

Le basi scientifiche del passaggio al test HPV come test primario di screening e dei protocolli di applicazione

Guglielmo Ronco

DGR 21 Apr 2013 n. 21-1705

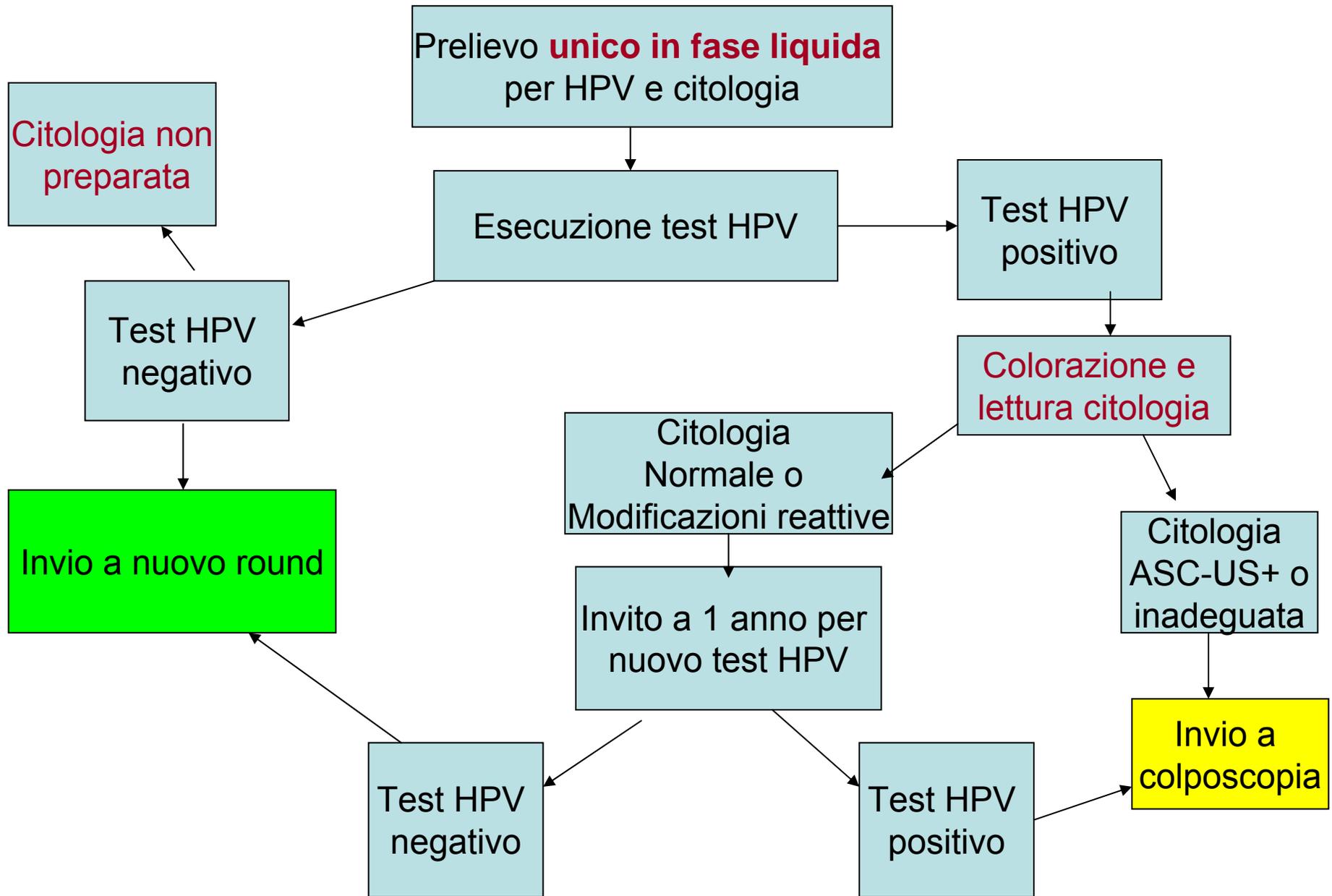
- Introduzione del test per la ricerca di DNA di HPV come test primario per lo screening del cervicocarcinoma
- Progressivamente entro 5 anni
- Protocollo
- Centralizzazione esecuzione test HPV e citologia di triage in 2 centri (Torino e Borgomanero)
- Indicatori e standard (mandato a gruppo regionale)
- Nuovo tariffario

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.

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

STUDIO NTCC

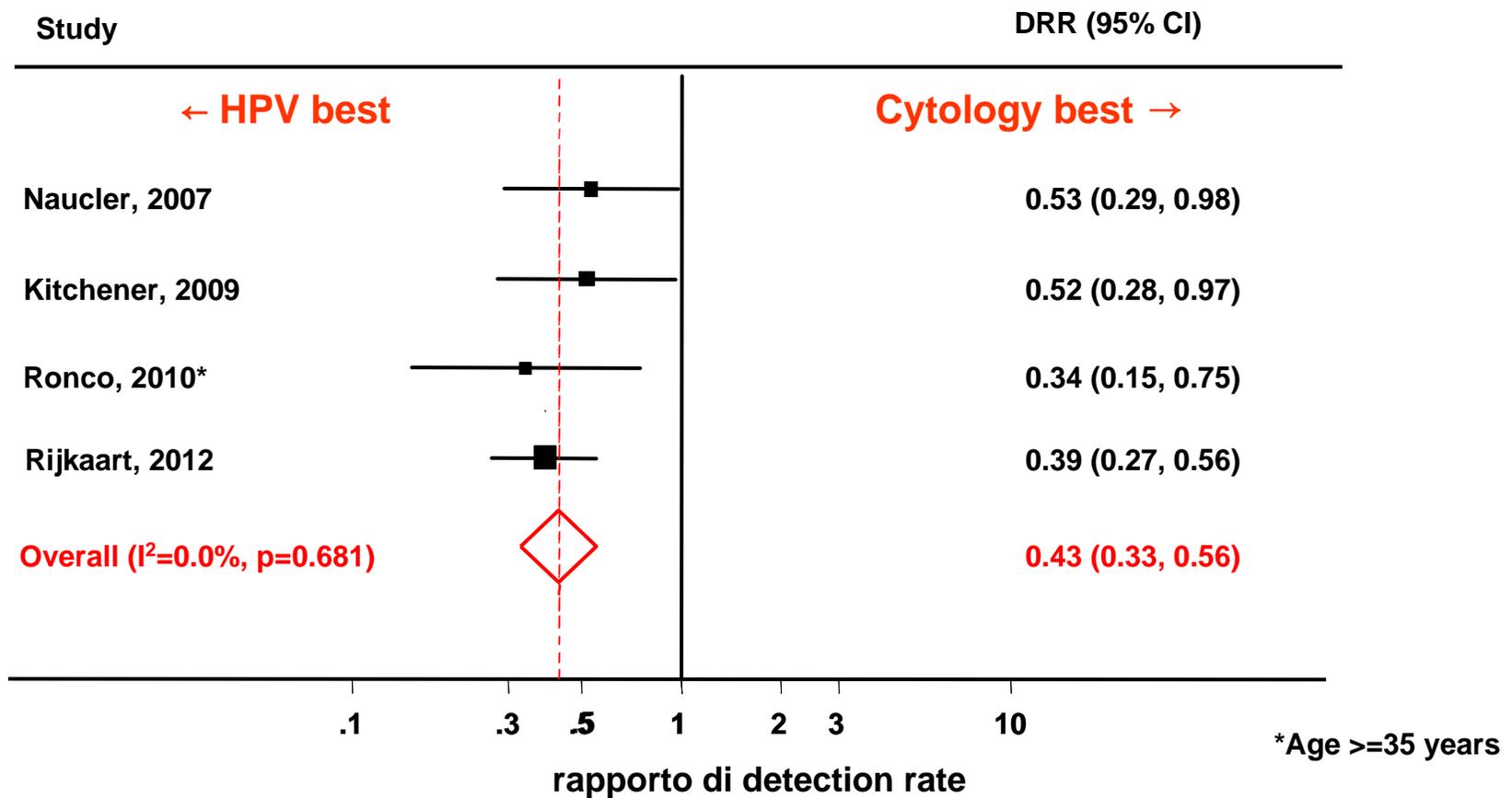
DONNE 35-60

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 (%)
Braccio HPV	34430 (33733)	206 (0.60%)	16 (0.05%)	222 (0.64%)
Braccio Citologia	34405 (34202)	101 (0.29%)	32 (0.09%)	133 (0.39%)
RR (95%CI)		2.03 (1.60-2.57)	0.51 (0.28-0.93)	1.66 (1.34-2.06)
P eterogeneità tra fasi		0.70	0.15	0.90

Ronco et al. Lancet Oncol 2010 modif.

Incidenza relativa di CIN3+ dopo un 1^{mo} 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

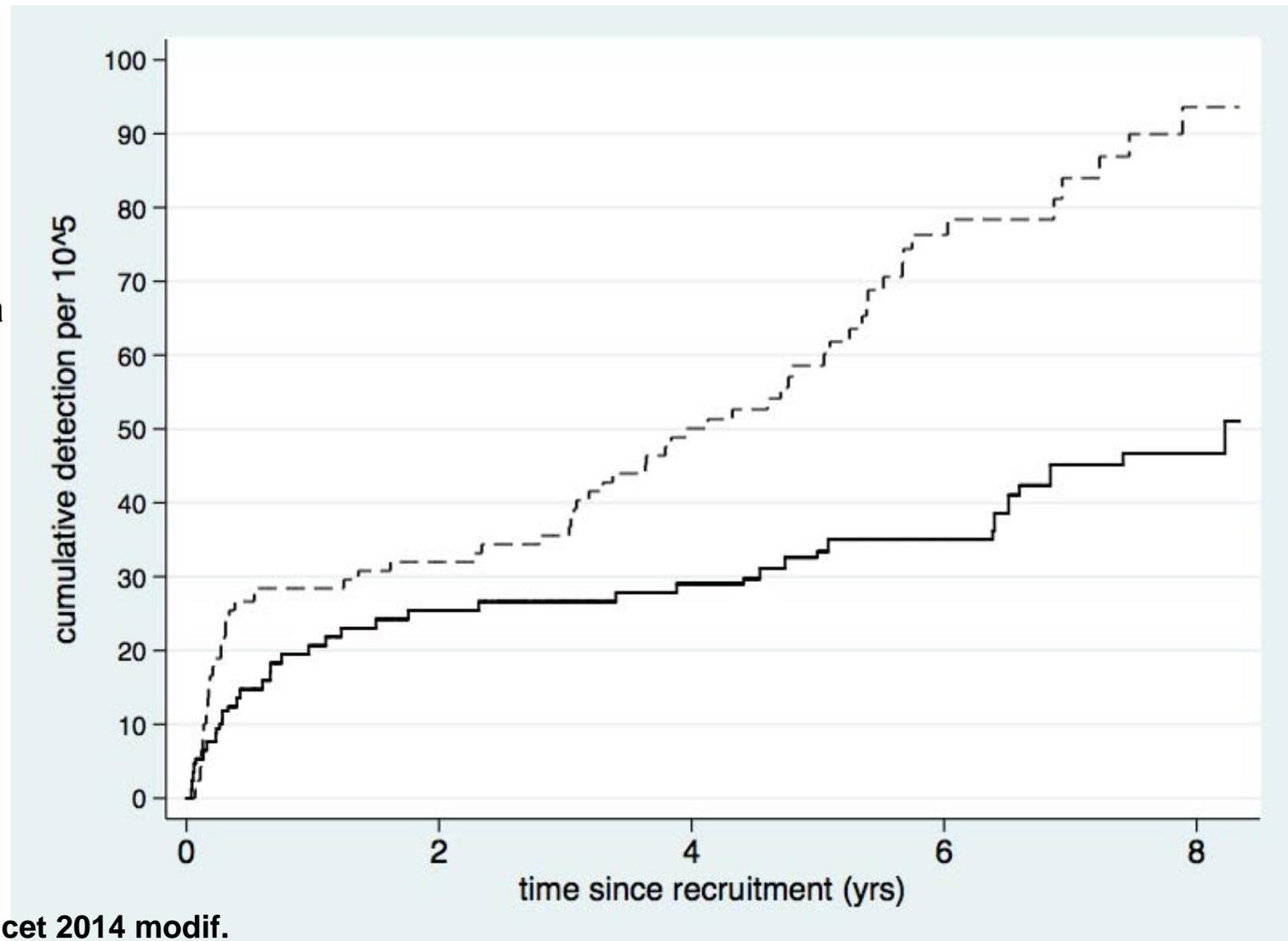
- 176,464 donne arruolate
- Mediana follow-up 6.5 aa
- 1,214,415 anni-persona di osservazione
- 107 carcinomi invasivi identificati

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
RR Pooled (effetti fissi)	0.60 (0.40-0.89)	0.79 (0.46-1.36)	0.45 (0.25-0.81)
I² (eterogeneità tra studi)	0.0% (p=0.52)	12.3% (p=0.33)	56.8% (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)
RR Pooled (effetti fissi)			1.35 (1.30-1.40)
I2 (p eterogeneità tra studi)			99.1% (p<0.0001)
RR Pooled (effetti fissi) escluso NTCC			1.02 (0.97-1.07)
I2 (p eterogeneità tra studi) escluso NTCC			30.7% (p=0.236)

Ronco et al. Lancet 2014 modif.

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	POBASCAM	0.95	1.03	Finlandia	1.34 (1.04 - 1.72)	1.22 (0.78 - 1.92)
	ARTISTIC	0.98	1.15			
	NTCC fase1 età 25-34	0.55 (0.37-0.82)	0.24 (0.13-0.45)			
Invio Diretto	NTCC f1 età 35-60	0.40 (0.23-0.66)	0.34 (0.21-0.54)	NTCC f2 età 25-34	0.89 (0.55-1.44)	0.66 (0.31-1.40)
				NTCC f2 età 35-60	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 [□]	Outcome [□]	Relative sensitivity [□]		Range [□]	Relative specificity [□]		Range [□]	Nb. of studies [□]
HC2/cyto·(ASCUS+) [□]	CIN2+ [□]	1.23 [□]	(1.14-1.33) [□]	0.87-2.25 [□]	0.97 [□]	(0.96-0.98) [□]	0.86-1.10 [□]	22/20 [□]
HC2/cyto·(ASCUS+)** [□]	□	1.34 [□]	(1.17-1.52) [□]	1.05-2.25 [□]	0.97 [□]	(0.96-0.98) [□]	0.93-1.01 [□]	11/10 [□]
HC2/cyto·(LSIL+) [□]	□	1.38 [□]	(1.25-1.52) [□]	1.04-2.35 [□]	0.91 [□]	(0.90-0.92) [□]	0.67-1.03 [□]	17/15 [□]
HC2/cyto·(ASCUS/LSIL+) [□]	□	1.27 [□]	(1.17-1.35) [□]	0.87-2.93 [□]	0.95 [□]	(0.93-0.96) [□]	0.67-1.10 [□]	27/23 [□]
PCR/cyto·(ASCUS+) [□]	□	1.25 [□]	(1.08-1.45) [□]	0.75-3.57 [□]	0.97 [□]	(0.94-1.00) [□]	0.86-1.08 [□]	9/7 [□]
PCR/cyto·(LSIL+) [□]	□	1.61 [□]	(0.84-3.09) [□]	0.82-5.10 [□]	0.92 [□]	(0.89-0.95) [□]	0.89-1.00 [□]	3 [□]
HC2/cyto·(ASCUS+) [□]	CIN3+ [□]	1.21 [□]	(1.10-1.33) [□]	0.97-2.12 [□]	0.98 [□]	(0.97-0.99) [□]	0.90-1.10 [□]	14/12 [□]
HC2/cyto·(ASCUS+)** [□]	□	1.27 [□]	(1.07-1.51) [□]	1.00-2.12 [□]	0.98 [□]	(0.97-0.99) [□]	0.98-1.00 [□]	7/5 [□]
HC2/cyto·(LSIL+) [□]	□	1.37 [□]	(1.21-1.54) [□]	0.97-2.32 [□]	0.93 [□]	(0.92-0.95) [□]	0.84-1.03 [□]	11/10 [□]
Cyto·(ASC+)&HC2/Cyto·(ASCUS+) [□]	CIN2+ [□]	1.41 [□]	(1.36-1.48) [□]	1.06-2.30 [□]	0.94 [□]	(0.93-0.94) [□]	0.89-0.96 [□]	12 [□]
Cyto·(ASC+)&HC2/Cyto·(ASCUS+) [□]	CIN3+ [□]	1.26 [□]	(1.22-1.30) [□]	1.02-2.18 [□]	0.92 [□]	(0.91-0.93) [□]	0.89-0.95 [□]	9/8 [□]
Cyto·(ASCUS+)&HC2/HC2 [§] [□]	CIN2+ [□]	1.05 [□]	(1.03-1.06) [□]	1.02-1.19 [□]	0.96 [□]	(0.95-0.99) [□]	0.81-0.99 [□]	11 [□]
Cyto·(ASCUS+)&HC2/HC2 [□]	CIN3+ [□]	1.04 [□]	(1.03-1.05) [□]	1.02-1.17 [□]	0.93 [□]	(0.92-0.95) [□]	0.81-0.99 [□]	9/8 [□]

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

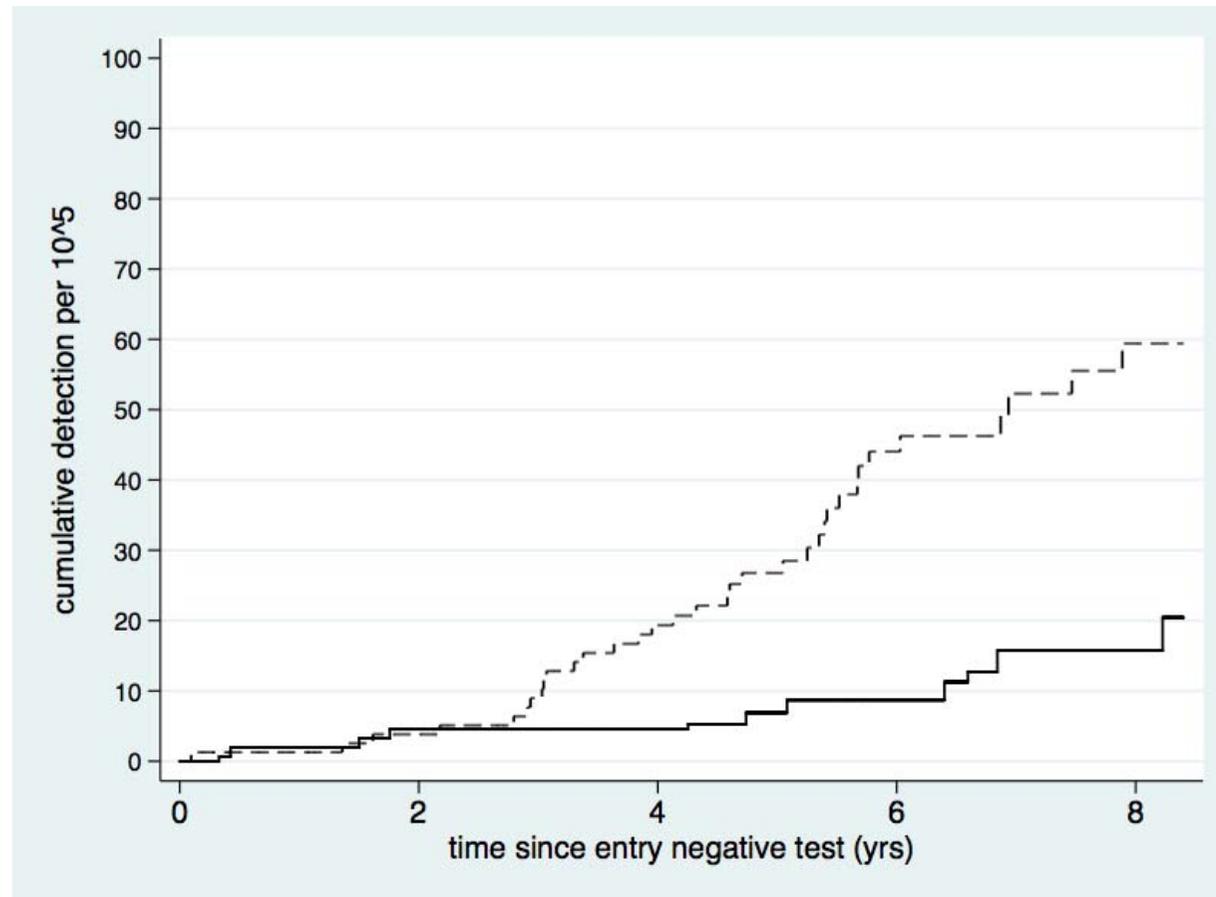
Linee piene:
braccio HPV.

Linee
tratteggiate:
braccio citologia

RR Pooled

0.30 (0.15-0.60)

$p_{het.}$ 0.23



	3.5 anni	5.5 anni
citologia	15.4 (CI 7.9-27.0)	36.0 (23.2-53.5)
HPV	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 (%)
Braccio HPV	12939 (12338)	126 (0.97%)	8 (0.07%)	134 (1.04%)
Braccio Citologia	12596 (12483)	27 (0.21%)	15 (0.12%)	42 (0.33%)
RR (95%CI)		4.54 (3.00-6.88)	0.55 (0.23-1.29)	3.11 (2.20-4.39)
P eterogeneità tra fasi		0.65	0.66	0.60

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

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

\$ esclusi soggetti di POBASCAM e Swedescreen

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

Ronco et al. Lancet 2013

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.

PILOTA HPV TORINO

Adesione all'invito

Inviti fino al 30 aprile 2013

Centro	Inviti HPV	Adesione HPV	Inviti citologia	Adesione citologia	RR (95%CI)
Torino	74986	39782 (53.1%)	63747	32695 (51.3%)	1.04 (1.03-1.05)

Adesione e risultato della ripetizione a 1 anno

	periodo 1	periodo 2
Adesione alla ripetizione a 1 anno	395/463 85.3 (82.1 – 88.5)	480/564 85.1 (82.2 – 88.0)
Donne HPV positive alla ripetizione del test a 1 anno	227/395 57.5 (52.6 – 62.3)	301/480 62.7 (58.4 – 67.0)

Conclusioni 1 pilota

- Compliance significativamente aumentata anche se di poco
- Positive HPV stabilmente ~6%
- Adesione alla ripetizione del test HPV dopo un anno abbastanza elevata, stabilmente superiore all'85% (notevole impegno nei solleciti)

Conclusioni 2 pilota

- Sapere che la donna è HPV positiva influenza l'interpretazione della citologia. Iniziale forte aumento delle LSIL con aumento dell'invio in colposcopia per sole alterazioni citologiche e riduzione del VPP.
- Successivamente, dopo feed-back, nel braccio HPV proporzione di donne con citologia ASC-US+ inferiore al braccio citologia (riduzione ASC-US) e VPP corrispondente aumentato
- Comunque clearance HPV a 1 anno limitata (~40% vs. 60% atteso) e basso VPP di HPV persistente ($\leq 5.5\%$)

Costo stimato (incluso trattamento)

	Screening con HPV ogni 5 anni	Screening citologico ogni 3 anni
Costo di un round di screening	€ 46.3 (primo round with HPV) € 40.7 (round successivi)	€ 38.4
Costo screening 34-64 yrs	€ 290.3	€ 422.6

Con €6.0 prezzo (IVA inclusa) per test HPV

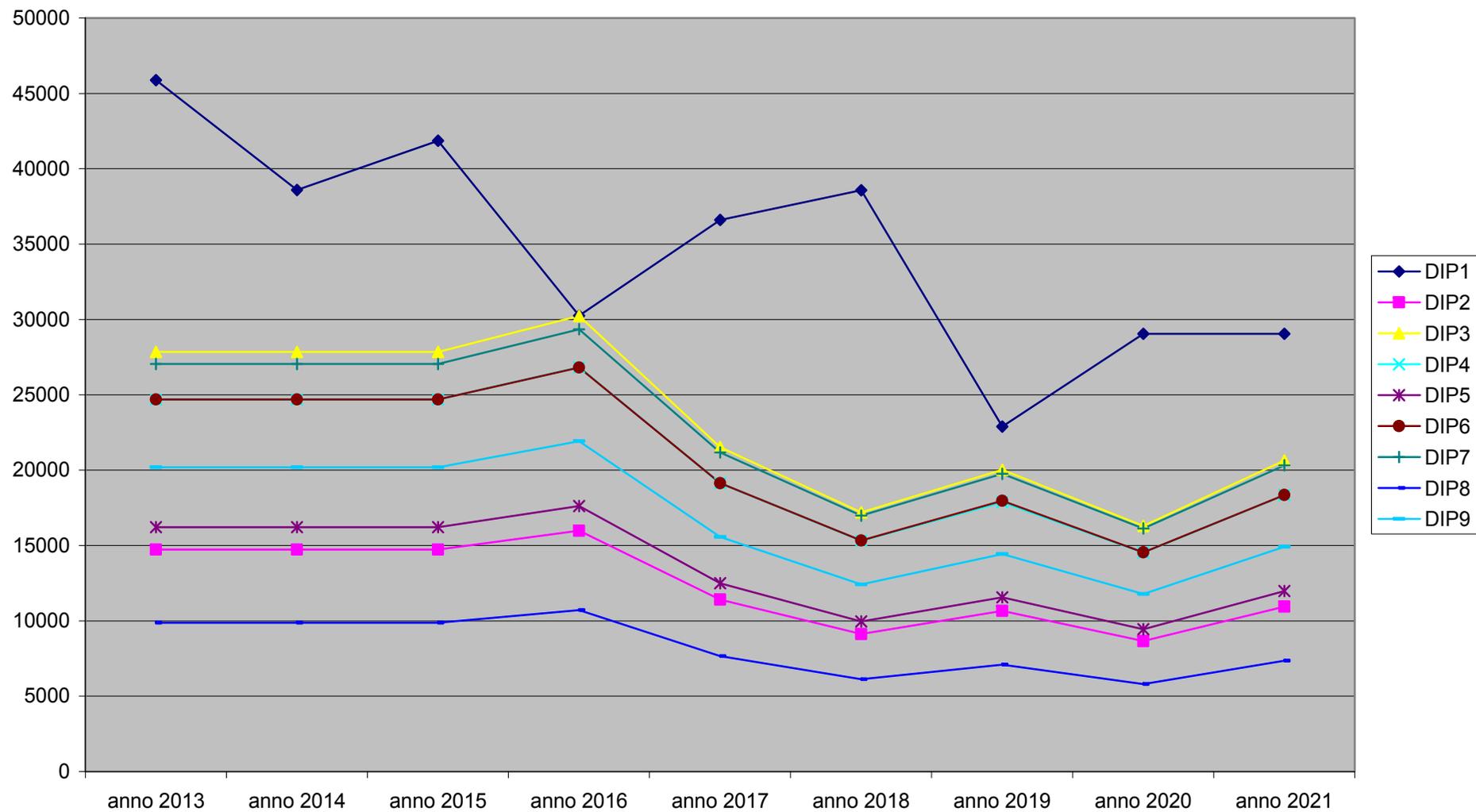
PROGRESSIONE ATTIVAZIONE

- 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%

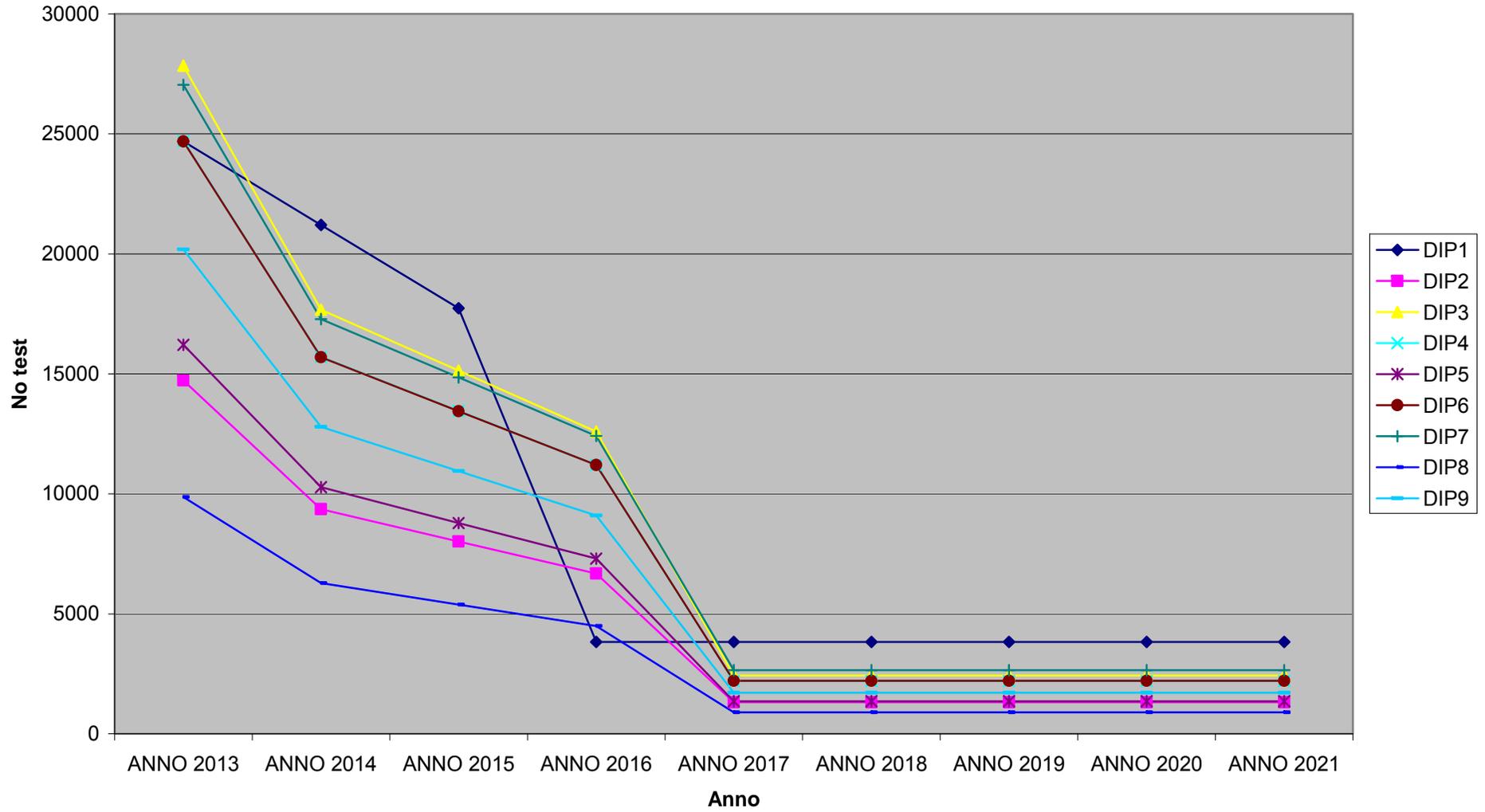
- Donne che fanno l'ultimo test entro programma organizzato (in base all'età) tutte invitate a fare HPV.
- Per le altre assegnazione individuale casuale all'invito a fare citologia o HPV.

- 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**.

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).
- Nuove attrezzature installate e attivate)
- Elevata automazione. Sistema QuiaSymphony per estrazione DNA da mezzo di trasporto citologia liquida

SISTEMA INFORMATICO

- Utilizza sistema già attivo a Torino per progetto pilota.

Modifiche:

- 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

