

Introduzione del test HPV  
come test primario di  
screening secondo la DGR 23  
aprile 2013 n. 21-5705

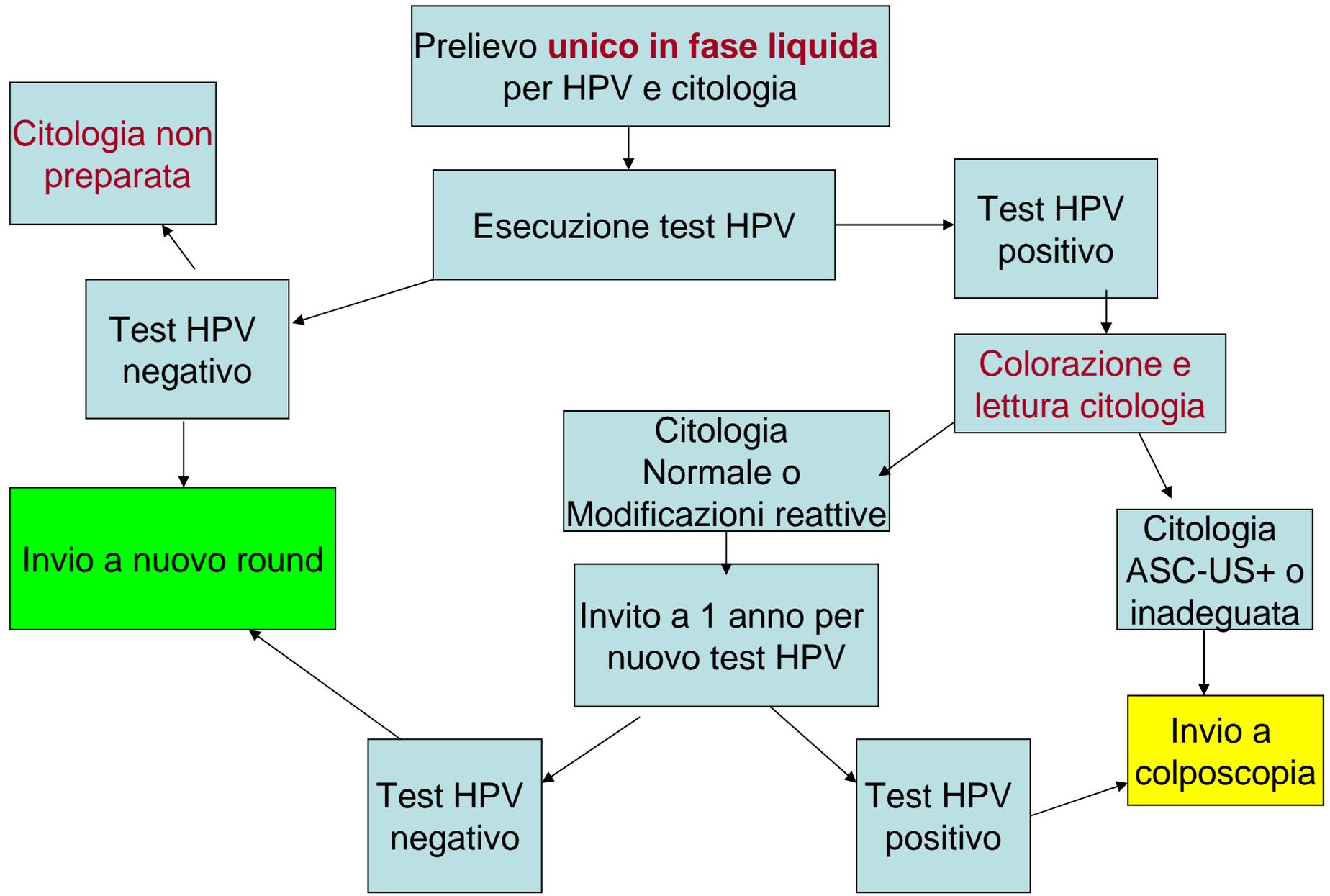
Guglielmo Ronco

# Processo valutazione/implementazione screening cervicale con HPV

- Trial randomizzati
- Studi pilota
- Rapporto italiano Health Technology Assessment  Documento Sintesi Osservatorio Nazionale Screening   
Documento Ministero alle Regioni   
DGR Regione Piemonte 23 aprile 2013 n. 21-5705
- Analisi pooled trial randomizzati europei

# Punti cruciali screening basato su test HPV in Piemonte

- Donne di età 30-64 anni (25-29 citologia)
- Intervalli di 5 anni per le donne con test di screening negativo
- Solo test HPV come test primario di screening
- Triage citologico



## Trial Randomizzati HPV vs. Citologia che hanno pubblicato dati su due round di screening.

<b>Studio</b>	<b>Età</b>	<b>Trst primario braccio sper.</b>	<b>Gestione donne HPV+</b>	<b>Test primario braccio conv.</b>	<b>Intervallo screening negative</b>	<b>Gestione Rounds 2+</b>	<b># donne (rapporto rand)</b>
<b>Swedescreen</b>	<b>29-38</b>	<b>HPV e Citol. conv.</b>	<b>Triage Citologico</b>	<b>Citol. conv.</b>	<b>3 aa</b>	<b>Tutte come convenzionale round 1</b>	12,527 (1:1)
<b>POBASCAM</b>	<b>29-61</b>	<b>HPV e Citol. conv.</b>	<b>Triage Citologico</b>	<b>Citol. conv.</b>	<b>5 aa</b>	<b>Tutte come sperimentale round 1</b>	44,489 (1:1)
<b>ARTISTIC</b>	<b>20-60</b>	<b>HPV e LBC</b>	<b>Triage Citologico</b>	<b>LBC</b>	<b>3 aa</b>	<b>Come braccio corrispondente round 1</b>	25,078 (3:1)
<b>NTCC</b>	<b>25-60</b>	<b>Fase1:HPV 4 LBC Fase 2: solo HPV</b>	<b>Colposcopia (triage citologico in fase 1 età 25- 34)</b>	<b>Citol. conv.</b>	<b>3 aa</b>	<b>Tutte come convenzionale round 1</b>	94,730 (1:1)

# STUDIO NTCC

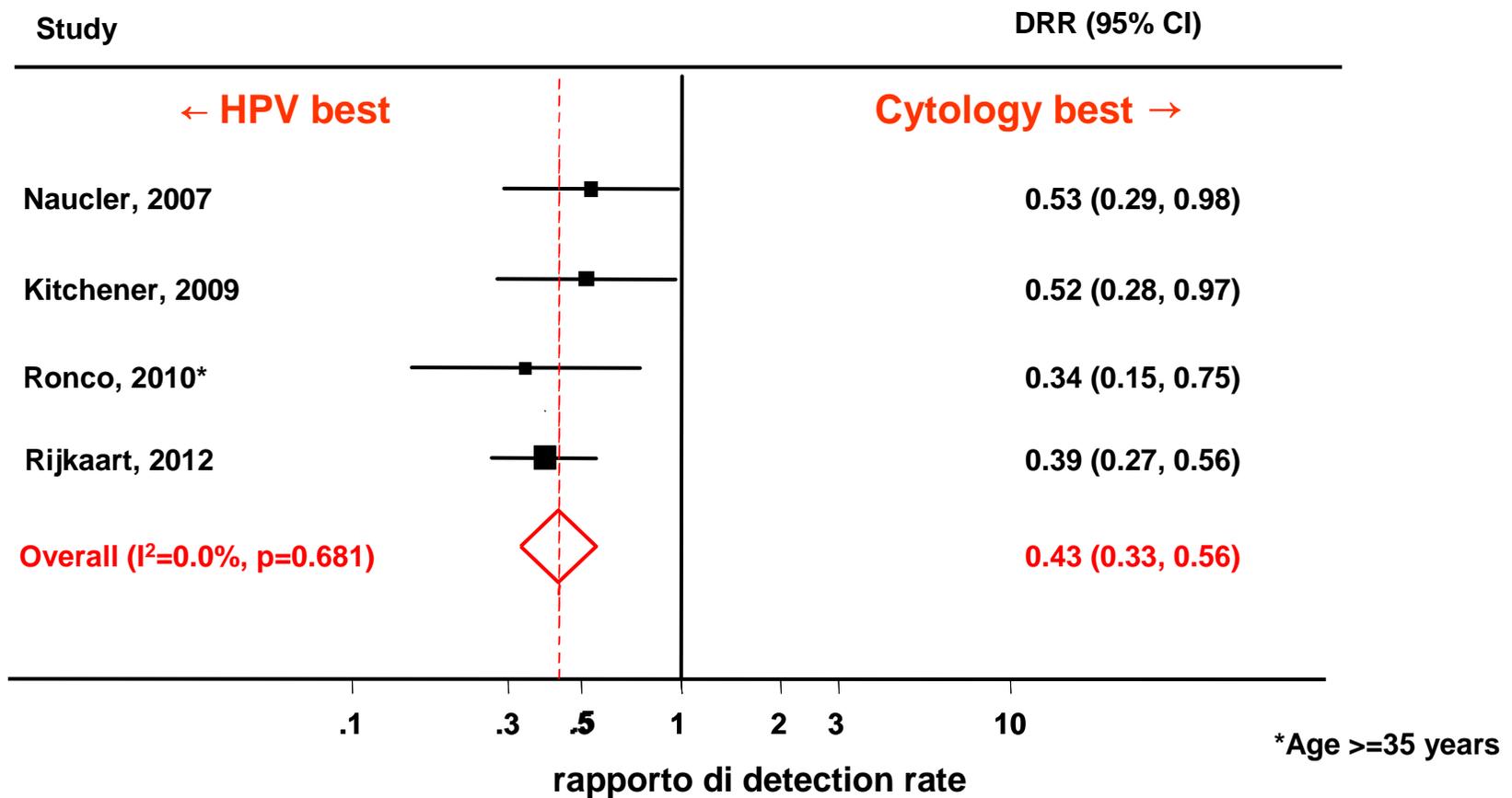
## DONNE 35-60

### CIN2 o 3 o AIS INDIVIDUATI PER FASE

	Donne reclutate (invitate a round 2)	screening round1 N (%)	screening round2 N (%)	Totale entrambi i round N (%)
<b>Braccio HPV</b>	34430 (33733)	<b>206</b> (0.60%)	<b>16</b> (0.05%)	<b>222</b> (0.64%)
<b>Braccio Citologia</b>	34405 (34202)	<b>101</b> (0.29%)	<b>32</b> (0.09%)	<b>133</b> (0.39%)
<b>RR (95%CI)</b>		<b>2.03</b> (1.60-2.57)	<b>0.51</b> (0.28-0.93)	<b>1.66</b> (1.34-2.06)
<b>P eterogeneità tra fasi</b>		<b>0.70</b>	<b>0.15</b>	<b>0.90</b>

Ronco et al. Lancet Oncol 2010 modif.

# Incidenza relativa di CIN3+ dopo un 1<sup>mo</sup> round di screening con HPV vs citologia



- Riduzione CIN3 nel braccio HPV in round 2 (dopo aumento casi identificati a round 1) significa che lo screening basato su test HPV permette di identificare lesioni persistenti prima che con la citologia.
- Quindi maggiore probabilità di trattare precancri prima dell'invasione ed attesa maggiore efficacia.
- Riduzione simile in tutti i trial malgrado protocolli differenti. Quindi attesa efficacia simile.

# Follow-up trial randomizzati

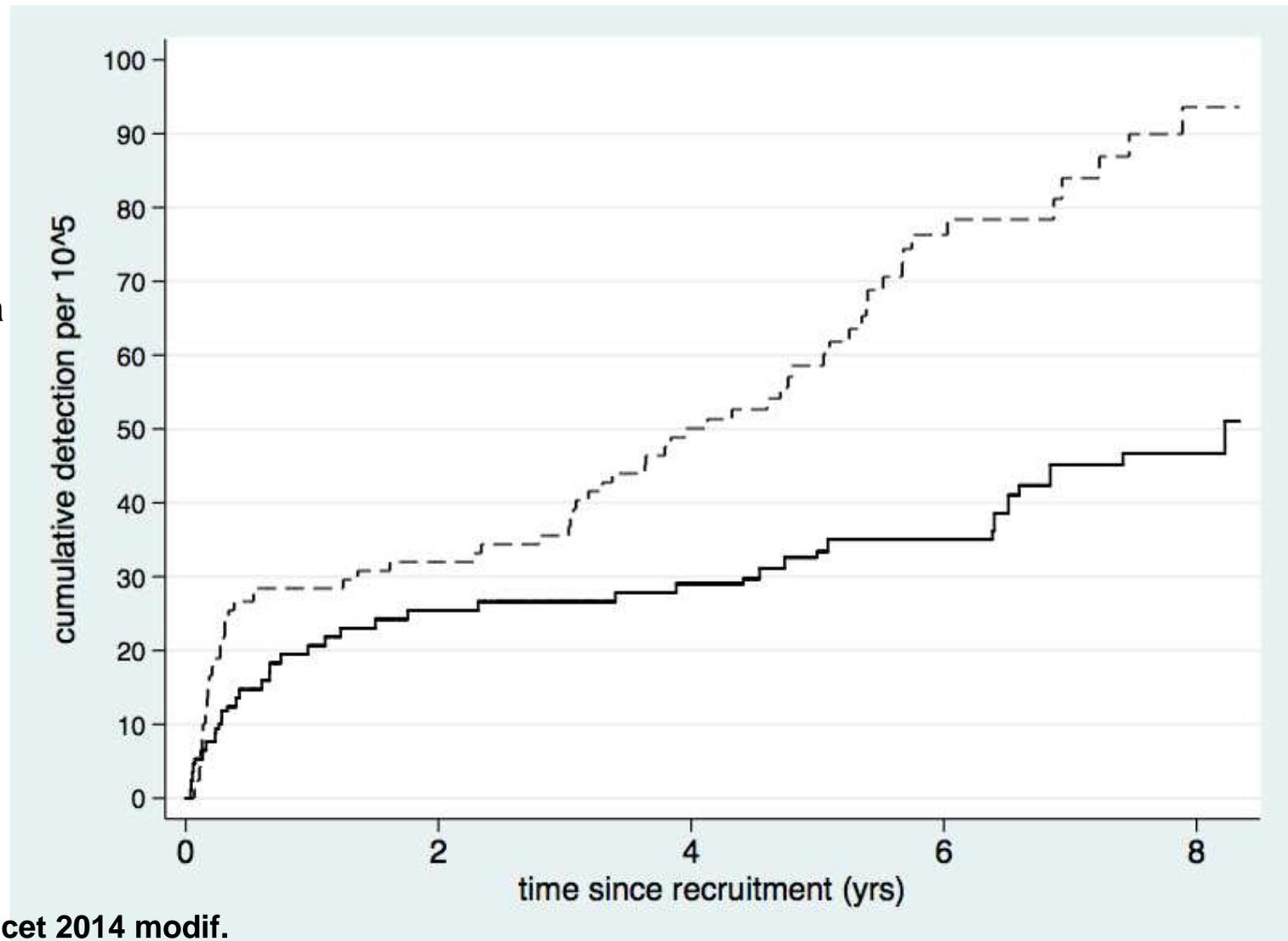
- 176,464 donne arruolate
- Mediana follow-up 6.5 aa
- 1,214,415 anni-persona di osservazione
- 107 carcinomi invasivi identificati

## Analisi pooled dei 4 trial randomizzati

### Incidenza cumulativa di ICC per braccio. Tutte le donne reclutate

Linee piene:  
braccio HPV.

Linee  
tratteggiate:  
braccio citologia



Ronco et al. Lancet 2014 modif.

## Incidenza relativa standardizzata per studio (RR) di ICC con screening basato su HPV vs. citologia per intervallo dal reclutamento

	Tutte le donne randomizzate		
	Complessivo	≤2.5 anni dal reclutamento	>2.5 anni dal reclutamento
<b>RR Pooled (effetti fissi)</b>	<b>0.60</b> (0.40-0.89)	<b>0.79</b> (0.46-1.36)	<b>0.45</b> (0.25-0.81)
<b>I<sup>2</sup> (eterogeneità tra studi)</b>	<b>0.0%</b> (p=0.52)	<b>12.3%</b> (p=0.33)	<b>56.8%</b> (p=0.074)

## Proporzione di donne che hanno fatto biopsie per braccio e studio e rapporto HPV/citologia

	No (%) di donne che hanno avuto biops		rapporto (95%CI)
	Braccio oCitologia	Braccio HPV	
NTCC	1127 (2.4)	2538 (5.4)	2.24 (2.09-2.39)
POBASCAM	1533 (7.0)	1535 (7.0)	1.01 (0.94-1.08)
Swedescreen	701 (11.2)	675 (10.8)	0.97 (0.87-1.07)
ARTISTIC	528 (8.6)	1716 (9.3)	1.08 (0.97-1.19)
<b>RR Pooled (effetti fissi)</b>			<b>1.35 (1.30-1.40)</b>
<b>I2 (p eterogeneità tra studi)</b>			<b>99.1% (p&lt;0.0001)</b>
<b>RR Pooled (effetti fissi) escluso NTCC</b>			<b>1.02 (0.97-1.07)</b>
<b>I2 (p eterogeneità tra studi) escluso NTCC</b>			<b>30.7% (p=0.236)</b>

## Valore predittivo positivo per CIN2+ e CIN3+ al 1° round di screening basato su HPV vs. citologia secondo il protocollo di screening con HPV

	Co-testing (cito+HPV)			Solo HPV		
	Studio	CIN2+	CIN3+	Studio	CIN2+	CIN3+
Triage	<b>POBASCAM</b>	0.95	1.03	<b>Finlandia</b>	1.34 (1.04 - 1.72)	1.22 (0.78 - 1.92)
	<b>ARTISTIC</b>	0.98	1.15			
	<b>NTCC fase1 età 25-34</b>	0.55 (0.37-0.82)	0.24 (0.13-0.45)			
Invio Diretto	<b>NTCC f1 età 35-60</b>	0.40 (0.23-0.66)	0.34 (0.21-0.54)	<b>NTCC f2 età 25-34</b>	0.89 (0.55-1.44)	0.66 (0.31-1.40)
				<b>NTCC f2 età 35-60</b>	0.80 (0.55-1.18)	0.86 (0.49-1.52)

## Accuratezza relativa per CIN2+ & CIN3+ con hrHPV DNA vs. citologia vs. combinazione di citologia & hr HPV DNA

Comparison <sup>□</sup>	Outcome <sup>□</sup>	Relative sensitivity <sup>□</sup>		Range <sup>□</sup>	Relative specificity <sup>□</sup>		Range <sup>□</sup>	Nb. of studies <sup>□</sup>
HC2/cyto·(ASCUS+) <sup>□</sup>	CIN2+ <sup>□</sup>	1.23 <sup>□</sup>	(1.14-1.33) <sup>□</sup>	0.87-2.25 <sup>□</sup>	0.97 <sup>□</sup>	(0.96-0.98) <sup>□</sup>	0.86-1.10 <sup>□</sup>	22/20 <sup>□</sup>
HC2/cyto·(ASCUS+)** <sup>□</sup>	□	1.34 <sup>□</sup>	(1.17-1.52) <sup>□</sup>	1.05-2.25 <sup>□</sup>	0.97 <sup>□</sup>	(0.96-0.98) <sup>□</sup>	0.93-1.01 <sup>□</sup>	11/10 <sup>□</sup>
HC2/cyto·(LSIL+) <sup>□</sup>	□	1.38 <sup>□</sup>	(1.25-1.52) <sup>□</sup>	1.04-2.35 <sup>□</sup>	0.91 <sup>□</sup>	(0.90-0.92) <sup>□</sup>	0.67-1.03 <sup>□</sup>	17/15 <sup>□</sup>
HC2/cyto·(ASCUS/LSIL+) <sup>□</sup>	□	1.27 <sup>□</sup>	(1.17-1.35) <sup>□</sup>	0.87-2.93 <sup>□</sup>	0.95 <sup>□</sup>	(0.93-0.96) <sup>□</sup>	0.67-1.10 <sup>□</sup>	27/23 <sup>□</sup>
PCR/cyto·(ASCUS+) <sup>□</sup>	□	1.25 <sup>□</sup>	(1.08-1.45) <sup>□</sup>	0.75-3.57 <sup>□</sup>	0.97 <sup>□</sup>	(0.94-1.00) <sup>□</sup>	0.86-1.08 <sup>□</sup>	9/7 <sup>□</sup>
PCR/cyto·(LSIL+) <sup>□</sup>	□	1.61 <sup>□</sup>	(0.84-3.09) <sup>□</sup>	0.82-5.10 <sup>□</sup>	0.92 <sup>□</sup>	(0.89-0.95) <sup>□</sup>	0.89-1.00 <sup>□</sup>	3 <sup>□</sup>
HC2/cyto·(ASCUS+) <sup>□</sup>	CIN3+ <sup>□</sup>	1.21 <sup>□</sup>	(1.10-1.33) <sup>□</sup>	0.97-2.12 <sup>□</sup>	0.98 <sup>□</sup>	(0.97-0.99) <sup>□</sup>	0.90-1.10 <sup>□</sup>	14/12 <sup>□</sup>
HC2/cyto·(ASCUS+)** <sup>□</sup>	□	1.27 <sup>□</sup>	(1.07-1.51) <sup>□</sup>	1.00-2.12 <sup>□</sup>	0.98 <sup>□</sup>	(0.97-0.99) <sup>□</sup>	0.98-1.00 <sup>□</sup>	7/5 <sup>□</sup>
HC2/cyto·(LSIL+) <sup>□</sup>	□	1.37 <sup>□</sup>	(1.21-1.54) <sup>□</sup>	0.97-2.32 <sup>□</sup>	0.93 <sup>□</sup>	(0.92-0.95) <sup>□</sup>	0.84-1.03 <sup>□</sup>	11/10 <sup>□</sup>
Cyto·(ASC+)&HC2/Cyto·(ASCUS+) <sup>□</sup>	CIN2+ <sup>□</sup>	1.41 <sup>□</sup>	(1.36-1.48) <sup>□</sup>	1.06-2.30 <sup>□</sup>	0.94 <sup>□</sup>	(0.93-0.94) <sup>□</sup>	0.89-0.96 <sup>□</sup>	12 <sup>□</sup>
Cyto·(ASC+)&HC2/Cyto·(ASCUS+) <sup>□</sup>	CIN3+ <sup>□</sup>	1.26 <sup>□</sup>	(1.22-1.30) <sup>□</sup>	1.02-2.18 <sup>□</sup>	0.92 <sup>□</sup>	(0.91-0.93) <sup>□</sup>	0.89-0.95 <sup>□</sup>	9/8 <sup>□</sup>
Cyto·(ASCUS+)&HC2/HC2 <sup>§</sup> <sup>□</sup>	CIN2+ <sup>□</sup>	1.05 <sup>□</sup>	(1.03-1.06) <sup>□</sup>	1.02-1.19 <sup>□</sup>	0.96 <sup>□</sup>	(0.95-0.99) <sup>□</sup>	0.81-0.99 <sup>□</sup>	11 <sup>□</sup>
Cyto·(ASCUS+)&HC2/HC2 <sup>□</sup>	CIN3+ <sup>□</sup>	1.04 <sup>□</sup>	(1.03-1.05) <sup>□</sup>	1.02-1.17 <sup>□</sup>	0.93 <sup>□</sup>	(0.92-0.95) <sup>□</sup>	0.81-0.99 <sup>□</sup>	9/8 <sup>□</sup>

# Rischio di carcinoma invasivo dopo test iniziale negativo (HPV- in braccio HPV e citologia- in braccio citologia)

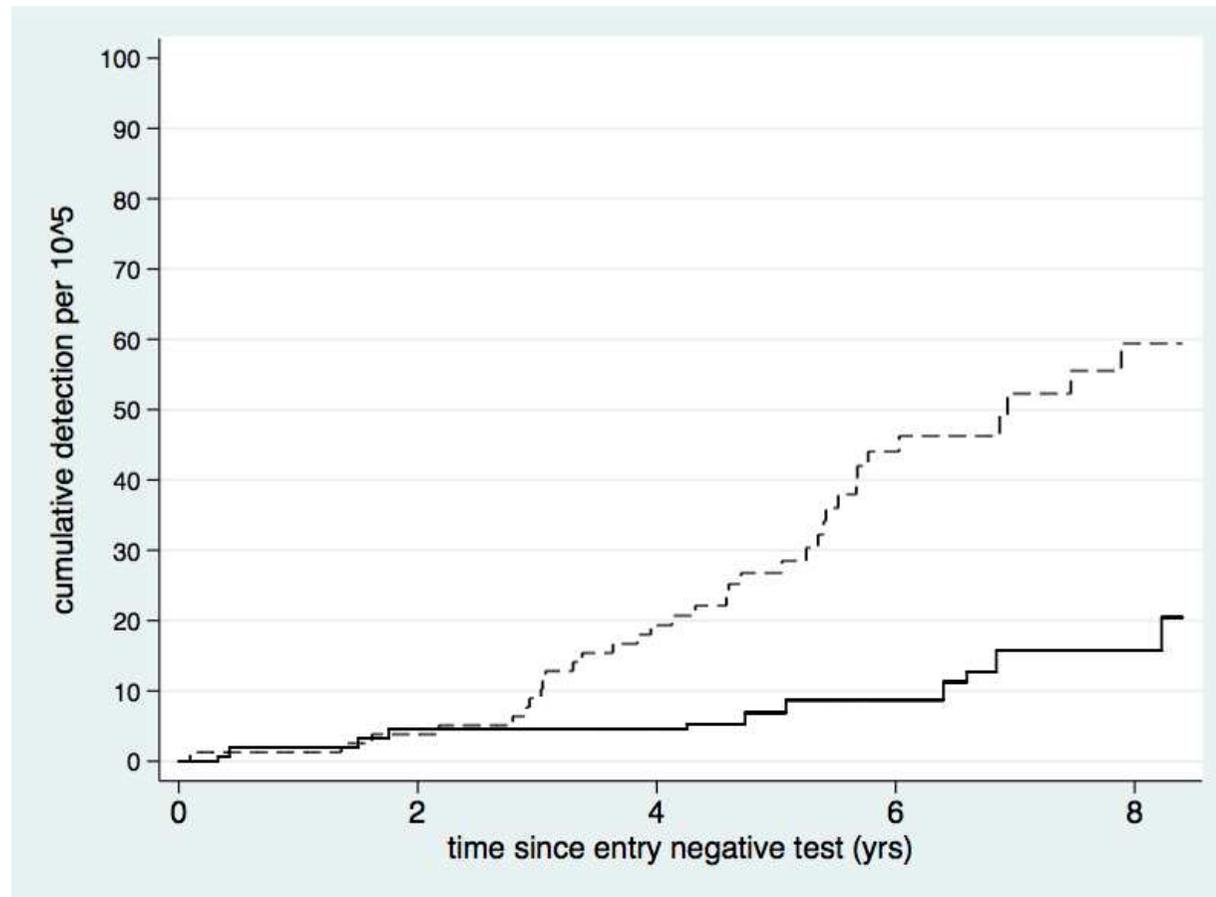
Linee piene:  
braccio HPV.

Linee  
tratteggiate:  
braccio citologia

RR Pooled

0.30 (0.15-0.60)

$p_{het.}$  0.23



	3.5 anni	5.5 anni
<b>citologia</b>	15.4 (CI 7.9-27.0)	36.0 (23.2-53.5)
<b>HPV</b>	4.6 (1.1-12.1)	8.7 (3.3-18.6)

observations censored 2.5 yrs after CIN2 or CIN3 detection, if any

**Ronco et al. Lancet 2013 modif.**

# STUDIO NTCC DONNE 25-34aa

## INDIVIDUAZIONE DI CIN2 PER FASE

	Donne arruolate (invitate a round 2)	screening round1 N (%)	screening round2 N (%)	Totale entrambi i round N (%)
<b>Braccio HPV</b>	12939 (12338)	<b>126</b> (0.97%)	<b>8</b> (0.07%)	<b>134</b> (1.04%)
<b>Braccio Citologia</b>	12596 (12483)	<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>P eterogeneità tra fasi</b>		<b>0.65</b>	<b>0.66</b>	<b>0.60</b>

## Incidenza relativa standardizzata per studio (RR) di ICC con screening basato su HPV vs. citologia per età al reclutamento

	<b>&lt;30<sup>\$</sup></b>	<b>30-34</b>	<b>35-49</b>	<b>≥50</b>
<b># casi</b>	<b>5</b>	<b>20</b>	<b>59</b>	<b>25</b>
<b>RR</b>	<b>0.98</b> <b>(0.19-5.20)</b>	<b>0.36</b> <b>(0.14-0.94)</b>	<b>0.64</b> <b>(0.37-1.10)</b>	<b>0.68</b> <b>(0.30-1.52)</b>
<b>p eterogeneità tra studi</b>	<b>0.0%</b> <b>(p=0.34)</b>	<b>7.2%</b> <b>(p=0.36)</b>	<b>0.0%</b> <b>(p=0.55)</b>	<b>36.5%</b> <b>(p=0.21)</b>

\$ esclusi soggetti di POBASCAM e Swedescreen

**p eterogeneità effetto HPV tra età 30-34 e 35+ : 0.13**

**Ronco et al. Lancet 2014**

# Conclusioni f.u. trial randomizzati

- Screening basato su HPV ha efficacia 60-70% maggiore che citologia (non semplicemente diagnosi anticipata) nel prevenire Ca invasivi cervice.
- Effetto su efficacia di usare o no HPV come test primario molto maggiore che variabilità di efficacia (se esistente) tra differenti protocolli con HPV. Al contrario costi maggiori con invio diretto. Quindi raccomandabili HPV da solo come test primario e triage citologico.
- Inizio screening con HPV raccomandabile a 30 anni
- Raccomandabili intervalli di 5 anni tra test HPV negativi.

# ORGANIZZAZIONE

- Inviti e prelievi in ogni Dipartimento di Diagnosi Precoce.
- Esecuzione test HPV e citologia di triage centralizzata in due poli: Torino e Borgomanero (economie di scala, qualità)
- Colposcopie, istologie e trattamenti in ogni Dipartimento (nuovo protocollo)

## Referral Rate, VPP e DR - TORINO

		PERIODO 1		PERIODO 2		P braccio x periodo
		Assoluto	Relativo a citologia	Assoluto	Relativo a citologia	
HPV+ e cito+	Referral rate	<b>2.1%</b>	<b>1.39</b> (1.14 - 1.70)	<b>1.3%</b>	<b>0.97</b> (0.78 - 1.19)	<b>0.013</b>
	VPP (CIN2+)	<b>20.4%</b>	<b>0.81</b> (0.56 - 1.17)	<b>34.6%</b>	<b>1.33</b> (0.96 - 1.84)	<b>0.046</b>
	DR (CIN2+)	<b>4.2</b>	<b>1.1</b> (0.71 - 1.62)	<b>4.5</b>	<b>1.3</b> (0.88 - 1.92)	<b>0.500</b>
Doppio HPV+	Referral rate	<b>1.8%</b> (58% persistono positive)		<b>2.2%</b> (62% persistono positive)		
	VPP (CIN2+)	<b>6.7%</b>		<b>3.5%</b>		<b>0.086*</b>
	DR (CIN2+)	<b>1.2</b>	<b>0.30</b> (0.17 - 0.55)	<b>0.7</b>	<b>0.22</b> (0.11 - 0.43)	<b>0.482*</b>
Tot	Referral rate	<b>3.9%</b>	<b>2.59</b> (2.16 - 3.11)	<b>3.4%</b>	<b>2.61</b> (2.19 - 3.12)	<b>0.965</b>
	VPP (CIN2+)	<b>14.1%</b>	<b>0.56</b> (0.39 - 0.80)	<b>15.0%</b>	<b>0.57</b> (0.41 - 0.80)	<b>0.935</b>
	DR (CIN2+)	<b>5.4</b>	<b>1.4</b> (0.93 - 2.03)	<b>5.2</b>	<b>1.5</b> (1.04 - 2.21)	<b>0.713</b>

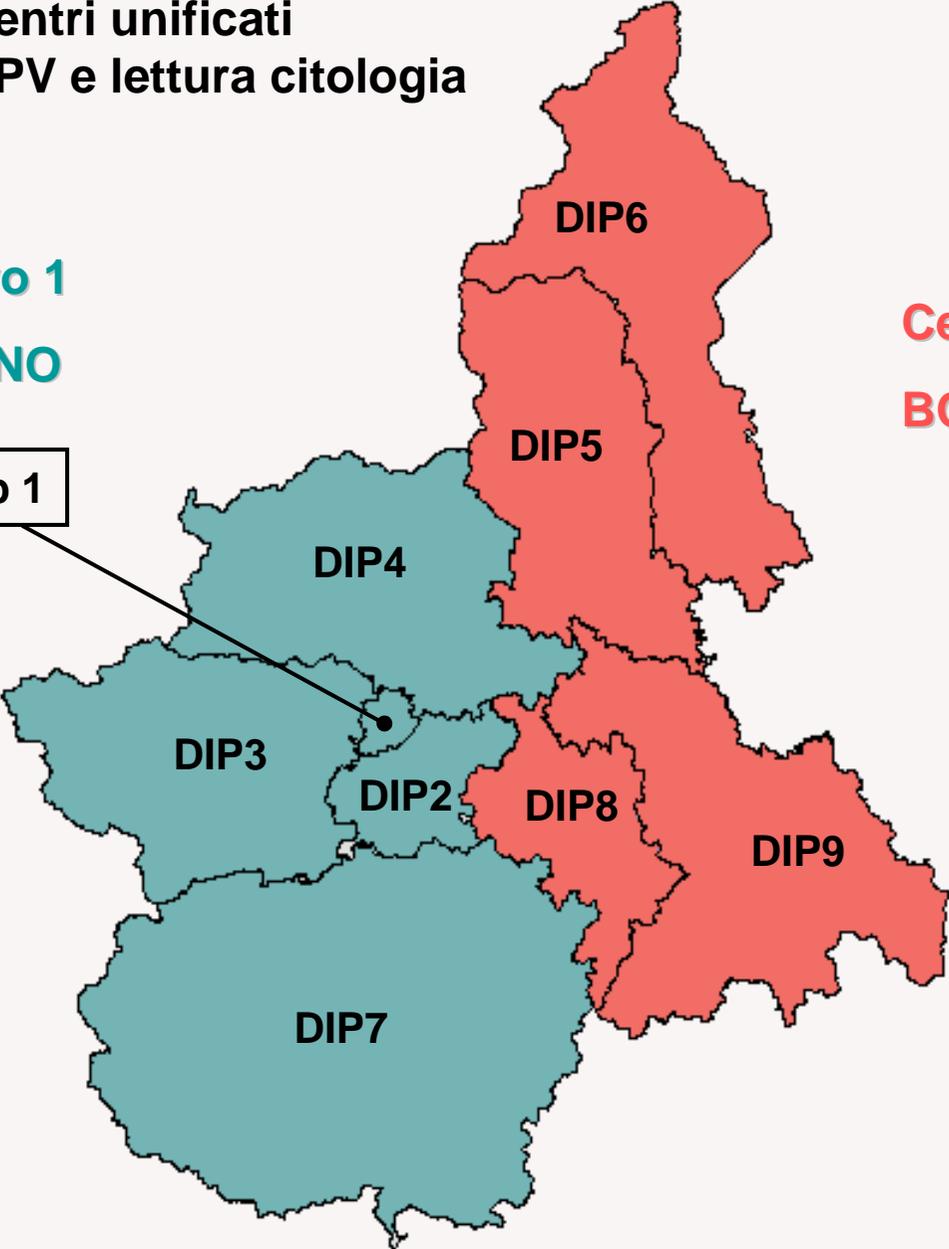
\*differenza tra periodi

**Bacini di utenza centri unificati  
esecuzione test HPV e lettura citologia  
di triage**

**Centro 1  
TORINO**

**Centro 2  
BORGOMANERO**

**Dip 1**



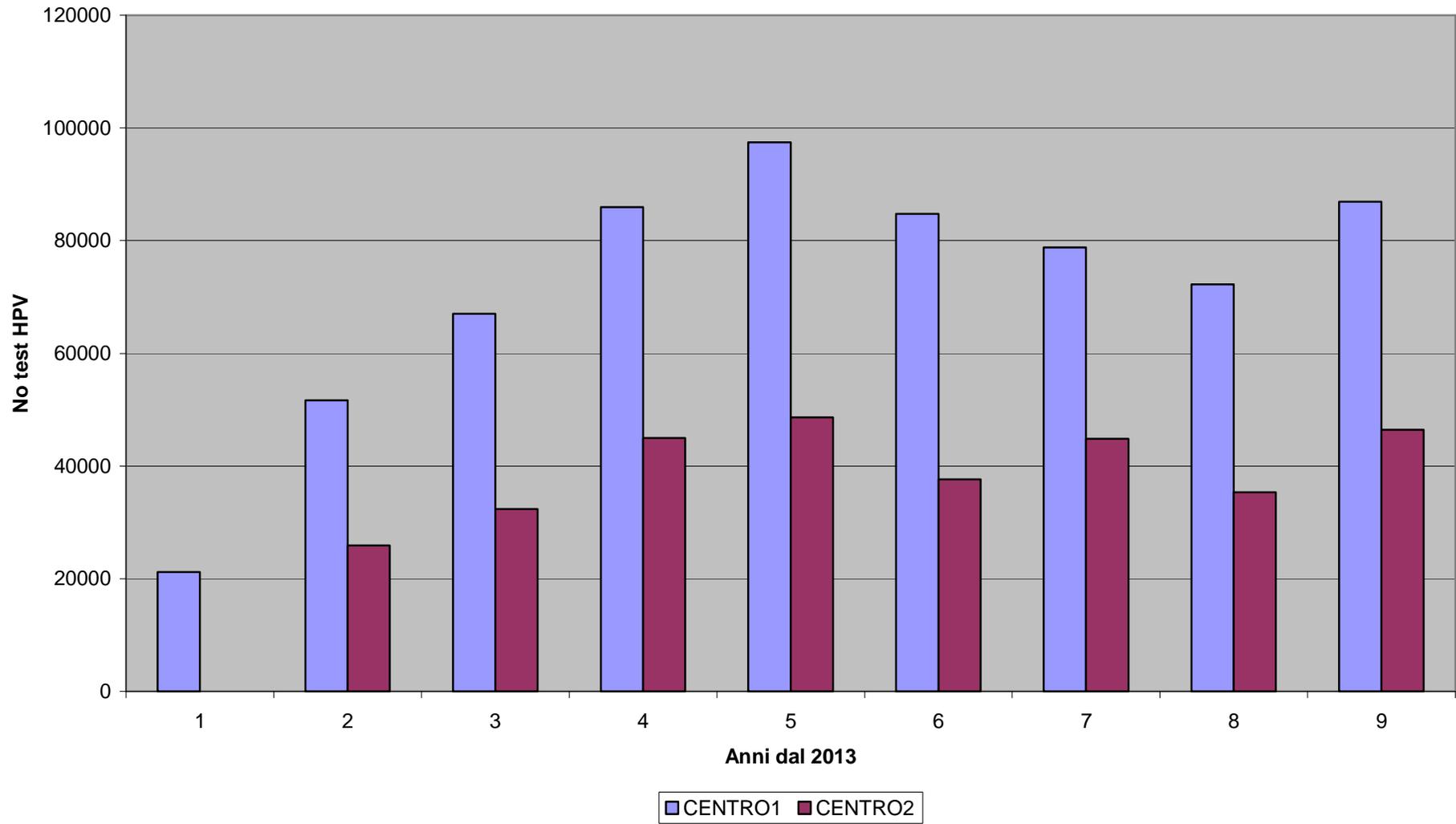
# PROGRESSIONE ATTIVAZIONE

- Necessario ridurre variazioni attività con passaggio da intervallo triennale ad intervallo quinquennale.
- Ogni Dipartimento parte indipendentemente ma **tutto insieme**.
- Invitate a fare HPV entro ogni dipartimento:
  - 1° anno 40%
  - 2° anno 50%
  - 3° anno 60%

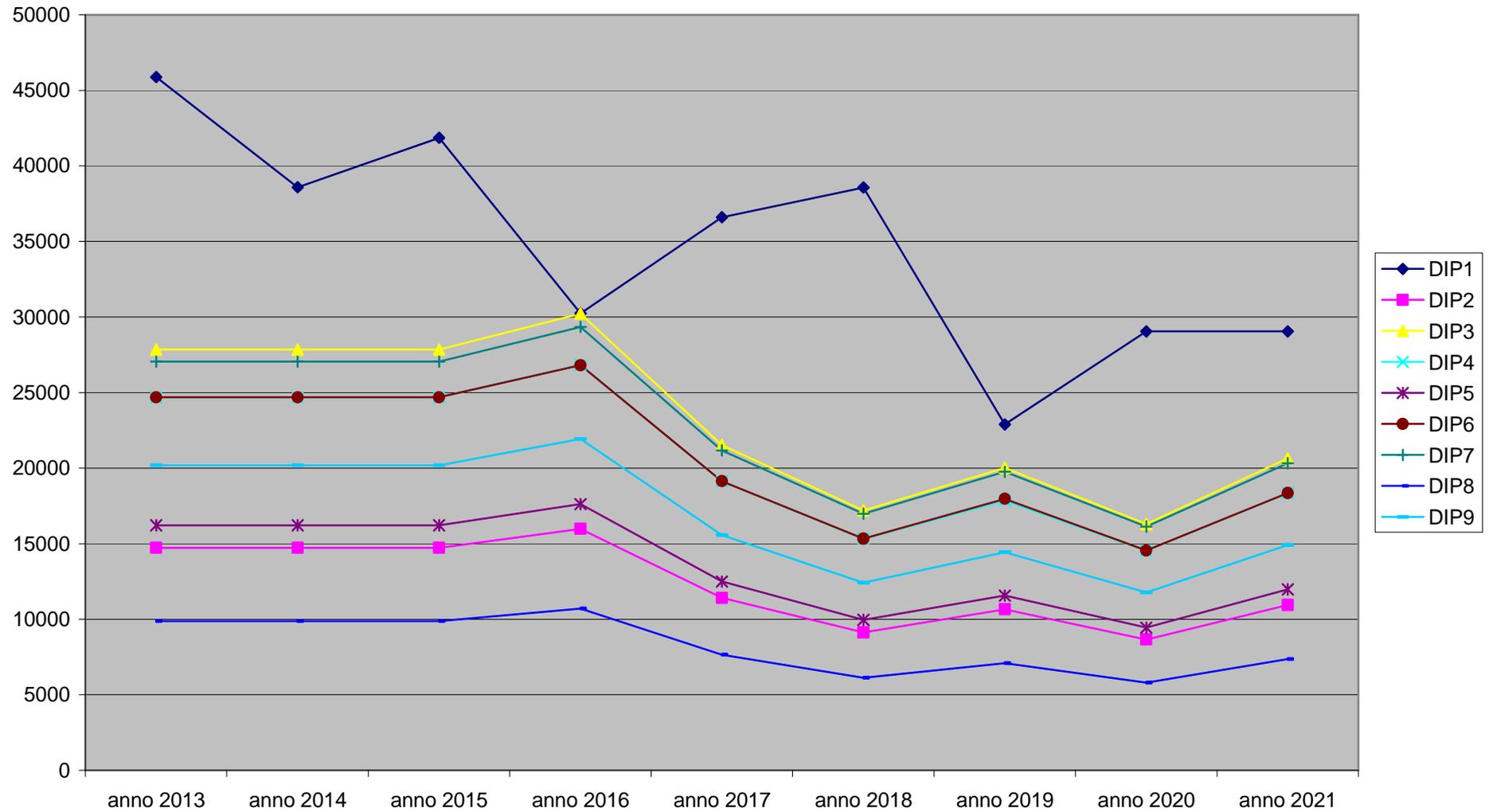
- Donne che fanno l'ultimo test entro programma organizzato (in base all'età) tutte invitate a fare HPV.
- Per le altre assegnazione individuale casuale all'invito a fare citologia o HPV.

- Donne che hanno fatto **citologia** reinvitate dopo **3 anni**
- Donne che hanno fatto **HPV** reinvitate dopo **5 anni**
- Donne **non aderenti** ad invito per **HPV** reinvitate dopo **2 anni**.
- Da **4° anno** invitate **tutte** a fare **HPV**.

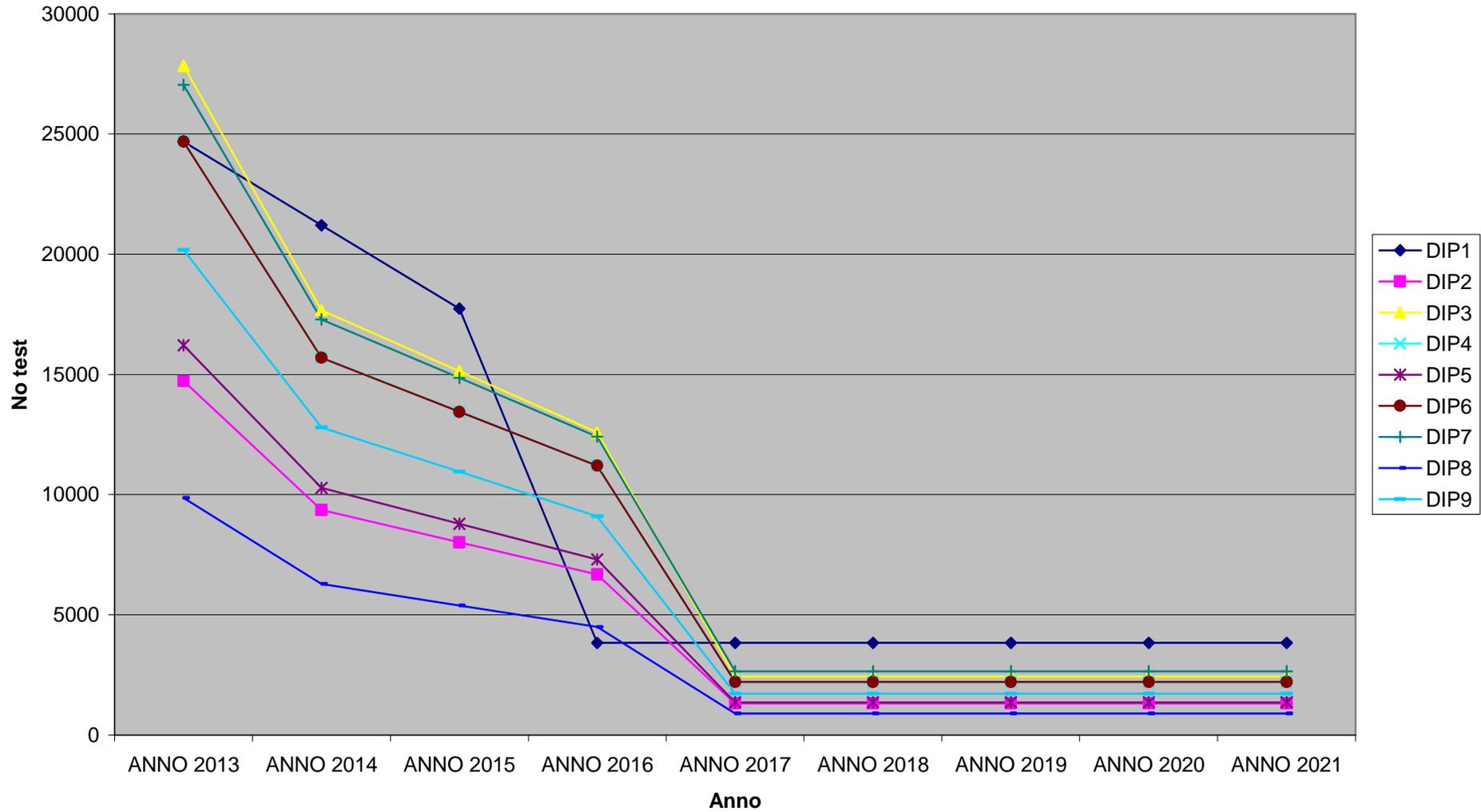
Numero atteso di test HPV per centro ed anno



Prelievi previsti per anno e dipartimento



Numero atteso di citologici primari per anno e dipartimento



# Test HPV

- Espletata gara appalto strumentazione e kit per test HPV (Torino per Regione).
- Assegnata a Quiagen (HC2) ~5 euro/test (senza IVA).
- Elevata automazione. Sistema QuiaSymphony per estrazione DNA da mezzo di trasporto citologia liquida
- Installazione nuove apparecchiature completata a Torino (Gen 2014), in corso a Borgomanero

# SISTEMA INFORMATICO

- Utilizza sistema già attivo a Torino per progetto pilota. Modifiche fatte:
- Sistema inviti (vedi progressione)
- Gestione prelievi
  - Uso citologia liquida (per distretti afferenti a primo centro ThinPrep)
  - Codice a barre per identificazione campioni LBC.
- Interfaccia con sistemi automatizzati di lettura

