



Agenzia di Sanità Pubblica
della Regione Lazio

Nuovi scenari nello screening dei tumori del collo dell'utero: l'impatto sulle risorse

Paolo Giorgi Rossi

Laziosanità - Agenzia di Sanità
Pubblica, Regione Lazio

La comprensione del fenomeno: il cambiamento di prospettiva



1995:

- “There is compelling epidemiological evidence that some HPV types are human carcinogens. In methodologically sound studies, HPVs are found in over 90% of all invasive cervical cancers and in a high proportion of certain other anogenital cancers.”

(IARC, Monography, Vol 64)

2005:

- “HPV infection of cervical squamous epithelium leads to two categories of intraepithelial squamous lesions: productive, self-limited HPV infections, and those with potential to progress to invasive squamous cell carcinoma.”

(IARC, Handbook)

- “Cervical cancer is an uncommon outcome of a common sexually transmitted infection.”

(IARC, Handbook)

“Cerco di capire” (J. Monod)

Tradurre la conoscenza in soluzioni



Il cambiamento di prospettiva introduce due nuovi presidi di prevenzione:

- Il test HPV
- Il vaccino

Cosa vogliamo valutare



- Sono state pubblicate e sono in corso valutazioni di efficacia (efficacy) di queste due nuove tecnologie in grandi trial di popolazione
- Ma, in quanto presidi di prevenzione, devono essere valutati soprattutto come impatto sulla salute della popolazione (tutta) che dovrebbe beneficiarne.
- Questo tipo di valutazione deve prendere in considerazione le strategie con cui diffondere nella popolazione i benefici (effectiveness)
- Non si può dunque prescindere dalla disponibilità di risorse, umane, tecnologiche ed economiche, necessarie ad implementare queste strategie.

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).

Triage dell'ASCUS



- Forte razionale: sfrutta l'alto valore predittivo negativo in donne a rischio aumentato e con una prevalenza non eccessiva.
- In teoria trova \leq CIN2+ rispetto a citologia (nessuna donna cito- va in colpo).
- Serve a ridurre il numero di colposcopie.
- Corroborato da forti evidenze
 - Di efficacy (ALTS study)
 - Di effectiveness
 - Cost/effectiveness

Triage delle LSIL (donne ≥ 35 aa)



- Razionale: sfrutta l'alto valore predittivo negativo in donne a rischio aumentato e con una prevalenza forse troppo alta
- Come per il triage dell'ASCSU trova \leq CIN2+ rispetto a citologia.
- Serve a ridurre il numero di colposcopie
- Non corroborato da forti evidenze:
 - L'ALTS study, su donne giovani, trova una prevalenza di HPV troppo alta per renderlo utile;
 - Trial NTCC (Italia), in donne >35 aa, trova prevalenza 40-50%, simile a quella che ha trovato l'ALTS study per considerare il triage dell'ASCUS vantaggioso.
 - Se la prevalenza è bassa, gli studi di cost/effectiveness fatti per l'ASCUS valgono anche per l'LSIL

HPV test primario con triage citologico



- Razionale: si applica prima il test più sensibile e poi quello più specifico.
- Come per gli altri triage \leq CIN2+ rispetto a citologia (nessuna citova in colpo).
- Individua un gruppo a rischio aumentato, donne cito- HPV+, da seguire con richiamo ravvicinato. Se si considerano le CIN2+ trovate in questo gruppo, risulta più sensibile della sola citologia.
- Serve a ridurre il numero di colposcopie.
- Non corroborato da evidenze: giustificato da logica deduttiva. Garantisce di non sovratrattare (risultati preliminari Trial NTCC).
- È stato ipotizzato un intervallo di screening più lungo per le negative all'HPV (deve essere testato in trial, risultati definitivi di NTCC).

HPV test primario, colposcopia per le HPV+ (donne >35 aa)



- Questa strategia al momento è a rischio di sovradiagnosi e sovratrattamento. Non si possono applicare ragionamenti logico deduttivi, bisogna aspettare i risultati dei trial.
- Sicuramente trova un numero maggiore di CIN2+ rispetto a citologia (molte donne cito- vanno in colpo).
- Aumenta enormemente il numero di colposcopie, basso valore predittivo positivo.
- Deve essere riconsiderata la soglia di positività ottimale.
- È stato ipotizzato un intervallo di screening più lungo per le negative all'HPV (deve essere corroborato da trial).
- La colposcopia effettuata in assenza di informazioni sulla citologia può essere meno accurata.

Triage molecolare o citologico?



- Virtualmente nessuna donna ha prelievo inadeguato per entrambi i test.
- Individuano in prima battuta lo stesso numero di lesioni.
- L'HPV individua anche un gruppo a rischio aumentato e negative con un rischio praticamente nullo (maggiore sensibilità)
- Producono un simile numero di colpo (almeno in prima battuta).

Triage molecolare o citologico?



- Se usiamo il citologico come primario facciamo tanti vetrini e pochi test molecolari.
- Se usiamo l'HPV facciamo tanto molecolare e poche citologie.

Per scegliere dobbiamo sapere quale conviene, ovvero le risorse umane, tecnologiche e finanziarie che abbiamo a disposizione.

Quanto dovrebbe costare l'HPV?



- I dati preliminari del trial NTCC permettono alcune analisi per quantificare le risorse necessarie per individuare una CIN2+ con le diverse strategie.
- Possiamo confrontare le diverse strategie con il Pap test convenzionale.
- Il risultato che otterremo è un consumo di risorse complessivo per singolo test di primo livello entro il quale la nuova tecnologia è conveniente rispetto al Pap convenzionale.
- Ovviamente tutto dipende da quanto costa una colposcopia, possiamo fare stime sotto diverse ipotesi.

Punti di equivalenza di diverse strategie di test di primo livello a seconda del costo del II livello



Costo II livello	Strategia di screening					
	LBC		HPV test			
	LBC	HPV per ASCUS triage	LBC per triage HPV+	HPV 1 pg/ml	HPV 2 pg/ml	HPV 10 pg/ml
2,5 Pap	1.01	0.99	1.17	1.38	1.39	1.40
10 Pap	0.90	1.03	1.19	1.16	1.29	1.45
40 Pap	0.46	1.19	1.28	0.29	0.90	1.65

Liquid Based Cytology:



Confrontando con la citologia convenzionale:

- Meno inadeguati
- Aumento dell'invio in colposcopia
- Identifica lo stesso numero di CIN2+.

Nel contesto di NTCC, la LBC per essere competitiva con il Pap convenzionale, dovrebbe costare meno di quest'ultimo.

Attualmente, tutti gli studi trovano invece costi leggermente superiori per l'LBC (+15-20%).

Test HPV: il presente



- Il follow up post trattamento può offrire vantaggi enormi alle donne e ai programmi di screening.
- Il triage dell'ASCUS, può risolvere alcuni problemi di intasamento del secondo livello del programma di screening.
- Il triage dell'LSIL può ridurre di molto il carico di lavoro del secondo livello, ma solo se la prevalenza di HPV+ in questa classe citologica è $\leq 50\%$.

I triage sono accettabili per un programma di screening solo se sono accettati dalle donne (o se fatti sullo stesso prelievo, come con LBC).

Test HPV: futuro prossimo



- HPV come test primario:
 - Con triage citologico (già giustificabile)
 - Da solo con soglia di + rivista (da valutare effetti a lungo termine)

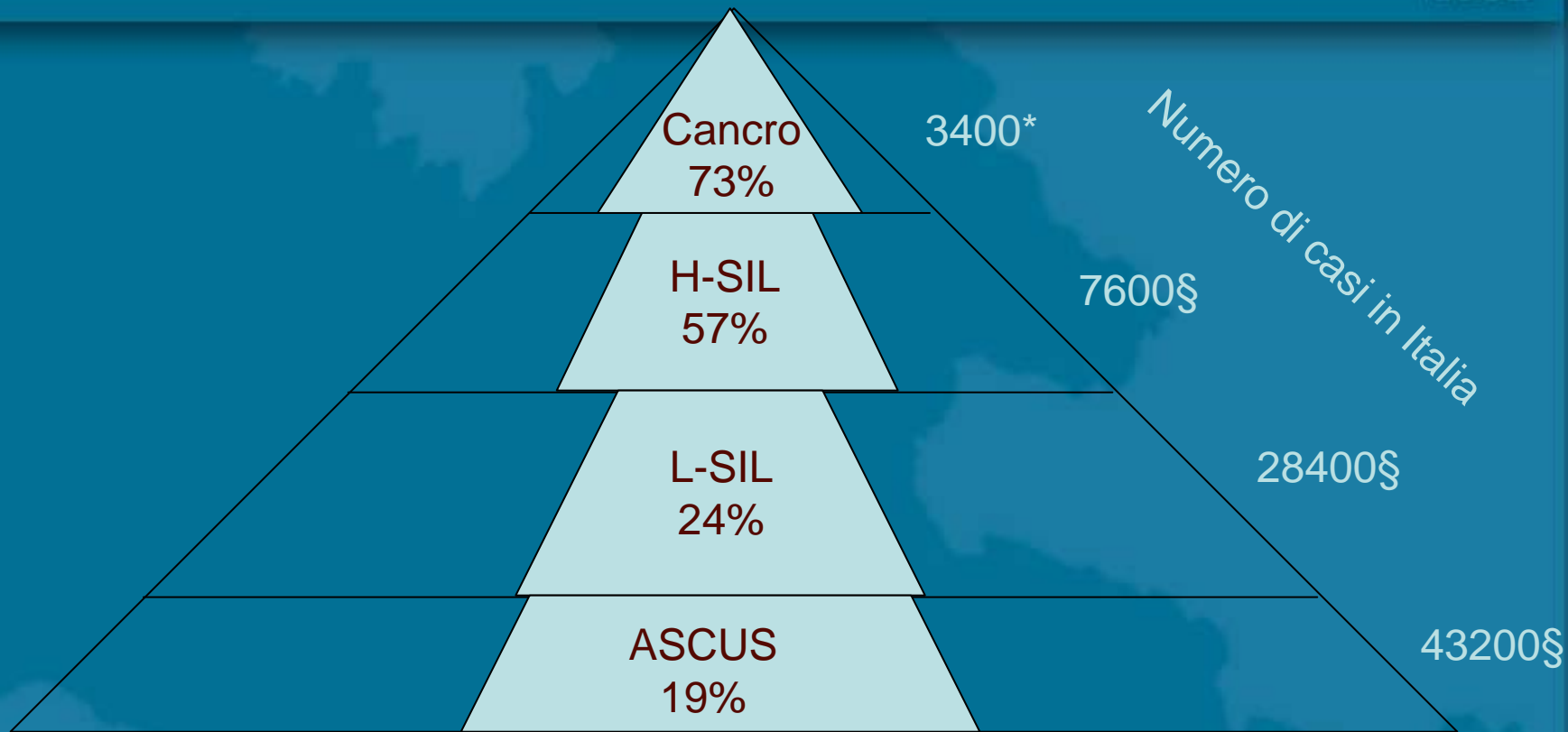
Il costo attualmente è dalle 2 alle 3 volte superiore a quello del Pap convenzionale, per essere competitivo deve arrivare a 1,3 - 1,5 volte!

Cosa cambierà con l'arrivo del Vaccino?



- Sono pronti due vaccini:
 - Cervarix (GlaxoSmithKline) – in fase di approvazione. Diretto contro HPV alto rischio 16 e 18
 - Gardasil (Merck, commercializzato in Europa da Sanofi Pasteur-MSD) – approvato da EMA, in fase di registrazione in Italia. Diretto contro HPV alto rischio 16 e 18 e basso rischio 6 e 11.

HPV 16 e 18 e cancro della cervice



% dovuta a HPV16/18 (Clifford et al. 2006)

*Stima Globocan per il 2002

§Dati estrapolati dalla detection rate e dal recall rate dei programmi di screening e applicati a 4,000,000 di Pap test presunti (Ronco et al, 2003).

Quale sarà l'impatto del vaccino sullo screening?



- Una diminuzione dei vetrini positivi (solo del 27%, in quanto la proporzione di modificazioni di basso grado e ASCUS dovute a HPV 16/18 è minore rispetto a quella dei cancri).
- Una diminuzione delle CIN2/3 del 50-60%.
- Una riduzione dei cancri invasivi di più del 70%.
- Ciò comporterà una leggera diminuzione del recall rate.
- Una drastica diminuzione del valore predittivo positivo del Pap test.

Dovremo cambiare le modalità di screening per le vaccinate?



- Per aumentare la prevalenza di lesioni allo screening:
 - Allungare l'intervallo di screening nelle vaccinate
 - Utilizzo test HPV, maggiore anticipazione diagnostica e una protezione più lunga.
- Ma se allunghiamo l'intervallo non ci saranno più cancri intervallo?:
 - L'HPV 16 è il più rapido nella trasformazione neoplastica. Nelle vaccinate allungare l'intervallo di screening non dovrebbe far aumentare i cancri intervallo.
 - L'HPV 16 e 18 sono i responsabili di più dell'80% degli adenocarcinomi, che sono meno visibili al Pap-test e causa di molti cancri intervallo. Nelle vaccinate questi dovrebbero quindi essere molto pochi.

Come vaccinare?



- Campagna vaccinale in sanità pubblica:
 - Campagne di vaccinazione di massa.
 - Obiettivo di raggiungere alta copertura nelle coorti vaccinate
 - Registrare le vaccinazioni fatte: non dovranno essere screenate con la stessa strategia delle no vaccinate!

Perché l'elevata copertura è importante ?

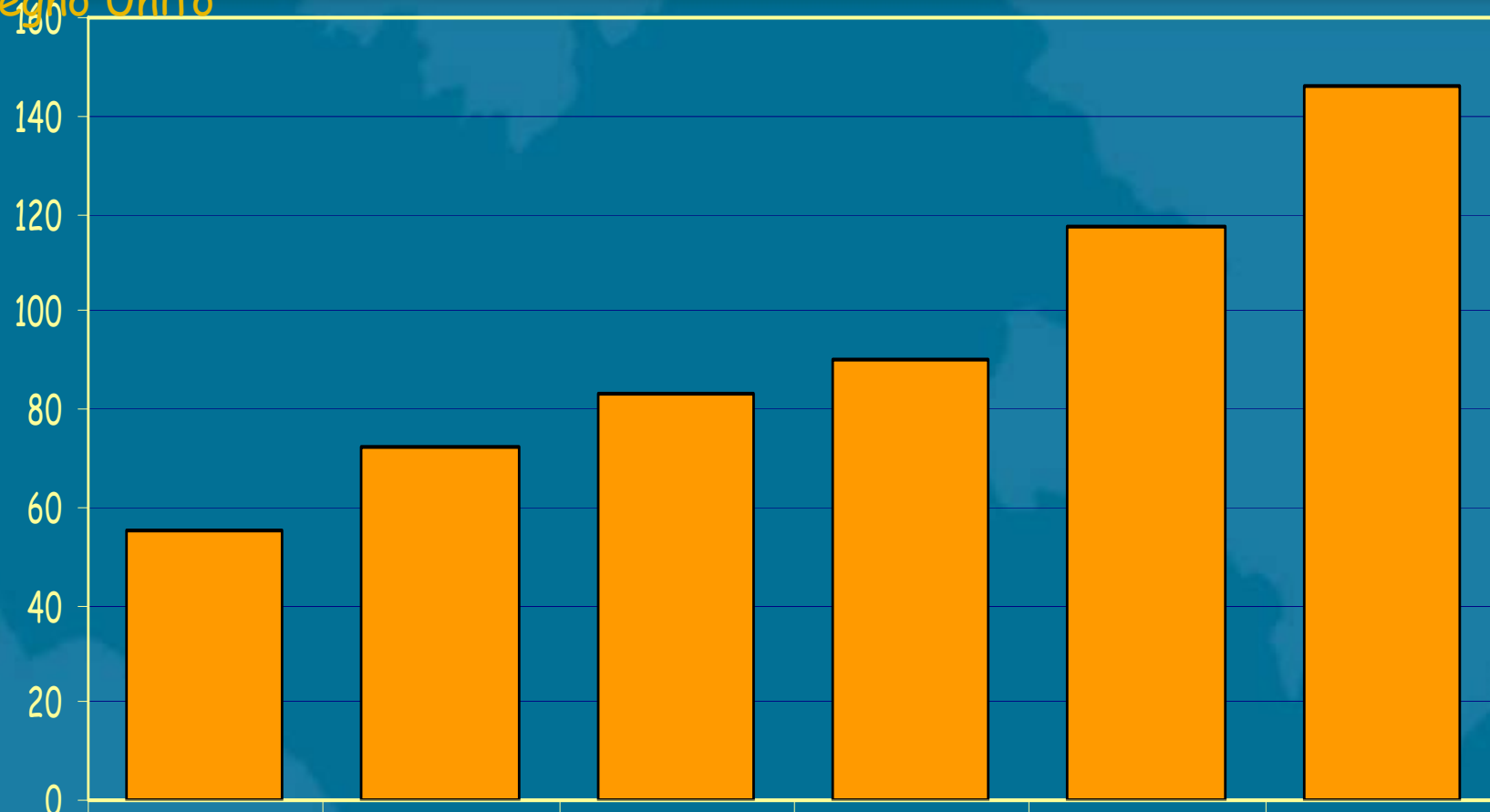


- 20 – 35% di donne non effettua screening
- Il vaccino sarà particolarmente utile per le donne che avranno comportamenti incostanti nel fare il Pap-test
- Copertura vaccinale bassa vacciniamo solo:
 - ➔ più attente alla prevenzione,
 - ➔ faranno regolarmente il Pap test da adulte
 - ➔ rischio di cancro della cervice prossimo allo zero.
- Copertura vaccinale alta (>85%) vacciniamo tutte:
 - ➔ non faranno il Pap test da adulte o lo faranno irregolarmente
 - ➔ rischio alto di avere un cancro della cervice

Incidenza di carcinoma della cervice uterina per livello socioeconomico



Regno Unito



casi /100.000

I

II

III Nm

IIIM

IV

V

Livello socioeconomico Agenzia di Sanità Pubblica della Regione Lazio

Qualche punto fermo dalla letteratura di cost/effectiveness



- il solo vaccino non porta un guadagno netto di salute, e non è cost/effective viene sempre ipotizzato in associazione allo screening;
- il vaccino non risulta cost saving ai prezzi proposti (allora 350€ per ciclo), ma può diventarlo a prezzi inferiori ai 150€ (Kulasingam & Myers 2003);
- il costo incrementale per anno di vita guadagnato varia da 20.000 a 60.000 € a seconda delle ipotesi sulla durata del vaccino, della strategia di screening da adottare in seguito e dell'efficacia vaccinale (Goldie et al 2004).
- I modelli più cost/effective prevedono un allungamento dell'intervallo di screening.
- La vaccinazione dei maschi fa aumentare il costo per anno di vita guadagnato di un ordine di grandezza (Goldie et al. 2004, Taira et al. 2004, Barnabas et al. 2006).

In conclusione

- Meglio vaccinare una coorte con copertura alta ($>90\%$), che due o più coorti con copertura bassa ($<75\%$)
- Per quantificare quali benefici potranno trarne le giovani donne dobbiamo ancora aspettare.

Grazie per l'attenzione

giorgirossi@asplazio.it