

# Il test HPV come test di primo livello: il punto di vista dell'epidemiologo

Paolo Giorgi Rossi

Laziosanità – Agenzia di Sanità  
Pubblica

# Definizioni dal CDC (ACCE)

- **AnalYTic validity**: How accurately and reliably the test measures the genotype of interest.
- **Clinical validity**: How consistently and accurately the test detects or predicts the intermediate or final outcomes of interest.
- **Clinical utility**: How likely the test is to significantly improve patient outcomes.

# Definizioni applicate al binomio HPV cancro della cervice uterina

- ***Analytic validity***: quanto il test è accurato nell'individuare la presenza del virus.
- ***Clinical validity***: quanto accuratamente il test è in grado di predire la presenza di una CIN2+.
- ***Clinical utility***: quanto l'introduzione del test in un percorso diagnostico-terapeutico è in grado di prevenire il cancro della cervice uterina.
- ***Valore prognostico***: quanto il test è in grado di distinguere lesioni progressive dalle lesioni

Prevalence of HPV+ testing = 5%

Biological PPV 10.0%

**Analytical Accuracy  
Infection**

	+	-	
Test +	950	190	1140
Test -	50	18810	18860
	1000	19000	20000

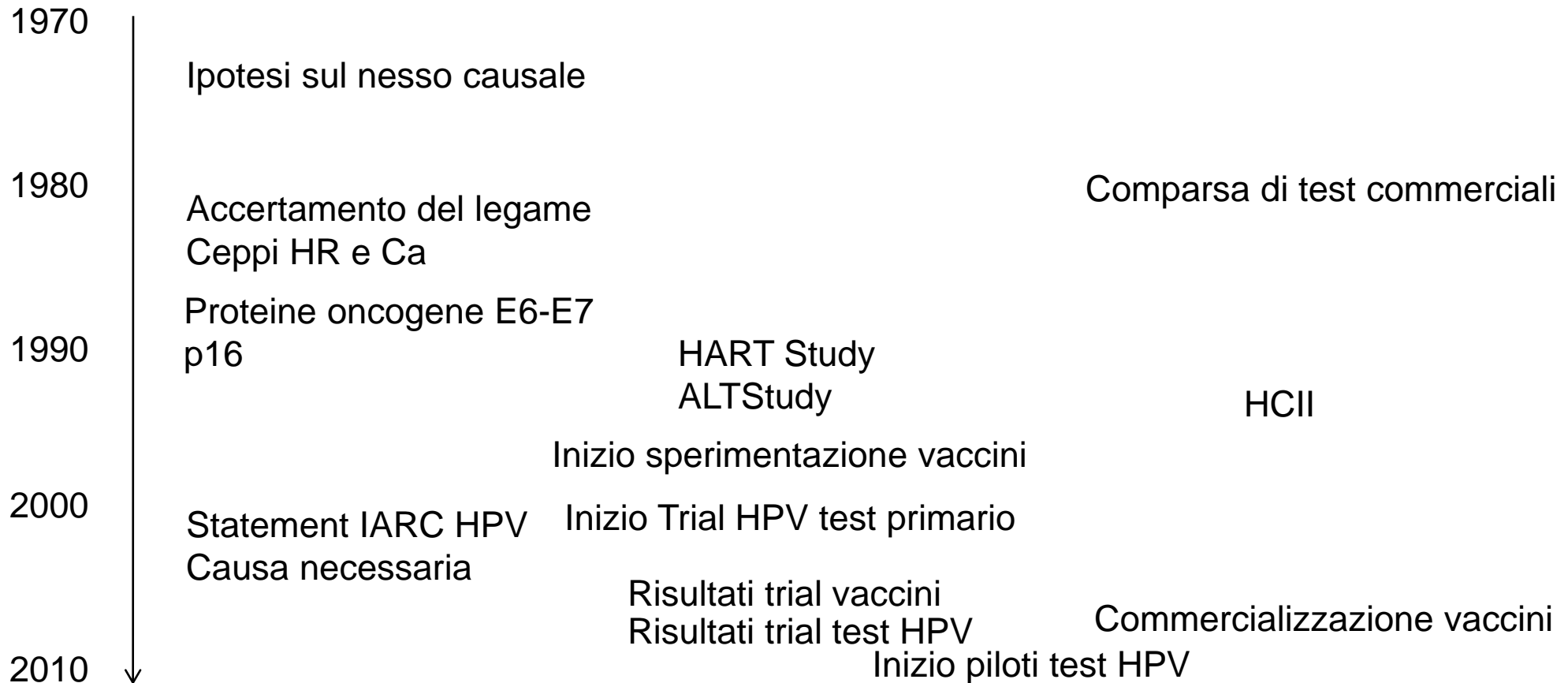
Sensitivity for infection = 95.0%  
 Specificity for infection = 99.0%  
 PPV for infection = 83.3%

**Clinical Accuracy  
CIN2 or more severe**

	+	-	
Test +	95	1045	1140
Test -	5	18855	18860
	100	19900	20000

Sensitivity for CIN2+ = 95.0%  
 Specificity for CIN2+ = 94.8%  
 PPV for CIN2+ = 8.3%  
 Prevalence of HPV test positive = 5.7%

# HPV e screening: la storia

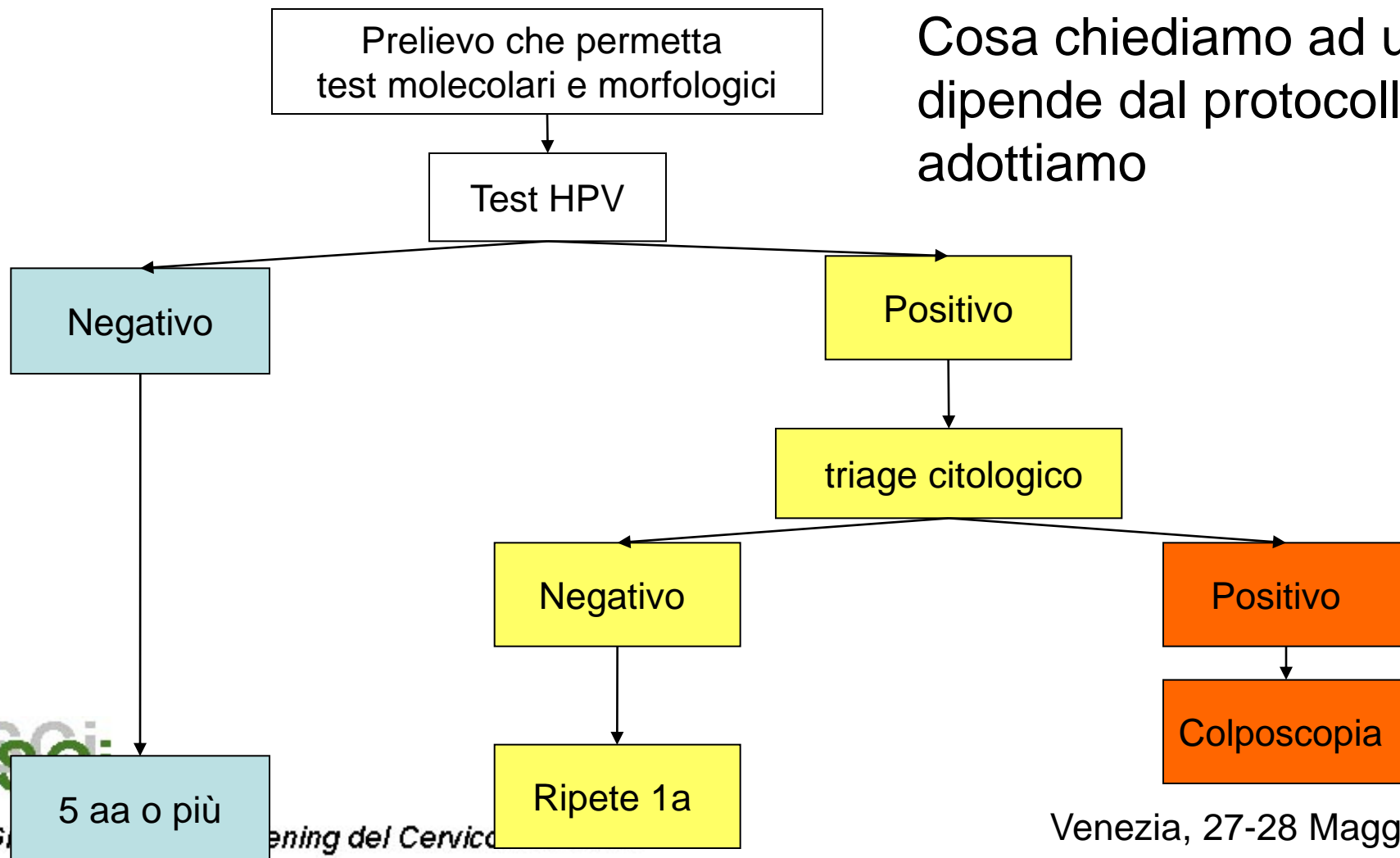


Conoscenze di base

Tecnologia

Il protocollo che abbiamo definito dipende dalle conoscenze sviluppate e tecnologia disponibile

Cosa chiediamo ad un test dipende dal protocollo che adottiamo



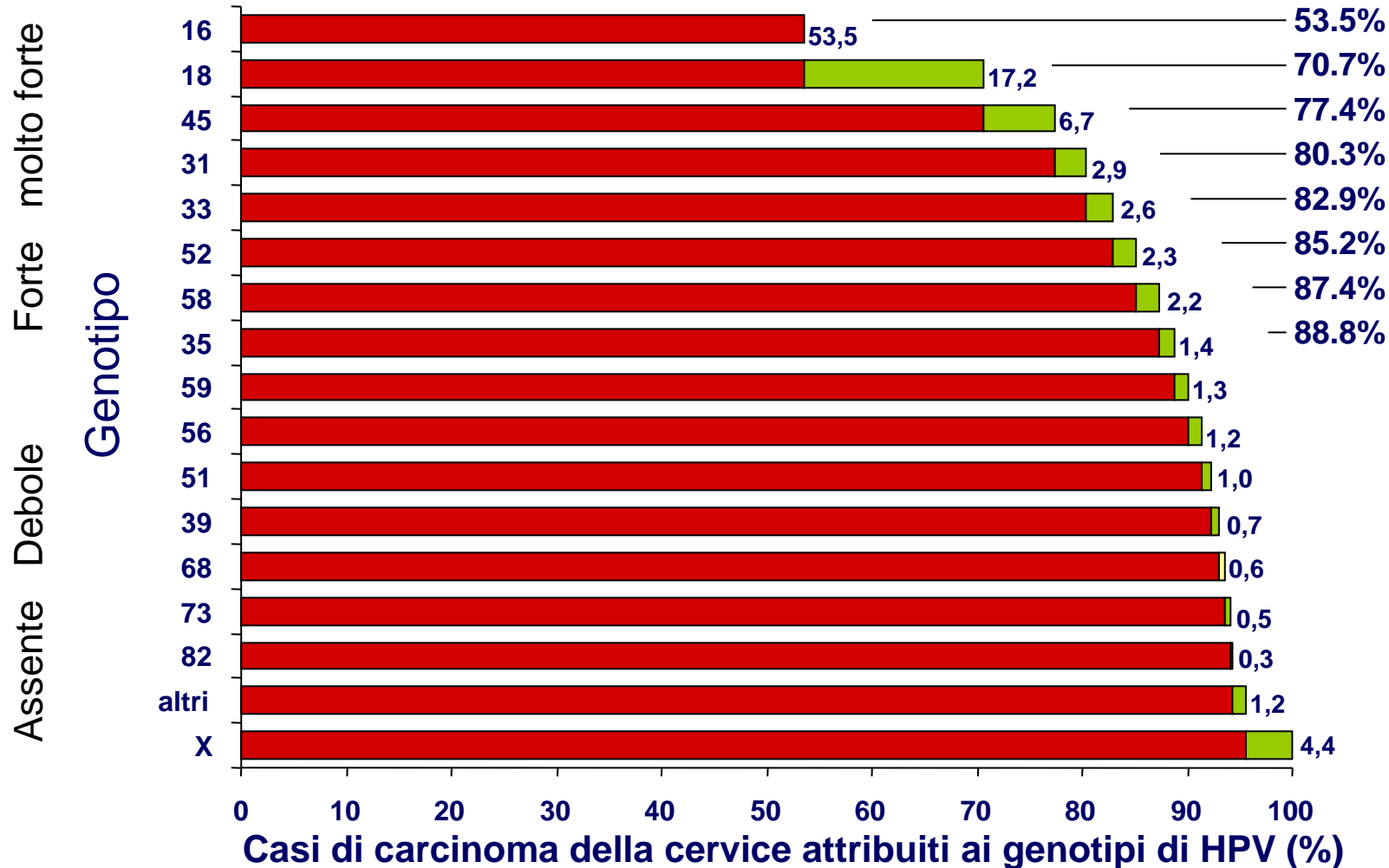
Venezia, 27-28 Maggio 2010

# Cosa ci serve per applicare questo protocollo

- Individuare HPV ad alto rischio
- No informazioni su basso rischio
- No informazioni sul tipo

# I tipi 16 e 18 di HPV sono identificati più frequentemente nei tumori cervicali

Forza del nesso  
Causale

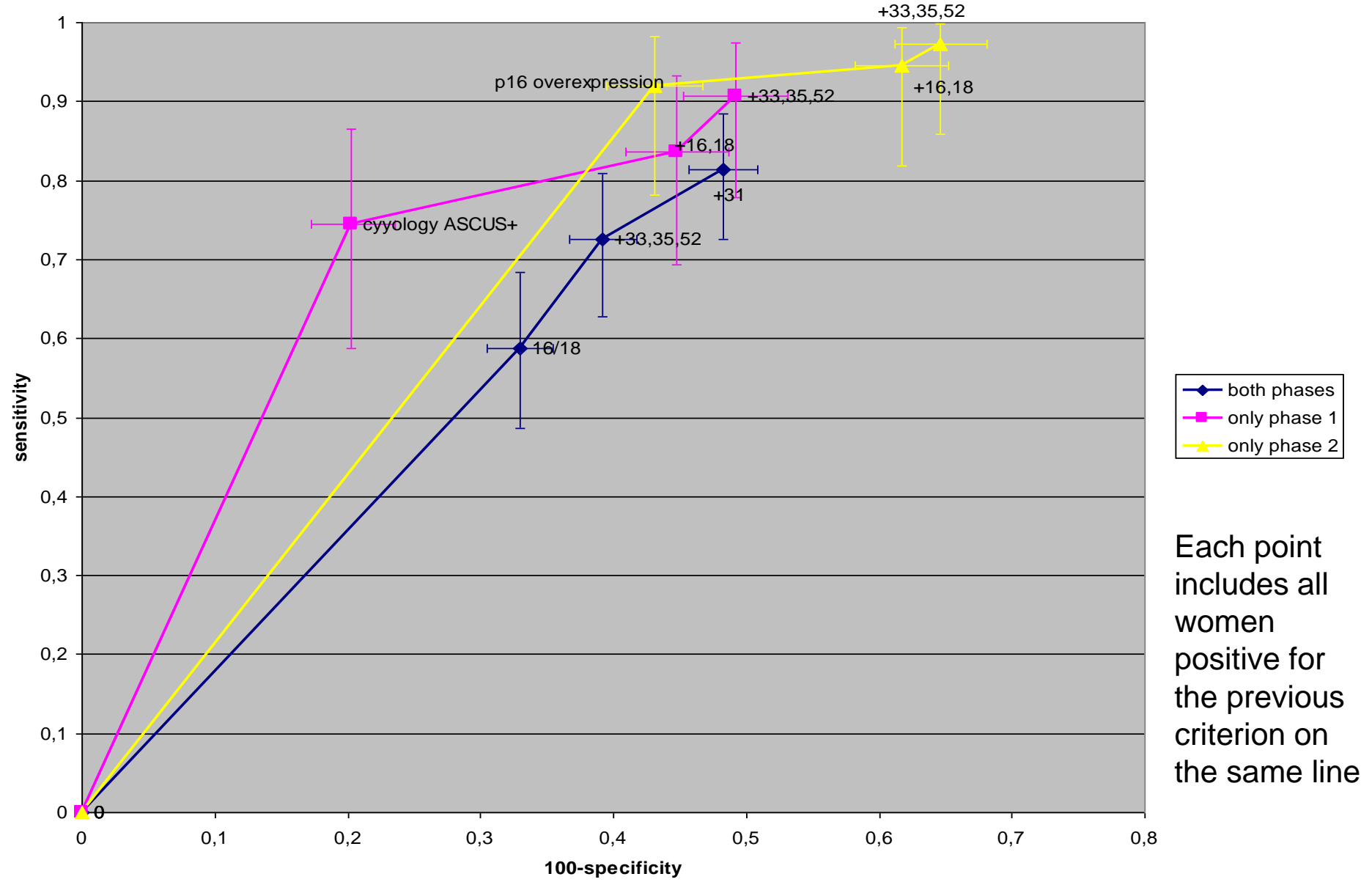




# NTCC STUDY – women age 35-60

## ROC curves for different triage strategies among HC2 positive women

### Endpoint: presence of CIN2 or more severe histology



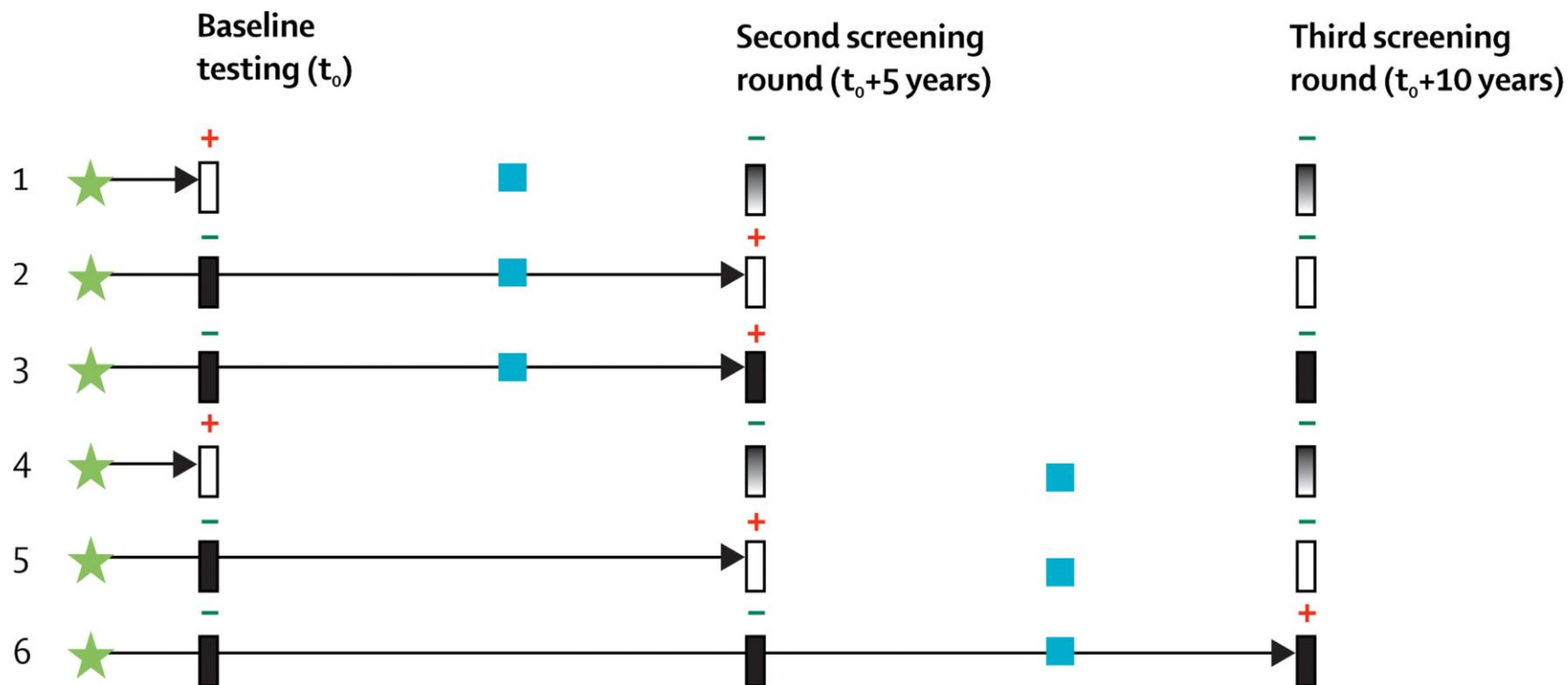
# Cosa vogliamo da un test di primo livello

- Sensibilità: in grado di individuare tutte le CIN2+ presenti
- Anticipazione diagnostica: bassa probabilità di sviluppare un Ca invasivo in un periodo >3aa dopo un test negativo (5-7 aa?)
- Specificità: limitato numero di positivi su cui dover fare accertamenti diagnostici di triage

# Quali studi per valutare i test

- Solo trial randomizzati con lungo follow up possono stimare l'anticipazione diagnostica e il sovra-trattamento
- Studi trasversali di double testing possono stimare l'accuratezza: sensibilità e specificità

# Solo i risultati del follow up dei trial permette di stimare l'intervallo sicuro con gli attuali test a DNA



□ Screened by HPV DNA testing

■ Screened by cytological tests

▒ Screened by either DNA testing or cytological tests

+ Lesion detected

- Lesion not detected

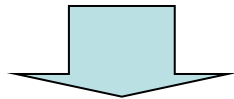
★ Lesion detectable by HPV DNA testing

■ Lesion detectable by cytological testing

→ Lesion present

# Test a DNA

- Stesso principio di HCII e PCR gp5+ gp6+
- Stessa fase della storia della malattia

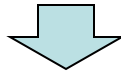


Studi trasversali per:

- Verificare che sensibilità sia  $\sim$  HCII o PCR gp5+ gp6+
- Verificare che % di positivi sia  $\leq$  HCII o PCR gp5+ gp6+

# Perché non dovrebbe essere molto più sensibile di HCII e gp5+ gp6+ PCR?

- Incidenza Ca invasivi in HPV- a 3-5aa molto bassa
- Sovra-trattamento CIN2 probabile



- Se aumento la sensibilità in maniera rilevante questo può derivare solo da lesioni regressive o lesioni che si svilupperanno molto tempo più avanti.
- Un test molto più sensibile potrebbe avere utilità clinica solo se allunghiamo l'intervallo.
- Per allungare l'intervallo dobbiamo misurare l'incidenza cumulativa in studi con lungo follow up

# Test mRNA o p16...

Validabili per triage

Per test primario:

- Diverso principio
- Fase della storia naturale della malattia a valle dell'infezione
- Non posso inferire l'intervallo sicuro dai trial fatti con test a DNA

Studi prospettici per verificare:

- Incidenza cumulativa nelle negative a intervalli via via più lunghi

# In conclusione, Meijer Int J Cancer 2009

Un nuovo test HPV deve avere:

- Sensibilità relativa vs HC2  $\geq 90\%$
- Avere specificità relativa vs HC2  $\geq 98\%$
- Dimostrare buona riproducibilità intra e inter-laboratorio:  $k > .5$ , %agreement  $> 87\%$ .

Per validare un test si deve:

- Effettuare uno studio di double testing su un campione di popolazione di donne  $> 30$ aa
- Con potenza  $80\%$  per test di non inferiorità
- 500 campioni testati in lab di riferimento ( $\geq 30\%$  positivi)



Per raggiungere 80% di potenza

Almeno 60 CIN2+

Almeno 800 negative

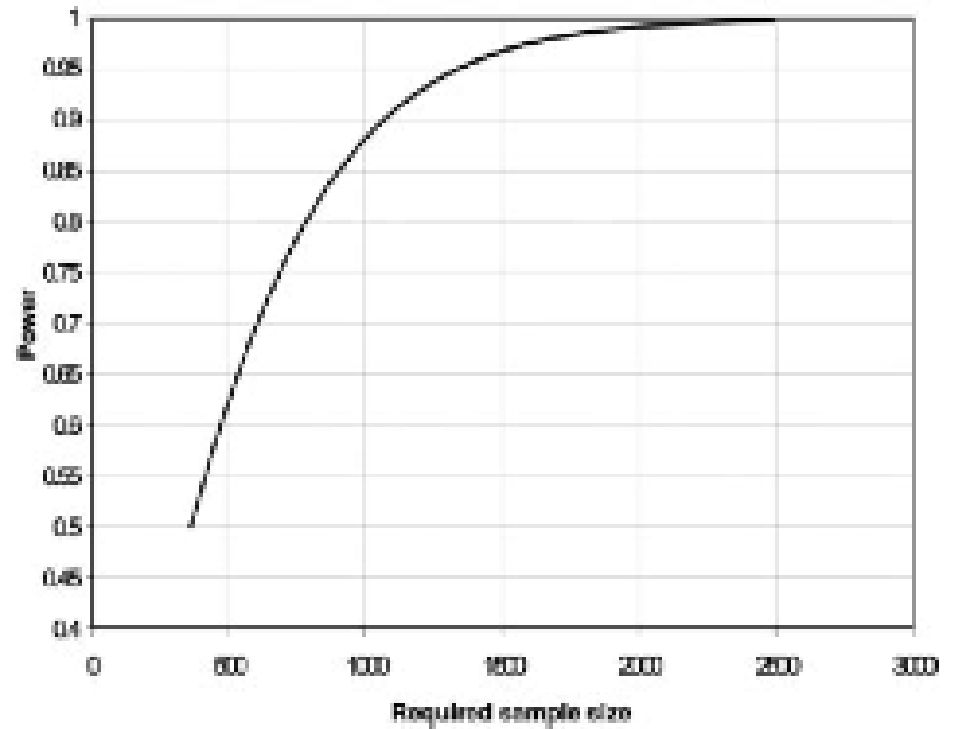
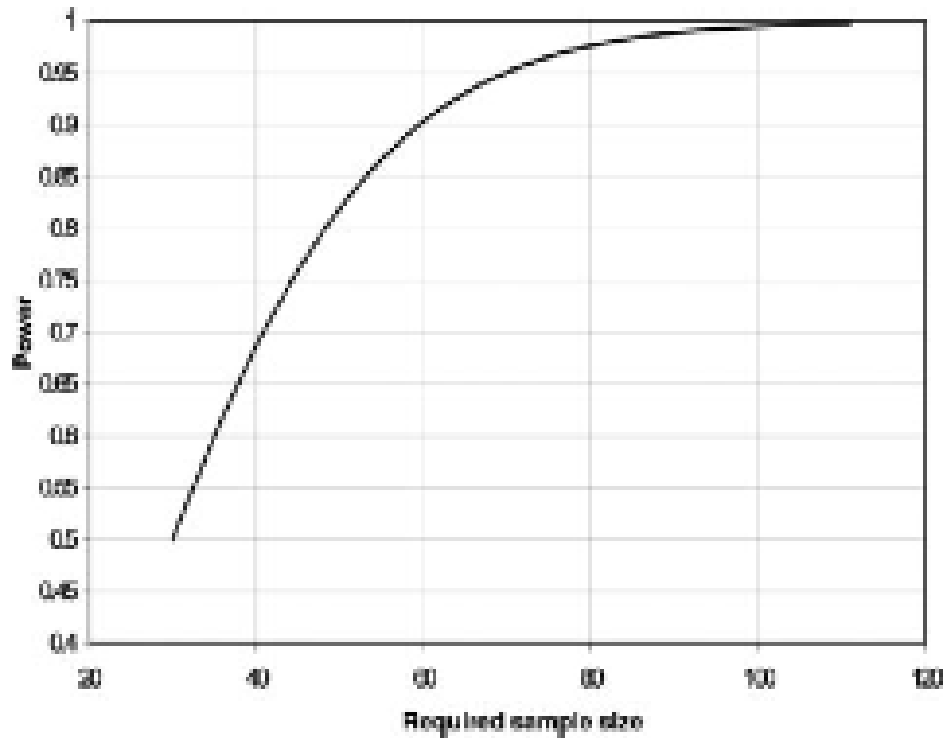


FIGURE 1 – Power of the non-inferiority score test for assessing a relative sensitivity greater than 0.9 ( $\alpha$ ) or a relative specificity greater than 0.98. It is assumed that the new test and the reference test have equal sensitivities (specificities) and moderate/good agreement ( $\kappa = 0.7$ ).

Meijer Int J Cancer 2009

Venezia, 27-28 Maggio 2010