

Multidisciplinarietà e qualità.
Problematiche emergenti con lo
screening con HPV.

Guglielmo Ronco

CPO Piemonte

EFFETTO PROTOCOLLO TRIAGE

- 10 programmi attivi con HPV nel 2012
- Dati completi e per età (5aa)
- 72869 donne 35-64 aa al 1° round con HPV

- Invio complessivo in colposcopia come funzione invio immediato in colposcopia
- DR CIN2+ complessiva come funzione proporzione CIN2+ trovati da colposcopia immediata (proxy sensibilità citologia)
- Modelli GEE additivi con link log

Alcuni parametri nei 10 programmi

Program	Screened women	% HPV+ among screened women	% of HPV+ women referred immediately to colposcopy	% HPV+ at 1-year re-testing	Proportion of CIN2+ detected at immediate referral
Adria	3,448	5.1	38.9	49.7	58.3
Alta padovana	7,985	4.4	42.0	48.3	79.6
Este	5,596	5.5	20.0	66.0	70.8
Lanciano	11,692	9.2	23.3	35.1	94.3
Padova	10,095	4.9	56.9	51.7	88.7
Reggio Emilia	3,271	6.5	40.6	42.1	70.6
Rovigo	6,727	5.1	32.4	61.9	49.0
Teramo	7,498	7.8	40.7	26.8	89.6
Torino	12,332	5.9	23.8	59.1	71.4
Vallecamonica	4,235	5.0	46.2	44.6	93.1
Total age standardized		5.9	36.5	48.5	76.6
Total not standardized	72,869	6.1	34.7	48.8	80.6

Standardizzato per età assumendo distribuzione uniforme

Alcuni parametri nei 10 programmi

Program	% of screened women overall referred to colposcopy	Overall detection of CIN2+ per 1000 screened women (n)	Overall % PPV for CIN2+ of colposcopy referral
Adria	3.5	1.4 (5)	3.6
Alta padovana	2.9	3.7 (32)	12.3
Este	3.1	2.8 (16)	8.3
Lanciano	3.9	5.1 (57)	10.6
Padova	3.7	6.3 (60)	17.5
Reggio Emilia	4.3	5.4 (17)	11.3
Rovigo	3.6	4.4 (25)	10.5
Teramo	3.6	3.2 (25)	8.1
Torino	3.9	7.0 (84)	17.5
Vallecamonica	3.4	2.9 (13)	6.8
Total age standardized	3.6	4.2 (334)	10.7
Total not standardized	3.6	4.6 (334)	12.6

Standardizzato per età assumendo distribuzione uniforme

Stima HTA costi

- Modello attività (protocollo)
- Parametri assunti
- Stima numero atti necessari (test HPV, Pap-test, colposcopie ecc.)
- Costo per atto (pilota Torino)

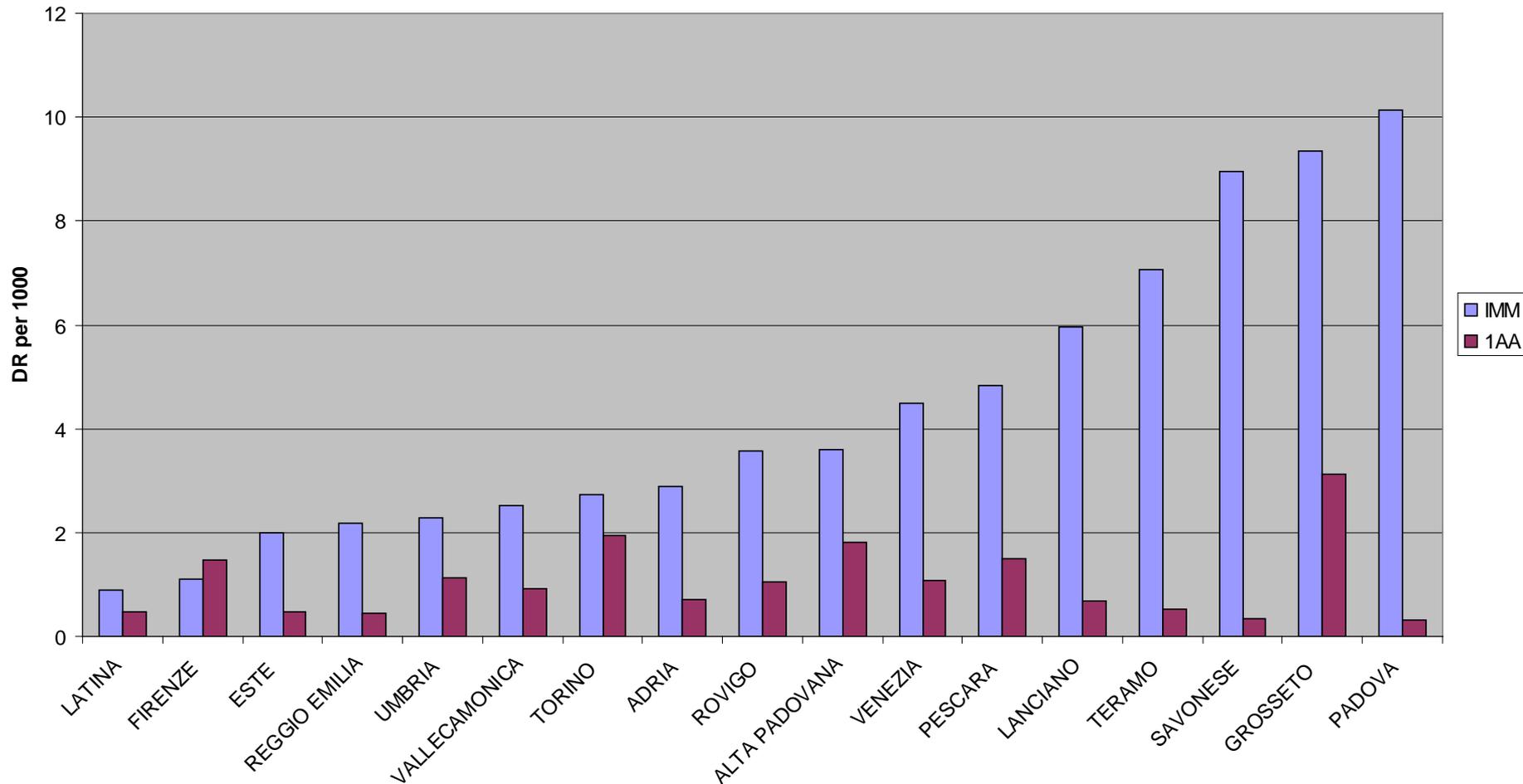
- Costo stimato per screening di una donna
35-64 aa: citologia ogni 3 aa **423** euro
HPV ogni 5 aa **290** euro.

Valori assunti in rapporto HTA e osservati

	Assunto (1° round con HPV 35-64aa)	Osservato (10 programmi 2012)
HPV+ tra screenate	6%	5.9%
cito+ tra HPV+	30%	36.5%
Clearance a 1 anno	60%	51.2%
In colposcopia tra screenate	3.5%	3.6%
DR CIN2+ tra screenate HPV	0.40%	0.46%

Survey Italia. Donne invitate ad HPV nel 2013

DR CIN2+ immediata e ad 1 anno



Risultati regressione

Overall referral to colposcopy for a 10% absolute increase in the proportion of HPV+ women immediately referred to colposcopy

5.2% (3.2% to 7.2%)

Overall detection of CIN2+ for a 10% absolute increase of the proportion of CIN2+ detected by immediate referral

-0.5% (-1.3% to 0.2%)

Overall detection of CIN2+ for a 10% absolute increase of the proportion of HPV+ women immediately referred to colposcopy

0.5% (-0.4% to 1.5%)

Overall PPV for CIN2+ for a 10% absolute increase of the proportion of HPV+ women immediately referred to colposcopy

0.02% (-1.2% to 1.2%)

Overall PPV for CIN2+ for a 10% absolute increase of the proportion of CIN2+ detected by immediate referral

0.4% (-0.7% to 1.4%)

- La proporzione di donne HPV+ giudicata avere alterazioni citologiche (colpo immediata) varia molto tra programmi (da 20% al 56%)
- Tuttavia la sua variazione ha poco effetto sull'invio complessivo in colpo (ad aumento colpo immediate di 10 punti % corrisponde aumento colpo totali di 5 punti %)
- Interpretazione citologia di triage molto soggettiva ma protocollo riduce molto l'effetto di tale soggettività

- Anche % di CIN2+ trovata da colposcopia immediata (proxy di sensibilità citologia) molto variabile tra programmi
- Tuttavia sensibilità complessiva non dipende da sensibilità citologia
- Il test HPV a 1 anno funge da «rete di sicurezza» per la citologia

- Cambiare test di triage mantenendo ripetizione a 1 anno ha poco effetto su consumo complessivo di colposcopie e su sensibilità complessiva
- Per diminuire il consumo di colposcopie bisogna aumentare l'intervallo alla ripetizione (>1aa)
- L'intervallo deve essere tale da evitare la comparsa di tumori invasivi prima (entro) ripetizione
- Questo dipende dalla sensibilità del test di triage

Studio nested in NTCC fase 2

- Donne HPV+ (tutte inviate in colposcopia)
- Citologia rivista in cieco (Bergeron et al JNCI 2015)
- Sovraespressione p16 (Carozzi et al Lancet Oncol 2008, Lancet Oncol 2012)
- Genotipizzazione: PCR con primers GP5+/GP6+ e tipizz. con reverse line blot (Gillio-Tos et al JCM 2013)
- Analisi cross-sectional (principale): istologia entro 1 anno da reclutamento **1091 donne**
- Analisi longitudinale : istologia >1-3 aa da reclutamento **793 donne**

HPV+ women without HSIL cytology, p16- and without HPV16,18 and 33

Risk CIN3+ detected in 1 year	0/398 0.00% (0.00-0.92)
Risk CIN2 detected in 1 year	3/398 0.75% (0.16-2.19)
Risk CIN3+ detected in >1 to 3 years	3/302 0.99% (0.2-2.88)

- 1/3 of CIN3 progress to invasion in 30 years (McCredie LO 2008)
- Risk of developing invasive cancer in 3-4 years plausibly extremely low
- Invite to repeat HPV after 3 years

HPV+ women with HSIL+ cytology or p16+ or carrying HPV16 or 18 or 33

Refer all to colposcopy

- PPV for CIN2+ **12.3%**
- **63.5%** of HPV+ women referred to colposcopy
- **None** invited to repeat HPV before 3 years

Protocollo attuale (analisi 10 programmi)

Inviare in colpo **58.2%** delle HPV+

Refer directly to colposcopy women with HSIL+ cytology or p16+

(PPV for CIN2+ **17.1%**)

Repeat HPV after 1 year if HPV16/18/33 without HSIL+ and p16- and refer if persistent

Assuming 70% HPV persistence **57.2%** of HPV+ referred overall

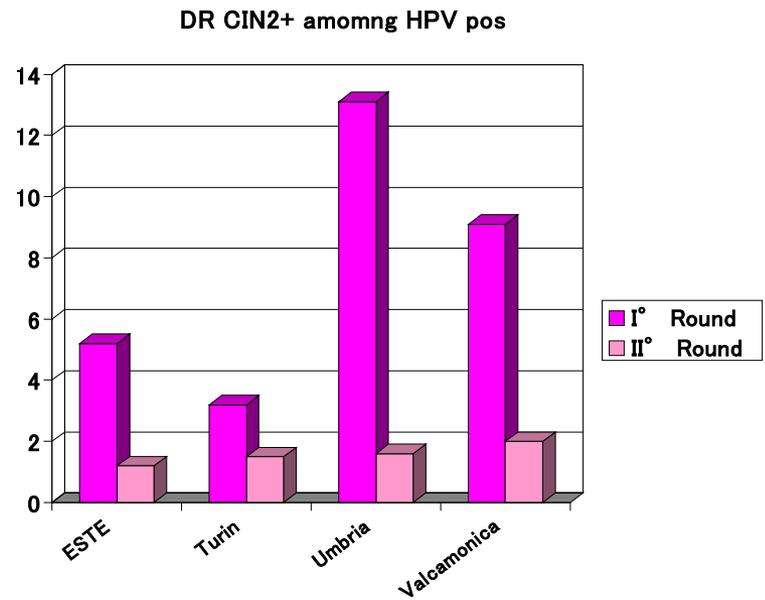
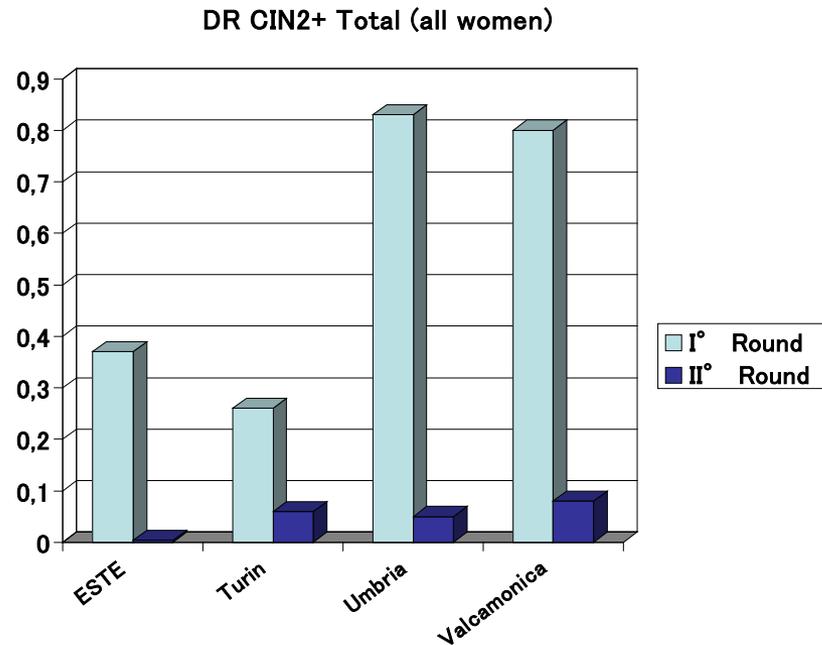
22% repeat HPV in 1 year

Triage e round screening con HPV

- Al 1° round con HPV possibile presenza di lesioni esistenti da molto tempo (alto rischio di rapida progressione a Ca invasivo). Protocollo più aggressivo
- Ai rounds successivi probabilità a priori di avere una CIN di alto grado tra le HPV+ molto bassa e se presente recente. Protocollo poco aggressivo.

Italian Pilot study – I° and II° round of HPV screening

Detection rate/1000 screened women



Overall ratio II vs I round (MH):
0.20 (0.10-0.43)

$p = 0,52$

Introduzione screening con HPV in Italia

- **Rapporto HTA**
 - Efficacia (revisione sistematica)
 - Costi
 - Aspetti organizzativi
 - Impatto sociale, etico e legale
- **Analisi pooled trials europei**
- **Studi pilota italiani**