

Osservatorio Nazionale Screening, Palermo, 12-10 Dicembre 2012

# Il report HTA Italiano sull'HPV come test primario di screening. Risultati dai progetti pilota

**Paolo Giorgi Rossi**

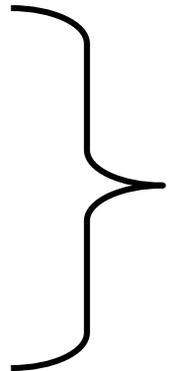
Servizio Interaziendale di Epidemiologia, AUSL Reggio Emilia

# Uso del test HPV nello screening

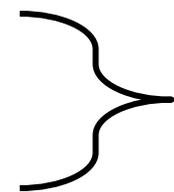
- 1. follow up Post-trattamento.
- 2. Triage dell'ASC-US.
- 3. Triage dell'LSIL.

4. Follow Post-colpo negativa

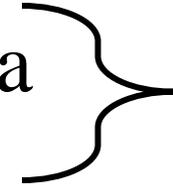
5. HPV come test primario seguito da triage citologico.



Secondo le  
LLGG 2006



Secondo le  
LLGG 2012



LLGG EU 2012?  
Documento HTA 2012  
Documento indirizzo  
Ministero ONS 2012?

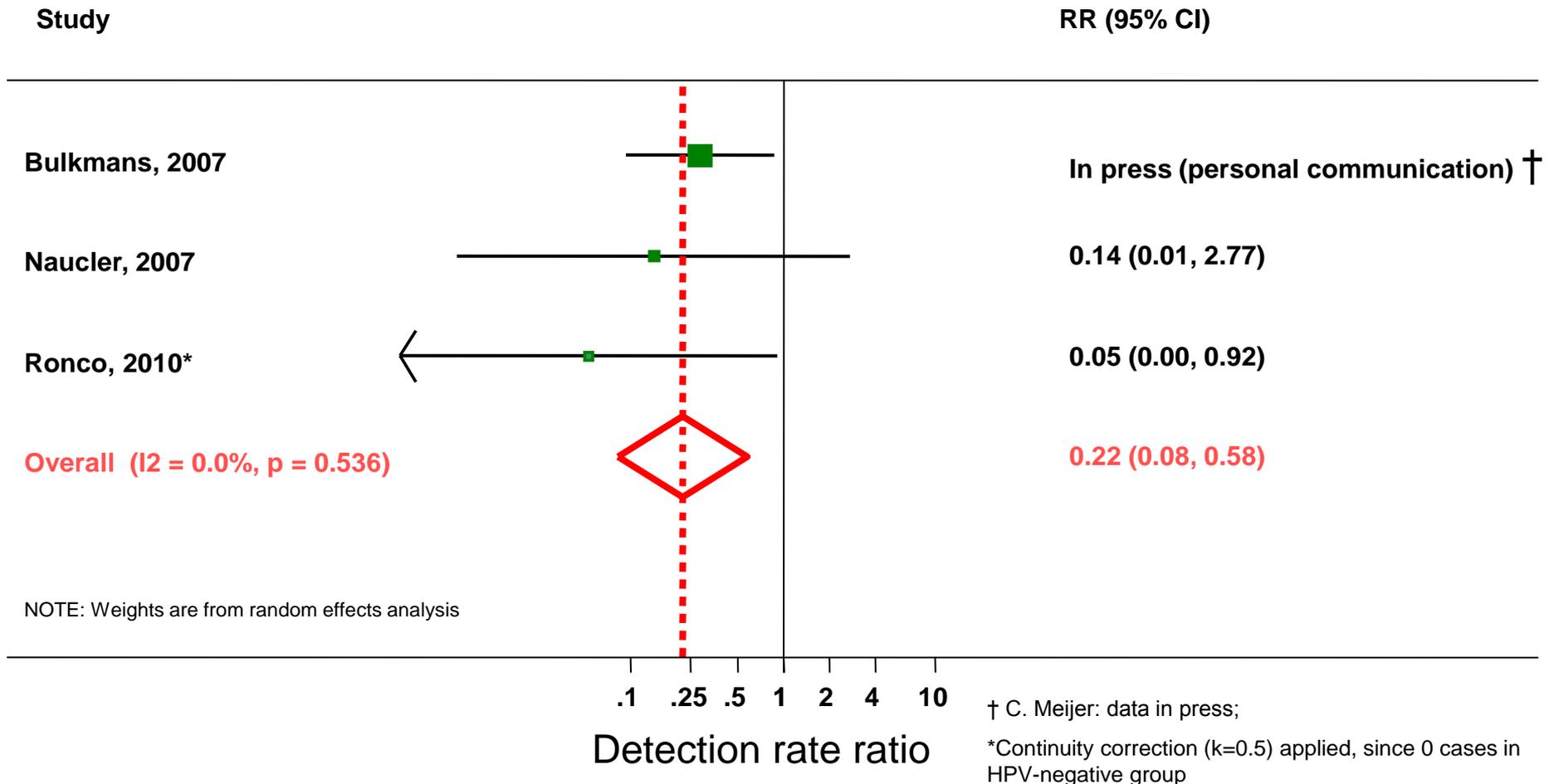
# HPV DNA come test primario, con triage citologico

- Razionale: prima il test più sensibile poi quello più specifico.
- Individua un gruppo di donne a rischio intermedio, HPV+ cito-, che viene mandata a intervallo ravvicinato (1 anno).

# Il test HPV anticipa la diagnosi e non aumenta sovradiagnosi CIN3

		screening di prevalenza			screening di incidenza		totale 2 round	
		N	CIN3+	DR relativa	CIN3+	DR relativa	CIN3+	DR relativa
Naucler 2007	HPV	6257	72	1,3 (0,9-1,9)	16	0,5 (0,3-1,0)	88	1,04
	citologia	6270	55		30		85	
Bulkmans 2007	HPV	8575	68	1,7 (1,1-2,5)	24	0,5 (0,3-0,7)	92	1,02
	citologia	8580	40		54		94	
Ronco 2010	HPV	34430	105	1.9 (1.4-2.8)	8	0.2 (0.1-0.5)	113	1,23
	citologia	34405	56		36		92	

# RCT HPV versus cyto screening (Detection rate ratio of Cancer [2nd round]) among women who tested HPV-negative vs cyto-negative at baseline

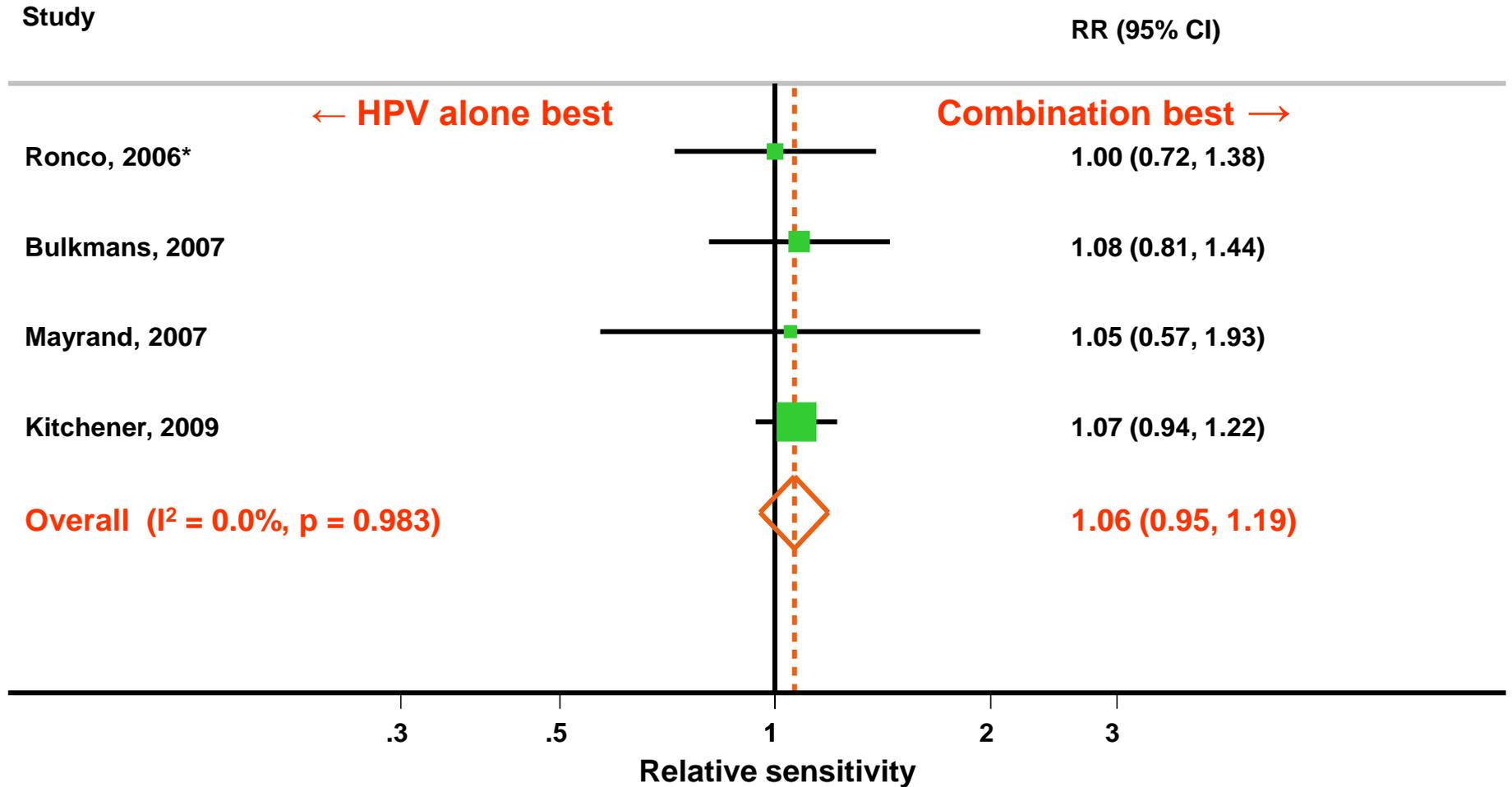


Perché il triage



# (HPV & cyto) vs HPV alone

## Detection of CIN2+, 1st screening round



Arbyn, Lancet Oncol 2009

\*Age  $\geq 35$  years

Per le donne giovani

# NTCC STUDY

## WOMEN AGE 25-34

### DETECTION OF CIN3 or AIS BY STUDY PERIOD

<b>Phase 1</b>				
	<b>Women enrolled (invited to round 2)</b>	<b>screening round1</b>	<b>screening round2</b>	<b>Total over both rounds</b>
<b>HPV group</b>	6602 (5640)	<b>23</b> (0.38%)	<b>8</b> (0.14%)	<b>31</b> (0.52%)
<b>Cytology group</b>	5808 (5721)	<b>24</b> (0.41%)	<b>6</b> (0.10%)	<b>30</b> (0.53%)
<b><i>RR (95%CI)</i></b>		0.93 (0.52-1.64)	1.35 (0.47-3.90)	1.00 (0.61-1.65)
<b>Phase 2</b>				
<b>HPV group</b>	6937 (6395)	<b>44</b> (0.63%)	<b>2</b> (0.03%)	<b>46</b> (0.66%)
<b>Cytology group</b>	6788 (6629)	<b>11</b> (0.16%)	<b>10</b> (0.15%)	<b>21</b> (0.31%)
<b><i>RR (95%CI)</i></b>		<b>3.91</b> (2.02-7.57)	<b>0.21</b> (0.05-0.96)	<b>2.14</b> (1.28-3.59)
<b><i>P heterogeneity between phases</i></b>		<b>0.0009</b>	<b>0.037</b>	<b>0.036</b>

# NTCC STUDY

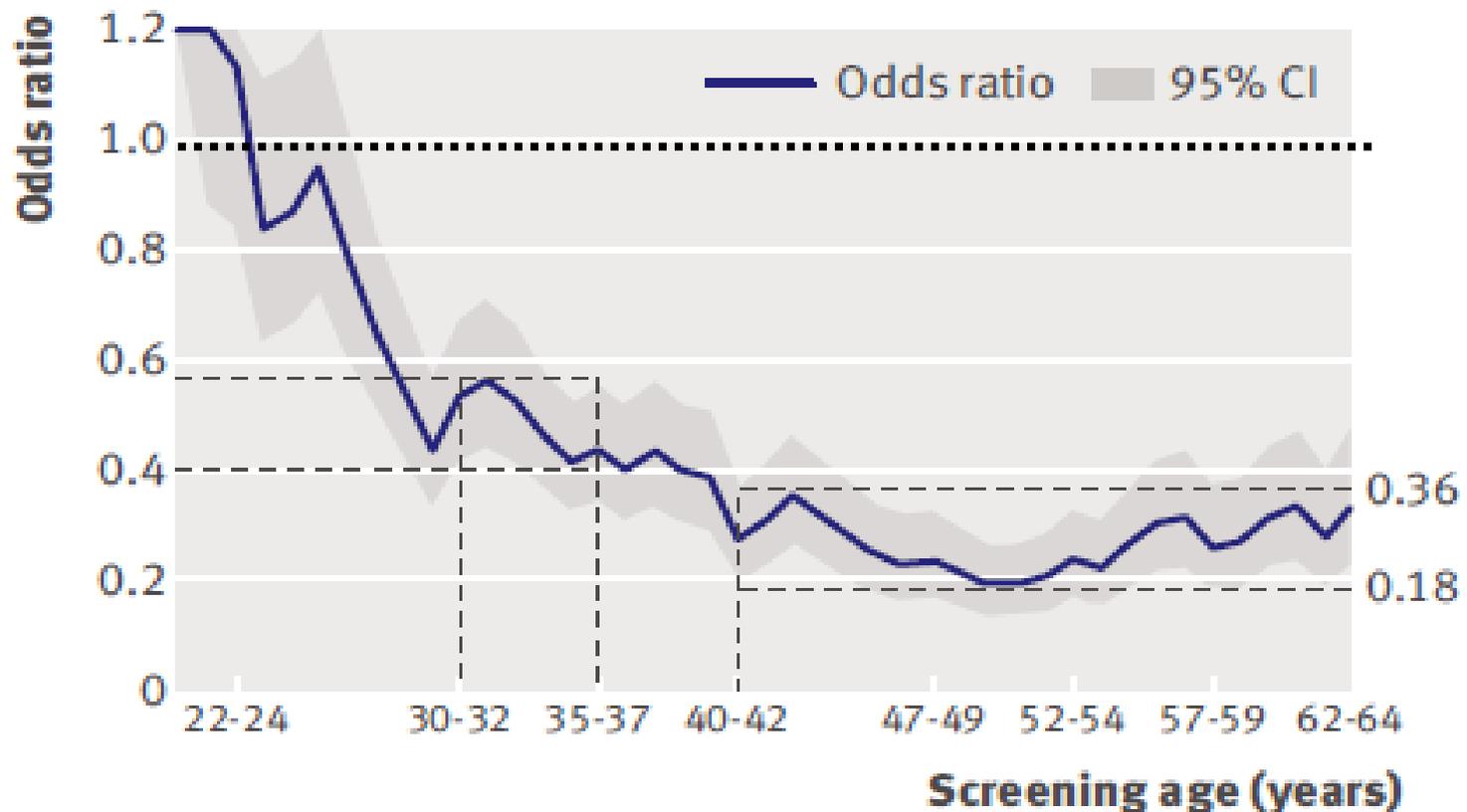
## WOMEN AGE 25-34

### DETECTION OF CIN2 BY STUDY PERIOD

	Women enrolled (invited to round 2)	screening round1 N (%)	screening round2 N (%)	Total over both rounds N (%)
<b>HPV group</b>	12939 (12035)	<b>126</b> (0.97%)	<b>8</b> (0.07%)	<b>134</b> (1.04%)
<b>Cytology group</b>	12596 (12350)	<b>27</b> (0.21%)	<b>15</b> (0.12%)	<b>42</b> (0.33%)
<b>RR (95%CI)</b>		<b>4.54</b> (3.00-6.88)	<b>0.55</b> (0.23-1.29)	<b>3.11</b> (2.20-4.39)
<b><i>P heterogeneity between phases</i></b>		<b>0.65</b>	<b>0.66</b>	<b>0.60</b>

# Sintesi donne 25-34

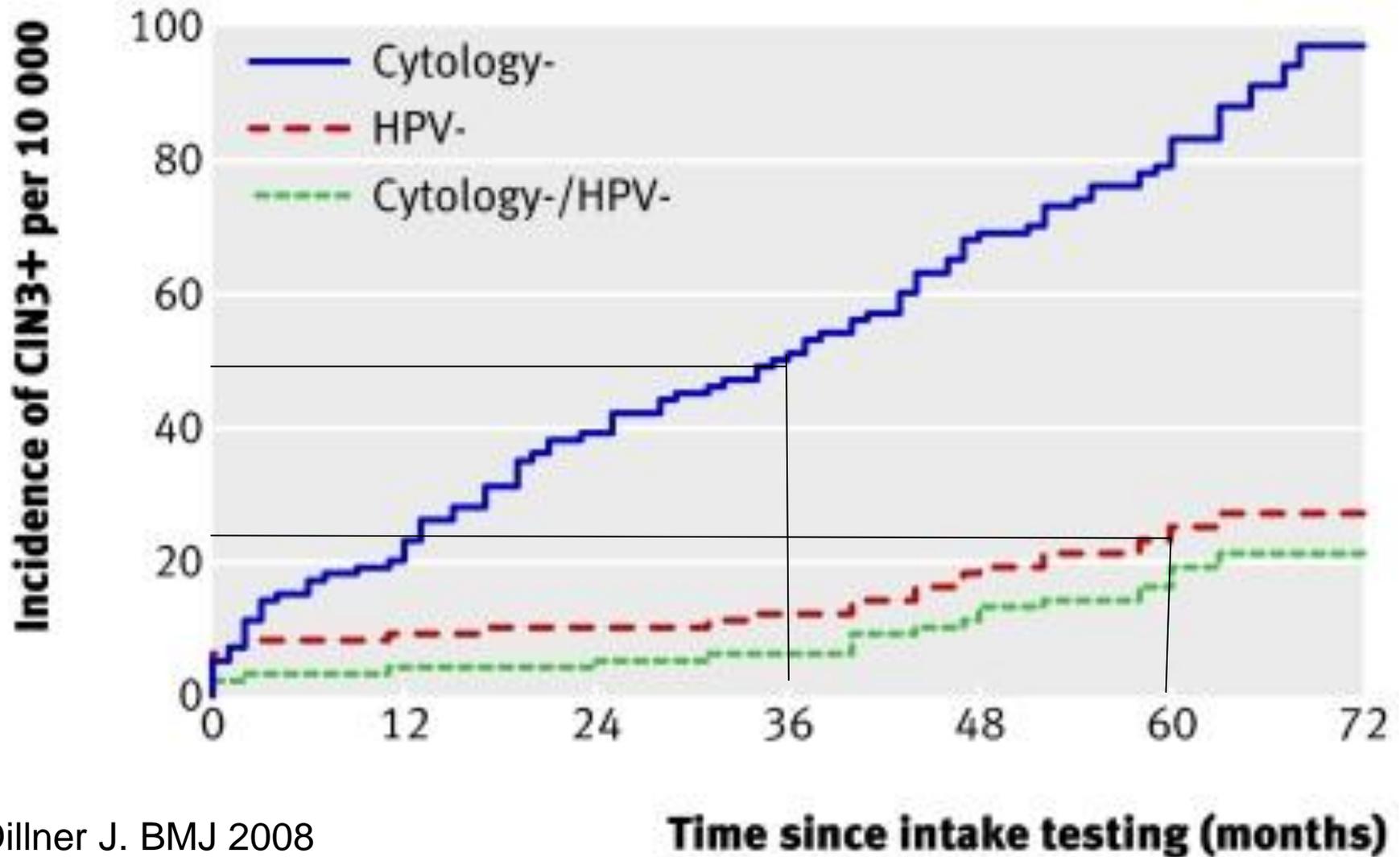
- Al **round 2** riduzione delle **CIN3** nel braccio sperimentale solo con invio diretto a colposcopia delle HPV+ (ma forte aumento della **DR totale** nel corso dei due round)
- Forte aumento (3 volte) delle **CIN2 totali** trovate nel corso dei due round nel braccio sperimentale (**sopradiagnosi** di lesioni regressive)
- **Nelle donne giovani il test HPV induce sovratrattamento anche se seguito da triage citologico**



**Fig 2 | Odds ratio for developing invasive cervical cancer stage IA or worse (in the next five year interval) in those screened in a given (three year) age band compared with those not screened in that age band (or in two previous years). Odds**

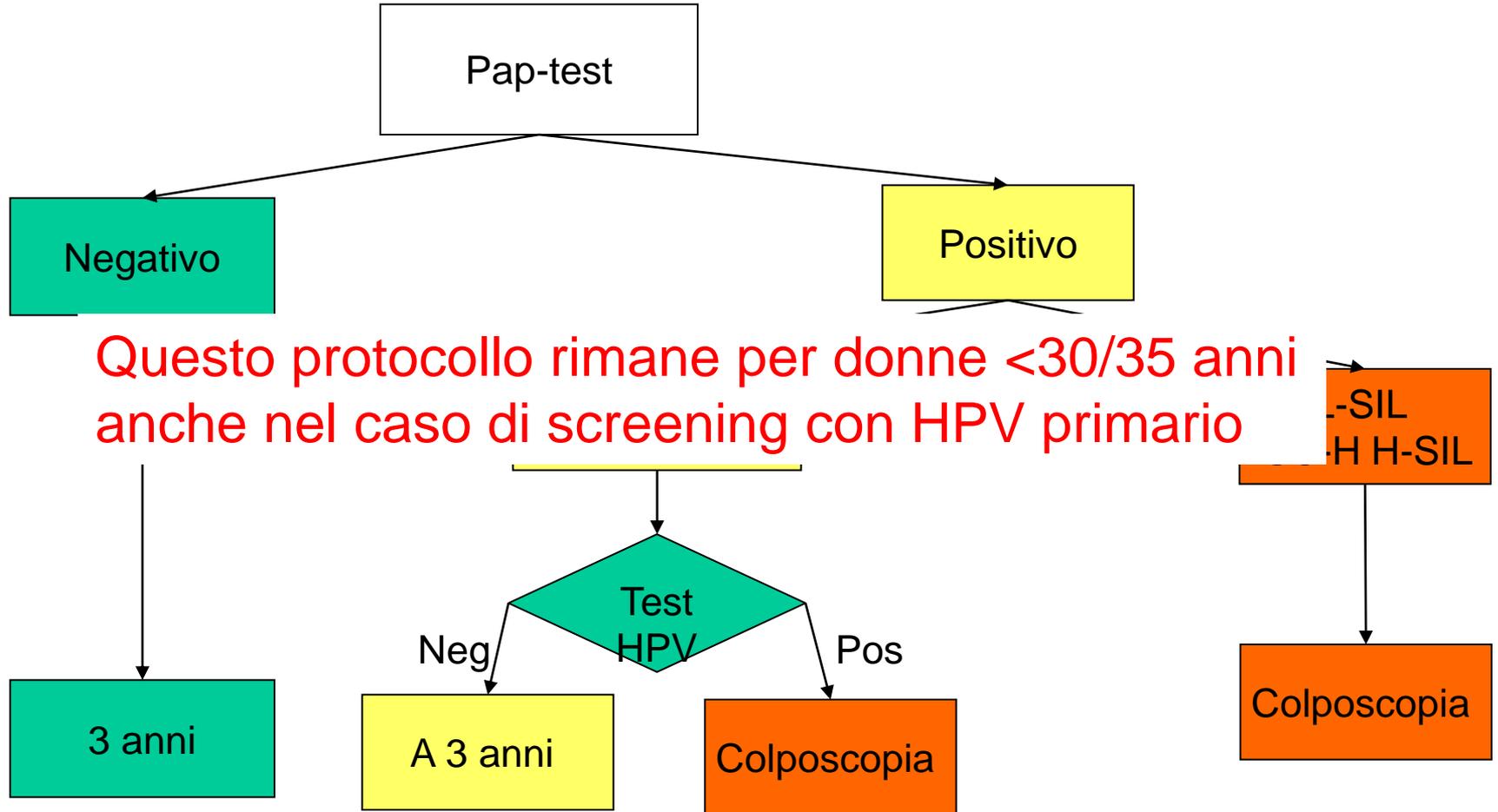
L'intervallo di screening

Il rischio cumulativo di una CIN3+ nei 5 anni a seguire un test negativo è la metà del rischio cumulativo nei 3 anni a seguire una citologia negativa



# ALGORITMO SCREENING CERVICE

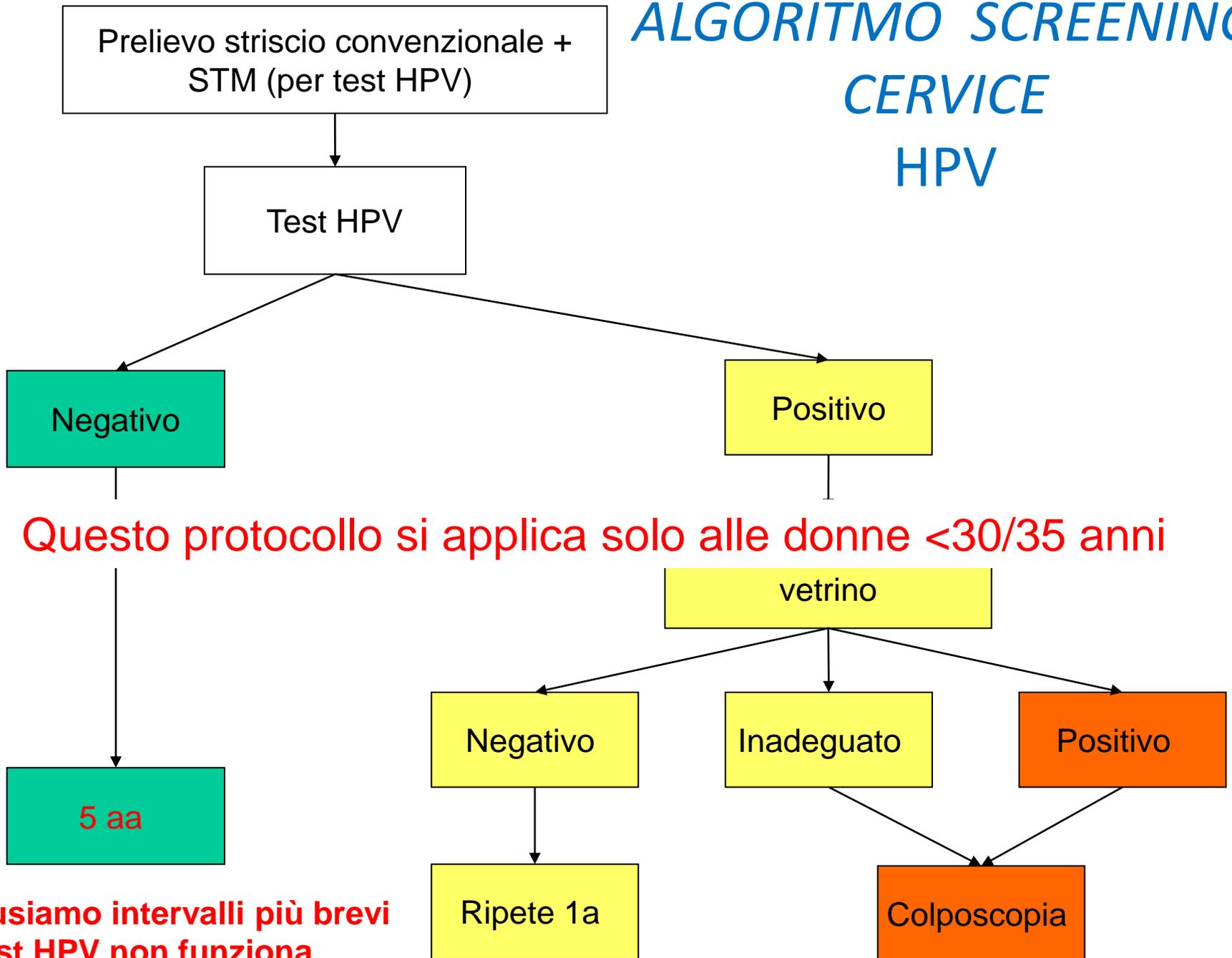
## Pap test



Questo protocollo rimane per donne <30/35 anni anche nel caso di screening con HPV primario

**In caso di colpo negativa si passa a follow up con HPV**

# ALGORITMO SCREENING CERVICE HPV



**Se usiamo intervalli più brevi  
il test HPV non funziona**

# HTA report italiano: Luglio 2012.

Contiene  
un'anticipazione  
ufficiale delle  
LLGG EU (non  
ancora  
pubblicate) per  
l'HPV primario

[www.epiprev.it](http://www.epiprev.it)

Inferenze, via Ricciarelli 29, 20148, Milano. Poste Italiane spa - Sped. in abb. post. DL 353/2003 convertito in legge 27.02.04 n.46 - art. 1, com. 1, DC 8 Milano - Una copia 13,50 euro ESN 1120-9763 maggio-agosto 2012.

supplemento 1  
numero **3/4**  
anno 36  
maggio  
agosto  
2012

## EPIDEMIOLOGIA & PREVENZIONE

Rivista dell'Associazione italiana di epidemiologia

epo

CON IL CONTRIBUTO DI:  
Guglielmo Ronco, Gabriele Accetta,  
Claudio Angeloni, Marc Arbyn,  
Luisa Barzon, Annibale Biggeri,  
Maria Calvia, Ettore Capoluongo,  
Francesca Carozzi, Carla Cogo,  
Massimo Confortini, Jack Cuzick,  
Antonio Federici, Antonio Frega,  
Bruno Ghiringhello, Anna Gilio Tos,  
Livia Giordano, Patrizia Maioli,  
Chris JLM Meijer, Carlo Naldoni,  
Franco Napolitano, Davide Perego,  
Vicki Rabino, Raffaella Ribaldone,  
Anna Sapino, Nereo Segnan,  
Mario Sideri, Peter JF Snijders,  
Carlo Sotis, Nicola Surico,  
Marco Zappa, Manuel Zorzi,  
Paolo Giorgi Rossi

agenas AGENZIA NAZIONALE PER  
SERVIZI SANITARI REGIONALI

REGIONE  
LAZIO  
LAZIO  
AGENZIA DI SANITÀ PUBBLICA

OSSERVATORIO  
NAZIONALE F  
SCREENING  
CPO  
Centro di riferimento per l'Epidemiologia  
& la Prevenzione Oncologica in Femmine

### HTA REPORT

HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT

RICERCA DEL DNA DI PAPPILLOMAVIRUS UMANO (HPV)  
COME TEST PRIMARIO PER LO SCREENING  
DEI PRECURSORI DEL CANCRO DEL COLLO UTERINO

HPV DNA BASED PRIMARY SCREENING  
FOR CERVICAL CANCER PRECURSORS

EDIZIONI  
inferenze

# HTA report italiano

- **Capitolo 1:** storia naturale, screening, epidemiologia e descrizione della tecnologia
- **Capitolo 2:** efficacia ed effetti indesiderati
- **Capitolo 3:** costo e valutazione economica
- **Capitolo 4:** aspetti organizzativi
- **Capitolo 5:** impatto sociale, etico e legale, incluse le problematiche comunicative

# Conclusioni: HTA report italiano

Chiara evidenza scientifica che uno screening con **test clinicamente validati** per il DNA di HPV oncogeni come test di screening primario e **con un protocollo appropriato**, è **più efficace** dello screening basato sulla citologia nel prevenire i tumori invasivi del collo dell'utero

aumento di effetti indesiderati, qualora presente, è comunque limitato

# HTA report italiano: il protocollo

- No invio diretto in colposcopia, ma **triage**. Il metodo attualmente raccomandabile è la **citologia**.
- L'intervallo di screening dopo un test HPV primario negativo deve essere di **almeno 5 anni**.
- Lo screening basato sul test HPV non deve iniziare prima dei 30/35 anni di età.
- Solo test per il DNA di HPV oncogeni **validati clinicamente**.
- **Non aggiungere la citologia in parallelo.**

# HTA report italiano: Costo e valutazione economica

- I **costi** complessivi dello screening basato sul test HPV ogni 5 anni sono **inferiori** a quelli di uno screening citologico convenzionale ogni 3 anni.
- Il costo per singolo round è leggermente superiore.

# Conclusioni: HTA report italiano

## Aspetti organizzativi

Citologia e test HPV devono essere **centralizzati**: maggiore qualità  
minori costi

Si raccomanda l'esecuzione del test HPV in un **numero limitato di laboratori** di riferimento, anche a scopo di **monitoraggio** e valutazione **dell'attività spontanea**.

Lo screening con il test HPV implica **problemi organizzativi** legati alla necessità di **triage**, alla **complessità dei protocolli** ed alla **riconversione** delle attività di lettura della **citologia**.

# Conclusioni: HTA report italiano

## Impatto sociale, etico e legale

La **comunicazione dell'esito** del test HPV alle donne, in particolare se **positive**, è un ulteriore punto cruciale per ridurre, oltre all'impatto emotivo, i possibili rischi sia che la donna ricorra a **modalità inappropriate di gestione** sia di **perdita al follow-up**.

Lo sforzo maggiore deve essere orientato alla **formazione** sia degli **operatori sanitari interni** all'organizzazione del programma, sia delle **componenti esterne**, in particolare ginecologi privati e medici di medicina generale.

# Quali ulteriori evidenze dai progetti pilota?

- Fattibilità e impatti organizzativi
- Adesione all'invito
- Adesione al protocollo (in particolare HP+/cito-)
- Citologia di triage nella pratica
- Dati secondo round
- Costi dei diversi modelli organizzativi

## Donne che hanno effettuato il Test HPV come test primario nel 2011

REGIONE	PROGRAMMA	Donne screenate con Test HPV come Test Primario
VENETO	VENEZIANA	2116
VENETO	ALTA PADOVANA	9514
VENETO	PADOVA	4982
VENETO	ESTE	6711
VENETO	ROVIGO	8801
VENETO	ADRIA	4758
VENETO	ROMAG	9095
LOMBARDIA	VALLECAMONICA	6938
PIEMONTE	TORINO	12050
PROV AUT TRENTO	TRENTO	1935
EMILIA ROMAGNA	REGGIO EMILIA	6240
UMBRIA	UMBRIA	3800
ABRUZZO	AVEZZANO	3773
ABRUZZO	LANCIANO	11869
ABRUZZO	TERAMO	7839
	<b>ITALIA</b>	<b>100421</b>

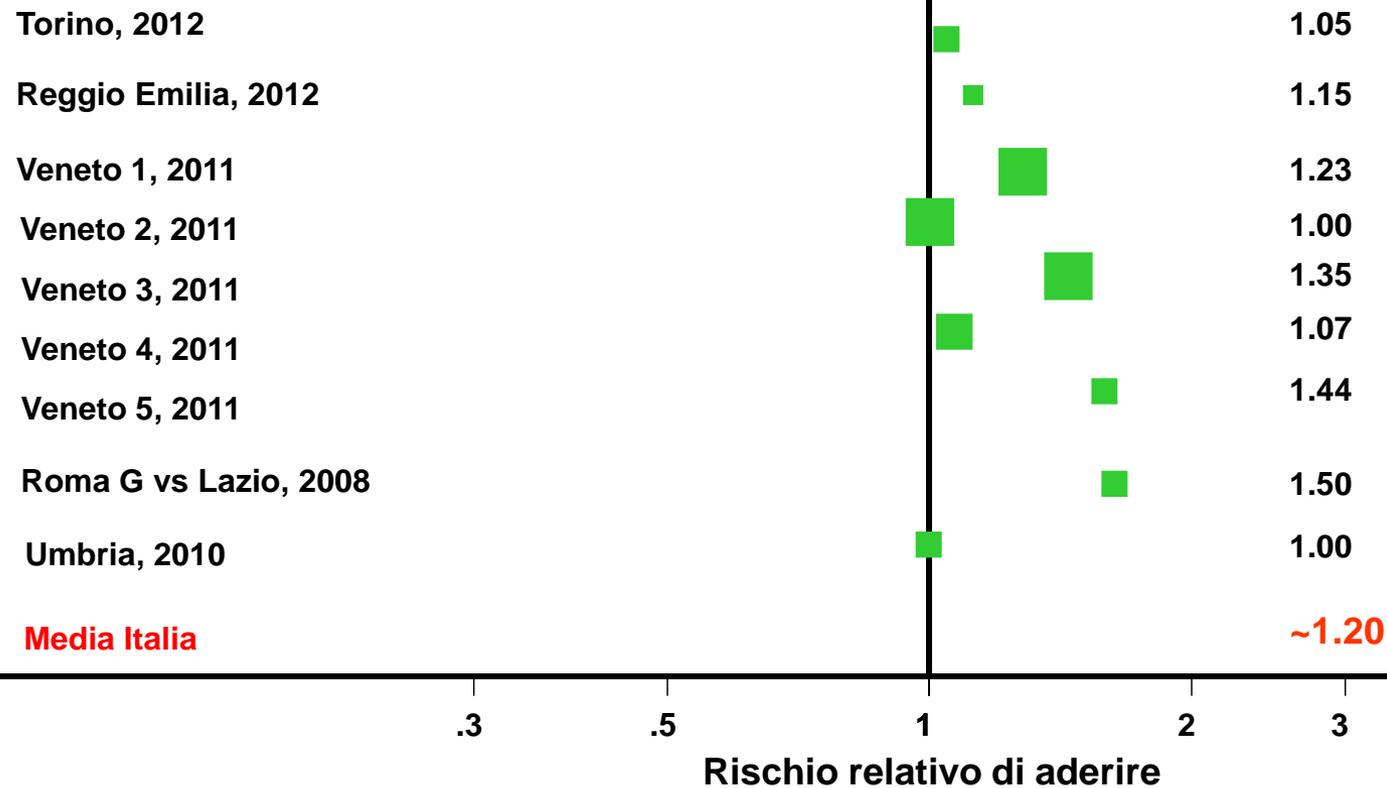
# Adesione: HPV vs Pap

Pilota

RR

← Pap best

HPV best →



# Compliance al protocollo: Adesione richiamo HPV 1 anno

Pilota

RR

← Pap best

HPV best →



Media Italia

>80%

50% 75% 100%  
% aderenti

# Triage citologico: referral rate e invio a 1 anno

<b>CENTRE</b>	<b>HPV+</b>	<b>ASCUS+ in HPV+</b>	<b>Invio in colpo</b>	<b>invio a 1 anno</b>
<b>Torino (a)</b>	<b>5.6%</b>	<b>38.8%</b>	<b>2,2</b>	<b>3,4%</b>
<b>Trento (a)</b>	<b>4.1%</b>	<b>36.9%</b>	<b>1,5</b>	<b>2,6%</b>
<b>Reggio Emilia (a)</b>	<b>6.4%</b>	<b>20.1%</b>	<b>1,3</b>	<b>5,1%</b>
<b>Total pilot 1 (a)</b>	<b>5.4%</b>	<b>33.4%</b>	<b>1.8</b>	<b>3,6%</b>
<b>Val Camonica (b)</b>	<b>8.8%</b>	<b>46.7%</b>	<b>4.1</b>	<b>4,7%</b>
<b>Ferrara (b)</b>	<b>9.9%</b>	<b>44.5%</b>	<b>4.4</b>	<b>5,5%</b>
<b>Veneto (b)</b>	<b>6.7%</b>	<b>42,4%</b>	<b>2,8</b>	<b>3,9%</b>
<b>Firenze (b)</b>	<b>9.4%</b>	<b>28.7%</b>	<b>2,7</b>	<b>6,7%</b>
<b>Roma G (b)</b>	<b>6.8%</b>	<b>30.0%</b>	<b>2,0</b>	<b>4,8%</b>

a: età 35-64 yrs    b: età 25-64 yrs

Dati da Ronco, Confortini

# Carico di colposcopie: persistenza HPV+ a 1 anno

Pilota

RR

← Pap best

HPV best →



Media Italia

53%

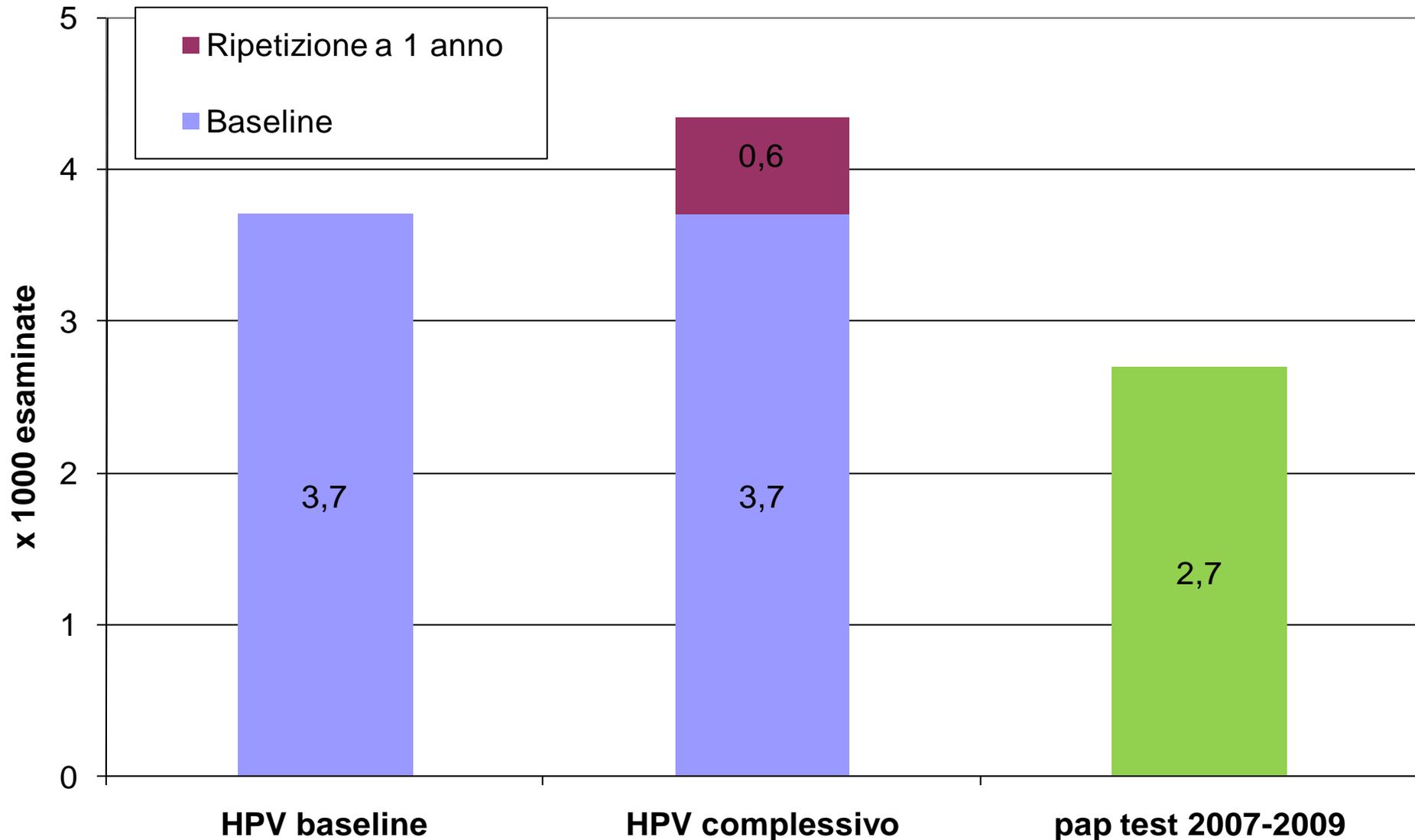
25%

50%

75%

% HPV+

# Tasso di identificazione per CIN2+ al baseline e complessivo



# Positive predictive value and detection rate of CIN2+ period 1

	<b>HPV</b>	<b>cytology</b>	<b>RR</b>
<b>ASC-US</b>	7.8% (5)	2.3% (5)	3.5 (0.6-39.6)
<b>LSIL</b>	7.5%(13)	6.2%(5)	1.2 (0.3-4.6)
<b>HSIL</b>	79.3%(23)	83.3% (20)	1.0 (0.1-3.0)
<b>ASC-H</b>	52.9%(9)	58.3%(7)	0.9 (0.1-4.9)
<b>All Cytologies ≥ASCUS</b>	52 <b>18.1%</b> ( 13.6-22.5)	35 <b>14.83%</b> (10.3-19.6)	<b>1.1</b> (0.73-1.7)
<b>HPV double positive</b>	14 <b>6.2%</b> (3.1-9.3)		
<b>Total</b>	67 <b>11.7%</b> (9.1-14.4)		<b>0.6</b> (0.5-1.2)
<b>Detection Rate Per 1000 screened women</b>	<b>3.9</b>	<b>2.4</b>	<b>1.6</b>

# PPV for CIN2+ of cytology $\geq$ ASC-US among HPV positive women by centre and period

	<b>Period 1</b>	<b>Period 2</b>	<b>Ratio (1 vs.2 )</b>
<b>Torino</b>	<b>19.2% (46)</b>	<b>26.32 %(30)</b>	<b>0.73 (0.49-1.09)</b>
<b>Reggio Emilia</b>	<b>12.6% (6)</b>	<b>21.4 %(3)</b>	<b>0.68 (0.17-2.04)</b>

**PROGETTO PILOTA DI ESTE  
SECONDO ROUND CON TEST HPV  
(primi risultati)**

Donne invitate: 669

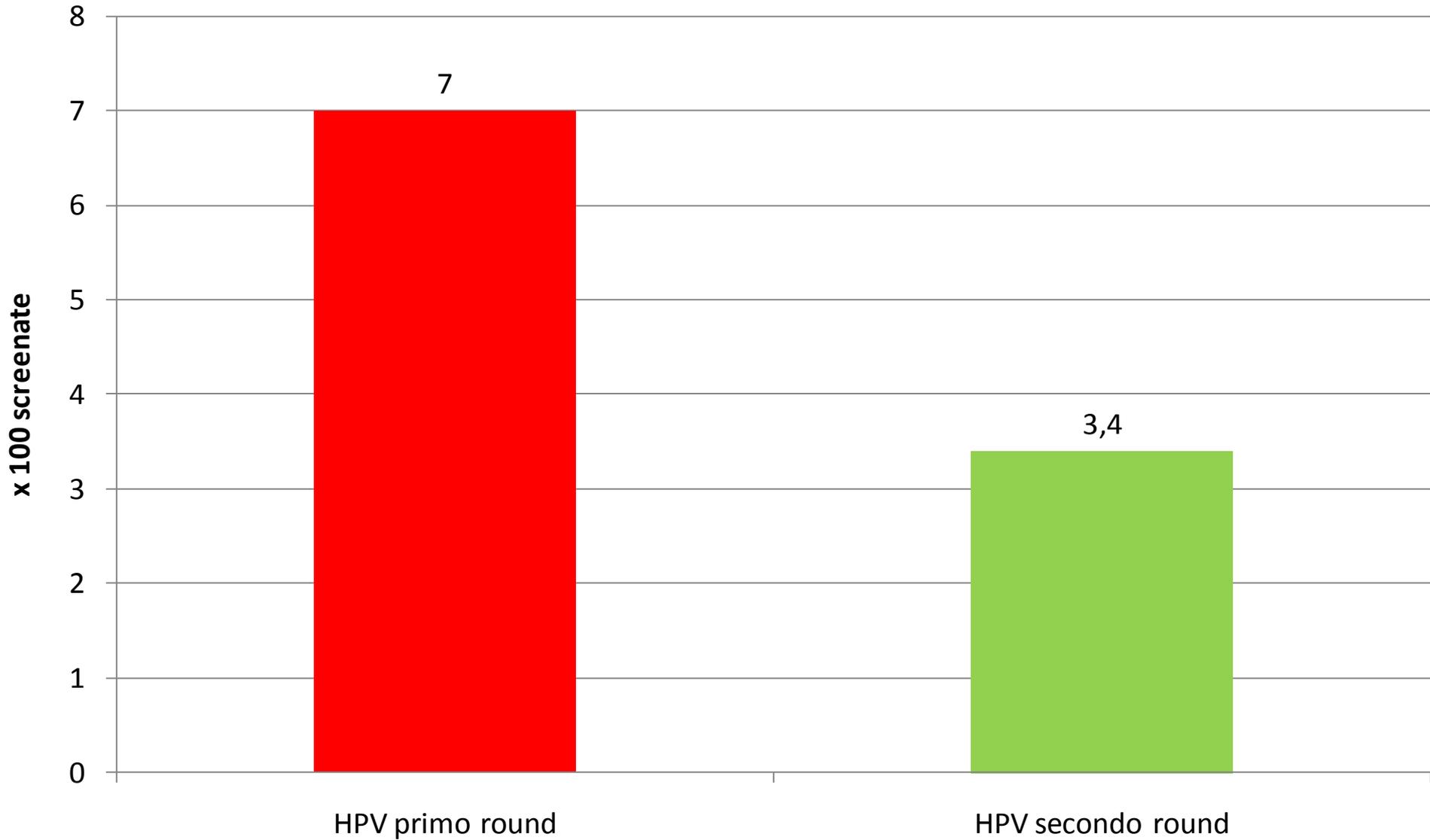
Donne screenate: 378

HPV+: 13

HPV+ pap+: 4

CIN2+: 0

# Positività al test HPV



# Le evidenze dai piloti

- Programmi fattibili e sostenibili
- Maggiore adesione in quasi tutti i contesti
- Molto variabile la compliance al richiamo ad 1 anno
- Pap test di triage + sensibile e = specificità di Pap test I° livello
- Modesto sovraccarico della colposcopia se si adotta intervallo 3aa
- Basso VPP del doppio HPV+ a 1 anno

Grazie per l'attenzione

[paolo.giorgirossi@ausl.re.it](mailto:paolo.giorgirossi@ausl.re.it)