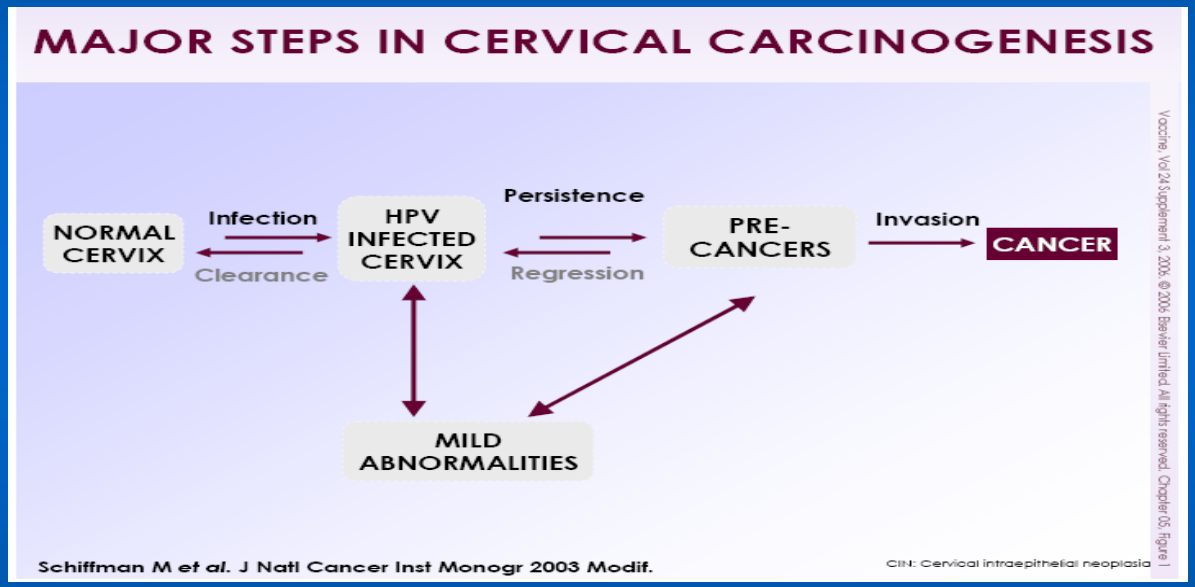
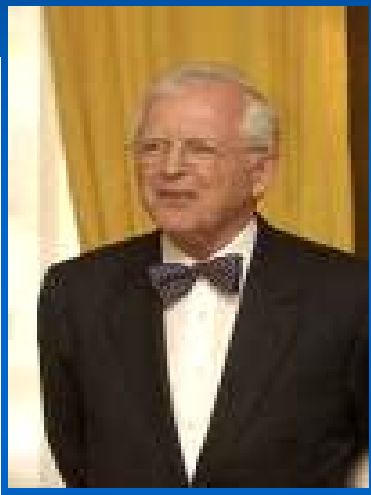
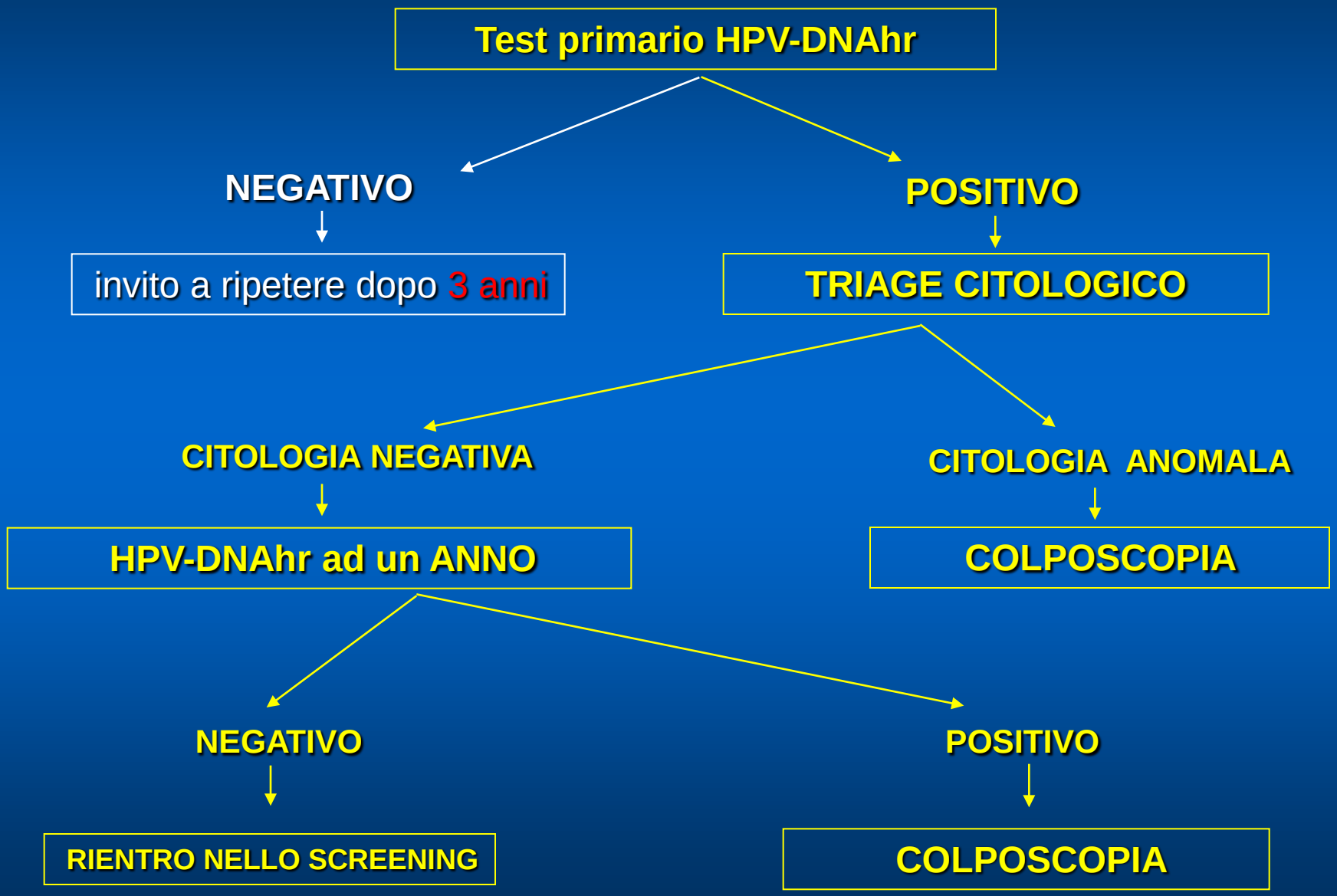
HPV-DNAhr come test primario nello screening della cervice: contributo dei biomarkers. Esperienza della Regione Umbria.





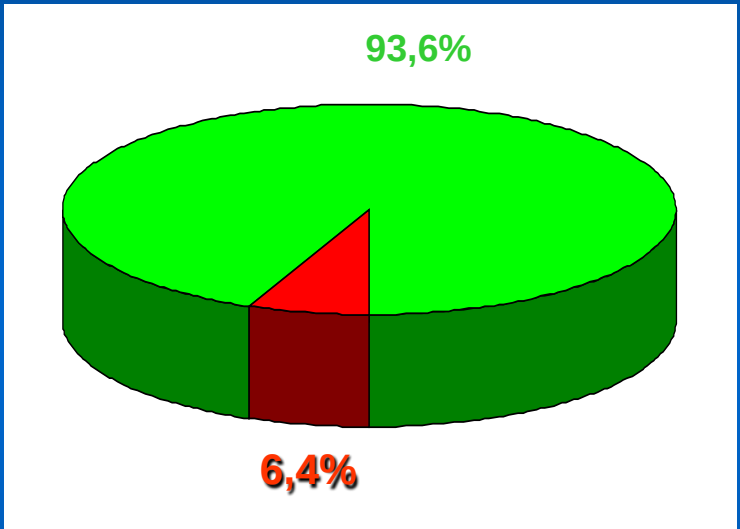
Convegno Nazionale GISCi 12-13 giugno 2014
Basilio Ubaldo Passamonti
Az. USL Umbria 1 - Via XIV settembre, 75; 06124 Perugia
Direttore Laboratorio Unico di Screening

Algoritmo per donne 35-64 anni da screening attivo



Risultati del test primario HPV-DNAhr nello screening cervicale

Test HPV-DNAhr eseguiti	6.272
Test HPV-DNAhr negativi	5.869
Test HPV-DNAhr inadeguati	7
Test HPV-DNAhr positivi	396



Positività al test	**6,4%**

Risultati del triage citologico

Test HPV-DNAhr positivo	396	
Pap-test NEGATIVI	251	63%
Pap-test INADEGUATI	4	1%
Pap-test POSITIVI	141	36%

La percentuale di Pap-test anomali risultati dal triage è in linea con quelli di HTA nazionale

LSIL	97	68%
ASCH	20	14%
HSIL+	24	18%

Valore predittivo positivo (VPP) nei Pap-test di triage

VALUTAZIONE CITOLOGICA		COLPOSCOPIE PERVENUTE		DIAGNOSI ISTOLOGICA					
				NEGATIVO		CIN1		CIN2+	
LSIL	97	93	97%	17	18%	52	56%	19	20%
ASCH	20	20	100%	2	10%	4	20%	13	65%
HSIL+	24	22	92%	/		2	9%	20	91%
TOTALE	141	136	96%	20	15%	58	43%	52	38%

- I dati del VPP evidenziano un'ottima qualità della citologia di triage.
- Il VPP *vs* CIN2+ delle categorie diagnostiche è il doppio rispetto a quello dello screening con solo Pap-test (survey GISCi 2010).

HPV-DNAhr+ e Pap-test Anomalo

Pap-test primario e HPV-DNAhr triage
vs
HPV-DNAhr primario e Pap-test triage

Test primario	Donne esaminate	positive al test primario	Referral Rate	Detection Rate 1/1000
Pap test	15.708	1,5%	1,0%	3,7
HPV	6.272	6,4%	2,2%	8,3
Ratio		4,3	2,2	2,2

Il test HPV-DNAhr primario individua 4,6 lesioni Cin2+ in più ogni 1.000 donne esaminate rispetto al Pap-test primario

HPV-DNAhr+ e Pap-test Negativo

Follow-up dopo un anno con test HPV-DNAhr

Hanno aderito 211 (84%) donne

HPV-DNAhr NEGATIVI	94	45%
HPV-DNAhr POSITIVI	117	55%
APPROFONDIMENTI PER HPV-DNAhr+	108	92%

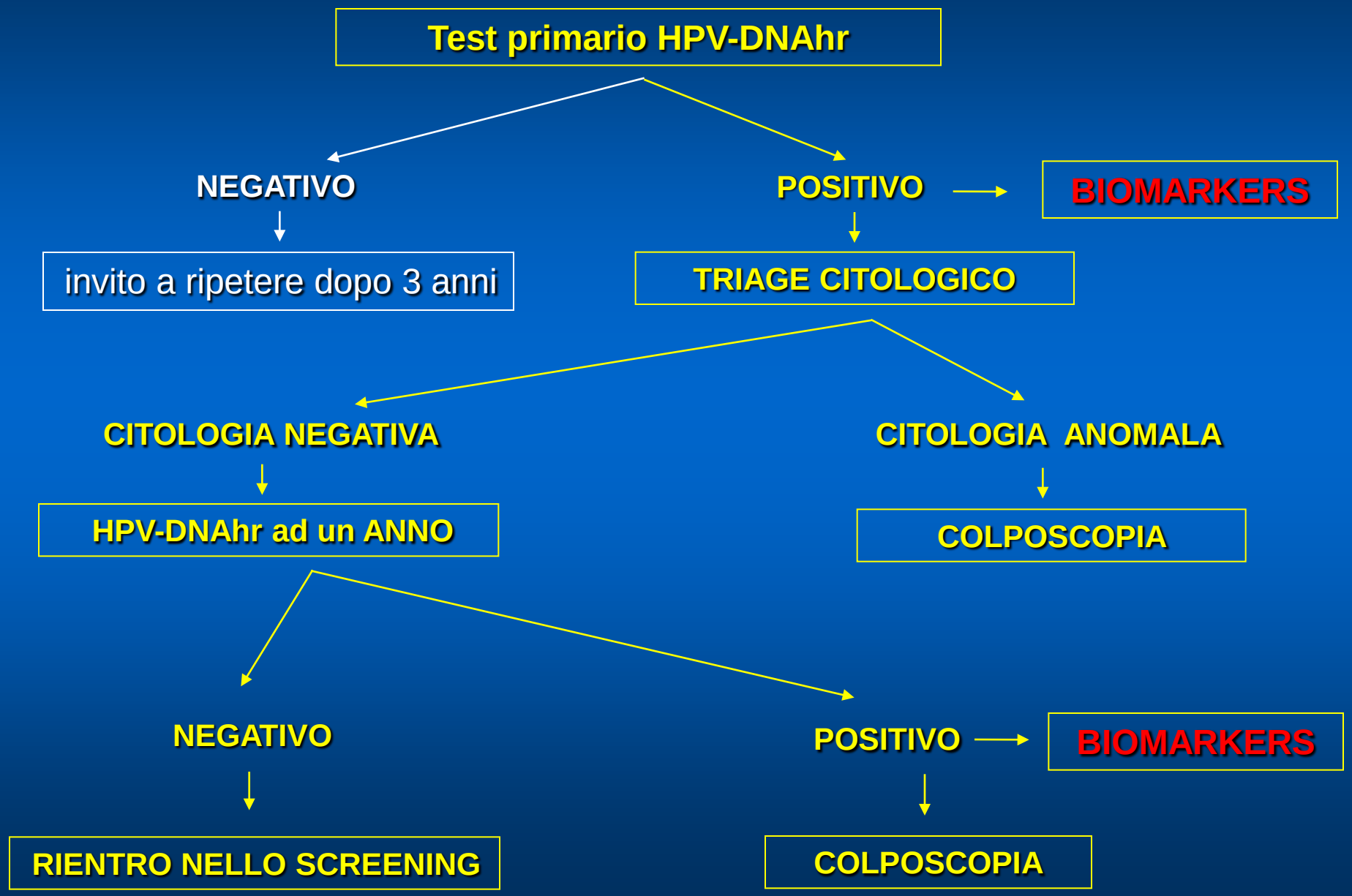
COLPO + ISTO				
NEG.	CIN1	CIN2	CIN3	TOTALE
68 (63%)	29(27%)	11 (10%)	/	108

HPV dopo un anno:

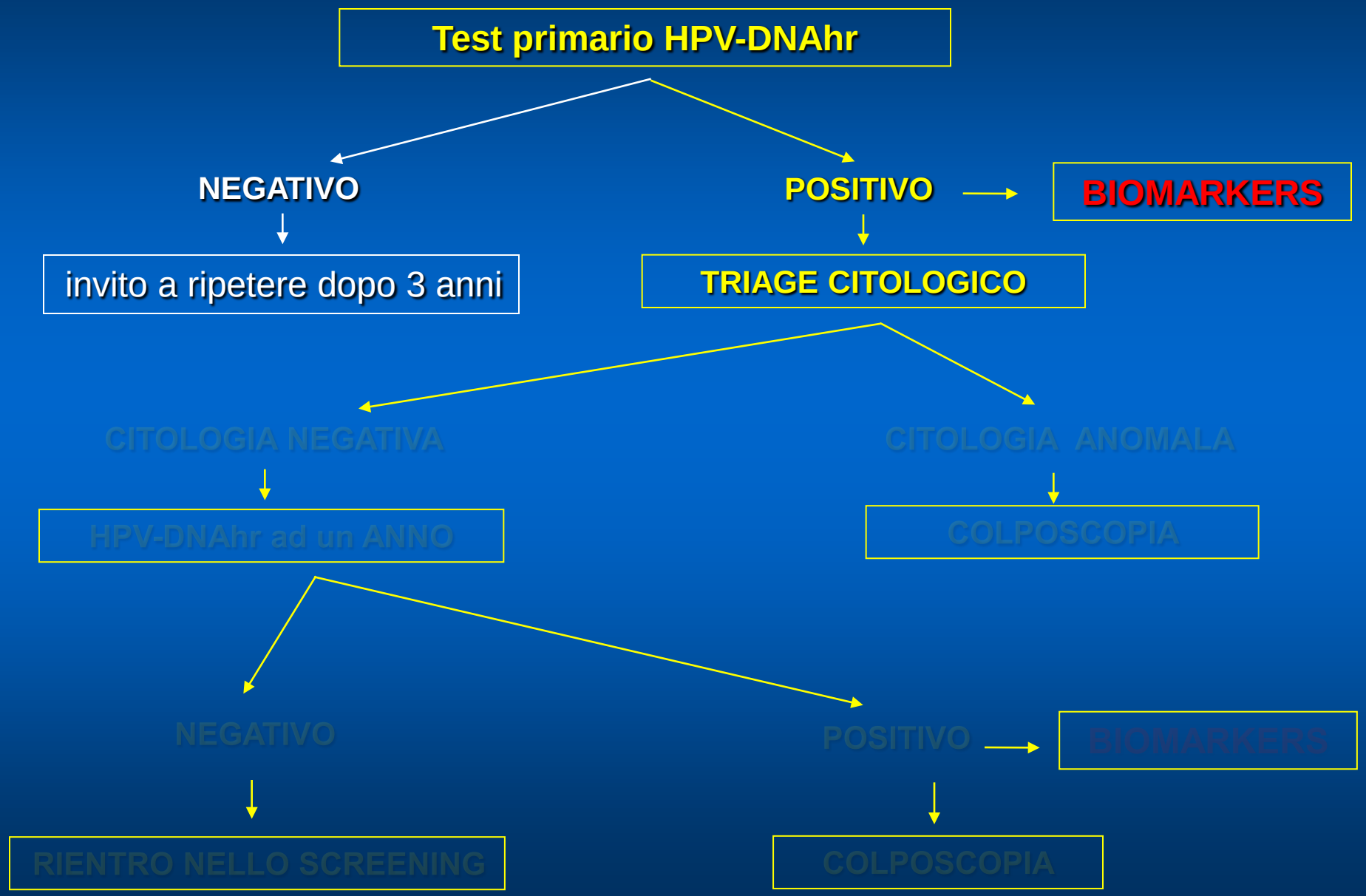
- molti test HPV positivi
- elevata RR
- poche lesioni CIN2+
- basso VPP *vs* CIN2+ (10%)

- L’HPV come test primario ha più che raddoppiato la detection rate per CIN2+ rispetto alla citologia come test primario
- 55% delle donne HPV positive al baseline rimangono positive dopo 1 anno (solo 1 su 10 ha CIN2 e nessuna lesione CIN3)
- Possono i biomarkers contribuire ad aumentare la specificità senza perdere in sensibilità?

Algoritmo per donne 35-64 anni da screening attivo più biomarkers



Algoritmo per donne 35-64 anni da screening attivo più biomarkers



Test di Triage a confronto

- TRIAGE: CITOLOGIA
- TRIAGE: HPV16/18
- TRIAGE: mRNA E6/E7 (16, 18, 31, 33, 45)
- TRIAGE: p16/Ki67

Proportion of women positive to the test, sensitivity, specificity, positive predictive value for CIN2+ of four triage tests in HPV-positive women

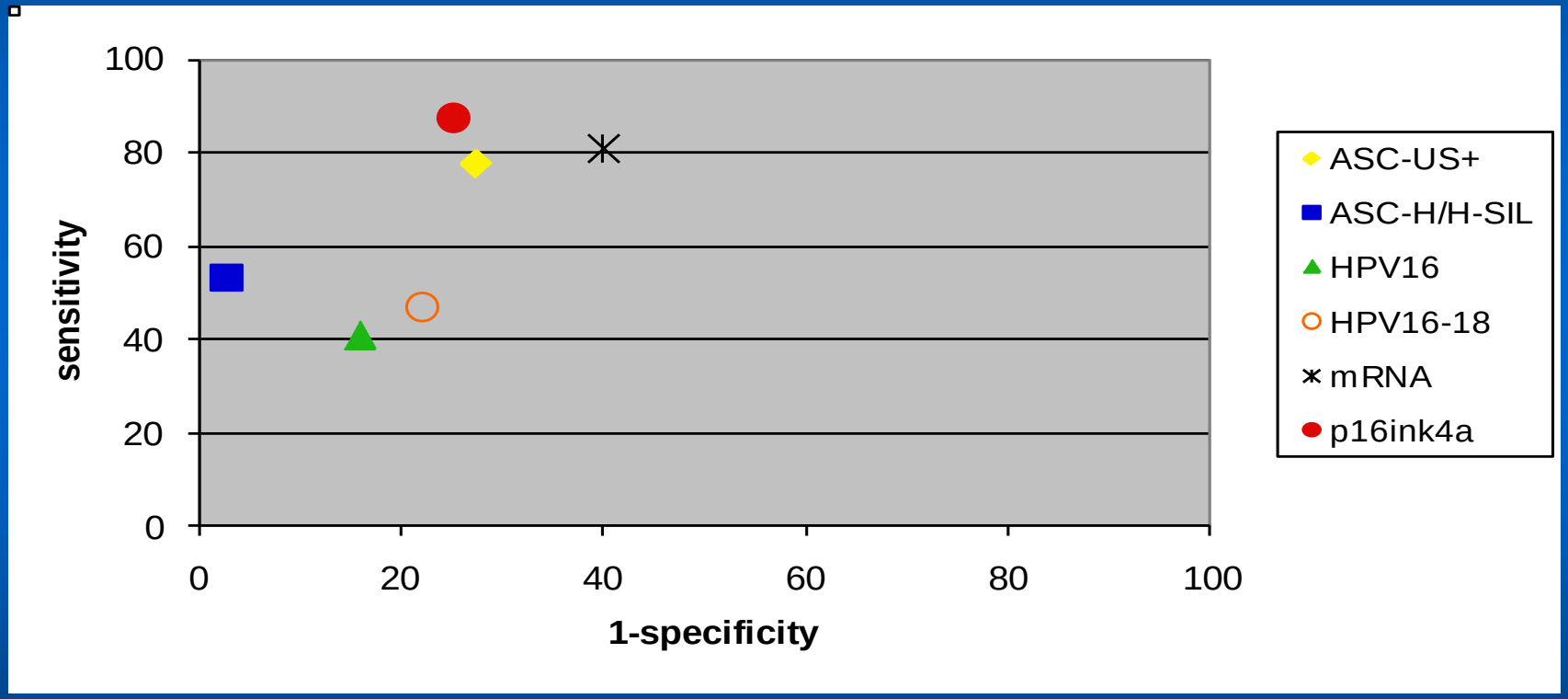
	Total tested women N	Total estimated CIN2+ N	Test positive N	Colposcopy referral %	Detected CIN2+ N	Estimated positive CIN2+ N	Sensitivity for CIN2+ %	PPV for CIN2+ %	Specificity %
Cytology									
ASC-US+	392	66.4	141	36.0	51	51.5	77.6	37.0	72.5
ASC-H/H-SIL	392	66.4	44	11.2	35	35.4	53.2	79.5	97.3
Typing									
HPV16	396	66.6	80	20.2	26	27.3	40.9	34.1	84.0
HPV16-18	396	66.6	104	26.3	30	31.3	47.0	30.1	77.9
mRNA	305	56.3	145	47.5	43	45.5	80.8	31.4	60.0
p16/Ki67	375	65.5	135	36.0	54	57.4	87.6	42.5	74.9

Proportion of women positive to the test, sensitivity, specificity, positive predictive value for CIN2+ of four triage tests in HPV-positive women

	Total tested women N	Total estimated CIN2+ N	Test positive N	Colposcopy referral %	Detected CIN2+ N	Estimated positive CIN2+ N	Sensitivity for CIN2+ %	PPV for CIN2+ %	Specificity %
Cytology									
ASC-US+	392	66.4	141	36.0	51	51.5	77.6	37.0	72.5
ASC-H/H-SIL	392	66.4	44	11.2	35	35.4	53.2	79.5	97.3
Typing									
HPV16	396	66.6	80	20.2	26	27.3	40.9	34.1	84.0
HPV16-18	396	66.6	104	26.3	30	31.3	47.0	30.1	77.9
mRNA	305	56.3	145	47.5	43	45.5	80.8	31.4	60.0
p16/Ki67	375	65.5	135	36.0	54	57.4	87.6	42.5	74.9

citologia-p16/Ki67: stessa % di invio in colposcopia, aumento in sensibilità e lieve aumento della specificità per p16/Ki67

Test di triage a confronto



Strategie “combinate” di triage a confronto (test da inviare in colposcopia)

1. **Citologia Anomala (ASC-US+) e Citologia Negativa con Marcatori Positivi**

2. **Citologia ASC-H+ e Citologia ASC-US/LSIL e Negativa con Marcatori Positivi**

Proportion of women positive to biomarkers (HPV 16-18 typing, E6-E7 mRNA, p16-ki67), sensitivity, specificity, positive predictive value for CIN2+ of six mixed triage strategy in HPV positive women

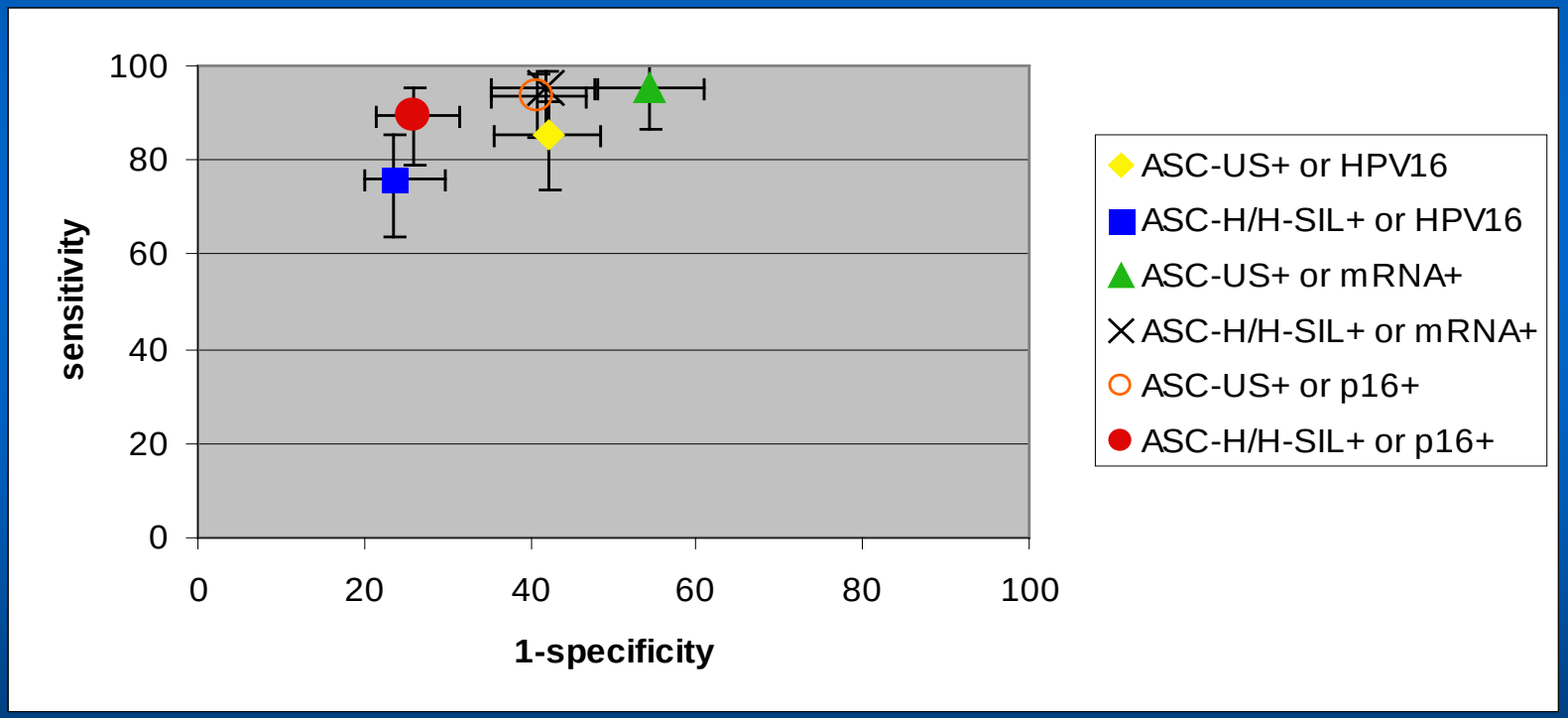
	Total tested women N	Total estimated CIN2+ N	Test positive N	Colposcopy referral %	Actual detected CIN2+ N	Estimated positive CIN2+ N	Sensitivity for CIN2+ %	PPV for CIN2+ %	Specificity %
Cytology + typing									
ASC-US+ or HPV16/18	392	66.4	194	49.5	55	56.5	85.1	29.1	57.8
ASC-H/H-SIL+ or HPV16/18	392	66.4	127	32.4	49	50.4	75.9	39.7	76.5
Cytology + mRNA									
ASC-US+ or mRNA +	301	56.3	185	61.5	50	52.6	95.1	28.4	45.8
ASC-H/H-SIL+ or mRNA+	301	56.3	155	51.5	50	52.6	95.1	34.6	58.2
Cytology+p16/Ki67									
ASC-US+ or p16/Ki67+	371	65.4	186	50.1	58	61.3	93.8	33.0	59.2
ASC-H/H-SIL+ or p16/Ki67+	371	65.4	137	36.9	55	58.3	89.2	42.5	74.2

Proportion of women positive to biomarkers (HPV 16-18 typing, E6-E7 mRNA, p16-ki67), sensitivity, specificity, positive predictive value for CIN2+ of six mixed triage strategy in HPV positive women

	Total tested women N	Total estimated CIN2+ N	Test positive N	Colposcopy referral %	Actual detected CIN2+ N	Estimated positive CIN2+ N	Sensitivity for CIN2+ %	PPV for CIN2+ %	Specificity %
Cytology + typing									
ASC-US+ or HPV16/18	392	66.4	194	49.5	55	56.5	85.1	29.1	57.8
ASC-H/H-SIL+ or HPV16/18	392	66.4	127	32.4	49	50.4	75.9	39.7	76.5
Cytology + mRNA									
ASC-US+ or mRNA +	301	56.3	185	61.5	50	52.6	95.1	28.4	45.8
ASC-H/H-SIL+ or mRNA+	301	56.3	155	51.5	50	52.6	95.1	34.6	58.2
Cytology+p16/Ki67									
ASC-US+ or p16/Ki67+	371	65.4	186	50.1	58	61.3	93.8	33.0	59.2
ASC-H/H-SIL+ or p16/Ki67+	371	65.4	137	36.9	55	58.3	89.2	42.5	74.2

Migliore strategia combinata: ASCH/HSIL e p16/Ki67

Strategie combinate di triage a confronto



Le strategie combinate di triage

danno

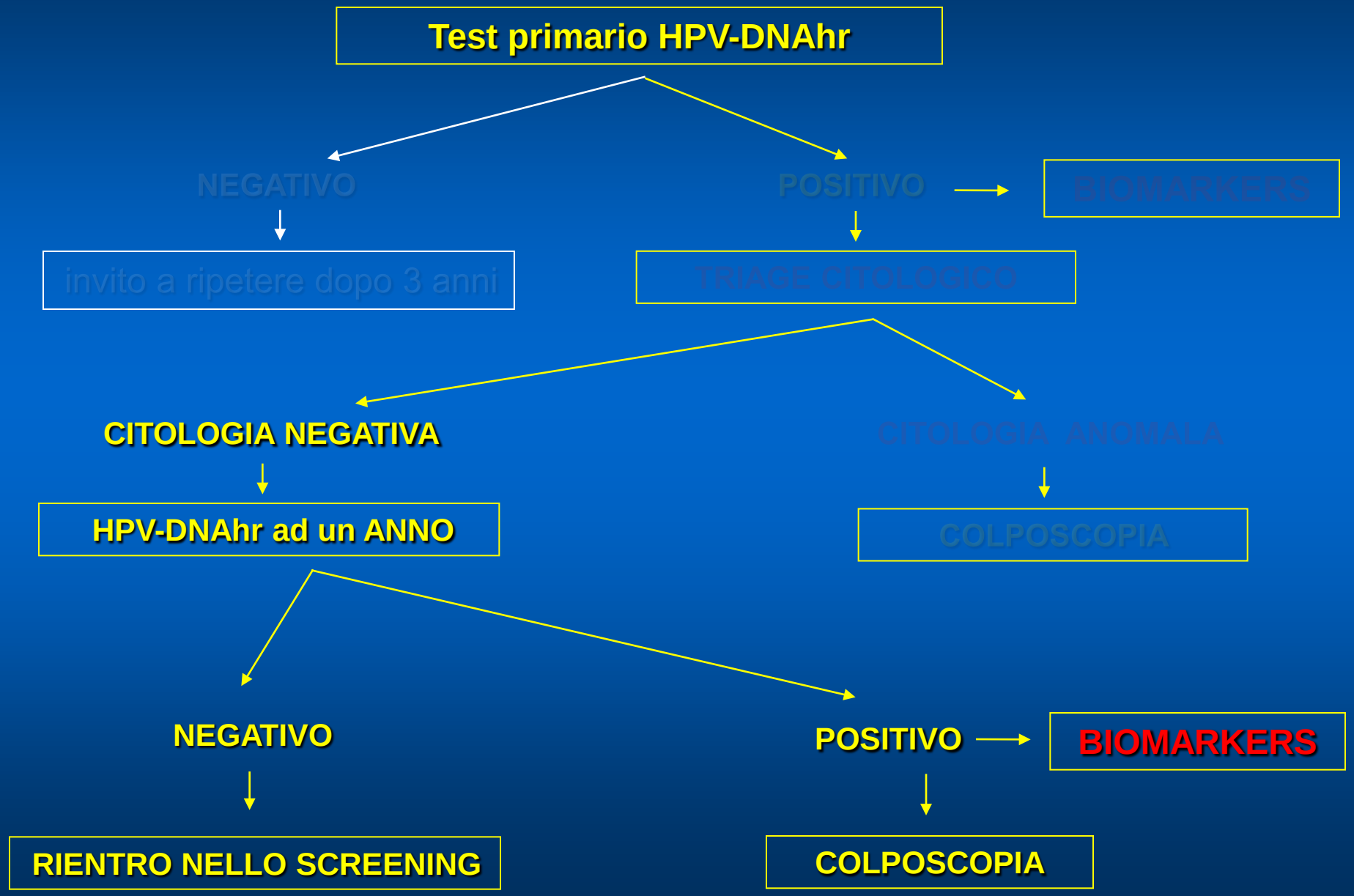
una anticipazione diagnostica

One year follow up according to baseline result of the three triage Tests in 211 HPV positive cytology negative women: 1 year HPV infection persistence and CIN2+ incidence

Baseline results	Total HPV + cytology -	Presented at follow up		HPV positive		colposcopy done		CIN2	PPV
	N	N	%	N	%	N	%	N	%
HPV16									
positive	43	35	81.4	22	62.9	20	90.9	3	15.0
negative	208	176	84.6	95	54.0	89	93.7	8	9.0
HPV16 or 18									
positive	53	44	83.0	27	61.4	25	92.6	3	12.0
negative	198	167	84.3	90	53.9	83	92.2	8	9.6
mRNA									
positive	72	59	81.9	39	66.1	36	92.3	5	13.9
negative	116	99	85.3	49	49.5	45	90.0	2	4.4
p16									
positive	54	40	74.1	30	75.0	26	86.7	7	26.9
negative	185	159	85.9	78	49.1	73	92.4	3	4.1

Miglior test per individuare CIN2 da citologia negativa: p16/Ki67

Algoritmo per donne 35-64 anni da screening attivo più biomarkers



Biomarkers per la gestione delle 117 donne con infezione persistente ad un anno

RISULTATI

Tipo di test	Test eseguiti N°	Test eseguiti con colpo e isto N°	CIN2 N°	Sensibilità	Specificità	VPP	VPN
HPV 16/18							
positivi	25	24	4	36%	79%	16%	93%
negativi	92	84	7				
mRNA E6/E7							
positivo	40	40	6	75%	50%	15%	94%
negativo	40	36	2				
p16/Ki67							
positivo	43	40	9	100%	57%	22%	100%
negativo	48	42	/				

Biomarkers per la gestione delle 117 donne con infezione persistente ad un anno

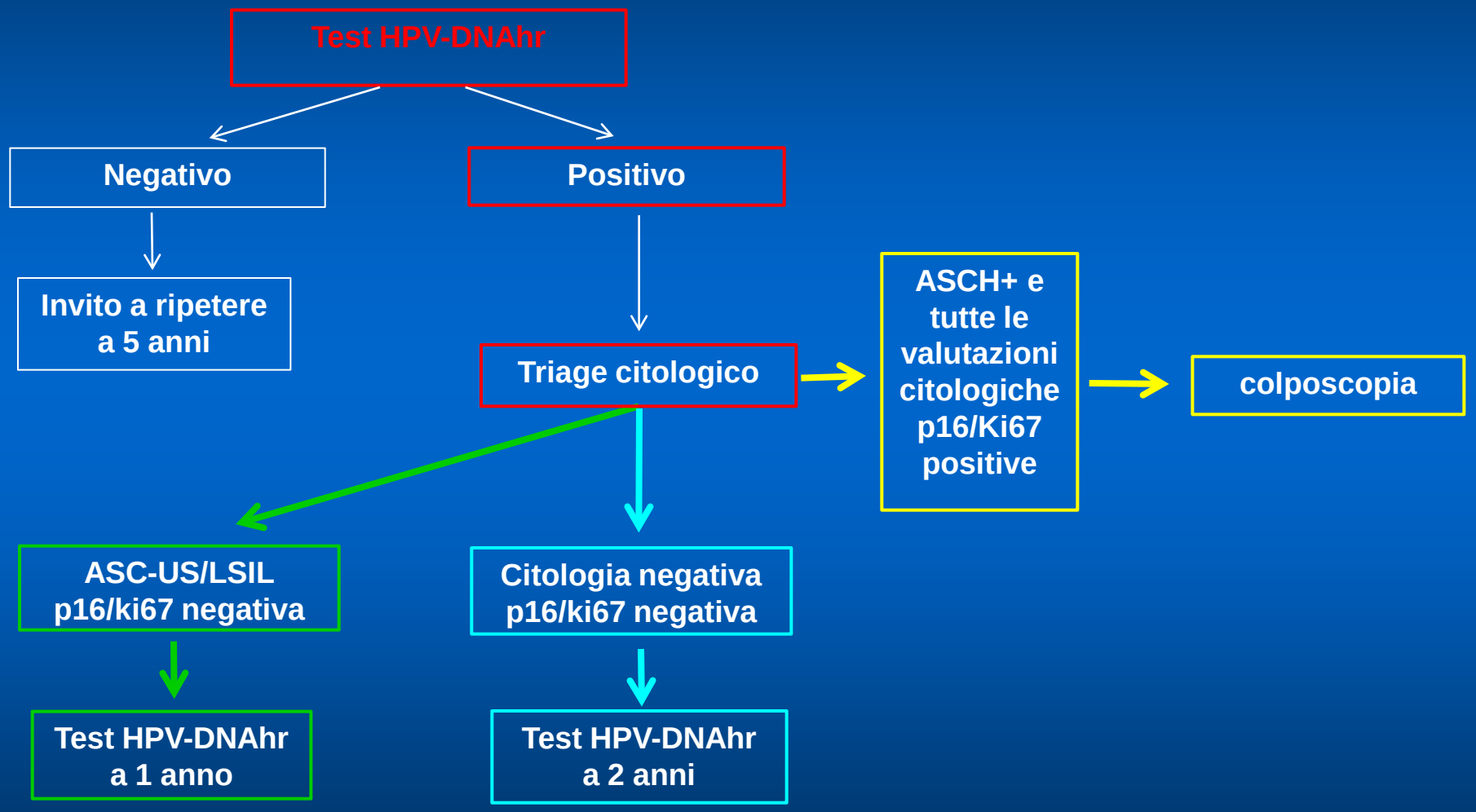
RISULTATI

Tipo di test	Test eseguiti N°	Test eseguiti con colpo e isto N°	CIN2 N°	Sensibilità	Specificità	VPP	VPN
HPV 16/18							
positivi	25	24	4	36%	79%	16%	93%
negativi	92	84	7				
mRNA E6/E7							
positivo	40	40	6	75%	50%	15%	94%
negativo	40	36	2				
p16/Ki67							
positivo	43	40	9	100%	57%	22%	100%
negativo	48	42	/				

Selezionando le donne positive ai biomarkers si riduce di oltre la metà il numero degli invii in colposcopia

p16/Ki67 evidenzia il miglior risultato combinando sensibilità, specificità e VPN

Possibile algoritmo con strategia combinata triage citologico/p16/Ki67



CONCLUSIONI

- La citologia da sola si conferma il miglior test di triage
- Strategie combinate citologia più p16/ki67 contribuisce a ridurre il numero degli approfondimenti diagnostici e del follow-up

grazie per l'attenzione