

**TEST HPV: UTILIZZO COME TEST
PRIMARIO NELLO SCREENING**

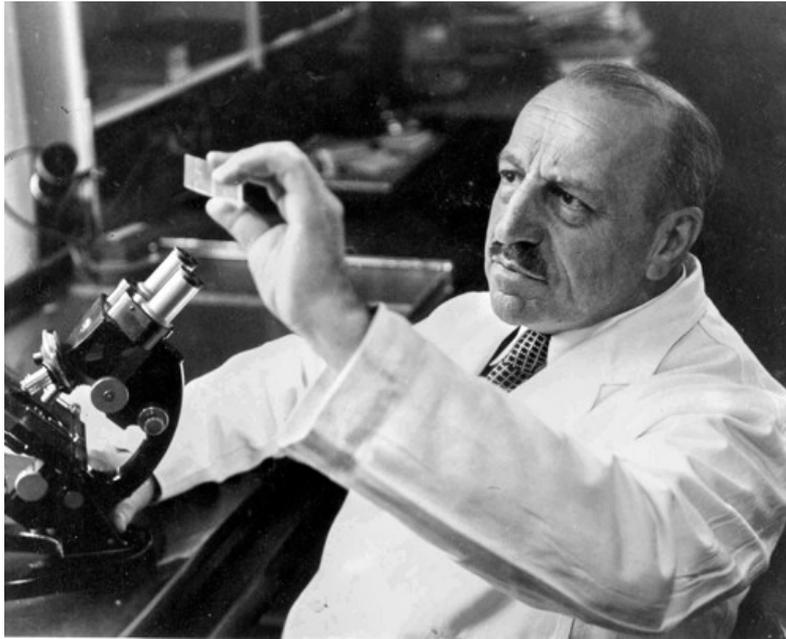
1

PREVENZIONE SECONDARIA

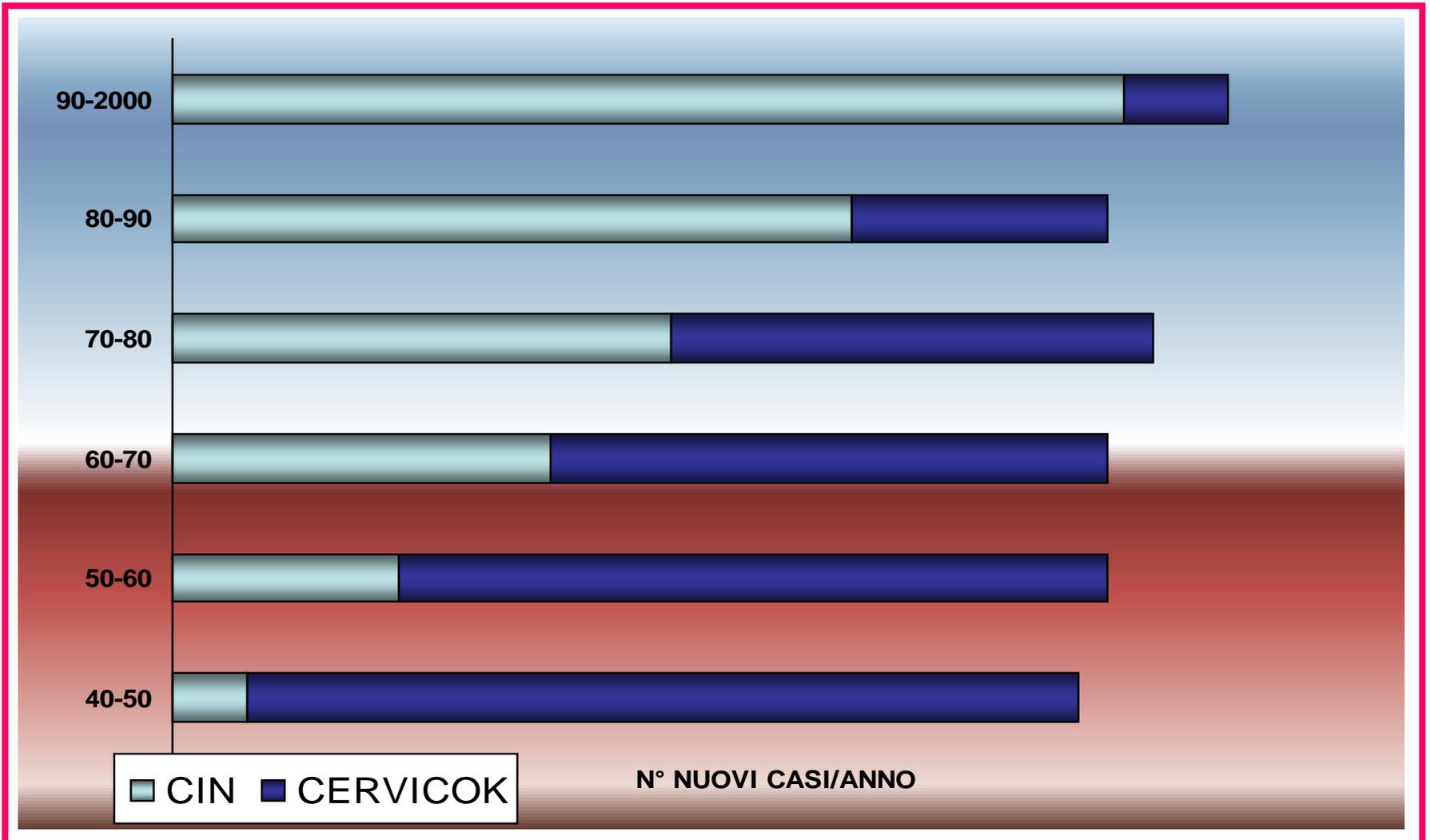
**LA PREVENZIONE SECONDARIA CON CITOLOGIA
CERVICO-VAGINALE E 'STATA UTILE NELLA
PREVENZIONE DEL CERVICOCARCINOMA?**

IL PAP TEST

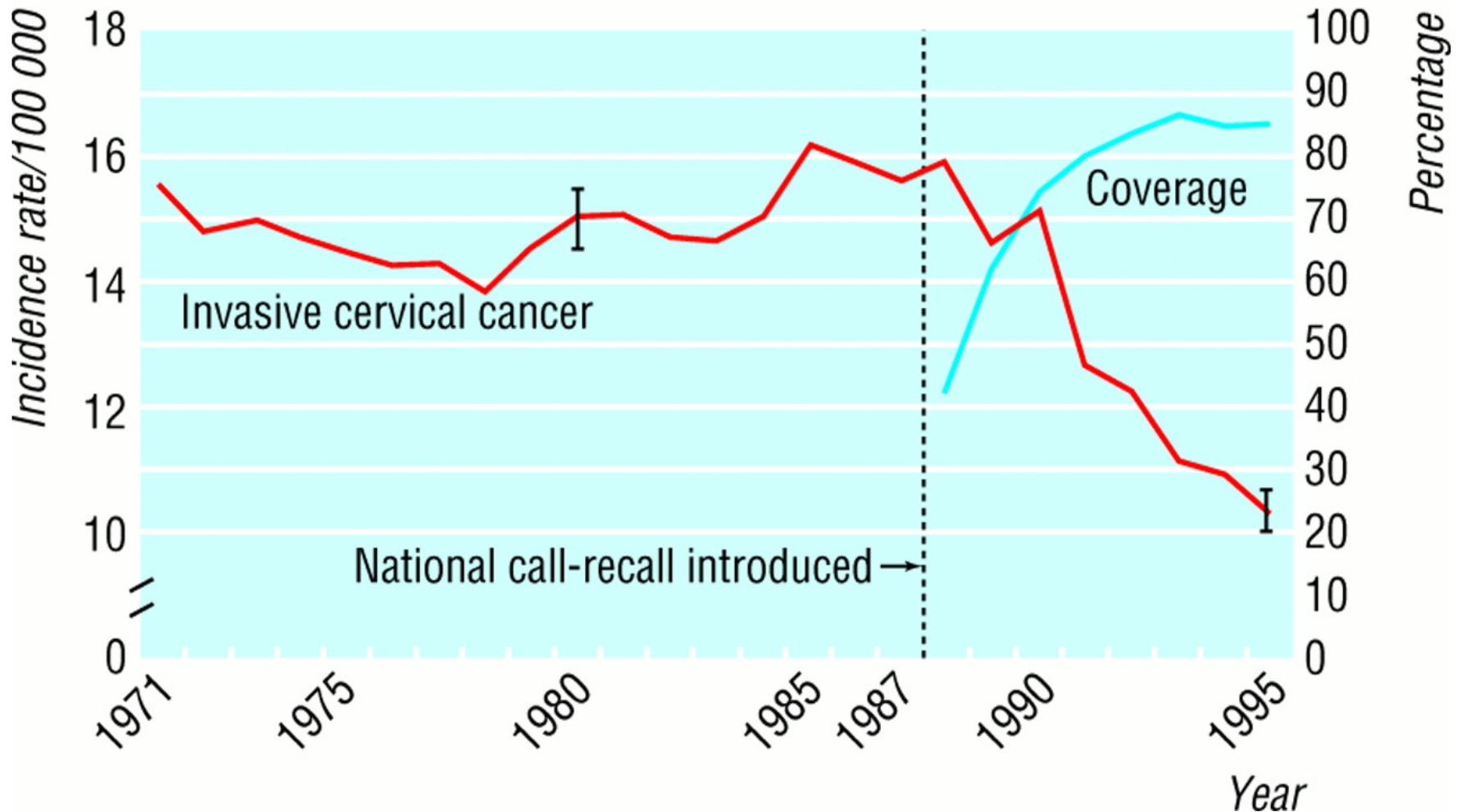
Test di George Papanicolau

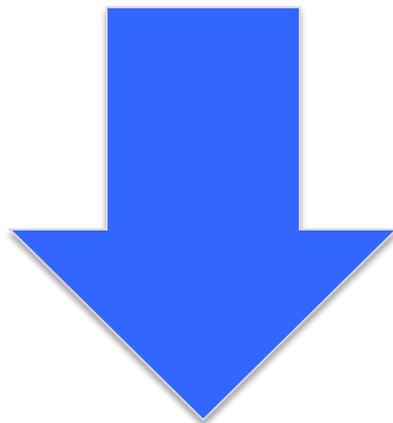


INCIDENZA DELLA PATOLOGIA NEOPLASTICA E PRE-NEOPLASTICA CERVICALE NELLE ULTIME DECADI



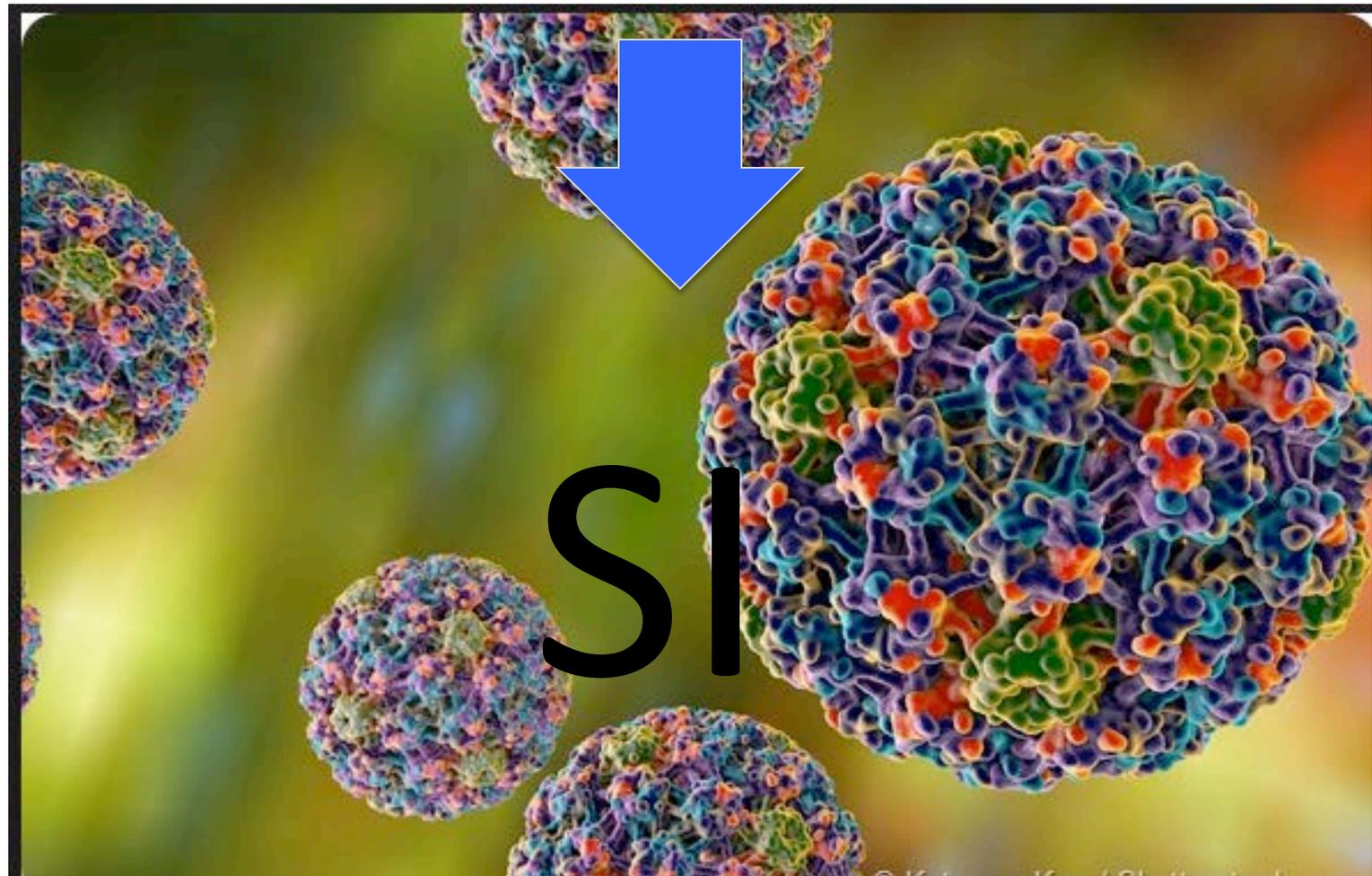
Incidenza di cancro invasivo della cervice (std per età) e copertura di screening (England, 1971-95)





Il 50% dei tumori cervicali sono in
donne mai scrinate e il 10% dei cancri
si verificano in donne non scrinate nei
precedenti 5 anni

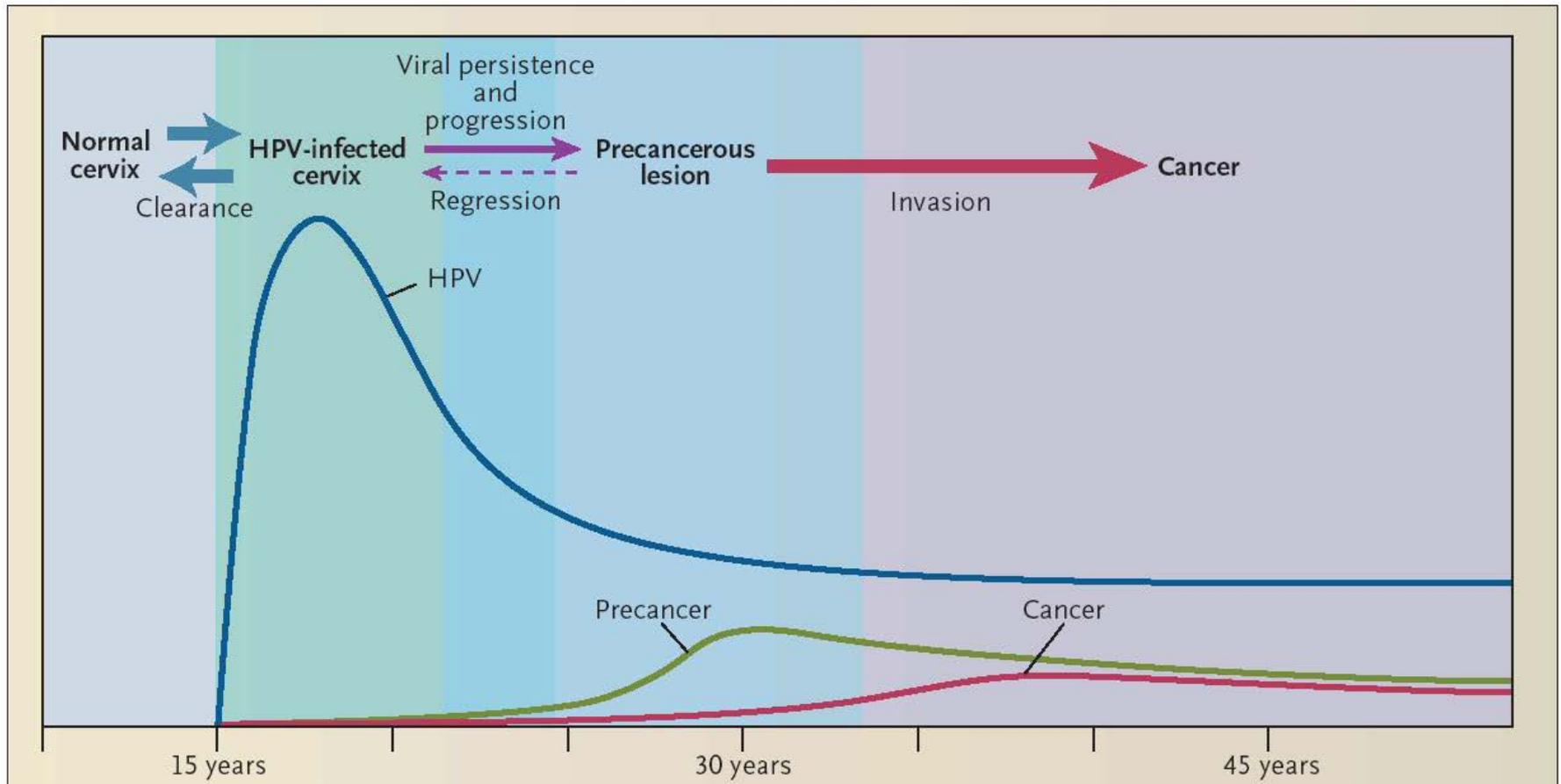
**LA PREVENZIONE SECONDARIA CON CITOLOGIA
CERVICO-VAGINALE E' STATA UTILE NELLA
PREVENZIONE DEL CERVICOCARCINOMA?**



2

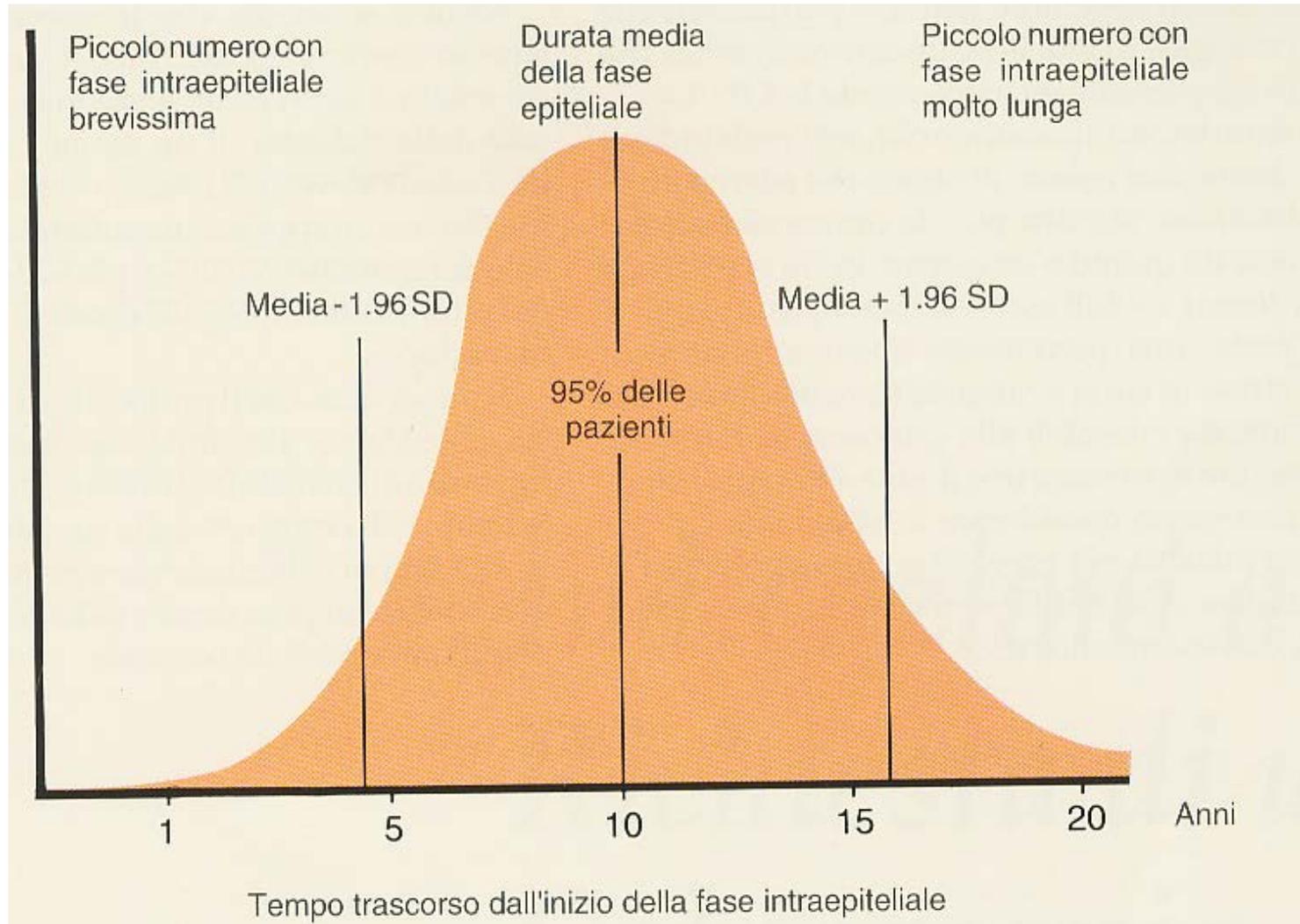
E' POSSIBILE REALIZZARE UN PROGRAMMA DI SCREENING PER QUESTA PATOLOGIA?

STORIA NATURALE DELL' INFEZIONE GENITALE DA HPV

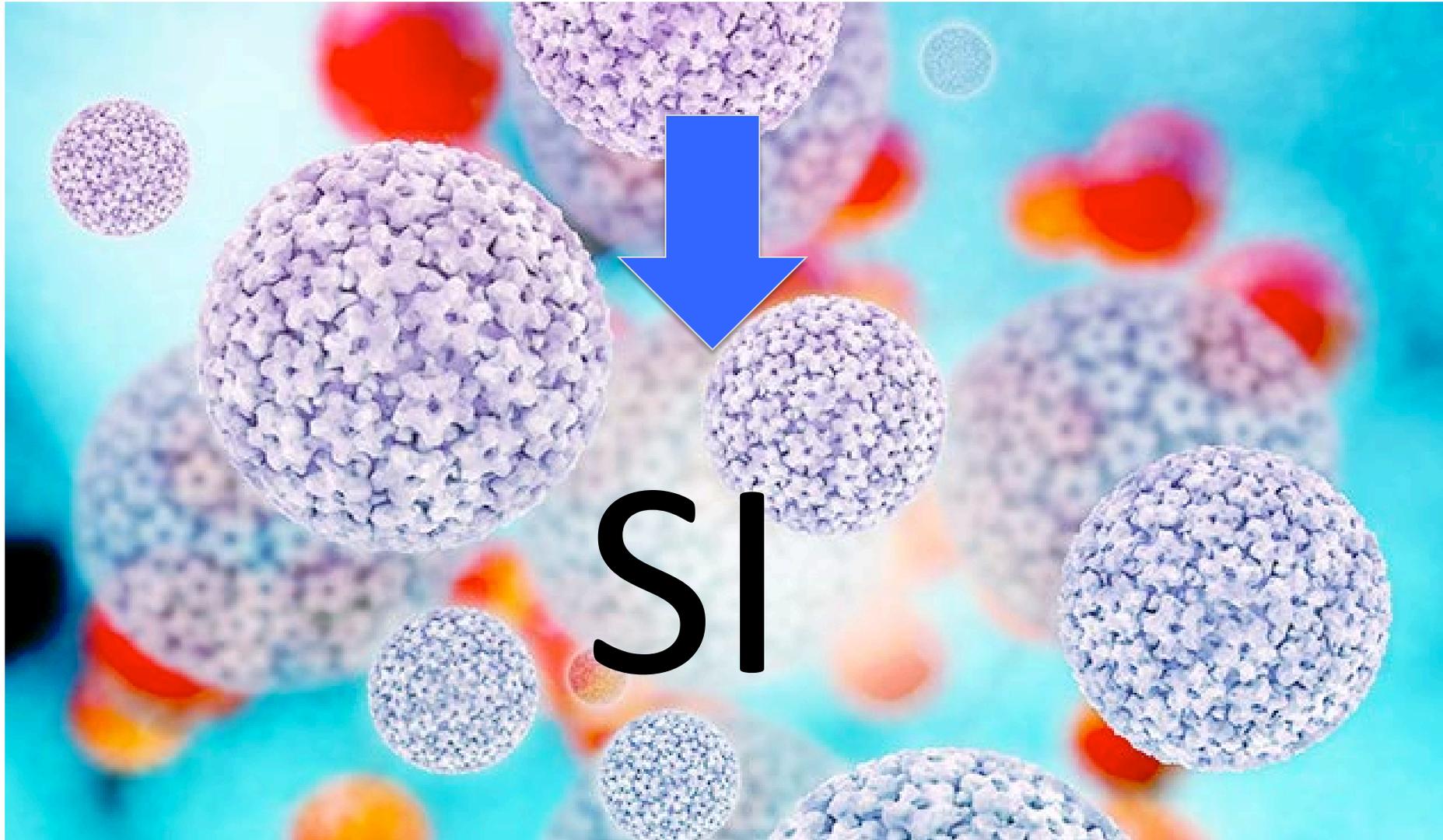


LENTA PROGRESSIONE DELLE LESIONI

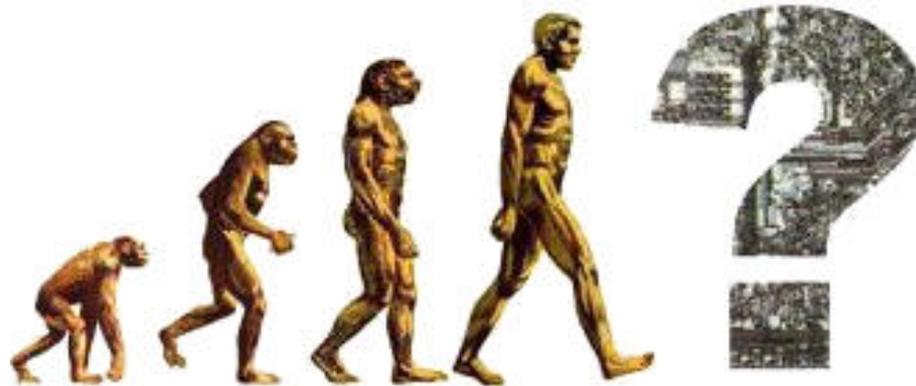
Il tempo di durata delle infezioni ha un andamento gaussiano



**E' POSSIBILE REALIZZARE UN PROGRAMMA DI
SCREENING PER QUESTA PATOLOGIA?**



3 HPV TEST COME TEST PRIMARIO NELLO SCREENING DEL CERVIOCARCINOMA



HPV TEST POTRA' COMPLETAMENTE SOSTITUIRE IL PAP TEST?
OGNI QUANTO SERVIRA' RIPETERE L'HPV TEST NEL PROGRAMMA DI SCREENING?
NUOVI FLOWCHART PER IL SECONDO LIVELLO?

3.a

IL RAZIONALE DELL'HPV TEST



PROPOSAL SCREENING:

Zur Hausen e Salomon (2001)

cercare l' HPV DNA HR in una CIN poiché sono solo queste lesioni ad avere rischio evolutivo

Studio multicentrico canadese (Cancer Epidem Biom Prev 2000)

2098 donne sottoposte a controllo con pap e HPV DNA

VPN 100% per SIL HG e del 68% per tutte le SIL

Vince (J Clin Virol 2002)

171 donne sottoposte a controllo con pap e HPV DNA

Solo le donne con HPV HR nel **follow up** hanno sviluppato una SIL

Nel campione delle donne HPV DNA negative il **timing dello screening** può essere eseguito ogni 3 anni

3.a

IL RAZIONALE DELL'HPV TEST

- HPV DNA si trova nel 99,7% dei cervicocarcinomi
- Donne > **30 anni** e positive per HPV hanno un rischio 116 volte maggiore di sviluppare lesioni di alto grado rispetto alle negative
- La persistenza dell'HPV aumenta di 250 volte il rischio di sviluppare un cervicocarcinoma

RR / OR		AF %
> 500	HPV-DNA – 18 and cervical adenocarcinoma in the Philippines	99
	HPV-DNA – 16 and cervical cancer in Costa Rica	80
	HPV-DNA and cervical cancer in Bangkok	90
100	HBsAg and liver cancer in Taiwan	60
50	HBsAg and liver cancer in Greece	60
20	HCV and liver cancer in Italy	40
10	Cigarette smoking and lung cancer	80
1.4	HRT and breast cancer	PF %
	BASELINE REFERENCE	
0.1	Smoking cessation before middle age and lung cancer	90
0.6	HBV vaccination adults in Korea and liver cancer	40
0.1	HBV vaccination newborns in Taiwan and liver cancer	90

1 →

1° TAKE HOME MESSAGE

HPV È LA CAUSA SINE QUA NON PER LO SVILUPPO DELLE LESIONI PRETUMORALI E TUMORALI DEL COLLO DELL'UTERO

MA.....

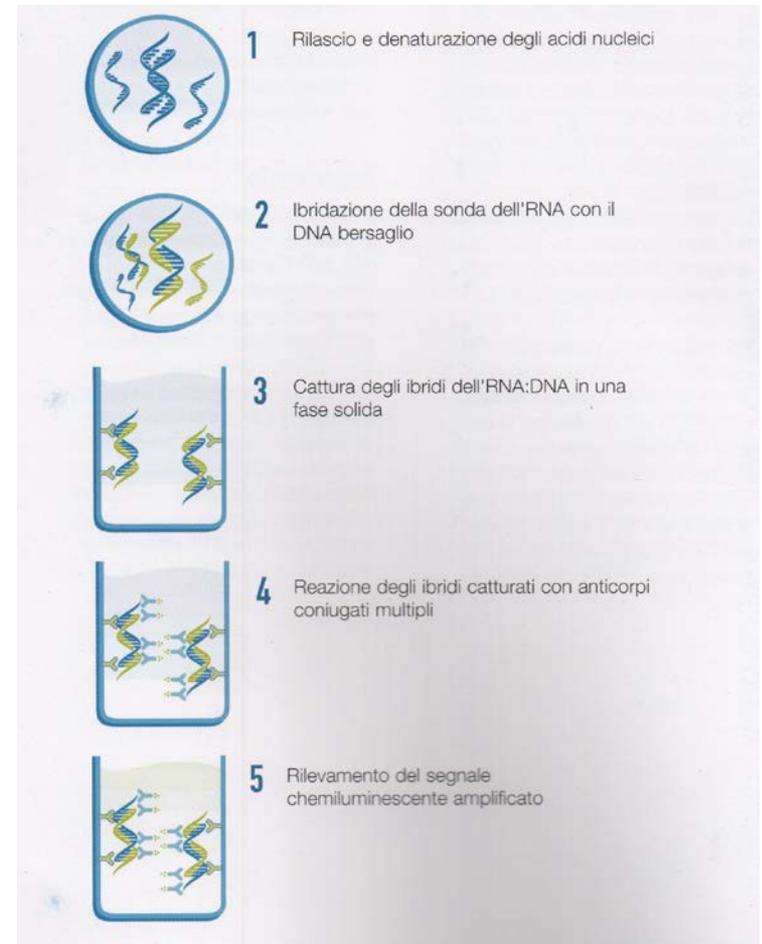
SOLO UNA PICCOLA PARTE DELLE DONNE INFETTATE SVILUPPERA' UN TUMORE

3.b

Test del DNA dell'HPV

Utilizzo di sonde RNA complementari al DNA dell'HPV, anticorpi speciali e reagenti che sviluppano chemiluminescenza

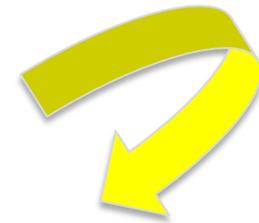
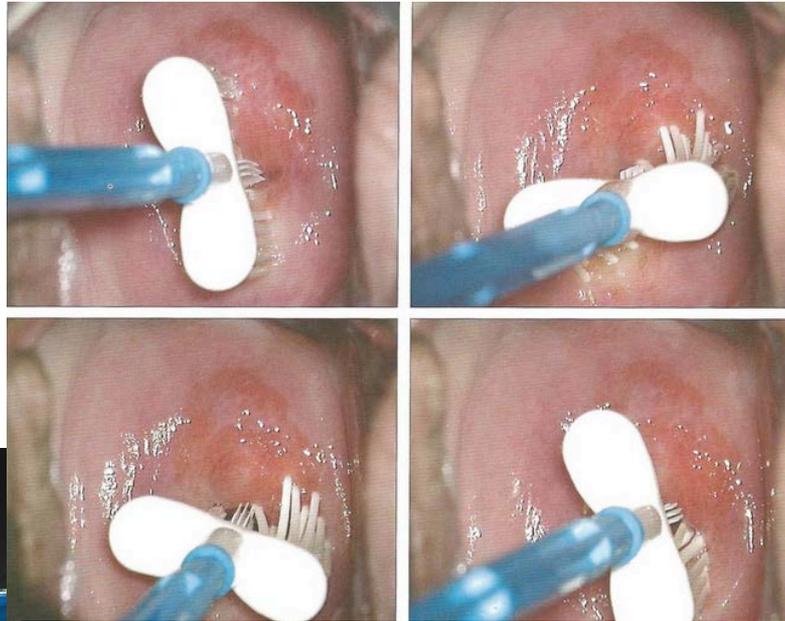
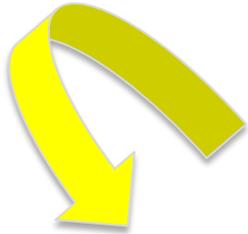
Ibridizzazione in soluzione



3.b

Test del DNA dell'HPV

Possibilità di effettuare pap test in fase liquida e contemporaneamente la ricerca dell'HPV



FDA-Approved Tests for High-Risk HPV

Assay	Qiagen HC2	Hologic Cervista	Roche Cobas	Hologic Aptima
Detection of..	HPV DNA	HPV DNA	HPV DNA	HPV E6/E7 RNA
# of HPV types	13	14	14	14
Assay type	RNA-DNA hybrids	Invader technology	PCR	RNA amplification/ hybridization
Internal control for specimen adequacy	no	yes	yes	no
HPV 16/18 genotyping	no	<u>yes</u>	<u>yes</u>	<u>yes</u>

3.c

POSSIBILI UTILIZZI DEL TEST HPV

UTILIZZO DEL TEST DELL'HPV

FOLLOW UP



TRIAGE ASC-US



1ARY SCREENING



HPV DNA TEST

3.c

POSSIBILI UTILIZZI DEL TEST HPV

UTILIZZO DEL TEST DELL'HPV

FOLLOW UP

TRIAGE ASC-US

1ARY SCREENING



HPV DNA TEST

Tecnica riproducibile, relativamente a basso costo e che non richiede alcun training

3.d

CAPACITA' DIAGNOSTICA DEL TEST

The Problem with

False Negatives



False Positives

The Trade-off between Sensitivity & Specificity...

Increased Detection is not necessarily the same as Increased Sensitivity

Detection is only good if it is 'real'...

CAPACITA' DIAGNOSTICA DEL PAP TEST

SENSIBILITA' (falsi negativi)  **BASSA**

Falsi negativi: 3% (in pz. con pap recente) – 10%

Falsi negativi più frequenti nelle SIL LG

Una review di studi fatti in paesi Europei indicano una sensibilità del 44%-65% per singolo prelievo

SPECIFICITA'  **ALTA**

BASSO NUMERO DI FALSI POSITIVI

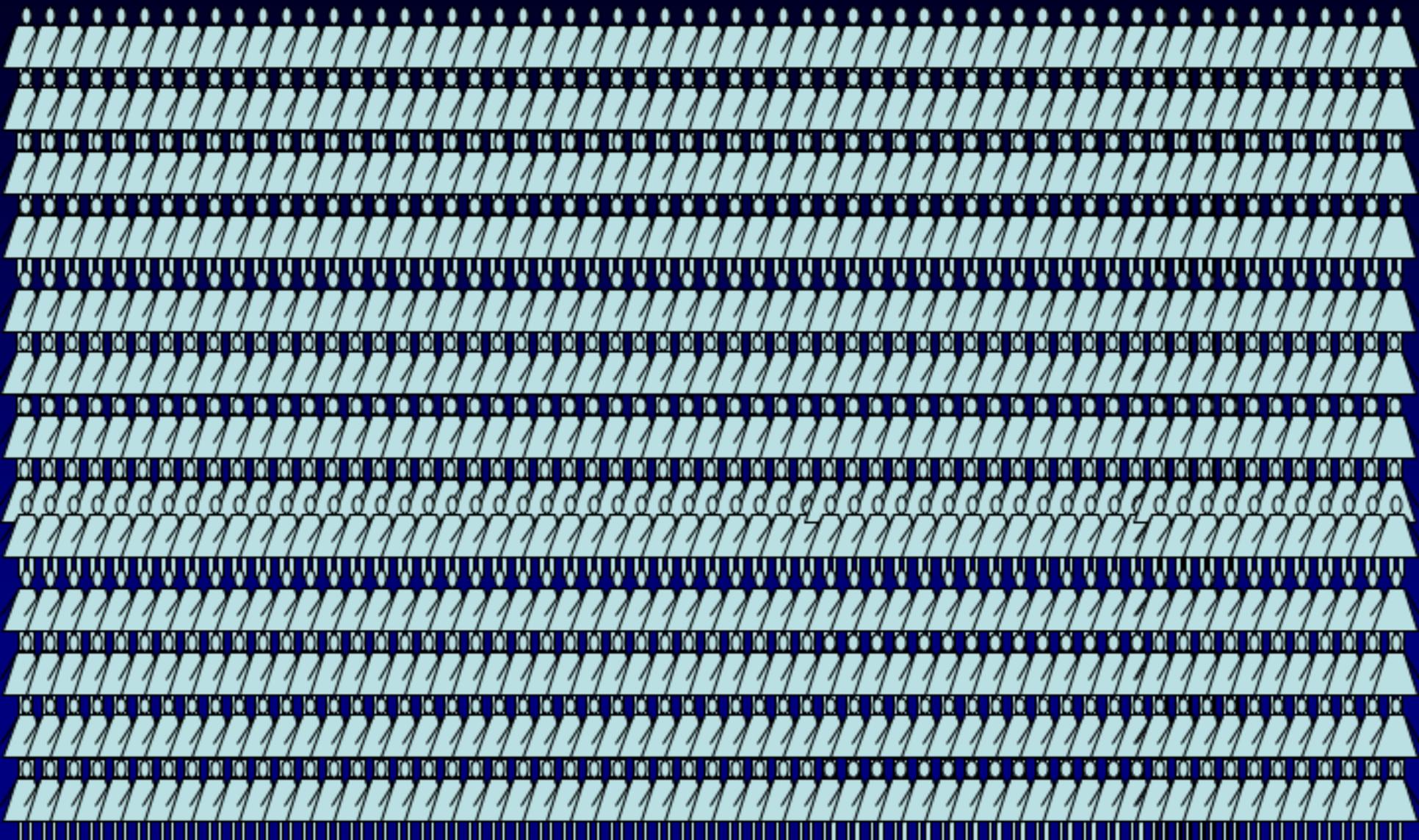
**15% delle donne con pap negativo entro l'anno
ha in realtà alterazioni citologiche**

CAPACITA' DIAGNOSTICA DEI TEST A CONFRONTO

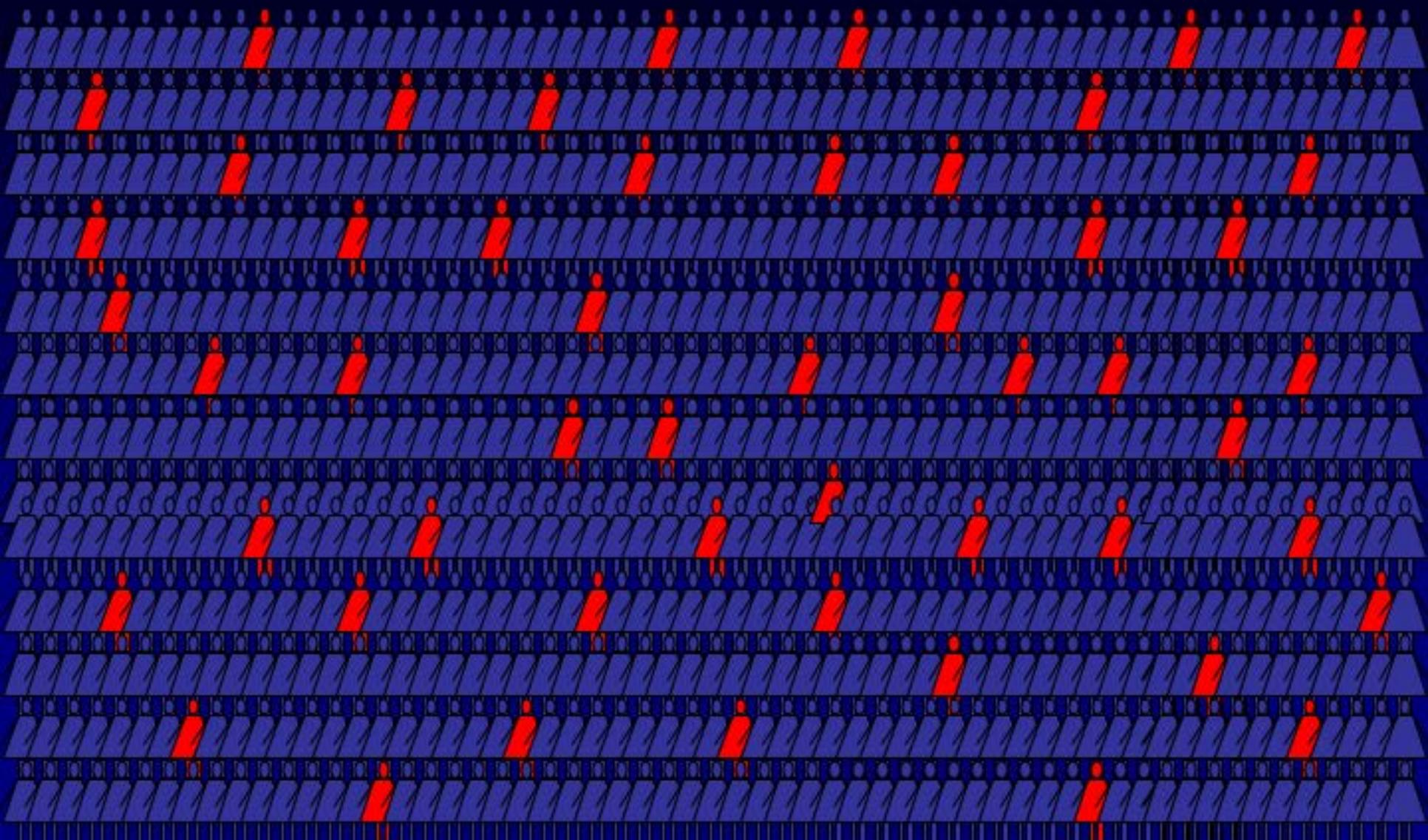
	HPV DNA %	PAP %
SENSIBILITA'	90-100 SIL HG	50-93 SIL HG
	73-80 SIL LG	< 50 SIL LG
SPECIFICITA'	47-62	75-94
VPP	99-100	57-70
VPN	52-70	63-90

VPN della citologia + HPV DNA in alcuni studi fino al 100%

5,000 Women Undergoing Screening

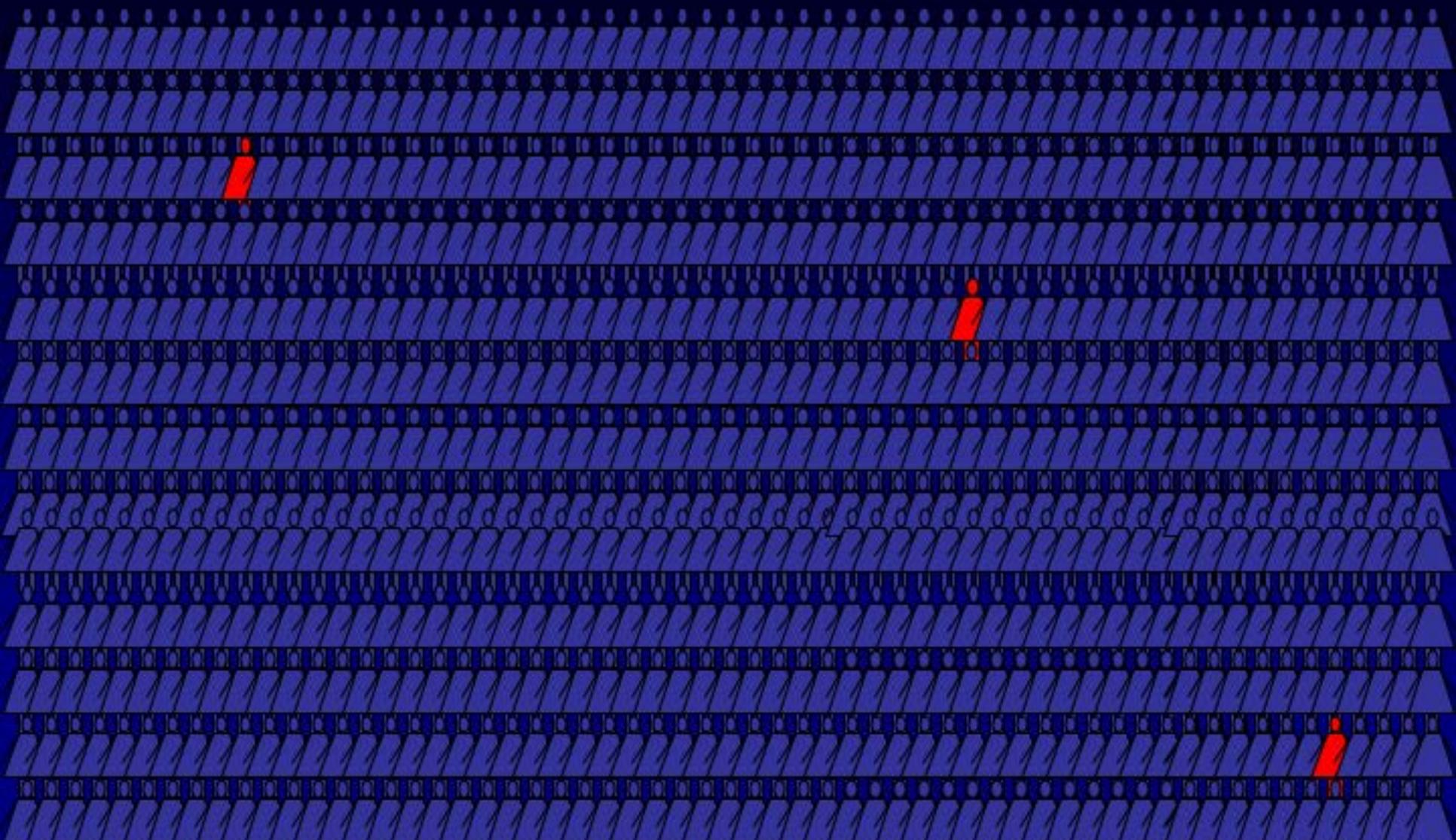


50 Women Have CIN 2,3



Screen with HPV - Only 3 Cases Left

94% Sensitivity



2° TAKE HOME MESSAGE

- Migliore sensibilità uguale specificità
- Lo screening con HPV anticipa la diagnosi di lesioni precancerose rispetto al pap test nelle donne > 30 anni
- C'è quindi una maggiore probabilità di trattare lesioni precancerose prima che diventino invasive, ma anche un maggior rischio di over treatment
- Tecnica riproducibile, relativamente a basso costo e che non richiede alcun training

3.e

CRITICITA'

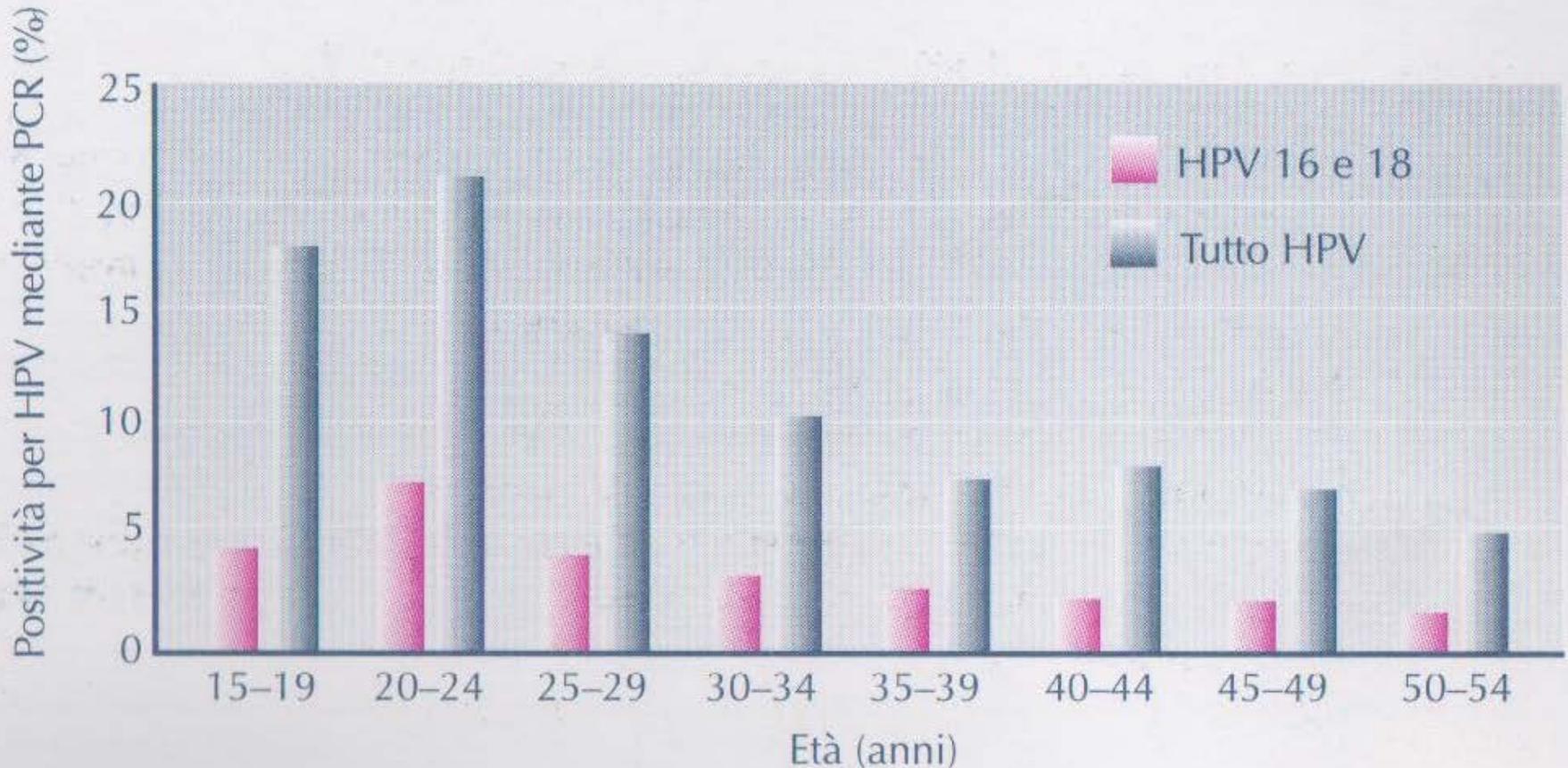
1. HPV DNA test rileva sia **le forme episomiali** sia **quelle integrate**



2. regressione spontanea

La % di regressione è documentata anche per gli HR

Le donne tra 18 e 25 anni hanno un'alta % di positività per la sonda e anche per gli HPV HR (alta prevalenza delle infezioni)



Limite dell'HPV DNA

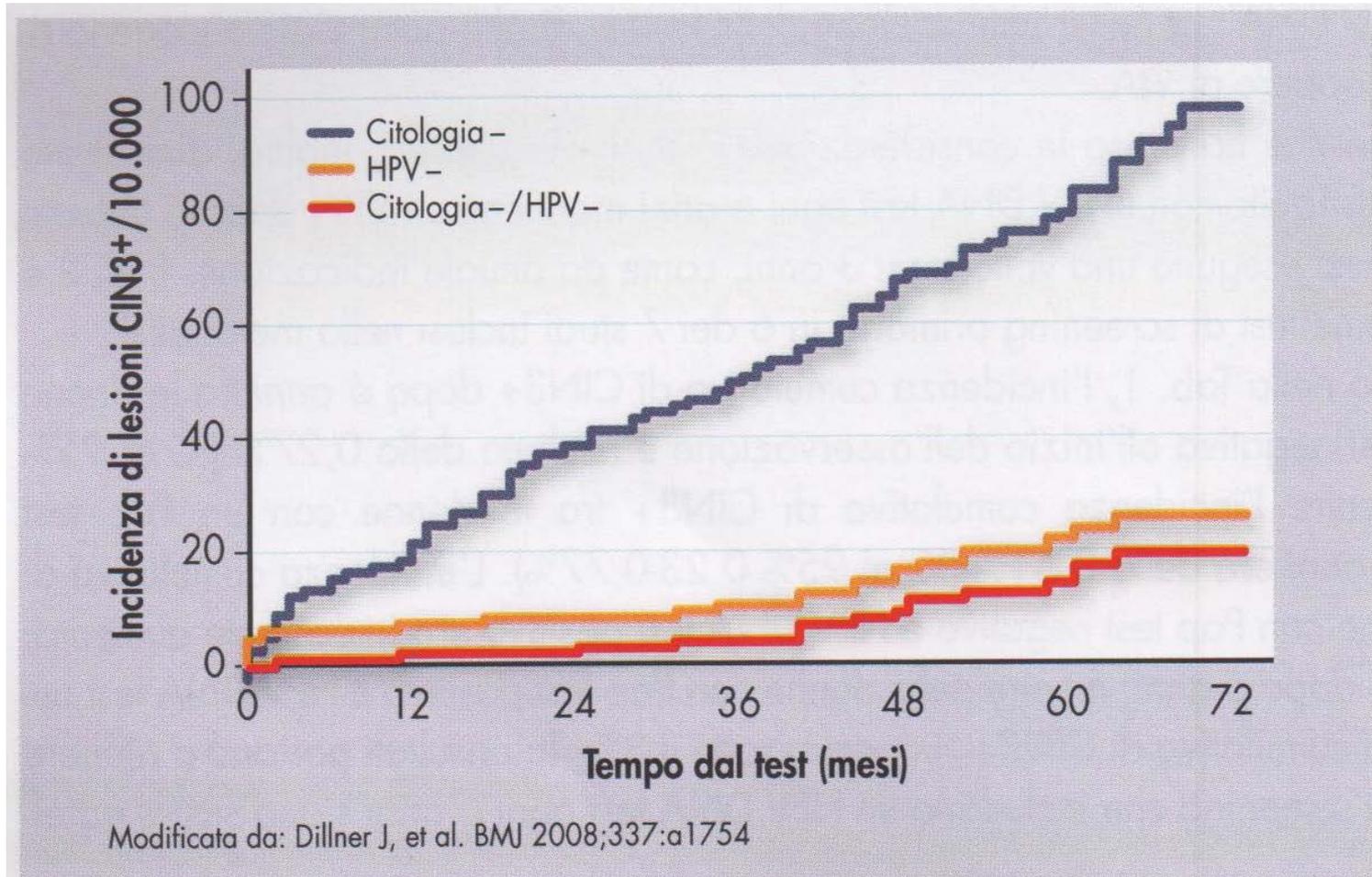


3.e **QUALE E' IL MIGLIORE TRIAL CLINICO?**



HPV ALONE OR CO-TESTING...

METODICHE A CONFRONTO: INCIDENZA DI CIN 3



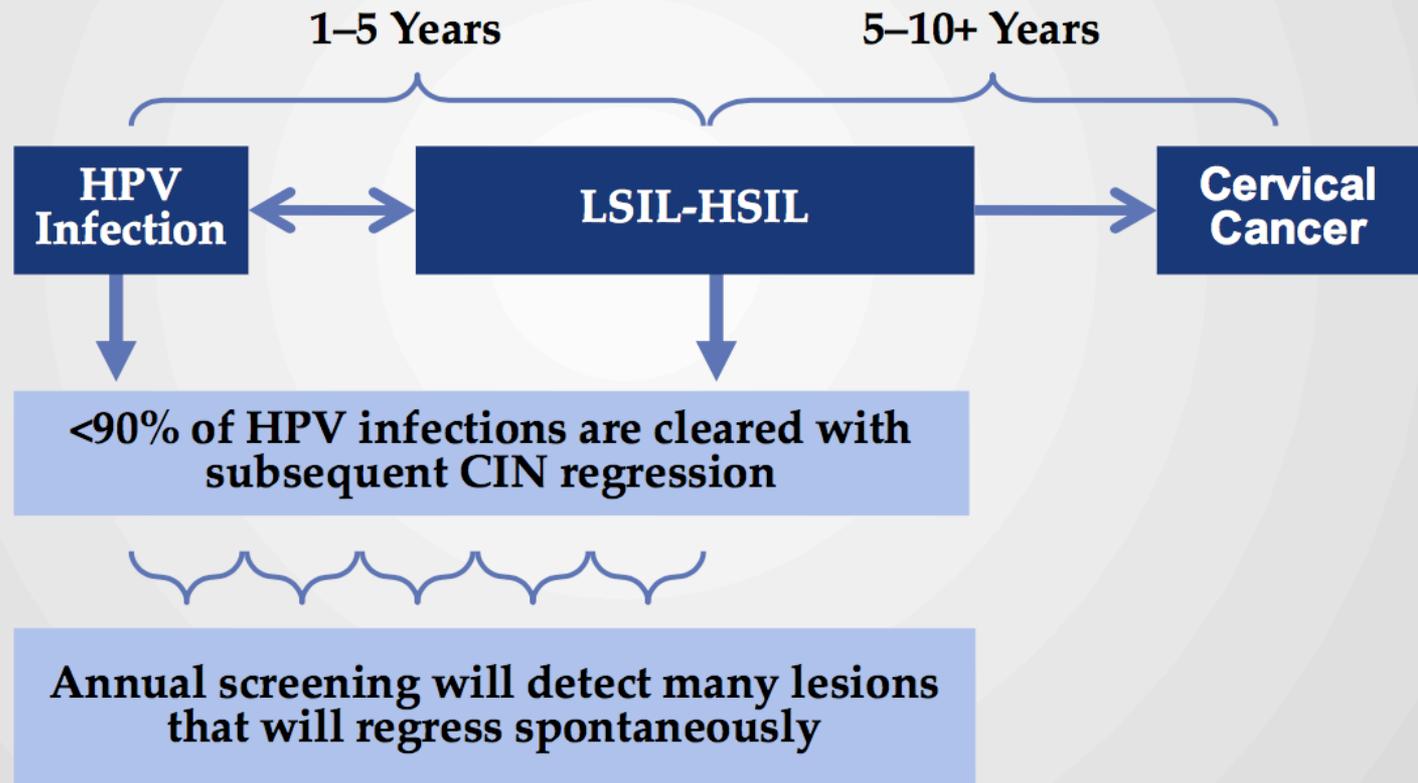
3° TAKE HOME MESSAGE

**NON ESISTONO STUDI CHE
STABILISCANO CHE IL CO-TESTING
MIGLIORI L'OUTCOME DELLE
PAZIENTI**

3.f

INTERVALLO DI SCREENING

Maintenance of the screening interval



4° TAKE HOME MESSAGE

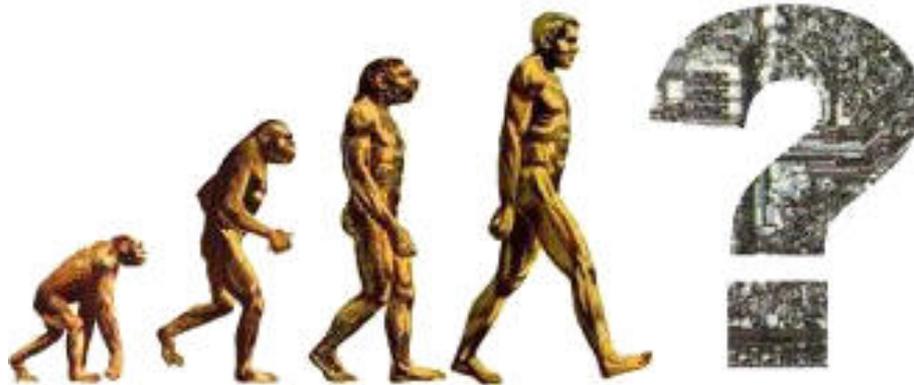
OGNI PAESE HA UN PROPRIO
ALGORITMO DECISIONALE E UN TIMING
DI INTERVALLO VARIABILE DAI 3 AI 5
ANNI

AL MOMENTO NON CI SONO DATI IN
LETTERATURA CHE STABILISCA QUALE
SIA IL MIGLIORE DA ADOTTARE

3 HPV TEST COME TEST PRIMARIO NELLO SCREENING DEL CERVIOCARCINOMA

HPV TEST POTRA' COMPLETAMENTE SOSTITUIRE IL PAP TEST?

NO. Utilizzato ancora nel co-testing e prima dei 30 anni



OGNI QUANTO SERVIRA' RIPETERE L'HPV TEST NEL PROGRAMMA DI SCREENING?

3 anni? 5 anni?



Ministero della Salute
Dipartimento di Sanità Pubblica e dell'Innovazione
Direzione Generale della Prevenzione

Piano nazionale della prevenzione 2010-2012

Azione centrale prioritaria concernente
la definizione di documenti tecnici di sintesi delle evidenze scientifiche
a supporto della programmazione, monitoraggio e valutazione
degli interventi di prevenzione oncologica nella popolazione a rischio

Documento di indirizzo sull'utilizzo dell'HPV-DNA come test primario per lo screening del cancro del collo dell'utero



<http://www.osservatorionazionale screening.it/>

L'HPV DNA TEST SARA' LA NUOVA STRATEGIA SCREENING?

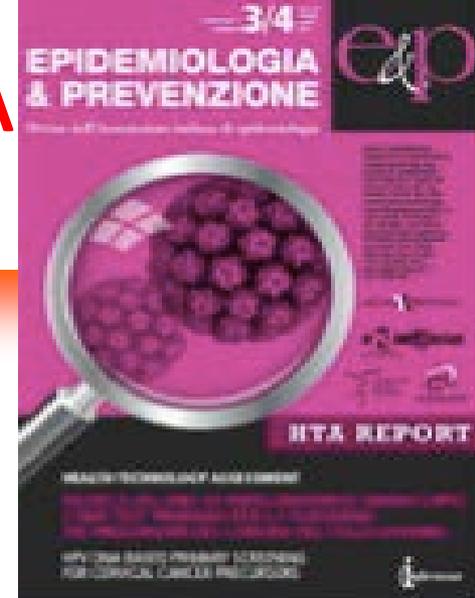
LA SITUAZIONE ITALIANA

Ronco (rapporto di Health Technology Assessment 2012 –HTA-)

Epidemiol Prev 2012; 36 (3-4))

Centralizzazione dei test in un numero limitato di laboratori a garanzia di una maggiore qualità, di minori costi e di un miglior monitoraggio

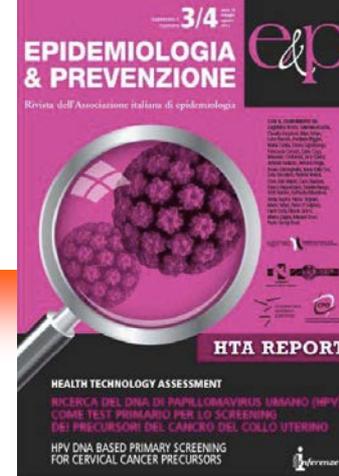
Secondo quanto riportato nelle Linee guida europee e meglio specificato nel report di HTA italiano e nello specifico documento GISCI, si ribadisce infine che i test per la ricerca di HPV oncogeni utilizzati nel contesto dello screening del carcinoma della cervice uterina (test primario, test di triage e test nel follow-up) devono essere **cl clinicamente validati** per specificità e sensibilità e che è sufficiente testare il **gruppo HPV ad alto rischio in toto** (HPV 16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59).



L'HPV DNA TEST SARA' LA NUOVA STRATEGIA DI SCREENING?

LA SITUAZIONE ITALIANA

PNP 2010-12: screening cervicovarcinoma con HPV-DNA test



COSTI: costi totali dello screening (per donna) con HPV DNA fatto ogni 5 anni è inferiore al 22% rispetto allo screening con pap test ogni 3 anni. Se l'hpv test venisse fatto ogni 3 anni l'aumento di costi sarebbe del 10%

L'HPV DNA TEST SARA' LA NUOVA STRATEGIA DI SCREENING?

LA SITUAZIONE ITALIANA

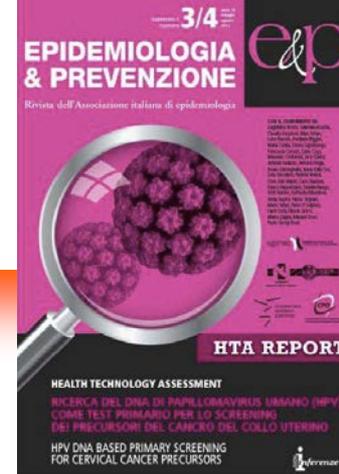
HPV TEST NELLO SCREENING PRIMARIO

Gennaio 2013: Documento del Ministero della Salute per le Regioni che decidono di introdurre l'HPV test come test di screening primario per la loro valutazione
REGIONI PILOTA IN ITALIA

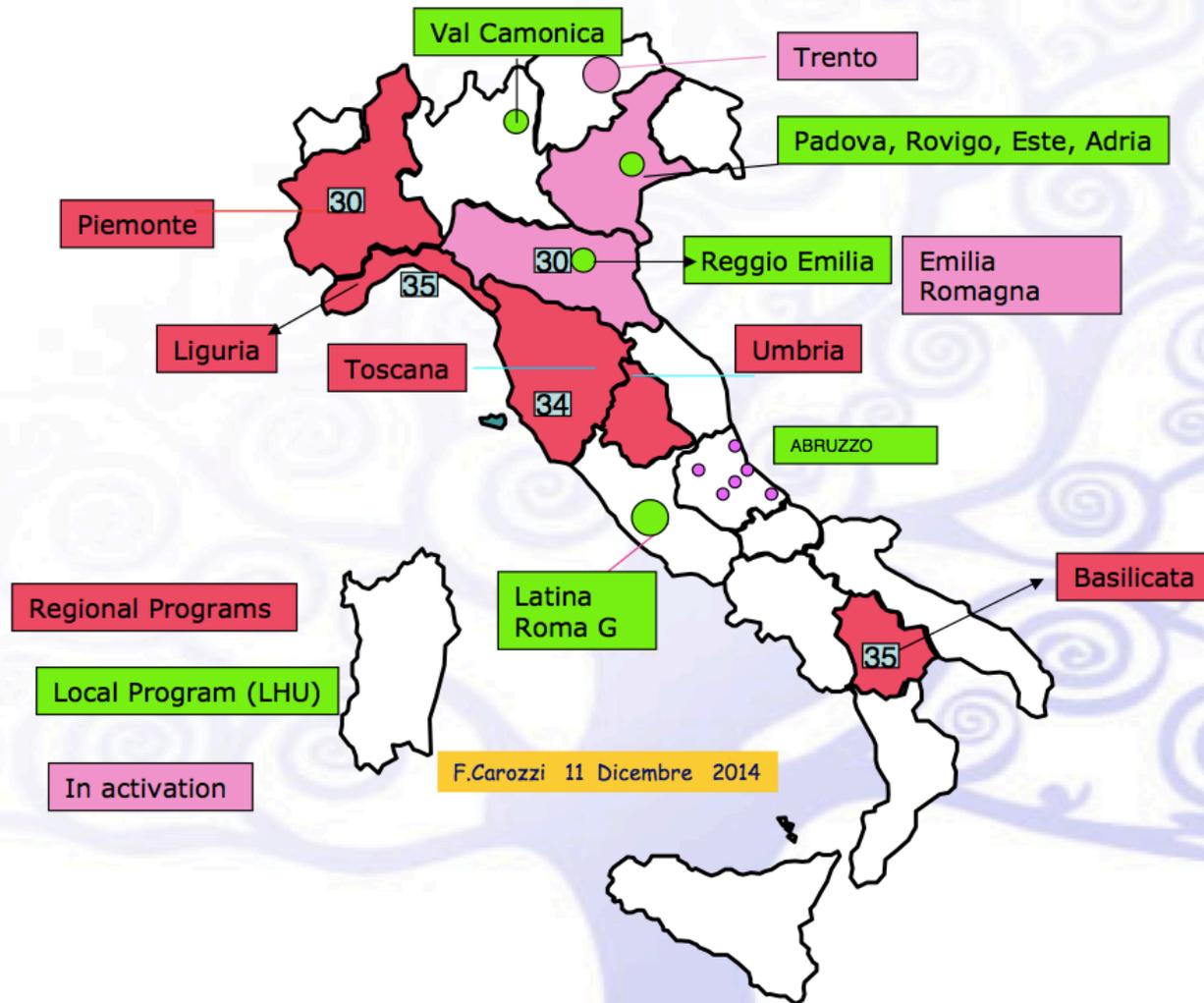
Applicazione protocollo del report HTA di Ronco progetto MIDDIR

Coordinato da Age.Na.S

Finanziato dal ministero della Salute



HPV SCREENING IN ITALIA: situazione attuale

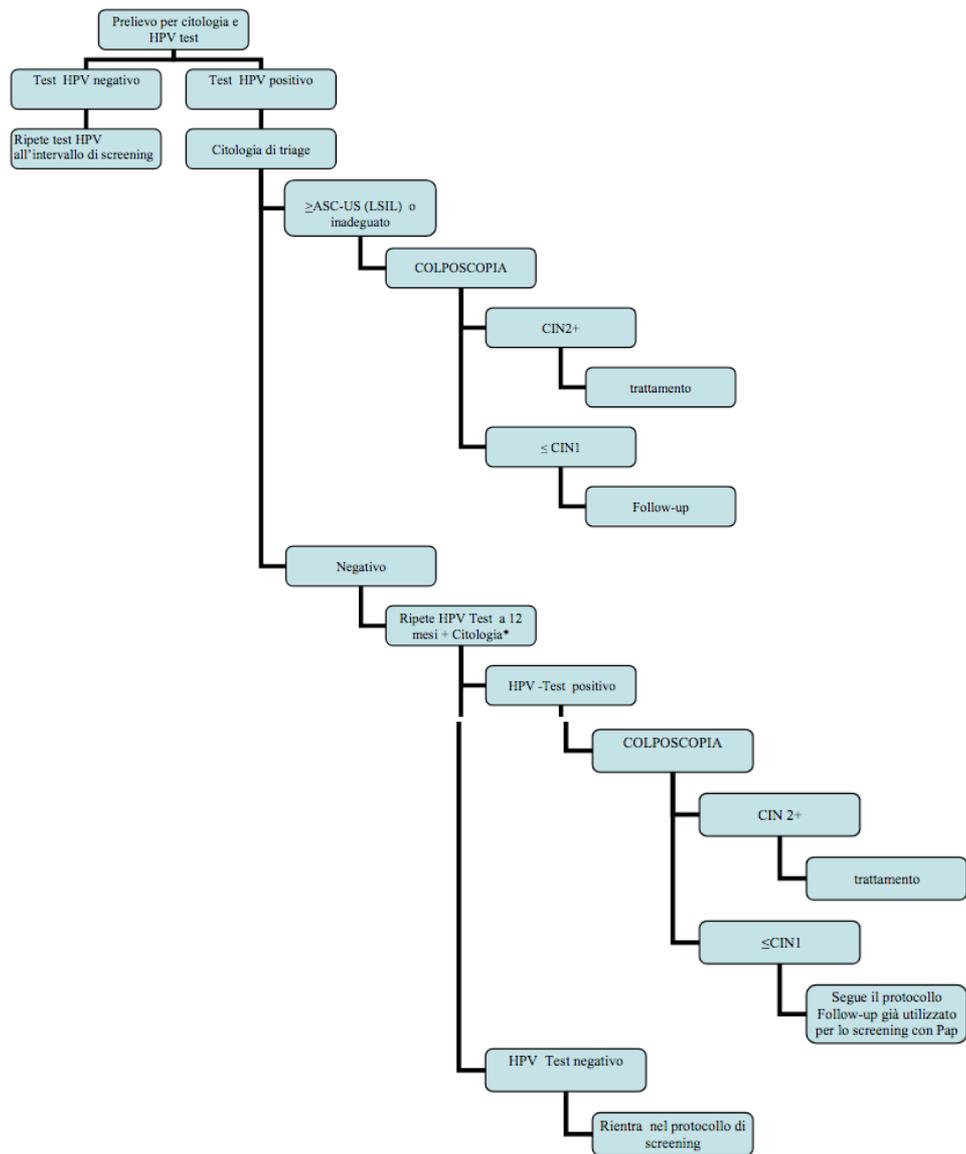


Efficacia ed effetti indesiderati

Esiste una chiara evidenza scientifica che uno screening con test clinicamente validati per il DNA di HPV oncogeni come test di screening primario e con un protocollo appropriato, è più efficace dello screening basato sulla citologia nel prevenire i tumori invasivi del collo dell'utero, e si accompagna a un aumento di effetti indesiderati che, qualora presente, è comunque limitato sia in termini di invio inutile ad approfondimenti diagnostici che di sovradiagnosi e conseguente sovratrattamento di lesioni spontaneamente regressive.

Gestione donne HPV positive

- le donne positive ad HPV non devono essere inviate direttamente in colposcopia ma è necessario utilizzare sistemi di “trriage”. Il metodo attualmente raccomandabile è basato sull’esecuzione della citologia (Pap test) nelle donne HPV positive. Se la citologia è anormale la donna viene inviata immediatamente in colposcopia. Se la citologia è negativa la donna viene invitata ad eseguire un nuovo test HPV a distanza di un anno. Se tale test è ancora positivo la donna verrà inviata a colposcopia mentre, se è negativo, la donna verrà invitata ad un nuovo round di screening entro gli intervalli previsti



*al richiamo a 12 mesi il risultato della citologia non modifica il protocollo

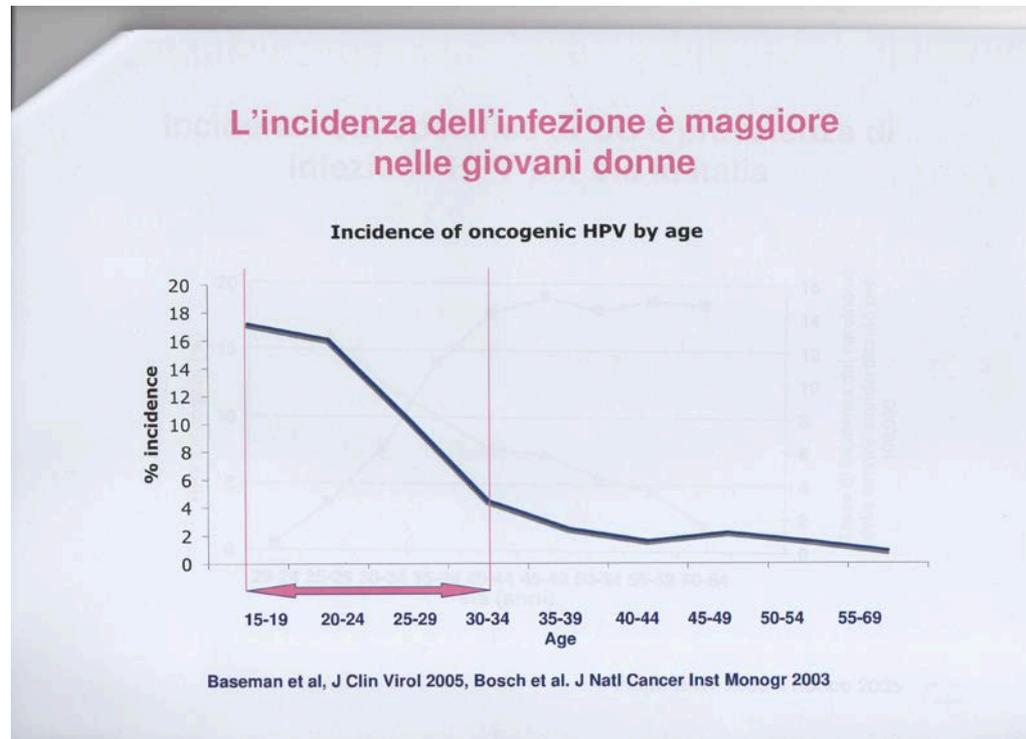
Intervallo di screening

- • l'intervallo di screening nell'ambito di programmi organizzati di popolazione dopo un test HPV primario negativo deve essere di almeno 5 anni. Ci sono prove che il rischio di CIN di alto grado fino a 5 anni dopo un test HPV negativo è inferiore a quello fino a 3 anni dopo una citologia normale, mentre la probabilità di colposcopie e trattamenti inutili sarebbe invece plausibilmente rilevante con intervalli triennali dopo test HPV negativo

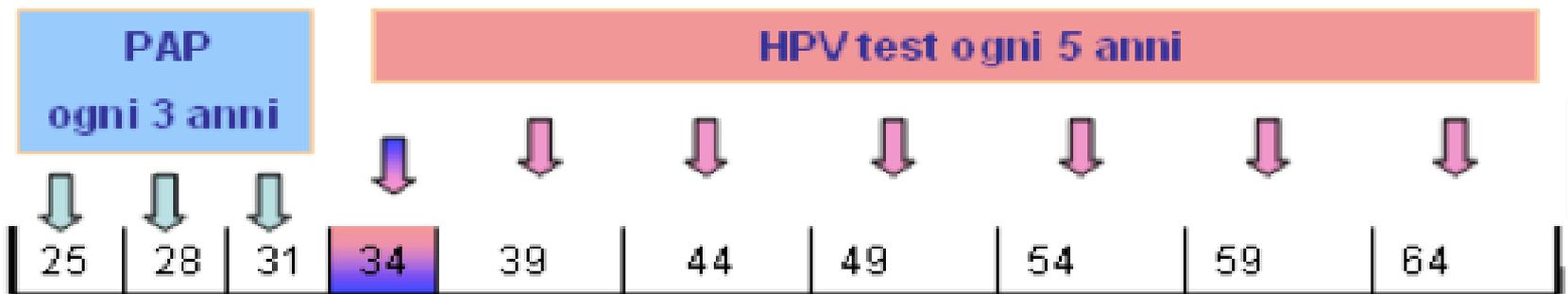
Età di inizio

- • Lo screening basato sul test HPV non deve iniziare prima dei 30/35 anni di età. Ci sono prove che sotto i 30 anni lo screening basato sul test HPV conduce a sovradiagnosi di CIN2 che sarebbero regredite spontaneamente, con il conseguente rischio di sovratrattamento. Inoltre qualche sovradiagnosi è plausibile anche tra 30 e 34 anni. Sotto questa età è raccomandato lo screening citologico

Infezioni genitali da HPV



MAI HPV TEST mai prima dei 30-35 anni



Co-testing con pap test

- • non esistono prove che il doppio test con citologia ed HPV sia più protettivo del solo test HPV come test primario benché, rispetto al solo test HPV, il doppio test comporti un incremento della sensibilità, peraltro non rilevante. Invece, la strategia con doppio test determina un sostanziale incremento dell'invio in colposcopia e minore VPP dello stesso. Per questo motivo, nel caso si utilizzi il test HPV come test primario, si raccomanda di non aggiungere la citologia in parallelo.

Cosa Cambia per il 2° Livello con l'HPV Test di Screening

- Aumenta l'adesione allo screening
- Aumenta la richiesta informativa da parte delle donne
- Aumenta il numero di colposcopie e biopsie
- Aumenta il numero dei trattamenti al I round

L'HPV DNA TEST SARA' LA NUOVA STRATEGIA DI SCREENING?

WORK IN PROGRESS

CONTINUE MODIFICHE PER CREARE DEI PROTOCOLLI IDEALI

NUOVE METODICHE (capacità dei test di identificare solo le lesioni evolutive?)

SPECIFICHE PER LE DONNE CHE ARRIVERANNO ALLA SCREENING GIA' VACCINATE

Possibilità di estendere l'HPV test nella pop vaccinata anche a parture dai 25 ani di età

Nell futuro una quota troppo alta di pop non vaccinata rischia di creare un doppio percorso nel programma di screening con difficoltà di tipo organizzativo e maggiori costi

CONOSCIAMO ABBASTANZA

So, do we really know enough about HPV genotypes in our daily routine?

L'esito finale delle infezioni HPV correlate dipende dal ceppo, dal tipo di cellule infette, dalla risposta dell'ospite, dalla carica virale, dall'età della paziente, da deficit immunitari locali non completamente noti (fumo





Grazie per l'attenzione

