



**PREVENZIONE SERENA**

# **Gestione sperimentale del test HPV in donne non vaccinate minori di 30 anni**

**Ministero della Salute – Ricerca Finalizzata 2013**

Dott.ssa Paola Armaroli  
S.S.D. Epidemiologia Screening – CPO  
AOU Città della Salute e della Scienza di Torino  
Via Cavour, 31, 10123 Torino, Italy



Lo screening cervicale basato sul test per la ricerca del DNA di tipi oncogeni di papilloma virus (HPV) come **test primario** è attualmente raccomandato dal Ministero della salute per le **donne tra 30 e 64 anni** con intervalli di **5 anni** tra test negativi

Per le **donne tra 25 e 29 anni** è raccomandato lo screening basato sulla **citologia**



Un'analisi combinata dei trial randomizzati europei ha dimostrato che:

- lo screening basato sul **test HPV** è in grado di **ridurre** ulteriormente il **60-70%** il rischio di tumore invasivo del collo uterino rispetto allo screening basato sulla **citologia**.
- il **rischio di tumore** invasivo della cervice entro **5.5** anni dopo un test **HPV negativo** è circa la **metà** del rischio di tumore invasivo della cervice **entro 3.5 anni dopo** una **citologia negativa**



## PREVENZIONE SERENA

	All randomised women			Women with negative test at entry*
	Overall	≤2.5 years from enrolment	>2.5 years from enrolment†	
NTCC	0.37 (0.17–0.80)	0.72 (0.29–1.80)	0.08 (0.01–0.58)	0.07 (0.01–0.56)
POBASCAM	0.72 (0.40–1.27)	1.34 (0.57–3.18)	0.42 (0.18–0.96)	0.36 (0.14–0.91)
Swedescreen	0.71 (0.23–2.25)	0.17 (0.01–3.33)	1.25 (0.34–4.65)	0.50 (0.09–2.73)
ARTISTIC	0.83 (0.26–2.66)	0.42 (0.11–1.55)	3.33 (0.18–60.98)	2.06 (0.10–41.19)
Pooled rate ratio (fixed effects)	0.60 (0.40–0.89)	0.79 (0.46–1.36)	0.45 (0.25–0.81)	0.30 (0.15–0.60)
I <sup>2</sup> (p for heterogeneity between studies)	0.0% (0.52)	12.3% (0.33)	56.8% (0.074)	21.4% (0.23)

Data are rate ratio (95% CI), unless otherwise stated. Rate ratio is the cancer detection rate in the experimental vs control arm. \*Observations are censored 2.5 years after CIN2 or CIN3, if any. †Of cases in the experimental arm, 0/1 in NTCC, 5/8 in POBASCAM, 3/5 in Swedescreen, and 3/5 in ARTISTIC were HPV-positive at baseline.

Table 3: Study-adjusted pooled relative detection rate of invasive cervical carcinoma



## PREVENZIONE SERENA

When considering **all randomised women**, **cumulative detection** of **invasive** cervical carcinoma was similar in both arms up to about 2 years from enrolment, but diverged thereafter, reaching 46.7 per 10<sup>5</sup> (95% CI 32.1–65.5) in the experimental arm and 93.6 per 10<sup>5</sup> (70.5–121.8) in the control arm 8 years after enrolment. The corresponding **overall rate ratio** was **0.60** (95% CI 0.40–0.89)

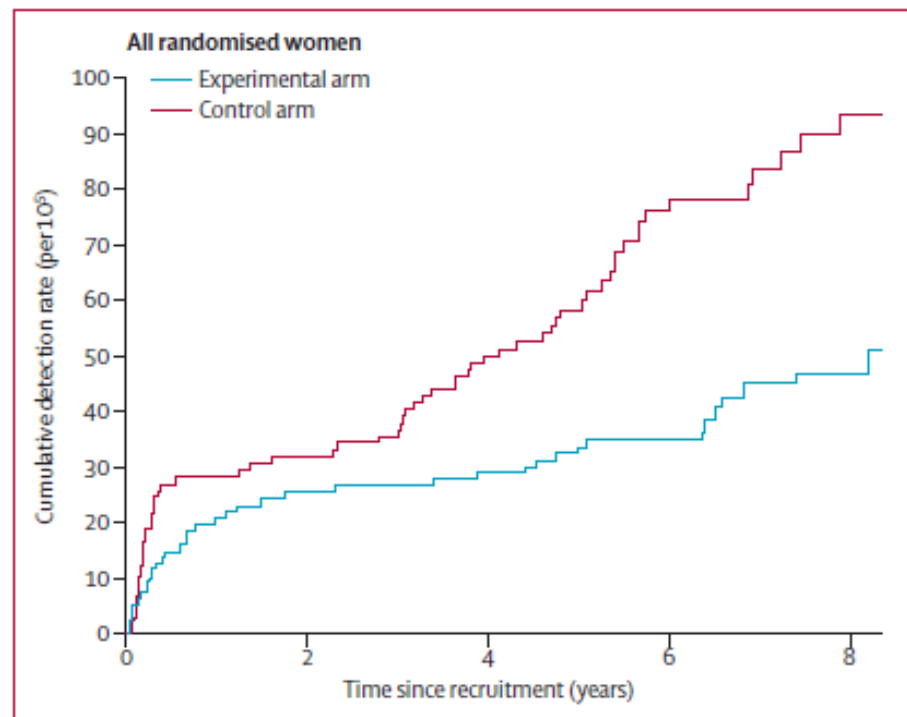
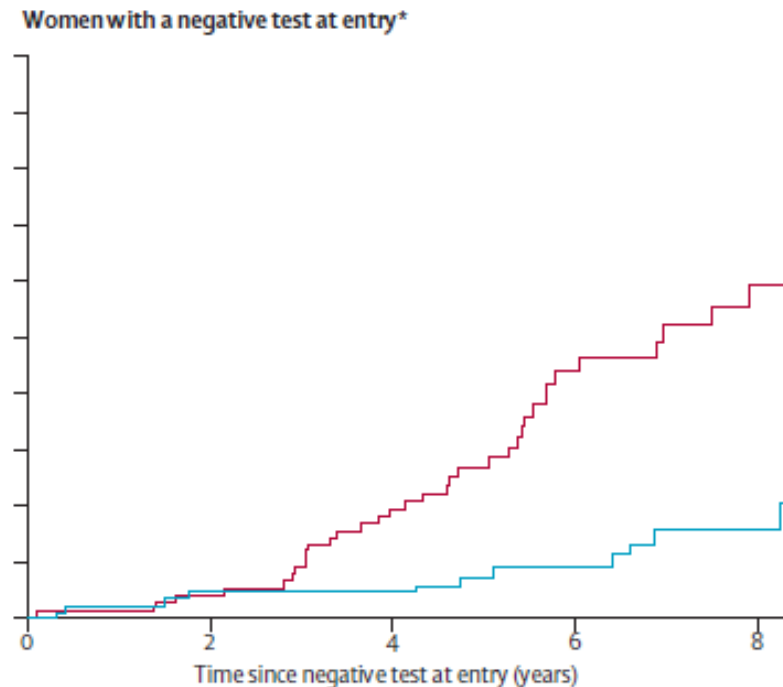


Figure 2: Cumulative detection of invasive cervical carcinoma



## PREVENZIONE SERENA

**Cumulative incidence** of invasive cervical cancer was 15.4 per  $10^5$  (95% CI 7.9–27.0) and 36.0 per  $10^5$  (23.2–53.5), respectively, 3.5 and 5.5 years after a **negative cytology test on entry** versus 4.6 per  $10^5$  (1.1–12.1) and 8.7 per  $10^5$  (3.3–18.6), respectively, 3.5 and 5.5 years after a **negative HPV test on entry**





Il test HPV non è attualmente raccomandato per le donne in età inferiore a 30 anni perché lo studio NTCC suggerisce maggiore sovradiagnosi di CIN2+ con il test HPV alle età più giovani.

Una sovradiagnosi rilevante è peraltro presente anche con lo screening citologico specialmente alle età più giovani

30% circa delle CIN3 progrediscono a Ca invasivo in 30 anni



## PREVENZIONE SERENA

	Both phases pooled		
	HPV group	Cytology group	RD (95% CI)†‡
<b>CIN2, CIN3, or AIS</b>			
Women enrolled (invited to round two)	12 939 (12 338)	12 596 (12 483)	
Screening round one, N (%)*	193 (127+66§) (1.49%)	62 (52+10§) (0.49%)	3.03 (2.28-4.03)
Screening round two, N (%)*	18 (0.15%)	31 (0.25%)	0.59 (0.33-1.05)
Total over both rounds, N (%)*	211 (0.63%)	93 (0.74%)	2.21 (1.73-2.81)

For young women, both with cytological triage (phase one) and with direct referral (phase two) the **detection of CIN2+** was much **higher** in the HPV than cytology group at **both rounds**, suggesting that a **large number of regressive CIN2 lesions** were identified and treated.





Il test HPV tende a evidenziare un maggior numero di lesioni destinate a guarire da sole nelle donne più giovani, se usato con lo stesso protocollo previsto per le donne di 30 anni o più.

Intervenire chirurgicamente su di esse porterebbe a un sovra-trattamento che è associato al rischio di complicazioni in gravidanza.



L'utilizzo del test HPV come “filtro” per **preselezionare** le donne al primo round che hanno bisogno di screening fino a 30 anni, le quali verrebbero successivamente **sottoposte unicamente a citologia**, non implicherebbe un **aumento** della **sovradiagnosi**.

L'aumento di sovradiagnosi è legato alle lesioni **HPV positive ma citologicamente normali**.



## PREVENZIONE SERENA

	Phase one			Phase two			
	HPV group	Cytology group	RD (95% CI)†	HPV group	Cytology group	RD (95% CI)†	
<b>CIN2, CIN3, or AIS</b>							
Women enrolled (invited to round two)	6602 (5761)	5808 (5769)	--	6937 (6577)	6788 (6714)	--	--
Screening round one, N (%)*	78 (1.30%)	37 (0.64%)	2.00 (1.38-3.01)	115 (1.66%)	25 (0.37%)	4.50 (2.92-6.93)	0.007
Screening round two, N (%)*	11 (0.19%)	13 (0.23%)	0.85 (0.38-1.89)	7 (0.11%)	18 (0.27%)	0.40 (0.17-0.95)	0.21
Total over both rounds, N (%)*	89 (1.48%)	50 (0.86%)	1.72 (1.22-2.43)	122 (1.76%)	43 (0.63%)	2.78 (1.96-3.92)	0.054

For young women, both with cytological triage (phase one) and with direct referral (phase two) the **detection of CIN2** was much **higher** in the HPV than cytology group at **both rounds**, suggesting that a **large number of regressive CIN2 lesions were identified and treated**.



Questo approccio, evitando un round di screening citologico, **ridurrebbe** il **numero di test e colposcopie** (quindi il disturbo per le donne ed i costi) e plausibilmente anche la sopradiagnosi.

Dati la **bassissima incidenza di tumore** invasivo tra **25 e 29** anni ed il **bassissimo rischio di tumore** invasivo osservato nelle donne **HPV negative entro 5.5 anni**, il richiamo dopo 5 anni delle donne HPV negative, come avviene già nelle donne di età superiore, **non implica una riduzione di protezione** rispetto allo screening citologico attualmente in uso.



Questo approccio avrebbe anche notevoli **vantaggi organizzativi** in quanto evita prelievi differenziati per fascia di età.

Il “protocollo di screening basato sul test HPV come test primario”, allegato A della DGR 21-5705/2013 di cui è parte sostanziale e integrante, **prevede la presente gestione sperimentale** delle donne di età inferiore ai 30 anni, affidandone il **coordinamento all’Unità di Epidemiologia dei Tumori, CPO Piemonte.**



## Obiettivo

Valutare se, tra le donne di età tra **25 e 29 anni**, l'utilizzo del **test HPV** come **“filtro”** per preselezionare le donne al primo round di screening che hanno bisogno di screening fino a 30 anni **riduca il numero di test** e **colposcopie** e la **sopradiagnosi** rispetto allo screening **citologico triennale**



## Popolazione, inviti, adesione ed assegnazione casuale

Saranno eleggibili donne

- che si presentano per il prelievo al **primo round** di screening all'interno del programma di screening "prevenzione Serena" in Piemonte. Non sono previste esclusioni.
- che si presentano al **secondo round** di screening e che al primo round non sono state sottoposte a screening con test HPV.

Verranno **escluse dalla randomizzazione** le donne in cui sono state individuate CIN di alto grado confermate istologicamente.



Al momento della presentazione presso le unità di prelievo verrà richiesto da parte delle ostetriche, **consenso informato scritto** alla partecipazione allo studio.

Le donne che hanno fornito consenso informato verranno **assegnate casualmente** ad uno dei due bracci dello studio. L'assegnazione casuale verrà eseguita in modo centralizzato dal computer del **CSI Piemonte**.

Sia le donne che le ostetriche **saranno informate** del braccio a cui la donna è stata assegnata. Le donne assegnate al braccio sperimentale potranno in qualsiasi momento richiedere di ritornare alla gestione convenzionale.





## **Procedure**

### **A) Gestione convenzionale**

Le donne verranno invitate al primo round e secondo round e gestite secondo il protocollo attualmente valido per la citologia



## Procedure

### B) Gestione sperimentale

Alle donne verrà fatto un **prelievo di cellule cervicali per test HPV e citologia** che verrà trasferito in mezzo di trasporto per citologia in fase liquida.

In Piemonte le donne verranno testate per HPV con il test **Hybrid Capture 2**, che ricerca la presenza di almeno uno dei 12 tipi classificati come oncogeni (16,18,31,33,35,39,45,51,52, 56,58,59) e del tipo 68, classificato come probabilmente oncogeno. Verranno considerate positive le donne con Relative Light Units (RLU)  $\geq 1$  come raccomandato dal produttore.



## Procedure

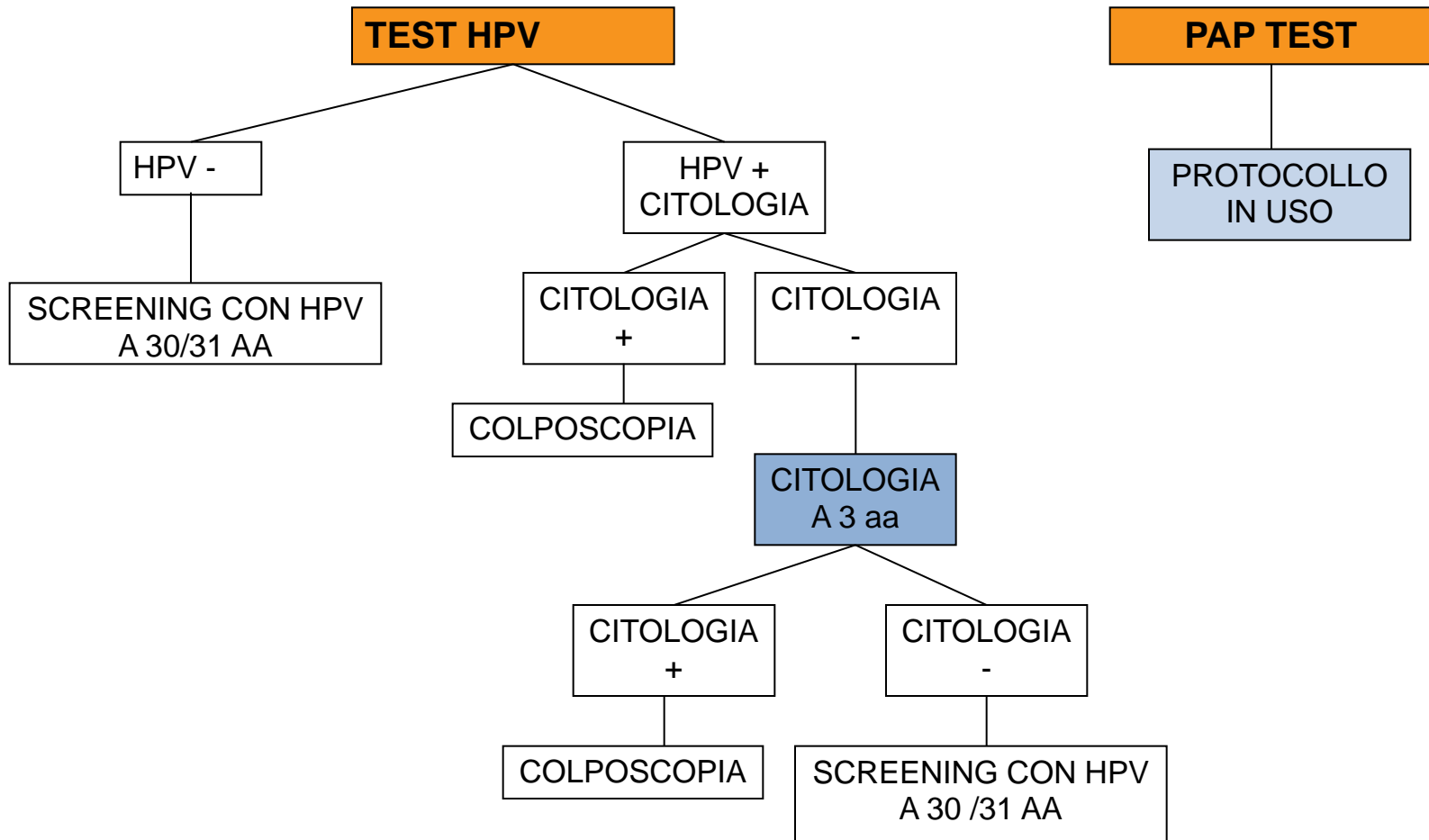
### B) Gestione sperimentale

Le donne con HPV negativo verranno invitate ad eseguire un HPV all'età di 30 anni

Alle sole donne HPV positive verrà allestita e letta la citologia. Queste donne verranno gestite in base al solo risultato citologico come le donne assegnate al braccio convenzionale. Non verrà effettuata ripetizione ad un anno del test HPV per le donne con citologia normale.

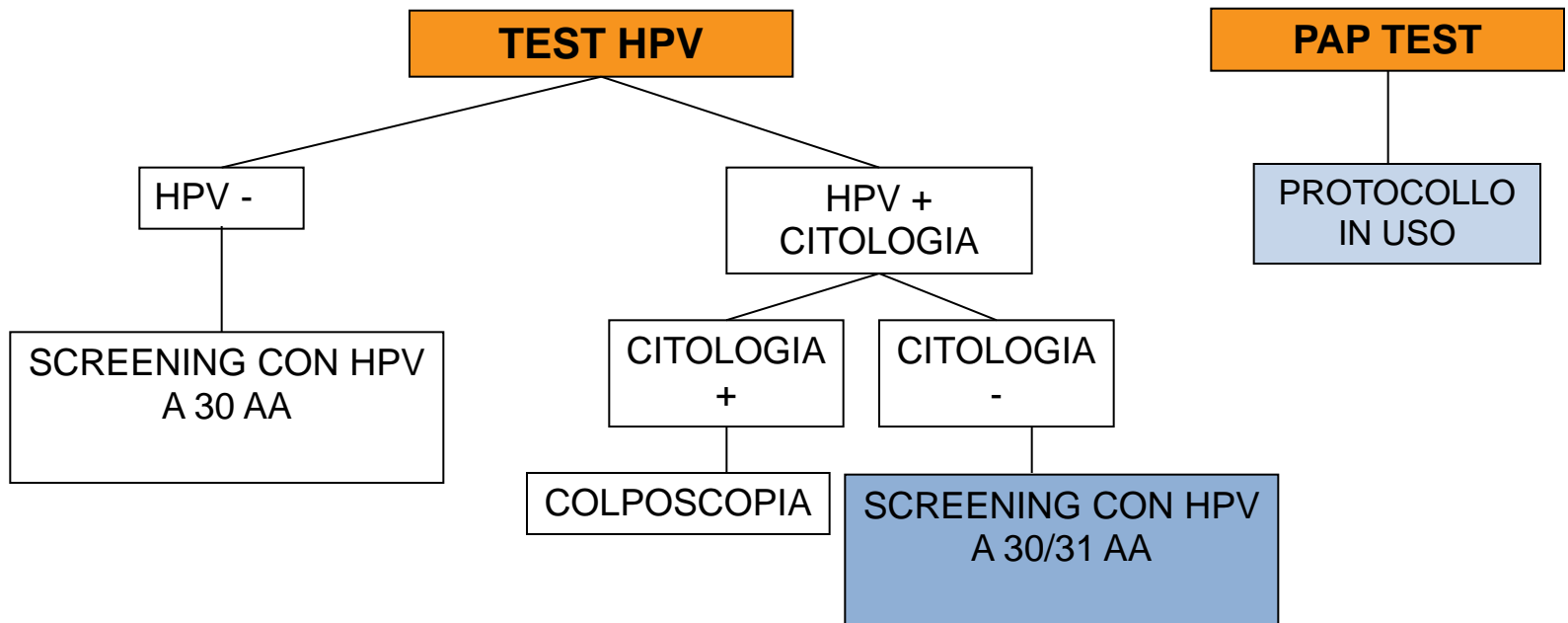
# Protocollo

donne che si presentano per il prelievo al **primo** round di screening



# Protocollo

donne che si presentano al **secondo** round di screening (primo round negative)





## Analisi dei dati I

I due bracci di studio verranno paragonati per gli indicatori riportati di seguito.

- a) **detection rate di CIN2+** determinate istologicamente al **round di screening di entrata**. Se essa non sarà inferiore nel braccio sperimentale si dimostrerà la sicurezza della stessa
- b) **detection rate di CIN2+** determinate istologicamente a **30 anni**. Se essa non sarà superiore nel braccio sperimentale ciò confermerà la sua sicurezza.



## Analisi dei dati II

- c) **invio cumulativo a colposcopia** dal reclutamento a 30 anni (incluso lo screening a 28 anni se fatto).
- d) detection rate **cumulativa** di **CIN2+** dal reclutamento a 30 anni. Una riduzione nel braccio sperimentale dimostrerebbe una ridotta sopradiagnosi



## Risultati preliminari

L'arruolamento è iniziato nel novembre 2018. L'arruolamento è attualmente in corso.

Al 31/3/2019 sono state invitate **10663 donne** residenti o domiciliate nella Regione Piemonte di 25-28 anni

	<b>Aderenti allo screening</b>		
	No	Si	
Torino	2533 65%	1370 <b>35%</b>	3903
Altri dipartimenti	5611 83%	1149 17%	6760
Totale	8144 76%	2519 <b>24%</b>	10663





## Risultati preliminari

<b>Partecipazione allo studio</b>			
	No	Si	
Torino	193 14%	1177 86%	1370
Altri dipartimenti	190 17%	959 83%	1149
Totale	383 15%	2136 <b>85%</b>	2519



## Risultati preliminari

<b>Randomizzazione</b>		
<b>Braccio convenzionale-Pap test</b>	1069	50%
<b>Braccio sperimentale-HPV</b>	1067	50 %

<b>Braccio convenzionale-Pap test- 783 test refertati</b>		
<b>Normale</b>	702	89%
<b>Inadeguati</b>	6	1%
<b>ASCUS</b>	17	2%
<b>LSIL</b>	52	7%
<b>ASC-H/HSIL</b>	6	1%



## Risultati preliminari

<b>Braccio sperimentale-HPV 835 donne</b>		
<b>Negativo</b>	<b>619</b>	<b>74%</b>
<b>Positivo</b>	<b>216</b>	<b>26%</b>

<b>Braccio sperimentale-HPV + 216 donne</b>		
<b>Normale</b>	<b>145</b>	<b>67%</b>
<b>Inadeguati</b>	<b>3</b>	<b>1%</b>
<b>LSIL</b>	<b>39</b>	<b>18%</b>
<b>ASC-H/HSIL</b>	<b>9</b>	<b>4%</b>
<b>Lettura in corso</b>	<b>20</b>	<b>10%</b>



## Risultati preliminari

### Invii in colposcopia

<b>Braccio sperimentale-HPV</b>	<b>48/835</b>	<b>6%</b>
<b>Braccio convenzionale-Pap test</b>	<b>75/783</b>	<b>10%</b>

**$P < 0.005$**

# STUDIO TEST HPV SU DONNE NON VACCINATE CON MENO DI 30 ANNI

LARATO C. ET AL., TORINO

## Risultati

	Invitate	Aderenti allo Screening		Aderenti allo STUDIO		Rand. braccio HPV	Positive test HPV	
	N	N	%	N	%	N	N	%
<b>Italia</b>	2767	1080	39%	965	89,4%	490	117	23,9%
<b>PFPM Africa</b>	312	62	19,8%	39	62,9%	17	2	11,8
<b>PFPM America Oceania</b>	137	34	34%	27	79,4%	12	5	41,7%
<b>PFPM Asia</b>	138	33	23,9%	15	45,5%	6	0	0
<b>PFPM EU Europa</b>	485	146	30,1%	117	80,1%	56	15	26,8%
<b>PSA altri</b>	47	12	25,5%	11	91,6%	3	1	33.30%
<b>missing</b>	17	3	17,6%	3	100%			
<b>Totale</b>	3903	1370	35,1%	1177	85,9%	584	140	23,9%
<b>PFPM tutti</b>	1072	275	25,6%	198	72%	69	22	24,1%

L'adesione allo screening è stata del 35% ma del **25,6%** tra le donne provenienti da **PFPM**

L'adesione allo **STUDIO** è stata del 85% ma del **72%** tra le donne provenienti da **PFPM**



## Criticità

Arruolamento partito in ritardo, numerosità ridotta

## Conclusioni

Risultati preliminari su coorte di donne non vaccinate di 26-28 anni

- Aumento positività al test HPV

- Riduzione delle colposcopie nel braccio sperimentale

Non sono ancora disponibili i dati sulla Detection rate

Lo studio potrà dare indicazioni sulla performance del **protocollo proposto**, che se corrisponderà all'atteso, permetterà una riduzione degli effetti indesiderati e dei costi, ed una semplificazione della gestione dei programmi.

Lo stesso protocollo è utilizzato nello studio delle coorti vaccinate.



**PREVENZIONE SERENA**

Grazie a  
Raffaella, Cristina, Linda, Laura  
Anna, Laura, Luigia  
Mimmo

Grazie per l'attenzione!