

**V Corso Base COLPOSCOPIA**  
**Diagnostica e Operativa del Basso Tratto Genitale**

**Milano 8-10 Novembre 2018**

**Linee guida della gestione pap-test  
anormale, HPV test; utilità e limiti.  
HTA report**

**Massimo Confortini**

# Uso del test HPV nello screening organizzato

1. follow up Post-trattamento.
2. Triage ASC-US e 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 2015  
Documento HTA 2012  
Documento indirizzato  
Ministero 2013

# Uso del test HPV nello screening spontaneo

1. Follow up Post-trattamento.
2. Triage ASC-US e LSIL.
3. Follow Post-colpo negativa



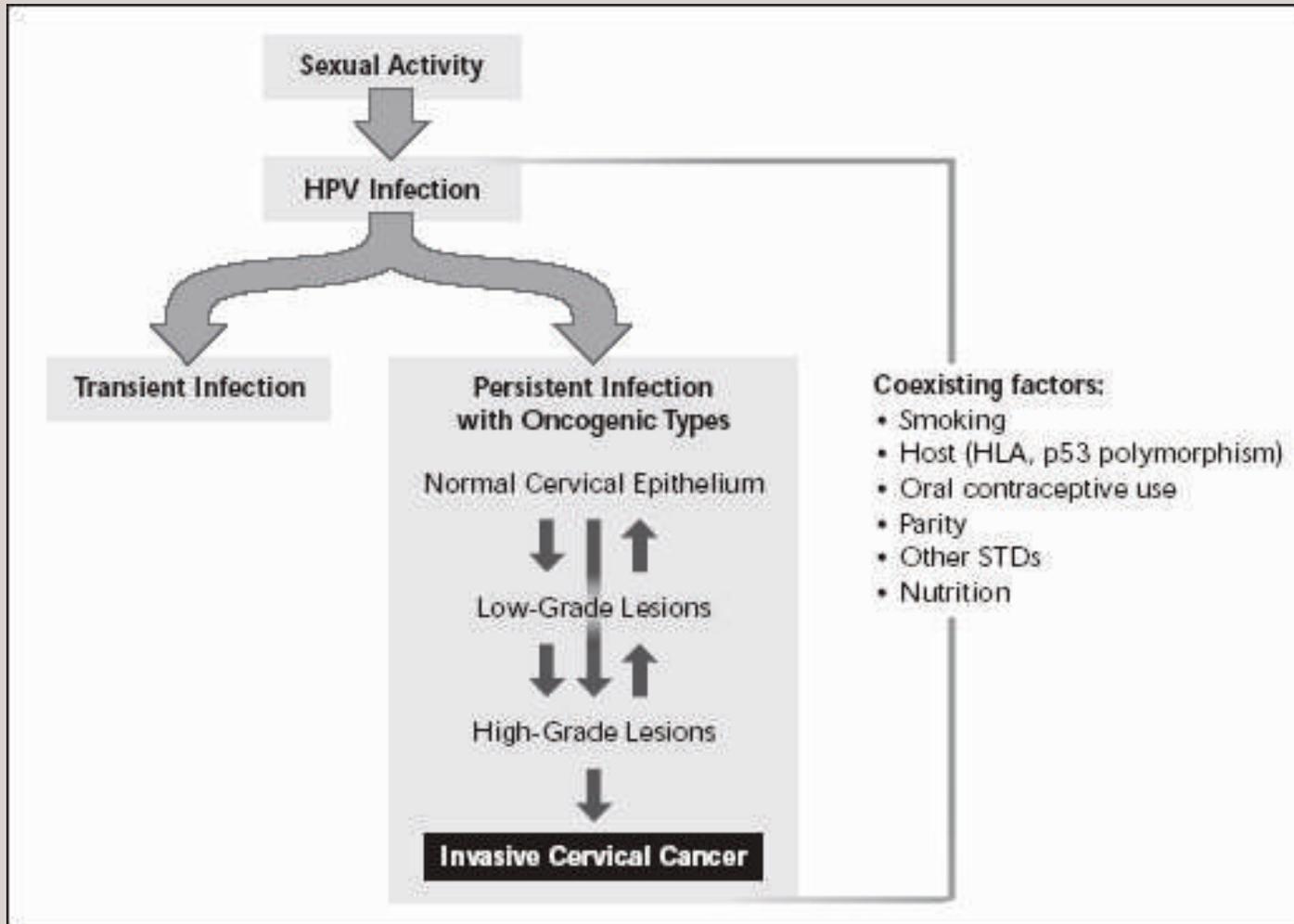
Secondo le  
LLGG 2006

Secondo le  
LLGG 2012

# L' infezione da HPV

- ✓ E' la più comune delle infezioni a trasmissione sessuale e la trasmissione può avvenire anche tramite semplice contatto nell' area genitale.
- ✓ Il 50-80% dei soggetti sessualmente attivi si infetta nel corso della vita con un virus HPV e fino al 50% si infetta con un tipo oncogeno.
- ✓ L' 80-90% delle infezioni sono transitorie, asintomatiche e guariscono spontaneamente

# Infezione da Human Papillomavirus (HPV) e Tumori della Cervice Uterina

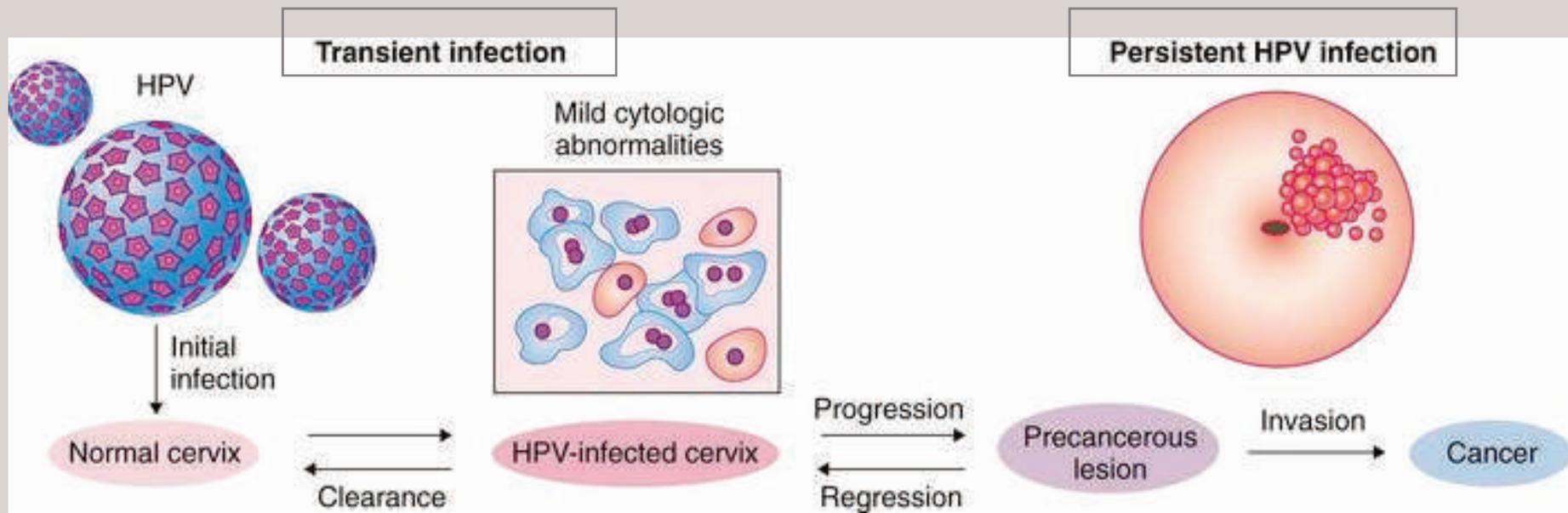


**Fig. 4: Etiological model of human papillomavirus (HPV) infection and cervical cancer, illustrating probable role of remote behavioural risk factors for persistent infection and of coexisting factors that mediate lesion progression.**

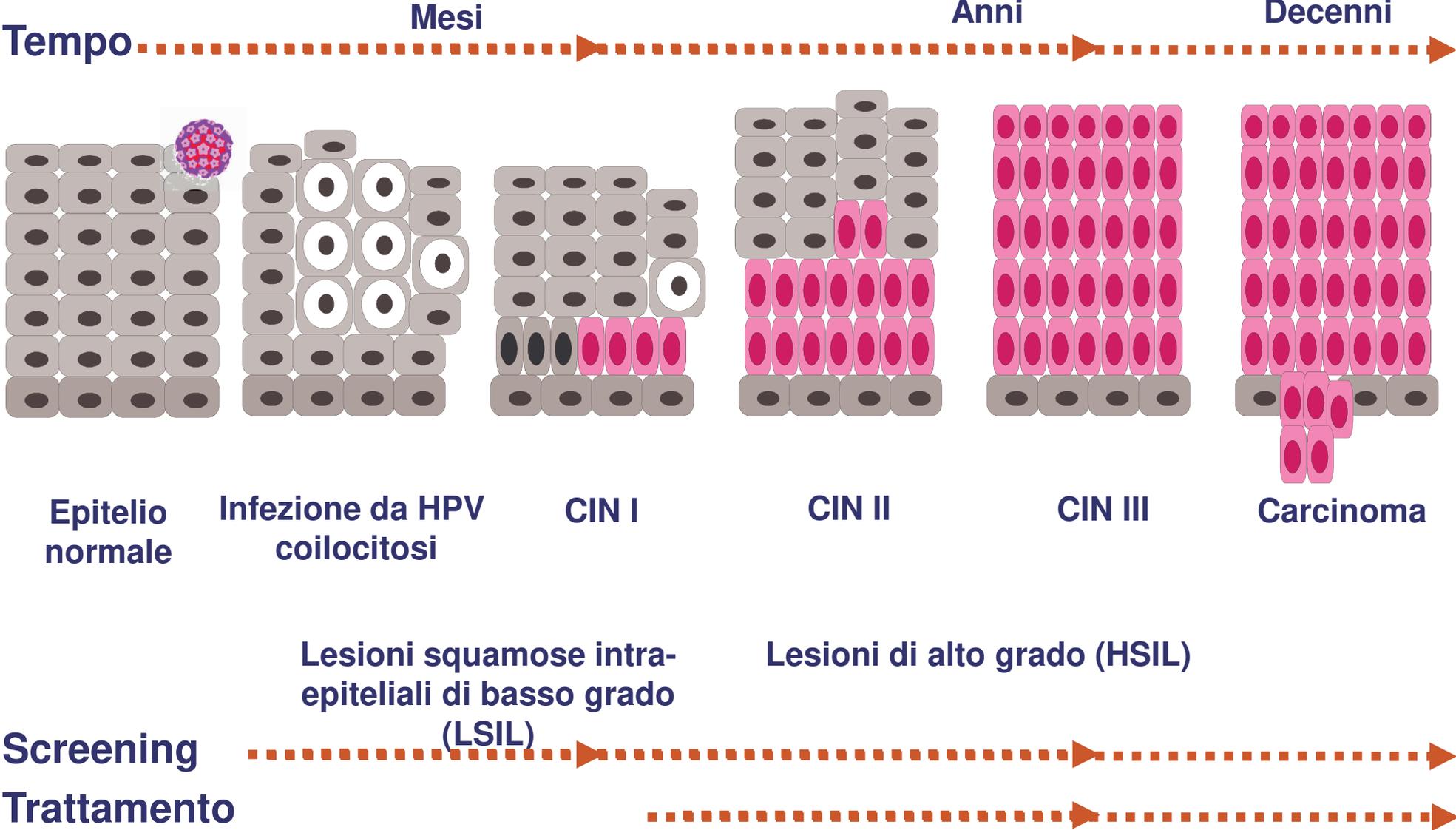
- 99% delle Neoplasie Cervicali sono HPV+.

- Infezione Persistente con HPV ad alto rischio oncogeno è una causa necessaria ma non sufficiente per la neoplasia cervicale.

- Cofattori per le donne HPV+: contraccettivi orali  $\geq 5$  anni, fumo, grandi parità ( $\geq 5$ ), altre MST (Clamydia/Herpes Simplex tipo 2), HIV+



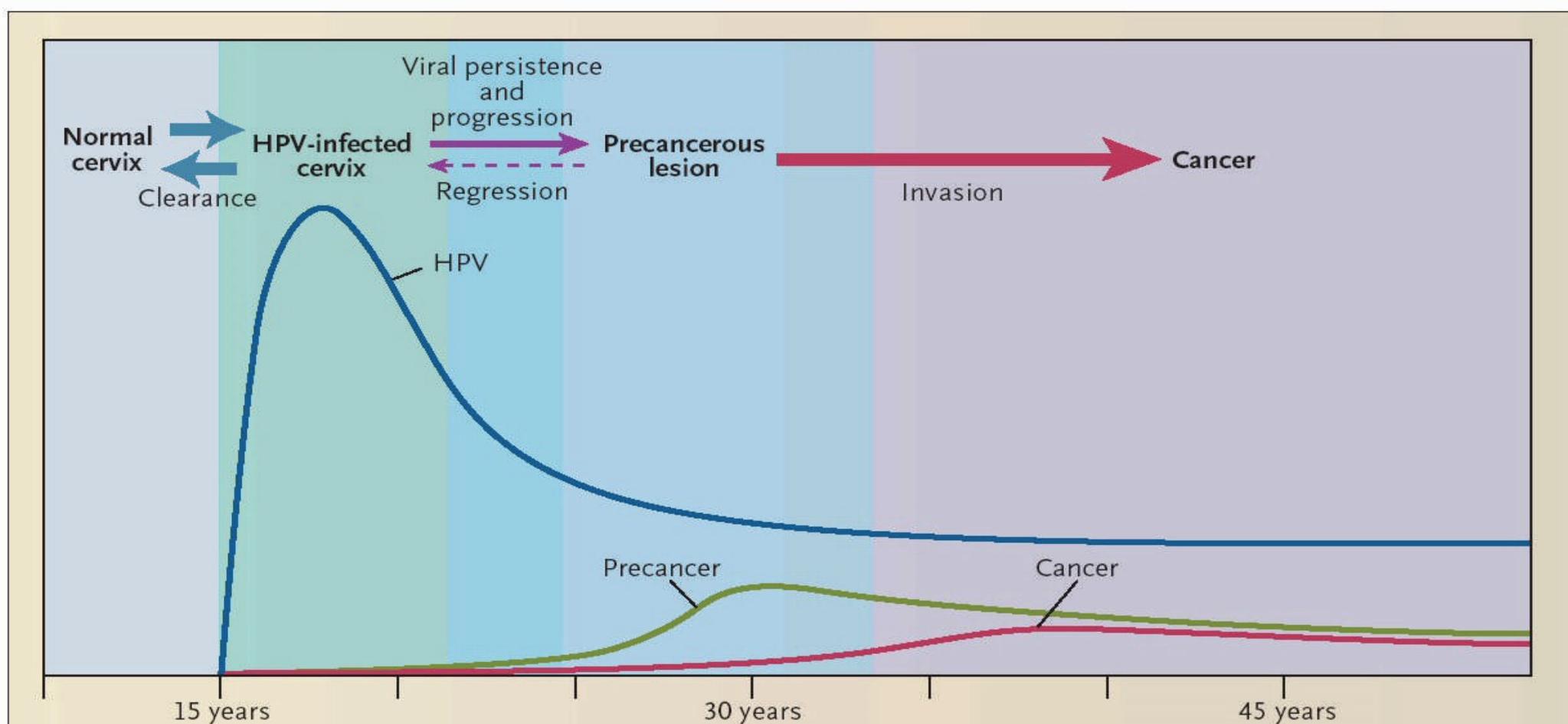
# Progressione della malattia



**Per ogni milione di donne infettate con un qualunque tipo di HPV:**

- **100.000 svilupperanno un'anomalia citologica cervicale**
- **8.000 svilupperanno un CIN III (ca in situ)**
- **1.600 svilupperanno un carcinoma della cervice**

# STORIA NATURALE DELL'INFEZIONE DA HPV



- le infezioni genitali da HPV sono molto più frequenti intorno ai 20 anni
- la grande maggioranza delle infezioni si risolve (= test HPV negativo) entro uno-due anni
- solo in una piccola percentuale di donne l'infezione persiste e si associa a lesioni, e anche queste possono regredire spontaneamente → concetto di **persistenza** (stesso tipo)
- la storia naturale è legata soprattutto al tipo di HPV e allo stato immunitario

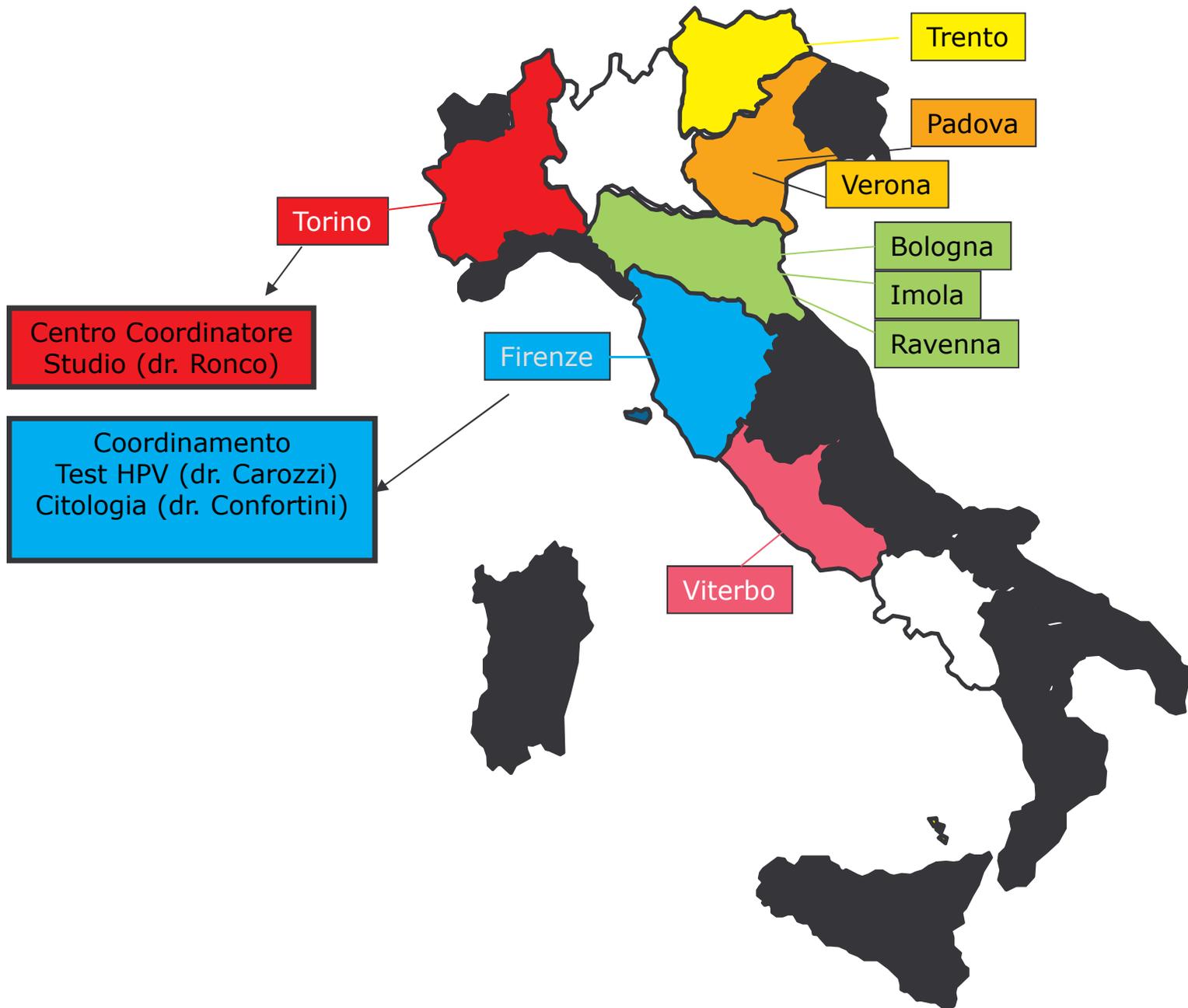
Ministero della Salute  
Direzione generale della prevenzione

**Raccomandazioni per la pianificazione e l'esecuzione degli screening di popolazione per la prevenzione del cancro della cervice uterina, del cancro della mammella, del cancro del colon retto**

**In attuazione dell'art. 2 bis della Legge 138/2004 e del Piano nazionale della prevenzione 2005-2007, approvato con Intesa Stato Regioni del 23 Marzo 2005**

- Dati di letteratura , gruppi e società scientifiche concordano nell'utilizzo del test HPV nel triage e nel monitoraggio post-trattamento.
- Per una decisione sull'introduzione del test quale screening primario , sarà necessario attendere la conclusione degli studi randomizzati in corso.
- L'utilizzo di marcatori biologici che possano aumentare la specificità è tuttora un obiettivo di ricerca

**Studio NTCC –**  
Trial randomizzato multicentrico  
**Centri Screening partecipanti**



# 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**

**Il test HPV ha 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*

# 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

# 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)
<b>Experimental arm</b>								
Liquid-based cytology $\geq$ ASCUS or HPV $\geq$ 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 $\geq$ 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 $\geq$ 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)
<b>Invio diretto HPV <math>\geq</math> 1 pg/mL</b>	4.37	1.43 (1.00 to 2.04) <sup>†</sup>	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)
<b>Invio citologico HPV <math>\geq</math> 1 pg/mL</b>	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) <sup>†</sup>
<b>Invio citologico HPV <math>\geq</math> 1 pg/mL and HPV <math>\geq</math> 1 pg/mL</b>	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)
<b>Conventional arm</b>								
Conventional cytology $\geq$ ASCUS	3.06	1.00 (referent)	11.4	1.00 (referent)	1.86	1.00 (referent)	6.9	1.00 (referent)
Conventional cytology $\geq$ 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)

## ARTICLE

## Informed Cytology for Triaging HPV-Positive Women: Substudy Nested in the NTCC Randomized Controlled Trial

Christine Bergeron, Paolo Giorgi-Rossi, Frederic Cas, Maria Luisa Schiboni, Bruno Ghiringhello, Paolo Dalla Palma, Daria Minucci, Stefano Rosso, Manuel Zorzi, Carlo Naldoni, Nereo Segnan, Massimo Confortini, Guglielmo Ronco

### Abstract

**Background:** Human papillomavirus (HPV)-based screening needs triage. In most randomized controlled trials (RCTs) on HPV testing with cytological triage, cytology interpretation has been blind to HPV status.

**Methods:** Women age 25 to 60 years enrolled in the New Technology in Cervical Cancer (NTCC) RCT comparing HPV testing with cytology were referred to colposcopy if HPV positive and, if no cervical intraepithelial neoplasia (CIN) was detected, followed up until HPV negativity. Cytological slides taken at the first colposcopy were retrieved and independently interpreted by an external laboratory, which was only aware of patients' HPV positivity. Sensitivity, specificity, and positive (PPV) and negative (NPV) predictive values were computed for histologically proven CIN2+ with HPV status-informed cytology for women with a determination of atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS) or more severe. All statistical tests were two-sided.

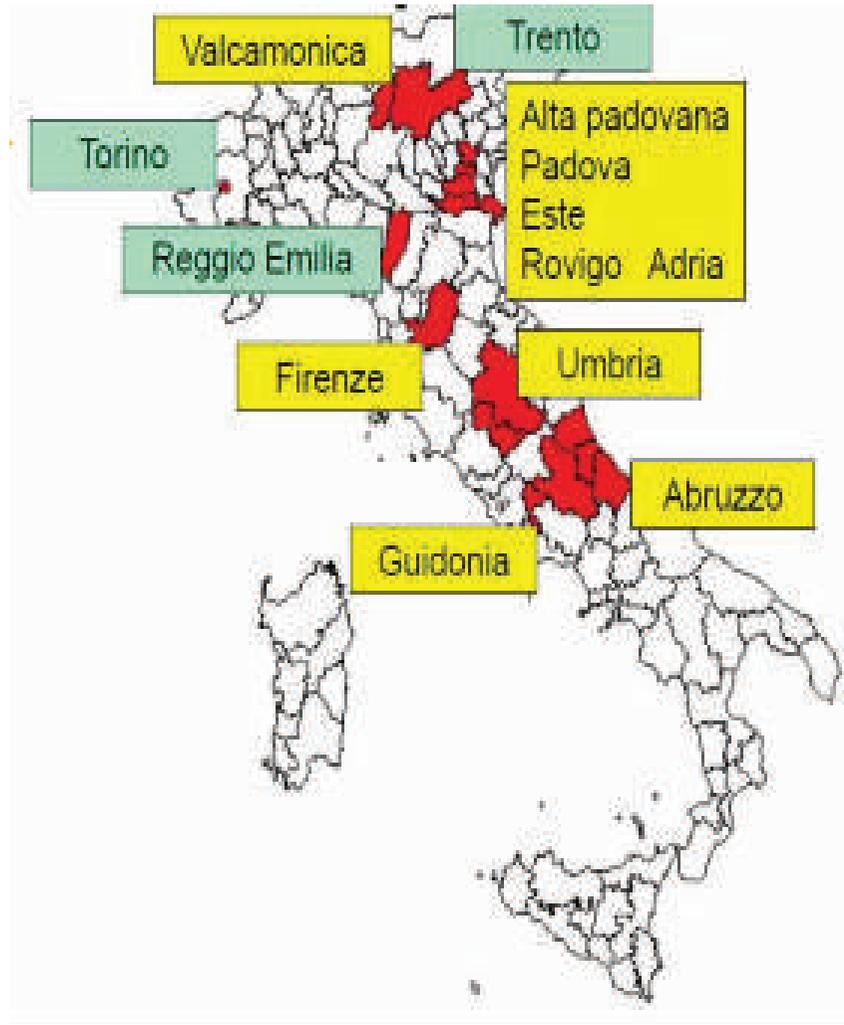
**Results:** Among HPV-positive women, informed cytology had cross-sectional sensitivity, specificity, PPV and 1-NPV for CIN2+ of 85.6% (95% confidence interval [CI] = 76.6 to 92.1), 65.9% (95% CI = 63.1 to 68.6), 16.2% (95% CI = 13.0 to 19.8), and 1.7 (95% CI = 0.9 to 2.8), respectively. Cytology was also associated with subsequent risk of newly diagnosed CIN2+ and CIN3+. The cross-sectional relative sensitivity for CIN2+ vs blind cytology obtained by referring to colposcopy and following up only HPV positive women who had HPV status-informed cytology greater than or equal to ASCUS was 1.58 (95% CI = 1.22 to 2.01), while the corresponding relative referral to colposcopy was 0.95 (95% CI = 0.86 to 1.04).

**Conclusions:** Cytology informed of HPV positivity is more sensitive than blind cytology and could allow longer intervals before retesting HPV-positive, cytology-negative women.

**Table 3.** Sensitivity and immediate referral to colposcopy in studies applying cytological triage, according to knowledge of HPV status\*

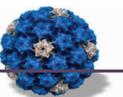
Study	Cross-sectional sensitivity†		Immediate referral to colposcopy ‡	
	Cin2+	Cin3+	Absolute	Relative to stand alone "blind" cytology
HPV status not known				
ATHENA (20)§	52.6% (200/380)	52.8% (133/252)	2.7%	0.42
CCCaST (21)  §	59.9%	NA	1.1%	0.38
Swedescreen (6)	69.9% (58/83)	72.9% (35/48)	1.7%	NA
POBASCAM (7)	74.3% (179/241)	74.5% (187/251)	1.7%	0.47
NTCC Phase 1(10)¶	76.8% (96/125)	82.7% (43/52)	3.2%	0.83
ARTISTIC (7)#	92.4% (391/423)	95.6% (216/226)	6.4%	0.50
HPV status known				
This study	85.6% (77/90)	88.1% (37/42)	2.8%	0.99
Pilot Veneto Italy (22)**	77.4% (41/53)	NA	2.8%	1.07

Dal doppio prelievo alla fase liquida



## I progetti pilota

**Conferma del test HPV come test primario per lo screening cervicale**



**Prelievo striscio convenzionale +  
STM (per test HPV)  
o prelievo in fase liquida**

**Test HPV**

**Negativo**

**Positivo**

**colorazione e lettura  
vetrino**

**5 aa o più**

**Negativo**

**Inadeguato**

**Positivo**

**Ripete 1a**

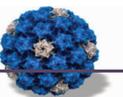
**Colposcopia**

**Se usiamo intervalli più brevi  
il test HPV non funziona**

# Il nuovo algoritmo

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

- popolazione a bassissimo rischio di patologia (donne con test HPV negativo)
- 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
- popolazione a medio rischio di patologia (donne con HPV positivo e citologia negativa ) da inviare a ripetizione del test HPV ad un anno

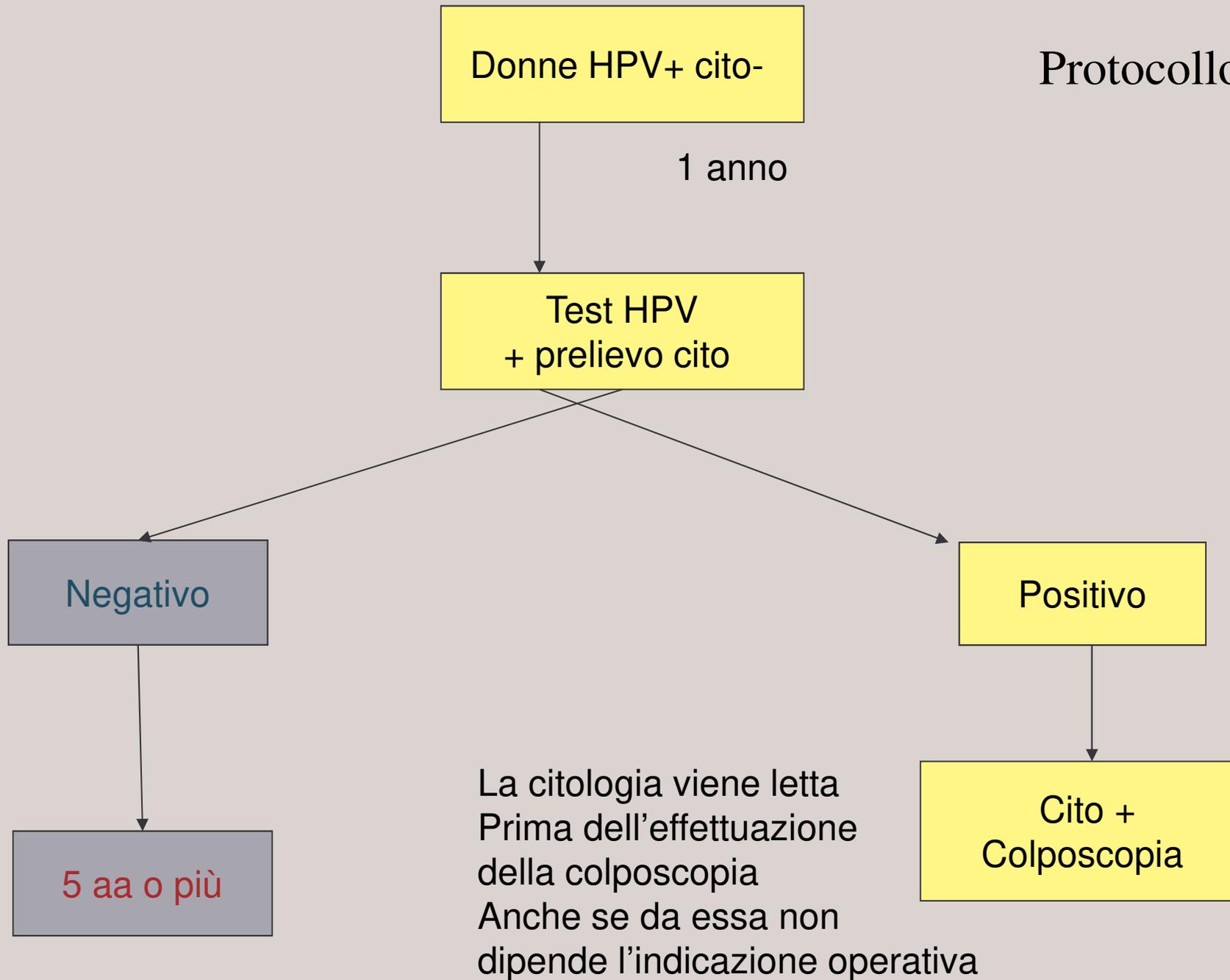


# Dal doppio prelievo alla fase liquida

## Prelievo unico

- **Citologia**
- **Rappresentatività del campione**  
adeguato numero di cellule rappresentative di tutto il prelievo
- **Utilizzazione del campione per più test**
- **Tempo e modalità di conservazione**
  - **temperatura**
    - Thin prep stabile a t.a. per 6 settimane
    - Surepath stabile a t.a. per 4 settimane
  - **organizzazione nei punti prelievo e nel trasporto al laboratorio**

## Protocollo (2)



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

# EPIDEMIOLOGIA & PREVENZIONE

Rivista dell'Associazione italiana di epidemiologia

e&p

#### 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 Ghiringhella, 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 FARMACIA  
AGENZIA DI SANITÀ PIRELLA

 OSSERVATORIO  
NAZIONALE  
SCREENING   
Centro di Riferimento per l'Epidemiologia  
e la Prevenzione Oncologica in Piemonte

## 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

 Edizioni  
**inferenze**

[www.osservatorionazionale screening.it](http://www.osservatorionazionale screening.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

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 "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.

## Elementi essenziali protocollo

### 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 **sopradiagnosi** di CIN2 che sarebbero regredite spontaneamente, con il conseguente rischio di sopratrattamento. Inoltre qualche sopradiagnosi è plausibile anche tra 30 e 34 anni.
- ❑ Sotto questa età è raccomandato lo screening citologico.

# Elementi essenziali protocollo

## Intervalli 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,
- la probabilità di colposcopie e trattamenti inutili sarebbero invece plausibilmente rilevanti con intervalli triennali dopo test HPV negativo

## Elementi essenziali protocollo Uso di test validati

- Devono essere utilizzati **test per il DNA di HPV oncogeni validati** quanto a sensibilità e specificità per lesioni di alto grado, secondo quanto riportato nelle linee guida europee.

# Il percorso verso il programma di screening cervicale con HPV in Italia

2002-4 arruolamento dello studio NTCC RCT

2006-8 pubblicazione dei dati di NTCC sull'arruolamento

2010 pubblicazione dei dati NTCC data sui primi due round di screening

2010 implementazione di alcuni programmi pilota che hanno utilizzato il test HPV come test di screening primario

o sono state invitate allo screening con il test HPV più di 150,000 donne e circa 50,000 hanno accettato

2012 report HTA. **HPV è più efficace e meno costoso se vengono applicati protocolli adeguati**

- Test HPV da solo come test di screening primario
- Triage con citologia reflex e ripetizione ad un anno del test HPV sulle citologie negative
- Intervalli di 5 anni
- Età di Inizio dello screening con test HPV: 30 anni

2013:

- Ministero della Salute raccomanda lo screening con HPV alle Regioni con il protocollo sopracitato
- Decisione ufficiale di iniziare lo screening con HPV come routine in 5 Regioni: Toscana (2012), Basilicata (2013) and Piemonte (2013) , Liguria (2013) Umbria (2013)

2015:

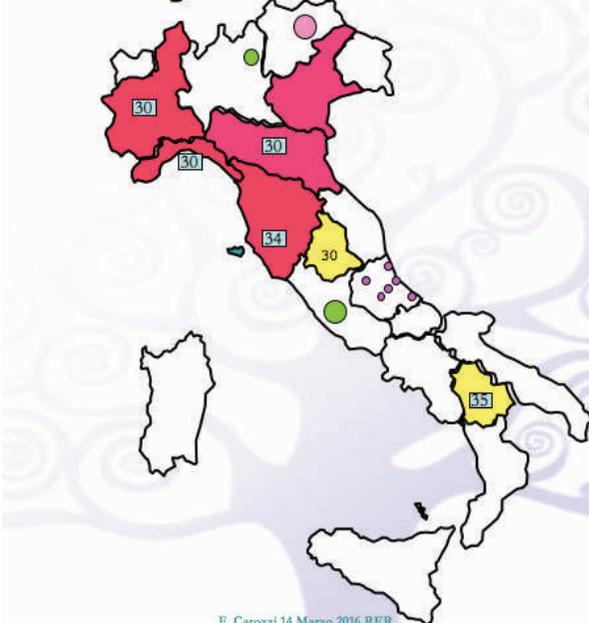
- *PNP 2015: all programs to HPV within 2018 (women 30+)*
- *IIGGFF settembre 2015*



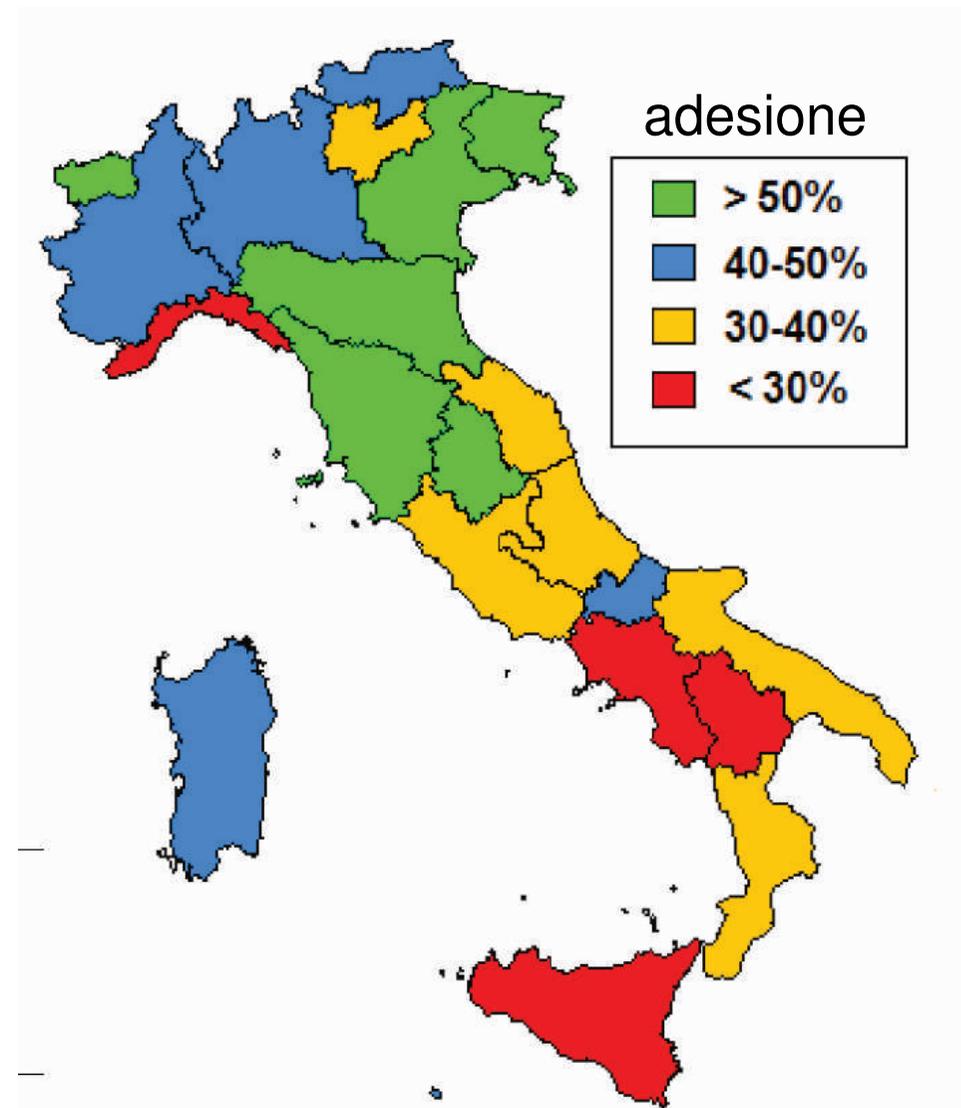
# Lo Screening per il cervico-carcinoma oggi in Italia

Età	Screening	Intervallo
Da 25 a 30-35 anni	Pap-test con HPV di triage per ASC-US	3 anni
> 30-35y a 64 anni	HPV con Pap di Triage	5 anni

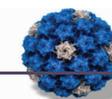
Lo screening con HPV in Italia



F. Carozzi 14 Marzo 2016 RER



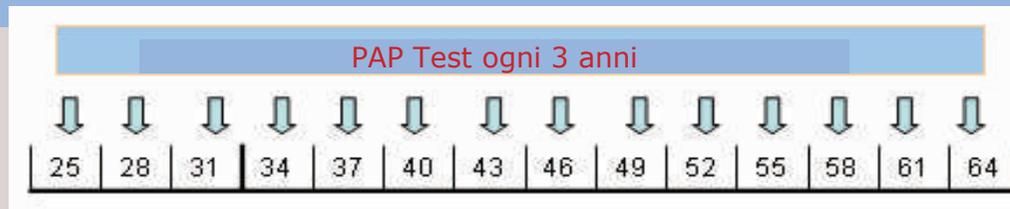
adesione





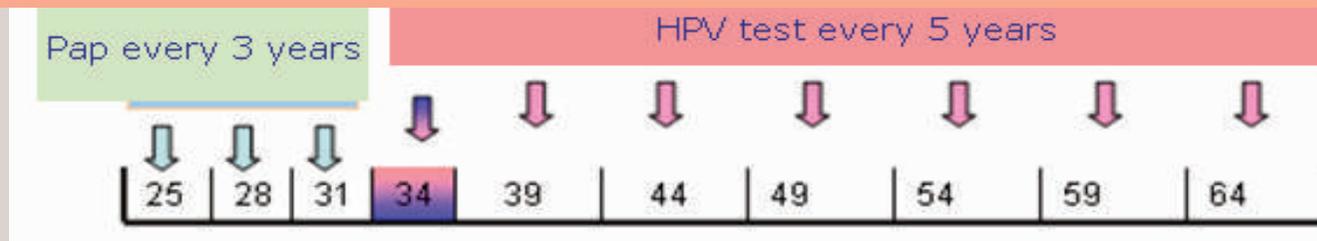
# Il nuovo protocollo dello Screening Cervicale in Regione Toscana in donne 25-64 anni

Fino al 2012 Programma di screening: 25-64 anni Pap-Test ogni 3 anni



14 rounds  
25-64 anni

**Nuovo protocollo** : 25-33y Pap Test ogni 3 anni  
34-64 y HPV screening ogni 5 anni



10 rounds  
25-64 anni

# HPV organized primary screening in 2014



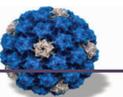
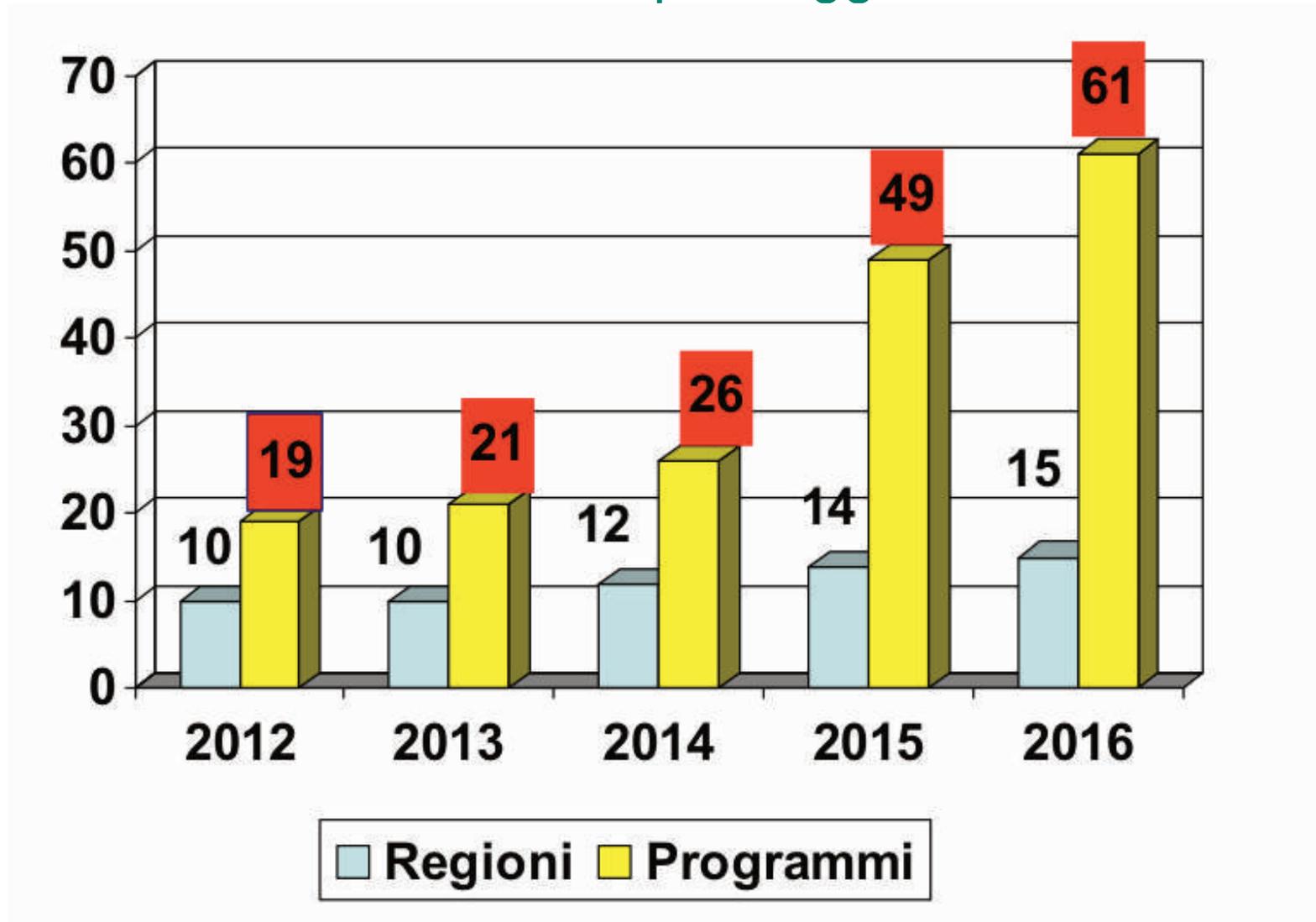
# Survey 2016

- ✓ Solo pap test: 54 programmi
- ✓ Coesistenza pap e HPV test: 64 programmi
- ✓ HPV test esteso a diverse fasce di età nelle diverse regioni e programmi:

Fasce di età	N° programmi
25-64	8 (12,5%)
30_35-64	27 (42,2%)
45-64	29 (45,3%)



## Andamento del numero delle Regioni e dei programmi che hanno iniziato il passaggio a test HPV



# Partecipazione: cosa di puo fare si?

- Sembra aumentare, ma confronti difficili (differenti età, transizione...) fino a che siamo ancora nella fase dell'implementazione

- Bisogna superare i primi 3-4 anni :

→ diminuiscono molto le donne da invitare

(intervallo di 5 anni invece di 3)

→ più tempo per impegnarsi sulla partecipazione

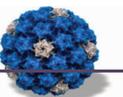
→ al 2° round diminuisce la positività e l'invio in colposcopia

	Partecipazione PAP	Partecipazione HPV
Nord	48,7%	56,4%
Centro	36,0%	45,0%
Sud	28,2%	44,7%
Italia	37,6%	51,7%

## COME ?

a) 'sollecitone' a fine 1° round a 3 anni (già fatto da due regioni, dati da verificare nel breve per capire se proporre a tutti)

b) self sampling : valutazione progetti in corso , protocolli e test da ridefinire



## Clinical Study

*British Journal of Cancer* (2013) **109**, 1766–1774. doi:10.1038/bjc.2013.519

[www.bjcancer.com](http://www.bjcancer.com)

Published online 5 September 2013



## hr-HPV testing in the follow-up of women with cytological abnormalities and negative colposcopy

F Carozzi<sup>1</sup>, C B Visioli<sup>2</sup>, M Confortini<sup>1</sup>, A Iossa<sup>3</sup>, P Mantellini<sup>4</sup>, E Burroni<sup>1</sup> and M Zappa<sup>2</sup>

TABLE 3

## FROM:

**hr-HPV testing in the follow-up of women with cytological abnormalities and negative colposcopy**

F Carozzi, C B Visioli, M Confortini, A Iossa, P Mantellini, E Burroni and M Zappa

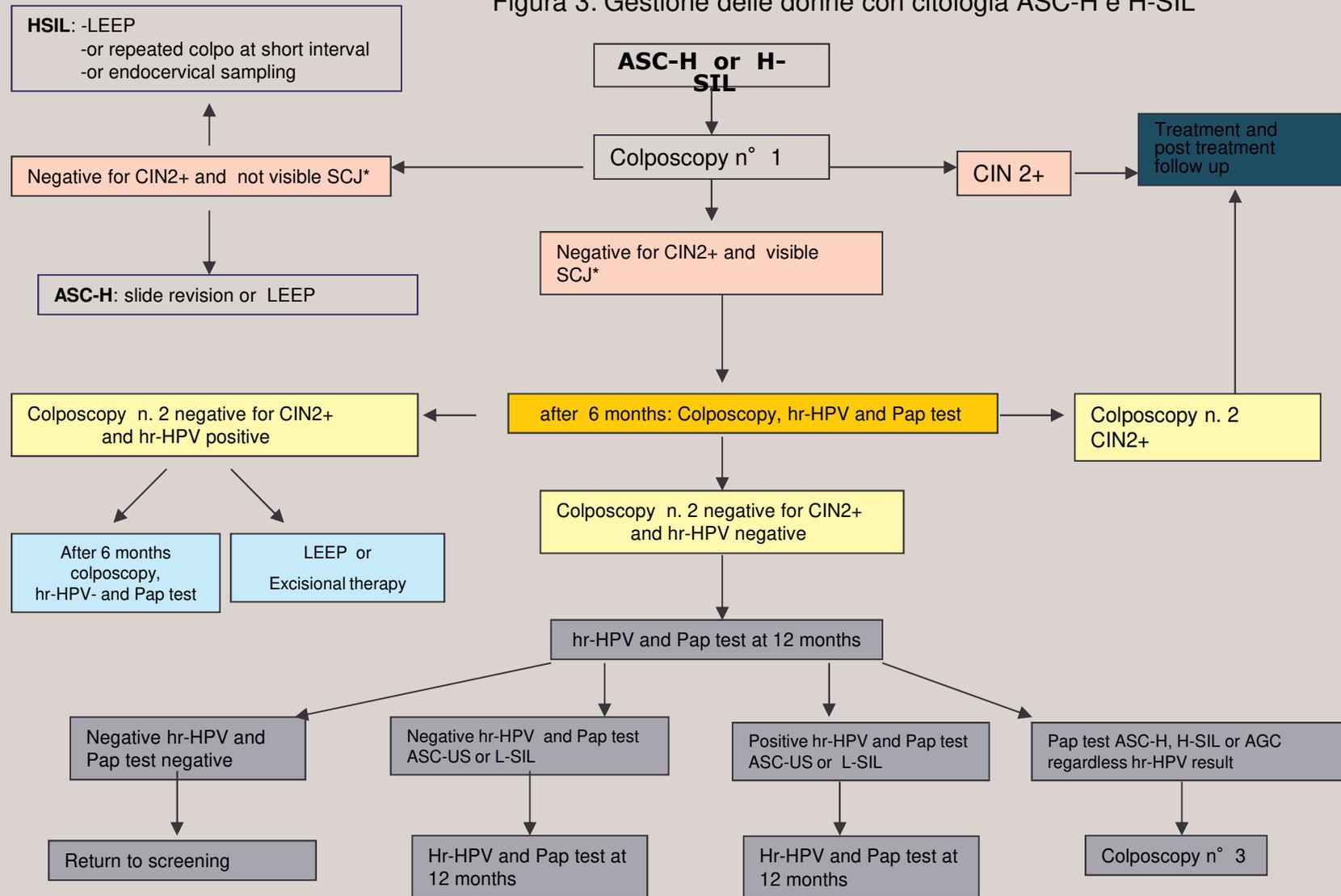
[BACK TO ARTICLE](#)**Table 3. Multivariate analysis of the probability of developing a CIN2+ lesion after post-colposcopic hr-HPV test using Cox Model adjusted by hr-HPV test result, age class, index Pap test results and cervix squamocolumnar junction visualisation**[Previous table](#)[Figures and tables index](#)[Next table](#)

Variables	Hazard ratio	95% CI
hr-HPV result (reference negative hr-HPV)	104.5 <sup>a</sup>	14.5–755.1
Age class (reference <35 years)	1.3	0.9–1.9
<b>Index Pap test result (reference ASC-US/hr-HPV+)</b>		
ASC-H	2.2 <sup>a</sup>	1.3–3.6
AGC	4.5 <sup>a</sup>	1.5–13.6
LSIL	0.8	0.5–1.4
HSIL	1.6	0.8–3.0
<b>Squamocolumnar junction (reference visible)</b>		
Not visible	0.7	0.4–1.2

Abbreviations: AGC=atypical glandular cells; ASC-H=Atypical Squamous Cells cannot exclude a High-Grade Lesion; ASC-US=Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance; CI=confidence interval; CIN2+=Cervical Intraepithelial Neoplasia grade 2 or worse; hr-HPV=high-risk human papillomavirus; HSIL=High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion; LSIL=Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion.

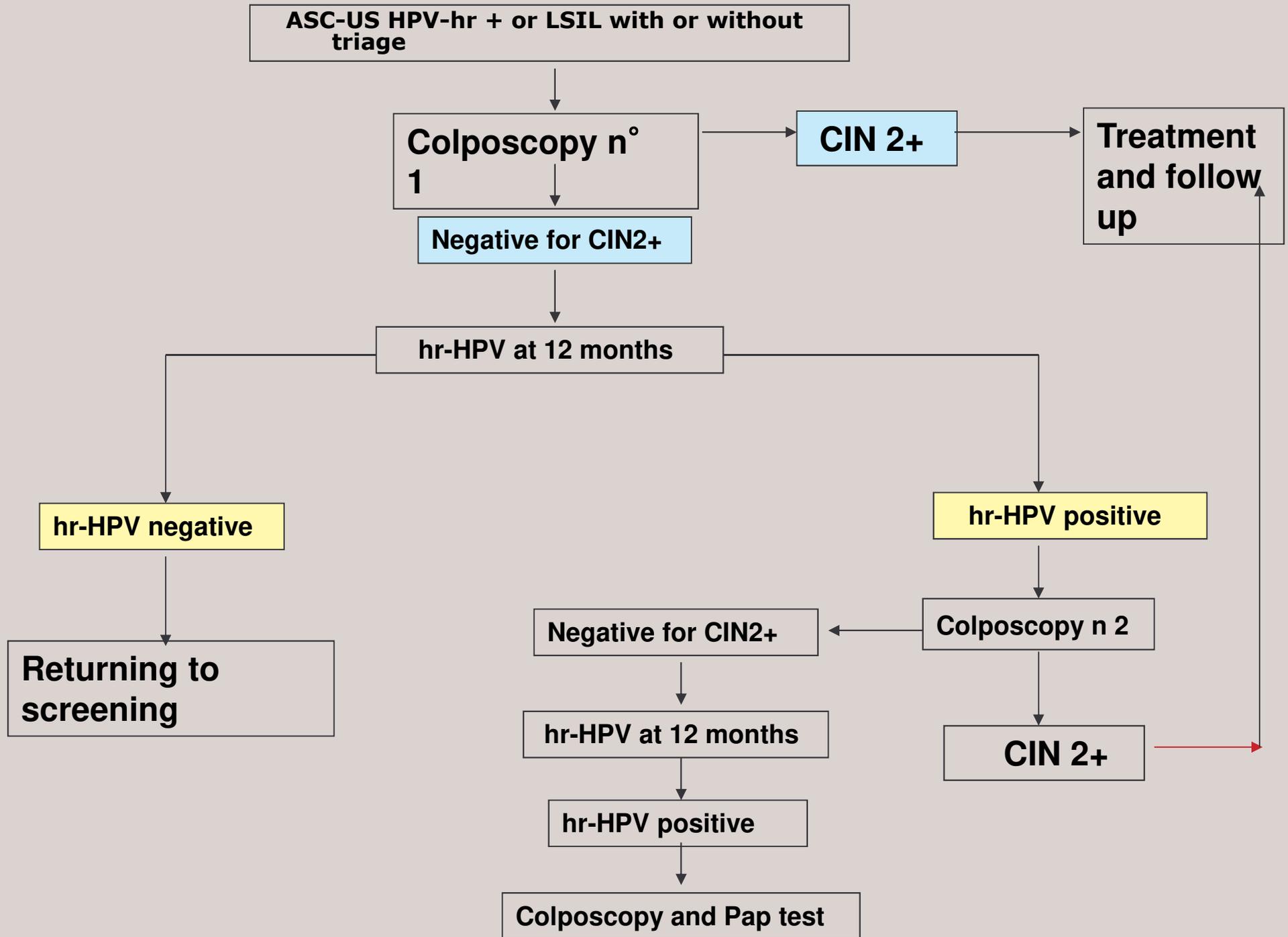
<sup>a</sup> Statistically significant.

Figure 3: Management of women with cytology ASC-H and H-SIL  
 Figura 3: Gestione delle donne con citologia ASC-H e H-SIL



\* SCJ Squamo-columnar junction

Figure 2 : Management of women with ASC-US cytology and positive HPV-hr and L-SIL with or without HPV triage  
Figura 2: Gestione delle donne con citologia ASC-US e HPV-hr positivo e L-SIL con o senza HPV Triage



# Strategie attuali per il follow up dopo trattamento

\*[Lancet Oncol.](#) 2011 May;12(5):441-50. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70078-X.

**Risk of recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia after successful treatment: a long-term multi-cohort study.**

[Kocken M1](#), [Helmerhorst TJ](#), [Berkhof J](#), [Louwers JA](#), [Nobbenhuis MA](#), [Bais AG](#), [Hogewoning CJ](#), [Zaal A](#), [Verheijen RH](#), [Snijders PJ](#), [Meijer CJ](#).

- II co-testing ha una maggiore sensibilità nel predire le recidive
- avere due co-testing negativi dopo il trattamento riporta la donna al rischio della popolazione generale
- La maggior parte delle recidive sono concentrate nei primi due anni.

# Sensibilità dei test per CIN2+

Strategia	Metanalisi Kocken* 2012	Metanalisi Arbyn** 2012	Studio di Coorte (Follow up 2 anni) Gosvig*** 2015
test HPV	92% IC95% (87-96%)	94% IC95% (88-97%)	95% IC95% (76,2-99,9%)
Pap test	79% IC95% (72%–85%)	72% IC95% (66-78%)	81% IC95% (58,1-94,6%)
Co-testing	95% IC95% (91%–98%)	95% IC95% (88-98%)	95% IC95% (76,2-99,9%)

\* Kocken M, Uijterwaal MH, de Vries AL, Berkhof J, Ket JC, Helmerhorst TJ, Meijer CJ. **High-risk human papillomavirus testing versus cytology in predicting post-treatment disease in women treated for high-grade cervical disease: a systematic review and meta-analysis.** *Gynecol Oncol* 2012;125(2):500-7.

\*\* presentazione Arbyn Eurogin Siviglia feb/2015

\*\*\* Gosvig CF, Huusom LD, Deltour I, Andersen KK, Duun-Henriksen AK, Madsen EM, et al. **Role of human papillomavirus testing and cytology in follow-up after conization.** *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015;94:405-11.

Algoritmo 5

## FOLLOW UP POST TRATTAMENTO

