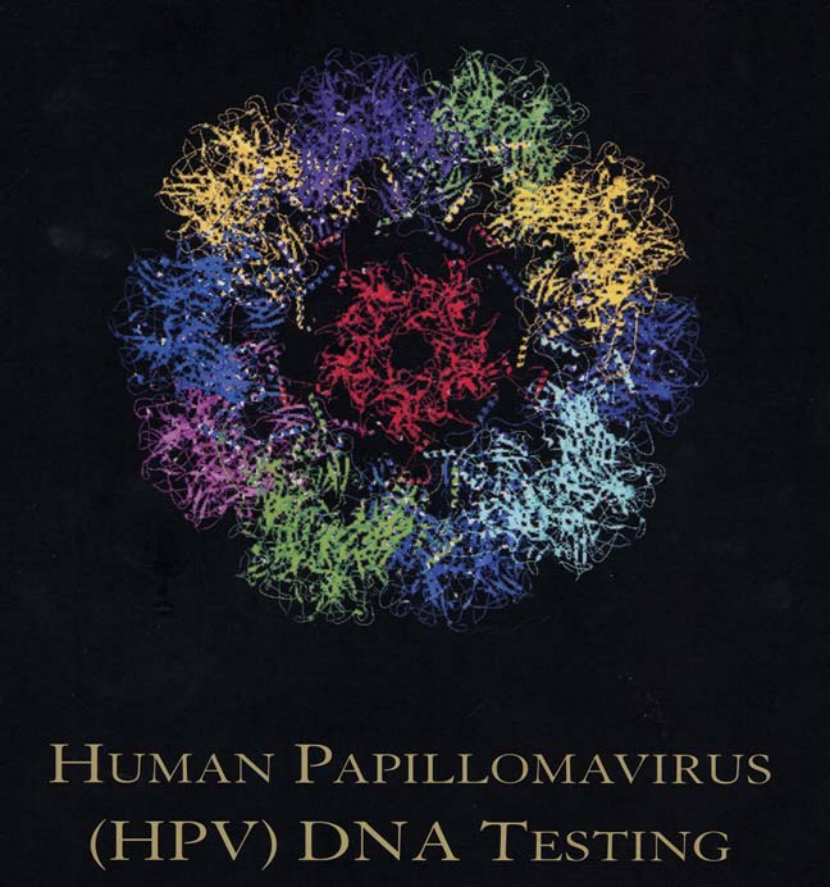


“HPV test come test di screening: quale impatto sui centri di lettura”.

A. Sapino – B. Ghiringhello – L. Viberti - G. Montanari

Centro Unificato Screening Tumori Cervice Uterina - Torino

IARC Press Release N°151 (3 May 2004)

- There is ***sufficient evidence*** that screening for cervical cancer by cytological examination of Pap smear cell samples does prevent death. The experts, however, emphasized that in order to achieve this goal optimally, an organized programme with quality control of every key step of the entire process is a prerequisite.

4.2. Test di screening

L'esame citologico cervico-vaginale, o Pap test, è l'unico test di screening per il carcinoma della cervice uterina.

Screening del carcinoma della cervice uterina

Partecipazione

Tra i parametri che possono influenzare l'efficacia dello screening sulla popolazione (% di casi totali di cancro prevenibili) la partecipazione (copertura) risulta di gran lunga quello con la maggiore influenza.

screening ogni	età	totale test	% casi prevenibili		
			copertura %		
			60%	85%	100%
1 anno	20-64	45	56	79	93
3 anni	20-64	15	54	77	91
3 anni	25-64	13	53	76	89
5 anni	25-64	8	49	69	81

Modificato da N. Day

Figura 1. Percentuale di donne di età 25-64 anni inclusa nella popolazione obiettivo di programmi di screening organizzati.

121 programmi attivi

3.055.353 donne invitate

Screening Citologico

Estensione dei programmi

2004: 63,6%

2005: 66,7%

2006: 69,0%

2007: 71,8%

IARC Press Release N°151 (3 May 2004) e IARC Handbooks 2005

- There is *sufficient evidence* that testing for human papillomavirus infection as the primary screening modality can reduce cervical cancer incidence and mortality rates

- There is *sufficient evidence* that the efficacy of HPV testing, using a validated system, as the primary screening modality can be expected to be at least as good as that of conventional cytology

HR - HPV Test

WORK IN PROGRESS…

IARC Handbooks (2005)

L'HPV è causa necessaria

del cervico-carcinoma,

ma hanno un'influenza anche cofattori,

come l'uso di EP (per + di 5 anni),

il numero di gravidanze (5+),

il fumo (+ di 6 sigarette al giorno).

HPV test

Il test HPV ad alto rischio, se negativo per CIN 3+, sembra avere un valore predittivo negativo (VPN) pari ~ al 99,5% rispetto alla citologia, che ha un VPN per CIN 3 + del 96,5%; l'HPV test sembra quindi capace di selezionare Donne a rischio molto basso di carcinoma cervicale.

Evidenzia però un 10%

di infezioni da HPV

non cliniche (falsi

positivi).

POSSIBILI APPLICAZIONI DEL TEST HPV

(Raccomandazione del GISCi)

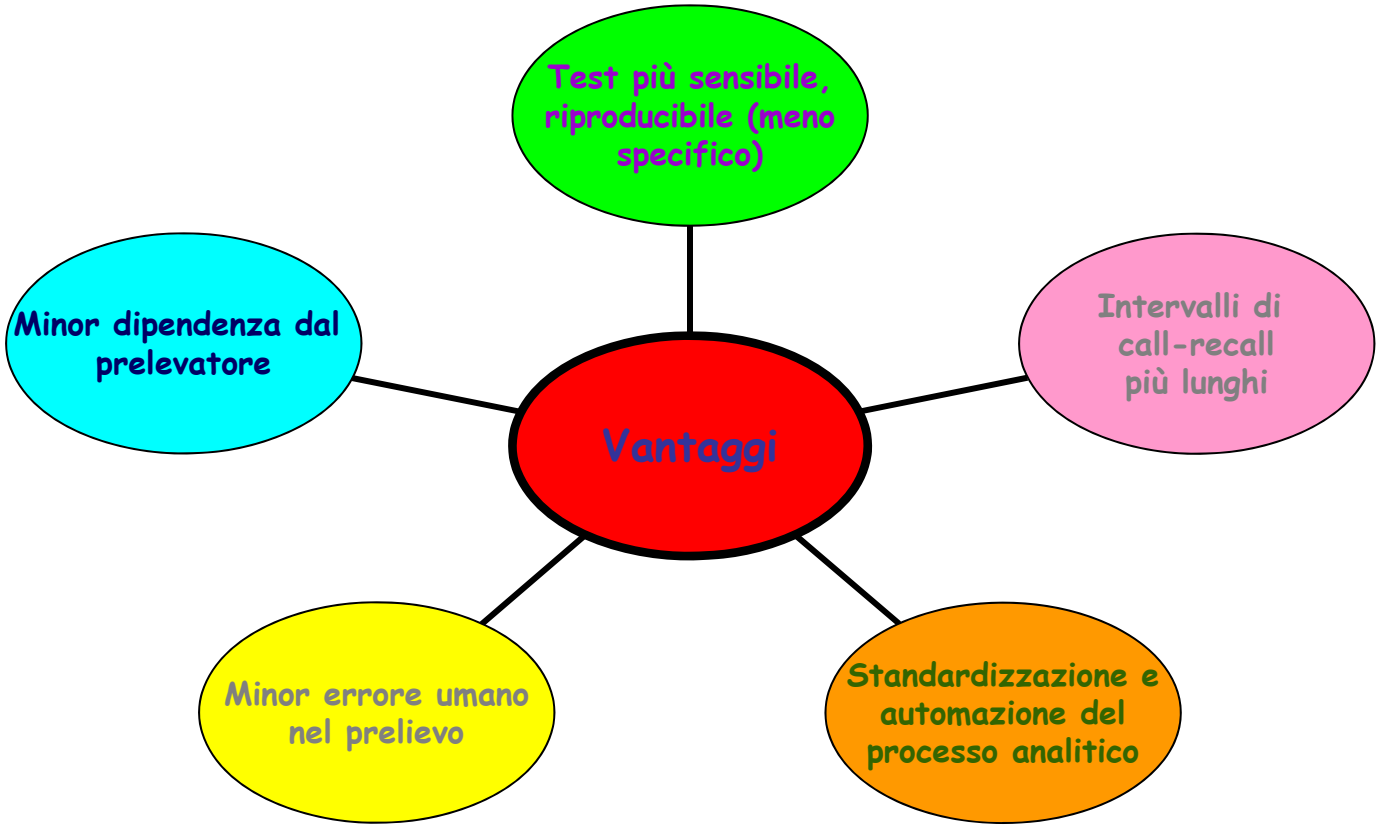
GESTIONE DELLE LESIONI BORLERLINE

GESTIONE DELLE LESIONI DI BASSO GRADO NELLE DONNE ≥ 35 ANNI

FOLLOW-UP DELLE LESIONI TRATTATE

POSSIBILE TEST PRIMARIO CON O SENZA CITOLOGIA TRADIZIONALE

HR-HPV Test come test di screening



HPV and Cervical Cancer

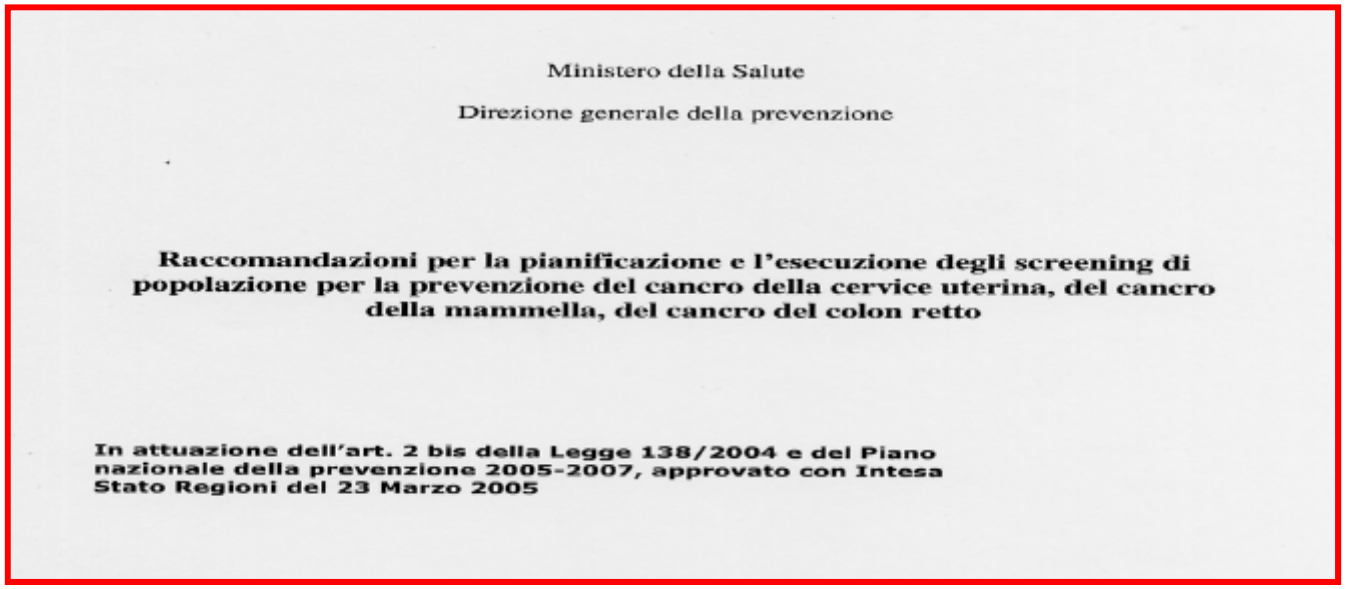
Putting risk into prospective:

- **Risk of cervical cancer if HPV 16(+) compared to HPV 16(-) is *434***
- **Risk of lung cancer in U.S. white male smoker compared to non-smoker is *only 8***

Confortini et al, 2007

L'individuazione dello Human Papilloma Virus (HPV) come causa necessaria del cancro della cervice uterina ha aperto nuove prospettive per la prevenzione:

- Il test molecolare HPV
- Il vaccino (a carico del Servizio Sanitario Nazionale in tutta Italia) per le ragazze di 11 anni o in altre età (16 anni, 18-25 anni), a seconda dei progetti regionali.



Ministero della Salute

Direzione generale della prevenzione

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

- **Dati di letteratura, gruppi e società scientifiche concordano nell'utilizzo del test HPV nel triage e nel monitoraggio post-trattamento.**
- **Per una decisione sull'introduzione del test quale screening primario, sarà necessario attendere la conclusione degli studi randomizzati in corso.**
- **L'utilizzo di marcatori biologici che possono aumentare la specificità è tuttora un obiettivo di ricerca.**

Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening.

Int J Cancer 2006 Cuzick J et AL.

- . . . . . these results support the use of HPV testing as the sole primary screening, with cytology reserved for women with test HPV positive.

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

Dati disponibili ad oggi

Recente pubblicazione dei risultati di due trial randomizzati controllati che hanno paragonato la performance del test per l'HPV con quella del pap test tradizionale.

- trial olandese
- trial svedese
- risultati preliminari del trial multicentrico italiano NTCC.

La maggior sensibilità del Test HPV deve tradursi in un minor numero di lesioni trovate nel braccio sperimentale nei round successivi cioè comportare una maggior protezione che permetta di allungare gli intervalli di screening.

Trial olandese (Bulkmans NWJ et al, Lancet 2007). La sensibilità del test HPV rispetto al Pap test aumenta del 70% nell'individuare le lesioni CIN3+. Dopo 5 anni dal test HPV negativo si evidenzia una riduzione del CIN3+ del 55% rispetto al controllo.

Trial svedese (Naucler P et al, New Engl J Med 2007). Il test HPV rispetto al Pap test aumenta la sensibilità diagnostica delle lesioni cin2+ del 51% all'arruolamento e durante il follow-up. Dopo 4 anni dall'HPV test negativo, le lesioni sono ridotte, rispetto al gruppo di controllo, del 42% per i CIN2 e del 47% per i CIN3.

NTCC TRIAL

1)G.Ronco, P. Giorgi-Rossi, F. Carozzi, P. Dalla Palma, A. Del Mistro et Al , Lancet Oncology 2006

2)G.Ronco,N.Segnan,P.Giorgi-Rossi,M.Zappa, G.P. Casadei ,F. Carozzi et Al JNCI 2006

3) G.Ronco, P. Giorgi-Rossi, F. Carozzi, M.Confortini ,P. Dalla Palma, et Al , JNCI 2008

NTCC trial (italiano)

- Trial multicentrico con il maggior numero di donne arruolate: circa 100.000
- Il test HPV ha una sensibilità nettamente superiore rispetto al Pap test sia tradizionale che in strato sottile, tanto nelle donne tra i 25 e i 34 anni quanto in donne di età superiore. La specificità del test HPV è riportabile a valori sostanzialmente simili a quella del Pap test.
- Le donne con HPV negativo all'arruolamento sono protette dal cervicocarcinoma e precursori per un tempo piu lungo rispetto ai tre anni previsti per il Pap test.

Ipotesi di lavoro a livello nazionale: attivazione presso alcune Aziende di programmi pilota che utilizzino il test HPV come test primario

- ASL Roma G (Guidonia)
- Aree vaste di Padova e Rovigo
- Istituto Toscano Tumori – Area Fiorentina
- Roma: Sant'Andrea, Università La Sapienza
- Piemonte: aree di Torino e Ivrea

Progetto Dimostrativo HPV come test primario di screening in Piemonte

- **Dipartimenti di Torino e Ivrea (pop. Obiettivo ~ 325.000).**
- **Metà della popolazione (randomizzazione per coorte di nascita).**
- **HC2 come unico test primario. Insieme preparato ma non letto striscio citologico convenzionale.**
- **Per le positive triage con citologia convenzionale**

  - se ASCUS + invio immediato in colposcopia;

  - se < ASCUS ripete HC2 a 1 anno ed invio in colposcopia se persiste positivo.

- **Intervalli di screening per le negative prolungati progressivamente, in base alla DR nei round precedenti.**

Test HPV

- Centralizzata presso Centro Unificato Torino.
- Hybrid Capture 2 (solo tipi a rischio medio alto 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, e 68).
- Sistema ad alta automazione.

Lettura Pap test

- Solo per le donne HPV positive.
- Presso Centro Unificato.
- Lettori a conoscenza del risultato del test HPV.
- Come triage citologico, si prevede la lettura iniziale di circa 1400 Pap test pari al 7% degli HPV positivi.

- In donne di 30+ anni il test HPV con triage citologico consente di individuare in anticipo lesioni persistenti che sarebbero state individuate successivamente dalla citologia.
- Nelle donne HPV negative il tasso di individuazione di lesioni di alto grado al round successivo è molto basso suggerendo la possibilità di usare intervalli prolungati.

Costi per potere implementare su larga scala uno screening con HPV come test primario.
I costi del test HPV, inclusi quelli del personale, dovrebbero, per potere essere competitivi con il costo del Pap test (cosa che ora non avviene), essere di poco superiori (dal 15 al 30%) , ma solo nell'ipotesi che una colposcopia non costi al Servizio Sanitario più di 10 Pap test (Giorgi Rossi P. et al, 2008). Per di più la colposcopia non è cosi sensibile nell'evidenziare le lesioni da HPV non 16.

COLPOSCOPIC APPEARANCE AND HPV

HPV	Agreement on normal	Equivocal	Agreement on lesion
Negative	42.9	29.7	27.4
Low Risk	31.3	19.1	49.6
High Risk (non 16)	27.1	27.9	45.1
HPV-16	11.1	19.8	69.1

(J Jeronimo, Am J Obstet Gynecol 2007)

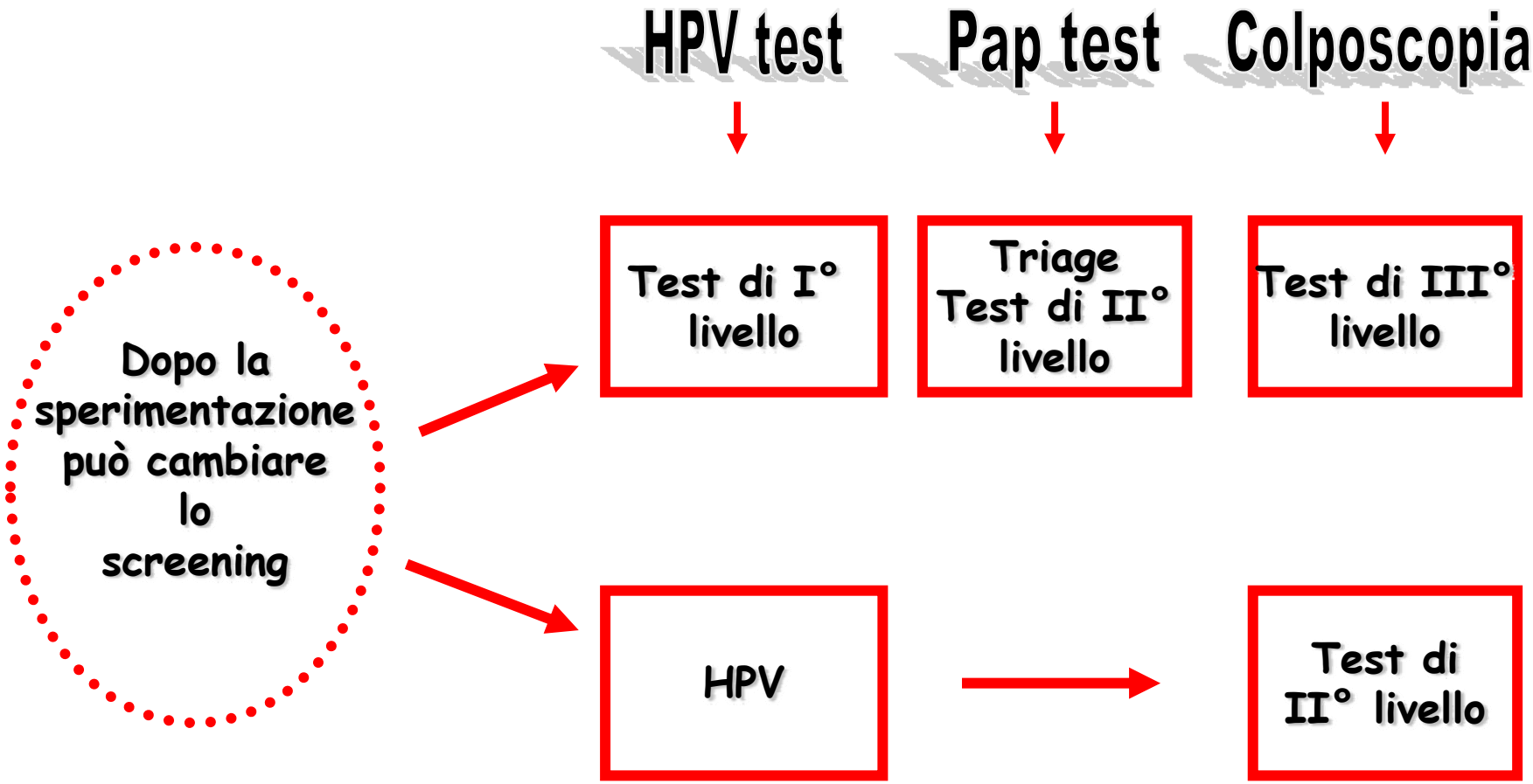
Caratteristiche dei due principali test diagnostici del cervico-carcinoma.

Pap Test	HR-HPV Test
meno sensibile	molto sensibile
molto specifico	meno specifico

come integrarli?

Test di screening per cervico-carcinoma a confronto	HR-HPV Test	Pap Test
VPN	98,7% Castle, 2008	53,0% Cuzick, 2006
VPP	~ 90,0% Castle, 2008	96,3% Cuzick, 2006
Invio in colposcopia	7 – 8% → 3% con triage citologico NTCC	2,3% Survey GISCi, 2006

DIVERSE STRATEGIE PROPONIBILI



Strategie di screening per il cervico-carcinoma

Testo di I livello	Test di triage (II livello)	Test di III livello
Test HPV, se positivo	→ Pap test, se positivo	→ Colposcopia

[test più sensibile] [test più specifico]

Bulkmans NW, 2007

Naucler P, 2007

Ronco G, 2006

- Gruppo a maggior rischio: donne con HPV positivo e Pap test negativo. Controllo a un anno.
- Intervallo lungo per donne con HPV negativo (5/6 anni?).

Strategie di screening per il cervico-carcinoma

Testo di I livello	Test di II livello	
Test HPV, se positivo	Colposcopia	Ma solo nelle donne sopra i 35 anni
↓	↓	
(test poco specifico) →	(test poco specifico)	Ronco G et al 2006

- Aumenta il lavoro della colposcopia e diminuisce il VPP dell'istologia.
- Aumento di trattamenti non necessari. Dalla Palma, 2008

Conseguenza della vaccinazione anti HPV 16-18

DRASTICA DIMINUZIONE DEI CIN 2 +

(AUMENTO DI PAP TEST NEGATIVI NELLO SCREENING)

VPP dei Pap test diminuito

VPP della colposcopia diminuito

vanno in colposcopia molti Pap test borderline e pochi CIN 2 +

Centralizzazione dello screening dei tumori cervico-vaginale Modello Unico

BACKGROUND

- **DGR 111 – 3632 del 2/8/2006**
  (riorganizzazione screening)

- **Gruppo di Lavoro – Regione, CPO, SIAPEC – 2007/2008**
  (modello organizzativo per la razionalizzazione dell'attività diagnostica citologica per lo screening dei tumori della cervice)

- **DGR 12 – 9941 del 3/11/2008**
  (adozione modello Centro Unico)

REQUISITI CENTRO UNICO

- Attività non inferiore a 25000 citologici/anno
- Adeguate risorse umane

  (carico di lavoro 7500 test/anno/operatore)
- Adeguate risorse tecnologiche
- Adozione procedure e percorsi
- Formalizzazione percorsi di qualità
- Efficienza economica

Tavola rotonda: la realizzazione dei centri unificati
Workshop CPO 18 Maggio 2009

Angeli G, Cera G, Ghiringhello B, Orlassino L,
Papotti M, Pavesi M, Sapino A.

Progetto di integrazione e coordinamento dell'attività diagnostica anatomo-patologica da screening

•DGR 12 – 9941 del 3/11/2008

Realizzabile in Torino Città

- **Sede (locali) dedicata e attrezzata (AO-U San Giovanni Battista di Torino)**
- **Compartecipazione attiva dei patologi**
- **Disponibilità del personale alla mobilità**
- **Disponibilità delle Aziende Sanitarie alla condivisione del personale**

Progetto di integrazione e coordinamento dell'attività diagnostica anatomo-patologica da screening

A.S.L. TO1

A.P. Osp. Martini
Dott. Laura Viberti

A.S.L. TO2

A.P. Osp. Maria Vittoria
Dott. Stefano Taraglio

A.P. Osp. S. Giovanni Bosco
Dott. Sergio Coverlizza

A.O. OIRM-S.Anna

A.P. Osp. Sant'Anna
Dott. Bruno Ghiringhello

A.O.U. San Giovanni Battista

A.P. Osp. SGAS
Dott. Ester Berardengo

A.P. Osp. Molinette
Prof. Gianni Bussolati

PIANO ORGANIZZATIVO

Afferenza Funzionale
Dipartimento Interaziendale di Prevenzione Secondaria (Direttore Dott. N. Segnan)

Comitato tecnico e scientifico

Centro Unificato
San Giovanni Antica Sede Torino

Afferenza Strutturale
Dipartimento di Diagnostica di Laboratorio
(Direttore Dr. A. Caropreso)
AO-U San Giovanni Battista.

Organo di Coordinamento
Responsabili di S.C. di AP o loro Delegati
- definire i protocolli diagnostici
- assicurare il coordinamento dell'attività di diagnosi di 1° livello con il centro deputato al 2° livello di diagnosi istologica

Responsabile della gestione attività e organizzazione
A carica triennale con resoconto annuale dell'attività (Prof. Anna Sapino)

Comitato per i Controlli di Qualità

OBIETTIVI

Centro Unificato Screening dei Tumori della Cervice Uterina della Città di Torino

- •Lettura Pap Test di primo livello: 37/40000 fino a 60.000 test (7500/lettore/anno)
- •Lettura Pap Test di secondo livello: 6000

Garanzia della qualità

Attività di Formazione

Centro pilota per l'indagine molecolare di HPV

OBIETTIVO 1

Centri di prelievo

1. Via San Secondo (TO1)
2. Via Bellono st.3(TO1)
3. Via Pacchiotti(TO2)
4. Via del Ridotto (TO2)
5. Via Montanaro(TO2)
6. Lungo Dora(TO2)
7. Corso Corsica(TO1)
8. Via Bellono st4(TO2)
9. Valdese(TO1)

37.000/ 60.000 Pap Test

Centro Unificato Screening dei Tumori della Cervice Uterina della Città di Torino

Sede SGAS

PERSONALE AFFERENTE per ATTIVITA' DI LETTURA E SUPERVISIONE e TEST HPV

Condivisione (su base volontaria) del personale delle Aziende partecipanti

Lettori

Alfonso Giuseppina (SGAS)
Benenti Maria Teresa (Osp. Sant'Anna)
Buratti Vania (Osp. Sant'Anna)
Maso Donatella (Osp. di Moncalieri)
Verga Marinella (Osp. Martini)

Supervisori

Dott. Accinelli Grazia (Molinette)
Dott. Cozzani Claudio (Maria Vittoria)
Dott. Luparia Patrizia (SGAS)

Test HPV

Dott. Laura Di Marco (Molinette)
Dott. Anna Gillio Tos (Molinette)

OBIETTIVO 2

Garanzia della qualità intra ed extra-laboratorio

Responsabili:

Prof. Gioia Montanari, Dott. Bruno Ghiringhello, Dott. Ester Berardengo, Dott. Grazia Accinelli

Monitoraggio statistico delle diagnosi con predittività delle classi diagnostiche

Valutazione della correlazione cito-istologica

Lettura collegiale (revisione tra pari) dei casi dubbi e positivi, da estendere periodicamente agli altri Centri Unificati della Regione, come controllo di qualità esterno

OBIETTIVO 3

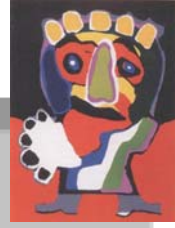
ATTIVITA' DI FORMAZIONE

Master Universitario di Citopatologia degli Screening
(Università di Torino, Direttore Prof. Roberto Navone)

Test di competenza in citopatologia italiano ed europeo
(SIAPEC)

Scuola di Specializzazione di Anatomia Patologica
(Università di Torino, Direttore Prof. Gianni Bussolati)

OBIETTIVO 4



Centro pilota per l'indagine molecolare di HPV

Responsabili:

Dott. Laura De Marco
Dott. Anna Gillio Tos

Obiettivo finale
valutare, in confronto alla citologia convenzionale triennale, la protezione fornita da uno screening basato sulla ricerca molecolare dell'HPV come unico test primario effettuato ad intervalli prolungati (ogni 5 anni) nelle donne HPV negative

Results at Recruitment From a Randomized Controlled Trial Comparing Human Papillomavirus Testing Alone With Conventional Cytology as the Primary Cervical Cancer Screening Test

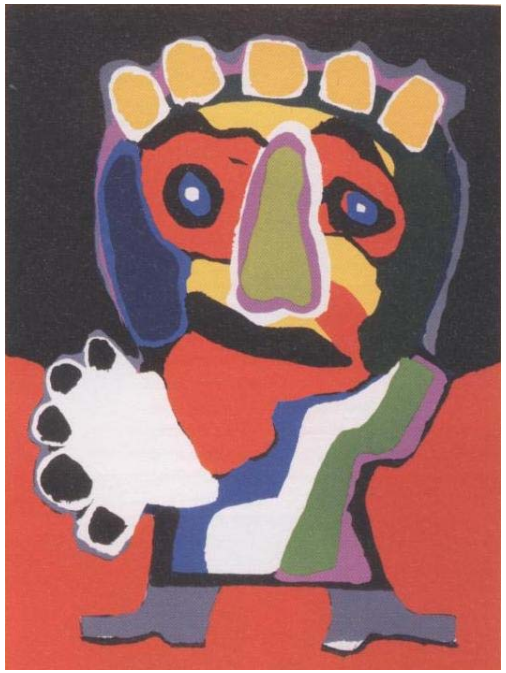
Guglielmo Ronco, Paolo Giorgi-Rossi, Francesca Carozzi, Massimo Confortini, Paolo Dalla Palma, Annarosa Del Mistro, Anna Gillio-Tos, Daria Minucci, Carlo Naldoni, Raffaella Rizzolo, Patrizia Schincaglia, Renza Volante, Marco Zappa, Manuel Zorzi, Jack Cuzick, Nereo Segnan

J Natl Cancer Inst 2008;100: 492 – 501

Use of p16-INK4A overexpression to increase the specificity of human papillomavirus testing: a nested substudy of the NTCC randomised controlled trial

*Francesca Carozzi, Massimo Confortini, Paolo Dalla Palma, Annarosa Del Mistro, Anna Gillio-Tos, Laura De Marco, Paolo Giorgi-Rossi, Giovanni Pontenani, Stefano Rosso, Cristina Sani, Catia Sintoni, Nereo Segnan, Manuel Zorzi, Jack Cuzick, Raffaella Rizzolo, Guglielmo Ronco, and the New Technologies for Cervival Cancer screening (NTCC) working group**

***Lancet Oncol* 2008; 9: 937–45**



Grazie

a Voi per l'attenzione
ed alla Sig.ina Annamaria Ruotolo
per la collaborazione.