HPV come test di screening primario: differenze fra screening opportunisticoe programmi organizzati

Philip E. Castle, PhD, MPH
American Society for Clinical Pathology (ASCP)
June 23, 2012

Disclosures & Disclaimers

- I serve on a Merck Data and Safety Monitoring Board for HPV Vaccines (Compensated).
- I have had a non-disclosure agreement with Roche to help analyze data from the ATHENA trial.
- I have received HPV tests and testing at a reduced cost or no cost for research from Qiagen and Roche.
- The views expressed are my own and do not represent those of the ASCP or any other organization.

Uso del paracadute per prevenire il decesso e il trauma grave correlati alla forza gravitazionale: revisione sistematica dei trial randomizzati controllati

Gordon C S Smith, Jill P Pell

Abstract

Objectives To determine whether parachutes are

Determinare se i paracadute sono efficaci nel prevenire i traumi gravi collegati alla forza di gravità

Results

La nostra strategia di ricerca della letteratura non ha trovato nessun trial randomizzato sull'efficacia dell'uso del paracadute

BMJ, 2006

Attenzione ai dati osservazionali

Ma ci sono cose per cui to non puoi fare trial randomizzati, come il RISCALDAMENTO GLOBALE o I PARTI PREMATURI DOPO LEEP

Courtesy of Walter Kinney

Today's Talk

1. Storia naturale dell'infezione da HPV: basi razionali della prevezione del cervicocarcinoma

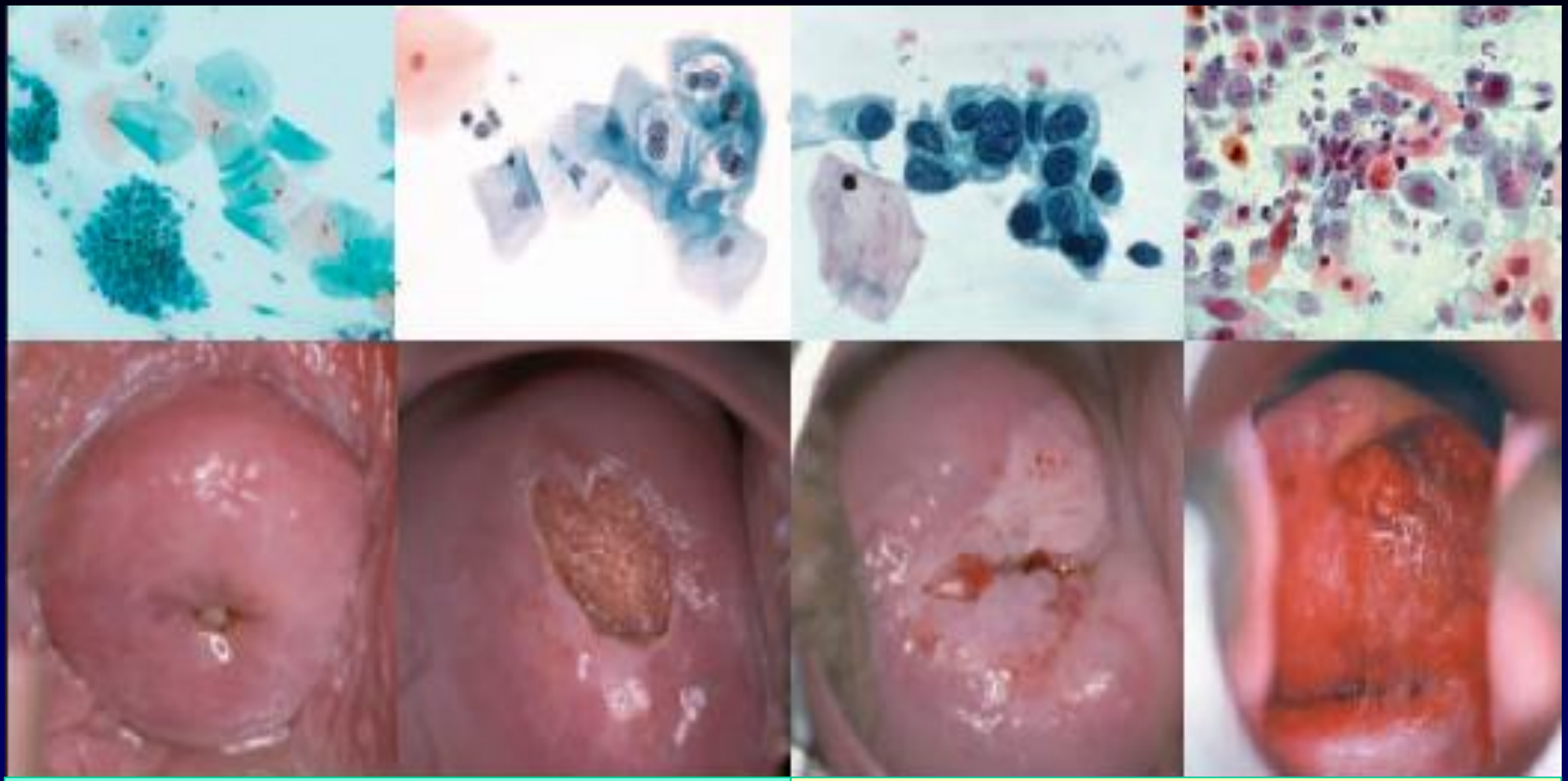
2. Evidenze sul test HPV nello Screening

3. Linee Guida USA 2012

4. Opportunistico vs. Organizzato

5. Come raggiungere le donne che non si presentano in ambulatorio

Nuovo Modello della Cancerogenesi della Cervice

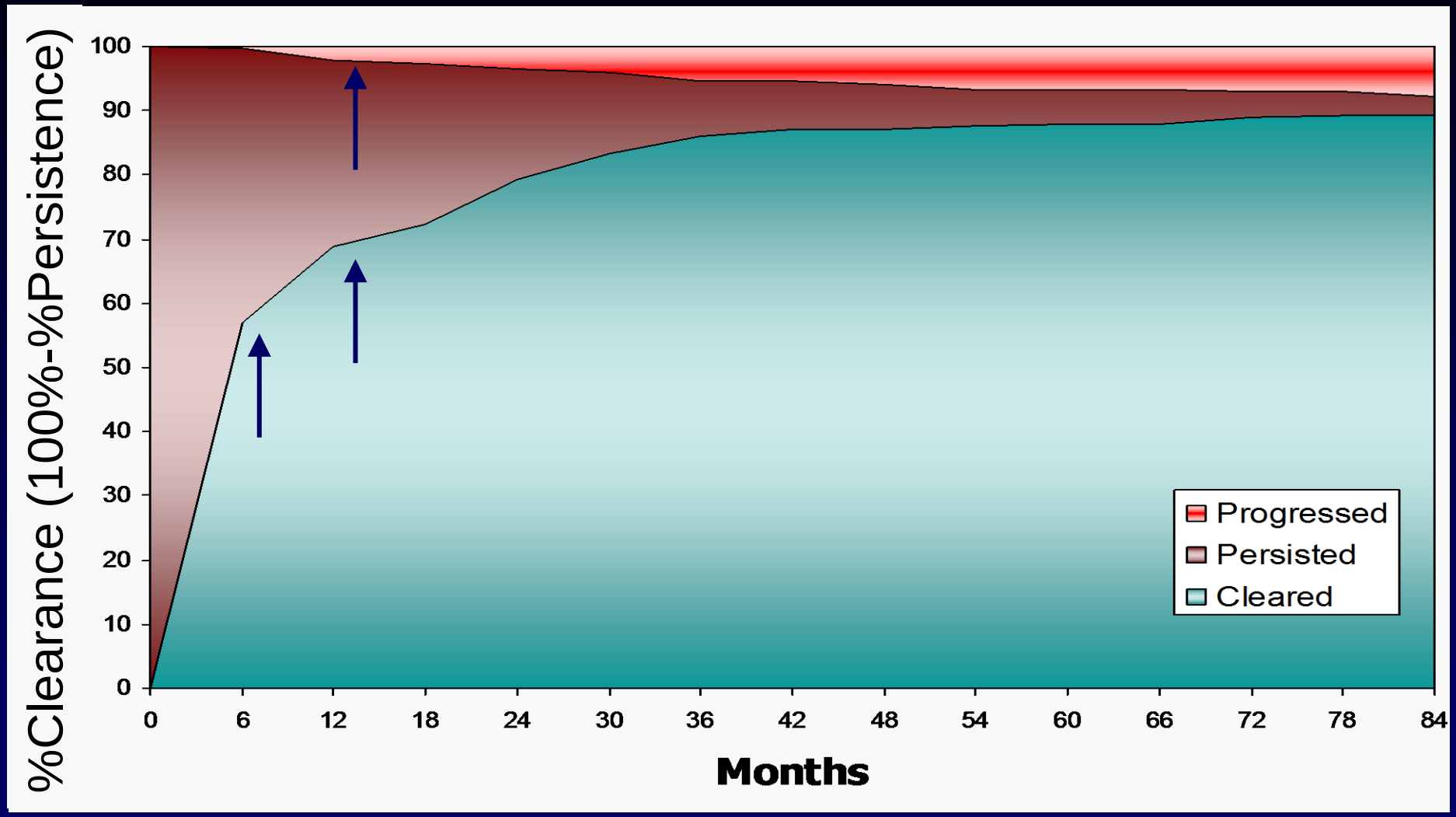


Infezione transiente | HPV Persistente

Cervice Normale → INFEZIONE → **Cervice Infetta da HPV** → PROGRESSIONE → **Lesioni Pre-cancerose** → INVASION → **Cancro**

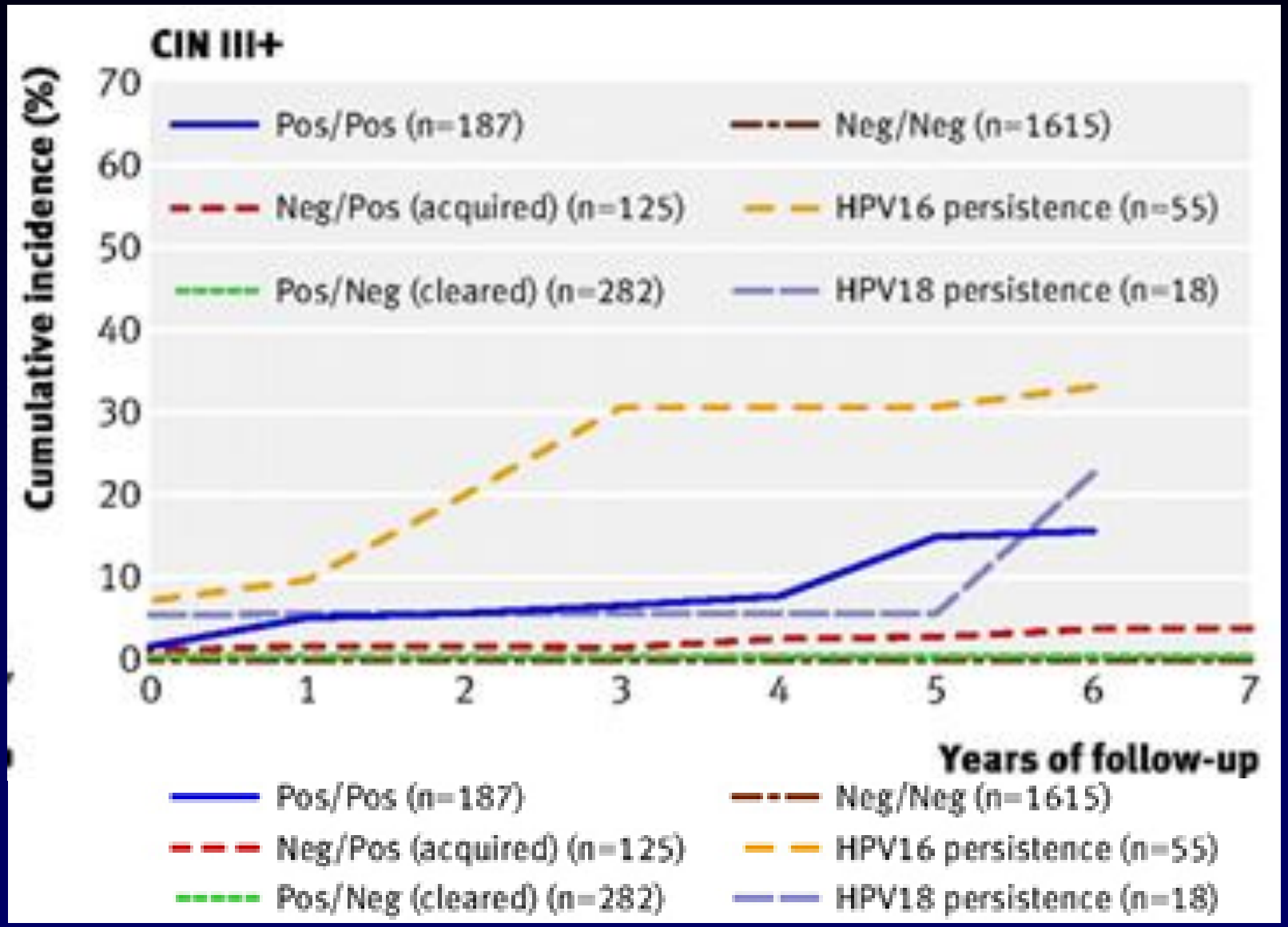
Cervice Normale ← CLEARANCE ← **Cervice Infetta da HPV** ← REGRESSIONE? ← **Lesioni Pre-cancerose**

Profilo di Storia Naturale: HPV Prevalente



Schiffman *et al*., Lancet, 2007

HPV Persistenza a breve termine



Castle *et al*., BMJ, 2009

Today's Talk

1. Storia naturale dell'infezione da HPV: basi razionali della prevezione del cervicocarcinoma

2. Evidenze sul test HPV nello Screening

3. Linee Guida USA 2012

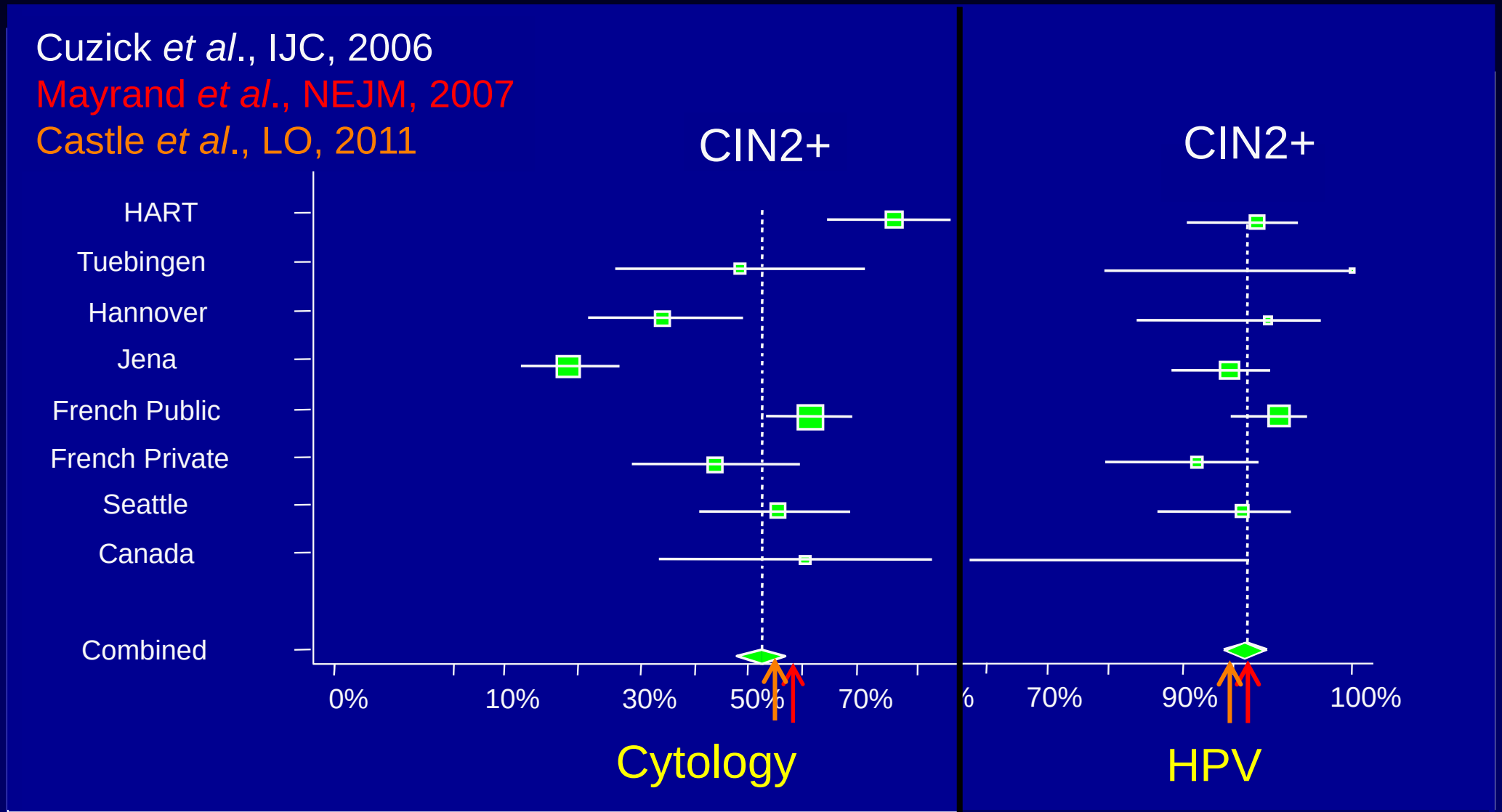
4. Opportunistico vs. Organizzato

5. Come raggiungere le donne che non si presentano in ambulatorio

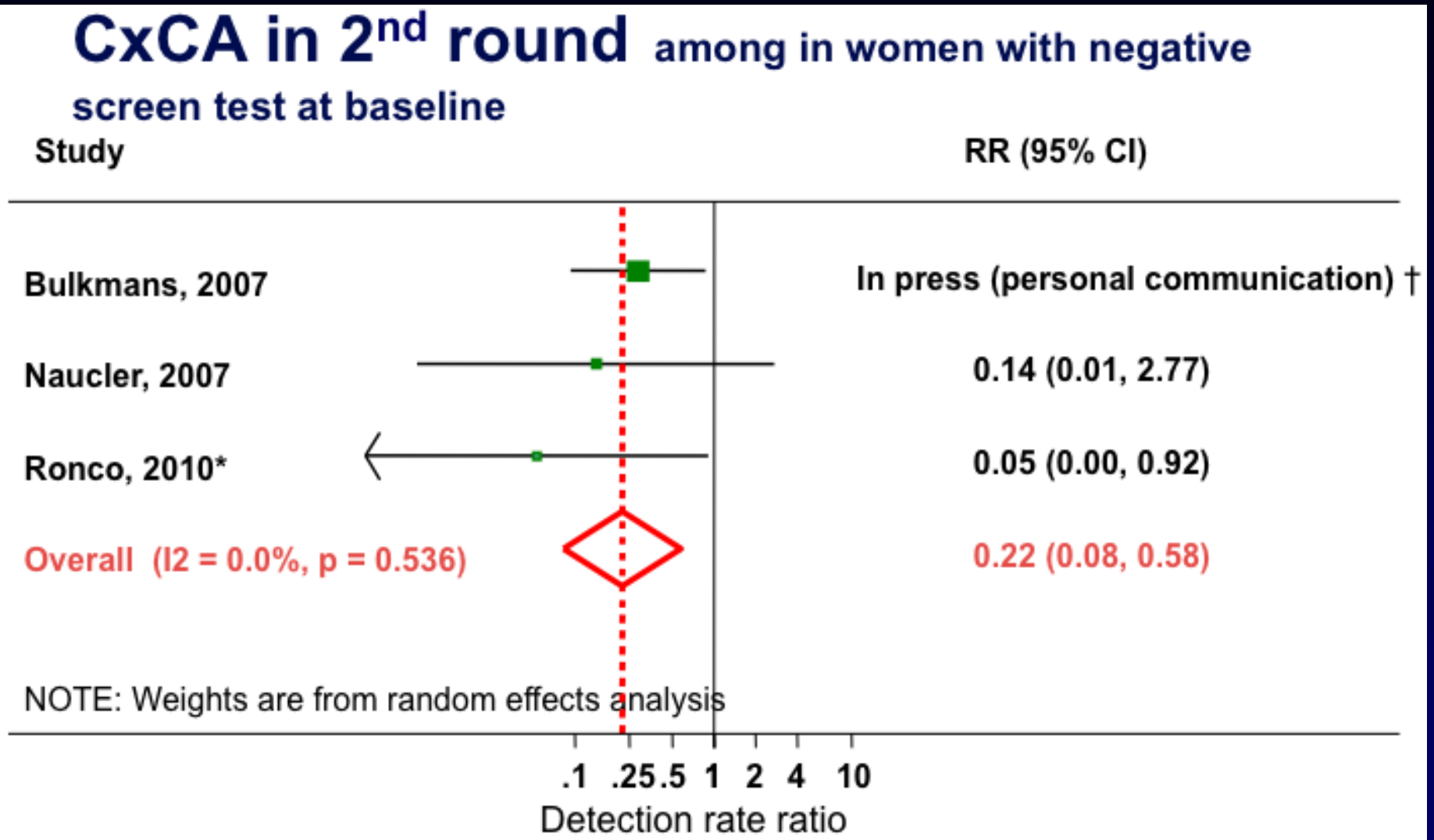
Principi fondamentali dello Screening

1. L'obiettivo dello screening non è trovare la malattia. Molte malattie sono troppo rare perchè lo screening funzioni. L'obiettivo è piuttosto quello di escludere la malattia nella popolazione sana generale e di identificare un gruppo di persone a più alto rischio che necessitano approfondimenti. Se lo screening funzione, il gruppo a rischio avrà alta probabilità di malattia, i.e. miglior PPV del test.
2. Nel caso della prevenzione del cervico-carcinoma, vogliamo che un test positivo identifichi quelle donne che hanno o possono sviluppare un CIN3, in modo che possano essere trattate prima che diventino cancri invasivi. CIN3 NON è la malattia di per sè. È un marker del cancro.
3. Vogliamo che un test negativo rappresenti un grado accettabile di rassicarazione contro il cancro invasivo fino al prossimo round. Non esiste una strategia di prevenzione perfetta: il meglio è nemico del bene.

Sensibilità: CIN2+



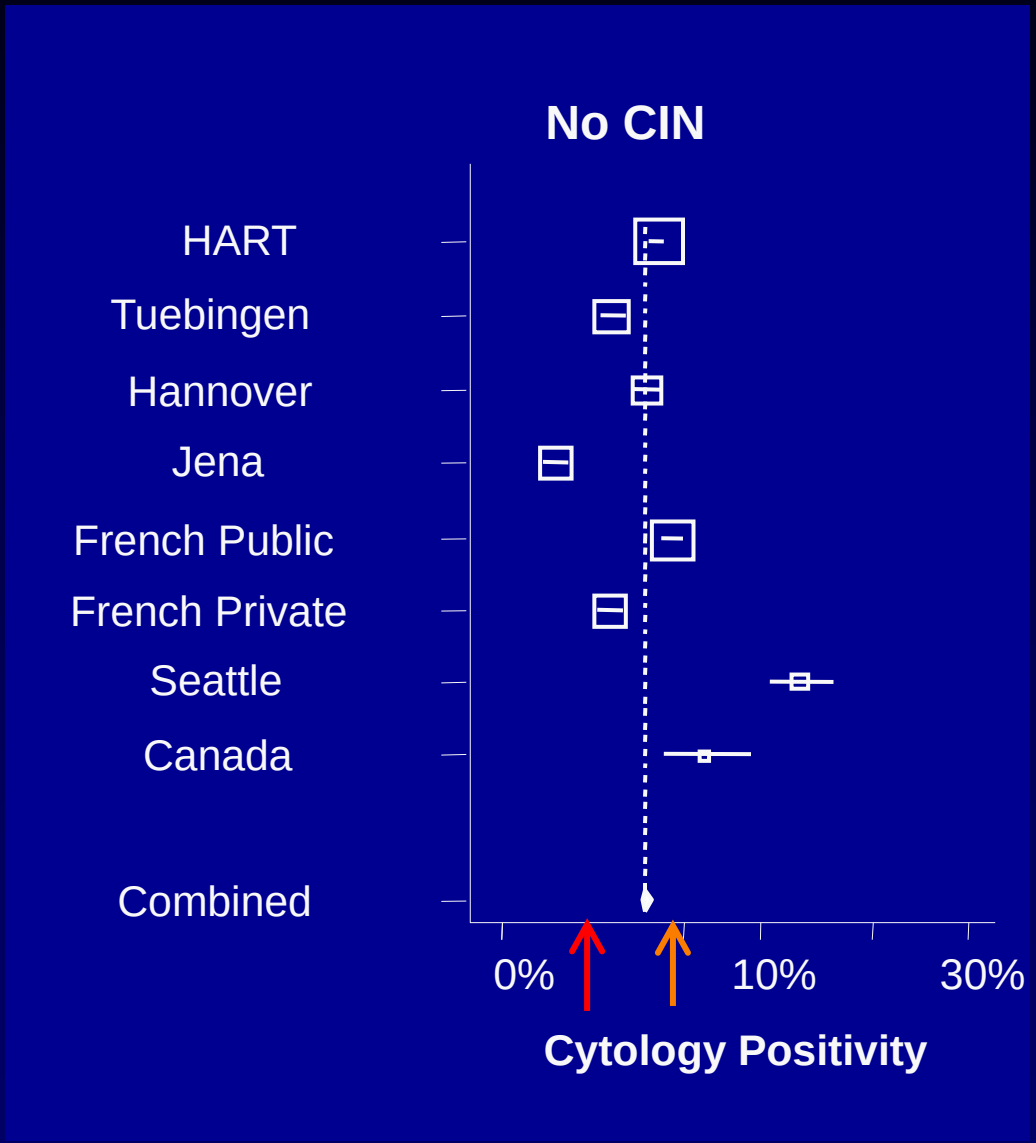
Riduzione del rischio di cancro: HPV vs. Cytology

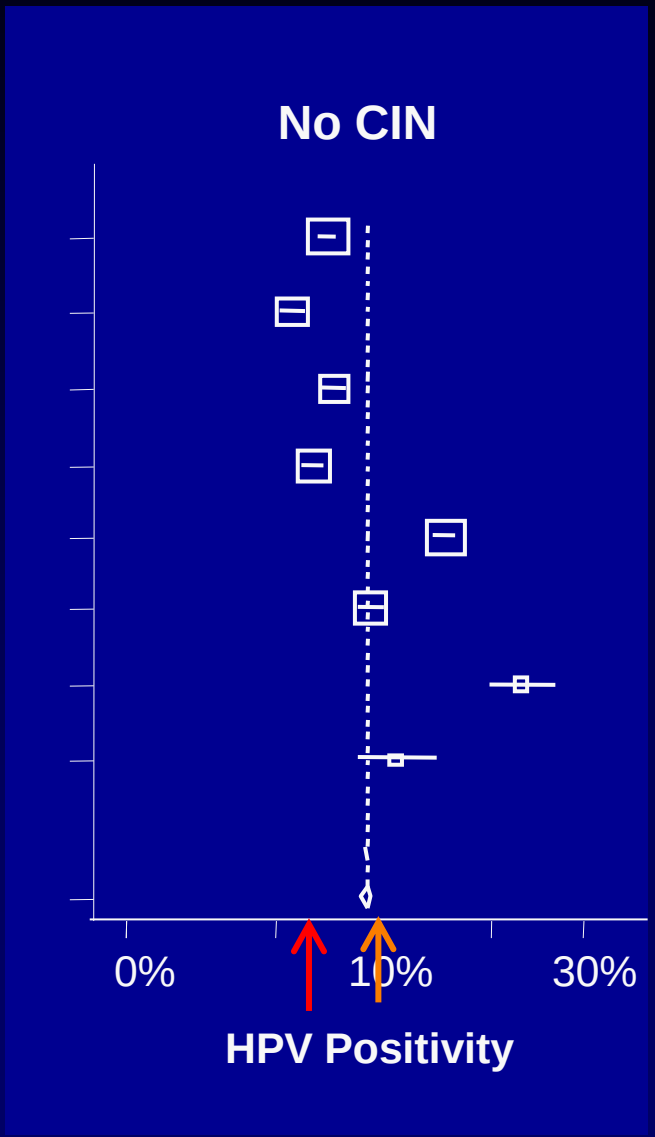


† C. Meijer: data in press;

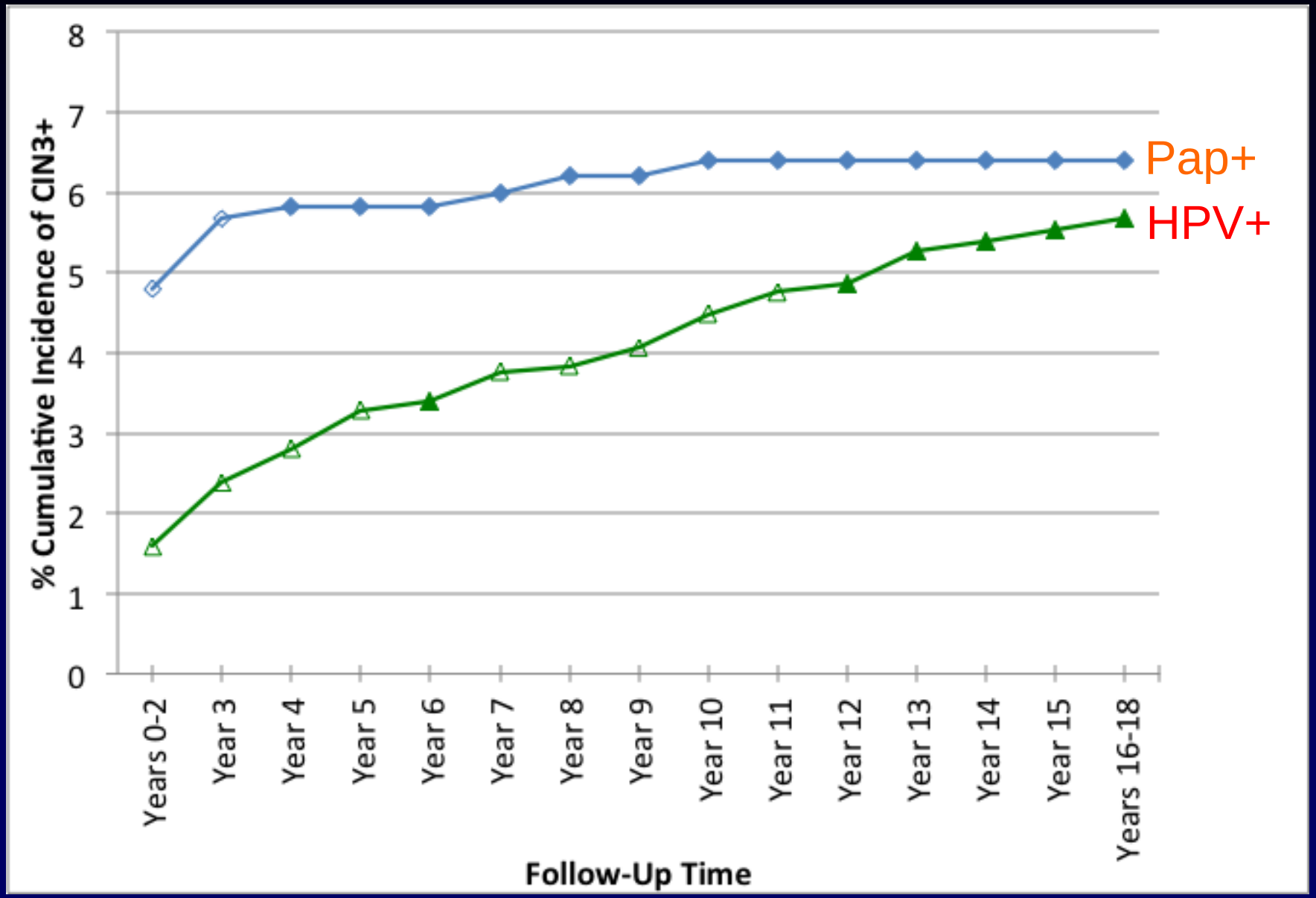
*Continuity correction (k=0.5) applied, since 0 cases in HPV-negative group

%positivi alla citologia e all'HPV: No CIN



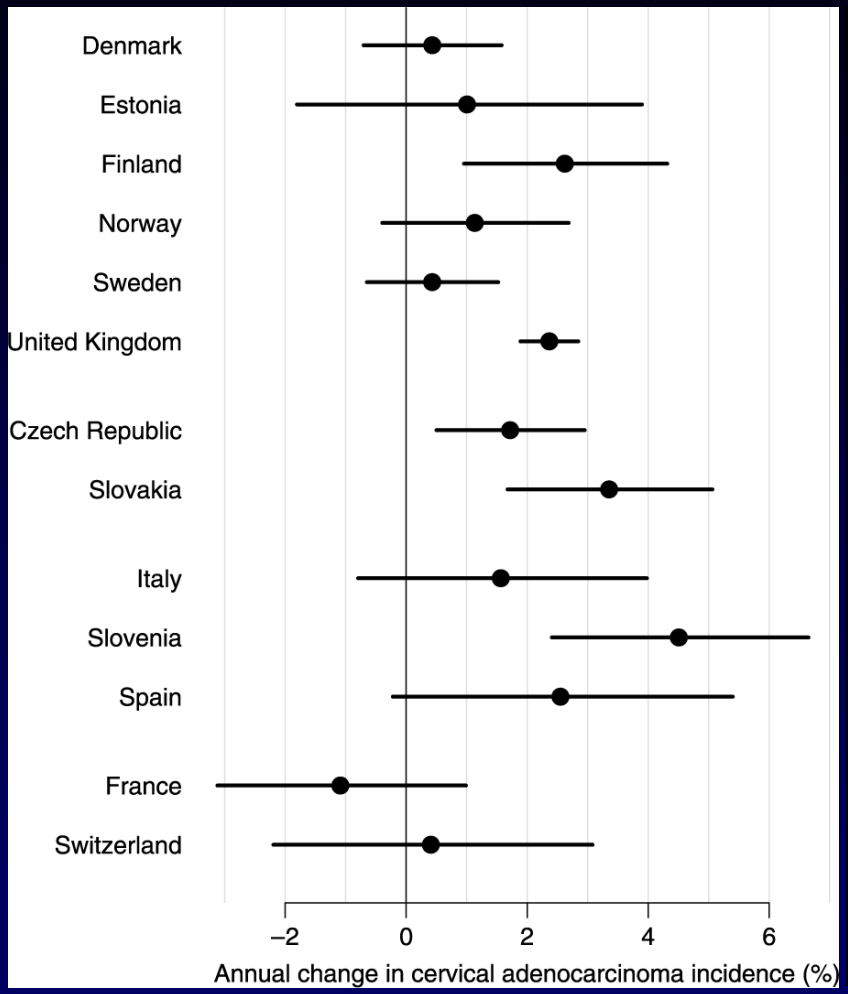


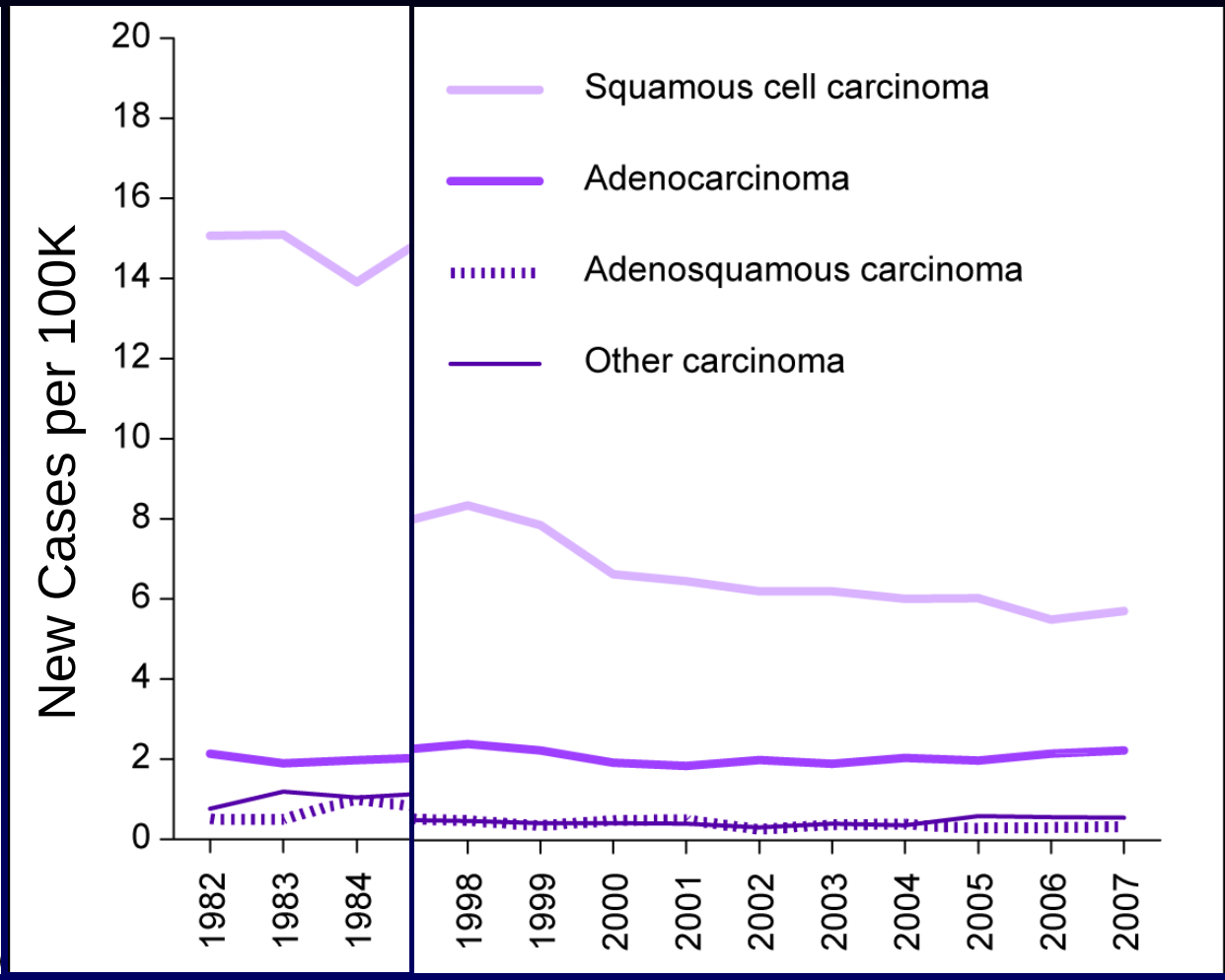
HPV Predice il CIN3+ nei 18 anni successivi



Castle *et al.*, in press

La Citologia perde lesioni Ghiandolari

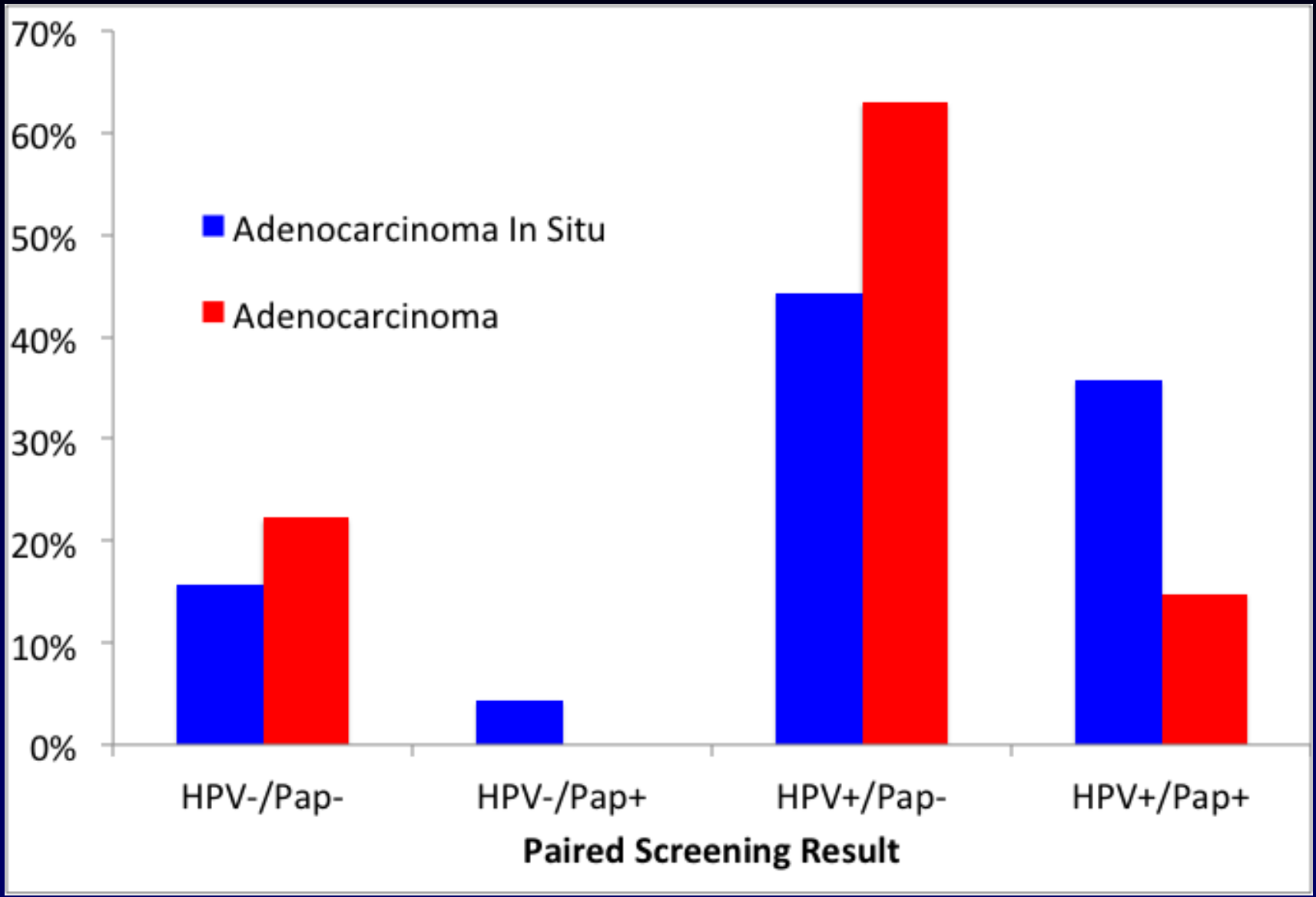




Bray *et al*., CEBP, 2005

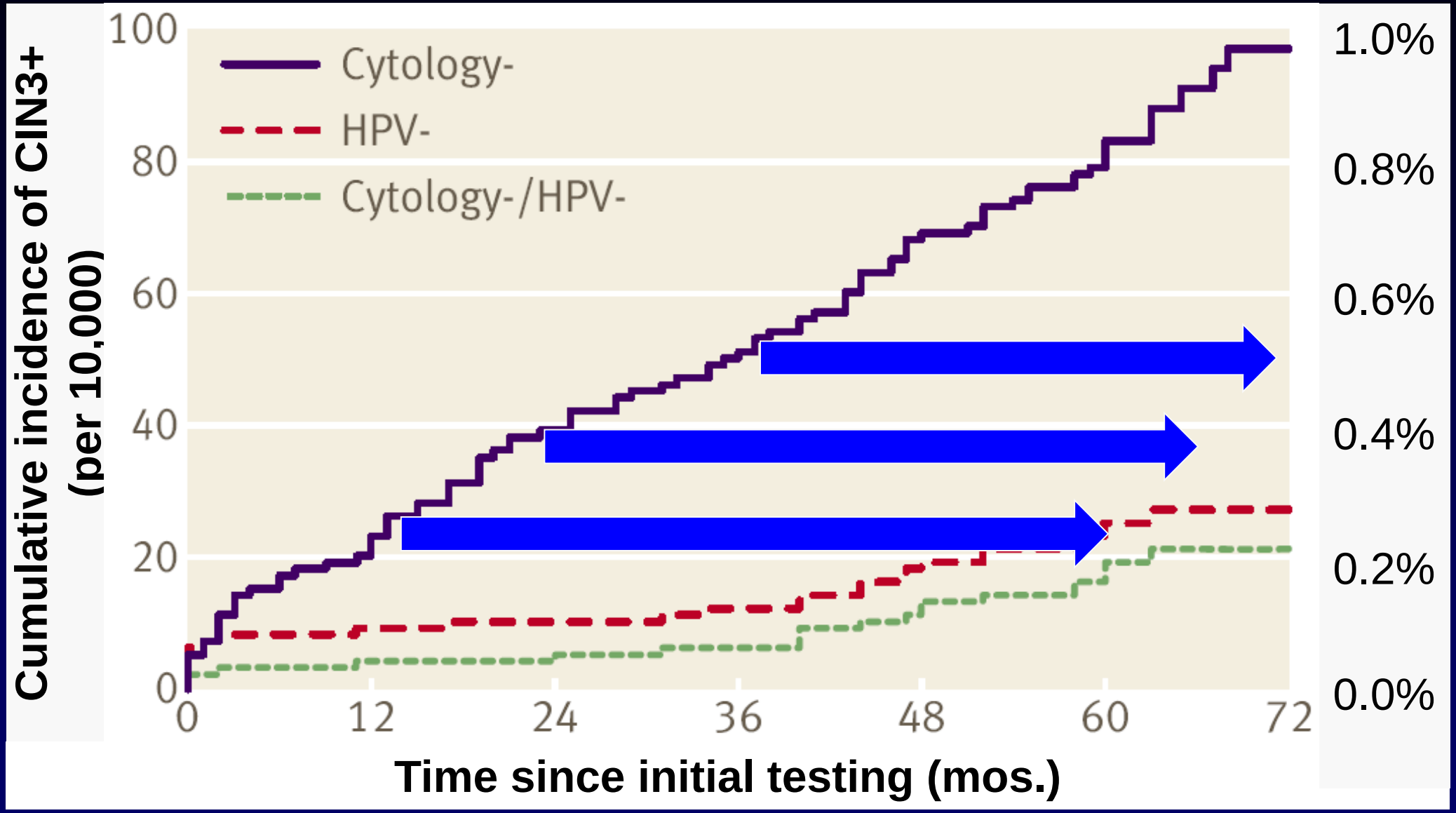
http://www.aihw.gov.au/WorkArea/DownloadAsset.aspx?id=10737420248

Il test HPV No



Katki *et al.*, Lancet Oncol, 2011

Rischio di CIN3+ dopo un test negativo



Dillner *et al*., BMJ, 2008

Today's Talk

1. Storia naturale dell'infezione da HPV: basi razionali della prevezione del cervicocarcinoma

2. Evidenze sul test HPV nello Screening

3. Linee Guida USA 2012

4. Opportunistico vs. Organizzato

5. Come raggiungere le donne che non si presentano in ambulatorio

Benefici vs. Danni

	Benefici	Danni
Reali	✧ Prevenzione del ca cervice	➢ Ansia associata a test positivo ➢ Possibile stigmatizzazione delle positive ad un virus sessualmente trasmesso ➢ Discomfort per esami di aprofondimento aggiuntivi e per trattamenti ➢ Sanguinamenti per trattamenti ➢ Aumento del rischio di complicanze in gravidanza: parti pretermine dovuti ai trattamenti
Surrogati	Anticipazione diagnostica del CIN3	Numero di invii in colposcopia

Saslow *et al.*, CA Cancer J Clin, 2012

Principi di un approccio basato sul rischio

1. Un marker di rischio è clinicamente rilevante solo se ha una sufficinte capacità discriminante e penetranza.
2. Non effettuare un test se la gestione del paziente non cambia a seconda del risultato del test.

1. Non tutte le malattie sono prevenibili.

2. Persone con lo stesso rischio misurabile dovrbbero essere gestite nello stesso modo.

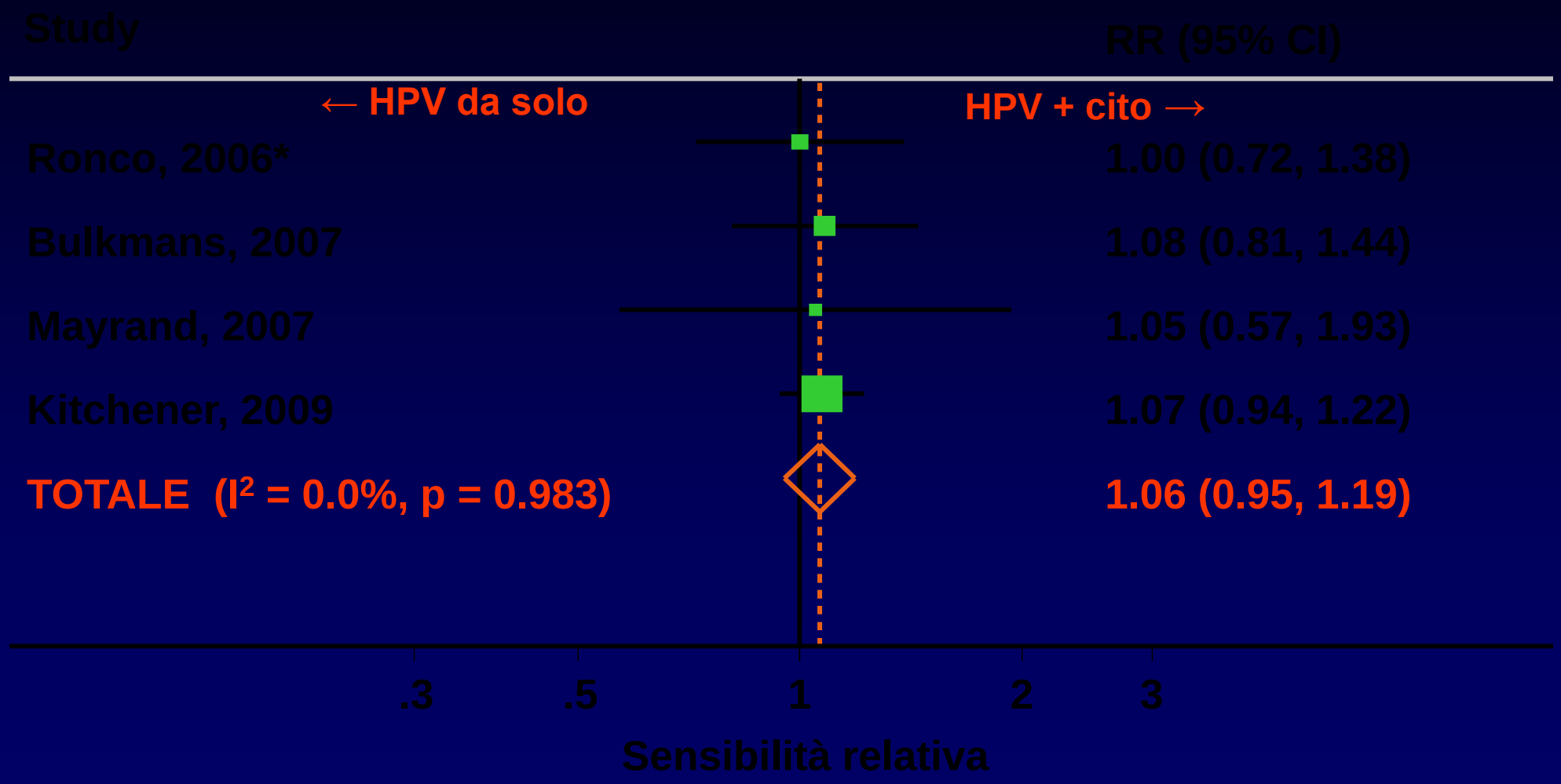
Linee guida ACS-ASCP-ASCCP per lo screening cervicale (2012)

Età (anni)	Raccomandazione
<21	No Screening!!!!
21-29	citologia (3 anni)
30-64	Cotesting HPV + citologia (5 anni) (Preferibile) Citologia (3 anni) (Accettabile)
65+	No Screening se 10 anni di storia di screening negativa

Saslow *et al*. , CA Cancer J Clin, 2012

(HPV & cito) vs HPV da solo

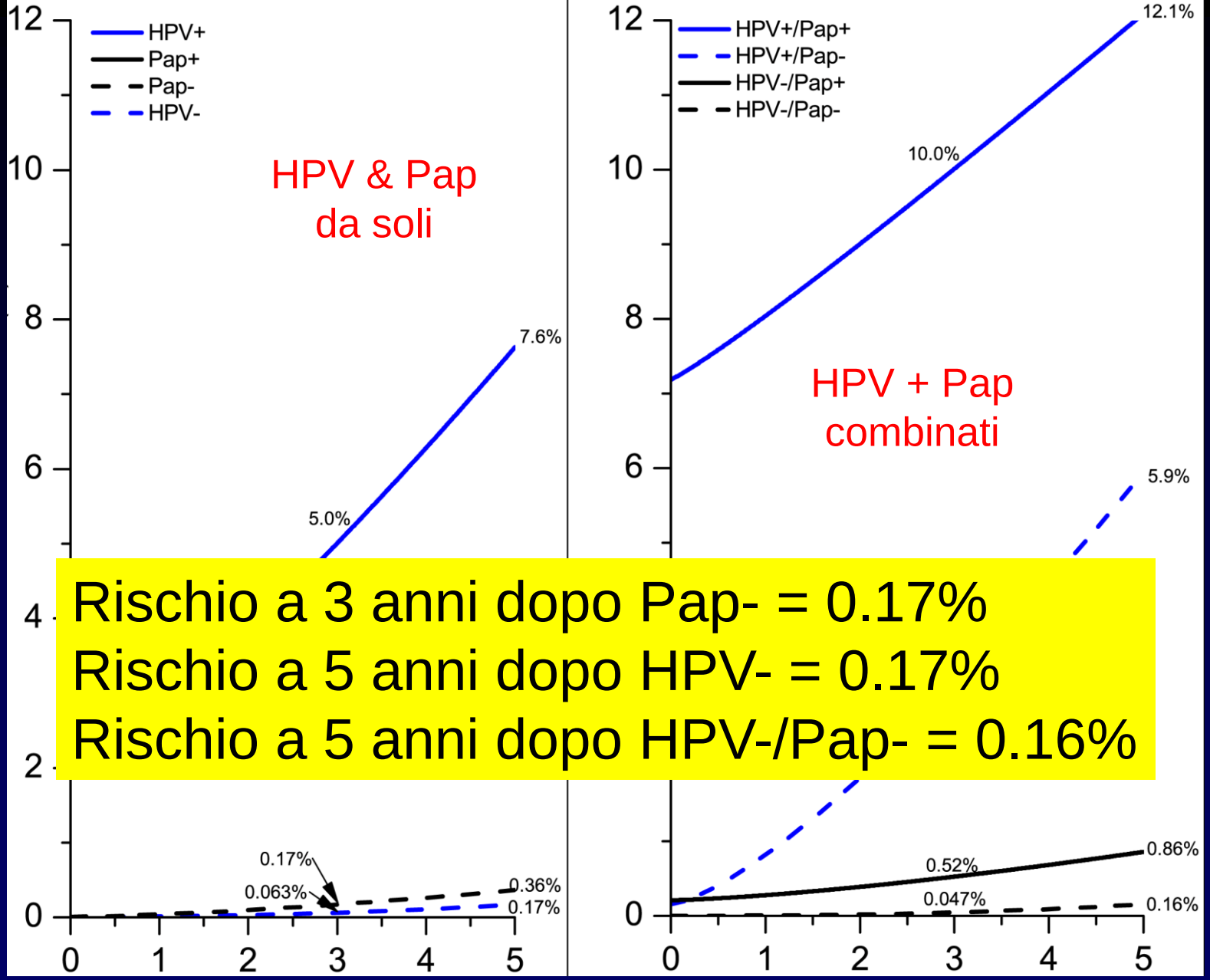
Detection di CIN2+, 1° round



Arbyn *et al*. , Lancet Oncol 2009

*Età >=35 anni

Perfor-mance nel mondo reale



Rischio a 3 anni dopo Pap- = 0.17%
Rischio a 5 anni dopo HPV- = 0.17%
Rischio a 5 anni dopo HPV-/Pap- = 0.16%

Katki *et al.*, Lancet Oncol, 2011

Today's Talk

1. Storia naturale dell'infezione da HPV: basi razionali della prevezione del cervicocarcinoma

2. Evidenze sul test HPV nello Screening

3. Linee Guida USA 2012

4. Opportunistico vs. Organizzato

5. Come raggiungere le donne che non si presentano in ambulatorio

Screening Opportunistico vs. Organizzato

- Strategia di base: primo livello con test HPV seguita da pap reflex se HPV+; invio a colposcopia se Pap+ o persistenza di HPV a 1 anno.

- 50% o più perse al follow up a 1 anno tra le donne HPV+/Pap- screening opportunistico (Kitchener, 2009; Kaiser)---Riduzione di alcuni dei vantaggi dell'HPV sul Pap, per es. si riduce la sensibilità cumulativa (episodio di screening + follow up), restano altri benefici (es. la maggior rassicurazione dopo l'HPV negativo e l'allungamento dell'intervallo)

Screening Opportunistico vs. Organizzato - 2

- La perdita al follow-up delle donne HPV+/Pap- ha influenzato le linee guida USA in due modi (***enfatizzando la sensibilità a discapito della specificità***):

  1. Resistenza contro lo screening con HPV da solo rispetto al cotesting--- preoccupazioni per i Falsi Negativi occasionali con HPV da solo e per la reale possibilità di non adesioni al re-screening a 5 anni.

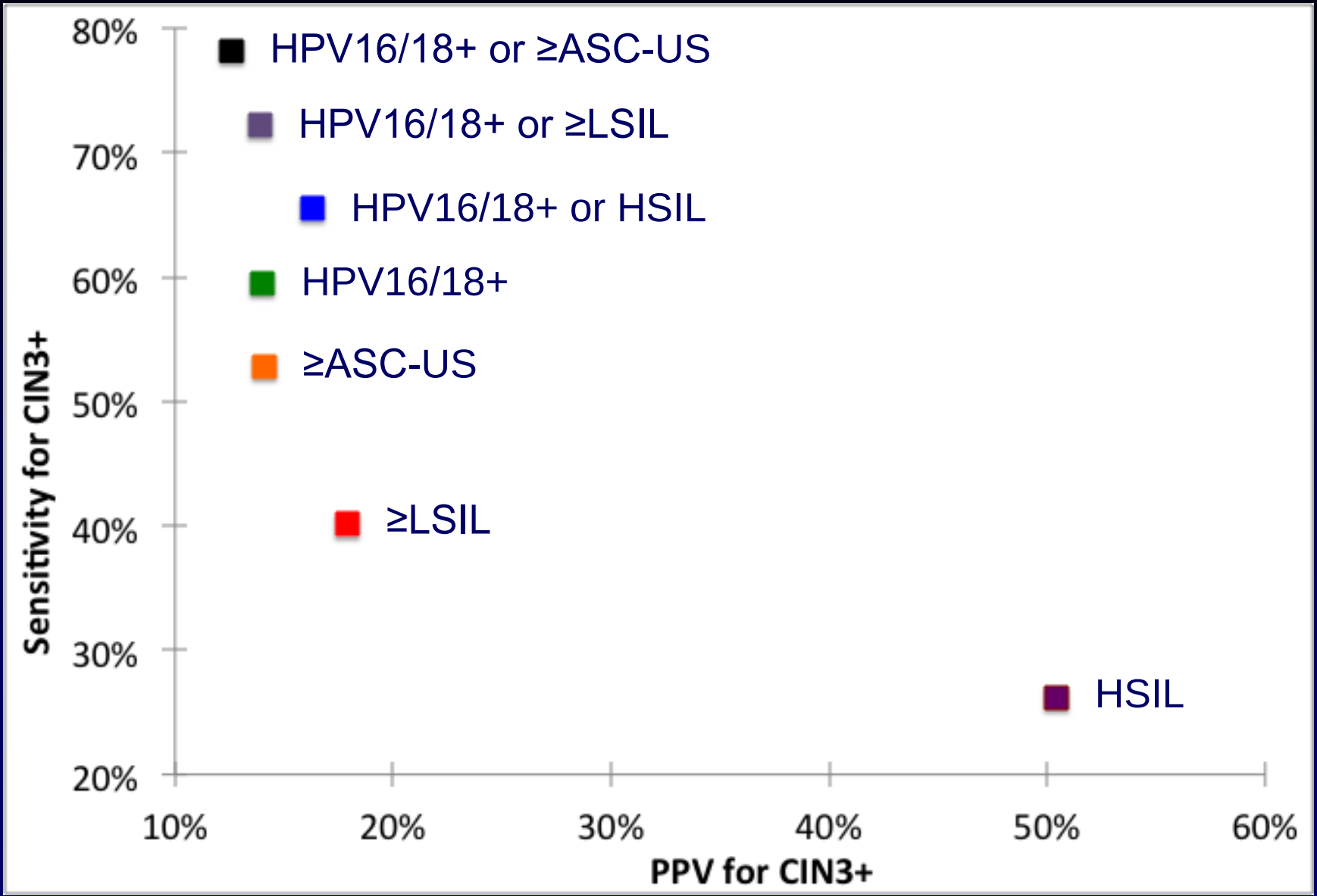
  2. Introduzione della tipizzazione per HPV16 o HPV16/18 nelle donne HPV+/Pap- per inviare a colposcopia più casi con CIN

Lineeguida Gestionali

Results		*Screening Method*			
			Cytology with HPV		Cotesting with
Screening	**Triage**	**Cytology**	**Triage of ASC-US**	**Cotesting**	**HPV16/18 Genotyping**
ASC-US		Colposcopy	-----	-----	-----
	HPV+ ASC-US	-----	Colposcopy	Colposcopy	Colposcopy
	HPV- ASC-US	-----	**3-Year Follow-Up**	**5-Year Follow-Up**	**5-Year Follow-Up**
LSIL or more severe		Colposcopy	Colposcopy	Colposcopy	Colposcopy
HPV+/Pap-		-----	-----	1-Year Follow-Up	-----
	16+ or 16/18+	-----	-----	-----	**Colposcopy**
	16- or 16/18-	-----	-----	-----	**1-Year Follow-Up**

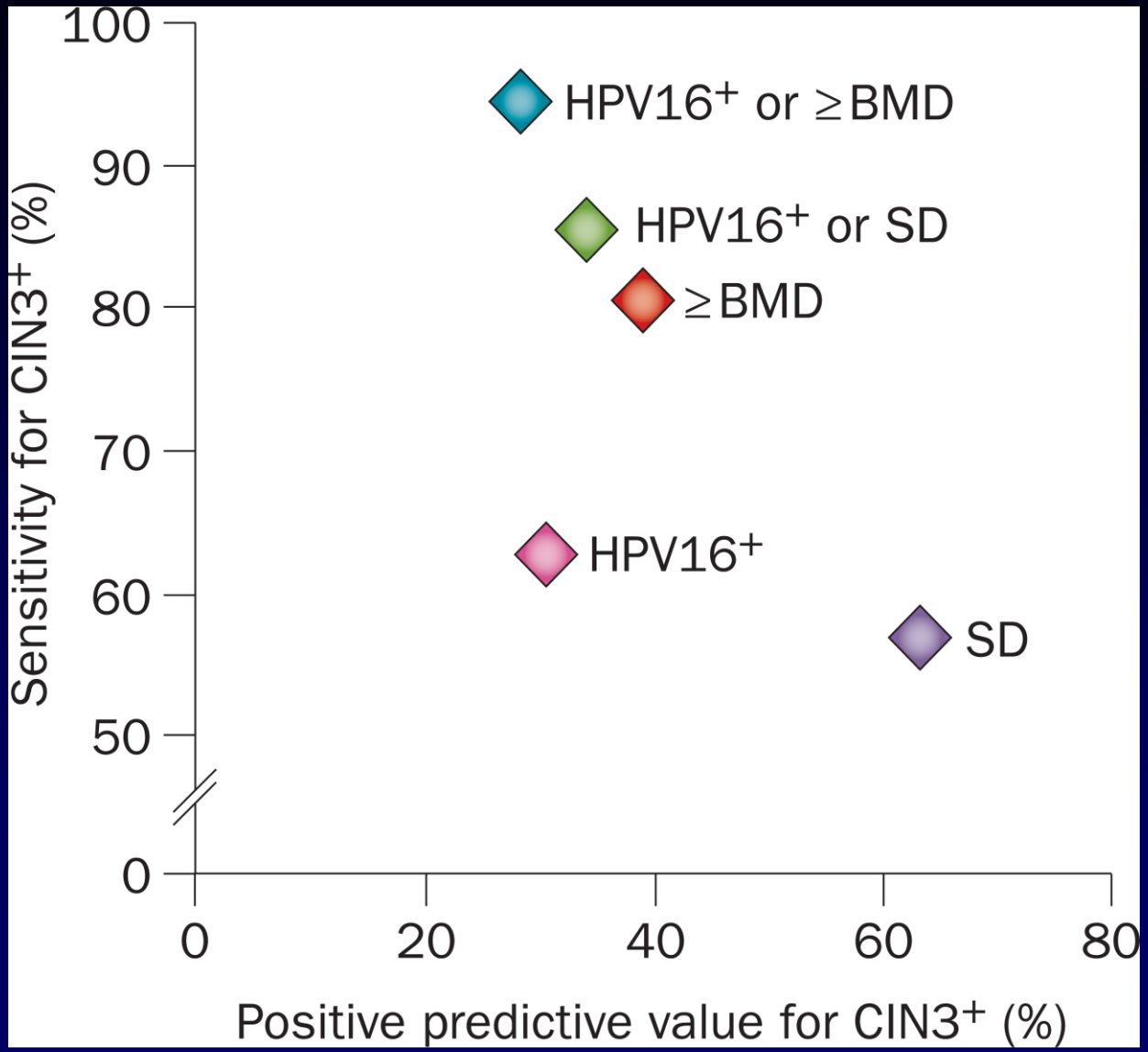
Saslow *et al*. , CA Cancer J Clin, 2012; Wright *et al*., AJOG, 2006

Triage delle donne HPV+ : studio ATHENA



Castle *et al*., Lancet Oncol, 2011

Triage of HPV+ Women: Data from POBASCAM



Castle, Nature Rev Clin Oncol, 2012

Triage con p16INK4a (vs. citologia)

Age 35-60	Relative sensitivity for CIN2+	Relative sensitivity for CIN3+	Relative Referral Rate
HPV testing ≥ 1pg/ml with no triage	**1.63** (1.25-2.12)	**1.52** (1.06-2.19)	**2.38** (2.21-2.57)
HPV testing ≥ 1pg/ml and p16 1+ cells staining	**1.53** (1.15-2.02)	**1.32** (0.88-1.95)	**1.08** (0.96-1.21)

Carozzi *et al*., Lancet Oncol, 2008

Today's Talk

1. Storia naturale dell'infezione da HPV: basi razionali della prevezione del cervicocarcinoma

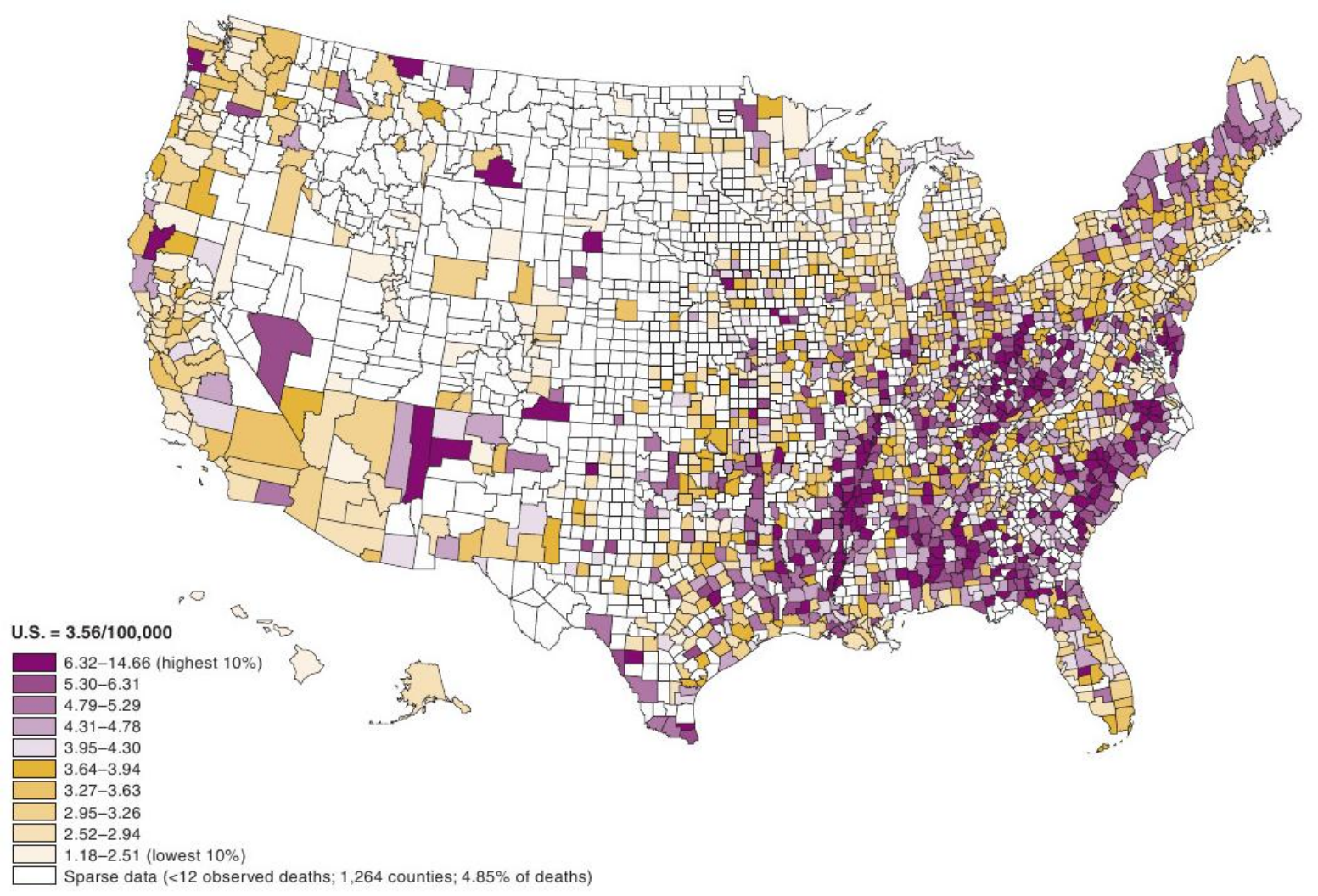
2. Evidenze sul test HPV nello Screening

3. Linee Guida USA 2012

4. Opportunistico vs. Organizzato

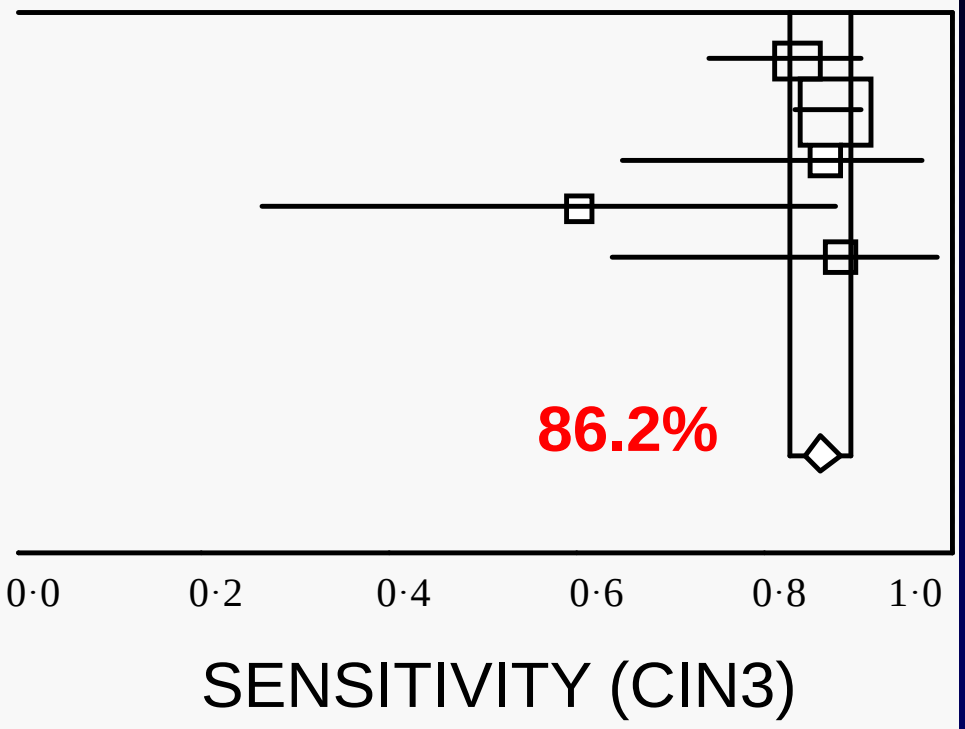
5. Come raggiungere le donne che non si presentano in ambulatorio

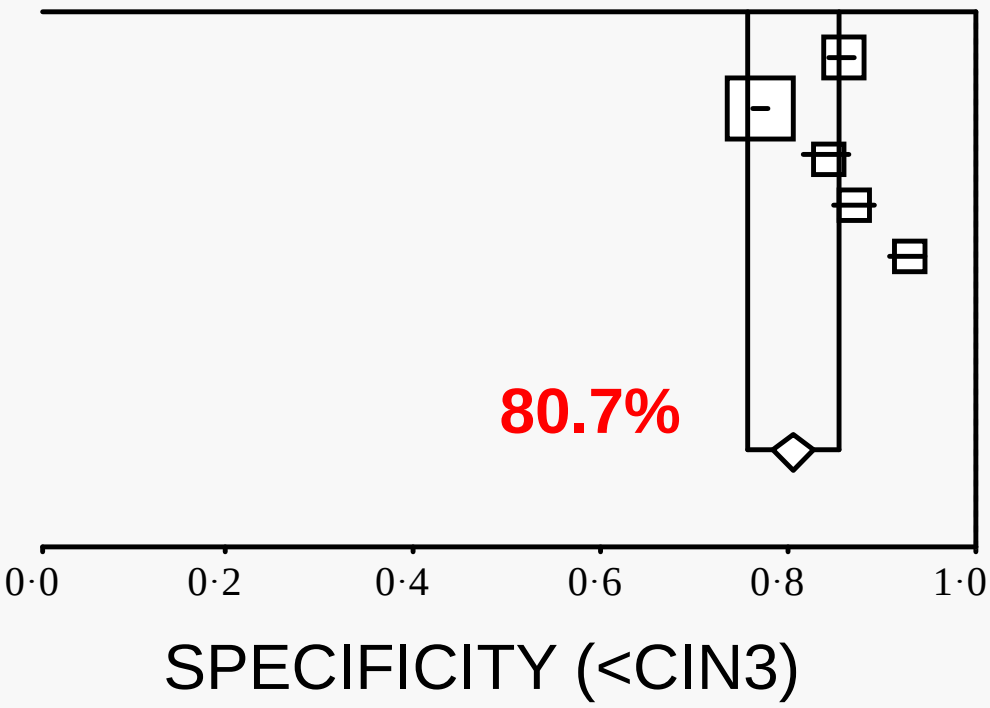
Mortalità per Cervicocarcinoma negli USA



Freeman HP, Wingrove BK. Excess Cervical Cancer Mortality: A Marker for Low Access to Health Care in Poor Communities. Rockville, MD: National Cancer Institute, Center to Reduce Cancer Health Disparities, May 2005. NIH Pub. No. 05–5282.

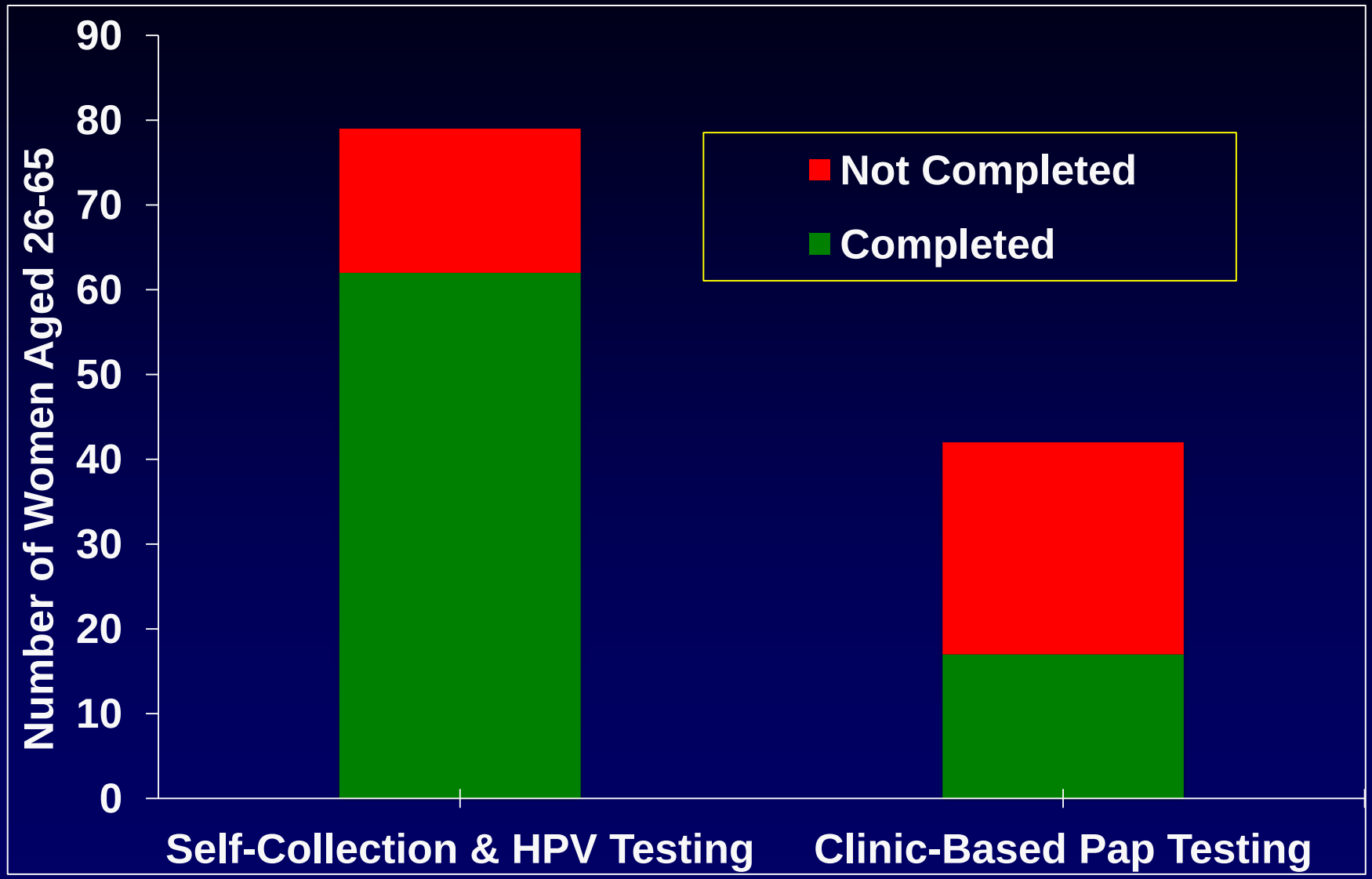
Autoprelievo e test HPV in Cina





Zhao *et al*., JNCI, 2012

Screening nel delta del Mississippi (Polesine ☺)



Castle *et al.*, Prev Med, 2011

Commenti finali

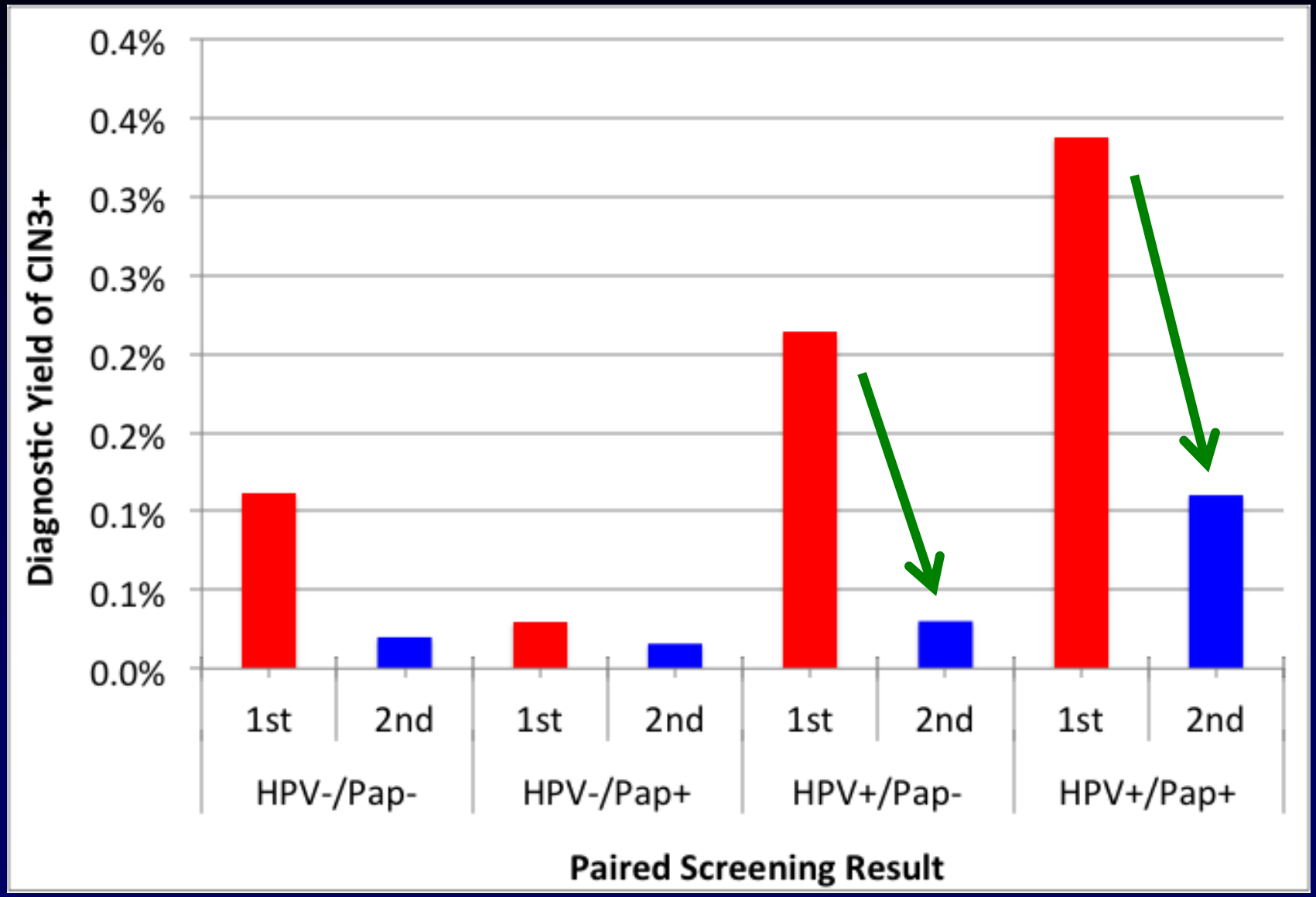
- Il test HPV può essere usato per screenare il ~90-95% delle donne sane a basso rischio perchè non hanno l'infezione.
- Il Pap test può essere usato tra il 5%-10% di donne HPV+ per decidere quali inviare immediatamente a colposcopia. Altri marcatori come la tipizzazione per HPV16/18 e in futuro il $p16^{INK4a}$ possono essere usati in maniera complementare al pap test per aumentare la sensibilità tra le donne HPV+.
- Le riduzioni maggiori di incidenza di cervicocarcinoma si otterranno nelle popolazioni non coperte con il pap test.

Discussione…

Perchè gli USA hanno preferito il Cotesting (HPV + PAP) risppetto al test HPV da solo?

- Preoccupazioni sui falsi positivi
- Utilizzo di test HPV non approvati
- Cambiamento della performance della citologia nelle donne HPV+ rispetto alla popolazione generale.

Intervalli di Screening: Impatto sui carichi diagnostici



Katki *et al.*, Lancet Oncol, 2011