

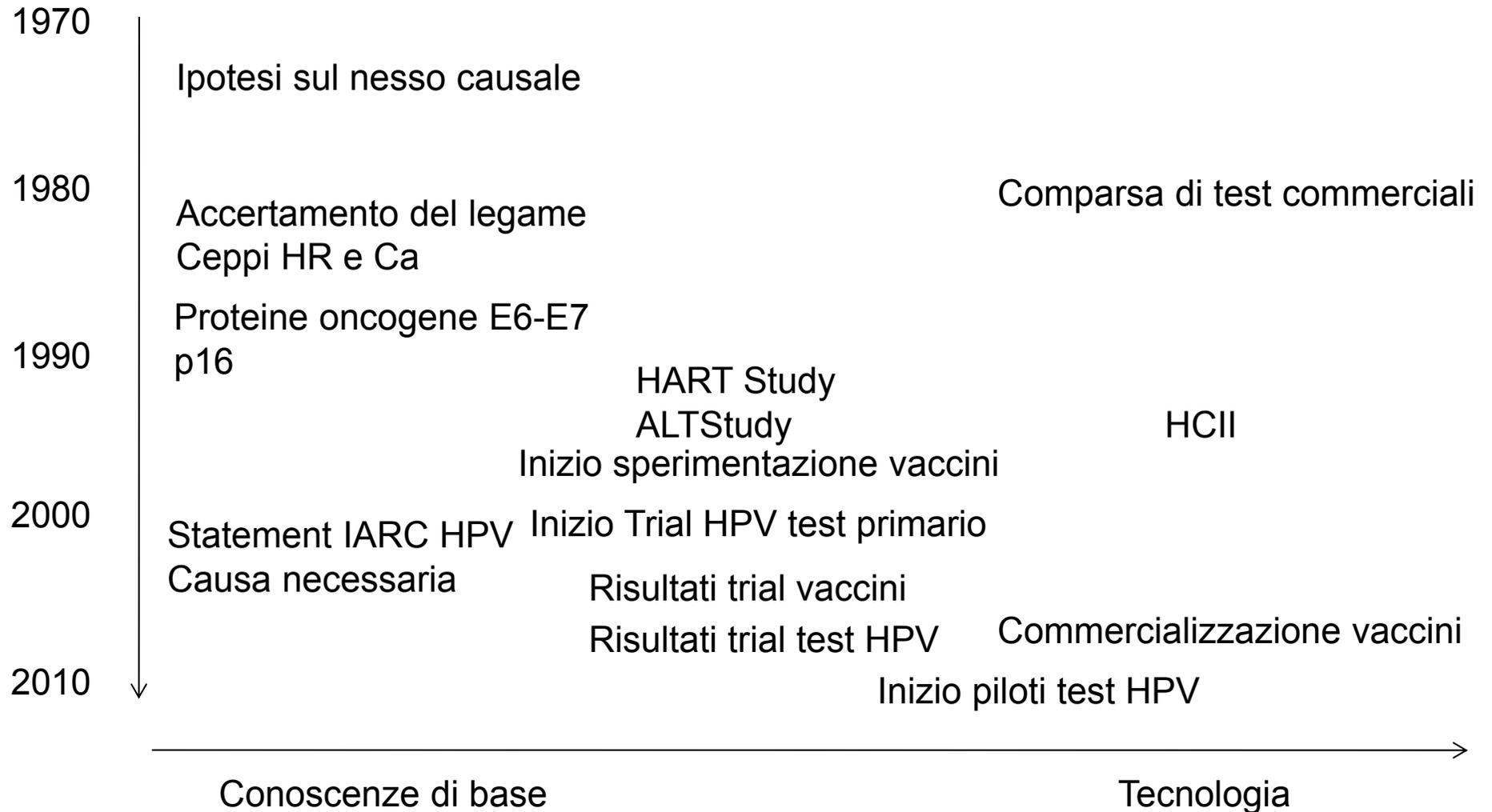
Seminario PASSI, Roma, 27 Settembre 2012

HPV test come test primario di screening: cosa sta cambiando

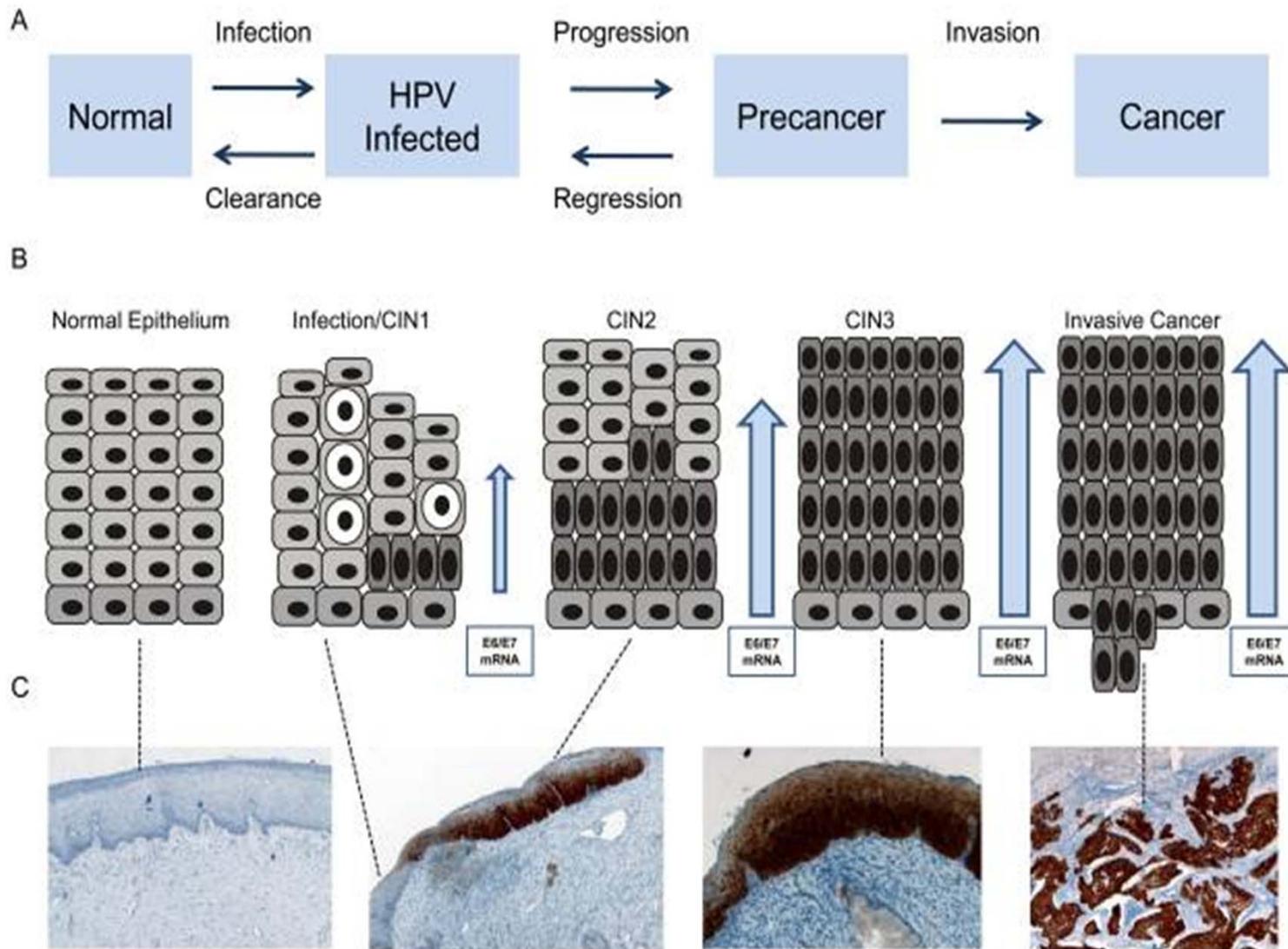
Paolo Giorgi Rossi

Servizio Interaziendale di Epidemiologia, AUSL Reggio Emilia

HPV e screening: la storia

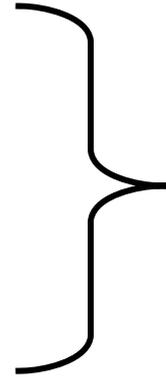


HPV e cancro della cervice: storia naturale



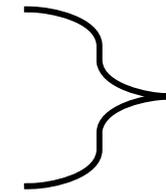
Uso del test HPV nello screening

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



Secondo le
LLGG 2006

1. Follow Post-colpo negativa



Secondo le
LLGG 2012

1. HPV come test primario seguito da triage citologico.



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

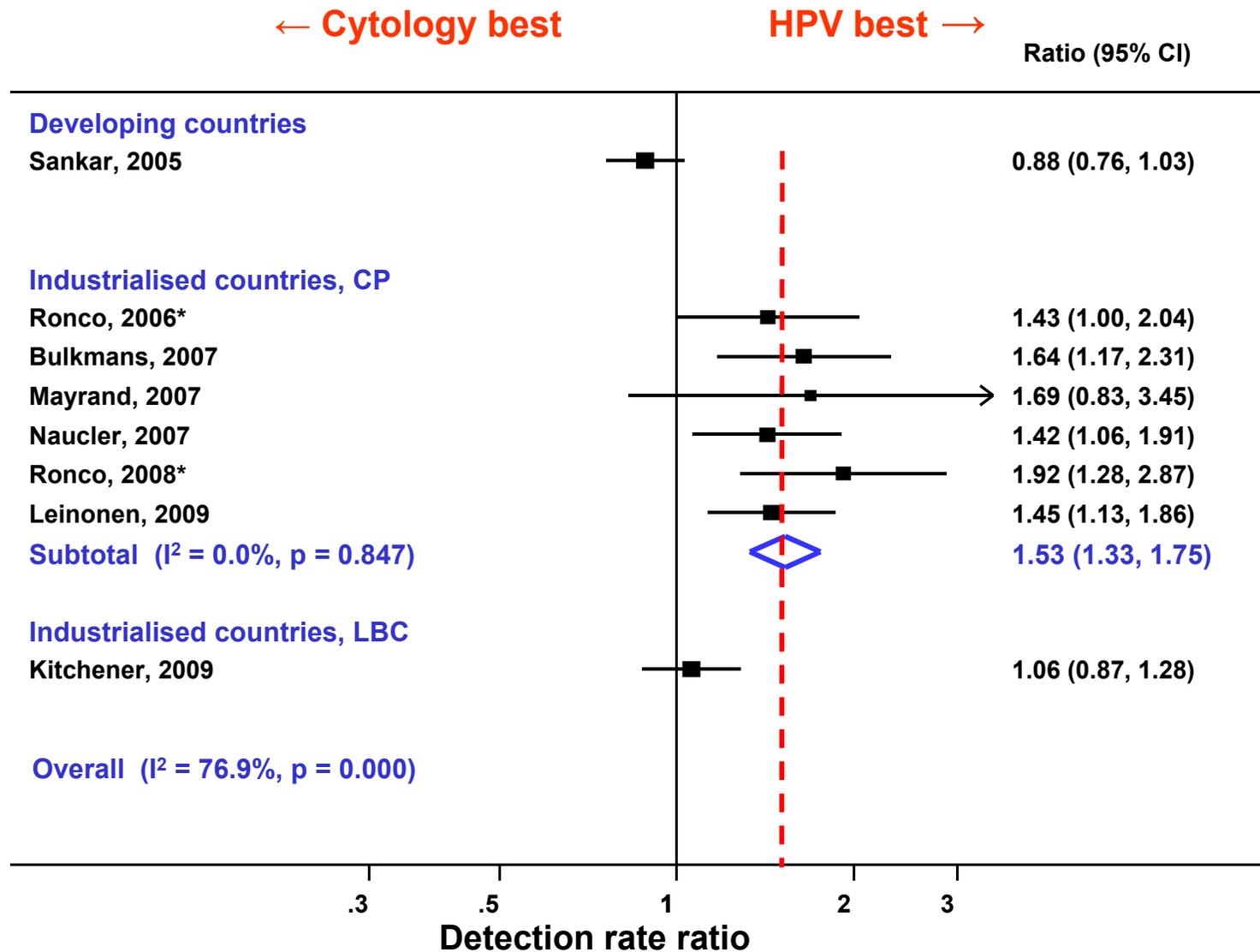
HPV DNA come test primario, con triage citologico

- 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). In queste donne si realizza il guadagno di detection rate e la maggiore anticipazione diagnostica.

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	

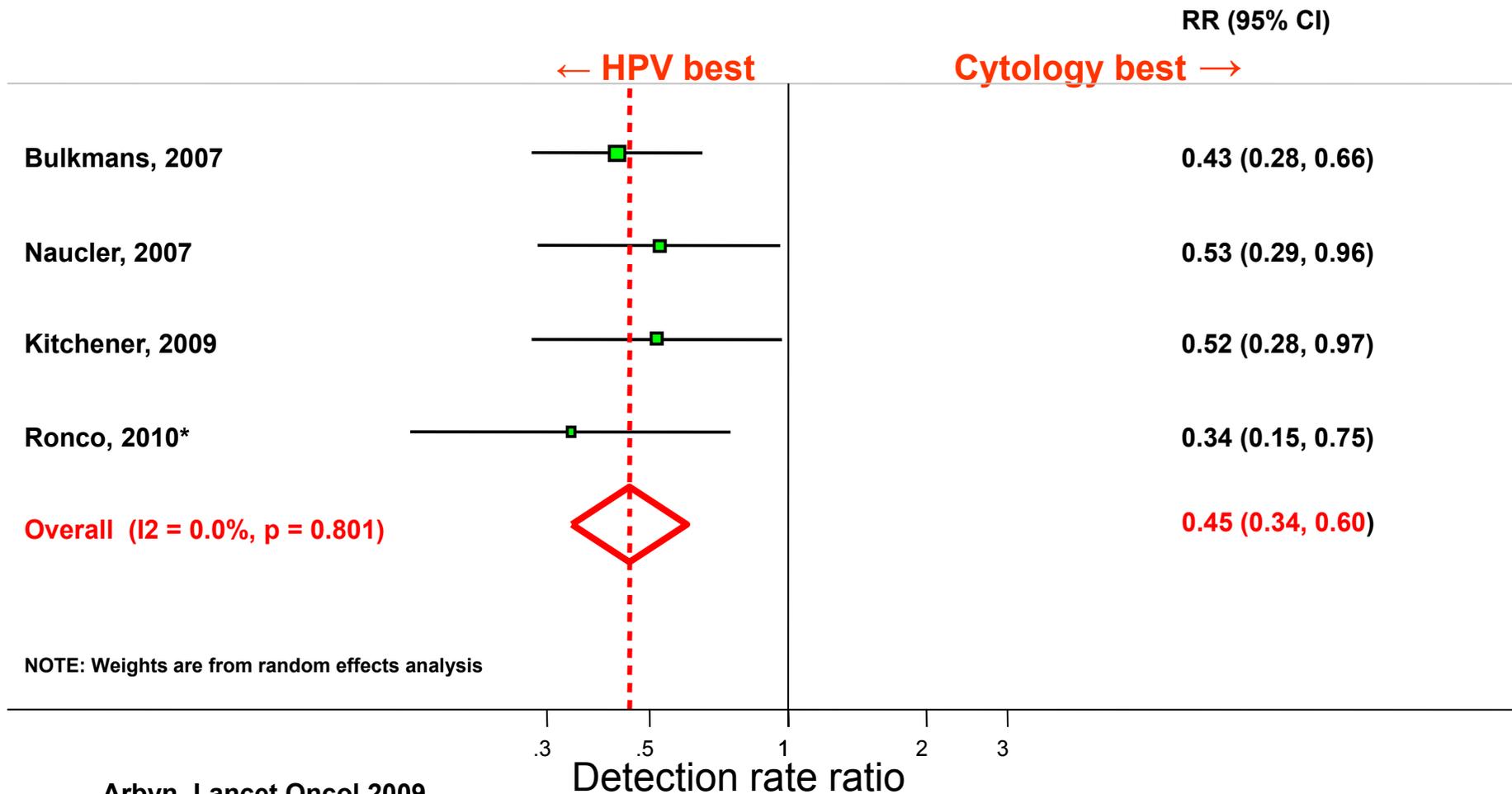
Baseline results: relative sensitivity for CIN2+



HPV- vs cytology based screening

CIN3+ in 2nd round in women with negative screen test at

ID baseline

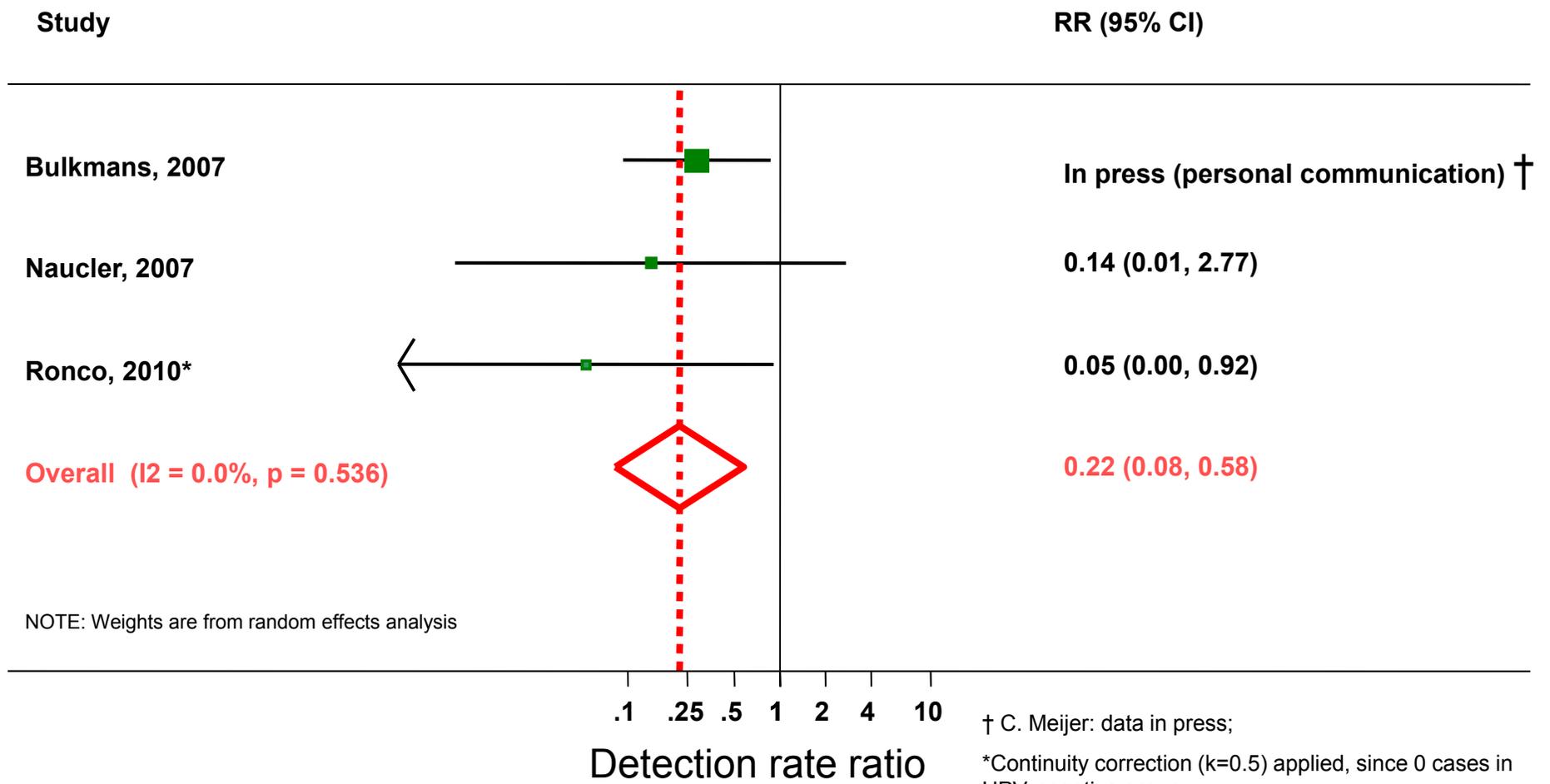


Arbyn, Lancet Oncol 2009

Ronco, Lancet Oncol 2010

*Age >=35 years

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



† C. Meijer: data in press;

*Continuity correction (k=0.5) applied, since 0 cases in HPV-negative group

Sintesi donne 35-60

- Nel braccio sperimentale riduzione significativa dei Ca invasivi al round 2 e totali nei due round (prevenuti, non solo diagnosi anticipata)
- Al round 2 nel braccio sperimentale riduzione delle CIN3 e CIN2 del 50% (diagnosi anticipata di lesioni persistenti).
- In trial svedese e olandese no sovradiagnosi
- In NTCC 60% più CIN3 e CIN2 totali trovate nei due round nel braccio sperimentale:
 - Anticipazione diagnostica HPV vs. citologia >3 anni (tutte le donne testate con citologia al round 2)
 - Individuazione di lesioni regressive (a causa dell'invio diretto?)

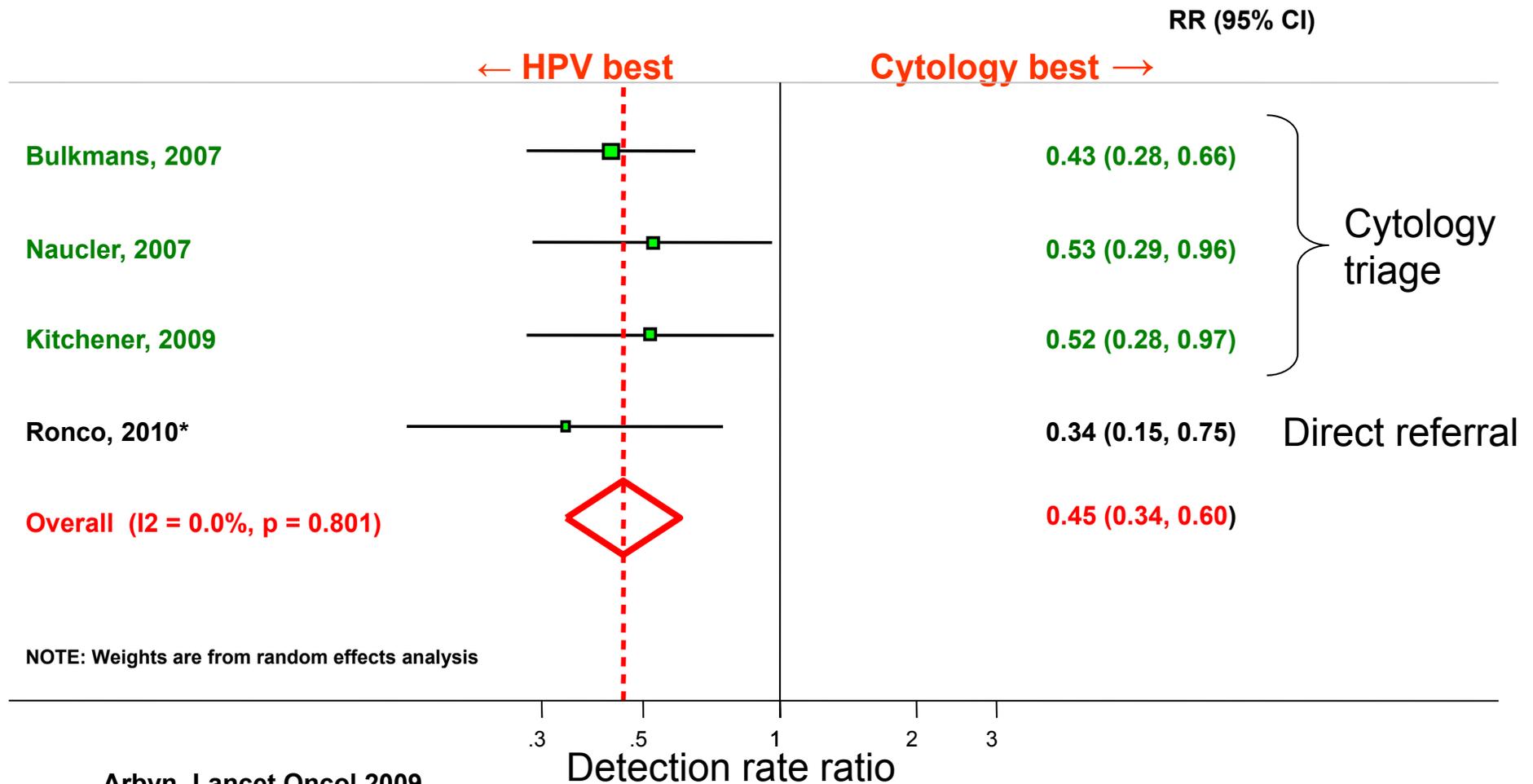
Sintesi donne 35-60

- Risultati simili in termini di anticipazione diagnostica con invio diretto in colposcopia per tutte HPV+ e con triage citologico
- Invio in colposcopia simile con HPV seguito da triage e Pat test tradizionale.

HPV- vs cytology based screening

CIN3+ in 2nd round among in women with negative screen

ID test at baseline



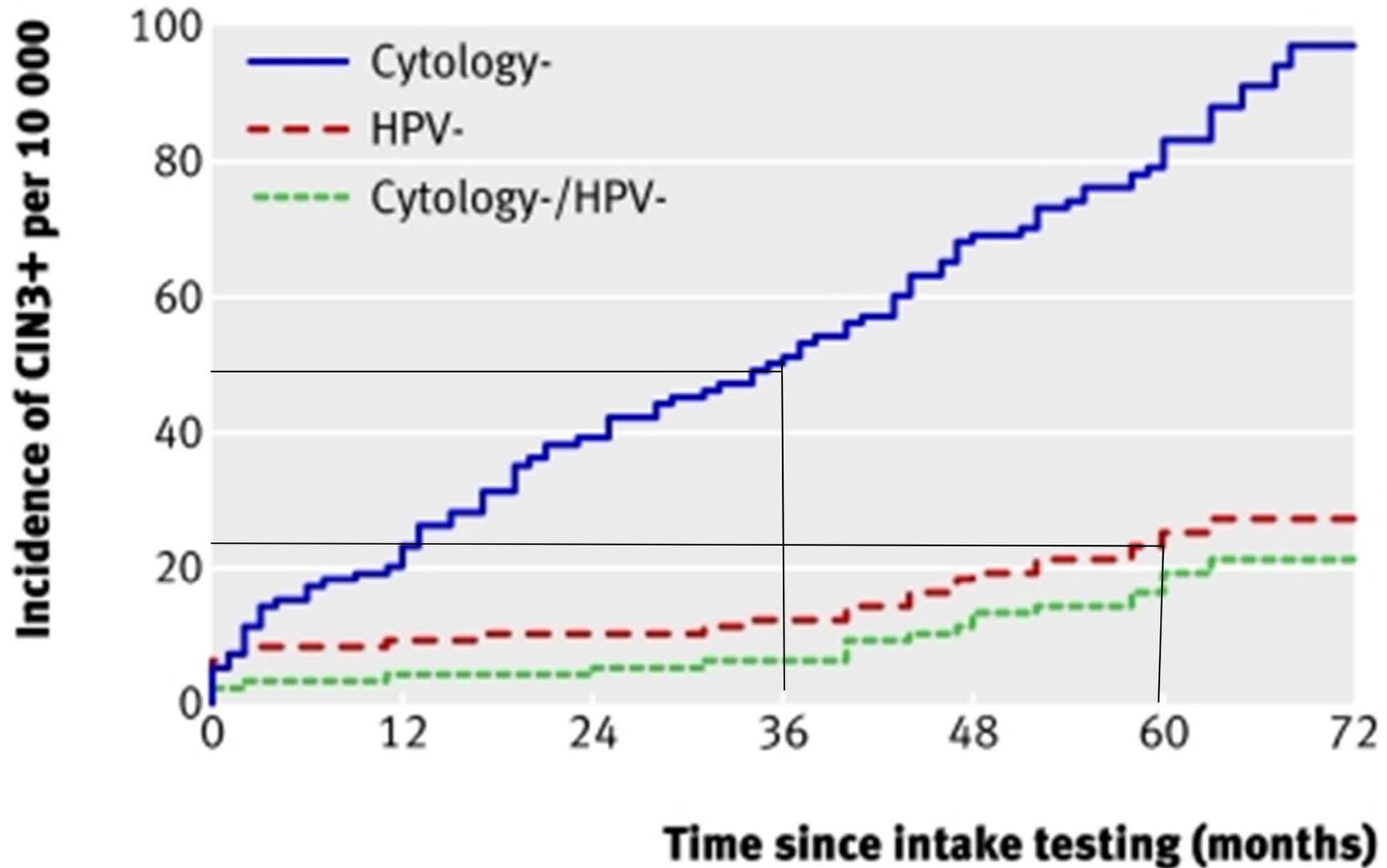
Arbyn, Lancet Oncol 2009

Ronco, Lancet Oncol 2010

*Age >=35 years

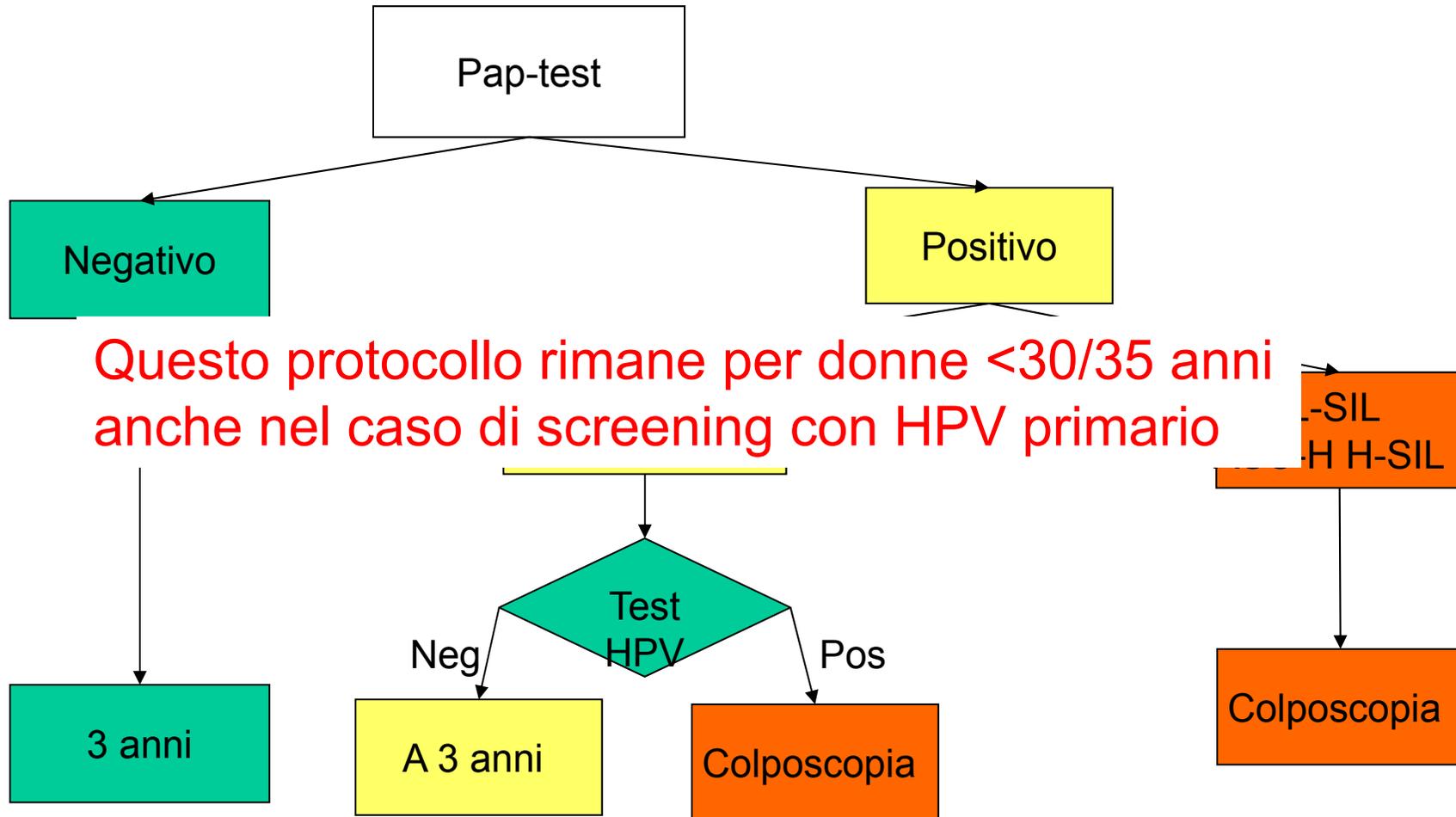
L'intervallo di screening

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

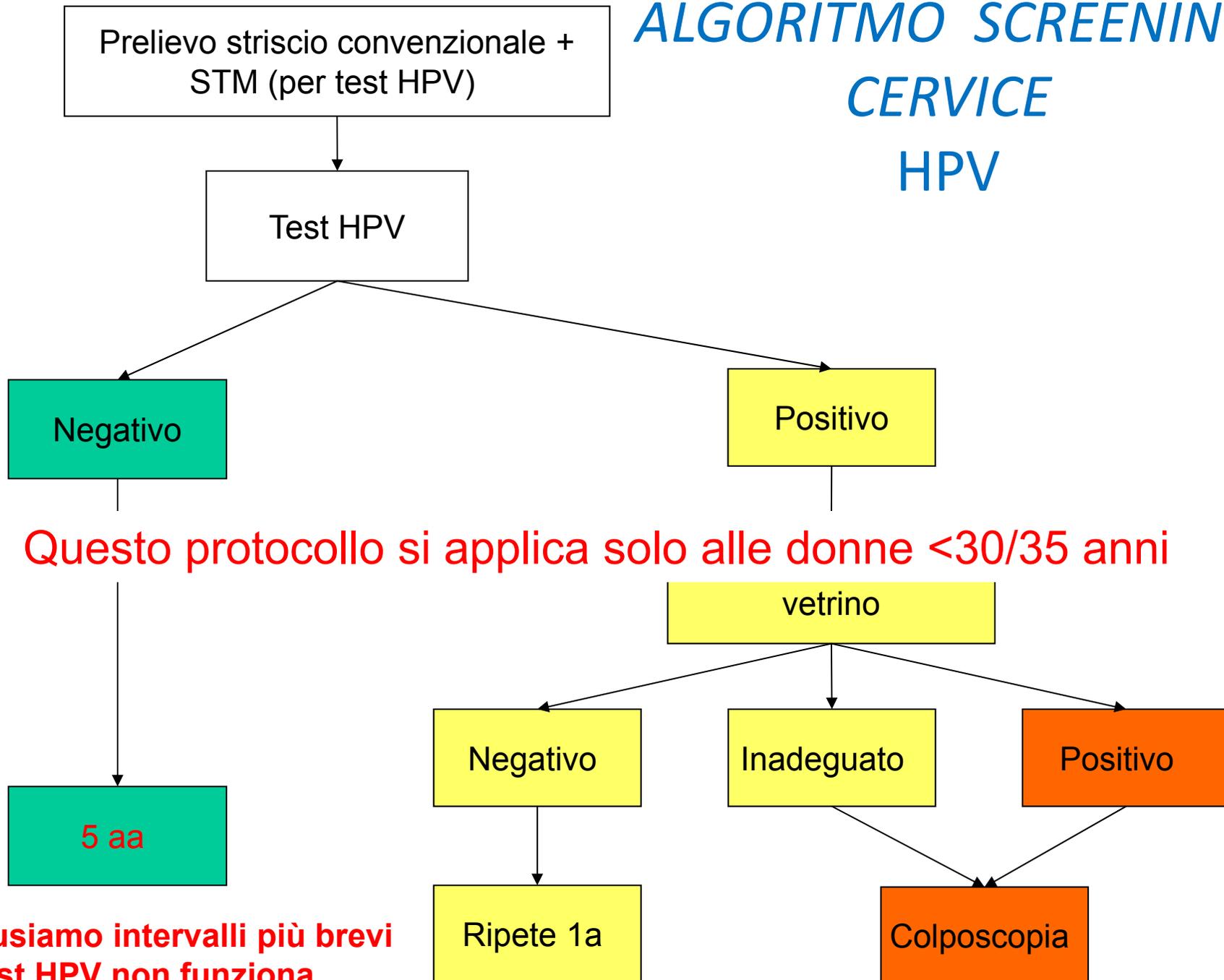
Pap test



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



HTA report italiano: Luglio 2012.

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

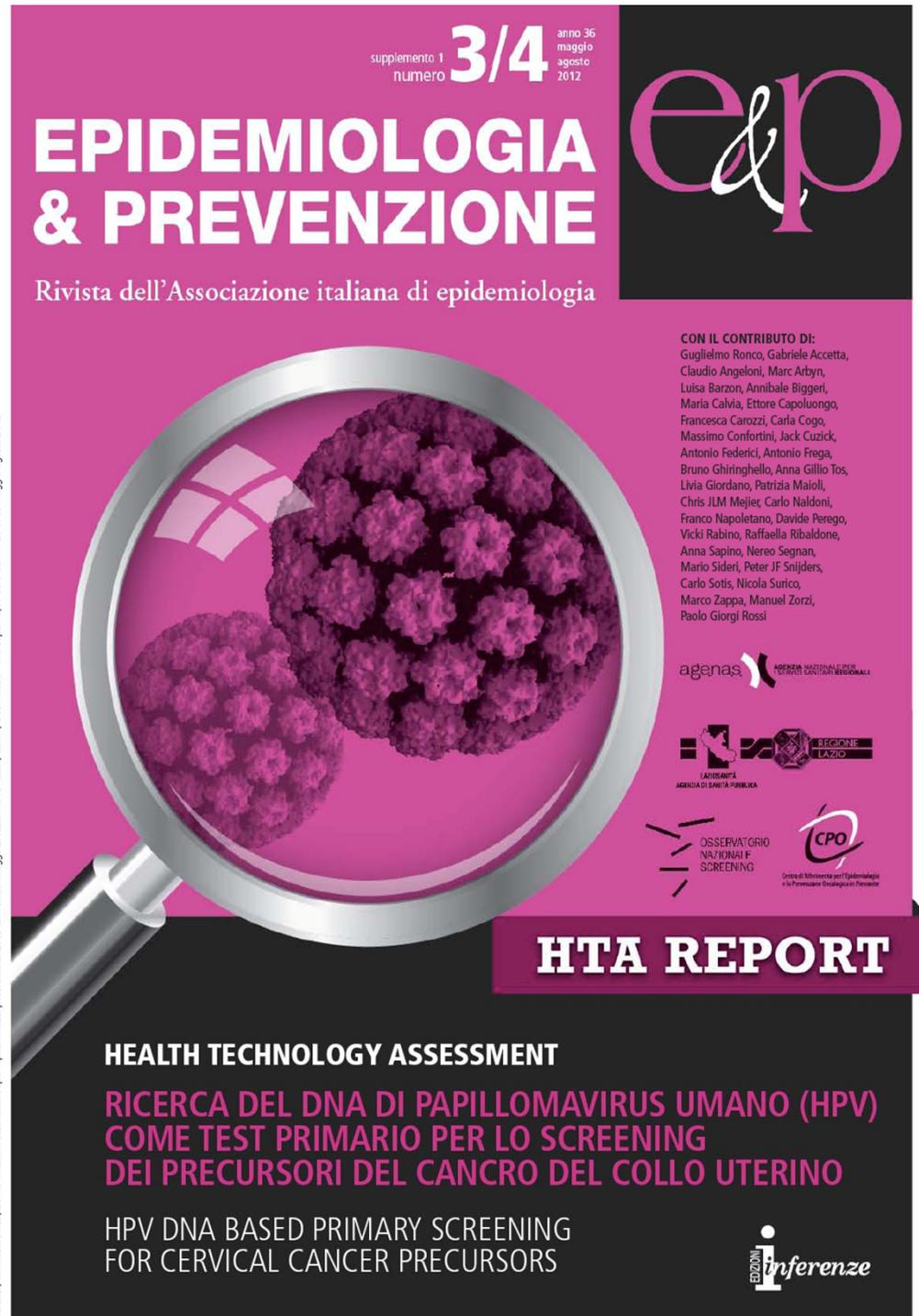
www.epiprev.it

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

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

EPIDEMIOLOGIA & PREVENZIONE

Rivista dell'Associazione italiana di epidemiologia



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 Ghiringhelo, Anna Gillio Tos, Livia Giordano, Patrizia Maioli, Chris JLM Meijer, Carlo Naldoni, Franco Napoletano, 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 I SERVIZI SANITARI REGIONALI

REGIONE LAZIO

LAZIO AGENZIA DI SANITÀ PUBBLICA

OSSERVATORIO NAZIONALE SCREENING

CPO Centro di riferimento per l'Epidemiologia e la Prevenzione Disuguaglianze 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

EDIZIONE 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

Esiste una 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 e si accompagna ad un aumento di effetti indesiderati che, qualora presente, è comunque limitato (...)

Conclusioni: HTA report italiano

Protocollo:

- No invio diretto in colposcopia, ma **triage**. Il metodo attualmente raccomandabile è la **citologia**.
- Se la citologia è anormale invio in colposcopia. Se la citologia è negativa la donna viene invitata ad eseguire un nuovo test HPV a un anno. Se tale test è ancora positivo colposcopia, se è negativo nuovo round di screening.
- 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.
- Devono essere utilizzati test per il DNA di HPV oncogeni validati quanto a sensibilità e specificità per lesioni di alto grado, secondo quanto riportato nelle linee guida europee.
- Non esistono prove che il doppio test (citologia + HPV) sia più protettivo del solo test HPV (...). La strategia con doppio test determina un sostanziale incremento dell'invio in colposcopia e minore VPP. **Si raccomanda di non aggiungere la citologia in parallelo.**

Conclusioni: HTA report italiano

Costo e valutazione economica

Si stima che, nell'attuale situazione italiana **utilizzando il protocollo sopra descritto**, i **costi** complessivi dello screening basato sul test HPV siano **inferiori** a quelli di uno screening citologico convenzionale con gli attuali intervalli, anche se il costo per singolo round di screening è superiore.

Conclusioni: HTA report italiano

Aspetti organizzativi

Sia la lettura dei **test citologici** che l'esecuzione del **test HPV** richiedono, per motivi di **qualità** e di **costo**, la **centralizzazione** di queste attività. Questo requisito è particolarmente accentuato, in termini di costi, per ciò che riguarda l'esecuzione del test HPV. Si raccomanda pertanto l'esecuzione del test HPV in un **numero limitato di laboratori** di riferimento di grandi dimensioni, 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.

Progetti pilota attivi in Italia

programma	data inizio	età target	popolazione target	donne screenate/anno
Torino	March 2010	35-64	30000	12000
Ivrea	June 2010	35-64	12000	5000
Trento	March 2010	35-64	20000	8000
Reggio Emilia	June 2010	35-64	14000	8000
Firenze	?			
Ferrara	2010			1000
Roma G	June 2007	25-64	27400	9600
Veneto		25-64	due ASL intere	12000
Valle Camonica	2010	25-64	intera ASL	10000
Latina	2012	35-64	Latina città	8000
Abruzzo	Jan 2010	25-64		60000
Umbria	2011?			

Conclusioni: Impatto sulla survey Passi

- Due test primari utilizzati in tre modi differenti:
Non basta chiedere l'ultimo test.
Quando individuiamo un test o una coppia di test dobbiamo capire quale protocollo stia seguendo la donna, ammesso che ci sia
 - Co-testing. HIV e Rap test in parallelo
- Per capire se una donna è coperta dobbiamo sapere quale test ha effettuato e con che razionale.
- Identificazione del provider:
 - Di quale test?