

**Presentazione e stato di
avanzamento degli studi pilota
multicentrici nazionali per la
verifica di fattibilità di modelli di
screening basati sul test HPV
come test primario**

***S. PRANDI- L. PATERLINI- C. CAMPARI- T. RUBINO
Arcispedale S.Maria Nuova e Az USL
REGGIO EMILIA***

TITOLO DEL PROGETTO

**Progetto pilota di utilizzo del
test per il DNA di
papillomavirus umano come
test primario di screening
per i precursori del cancro
cervicale**

Razionale

I dati scientifici disponibili mostrano che il test per il DNA del papilloma virus umano (HPV) è più sensibile della citologia nell'individuare le lesioni cervicali intraepiteliali di alto grado. L'Handbook dell'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro ritiene che lo screening con l'HPV sia almeno altrettanto efficace di quello citologico.

Due trials randomizzati recentemente pubblicati hanno mostrato che lo screening primario con HPV e triage citologico in donne di almeno 30 anni permette di individuare in anticipo rispetto alla citologia lesioni persistenti.

I dati disponibili mostrano che il test per il DNA di HPV individua quasi tutte le lesioni di alto grado trovate con la citologia.

In Italia lo studio randomizzato multicentrico Nuove Tecnologie per lo screening del Cancro Cervicale (NTCC), di cui Province della nostra Regione hanno contribuito fattivamente, ha mostrato un aumento della sensibilità con il test HPV rispetto alla citologia, cioè il test per il DNA HPV individua quasi tutte le lesioni di alto grado trovate con la citologia.

Inoltre l'uso contemporaneo di citologia e test HPV su tutte le donne implica un aumento trascurabile della sensibilità ma diminuisce in modo cospicuo il Valore predittivo Positivo (VPP) rispetto all'uso del solo test HPV come test di screening primario.

Obiettivi valutare l'applicabilità pratica e la sostenibilità dello screening cervicale basato sul test DNA HPV nella pratica routinaria

- *valutare l'impatto organizzativo del test HPV come test primario utilizzato nella pratica routinaria*
- *valutare l'adesione allo screening con HPV rispetto a quello citologico*
- *misurare direttamente il tasso di identificazione di lesioni CIN di alto grado tra le donne invitate per modalità di screening assegnata*
- *valutare il numero necessario di ripetizioni e colposcopie e l'adesione alle stesse*

- *testare in una situazione routinaria i sistemi di controllo di qualità già sperimentati entro lo studio NTCC*
- *definire gli indicatori di processo e i valori di riferimento con il nuovo sistema*
- *mettere a punto sistemi informativi adeguati alla gestione e a produrre gli indicatori suddetti*
- *mettere a punto gli strumenti di comunicazione con le donne*
- *mettere a punto strumenti per la formazione dei professionisti e del personale, sia direttamente coinvolti nel programma di screening che indirettamente interessati.*

Popolazione coinvolta e assegnazione.

Donne che fanno parte della popolazione-obiettivo sono residenti di età 35-64 anni:

- dei programmi organizzati di screening di Torino e Ivrea in Piemonte (“Prevenzione Serena”)
- del programma organizzato di screening di Reggio Emilia in Emilia Romagna
- di alcuni distretti del programma organizzato di screening della Provincia Autonoma di Trento

Regione	Donne con screening citologico	Donne con screening primario mediante test HPV	Totale
Piemonte	48 750	48 750	97 500
Emilia Romagna	8 125	8 125	16 250
Prov. Autonoma di Trento	8 125	8 125	16 250
Totale	65 000	65000	130000

Intervento proposto

Metà della popolazione femminile verrà assegnata alla citologia convenzionale e metà al test HPV. L'assegnazione alle diverse modalità di screening avverrà sulla base dell'anno di nascita.

Alla popolazione femminile target verrà proposto il test DNA HPV ed il pap test convenzionale. Se il test DNA HPV risulterà negativo, il pap test non verrà letto dal laboratorio, se invece sarà positivo il pap test sarà letto e fungerà da triage per l'invio o meno alla colposcopia.

Gli interventi successivi alle
donne in cui è stata
identificata una patologia
cervicale saranno
sovrapponibili a quelli del
programma di screening sec.
protocollo regionale

- I prelievi verranno effettuati negli usuali centri di prelievo. Alle donne che fanno test per il DNA virale verranno effettuati due prelievi, uno per un vetrino citologico convenzionale e l'altro (come secondo) per il test HPV stesso.
- Inizialmente verrà effettuato il solo test HPV per tutte le donne del gruppo. Le donne negative al test HPV verranno inviate per un nuovo round di screening alla scadenza standard per il gruppo (triennale).
- Per le sole donne positive verrà letto lo striscio citologico.

Quelle con citologia (che sarà classificata secondo il sistema TBS 2001) ASC-US o più grave verranno inviate direttamente in colposcopia.

Quelle con citologia normale verranno re-invitate a un anno di distanza per ripetere il test HPV e inviate in colposcopia solo se esso permane positivo.

Verrà utilizzato il test Hybrid Capture 2 (HC2)

- In Piemonte l'esecuzione del test HPV avverrà con apparecchiature automatizzate e verrà concentrato in un unico laboratorio per Regione, gli esami citologici eseguiti contemporaneamente, saranno letti in un unico laboratorio centralizzato
- Per Trento i test HPV saranno inviati a Torino per l'esecuzione, la lettura della citologia rimarrà a Trento

La Provincia di Reggio Emilia, unica realtà Regionale a partecipare a questo progetto pilota, si avvale della collaborazione delle due Aziende Sanitarie provinciali:

Arcispedale S.Maria Nuova e Az USL RE

L'esecuzione del test e la lettura dei pap test saranno effettuati presso

il Centro di Citologia Cervico-Vaginale

A. S.M. N. dove già vengono effettuati i test di secondo livello del programma

All'interno del programma "Screening di prevenzione dei tumori del collo dell'utero della provincia di Reggio Emilia" le donne verranno invitate mediante lettera.

Le donne invitate ad eseguire test citologico continueranno a ricevere queste lettere. Le donne assegnate al braccio HPV verranno invitate con apposita lettera ed, in allegato, un depliant al fine di sintetizzare le informazioni rilevanti relative al test HPV.

- Le donne assegnate al braccio HPV che si presenteranno per il prelievo potranno effettuare l'esame citologico, se rifiutano il test HPV.
- Al momento del prelievo verrà richiesto alle donne che si presentano per lo screening con HPV test di fornire un consenso informato scritto.

Stato di avanzamento del progetto

- Presentazione ed approvazione ai Comitati etici indipendenti delle singole Aziende.
- Preparazione dei programmi informatici con le modifiche rispetto al programma di screening.
- Lettere d'invito, materiale informativo, consensi informati (per il test HPV), lettera per il medico di famiglia.
- Identificazione del territorio per il progetto.
- Formazione del personale.
- Informativa alla popolazione.

Depliant informativo TEST HPV

LO SCREENING DEL TUMORE DEL COLLO DELL'UTERO: CHE COS'E'?

Fare uno screening del tumore del collo dell'utero significa cercare di prevenire e di individuare tumori invasivi del collo dell'utero attraverso l'impiego regolare di un test semplice. Questo test viene offerto ogni 3 anni a tutte le donne tra i 25 e i 64 anni di età.

PERCHE' IL TEST HPV?

Finora per la prevenzione e la diagnosi precoce del tumore del collo dell'utero è stato utilizzato il Pap-test. Il Pap-test è un esame molto efficace capace di individuare le modificazioni sulle cellule della cervice uterina, sia di tipo pre-tumorale che tumorale.

Recenti studi hanno però dimostrato che il test HPV evidenzia il DNA dei Papilloma virus umani, virus in grado di innescare dapprima l'infezione e in seguito, solo in alcune donne, la malattia pre-tumorale, anticipando le modificazioni evidenziate con il pap test sulle cellule; in questo modo risulta essere ancora più efficace del pap-test. La positività del test HPV non vuole dire essere necessariamente ammalati, ma in caso di test positivo significa essere portatori di virus HPV senza malattia cervicale o con già malattia cervicale in atto.

Alla luce di questi risultati, si sta mettendo in atto un graduale passaggio al nuovo test al fine di individuare le strategie organizzative migliori per poterlo offrire all'intera popolazione

IN COSA CONSISTE?

Effettuare il test HPV richiede poco tempo e in genere non provoca dolore. La sua esecuzione è praticamente simile a quella del Pap-test: dopo aver evidenziato il collo dell'utero con il divaricatore (speculum), si passa una piccola spatola di legno e/o uno spazzolino sul collo dell'utero per raccogliere alcune cellule della mucosa. Queste cellule vengono analizzate per ricercare la presenza di alcuni tipi di virus HPV necessari per lo sviluppo dei tumori del collo dell'utero. Un'altra parte di materiale viene presa per esaminare le cellule al microscopio (Pap-test). Quest'ultimo esame viene letto solo se il test HPV rileva la presenza di Papillomavirus, per decidere se sono necessari approfondimenti e, se all'infezione si associano già le modificazioni pretumorali alle cellule della cervice uterina.

Tutti gli esami vengono effettuati utilizzando materiale monouso al fine di garantire le massime condizioni di sicurezza igienica.

PERCHE' ESEGUIRE L'ESAME QUANDO SI STA BENE?

Perché spesso con l'utilizzo del test HPV (come anche del pap test) si è in grado di riconoscere, anche in assenza di sintomi, l'eventuale presenza di lesioni pre-cancerose o cancerose del collo dell'utero. Diventa quindi possibile utilizzare terapie semplici e più conservative che offrono maggiori probabilità di guarigione e di avere la vita salvata.

CHE COSA PUO' SUCCEDERLE DOPO IL TEST HPV?

Se il test è negativo, cioè non evidenzia la presenza del virus dell'HPV, il controllo successivo a fare un test di screening è previsto dopo tre anni.

Se invece il test evidenzia la presenza del virus dell'HPV, le cellule, già prelevate, verranno esaminate al microscopio (Pap test), per verificare l'eventuale presenza di lesioni del collo dell'utero.

Se il Pap-test non evidenzia anomalie, il controllo è previsto a distanza di un anno per verificare se l'infezione persiste, questo perché la grande maggioranza delle infezioni regredisce spontaneamente, oltre il 50% nel corso di un anno e circa l'80% in due anni.

Se invece il Pap-test evidenzia delle anomalie sarà necessario eseguire ulteriori approfondimenti.

IN CHE COSA CONSISTONO GLI APPROFONDIMENTI?

L'approfondimento consiste nell'esecuzione di un altro esame, la colposcopia, effettuata da un ginecologo.

La colposcopia è un esame indolore che permette la visione ingrandita del collo dell'utero per mezzo di uno strumento ottico. Si possono evidenziare zone non normali sulle quali può essere necessario fare un piccolo prelievo chiamato biopsia.

IL TEST HPV HA DEI LIMITI?

Il test HPV, come il pap test, non è un test perfetto e presenta dei limiti.

In alcuni casi può accadere che il risultato del test faccia sospettare la presenza di una lesione pre-tumorale o tumorale, creando un'ansia ingiustificata che non è poi confermata dai successivi approfondimenti.

In altri casi può accadere che, nonostante i test non abbiano rilevato nulla di patologico, un tumore possa svilupparsi lo stesso, nell'intervallo tra un test e il successivo.

CONSIGLI IMPORTANTI

Per una buona riuscita tecnica del test occorre osservare alcune piccole precauzioni:

evitare l'uso di ovuli, creme, candele o lavande vaginali nei 2 giorni precedenti il prelievo

astenersi da rapporti sessuali senza profilattico nelle 24 ore precedenti il prelievo

spostare l'appuntamento in caso di coincidenza con il flusso mestruale

CASI PARTICOLARI

Il test HPV e il Pap-test possono essere effettuati in donne gravide e in donne che non hanno mai avuto rapporti sessuali. In tutti questi casi è importante avvisare della propria situazione l'Ostetrica prima dell'esecuzione dell'esame.

Per avere maggiori informazioni relative al virus HPV è possibile consultare il sito:

<http://www.gisci.it/documenti-gisci> visionando tra i Documenti GISCI la sezione "Le 100 domande sull'HPV".

Caro Collega,

da anni il programma di screening per la prevenzione e la diagnosi precoce dei tumori del collo dell'utero attivo nella provincia di Reggio Emilia invita regolarmente ogni tre anni le donne residenti e domiciliate tra i 25 e i 64 anni di età, incluse le tue assistite, ad eseguire il pap test.

In questi ultimi anni sono stati condotti studi per valutare l'utilizzo del test per la ricerca molecolare del DNA di tipi "ad alto rischio" di papilloma virus umano (test HPV) come test primario per lo screening cervicale. I risultati di questi studi mostrano che, nelle donne di almeno 35 anni, l'utilizzo del test HPV fornisce una maggiore protezione rispetto alla citologia. Da questi studi non è emersa indicazione che aggiungere sistematicamente la citologia al test HPV per tutte le donne aumenti la protezione mentre chiaramente ciò aumenta la probabilità di risultati falsi positivi. Inoltre appare chiaro che non è necessario invitare in colposcopia tutte le donne positive al test HPV ma solo quelle in cui l'infezione è persistente. Nelle donne più giovani i risultati degli studi suggeriscono che l'utilizzo del test HPV per screening porti alla diagnosi di un numero consistente di lesioni intraepiteliali che sarebbero guarite spontaneamente se non trattate.

Sulla base di questi risultati, all'interno di uno progetto condotto con altre realtà nazionali, anche il programma di screening di Reggio Emilia attiverà, nei prossimi mesi, un progetto pilota per valutare l'applicabilità pratica e la sostenibilità dello screening cervicale basato sul test per il DNA di HPV nella pratica routinaria, così da preparare una transizione sistematica all'utilizzo del nuovo test.

Il progetto prevede di invitare ad effettuare il test HPV una parte delle donne tra i 35 e i 64 anni che dovrebbero partecipare allo screening: si tratta di 8.125 donne selezionate sulla base dell'anno di nascita, come previsto dal protocollo. Le restanti donne (circa 40.000 delle 48.000 che vengono invitate in un anno di attività) verranno in questa fase invitate ad effettuare la citologia convenzionale.

Alle donne invitate ad effettuare il test HPV, e che accettano, verrà fatto sia un prelievo per il test HPV che uno per un citologico convenzionale. Quest'ultimo verrà colorato e letto solo se il test HPV risulterà positivo mentre le donne negative al test HPV verranno invitate per un nuovo test di screening, per ora ad intervallo triennale. Le donne con test HPV positivo che avranno una citologia valutata come "cellule atipiche di significato indeterminato" (ASC-US) o più grave verranno direttamente invitate in colposcopia. Le donne che, pur essendo positive al test HPV, hanno una citologia normale, verranno re-invitate ad eseguire un nuovo test HPV a distanza di un anno. Se il test sarà ancora positivo verranno inviate in colposcopia, mentre se sarà negativo verranno rinviate al round di screening successivo. Questo protocollo è quello che emerge come il migliore al momento sulla base degli studi disponibili ed è basato sul fatto che oltre metà delle infezioni da HPV regredisce spontaneamente in un anno mentre solo quelle persistenti sono rilevanti per la carcinogenesi.

La dott. ssa Sonia Prandi – Centro screening di prevenzione dei tumori del collo dell'utero - tel 0522 296232 – Prandi.Sonia@asmn.re.it - sarà a tua disposizione per ogni eventuale chiarimento.

Il Responsabile
del Programma di Screening
Dott.ssa Sonia Prandi

CHI E' COINVOLTO

- Sonia Prandi ASMN
- Luisa Paterlini Az USL
- Cinzia Campari Az USL
- Teresa Rubino ASMN
- Cristina Fodero ASMN
- Ostetriche dei Consultori
- Operatori del Centro screening e del Centro di lettura CCV ASMN
- Ginecologi colposcopisti Az USL e ASMN
- Ostetrica ed infermiere del 2° livello ASMN (Barbara, Hana, Cristina)
- Medici di famiglia.....
- ***E SOPRATTUTTO LE 8.125 DONNE CHE EFFETTUANO L'HPV TEST***

CONCLUSIONI

Questo tipo di esperienza e questi risultati avranno un'ovvia utilità per il SSN in previsione di una eventuale applicazione di routine del test HPV per lo screening cervicale