

Le nuove Linee Guida europee

Quali prospettive per i programmi italiani

Guglielmo Ronco
CPO Piemonte

NUMBER OF CASES OF INVASIVE CERVICAL CANCER BY SCREENING GROUP AND ROUND

	HPV group	Cytology group	p value
All ages pooled			
Screening round one	7	9	0.62
Screening round two	0	9 *	0.004
<i>Total over first two rounds</i>	7	18	0.028

*** 5 squamous-cell carcinomas (1 stage T1A, 4 stage T1B)
4 adenocarcinomas (2 stage T1A, 1 stage T1B, 1 TX)**

RCTs comparing HPV- to cytology-based screening

Study	Primary test experimental group	Management of HPV+ve women
Swedscreen	HPV and conv. Cytol.	Cytological triage
POBASCAM	HPV and conv. Cytol.	Cytological triage
ARTISTIC	HPV and LBC	Cytological triage
NTCC phase 1 35-60 yrs	HPV and LBC	Colposcopy
NTCC phase 2 35-60 yrs	HPV only	Colposcopy
Finland	HPV only	Cytological triage

“Triage citologico”

- Le donne HPV positive fanno citologia
 - Se positive inviate in colposcopia
 - Se negative reinvitate a ripetere
 - Se a ripetizione infezione persistente (o citologia positiva) invio in colpo
-
- Basato su necessità persistenza
 - Usato in diversi RCT (con varianti)

Randomised controlled trials

Detection ratio of CIN3 or invasive cancer HPV vs. cytology groups in 2° screening round

Study	Women randomised	Detection ratio (95%CI)
Sweedscreen ¹	12,527 (1:1)	0.53 (0.38-0.98)
POBASCAM ²	18,403 (1:1)	0.43 (0.28-0.66)
ARTISTIC ³	25,078 (3:1)	0.53 (0.30-0.96)
NTCC 35-60yrs ⁴	68,835 (1:1)	0.34 (0.16-0.75)

p heterogeneity: 0.79

Valore Predittivo Positivo relativo dell'invio in colposcopia (HPV vs. citologia)

- HPV solo primario con “trriage citologico” (Finnish trial¹): **1.34 (1.04-1.72)**
- Doppio test primario con “trriage citologico” (Swedscreen²): **0.90 (0.70-1.16)**
- HPV solo primario con invio diretto in colposcopia (NTCC PHASE 2³): **0.80 (0.55-1.18)**
- Doppio test primario con invio diretto in colposcopia PHASE 1⁴): **0.34 (0.21-0.54)**

HPV solo o con citologia come test primario

- Differenza di sensibilità trascurabile
- Non evidenza di differente protezione (in NTCC riduzione a round 2 in fase 2>fase1)
- Con doppio test forte aumento invio in colposcopia e perdita di VPP
- **Raccomandato di usare il test HPV da solo come test di screening**

Triage citologico

- Stessa riduzione hgCIN a round 2 in tutti i trials indipendentemente da invio diretto di tutte le HPV positive o triage citologico
- Con triage citologico minore invio in colposcopia e miglior VPP
- Possibile minore sopradiagnosi di lesioni regressive
- **Fortemente raccomandato uso di triage citologico**
- Problema: necessità di ripetizione per verificare persistenza (perdita al FU)

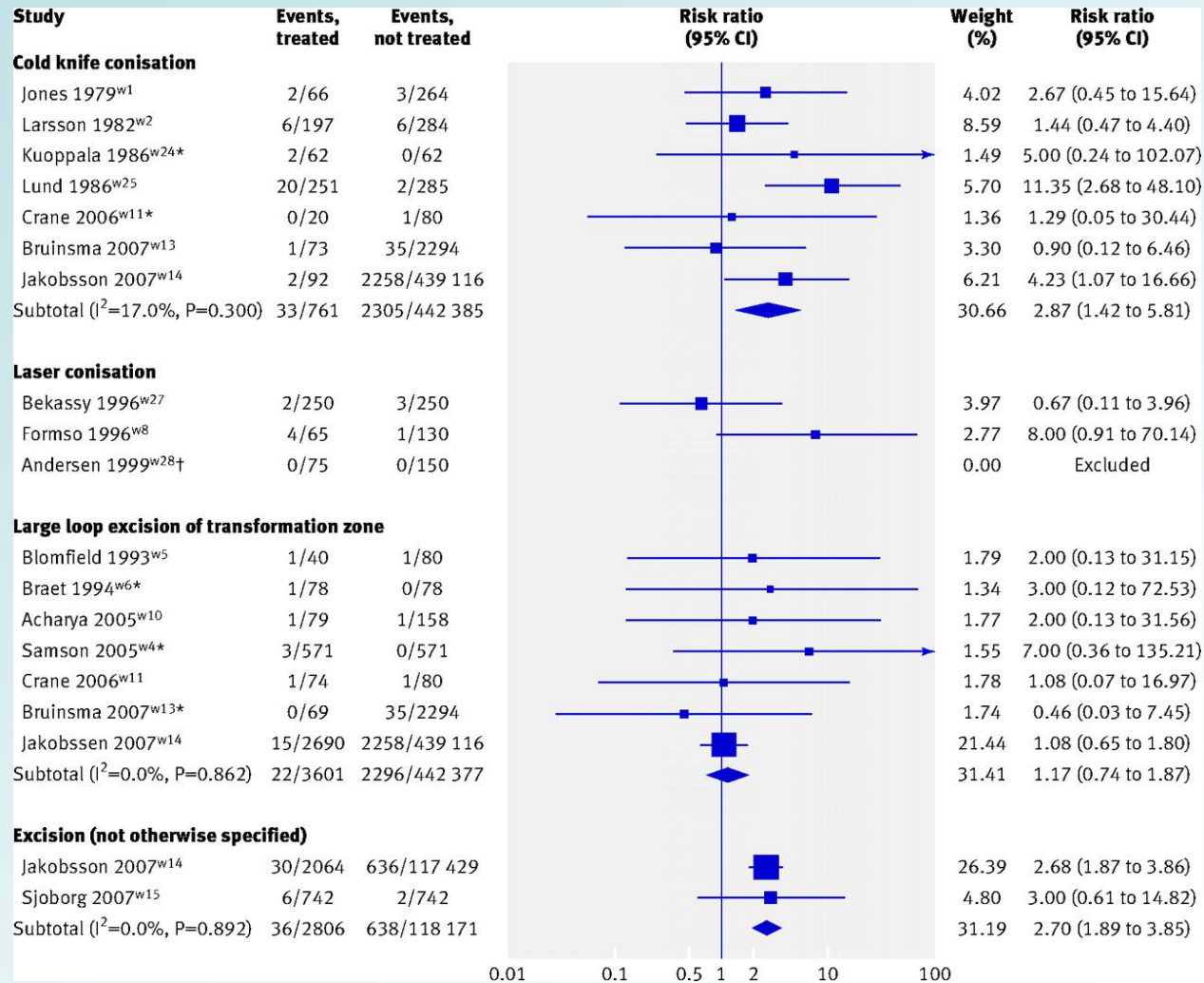
NTCC STUDY

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</i> heterogeneity between phases		0.65	0.66	0.60

Fig 1 Meta-analysis of relative risk of perinatal mortality associated with excisional treatment for cervical intraepithelial neoplasia.

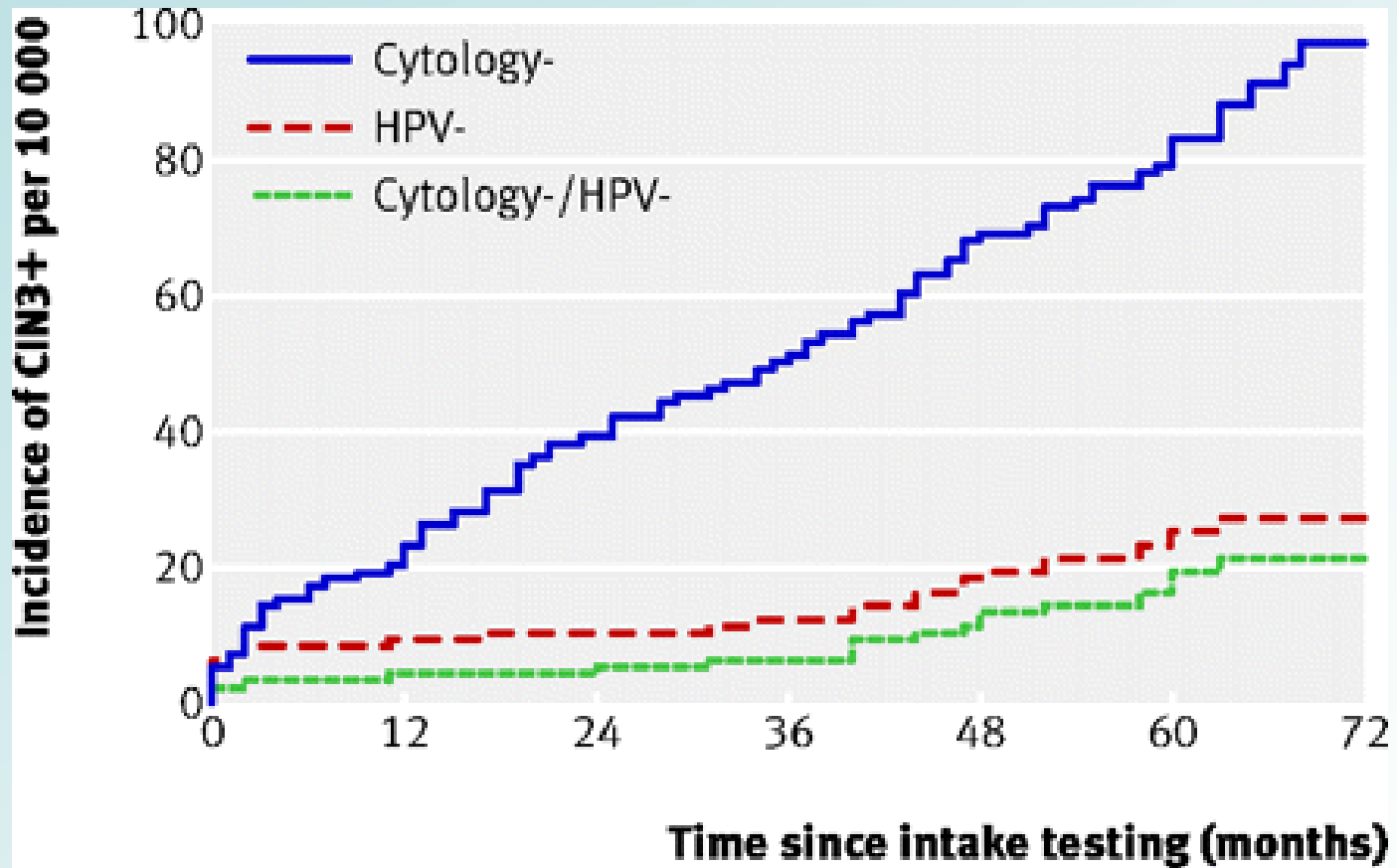


Età inizio

- I dati di NTCC suggeriscono importante sopradiagnosi di lesioni regressive nelle donne più giovani. I risultati degli altri RCTs su questo punto non sono chiari.
- Analisi pooled degli RCTs per valutare modificazione di effetto per età
- Opportuna valutazione costi-benefici (quanti Ca prevenuti? Quante complicazioni ostetriche?)
- Nel frattempo evitare screening con HPV come test primario ad età giovane (meglio inizio a 35 anni e certamente non prima dei 30).

Intervalli di screening

- La forte riduzione al secondo round in tutti i trials indica che intervalli prolungati sono sicuri
- Incidenza cumulativa di hgCIN entro 5 anni da HPV negativo minore che entro 3 anni da citologia negativa (Dillner BMJ 2008, Mesher Br J Cancer 2010)
- Intervalli prolungati riducono rischio di falsi positivi e di sopradiagnosi
- Raccomandati intervalli di almeno 5 anni con HPV



Dillner, J. et al. BMJ 2008;337:a1754

Effetto atteso intervalli brevi tra screening con HPV (infezioni molto recenti)

- Basso **VPP** dell'invio in colposcopia
- Alta probabilità di **regressione** delle lesioni trovate indipendentemente da età.

Conclusioni

- Test HPV raccomandabile se applicati protocolli appropriati :
 - HPV DNA solo come test primario
 - Non iniziare in donne giovani (<35aa)
 - Evitare invio diretto in colposcopia di tutte le HPV+. Necessario triage.
 - Intervalli di screening prolungati (almeno 5 anni) in HPV neg.

Altri sistemi di triage

- **P16**: Consente aumento sensibilità simile a triage citologico senza aumento invio in colpo (NTCC¹). Necessari dati longitudinali (in corso)
- **Carico virale**. Bassa specificità per valori che consentono sensibilità elevate.
- **mRNA E6 E7** Non studi su HPV+ non selezionate
- **Genotipizzazione**.
 - Non utilizzabile per selezionare donne da da non inviare in colposcopia.
 - Proposto invio immediato colposcopia HPV 16(18) oltre a donne con alterazioni citologiche (retesting delle rimanenti). Implica perdita di VPP. Quantificazione benefici in corso

Guanacaste cohort

Risk of CIN3+ in the first 3 years of active follow-up after infection detection

Age (yrs)	Prevalent infections	Newly appearing infections
18-25	4.0	2.7
26-33	3.1	4.4
34-41	6.0	0.0
≥42	5.3	1.0

Risk of CIN3 from newly appearing infections:

Age 18-33: 11/312 (3.5%) Age 34+: 1/182 (0.5%)

p=0.06

Nelle donne di mezza età infezioni prevalenti più spesso presenti da molto tempo

- Nelle infezioni recenti bassa probabilità di comparsa di hgCIN
- Nelle donne più anziane hgCIN plausibilmente presenti da più tempo, quindi maggiore tempo di crescere
- Sensibilità di citologia potrebbe dipendere da dimensione lesioni (maggior guadagno con HPV nelle giovani)
- Persistenza delle lesioni plausibilmente aumenta con dimensioni e tempo da cui sono presenti
- Quindi più lesioni trovate con HPV nelle giovani regressive perché l'HPV trova lesioni insorte da poco