



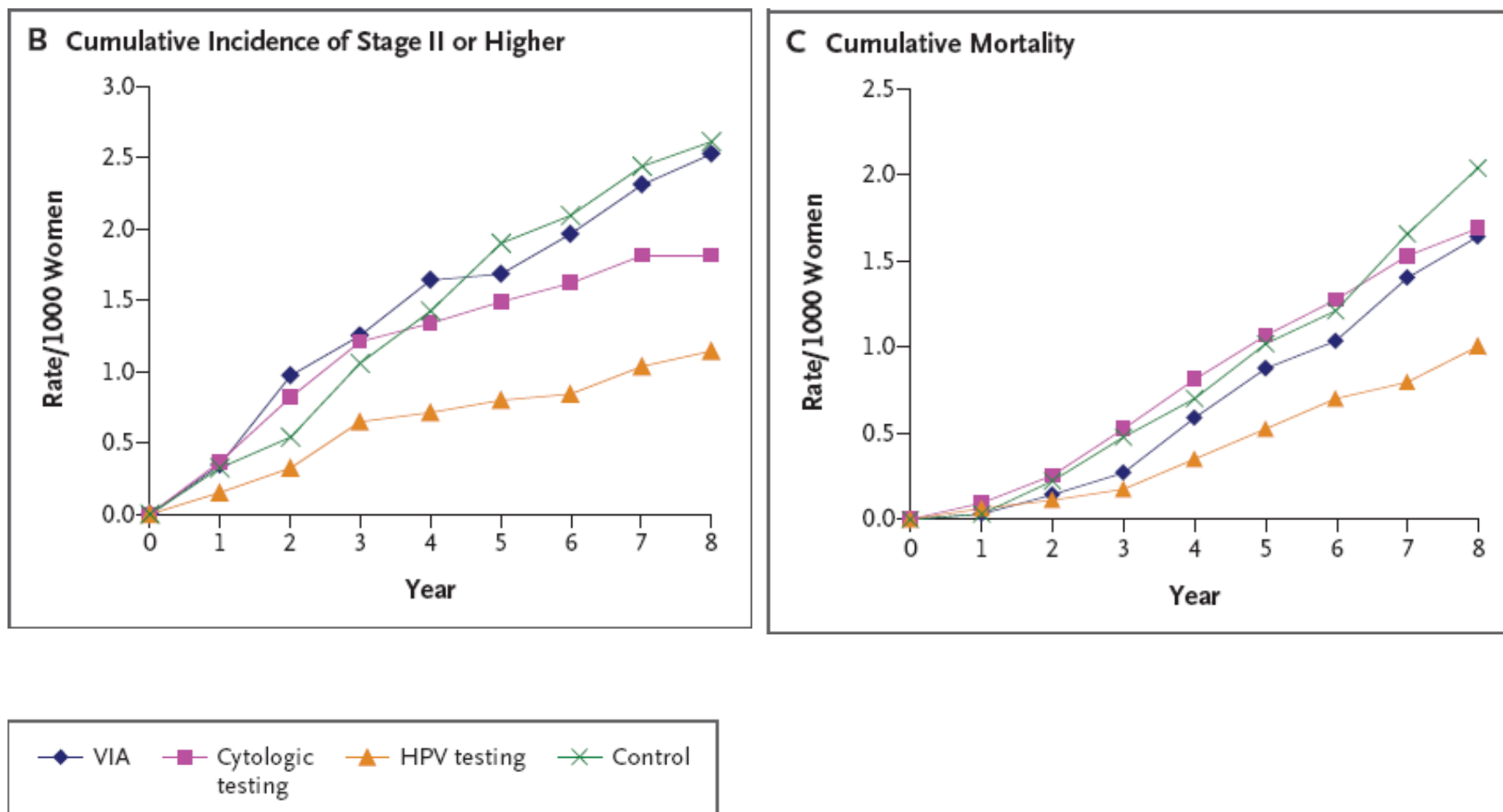
Cambieranno I protocolli e le  
linee guida internazionali?

Guglielmo Ronco  
CPO Piemonte

# Trials in paesi industrializzati

- 4 RCTs hanno pubblicato risultati su 2 round screening (Sweedscreen, POBASCAM, ARTISTIC, NTCC)
- A round 2: riduzione di hgCIN (HPV vs. citologia) in tutti  
 individuazione più precoce di lesioni rilevanti
- In 1 RCT riduzione significativa di Ca invasivi a round 2 con HPV vs. citologia  
  
Ca maggiore efficacia in prevenzione

# Cluster randomised trial in rural India



Sankarnarayanan et al. New Engl J Med 2009

# Studio NTCC

- Trial randomizzato multicentrico
- 9 programmi organizzati di screening
  - Torino
  - Padova
  - Verona
  - Trento
  - Bologna
  - Imola
  - Ravenna
  - Firenze
  - Viterbo

## FASE I

### BRACCIO CONVENZIONALE

22466 donne

#### Citologia Convenzionale

Protocollo di routine

45174 donne

### BRACCIO SPERIMENTALE

22708 donne

#### Citologia in fase liquida + hrHPV DNA test

Invio in colposcopia con citologia ASCUS o più grave

Con citologia normale ma HPV positive(1 pg/ml):

- *se età 35 anni o più. Invio in colposcopia*
- *Se età < 35 years ripetizione HPV e citologia e invio a colposcopia se ancora HPV positive o la citologia è diventata ASCUS+*

## FASE 2

### BRACCIO CONVENZIONALE

24535 donne

#### Citologia Convenzionale

Protocollo di routine

49196 donne

### BRACCIO SPERIMENTALE

24661 donne

#### hrHPV DNA test

Invio a colposcopia se positive a cutoff 1 pg/mL.

## NUMBER OF CASES OF INVASIVE CERVICAL CANCER BY SCREENING GROUP AND ROUND

	HPV group	Cytology group	p value
All ages pooled			
Screening round one	7	9	0.62
Screening round two	0	9 *	0.004
<i>Total over first two rounds</i>	7	18	0.028

\* 5 squamous-cell carcinomas (1 stage T1A, 4 stage T1B)  
4 adenocarcinomas (2 stage T1A, 1 stage T1B, 1 TX)

# NTCC STUDY

## WOMEN AGE 35-60

### DETECTION OF CIN 2 or 3 or AIS BY STUDY PERIOD

	Women enrolled (invited to round 2)	screening round1 N (%)	screening round2 N (%)	Total over both rounds N (%)
<b>HPV group</b>	34430 (33363)	<b>206</b> (0.60%)	<b>16</b> (0.05%)	<b>222</b> (0.64%)
<b>Cytology group</b>	34405 (33979)	<b>101</b> (0.29%)	<b>32</b> (0.09%)	<b>133</b> (0.39%)
<b><i>RR (95%CI)</i></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><i>P heterogeneity between phases</i></b>		<b>0.70</b>	<b>0.15</b>	<b>0.90</b>

Ronco et al. Lancet Oncol 2010 modif.

## Randomised controlled trials

Detection ratio of CIN3 between HPV and cytology group in 2° screening round

Study	Screening interval	Detection ratio CIN3 (HPV vs. cytology)
Sweedscreen <sup>1</sup>	3	0.53
POBASCAM <sup>2</sup>	5	0.45
ARTISTIC <sup>3</sup>	3	0.53
NTCC 35-60yrs <sup>4</sup>	3	0.48

1 Naucner et al 2007 2 Bulkman et al. 2007 3 Kitchener et al 2009 4 Ronco et al. 2010



# Relative Positive Predictive Value of colposcopy referral (HPV vs. cytology)

- Stand-alone HPV plus “cytological triage” (Finnish trial<sup>1</sup>): 1.34 (1.04-1.72)
- Stand alone HPV with direct referral (NTCC PHASE 2<sup>2</sup>): 0.80 (0.55-1.18)
- Combined testing with direct referral NTCC PHASE 1<sup>3</sup>): 0.34 (0.21-0.54)

# HPV solo o con citologia come test primario

- HPV+citologia come test primario significa fare a tutte le donne sia HPV che citologia
- Differenza di sensibilità trascurabile
- Non evidenza di differente protezione (in NTCC riduzione a round 2 in fase 2>fase1)
- Con doppio test forte aumento invio in colposcopia e perdita di VPP
- Raccomandato di usare il test HPV da solo come test di screening

# “Triage citologico”

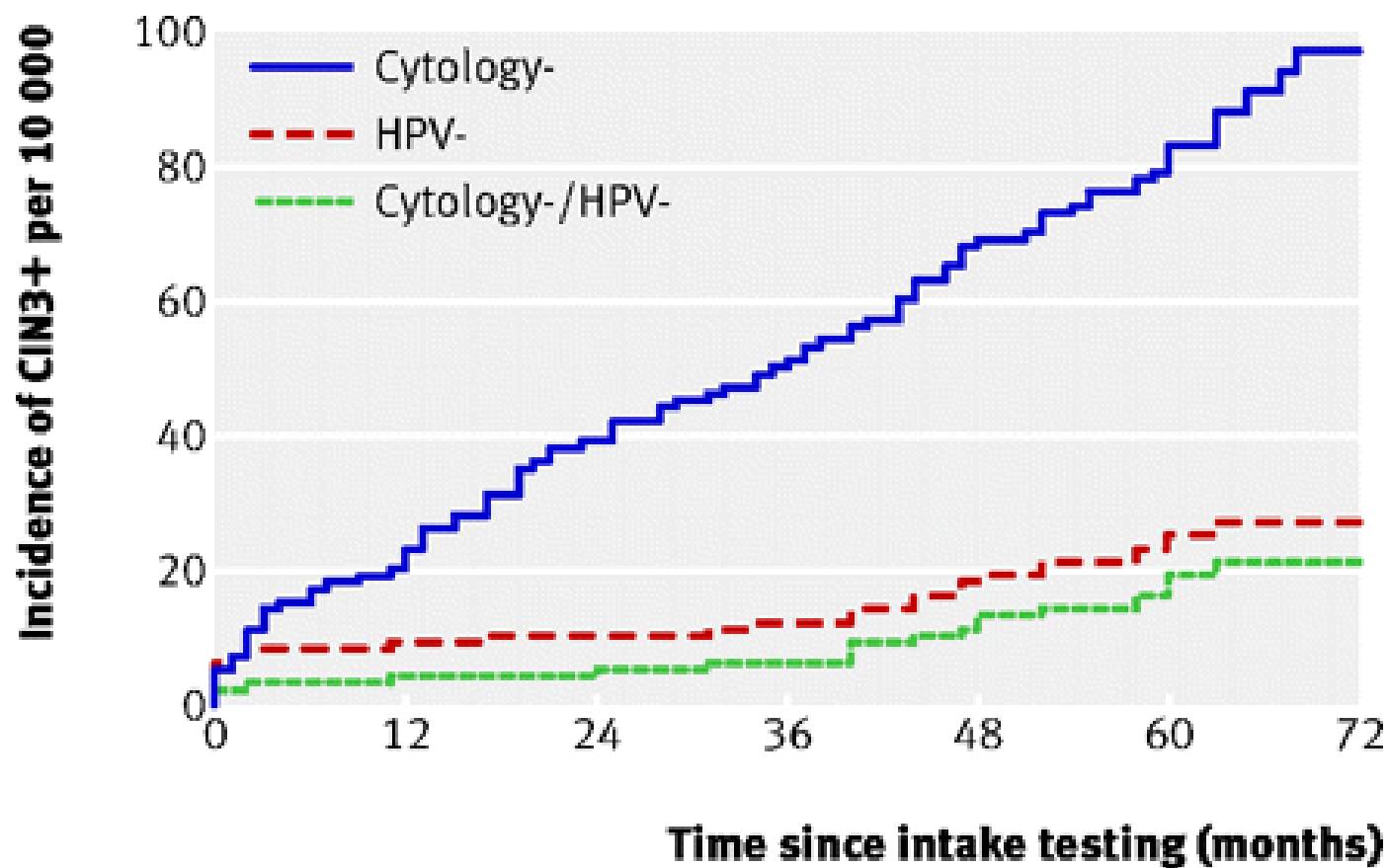
- Le donne HPV positive fanno citologia
  - Se positive inviate in colposcopia
  - Se negative reinvitate a ripetere
  - Se a ripetizione infezione persistente (o citologia positiva) invio in colpo
- 
- Basato su necessità persistenza
  - Usato in diversi RCT (con varianti)

# Triage citologico

- Stessa riduzione hgCIN a round 2 in tutti i trials indipendentemente da invio diretto di tutte le HPV positive o triage citologico
- Con triage citologico minore invio in colposcopia e miglior VPP
- Possibile minore sopradiagnosi di lesioni regressive
- **Fortemente raccomandato uso di triage citologico**
- Problema: necessità di ripetizione per verificare persistenza (perdita al FU)

# Intervalli di screening

- La forte riduzione al secondo round in tutti i trials indica che intervalli prolungati sono sicuri
- Incidenza cumulativa di hgCIN entro 5 anni da HPV negativo minore che entro 3 anni da citologia negativa (Dillner BMJ 2008, Mesher Br J Cancer 2010)
- Intervalli prolungati riducono rischio di falsi positivi e di sopradiagnosi
- Raccomandati intervalli di almeno 5 anni con HPV



Dillner, J. et al. BMJ 2008;337:a1754

# NTCC STUDY

## WOMEN AGE 25-34

### DETECTION OF CIN3 or AIS BY STUDY PERIOD

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

# 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 (%)
HPV group	12939 (12035)	126 (0.97%)	8 (0.07%)	134 (1.04%)
Cytology group	12596 (12350)	27 (0.21%)	15 (0.12%)	42 (0.33%)
<i>RR (95%CI)</i>		4.54 (3.00-6.88)	0.55 (0.23-1.29)	3.11 (2.20-4.39)
<i>P heterogeneity between phases</i>		0.65	0.66	0.60



# Età inizio

- HPV più frequente in donne giovani
- Specificità HPV aumenta con età
- età < 35 aa citologia 94.9% HPV 85.8%
- Età >50 aa citologia 97.6% HPV 94.2%

analisi pooled studi EU e Nord America (Cuzick Int J Cancer 2006)

- I dati di NTCC indicano sopradiagnosi di CIN2 che sarebbero regrediti spontaneamente
- Utile analisi pooled RCT
- Nel frattempo raccomandato inizio screening con HPV a 35 anni e comunque non prima dei 30.

# Età fine

- Effetto protettivo HPV maggiore nelle donne in post-menopausa (NTCC)
- Possibile che in futuro si possa terminare lo screening anticipatamente nelle donne HPV- ma necessaria ulteriore ricerca

# Altri sistemi di triage

- **P16**: Consente aumento sensibilità simile a triage citologico senza aumento invio in colpo (NTCC<sup>1</sup>). Necessari dati longitudinali (in corso)
- **Carico virale**. Bassa specificità per valori che consentono sensibilità elevate.
- **mRNA E6 E7** Non studi su HPV+ non selezionate
- **Genotipizzazione**.
  - Non utilizzabile per selezionare donne da da non inviare in colposcopia.
  - Proposto invio immediato colposcopia HPV 16(18) oltre a donne con alterazioni citologiche (retesting delle rimanenti). Implica perdita di VPP. Quantificazione benefici in corso

# Necessità di ricerca

- Definire gli **intervalli** di screening ottimali
- **Età** ottimale di inizio (e fine)
- Ottimizzazione della gestione delle donne HPV positive (**biomarkers**)
  - accuratezza **trasversale** per hgCIN (invio in colposcopia)
  - **rischio futuro** di hgCIN (frequenza di re-testing)
  - Marker di **progressione** da CIN a Ca (trattamento)

- Adozione consigliabile se si può garantire l'applicazione di protocolli adeguati (entro programmi organizzati)
- Programmi pilota avviati entro programmi organizzati in Piemonte (Torino e Ivrea) e altre regioni.

### Obiettivi:

- Preparare la transizione verso l'adozione routinaria
- Mettere a punto metodi e strumenti
- Valutare costi
- Valutare impatto sull'adesione

## PILOTA TORINO – PRIMISSIMI DATI - ADESIONE

22/03-30/04	NUMERO INVITI	NUMERO ESAMI	%ADESIONE ALL'INVITO	%ADESIONE AL TEST HPV	% ADESIONE CITOLOGIA
BRACCIO HPV	989	466 su 567 aderenti	57,3%	47,1%	(101*) 10.2%
BRACCIO CITO	553	256	46,2%		

\* 27 straniere

## PILOTA TORINO – PRIMISSIMI DATI

22/03-16/04	NUMERO TEST HPV	TEST HPV POSITIVO	TEST HPV NEGATIVO
BRACCIO HPV	269	20 7,4%	249 92,6%

11 TEST HPV+ CITO –  
INVIO A 1 ANNO

9 TEST HPV+ CITO +  
INVIO IN COLPOSCOPIA  
-1 H-SIL  
-1 INADEGUATO  
-1 ASC-US  
-6 L-SIL