

# Documento test HPV validati per lo screening

**Annarosa Del Mistro**

**Istituto Oncologico Veneto IOV - IRCCS, Padova**



## Mandato ONS

L'ONS ha dato mandato al GISCI di predisporre un aggiornamento periodico dei “Test HPV validati per lo screening” (documento di riferimento: Rapporto HTA HPV del 2012).

Il 21 maggio 2015 a Finalborgo (SV), nel corso del Convegno nazionale 2015, l'assemblea GISCI ha recepito con voto unanime il mandato dell'ONS al GISCI per questa attività.

Tale iter consentirà alle Regioni di utilizzare i documenti prodotti dal GISCI come materiale di riferimento nell'espletamento delle gare per l'acquisizione della fornitura dei test HPV per lo screening cervicale.

**Obiettivo: preparare un documento che sia uno strumento di consultazione utile alle Regioni che devono implementare lo screening cervicale con HPV primario entro il 2018, secondo quanto riportato nel Piano Nazionale della Prevenzione (PNP) 2014-2018**

**→ E' stato costituito un gruppo tecnico multidisciplinare composto da soci GISCI**

## 5.1 Caratteristiche del test HR-HPV

.....

Per la validazione e introduzione di nuovi test HR-HPV in ambito di screening primario vengono pertanto recepite le indicazioni contenute in un recente articolo di C. Meijer, che stabilisce i criteri per la validazione di nuovi test consentendo il confronto del 'nuovo test' rispetto al 'test validato' (11). **I dati relativi alle validazioni di nuovi test devono essere pubblicati su riviste in Medline.**

GISCI

Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma

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



# Modalità di lavoro del gruppo - 1

## Revisione sistematica della letteratura sui test HPV validati per lo screening, fatta sulla base dei seguenti componenti PICOS:

- **P (population):** donne aderenti a programmi di screening cervicale, età 30-64 anni
- **I (intervention):** utilizzo di test hrHPV diverso da HC2 e GP5+/6+ PCR-EIA
- **C (comparator):** HC2 o GP5+/6+ PCR-EIA
- **O (outcome):** sensibilità e specificità per CIN2+; riproducibilità intra- e inter-laboratorio
- **S (study):** studi di validazione condotti secondo i criteri di Meijer et al, 2009

## Criteri di Meijer:

- Sensibilità clinica non inferiore al 90% rispetto a quella del test di riferimento
- Specificità clinica non inferiore al 98% rispetto a quella del test di riferimento
- Campioni consecutivi e random da donne sopra i 30 anni che hanno partecipato a programmi di screening
- riproducibilità intra- ed inter-laboratorio

## Modalità di lavoro del gruppo - 2

- Selezione articoli originali da PubMed, Embase, Scopus
- Ricerca di meta-analisi su altre banche-dati
- Controllo incrociato delle referenze selezionate
- Valutazione qualità (metodi utilizzati secondo criteri di Meijer)
- Esecuzione di ulteriori analisi: calcoli aggiuntivi (es. test di non inferiorità, secondo i criteri di Meijer), o meta-analisi di dati di più lavori con risultati non conclusivi per limitata potenza

**Conflitti di interesse dei componenti del gruppo:  
autodichiarazione scritta, congiunta all'approvazione del documento**

## Modalità di lavoro del gruppo – 3

### → Aggiornamento con revisione della letteratura a cadenza annuale

Redazione di un Rapporto, identificato con un numero, che avrà:

- la data di emissione e quella del successivo aggiornamento
- l'elenco aggiornato dei test validati, con le relative informazioni sui test (nome, produttore, metodica, mezzo di prelievo utilizzabile) e sugli studi di validazione (referenza bibliografica, numero e caratteristiche dei casi e controlli analizzati, risultati dei test di non inferiorità) suddivise in due tabelle

### → Aggiornamento per modifiche al testo non legate a revisione della letteratura

Redazione di un Rapporto, identificato come “versione” del Rapporto in corso

**I Rapporti saranno disponibili sul sito dell'ONS e del GISCI**



OSSERVATORIO  
NAZIONALE  
SCREENING

**GISCI**

Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma

## TEST HPV VALIDATI PER LO SCREENING DEL CARCINOMA DELLA CERVICE UTERINA

### • Documento di presentazione

- attività e modalità di lavoro

### • Rapporto di aggiornamento N. 1, versione 1.1

Revisione 23/05/2016:

- modificati i riferimenti ai sistemi di prelievo
- il presente documento sostituisce il precedente

## Rapporto N. 1

Data ultima verifica dei lavori  
pubblicati: 14 Marzo 2016

Data pubblicazione: 2 Maggio 2016

## Rapporto N. 1, versione 1.1

Data revisione: 23 Maggio 2016

Data pubblicazione: 27 Maggio 2016

## ALLEGATO 1 al Rapporto N.1

TEST VALIDATO (NOME ABBREVIATO)	PRODUTTORE	METODOLOGIA	MEZZO DI PRELIEVO* utilizzabile indicato dal produttore nel data sheet	REFERENZE BIBLIOGRAFICHE degli STUDI DI VALIDAZIONE, area geografica, tipo di studio e mezzo di prelievo utilizzato negli studi di validazione	NOTE e COMMENTI
Hybrid Capture 2 High-Risk HPV DNA test (HC2)	Qiagen, USA	Ibridizzazione con amplificazione del segnale	STM, ThinPrep, SurePath	Test di riferimento usato in molti studi clinici randomizzati, compreso NTCC	
GP5+/6+ PCR-EIA (GP5+/6+ EIA)	Diassay, Olanda	PCR	PBS	Test di riferimento usato nel trial POBASCAM	
RealTime High Risk HPV test (Abbott RT hrHPV test)	Abbott, Germania	Real-time PCR	ThinPrep, SurePath, Abbott Cervi-Collect	Carozzi et al, 2011 – Italia – retrospettivo / STM Poljak et al, 2011 – Slovenia – prospettico/ThinPrep Hesselink et al, 2013 – Olanda – retrosp. / non specificato	Test completamente validato. Risultati concordanti nei tre studi.
Cobas 4800 HPV test (Cobas 4800)	Roche, USA	Real-time PCR	Cobas collection medium, ThinPrep, SurePath	Heideman et al, 2011 – Olanda – retrosp. / UCM Lloveras et al, 2013 – Spagna – retrosp. / ThinPrep	Test completamente validato. Risultati concordanti nei due studi.
PapilloCheck HPV-screening test (PapilloCheck)	Greiner Bio-One, Germania	Tecnologia PCR – chip	PapilloCheck collection medium, ThinPrep, SurePath	Hesselink et al, 2010 – Olanda – retrosp. / PBS	Test completamente validato per la versione con 14 tipi di HPV.
Cervista HPV HR test (Cervista)	Hologic, USA	Tecnologia invader	ThinPrep	Boers et al, 2014 – Cina, Olanda – prosp. / ThinPrep Alameda et al, 2015 –Portogallo–retrosp. / ThinPrep	Test completamente validato. Risultati concordanti nei due studi.
BD Onclarity HPV assay (BD Onclarity)	BD Diagnostics, USA	Real-time PCR	SurePath, ThinPrep, BD Onclarity collection medium	Ejogod et al, 2014 – Danimarca, Inghilterra – retrosp. / ThinPrep Cuschieri et al, 2015 – Scozia – retrosp. / ThinPrep	Test completamente validato. Dati discordanti tra i due studi, vedi ri-analisi in Allegato 3.
HPV-Risk assay (HPV-Risk assay)	Self-Screen, Olanda	Real-time PCR	ThinPrep, SurePath	Hesselink et al, 2014 – Olanda – prosp. / ThinPrep	Test completamente validato.
Anyplex II HPV HR Detection (Anyplex II)	Seegene, Korea	Real-time PCR	ThinPrep, SurePath	Hesselink et al, 2016 – Olanda – retrosp. / ThinPrep	Test completamente validato.

\*STM = Standard Transport Medium, Qiagen      ThinPrep (TP) = PreservCyt, Hologic      SurePath (SP) = BD Diagnostics      PBS = Phosphate-Buffered Saline  
UCM = Universal Collection Medium

**Prossimo aggiornamento previsto a Dicembre 2016**

## ALLEGATO 2 al Rapporto N.1

TEST VALIDATO (NOME ABBREVIATO)	REFERENZE BIBLIOGRAFICHE degli STUDI DI VALIDAZIONE e test di comparazione	POPOLAZIONE STUDIATA: numero casi (CIN2+) e controlli	SENSIBILITA' del test in studio		SPECIFICITA' del test in studio		RIPRODUCIBILITA' kappa	
			relativa al test di comparaz.	p test di non-infer.	relativa al test di comparaz.	p test di non-infer.	intra- laboratorio	inter- laboratorio
RealTime High Risk HPV test (Abbott RT hrHPV test)	Carozzi et al, 2011 – HC2	Screening (età 25-64 anni): 84 casi; 914 controlli	0.99	0.0040	1.00	0.0087	0.969	--
	Poljak et al, 2011 – HC2	Screening (età 30-64 anni): 38 casi*; 3091 controlli	1.03	0.0112	1.02	0.0000	1.000	1.000
	Hesselink et al, 2013 – GP5+/6+ PCR	Screening (età 30-60 anni): 68 casi; 859 controlli	0.97	0.0278	1.00	0.0003	0.996	0.965
Cobas 4800 HPV test (Cobas 4800)	Heideman et al, 2011 – HC2	Screening (età 29-60 anni): 59 casi; 800 controlli	0.98	0.0216	1.00	0.0009	0.963	0.882
	Lloveras et al, 2013 – HC2	Campioni consecutivi da un lab. di riferimento per la citologia (età ≥30 anni): 60 casi; 898 controlli	1.00	0.0093	1.01	0.0012	0.963	0.962
PapilloCheck HPV- screening test (PapilloCheck)	Hesselink et al, 2010 – GP5+/6+ PCR	Screening (età 30-60 anni): 192 casi; 1437 controlli	0.99	<0.0001	0.99	0.0072	0.941	0.842
Cervista HPV HR test (Cervista)	Boers et al, 2014 – HC2	Screening (età 30-59 anni): 78 casi; 7218 controlli	0.95	0.0043	1.03	<0.001	0.829	0.807
	Alameda et al, 2015 – HC2	Campioni consecutivi da un lab. di riferimento per la citologia (età 17-86 anni): 64 casi; 811 controlli	0.90	0.002	0.98	0.003	0.886	0.907
BD Onclarity HPV assay (BD Onclarity)	Ejegod et al, 2014 – HC2	Screening (+ referral) (età ≥30 anni): 156 casi; 4599 controlli	0.99	0.0009	0.99	0.0216	0.967	0.962
	Cuschieri et al, 2015 – HC2	Screening (età 18-68 anni): 102 casi; 744 controlli	1.02	<0.001	0.99	0.186**	--	--
HPV-Risk assay (HPV-Risk assay)	Hesselink et al, 2014 – GP5+/6+ PCR	Screening (età 30-60 anni): 70 casi; 824 controlli	1.00	0.0056	1.00	0.0003	0.987	0.981
Anyplex II HPV HR Detection (Anyplex II)	Hesselink et al, 2016 – GP5+/6+ PCR-EIA	Screening (età 30-60 anni): 60 casi; 819 controlli	1.00	0.005	0.99	0.023	0.91	0.93

\*numero di casi inferiore a quanto richiesto dalle raccomandazioni di Meijer et al, 2009 / \*\*non validato per specificità → vedi meta-analisi in Allegato 3 del presente rapporto

**Prossimo aggiornamento previsto a Dicembre 2016**

## ALLEGATO 3 al Rapporto N.1

### Non-inferiorità della Specificità di Cervista HPV HR test e BD Onclarity HPV Assay rispetto ai test validati da studi longitudinali: revisione sistematica e meta-analisi degli studi.

#### Caratteristiche degli studi individuati per il BD Onclarity HPV Assay

Studio	Popolazione	Numerosità	Specificità test di riferimento	Specificità BD Onclarity HPV Assay	Non-inferiority test specificità (98%)
Ejegod et al., J Med Microb Diagn, 2013, S3;	Età ≥ 30 anni, in screening, PREDICTORS II/III study, Inghilterra	4599 donne	HC2 88,8%% (IC95%: 87,9-89,7)	87,7% (IC95%: 86,8-88,7)	T=2,02; p=.02164 Specificità relativa 0,99
Cuschieri et al., Jour Clinic Microb, 2015, 53(10):3272.	Età ≥ 30 anni, in screening, VALGENT-2 panel, Scozia	631 donne	GP5+/6+ EIA 92,4% (IC95%: 90,4-94,4)	91,3% (IC95%: 89,2-93,4)	T=1,02; p=0.1551; Specificità relativa 0,99

Lo studio di Ejegod et al. mostra la non-inferiorità della specificità di BD Onclarity HPV Assay rispetto ad HC2.

Nello studio di Cuschieri et al., pur mostrando una specificità relativa superiore al 98% (99%) di BD Onclarity HPV Assay rispetto a GP5+/6+ LMNX Assay, il test di non-inferiorità non raggiunge la significatività statistica. Lo studio è però sottodimensionato, con un campione di 631 donne senza CIN2, numero inferiore rispetto alle 800 richieste dalle linee guida Meijer et al. per avere una potenza dell'80% (1100 per avere una potenza del 90%).

I due studi hanno risultati consistenti per la specificità relativa dei test confrontati: 99% per entrambi. Sebbene utilizzino due test di confronto differenti, si è deciso di effettuare comunque una meta-analisi pooled, che conferma la non-inferiorità della specificità di BD Onclarity HPV Assay rispetto ai *gold standard* (T=2,22; p=0,013).

Si conclude pertanto per la non-inferiorità della specificità di BD Onclarity HPV Assay rispetto a Qiagen Hybrid Capture 2 e a GP5+/6+ LMNX Assay.

**Cervista:** nella meta-analisi di Arbyn il test è riportato come non completamente validato nel lavoro di Alameda

Coordinatori Gruppo di lavoro:

Annarosa Del Mistro, Ubaldo Passamonti, Guglielmo Ronco

Documento redatto da:

Annarosa Del Mistro, Paolo Giorgi-Rossi, Ubaldo Passamonti, Guglielmo Ronco,  
Francesca Carozzi.

Approvato dal Comitato di Coordinamento GISCI in data 15 Marzo 2016.

Elenco componenti del gruppo di lavoro:

Annarosa Del Mistro, IOV-IRCCS Padova

Helena Frayle, IOV-IRCCS Padova

Manuel Zorzi, Registro Tumori del Veneto - Regione Veneto

Ubaldo Passamonti, AUSL Umbria 1

Elena Cesarini, AUSL Umbria 1

Simonetta Bulletti, AUSL Umbria 1

Guglielmo Ronco, CPO Torino

Laura De Marco, CPO Torino

Antonella Pellegrini, AO S. Giovanni Roma

Simone Barocci, ASUR Marche AV2 Senigallia

Francesca Maria Carozzi, ISPO Firenze

Alessandra Mongia, ISPO Firenze

Anna Iossa, ISPO Firenze

Cristina Sani, ISPO Firenze

Elena Burroni, ISPO Firenze

Giulia Fantacci, ISPO Firenze

Simonetta Bisanzi, ISPO Firenze

Massimo Confortini, ISPO Firenze

Maria Teresa Sandri, IEO Milano

Silvano Costa, Ginecologo - Bologna

Simona Venturoli, Az. Osp.-Univ. Bologna

Paolo Giorgi Rossi, AUSL Reggio Emilia

**Grazie per l'attenzione**