

*Screening del cervicocarcinoma con il test per l'HPV*

*Rovigo, 13 ottobre 2010*

---

# Lo screening tramite il test HPV: protocollo ed aspetti organizzativi

*Manuel Zorzi*

*Registro Tumori del Veneto - IOV*

# Utilizzo del test per la ricerca dell'HPV nello screening del cervicocarcinoma

- triage delle ASC-US
- triage delle LSIL in donne > 35 anni
- come indicatore di recidiva

Raccomandazioni del Ministero della Salute (2006)

- come test di primo livello

# Utilizzo del test per la ricerca dell'HPV come test di screening

## Premesse (1)

I risultati di diversi studi hanno dimostrato che il test per la ricerca dell'HPV è più sensibile rispetto al Pap test tradizionale

## Studi europei e nord americani sull'HPV di screening

Study	Author	Number screened	Age
HART	(Cuzick et al., 2003)	10,358	30-60
German - Tubingen	(Petry et al., 2003)	4,230	30-87
German - Hannover		4,737	
Jena	(Schneider et al., 2000)	4,761	18-70
French - Public	(Clavel et al., 2001)	8,858	15-80
French - Private		5,265	
Seattle	(Kulasingam et al., 2002)	4,075	18-50
Canada- Newfoundland	(Ratnam et al., 2000)	2,098	18-69
Hammersmith	(Cuzick et al., 1999)	2,988	35-65
Netherlands	(Bulkmans et al., 2004)	21,996	30-60

## Studi europei e nord americani sull'HPV di screening

### Performance del test HPV e del Pap test

		Test HPV	Pap test
Sensibilità	CIN2+	96%	75%
Specificità	Non CIN	92%	97%

Modificato da Cuzick J et al. IJC 2006.

Review

Diagnostic accuracy of human papillomavirus testing in primary cervical screening: A systematic review and meta-analysis of non-randomized studies

George Koliopoulos <sup>a,\*</sup>, Marc Arbyn <sup>b,c</sup>, Pierre Martin-Hirsch <sup>d</sup>, Maria Kyrgiou <sup>e</sup>,  
Walter Prendiville <sup>f</sup>, Evangelos Paraskevidis <sup>g</sup>

Gynecologic Oncology 104 (2007) 232–246

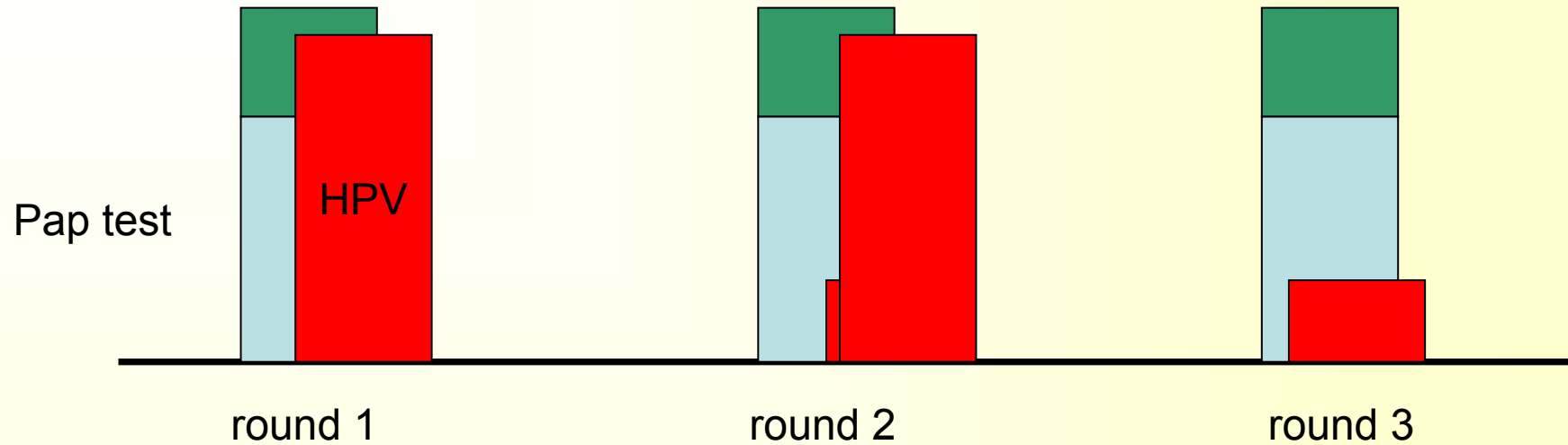
Table 1. Characteristics of included studies (A)

Author-Year	Country (location)
Cuzick J 1995	UK (London)
Cuzick J 1999	UK (London)
Kuhn L and Denny L 2000	South Africa (Khayelitsha, Cape Town)
Costa S 2000	Italy (Bologna)
Schneider A 2000	Germany (East Thuringia)
Ratnam S 2000	Canada (Newfoundland)
Schiffman M 2000	Costa Rica (Guanacaste)
Blumenthal P and Womack S 2001	Zimbabwe (Harare)
Oh Y 2001	South Korea
Clavel C 2001	France (Reims)
Paraskevidis E 2001	Greece (Ioannina)
Syrjanen S 2002	Russia, Belarus, Latvia (Moscow, Novgorod, Minsk, Riga)
Kulasingam S 2002	USA (Washington State)
Petry K 2003	Germany (Tubingen, Hannover)
Sherman M 2003	USA (Kaiser Permanente, Portland)
Coste J 2003	France
Belinson JL and Pan Q 2001 and 2003	China (Xiangyuan, Shanxi)
Belinson JL 2003	China (Xiangyuan, Shanxi)
Salmeron J 2003	Mexico (Morelos)
Cuzick J 2003	UK (Birmingham Edinburgh London Manchester Mansfield)
Sankaranarayanan R and Shastri SS 2004	India (Kolkata, Mumbai, Jaipur, Trivandrum)
Agorastos T 2005	Greece (Thessaloniki Themi, Corfu Veria, Serres)
Sarian LO 2005	Brazil (Sao Paulo, Campinas, Porto Alegre), Argentina (Buenos Aires)
Bigras G 2005	Switzerland (Geneve, Vaud, Neuchatel, Fribourg, Valais, Tessin)
Sankaranarayanan R 2005	India (Osmanabad district)

# Performance del Pap test

Study	Sensitivity Pap
Ratnam 2000 (HC2 and ASCUS)	0.612
Kuhn 2000 and Denny 2000 (HC2 and ASCUS)	0.807
Clavel 2001 (HC2 and ASCUS)	0.68
Clavel 2001 (HC2 and ASCUS LBC)	0.878
Belinson 2001 (HC2 and ASCUS LBC)	0.938
Coste 2003 (HC2 and ASCUS LBC)	0.875
Cuzick 2003 (HC2 and ASCUS)	0.833
Belinson 2003 (HC2 and ASCUS LBC)	0.882
Petry 2003 (HC2 and ASCUS)	0.435
Salmeron 2003 (HC2 and ASCUS)	0.594
Sankaranarayanan, K1 2004 (HC2 and ASCUS)	0.39
Sankaranarayanan, M 2004 (HC2 and ASCUS)	0.641
Sankaranarayanan, T2 2004 (HC2 and ASCUS)	0.617
Blumenthal 2001 (HC2 and LSIL)	0.466
Sankaranarayan 2005 (HC2 and ASCUS)	
Sarion 2005 (HC2 and LSIL)	0.585
Bigras 2005 (HC2 and ASCUS LBC)	0.585
Cuzick 1995 (PCR and ASCUS)	0.556
Cuzick 1999 (PCR and ASCUS)	0.857
Schneider 2000 (PCR and ASCUS)	0.265
Oh 2001 (PCR and ASCUS)	0.94
Paraskevaidis 2001 (PCR and ASCUS)	0.964
Agorastos 2005 (PCR and ASCUS)	0.5
Costa 2000 (HC1 and ASCUS)	0.824
Schiffman 2000 (HC1 and ASCUS)	0.779

Lesioni non diagnosticate



**Anticipazione diagnostica**

**Sovradiagnosi**

**Allungamento dell'intervallo di screening**

**Interpretazione dei risultati dei trial**

# Trial Olandese (17.000 donne 29-56 aa)

all'arruolamento

Sensibilità del test HPV per CIN 3+: + 70%  
rispetto al Pap test

dopo 5 anni da HPV negativo

CIN 3+: – 55% rispetto al Pap test negativo

**ANTICIPAZIONE DIAGNOSTICA**

# Trial olandese.

## Diagnosi di CIN2+ per round di screening

	Lesioni diagnosticate all'arruolamento			Lesioni diagnosticate al re-screening		
	HPV	Pap	Sensibilità Relativa	HPV	Pap	Sensibilità Relativa
<b>CIN 2+</b>	98	63	<b>+56%</b>	39	74	<b>-53%</b>

<b>Totale lesioni</b>	HPV	Pap
CIN2+	<b>137</b>	<b>137</b>
CIN3+	<b>92</b>	<b>94</b>

Bulkmans, Lancet 2007.

# Trial Svedese (12.500 donne di 32-38 aa)

all'arruolamento

Sensibilità del test HPV per CIN 2 +: + 51%  
rispetto al Pap test

dopo 4 anni da HPV negativo

CIN 2 +: - 42% e CIN 3 + - 47%  
rispetto al Pap test negativo

**ANTICIPAZIONE DIAGNOSTICA**

# Trial Multicentrico Italiano NTCC (Nuove Tecnologie per lo screening del Carcinoma Cervicale)

9 programmi organizzati di screening

Torino

Padova

Verona

Trento

Bologna

Imola

Ravenna

Firenze

Viterbo

94.370 donne

# STUDIO NTCC

braccio convenzionale:

**Pap test**

braccio sperimentale:

**test HPV**

rescreening a 3 anni

## Studio NTCC

**Sensibilità relativa del test HPV  
rispetto al Pap test (35-60 anni)  
all'arruolamento**

<b>CIN2+</b>	<b>+92%</b>
<b>CIN3+</b>	<b>+106%</b>

# TRIAL NTCC

Donne di età 35 - 60

## Diagnosi di CIN 2 o CIN 3 o AIS

Donne arruolate		Round 1	Round 2	Totale
HPV	34.430	205	16	221
PAP	34.405	101	32	133
<i>RR</i>		<i>2.02</i>	<i>0.51</i>	<i>1.66</i>

Al round 2 nel braccio riduzione delle CIN3 e CIN2 del 50%  
(diagnosi anticipata di lesioni persistenti).

60% più CIN3 e CIN2 totali trovate nei due round :

Anticipazione diagnostica anche > 3a

Individuazione di lesioni regressive

TRIAL NTCC  
Donne di età 25 - 34  
Diagnosi di CIN 2

Donne arruolate		Round 1	Round 2	Totale
HPV	12.939	126	8	134
PAP	12.596	27	15	42
<i>RR</i>		<i>4.54</i>	<i>0.55</i>	<i>3.11</i>

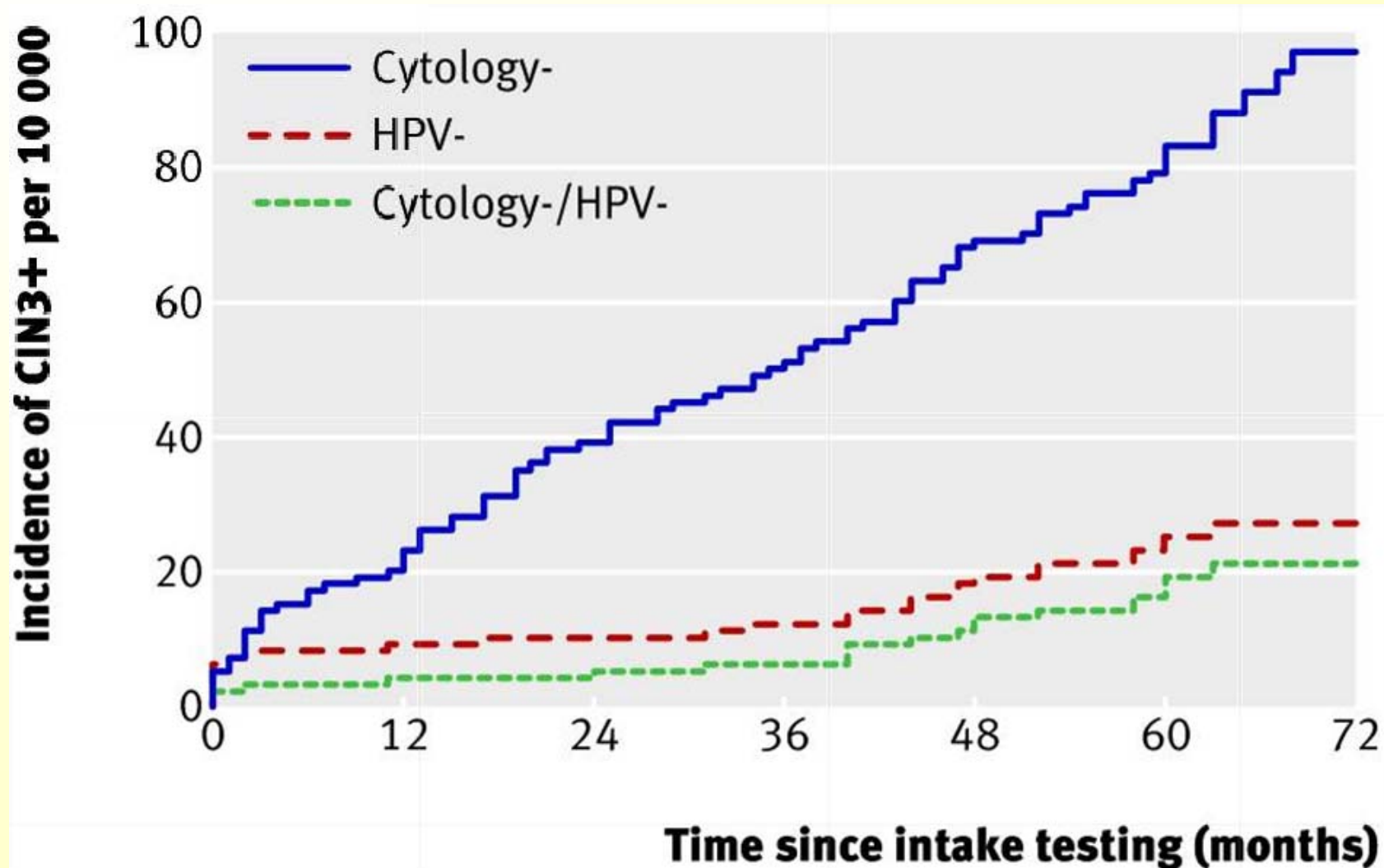
Al round 2 nel braccio sperimentale 45% riduzione delle CIN2

Forte aumento (3 volte) delle CIN2 totali trovati nel corso dei due round nel braccio sperimentale (plausibile sovradiagnosi di lesioni regressive)

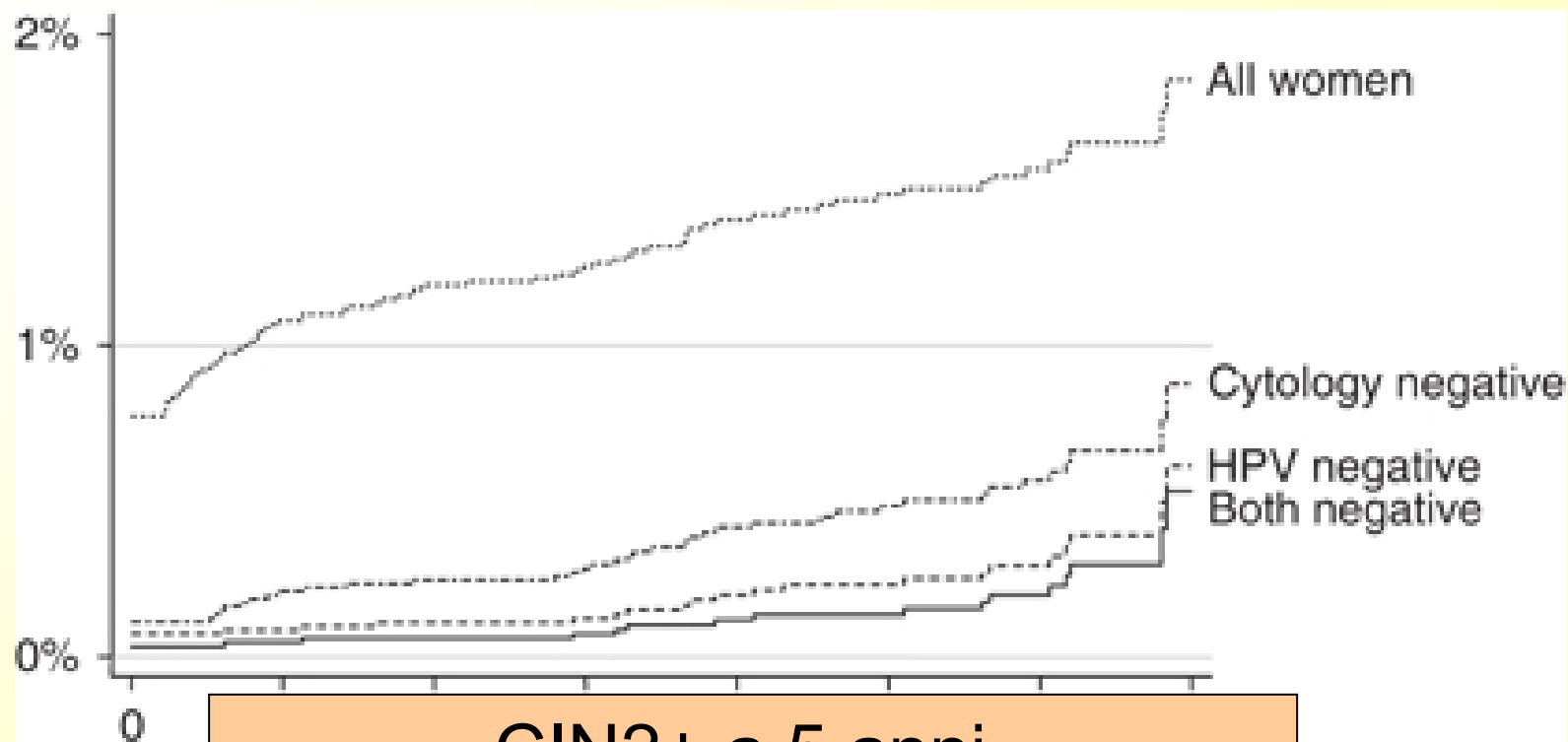
# Conclusioni dal TRIAL NTCC

- Nelle donne di età 35+ forte evidenza in favore di test HPV come test di screening primario con triage a intervalli prolungati (da definire in base a risultati follow-up)
- Nelle donne più giovani, sovradiagnosi di CIN2 e possibilmente di CIN3
- Necessari metodi per selezionare le CIN2 progressive. Triage con citologia raccomandabile da ora.
- P16 molto promettente.
- Intervalli quinquennali paiono sicuri per le HPV negative.
- Ulteriore estensione da decidere in base al follow-up di NTCC e di altri trial.

# Studio di coorte europeo. Incidenza di casi CIN3+ dopo un test negativo (n=24.295)



# Studio HART. Incidenza di casi CIN2+ dopo un test negativo (n=11.085)



- CIN2+ a 5 anni**
- dopo Pap- = 0.48%
  - dopo HPV- = 0.23%
  - dopo Pap- a 3 anni = 0.28%

# Rischio di CIN2+ in donne HPV-

Studio NTCC

Donne di età 35-60 anni con HPV-

Totale	15525
Pap positivi	594 (3,8%)
ASC-US	416 (2,7%)
LSIL	166 (1,1%)
HSIL	12 (0,1%)
Pap negativi	14931 (96,2%)

Casi diagnosticati: 1 CIN2, 1 CIN3  
(1,3 ogni 10.000 Pap test)

# Rischio di CIN2+ in donne HPV-

Studio NTCC

Donne di età 25-34 anni con HPV-

Totale	5089
Pap positivi	207 (4,1%)
ASC-US	140 (2,8%)
LSIL	64 (1,3%)
HSIL	3 (0,1%)
Pap negativi	4882 (95,9%)

**Casi diagnosticati: 1 CIN3  
(2 ogni 10.000 Pap test)**

# Rischio di carcinoma dopo un HPV- o un Pap-

Studio NTCC - Tutte le età

Braccio HPV: 42575 donne

	Round 1	Round 2	Totale
<b>Braccio HPV</b>	<b>7</b>	<b>0</b>	<b>7</b>
<b>Braccio Pap test</b>	<b>9</b>	<b>9</b>	<b>18</b>
<b><i>P-value</i></b>	<b>0.62</b>	<b>0.004</b>	<b>0.028</b>

Nel braccio sperimentale riduzione significativa  
dei Ca invasivi al round 2 e totali nei due round  
(prevenuti, non solo diagnosi anticipata)

Ronco - 2009

# Studio dei soggetti HPV-negativi

Dr. Angelo Farruggio  
Anatomia Patologica  
AZIENDA ULSS 17 di Este

Casi HPV negativi: 4331

Pap test positivi: 24

Positività a p16: 1

Diagnosi	p16		p16-ki67		Totale	
	n°	pos.	n°	pos.	n°	pos.
ASC-US	13	1	9	0	22	1
ASC-H /AGC	0	0	2	0	2	0
Totale	13	1	11	0	24	1

VPN di HPV- per Pap-:  $4307/4331 = 99,4\%$

VPN di HPV- per Pap- p16-:  $4330/4331 = 99,98\%$

# Studio di coorte europeo. Incidenza di casi CIN3+ a 6 anni dal test negativo (n=24.295)

	Casi CIN3+
HPV -	3‰
PAP -	10‰
PAP -	<b>a 3 anni</b> 5‰

# Il problema della specificità del test HPV

**Obiettivo:** identificare le infezioni che causano alterazioni e/o che sono persistenti

## Come aumentare la specificità?

- pap test – triage citologico già consigliato (recupero PPV)
- iperespressione di p16

Nelle donne di almeno 35 anni il test per sovra-espressione di p16 è in grado di individuare un gruppo di donne - oltre metà delle HPV positive - con probabilità molto bassa di avere CIN2+ al momento del test e anche di sviluppare CIN3+ nei 3.5 anni successivi (NTCC – Ronco, 2009)

- mRNA studi in corso

# Utilizzo del test per la ricerca dell'HPV come test di screening

## Premesse (2)

### Raccomandazioni del Ministero della Salute (estate 2008):

“...l'uso del test HPV-DNA come test di primo livello per lo screening organizzato del carcinoma della cervice uterina è ammissibile solo all'interno di applicazioni controllate (programmi pilota)...”

## **Obiettivo : testare nella pratica l'utilizzo delle raccomandazioni valutandone**

- l'impatto organizzativo su logistica, procedure, software gestionali, sistemi informativi, ecc
- le specifiche esigenze informative della popolazione
- i costi
- le performance sulla base di indicatori disponibili e/o di nuovi indicatori.

## Utilizzo di:

- laboratori aderenti a programmi di controllo di qualità esterni validati come ad esempio le procedure utilizzate nello studio NTCC
- test validati, in quanto utilizzati in ampi studi pubblicati (HC2, PCR con primer GP5-GP6)
- protocolli allegati
- procedure univoche di gestione del prelievo citologico: prelievo in STM e successivo prelievo per citologia convenzionale
- centralizzazione dei test molecolari al fine di ottimizzare e le procedure di automazione e della lettura del pap-test come garanzia di sufficienti volumi legati alla riduzione prevedibile dei pap-test e al mutamento degli obiettivi diagnostici



Ministero della Salute  
Direzione Generale della Prevenzione

## screening oncologici

Raccomandazioni per la pianificazione e l'esecuzione  
degli screening di popolazione per la prevenzione del cancro  
della mammella, del cancro della cervice uterina e del cancro del colon retto

In attuazione dell'art. 2 bis della Legge 138/2004 e del Piano nazionale della prevenzione  
2005-2007, approvato con Intesa Stato Regioni del 23 marzo 2005

Gruppi di lavoro nominati dai Decreti del ministro della salute del 3 novembre 2004 e  
del 18 ottobre 2005, in applicazione della Legge 138 del 2004 (art. 2 bis)

eliscet

Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma

## RACCOMANDAZIONI SUL TEST HR-HPV COME TEST DI SCREENING PRIMARIO E RIVISITAZIONE DEL RUOLO DEL PAP TEST





CONFERENZA DELLE REGIONI E DELLE PROVINCE AUTONOME

10/034/SR24/C7

**INTESA TRA IL GOVERNO, LE REGIONI E LE PROVINCE  
AUTONOME DI TRENTO E DI BOLZANO CONCERNENTE IL  
PIANO NAZIONALE PER LA PREVENZIONE PER GLI  
ANNI 2010-2012**



### Screening e prevenzione oncologica

OBIETTIVI GENERALI DI SALUTE	SOTTOBIETTIVI	LINEE DI SUPPORTO
- Riduzione della mortalità per carcinoma della mammella, della cervice uterina e del carcinoma del colon-retto (da valutare su dati Registri tumori)	➤ Innovazione screening cancro cervicale	➤ Avvio di sperimentazioni per l'utilizzo test HPV-DNA come test di screening primario ➤ Integrazione con i programmi di vaccinazione anti HPV



**Ministero della Salute**

**PIANO ONCOLOGICO NAZIONALE**

**2010/2012**

**TABELLA 2.2 PREVENZIONE SECONDARIA (SCREENING)**

**Azioni Programmatiche Triennio 2010 - 2012**

- Definire un programma nazionale, in accordo con le regioni, per la sperimentazione di innovazioni nei modelli organizzativi per i programmi di screening di mammella, cervice e colon-retto

**Progetto per l'utilizzo del test per la  
ricerca dell'HPV come test di screening  
nei programmi di screening delle aree  
vaste di PADOVA e di ROVIGO**

## Aree vaste di Padova e Rovigo

<b>Provincia</b>	<b>ULSS</b>	<b>Target 25-64 aa</b>
Padova	Alta padovana	67.000
	Padova	120.000
	Este Monselice	51.000
Rovigo	Rovigo	49.000
	Adria	21.000
<b>TOTALE</b>		<b>308.000</b>

# Protocollo di screening

**Test di primo livello  
HPV**

**NEGATIVO**

Ripetizione a 3 anni o +

**POSITIVO**

Citologia

**NEGATIVA**

HPV (+ cito) a 1 anno

**≥ ASCUS**

Colposcopia

# Test HPV di primo livello con triage citologico

Razionale

1. Test più sensibile per

NON SI PERDE

**COMUNICAZIONE**

2. Test più specifico per

NON SI TROVANO LESIONI IN


**PERO'**

SI IDENTIFICANO DONNE A RISCHIO  
AUMENTATO (HPV+, PAP-)

50% lesioni  
in più

# Stima\* dei carichi di lavoro per i servizi di Citodiagnostica e di Colposcopia

Età (anni)	Positività al test HPV	Triage: quota di Pap+ (ASC-US+)	Screenate inviate a colpo
25-34	13,9%	38%	5,3%
35-60	6,6%	25%	1,7%
TOTALE <sup>°</sup>	8,4%	30,4%	3,0%



Carico per la citodiagnostica



Carico per la colposcopia

\* Studio NTCC. 25-34 anni: Ronco G et al. Lancet Oncol 2006;7:545-53.

35-60 anni: Ronco G et al. JNCI 2006;98:765-74.

<sup>°</sup> Ipotizzando che il 25% delle screenate totali sia in età 25-34 anni

# ASPETTI ORGANIZZATIVI

1. Le donne vengono invitate alla normale scadenza dei 3 anni dall'ultimo episodio di screening

Donne non aderenti al pap test: lettera di sollecito con invito allo screening HPV

Follow up post-colposcopia: decisione dei ginecologi

# ASPETTI ORGANIZZATIVI

## 2. La lettera di invito

La invitiamo a fare un Pap-test e un esame per la ricerca del papillomavirus (HPV) all'interno del programma di prevenzione del tumore del collo dell'utero promosso dall'Azienda ULSS 19 in collaborazione con la Regione Veneto.

Nell'opuscolo che le alleghiamo troverà alcune spiegazioni sull'HPV. L'esecuzione dell'esame sarà simile al Pap test.

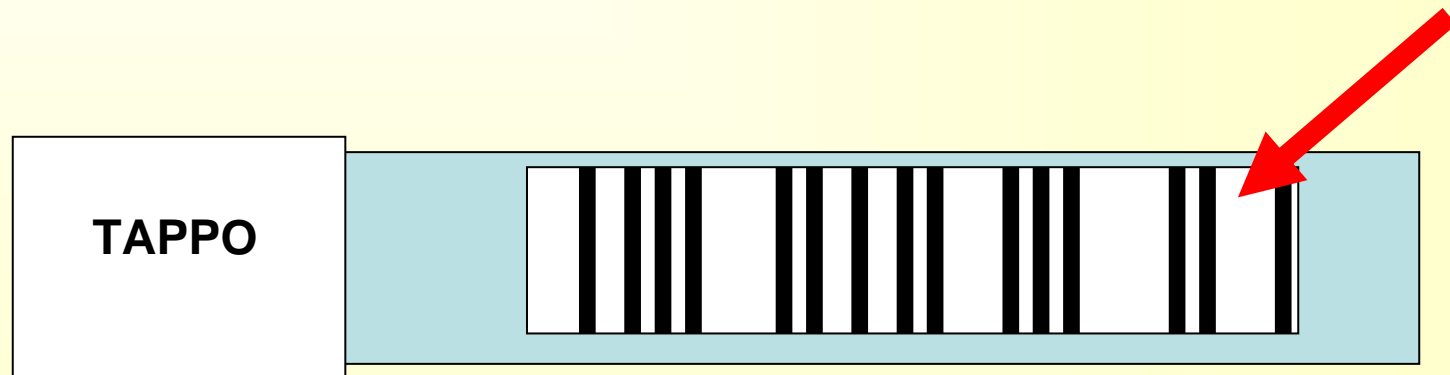
## ASPETTI ORGANIZZATIVI

3. Per ogni seduta ambulatoriale vengono stampati:

- un piano di lavoro da spuntare
- i fogli di lavoro individuali per l'anamnesi
- le etichette con Nome e Cognome delle donne che si presentano e con un codice a barre che riporta l'identificativo della donna e un identificativo del test.

## ASPETTI ORGANIZZATIVI

4. L'etichetta va applicata orizzontalmente alla provetta del test HPV



Il vetrino va gestito normalmente

# ASPETTI ORGANIZZATIVI

## 4. Esecuzione del doppio prelievo

Invio dei materiali, dei fogli anamnesi e del piano di lavoro a...

Invio dei vetrini a...

...verifica della congruità dei materiali con i fogli e i piani di lavoro.

I test HPV (con allegato un piano di lavoro) sono inviati al laboratorio dello IOV

## ASPETTI ORGANIZZATIVI

5. Esiti dei test HPV inviati al centro screening.

Test HPV positivo: segnalazione alla Citodiagnostica, allestimento e lettura dei Pap test corrispondenti

Test HPV negativo: lettera con esito negativo e richiamo a tre anni

## ASPETTI ORGANIZZATIVI

7. Esiti dei Pap test inviati al centro screening.

Pap Test negativo: lettera con esito HPV+ Pap- e richiamo ad un anno

Pap test positivo: telefonata con invio a colposcopia

# ASPETTI ORGANIZZATIVI

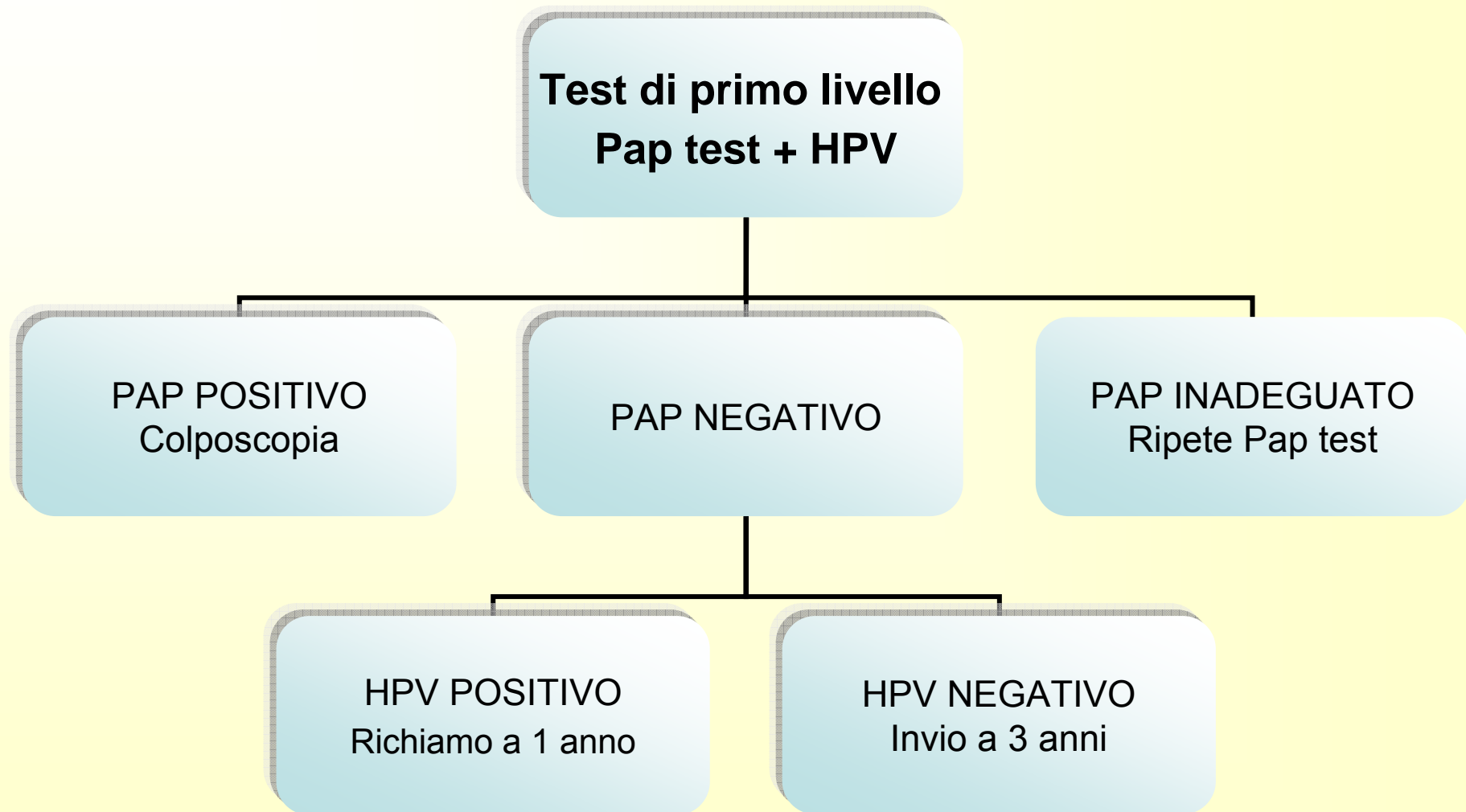
## FASE DI AVVIO

Novembre 2010 – dicembre 2010

Invito di metà delle donne rispetto al regime abituale

Incontro di verifica

# Protocollo di screening modificato Rovigo

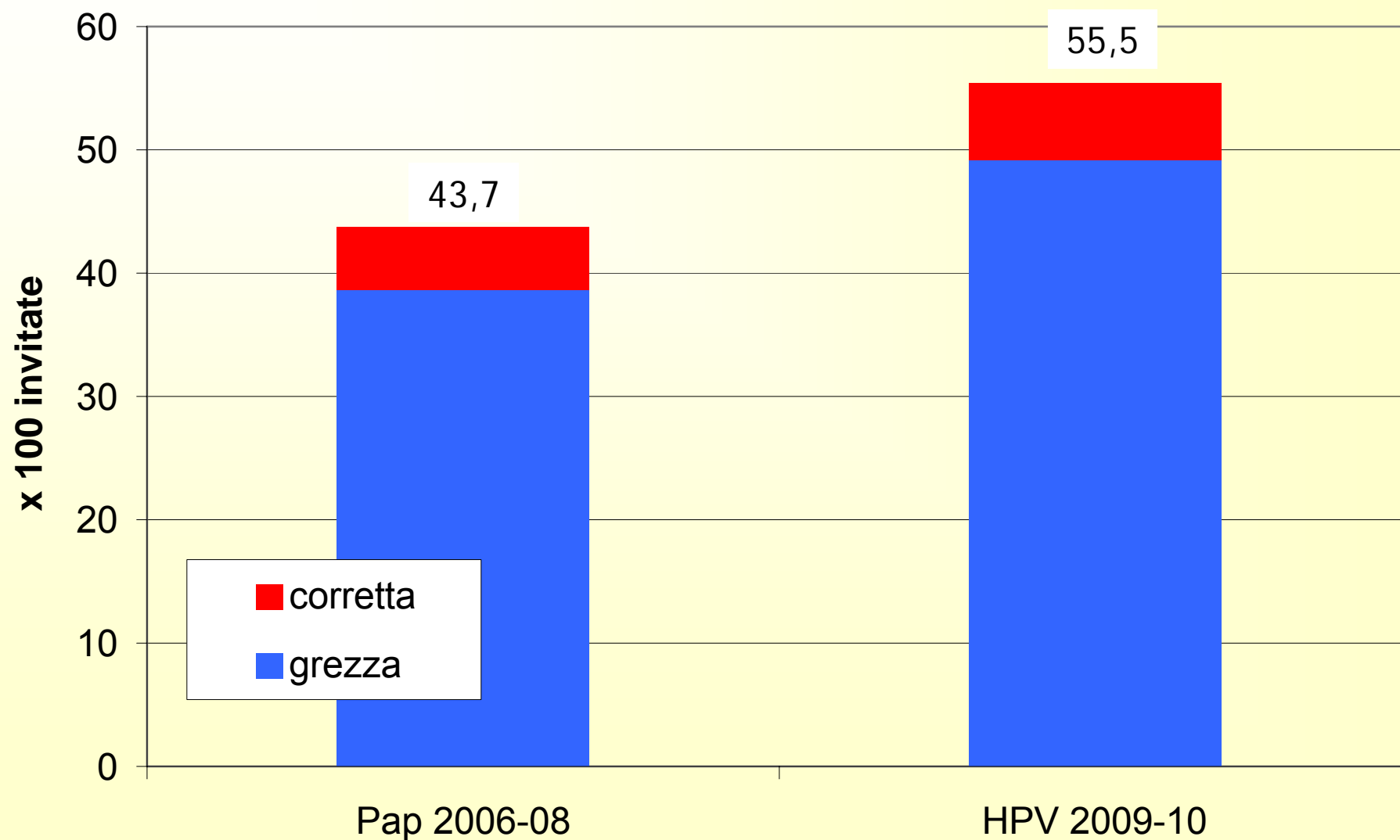


# Progetto pilota di Este

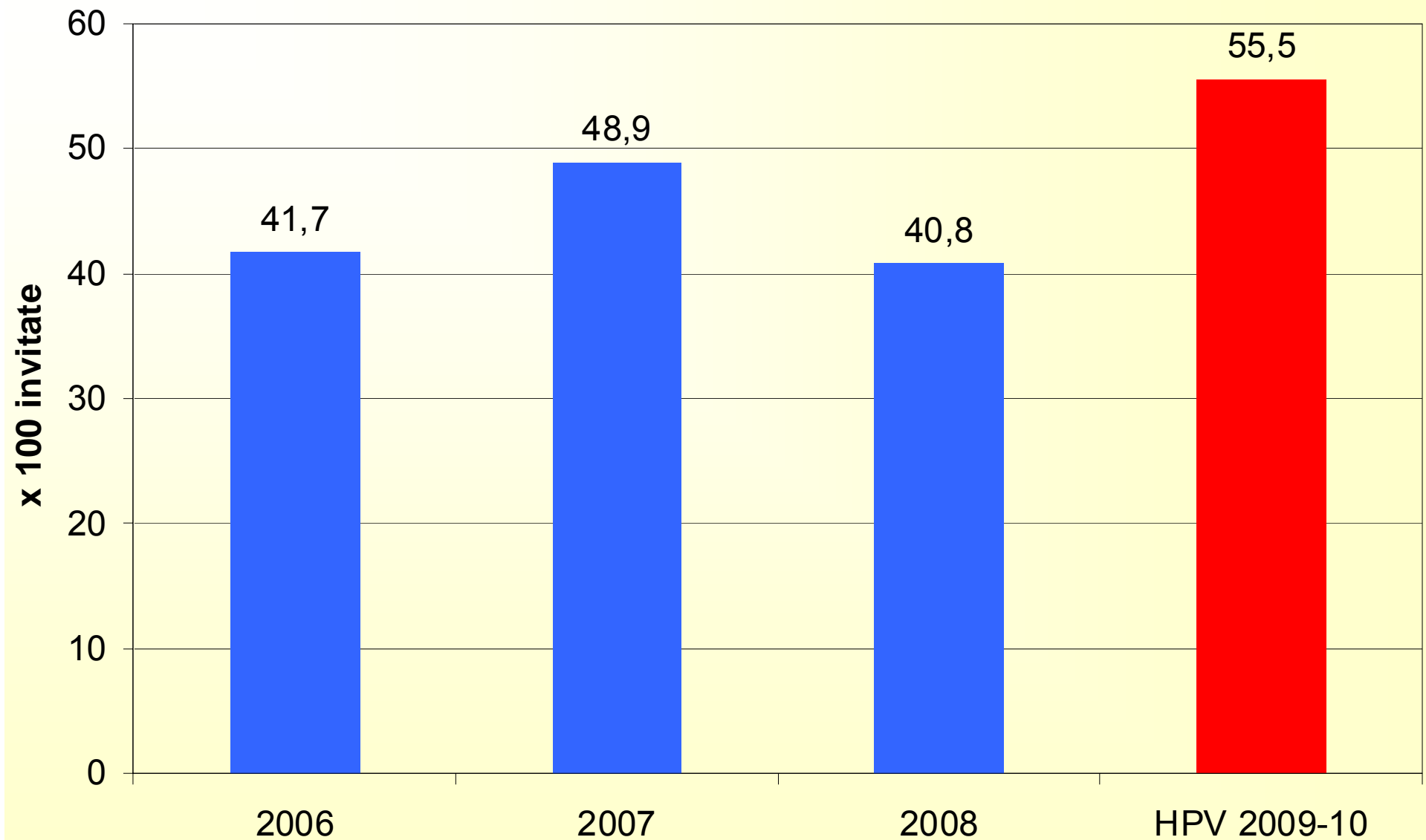
- Attivazione del progetto HPV: 20 aprile 2009
- Popolazione bersaglio (donne residenti 25-64 anni): 51.000
- Dati aggiornati a settembre 2010

Età	Screenate	%
25-34	1383	19,3
35+	5793	80,7
Totale	7176	100,0

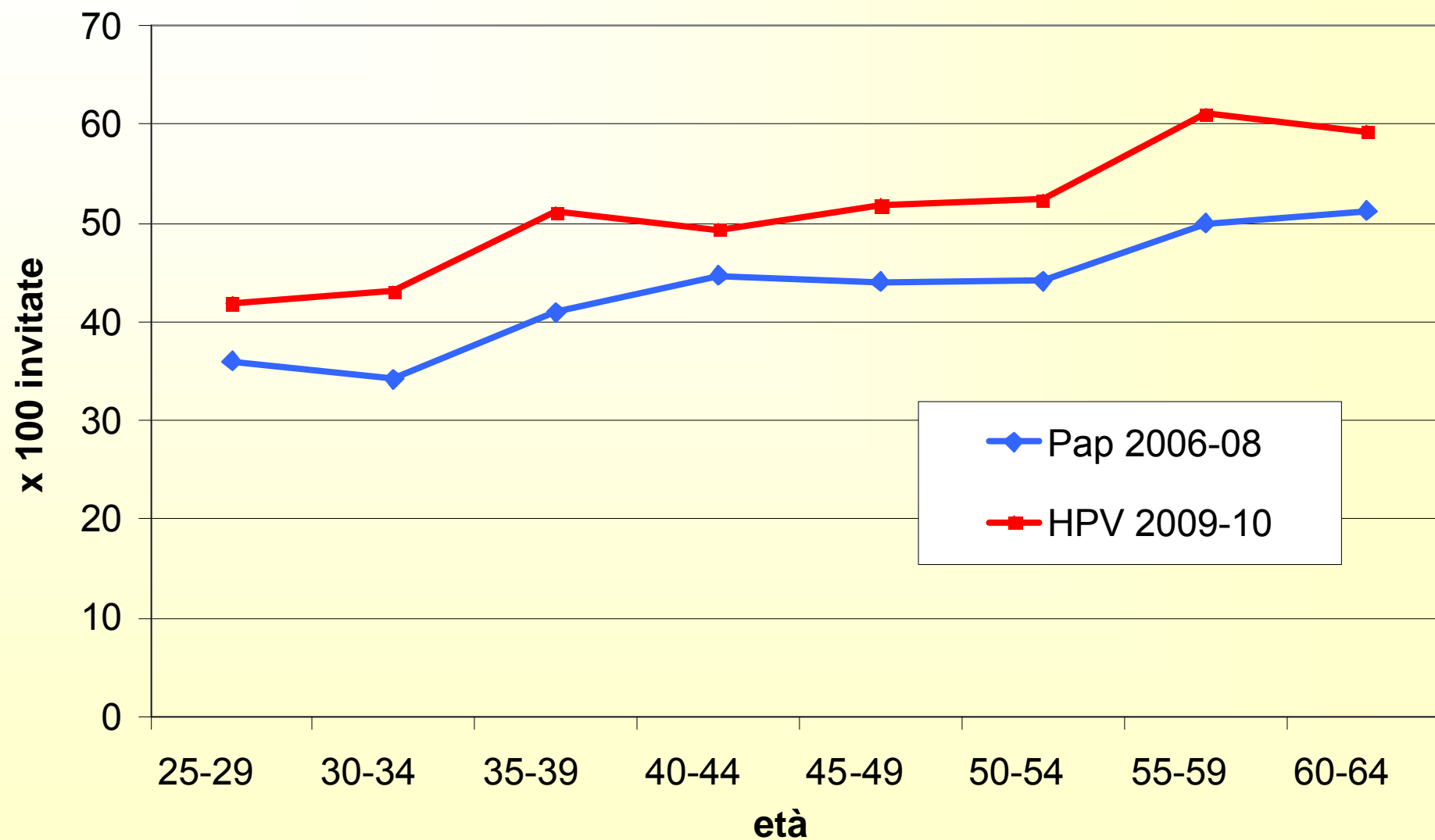
# Adesione all'invito al Pap test e al test HPV



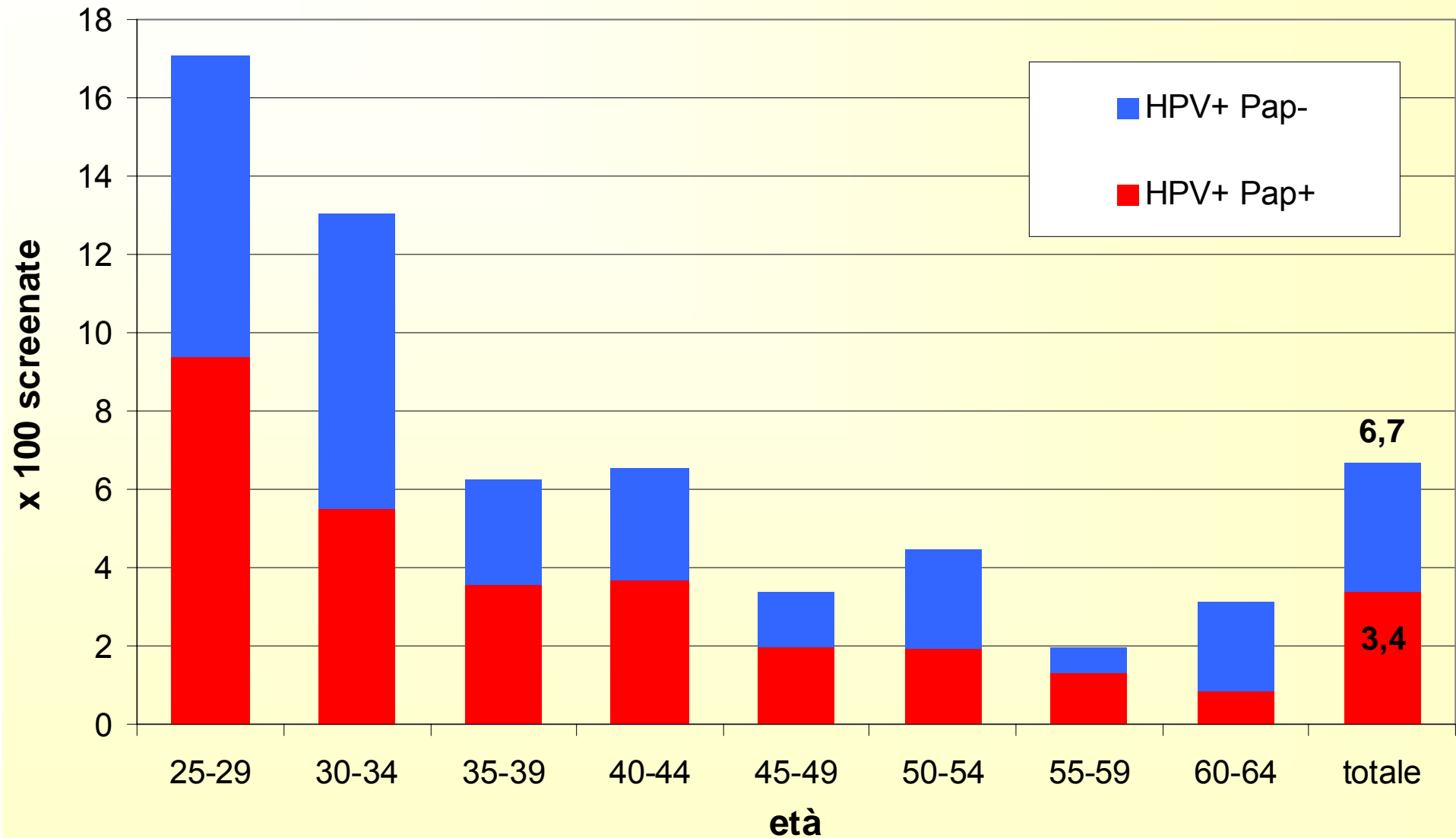
# Adesione all'invito al Pap test e al test HPV



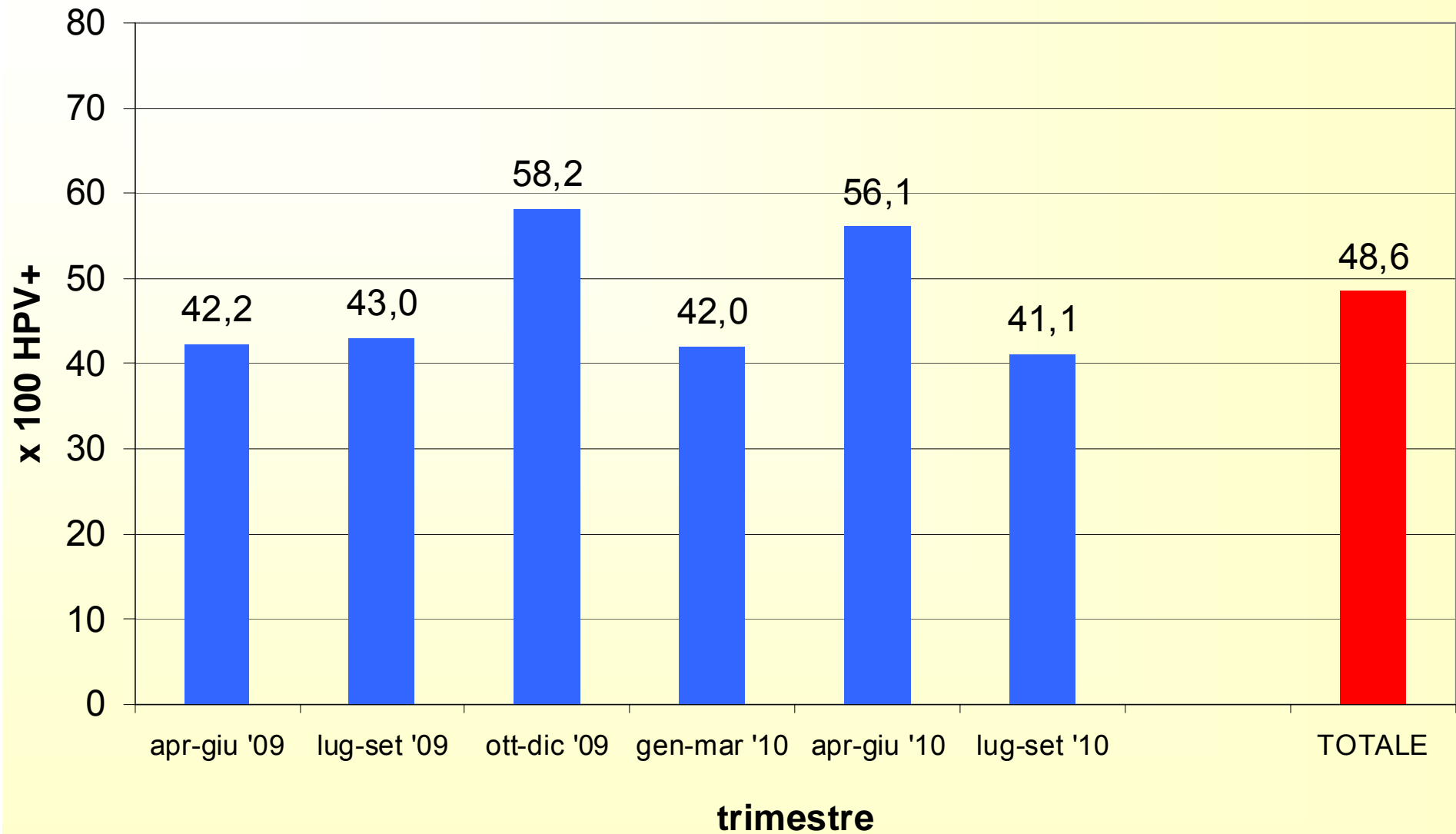
## Adesione all'invito al Pap test e al test HPV per età



# Positività all'HPV e al Pap test per età



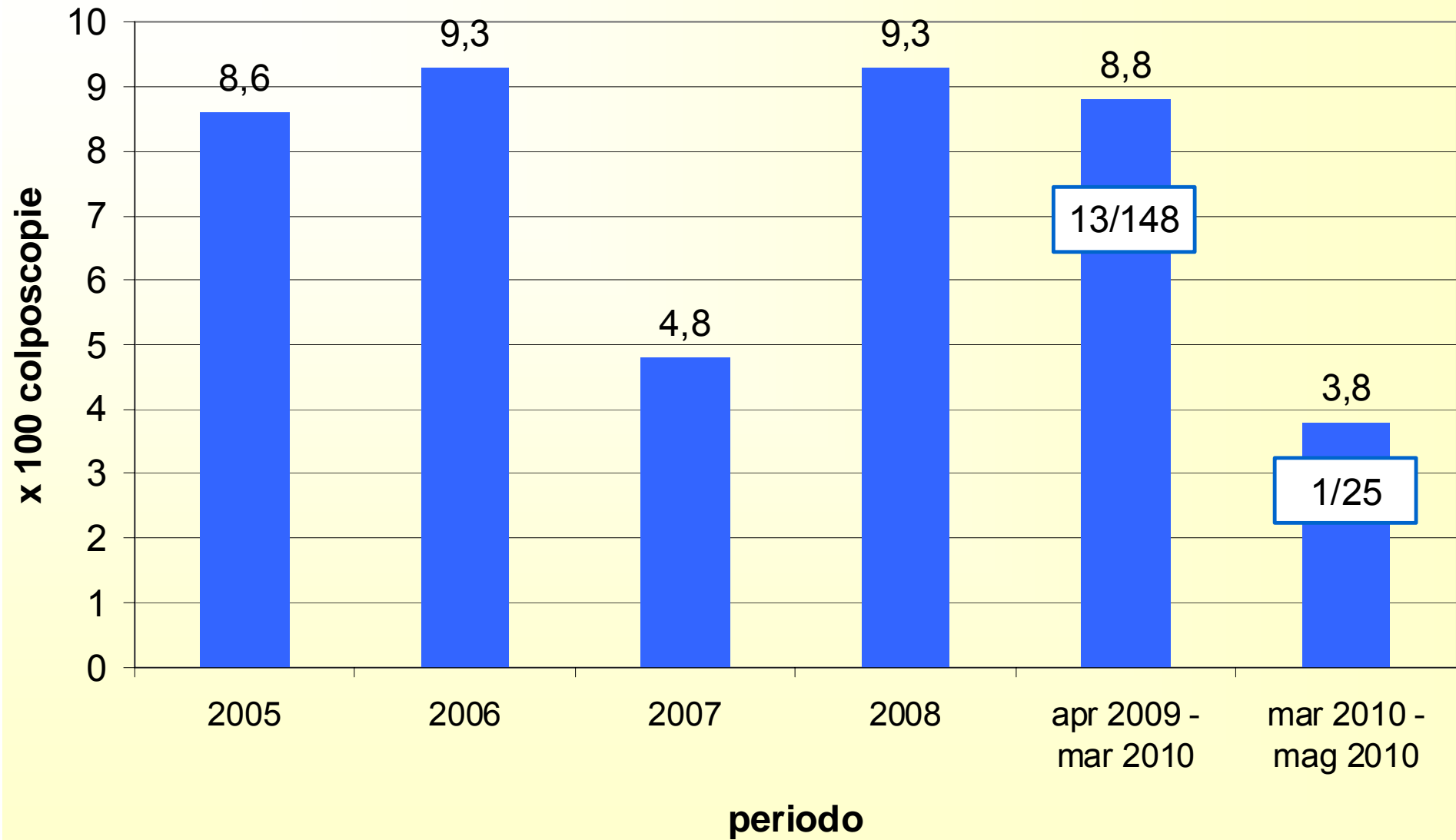
## Trend di positività al Pap test nei casi HPV+



# Esito dei Pap test positivi

	n	%
ASC-US	1	0,7
ASC-H	5	3,3
AGC	3	2,0
LSIL	133	87,5
Sil di grado indeterminato	2	1,3
HSIL	8	5,3
<b>TOTALE</b>	<b>152</b>	<b>100</b>

# Trend del Valore Predittivo Positivo alla colposcopia

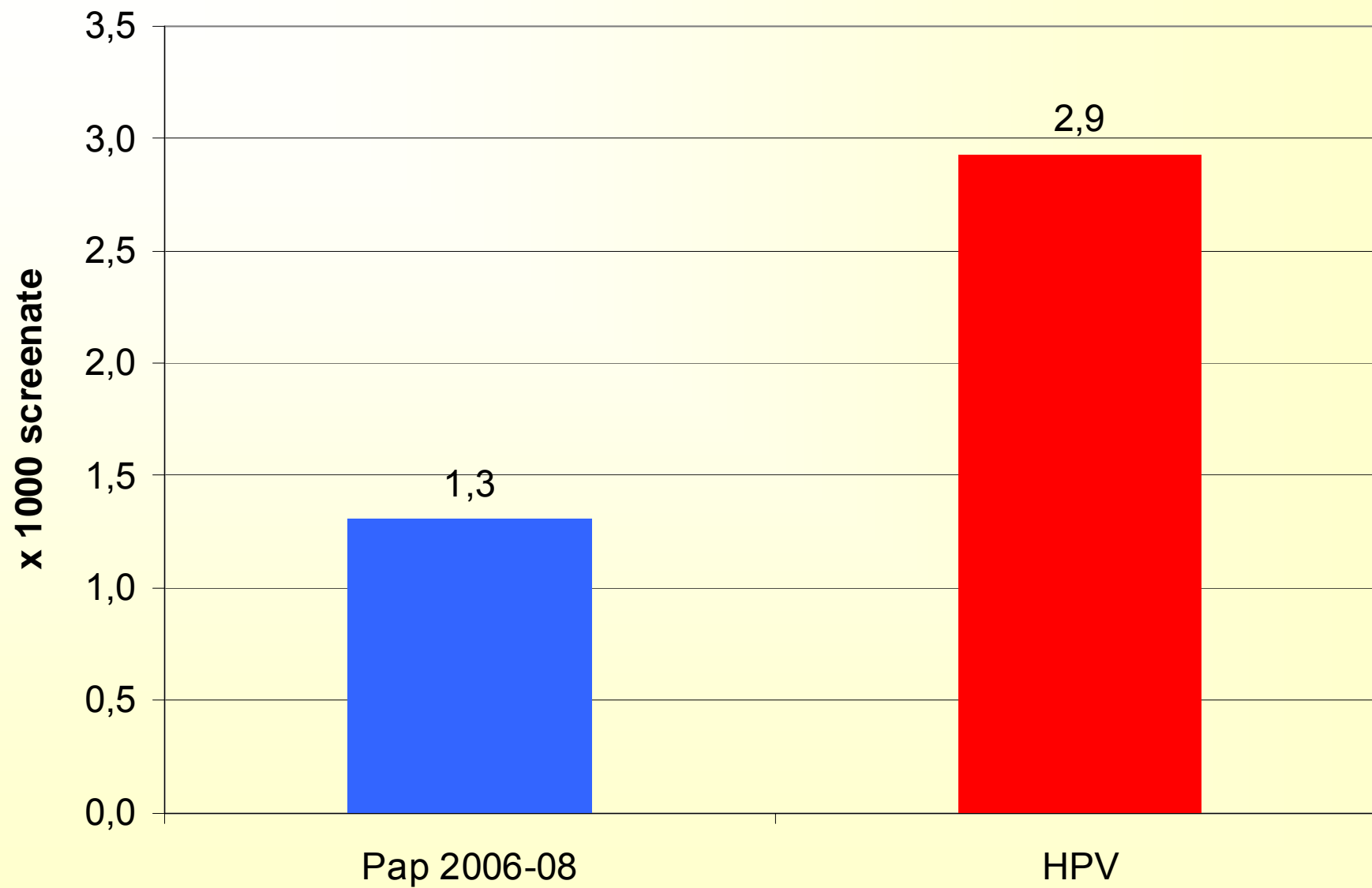


## VPP di ASC-US+ di confronto

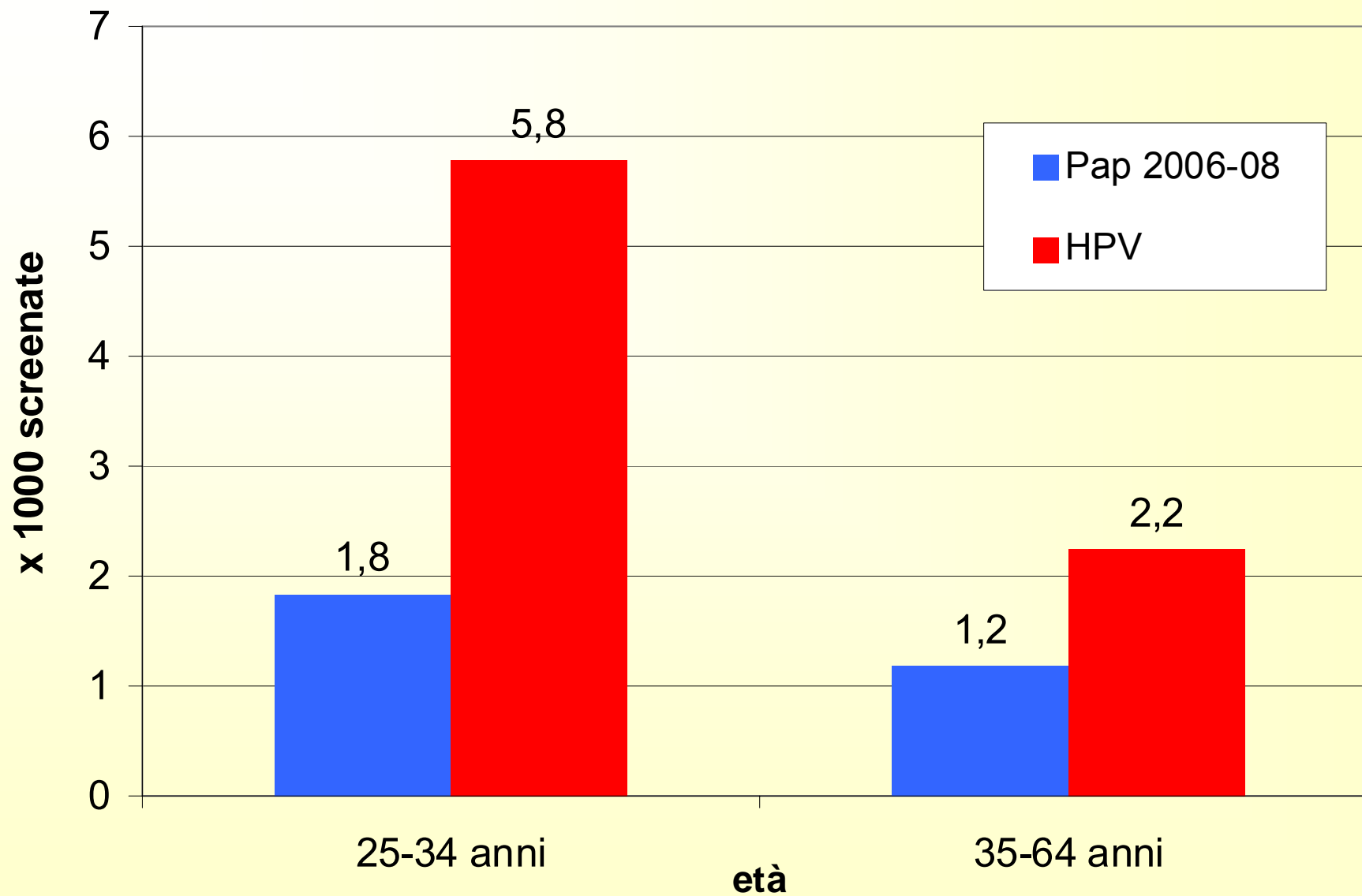
	2006	2007	2008
Veneto	13.4%	13.9%	14.0%
Italia	16.1%	16.0%	16.0%

Screening HPV Este: 8.8%

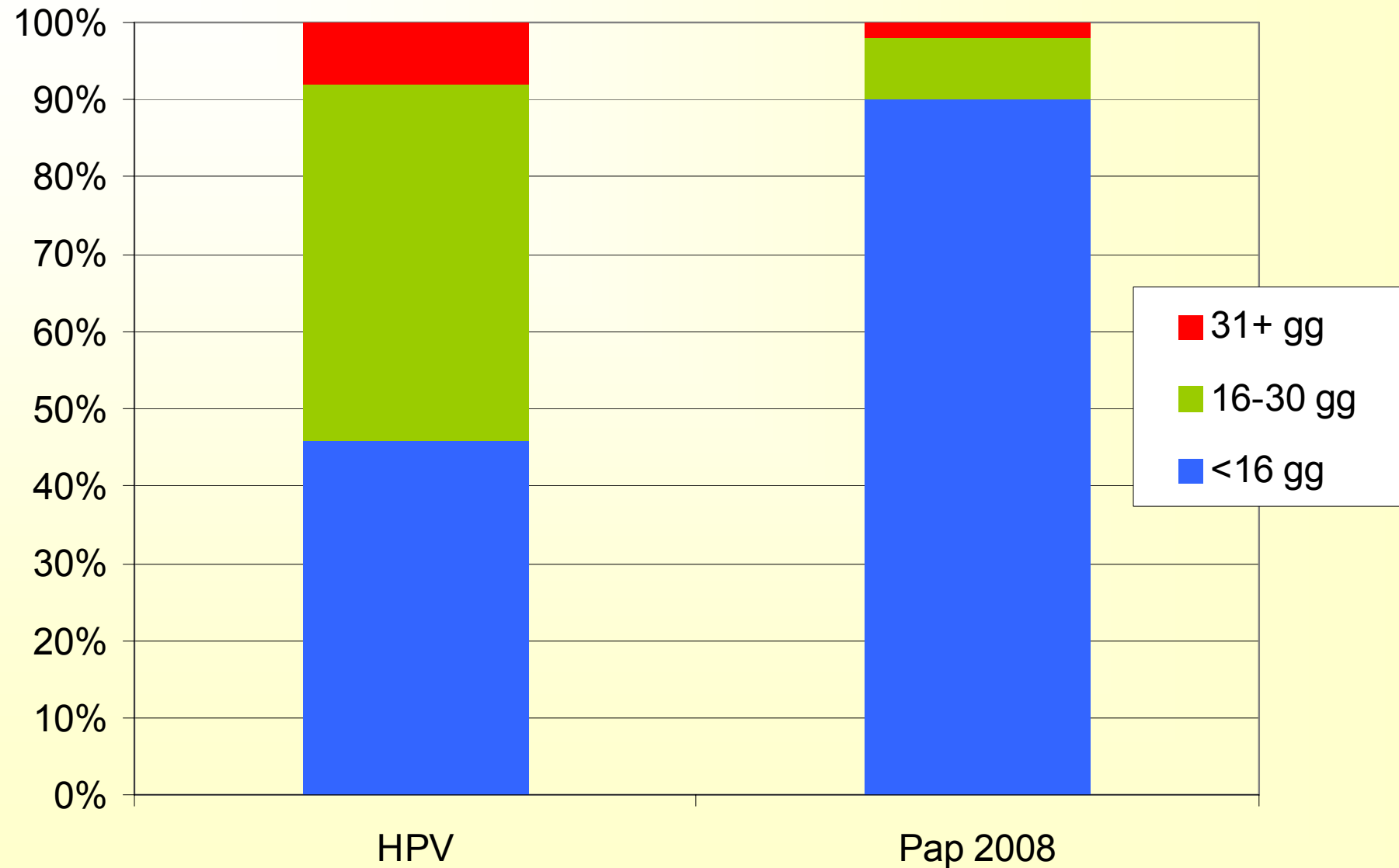
## Tasso di identificazione di CIN2+



## Tasso di identificazione di CIN2+ per fascia d'età



# Tempo per l'invio della risposta negativa



## Donne richiamate a 1 anno

invitate	aderenti	AD GR.	AD CORR.
65	49	75,4	86,0

Su 45 donne con esito finale:

HPV positive	pap positive	cin2+	cin1
27 (60%)	11 (24%)	0	1 (2%)