La sorveglianza epidemiologica dello screening dei tumori del collo dell'utero nella Regione Emilia Romagna e le prospettive di studio
Seminario di studio
Bologna 25 Marzo 2013

Significato e modalità di triage nello screening con HPV test

Massimo Confortini
ISPO Firenze

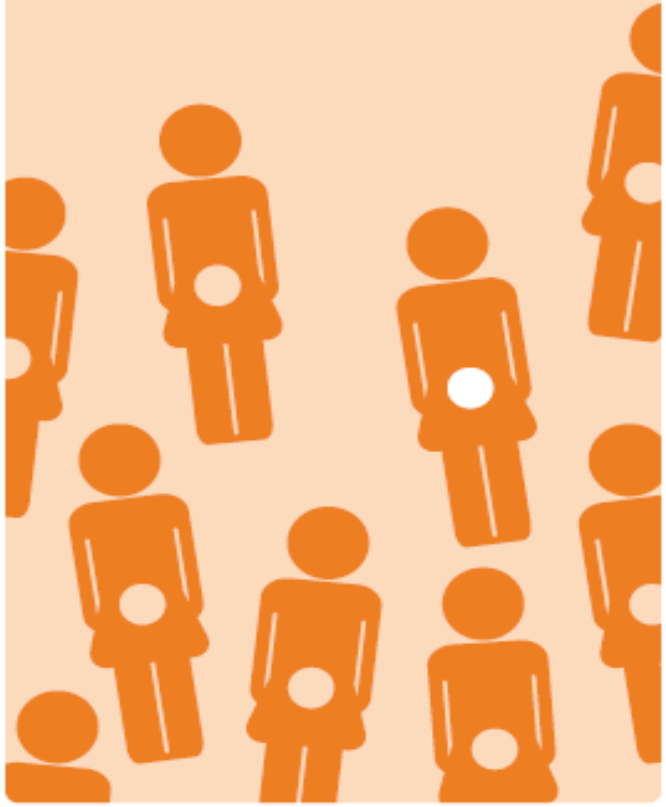
Istituto Toscano Tumori

ISTITUTO PER LO STUDIO E LA PREVENZIONE ONCOLOGICA

GISCi

Gruppo Italiano Screening del Carcinoma

RACCOMANDAZIONI SUL TEST HR-HPV COME TEST DI SCREENING PRIMARIO E RIVISITAZIONE DEL RUOLO DEL PAP TEST



Risultati degli studi sperimentali di efficacia , sull'utilizzo del test HPV nello screening primario

Il test HPV ha una sensibilità nettamente superiore rispetto al Pap test sia nelle donne di età compresa tra i 25 ed i 34 anni che in quelle di età superiore ma una più bassa specificità che comporterebbe con l'invio diretto in colposcopia dei casi HPV positivi un aumento elevato di colposcopie ed una diminuzione del valore predittivo positivo del test di primo livello.

GISCi

Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma

Quale strategia?

	Endpoint CIN2+				Endpoint CIN3+			
	Detection rate per 1000	Relative sensitivity (95% CI)	PPV %	Relative PPV (95% CI)	Detection rate per 1000	Relative sensitivity (95% CI)	PPV%	Relative PPV (95% CI)
xperimental arm								
Liquid-based cytology ≥ASCUS or HPV ≥1 pg/mL	4.49	1.47 (1.03 to 2.09)	4.5	0.40 (0.23 to 0.66)	2.33	1.25 (0.78 to 2.01)	2.3	0.34 (0.21 to 0.54)
Liquid-based cytology ≥ASCUS	3.23	1.06 (0.72 to 1.55)	6.5	0.57 (0.39 to 0.82)	1.86	1.00 (0.61 to 1.64)	3.7	0.54 (0.33 to 0.87)
Liquid-based cytology ≥LSIL	2.39	0.78 (0.52 to 1.18)	12.7	1.11 (0.75 to 1.64)	1.50	0.80 (0.48 to 1.36)	7.9	1.14 (0.69 to 1.90)
nvio diretto	4.37	1.43 (1.00 to 2.04)†	6.6	0.58 (0.33 to 0.98)	2.27	1.22 (0.76 to 1.96)	3.5	0.50 (0.32 to 0.79)
HPV ≥1 pg/mL	4.25	1.41 (0.98 to 2.01)	8.5	0.75 (0.45 to 1.27)	2.21	1.19 (0.74 to 1.92)	4.4	0.63 (0.40 to 1.00)‡
riage citologico cytology ≥ASCUS and HPV ≥1 pg/mL	3.11	1.02 (0.69 to 1.50)	18.8	1.66 (1.16 to 2.36)	1.80	0.96 (0.58 to 1.59)	10.9	1.57 (0.97 to 2.54)
onventional arm								
Conventional cytology ≥ASCUS	3.06	1.00 (referent)	11.4	1.00 (referent)	1.86	1.00 (referent)	6.9	1.00 (referent)
Conventional cytology ≥LSIL	2.52	0.82 (0.69 to 0.95)	21.4	1.88 (1.60 to 2.06)	1.56	0.84 (0.66 to 0.95)	13.3	1.92 (1.53 to 2.13)

Il nuovo algoritmo

1. **L'introduzione di un test filtro fra HPV e colposcopia permette di riportare su valori accettabili la specificità.**
2. **La logica è quella di rovesciare l'attuale algoritmo Pap Test-Test HPV-Colposcopia eseguendo prima il test più sensibile (test HPV) e successivamente il test più specifico (Pap Test).**
3. **Allo stato attuale questa è l'ipotesi più percorribile in attesa di dati più certi su numerosi biomarcatori molecolari di specificità (genotipizzazione, Proteina p16, oversepressione di oncogeni).**

GISCi

Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma

Il nuovo algoritmo

Questo algoritmo permette di stratificare la popolazione di screening in tre fasce:

1. **popolazione a bassissimo rischio di patologia (donne con test HPV negativo),**
2. **popolazione ad alto rischio di patologia (donne con test HPV positivo e diagnosi citologia di anormalità (ASC-US o più grave) da inviare a colposcopia,**
3. **popolazione a medio rischio di patologia (donne con HPV positivo e citologia negativa) da inviare a ripetizione del test HPV ad un anno.**

GISCi

Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma

Risultati degli studi sperimentali di efficacia , sull'utilizzo del test HPV nello screening primario

Lo studio italiano NTCC ha inoltre dimostrato che la sovradiagnosi nelle donne al di sopra dei 35 anni è modesta. Nelle donne fra i 25 e i 35 anni, la sovradiagnosi è stata invece cospicua, in particolare quando si è adottato un protocollo con invio diretto in colposcopia per tutte le donne HPV positive

GISCi

Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma

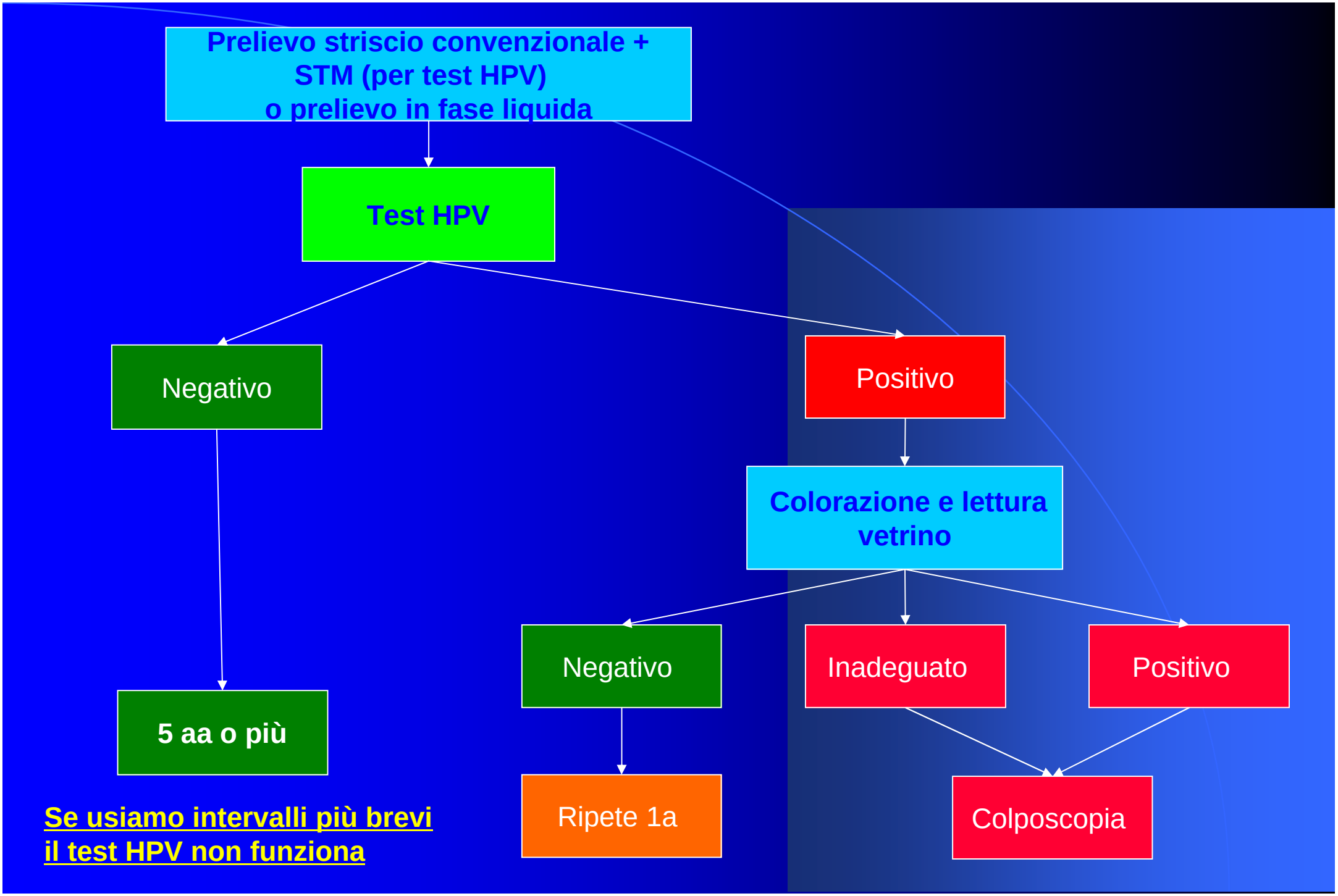
HTA report italiano: Luglio 2012. Contiene un'anticipazione ufficiale delle LLGG EU (non ancora pubblicate) per l'HPV primario

www.epiprev.it

Elementi essenziali protocollo

Gestione donne HPV positive

- **Le donne positive ad HPV non devono essere inviate direttamente in colposcopia, ma è necessario utilizzare sistemi di "triage".**
- 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.



Se usiamo intervalli più brevi il test HPV non funziona

Gruppo di I° livello

4. PROCEDURE DI GESTIONE DEL PRELIEVO IN BASE ALLA METODICA INDIVIDUATA E CONSEGUENTE MODIFICA DEL PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO INTEGRATO DI SCREENING SECONDO PROTOCOLLI VALIDATI

- **Il prelievo può essere unico** nel caso si utilizzi il contenitore con liquido preservante (vial) per la citologia in fase liquida in modo da permettere sia la ricerca del papillomavirus sia la lettura della citologia in strato sottile nel caso di test HPV positivo.
- **Il prelievo deve essere doppio** nel caso non si utilizzi la citologia in fase liquida: un primo prelievo da strisciare e fissare per la citologia convenzionale (da colorare e leggere solo nel caso di test HPV positivo) ed un secondo prelievo per il test HPV.

GISCi

Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma

Referto HPV positivo/ Citologia Negativa

Gentile Signora,

le scriviamo per informarla che il Test HPV da lei eseguito in data _____ , nell'ambito del programma di prevenzione dei tumori del collo dell'utero, ha dato il seguente esito:

TEST HPV: ha evidenziato la presenza di Papilloma Virus

(Tipi testati: 16,18,31,33, 35,39,45,51,52,56,58,59,68)

U.O. di Citologia Analitica e Biomolecolare

Il Pap Test è risultato:

Normale: non presenta alterazioni sospette per lesioni pre-tumorali o per tumore del collo dell'utero.

U.O. di Citopatologia

Nella nostra esperienza abbiamo visto che queste infezioni scompaiono da sole nella maggior parte dei casi, senza bisogno di molti controlli ravvicinati. Per questo motivo la inviteremo a ripetere un test di screening fra un anno.

Il Responsabile Organizzativo del Programma di Screening

CdQ triage citologico

- **I casi citologici saranno casi ad alta prevalenza di citologia anormale. E' ipotizzabile che la frequenza di anormalità si attesti da un 30 al 50% dei casi esaminati. Tenendo conto che la media nazionale di invio al secondo livello colposcopico basata sulla survey nazionale 2007 è circa il 2,4%, la possibilità di trovare anormalità nel triage è più che decuplicata.**

- **Conseguentemente vi è la imperante necessità di mirare il CdQ a questa nuova situazione che pone il citologo davanti a scelte diagnostiche su casi di pazienti potenzialmente ad aumentato rischio di patologia.**

PROGETTI PILOTA
% ASC-US+ among HPV positive women

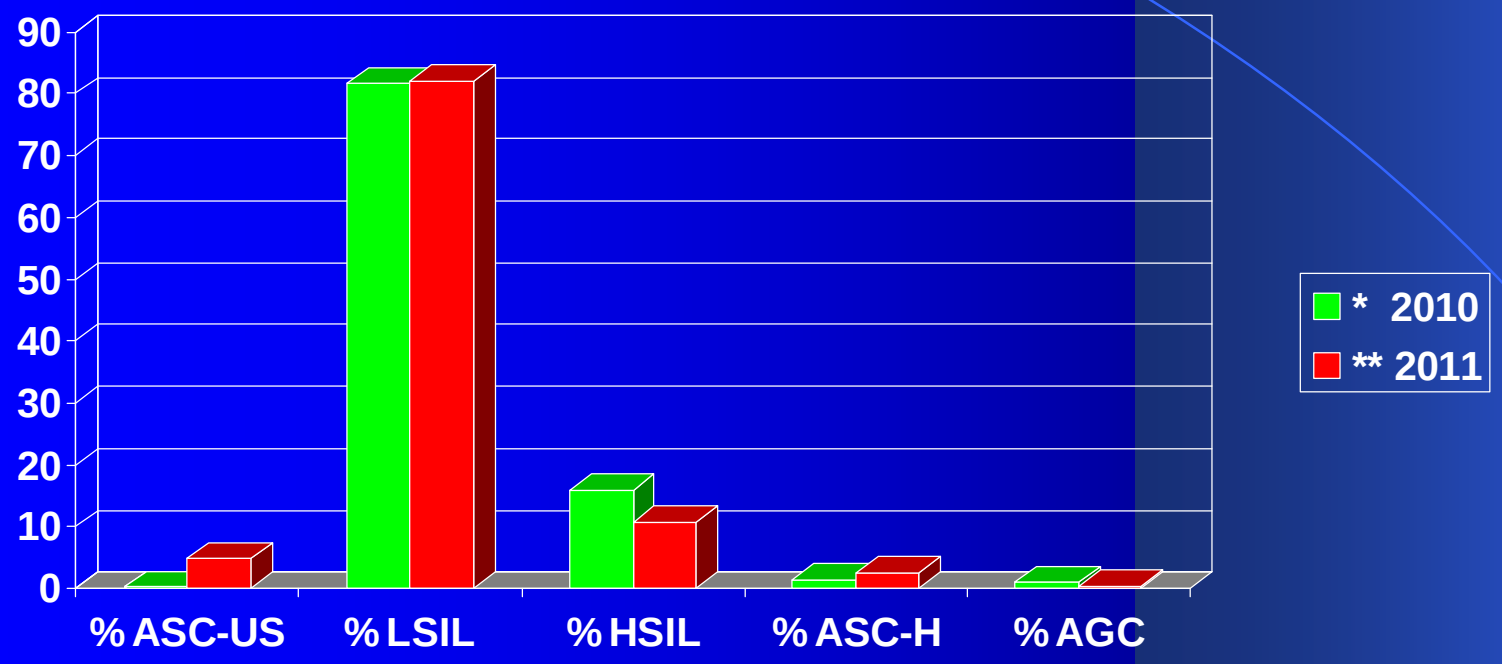
CENTRE	%
Torino (a)	38.8%
Trento (a)	20.1%
Reggio Emilia (a)	36.9%
Total pilot 1 (a)	33.4%
Val Camonica (b)	46.7%
Ferrara (b)	44.5%
Veneto (b)	61.3%(first perod) 32.6% (last period)
Firenze (b)	28.7%
Roma G (b)	30.0%

a: age 35-64 yrs b: age 25-64 yrs

Programma Screening HPV	Invitate	Adesione corretta all'invito	Tasso di positività all'HPV	Tasso positività al pap test	Tasso invio in colposcopia
Abruzzo 2010	46.000	23.661 (51,44%)	10,44%	45,24%	4,73%
Abruzzo 2011	64.042	27.067 (42,26%)	10,04%	43,11%	4,33%
Roma G I° Round	24.000	7649 (32,5%)	5,6%	33%	1,8%
Roma G II° Round	24.500	5700 (23%)	8,4%	20%	2,8%
Veneto	93.457	46.392 (56,3%)	6,6%	41,9%	2,7%
Valcamonica 2010	10.199	6495 (63,68%)	8,76%	47,45%	4,6%
Valcamonica 2011	11.092	6938 (62,55%)	9,34%	44,75%	5,01%

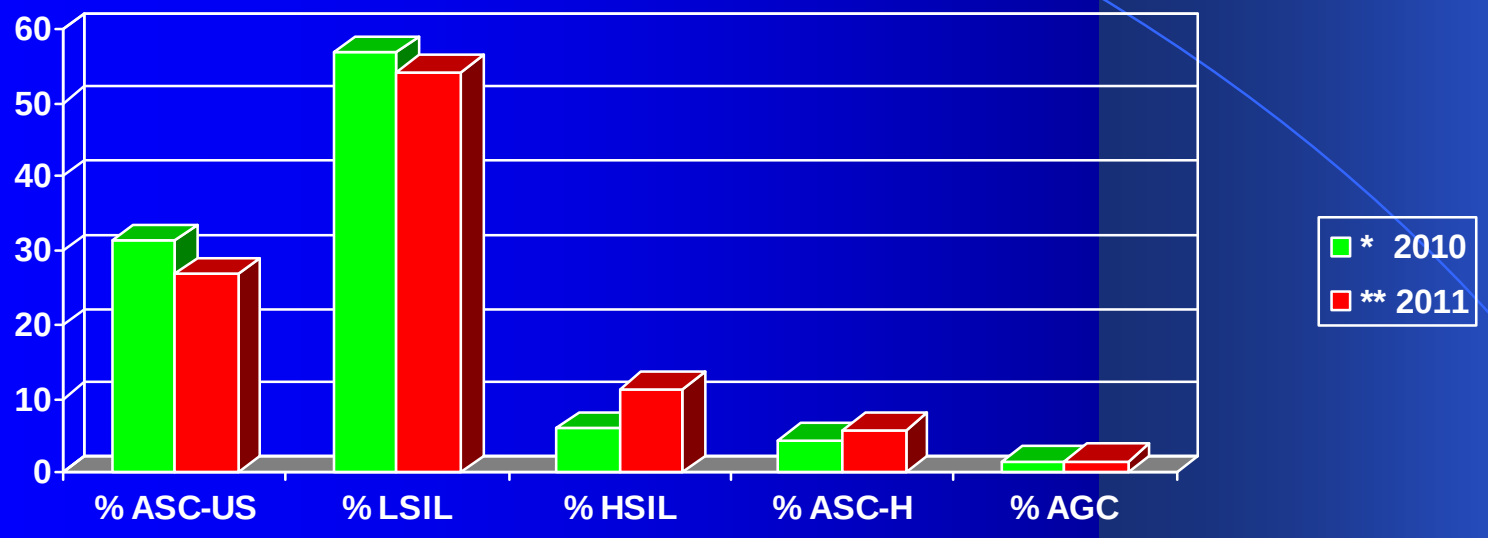
Programma Screening HPV	Tasso identificazione di CIN2+	VPP per CIN2+ alla colposcopia
Abruzzo 2010	6,8‰	24,67%
Abruzzo 2011	4,0‰	ND
Roma G I° Round	2,7‰	16%
Roma G II° Round	2,1‰	7,4%
Veneto	3,1‰	13,1%
Valcamonica 2010	7,39‰	16,33%
Valcamonica 2011	10,38‰	24,49%

Distribuzione pap test anormali Abruzzo



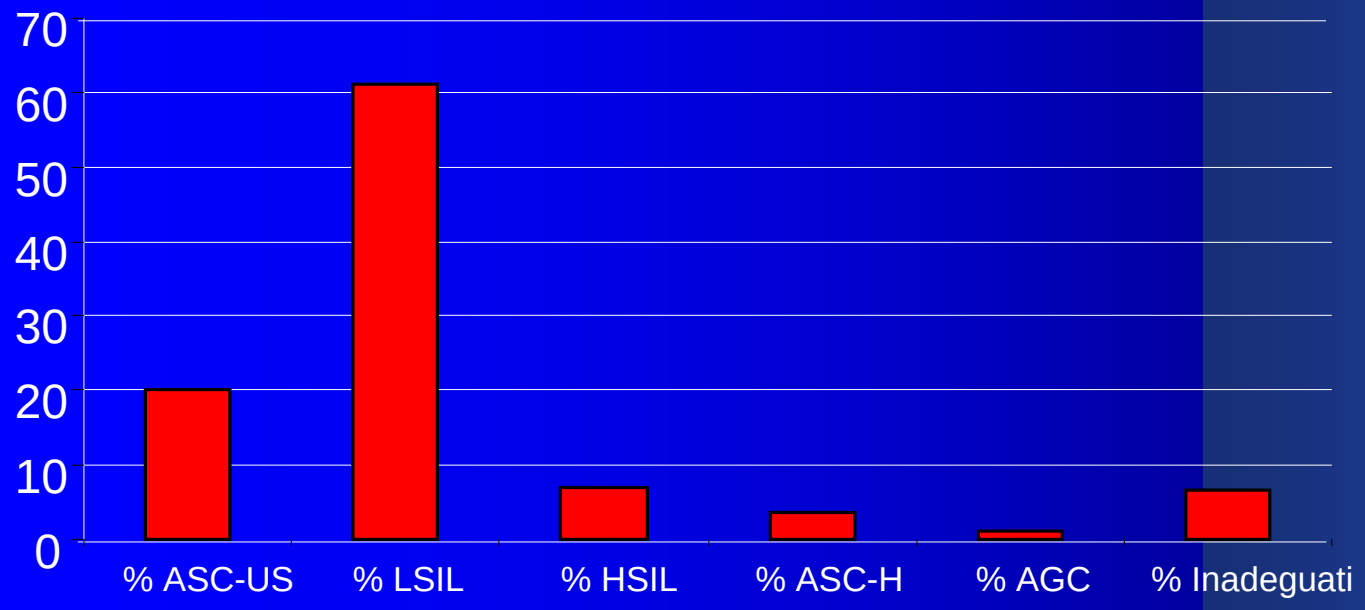
	% ASC-US	% LSIL	% HSIL	% ASC-H	% AGC
* 2010	0,18	81,66	15,74	1,43	0,98
** 2011	4,78	81,98	10,59	2,39	0,26

Distribuzione pap test anormali Valcamonica



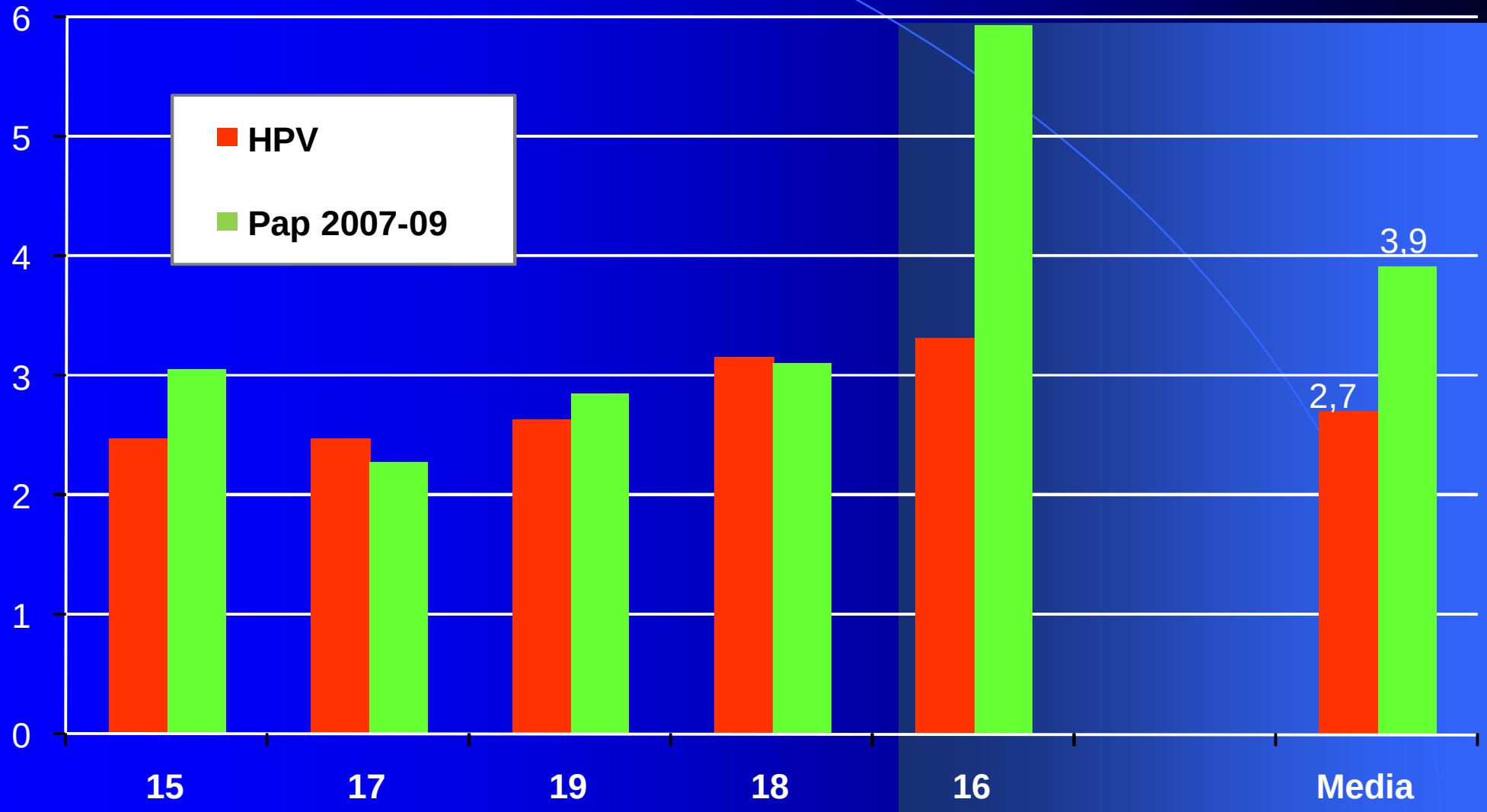
	% ASC-US	% LSIL	% HSIL	% ASC-H	% AGC
* 2010	31,48	56,68	5,92	4,44	1,48
** 2011	26,9	54,14	11,38	5,86	1,72

Distribuzione pap test anormali Veneto



% ASC-US	% LSIL	% HSIL	% ASC-H	% AGC	% Inadeguati
20,1	61,1	7,1	3,5	1	6,8

Tasso di invio a colposcopia *vs* Pap test Veneto

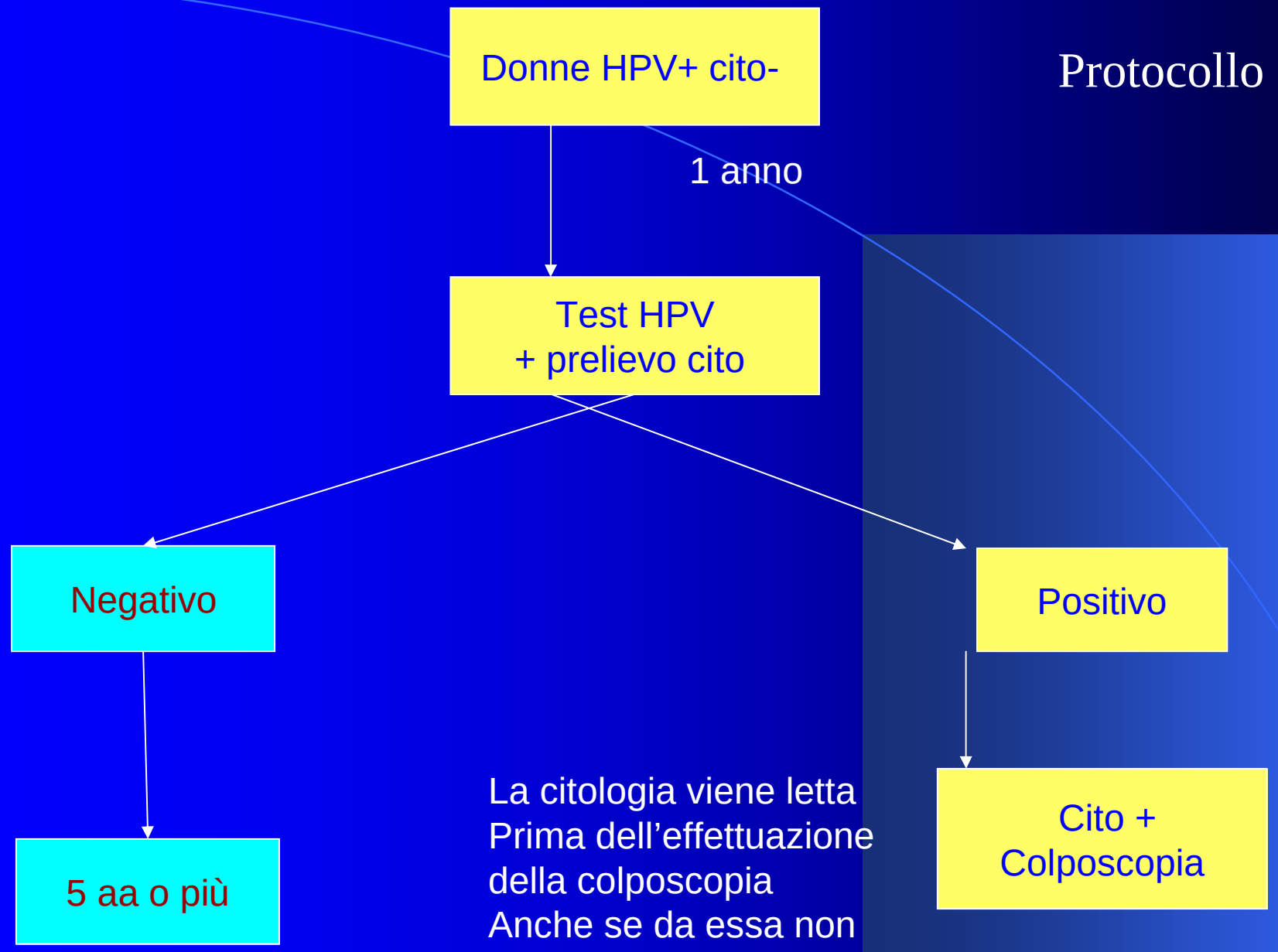


Indicatore	Formula	Dati necessari	Note
Primo livello			
1. Estensione degli inviti	Donne invitate / target nel periodo *100	Donne residenti Donne invitate	Target nel periodo: residenti / 3 (annuale), residenti / 6 (semestrale)
2. Adesione corretta all'invito	Donne aderenti / (Donne invitate - inviti inesitati - Donne escluse dopo l'invito per test recente) *100	Donne invitate Inviti inesitati Donne escluse dopo l'invito per test recente Donne aderenti	Per classe quinquennale d'età e nelle due classi 25-34 e 35-64
3. Proporzione di test HPV positivi	HPV positivi / HPV totali *100	HPV totali HPV positivi	Per classe quinquennale d'età e nelle due classi 25-34 e 35-64
4. Proporzione di test HPV smarriti o vuoti	HPV smarriti o vuoti / HPV totali *100	HPV totali HPV smarriti o vuoti	Registrare a parte eventuali piastre inadeguate
5. Proporzione di Pap test positivi	Pap test positivi / Pap test totali *100	Pap test totali Pap test positivi	Sono letti i Pap test delle donne HPV+ Pap test positivo: ASC-US+ Per classe quinquennale d'età e nelle due classi 25-34 e 35-64
6. Proporzione di Pap test inadeguati	Pap test inadeguati / Pap test totali *100	Pap test totali Pap test inadeguati	

Secondo livello			
7. Tasso di richiamo a colposcopia	Donne inviate a colposcopia / donne screenate *100	Donne screenate (=aderenti) Donne inviate a colposcopia	Sono inviate a colposcopia le donne HPV+ Pap+ Per classe quinquennale d'età e nelle due classi 25-34 e 35-64
8. Adesione alla colposcopia	Donne aderenti alla colposcopia / donne inviate a colposcopia *100	Donne inviate a colposcopia Donne aderenti alla colposcopia	Per classe quinquennale d'età e nelle due classi 25-34 e 35-64
9. VPP di HPV+ / Pap+ alla colposcopia	Donne sottoposte a colposcopia con diagnosi CIN2+ / donne sottoposte a colposcopia *100	Donne aderenti alla colposcopia Donne con diagnosi CIN2+	Per classe quinquennale d'età e nelle due classi 25-34 e 35-64
10. Tasso di identificazione di lesioni istologiche CIN2+ al reclutamento	Donne con diagnosi CIN2+ / donne screenate *1000	Donne screenate (=aderenti) Donne con diagnosi CIN2+	Per tipo di lesione (CIN2, CIN3) Per classe quinquennale d'età e nelle due classi 25-34 e 35-64

Tempi dello screening			
20. Tempo fra test di screening ed esecuzione del test	Donne con esecuzione del test entro 21 (15) giorni di calendario / donne screenate *100	Data di esecuzione del prelievo Data di esecuzione del test	
21. Tempo fra test di screening e invio richiamo ad 1 anno	Donne con invio del richiamo ad 1 anno per HPV+ e Pap- entro 21 (15) giorni di calendario / donne con test di screening HPV+ e Pap- *100	Data di esecuzione del prelievo Data di invio del richiamo ad 1 anno per HPV+ e Pap-	
22. Tempo fra test positivo ed esecuzione dell'approfondimento	Donne che effettuano la colposcopia entro 30 giorni dalla data del prelievo di primo livello / donne che effettuano la colposcopia *100	Data di esecuzione del prelievo Data di esecuzione della colposcopia	

Protocollo (2)



La citologia viene letta
Prima dell'effettuazione
della colposcopia
Anche se da essa non
dipende l'indicazione operativa

Richiamo a 1 anno dopo HPV+ Pap-			
15. Proporzione di Pap test positivi in colposcopia	Pap test positivi / Pap test totali in colposcopia *100	Pap test totali Pap test positivi	Per categoria diagnostica Per classe quinquennale d'età e nelle due classi 25-34 e 35-64
16. Adesione alla colposcopia dopo richiamo	Donne aderenti alla colposcopia / donne inviate a colposcopia dopo richiamo *100	Donne inviate a colposcopia dopo richiamo Donne aderenti alla colposcopia dopo richiamo	Per classe quinquennale d'età e nelle due classi 25-34 e 35-64
17. VPP di HPV+ alla colposcopia dopo richiamo	Donne sottoposte a colposcopia con diagnosi CIN2+ / donne sottoposte a colposcopia dopo richiamo *100	Donne aderenti alla colposcopia dopo richiamo Donne con diagnosi CIN2+ dopo richiamo	Per classe quinquennale d'età e nelle due classi 25-34 e 35-64
18. Tasso di identificazione di lesioni istologiche CIN2+ al richiamo	Donne con diagnosi CIN2+ / totale richiami eseguiti *1000	Totale richiami eseguiti Donne con diagnosi CIN2+ al richiamo	Per tipo di lesione (CIN2, CIN3) Per classe quinquennale d'età e nelle due classi 25-34 e 35-64

Richiamo a 1 anno dopo HPV+ Pap-			
11. Tasso invio a 1 anno	Donne inviate a 1 anno / donne screenate *100		Per classe quinquennale d'età e nelle due classi 25-34 e 35-64
12. Adesione al richiamo	Donne aderenti al richiamo a un anno dopo HPV+ Pap- / Donne HPV+ Pap- *100	Donne HPV+ Pap- Donne HPV+ Pap- aderenti al richiamo a un anno	Non si contempla la correzione per test recente, che è una mancata adesione al modello. Per classe quinquennale d'età e nelle due classi 25-34 e 35-64
13. Distribuzione per intervallo effettivo del richiamo dal test indice	Donne che effettuano il richiamo a 6-9, 10-12, 13-15, ecc mesi dal test indice / Donne aderenti al richiamo	Totale richiami eseguiti Tempo intercorso tra il test indice ed il richiamo	Per classe quinquennale d'età e nelle due classi 25-34 e 35-64
14. Proporzione di test HPV positivi al richiamo	HPV positivi / totale richiami eseguiti *100	Totale richiami eseguiti HPV positivi al richiamo	Per classe quinquennale d'età e nelle due classi 25-34 e 35-64 Per intervallo dal test indice

Programma Screening HPV	Follow-up a 1 anno Adesione corretta all'invito	Follow-up a 1 anno Tasso di positività al test HPV	Follow-up a 1 anno Tasso di positività al pap test	Follow-up a 1 anno Tasso di identificazione CIN2+
Abruzzo 2010	31,55%	53,2%	33%	0,2‰
Abruzzo 2011	ND	ND	ND	ND
Roma G I° Round	58%	54,2%	63,3‰	0,65‰
Roma G II° Round	ND	ND	ND	ND
Veneto	82,2%	55,6%	23,3%	2,07‰
Valcamonica 2010	82,06%	53,02%	39,47%	3,26‰
Valcamonica 2011	ND	ND	ND	ND

SISTEMA DI REFERTAZIONE

- La lettura deve basarsi su sistemi di refertazione riconosciuti quali il Sistema Bethesda 2001
- Il citologo è consapevole che il Pap proviene da una popolazione selezionata e quindi più esposto ad un richio di sovradiagnosi
- Una valutazione negativa non rimanda al normale intervallo di screening bensì ad un controllo ad un anno con test HPV: questo di fatto rende il rischio di progressione , legato ad un possibile falso negativo, molto limitato.

Falsi negativi nella citologia di triage

- ***Errore di prelievo***: E' l'errore percentualmente più frequente. Dovuto alla mancata desquamazione di cellule patognomoniche della lesione o all'inadeguatezza del prelievo. E' probabile che anche nel l triage la maggior causa di falsi negativi anche se si ricorda che gli inadeguati, nel nuovo algoritmo, vanno a colposcopia immediata

- ***Errore di screening*** : dovrebbe in teoria essere quasi nullo in quanto legato all'errore di attenzione proprio della citologia di screening

- ***Errore di interpretazione***: rimane una possibile causa di falsi negativi. Si sottolinea che non è corretta la definizione di falso negativo come oggi intesa (Pap test negativi precedenti di 3-5 anni una diagnosi istologica di CIN2+) ma si dovrebbe parlare di falso negativo "temporale "intendendo i casi HPV+ cito- che al successivo controllo annuale (HPV persistenti)evidenziano una lesione CIN2+

Laboratorio dedicato

al triage citologico

Standard accettabile	Standard desiderabile
Controllo interno Monitoraggio statistico Predittività classi diagnostiche Peer review Revisione falsi negativi	**Controllo interno** Monitoraggio statistico Predittività classi diagnostiche Peer review Rilettura rapida di tutto il vetrino anche con l'ausilio di sistemi computer-assistiti Revisione falsi negativi
Controllo esterno Peer review	**Controllo esterno** Peer review Lettura set di immagini digitali /set operativi

Falsi positivi nella citologia di triage

- IL VPP (VP/FP+FP) della citologia di triage, riscontrato nei diversi progetti HPV ,è molto variabile e probabilmente risente ancora della difficoltà del citologo ad adeguarsi alla nuova strategia HPV e citologia
- Insieme alla frequenza di anormalità il VPP rappresenta il migliore indicatore della qualità della lettura citologica di triage
- Non esistono standard di riferimento ma ogni centro di lettura dovrebbe confrontarsi con il dato storico del VPP della citologia di screening
- Considerando che i quadri borderline e le LSIL non legati ad HPV HR non si hanno nella citologia di triage il VPP della citologia di triage dovrebbe essere superiore al VPP della citologia di screening

REVISIONE DI 155 CASI ASC-US/ TEST HPV-HR +

	Colpo/Biopsia • CIN1	Colpo/Biopsia • CIN2	Totale
NEG.	86 (VN)	3 (FN)	89 (57%)
LSIL +	48 (FP)	18 (VP)	66 (43%)

PROGRAMMA PILOTA VENETO

Popolazione screenata: 46383		Colpo/Biopsia • CIN2	DR
BASELINE HPV+/CITO+	1352 (49.5%)	185	4‰
Ripetizione a 12 mesi HPV+/CITO- (Adesione 84%)	1380 (50.5%)	28	0.6‰

Prospettive

Le conoscenze sullo screening con HPV sono tuttora in rapida evoluzione. È quindi plausibile che nei prossimi anni le ricerche in corso suggeriscano modifiche dei protocolli ottimali, in particolare di gestione delle donne HPV positive. Inoltre sono appena stati pubblicati lavori di validazione di nuovi test ed altri sono da attendere.