

Bologna, 8/6/2007

**HPV e tumori dell'apparato genitale
femminile: l'era dei vaccini**

**Test HPV, vaccinazione e screening:
ipotesi per il futuro**

Carlo Naldoni

**Servizio Sanità Pubblica
Regione Emilia-Romagna**



Programmi di Screening di popolazione attivati nella Regione Emilia-Romagna:

Screening tumori collo dell'utero:
nelle donne fra i 25 ed i 64 anni
(1.130.000 circa)
con Pap-test triennale
(periodo di attivazione: 1996 - 1997)

Qual è il razionale per eventuali nuovi modelli di screening?

Punti di vista!

- **Aumentare la sensibilità (per i clinici)**
- **Aumentare la specificità (per gli epidemiologi)**
- **Aumentare la predittività (il compromesso ragionevole)**

**Controllo dell'efficacia del vaccino contro
l'HPV:
studi post-marketing, valutazioni di impatto
(screening/vaccinazione) e monitoraggio
donne vaccinate**

- **Servizi vaccinali Dip. di Prevenzione (ev. altri soggetti coinvolti attivamente: Pediatri LS, MMG ecc.)**

Registri vaccinali

- **Centri screening**

Popolazione bersaglio

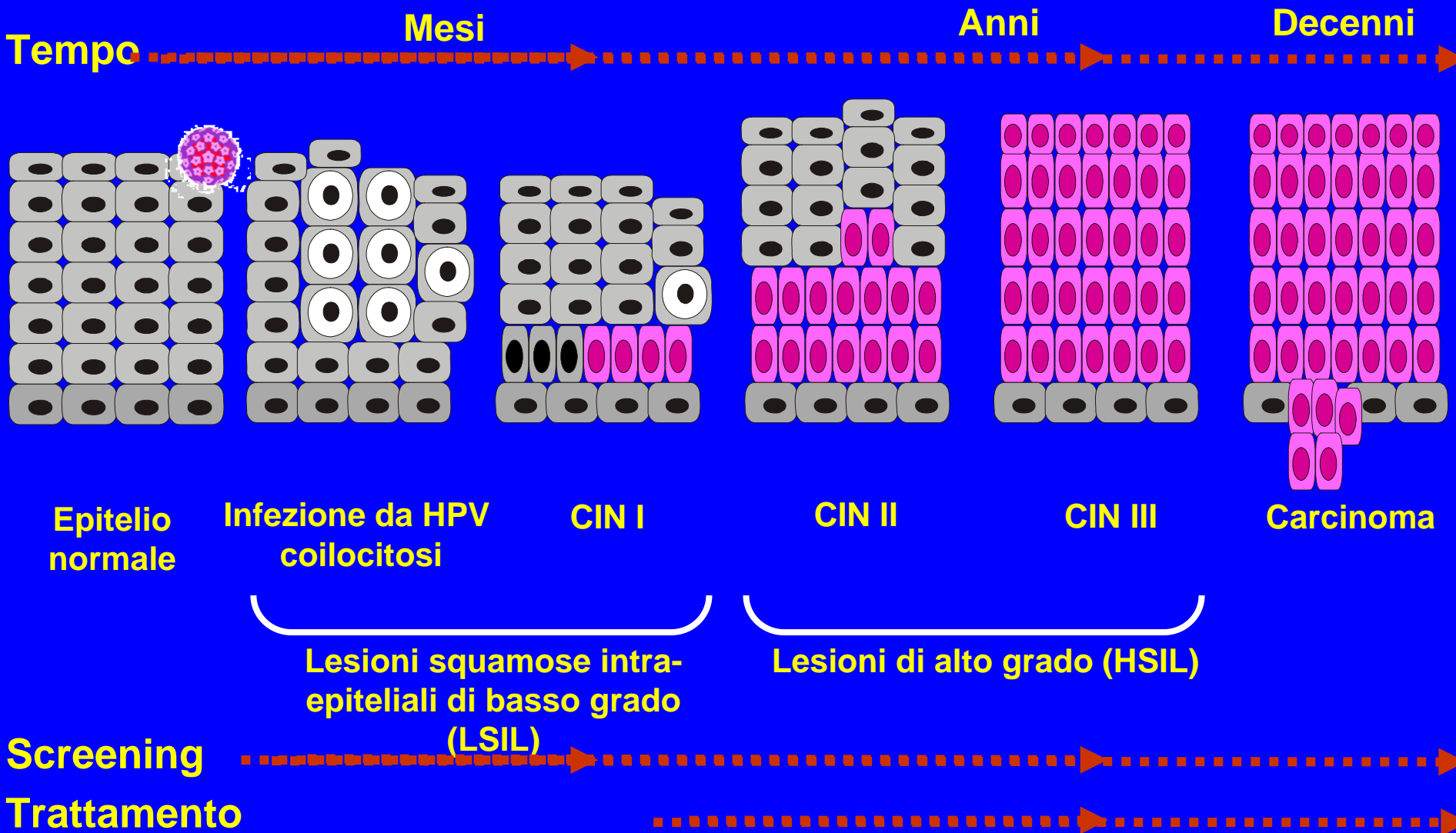
- **Registri Tumori e di patologia**
- **Studi ad hoc**



NUOVE TECNOLOGIE POTENZIALMENTE UTILIZZABILI PER LO SCREENING

- **CITOLOGIA SU STRATO SOTTILE**
- **IDENTIFICAZIONE DELLA
POPOLAZIONE FEMMINILE CON
INFEZIONE DA HPV A RISCHIO
(TEST HPV)**
- **LETTURA AUTOMATIZZATA DEI
PAP-TEST**

Progressione della malattia



- Lo screening convenzionale mediante Pap-test del cervicocarcinoma è già molto protettivo.
- Il semplice cambio di test con gli stessi intervalli porterebbe ad un rapporto costi benefici sfavorevole

STUDIO NTCC

HPV TEST 35-60 ANNI

2 pg/ml cut-off: grande guadagno sensibilità
in entrambe le fasi (+57%)

lieve perdita del VPP (-15%)

Specificità discreta

HPV TEST 25-34 ANNI

Grande differenza **sensibilità** relativa (OR) tra 1° e 2° fase per quanto riguarda le lesioni CIN 2+

1.58 prima fase

3.50 seconda fase

1° fase : ripetizione 1 anno test

**2° fase : invio diretto in
colposcopia**

**La differenza della sensibilità tra le 2 fasi
potrebbe stare ad indicare una frequente
regressione spontanea delle lesioni CIN 2+ ?**

CONCLUSIONI

- **Al momento non c'è evidenza che tutte le lesioni in più trovate a seguito del test HPV siano clinicamente rilevanti (soprattutto nelle fasce di età più giovani).**
- **Il test HPV al momento non può essere proposto come test di screening: rischio di ulteriore sovradiagnosi e sovratrattamento!**

Strategie di utilizzo del test HPV nello screening

1. Follow up post trattamento.
2. Triage dell'ASCUS.
3. Triage ASCUS e LSIL (nelle donne maggiori 35 aa).
4. HPV test primario con triage citologico.
5. HPV test primario di screening, seguito da colposcopia per le positive (solo per donne >35 aa).

RAGIONEVOLE FUTURA STRATEGIA NELLO SCREENING PRIMARIO

- **HPV test (a 2pg/ml di cut-off) come Screening primario**
- **Citologia come triage se HPV test risulta positivo**
- **Colposcopia se entrambi i test risultano positivi**
- **Ripetizione di entrambi i test a 12 mesi se Citologia negativa**
- **Allungamento intervallo di Screening se HPV test risulta negativo (fino a 5-6 anni)**

HPV test come triage: futuro presente

- Il triage è accettabile per un programma di screening solo se e' accettato dalle donne (in caso necessitano 2 prelievi) o se si usa LBC.
L'LBC è conveniente solo se costa circa uguale al Pap-test convenzionale.

HPV test come test di screening : futuro remoto

- Il costo attualmente è dalle 3 alle 6 volte superiore a quello del Pap-test convenzionale, per essere competitivo deve arrivare a 1,3 - 1,5 volte!



SANTA MARIA

+ SCS BALTHASSAR + SCS MELCHIOR + SCS CASPAR .



BETHESDA SYSTEM

HA PRECISATO IL CONCETTO DI ADEGUATEZZA DEL PREPARATO (eliminando l'ambiguità del meno che ottimale)

HA SEMPLIFICATO IL CONCETTO DI LESIONE INTRAEPITELIALE IN DUE SOLI GRADI: BASSO E ALTO

HA INTRODOTTO IL TERMINE LESIONE COME (quindi di possibile **REGRESSIONE SPONTANEA**)
AL POSTO DI NEOPLASIA INTRAEPITELIALE-DISPLASIA
(che rimane solo istologico)

Il terzo incomodo!

CLASSIFICAZIONE CITOLOGICA TBS 2001

ASC – US

ASC – H

**Criticità: riproducibilità e concordanza
diagnostica**

Caratteristiche delle due serie

Distribuzione per età (%)

	TBS 1991 (<i>n</i> = 180,988)	TBS 2001 (<i>n</i> = 79,495)
25-29	14.0	11.6
30-34	14.2	13.7
35-39	14.8	15.1
40-44	13.2	14.5
45-49	11.4	12.4
50-54	11.8	11.4
55-59	10.1	11.4
60-64	10.4	9.9

$P < 0.0001$

Conclusioni

1) TBS 2001 non modifica significativamente

- il tasso dei Pap test inadeguati (O:A = 1.01)
- il tasso di richiamo (O:A = 0.96)
- il tasso di adesione al follow-up (O:A = 0.99)

2) riduce del 10% il tasso di ASC (O:A = 0.91)

3) ASC-H ha un valore predittivo di CIN2-3/carcinoma

- più alto di quello di ASC-US (VPP: 17.0 vs. 3.5%;
O:A = 4,87)
- simile a quello di LSIL (14.2)

4) TBS 2001 è compatibile con lo screening cervicale di popolazione (anche perché non ha costi aggiuntivi)



Subito un altro problema: la fascia di età da sottoporre a screening

Studio multicentrico nazionale donne >< 50 anni

RAZIONALE

È stato suggerito:

di interrompere lo screening prima dei 65 anni o

di allungare gli intervalli di screening

per le donne ultracinquantenni con una storia di Pap-test ad

intervalli regolari di 3 anni con risultati negativi, sulla base dei

seguenti studi

OBIETTIVI

- stimare il tasso di identificazione ed il rischio cumulativo di CIN II o di lesioni più gravi (CIN2+) in donne di età <50 o ≥ 50 anni che abbiano effettuato 1 o più Pap-test di screening precedenti negativi, ed il rapporto tra il rischio di CIN2+ e la probabilità di risultati falsi positivi

*Distribuzione della coorte
per programma di screening, anno di inizio,
numero di donne in studio e numero di casi*

Programma di screening	Anno di inizio	N. donne in studio	N.casi (CIN2+)
Ferrara	1996	22181	80
Firenze	1986	162314	824
Mantova	1993	23571	79
Ravenna	1995	19476	57
Torino	1992	54367	69
Viterbo	1997	5421	1
Totale	-	287330	1110

Il rischio cumulativo stimato
per le donne ultracinquantenni
che hanno eseguito almeno 4 Pap-test
negativi
è pari allo 0,23%

Dai risultati di questo studio, e dai risultati degli altri studi presentati, si possono estrapolare 3 possibili strategie per le donne sopra ai 50 anni, con 2 o più Pap-test di screening negativi precedenti:

- 1) coinvolgere le donne nel processo di decisione in merito a:
 - sospensione dell'effettuazione dei Pap-test di screening;**
 - effettuare il Pap-test di screening ad intervalli non inferiori a 5 anni****

- 2) proporre l'esecuzione di un test per l'HPV per escludere la presenza di un'infezione in atto che potrebbe determinare lo sviluppo di una lesione di alto grado**

- 3) sviluppare algoritmi per individuare quelle donne in cui il rischio di sviluppare una lesione di alto grado è superiore alla probabilità di essere un falso positivo**

Obiettivi primari Linee Guida nazionali sugli screening dei tumori del collo dell'utero 2006 del CCM del Ministero della Salute

- Si auspica che almeno l'85% delle donne italiane dai 25 ai 64 anni esegua il pap test ogni 3 anni
- I Pap test eseguiti più frequentemente non dovrebbero superare il 10% della popolazione interessata e dovrebbero essere adeguatamente motivati

Protocollo diagnostico per pap-test positivo (Linee Guida nazionali CCM 2006)

- **Classificazione citologica TBS 2001**
- **ASC-H e H-Sil: direttamente colposcopia**
- **L-Sil: colposcopia (di regola) o triage HPV (se zona ad alta frequenza virus ad alto rischio)**
- **ASC-US: - triage HPV e colposcopia solo per virus ad alto rischio**
 - **citologia a 6 mesi**
 - **colposcopia**

RAZIONALE
per eventuali nuove strategie di screening

- Razionalizzazione protocolli di screening
- Razionalizzazione protocolli follow-up
- Identificazione di gruppi ad alto rischio
- Ottimizzazione sensibilità/specificità
- Mantenimento e/o aumento VPP (se possibile)
- Razionalizzazione costi e risorse umane (costo/beneficio)
- Ottimizzazione tempi dei percorsi
- Semplificazione organizzativa

QUINDI?



GRAZIE !