

Lo screening del carcinoma cervico vaginale con HPV in Italia

Bologna 31 Marzo 2014

Paolo Giorgi Rossi

Servizio Interaziendale di Epidemiologia

AUSL Reggio Emilia

Elaborazione dati: Pamela Giubilato, CPO Piemonte

Argomenti trattati

- Breve razionale dell'uso del test HPV nello screening
- Survey ONS dei programmi con HPV
- Survey GISCi sulle migranti
- Nuovi orientamenti nazionali
 - Età di inizio
 - Piano Nazionale della Prevenzione 2013-2018

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
LLGG 2006

Secondo le
LLGG 2012

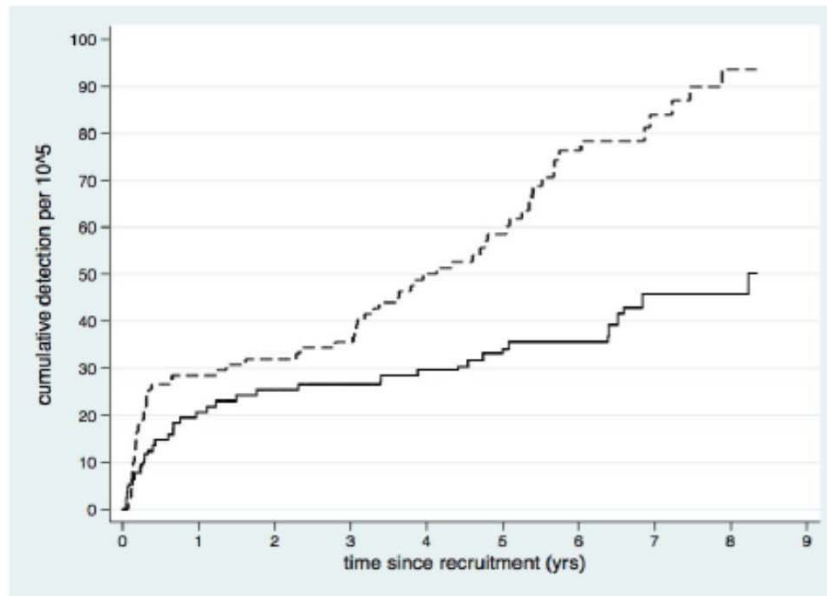
LLGG EU 2013?
Documento HTA 2012
Documento indirizzo
Ministero 2013

Il test HPV anticipa la diagnosi e non aumenta sovradiagnosi CIN3

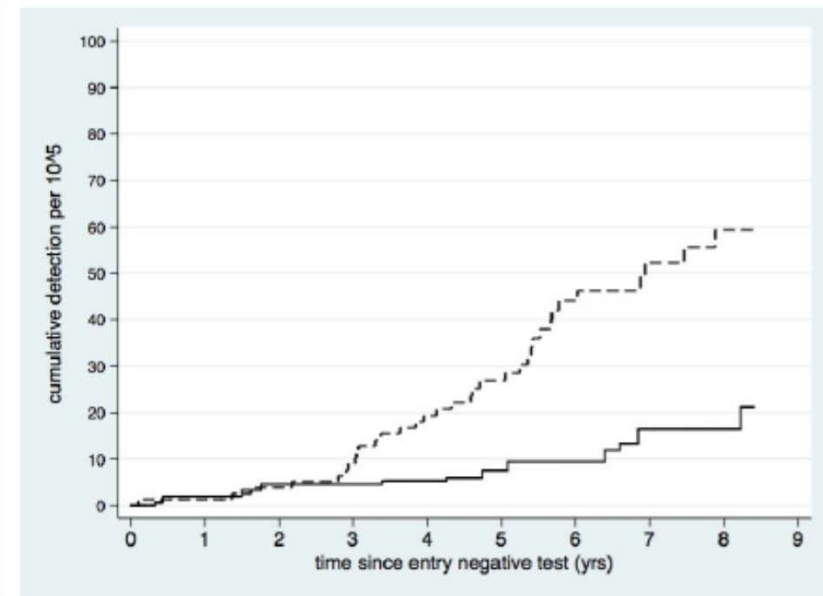
		N	screening di prevalenza		screening di incidenza		totale 2 round	
			CIN3+	DR relativa	CIN3+	DR relativa	CIN3+	DR relativa
Naucler 2007	HPV	6257	72	1,3 (0,9-1,9)	16	0,5 (0,3-1,0)	88	1,04
	citologia	6270	55		30		85	
Bulkmans 2007	HPV	8575	68	1,7 (1,1-2,5)	24	0,5 (0,3-0,7)	92	1,02
	citologia	8580	40		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

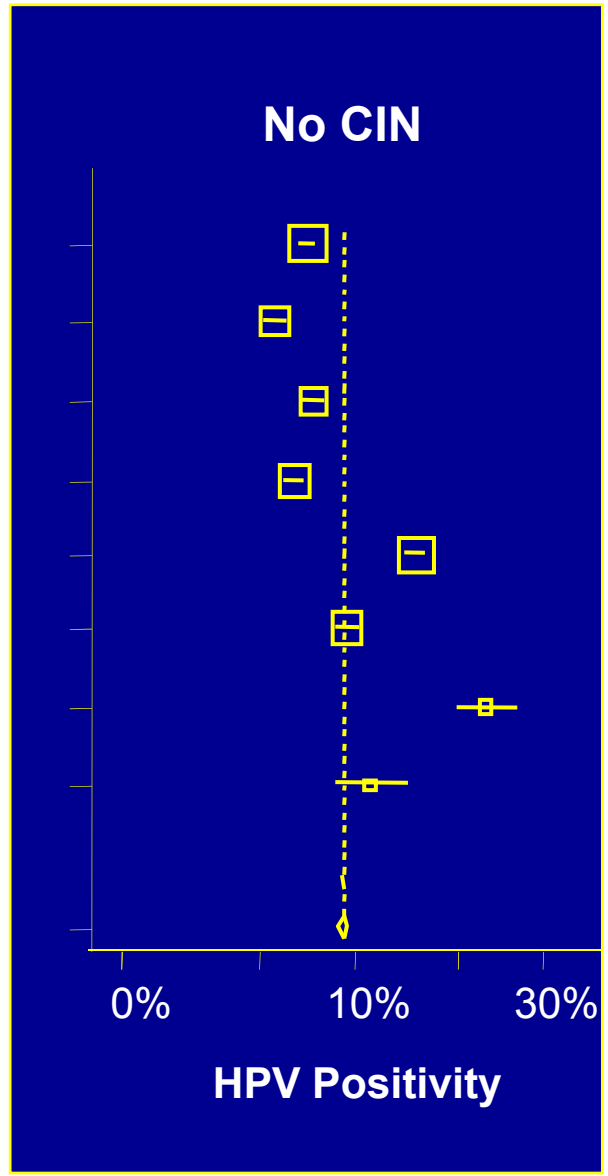
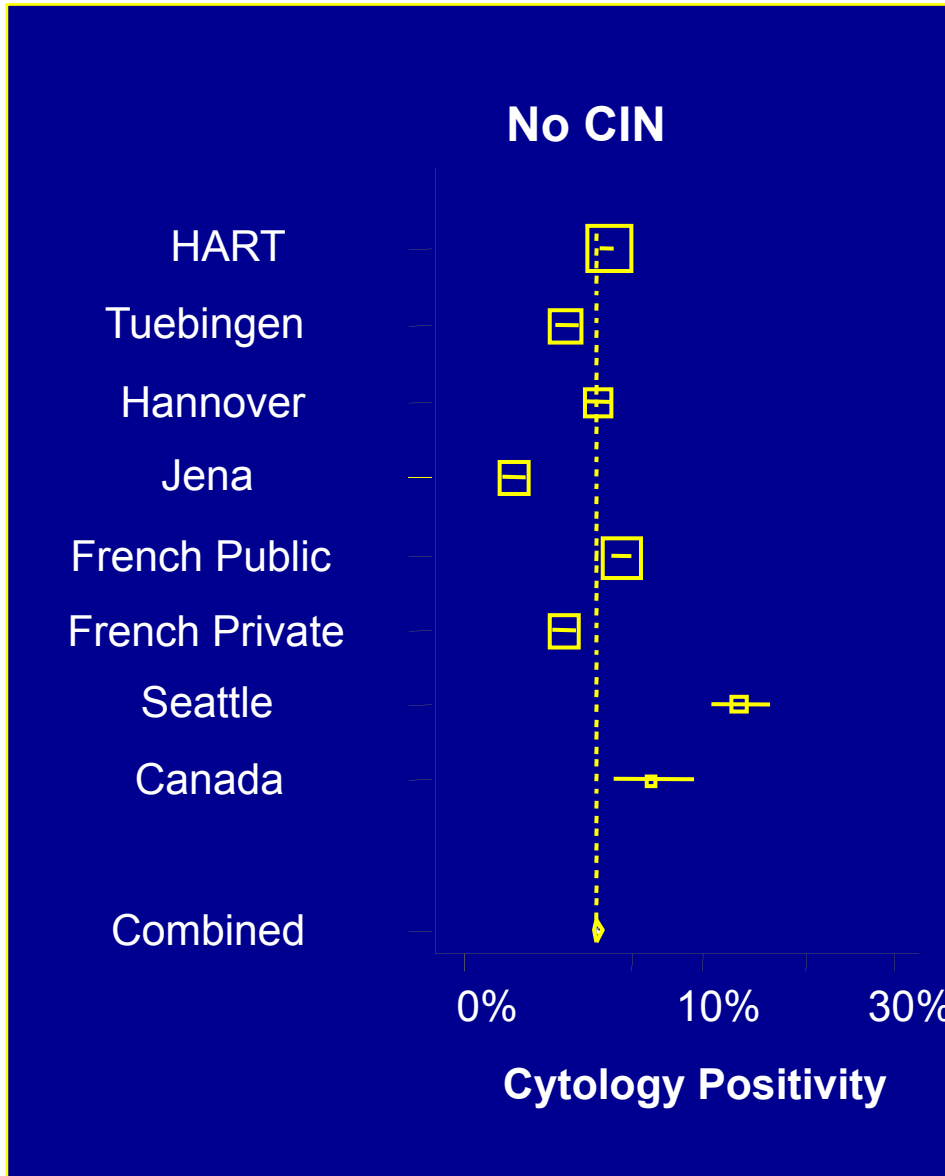


Solid lines: HPV group. Dotted lines: cytology group

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

Che protocollo per le HPV
positive?

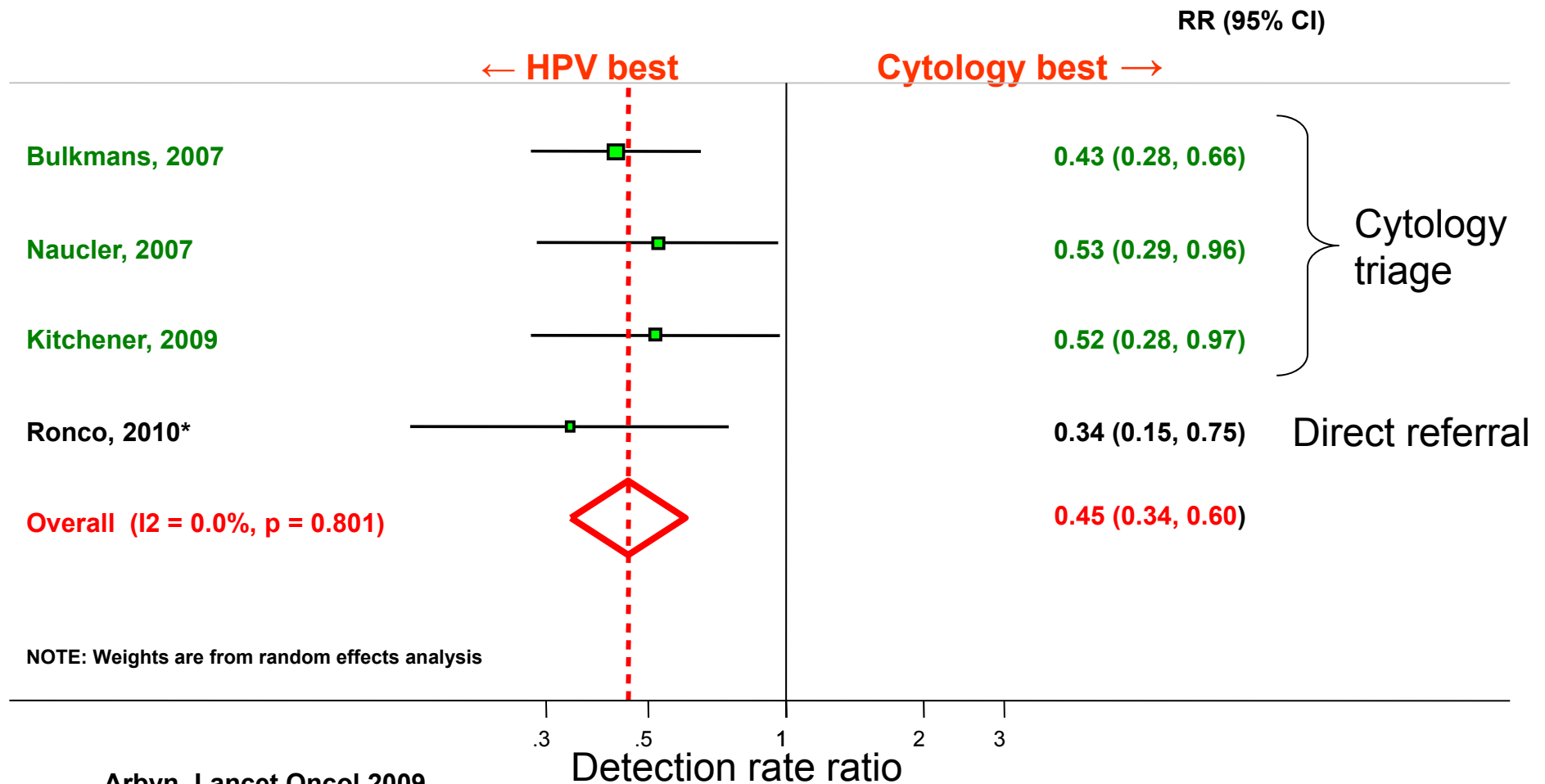
%positivi alla citologia e all'HPV: No CIN



HPV- vs cytology based screening

CIN3+ in 2nd round among in women with negative

ID screen test at baseline



Arbyn, Lancet Oncol 2009

Ronco, Lancet Oncol 2010

*Age >=35 years

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)
Experimental 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						> 1.36)	7.9	1.14 (0.69 to 1.90)
HPV ≥1 pg/mL						> 1.96)	3.5	0.50 (0.32 to 0.79)
HPV ≥2 pg/mL	4.25							to 1.00)†
Liquid-based cytology ≥ASCUS and HPV ≥1 pg/mL	3.11							to 2.54)
Conventional arm								
Conventional cytology ≥ASCUS						referent)	6.9	1.00 (referent)
Conventional cytology ≥LSIL						5 to 0.95)	13.3	1.92 (1.53 to 2.13)

Invio in colposcopia HPV solo: 7%

PPV HPV solo 8.5%

Invio in colposcopia HPV+ cito triage: 3%

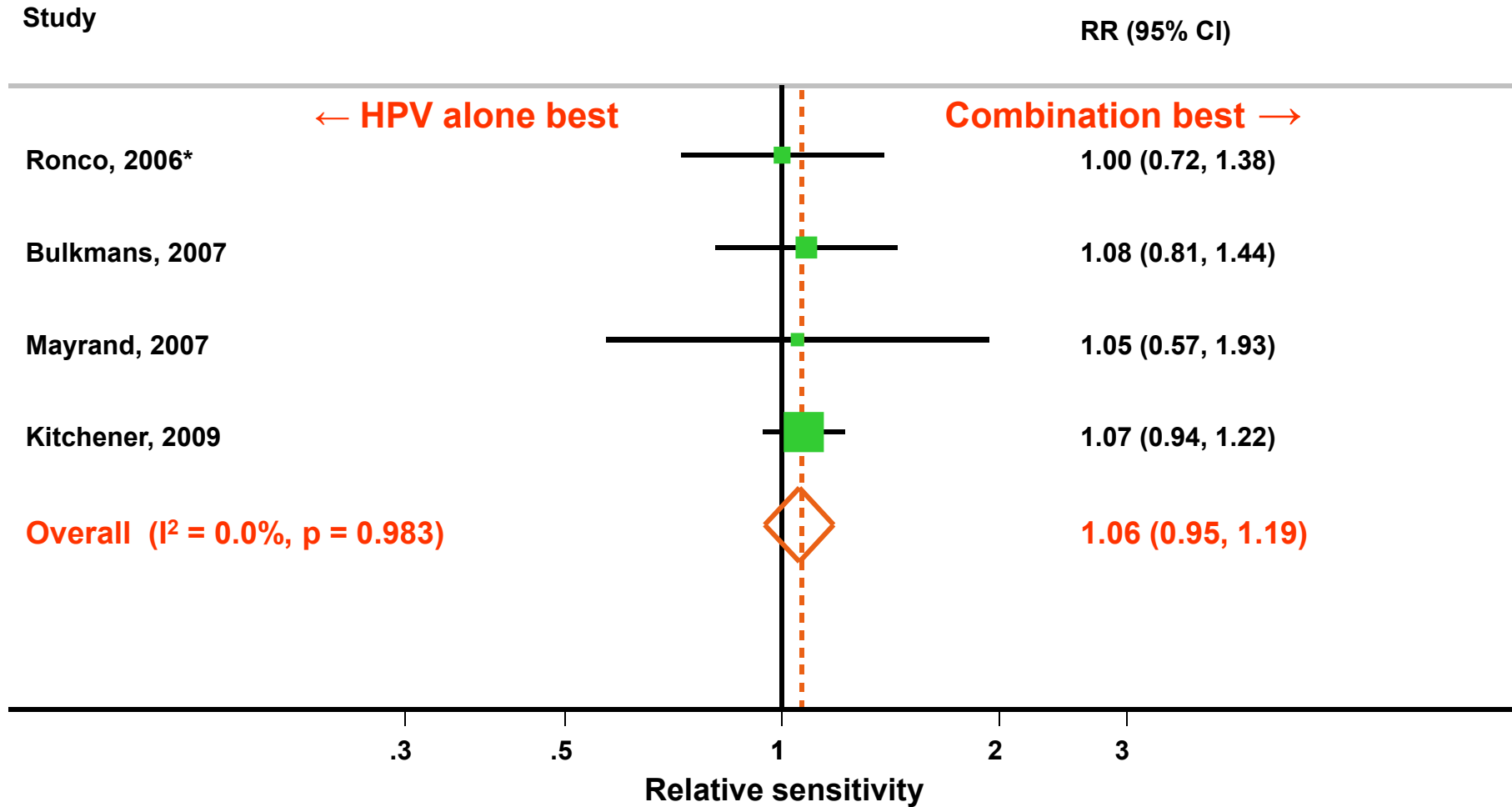
PPV HPV + cito triage 11%

Invio in colposcopia citologia 2-3%

PPV citologia 11%

(HPV & cyto) vs HPV alone

Detection of CIN2+, 1st screening round



Arbyn, Lancet Oncol 2009

*Age ≥ 35 years

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%)
RR (95%CI)		3.03 (2.28-4.03)	0.60 (0.33-1.06)	2.21 (1.73-2.81)
P heterogeneity between phases		0.007	0.21	0.054

NTCC STUDY

WOMEN AGE 25-34

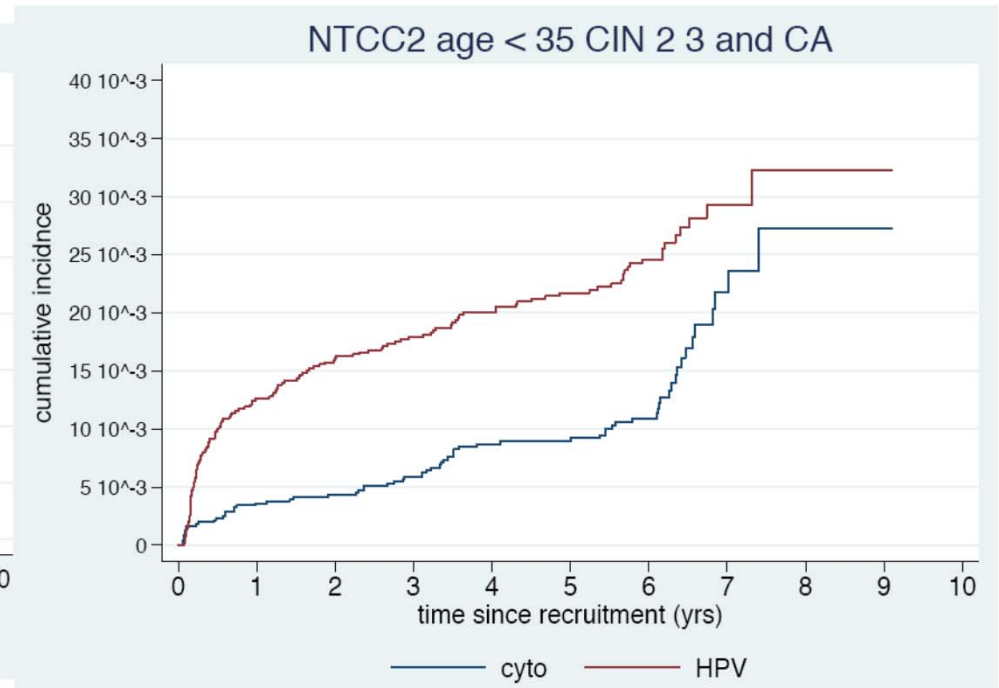
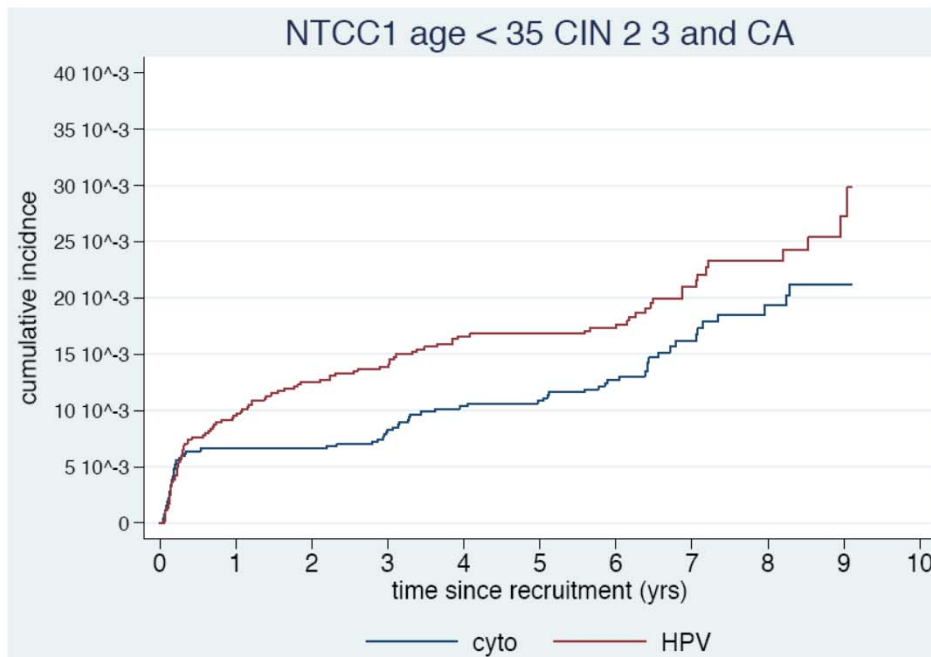
DETECTION OF CIN2 BY STUDY PERIOD

	Women enrolled (invited to round 2)	screening round1 N (%)	screening round2 N (%)	Total over both rounds N (%)
HPV group	12939 (12035)	126 (0.97%)	8 (0.07%)	134 (1.04%)
Cytology group	12596 (12350)	27 (0.21%)	15 (0.12%)	42 (0.33%)
RR (95%CI)		4.54 (3.00-6.88)	0.55 (0.23-1.29)	3.11 (2.20-4.39)
<i>P heterogeneity between phases</i>		0.65	0.66	0.60

Sintesi donne 25-34

- Forte aumento (3 volte) delle **CIN2 totali** trovati nel corso dei due round nel braccio sperimentale (probabile **sopradiagnosi** di lesioni regressive).
- Non mitigata da triage citologico.
- Modesta riduzione delle CIN3 al secondo round (solo con protocollo d'invio in colpo immediata)
- **Nelle donne giovani il test HPV probabilmente induce sovratrattamento anche se seguito da triage citologico**

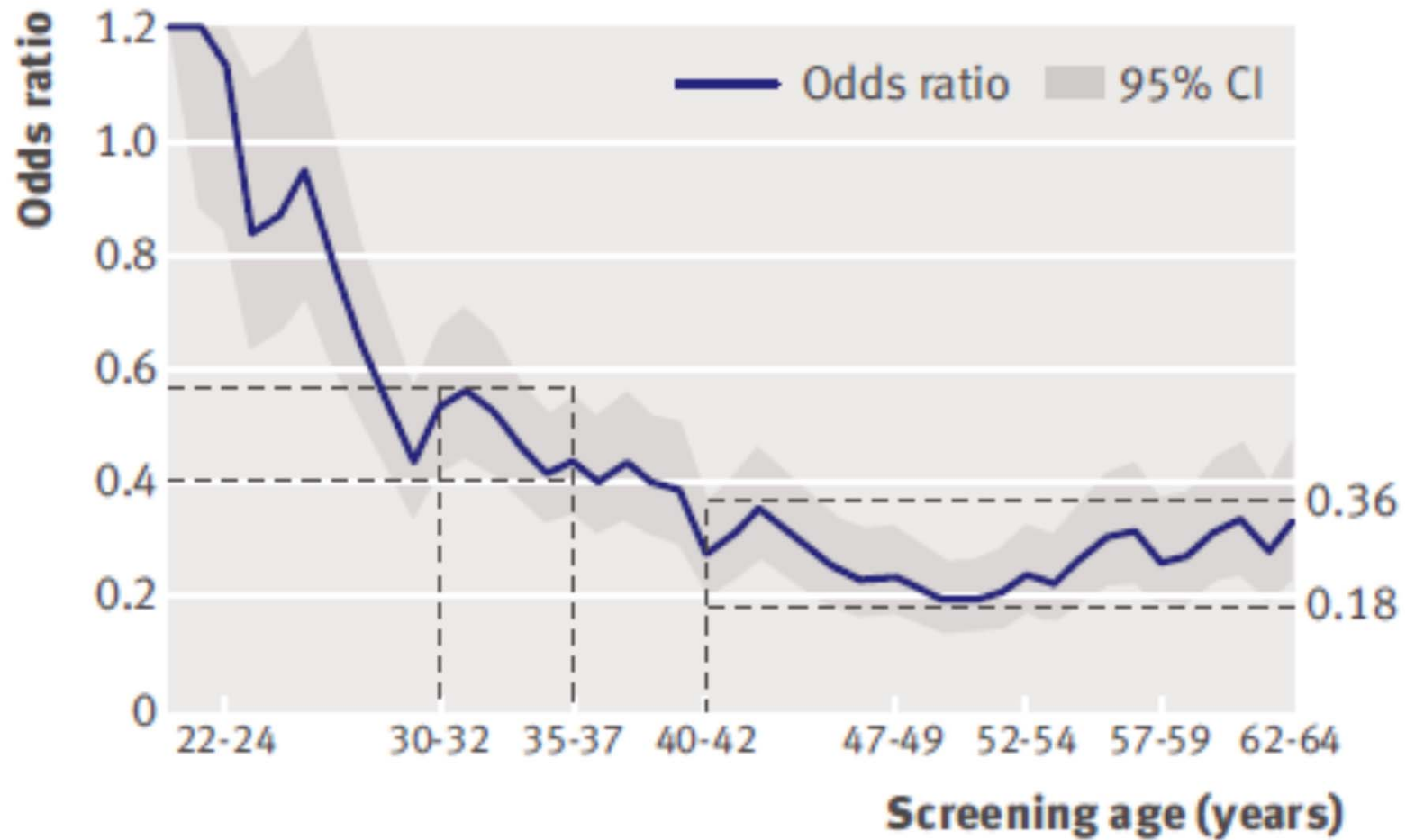
Ancora sull'età: quanta sovradiagnosi e quanta anticipazione diagnostica?



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

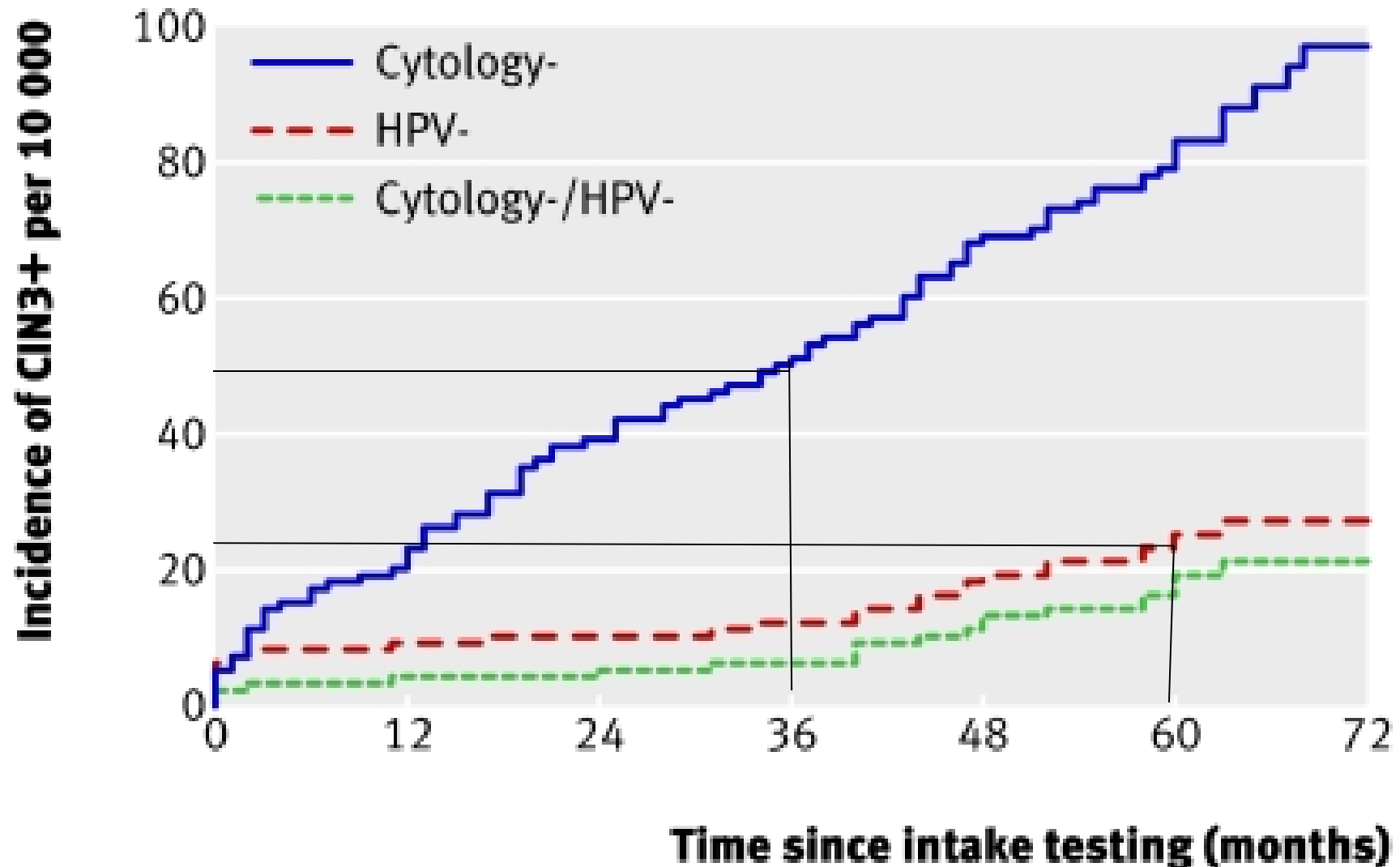
	Pooled rate ratio* (95% CI)	I ² (p for heterogeneity between studies)
Morphology		
Squamous-cell carcinoma	0.78 (0.49-1.25)	0.0% (0.84)
Adenocarcinoma	0.31 (0.14-0.69)	0.0% (0.59)
Adenocarcinoma vs squamous-cell carcinoma	0.34 (0.12-0.90)	..
Stage		
1A	0.58 (0.34-1.01)	0.0% (0.82)
>1A	0.56 (0.31-1.00)	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)

Odds Ratio di sviluppare un cancro invasivo (incluso IA) in un intervallo di 5 anni in chi ha effettuato Screening citologico e in chi non lo ha effettuato.



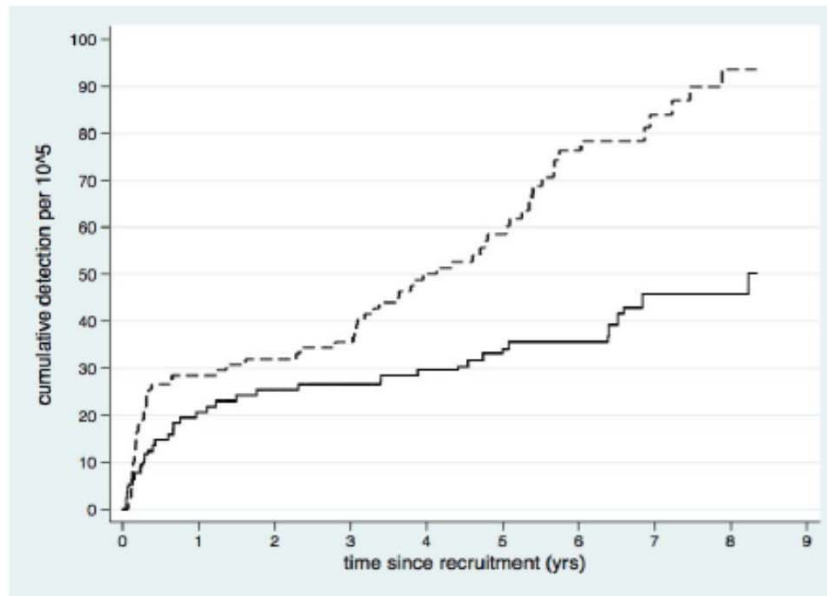
Che intervallo?

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

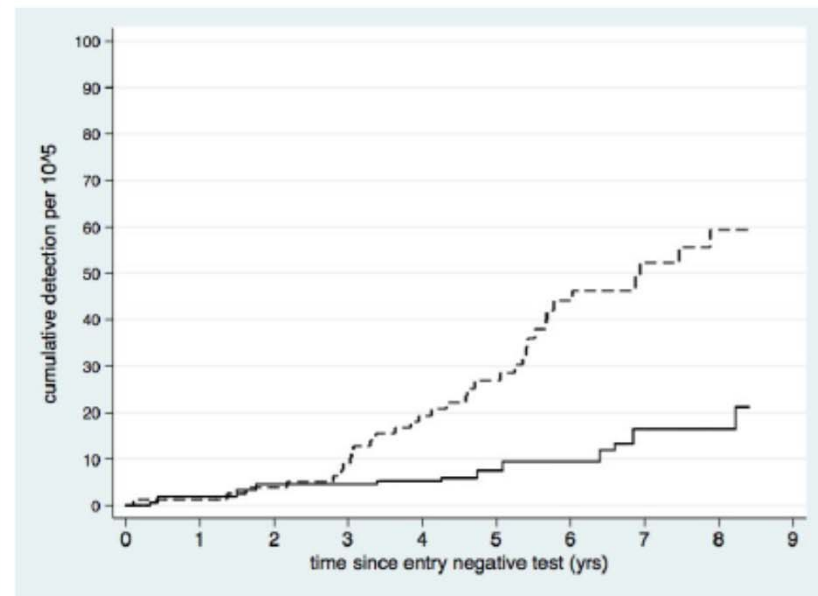


L'incidenza cumulativa di Ca invasivo dopo un HPV negativo a 5 anni è minore di quella 3 anni dopo un Pap negativo

A) All randomized women



B) Women negative at entry test

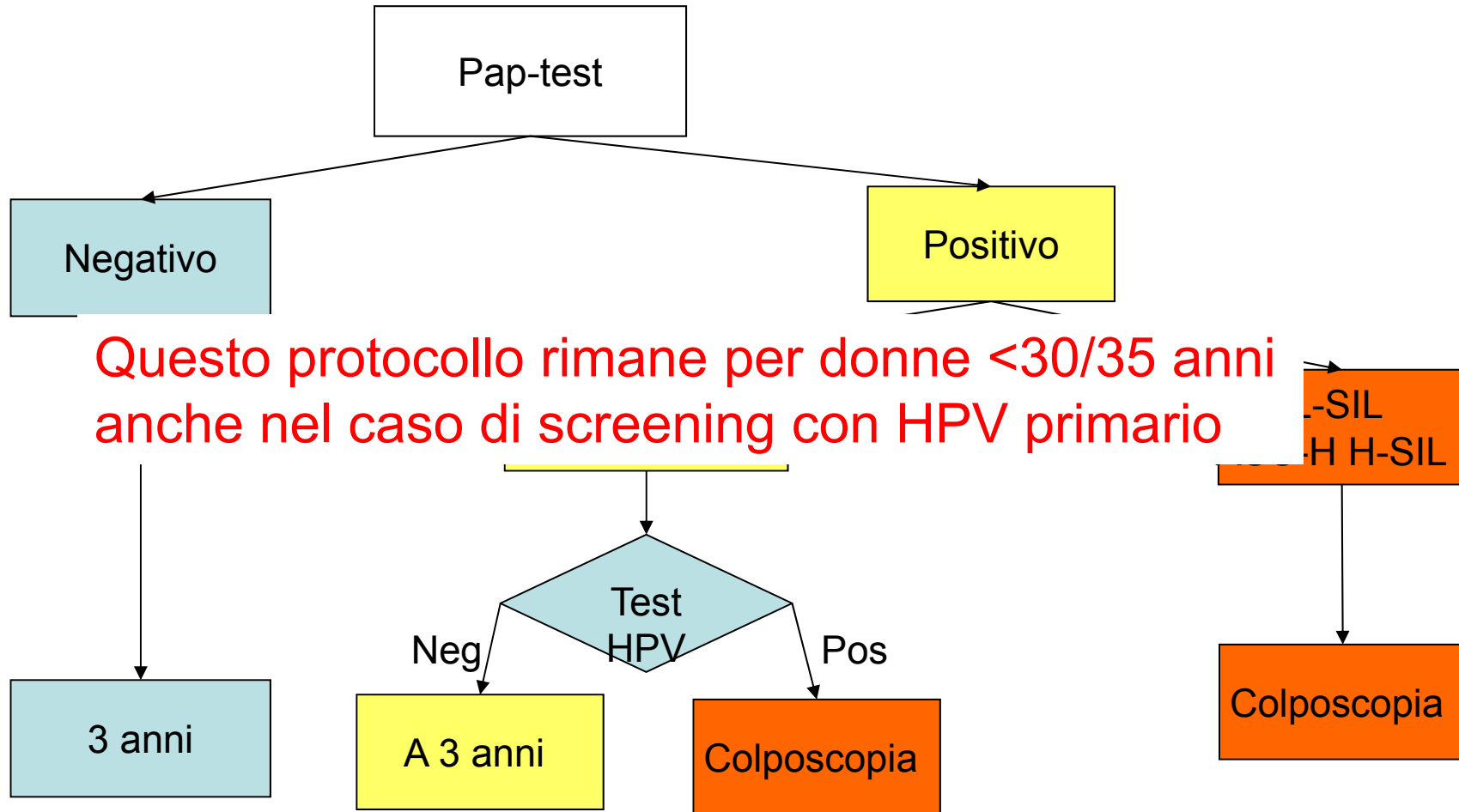


Solid lines: HPV group. Dotted lines: cytology group

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

ALGORITMO SCREENING CERVICE

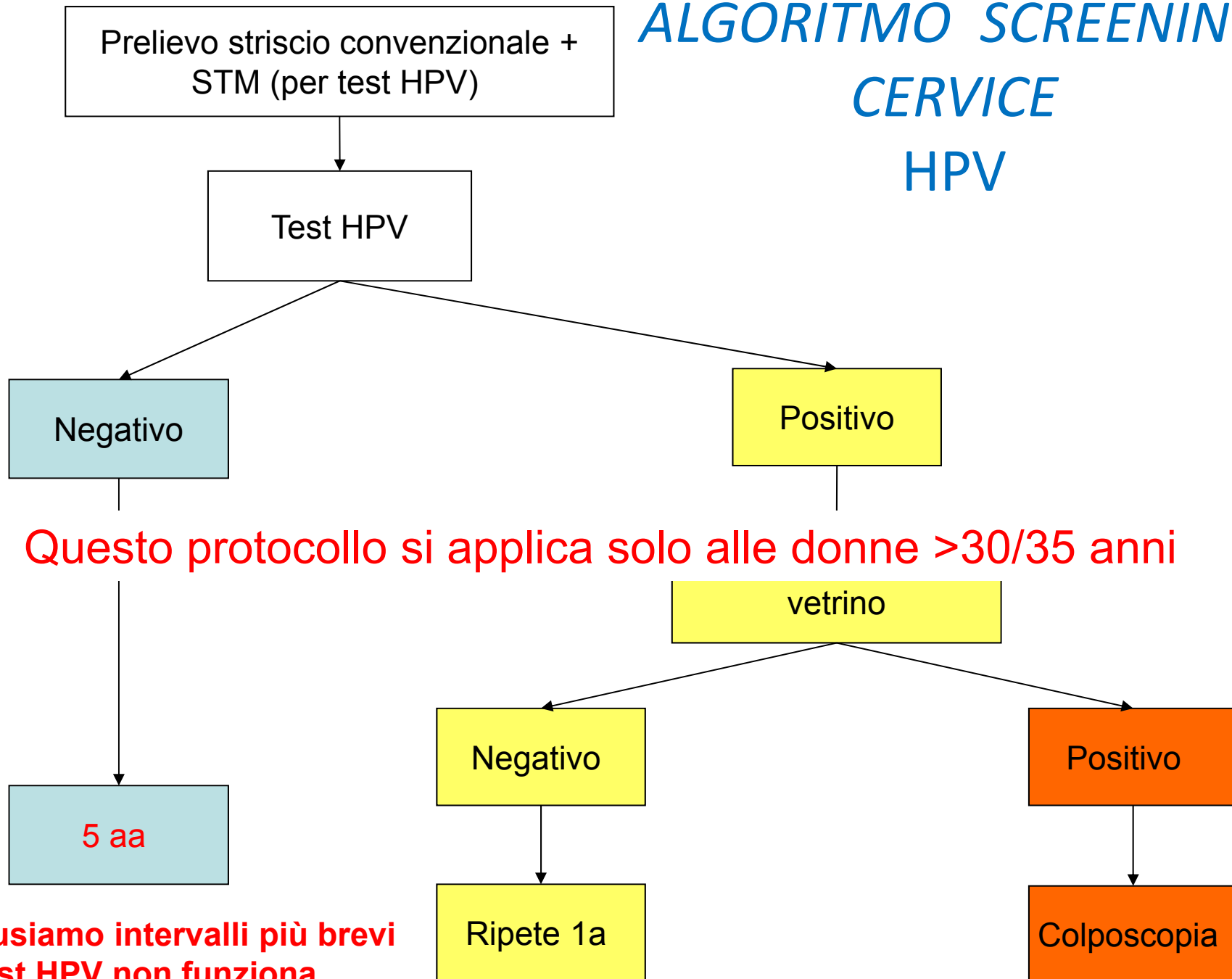
Pap test



Questo protocollo rimane per donne <30/35 anni anche nel caso di screening con HPV primario

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

ALGORITMO SCREENING CERVIC HPV



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

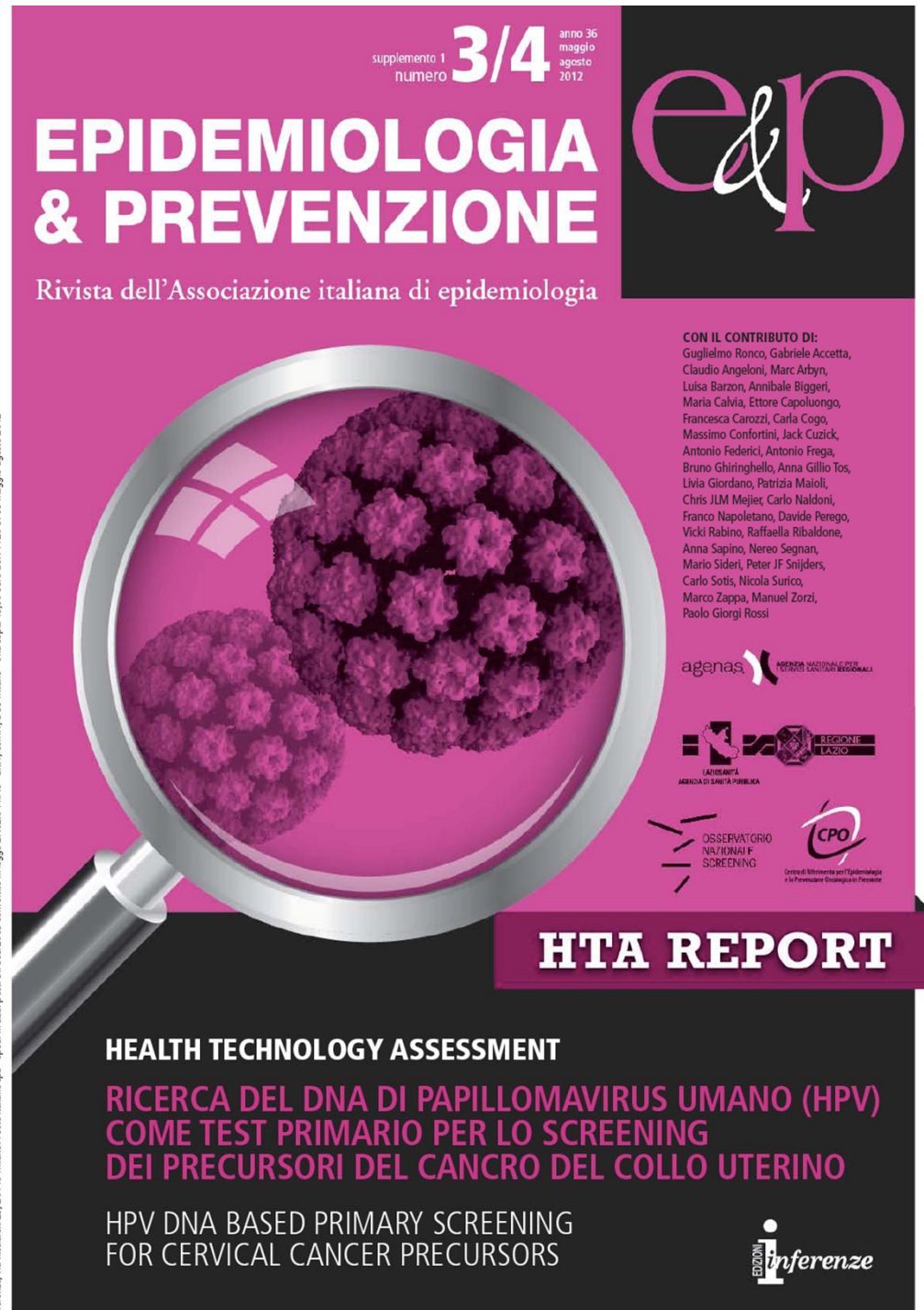
www.epiprev.it

Inferenze, via Ricciarelli 29, 20148 Milano, Poste Italiane spa - Sped. in abb. post. DI 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 numero **3/4** anno 36 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 Napoletano, 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
REGIONE LAZIO
LAZIOSAURA AGENZIA DI SANITA' PUBBLICA
OSSERVATORIO NAZIONALE F SCREENING
CPO Centro di riferimento per l'Epidemiologia e la Prevenzione Disuguaglianze in Femmine

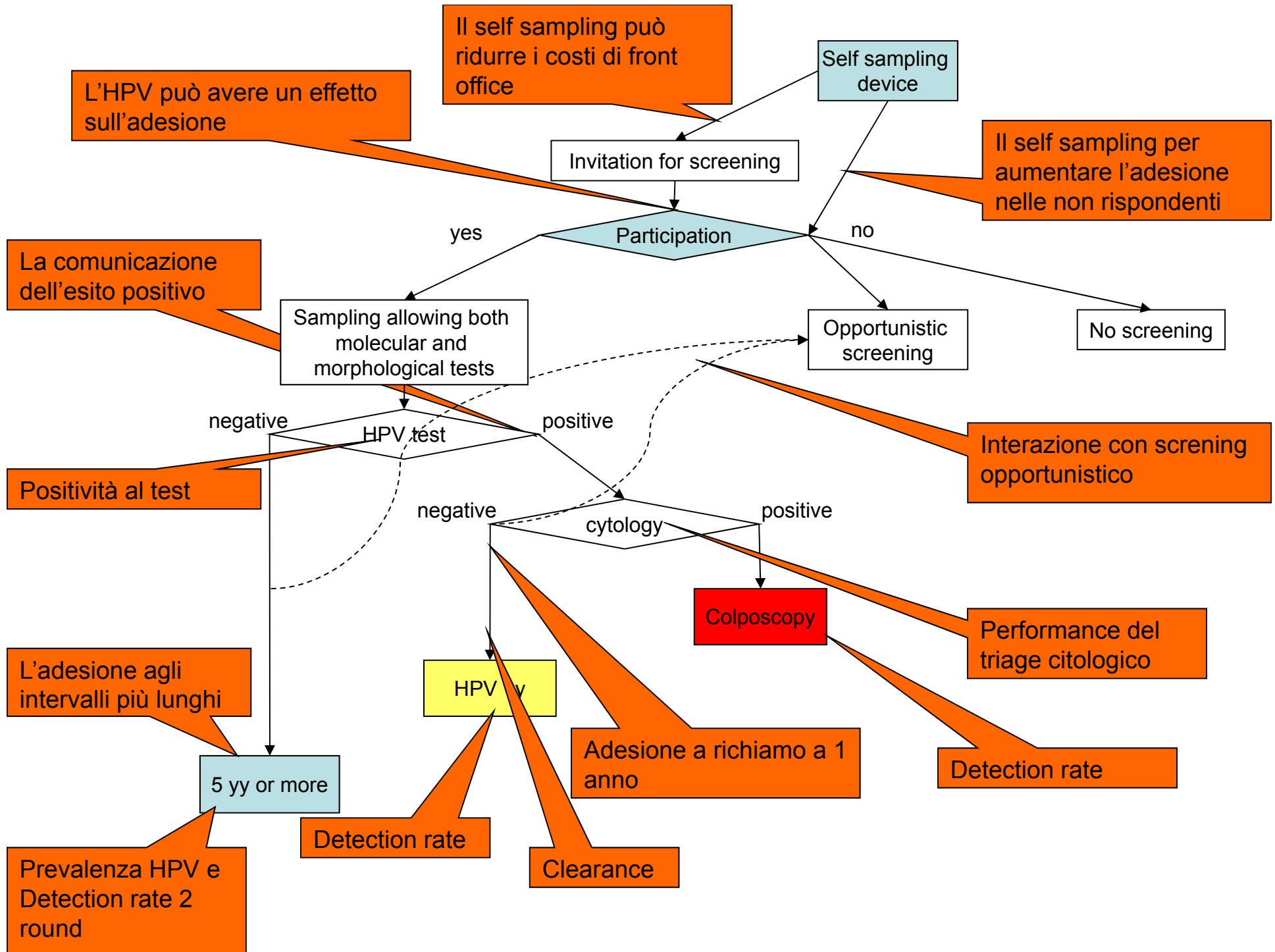
HTA REPORT

HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT
RICERCA DEL DNA DI PAPPILLOMAVIRUS 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 inferenze

Quali ulteriori evidenze dai progetti pilota?

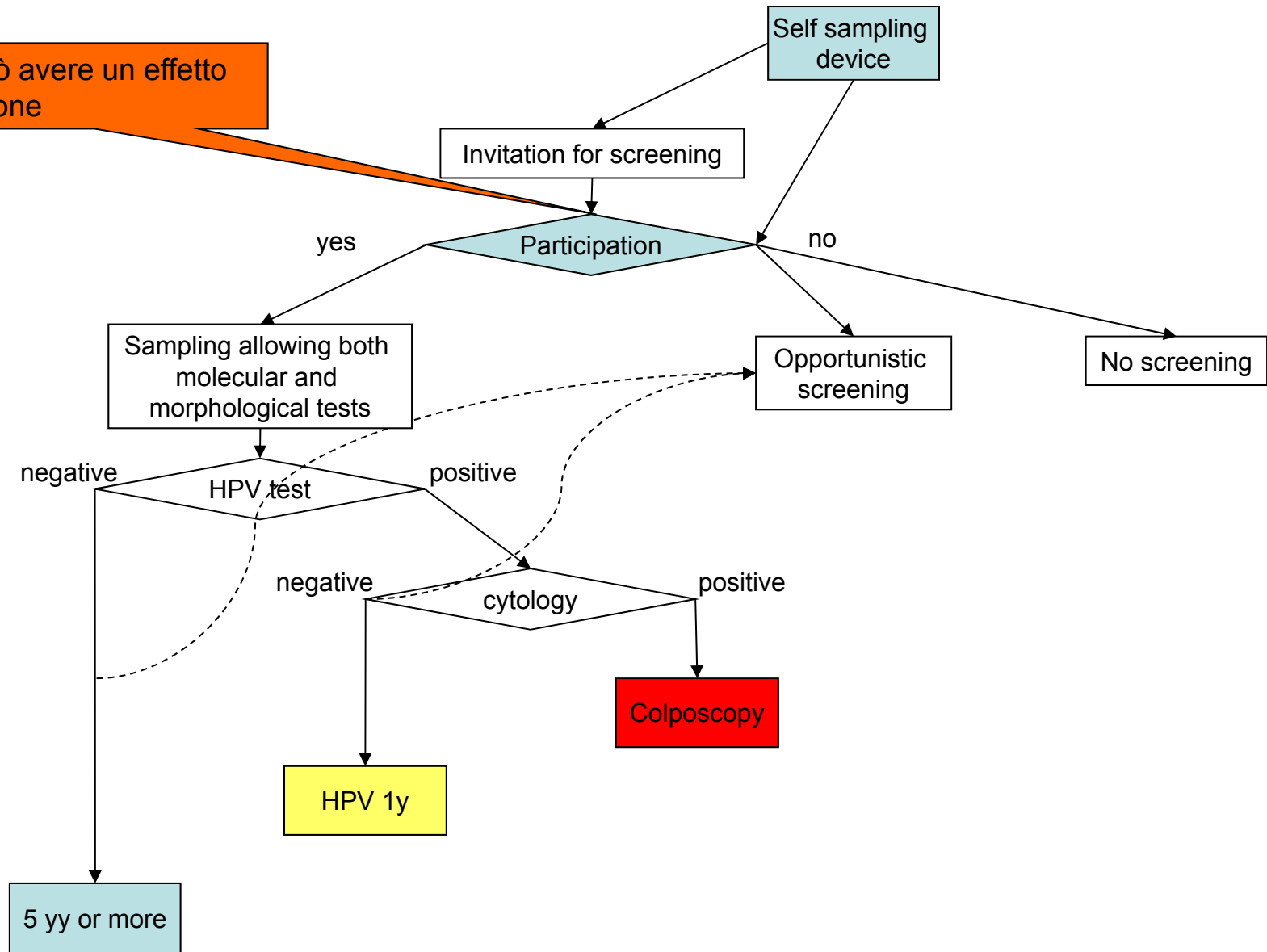
- Fattibilità e impatti organizzativi
- Adesione all'invito
- Adesione al protocollo (in particolare HPV+/cito-)
- Citologia di triage nella pratica
- Dati secondo round
- Costi dei diversi modelli organizzativi



Donne che hanno aderito all'invito al test HPV come test di screening primario (25-64 anni e 35-64 anni)

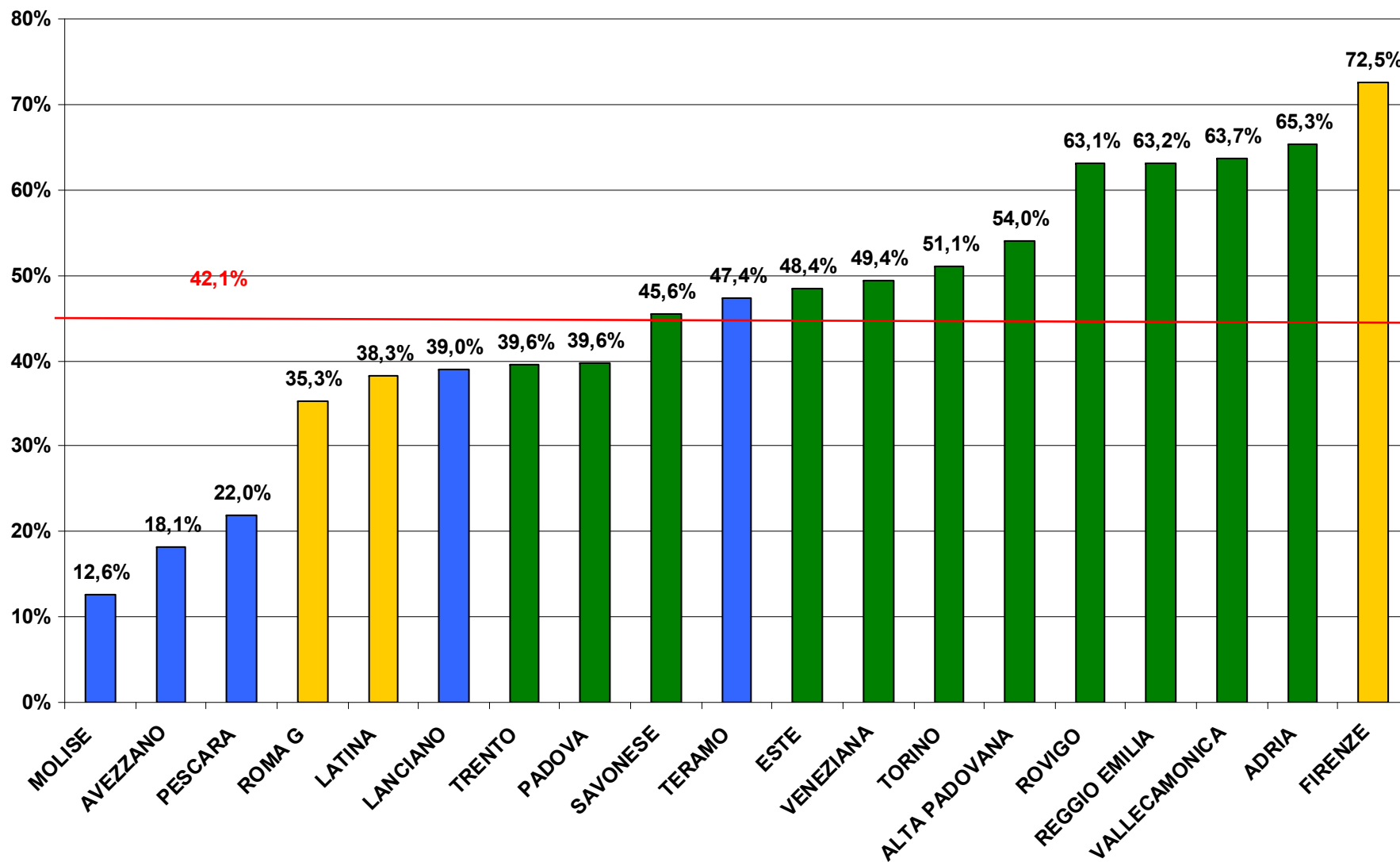
Regione	Numero di programmi nella Regione	Donne invitate 25-64 con test HPV come test primario	Donne aderenti 25-64 con test HPV come test primario	Adesione 25-64 all' invito con test HPV come test primario	Donne invitate 35-64 con test HPV come test primario	Donne aderenti 35-64 con test HPV come test primario	Adesione 35-64 all' invito con test HPV come test primario
ABRUZZO	4	108739	34094	31,4%	87292	28119	32,2%
EMILIA ROMAGNA	1	5192	3280	63,2%	5181	3272	63,2%
LAZIO	2	36052	13068	36,2%	32310	11976	37,1%
LIGURIA	1	14164	6453	45,6%	14164	6453	45,6%
LOMBARDIA	1	8317	5294	63,7%	6446	4235	65,7%
MOLISE	1	2000	251	12,6%	2000	251	12,6%
PIEMONTE	1	24289	12419	51,1%	24288	12418	51,1%
TOSCANA	1	40	29	72,5%	40	29	72,5%
TRENTO	1	2865	1134	39,6%	2862	1134	39,6%
VENETO	6	110198	55147	50,0%	87353	44436	50,9%
Nord	11	165025	83727	50,7%	32334	11991	37,1%
Centro	3	36076	13083	36,3%	140294	71948	51,3%
Sud e Isole	5	110739	34345	31,0%	87292	28119	32,2%
ITALIA	19	311840	131155	42,1%	259920	112058	43,1%

L'HPV può avere un effetto sull'adesione

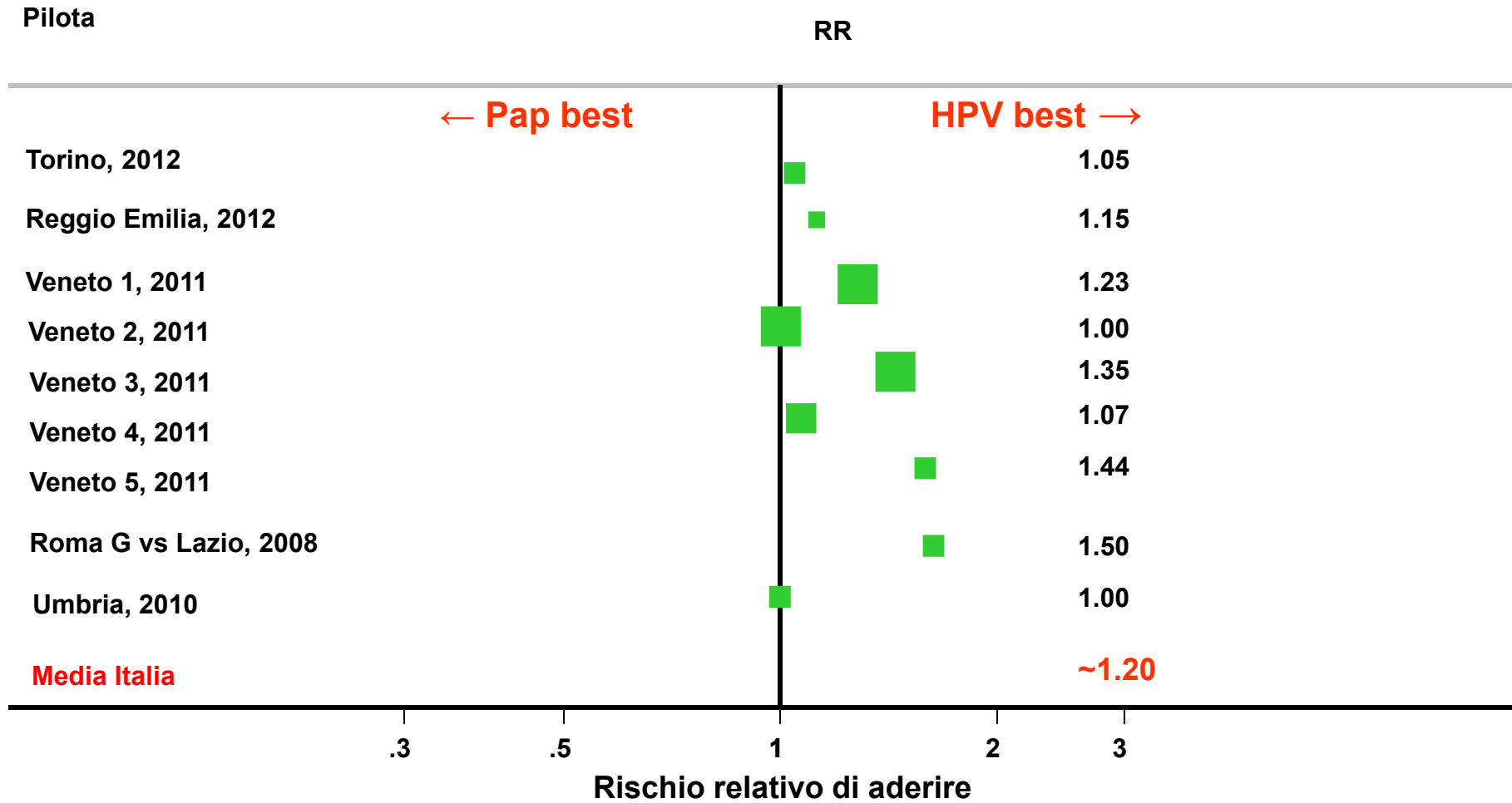


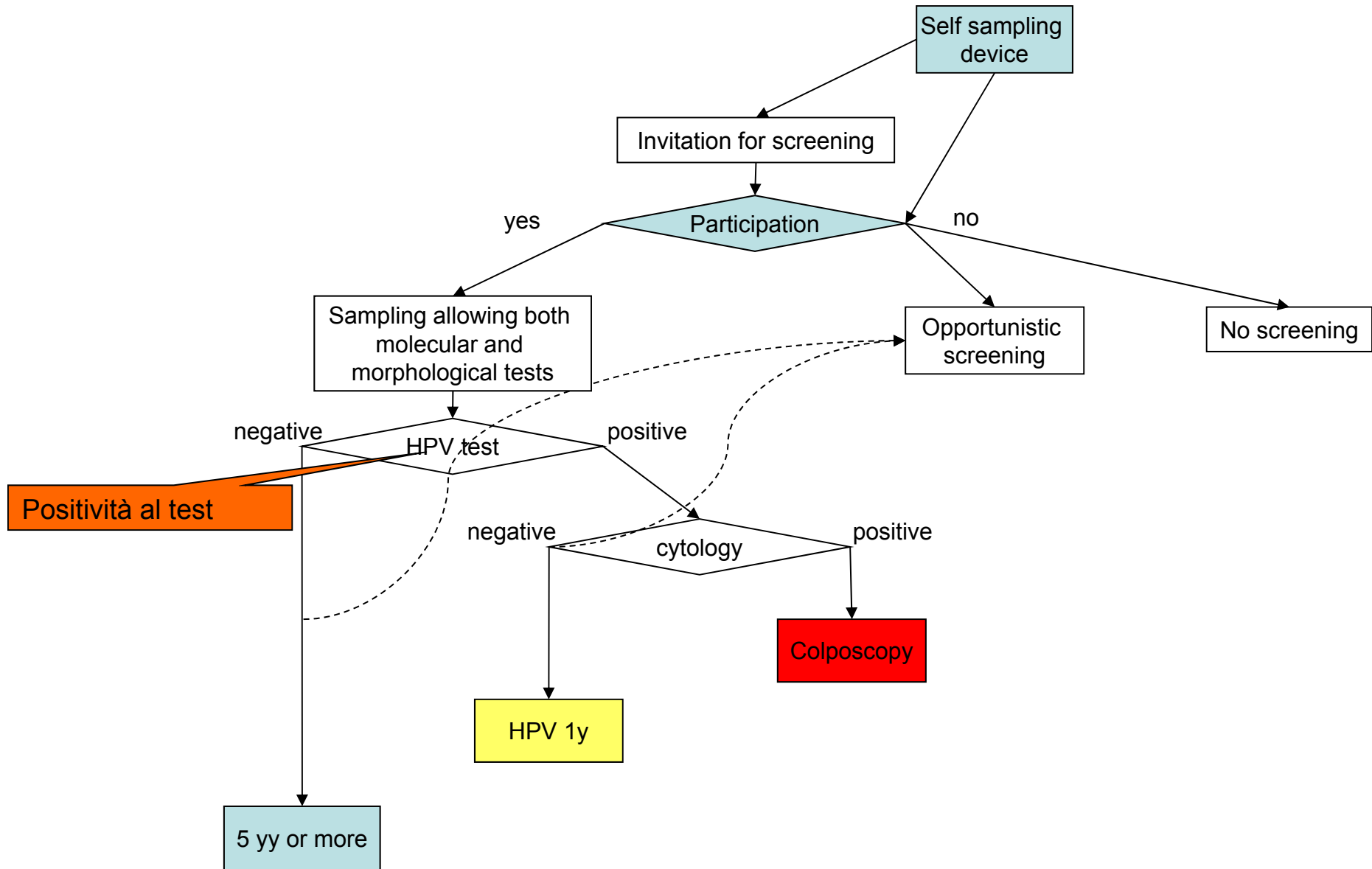
- NORD
- CENTRO
- SUD e ISOLE

**Adesione all'invito con test HPV come test primario
(25-64 anni)**



Adesione: HPV vs Pap





Positività al test

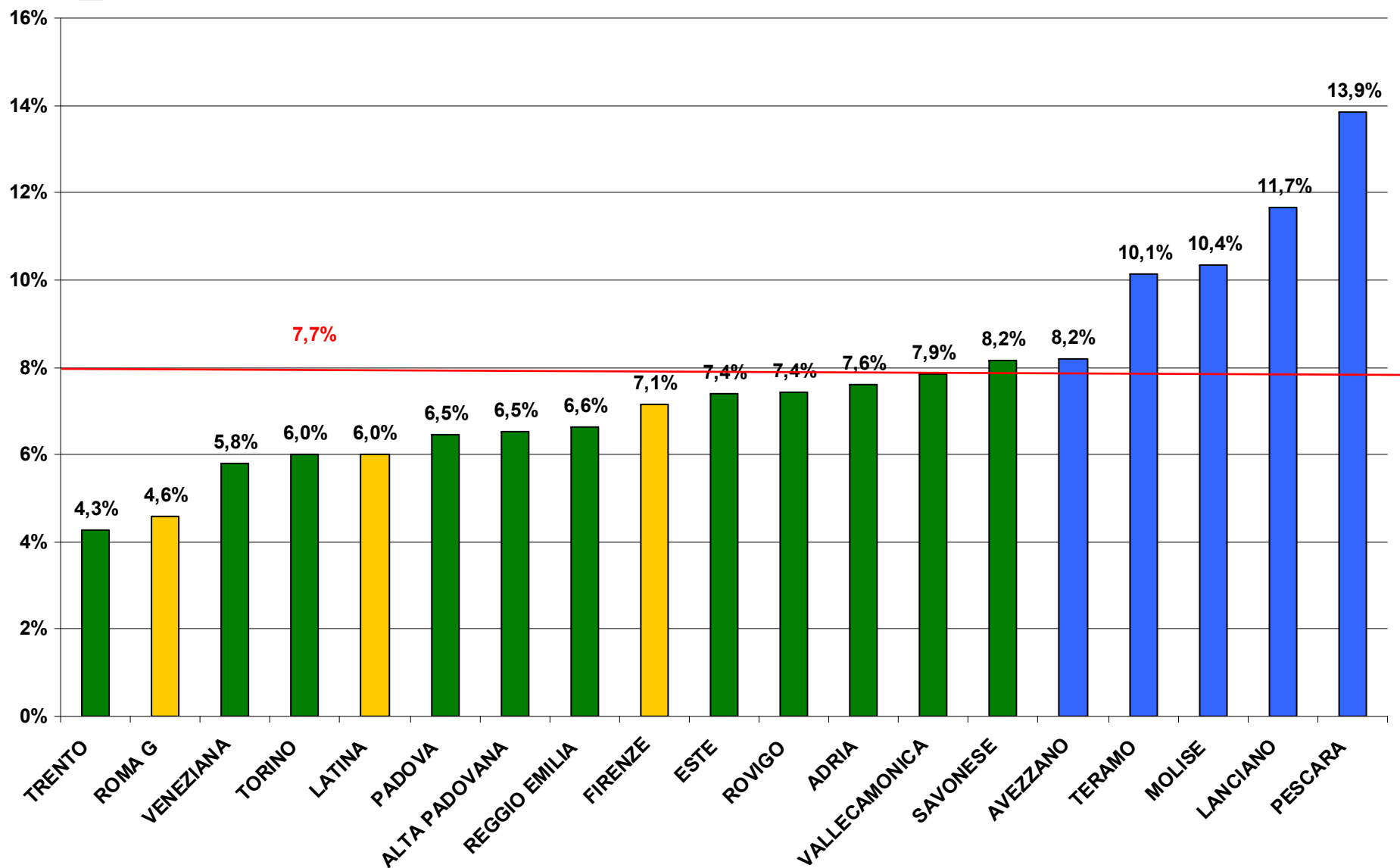
5 yy or more

HPV 1y

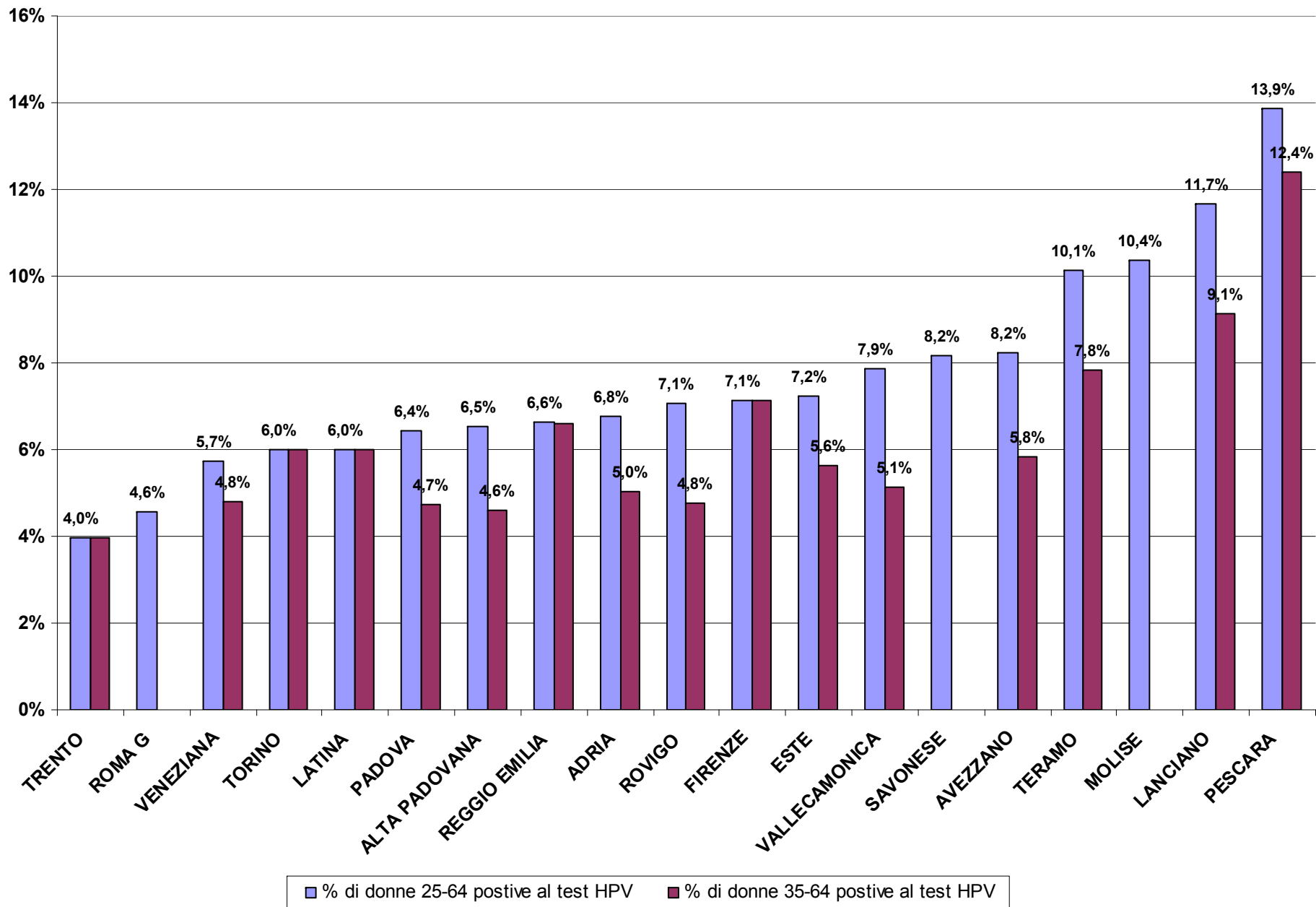
Colposcopy

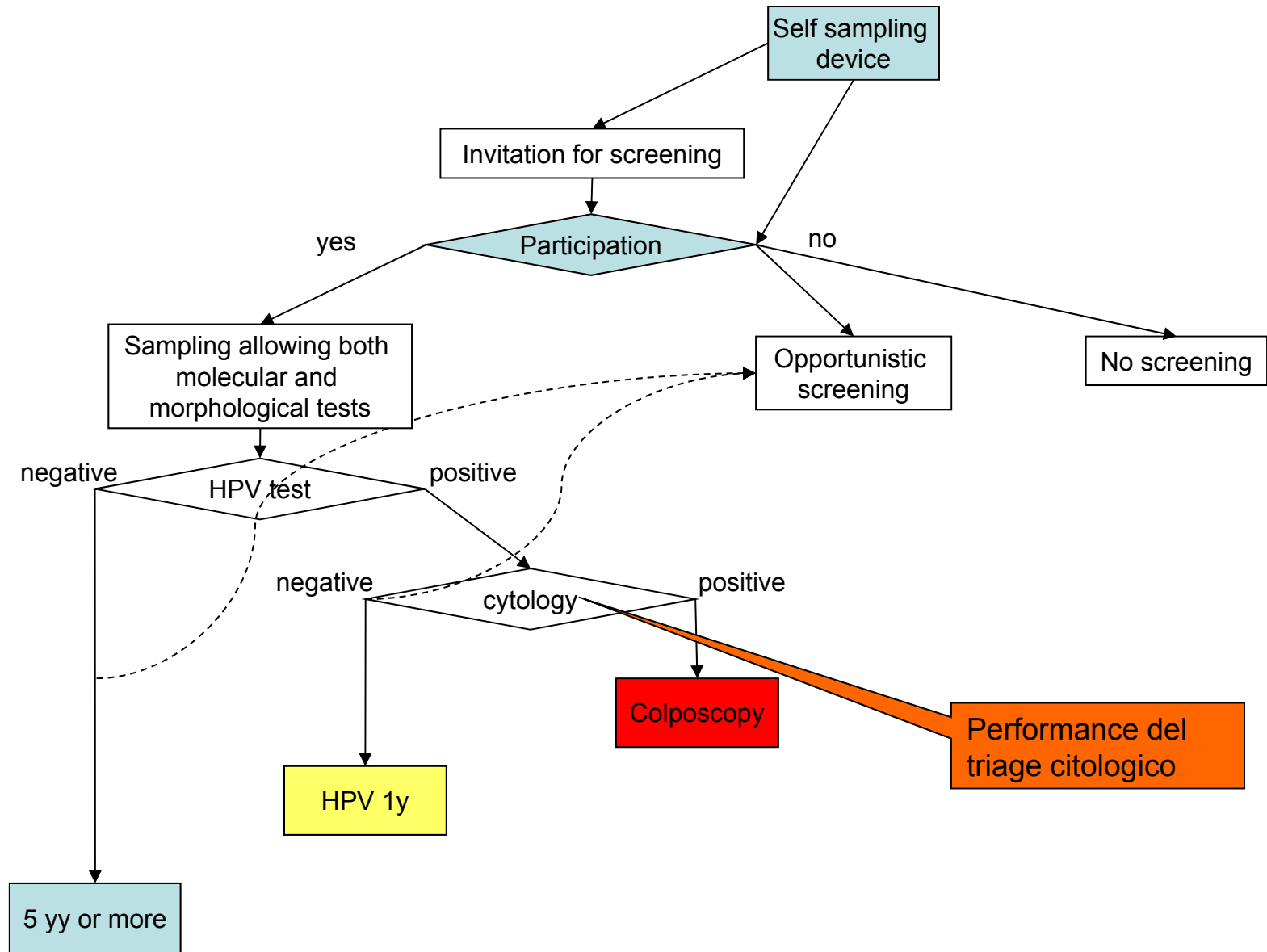
- NORD
- CENTRO
- SUD e ISOLE

**% di donne POSITIVE al Test HPV
25-64 anni**



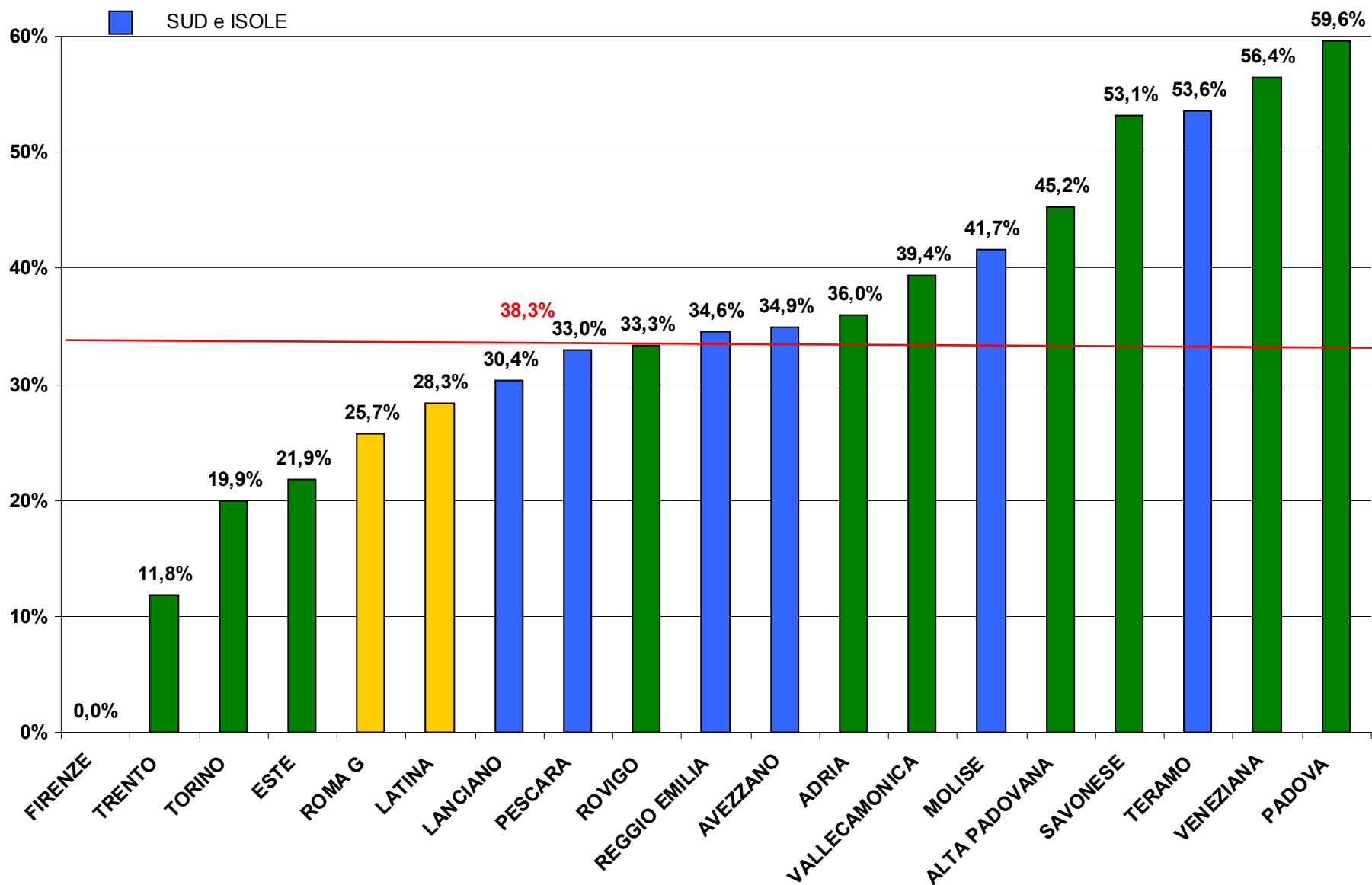
**% di donne POSITIVE al Test HPV
(25-64 anni e 35-64 anni)**



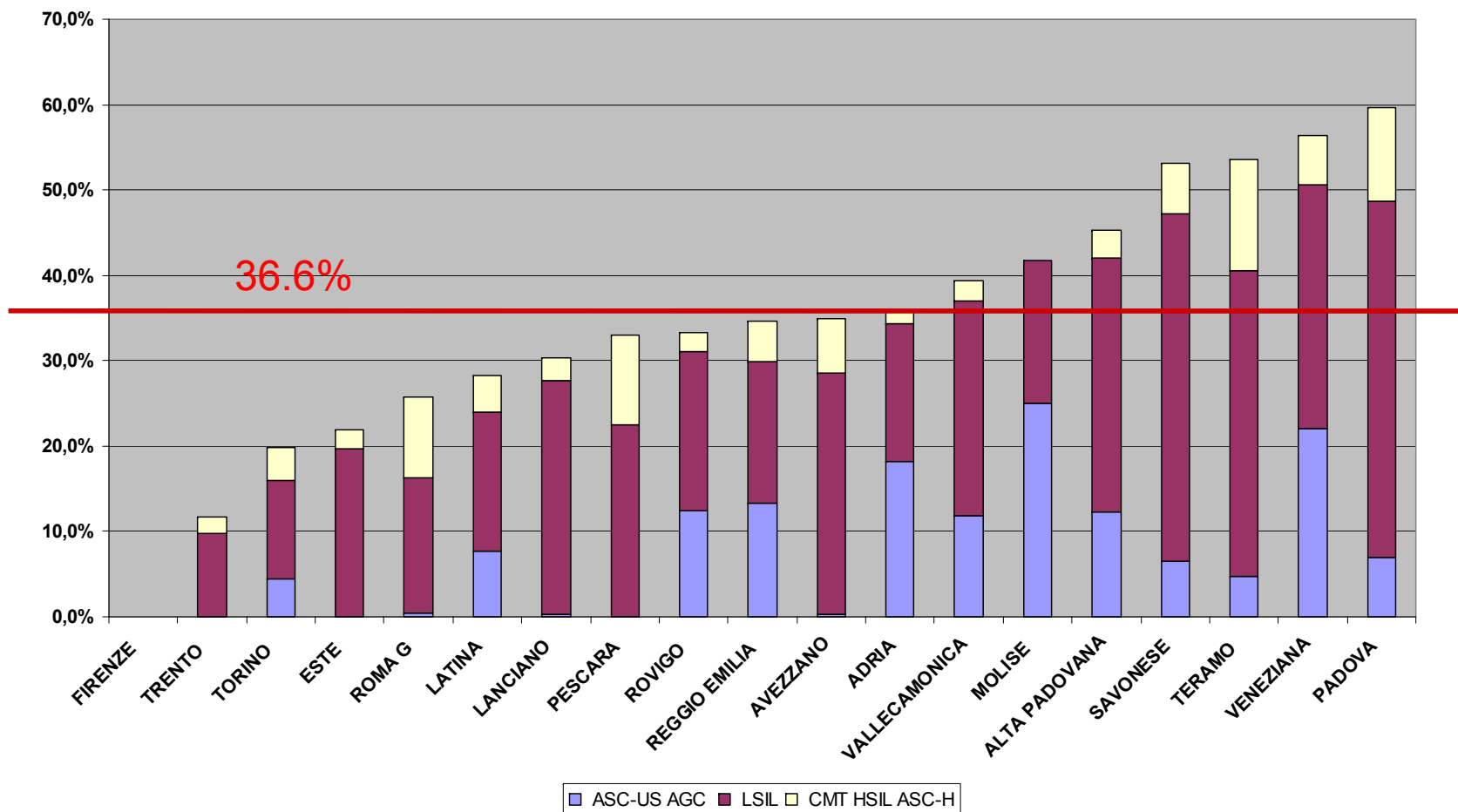


- NORD
- CENTRO
- SUD e ISOLE

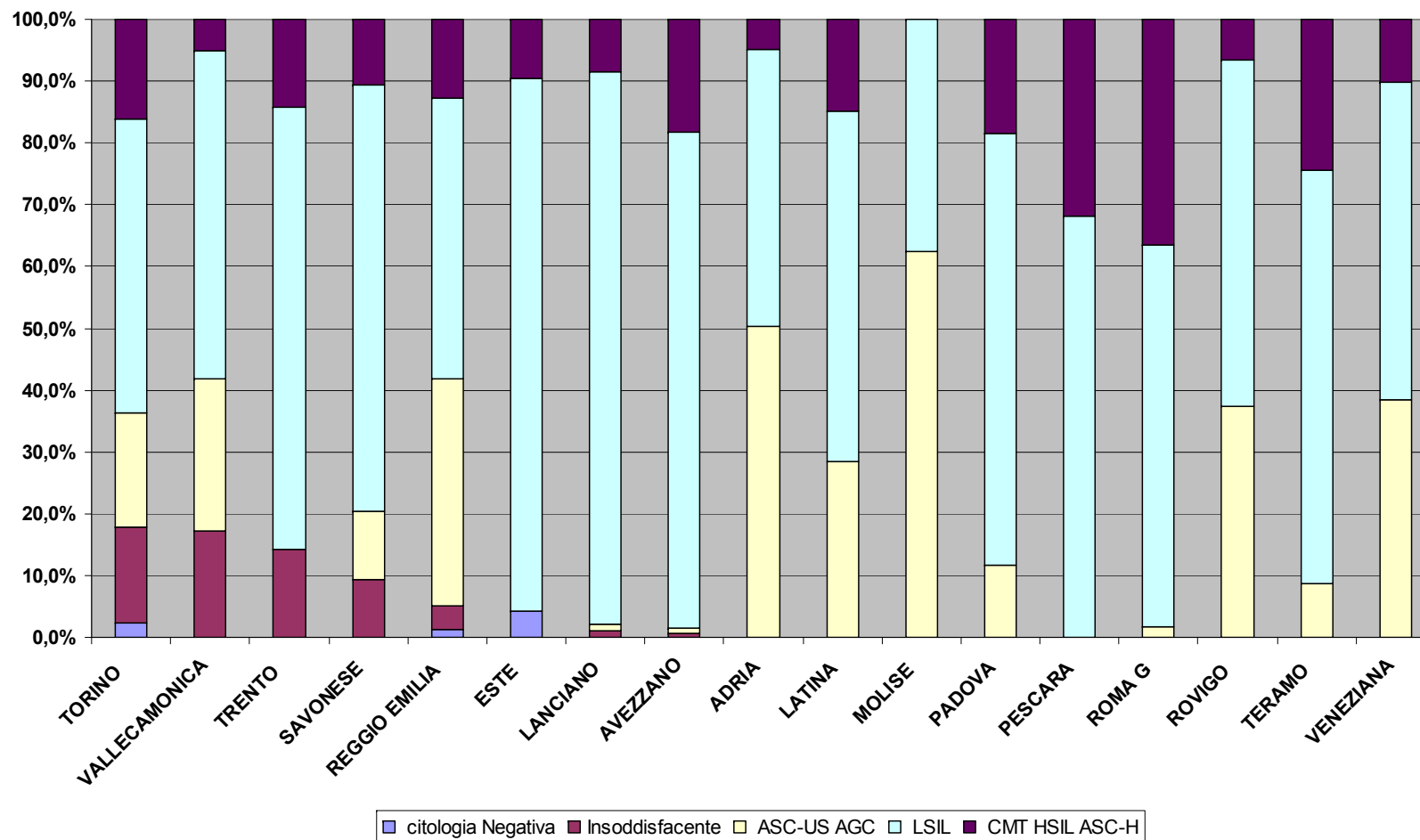
% di donne tutte le fasce d'età (HPV+) con citologia POSITIVA



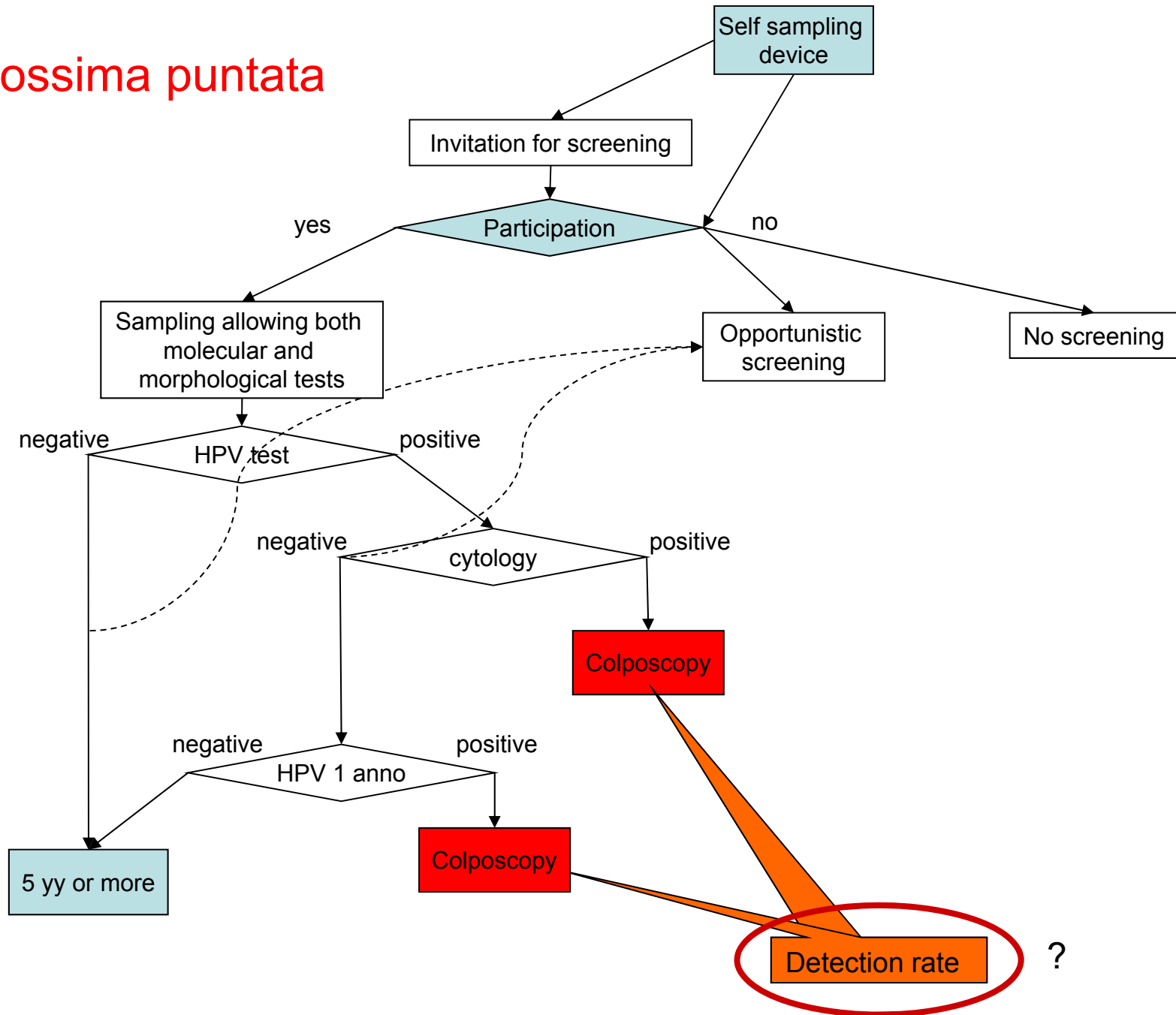
Donne (tutte le fasce d'età) HPV+: distribuzione per citologia



Proporzione di donne invitate in colposcopia per motivo invio (citologia)



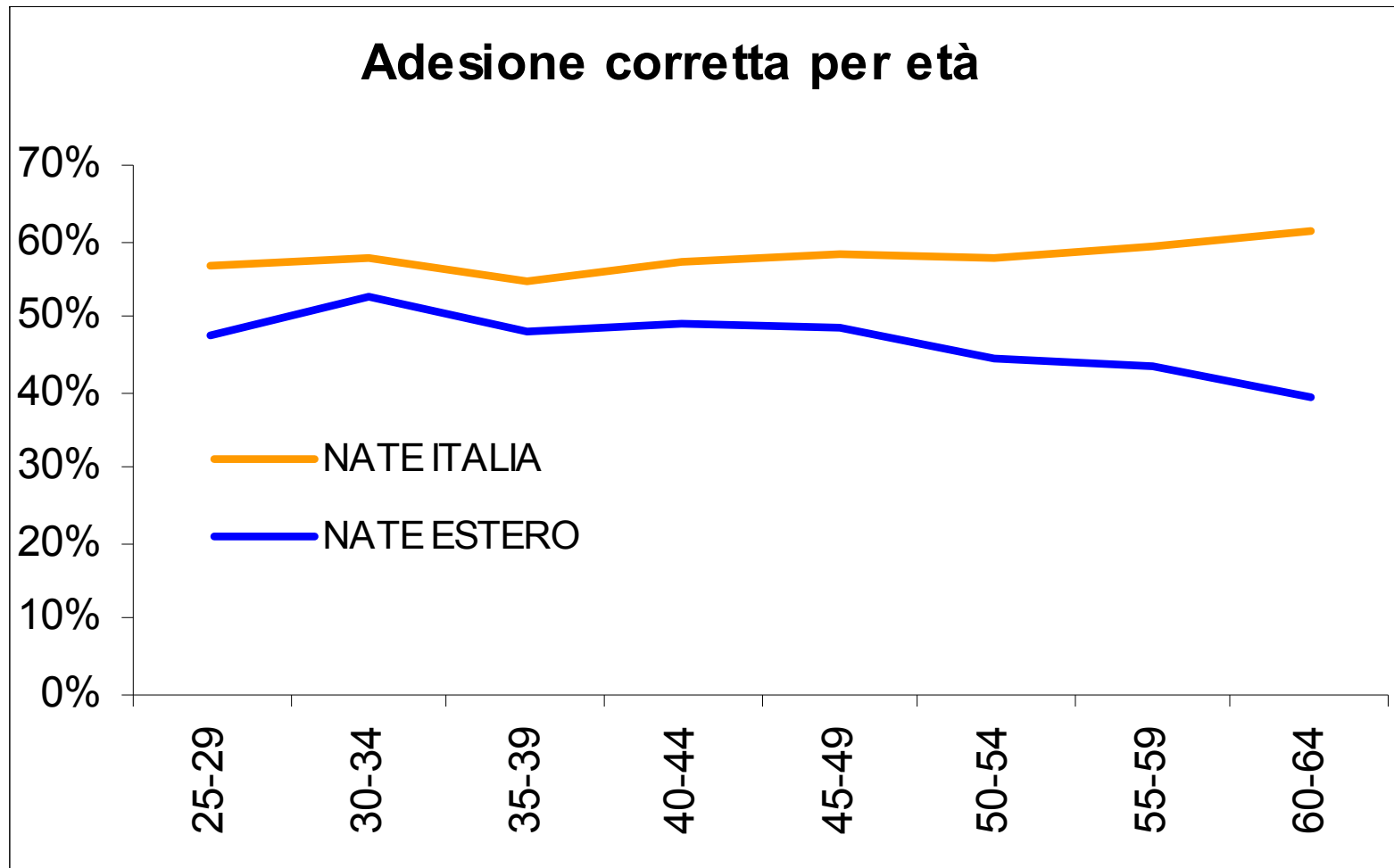
Alla prossima puntata



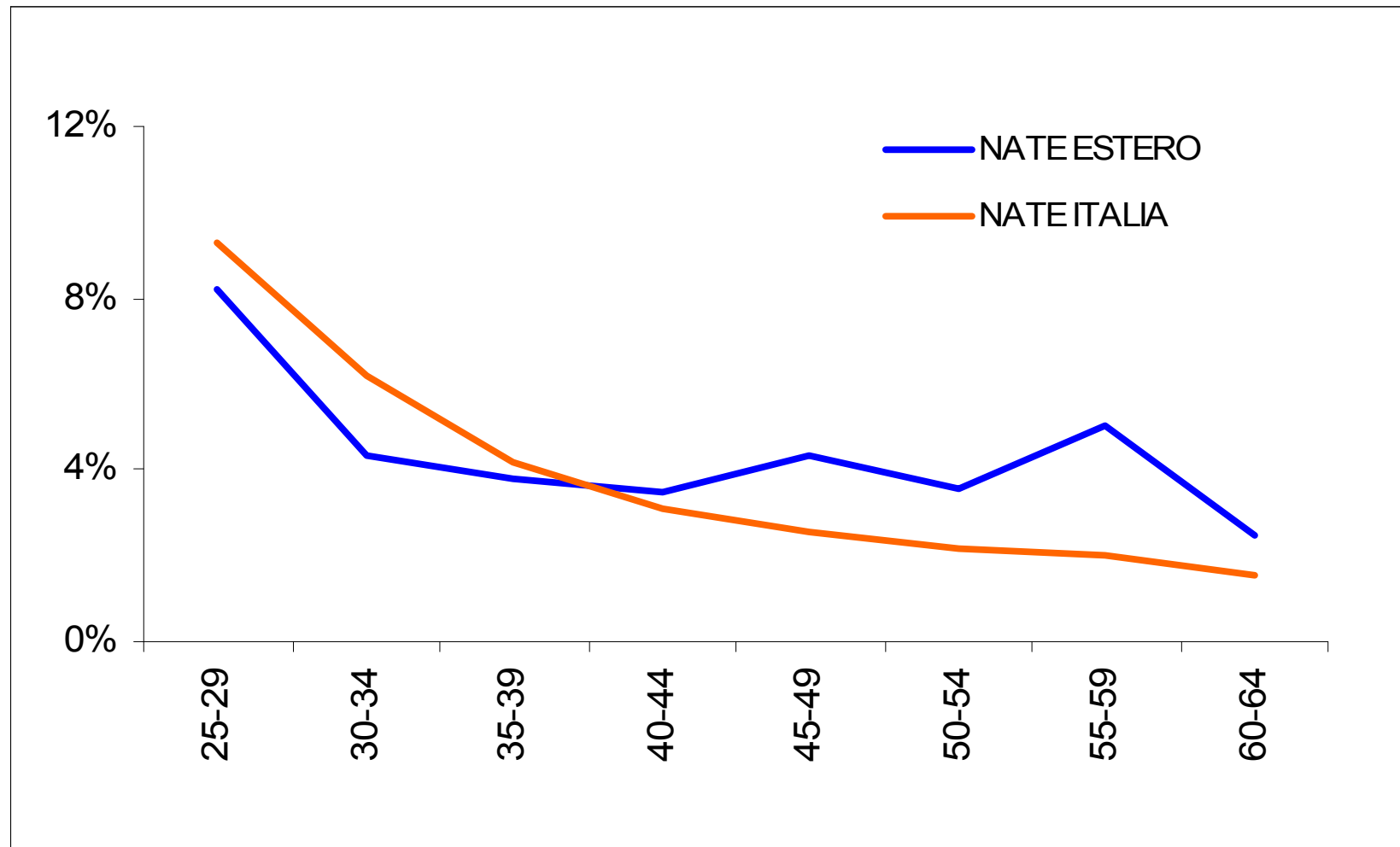
I numeri delle straniere in Italia: screening con HPV

	NATE ITALIA	NATE ESTERO	Totale	% nate estero
	N.	N.	N.	%
Invitate	140.015	22.814	162.829	14,0
Inviti Inesitati	1.305	1.196	2.501	47,8
Aderenti	73.023	9.941	82.964	12,0
Escluse dopo Invito	12.342	657	12.999	5,1
<i>% adesione corretta</i>	<i>57,8</i>	<i>47,4</i>	<i>56,3</i>	
Screenate	72.732	9.786	82.518	11,9

Adesione per paese di nascita ed età



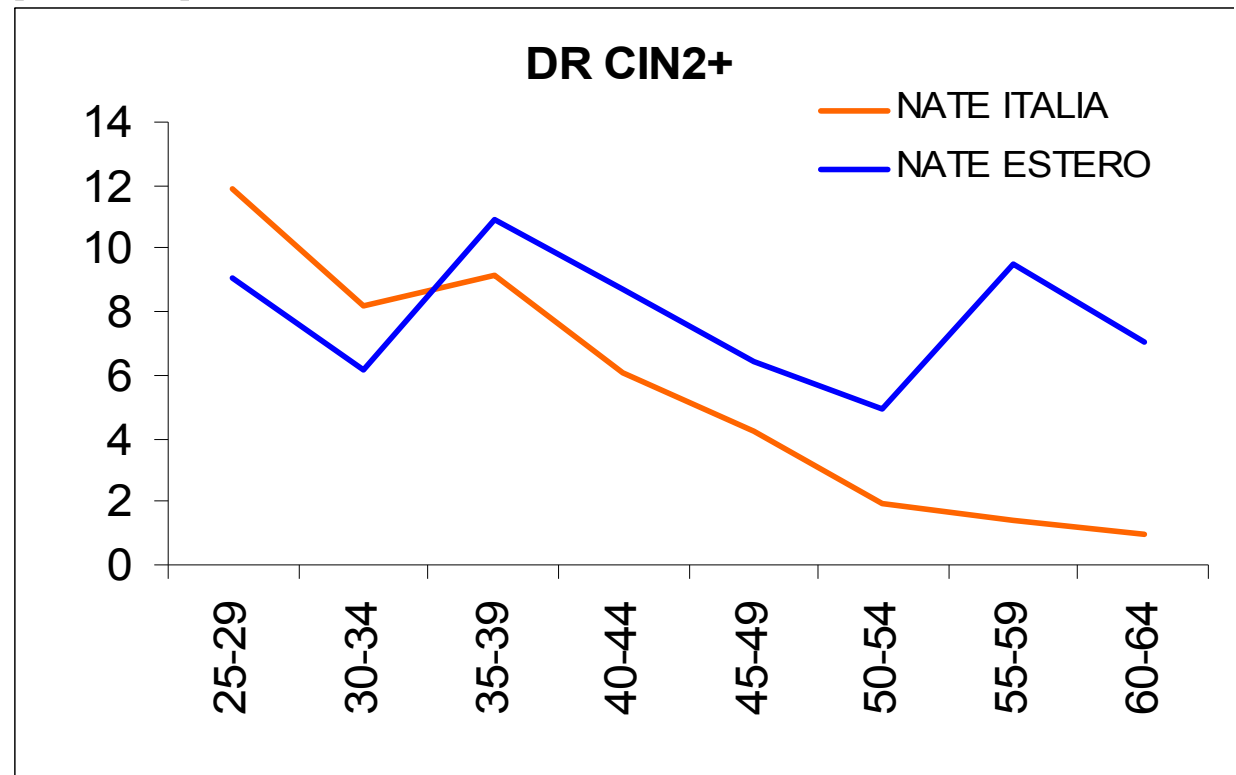
Positività HPV per paese di nascita ed età



Esito citologia di triage per paese di nascita

	NATE ITALIA	NATE ESTERO	RR (95% IC)
	%	%	
Tasso positività HPV	6,1	7,2	1,18 (1,13-1,22)
<i>Proporz pap inadeg</i>	<i>4,1</i>	<i>3,2</i>	
<i>Proporz pap ASC-US+</i>	<i>42,3</i>	<i>41,5</i>	0,95 (0,90-0,99)
Tasso invio a 1aa	3,3	4,1	1,25 (1,19-1,32)
Tasso invio a colposcopia	2,7	3,3	1,22 (1,09-1,37)
% Adesione alla colposcopia	93,5	91,7	

Detection rate per paese di nascita ed età



**NATE
ITALIA**

**NATE
ESTERO**

Lesioni

CIN2+	342	79
CIN2	179	29
CIN3+	163	50

Detection rate

RR (95% IC)

CIN2+	4,71	7,78	1,65 (1,45-1,89)
CIN2	2,46	2,65	1,07 (0,88-1,31)
CIN3+	2,24	5,13	2,29 (1,90-2,75)

L'età d'inizio

- Molti piloti hanno iniziato a screenare a partire dai 25 anni. Alcuni di questi passano a 30 altri rimarranno come progetti sperimentali per le giovani
- Mentre fino a 2 anni fa tutte le regioni si erano orientate sui 35 anni, ora alcune si sono spostate sui 30.

Piano Nazionale della Prevenzione: Orientamenti

- Verranno inseriti indicatori cogenti, definiti dal livello nazionale, sull'implementazione dei programmi con HPV
- Per il 2018 la conversione dovrà essere una realtà (da definire ancora l'obiettivo)
- Nuovi programmi o progetti di ampliamento di programmi esistenti dovranno essere con HPV