# Adozione del test DNA HPV come test primario nel programma di screening dei tumori della cervice uterina in Regione Emilia-Romagna

## Background

L'incidenza e la mortalità per carcinoma della cervice uterina nei paesi industrializzati sono diminuite drasticamente negli ultimi decenni grazie alla diffusione del Pap test e dei programmi di screening organizzati su di esso basati. È infatti nota la possibilità di individuare le lesioni preinvasive provocate dall'infezione di papilloma virus umano (HPV) attraverso un esame citologico su di uno striscio di cellule prelevate dalla cervice uterina; trattando queste lesioni preinvasive si può prevenire l'insorgenza di lesioni invasive.

Lo screening della cervice uterina attraverso il Pap test è uno degli interventi più costo/efficaci di cui si disponga in prevenzione oncologica.

L'incidenza e mortalità per cancro della cervice uterina sono ormai ridotte nella nostra regione a livelli da malattia rara con meno di 7/100.000 nuovi casi all'anno e circa 3/100.000 morti. Inoltre fra i cancri invasivi è molto cresciuta la proporzione di cancri microinvasivi, i quali hanno una prognosi e un trattamento simili alle forme preinvasive gravi (CIN3). Fino alla fine degli anni '90 si poteva affermare che la stragrande maggioranza dei pochi casi si verificava nella popolazione non screenata, perché non ancora invitata dai programmi o perché non aderente; in confronto, nel periodo 2003-2008, anche se la protezione data dall'effettuare lo screening resta uguale, poiché aumenta la popolazione screenata, aumentano anche in numero assoluto i cancri invasivi da essa prodotta, e ancora di più proporzionalmente, in quanto nello stesso periodo l'incidenza totale delle lesioni diminuisce. In questo periodo, pertanto, la proporzione di cancri in donne non aderenti e quella dovuta ai limiti dello screening (cioè cancri in donne che sono state screenate in precedenza) si avvicinano.

L'individuazione del papillomavirus umano come causa necessaria del carcinoma della cervice uterina ha aperto nuove opportunità di prevenzione: il vaccino per prevenire l'infezione e il test HPV per individuare le infezioni e trattare precocemente le lesioni preinvasive.

Alcuni grandi trial di popolazione condotti in Europa hanno dimostrato che il test HPV è più sensibile del Pap test; il follow up di questi studi ha poi dimostrato che tale maggiore sensibilità si traduce in maggiore anticipazione diagnostica delle lesioni preinvasive, infine in una maggior efficacia nella prevenzione del cancro invasivo.

Alla luce di questi risultati molti progetti pilota hanno iniziato a valutare la fattibilità di programmi di screening organizzati basati sull'HPV come test di screening primario.

I risultati di questi studi hanno portato alla revisione delle linee guida sullo screening della cervice uterina: in marzo 2012 sono state pubblicate le nuove linee guida dell'American Cancer Society che raccomandano lo screening con HPV a partire dai 30 anni con intervallo quinquennale da preferirsi rispetto al Pap test triennale; a maggio 2012 la US Preventive Services Task Force ha pubblicato linee guida con raccomandazioni simili; in luglio 2012 è stato pubblicato il report HTA italiano che anticipa le indicazioni delle linee guida europee.

Si riporta per intero l'executive summary del report HTA italiano "**Ricerca del DNA di papilloma virus umano (HPV) come test primario per lo screening dei precursori del cancro del collo uterino**"[1].

---

[1] Il documento "Rapporti HTA su screening del cervicocarcinoma" Epidemiol, Prev 2012; 36(3-4,5) suppl 1, di cui si riporta qui l'intero executive summary, è stato sponsorizzato dal Ministero della Salute nell'ambito di un programma integrato ex art 12bis lg.502/92 coordinato dall'Agenas e da Laziosanità – Agenzia di Sanità Pubblica e condotto dal CPO Piemonte.
Il report è stato redatto da un gruppo di lavoro internazionale coordinato da G. Ronco. Il Capitolo 2 del report include la versione provvisoria delle LL. GG. Europee non ancora pubblicate. Il report è stato sottoposto a peer review e a consultazione degli stakeholder (produttori, decisori e associazioni di cittadini).
Con il piano della prevenzione il Ministero ha commissionato all'Osservatorio Nazionale Screening un documento di indirizzo per le regioni sull'uso del test HPV come test di screening primario. Con successiva comunicazione l'ONS ha fatto proprio il contenuto del report HTA e lo ha trasmesso alle regioni su mandato del Ministero.

## EFFICACIA ED EFFETTI INDESIDERATI

Esiste una chiara evidenza scientifica che uno screening con test clinicamente validati per il DNA di HPV oncogeni come test di screening primari e con un protocollo appropriato è più efficace dello screening basato sulla citologia nel prevenire i tumori invasivi del collo dell'utero e si accompagna a un aumento di effetti indesiderati che, qualora presente, risulta comunque limitato sia in termini di inutile invio ad approfondimenti diagnostici sia di sovradiagnosi e conseguente sovratrattamento di lesioni spontaneamente regressive.

## ELEMENTI ESSENZIALI DI UN PROTOCOLLO APPROPRIATO

* **Le donne positive ad HPV non devono essere inviate direttamente a colposcopia**, ma è necessario utilizzare sistemi di **triage.**

Il metodo attualmente raccomandabile è basato sull'esecuzione della citologia (Pap test) nelle donne HPV positive:

_ se il test risulta anormale, la donna viene inviata immediatamente a colposcopia;
_ se la citologia è negativa, la donna viene invitata a eseguire un nuovo test HPV a distanza di un anno.
_ Nel caso tale test desse ancora esito positivo, la donna verrà inviata a colposcopia;
_ in caso negativo, la donna verrà invitata a un nuovo round di screening entro gli intervalli previsti.

* **L'intervallo di screening** nell'ambito di programmi organizzati di popolazione dopo un test HPV primario negativo **deve essere di almeno 5 anni**. Ci sono prove che il rischio di CIN di alto grado fino a 5 anni dopo un test HPV negativo è inferiore a quello fino a 3 anni dopo una citologia normale; la probabilità di colposcopie e trattamenti inutili sarebbero, invece, plausibilmente rilevanti con intervalli triennali dopo test HPV negativo.
* **Lo screening basato sul testHPV non deve iniziare prima dei 30-35 anni.** Ci sono prove che sotto i 30 anni lo screening basato sul test HPV conduce a sovradiagnosi di CIN2 che sarebbero regredite spontaneamente, con il conseguente rischio di sovratrattamento. Inoltre, qualche sovradiagnosi è plausibile anche tra 30 e 34 anni; al di sotto di questa età, si raccomanda lo screening citologico.
* **I test per il DNA di HPV oncogeni utilizzati devono essere validati** quanto a sensibilità e specificità per lesioni di alto grado, secondo ciò che è riportato nelle Linee guida europee.
* **Non esistono prove che il doppio test con citologia e HPV sia più protettivo** del solo test HPV come test primario, benché, rispetto al solo test HPV, esso comporti un incremento della sensibilità, peraltro non rilevante. Determina, invece, un sostanziale incremento dell'invio a colposcopia e minore valore predittivo positivo dello stesso. Per questo motivo, nel caso si utilizzi il test HPV come test primario, si raccomanda di non aggiungere la citologia in parallelo.

## COSTO E VALUTAZIONE ECONOMICA

Applicando il protocollo sopra descritto alla situazione italiana, si stima che i costi complessivi dello screening basato sul test HPV siano inferiori a quelli di uno screening citologico convenzionale con gli attuali intervalli, anche se il costo per singolo round di screening risulta superiore.

## ASPETTI ORGANIZZATIVI

Per motivi di qualità e di costo, sia le attività di lettura dei test citologici sia l'esecuzione del test HPV richiedono di essere centralizzate. Questo requisito è particolarmente accentuato per ciò che concerne i costi dell'esecuzione del test HPV. Si raccomanda pertanto di eseguire i test HPV in un numero limitato di laboratori di riferimento di grandi dimensioni, anche a scopo di monitoraggio e valutazione dell'attività spontanea. Lo screening con il test HPV implica problemi organizzativi legati alla necessità di triage, alla complessità dei protocolli e alla riconversione delle attività di lettura della citologia.

## IMPATTO SOCIALE, ETICO E LEGALE

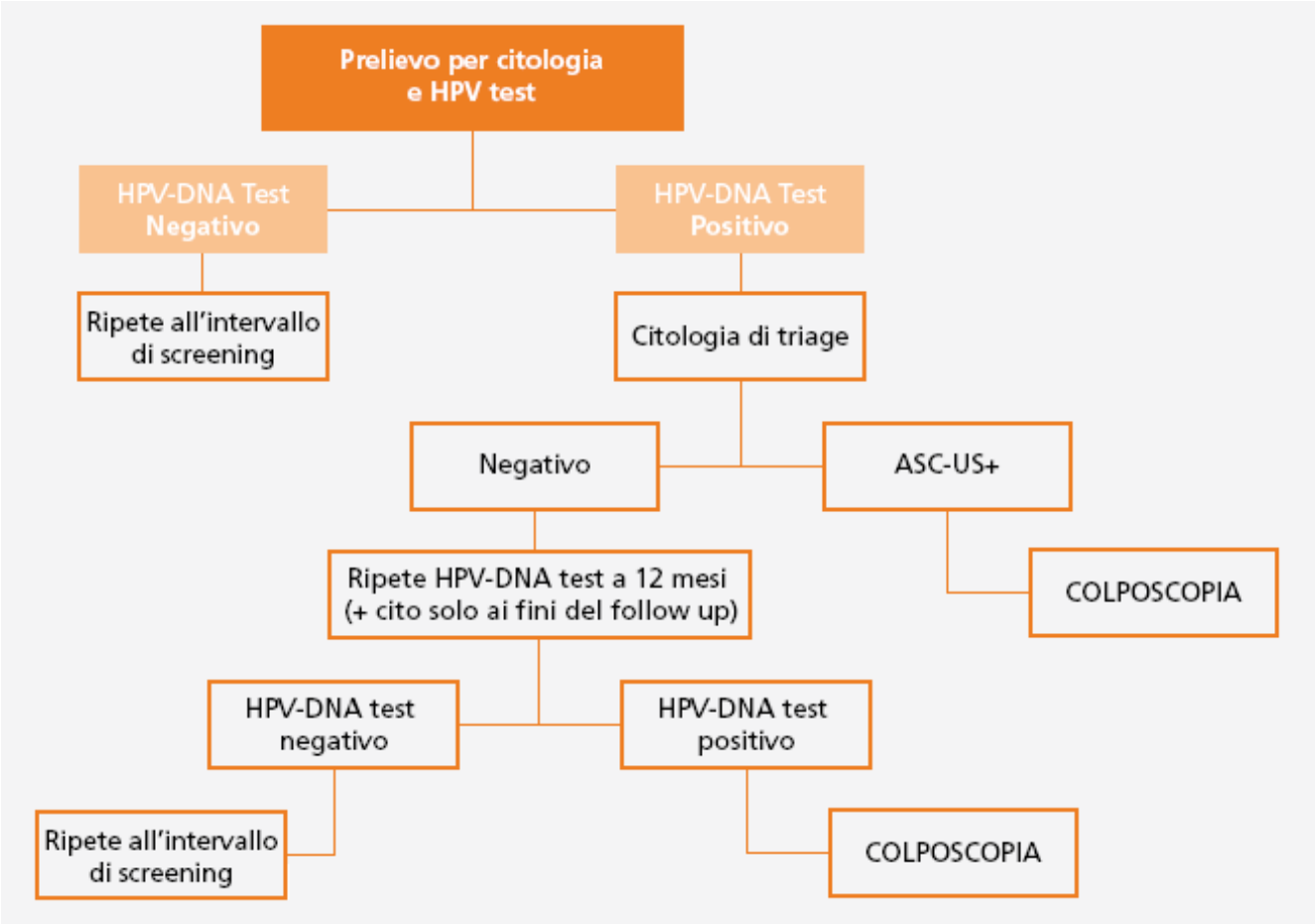
**La comunicazione** dell'esito del test HPV alle donne, in particolare se positivo, è un ulteriore punto cruciale per ridurre, oltre all'impatto emotivo, i possibili rischi che la donna ricorra a modalità inappropriate di gestione con conseguente perdita al follow-up. Lo sforzo maggiore deve essere orientato alla **formazione** sia degli operatori sanitari interni all'organizzazione del programma, sia delle componenti esterne, in particolare ginecologi privati e medici di medicina generale.

## RACCOMANDAZIONI

In conclusione, il requisito fondamentale per introdurre programmi di screening basati sul test HPV come test primario è la capacità di **garantire l'applicazione di protocolli di screening appropriati.**

Protocolli di screening che non rispettino le indicazioni sopra formulate possono causare aumenti considerevoli degli effetti indesiderati e dei costi rispetto allo screening citologico e devono quindi essere evitati, a meno che siano inseriti in attività di studio in grado di fornire chiare indicazioni riguardanti l'efficacia e i costi umani ed economici. A tale scopo è essenziale una corretta **formazione e informazione** della componente sanitaria e della popolazione. In Italia, dove lo screening organizzato coesiste con un'ampia attività spontanea, le interazioni tra i due segmenti sono cruciali; occorre che le due attività interagiscano e si integrino per garantire la maggiore uniformità e omogeneità di intervento possibile, tramite integrazione degli archivi, un attento monitoraggio e un percorso di progressiva condivisione dei protocolli.
Per garantire la sicurezza del processo di transizione, si ritiene necessario che le attività di screening organizzato con HPV siano **strettamente monitorate** e che venga costituito un coordinamento nazionale all'interno dell'Osservatorio nazionale screening (ONS).
**Le conoscenze sullo screening con HPV sono tuttora in rapida evoluzione.** E' quindi plausibile che nei prossimi anni le ricerche in corso suggeriscano modifiche dei protocolli ottimali, in particolare di gestione delle donne HPV positive. Inoltre sono appena stati pubblicati lavori di validazione di nuovi test e altri sono attesi.
Al fine di chiarire gli aspetti tuttora incerti sui protocolli ottimali, si ritiene opportuno **sfruttare l'attività organizzata di screening per la generazione di prove scientifiche**. Protocolli differenti in termini di intervalli di screening, età di applicazione e di metodi di gestione delle donne HPV positive devono essere sperimentati nell'ambito di un progetto di implementazione controllata attraverso progetti multicentrici coordinati dall'ONS.
Si ritiene, infine, necessaria la creazione presso il Ministero della salute di un **gruppo di lavoro** che formuli e **aggiorni** tempestivamente le raccomandazioni per lo screening e l'elenco dei test da considerare validati.
Per il futuro sarà fondamentale stabilire raccomandazioni specifiche per la popolazione sottoposta al **vaccino** contro l'HPV in età adolescenziale, alla luce dei risultati ottenuti nelle prime coorti di donne vaccinate che arrivano allo screening.

**Figura 1. Flow chart del protocollo attualmente adottato nei progetti pilota in corso in Italia e raccomandato dal documento HTA.**



## Le modalità di avvio e sviluppo in Emilia-Romagna

Date le raccomandazioni del documento, vengono di seguito elencate le principali scelte adottate a livello regionale per l'implementazione di un nuovo programma di screening basato sull'HPV come test di screening primario:

1) **Il documento HTA italiano e le LL.GG. europee indicano l'inizio dello screening con HPV fra i 30 e i 35 anni**: questa è la fascia di età in cui sembra che si possa ottenere il massimo vantaggio con l'HPV, maggiore riduzione d'incidenza (risultati non pubblicati della pooled analysis dei dati dei trial europei), ma è anche quella dove la sovradiagnosi potrebbe essere più rilevante. **L'inizio a 30 anni,** che è la scelta del programma della Regione Emilia-Romagna, ha il vantaggio di poter ridurre al minimo i Pap test residui.
2) **Per la fascia di età dai 25 ai 29 anni viene mantenuto il Pap test ogni 3 anni.** Considerando che la stragrande maggioranza di donne riceve il primo invito ed esegue il Pap test a 25 anni, questo significa due Pap test a 25 e 28 anni e il primo test HPV a 31 anni.
3) **L'intervallo dopo test HPV negativo sarà di 5 anni.** Il documento HTA suggerisce intervalli anche superiori ai 5 anni. Si è ritenuto di iniziare con intervallo quinquennale, in quanto è quello su cui esiste un vasto accordo con professionisti e opinion leader.
4) **La tempistica e la modalità di progressione della riconversione del programma** cerca di bilanciare i carichi di lavoro nel passaggio da 3 a 5 anni d'intervallo. E' dunque necessario un periodo di transizione della durata di un round triennale (**Tabella 1**), in cui la popolazione target verrà gradualmente indirizzata dal Pap-test al test HPV. La ripartizione delle donne per garantire carichi di lavoro omogenei prevede circa il 35% di donne 30-64 anni screenate con HPV il primo anno (65% con Pap test), il 50% (50% con Pap test) nel secondo anno, 65% (35% con Pap test) nel terzo anno. Dal quarto anno in poi il test HPV sarà l'unico test in uso per le donne di 30-64 anni, mentre il Pap test rimarrà per le donne di 25-29 anni. Per garantire tali proporzioni si è deciso di articolare le chiamate al test HPV per fasce di età: a partire dalle donne di età 50-64 anni il primo anno, per poi proseguire come indicato in Tabella 1.

**Tabella1**. Passaggio dell'intervallo di screening da 3 a 5 anni: stime dati regionali

| | **Fasce età** | **Tipo di test** | **Donne da invitare per anno** | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | **attuale** | **1° anno** | **2° anno** | **3° anno** | **4° anno** |
| **situazione attuale** | 25-64 | Pap test | 420.620 | | | | |
| **1° anno** | **50-64** | **HPV** | | **156.803** | | | |
| **round** | 30-49 | Pap test | | 220.992 | | | |
| **transizione** | 25-29 | Pap test | | 44.928 | | | |
| **2° anno** | **46-64** | **HPV** | | | **211.378** | | |
| **round** | 30-45 | Pap test | | | 168.061 | | |
| **transizione** | 25-29 | Pap test | | | 45.500 | | |
| **3° anno** | **41-64** | **HPV** | | | | **280.163** | |
| **round** | 30-40 | Pap test | | | | 101.575 | |
| **transizione** | 25-29 | Pap test | | | | 45.811 | |
| **4° anno** | **30-64** | **HPV** | | | | | **247.339** |
| | 25-29 | Pap test | | | | | 46.542 |
| | | **Totale** | **420.620** | **422.723** | **424.939** | **427.549** | **293.881** |

**La deliberazione regionale di giugno DGR 703 del 2013** definisce le azioni da realizzare nel 2013 al fine di affrontare il nuovo programma con una rete organizzativa e professionale adeguata. Ne

derivano alcune modifiche da apportare all'organizzazione dei programmi, tra le quali si sottolineano:

- **Protocollo diagnostico-terapeutico (PDT).** Integrazione dell'attuale PDT per adeguarlo al nuovo modello di screening prefigurato.
- **Sistema informativo**. Il passaggio al tracciato record individuale del flusso informativo regionale dello screening cervicale è fondamentale per valutare la performance dei programmi, soprattutto nel periodo di transizione. A tale scopo sarà definito per tempo **il tracciato record individuale**.
- **Laboratori per analisi molecolari**. Date le capacità produttive delle macchine e i volumi di attività previsti i laboratori di riferimento saranno 3: uno per Area vasta (**Tabella 2**). E'compito del governo delle Aree vaste regionali individuare la sede del laboratorio in cui accentrare le analisi molecolari.

**Tabella 2**. Carichi di lavoro

| | **Anno solo Pap test** | **Round di transizione Pap test/HPV test** | | | **1° Round di solo HPV test** (media) | **2° Round di solo HPV test** (media) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Carichi lavoro** | **attuale** | **1° anno** | **2° anno** | **3° anno** | **4°-8° anno** | **8°-12° anno** |
| Inviti | 577.680 | 576.899 | 578.665 | 580.640 | 369.348 | 363.247 |
| HPV | | 101.922 | 145.713 | 197.084 | 164.059 | 155.853 |
| Pap test | 294.072 | 196.012 | 164.649 | 127.190 | 54.572 | 50.731 |
| colposcopie | 19.849 | 18.365 | 15.611 | 14.795 | 8.928 | 7.070 |

- **Letture citologiche cervicovaginali (Pap-test di screening e di triage)**. Il numero di citologie in quattro anni si ridurrà progressivamente da circa 300.000/anno a meno di 60.000 in tutta la regione. Il numero di Pap test per programma sarà progressivamente sempre più ridotto e non darà volumi sufficienti per garantire qualità. La citologia di screening e di triage dovrà pertanto seguire la centralizzazione dei test HPV. Anche in un'organizzazione accentrata si raccomanda di favorire l'audit clinico in particolare per la valutazione della concordanza/discordanza cito-istologica sia a livello di Area Vasta, sia regionale.
- **Sistemi gestionali**. La definizione delle **funzioni Hub (sovra-aziendali),** dei laboratori di biologia molecolare per l'HPV test e della lettura dei Pap test, impone che gli applicativi gestionali dei singoli programmi di screening siano in grado di interfacciarsi nell'ambito dell'intero percorso multidisciplinare.
- **Test HPV**. Con successivo provvedimento saranno definiti a livello regionale il codice e la tariffa specifici del nomenclatore tariffario, le condizioni di erogabilità ed il codice di esenzione da utilizzare. Con i nuovi protocolli di screening le interazioni fra screening organizzato e spontaneo diventano ancora più critiche: per evitare sovratrattamenti alla donna e per il controllo dei costi collegati saranno pertanto promosse azioni formative, informative, ed organizzative, tese a favorire l'appropriatezza dell'uso del Pap test e dell'HPV test e a ricondurli entro i programmi di screening organizzati.
- **Formazione**. Verrà definito a livello regionale un programma formativo sia gestionale che tecnico professionale rivolto prioritariamente alle ostetriche, agli operatori di front office, agli operatori dei Centri Screening, ai ginecologi, ai citologi, agli anatomo patologi, e ai laboratoristi molecolari. Si privilegerà una formazione di Area Vasta; a livello locale dovrà essere organizzata una formazione più diffusa rivolta anche ai MMG.

## I costi

Sono stati pubblicati molti modelli di costo-efficacia e di budget impact analysis e tutti concordano su alcuni risultati: ai costi attuali del materiale di consumo per il test, lo screening con il test HPV costa leggermente di più dello screening con Pap test per singolo episodio, ma l'allungamento dell'intervallo a 5 anni lo rende più vantaggioso dal punto di vista del costo dello screening con Pap test, anche senza considerare i maggiori benefici di salute che si possono ottenere. Dal punto di vista della costo-efficacia lo screening con HPV ogni 5 anni è dunque "dominante" rispetto allo screening con Pap test triennale: maggiori benefici e minori costi. Tali risultati sono pienamente confermati dal modello messo a punto per il report HTA italiano.

La **Tabella 2** riporta i carichi di lavoro che si prevedono in Emilia-Romagna sulla base degli assunti e del modello applicati nel report HTA italiano e delle modalità di transizione descritte dalla **Tabella 1**. Si può notare come nessuna delle prestazioni aumenti rispetto al carico annuale dello screening con Pap test, ad eccezione ovviamente dei test HPV. Da notare che, parallelamente all'ovvio calo dei Pap test e al minor carico di lavoro per i centri prelievo (intervallo quinquennale) si prevede anche un sensibile calo delle colposcopie.

La **Tabella 3** riporta i costi complessivi del programma secondo diversi scenari di prezzo del test HPV (inclusi tutti i servizi connessi). In questa simulazione è stato utilizzato come primo il costo del test attualmente pagato nel progetto pilota di Torino, il quale è presumibilmente più alto di quello ottenibile con una gara regionale.

**Tabella 3.** Totale costi complessivi del programma di screening cervicale dell'Emilia-Romagna nei diversi scenari di prezzo del test HPV inclusi i servizi connessi**.**

| | **Anno solo Pap test** | **Round di transizione Pap test/HPV test** | | | **1° Round di solo HPV test** (media) | **2° Round di solo HPV test** (media) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **HPV test 14,57 €** | **8.997.531** | **9.314.945** | **9.477.673** | **9.845.059** | **6.584.387** | **6.175.072** |
| **HPV test 13,00 €** | | **9.154.927** | **9.261.961** | **9.559.153** | **6.353.644** | **5.950.987** |
| **HPV test 8,00 €** | | **8.645.316** | **8.574.983** | **8.648.623** | **5.618.793** | **5.237.343** |
| **HPV test 6,00 €** | | **7.061.854** | **6.440.403** | **5.819.425** | **5.324.853** | **4.951.885** |