

L'esperienza della Asl Roma G

L'utilizzo dell'Hpv-test nell'ambito dello screening per il cervicocarcinoma

di **Maria Concetta Tufi***
Paolo Barbarino**
Anna Maria Passarelli*
Carlo Maria Stigliano**

*Direttore UOC Screening e Prevenzione - Asl RM G
 **Medico Ginecologo UOC Screening e Prevenzione Asl RM G
 °Direttore UOC Laboratorio Analisi P.O. Tivoli Asl RM G
 °°Gruppo di studio sull'Hpv - Aogoi

Lo screening per la prevenzione del cervicocarcinoma rappresenta un grande esempio di medicina sociale e presuppone un notevole impegno in termini di risorse umane e finanziarie. La cultura della prevenzione delle malattie a larga diffusione è divenuta un solido presupposto della sanità pubblica nel nostro Paese e ogni anno per gli interventi in questo campo vengono utilizzati consistenti porzioni del reddito nazionale.

Il tumore del collo dell'utero è peraltro una neoplasia facilmente prevenibile, come dimostrato dalla formidabile riduzione, oltre il 50% dei casi, della malattia in seguito all'estendersi dei programmi di screening.

Il pap test è un esame semplice, economico, ben accettato; la cervice uterina è un organo facilmente accessibile, conosciamo sufficientemente la storia naturale e i tempi di latenza tra la comparsa dei precursori e l'insorgenza della malattia conclamata. E tuttavia il pap test è gravato da un consistente numero di falsi negativi, cui vanno ad aggiungersi gli esiti di incerta interpretazione come gli ASCUS che comportano rilevanti problemi sia in termini di costi aggiuntivi per la collettività sia di reazioni emotive da parte delle donne coinvolte e dei loro familiari. Occorre inoltre considerare che la realizzazione degli screening presuppone lo stanziamento reiterato di ingenti risorse, dal momento che l'interazione della campagna di prevenzione vanificherebbe i risultati conseguiti.

L'introduzione di un maggior intervallo tra le chiamate per lo screening, come misura unica, non è praticabile in quanto comporterebbe inevitabilmente un

Il vantaggio dell'utilizzo del test Hpv, in sostituzione o in sinergia rispetto al Pap test, potrebbe essere rilevante e comportare un ridimensionamento dei costi legati allo screening citologico tradizionale. Lo dimostrerebbero gli studi attualmente in corso e alcune iniziative, come quella realizzata nell'ambito della prevenzione per il cervicocarcinoma dalla Asl Roma G

incremento della mortalità per cervicocarcinoma.

Una concreta alternativa potrebbe essere rappresentata dall'utilizzo del test Hpv: secondo calcoli effettuati negli Usa ed in Canada, si potrebbe ridurre del 23% la spesa pubblica per la lotta contro il tumore del collo dell'utero, garantendo una diminuzione del numero di esami inadeguati nello screening e di cure legate al trattamento dei precursori del cancro. L'intervallo di screening potrebbe in questo modo essere prolungato da 3 a 5 anni.

Hpv test: quali vantaggi

Il vantaggio dell'utilizzo del test Hpv in sostituzione o in sinergia rispetto al Pap test sarebbe rilevante e consisterebbe in un ridimensionamento dei costi legati allo screening citologico tradizionale, sulla base del presupposto che senza Hpv ad alto rischio non dovrebbe esistere rischio di cancro della cervice. Gli studi in questa direzione sono in corso e anche in Italia vengono messe in campo iniziative come quella realizzata nell'ambito dello screening in corso presso l'Asl Roma G.

L'esperienza della Asl Roma G

Il programma di screening per la prevenzione del cervicocarcinoma (L.E.A.) rappresenta un processo e uno sforzo organizzativo complesso a più livelli in ambito aziendale, che impatta su una popolazione femminile asintomatica invitata attivamente nella nostra realtà: 130.000 don-

ne target in età 25-64 anni.

Come è documentato dalla letteratura internazionale di riferimento, l'infezione da Papillomavirus ad alto rischio (Hpv-h.r.) è causa necessaria ma non sufficiente per lo sviluppo del cervicocarcinoma (1).

Il 19 giugno 2007 ha avuto inizio tra la popolazione femminile del Comune di Guidonia (Ro-

ma) il Progetto Pilota che ha previsto l'utilizzo in prima battuta del test Hpv (hc2) con successivo triage citologico. Tale attività ha coinvolto circa 24.000 donne residenti in quel Comune, peraltro uno dei 70 Comuni di pertinenza aziendale. Scopi dell'iniziativa, oltre al depistaggio dell'Hpv-h.r., sono stati quelli di valutare il consenso del-

l'utenza femminile all'introduzione e quindi all'utilizzo di una nuova tecnologia nell'ambito del programma di screening e poi di effettuare una valutazione d'impatto sugli aspetti comunicativi-informativi e quindi sulla tipologia del counselling necessario.

I dati così raccolti possono essere analizzati per una verifica del valore predittivo del test Hpv (hc2), utilizzato come test primario nell'ambito di un programma di screening organizzato, associato comunque al triage citologico dei positivi.

La valutazione e il monitoraggio del progetto sono stati effettuati dall'Agenzia di Sanità Regionale-Laziosanità, i controlli di qualità interlaboratorio sono stati effettuati dall'Unità di Biologia Molecolare dell'Ispo di Firenze. Al momento attuale i dati emersi in letteratura permettono di concludere che l'Hpv test è più sensibile del Pap test anche se meno specifico (studio NTCC) (2). Il protocollo con triage citologico per le donne positive all'Hpv-h.r. garantisce un'appropriatezza specificità al percorso di screening aumentando la predittività e la capacità diagnostica per lesioni CIN 2+ dal 30 al 70% rispetto alla citologia (l'assenza dei ceppi oncogeni è predittiva dell'assenza di malattia).

Indubbiamente, tale percorso diagnostico ci impegna nella conseguente riflessione in merito all'auspicabile aumento dell'intervallo di screening da 3 a 5 anni, come peraltro già segnalato da molti a livello internazionale (3). L'importante studio italiano NTCC, come sostenuto dal professor Sergio Pecorelli, costituisce motivo sufficiente per la revisione delle raccomandazioni relativamente all'uso del test Hpv come test di primo livello nei programmi di screening organizzati. Il protocollo da noi adottato, in linea con quelli pubblicati in letteratura (Cuzick J, Naucler, Bulkmans e Ronco) (3-4), ha previsto l'offerta attiva del test Hpv (hc2) alle donne target residenti nel Comune di Guidonia (24.000 donne tra i 25 e i 64 anni di età) sulle quali è stato effettuato il riscontro cito-morfologico in caso di positività (tria-

ge). Solo le donne positive all'Hpv-h.r., con Pap test positivo da ASC-US+, sono state inviate all'accertamento colposcopico di II livello e dove necessario agli approfondimenti successivi o ai relativi trattamenti. Le donne Hpv-h.r. positive con citologia negativa sono state re-invitate a un nuovo controllo a un anno (Figura 1). Per contro le donne Hpv-h.r. negative con citologia negativa vengono re-invitate ad un nuovo controllo a 3 anni.

Risultati e conclusioni

Gli indicatori di processo del programma adottato offrono questi risultati:

- compliance, dato grezzo del 32,5%, rispondenza al primo invito 7649/23.488 su una popolazione femminile, peraltro mai screenata. Questa percentuale è da ritenersi meritevole di attenzione considerando che l'adesione media regionale allo screening citologico tradizionale è del 24.4% (5) (Piano Nazionale per la Prevenzione 2005/07). È in corso una riflessione sulla modalità comunicativa dell'esito dei test positivi, allo scopo di evitare il rischio di ingenerare ansie immotivate nelle utenti, fermo restando la necessità di rispettare le linee di indirizzo specifiche;

- la prevalenza dell'infezione Hpv-M/h.r. è risultata essere del 5,5% (vedi Tabella) tra le più basse finora riscontrate in Italia (6,5% il valore più basso riportato dall'NTTC);
- la compliance alla colposcopia per le pazienti HPV-h.r./ASCUS+ è risultata essere del 92,2%, ben maggiore rispetto alla media nazionale (80% circa) (Survey GISC 2007);
- il *Detection Rate screen-detected* (il tasso di identificazione CIN2+ confermato istologicamente) è risultato essere del 2,87 % sostanzialmente in linea con la media nazionale.

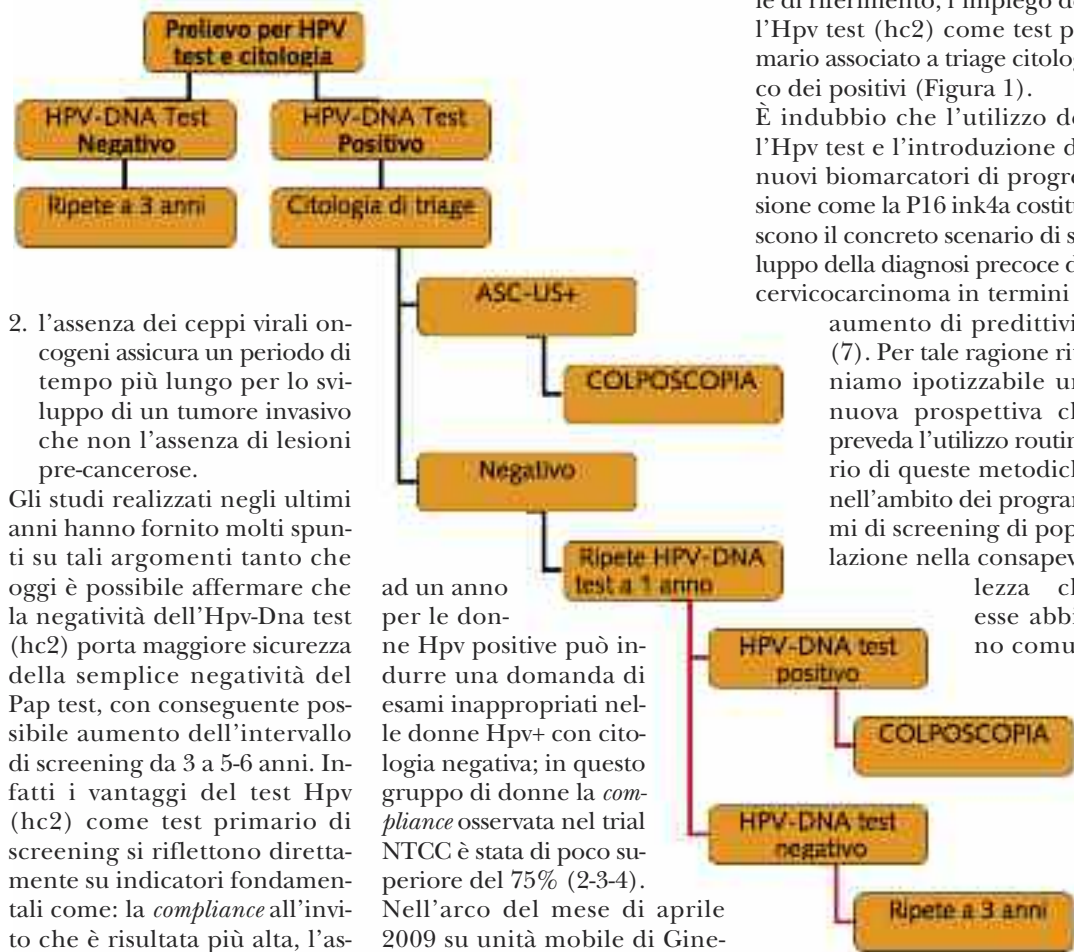
Presto saranno disponibili i dati relativi al follow-up ad un anno delle pazienti Hpv-h.r. con citologia negativa in fase di valutazione e validazione. I costi di tali attività sono risultati congrui, relativamente al punto di equivalenza rispetto al protocollo tradizionale che prevede l'utilizzo del Pap Test (6). L'introduzione del test per l'identificazione dei ceppi oncogeni dell'Hpv si basa sui seguenti presupposti:

1. l'assenza dei ceppi oncogeni è predittiva dell'assenza di malattia (pre-tumorale e tumorale) con una maggiore sensibilità rispetto al Pap test;

Per saperne di più

1. Bulkman N, Barhop J, Rozendaal L, van Kemenade F, Boeke A, Bulk S, Voorhorst F, Verheijen R, van Groningen K, Boon M, Ruitinga W, van Ballegoijen M, Sniijders P, Meijer C. Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade and cancer: 5-year follow-up of a randomised controlled implementation trial. *Lancet* 2007 Oct 3
2. Giorgi Rossi P, Segnan N, Zappa M, Maldoni C, Zorzi M, Confortini M, Merito M, Ronco G and the NTCC Working Group. The impact of new technologies in cervical cancer screening: results of the recruitment phase of a large randomised controlled trial from a public health perspective. *Int J Cancer* 2007; 121:2729-2734
3. Naucler P, Ryd W, Törnberg S, Strand A, Wadell G, Elfgrén K, Rådborg T, Strander B, Forslund O, Hansson BG, Hagmar B, Johansson B, Rylander E, Dillner J. Efficacy of HPV DNA testing with cytology triage and/or repeat HPV DNA testing in primary cervical cancer screening. *J Natl Cancer Inst* 2009 Jan 21;101(2):88-99. Epub 2009 Jan 13
4. Cuzick J, Mayrand MH, Ronco G, Sniijders P, Wardle J. Chapter 10: New dimensions in cervical cancer screening. *Vaccine* 2006;24 Suppl 3:S90-7
5. Ministero della salute - Piano Nazionale della Prevenzione 2005-2007
6. Bistoletti P, Sennfalt K, Dillner J. Cost-effectiveness of primary cytology and HPV DNA cervical screening. *Int J Cancer* 2007;122(2):372-376
7. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, et al. Results at Recruitment from a Randomized Controlled Trial Comparing Human Papillomavirus Testing Alone to Conventional Cytology as the Primary Cervical Cancer Screening Test. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:492-501

FIGURA 1. Screening cervicocarcinoma con Hpv test primario e triage citologico (U.O.C. Screening e Prevenzione - Asl RM G)



2. l'assenza dei ceppi virali oncogeni assicura un periodo di tempo più lungo per lo sviluppo di un tumore invasivo che non l'assenza di lesioni pre-cancerose.

Gli studi realizzati negli ultimi anni hanno fornito molti spunti su tali argomenti tanto che oggi è possibile affermare che la negatività dell'Hpv-Dna test (hc2) porta maggiore sicurezza della semplice negatività del Pap test, con conseguente possibile aumento dell'intervallo di screening da 3 a 5-6 anni. Infatti i vantaggi del test Hpv (hc2) come test primario di screening si riflettono direttamente su indicatori fondamentali come: la compliance all'invito che è risultata più alta, l'assenza di inadeguati, che oltre a contenere il costo per lesione trovata al primo livello fa sì che non vi siano donne che abbandonino il percorso di screening a causa dell'indicazione alla ripetizione della citologia. Per contro, il richiamo ravvicinato

ad un anno per le donne Hpv positive può indurre una domanda di esami inappropriati nelle donne Hpv+ con citologia negativa; in questo gruppo di donne la compliance osservata nel trial NTCC è stata di poco superiore del 75% (2-3-4). Nell'arco del mese di aprile 2009 su unità mobile di Ginecologia Preventiva appositamente attrezzata dall'Azienda con 2 sale prelievo e videocolposcopia e predisposta per raggiungere tutti i Comuni, anche quelli più disagiati, si avvierà il secondo round di screening citologico per la popolazione fem-

minile residente nei territori dell'ambito aziendale. Questa attività prevederà, in accordo con la letteratura internazionale di riferimento, l'impiego dell'Hpv test (hc2) come test primario associato a triage citologico dei positivi (Figura 1).

È indubbio che l'utilizzo del Hpv test e l'introduzione dei nuovi biomarcatori di progressione come la P16 ink4a costituiscono il concreto scenario di sviluppo della diagnosi precoce del cervicocarcinoma in termini di aumento di predittività (7). Per tale ragione riteniamo ipotizzabile una nuova prospettiva che preveda l'utilizzo routinario di queste metodiche nell'ambito dei programmi di screening di popolazione nella consapevolezza che esse abbiano comun-

que per essenza un duplice presupposto: adeguamento tecnologico/formazione ed etica di realizzazione, allo scopo di offrire percorsi protetti e innovativi di diagnosi e cura.

Cosa hanno detto

dell'esperienza pilota avviata nella Asl Roma G

Laura Bianconi

Membro della Commissione Sanità del Senato

"Questa iniziativa virtuosa dell'Asl Roma G - che percorre i tempi non solo in Italia ma anche in Europa - dimostra la qualità e la forza di molte realtà sanitarie italiane nei confronti della prevenzione e in particolare una grande attenzione nei confronti della salute delle donne. Una forza e una attenzione che sanno vincere la sfida del progresso nonostante le numerose difficoltà che gravano sul bilancio della Sanità".

Sergio Pecorelli

Responsabile dello Screening del cervico-carcinoma all'interno della Commissione Oncologica Nazionale

"Lo screening effettuato su 24.000 donne dalla Asl Roma G è il primo portato a termine in Italia; l'attivazione sistematica dell'utilizzo del test Hpv dovrà avvenire all'interno di applicazioni controllate come quello della Asl Roma G, programmi pilota da attivarsi in particolare nelle Regioni con esperienza di screening più consolidata con l'obiettivo di testarlo nella pratica. I programmi pilota dovranno utilizzare test validati dalla letteratura scientifica come il test Hpv (HC2) approvato dalla FDA e procedere a una centralizzazione dei test molecolari e della lettura dei pap-test".

Giovanni di Pilla

Direttore Generale della Asl Roma G

"Abbiamo impiegato cura, attenzione, risorse umane e finanziarie in questi programmi; la prevenzione oncologica concretizza attraverso lo screening di popolazione un'attività di governo strategico fondamentale che ha cercato di coniugare l'introduzione di nuove tecnologie con il forte messaggio etico proprio di queste attività".

Progetto Pilota HPV test primario o Triage Citologico nello Screening del cervicocarcinoma

Compliance, test HPV + Citologia	n	%	Triage Citologico	n	%
Donne invitate	23.488		Negativi	286	67
Adesione	7.649	32,5	ASCUS	57	13,3
HPV positive	428	5,5	LSIL**	62	14,5
Citologie (ASCUS +)	142/427	33,2	ASC-H	5	1,1
Compliance Colposcopia	131/142	92,2	AGC	1	0,2
Detection Rate (CIN2+)	2,87 %		HSIL	13	3
			Ca	2	0,4
			Inconclusivi	2	0,4

* LSIL = CIN 2/3 biopsico / 2/3 = CIN 1
 ** LSIL = CIN 2/3 biopsico
 2 Ca = 1 Ca + AdenoCa
 52 biopsie (121 (38%))

Data: 18.12.2008