

Il test HPV come test di primo livello: il punto di vista dell'epidemiologo

Paolo Giorgi Rossi

Laziosanità – Agenzia di Sanità
Pubblica

Definizioni dal CDC (ACCE)

- **AnalYTic validity**: How accurately and reliably the test measures the genotype of interest.
- **Clinical validity**: How consistently and accurately the test detects or predicts the intermediate or final outcomes of interest.
- **Clinical utility**: How likely the test is to significantly improve patient outcomes.

Definizioni applicate al binomio HPV cancro della cervice uterina

- ***Analytic validity***: quanto il test è accurato nell'individuare la presenza del virus.
- ***Clinical validity***: quanto accuratamente il test è in grado di predire la presenza di una CIN2+.
- ***Clinical utility***: quanto l'introduzione del test in un percorso diagnostico-terapeutico è in grado di prevenire il cancro della cervice uterina.
- ***Valore prognostico***: quanto il test è in grado di distinguere lesioni progressive dalle lesioni

Prevalence of HPV+ testing = 5%

Biological PPV 10.0%

**Analytical Accuracy
Infection**

| | + | - | |
|--------|------|-------|-------|
| Test + | 950 | 190 | 1140 |
| Test - | 50 | 18810 | 18860 |
| | 1000 | 19000 | 20000 |

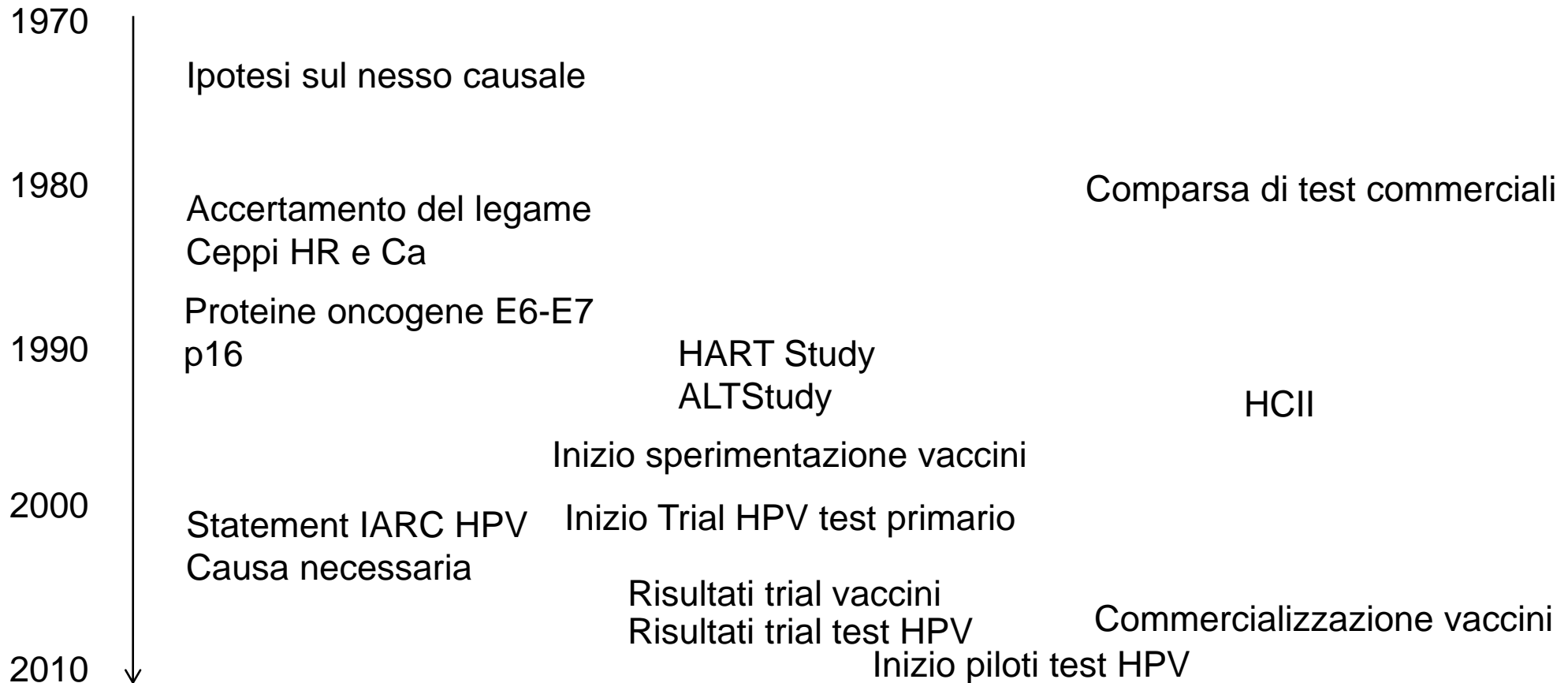
Sensitivity for infection = 95.0%
 Specificity for infection = 99.0%
 PPV for infection = 83.3%

**Clinical Accuracy
CIN2 or more severe**

| | + | - | |
|--------|-----|-------|-------|
| Test + | 95 | 1045 | 1140 |
| Test - | 5 | 18855 | 18860 |
| | 100 | 19900 | 20000 |

Sensitivity for CIN2+ = 95.0%
 Specificity for CIN2+ = 94.8%
 PPV for CIN2+ = 8.3%
 Prevalence of HPV test positive = 5.7%

HPV e screening: la storia

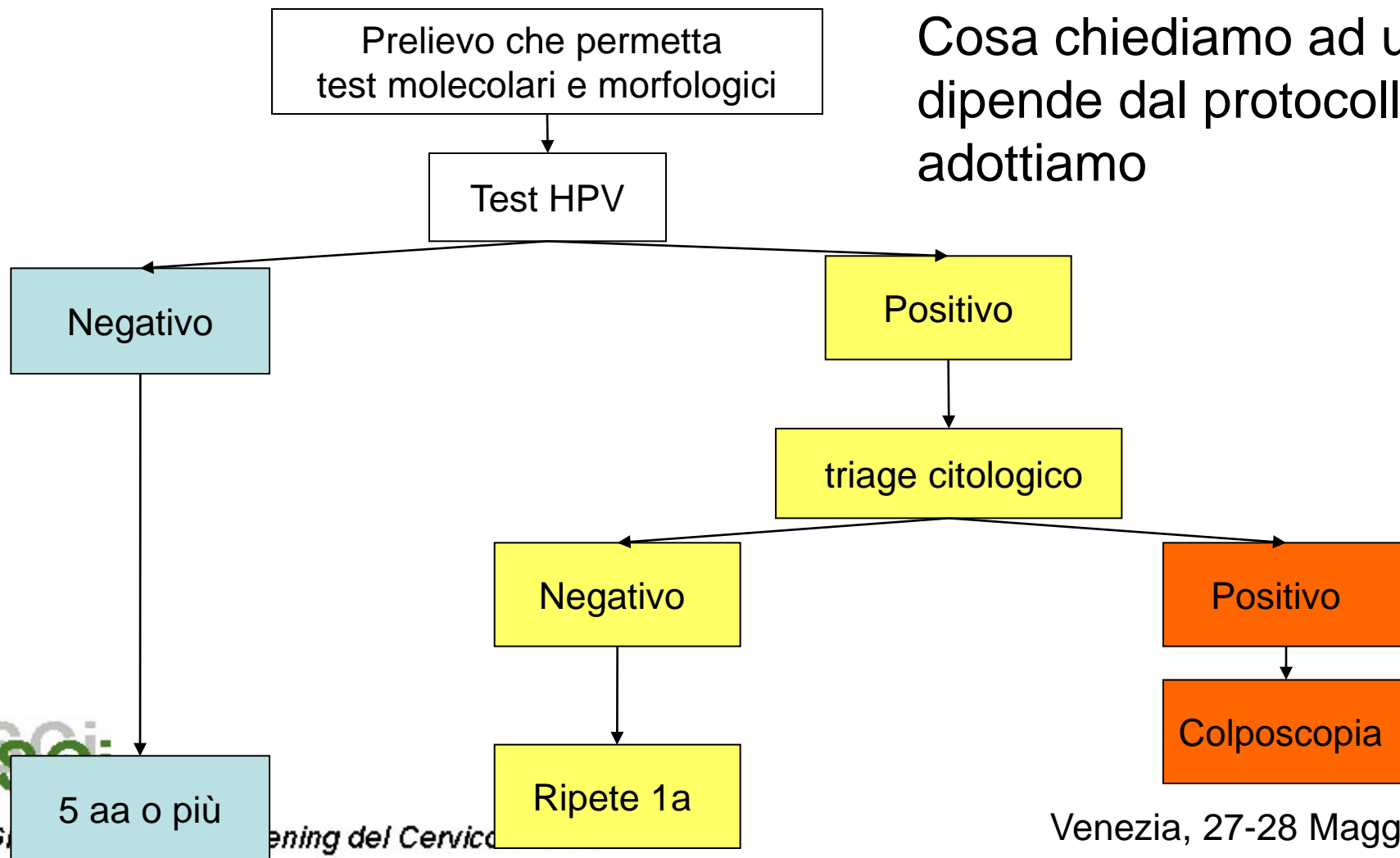


Conoscenze di base

Tecnologia

Il protocollo che abbiamo definito dipende dalle conoscenze sviluppate e tecnologia disponibile

Cosa chiediamo ad un test dipende dal protocollo che adottiamo

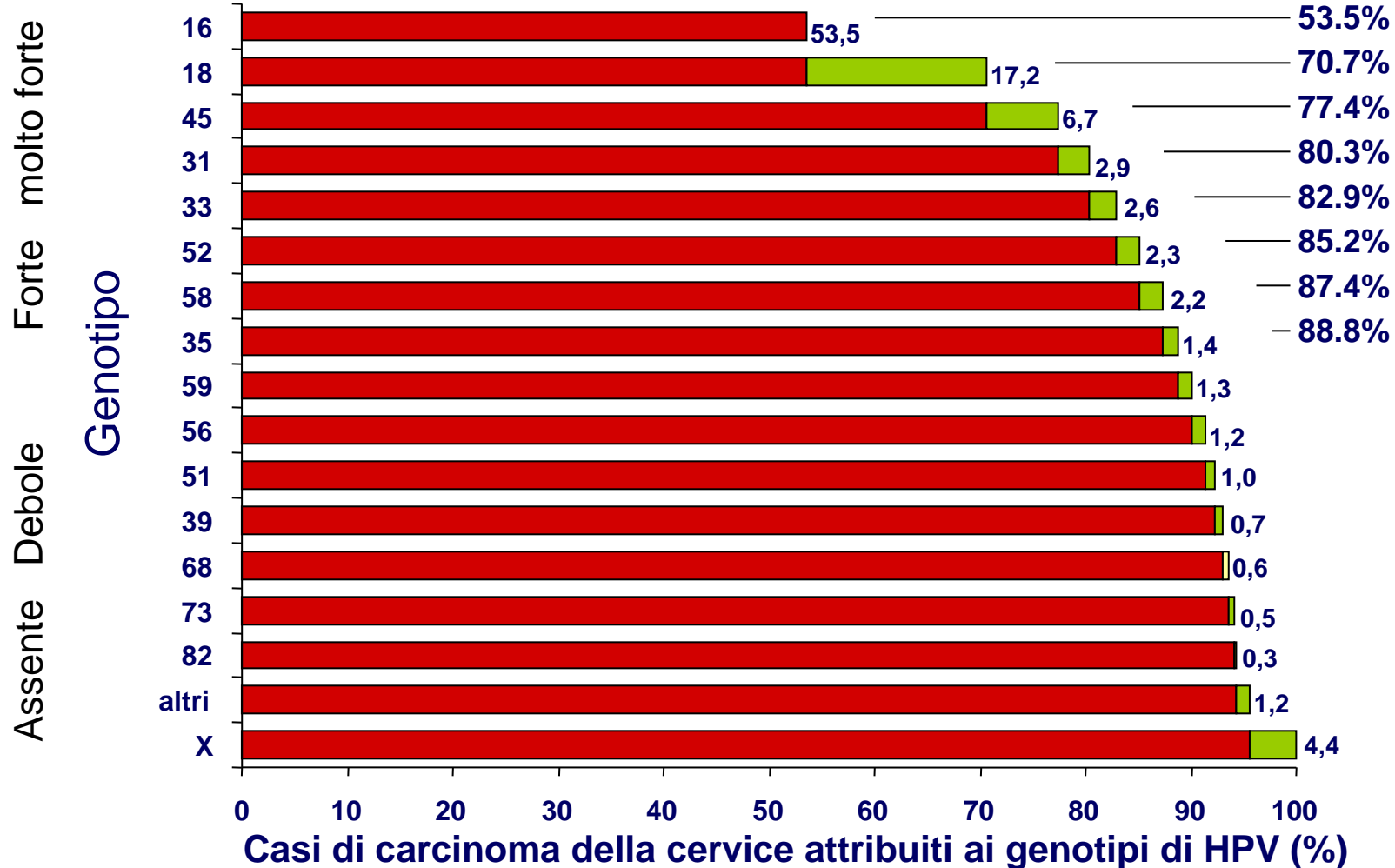


Cosa ci serve per applicare questo protocollo

- Individuare HPV ad alto rischio
- No informazioni su basso rischio
- No informazioni sul tipo

I tipi 16 e 18 di HPV sono identificati più frequentemente nei tumori cervicali

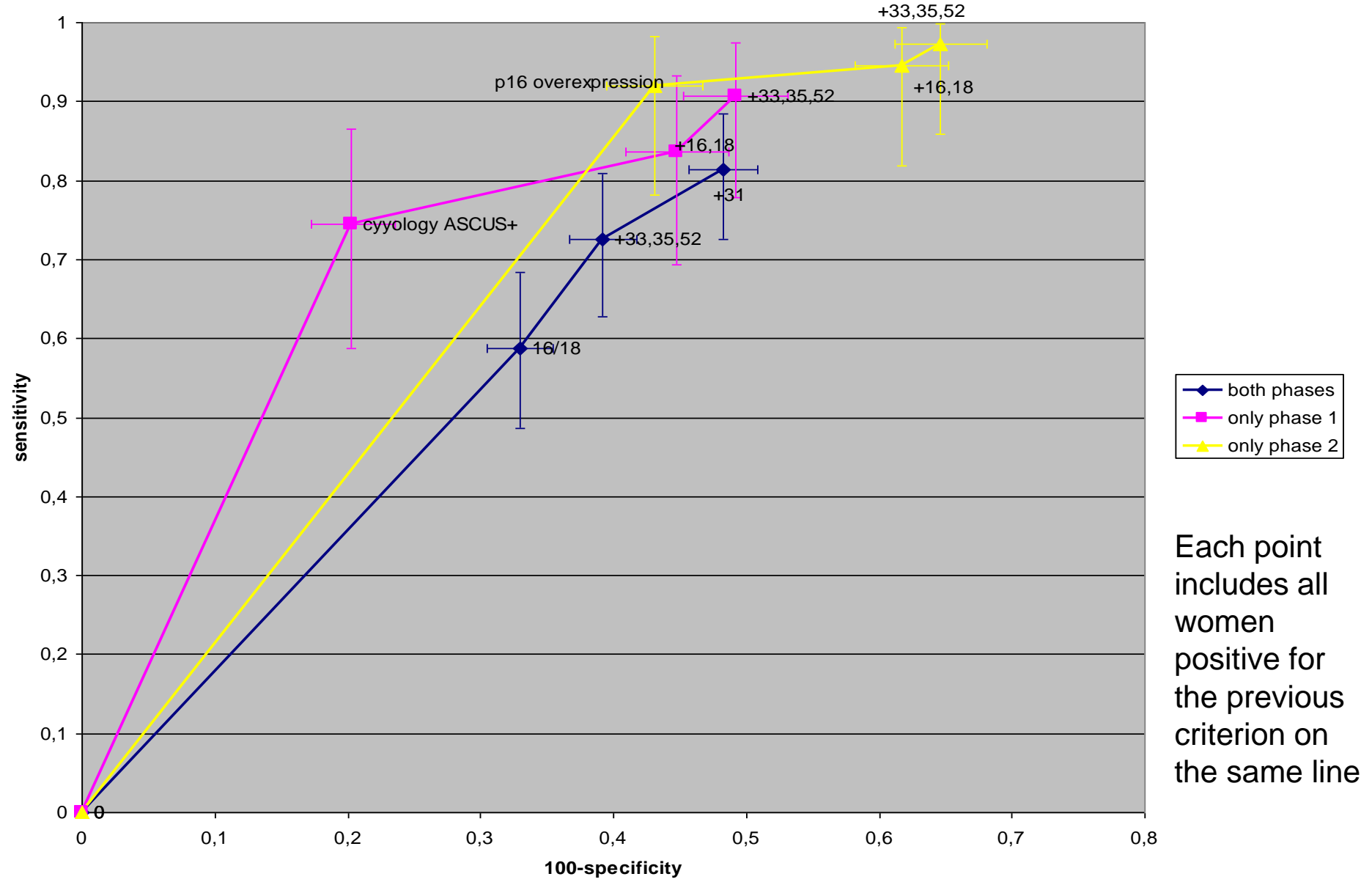
Forza del nesso
Causale



NTCC STUDY – women age 35-60

ROC curves for different triage strategies among HC2 positive women

Endpoint: presence of CIN2 or more severe histology



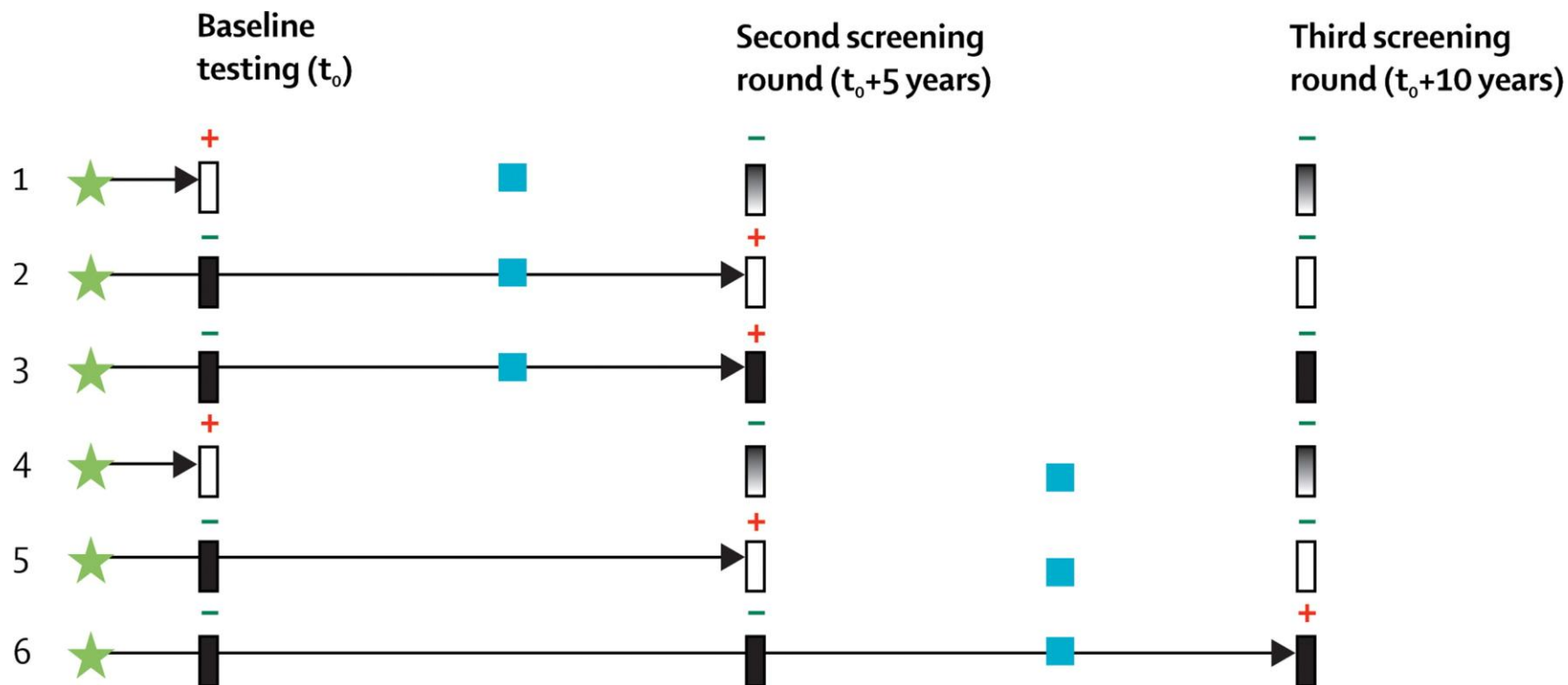
Cosa vogliamo da un test di primo livello

- Sensibilità: in grado di individuare tutte le CIN2+ presenti
- Anticipazione diagnostica: bassa probabilità di sviluppare un Ca invasivo in un periodo >3aa dopo un test negativo (5-7 aa?)
- Specificità: limitato numero di positivi su cui dover fare accertamenti diagnostici di triage

Quali studi per valutare i test

- Solo trial randomizzati con lungo follow up possono stimare l'anticipazione diagnostica e il sovra-trattamento
- Studi trasversali di double testing possono stimare l'accuratezza: sensibilità e specificità

Solo i risultati del follow up dei trial permette di stimare l'intervallo sicuro con gli attuali test a DNA



□ Screened by HPV DNA testing

■ Screened by cytological tests

▒ Screened by either DNA testing or cytological tests

+ Lesion detected

- Lesion not detected

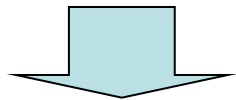
★ Lesion detectable by HPV DNA testing

■ Lesion detectable by cytological testing

→ Lesion present

Test a DNA

- Stesso principio di HCII e PCR gp5+ gp6+
- Stessa fase della storia della malattia

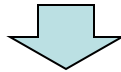


Studi trasversali per:

- Verificare che sensibilità sia \sim HCII o PCR gp5+ gp6+
- Verificare che % di positivi sia \leq HCII o PCR gp5+ gp6+

Perché non dovrebbe essere molto più sensibile di HCII e gp5+ gp6+ PCR?

- Incidenza Ca invasivi in HPV- a 3-5aa molto bassa
- Sovra-trattamento CIN2 probabile



- Se aumento la sensibilità in maniera rilevante questo può derivare solo da lesioni regressive o lesioni che si svilupperanno molto tempo più avanti.
- Un test molto più sensibile potrebbe avere utilità clinica solo se allunghiamo l'intervallo.
- Per allungare l'intervallo dobbiamo misurare l'incidenza cumulativa in studi con lungo follow up

Test mRNA o p16...

Validabili per triage

Per test primario:

- Diverso principio
- Fase della storia naturale della malattia a valle dell'infezione
- Non posso inferire l'intervallo sicuro dai trial fatti con test a DNA

Studi prospettici per verificare:

- Incidenza cumulativa nelle negative a intervalli via via più lunghi

In conclusione, Meijer Int J Cancer 2009

Un nuovo test HPV deve avere:

- Sensibilità relativa vs HC2 $\geq 90\%$
- Avere specificità relativa vs HC2 $\geq 98\%$
- Dimostrare buona riproducibilità intra e inter-laboratorio: $k > .5$, %agreement $> 87\%$.

Per validare un test si deve:

- Effettuare uno studio di double testing su un campione di popolazione di donne > 30 aa
- Con potenza 80% per test di non inferiorità
- 500 campioni testati in lab di riferimento ($\geq 30\%$ positivi)

Per raggiungere 80% di potenza

Almeno 60 CIN2+

Almeno 800 negative

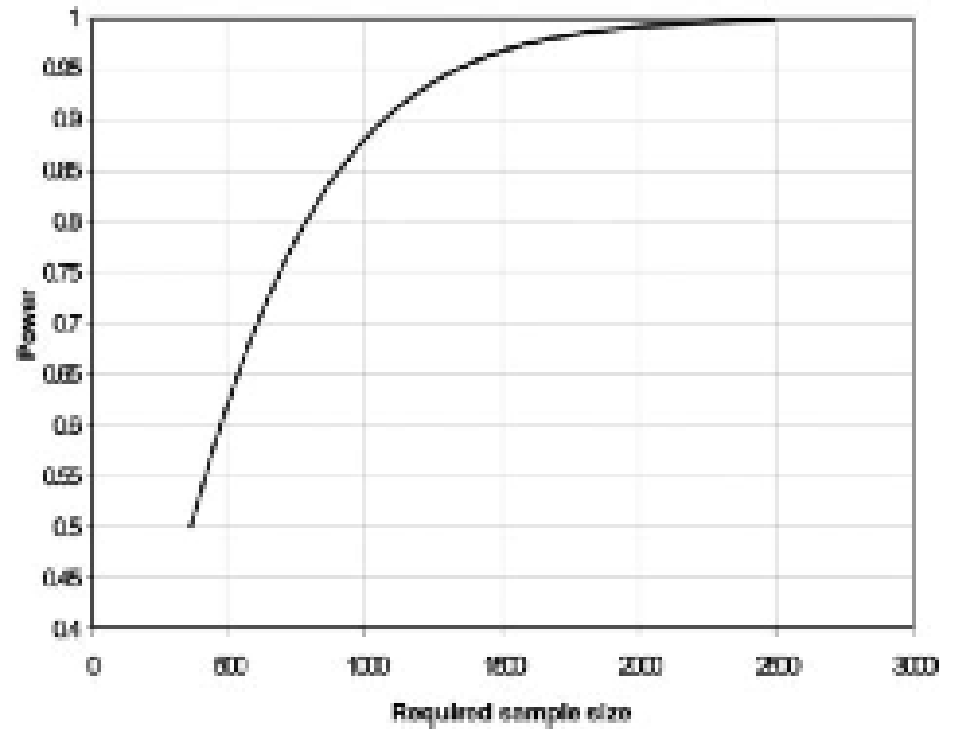
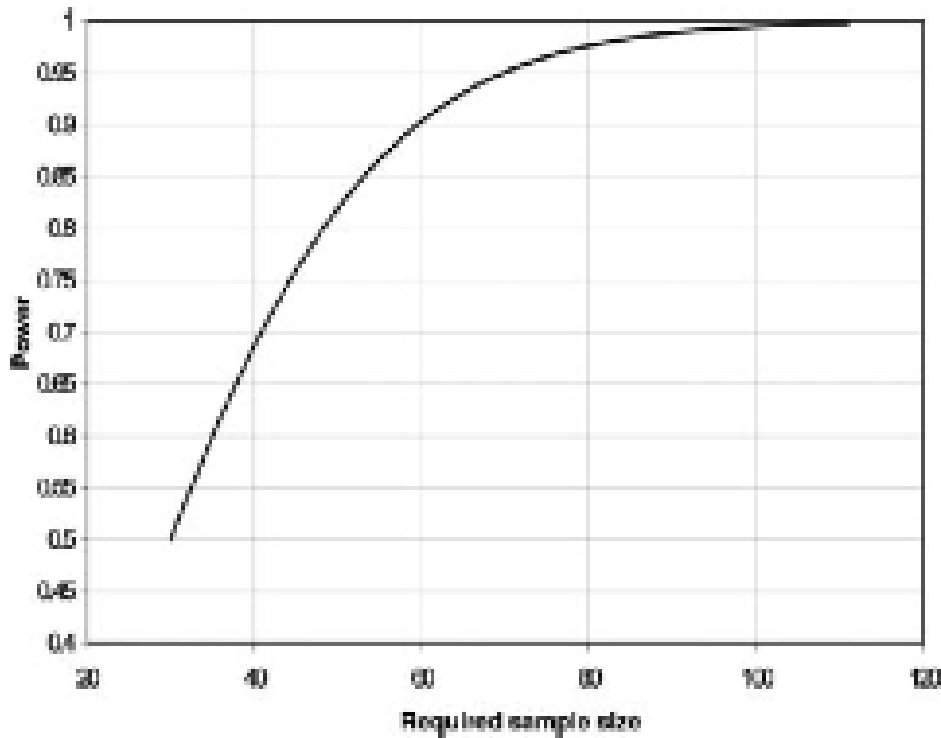


FIGURE 1 – Power of the non-inferiority score test for assessing a relative sensitivity greater than 0.9 (α) or a relative specificity greater than 0.98. It is assumed that the new test and the reference test have equal sensitivities (specificities) and moderate/good agreement ($\kappa = 0.7$).

Meijer Int J Cancer 2009

Venezia, 27-28 Maggio 2010