

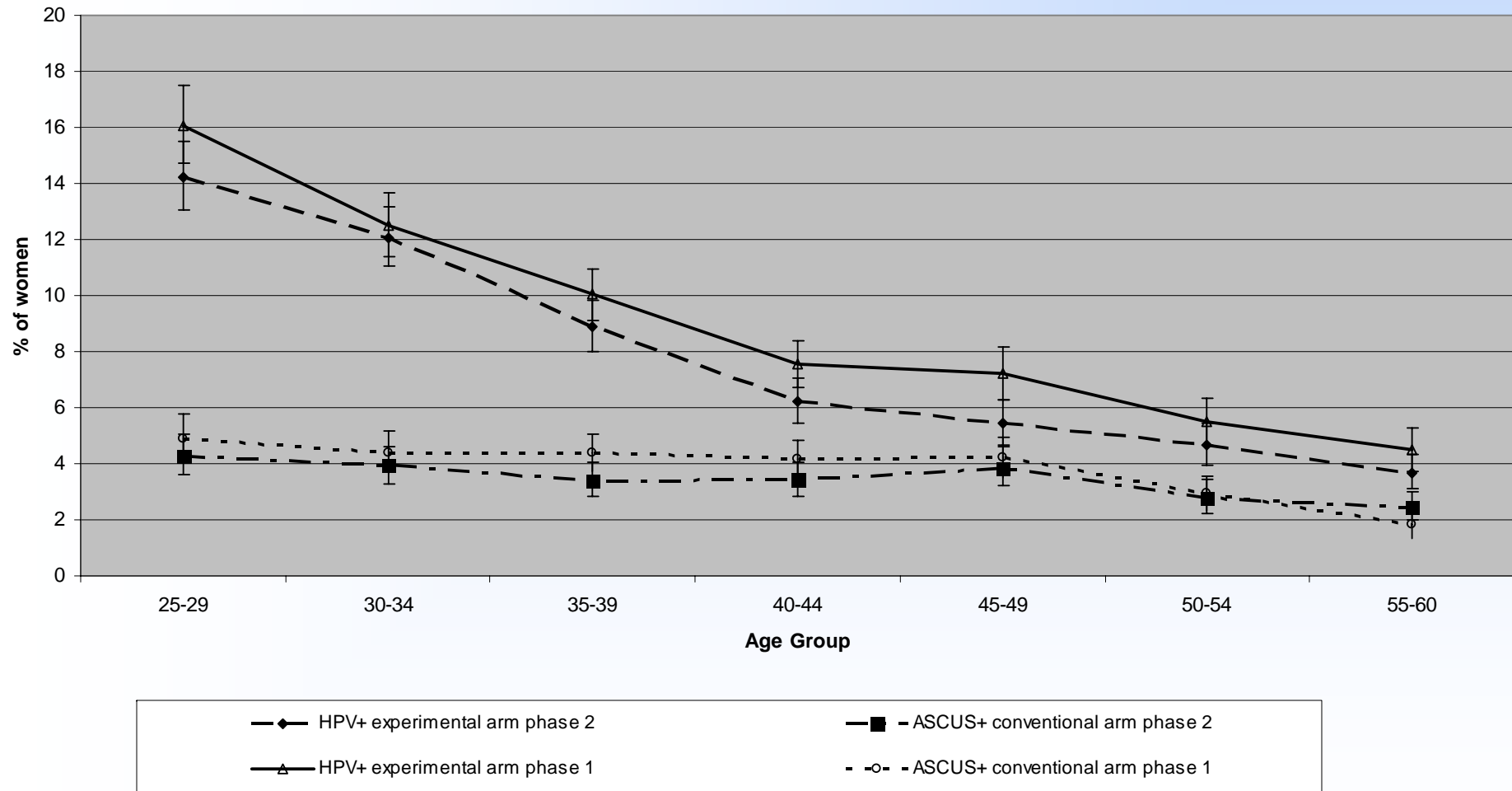
La vaccinazione HPV: come  
cambierà lo screening in epoca  
post vaccinale

GUGLIELMO RONCO

CPO PIEMONTE

# NTCC study

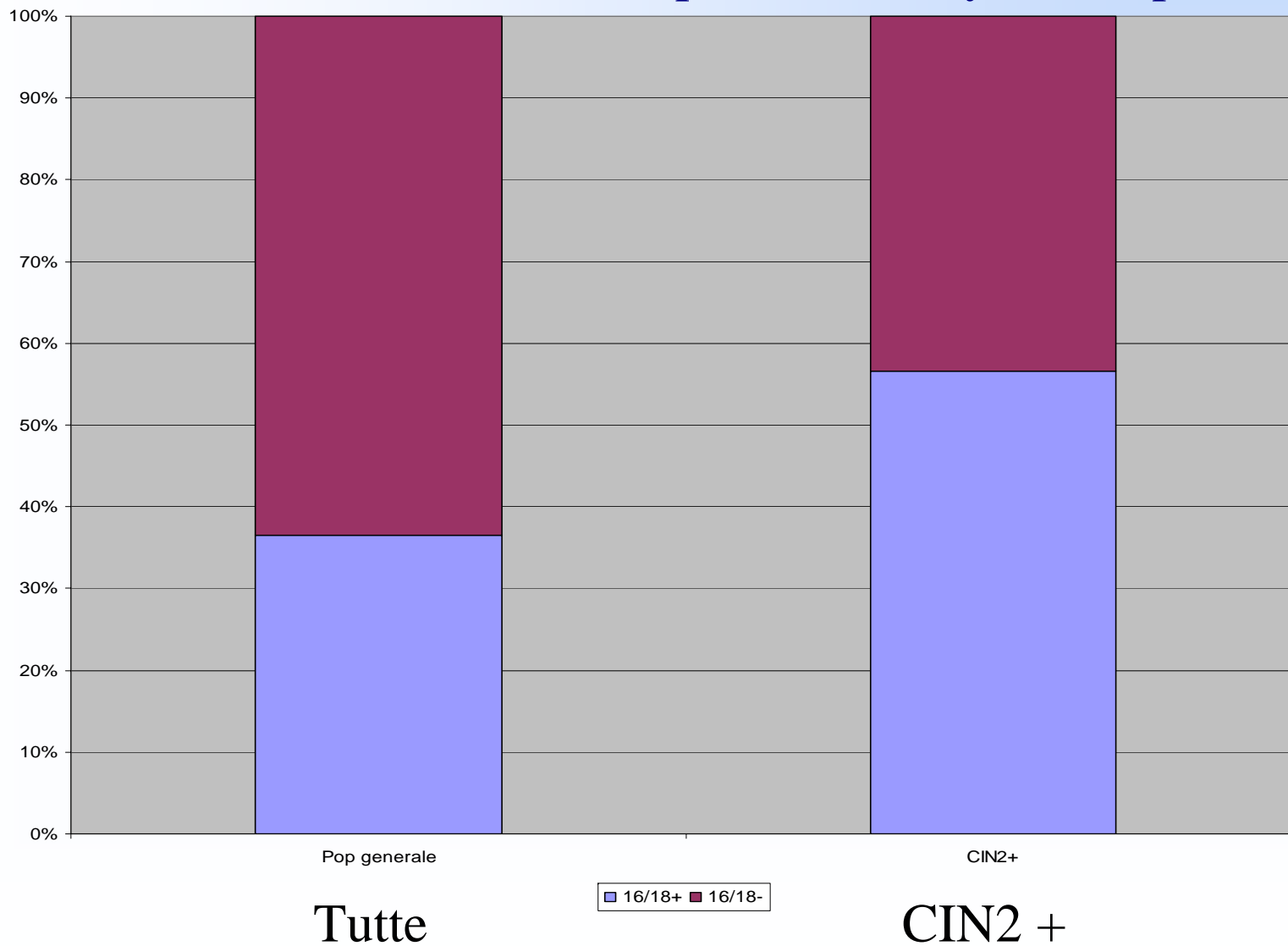
## Proportion of women HPV-positive and with abnormal cytology by age



Ronco et al. J. Natl Cancer Inst. 2008

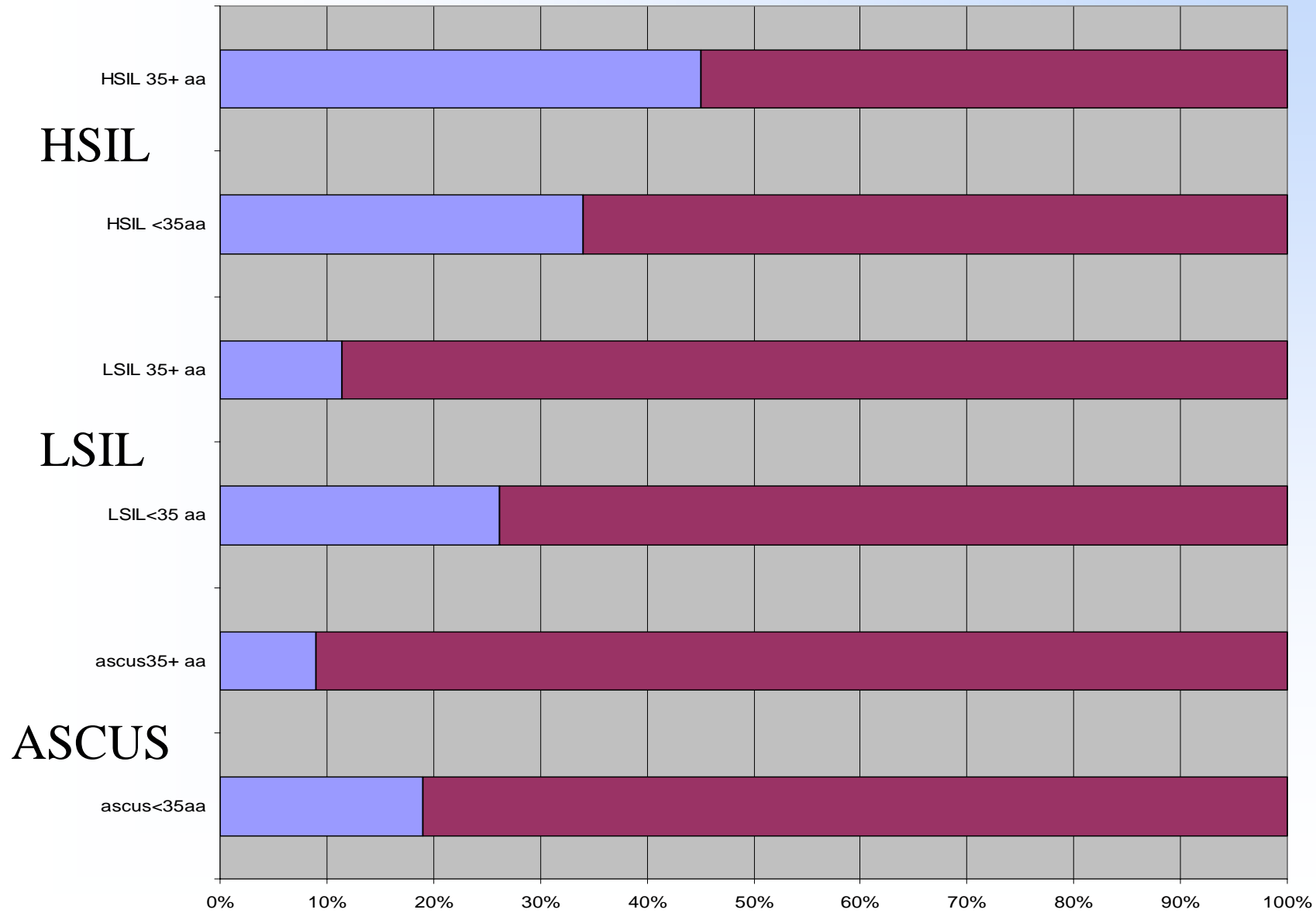
# STUDIO NTCC dati preliminari

% di donne con HPV16/18 tra le positive ad Hybrid Capture 2



# STUDIO NTCC dati preliminari

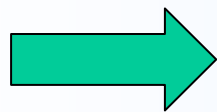
% stimata di donne con HPV16/18 tra quelle con anomalie citologiche



# Effetto vaccino su screening cervicale citologico

## CITOLOGIA

- Diminuzione HSIL e in misura minore LSIL e ASCUS



Riduzione invii al secondo livello

## ISTOLOGIA

- Diminuzione CIN2+



Riduzione trattamenti

- Diminuzione minore CIN1

# Effetto su accuratezza citologia

- Meno veri positivi all'osservazione



diminuisce sensibilità ?

- Effetto riduzione prevalenza CIN2+ su Valore Predittivo Positivo (proporzione di donne con CIN2+ tra quelle con anomalie citologiche)

# Valore Predittivo Positivo

Sensibilità		Prevalenza	Specificità		
			.99	.98	.90
.99	P <sub>1</sub>		50	33	9
	P <sub>2</sub>		9	5	1
.90	P <sub>1</sub>		48	31	8
	P <sub>2</sub>		8	4	1

P<sub>1</sub>=0.01

P<sub>2</sub>=0.001

Basso valore predittivo: falso allarme, costi, falsi positivi al test diagnostico

*G Ronco - CPO*

# NTCC study – blind review of histology

- 14.9% of CIN2 or worse on punch biopsy were classified as CIN1 or less at blind review of all available histology
- Sensitivity and specificity of histology were quite constant by reason of referral while the Positive Predictive Value of histology was correlated with the PPV of the first level test (p=0.015)

## NTTC STUDY PHASE 1 – all ages

Relative Sensitivity and relative PPV of experimental (LBC) vs. conventional arm (conventional cytology)

<b>Histological endpoint</b>			
	<b>CIN1+</b>	<b>CIN2+</b>	<b>CIN3+</b>
<b>Positive if Cytology ≥ASCUS</b>			
<b>% Detection Rate (N cases) conventional arm</b>	<b>0.82 (184)</b>	<b>0.37 (84)</b>	<b>0.24 (53)</b>
<b>% Detection Rate (N cases) experimental arm &amp;</b>	<b>1.38 (313)</b>	<b>0.44 (99)</b>	<b>0.20 (45)</b>
<b>Relative Sensitivity* (95%c.i.)</b>	<b>1.68 (1.40-2.02)</b>	<b>1.17 (0.87-1.56)</b>	<b>0.84 (0.56-1.25)</b>
<b>% PPV conventional arm</b>	<b>27.84</b>	<b>12.7</b>	<b>8.02</b>
<b>%PPV experimental arm&amp;</b>	<b>23.41</b>	<b>7.4</b>	<b>3.37</b>
<b>Relative VPP* (95%c.i.)</b>	<b>0.84 (0.72-0.98)</b>	<b>0.58 (0.44-0.77)</b>	<b>0.42 (0.29-0.62)</b>

& only CIN cases detected by cytology considered \* experimental/conventional

**Ronco et al. BMJ 2007**

## STUDIO NTCC – VPP e Detection rate al reclutamento

	DR per 1000 citologia	VPP Citologia	DR HPV	VPP HPV (2 RLU)
Donne 35-60 fase1 (1) (HPV+: colposcopia)	<b>3.0</b>	<b>11.4</b>	<b>4.3</b>	<b>8.5</b>
Donne 35-60 fase2 (2) (HPV+: colposcopia)	<b>2.0</b>	<b>8.9</b>	<b>3.7</b>	<b>8.8</b>
Donne 25-34 fase 1 (3) (HPV+: colposcopia se citologia ASCUS+ o infezione persistente)	<b>5.7</b>	<b>15.5</b>	<b>8.8</b>	<b>15.8</b>
Donne 25-34 fase 2 (2) (HPV+: colposcopia)	<b>2.8</b>	<b>9.0</b>	<b>9.7</b>	<b>9.0</b>

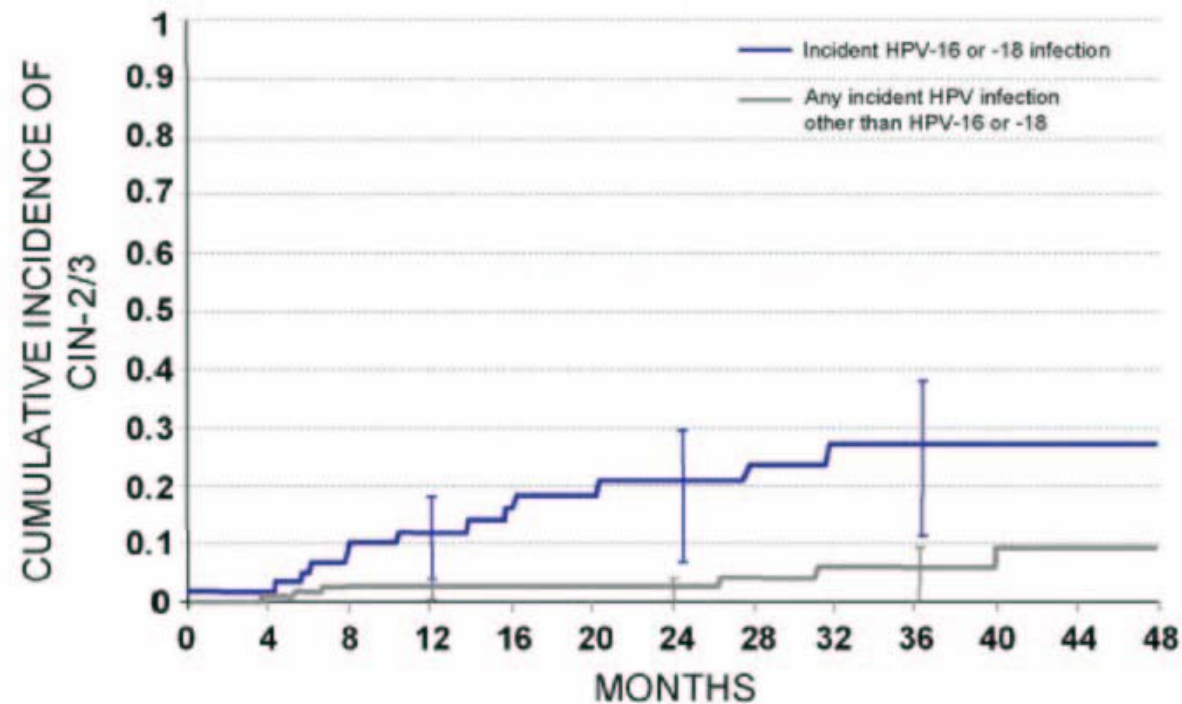
(1) Ronco et al. J. Natl Cancer Inst 2006

(2) Ronco et al. J.Natl Cancer Inst. 2008

(3) Ronco et al. Lancet Oncology 2006

# Cumulative incidence of CIN3 after new HPV infection

University Students - triannual visits



# Effetto vaccino sullo screening cervicale con HPV

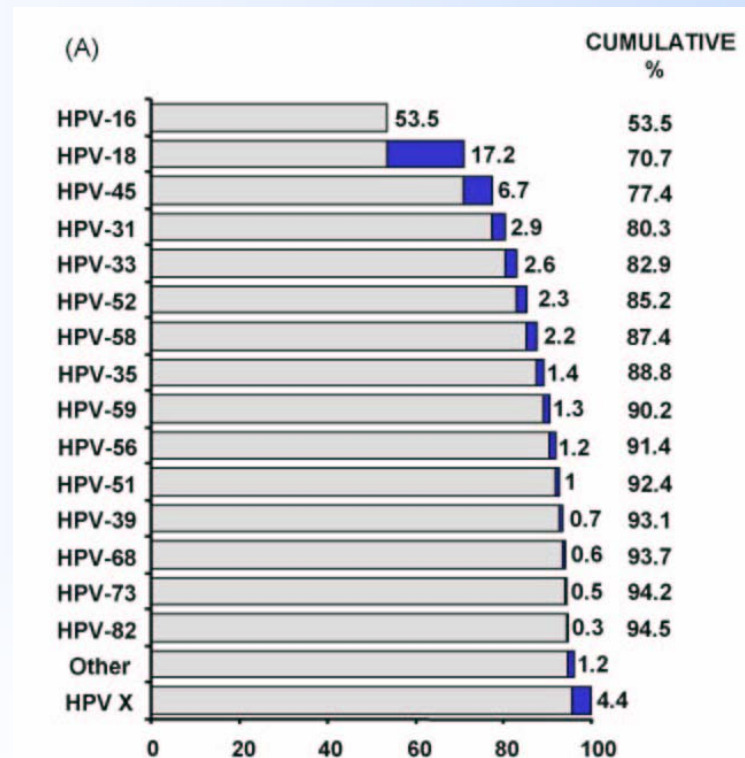
- Dato che l'HPV è causa di CIN/Ca VPP e VPN tendono a essere stabili anche con variazioni di prevalenza (variano sensibilità e specificità)
- Comunque VPP > per HPV 16/18 che per gli altri HR HPV quindi riduzione VPP nelle vaccinate

- In donne di 30+ anni il test HPV con triage citologico consente di individuare in anticipo lesioni persistenti che sarebbero state individuate successivamente dalla citologia
- Nelle donne HPV negative il tasso di individuazione di lesioni di alto grado al round successivo è molto basso suggerendo la possibilità di usare intervalli prolungati
  - Naucner et al. *New Engl J Med* 2007
  - Bulkman et al. *Lancet* 2007
- Tuttavia il test HPV con invio diretto in colposcopia nelle donne con età <35 aa porta all'individuazione di un alto numero di lesioni di alto grado regressive e quindi deve essere evitato
  - Ronco et al. *J. Natl Cancer Inst* 2008

- Vaccinazione rappresenta un'ulteriore spinta ad utilizzare il test HPV come test di screening primario con triage citologico
- Intervalli di screening aumentati con test HPV. Plausibile ulteriore aumento nelle vaccinate
- Se citologico usato come triage:
  - Alta prevalenza CIN2+ nelle testate: **aumenta VPP della citologia**
  - Aumenta attenzione: **maggiore sensibilità della citologia?**

- Fondamentale conoscere vaccinate (registri vaccinazioni)
- Fondamentale utilizzare protocolli adeguati (intervalli, criteri di invio in colposcopia)
- Protocolli complessi: fondamentale disponibilità della storia di esami dalla donna
- Essenziale che lo screening avvenga in programmi organizzati e sia altamente controllato

# % cervical cancer attributed to the most frequent HPV types worldwide



Munoz et al. Int J Cancer 2004;111:258-85.

*G Ronco - CPO*

## NTCC STUDY PHASE 1 YRS 35-60 YRS

Detection rate, positive predictive value (PPV), relative sensitivity and relative PPV for histology-confirmed CIN2+ vs conventional cytology  $\geq$ ASCUS

	Endpoint CIN2+			
	Detection Rate per 1000	Relative sensitivity (95% CI)	PPV %	Relative PPV (95% CI)
<b>Experimental arm</b>				
HPV $\geq$ 1pg/mL	4.37	<b>1.43</b> (1.00 to 2.04) <sup>†</sup>	6.6	<b>0.58</b> (0.33 to 0.98)
HPV $\geq$ 2pg/mL	4.25	<b>1.41</b> (0.98 to 2.01)	8.5	<b>0.75</b> (0.45 to 1.27)
Liquid-based cytology $\geq$ ASCUS or HPV $\geq$ 1pg/mL	4.49	<b>1.47</b> (1.03 to 2.09)	4.5	<b>0.40</b> (0.23 to 0.66)
<b>Conventional arm</b>				
Conventional cytology $\geq$ ASCUS	3.06	1.00	11.4	1.00

- Follow-up massimo disponibile 5 anni
  - The Future II Study Group, N Engl J Med 2007; 356: 1915-27
  - Lancet
  - Hildesheim et al. JAMA 2007; 298: 743 - 753.

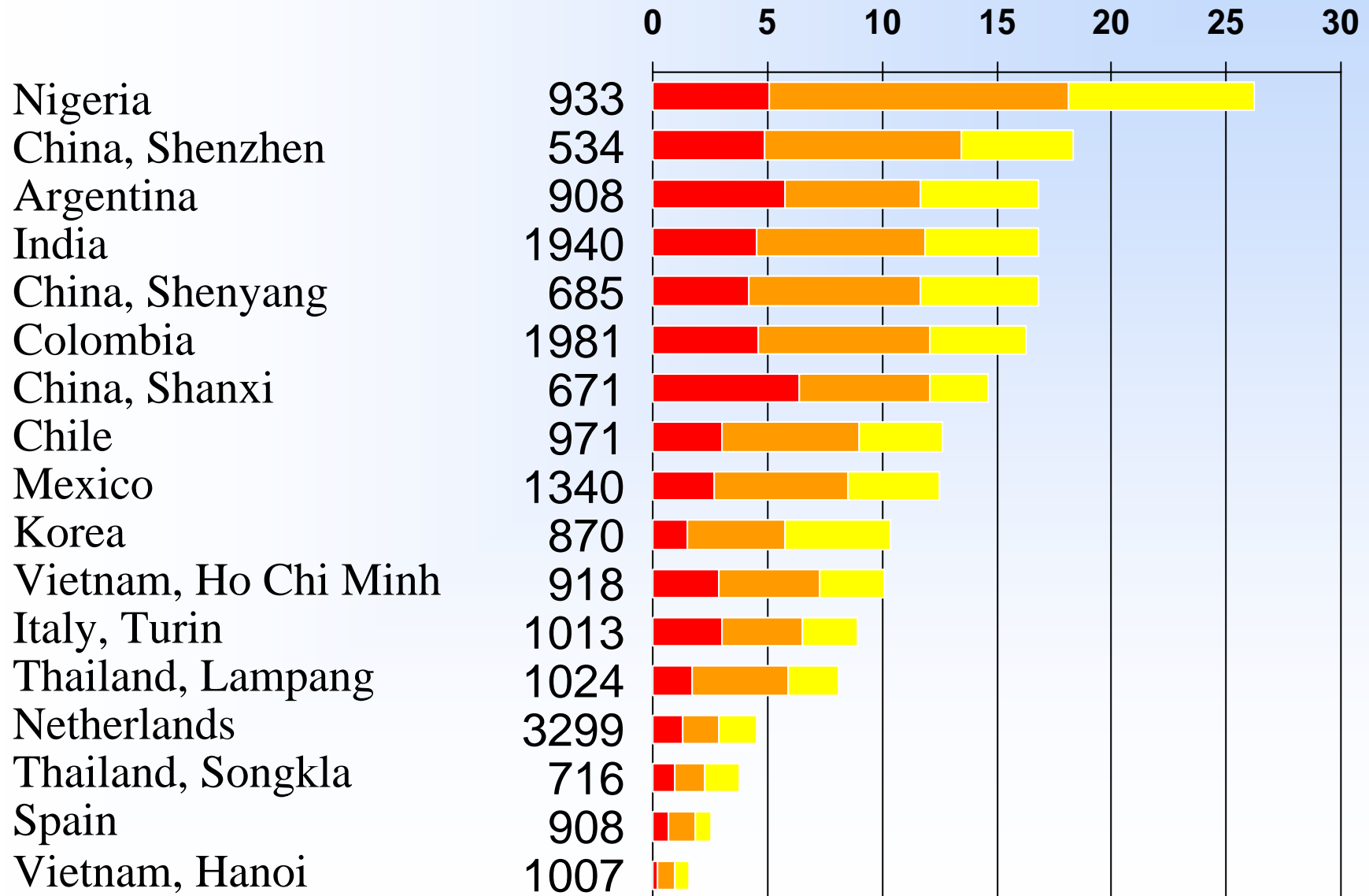
## POBASCAM Study

### Number of CIN3+ and CIN2+ detected by round and arm

	CIN2	CIN3	ACIS	AdCa	SCC	CIN3+	CIN2+
<b>Intervention group</b>							
Baseline round (n=8575)	30	60	3	1	4	68 ( <b>0.8</b> , 0.6-1.0)	98 ( <b>1.1</b> , 0.9-1.4)
Subsequent round (n=8413*)	15	22	0	0	2	24 ( <b>0.3</b> , 0.2-0.4)	39 ( <b>0.5</b> , 0.3-0.6)
Both rounds (n=8575)	45	82	3	1	6	92 ( <b>1.1</b> , 0.9-1.3)	137 ( <b>1.6</b> , 1.4-1.9)
<b>Control group</b>							
Baseline round (n=8580)	23	37	1	1	1	40 ( <b>0.5</b> , 0.4-0.6)	63 ( <b>0.7</b> , 0.6-0.9)
Subsequent round (n=8456*)	20	44	3	2	5	54 ( <b>0.6</b> , 0.5-0.8)	74 ( <b>0.9</b> , 0.7-1.1)
Both rounds (n=8580)	43	81	4	3	6	94 ( <b>1.1</b> , 0.9-1.3)	137 ( <b>1.6</b> , 1.4-1.9)

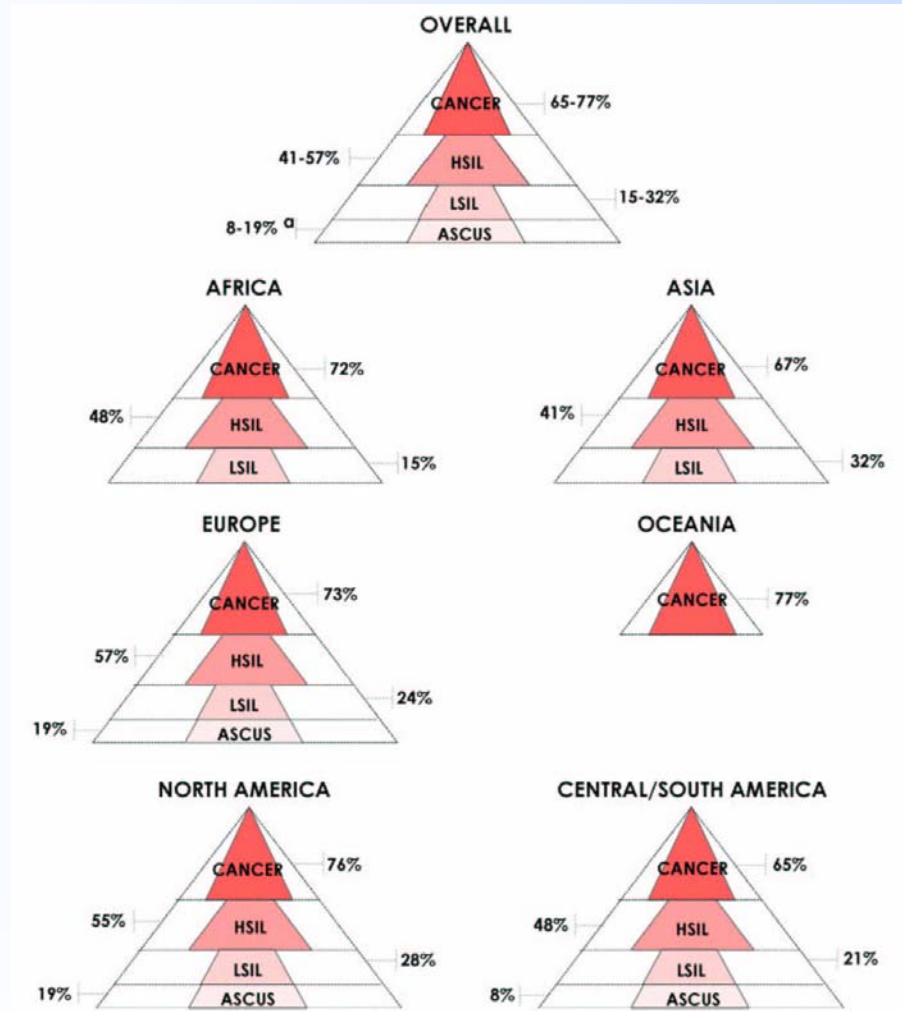
# Prevalence of cervical HPV DNA in sexually active women

## IARC Multi-centre HPV Prevalence Survey, 1995-2002



Clifford et al. Lancet 2005 modif.

# Estimated HPV16/18 positive among cervical abnormalities



Clifford et al. Vaccine 2006.

*G Ronco - CPO*

## NTCC STUDY. Inter-laboratory quality assurance programme

Kappa values for multiple raters. “Clinical” samples tested by seven laboratories

	ThinPrep samples (33)	STM samples (36)
HC2 Negative	0.91	0.93
HC 2 Low positive	0.60	0.87
HC2 High positive	0.69	0.90
Overall	0.74	0.90

negative (<0.99pg/ml), low positive ( $\geq 1.00$  to < 11 pg/ml), high positive ( $\geq 11.00$  pg/ml).

- Gardasil. Quadrivalente: HPV 16,18 (oncogeni)  
6,11(non oncogeni)
- Cervarix. Bivalente: HPV 16 e 18
  
- Alta efficacia nel prevenire nuove infezioni persistenti da HPV 16 e 18 e le CIN2+ derivate
- Non efficaci nell'aumentare la clearance di infezioni in atto e nel prevenire le CIN2+ derivate
  
- In Italia offerta attiva alle adolescenti di 12 anni

# NTCC STUDY PHASE 1

Women testing negative at recruitment

(had recommendation for new screening round after 3 years)

**Detection rate of histologically confirmed CIN at follow-up**

**Age 35-60 at recruitment**

Arm	Total re-screened women	CIN2+	CIN3+	CIN2 only
Conventional	12764	14 0.11%	11 0.09%	3 0.02%
Experimental	12103	6 0.05%	3 0.02%	3 0.02%
<b>Relative DR vs. conventional (95%CI)</b>		<b>0.45</b> <b>(0.17- 1.17)</b>	<b>0.29</b> <b>(0.08-1.03)</b>	<b>1.05</b> <b>(0.21-5.22)</b>

## Studio NTCC

### sensibilità relativa di HPV (2 RLU) vs. citologia

Donne 35-60 fase1 (1) (HPV+: colposcopia)	<b>1.41 (0.98-2.01)</b>
Donne 35-60 fase2 (2) (HPV+: colposcopia)	<b>1.81 (1.20-2.72)</b>
Donne 25-34 fase 1 (3) (HPV+: colposcopia se citologia ASCUS+ o infezione persistente)	<b>1.58 (1.03-2.44)</b>
Donne 25-34 fase 2 (2) (HPV+: colposcopia)	<b>3.45 (2.08-5.74)</b>