

Rimini, 11/02/2015

Dalla storia naturale dell'infezione da HPV ai motivi del cambiamento

Paolo Giorgi Rossi

Servizio Interaziendale di Epidemiologia, AUSL Reggio Emilia

Argomenti trattati

- Storia naturale del cancro della cervice uterina e HPV
- Prove dell'efficacia dello screening con HPV
- Raccomandazioni per lo screening con HPV
- Programma di riconversione RE-R

Conflitti d'interesse:

- Nell'ambito di un progetto di ricerca finalizzata sono in corso trattative per ottenere test reagenti a titolo gratuito o a costi ridotti con Roche, Hologic-GenProbe, Qiagen e Abbott. La proprietà dei dati dello studio sarà del Ministero della Salute.

L'infezione da HPV

- Ü E' la più comune delle infezioni a trasmissione sessuale e la trasmissione può avvenire anche tramite semplice contatto nell'area genitale.**
- Ü Sono ben documentate trasmissioni via bocca, unghie e ano.**
- Ü Il 50-80% dei soggetti sessualmente attivi si infetta nel corso della vita con un virus HPV e oltre il 50% si infetta con un tipo oncogeno**
- Ü La storia naturale dell'infezione è fortemente condizionata dall'equilibrio che si instaura fra ospite ed agente infettante**
- Ü L'infezione può regredire, persistere o progredire**
- Ü L'80% circa delle infezioni sono transitorie, asintomatiche e scompaiono spontaneamente.**
- Ü L'HPV è presente nel 99.7% dei cancro invasivi della cervice.**

*Baseman JG et al. J Clin Virol 2005; 32 Suppl 1; S16–24;
Brown DR et al. J Infect Dis 2005; 191: 182–92;
Bosch FX et al. J Natl Cancer Inst Monogr 2003; 3–13;*

HPV e rischio cancerogeno: 2011

Gruppo 1 (cancerogeni per l'uomo): 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 and 59.

Gruppo 2A (probabilmente cancerogeni per l'uomo): 68.

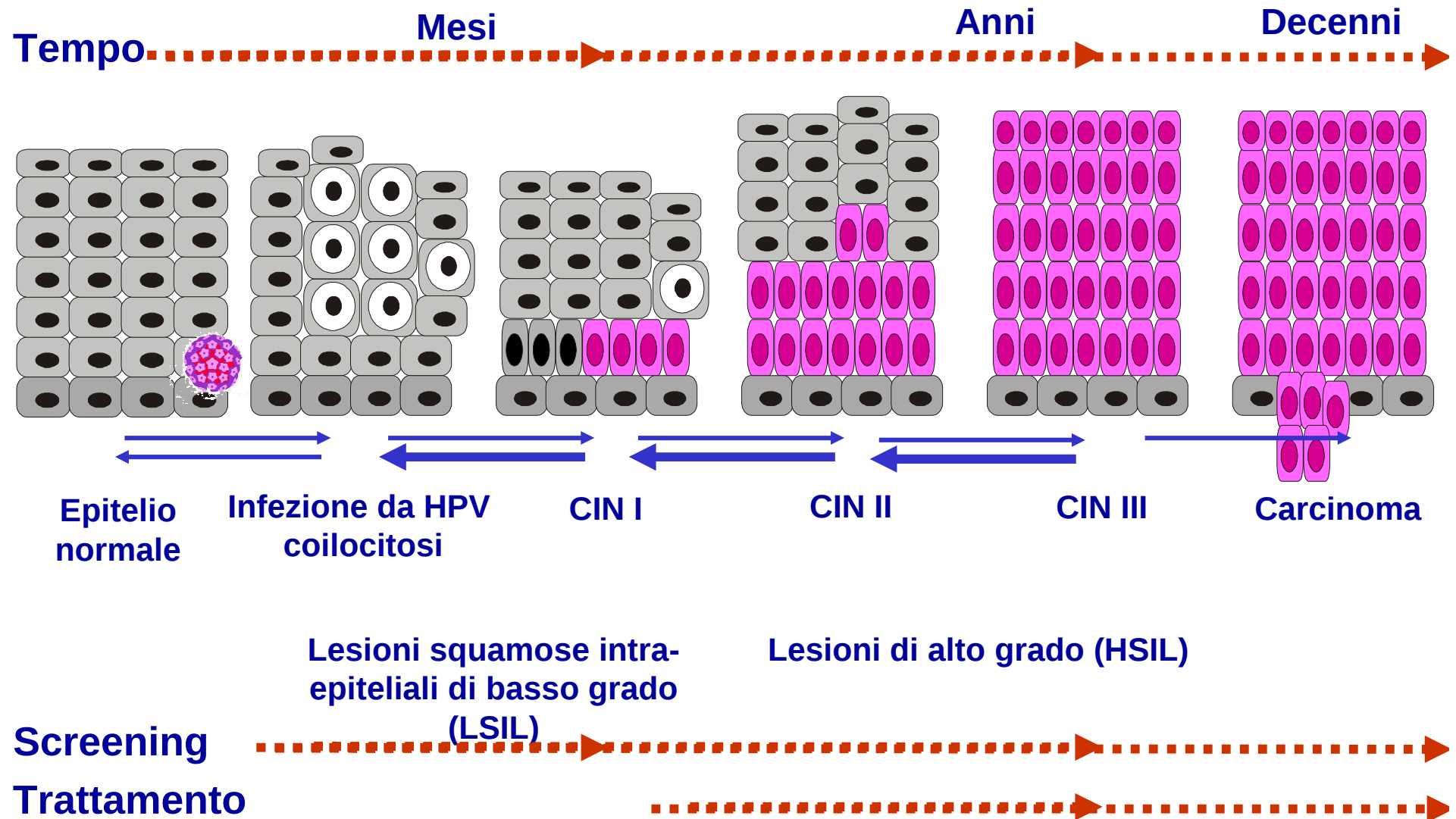
Gruppo 2B (possono essere cancerogeni per l'uomo): 26, 53, 66, 67, 70, 73, 82.

Gruppo 2B (possono essere cancerogeni per l'uomo su base filogenetica): 30, 34, 69, 85 and 97.

Gruppo 3 (non classificabili per la loro cancerogenicità nell'uomo): 6 and 11

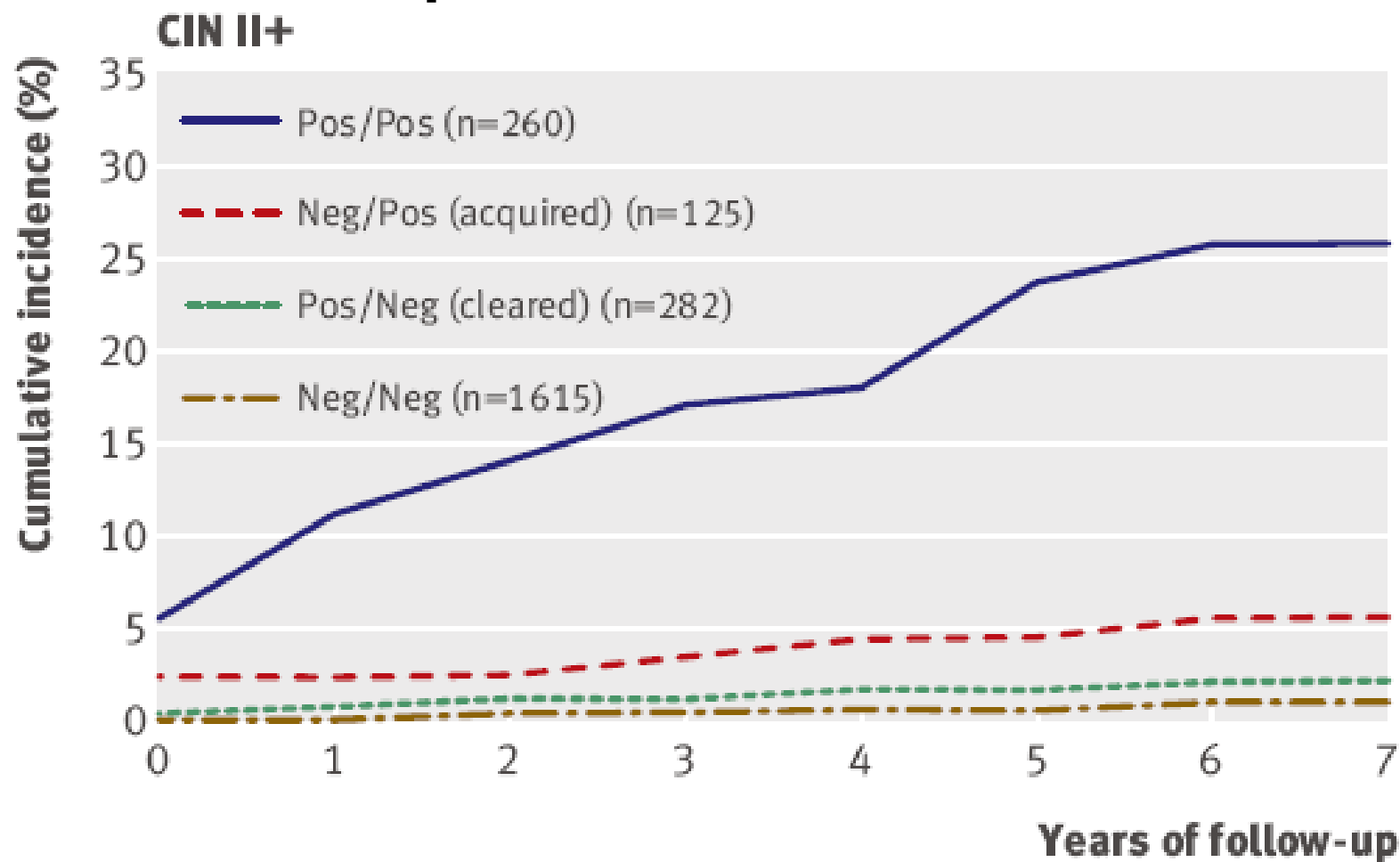
Fonte: Monografia 100B IARC 2011

Progressione della malattia

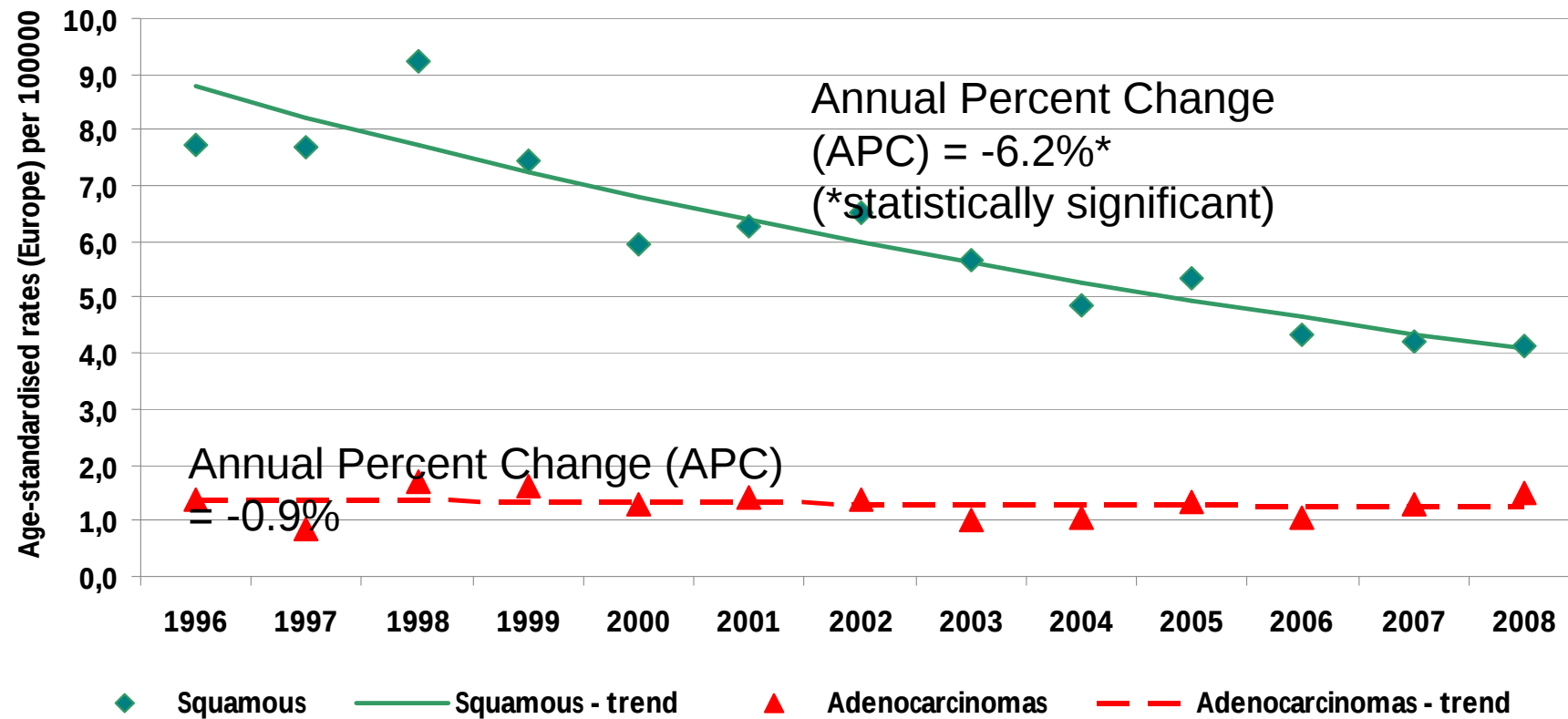


Quanto tempo intercorre fra infezione e lesione?

Incidenza cumulativa di CIN2+ per esito di test HPV ripetuti ad un anno



Emilia Romagna: impatto del programma organizzato di screening



Conclusioni

- ü Il carcinoma della cervice è un esito raro di un'infezione frequente**
- ü Il lungo tempo di latenza tra infezione da HPV ed insorgenza di Ca cervice consente la prevenzione secondaria attraverso lo screening, in particolare quello organizzato**

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 sé.
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

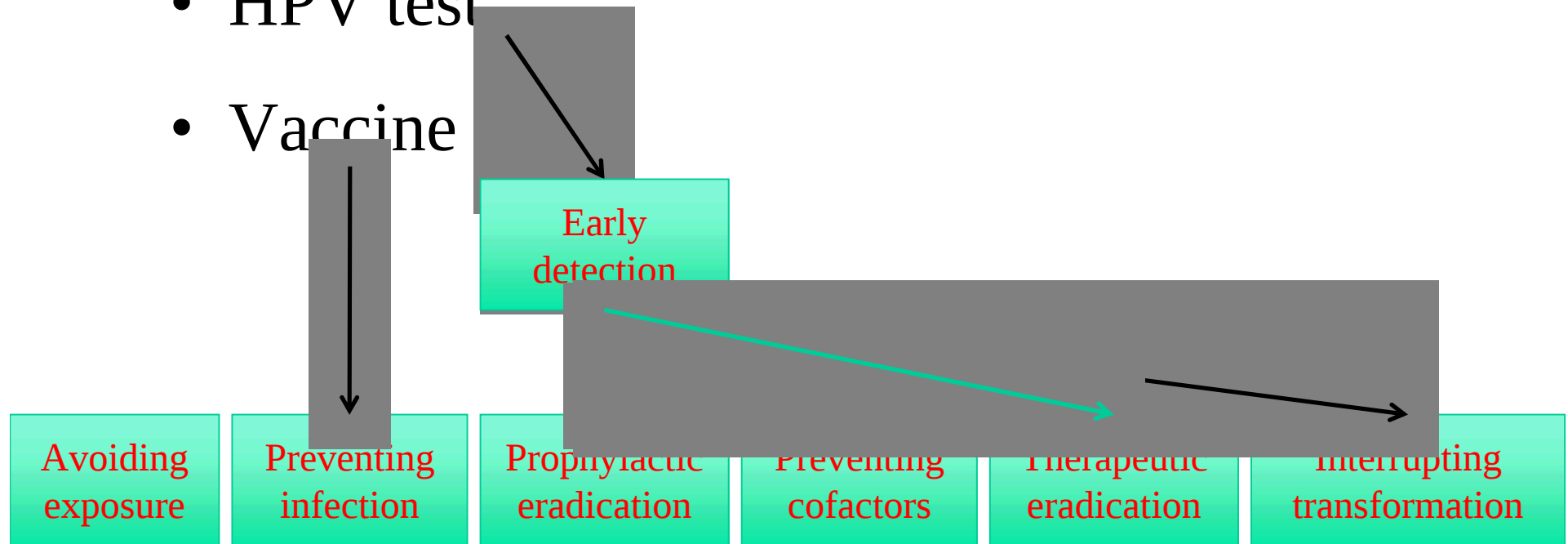
	Benefici	Danni
Reali	² Prevenzione del ca cervice	- Ø Ansia associata a test positivo - Ø Possibile stigmatizzazione delle positive ad un virus sessualmente trasmesso - Ø Discomfort per esami di approfondimento aggiuntivi e per trattamenti - Ø Sanguinamenti per trattamenti - Ø Aumento del rischio di complicanze in gravidanza: parti pretermine dovuti ai trattamenti
Surrogati	Anticipazione diagnostica del CIN3	Numero di invii in colposcopia

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.

Secondo le
LLGG 2006

3. Follow Post-colpo negativa

Secondo le
LLGG 2012

4. HPV come test primario seguito da triage citologico.

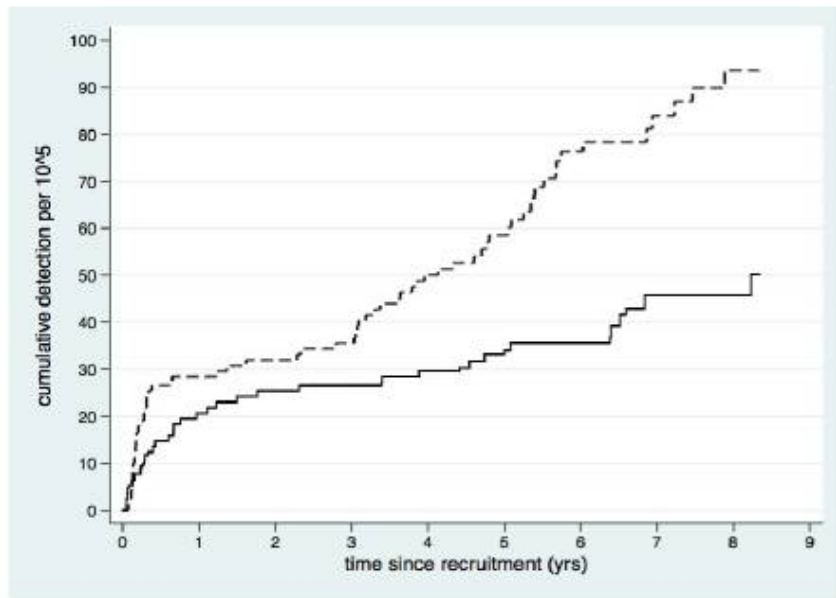
LLGG EU 2013?
Documento HTA 2012
Documento indirizzato
Ministero 2013

Il test HPV anticipa la diagnosi e non aumenta sovradiagnosi CIN3

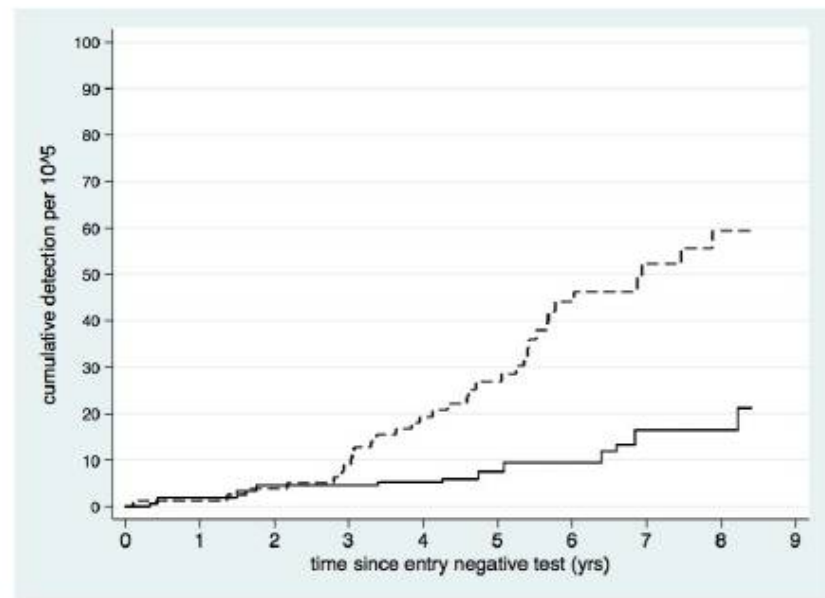
		screening di prevalenza			screening di incidenza		totale 2 round	
		N	CIN3+	DR relativa	CIN3+	DR relativa	CIN3+	DR relativa
Naucler 2007	HPV	6257	72	1,3 (0,9-1,9)	16	0,5 (0,3-1,0)	88	1,04
	citologia	6270	55		30		85	
Bulkmans 2007	HPV	8575	68	1,7 (1,1-2,5)	24	0,5 (0,3-0,7)	92	1,02
	citologia	8580	40		54		94	
Ronco 2010	HPV	34430	105	1.9 (1.4-2.8)	8	0.2 (0.1-0.5)	113	1,23
	citologia	34405	56		36		92	

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

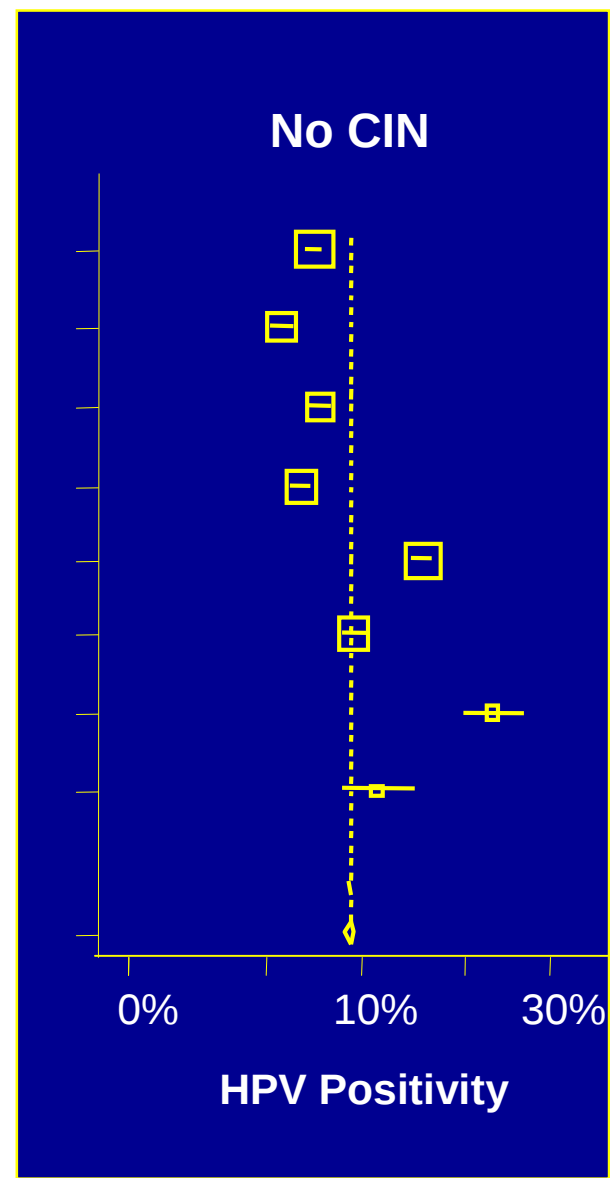
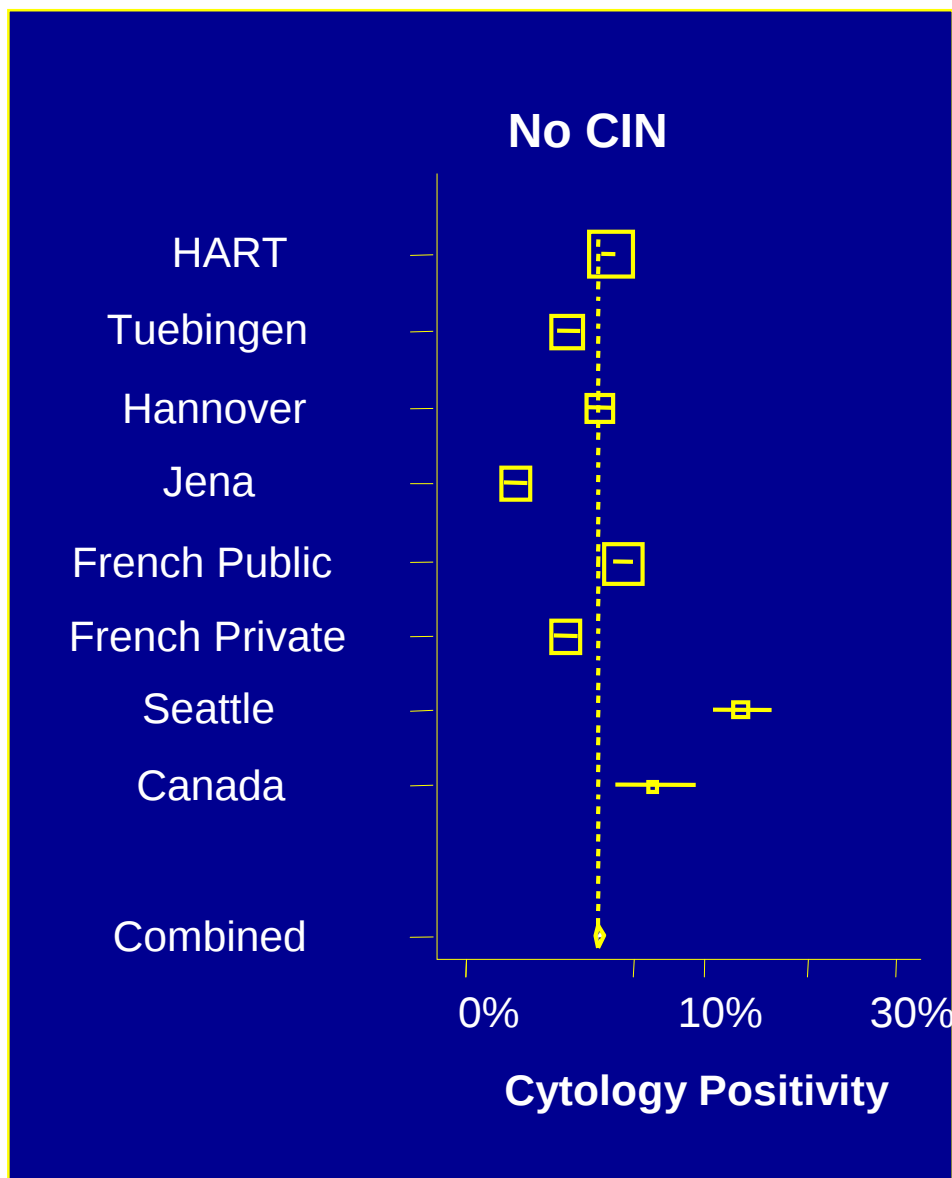


Solid lines: HPV group. Dotted lines: cytology group

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

Che protocollo per le HPV
positive?

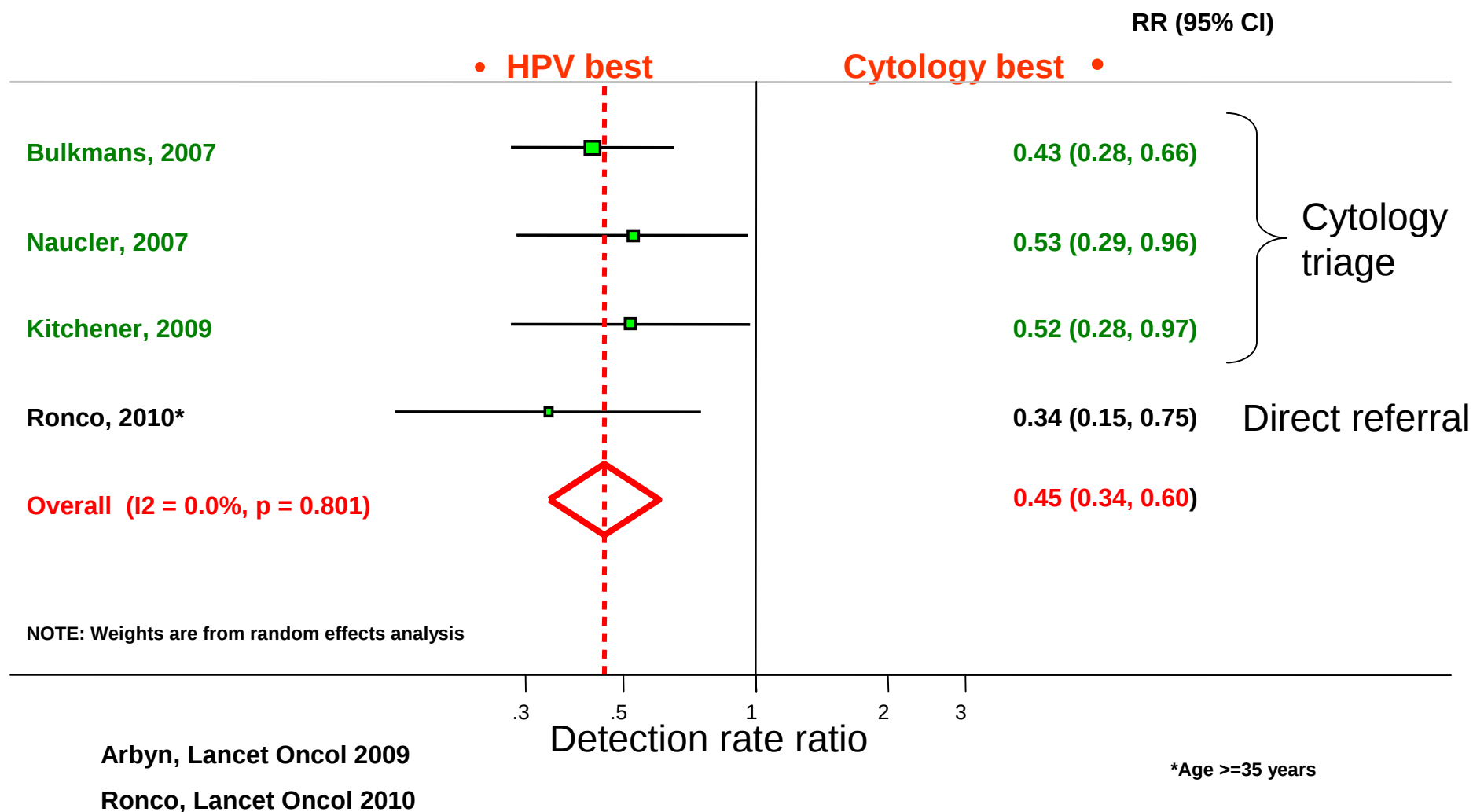
%positivi alla citologia e all'HPV: No CIN



HPV- vs cytology based screening

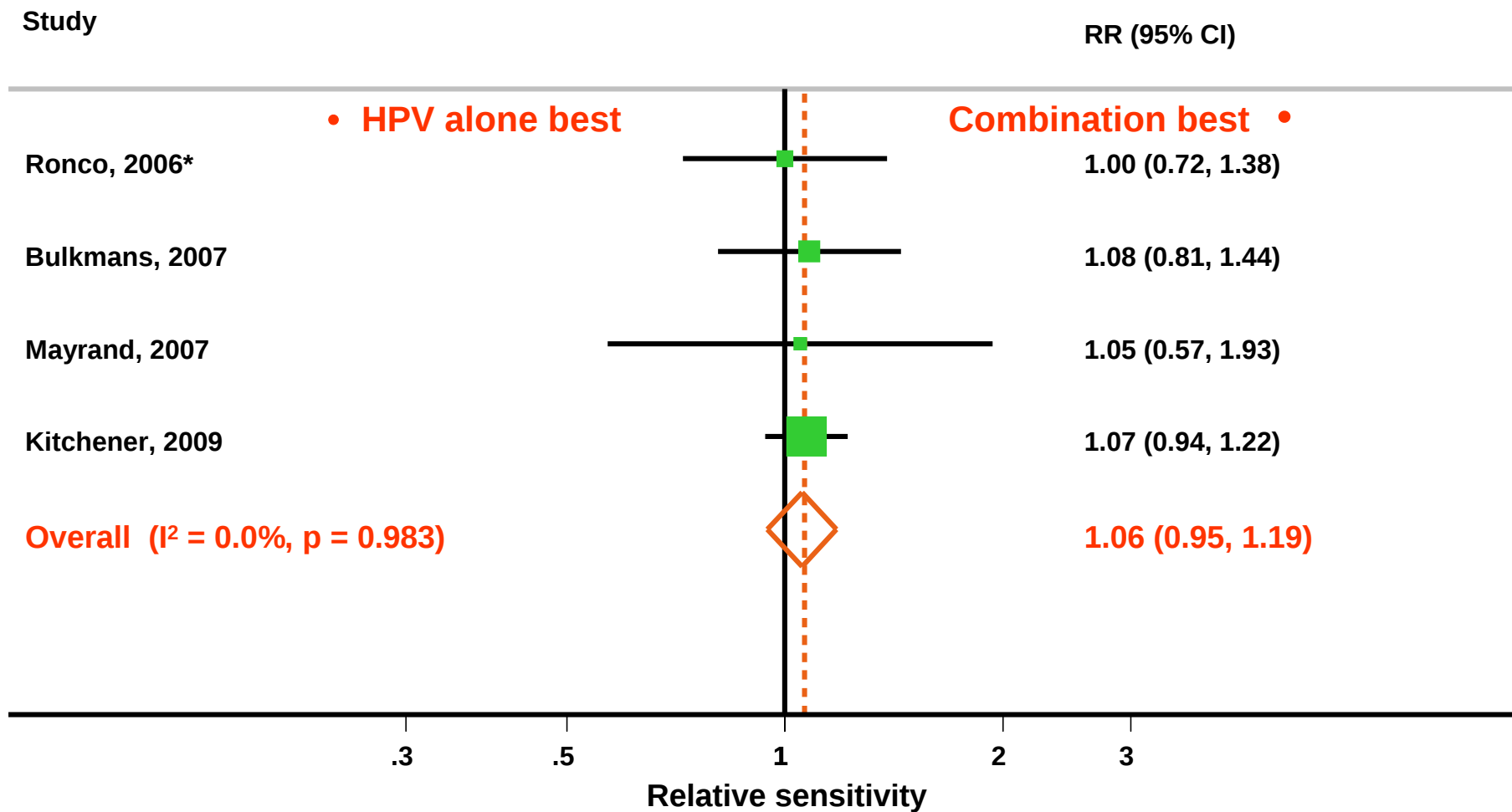
CIN3+ in 2nd round among in women with negative screen

ID test at baseline



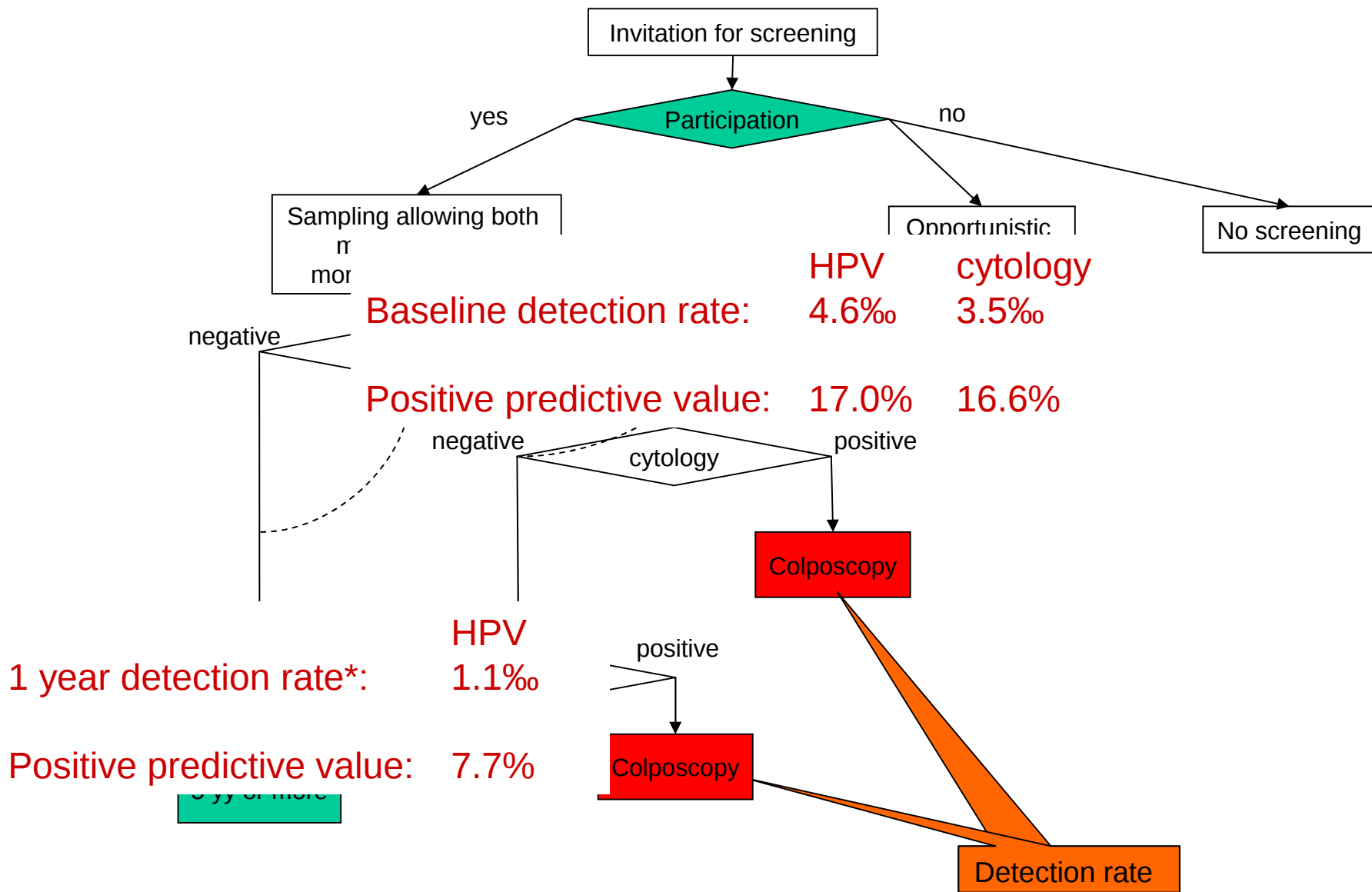
(HPV & cyto) vs HPV alone

Detection of CIN2+, 1st screening round

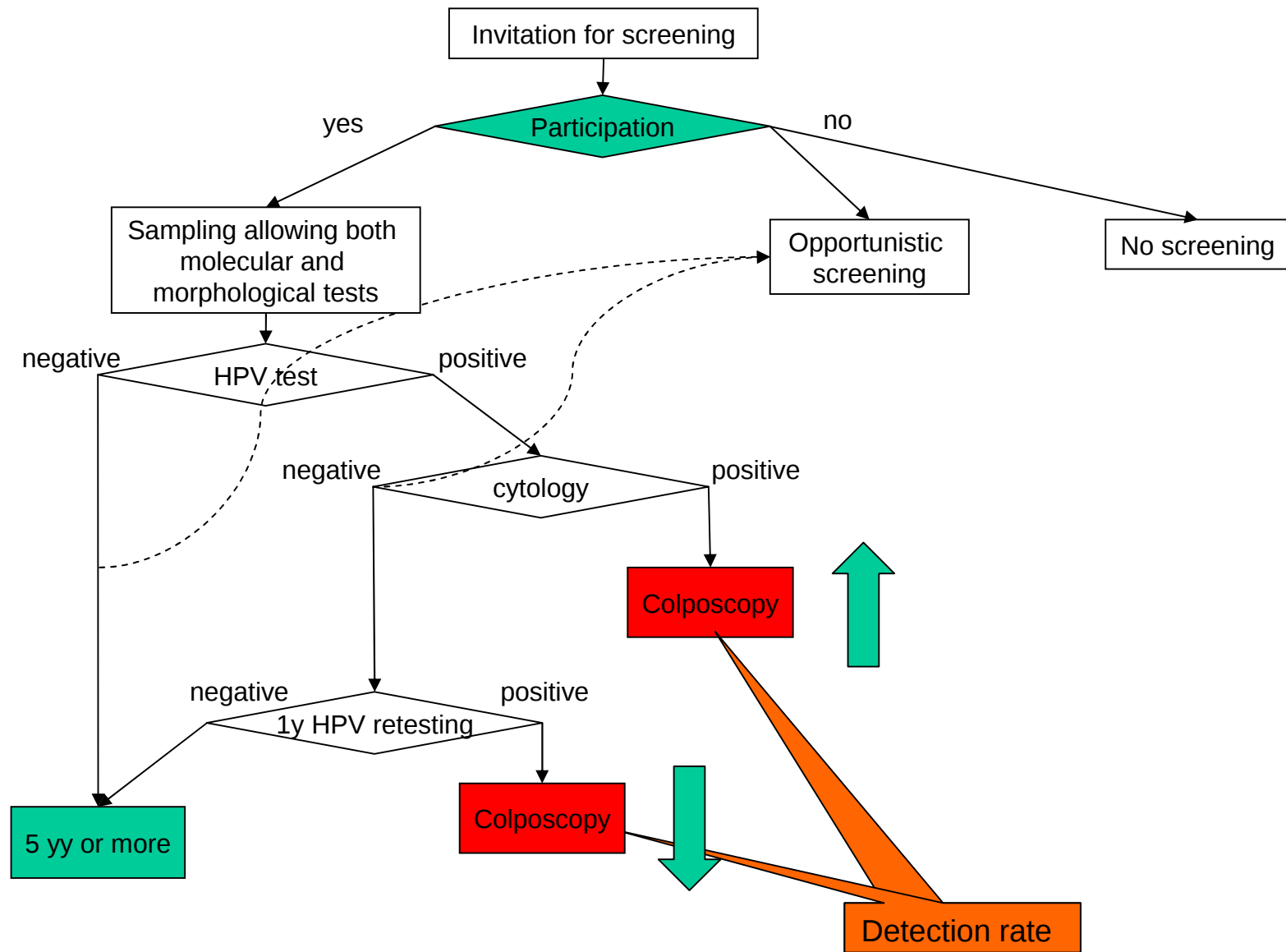


Arbyn, Lancet Oncol 2009

*Age ≥ 35 years



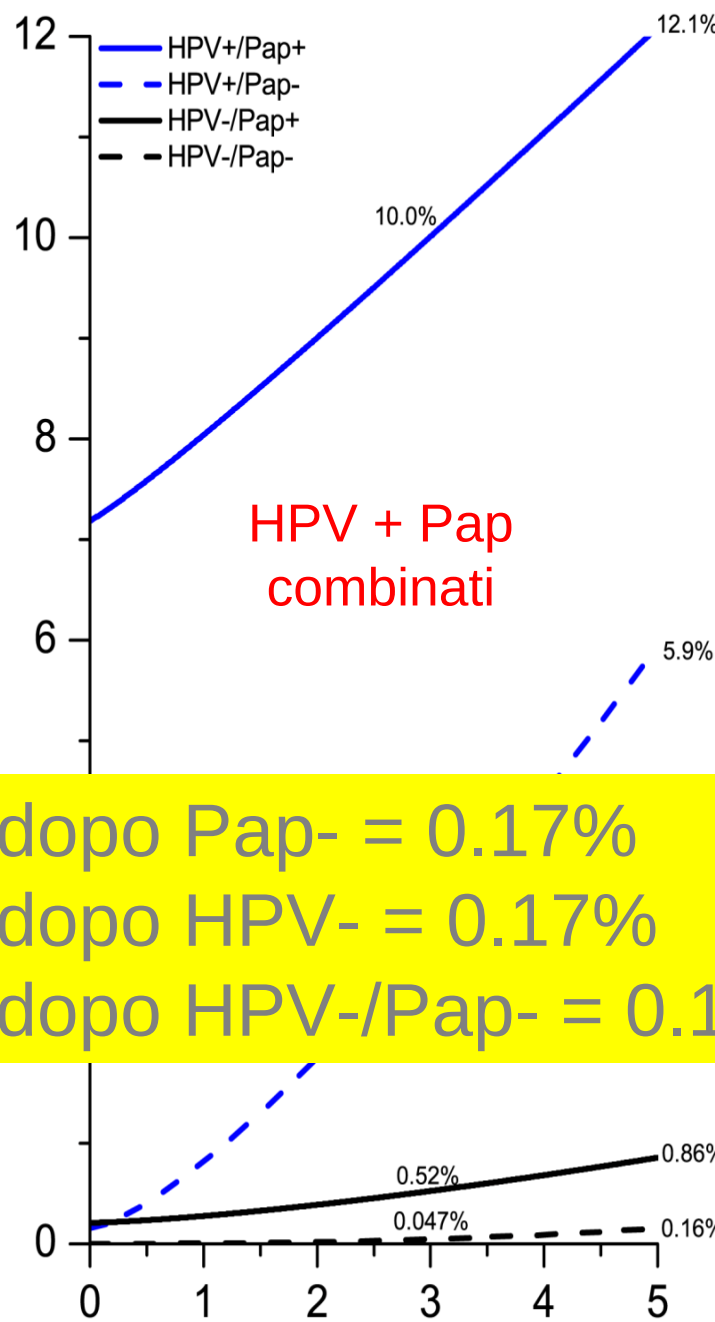
* On total screened women



Confronto degli indicatori di performance dello screening con HPV e con Pap test, Italia 2012

	HPV (variability: ratio 25 ° -75 °)	Citology (variability: ratio 25 ° -75 °)
Invio in colpo totale (per HPV baseline e a 1 anno)	4.3% (1.2)	2.6% (3.9)
Detection rate totale (per HPV baseline e a 1 anno)	5.7 ‰ (1.9)	3.5‰ (4.8)
PPV totale (per HPV baseline e a 1 anno)	13.9% (1.7)	16.6% (6.8)

Incidenza cumulativa per CIN3+



Rischio a 3 anni dopo Pap- = 0.17%
 Rischio a 5 anni dopo HPV- = 0.17%
 Rischio a 5 anni dopo HPV-/Pap- = 0.16%

Performance
nel
mondo
reale

Anni dall'arruolamento

Katki *et al.*, Lancet Oncol, 2011

Cosa fare nelle donne giovani?

NTCC STUDY

WOMEN AGE 25-34

DETECTION OF CIN 2 or 3 or AIS BY STUDY PERIOD

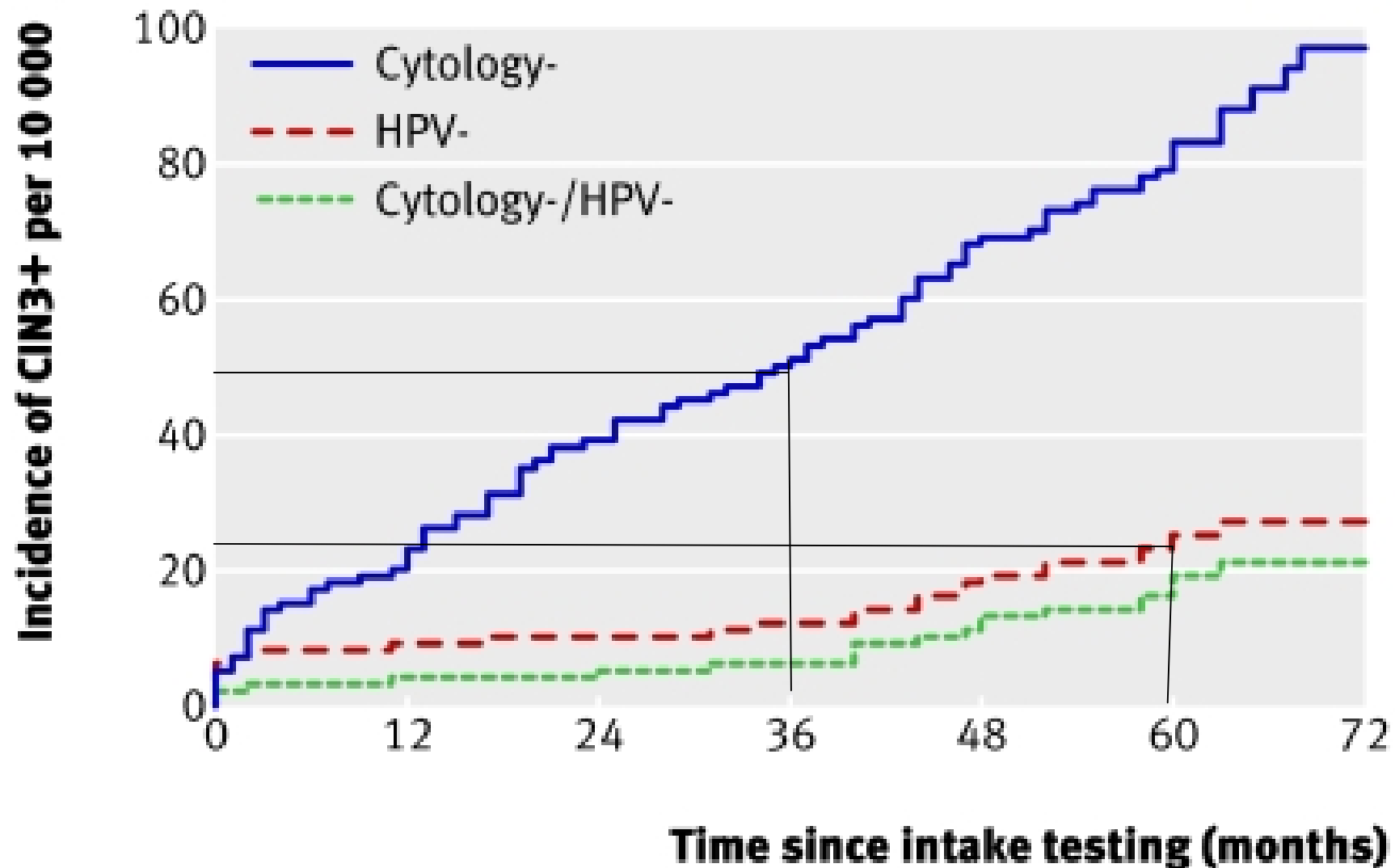
	Women enrolled (invited to round 2)	screening round1 N (%)	screening round2 N (%)	Total over both rounds N (%)
HPV group	12939 (12035)	193 (1.49%)	18 (0.15%)	211 (0.63%)
Cytology group	12596 (12350)	62 (0.49%)	31 (0.25%)	93 (0.74%)
<i>RR (95%CI)</i>		3.03 (2.28-4.03)	0.60 (0.33-1.06)	2.21 (1.73-2.81)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

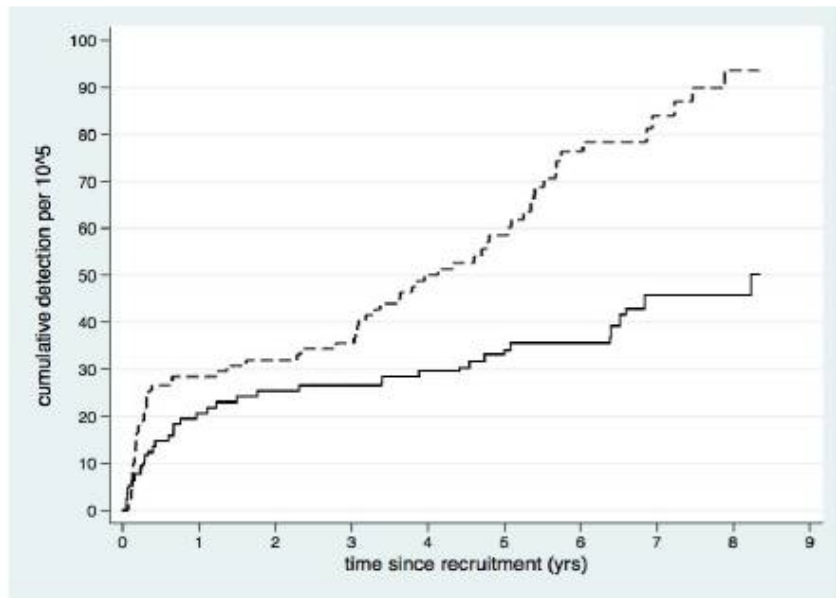
Che intervallo?

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

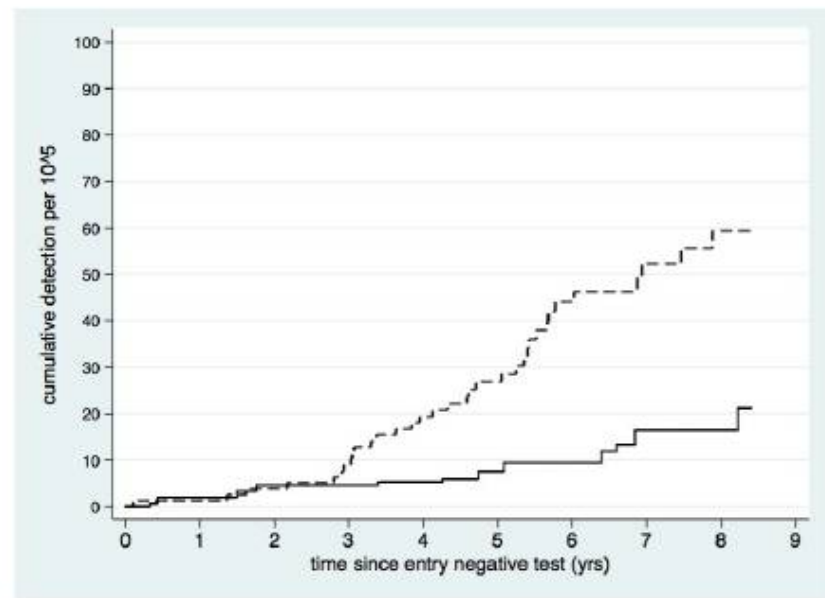


L'incidenza cumulativa di Ca invasivo dopo un HPV negativo a 5 anni è minore di quella 3 anni dopo un Pap negativo

A) All randomized women

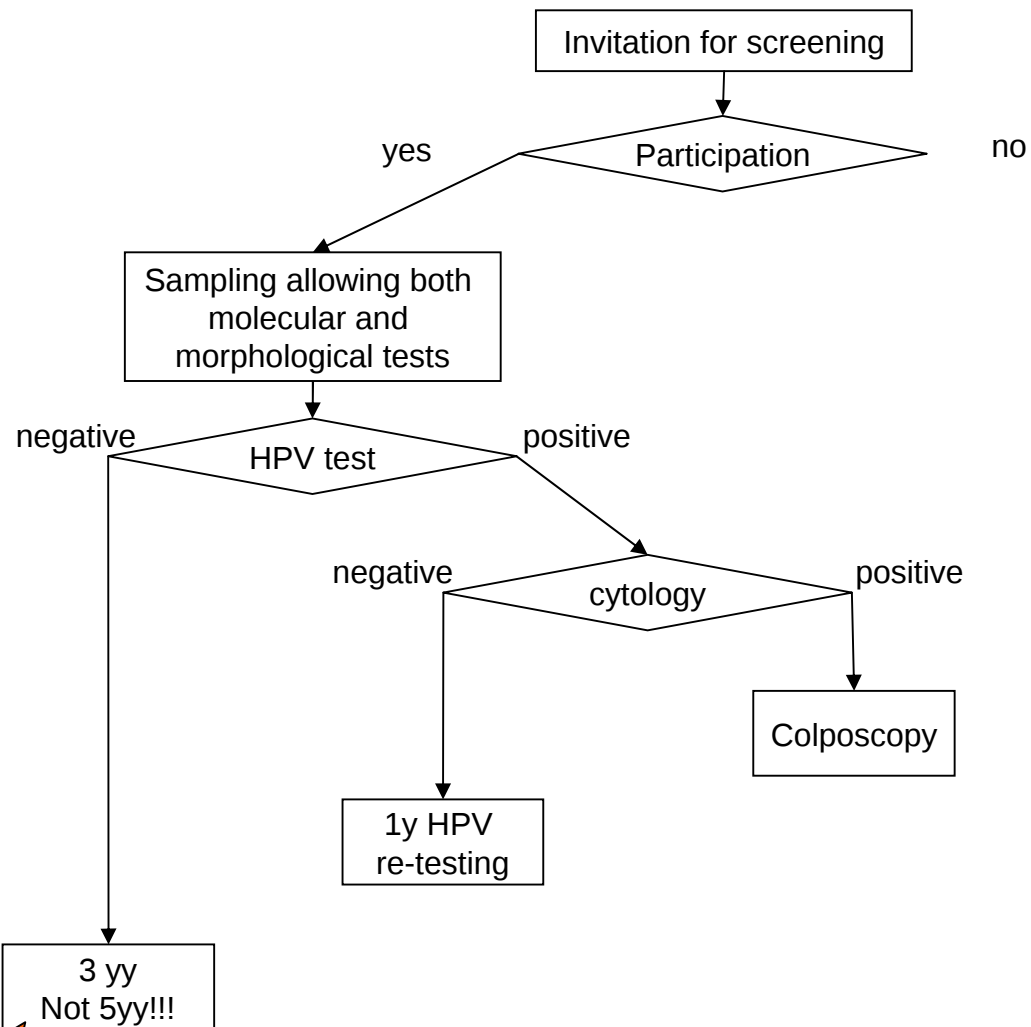


B) Women negative at entry test



Solid lines: HPV group. Dotted lines: cytology group

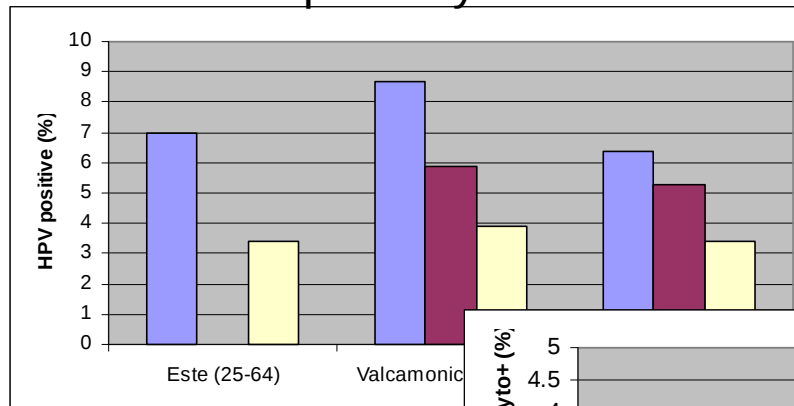
In panel (B) observations are censored 6 months after CIN2 or CIN3 detection, if any.



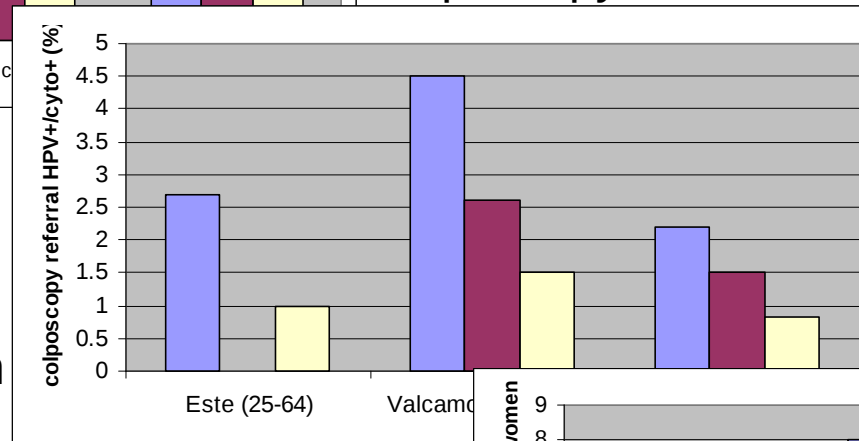
HPV prevalence
and detection rare
at following rounds

Second round baseline indicators for three programs: Este (N 5571),
Valcamonica (N5106), Perugia (6509)

HPV positivity rate



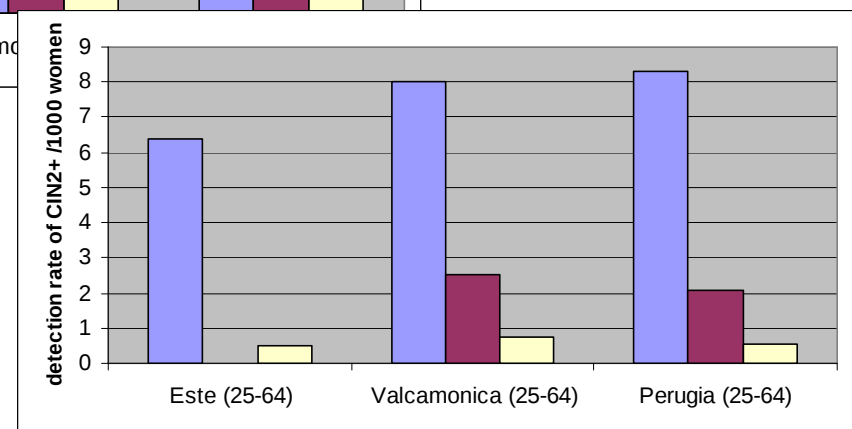
Colposcopy referral



HPV+/cyto+

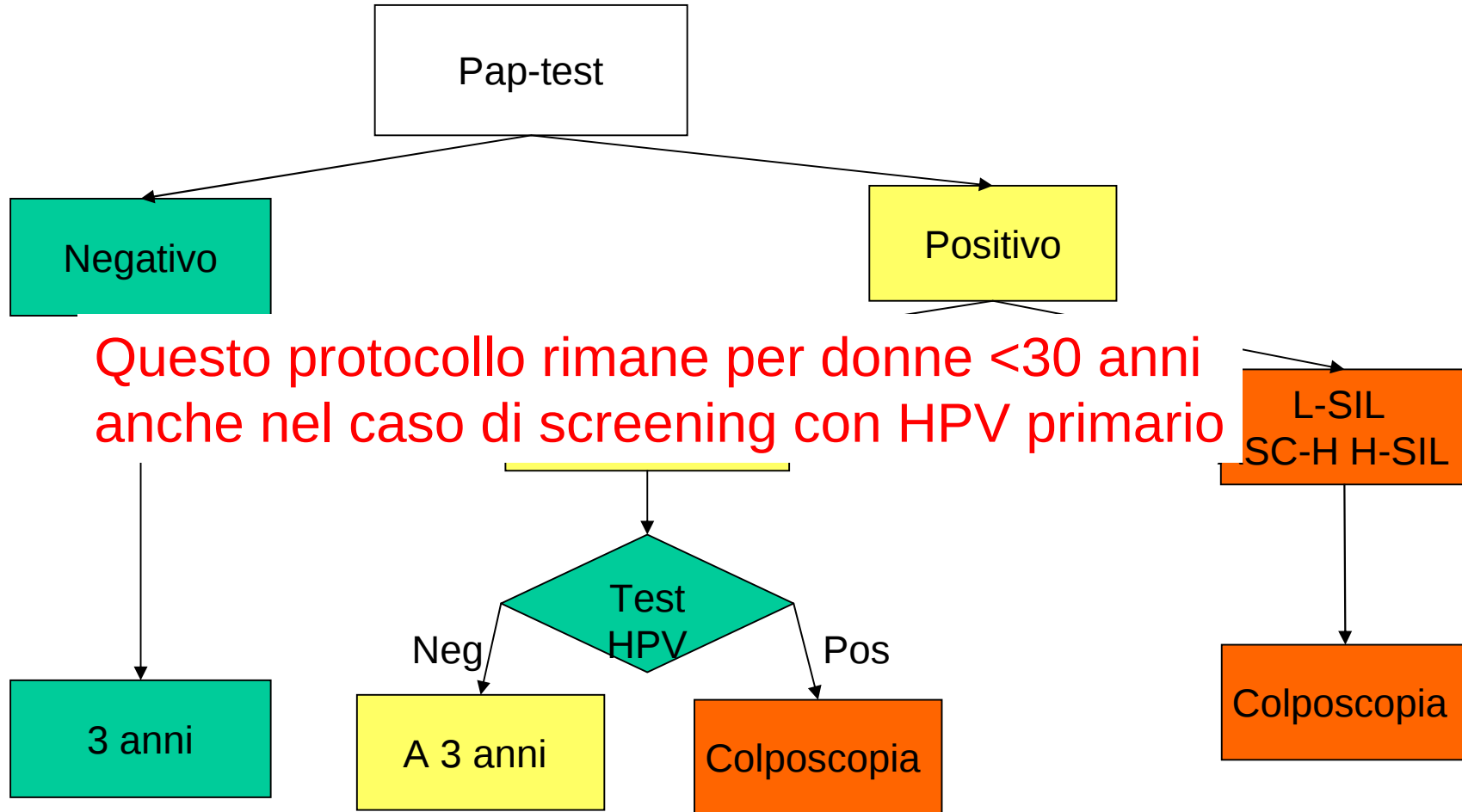
Detection rate

- I Round
- II Round all women
- II Round women previously HPVneg



ALGORITMO SCREENING CERVICE

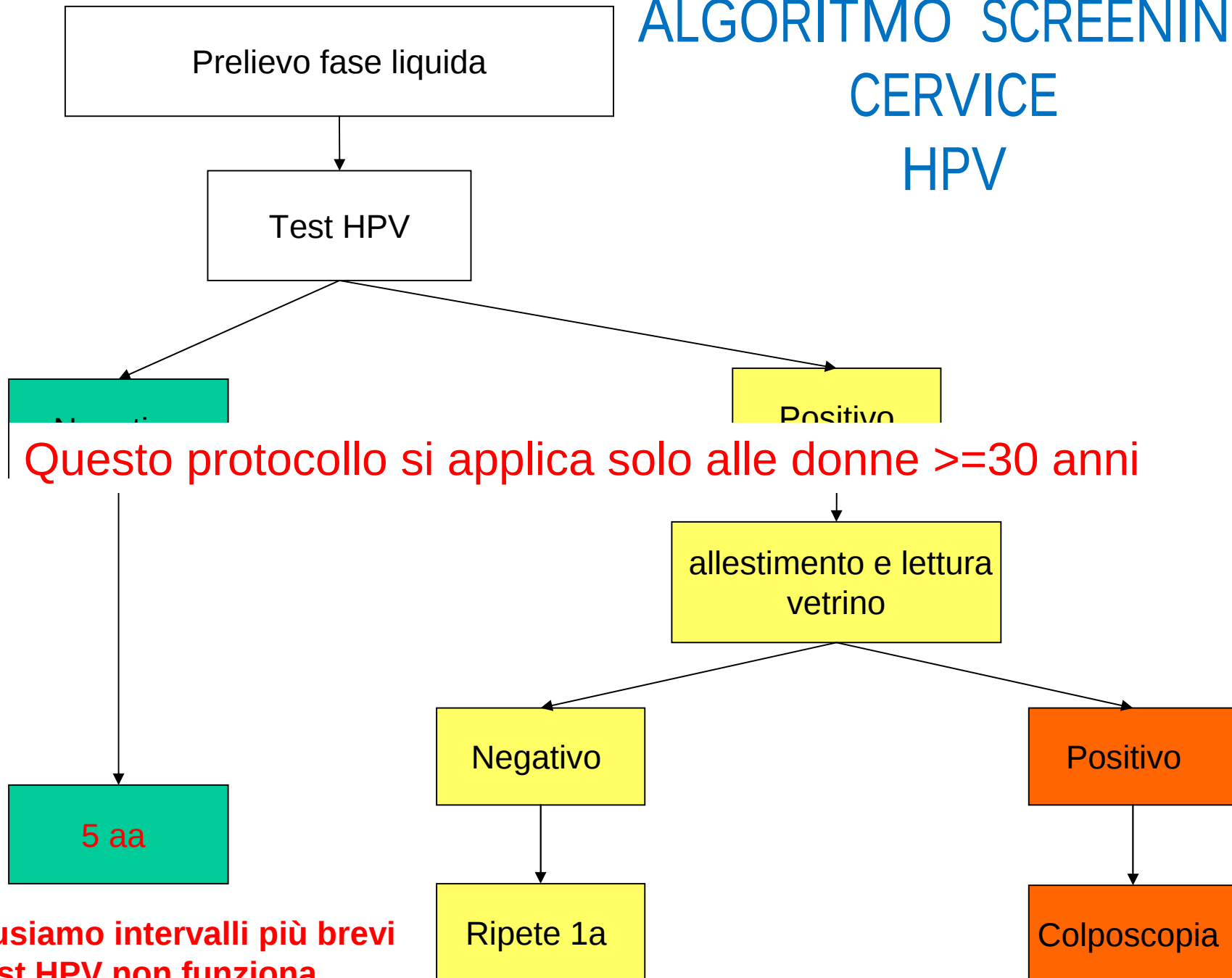
Pap test



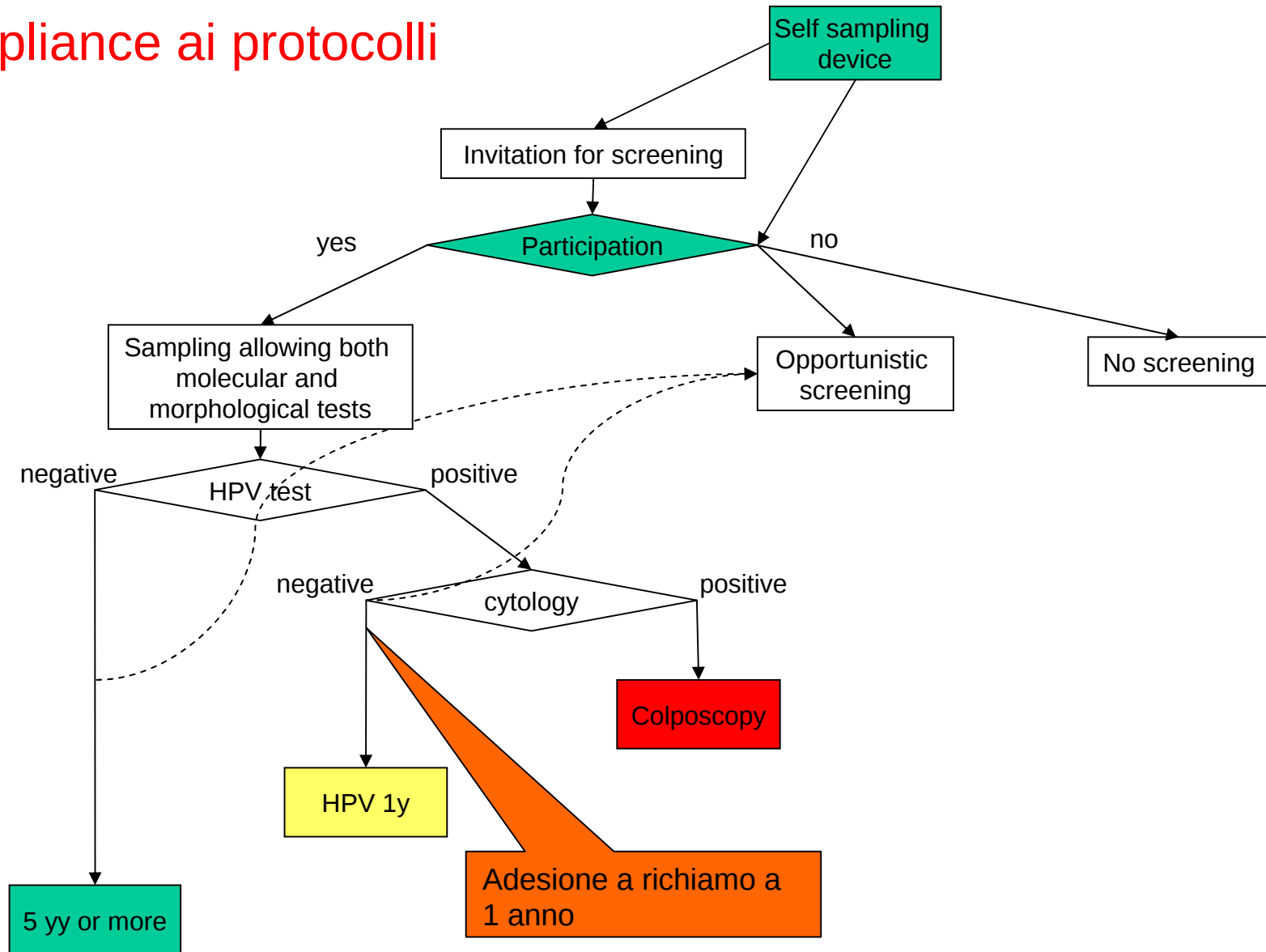
Questo protocollo rimane per donne <30 anni anche nel caso di screening con HPV primario

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

ALGORITMO SCREENING CERVICE HPV

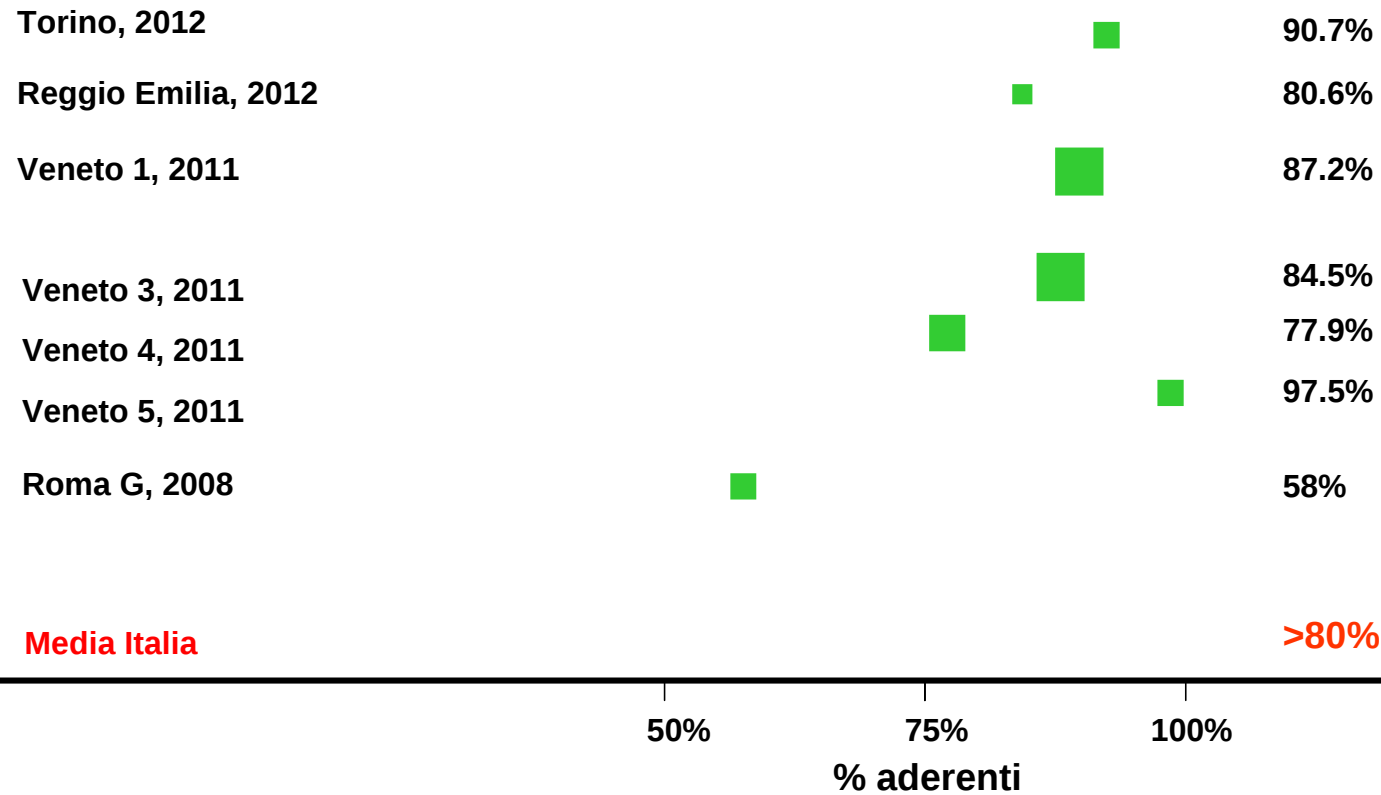


La compliance ai protocolli



Compliance al protocollo: Adesione richiamo HPV 1 anno

Pilota



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

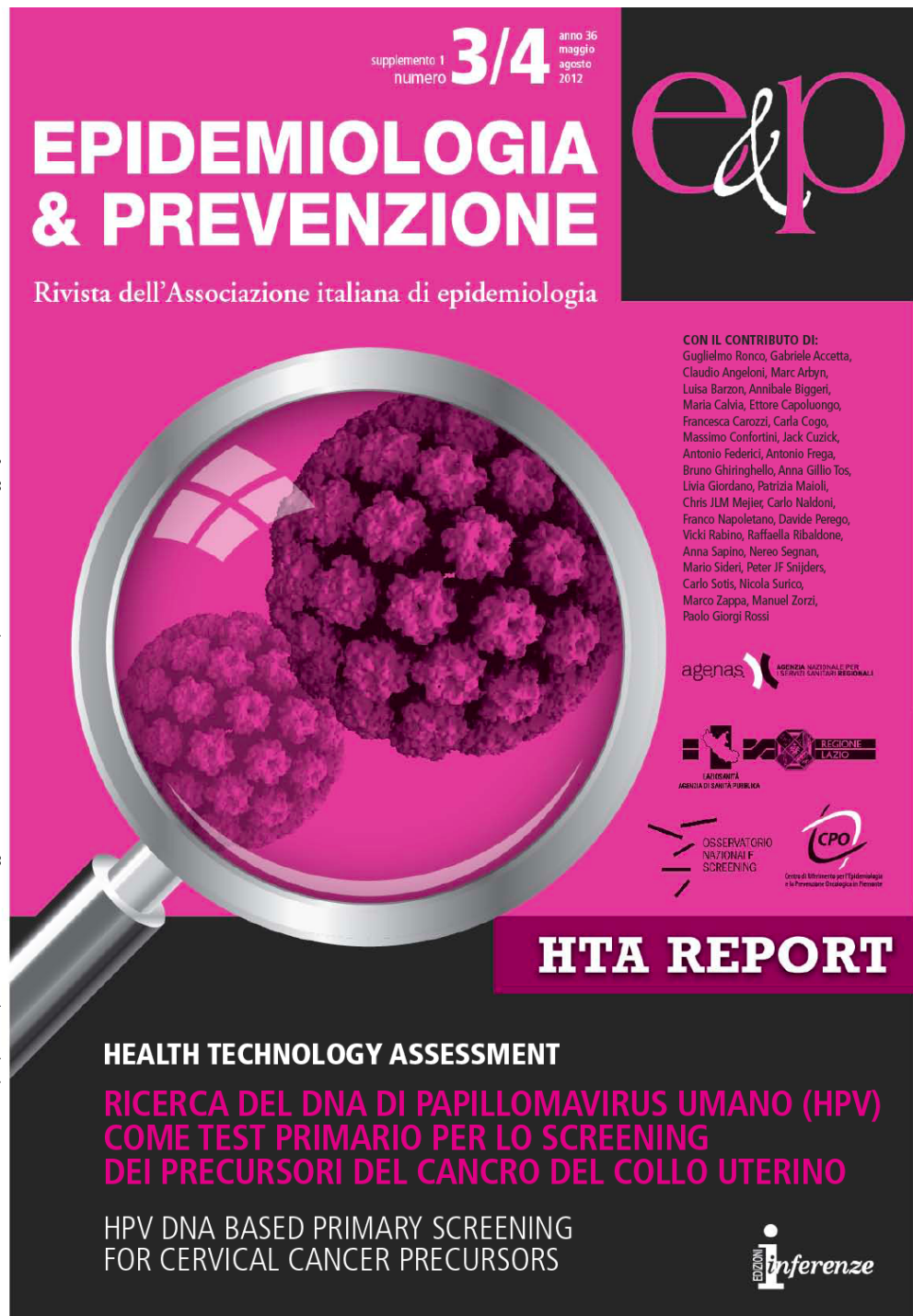
www.epiprev.it

Inferenze, via Ricciarelli 29, 20148 Milano. Poste Italiane spa - Sped. in abb. post. DL 353/2003 convertito in legge 27.02.04 n. 46 - art. 1, com. 1, DC 8 Milano - Una copia 13,50 euro ISSN 1120-9763 maggio-agosto 2012

supplemento 1 **3/4** anno 36
numero maggio
agosto 2012

EPIDEMIOLOGIA & PREVENZIONE

Rivista dell'Associazione italiana di epidemiologia



CON IL CONTRIBUTO DI:
Guglielmo Ronco, Gabriele Accetta,
Claudio Angeloni, Marc Arbyn,
Luisa Barzon, Annibale Biggeri,
Maria Calvia, Ettore Capoluongo,
Francesca Carozzi, Carla Cogo,
Massimo Confortini, Jack Cuzick,
Antonio Federici, Antonio Frega,
Bruno Ghiringhello, Anna Gillio Tos,
Livia Giordano, Patrizia Maioli,
Chris JLM Meijer, Carlo Naldoni,
Franco Napolitano, Davide Perego,
Vicki Rabino, Raffaella Ribaldone,
Anna Sapino, Nereo Segnan,
Mario Sideri, Peter JF Snijders,
Carlo Sotis, Nicola Surico,
Marco Zappa, Manuel Zorzi,
Paolo Giorgi Rossi

agenas AGENZIA NAZIONALE PER
I SERVIZI SANITARI REGIONALI

LA REGIONE
LAZIO

LA REGIONE
LAZIO

OSSEVATORIO
NAZIONALE
SCREENING

CPO
Centro di riferimento per l'Epidemiologia
e la Prevenzione Strategica e l'Intervento

HTA REPORT

HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT

RICERCA DEL DNA DI PAPILLOMAVIRUS UMANO (HPV) COME TEST PRIMARIO PER LO SCREENING DEI PRECURSORI DEL CANCRO DEL COLLO UTERINO

HPV DNA BASED PRIMARY SCREENING
FOR CERVICAL CANCER PRECURSORS

EDIZIONE **i**nferenze

Programma di transizione RE-R

	Fasce età	Tipo di test	Donne da invitare per anno				
			attuale	1 ° anno	2 ° anno	3 ° anno	4 ° anno
situazione attuale	25-64	Pap test	420.620				
1 ° anno	50-64	HPV		156.803			
round	30-49	Pap test		220.992			
transizione	25-29	Pap test		44.928			
2 ° anno	46-64	HPV			211.378		
round	30-45	Pap test			168.061		
transizione	25-29	Pap test			45.500		
3 ° anno	41-64	HPV				280.163	
round	30-40	Pap test				101.575	
transizione	25-29	Pap test				45.811	
4 ° anno	30-64	HPV					247.339
	25-29	Pap test					46.542
		Totale	420.620	422.723	424.939	427.549	293.881

Dati RE-R

Carichi di lavoro per anno e per tipo di prestazione

	Anno solo Pap test	Round di transizione PAP test/HPV test			1 ° Round di solo HPV test (media)	2 ° Round di solo HPV test (media)
Carichi lavoro	2014	2015	2016	2017	2018- 2022	2023- 2027
Inviti	577.680	576.899	578.665	580.640	369.348	363.247
HPV		101.922	145.713	197.084	164.059	155.853
Pap test	294.072	196.012	164.649	127.190	54.572	50.731
colposcopie	19.849	18.365	15.611	14.795	8.928	7.070

La riduzione del carico di colposcopie è in gran parte dovuta:

1. applicazione del nuovo protocollo di gestione delle donne positive (HPV o Cito) con approfondimenti di II livello negativi
2. Uso HPV nel follow up post trattamento.
3. Uso triage HPV dell'ASC-US nelle <30 anni

Dati RE-R

Carichi di lavoro per anno e per tipo di prestazione

	solo Pap	I anno transizione	II anno transizione	III anno transizione	I anno solo HPV
inviti	577680	577542	579300	581291	393611
HPV	0	84056	119731	164027	158740
Pap test	283246	197579	162112	117980	31341
pap triage		5043	7184	9842	9524
colpo triage		1513	2155	2952	2857
donne a colpo pap	9022	6294	5164	3758	998
HPV rip		0	3530	5029	6889
colpo da HPV++		0	1765	2514	3445
colpo FU cito	10827	10827	7552	6197	4510
FU HPV+cito			3329	8625	12027
colpo FU HPV				454	1176

La riduzione del carico di colposcopie è in gran parte dovuta:

1. applicazione del nuovo protocollo di gestione delle donne positive (HPV o Cito) con approfondimenti di II livello negativi
2. Uso HPV nel follow up post trattamento.
3. Uso triage HPV dell'ASC-US nelle <30 anni

Dati RE-R

Fase di transizione

- HPV e citologia di triage centralizzati in tre laboratori (uno per area vasta), su fase liquida
- Donne <50 nel primo anno, <45 nel secondo e <40 nel terzo rimangono con modalità attuali (tipo vetrino e centro di lettura)

Modello a regime

- Tutti i prelievi in fase liquida
- Tutti gli HPV e citologie di triage centralizzate nei laboratori di area vasta
- Citologie <30 anni centralizzate in laboratori di area vasta.

Grazie per l'attenzione

Paolo.giorgirossi@ausl.re.it

Conclusioni: HTA report italiano

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

aumento di effetti indesiderati, qualora presente, è comunque limitato

HTA report italiano: il protocollo

- No invio diretto in colposcopia, ma **triage**. Il metodo attualmente raccomandabile è la **citologia**.
- L'intervallo di screening dopo un test HPV primario negativo deve essere di **almeno 5 anni**.
- Lo screening basato sul test HPV non deve iniziare prima dei 30/35 anni di età.
- Solo test per il DNA di HPV oncogeni **validati clinicamente**.
- **Non aggiungere la citologia in parallelo.**

HTA report italiano: Costo e valutazione economica

- I **costi** complessivi dello screening basato sul test HPV ogni 5 anni sono **inferiori** a quelli di uno screening citologico convenzionale ogni 3 anni.
- Il costo per singolo round è leggermente superiore.

Conclusioni: HTA report italiano

Aspetti organizzativi

Citologia e test HPV devono essere **centralizzati**: maggiore qualità
minori costi

Si raccomanda l'esecuzione del test HPV in un **numero limitato di laboratori** di riferimento, anche a scopo di **monitoraggio** e valutazione **dell'attività spontanea**.

Lo screening con il test HPV implica **problemi organizzativi** legati alla necessità di **triage**, alla **complessità dei protocolli** ed alla **riconversione** delle attività di lettura della **citologia**.

Conclusioni: HTA report italiano

Impatto sociale, etico e legale

La **comunicazione dell'esito** del test HPV alle donne, in particolare se **positive**, è un ulteriore punto cruciale per ridurre, oltre all'impatto emotivo, i possibili rischi sia che la donna ricorra a **modalità inappropriate di gestione** sia di **perdita al follow-up**.

Lo sforzo maggiore deve essere orientato alla **formazione** sia degli **operatori sanitari interni** all'organizzazione del programma, sia delle **componenti esterne**, in particolare ginecologi privati e medici di medicina generale.