

Screening della cervice uterina e
HPV: la valutazione HTA
sull'utilizzo dell'HPV

Guglielmo Ronco

CPO Piemonte

L'introduzione del test HPV come test di screening primario impone un importante cambiamento rispetto al sistema di screening basato sulla citologia.

Scopo del presente rapporto è di:

- definire le migliori politiche di screening che incorporano il test HPV come test primario e le migliori condizioni di utilizzo sulla base di **efficacia ed effetti indesiderati,**
- **paragone** allo screening citologico
- valutare **costo economico**
- fattibilità**
- impatto sull'**organizzazione** dei servizi specifici di tali politiche nella **realtà italiana.**

Efficacia ed effetti indesiderati

Uno screening **con test clinicamente validati** per il DNA di HPV oncogeni come test di screening primario e con un **protocollo appropriato**

- è **più efficace** dello screening basato sulla citologia nel prevenire i tumori invasivi del collo dell'utero
- si accompagna ad un **aumento di effetti indesiderati** che, **qualora presente, è comunque limitato** sia in termini di invio inutile ad approfondimenti diagnostici che di sopradiagnosi e conseguente sopratrattamento di lesioni spontaneamente regressive

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)

NTCC STUDY

WOMEN AGE 35-60

DETECTION OF CIN 2 or 3 or AIS BY STUDY PERIOD

	Women enrolled (invited to round 2)	screening round1 N (%)	screening round2 N (%)	Total over both rounds N (%)
HPV group	34430 (33363)	206 (0.60%)	16 (0.05%)	222 (0.64%)
Cytology group	34405 (33979)	101 (0.29%)	32 (0.09%)	133 (0.39%)
<i>RR (95%CI)</i>		2.03 (1.60-2.57)	0.51 (0.28-0.93)	1.66 (1.34-2.06)
<i>P heterogeneity between phases</i>		0.70	0.15	0.90

Ronco et al. Lancet Oncol 2010 modif.

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

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)**

Elementi essenziali protocollo Gestione donne HPV positive

- Le donne positive ad HPV non devono essere inviate direttamente in colposcopia, ma è necessario utilizzare sistemi di “trriage”.
- Il metodo attualmente raccomandabile è basato sull’esecuzione della citologia (Pap-test) nelle donne HPV positive.
- Se la citologia è anormale la donna viene inviata immediatamente in colposcopia.
- Se la citologia è negativa la donna viene invitata ad eseguire un nuovo test HPV a distanza di un anno. Se tale test è ancora positivo la donna verrà inviata a colposcopia mentre, se è negativo, la donna verrà invitata ad un nuovo round di screening entro gli intervalli previsti.

Elementi essenziali protocollo

Intervalli di screening

- 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

Elementi essenziali protocollo

Età di inizio

- Lo screening basato sul test HPV non deve iniziare prima dei 30/35 anni di età.
- Ci sono prove che sotto i 30 anni lo screening basato sul test HPV conduce a **sopradiagnosi** di CIN2 che sarebbero regredite spontaneamente, con il conseguente rischio di sopratrattamento. Inoltre qualche sopradiagnosi è plausibile anche tra 30 e 34 anni.
- Sotto questa età è raccomandato lo screening citologico.

Elementi essenziali protocollo

Uso di test validati

- Devono essere utilizzati **test per il DNA di HPV oncogeni validati** quanto a sensibilità e specificità per lesioni di alto grado, secondo quanto riportato nelle linee guida europee.

Elementi essenziali protocollo

Test primario

- Non esistono prove che il doppio test con citologia ed HPV sia più protettivo del solo test HPV come test primario benché, rispetto al solo test HPV, il doppio test comporti un incremento della sensibilità, peraltro non rilevante.
- Invece, la strategia con doppio test determina un sostanziale incremento dell'invio in colposcopia e minore VPP dello stesso.
- Per questo motivo, nel caso si utilizzi il test HPV come test primario, **si raccomanda di non aggiungere la citologia in parallelo.**

Aspetti organizzativi

- Sia la lettura dei test citologici che l'esecuzione del test HPV richiedono, per motivi di qualità e di costo, la centralizzazione di queste attività. Questo requisito è particolarmente accentuato, in termini di costi, per ciò che riguarda l'esecuzione del test HPV. Si raccomanda pertanto l'esecuzione del 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 ed 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 positive, è un ulteriore punto cruciale per ridurre, oltre all'impatto emotivo, i possibili rischi sia che la donna ricorra a modalità inappropriate di gestione sia di 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**

Costo e valutazione economica

Si stima che, nell'attuale situazione italiana utilizzando il protocollo sopra descritto, 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 è superiore

Costi stimati (trattamento incluso)

	Screening con HPV ogni 5 anni	Screening citologico ogni 3 anni
Costo di un round di screening	€ 47.5 (primo round con HPV) € 39,6 (round successivi)	€ 38,4
Costo dello screening 34-64 aa	€ 337.9	€ 442.6

Con prezzo di € **12.45** (IVA inclusa) per test HPV

Costi stimati (trattamento incluso)

	Screening con HPV ogni 5 anni	Screening citologico ogni 3 anni
Costo di un round di screening	€ 46.3 (primo round con HPV) € 40.7 (round successivi)	€ 38,4
Costo dello screening 34-64 aa	€ 290.3	€ 442.6

Con prezzo di € 6 (IVA inclusa) per test HPV

Conclusioni

- 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 formulate sopra possono causare **aumenti considerevoli degli effetti indesiderati e dei costi** rispetto allo screening citologico e devono quindi essere evitati al di fuori di attività di studio in grado di fornire chiare indicazioni riguardo all'efficacia e riguardo ai costi umani ed economici.

Raccomandazioni

Formazione e informazione

E' essenziale una corretta formazione ed informazione della componente sanitaria e della popolazione.

Screening organizzato e attività spontanea

Nella situazione italiana, dove lo screening organizzato coesiste con un'ampia attività spontanea, le interazioni tra i due segmenti sono cruciali e va fatto in modo che interagiscano e si integrino l'una con l'altra per garantire la maggiore **uniformità ed omogeneità di intervento** possibile, tramite **l'integrazione degli archivi**, un attento **monitoraggio** ed un percorso di progressiva condivisione dei **protocolli**.

Coordinamento

Per garantire la sicurezza del processo di transizione, si ritiene necessario che le attività di screening organizzate con HPV siano **strettamente monitorate** e che venga costituito un **coordinamento nazionale all'interno dell'Osservatorio Nazionale Screening (ONS)**.

Prospettive

Le conoscenze sullo screening con HPV sono tuttora in **rapida evoluzione**. È 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 ed altri sono da attendere.

Implementazione controllata e valutazione

- 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**

Aggiornamento raccomandazioni

- Si ritiene, infine, necessaria la creazione presso il Ministero della Salute di un gruppo di lavoro che **formuli ed 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.

Gruppo di lavoro

Guglielmo Ronco, CPO Piemonte (coordinatore)

Annibale Biggeri, Università di Firenze

Massimo Confortini, ISPO Firenze

Paolo Giorgi Rossi, ASP Lazio

Carlo Naldoni, Regione Emilia Romagna

Nereo Segnan, CPO Piemonte

Mario Sideri, IEO Milano

Marco Zappa, ISPO Firenze

Manuel Zorzi, IOV Padova

Hanno inoltre partecipato alla preparazione di questo rapporto:

Maria Calvia (CPO Piemonte) che ha effettuato la rilevazione dei costi e buona parte della valutazione economica (capitolo 3)

Gabriele Accetta per la sezione sull'analisi costo-efficacia (3.3)

Livia Giordano (CPO Piemonte) e Carla Cogo (IOV Padova) per l'impatto sociale etico e legale (capitolo 5)

Francesca Carozzi (ISPO, Firenze) e Anna Gillio-Tos (CERMS Torino) per la descrizione della tecnologia

Le ricerche bibliografiche sono state condotte da Rita Banzi, Silvia Minozzi e Paola Armaroli (CPO Piemonte).

Il capitolo 2 (Efficacia ed effetti indesiderati) è basato sulla prima versione del capitolo sullo screening primario con HPV preparato da G. Ronco, M. Arbyn, C. Meijer, P. Snijders, J. Cuzick per un supplemento alle “European Guidelines on quality assurance for cervical cancer screening”.

Comitato di Consultazione

Antonio Federici, Ministero della Salute

Claudio Angeloni, GISCi – Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma

Anna Sapino, SIAPEC – Società Italiana Anatomia Patologica e Citopatologia diagnostica

Patrizia Maioli, SICi – Società Italiana di Citologia

Bruno Ghiringhello, SICPCV – Società Italiana di Colposcopia e Patologia Cervico-Vaginale

Vicki Rabino, SICPCV – Società Italiana di Colposcopia e Patologia Cervico-Vaginale

Raffaella Ribaldone, SIGO – Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia

Antonio Frega, AGUI – Associazione Ginecologi Universitari Italiani

Luisa Barzon, SIV – Società Italiana di Virologia

Ettore Capoluongo, SIBIOC – Società Italiana di Biochimica Molecolare Clinica

Davide Perego, Centro studi Assobiomedica

Franco Napoletano, Federazione Europea delle Associazioni di Volontariato Ospedaliero e Socio-sanitario

Carlo Sotis, Cattedra di Diritto Penale, Università di Macerata

Percentuale di donne aderenti nei programmi che hanno effettuato il Test HPV come test primario nel 2010

Programma	Regione	Invitate 25-64 allo screening con TEST HPV come test primario	Aderenti 25-64 allo screening con TEST HPV come test primario	Adesione all'invito
ABRUZZO	ABRUZZO	48997	9866	20,14%
REGGIO EMILIA	EMILIA ROMAGNA	7342	4435	60,41%
ROMA G	LAZIO	40852	8871	21,71%
VALLECAMONICA	LOMBARDIA	10974	6713	61,17%
TORINO	PIEMONTE	18366	8302	45,20%
FIRENZE	TOSCANA	2219	858	38,67%
ALTA PADOVANA	VENETO	4185	2205	52,69%
ESTE	VENETO	12421	6133	49,38%
ADRIA	VENETO	179	87	48,60%
UMBRIA	UMBRIA	3648	2116	58,00%
	ITALIA	149183	49586	33,24%

Progetto pilota HPV

Donne invitate e aderenti per braccio e centro

Numero di donne invitate (entro il 31.07.2011) e aderenti (entro il 11.11.2011)

BRACCIO	Non aderente	Aderente	Totale	Adesione
HPV	16614	17700	34314	51.6%
PAP	13821	14329	28150	50.9%
Totale	30435	32029	62464	51.3%

Accettazione test HPV tra le aderenti all'invito

Aderenti HPV	Accettano test HPV	Non accettano
17700	15568	2132
	88.0%	12.0%

Progetto pilota HPV

Tempi di refertazione

	Braccio HPV (%)	Braccio convenzionale (%)
0-21 giorni	17005 (97.5%)	12206 (87.7%)
22 + giorni	430 (2.5%)	1716 (12.3%)

Progetto pilota HPV

Percentuale di positive al test HPV

Test HPV conclusi	Test negativi (%)	Test positivi (%)
15310	14349 (93.7%)	961 (6.3%)

Progetto pilota HPV

Distribuzione citologia nel braccio convenzionale

	PAP TEST	%	HPV PROIETTATO %	RATIO
Negativo	13434	96.5%		
Insoddisfacente	278	2.0%	0.2%	
AGC	1	0.0%	0.0%	
ASC-US	67	0.5%	0.3%	0.69
ASC-H	12	0.1%	0.1%	1.15
LSIL	101	0.7%	1.4%	1.91
HSIL	28	0.2%	0.2%	1.06
CTM	1	0.0%	0.0%	1.98
Totale	13922	100.0%		
ASC-US+	210	1.5%	2.1%	1.37

Progetto pilota HPV

Donne con indicazione a ripetere

	Braccio PAP		Braccio HPV gestione HPV	
Inadeguato	270	1.9%	8	0.1%
Modificazioni reattive	199	1.4%	12	0.1%
Smarrito/distrutto	14	0.1%		
HPV+ e PAP-			565	3.7%
Totale	483	3.5%	585	3.8%

Progetto pilota HPV

Esito ripetizione HPV a 1 anno

Motivo ripetizione	Esito ripetizione		
	In colpo	Negativo	Totale
Smarrito	1	0	1
HPV+	71 (55%)	58 (45%)	129 (100%)
FU clinico	1	0	1
Totale	73	58	131

Progetto Pilota HPV

Referral rate

PAP TEST	HPV STIMATO	RATIO
1.90%	4.45%	2.40

Progetto Pilota HPV

Valore predittivo positivo %

	PAP TEST				HPV			
	CIN3 +	%	CIN2 +	%	CIN3 +	%	CIN2 +	%
CTM	1	100.0%	1	100.0%	2	1	2	100.0%
HSIL	19	70.4%	21	77.8%	19	63.3%	25	83.3%
LSIL	2	2.3%	4	4.7%	10	5.9%	15	8.9%
ASC-H	6	54.5%	8	72.7%	5	35.7%	9	64.3%
ASC-US	1	1.8%	1	1.8%	3	6.8%	6	13.6%
AGC	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
Altro	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
Secondo HPV+					2	5.4%	2	5.4%
HPV+ e PAP inad					0	0.0%	0	0.0%
Totale	29	13.7%	35	16.5%	41	11.3%	59	16.2%
Totale senza secondo HPV					39	11.9%	57	17.4%
VPP Pesati						8.6%		11.4%
Ratio vs. PAP						0.63		0.69

Progetto Pilota HPV

Detection rate

	CIN2+	CIN3+
HPV (stimato)	5.09	3.87
PAP TEST	3.06	2.54
RATIO	1.66	1.53

Credits pilota Torino

CPO

- Nereo Segnan
- Ettore Mancini

Centro unificato screening

- Anna Gillio Tos
- Laura De Marco
- Bruno Ghiringhello
- Grazia Accinelli

Colposcopia S.Anna

- Giovanni Maina
- Laura Pasero