

## TEST HPV VALIDATI PER LO SCREENING DEL CARCINOMA DELLA CERVICE UTERINA

- **Documento di presentazione**

- attività e modalità di lavoro

- **Rapporto di aggiornamento N. 3**

**29 dicembre 2017**

**Dalla revisione della letteratura del 2017 sui test HPV per lo screening non sono emersi ulteriori test hrHPV-DNA clinicamente validati secondo i criteri di Meijer. Pertanto non sono state apportate variazioni sostanziali rispetto al precedente Report.**

Coordinatori Gruppo di lavoro:

Annarosa Del Mistro, Ubaldo Passamonti, Guglielmo Ronco

Documento redatto da:

Annarosa Del Mistro, Paolo Giorgi-Rossi, Ubaldo Passamonti, Guglielmo Ronco, Francesca Maria Carozzi.

Approvato dal Comitato di Coordinamento GISCI in data 15 febbraio 2018

Elenco componenti del gruppo di lavoro:

Annarosa Del Mistro, IOV-IRCCS Padova  
Helena Frayle, IOV-IRCCS Padova  
Ubaldo Passamonti, AUSL Umbria 1  
Elena Cesarini, AUSL Umbria 1  
Simonetta Bulletti, AUSL Umbria 1  
Guglielmo Ronco, CPO Torino  
Laura De Marco, CPO Torino  
Simone Barocci, ASUR Marche AV2 Senigallia  
Francesca Maria Carozzi, ISPO Firenze  
Alessandra Mongia, ISPO Firenze  
Anna Iossa, ISPO Firenze  
Cristina Sani, ISPO Firenze  
Elena Burroni, ISPO Firenze  
Giulia Fantacci, ISPO Firenze  
Simonetta Bisanzi, ISPO Firenze  
Massimo Confortini, ISPO Firenze  
Giampaolo Pompeo, ISPO Firenze  
Maria Teresa Sandri, IEO Milano  
Silvano Costa, Ginecologo - Bologna  
Simona Venturoli, Az. Osp.-Univ. Bologna  
Paolo Giorgi Rossi, AUSL Reggio Emilia

Le dichiarazioni relative al conflitto di interesse e di approvazione del documento sono conservate presso la Segreteria GISCI e consultabili su richiesta.

Per comunicazioni:

Segreteria GISCI- [segreteria@gisci.it](mailto:segreteria@gisci.it)

La versione elettronica di questo documento è accessibile dai siti:

[www.osservatorionazionalescreening.it](http://www.osservatorionazionalescreening.it)- [www.gisci.it](http://www.gisci.it)

CRONOLOGIA:

Rapporto N.1: aprile 2016  
Rapporto N.1 versione 1.1: maggio 2016  
Rapporto N.2: 29 dicembre 2016  
Rapporto N.3: 29 dicembre 2017

## Documento di presentazione

### **Mandato ONS**

L'ONS ha dato mandato al GISCI di predisporre un aggiornamento periodico dei "Test HPV validati per lo screening" (documento di riferimento: Rapporto HTA HPV del 2012).

Il 21 maggio 2015 a Finalborgo (SV), nel corso del Convegno nazionale 2015, l'assemblea GISCI ha recepito con voto unanime il mandato dell'ONS al GISCI per questa attività.

Tale iter consentirà alle Regioni di utilizzare i documenti prodotti dal GISCI come materiale di riferimento nell'espletamento delle gare per l'acquisizione della fornitura dei test HPV per lo screening cervicale.

### **Obiettivi**

Il documento prodotto dal gruppo riporterà quali test HPV possono essere considerati clinicamente validati per l'uso come test primario dello screening, e sarà uno strumento utile alle Regioni che implementeranno lo screening cervicale con HPV primario entro il 2018, secondo quanto riportato nel Piano Nazionale della Prevenzione (PNP) 2014-2018. L'implementazione prevede l'applicazione del protocollo descritto nel documento di indirizzo del Ministero della Salute del gennaio 2013, dove è specificato che per lo screening HPV devono essere utilizzati test a DNA validati secondo quanto riportato nel documento HTA HPV del 2012. A questo scopo, è necessario mantenere aggiornato l'elenco dei test clinicamente validati.

### **Modalità di lavoro per l'aggiornamento dell'elenco dei test validati.**

Il documento sarà il risultato della revisione sistematica della letteratura sui test HPV validati per lo screening, fatta sulla base delle raccomandazioni di Meijer et al, 2009, che prevedono i seguenti componenti PICOS:

P (population): donne aderenti a programmi di screening cervicale, di età 30-64 anni

I (intervention): utilizzo di test hrHPV diverso da HC2 (Qiagen) e da GP5+/6+ PCR-EIA

C (comparator): HC2 (Qiagen) o GP5+/6+ PCR-EIA

O (outcome): sensibilità e specificità per CIN2+; riproducibilità intra- e inter-laboratorio

S (study): studi di validazione condotti secondo i criteri di Meijer et al, 2009.

L'aggiornamento avrà cadenza annuale, con disponibilità da parte del gruppo a rispondere, nei limiti delle possibilità, dei tempi e delle risorse disponibili, a richieste di chiarimento e specifiche da parte di enti pubblici.

Saranno presi in considerazione i seguenti dati:

- sensibilità clinica per CIN2+, che deve essere non inferiore al 90% rispetto a quella del test di riferimento (HC2 o GP5+/6+ PCR-EIA);

- specificità clinica per CIN2+, che deve essere non inferiore al 98% rispetto a quella del test di riferimento (HC2 o GP5+/6+ PCR-EIA);

- provenienza e composizione dei campioni utilizzati: deve trattarsi di campioni consecutivi e random da donne di età sopra i 30 anni che hanno partecipato a programmi di screening (è cruciale che i campioni siano rappresentativi della popolazione generale);

- riproducibilità intra- ed inter-laboratorio.

Ogni aggiornamento verrà identificato come "Rapporto N. 1...e seguenti", comprenderà un report descrittivo, con allegate due tabelle aggiornate, comprendenti le seguenti informazioni:

- Nome (completo e abbreviato) del test validato
- Produttore
- Metodologia utilizzata nel test
- Mezzo di prelievo indicato nel data sheet del test

- Riferimenti bibliografici specifici, con area geografica, tipo di studio effettuato e mezzo di prelievo testato in ogni studio
- Informazioni su: numero e origine dei casi e dei controlli analizzati nello studio di validazione, dati analitici su sensibilità e specificità clinica e riproducibilità intra- e inter-laboratorio.

Nell'elenco saranno riportate la data di pubblicazione e quella del successivo aggiornamento.

Nel caso si renda necessario apportare modifiche al testo non legate ad una nuova revisione della letteratura (quindi prima della data prevista per l'aggiornamento successivo), verrà emessa una revisione che sarà identificata come "versione" del report in corso (es. Rapporto N. 1, versione 1.1). L'analisi dei dati degli articoli (vedi regolamento più avanti) può richiedere l'esecuzione di calcoli aggiuntivi a quelli riportati, laddove siano presenti i dati necessari, in linea con le regole di Meijer (Int J Cancer 2009;124:516-520). Le eventuali analisi aggiuntive saranno descritte nel report di accompagnamento dell'aggiornamento.

## Regolamento

### 1. Fonte degli articoli

Verranno ricercati articoli originali in PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), in Embase ([www.elsevier.com](http://www.elsevier.com)), e in Scopus ([www.scopus.com](http://www.scopus.com)), e meta-analisi su altre banche dati, quali Medline ([www.nlm.nih.gov](http://www.nlm.nih.gov)), Cochrane Library ([www.cochranelibrary.com](http://www.cochranelibrary.com)), Center for Reviews and Dissemination ([www.crd.york.ac.uk](http://www.crd.york.ac.uk)), utilizzando la stringa riportata nella revisione di Arbyn et al, 2015.

Una volta individuate le pubblicazioni che rispondono ai requisiti di selezione, si procederà ad un controllo incrociato delle referenze bibliografiche per verificare che non siano sfuggite delle pubblicazioni rilevanti, o perché non colte dalla stringa di ricerca o perché non indicizzate in PubMed. Nel caso di riviste non indicizzate in PubMed, si procederà ad un controllo dell'effettiva peer-review.

### 2. Valutazione qualità

Le pubblicazioni individuate saranno valutate per controllare se i metodi utilizzati rispecchino effettivamente i criteri per la validazione del test.

### 3. Esecuzione di ulteriori analisi

Il gruppo GISCI può decidere di effettuare calcoli aggiuntivi (secondo le linee-guida di Meijer), per test (es. di non inferiorità) non riportati nell'articolo, nei casi in cui i dati siano disponibili e sufficienti.

Qualora fossero presenti più lavori con risultati non coerenti fra loro il gruppo potrà decidere di effettuare una meta-analisi dei dati.

### 4. Composizione del gruppo

Gruppo multidisciplinare composto da soci GISCI.

### 5. Conflitti di interesse

Autodichiarazione.

### 6. Validazione di test HPV non a DNA

Come indicato in Meijer et al. (IntJ Cancer 2009) e nel supplemento alle linee guida europee, per definire la durata del periodo a basso rischio dopo un test negativo sono necessari dati longitudinali, ovvero studi che permettano di seguire le donne per un lungo periodo raccogliendo tutte le lesioni che insorgono dopo un test negativo. Non è possibile dunque applicare i criteri di validazione di un test per l'identificazione del DNA di HPV a test che hanno come target altre molecole o meccanismi cellulari o molecolari collegati all'infezione da HPV. L'attività del gruppo di lavoro è funzionale all'applicazione delle linee-guida italiane ed europee che per ora raccomandano test a DNA e di conseguenza riguarnerà solo la valutazione di test a DNA.

## Bibliografia

Meijer CJ, Berkhof J, Castle PE, Hesselink AT, Franco EL, Ronco G, Arbyn M, Bosch FX, Cuzick J, Dillner J, Heideman DA, Snijders PJ. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Int J. Cancer* 2009;124:516-20.

Ronco G, Biggeri A, Confortini M, Naldoni C, Segnan N, Sideri M, Zappa M, Zorzi M, Calvia M, Accetta G, Giordano L, Cogo C, Carozzi F, Gillio Tos A, Arbyn M, Meijer CJ, Snijders PJ, Cuzick J, Giorgi Rossi P. Health Technology Assessment report: HPV DNA based primary screening for cervical cancer precursors. *Epidemiol Prev.* 2012;36(3-4 Suppl 1):1-72. Italian

Arbyn M, Snijders PJF, Meijer CJLM, Berkhof H, Cuschieri K, Kocjan BJ, Poljak M. Which high-risk HPV assays fulfil criteria for use in primary cervical cancer screening? *Clin Microbiol Infect* 2015;21:817-826. doi: 10.1016/j.cmi.2015.04.015. Epub 2015 May

Piano Nazionale della Prevenzione 2014-2018.

[www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2285\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2285_allegato.pdf)

Ronco G, Arbyn M, Meijer CJLM, Snijders PJF, & Cuzick J (2015). Screening for cervical cancer with primary testing for human papillomavirus. S1. In: European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Second edition, Supplements. Anttila A, Arbyn M, De Vuyst H, Dillner J, Dillner L, Franceschi S, Patnick J, Ronco G, Segnan N, Suonio E, Törnberg S & von Karsa L (eds.). Office for Official Publications of the European Union, Luxembourg, pp. 1–68

Von Karsa L, Arbyn M, De Vuyst H, Dillner J, Dillner L, Franceschi S, Patnick J, Ronco G, Segnan N, Suonio E, Tornberg S, Anttila A. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Summary of the supplements on HPV screening and vaccination. *Papillomavirus Res* 2015;1:22-31

## Rapporto di aggiornamento N. 3

### Documenti e criteri di riferimento:

- Attività approvata nell'assemblea GISCI tenutasi in data 21/05/2015 a Finalborgo (SV)
- Modalità di lavoro illustrate nel documento di presentazione del gruppo, accessibile dai siti: [www.osservatorionazionalecreening.it](http://www.osservatorionazionalecreening.it) – [www.gisci.it](http://www.gisci.it)
- Linee-guida di riferimento: Meijer et al. Guidelines for human papilloma virus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Int J Cancer* 2009;124:516-520 → Criteri di equivalenza di performance mediante studi trasversali in popolazioni di screening (sensibilità e specificità clinica per lesioni CIN2+, riproducibilità intra- ed inter-laboratorio)
- Linee guida europee: European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Second edition, Supplements (von Karsa et al, 2015).
- Rapporto HTA: Ronco et al. Health Technology Assessment. Ricerca del DNA di Papillomavirus Umano (HPV) come test primario per lo screening dei precursori del cancro del collo dell'utero. HPV DNA based primary screening for cervical cancer precursors. *EpidemiolPrev* 2012;36(3):S1
- Piano Nazionale della Prevenzione (PNP) 2014-2018
- Revisione della letteratura: Arbyn et al. Which high-risk HPV assays fulfil criteria for use in primary cervical cancer screening? *Clin Microbiol Infect* 2015;21:817-826.
- Revisione sistematica e meta-analisi sulla specificità degli studi di validazione dei test Cervista e Onclarity, i cui risultati erano già riportati nell'Allegato 3 del Rapporto N.1.

L'aggiornamento della revisione sistematica fatto secondo la metodologia riportata sopra è in linea con quanto riportato nella revisione pubblicata nel 2015 (*Clin Microbiol Infect* 2015;21:817-826) da un gruppo di ricercatori e operatori di sanità pubblica europei.

I test HPV a DNA Hybrid Capture 2 (HC2, Qiagen) e GP5+/6+ PCR-EIA (GP5+/6+ EIA; Diassay), validati in studi clinici randomizzati ed utilizzati come test di comparazione per gli altri test, sono riportati nelle prime due righe della tabella 1.

Sulla base dei risultati degli studi clinici randomizzati e degli studi di comparazione fatti secondo i criteri sopra riportati e pubblicati in riviste con peer-review (vedi bibliografia specifica), ad oggi dieci test per la ricerca di sequenze DNA dei tipi HPV ad alto rischio risultano completamente validati ed utilizzabili come test primario di screening: HC2, GP5+/6+ EIA, Abbott RT, Cobas 4800, PapilloCheck, Risk-Assay, Cervista, Onclarity, Anyplex II e Xpert (dettagliati nelle Tabelle 1 e 2).

Nella Tabella 2 sono riportate informazioni su: numero e origine dei casi e dei controlli analizzati nello studio di validazione (in alcuni studi i range di età delle donne sono più ampi rispetto a quelli previsti nei criteri di Meijer, ma risultano compensati dalla maggiore numerosità), dati analitici su sensibilità e specificità clinica e riproducibilità intra- e inter-laboratorio.

Tutti i test validati rilevano i 12 tipi ad alto rischio (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59), più 1 o 2 tipi a probabile/possibile alto rischio (HPV 66, 68).

Per tutti sono rispettati i criteri definiti dal gruppo internazionale di esperti.

Sono state valutate solo le caratteristiche di validazione del dato clinico, mentre non rientrano in questo contesto gli aspetti legati all'automazione e alla produttività.

Nella Tabella 3 sono riportate, esclusivamente a puro titolo informativo, in quanto non rientrano nei criteri di validazione dei test, alcune informazioni generali sui sistemi strumentali di preanalitica ed analitica ed i mezzi di prelievo indicati in scheda tecnica dalla ditta produttrice del test.

Data ultima verifica dei lavori pubblicati: 29 dicembre 2017.

## Bibliografia generale di riferimento

Meijer CJ, Berkhof J, Castle PE, Hesselink AT, Franco EL, Ronco G, Arbyn M, Bosch FX, Cuzick J, Dillner J, Heideman DA, Snijders PJ. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Int J. Cancer* 2009;124:516-20

Ronco G, Biggeri A, Confortini M, Naldoni C, Segnan N, Sideri M, Zappa M, Zorzi M, Calvia M, Accetta G, Giordano L, Cogo C, Carozzi F, Gillio Tos A, Arbyn M, Meijer CJ, Snijders PJ, Cuzick J, Giorgi Rossi P. Health Technology Assessment report: HPV DNA based primary screening for cervical cancer precursors. *Epidemiol Prev.* 2012;36(3-4 Suppl 1):1-72. Italian

Arbyn M, Snijders PJF, Meijer CJLM, Berkhof H, Cuschieri K, Kocjan BJ, Poljak M. Which high-risk HPV assays fulfil criteria for use in primary cervical cancer screening? *Clin Microbiol Infect* 2015;21:817-826. doi: 10.1016/j.cmi.2015.04.015. Epub 2015 May 1.

Cuzick J, Cadman L, Mesher D, Austin J, Ashdown-Barr L, Ho L, Terry G, Liddle S, Wright C, Lyons D, Szarewski A. Comparing the performance of six human Papilloma virus tests in a screening population. *Br J Cancer.* 2013 Mar 5;108(4):908-13. doi: 10.1038/bjc.2013.22. Epub 2013 Jan 31. PubMed PMID: 23370211; PubMed Central PMCID: PMC3590662.

Szarewski A, Mesher D, Cadman L, Austin J, Ashdown-Barr L, Ho L, Terry G, Liddle S, Young M, Stoler M, McCarthy J, Wright C, Bergeron C, Soutter WP, Lyons D, Cuzick J. Comparison of seven tests for high-grade cervical intraepithelial neoplasia in women with abnormal smears: the Predictors 2 study. *J Clin Microbiol.* 2012 Jun;50(6):1867-73. doi: 10.1128/JCM.00181-12. Epub 2012 Mar 14. PubMed PMID: 22422852; PubMed Central PMCID: PMC3372127.

Ronco G, Arbyn M, Meijer CJLM, Snijders PJF, & Cuzick J (2015). Screening for cervical cancer with primary testing for human papillomavirus. S1. In: European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Second edition, Supplements. Anttila A, Arbyn M, De Vuyst H, Dillner J, Dillner L, Franceschi S, Patnick J, Ronco G, Segnan N, Suonio E, Törnberg S & von Karsa L (eds.). Office for Official Publications of the European Union, Luxembourg, pp. 1–68.



## Tabella 1 del Rapporto N. 3

### Test HPV clinicamente validati al 29 dicembre 2017

TEST VALIDATO (NOME ABBREVIATO)	PRODUTTORE	METODOLOGIA	REFERENZE BIBLIOGRAFICHE degli STUDI DI VALIDAZIONE, area geografica, tipo di studio e mezzo di prelievo utilizzato negli studi di validazione	NOTE e COMMENTI
Hybrid Capture 2 High-Risk HPV DNA test (HC2)	Qiagen, USA	Ibridizzazione con amplificazione del segnale	Test di riferimento usato in molti studi clinici randomizzati, compreso NTCC	
GP5+/6+ PCR-EIA (GP5+/6+ EIA)	Diassay, Olanda	PCR	Test di riferimento usato nel trial POBASCAM	
RealTime High Risk HPV test (Abbott RT hrHPV test)	Abbott, Germania	Real-time PCR	Carozzi et al, 2011 – Italia – retrospettivo / STM Poljak et al, 2011 – Slovenia – prospettico/ThinPrep Hesselink et al, 2013 – Olanda – retrosp. / non specificato	Test completamente validato. Risultati concordanti nei tre studi.
Cobas 4800 HPV test (Cobas 4800)	Roche, USA	Real-time PCR	Heideman et al, 2011 – Olanda – retrosp. / UCM Lloveras et al, 2013 – Spagna – retrosp. / ThinPrep	Test completamente validato. Risultati concordanti nei due studi.
PapilloCheck HPV-screening test (PapilloCheck)	Greiner Bio-One, Germania	Tecnologia PCR – chip	Hesselink et al, 2010 – Olanda – retrosp. / PBS Heard et al, 2016 – Olanda – retrosp. / ThinPrep	Test completamente validato per la versione con 14 tipi di HPV.
Cervista HPV HR test (Cervista)	Hologic, USA	Tecnologia invader	Boers et al, 2014 – Cina, Olanda – prosp. / ThinPrep Alameda et al, 2015 – Portogallo – retrosp. / ThinPrep	Test completamente validato.
BD Onclarity HPV assay (BD Onclarity)	BD Diagnostics, USA	Real-time PCR	Ejegod et al, 2014 – Danimarca, Inghilterra – retrosp. / ThinPrep Cuschieri et al, 2015 – Scozia – retrosp. / ThinPrep Ejegod et al, 2016 – Danimarca – retrosp. SurePath	Test completamente validato.
HPV-Risk assay (HPV-Risk assay)	Self-Screen, Olanda	Real-time PCR	Hesselink et al, 2014 – Olanda – prosp. / ThinPrep Polman et al, 2017 – Olanda/Slovenia – retrosp. / ThinPrep	Test completamente validato.
Anyplex II HPV HR Detection (Anyplex II)	Seegene, Korea	Real-time PCR	Hesselink et al, 2016 – Olanda – retrosp. / ThinPrep Jung et al, 2016 – Korea – retrosp. / Huro Path	Test completamente validato.
Xpert HPV assay (Xpert)	Cepheid, USA	Cartridge-based real-time PCR assay	Cuschieri et al, 2016 – Scozia, Inghilterra - retrosp. / ThinPrep	Test completamente validato.

\*STM = Standard Transport Medium, Qiagen      ThinPrep (TP) = PreservCyt, Hologic      SurePath (SP) = BD Diagnostics      PBS = Phosphate-Buffered Saline  
UCM = Universal Collection Medium      Huro Path = Huro Path solution, CelltraZone



## Tabella 2 del Rapporto N. 3

### Caratteristiche degli studi di validazione e risultati dei test di non inferiorità

TEST VALIDATO (NOME ABBREVIATO)	REFERENZE BIBLIOGRAFICHE degli STUDI DI VALIDAZIONE e test di comparazione	POPOLAZIONE STUDIATA: numero casi (CIN2+) e controlli	SENSIBILITA' del test in studio		SPECIFICITA' del test in studio		RIPRODUCIBILITA' kappa	
			relativa al test di comparaz.	p test di non-infer.	relativa al test di comparaz.	p test di non-infer.	intra- laboratorio	inter- laboratorio
RealTime High Risk HPV test (Abbott RT hrHPV test)	Carozzi et al, 2011 – HC2	Screening (età 25-64 anni): 84 casi; 914 controlli	0.99	0.0040	1.00	0.0087	0.969	--
	Poljak et al, 2011 – HC2	Screening (età 30-64 anni): 38 casi*; 3091 controlli	1.03	0.0112	1.02	0.0000	1.000	1.000
	Hesselink et al, 2013 – GP5+/6+ PCR	Screening (età 30-60 anni): 68 casi; 859 controlli	0.97	0.0278	1.00	0.0003	0.996	0.965
Cobas 4800 HPV test (Cobas 4800)	Heideman et al, 2011 – HC2	Screening (età 29-60 anni): 59 casi; 800 controlli	0.98	0.0216	1.00	0.0009	0.963	0.882
	Lloveras et al, 2013 – HC2	Campioni consecutivi da un lab. di riferimento per la citologia (età $\geq 30$ anni): 60 casi; 898 controlli	1.00	0.0093	1.01	0.0012	0.963	0.962
PapilloCheck HPV- screening test (PapilloCheck)	Hesselink et al, 2010 – GP5+/6+ PCR	Screening (età 30-60 anni): 192 casi; 1437 controlli	0.99	<0.0001	0.99	0.0072	0.941	0.842
	Heard et al, 2016 – GP5+/6+ PCR	Screening + campioni donne con lesioni CIN2+ (età 18-68 anni): 102 casi; 747 controlli	1.02	0.0002	0.99	0.0970	--	--
Cervista HPV HR test (Cervista)	Boers et al, 2014 – HC2	Screening (età 30-59 anni): 78 casi; 7218 controlli	0.95	0.0043	1.03	<0.001	0.829	0.807
	Alameda et al, 2015 – HC2	Campioni consecutivi da un lab. di riferimento per la citologia (età 17-86 anni): 64 casi; 811 controlli	0.90	0.002	0.98	0.003	0.886	0.907
BD Onclarity HPV assay (BD Onclarity)	Ejegod et al, 2014 – HC2	Screening (+ referral) (età $\geq 30$ anni): 156 casi; 4599 controlli	0.99	0.0009	0.99	0.0216	0.967	0.962
	Cuschieri et al, 2015 – HC2	Screening (età 18-68 anni): 102 casi; 744 controlli	1.02	<0.001	0.99	0.186**	--	--
	Ejegod et al, 2016 - HC2	Screening (età 30-80 anni): 61 casi; 1154 controlli	0.98	0.02	1.0	0.02	0.935	0.921

HPV-Risk assay (HPV-Risk assay)	Hesselink et al, 2014 – GP5+/6+ PCR	Screening (età 30-60 anni): 70 casi; 824 controlli	1.00	0.0056	1.00	0.0003	0.987	0.981
	Polman et al, 2017	Screening (età 30-64 anni): 98 casi; 990 controlli	0.97	0.010	1.02	<0.001	--	--
Anyplex II HPV HR Detection (Anyplex II)	Hesselink et al, 2016 – GP5+/6+ PCR-EIA	Screening (età 30-60 anni): 60 casi; 819 controlli	1.00	0.005	0.99	0.023	0.91	0.93
	Jung et al, 2016 – HC2	Campioni da un lab. di riferimento (età 18-96 anni): 72 casi (40 confermati istologicamente)*; 1065 controlli	1.01	0.005	0.99	0.04	0.953	0.940
Xpert HPV assay (Xpert)	Cuschieri et al, 2016 – GP5+/GP6+ PCR o HC2	1) Screening + campioni donne con lesioni CIN2+ più 2) campioni screening (età ≥30 anni): 68 casi; 3206 controlli	0.984	0.019	1.006	<0.0001	0.925	0.948

\*numero di casi inferiore a quanto richiesto dalle raccomandazioni di Meijer et al, 2009 / \*\*non validato per specificità → vedi meta-analisi in Allegato 3 del Rapporto N.1

**Prossimo aggiornamento previsto a Dicembre 2018**

## **Bibliografia specifica degli studi di validazione clinica**

Carozzi FM, Burrone E, Bisanzi S, Puliti D, Confortini M, Giorgi Rossi P, Sani C, Scalisi A, Chini F. Comparison of clinical performance of Abbott RealTime High Risk HPV test with that of Hybrid Capture 2 assay in a screening setting. *J Clin Microbiol* 2011;49:1446-1451.

Poljak M, Ostrbenk A, Seme K, Ucakar V, Hillemanns P, Bokal EV, Jancar N, Klavs I. Comparison of clinical and analytical performance of the Abbott RealTime High Risk HPV test and Hybrid Capture 2 in population-based cervical cancer screening. *J Clin Microbiol* 2011;49:1721-1729.

Hesselink AT, Meijer CJ, Poljak M, Berkhof J, van Kemenade FJ, van der Salm ML, Bogaarts M, Snijders PJ, Heideman DA. Clinical validation of the Abbott RealTime High Risk (HR) HPV assay according to the guidelines for HPV DNA test requirements for cervical screening. *J Clin Microbiol* 2013;51:2409-10.

Heideman DA, Hesselink AT, Berkhof J, van KF, Melchers WJ, Fransen DN, Verkuijten M, Meijer CJ, Snijders PJ. Clinical validation of the cobas(R)4800 HPV Test for cervical screening purposes. *J Clin Microbiol* 2011;49:3983-5.

Lloveras B, Gomez S, Alameda F, Bellosillo B, Mojal S, Muset M, Parra M, Palomares JC, Serrano S. HPV Testing by cobas HPV Test in a Population from Catalonia. *PLoS ONE* 2013;8:e58153.

Hesselink AT, Heideman DAM, Berkhof J, Topal F, Pol RP, Meijer CJLM, Snijders PJF. Comparison of the clinical performance of PapilloCheck Human Papillomavirus detection with that of the GP5+/6+-PCR-enzyme immunoassay in population-based cervical cancer screening. *J Clin Microbiol* 2010;48:797-801.

Heard I, Cuschieri K, Geraets DT, Quint W, Arbyn M. clinical and analytical performance of the PapilloCheck HPV-screening assay using the VALGENT framework. *J Clin Virol* 2016;81:6-11.

Boers A, Wang R, Slagter-Menkema L, van Hemel BM, Ghysaert H, van der Zee AG, Wisman GB, Schuuring E. Clinical validation of the Cervista HPV HR test according to the international guidelines for human papillomavirus test requirements for cervical cancer screening. *J Clin Microbiol* 2014;52:4391-3.

Alameda F, Garrote L, Mojal S, Sousa C, Muset M, Lloveras B, Bellosillo B, Saldanha C, Carreras R, Serrano S. Cervista HPV HR Test for Cervical Cancer Screening: A Comparative Study in the Catalanian Population. *Arch Pathol Lab Med* 2015;139:241-4.

Ejegod DM, Serrano I, Cuschieri K, Nussbaumer WA, Vaughan LM, Ahmad AS, Cuzick J, Bonde J. Clinical Validation of the BD Onclarity™ HPV Assay Using a Non-Inferiority Test. *J Med Microbiol Diagn* 2014;S3:003: 1-4.

Cuschieri K, Geraets DT, Moore C, Quint W, Duvall E, Arbyn M. Clinical and analytical performance of the Onclarity HPV assay using the VALGENT framework. *J Clin Microbiol* 2015, in press, doi:10.1128/JCM.01366-15.

Ejegod D, Bottari F, Pedersen H, Sandri MT, Bonde J. the BD Onclarity HPV assay on samples collected in SurePath medium meets the international guidelines for human papillomavirus test requirements for cervical screening. *J Clin Microbiol* 2016;54:2267-2272.

Hesselink A, Berkhof J, van der Salm ML, van Splunter AP, Geelen TH, van Kemenade FJ, Bleeker MGB, Heideman DAM. Clinical validation of the HPV-Risk assay: a novel, real-time PCR assay for the detection of high-risk human papillomavirus DNA by targeting the E7 region. *J Clin Microbiol* 2014;52:890-6.

Polman NJ, Ostrbenk A, Xu L, Snijders PJF, Meijer CJLM, Poljak M, Heideman DAM, Arbyn M. Evaluation of the clinical performance of the HPV-Risk assay using the VALGENT-3 panel. *J Clin Microbiol* 2017;55:3544-3551.

Hesselink A, Sahli R, Berkhof J, Snijders PJF, van der Salm ML, Agard D, Bleeker MGB, Heideman DAM. Clinical validation of Anyplex II HPV HR Detection according to the guidelines for HPV test requirements for cervical cancer screening. *J Clin Virol* 2016;76:36-39.

Jung S, Lee B, Lee KN, Kim Y, Oh EJ. Clinical validation of Anyplex II HPV HR detection test for cervical cancer screening in Korea. *Arch Pathol Lab Med* 2016;140:276-280.

Cuschieri K, Geraets D, Cuzick J, Cadman L, Moore C, Vanden Broeck D, Padalko E, Quint W, Arbyn M. performance of a cartridge-based assay for detection of clinically significant human papillomavirus (HPV) infection: lessons from VALGENT (Validation of HPV Genotyping Tests). *J Clin Microbiol* 2016;54:2337-2342.

### Tabella 3 del Rapporto N. 3

#### Informazioni aggiuntive sui test HPV validati, non rientranti nei criteri di validazione clinica

TEST VALIDATO (NOME ABBREVIATO)	MEZZO DI PRELIEVO indicato dal produttore nelle schede tecniche <sup>#</sup>	STRUMENTAZIONE utilizzata negli studi di validazione (fase pre-analitica / fase analitica)
Hybrid Capture 2 High-Risk HPV DNA test (HC2)	STM*, ThinPrep <sup>^</sup> , SurePath <sup>^^</sup>	Manuale / Rapid Capture System (RCS) + luminometro
GP5+/6+ PCR-EIA (GP5+/6+ EIA)	PBS**	Manuale / real-time PCR + ibridizzazione in micropiastra
RealTime High Risk HPV test (Abbott RT hrHPV test)	ThinPrep, SurePath, Abbott Cervi-Collect	m2000sp / m2000rt
Cobas 4800 HPV test (Cobas 4800)	Cobas collection medium, ThinPrep, SurePath	p480 / x480 + z480
PapilloCheck HPV-screening test (PapilloCheck)	PapilloCheck collection medium, any other liquid based cytology system	CheckExtractor / CheckScanner apparatus
Cervista HPV HR test (Cervista)	ThinPrep	Tigris (Panther)
BD Onclarity HPV assay (BD Onclarity)	SurePath, ThinPrep, BD Onclarity collection medium	Viper LT
HPV-Risk assay (HPV-Risk assay)	ThinPrep, SurePath	Automated silica-based extract. system / ABI7500 Fast real-time PCR system
Anyplex II HPV HR Detection (Anyplex II)	ThinPrep, SurePath,	Microlab STARlet / CFX96 real-time thermocycler
Xpert HPV assay (Xpert)	ThinPrep	Trasferimento manuale dell'aliquota / INFINITY-80

<sup>#</sup> le schede tecniche sono state consultate il 29/12/2017

\*STM = Standard Transport Medium, Qiagen

<sup>^</sup>ThinPrep (TP) = PreservCyt, Hologic

<sup>^^</sup>SurePath (SP) = BD Diagnostics

\*\*PBS = Phosphate-Buffered Saline