



Sez. Prov. di Palermo O.N.L.U.S.

Prot. N°289/14

Progetto di ricerca “HPV...conoscerlo per non temerlo”

1. INTRODUZIONE

Il Ministero della Salute, dal 2006, ha introdotto il test HPV-DNA nei protocolli da adottare per la prevenzione del carcinoma della cervice uterina, in particolar modo nel triage delle diagnosi citologiche di ASCUS e nel monitoraggio delle pazienti dopo trattamento di lesioni CIN2+. Il Ministero ha evidenziato, inoltre, l'importanza dei risultati dello studio italiano multicentrico NTCC per la possibile introduzione del test HPV-DNA come test di screening primario.

Nel 2007 sono stati pubblicati i risultati dei trial randomizzati controllati, quello olandese e quello svedese, che hanno paragonato la performance del test HPV-DNA con quella del Pap-test tradizionale nell'ambito dello screening del cervicocarcinoma. Il trial olandese ha dimostrato che il test HPV-DNA aumenta la capacità diagnostica delle lesioni CIN3+ del 70% rispetto al Pap-test e che dopo 5 anni da un test HPV-DNA negativi si osserva una riduzione delle stesse lesioni del 55% rispetto a quelle osservate nelle donne con precedente Pap-test negativo. Dati analoghi sono stati osservati per le lesioni CIN2. Questo dimostra che, per le donne al di sopra dei 30 anni, non vi è una sovra-diagnosi significativa dovuta al test per l'HPV, le lesioni diagnosticate in più dal test HPV-DNA non sarebbero regredite spontaneamente. Sulla base di tali osservazioni, pertanto, si può concludere che la maggiore sensibilità del test può essere considerata come anticipazione della diagnosi rispetto al Pap-test tradizionale. Il trial svedese, invece, riporta un incremento di sensibilità per lesioni CIN2+ del 51% e, dopo 4 anni da un test HPV negativo, una riduzione di lesioni CIN2+ del 42% e di CIN3+ del 47%, perciò anche da questo studio si è osservato che non vi è stata alcuna sovra-diagnosi.

2. OGGETTO DELLA RICERCA

Oggetto della ricerca del progetto “HPV...conoscerlo per non temerlo” è l'applicabilità del test HPV-DNA come strumento di screening di primo livello per la prevenzione del tumore della cervice uterina causato dal virus HPV. Per tale motivo riteniamo utile approfondire le conoscenze sul virus e sugli effetti che può creare nelle donne che lo contraggono.



Sez. Prov. di Palermo O.N.L.U.S.

L'infezione da HPV e le lesioni pretumorali

Di Papilloma virus umano, HPV, dall'inglese Human papilloma virus, ne esistono oltre 120 tipi, differenti tra loro per i tipi di tessuto che infettano. La trasmissione di questi virus a DNA avviene principalmente per via sessuale, attraverso rapporti con partner portatori del virus. È stato dimostrato che l'infezione da HPV è molto frequente nella popolazione, oltre il 75% delle donne sessualmente attive si infetta nel corso della vita. Il virus attacca l'epidermide e le mucose pertanto un rapporto sessuale non completo senza protezione, il semplice sfregamento, i rapporti orali o lo scambio di biancheria intima, seppur più raramente, possono essere veicoli di trasmissione. Maggiormente esposte al rischio di contrarre o di aver contratto il virus, e quindi di sviluppare lesioni precancerose, sono dunque donne che hanno avuto più partner e che per età hanno da più tempo una vita sessuale attiva, si stima infatti che vi è un picco di prevalenza nelle donne fino a 25 anni di età. I vari tipi di HPV sono classificati, secondo la loro capacità di creare lesioni precancerogene, a basso, medio e alto rischio oncogeno; questi ultimi sono quelli responsabili dell'insorgenza, seppur protratta nel tempo, oltre che del tumore cervicale, di altri tipi di tumori come per esempio il carcinoma del pene, della vulva, della vagina e dell'ano. Particolare attenzione tra gli HPV ad alto rischio oncogeno meritano il genotipo 16 e il 18, che sono quelli maggiormente responsabili rispettivamente di circa il 60% e 10% di tutti i tumori cervicali. Gli HPV a basso rischio, invece, non sono legati a forme tumorali, ma sono responsabili della formazione dei condilomi anogenitali che possono interessare sia l'uomo che la donna e che possono essere facilmente diagnosticati da un medico specialista in ginecologia o da uno specialista in dermatologia e malattie veneree.

Le infezioni da HPV hanno natura transitoria nella maggior parte dei casi, è lo stesso sistema immunitario che debella il virus, nel 50% dei casi nel primo anno e nell'80% dei casi nel secondo anno dal contagio. Nel caso di infezione persistente, invece, tra il momento in cui è stata contratta l'infezione e l'insorgenza delle lesioni precancerose possono passare circa cinque anni, mentre l'insorgenza del carcinoma cervicale può verificarsi in un arco temporale di 10-15 anni. Dopo che si è contratto il virus le modalità di evoluzione dell'infezione dipendono dalla reazione tra ospite ed agente infettante, sono infatti tre le possibilità di evoluzione dell'infezione da HPV: regressione, persistenza e progressione. Bisogna sottolineare, tuttavia, che l'acquisizione di un genotipo virale ad alto rischio aumenta la probabilità di infezione persistente e che la probabilità di progressione delle lesioni è correlata anche ad altri fattori quali l'elevato numero di partner sessuali, il fumo di sigaretta, l'uso a lungo termine di contraccettivi orali, e la co-infezione con altre infezioni sessualmente trasmesse. L'infezione persistente comporta l'integrazione del codice genetico del virus con quello della cellula infetta, generando così un'alterazione nella crescita della cellula che comporta la nascita di cloni cellulari anomali che, persistendo, accumulano anomalie sempre più importanti e degenerano in cellule tumorali. Per tale motivo una infezione da HPV ad alto rischio è più pericolosa in una donna di età superiore ai 30 anni rispetto a donne di età inferiori, poiché la presenza del virus decresce con l'età. La prevenzione risulta in questo caso non solo efficace, ma fondamentale, considerato che molte persone che hanno contratto il virus non hanno né sintomi né segni clinici.



Sez. Prov. di Palermo O.N.L.U.S.

HPV e prevenzione del carcinoma della cervice

Il carcinoma della cervice uterina è il secondo tumore maligno che colpisce la donna anche se negli ultimi anni, grazie ai programmi di screening, vi è stato un importante decremento di questa neoplasia, ed è il primo ad essere riconosciuto dall'Organizzazione Mondiale della Sanità come totalmente riconducibile ad un'infezione, quella da HPV.

In Italia, i dati dei registri nazionali tumori relativi agli anni 1998-2002 mostrano che ogni anno sono stati diagnosticati circa 3.500 nuovi casi di carcinoma della cervice (pari a una stima di incidenza annuale di 10 casi ogni 100.000 donne), in donne tra i 35 ed i 50 anni. Circa 1000 donne sono morte per questa patologia. Nel corso della vita, il rischio di avere una diagnosi di tumore della cervice è del 6,2 per mille (1 caso ogni 163 donne), mentre il rischio di morire è di 0,8 per mille. La ricerca si sta orientando per prevenire questo tumore ed evitare, pertanto, che la donna sia costretta a sottoporsi a trattamenti invasivi e debilitanti. Fino a poco tempo fa l'unico strumento di prevenzione era lo screening organizzato su una popolazione target compresa tra i 24 ed i 64 anni che offre un Pap-test gratuito ogni tre anni. Tale esame però evidenzia la presenza di eventuali lesioni precancerose del collo dell'utero provocate dal virus, al fine di intervenire su queste prima che evolvano in carcinoma, ma non la presenza dello stesso che potrebbe essere già stato debellato dal sistema immunitario della donna. Al Pap-test recentemente è stato affiancato, nella lotta al carcinoma della cervice, il vaccino contro l'HPV, autorizzato in Europa dall'Agenzia europea per i Farmaci. Tale vaccino ha il compito di prevenire le lesioni causate da quattro tipi di virus: HPV 16 e 18, genotipi ad altro rischio, 6 e 11, genotipi responsabili del 90% circa dei condilomi genitali. Gli studi condotti sul vaccino hanno valutato l'efficacia clinica dello stesso in donne tra i 16 ed i 26 anni. E' emerso che, tra le donne che si sono sottoposte al vaccino e che non erano state infettate dai virus contenuti nello stesso, la prevenzione delle lesioni precancerose è stata del 95%. Tuttavia il vaccino non ha effetto terapeutico, pertanto la sua efficacia scende al 46% se si considerano anche le donne infettate con almeno uno dei tipi di HPV contenuti nel vaccino, e quelle che non hanno completato il ciclo vaccinale (tre dosi).

L'HPV-DNA test come screening nelle donne sopra i trenta anni

Attualmente vi sono studi, non ancora conclusi, che stanno valutando l'efficacia dell'utilizzo del test HPV-DNA come test di primo livello nei programmi di screening organizzati. Vi sono stati in Italia alcuni "progetti pilota" che hanno introdotto l'HPV-DNA test come strumento di screening di primo livello nella Regione Lazio e nella Regione Toscana, ma nulla del genere è stato realizzato in Sicilia. Allo stato attuale nella nostra regione come nella maggior parte delle regioni d'Italia, l'esame utilizzato per accertare l'esistenza o meno di una lesione cervicale, individuata con il Pap-test è la colposcopia, mentre all'HPV-DNA test, si ricorre solo in alcuni casi per completare la diagnosi. Per sostenere la necessità di una ricerca finalizzata all'istituzione di uno screening di primo livello con test HPV-DNA è importante citare tra gli studi condotti quello dei ricercatori della Vrije Universiteit di Amsterdam che hanno esaminato circa 45.000 donne olandesi fra i 29 e i 56 anni e,

come anticipato nell'edizione online di Lancet Oncology, hanno dimostrato che "l'esecuzione dell'HPV-DNA test ogni 5 anni ha permesso di intercettare più lesioni a rischio rispetto al solo Pap-test, e quindi di ridurre il numero di lesioni di grado più avanzato e tumori veri e propri. Per le donne negative al test HPV, invece, il rischio risulta così basso che è sicuro aspettare 5 anni prima di sottoporsi a un nuovo controllo."

Nel 2010 una ricerca italiana, pubblicata su Lancet Oncology, inoltre, dimostrava che il numero dei cancri cervicali era minore nelle donne che si erano sottoposte al test rispetto a quelle che si erano sottoposte solo al Pap-test, in un numero più che doppio. Ciò perché secondo quanto sostiene Luciano Mariani, ginecologo oncologo dell'Istituto Regina Elena di Roma e membro dell'ItalianHpvStudy Group: «L'HPV-DNA test rileva circa il 30% di ciò che al Pap-test sfugge. E' però poco utile, o addirittura dannoso, prima dei 30 anni, quando l'infezione da papilloma virus, trasmessa per via sessuale, è estremamente frequente e nella maggior parte dei casi regredisce da sola». Nelle donne giovani pertanto è meglio continuare ad utilizzare come test di primo livello il Pap-test ed eseguire il test virale solo nei casi a rischio.

Il riquadro di cui sotto dimostra l'efficacia del test HPV-DNA in un arco temporale di 6.5 anni sulla prevenzione del tumore della cervice uterina. In un campione di 176.464 donne di età compresa fra 20 e 64 anni arruolate in Svezia, Olanda, Italia e Inghilterra, è stato registrato un tumore invasivo della cervice in 107 casi (incidenza 0.6 ogni 1000 donne osservate), durante il follow-up. La capacità del test HPV-DNA di identificare le lesioni che poi evolveranno in tumore non è migliore di quella della citologia nei primi 2.5 anni di osservazione, mentre è maggiore a 3.5 anni e a 5.5 anni di osservazione(figura).

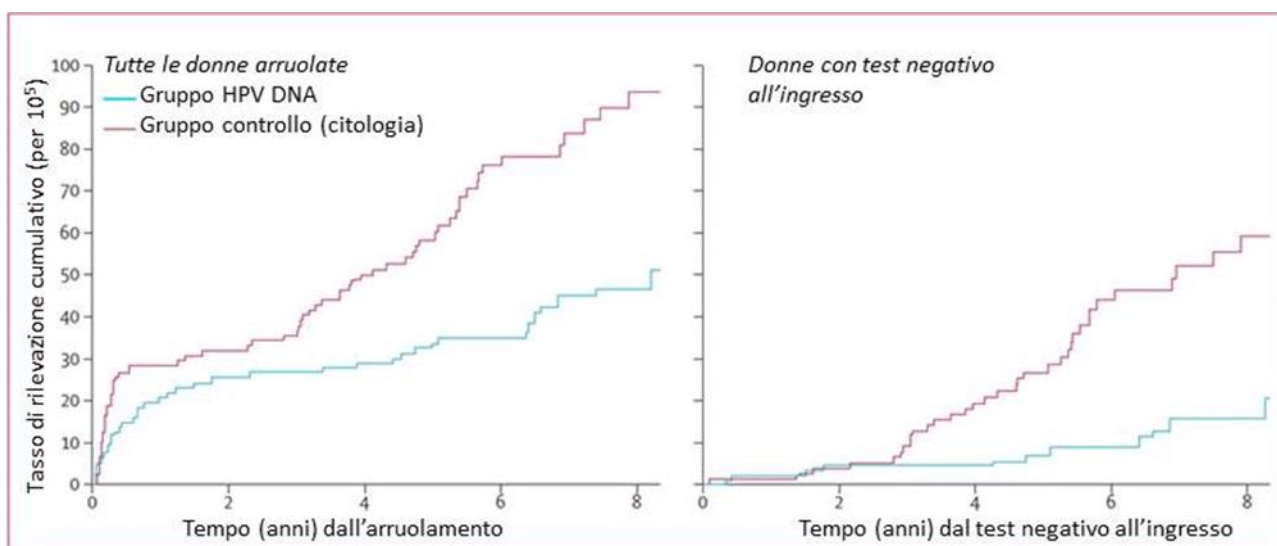


Figura: Tasso di rilevazione del cervicocarcinoma, per tipo di test utilizzato e popolazione analizzata.



Sez. Prov. di Palermo O.N.L.U.S.

Il vantaggio primario del test HPV è la sensibilità molto elevata (superiore al 95%), anche nell'individuare le lesioni CIN2 e CIN3 rispetto al pap-test, i falsi negativi quindi sono molto rari. Il test è efficace per:

- identificare le donne che rischiano di sviluppare un carcinoma della cervice. La presenza di un genotipo ad alto rischio in una donna di età superiore ai 30 anni indica la probabilità di un'infezione persistente e quindi il rischio di sviluppare o la probabilità di aver già sviluppato una lesione.
- porre rimedio al problema dei pap-test con risultato falso negativo. Un esito negativo di entrambi gli esami infatti individuerà un soggetto a basso rischio, che non ha lesioni e non le svilupperà nel breve periodo.
- referti con risultato incerto (ASCUS o ASIL). Nel caso di Pap-test con esito incerto, il risultato del test HPV-DNA permette di differenziare le donne che devono effettuare ulteriori accertamenti da quelle che possono seguire le linee guida degli screening obbligatori.
- individuare la presenza del virus prima della comparsa di manifestazioni cliniche del tumore.

Il test HPV-DNA è un test che permette la rilevazione del DNA virale nelle cellule del collo dell'utero, il prelievo si effettua con le stesse modalità del Pap-test attraverso un tampone vaginale ed il materiale prelevato viene depositato in una provetta contenente un liquido di conservazione. Ad oggi il test più diffuso e commercialmente disponibile, approvato dall'FDA (Food and Drug Administration), è denominato HybridCapture II. È un test che consente la simultanea determinazione di genotipi ad alto e basso rischio oncogeno attraverso l'ibridazione in fase liquida del DNA virale eventualmente presente nel campione. Questo metodo utilizza una miscela di sonde a RNA marcate; in particolare sono disponibili due pool di sonde che riconoscono rispettivamente HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 (alto rischio) e HPV 6, 11, 42, 43, 44 (basso rischio).

3. OBIETTIVI

Con il progetto "HPV...conoscerlo per non temerlo" si intendono perseguire i seguenti obiettivi generali e specifici:

Obiettivi generali

- Fornire informazioni scientifiche e aggiornate riguardanti la prevenzione oncologica, nonché conoscenze sui relativi strumenti di prevenzione delle malattie che colpiscono la donna;
- promuovere la salute indirizzando i destinatari verso una corretta abitudine ai controlli sanitari per la prevenzione dei tumori;



Sez. Prov. di Palermo O.N.L.U.S.

- promuovere nella popolazione femminile una maggiore cultura della prevenzione e del rispetto del proprio corpo;
- aumentare il senso di responsabilità nelle scelte di vita in materia di salute;

- potenziare l'interesse e la partecipazione circa le iniziative di prevenzione del tumore della cervice sul territorio.

Obiettivi specifici

- Fornire informazioni scientifiche sull' HPV e sul test HPV-DNA;
- fare prevenzione in donne di età superiore ai 30 anni;
- supportare psicologicamente le donne che risultano positive al test HPV-DNA;
- raccogliere dati sull'efficacia del test quale strumento di screening di primo livello in donne di età superiore ai trenta anni;
- stimolare le Sezioni Provinciali LILT a lavorare in rete tra loro e con gli enti territoriali di riferimento;
- stimolare il SSR e il SSN ad intraprendere un'azione di screening per donne sopra i 30 anni attraverso il test HPV-DNA.

4. DESTINATARI

Destinatari diretti del progetto sono 800 donne di età compresa tra i 35 e i 64 anni, 600 delle quali saranno sottoposte al test presso la LILT Sezione Provinciale di Palermo e 200 presso la LILT Sezione Provinciale di Trapani. Le destinatarie sono donne sessualmente attive, che non hanno mai fatto il test o comunque che non lo hanno fatto nell'ultimo anno, donne con esito Pap-test ASCUS/LSIL, e pazienti già trattate per lesioni CIN2-3.

5. LINEE GUIDA

Il progetto intende seguire le linee guida del GISCI (Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma) riguardo l'uso del test come strumento di screening di primo livello:

- Età – lo screening basato sul test HPV deve interessare donne che hanno un'età non inferiore ai 30-35 anni; al di sotto di tale fascia di età è preferibile lo screening attraverso il pap-test;
- Donne positive al test – devono essere sottoposte al Pap-test come triage prima di un'eventuale colposcopia; nel caso in cui il pap-test risultasse negativo dovrà ripetersi il test HPV dopo un anno; Se anche dopo questo periodo il test risultasse ancora positivo la donna dovrà essere sottoposta a colposcopia, se il test invece fosse negativo si potrà effettuare un nuovo round di screening;



Sez. Prov. di Palermo O.N.L.U.S.

- Donne negative al test – in questo caso il test dovrà essere ripetuto dopo 5 anni, come previsto dal programma di screening con test HPV. Un periodo di tempo così lungo per ripetere il test è possibile visto che i risultati falsamente negativi sono stimati fra 1% e 2%.

- Linee guida europee sui test- 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.

6. LO SCREENING

Attuale piano di screening di primo livello

Il tumore della cervice uterina è uno dei più comuni per mortalità nella donna, per tali ragione la medicina si è orientata nell'uso sempre più diffuso del Pap-test e in programmi di screening mirati. Da quando è stato introdotto il Pap-test, a partire dagli anni '50 il tumore del collo dell'utero è diminuito del 75% e anche l'incidenza e la mortalità continuano a ridursi nel tempo. La sopravvivenza relativa è del 95% per le donne fino a 44 anni e del 72% per le donne sopra i 75 anni e scende rispettivamente all'80% ed al 37% a distanza di 5 anni dalla diagnosi. In Italia però i tassi di sopravvivenza sono differenti secondo le aree geografiche, anche per l'adesione delle donne allo screening, difatti a fronte di una media nazionale del 65% si va dal 78% di Ferrara al 40% di Napoli.

L'applicazione di un modello di screening trova la sua *ratio* soprattutto nel caso del tumore della cervice uterina poiché la storia clinica di tale patologia si esplica in un percorso sempre uguale: compaiono lesioni che precedono l'insorgenza del tumore e si sviluppano molto lentamente. Pertanto con i giusti accertamenti è possibile individuare precocemente tali lesioni, eliminarle prima che evolvano in tumore, diminuire la mortalità e migliorare la qualità di vita delle donne che scoprono di essere ammalate di tale patologia.

L'attuale piano di screening per la prevenzione del tumore della cervice uterina si esplica attraverso i seguenti passaggi:

- invito tramite lettera a donne di età compresa tra i 25 ed i 64 anni, ad effettuare un Pap-test ogni tre anni nelle strutture sanitarie pubbliche;
- effettuazione del prelievo. In caso di pap-test negativo, la risposta viene inviata a casa sempre tramite posta con invito a ripetere il test dopo tre anni. In caso di esame dubbio o positivo la donna viene chiamata telefonicamente per eseguire un approfondimento diagnostico;
- nel caso in cui gli accertamenti successivi al Pap-test (colposcopia/biopsia/test HPV-DNA) abbiano dato esito negativo il referto "normale" verrà comunicato immediatamente alla donna. Se i referti confermano la presenza di una lesione, invece, si procederà ad un intervento chirurgico, che potrà essere ambulatoriale o *indaysurgery* o in regime di ricovero a seconda del tipo di patologia riscontrata;



Sez. Prov. di Palermo O.N.L.U.S.

- la donna viene a questo punto inserita in un percorso di *follow up*, cioè di controlli periodici colposcopici e/o di ripetizione di Pap-test.

L'uso del Pap-test negli ultimi anni si è rivelato particolarmente utile nella lotta al tumore della cervice uterina, tuttavia la citologia ha dei limiti. Valutazioni sulla sensibilità, intesa come capacità del test di identificare i soggetti che presentano la malattia, e sulla specificità, intesa come capacità del test di identificare i soggetti che non presentano la malattia, dimostrano che entrambe non sono del 100%, cioè esiste una quota di falsi negativi e di falsi positivi.

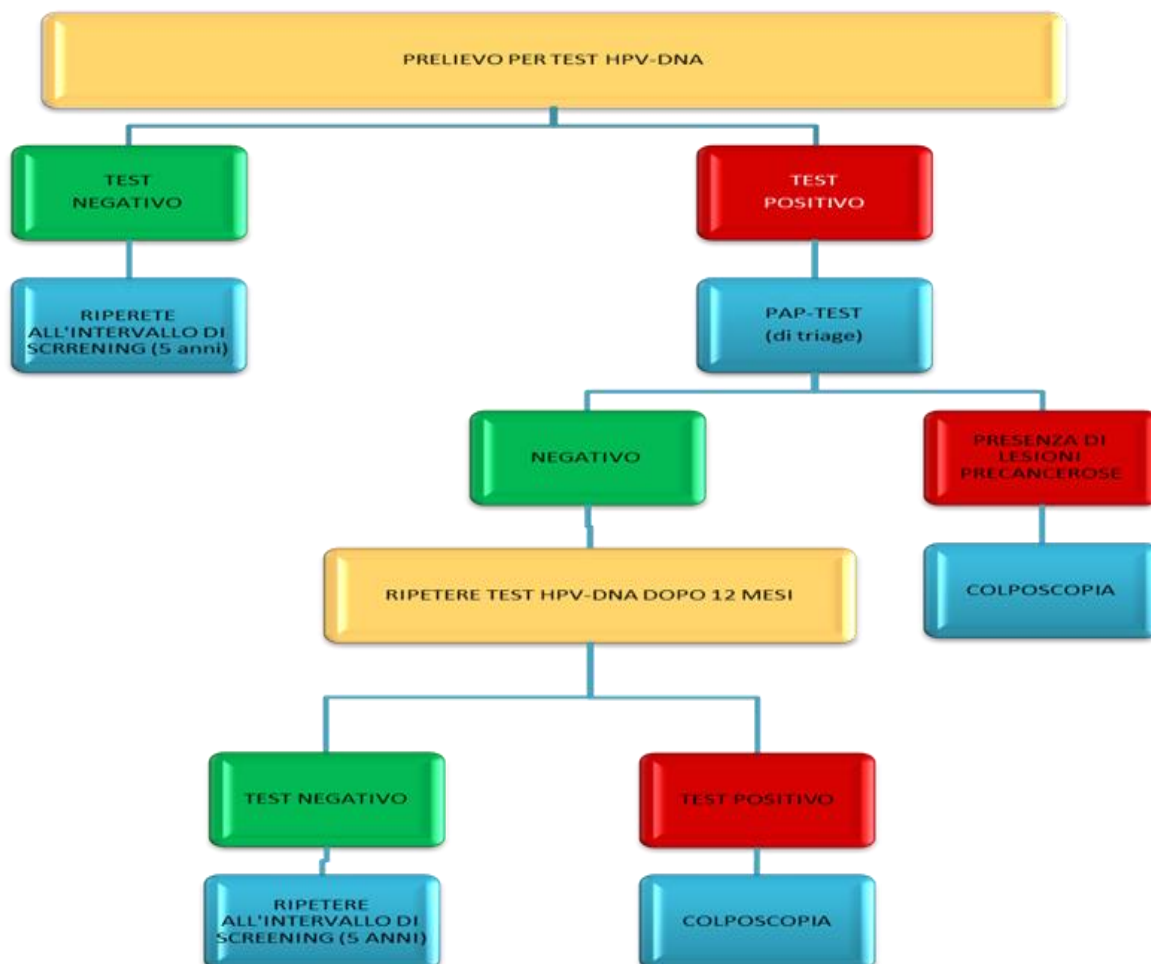
Modello di screening di primo livello proposto

Con il progetto “HPV...conoscerlo per non temerlo” si desidera proporre il seguente modello di screening di primo livello con l'obiettivo di estendere lo stesso a tutte le sezioni provinciali LILT della Sicilia in un primo momento e a tutte le altre sezioni d'Italia in un secondo momento. Al successivo reclutamento delle destinatarie dell'intervento che avverrà per adesione spontanea delle stesse, cosiddetto screening “opportunistico”, a seguito di una capillare campagna pubblicitaria si realizzeranno le seguenti attività:

- Effettuazione del test HPV-DNA. Il test darà un risultato di negatività o in caso di positività il genotipo ad alto rischio oncogeno. In caso di esito negativo il test dovrà ripetersi all'intervallo di screening (5 anni); in caso di esito positivo verrà eseguito un Pap-test di triage;

- effettuazione del Pap-test. In caso di esito negativo si dovrà ripetere il test a 12 mesi; in caso di esito positivo, ovvero in presenza di lesioni tumorali o di esito dubbio, si dovrà procedere ad una colposcopia. Se la colposcopia non evidenzierà lesioni “visibili” si ripeterà un Pap-test a distanza ravvicinata; se invece l'esame evidenzierà una zona “sospetta” si effettuerà una biopsia mirata. Se la biopsia indicherà una lesione di basso grado si entrerà in un percorso di *follow up* che prevederà ulteriori controlli successivi (Pap-test,colposcopia); se invece l'esame evidenzierà una lesione di alto grado o una lesione tumorale, la donna dovrà essere sottoposta ad un intervento chirurgico che, a secondo del grado della lesione, consisterà in un'asportazione parziale “conizzazione” o totale (isterectomia) del collo dell'utero. Anche in quest'ultimo caso saranno successivamente intrapresi percorsi di *follow up*. Il triage citologico è il punto fondamentale dello screening con test HPV-DNA di primo livello perché permette di suddividere le pazienti HPV positive in pazienti a basso rischio oncogeno, da inviare ad un controllo annuale, e pazienti ad alto rischio oncogeno, da inviare a colposcopia;

- ripetizione del test HPV-DNA dopo dodici mesi per donne risultate positive. In caso di esito negativo il test dovrà ripetersi all'intervallo di screening; in caso di esito positivo verrà eseguito un Pap-test di triage.



Il modello di screening proposto, pertanto, è un invito a donne sane e prive di sintomi a sottoporsi ad esami mirati per la prevenzione del tumore della cervice uterina. Il progetto “HPV... conoscerlo per non temerlo” prevede un tipo di intervento che “prende in carico la donna”, difatti, in caso di test HPV-DNA positivo verrà garantito alle destinatarie un Pap-test e una eventuale colposcopia gratuiti, che verranno effettuati nelle sedi delle Sezioni Provinciali LILT di Palermo e Trapani e nel caso in cui la donna necessiti di essere sottoposta ad un intervento chirurgico verrà creato un “ponte” tra la Sezione LILT che ha seguito la donna nel percorso di screening e la struttura sanitaria pubblica dove potrà effettuare l’intervento. Tale percorso sarà garantito dall’opera costante dei medici e dei volontari LILT che parteciperanno alla realizzazione del progetto e che supporteranno la donna anche dal punto di vista psicologico. Nelle fasi del percorso di screening saranno, infine, seguiti i criteri di Buona Pratica stabiliti a livello nazionale.



Sez. Prov. di Palermo O.N.L.U.S.

Esempi di screening di primo livello con HPV TEST-DNA attuati.

- L'esperienza ASL ROMA G

Nel 2004 il team della Dott.ssa Tufi ha dato avvio ai programmi di Screening nella Asl Roma G con lo screening della mammella. Dal 2007, invece, viene utilizzato il test HPV-DNA per l'individuazione del Papilloma virus, nell'ambito di un iniziale progetto pilota validato dall'Agenzia di Sanità regionale Laziosanità e dal GISCI, primo programma di screening portato a termine in Italia. Di tale attività è stato scritto un articolo sul trimestrale di informazione oncologica LILT 3/2008, pagg. 5-7, "Tumore dell'utero: il test HPV rivoluziona la prevenzione" di Emanuela Medi e Prof. Sergio Pecorelli, Commissione Nazionale Prevenzione Oncologica del quale citiamo un estratto: "...L'esempio del progetto pilota della Roma G per l'utilizzo del Test HPV come test primario di screening del carcinoma della cervice uterina, seguito da triage citologico e colposcopia in caso di positività ad entrambi, è molto importante". "Questa iniziativa virtuosa dell'ASL Roma G – che precorre i tempi non sono in Italia ma anche in Europa – dimostra la qualità e la forza di molte realtà sanitarie italiane nei confronti della prevenzione ed, in particolare, una grande attenzione nei confronti della salute delle donne", spiega la senatrice Laura Bianconi, membro della Commissione Sanità del Senato. "Una forza ed una attenzione – aggiunge – che sanno vincere la sfida del progresso nonostante le numerose difficoltà che gravano sul bilancio della sanità".

- L'esperienza ASL ROMA D

L'ASL ROMA D, ha attivato un programma di screening citologico rivolto a tutte le donne di età compresa tra i 25 ed i 64 anni residenti sul territorio dei Distretti Sanitari X (ex XIII), XI (ex XV), XII (ex XVI) Municipio e nel Comune di Fiumicino, offrendo un pap-test a cadenza triennale. L'intervento innovativo realizzato da tale struttura consiste nella sostituzione del pap-test tradizionale con la citologia in fase liquida, per aumentare ulteriormente la sensibilità del test. Le cellule prelevate con le stesse modalità del Pap-test tradizionale, invece di essere deposte su un vetrino vengono raccolte in un liquido; ciò permette una lettura migliore e soprattutto un aumento della sensibilità di almeno l'8%, con conseguente notevole riduzione di "falsi negativi"; permette inoltre, in particolari casi, l'effettuazione del test HPV utilizzando lo stesso liquido, senza necessità per la donna di doversi sottoporre ad un nuovo prelievo, previo consenso della donna stessa, richiesto al momento del prelievo del pap-test. L'ASL Roma D, inoltre, è in grado di effettuare il test HPV-DNA gratuitamente e direttamente alle donne che aderiscono al programma considerato che il prelievo per il pap-test viene effettuato con la citologia in fase liquida e come molte altre Aziende Sanitarie della Regione Lazio offre, dall'8 marzo 2007, gratuitamente il vaccino tetravalente alle preadolescenti di età compresa tra il compimento dell'undicesimo ed il compimento del dodicesimo anno.

- L'esperienza Regione Toscana



Sez. Prov. di Palermo O.N.L.U.S.

Con la L.R. 32/2012 la Regione Toscana ha affidato all'ISPO, un Istituto Regionale dedicato alle attività di prevenzione oncologica con forte impegno nella ricerca e HTA, l'organizzazione, esecuzione e monitoraggio delle procedure di screening effettuati sul territorio regionale e la centralizzazione delle attività diagnostiche di interesse pubblico. Con delibera della Giunta Regionale, sempre nel 2012, è stato inoltre approvato un programma di screening regionale per il tumore della cervice uterina con HPV TEST-DNA primario, ogni 5 anni, in sostituzione del Pap-test e Pap-test come test di triage nei soggetti HPV positivi, almeno nelle donne tra i 35 e i 64 anni, mantenendo lo screening citologico, ogni 3 anni, per le donne dai 25 ai 34 anni ed eventuale test HPV-DNA come test di triage nelle citologie ASCUS. La regione Toscana presentando livelli elevati di estensione ed adesione agli screening, con tale programma persegue l'obiettivo di effettuare solo il test HPV-DNA come test di screening nel momento in cui entreranno per fascia di età nel programma di screening le future coorti di donne sottoposte a vaccinazione anti HPV 16/18. Studi pilota e studi sulla fattibilità del test HPV-DNA come test di screening primario hanno valutato l'effetto sulla partecipazione relativamente all'offerta del test HPV in confronto al Pap-test ed è stato evidenziato un aumento della partecipazione indotto dalla proposta del test, come si evince dalla tabella di cui sotto.

Tabella 1 - Esami di screening in Toscana per anno, in base alla fasce di età (25-34 e 35-64 anni) con progetto HPV primario a regime

| Tipologia Esami | N° |
|--|----------------|
| N° inviti Pap test (25-34 anni) | 72.070 |
| N° Inviti test HPV (35-64 anni) | 167.470 |
| N° Pap test di screening (25-34 anni) | 36.035 |
| N° test HPV di triage (25-34 anni) | 360 |
| N° test HPV di screening (35-64 anni) | 83.735 |
| N° Pap test di triage HPV (35-64 anni) | 4.751 |
| Totale esami | 124.856 |

Da un punto di vista economico il programma di screening con test HPV-DNA ha permesso di ridurre i costi organizzativi, in virtù di intervalli quinquennali anziché triennali, i costi di prelievi e i costi del percorso (centralizzazione test e inviti, gara regionale). Nello specifico sono stati sostenuti tali costi:

- HPV-DNA test (34-64) e Pap-test (25-34) come test di screening primario = 3.245.069 €
- Pap-test come test di screening primario = 4.086.045 €
- Differenza per anno HPV e Pap-test vs solo Pap-test = 840.977 €



Sez. Prov. di Palermo O.N.L.U.S.

7. COSTI

Lo svantaggio legato all'utilizzo del test HPV-DNA, come strumento di screening, è il costo maggiore rispetto al Pap-test. A favore di ovvie motivazione di economia di cassa, non si considera che a fronte dell'investimento iniziale il test consente un risparmio nel lungo periodo rispetto alla citologia, tecnica attualmente utilizzata. Uno studio dell'ASL2 Savonese ha dimostrato la sostenibilità dell'uso del test HPV-DNA rispetto al tradizionale Pap-test. In un anno di attività di "screening opportunistico", su donne sottoposte a screening con Pap-Test e triage con Test-HPV per ASCUS, rispetto a donne sottoposte a screening con test HPV-DNA e triage citologico, e colposcopia per tutti i PAP-test LSIL+, è stato dimostrato che lo screening con test HPV-DNA ha un maggiore costo rispetto all'uso del Pap-test, ma consente di risparmiare le spese per controlli colposcopici e cito-istologici inappropriati, considerato che il 34% di LSIL non corrisponde a infezione da HPV ad alto rischio, e i costi per l'ASCUS gestito in modo inappropriato, come avviene nella nostra realtà nel 60% dei casi. Tale risparmio dovrebbe riequilibrare la differenza e determinare un lieve vantaggio in termini di costi per il test HPV-DNA. Ancor di più se il test viene individuato come strumento di screening con un intervallo di controllo a 5 anni, al SSN deriverebbe un ulteriore risparmio, il costo del test HPV-DNA infatti scenderebbe al di sotto del costo del Pap-test ogni 3 anni.

8. CRITERI DI MONITORAGGIO E VALUTAZIONE DELL'INTERVENTO

La valutazione dei risultati conseguiti con il progetto "HPV...conoscerlo per non temerlo" rileverà:

- Efficacia, ovvero la capacità di produrre risultati adeguati rispetto agli obiettivi prestabiliti e agli effetti attesi;
- efficienza e sostenibilità nel tempo, ovvero soddisfacente rapporto tra risorse assorbite per la realizzazione del progetto e risultati conseguiti per i soggetti coinvolti, anche oltre la durata del progetto;
- innovatività, ovvero la capacità di produrre soluzioni nuove o che interpretino in modo creativo soluzioni già sperimentate. Tali soluzioni possono essere sia a livello di prodotto (servizio offerto) sia di processo (ad esempio nella modalità di gestione del progetto, nella metodologia di monitoraggio e di valutazione, nell'approccio alla disseminazione dei risultati);
- riproducibilità e trasferibilità, ovvero la possibilità di replicare alcuni aspetti del modello proposto in altri contesti o applicarli alla risoluzione di altri problemi;
- adeguatezza del quadrato logico attuativo, che ha assicurato una coerenza interna (in termini di attività, risultati ed obiettivi) ed esterna (rispetto alle *policy* di riferimento);
- mainstreaming, ovvero la possibilità/potenzialità che la pratica venga adottata sia dai partner esterni o interni al progetto (*mainstreaming* orizzontale) sia a diversi livelli istituzionali a integrazione delle politiche esistenti (*mainstreaming* verticale);



Sez. Prov. di Palermo O.N.L.U.S.

- disponibilità di informazioni in forma chiara, omogenea, affidabile e sintetica.

Nello specifico saranno condotte tre tipi di indagini, la prima verterà sul test HPV-DNA da un punto vista scientifico (sensibilità e specificità), la seconda sullo “screening opportunistico” di primo livello (fattibilità e sostenibilità), infine, l’ultimo tipo di indagine verterà sulle ricadute dell’intervento sui destinatari, prestando particolare attenzione all’aspetto psicologico, culturale, sociale e relazionale. Quest’ultimo tipo di valutazione è doverosa se si tiene conto dell’importanza che ha il sostegno agli utenti nelle attività quotidiane della LILT. Una Sezione Provinciale, non può condurre un progetto di ricerca scientifico-epidemiologico senza valutare l’impatto che lo stesso ha sui destinatari da un punto di vista psicologico e sul territorio da un punto di vista sociale. Il fattore territoriale, difatti, è elemento caratterizzante delle attività di ogni singola Sezione Provinciale in quanto ne determina le modalità di realizzazione.

Indicatori dei risultati sul Test HPV-DNA

Sensibilità - capacità del test di identificare correttamente le donne HPV positive. In termini di probabilità, la sensibilità è la probabilità che una donna risulti positiva al test. La sensibilità può anche essere indicata come la proporzione di donne HPV positive che risultano positive al test.

Specificità - capacità di identificare correttamente le donne sane. In termini di probabilità, la specificità è la probabilità che una donna sana risulti negativa al test. La specificità può anche essere indicata come la proporzione di donne sane che risultano negative al test. Nelle operazioni di screening su larga scala, che coinvolgono un elevato numero di individui, la specificità del test è di grande importanza.

Indicatori dei risultati sul programma di screening di primo livello

- accettabilità da parte della popolazione del test e dei protocolli di gestione;
- adesione dei destinatari a uno screening diverso da quello con Pap test;
- adesione all’invito per classe d’età;
- adesione al re-invito ad un anno;
- motivo di non adesione al reinvito a 1 anno;
- percentuale di donne positive all’HPV;
- percentuale di donne positive al Pap-test di triage;
- percentuale di positività all’HPV nelle donne richiamate a un anno;
- percentuale di pap-test effettuati a completamento dell’iter diagnostico;
- percentuale di colposcopie effettuate a completamento dell’iter diagnostico;
- percentuale di donne sottoposte ad intervento al termine dell’iter diagnostico;
- valutazione dei costi e delle risorse assorbite e liberate dal cambiamento di test primario;
- costo del test;



Sez. Prov. di Palermo O.N.L.U.S.

- costi di altri materiali consumabili;
- impatto sull'organizzazione delle Sezioni Provinciali LILT;
- grado di competenza percepita dagli operatori riguardo le attività svolte;
- incremento delle adesioni di soci e di volontari alle associazioni coinvolte nel progetto;
- grado di soddisfazione degli operatori per l'intervento realizzato.

Indicatori dei risultati sullo sportello di ascolto HPV

- numero di utenti che hanno avuto accesso allo sportello;
- strumento attraverso il quale l'utente è venuto a conoscenza dello sportello di ascolto HPV e del progetto;
- grado di conoscenza delle donne del virus HPV e dei suoi effetti;
- valutazione dell'impatto emotivo in caso di positività al test;
- grado di conoscenza percepito dai destinatari sul virus al termine dell'intervento;
- grado di soddisfazione percepita dai destinatari riguardo l'intervento;
- cambiamenti percepiti nei destinatari riguardo le capacità comunicative e relazionali in caso di positività al virus;

Al termine delle attività di valutazione sarà redatta una relazione finale nella quale, a seguito di una rielaborazione di tutti i dati raccolti, verrà fornita un'analisi generale sui risultati conseguiti, sull'efficacia del test HPV DNA come strumento di screening di primo livello e sulla idoneità del protocollo seguito ad essere recepito dal SSN.

In fede,

Il Presidente della Sezione Provinciale
Prof. Giuseppe Palazzotto

Il Responsabile del Progetto
Prof. Giuseppe Palazzotto

Palermo, 28 Novembre 2014



Sez. Prov. di Palermo O.N.L.U.S.

BIBLIOGRAFIA

- Prof. Gianni Amunni - Il Test HPV come test di screening primario: la scelta della Regione Toscana - Prof. Gianni Amunni. (File pdf)
- GISCI- Raccomandazioni sul test HR-HPV come test di screening primario e rivisitazione del ruolo del Pap test (File pdf)
- GISCI - Utilizzo del test HPV-hr nel triage delle ASC-US, delle L-SIL in donne con più di 35 anni, nel follow-up delle donne con citologia ASC-US+ dopo un approfondimento di secondo livello negativo per CIN2+ e nel follow-up dopo trattamento delle lesioni CIN2-3: aggiornamento 2012. (File pdf)
- GISCI – La citologia di triage nei programmi di screening con HPV come test primario (File pdf)
- Paolo Giorgio Rossi - HPV test come test primario di screening: perché, come e quando? E i costi? (File pdf)
- Ministero della Salute – Gli screening oncologici vademecum (File pdf)
- E. Venturino, D. De Leonardis, S. Pontoni, E. Depetrini, S. Ardoino, V. Errigo, MC. Cirucca, A. Pastorino, L. Caliendo, M. Peresi, A. Dellachà - Analisi dei costi dello screening cervico-vaginale con test HPV nella ASL2 Savonese al fine della sostenibilità (File pdf)
- Giuseppe Merico – Programmi di screening organizzazione e logistica (File pdf)
- Paolo Barbarino - Screening e governo clinico. Caso pratico lo screening primario del cervicocarcinoma con HPV DNA – Test (File pdf)
- Maria Concetta Tuffi - Screening e governo clinico, un caso pratico (File pdf)
- <http://www.saperidoc.it/flex/cm/pages/ServeBLOB.php/L/IT/IDPagina/772>
- <https://fondazioneveronesi.it/articoli/oncologia/dopo-i-30-anni-la-prevenzione-parte-dal-test-hpv/>
- http://www.colposcopia.it/hpv-dna_e_vaccini_hpv.htm
- http://www.geneticlab.it/it/laboratorio_lists_details.php?analisi=hpv-dna-test-papilloma-virus
- http://www.albanesi.it/salute/esami/hpv_test.htm
- <http://www.epicentro.iss.it/problemi/hpv/hpv.asp>
- <http://www.epicentro.iss.it/focus/hpv/hpv.asp>
- http://www.aslromag.info/web/index.php?option=com_content&view=category&id=149&Itemid=835
- http://www.aslromag.info/web/index.php?option=com_content&view=article&id=1551:speciale-hpv-asl-roma-g-tumore-dellutero-il-test-hpv-rivoluziona-la-prevenzione&catid=149&Itemid=708
- <http://www.nccc-online.org/index.php/screening>