



Lo screening del cervico-carcinoma con Test HPV primario: dati di efficacia ed evidenze scientifiche

Presentazione Allestita da: Paolo Giorgi Rossi[°], Manuel Zorzi[#] e Francesca Carozzi^{*}

[°]Servizio Interaziendale di Epidemiologia, AUSL Reggio Emilia

[#] Istituto Oncologico Veneto, Padova

^{*}ISPO, Firenze

Principi fondamentali dello Screening

1. L'obiettivo dello screening non è trovare la malattia. L'obiettivo è di escludere la malattia nella popolazione generale e di identificare un gruppo di persone a più alto rischio che necessitano approfondimenti. Se lo screening funziona, il gruppo a rischio avrà alta probabilità di malattia, i.e. buon 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 diventi un cancro invasivo. CIN3 NON è la malattia di per sè.
3. Vogliamo che un test negativo rappresenti un grado accettabile di rassicurazione contro il cancro invasivo fino al prossimo round. Non esiste una strategia di prevenzione perfetta: il meglio è nemico del bene.

Da PE Castle, 2012

Benefici vs. Danni

	Benefici	Danni
Reali	✧ Prevenzione del carcinoma cerviciale	<ul style="list-style-type: none">➤ Ansia associata a test positivo➤ Possibile stigmatizzazione delle positive ad un virus sessualmente trasmesso➤ Discomfort per esami di approfondimento 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

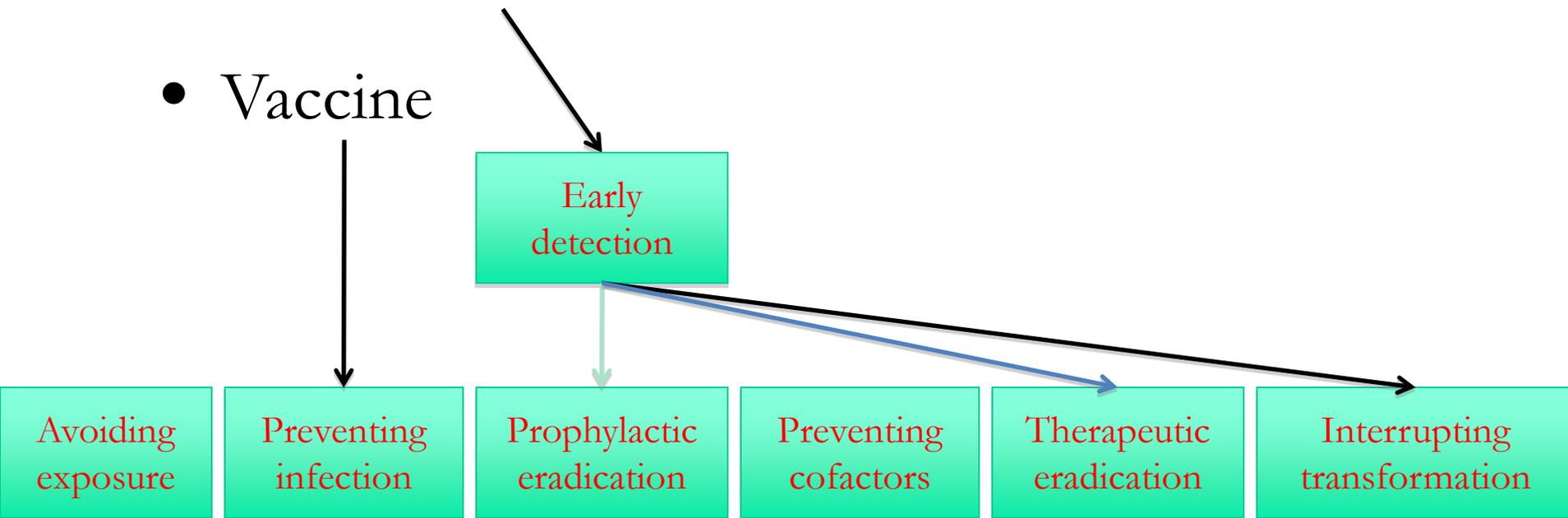
Saslow *et al.*, CA Cancer J Clin, 2012

Translating knowledge into solutions

Two new technologies for Cervical Cancer

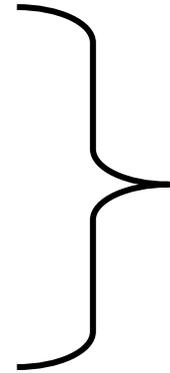
prevention:

- HPV test
- Vaccine

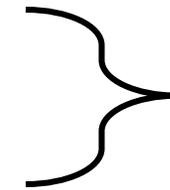


Uso del test HPV nello screening

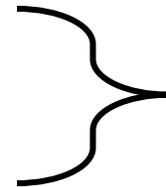
1. follow up Post-trattamento.
2. Triage dell'ASC-US e dell'LSIL.
3. Follow Post-colpo negativa
4. HPV come test primario seguito da triage citologico.



Secondo le
LIGG 2006



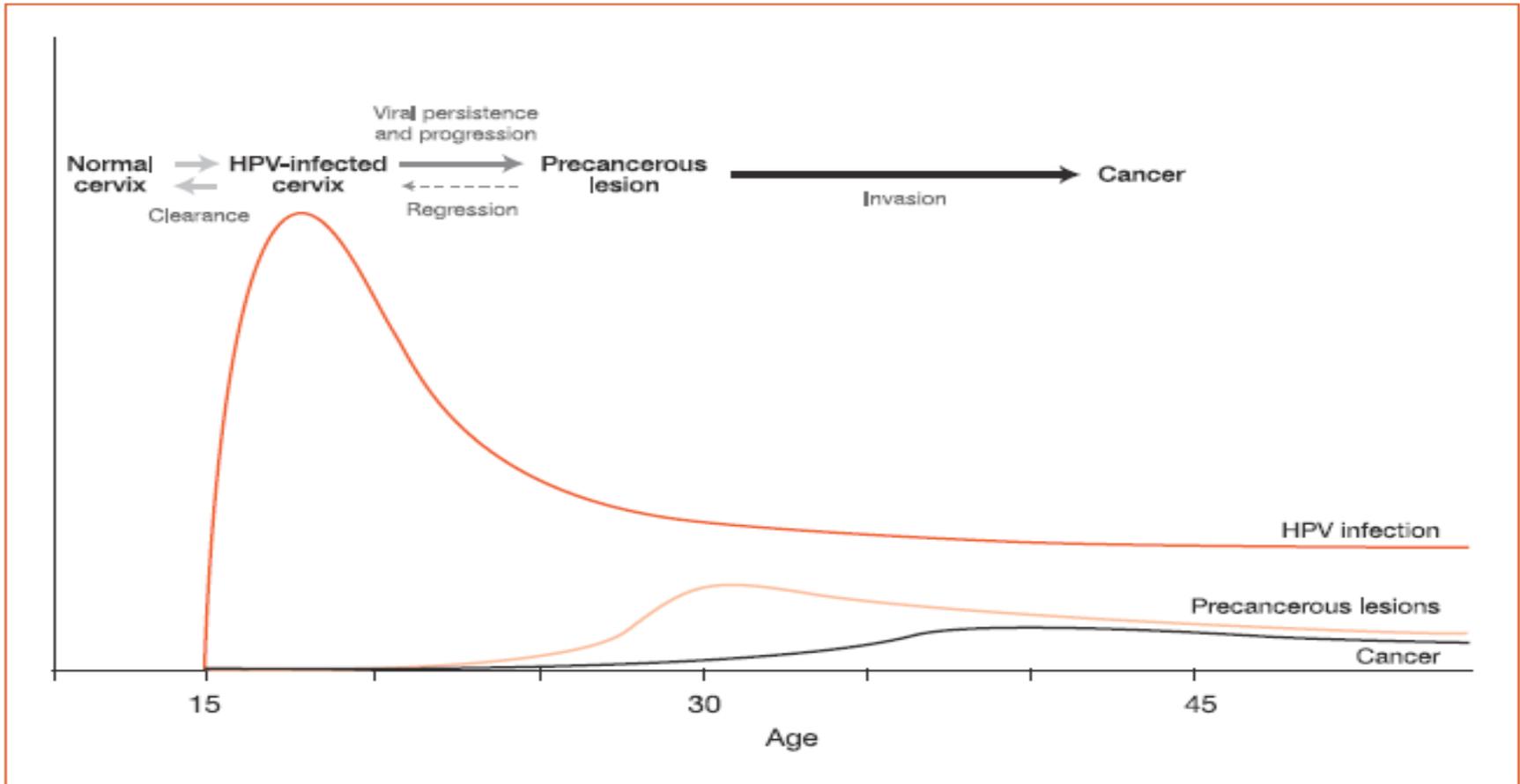
Secondo le
LIGG 2012



LIGG EU 2015
Documento HTA 2012
Documento indirizzato
Ministero 2013

Utilizzo del test per la ricerca dell'HPV come test di screening

I risultati di diversi studi hanno dimostrato che
il test per la ricerca dell'HPV è più sensibile
rispetto al Pap test tradizionale



Source: Schiffman M, Castle PE. The promise of global cervical-cancer prevention. *New England Journal of Medicine*, 2005, 353(20): 2101–2103. (© 2005 Massachusetts Medical Society. Adapted with permission.)

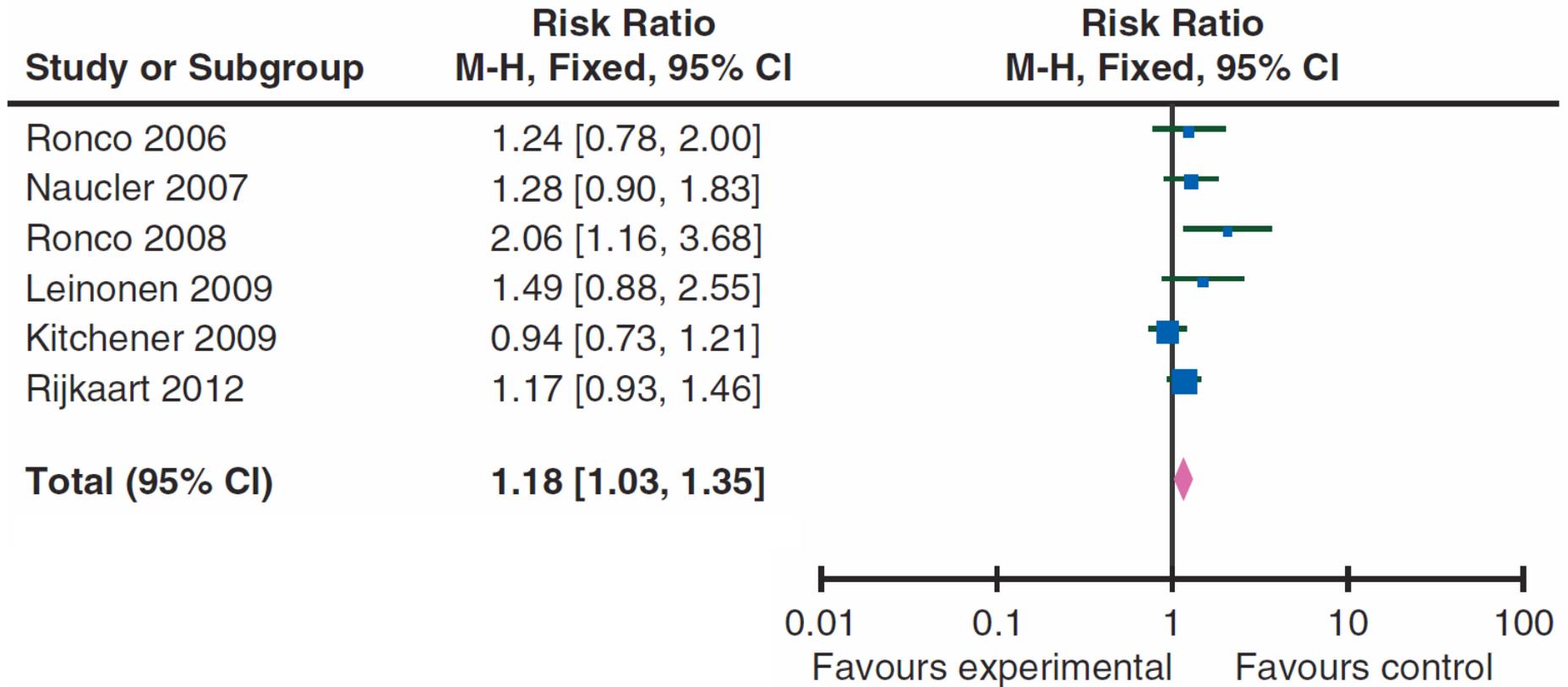
Trial di confronto tra citologia e test HPV nello screening cervicale

Study	Description	Interval	Reference
POBASCAM	HPV (GP5+/6+-PCR) and cytology versus cytology alone	5 years	Bulkmans et al. [24, 109] Rijkaart et al. [33]
ARTISTIC	HPV (HC2) combined with cytology (LBC) versus cytology (LBC) alone	3 years	Kitchener et al. [25, 110]
SwedeScreen	HPV (GP5+/6+-PCR) and cytology versus cytology alone	3–5 years (by age)	Naucler et al. [26, 27]
NTCC	HPV (HC2) alone versus HPV (HC2) and cytology (LBC) versus cytology alone	3 years	Ronco et al. [28, 111, 112]
CCCST	HPV (HC2) and cytology versus cytology and HPV (HC2) (randomized order of collection)	1 year	Mayrand et al. [29]
Finnish screening trial	HPV (HC2) and cytology triage versus cytology alone	5 years	Leinonen et al. [113]
India screening trial	HPV (HC2) versus cytology versus visual inspection with acetic acid (VIA) versus no screening	–	Shankaranarayanan et al. [41]

Dijkstra et al. *Annals of Oncology* 25: 927–935, 2014

Toolbox: progetto ONS-GISCI 2^a versione Maggio 2019

Rapporto dei tassi di identificazione di CIN3+ al primo round di screening



Dijkstra et al. Annals of Oncology 25: 927–935, 2014

Trial Multicentrico Italiano NTCC (Nuove Tecnologie per lo screening del Carcinoma Cervicale)

braccio convenzionale:

Pap test

braccio sperimentale:

test HPV

rescreening a 3 anni

Studio NTCC

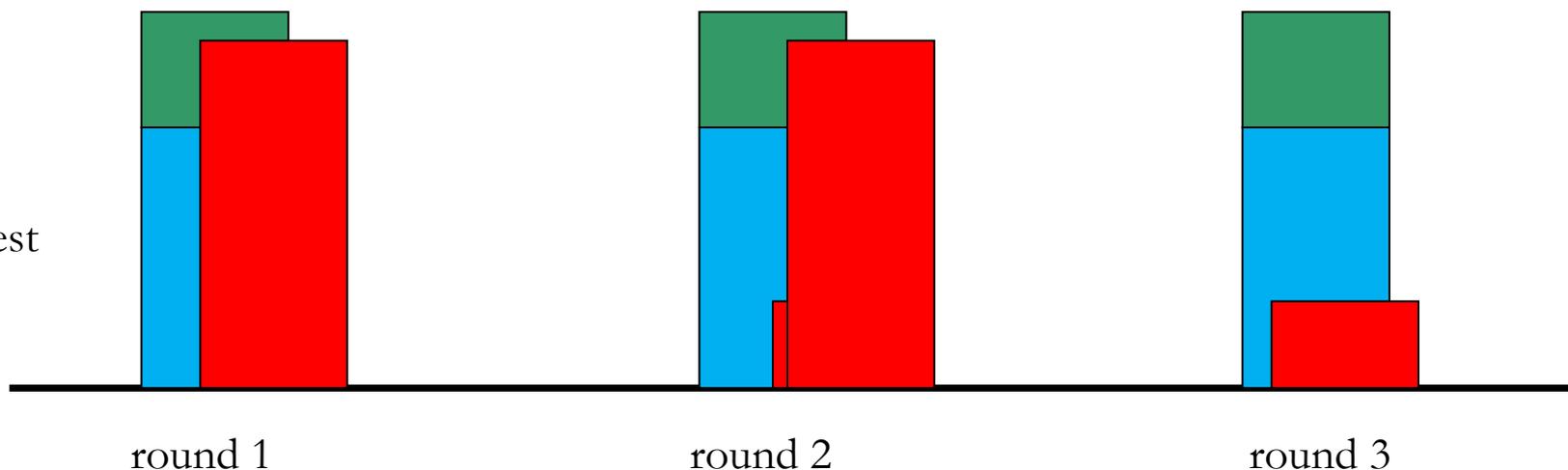
**Sensibilità relativa del test HPV
rispetto al Pap test (35-60 anni)
all'arruolamento**

CIN2+	+92%
CIN3+	+106%

- Lo screening con HPV anticipa la diagnosi di lesioni precancerose rispetto al pap test
- C'è quindi una maggiore probabilità di trattare lesioni precancerose prima che diventino invasive, quindi ci si attende una maggiore efficacia
- L'entità della riduzione è simile in tutti i trial, nonostante protocolli differenti

Casi non diagnosticati

Pap test

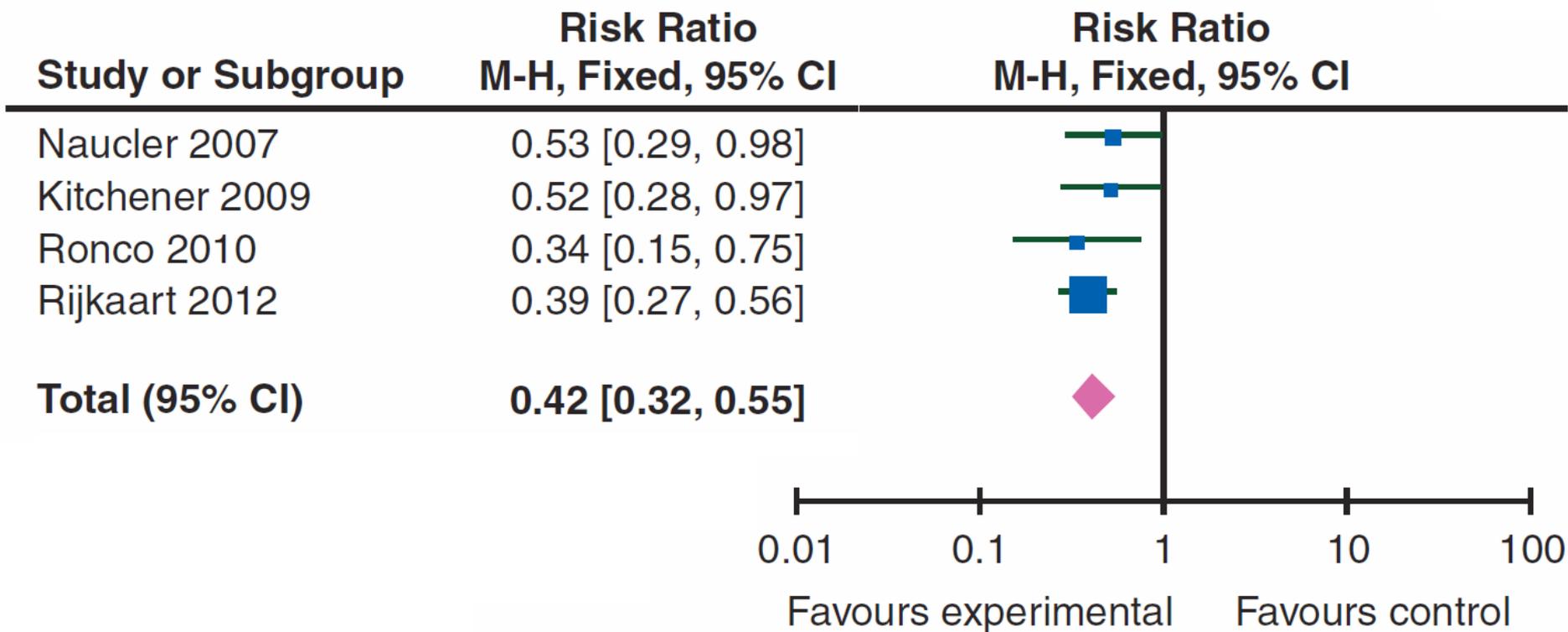


Anticipazione diagnostica

Sovradiagnosi

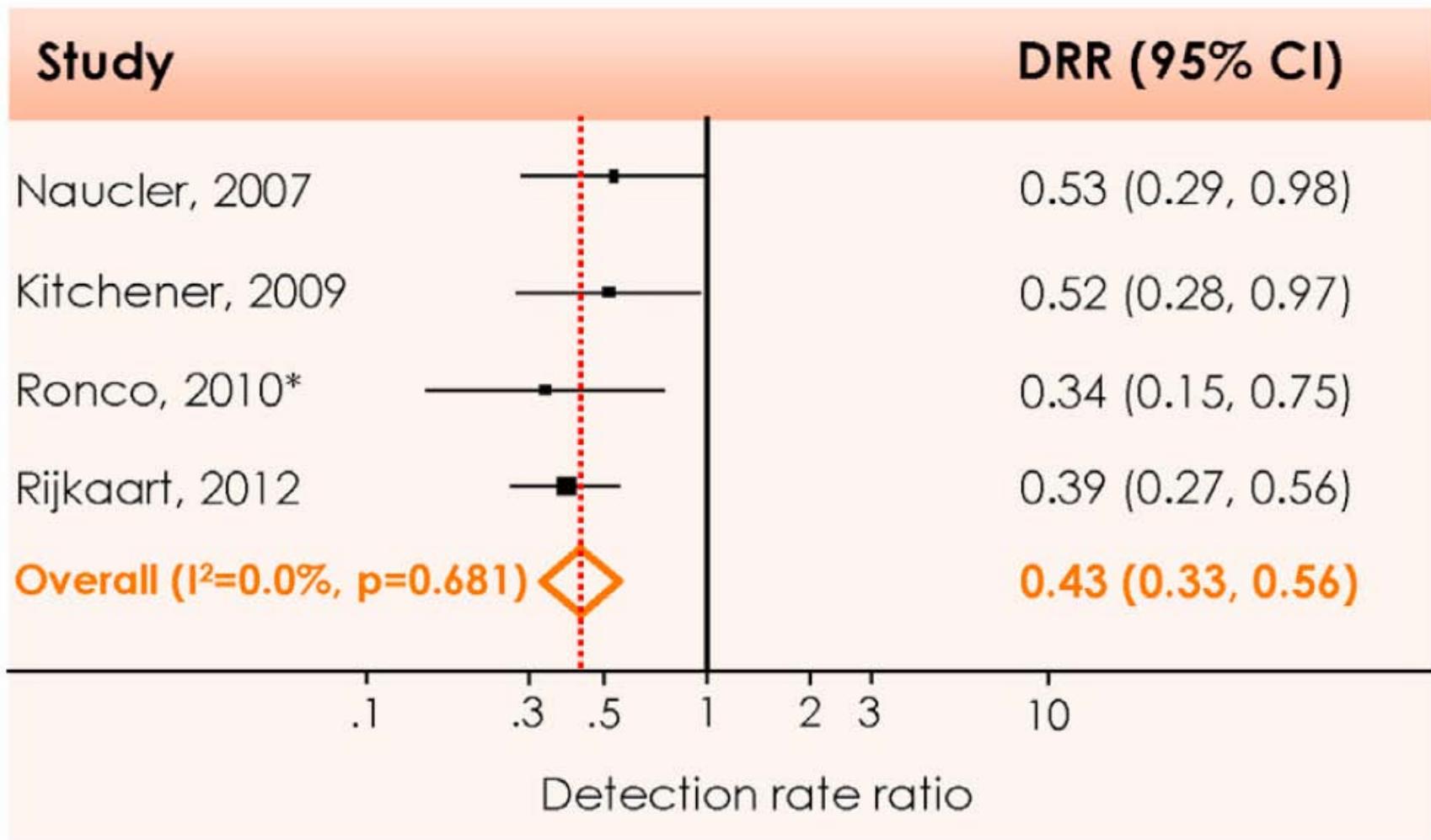
Allungamento dell'intervallo di screening

Donne negative al primo round di screening: rapporto dei tassi di identificazione di CIN3+ al secondo round di screening



Dijkstra et al. Annals of Oncology 25: 927–935, 2014

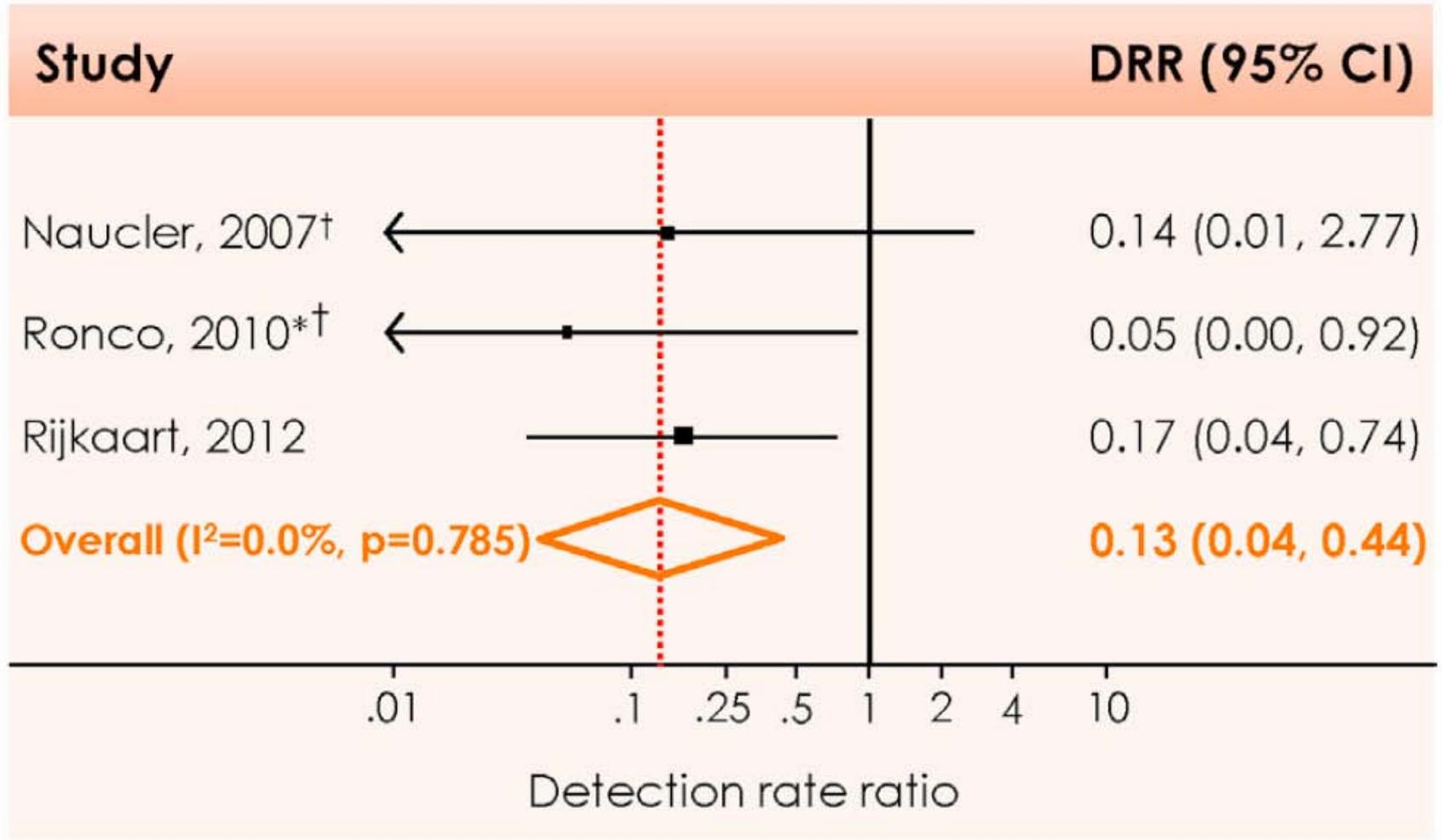
Metanalisi dei tassi di identificazione relativi di CIN3+ al secondo round di screening dopo HPV- rispetto a pap-



Arbyn M, et al. Vaccine 2012;30(S5):F88–99.

Toolbox: progetto ONS-GISCI 2ª versione Maggio 2019

Metanalisi dei tassi di identificazione relativi di tumore invasivo della cervice uterina al secondo round di screening dopo HPV- rispetto a pap-



Arbyn M, et al. Vaccine 2012;30(S5):F88–99.

TRIAL NTCC
Donne di età 25 - 34
Diagnosi di **CIN 2**

Donne arruolate		Round 1	Round 2	Totale
HPV	12.939	126	8	134
PAP	12.596	27	15	42
RR		4.54	0.55	3.11

Al round 2 nel braccio sperimentale 45% riduzione delle **CIN2**

Forte aumento (3 volte) delle **CIN2 totali** trovati nel corso dei due round nel braccio sperimentale (plausibile **sovradiagnosi** di lesioni regressive)

Ronco G 2009

THELANCET-D-13-01875

S0140-6736(13)62218-7

Embargo: November 3, 2013—00:01 (GMT)

Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials



*Guglielmo Ronco, Joakim Dillner, K Miriam Elfström, Sara Tunesi, Peter J F Snijders, Marc Arbyn, Henry Kitchener, Nereo Segnan, Clare Gilham, Paolo Giorgi-Rossi, Johannes Berkhof, Julian Peto, Chris J L M Meijer, and the International HPV screening working group**

Summary

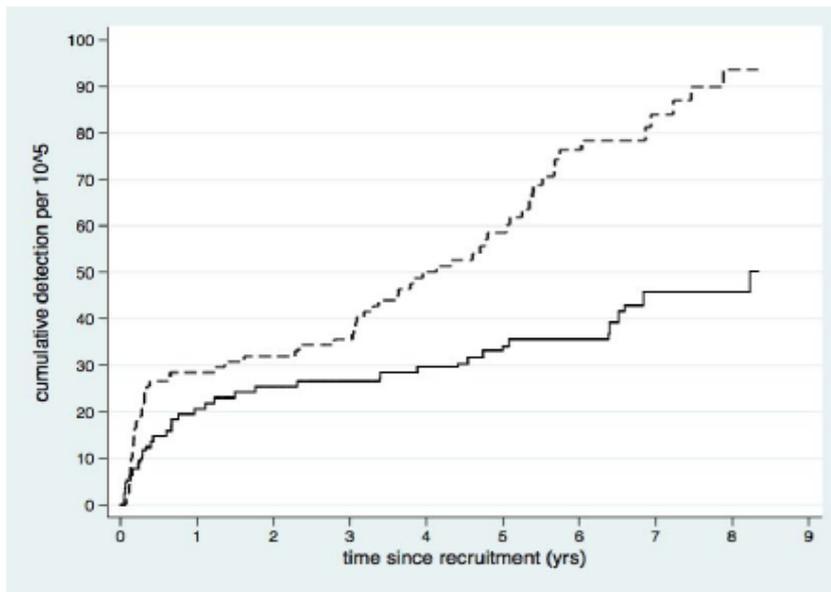
Background In four randomised trials, human papillomavirus (HPV)-based screening for cervical cancer was compared with cytology-based cervical screening, and precursors of cancer were the endpoint in every trial. However, direct estimates are missing of the relative efficacy of HPV-based versus cytology-based screening for prevention of invasive cancer in women who undergo regular screening, of modifiers (eg, age) of this relative efficacy, and of the duration of protection. We did a follow-up study of the four randomised trials to investigate these outcomes.

Published Online
November 3, 2013
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62218-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62218-7)
See Online/Comment
<http://dx.doi.org/10.1016/PII>

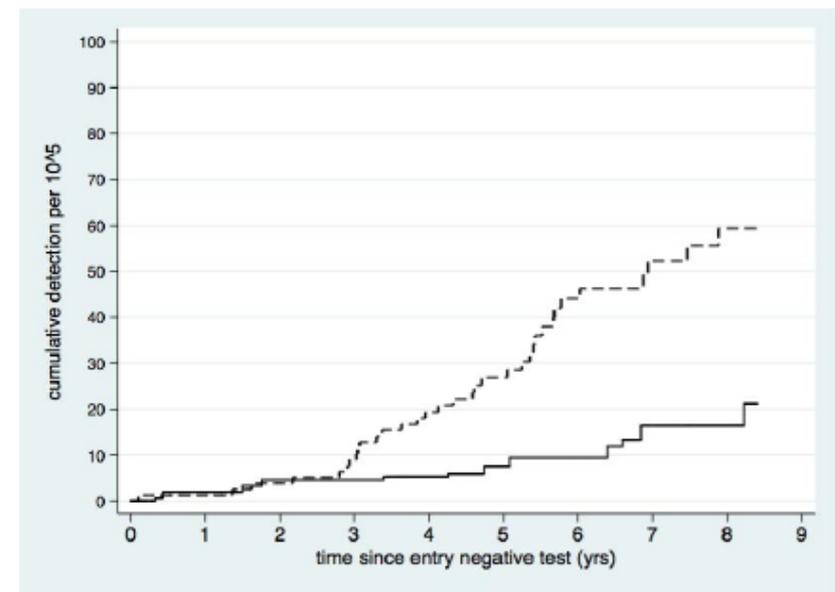
Interpretation HPV-based screening provides 60–70% greater protection against invasive cervical carcinomas compared with cytology. Data of large-scale randomised trials support initiation of HPV-based screening from age 30 years and extension of screening intervals to at least 5 years.

Il test HPV anticipa la diagnosi di CIN3 e ha una maggiore efficacia nel prevenire i Ca invasivi

A) All randomized women



B) Women negative at entry test



Solid lines: HPV group. Dotted lines: cytology group

In panel (B) observations are censored 6 months after CIN2 or CIN3 detection, if any.

Pool dei dati individuali di tutti i 4 trial che hanno pubblicato risultati relativi a 2 round di screening

Studio	Età	Test primario (Braccio sperimentale)	Gestione donne HPV+	Test primario (Braccio convenz.)	Intervallo di screening	Gestione round successivi	N° donne (ratio)
Swedescreen	29-38	HPV e pap test	Triage citologico	Pap test	3 anni	Tutti come braccio convenzionale 1° round	12,527 (1:1)
POBASCAM	29-61	HPV e pap test	Triage citologico	Pap test	5 anni	Tutti come braccio sperimentale 1° round	44,489 (1:1)
ARTISTIC	20-60	HPV e LBC	Triage citologico	LBC	3 anni	Come nel 1° round	25,078 (3:1)
NTCC	25-60	Fase 1: HPV e LBC Fase 2: solo HPV	Colposcopia (trriage cito in fase 1 età 25-34)	Pap test	3 anni	Tutti come braccio convenzionale 1° round	94,730 (1:1)

Donne arruolate e anni/persona di follow-up

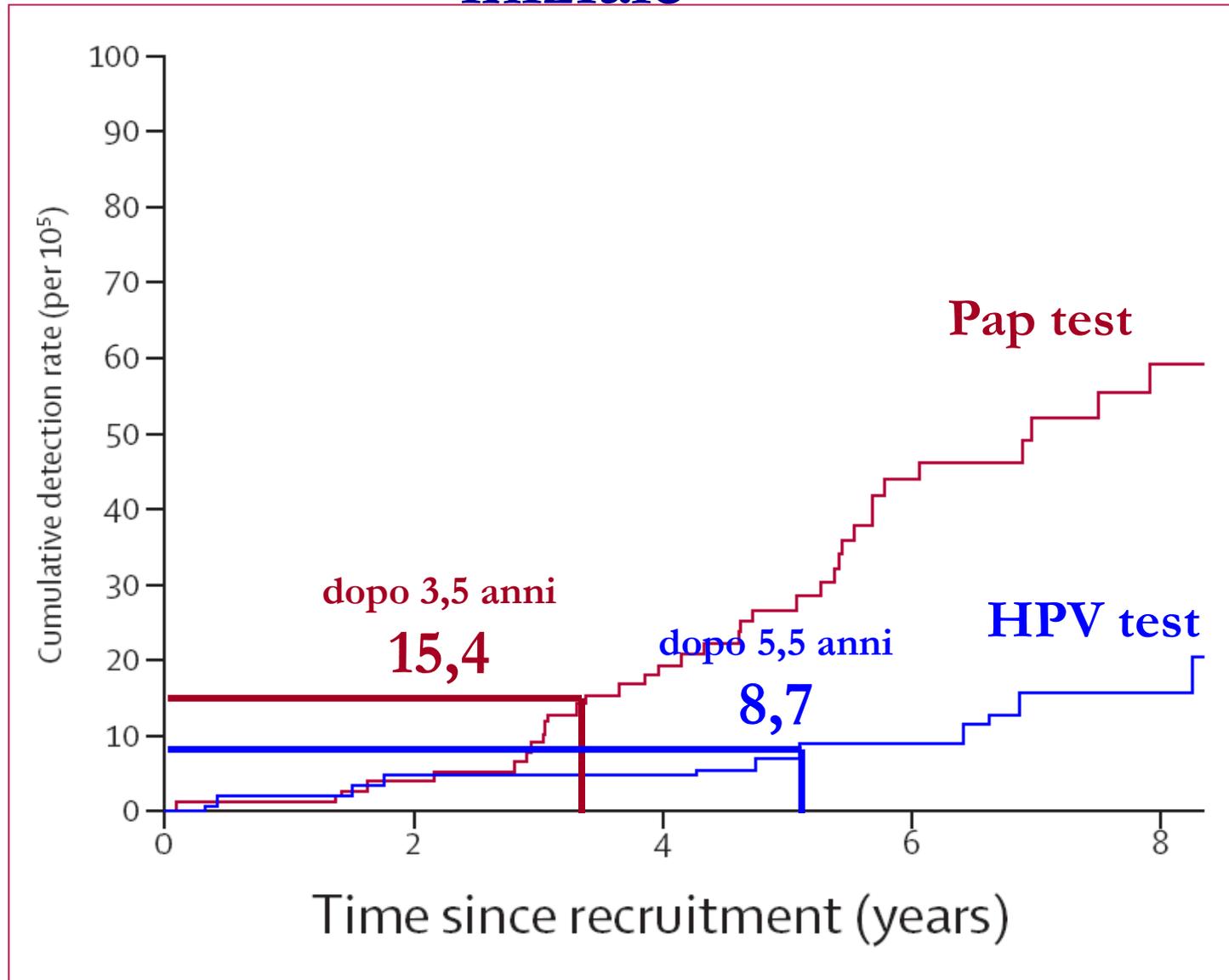
Braccio	Donne studiate	Anni persona totali	Follow-up medio (anni)
HPV	93,300	653,209	6.6
Citologia	80,629	561,206	6.2
Totale	173,929	1,214,415	6.5

Numero di casi di tumore invasivo per braccio

Braccio	ICC				
	totale	≤2.5 anni #	>2.5 anni #	Squamo	Adeno
HPV	44	25	19	35	9
Citologia	63	27	36	38	25
Totale	107	52	55	73	34

dall'arruolamento nello studio

Incidenza cumulativa di ICC per braccio, in donne negative all'episodio di screening iniziale



Incidenza relativa (RR) di ICC con HPV vs citologia, per intervallo dall'arruolamento

	Tutte le donne			Donne con episodio iniziale negativo*
	Totale	≤2.5 anni dall'arruolamento	>2.5 anni dall'arruolamento	
RR Pool (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)
I² (p eterogeneità tra studi)	0.0% (p=0.52)	12.3% (p=0.33)	56.8% (p=0.074)	21.4% (p=0.23)

* Osservazioni censurate dopo 2.5 anni da CIN2 o CIN3, se presente.

& of the cases in the HPV arm 0/1 in NTCC, 5/8 in POBASCAM, 3/5 in Swedescreen and 3/5 in ARTISTIC were HPV positive at baseline.

Storia di screening dei 19 carcinomi diagnosticati nel braccio HPV

	N	%
dopo HPV-	8	42,1
- con pap test-	8	42,1
- dopo > 6 anni	4	21,1
- microinvasivi	5	26,3
dopo HPV+	11	57,9
- con biopsia < 2,5 anni	1 (CIN1)	5,3
- HPV- dopo un anno, carcinoma dopo 10 anni	1	5,3
- non ripete HPV a un anno	5	26,3

Causa principale: non adesione al protocollo (e
bassa sensibilità della colposcopia)

Incidenza relativa (RR) di ICC con HPV vs pap test, per morfologia e stadio

	Morfologia		Stadio	
	<i>Carcinoma squamoso</i>	<i>Adeno carcinoma</i>	<i>IA</i>	<i>>IA</i>
RR	0.78 (0.49-1.25)	0.31 (0.14-0.69)	0.58 (0.34-1.01)	0.56 (0.31-1.00)
p eterogeneità tra studi	0% (p=0.84)	0% (p=0.59)	0% (p=0.82)	31.8% (p=0.22)

Study-adjusted RR ratio

Adeno vs. SCC: **0.34 (0.12-0.90)** >1A vs. 1A: **0.86 (0.35-2.13)**

Incidenza relativa (RR) di ICC con HPV vs pap test, per età

	<30 ^{\$}	30-34	35-49	≥50
N° casi	5	20	59	25
RR	0.98 (0.19-5.20)	0.36 (0.14-0.94)	0.64 (0.37-1.10)	0.68 (0.30-1.52)
p eterogeneità tra studi	0.0% (p=0.34)	7.2% (p=0.36)	0.0% (p=0.55)	36.5% (p=0.21)

\$ esclusa casistica di POBASCAM e SWEDESCREEN

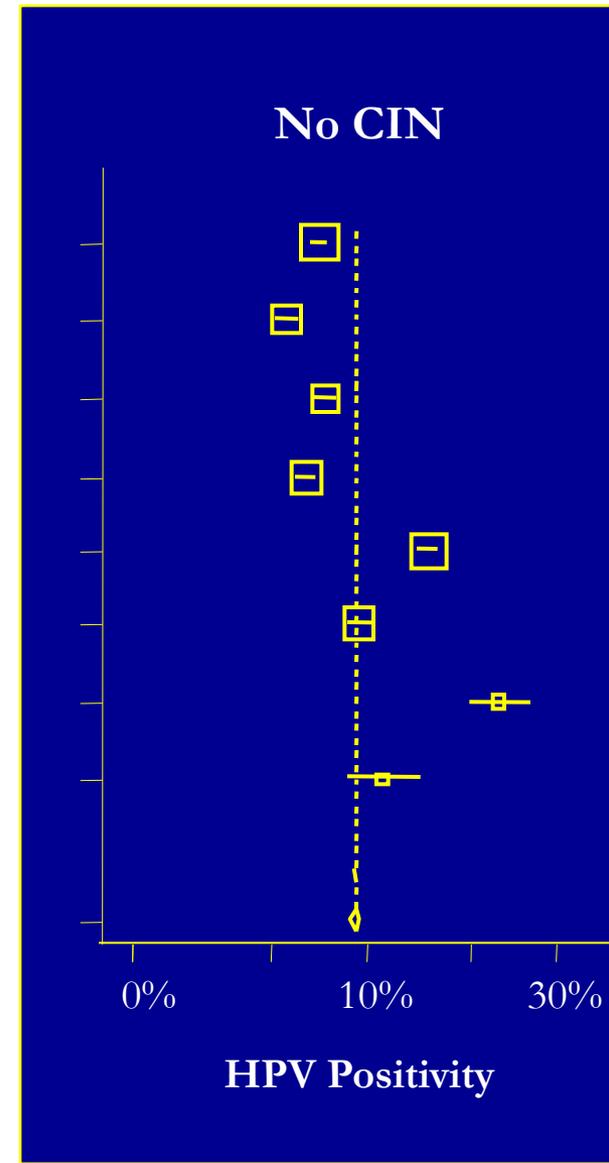
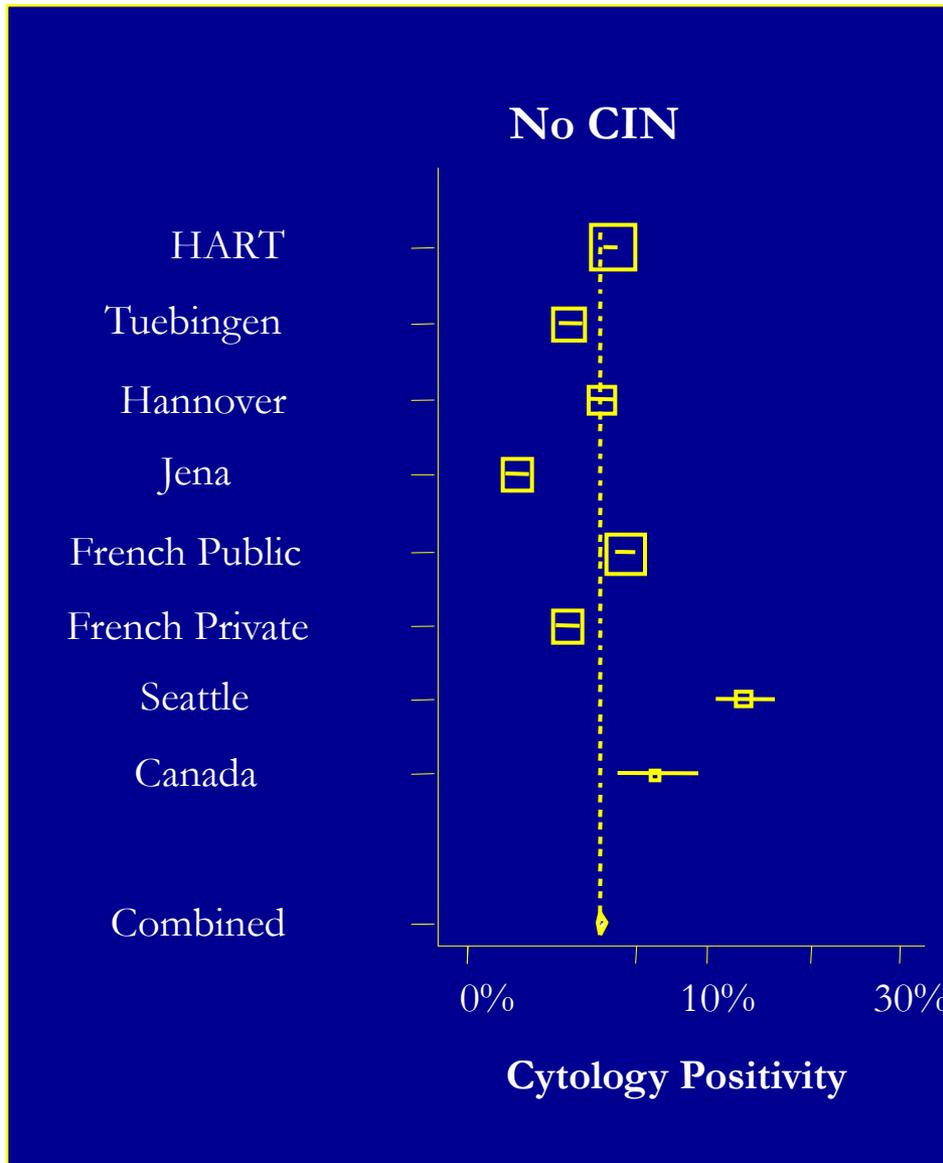
p eterogeneità dell'effetto dell'HPV tra età 30-34 vs 35+ : 0.13

Proporzione di donne sottoposte a biopsia per braccio e studio, e rapporto HPV/citologia

	N° (%) di donne sottoposte a biopsia		rapporto* (95%CI)
	Citologia	HPV	
NTCC	1127 (2.4)	2538 (5.4)	2.24 (2.09-2.39)
POBASCAM	1533 (7.0)	1535 (7.0)	1.01 (0.94-1.08)
Swedescreen	701 (11.2)	675 (10.8)	0.97 (0.87-1.07)
ARTISTIC	528 (8.6)	1716 (9.3)	1.08 (0.97-1.19)
RR pool			1.35 (1.30-1.40)
I ² (p eterogeneità tra studi)			99.1% (p<0.0001)
RR Pool Escluso NTCC			1.02 (0.97-1.07)
I ² (p eterogeneità tra studi) Escluso NTCC			30.7% (p=0.236)

Che protocollo per le HPV
positive?

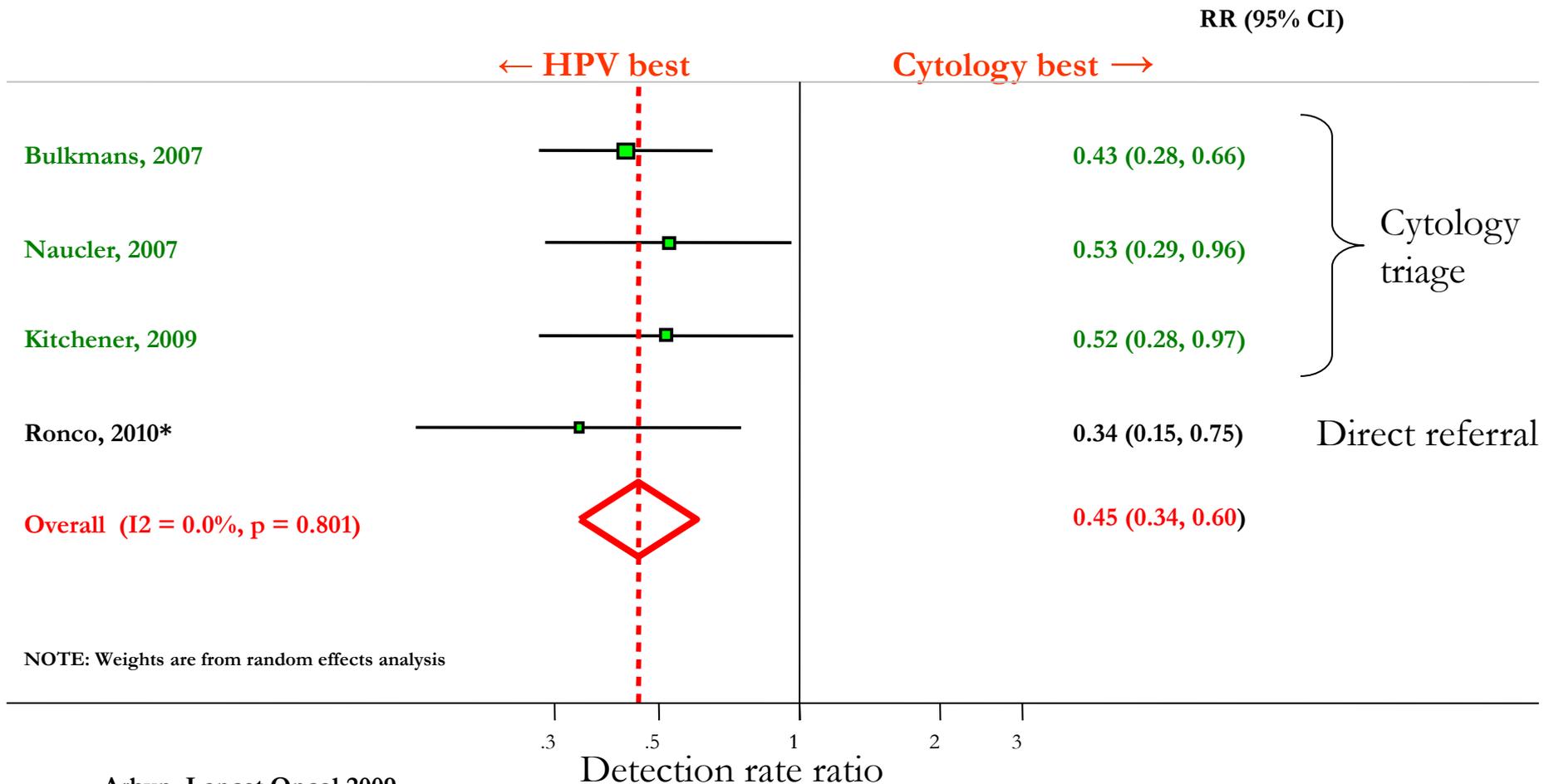
%positivi alla citologia e all'HPV: No CIN



HPV- vs citologia

CIN3+ al 2nd round dopo HPV sono ridotte

ID



Arbyn, Lancet Oncol 2009

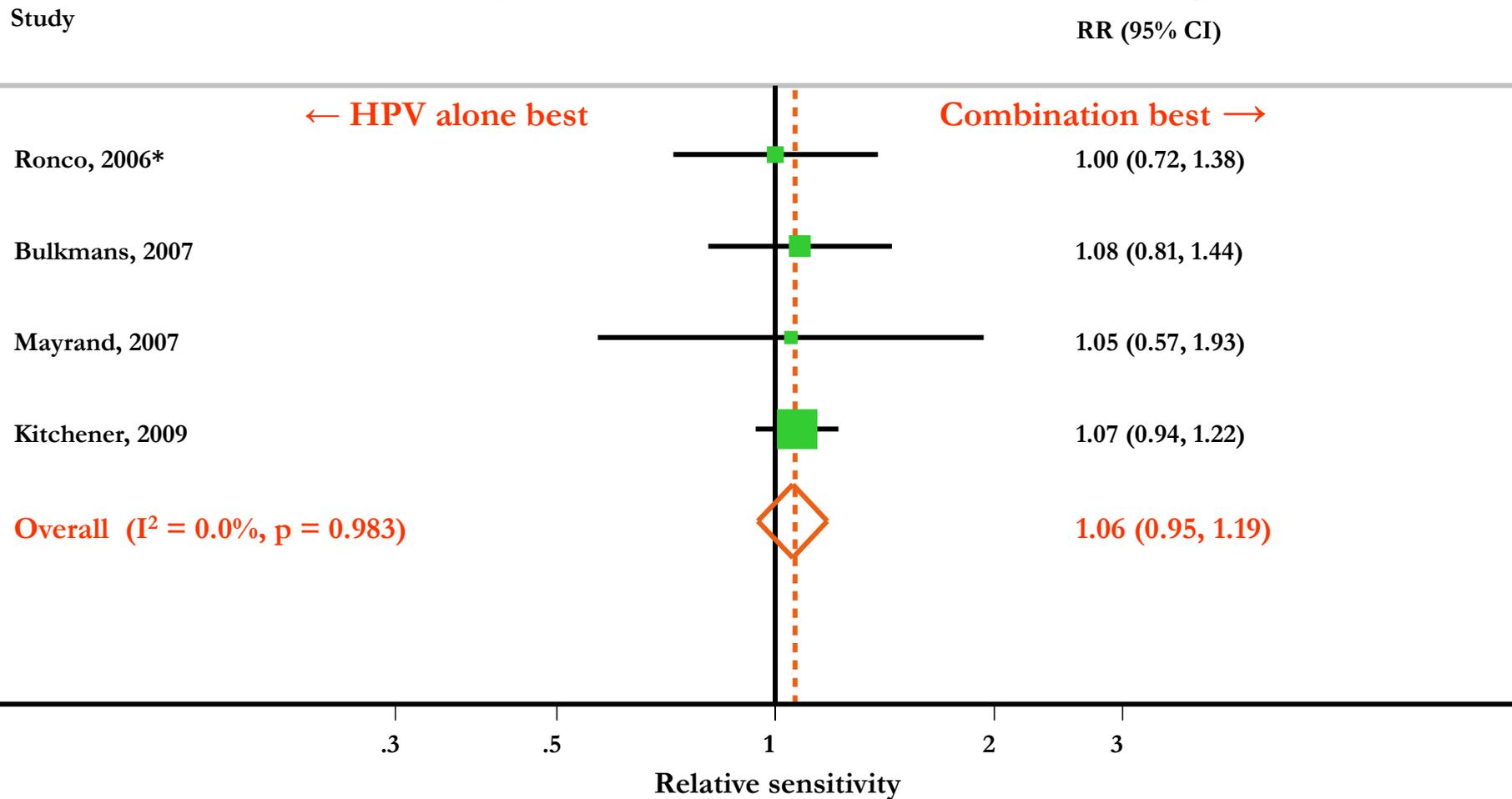
Ronco, Lancet Oncol 2010

Toolbox: progetto ONS-GISCI 2^a versione Maggio 2019

*Age >=35 years

(HPV & cyto) vs HPV solo

Il cotesting non aumenta la detection di CIN2+ al primo round di screening



Arbyn, Lancet Oncol 2009

Cosa fare nelle donne giovani?

donne età 25-34

DETECTION di **CIN 2 o 3 o AIS**: CON HPV IL NUMERO TOTALE (I+II ROUND) DI LESIONI TROVATE E' MOLTO PIU' ALTO CHE CON PAP: **PROBABILE SOVRATRATTAMENTO**

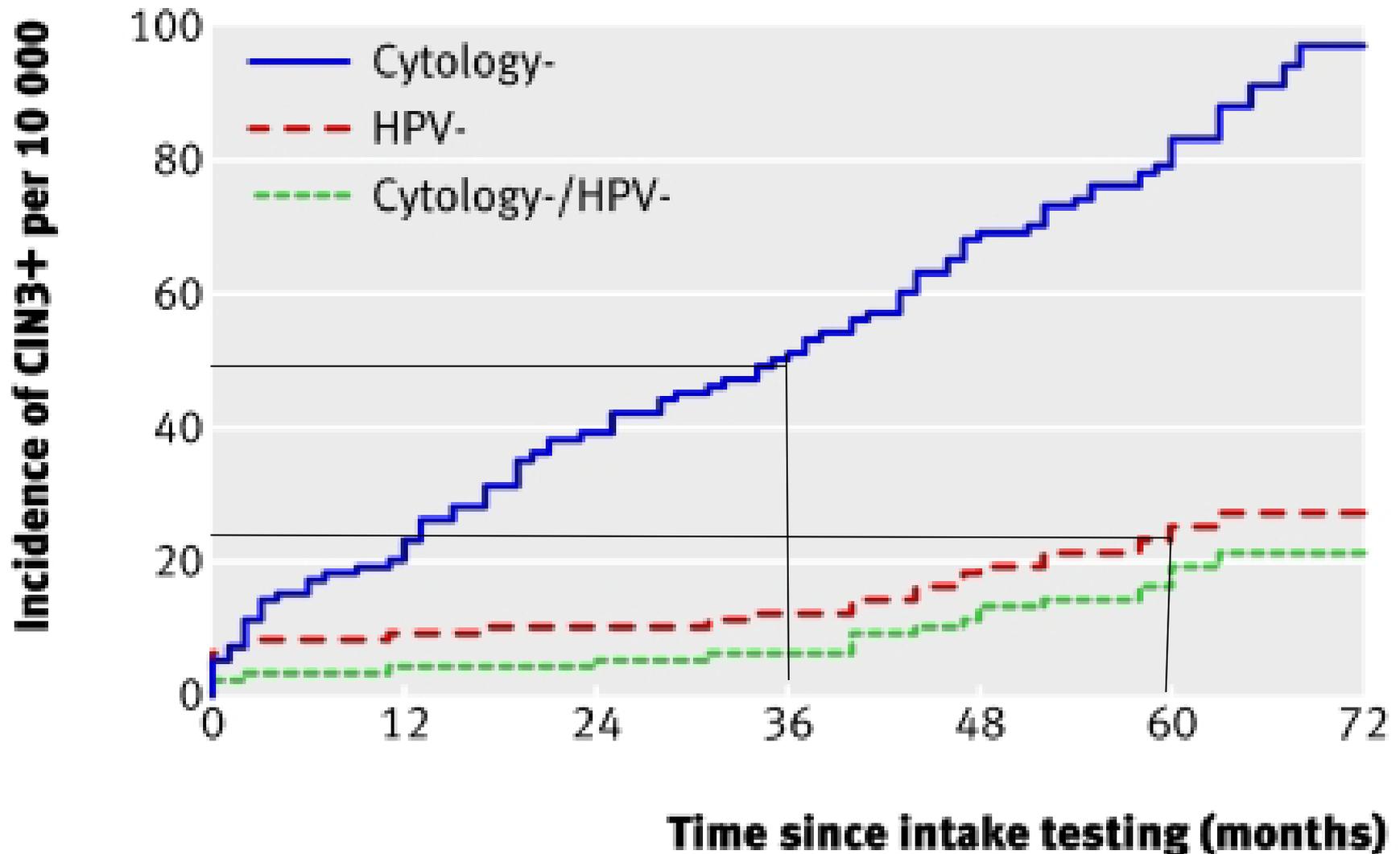
	Women enrolled (invited to round 2)	screening round1 N (%)	screening round2 N (%)	Total over both rounds N (%)
HPV group	12939 (12035)	193 (1.49%)	18 (0.15%)	211 (0.63%)
Cytology group	12596 (12350)	62 (0.49%)	31 (0.25%)	93 (0.74%)
<i>RR (95%CI)</i>		3.03 (2.28-4.03)	0.60 (0.33-1.06)	2.21 (1.73-2.81)
<i>P heterogeneity between phases</i>		0.007	0.21	0.054

Ancora sull'età: l'efficacia maggiore è nelle donne 30-34 anni

	Pooled rate ratio* (95% CI)	I ² (p for heterogeneity between studies)
Morphology		
Squamous-cell carcinoma	0.78 (0.49-1.25)	0.0% (0.84)
Adenocarcinoma	0.31 (0.14-0.69)	0.0% (0.59)
Adenocarcinoma vs squamous-cell carcinoma	0.34 (0.12-0.90)	..
Stage		
1A	0.58 (0.34-1.01)	0.0% (0.82)
>1A	0.56 (0.31-1.00)	31.8% (0.22)
>1A vs 1A	0.86 (0.35-2.13)	..
Age at enrolment (years)		
<30†	0.98 (0.19-5.20)	0.0% (0.34)
30-34	0.36 (0.14-0.94)	7.2% (0.36)
35-49	0.64 (0.37-1.10)	0.0% (0.55)
≥50	0.68 (0.30-1.52)	36.5% (0.21)

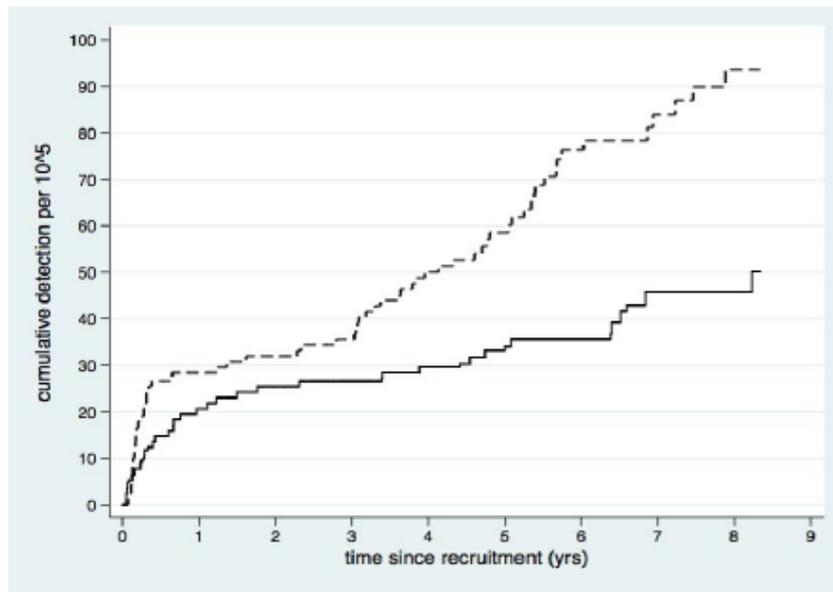
Che intervallo?

Intervallo dopo un HPV negativo: Il rischio cumulativo di una CIN3+ nei 5 anni a seguire un test negativo è la metà di quello nei 3 anni dopo una citologia negativa

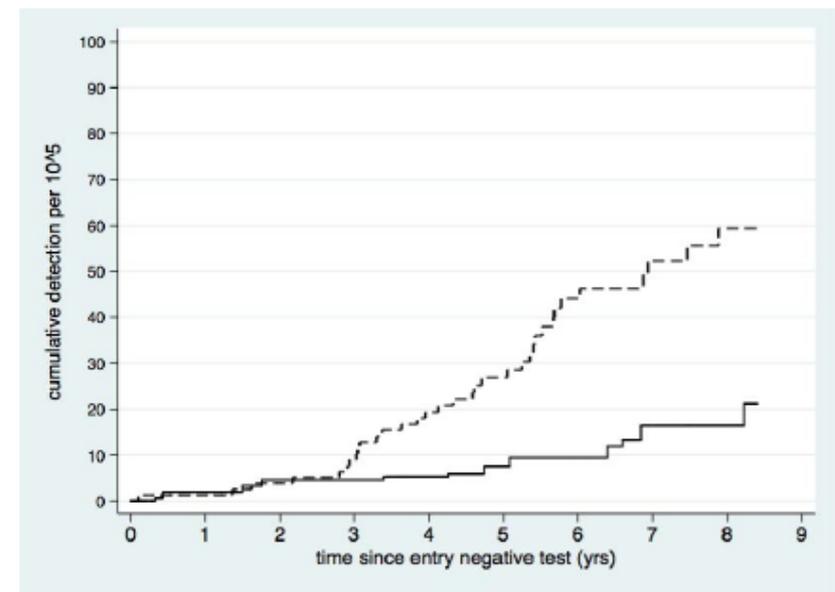


L'incidenza cumulativa di Ca invasivo dopo un HPV negativo a 5 anni è minore di quella 3 anni dopo un Pap negativo

A) All randomized women



B) Women negative at entry test



Solid lines: HPV group. Dotted lines: cytology group

In panel (B) observations are censored 6 months after CIN2 or CIN3 detection, if any.

ARTICLE IN PRESS

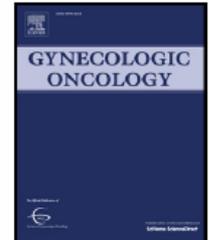
YGYNO-975741; No. of pages: 5; 4C:

Gynecologic Oncology xxx (2015) xxx–xxx

Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Gynecologic Oncology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ygyno



Clinical Commentary

Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: Interim clinical guidance ☆

Warner K. Huh ^{a,*}, Kevin A. Ault ^b, David Chelmow ^c, Diane D. Davey ^d, Robert A. Goulart ^e, Francisco A.R. Garcia ^f, Walter K. Kinney ^g, L. Stewart Massad ^h, Edward J. Mayeaux ⁱ, Debbie Saslow ^j, Mark Schiffman ^{k,1}, Nicolas Wentzensen ^{k,1}, Herschel W. Lawson ^l, Mark H. Einstein ^m

Rischio di CIN3+ a 3 e 5 anni dopo HPV- e pap test-

Author	Population/study	Age	N	test at entry	3-year CIN3 +	5-year CIN3 +
Gage	Kaiser Permanente	30-64	1,011,092 ^b	HPV	0.07	0.14
				Cytology	0.19	0.31
Wright	ATHENA	25-93	42,209 ^c	HPV	0.34	
				Cytology	0.78	
Dillner	7 European studies	20+	24,295 ^d	HPV	0.12	0.25
				Cytology	0.51	0.83

Huh WK, et al. Gynecol Oncol (2015)

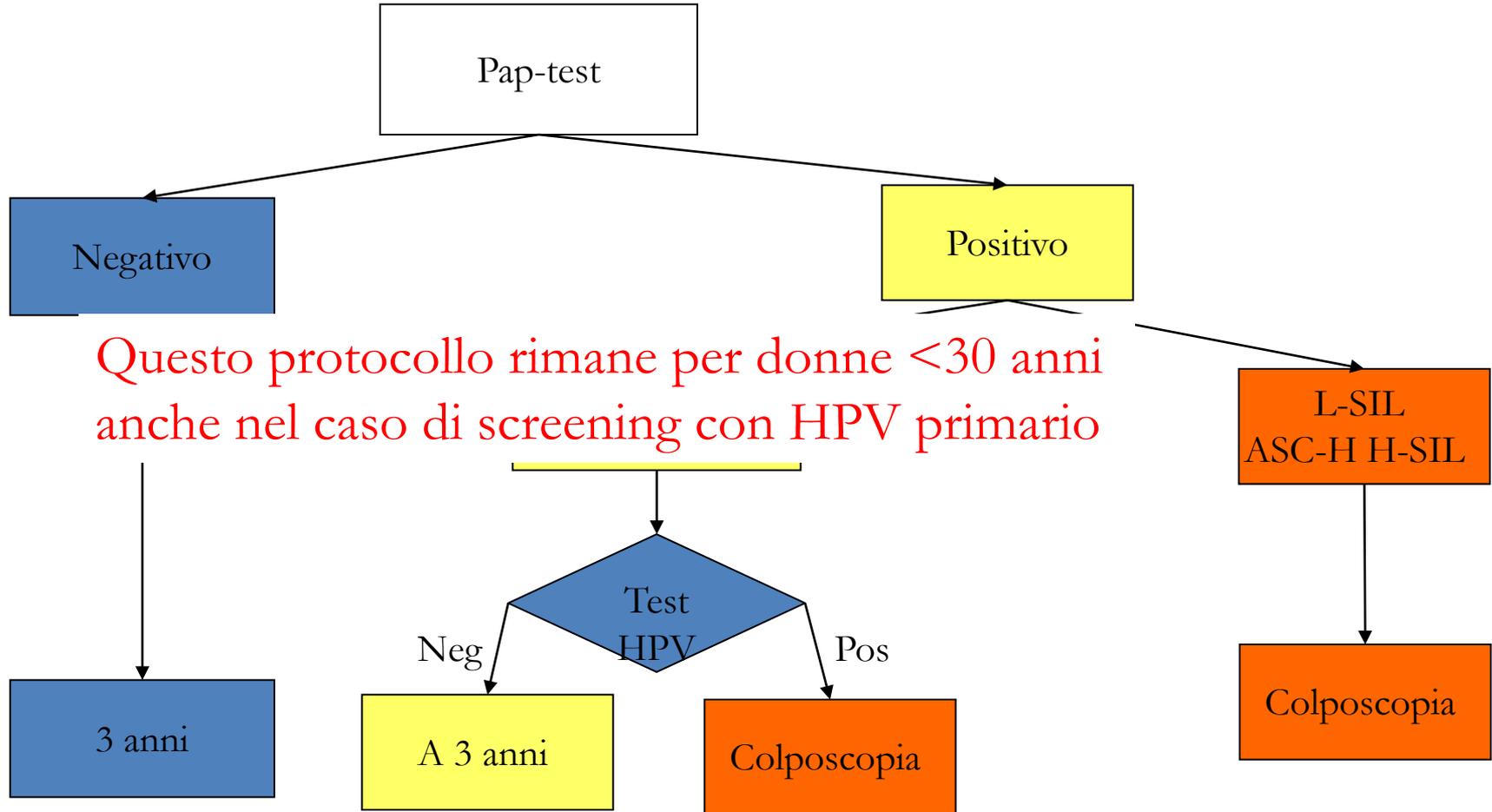
Rischio di cervicocarcinoma a 3 e 5 anni dopo HPV- e pap test-

Author	Population/study	Age	N	test at entry	3-year cancer ^a	5-year cancer ^a
Gage	Kaiser Permanente	30-64	1,011,092 ^b	HPV	0.011	0.017
				Cytology	0.02	0.031
Ronco	4 European trials	20-64	176,464 ^d	HPV	0.0046	0.0087
				Cytology	0.0154	0.036

Huh WK, et al. Gynecol Oncol (2015)

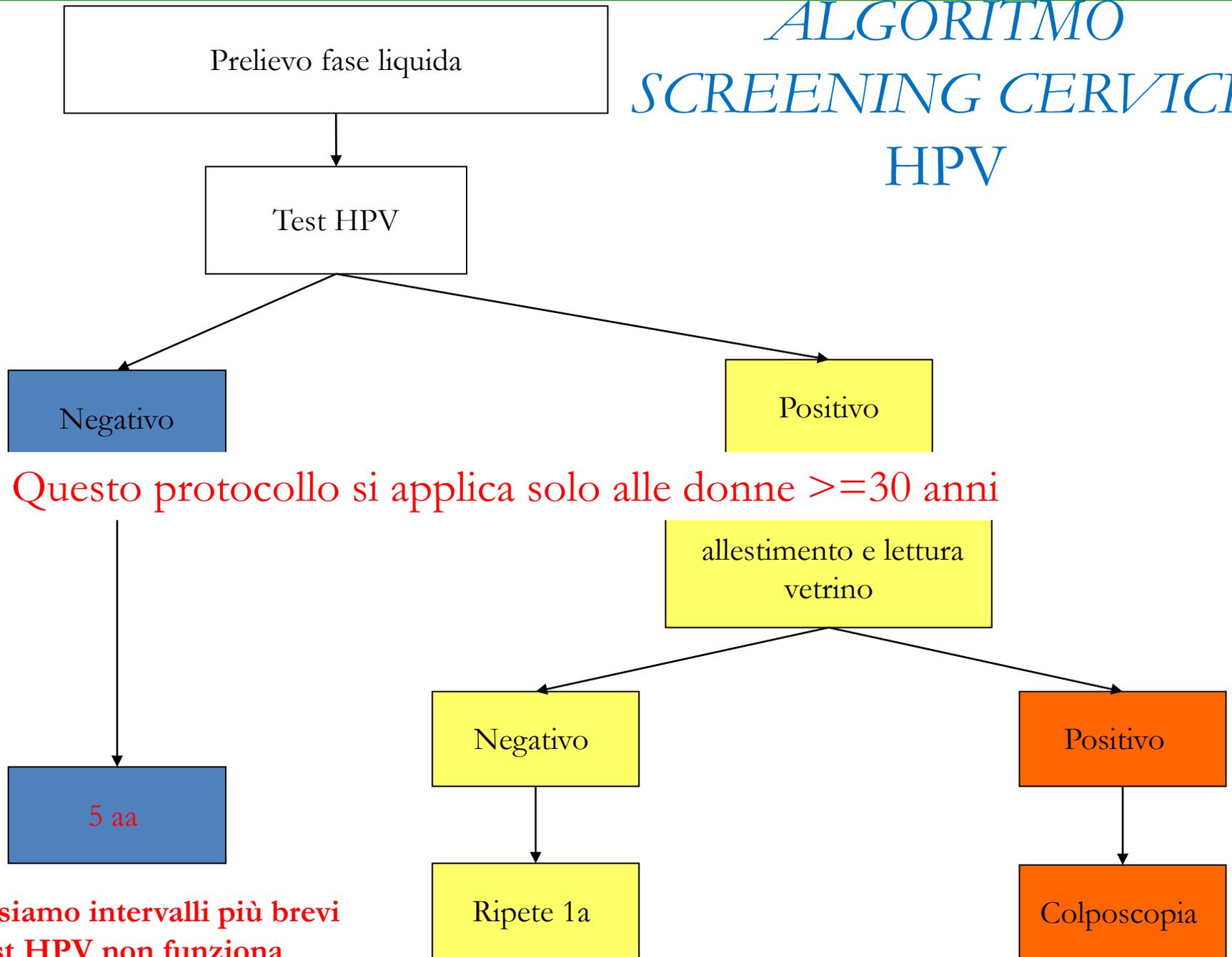
ALGORITMO SCREENING CERVICICE

Pap test



In caso di colpo negativa si passa a follow up con HPV

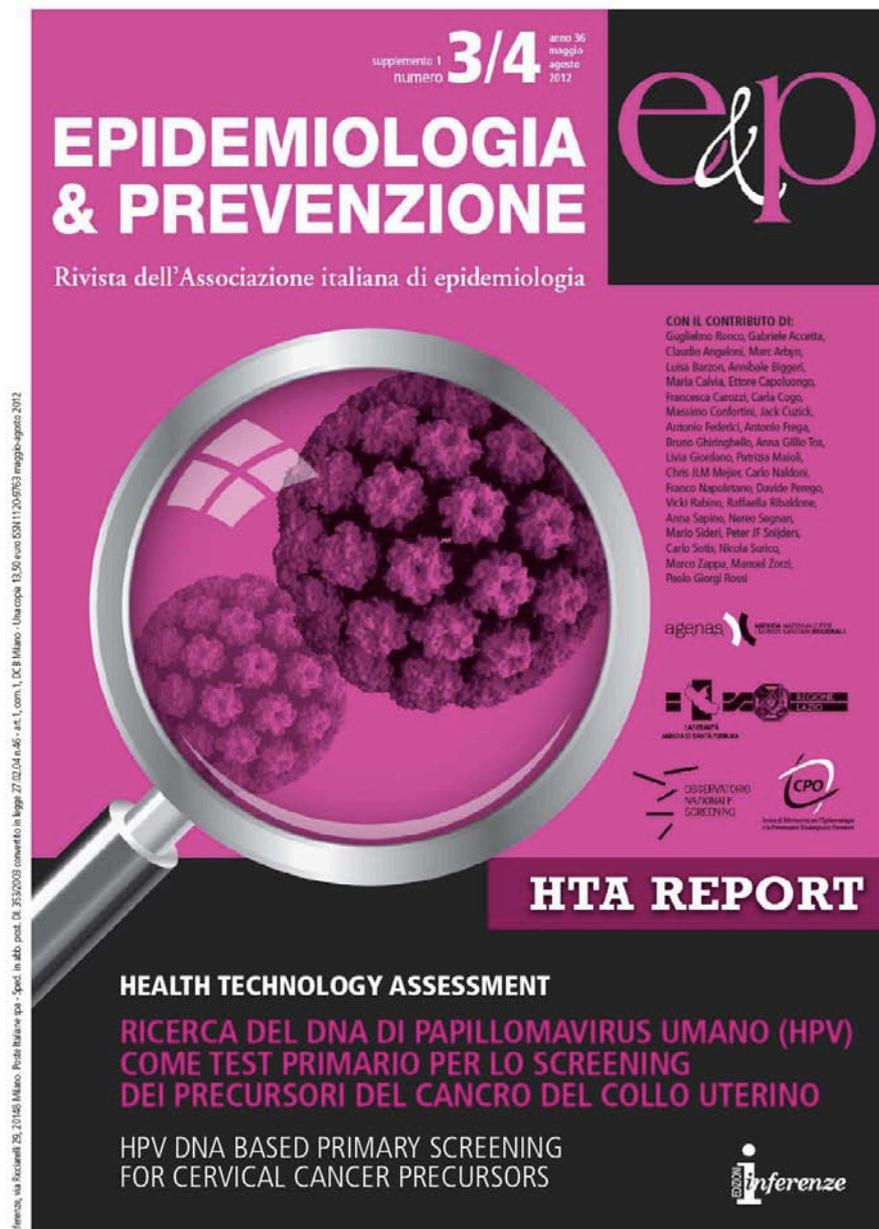
ALGORITMO SCREENING CERVIC HPV



Se usiamo intervalli più brevi
il test HPV non funziona

HTA report italiano:
Luglio 2012.
Contiene
un'anticipazione ufficiale
delle LLGG EU
Gennaio 2013
documento Ministero
della Salute di supporto
alla programmazione
regionale.

www.epiprev.it



Le nuove linee guida europee per lo screening della cervice uterina 2015



Conclusioni

- Lo screening con HPV ha un'efficacia nel prevenire l'ICC del 60-70% maggiore rispetto alla citologia (e non semplice anticipo diagnostico)
- L'entità dell'effetto dell'utilizzo dell'HPV è molto maggiore rispetto alla variabilità tra protocolli con HPV. Quindi si raccomanda test HPV con triage citologico
- E' raccomandabile l'inizio dello screening con HPV dai 30 anni
- Raccomandabili intervalli di 5 anni per le HPV negative