manifestato un aumento di sette volte (11,5% rispetto a 1,7%).



## Principali conclusioni ed elementi di discussione

- Non solo si è avuto un tasso di diagnosi di CIN2+ più alto per il programma di screening basato su HPV, ma si sono riscontrati anche livelli più elevati di partecipazione rispetto a quelli registrati per il programma citologico precedente.
- I 12 casi di CIN2+ ulteriori diagnosticati alla ripetizione del test dopo 1 anno delle donne con test HPV+ e Pap test normale (23% dei CIN2+ complessivi diagnosticati) evidenziano l'importanza della compliance ai test di follow-up. ►

1. Zorzi, M. et al. (2014)  
Use of a high-risk human papillomavirus DNA test as the primary test in a cervical cancer screening programme: a population-based cohort study. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* **120**, 1260.

2. Ronco, G. et al. (2010)  
Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* **11**, 249.

- Non si è rilevata positività a CIN2+ nelle donne con un rapporto RLU/PC (RLU/PO) di 1,00–1,99, confermando la specificità superiore per CIN2+ con valori di cut-off più elevati per la positività HC2 (Hybrid Capture 2) rispetto a un rapporto RLU/PC (RLU/PO) di 1,00. Dal momento che il 14% di ulteriori controlli medici per questo studio si è basato sui risultati di questo range, è stato raccomandato un valore di cut-off di 2,0 per il rapporto RLU/PC (RLU/PO), per ridurre l'incidenza di successive colposcopie o ripetizioni del test.
- Gli autori hanno evidenziato un aumento del carico di lavoro per i colposcopisti nella fase iniziale di screening, in parte a causa della maggiore sensibilità e della minore specificità del test con *digene* HC2 High-Risk HPV DNA rispetto al Pap test. Gli autori attribuiscono questo aumento anche a un

eccesso di richieste da parte dei citologi, consapevoli dello stato di positività HPV delle donne analizzate, dal momento che tale incremento non è stato osservato nello studio NTCC (New Technologies for Cervical Cancer), nel quale i citologi non conoscevano i risultati del test HPV. Gli autori suggeriscono la possibile utilità di interventi di formazione/aggiornamento specifici per i citologi della regione. Vale la pena notare che negli studi di grandi dimensioni sullo screening con tecnologia HC2, l'aumento iniziale delle richieste di colposcopia non è stato osservato nelle fasi successive di screening, per via dell'aumento delle diagnosi nella prima fase e, di conseguenza, di una minore prevalenza della patologia nei gruppi analizzati nelle fasi di follow-up (1, 2).



## Ultimi contributi sulle malattie infettive

Il primo contributo è stato presentato allo European Meeting on Molecular Diagnostics (ottobre 2013), Paesi Bassi (1). Il secondo contributo è stato presentato nell'ambito dell'incontro congiunto della International Society for Sexually Transmitted Diseases Research con la International Union against Sexually Transmitted Infections, che si è svolto a Vienna nel luglio 2013 (2). Nel complesso, i due contributi presentano dati preliminari di convalida per il saggio *artus*® CT/NG QS-RGQ recentemente introdotto.

A cura di Gavin Wall, Senior Scientific Affairs Manager MDx EMEA, di Söller, R. et al. (2013) Performance study of an automated PCR based diagnostic workflow for detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* DNA in urogenital specimens (1), e Tabrizi, S.N. et al. (2013) Preliminary analytical evaluation of *artus* CT/NG for simultaneous detection of *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis*, presentata allo STI & AIDS World Congress (2).

### Risultati da Söller et al. (1)

Sono stati impiegati due siti clinici nell'ambito di un progetto di convalida di CE-IVD. Entrambi i siti hanno valutato il flusso di lavoro di QIAGEN in parallelo al saggio Abbott® CT/NG RealTime, con risultati che evidenziano un'ottima correlazione tra i due saggi per più di 1000 campioni.

Sono stati presentati i dati relativi alle prestazioni del saggio *artus* CT/NG QS-RGQ. Tali dati comprendono il LOD (limit of detection, limite di rilevazione) per *C. trachomatis* e *N. gonorrhoeae* in tamponi urogenitali e urinari e l'effetto di 29 sostanze endogene ed esogene potenzialmente in grado di interferire con le prestazioni del saggio.

Il LOD è definito come la concentrazione più bassa dell'analita che verrà rilevata come positiva con una probabilità del 95%; sono state rilevate misurazioni ottimali di LOD sia per i patogeni sia per le matrici del campione (*C. trachomatis* in eNAT 4,9 EB/ml, *C. trachomatis* in urina 7,6 EB/ml; *N. gonorrhoeae* in eNAT 2,6 cfu/ml, *N. gonorrhoeae* in urina 6,9 cfu/ml). Nessuna delle sostanze interferenti ha mostrato alcun effetto sulle prestazioni del saggio.

### Risultati da Tabrizi et al. (2)

Lo studio ha valutato il saggio *artus* CT/NG QS-RGQ utilizzando 290 isolati da colture caratterizzate, provenienti da due centri di riferimento dell'Organizzazione mondiale della sanità (Örebro, Svezia e Sydney, Australia). Gli isolati sottoposti ad analisi comprendevano 148 *N. gonorrhoeae*, 130 *Neisseria spp.* non gonococcica e 16 ceppi di

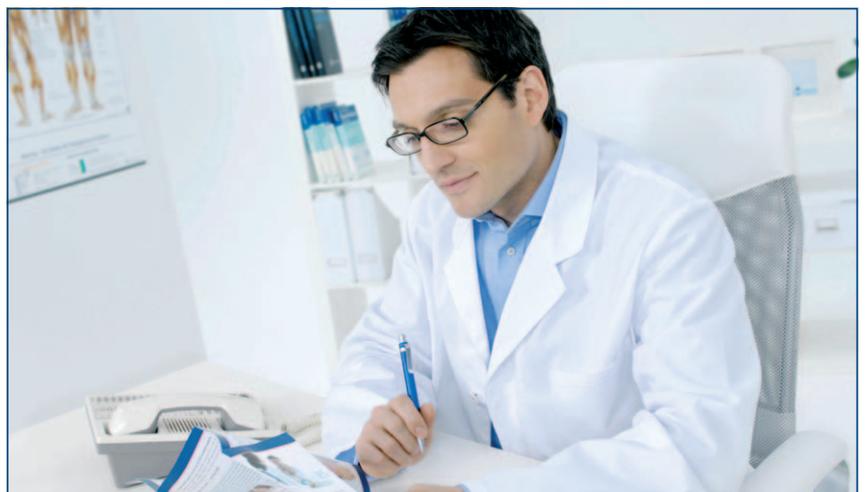
*C. trachomatis*, compresi lymphogranuloma venereo (LGV) e ceppi con nuove varianti di *C. trachomatis*.

Il saggio *artus* CT/NG QS-RGQ ha individuato con alta sensibilità tutti gli isolati di *C. trachomatis* e *N. gonorrhoeae*. Sono state individuate 10 copie di genoma per reazione per tutti i sierotipi di *C. trachomatis* e per un ceppo di controllo di *N. gonorrhoeae*. Tutti gli isolati non gonococcici hanno dato risultati negativi, dimostrando l'elevata sensibilità e specificità per il DNA di *C. trachomatis* and *N. gonorrhoeae*.

### Conclusioni

Entrambi i contributi dimostrano l'alta sensibilità e specificità analitica del saggio *artus* CT/NG QS-RGQ. Tabrizi et al. (2) Presenta una stretta correlazione dei dati di riferimento con i LOD ottenuti nei test per la convalida CE-IVD riportati da Söller et al. (1).

1. Söller, R., Schierling, B., Wiezer, A., Ehret, R., Moritz, A., Verweij, J.J., Hanselle, T. Performance study of an automated PCR-based diagnostic workflow for detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* DNA in urogenital specimens. Presented at the European Meeting on Molecular Diagnostics, 2-4 October, Scheveningen, The Netherlands.
2. Tabrizi, S.N., Twin, J., Unemo, M., Wiezer, A., Limnios, A.E., Lahra, M., Garland, S.M. Preliminary analytical evaluation of *artus* CT/NG, for simultaneous detection of *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis*. Presented at the STI & AIDS World Congress 2013 (Joint Meeting of the 20th ISSTD and 14th IUSTI), 14-17 July, Vienna, Austria.



## Partecipa al sondaggio di MDXpress!

La tua opinione è importante per noi. Al fine di migliorare la tua esperienza con MDXpress e per far sì che la newsletter sia davvero utile per il tuo business quotidiano, concedici due minuti del tuo tempo per rispondere ad alcune domande nel [Sondaggio di MDXpress](#). Aiutaci a far sì che MDXpress possa continuare ad essere uno strumento importante per te.



Per le informazioni di licenza aggiornate e le clausole di esclusione della responsabilità per i singoli prodotti, consultare il manuale del kit QIAGEN specifico o il manuale utente. I manuali dei kit QIAGEN sono disponibili sul sito [www.qiagen.com](http://www.qiagen.com) oppure possono essere richiesti al servizio di assistenza tecnica QIAGEN o al distributore locale.

### **QuantiferON-TB Gold (QFT) è un marchio approvato da USA FDA. QFT ha il marchio CE.**

QuantiferON-TB Gold (QFT) è stato approvato da FDA come un aiuto diagnostico in vitro per l'individuazione dell'infezione da *Mycobacterium tuberculosis*. Il QFT utilizza un cocktail peptidico per stimolare le proteine ESAT-6, CFP-10 e TB7.7 (p4) e le cellule del sangue intero eparinizzato. Il rilevamento di IFN-g mediante ELISA consente di identificare le risposte in vitro agli antigeni peptidici associati all'infezione da *Mycobacterium tuberculosis*.

QFT è un test indiretto per la rilevazione dell'infezione da *M. Tuberculosis* (patologia compresa) ed è destinato all'uso unitamente ad altri strumenti (la valutazione del rischio, radiografie ed altre indagini medico-diagnostiche).

I foglietti illustrativi QFT (disponibili in diverse lingue) come anche le informazioni aggiornate riguardanti la licenza e la dichiarazione di limitazione di responsabilità per prodotti specifici, si possono trovare collegandosi al sito: [www.QuantiFERON.com](http://www.QuantiFERON.com).

Marchi commerciali: QIAGEN®, QIASymphony®, artus®, digene®, GeneReader®, HC2 High-Risk HPV DNA Test®, Hybrid Capture®, Pyro®, QuantiFERON®, QFT®, *Iherascreen*® (Gruppo QIAGEN); Abbott® (Abbott Laboratories); Amgen® (Amgen, Inc.); Avastin® (Genentech, Inc.); cobas® (Roche Diagnostics Operations, Inc.); ERBITUX® (ImClone LLC, a wholly-owned subsidiary of Eli Lilly and Company); J&J® (Johnson & Johnson Services, Inc.); Merck®, Schering-Plough® (Merck & Co., Inc.); SurePath® (Becton Dickinson and Company); ThinPrep® (Hologic, Inc.); Vectibix® (Immunex Corporation); Vertex® (Vertex Pharmaceuticals, Inc.). I marchi, i nomi registrati, ecc. utilizzati nel presente documento, anche se non specificamente contrassegnati come tali, vanno considerati tutelati dalla legge.

1085651 11/2014 © 2014 QIAGEN, tutti i diritti riservati.

**Italia** ■ 800-787980  
**Svizzera** ■ 055-254-22-11

[www.qiagen.com](http://www.qiagen.com)

