



Perché si cambia?

Implementazione HPV primario nello screening del cancro cervicale in Italia: aspetti generali

Presentazione Allestita da: Francesca Carozzi*, Simonetta Bisanzi*
Elena Burroni*, Anna Gillio Tos[^], Cristina Sani*

*ISPRO- Firenze

[^] AOU Città della Salute e della Scienza di Torino

Pap test e test HPV

- L'incidenza e la mortalità per carcinoma della cervice uterina nei paesi industrializzati è diminuita drasticamente negli ultimi decenni grazie alla diffusione del Pap test e dei programmi di screening su di esso basati.
- Lo screening della cervice uterina attraverso il Pap test è uno degli interventi più efficaci e costo efficaci di cui si disponga in prevenzione oncologica.
- 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 pre-invasive.

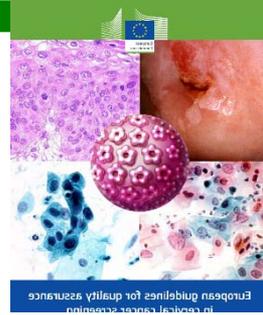


Perché si cambia

Pubblicazione report HTA Italiano 2012

Documento di Indirizzo Ministero della Salute 2013

& Linee Guida Europee 2015



- L'infezione persistente con HPV oncogeni è la condizione necessaria per l'evoluzione a carcinoma
 - 12 tipi di HPV causano virtualmente tutti i casi di cancro
- Un programma basato sulla ricerca di HPV oncogeni come test primario è più efficace dello screening con Pap-test :
 - nella individuazione di lesione precancerose di alto grado
 - protezione maggiore (60-70%) per la prevenzione del carcinoma invasivo (Lancet 2014)
- Lo screening con HPV anticipa la diagnosi di lesioni precancerose rispetto al pap test
 - maggiore probabilità di trattare lesioni precancerose prima che diventino invasive, quindi ci si attende una maggiore efficacia

A review of human carcinogens—Part B: biological agents

[Véronique Bouvard](#) , [Robert Baan](#) , [Kurt Straif](#) , [Yann Grosse](#) , [Béatrice Secretan](#) , [Fatiha El Ghissassi](#) , [Lamia Benbrahim-Tallaa](#) , [Neela Guha](#) , [Crystal Freeman](#) , [Laurent Galichet](#) , [Vincent Coglianò](#) , on behalf of the WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group

Special Report: Policy

A review of human carcinogens—Part B: biological agents

Un gruppo di 12 tipi di HPV causa virtualmente tutti i casi di carcinoma cervicale
HPV 16,18,31,33,35,39,45,51,56,58,59

the biological agents classified as "carcinogenic to humans" (Group 1) and to identify additional tumour sites in Africa. New evidence points to a role for EBV in 5–10% of gastric carcinomas in Kaposi's sarcoma and in primary effusion lymphoma—in individuals who are immunocompromised and in those who are immunocompetent.



Group	HPV types	Comments
Alpha HPV types		
1	16	Most potent HPV type, known to cause cancer at several sites
1	18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59	Sufficient evidence for cervical cancer
2A	68	Limited evidence in humans and strong mechanistic evidence for cervical cancer
2B	26, 53, 66, 67, 70, 73, 82	Limited evidence in humans for cervical cancer
2B	30, 34, 69, 85, 97	Classified by phylogenetic analogy to HPV types with sufficient or limited evidence in humans
3	6, 11	"

il termine 'test HPV' nel protocollo di screening indica un test che ricerca solo gli HPV oncogeni 12 genotipi (IARC Lancet 2009) validati in base alla sensibilità e specificità clinica trasversali, secondo le indicazioni internazionali (Meijer et al *Int J Cancer* 2009;124:516-20)

Il percorso verso il programma di screening cervicale con HPV in Italia

- 2002-4 arruolamento dello studio NTCC RCT
- 2006-8 pubblicazione dei dati di NTCC sull'arruolamento
- 2010 pubblicazione dei dati NTCC data sui primi due round di screening
- 2010 implementazione di alcuni programmi pilota che hanno utilizzato il test HPV come test di screening primario

- 2012 report HTA.
 - **HPV è più efficace e meno costoso se vengono applicati protocolli adeguati**
 - Test HPV da solo come test di screening primario
 - Triage con PAP test solo nelle donne con HPV positivo
 - Intervalli di 5 anni
 - Età di inizio dello screening con test HPV: 30-35 anni

- 2013:
 - Ministero della Salute raccomanda lo screening con HPV alle Regioni con il protocollo sopracitato
 - Decisione ufficiale di iniziare lo screening con HPV come routine in 5 Regioni: Toscana (2012), Basilicata (2013) e Piemonte (2013), Liguria (2013) Umbria (2013)

- 2015:
 - *Pubblicazione LLGGEE settembre 2015: prevede l'introduzione del test HPV di screening con un protocollo assolutamente analogo a quello riportato nel documento HTA italiano: Il protocollo applicato in Italia è più conservativo di quello delle linee guida europee.*



Report HTA



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

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

Documento Ministero Executive summary Report HTA italiano



EFFICACIA e Appropriatelyzza

Un programma con HPV primario è più efficace dello screening basato sulla citologia nel prevenire i tumori invasivi del collo dell'utero:

- Forte evidenza scientifica
- Test clinicamente validati per il DNA di HPV oncogeni
- Appropriatelyzza del protocollo di gestione delle donne rispondenti appropriato:
 - inutile invio ad approfondimenti diagnostici
 - Limitare la sovradiagnosi
 - Evitare sovratrattamento di lesioni spontaneamente regressive.

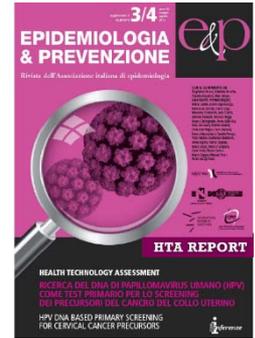
Executive summary del report HTA italiano

ELEMENTI ESSENZIALI DI UN PROTOCOLLO APPROPRIATO

- **Lo screening basato sul test HPV non deve iniziare prima dei 30-35 anni.**
- **L'intervallo di screening** nell'ambito di programmi organizzati di popolazione dopo un test HPV primario negativo **deve essere di almeno 5 anni.**
- **Le donne positive ad HPV non devono essere inviate direttamente a colposcopia**, ma è necessario utilizzare sistemi di **trriage**. Il metodo attualmente raccomandabile è basato sull'esecuzione della citologia (Pap test) nelle donne HPV positive.
- **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**



Executive summary del report HTA italiano

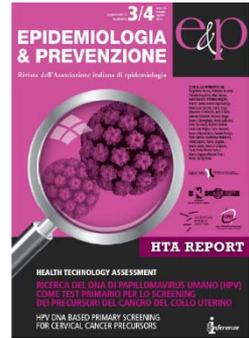


EFFICACIA ED EFFETTI INDESIDERATI

- Esiste una chiara evidenza scientifica che uno screening con test clinicamente validati per il DNA di HPV oncogeni come test di screening primario e con un protocollo appropriato è più efficace dello screening basato sulla citologia nel prevenire i tumori invasivi del collo dell'utero
- Gli effetti indesiderati risultano limitati sia in termini di inutile invio ad approfondimenti diagnostici sia di sovradiagnosi e conseguente sovratrattamento di lesioni spontaneamente regressive.

Executive summary del report HTA italiano

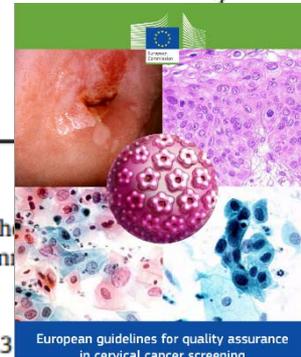
RACCOMANDAZIONI FINALI



- 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 tale scopo è essenziale una corretta **formazione e informazione** della componente sanitaria e della popolazione.

Table 1

Screening for cervical cancer with primary testing for human papillomavirus^A. Recommendations and conclusions. Supplement 1^B.



Suitability of HPV primary testing for use in cervical cancer screening programmes

- 1.1 Primary testing for oncogenic HPV^C can be used in an organized, population-based programme for cervical cancer screening (I-A) provided the recommendations in this supplement are followed (VI-A). Primary testing for oncogenic HPV outside an organized population-based programme is not recommended (see also Suppl. 2, Rec. 2.1) (VI-E).^{Sect. 1.2.1.3; 1.2.3}

Avoidance of co-testing (HPV and cytology primary testing) at any given age

- 1.2 Only one primary test (either cytology or testing for oncogenic HPV) should be used at any given age in cervical cancer screening (see also Rec. 1.3).

Age at which to start HPV primary testing in cervical cancer screening programmes

- 1.3 Routine HPV primary screening can begin at age 35 years or above (see also Rec. 1.1) (I-A).^{Sect. 1.3.2.1}
- 1.4 Routine HPV primary screening should not begin under age 30 years (I-E).^{Sect. 1.3.2.1}
- 1.5 The available evidence is insufficient to recommend for or against beginning routine HPV primary screening in the age range 30–34 years (VI).^{Sect. 1.3.2.1}

Age at which to stop HPV primary testing in cervical cancer screening programmes

- 1.6 In the absence of sufficient evidence on the optimal age at which to stop screening, HPV primary screening could stop at the upper age limit recommended for cytology primary screening (60 or 65 years), provided a woman has had a recent negative test (VI-B).^{Sect. 1.3.2.2}

Cervical screening using cytology primary testing outside the age range of HPV primary testing

- 1.7 Cervical screening based on cytology primary testing conducted outside the age range of HPV primary testing should follow the guidance provided for cytology-based screening in the second edition of the European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening, and in Supplement. 2 (see also Rec. 1.9, 1.10, 1.22 and 1.34) (VI-A).^{Sect. 1.3.2.1}

Screening interval after a negative HPV primary test

- 1.8 The screening interval for women with a negative HPV primary test result should be at least 5 years (I-A) and may be extended up to 10 years depending on the age and screening history (III-C).^{Sect. 1.3.3}

Management of women without an adequate HPV primary test result

- 1.9 Some women attending cervical cancer screening may prefer not to be tested for HPV. If a woman declines HPV primary testing, cytology can be performed (see also Rec. 1.7) (VI-C).^{Sect. 1.3.4}
- 1.10 Non-attenders and women with a technically inadequate HPV test result should be invited to have a new sample taken (VI-A); alternatively cytology testing without additional sample taking may be performed if technically feasible and preferred by the woman (see also Suppl. 2, Rec. 2.9–2.11) (VI-B).^{Sect. 1.3.4; 2.4}

Management of women after a positive HPV primary test

- 1.11 Cervical screening programmes using HPV primary testing must adopt specific policies on triage, referral and repeat testing of women with positive primary test results, taking into account the guidance in Rec. 1.12–1.31. The policies must include guidance on when women with positive HPV test results should be invited to return to routine screening. (VI-A).^{Sect. 1.3.5}
- 1.12 Screening programmes should carefully monitor management of HPV-positive women. Monitoring should include compliance of individual women with further follow-up of positive primary test results, as well as results of triage, referral, colposcopies, biopsies, and treatment of precancers (VI-A).^{Sect. 1.3.5}
- 1.13 Triage, referral and repeat testing policies (see Rec. 1.11) should be regularly reviewed and, if necessary, revised taking into account the results of monitoring (see Rec. 1.12) and the available evidence (VI-A).^{Sect. 1.3.5}

Secondary testing

• Cytology triage

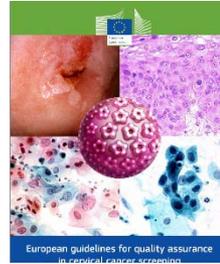
- 1.14 Women testing positive for oncogenic HPV at primary screening should be tested without delay for cervical cytology (cytology triage) (I-A).^{Sect. 1.4.1.1} The cytology test should preferably use the specimen collected during the HPV screening visit (VI-A).^{Sect. 1.4.1.1}
- 1.15 Direct referral to colposcopy of all HPV-positive women is not recommended (I-D).^{Sect. 1.4.1.1}

Recommendation 1.1:

- ✓ Il test per la ricerca di HPV oncogenici come test primario può essere utilizzato in un programma organizzato rivolto alla popolazione per lo screening del cancro del collo dell'utero (I-A)
- ✓ I test primari per l'HPV oncogenico al di fuori di un programma organizzato non sono raccomandati

Recommendation 1.2: Avoidance of co-testing (HPV and cytology primary testing) at any given age

- ✓ Only one primary test (either cytology or testing for oncogenic HPV) should be used at any given age in cervical cancer screening (II-A)



LLGG Europee: Intervallo screenig con HPV

The screening interval for women with a negative HPV primary test result should be at least 5 years (I-A) and may be extended up to 10 years depending on the age and screening history (III-C).

La raccomandazione delle LLGG italiane è più protettiva : intervallo di screening a 5 anni

ELEMENTI ESSENZIALI DI UN PROTOCOLLO APPROPRIATO

ETA' di
Inizio

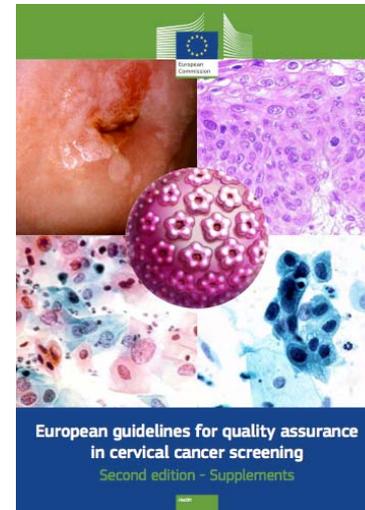
Test HPV
validati per
lo
screening

No
cotesting

Test HPV
negativo

Test HPV
Positivo

Intervallo
di
screening a
5 anni



Pap Test di
Triage

Richiamo
ad 1 anno
delle hpv
pos e cito
neg

Colposcopia
solo se Pap
test Triage
positivo



Ministero della Salute

ALLEGATO A

Piano Nazionale della Prevenzione

2014-2018

e) **Lesioni precancerose e cancerose iniziali.** Sono considerati solo i casi dei tumori per i quali c'è evidenza di efficacia degli interventi di popolazione e quindi i tumori della cervice uterina, mammella e colonretto. Considerando la riduzione della mortalità come outcome principale, i seguenti fattori di rischio sono identificabili (in base ai rispettivi modelli di malattia) come modificabili con strategie di sanità pubblica in modo più costo-efficace:

- ✓ cancro della cervice uterina: lesioni precancerose;
- ✓ cancro della mammella: tumori in stadio iniziale;
- ✓ cancro del colonretto: tumori in stadio iniziale e polipi ad alto rischio di cancerizzazione.

processo diagnostico e di cura che segue l'esecuzione del test di screening. Si basano quindi sulla organizzazione di "percorsi" e sulla integrazione delle risorse disponibili sul territorio (di ASL e/o regionale). Alla luce delle evidenze scientifiche ulteriormente prodotte a livello sia internazionale sia italiano sono identificabili due ulteriori strategie. La prima è pertinente a un migliore utilizzo delle risorse disponibili e riguarda la reingegnerizzazione della prevenzione individuale spontanea promuovendo il ri-orientamento delle persone verso i programmi di screening: tale strategia è basata sulla evidenza che la prevenzione individuale si dimostra mediamente meno efficace e più costosa che non la prevenzione di popolazione mediante i programmi di screening. La seconda ulteriore strategia riguarda i programmi di screening del cervicocarcinoma mediante l'adozione del modello basato sul test primario HPV-DNA, che si è dimostrato più costo-efficace che non quello che utilizza il pap-test come test primario; esso comporta alcune importanti modifiche, tra le quali rientrano quelle sia di tipo organizzativo (per es. centralizzazione dei laboratori di riferimento) sia della tempistica del round sia della comunicazione. Le evidenze scientifiche a supporto di questo modello sono state riassunte nel "Documento di indirizzo sull'utilizzo del test HPV_DNA come test primario per lo screening del cancro del collo dell'utero" prodotto nell'ambito delle azioni centrali del PNP 2010_12 e trasmesso alle Regioni

CONCLUSIONE IMPLEMENTAZIONE HPV IN ITALIA PROROGATA AL 2019

Toolbox: progetto ONS-GISCI 2ª versione Aprile 2019

Definizione delle condizioni operative e organizzative per la fase di avvio del progetto HPV screening primario (fase di transizione)

Le modalità di inizio del nuovo programma di screening cervicale (per classe di età e per area territoriale) devono tenere conto delle seguenti considerazioni:

- La embricazione rispetto al programma tradizionale : in particolare bisogna tenere conto che si passa da un test con intervallo triennale a un test con intervallo quinquennale
- L'impatto sull'organizzazione
- Gli aspetti logistici legati alla centralizzazione
- L'adeguamento dei sistemi informativi locali e centrali
- Le garanzie tecnico professionali da assicurare per l'esecuzione del test HPV
- L'impatto culturale e formativo relativo alla lettura del pap test come test di triage
- L'impatto comunicativo rispetto alle donne e all'insieme della comunità sanitaria
- I costi (differenziali o complessivi)
- Le necessità/opportunità di valutazione e di ricerca&sviluppo che si vogliono implementare

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 e medici di medicina generale.

L'introduzione del test HPV come test primario può avere un impatto sulla partecipazione al programma e sulla risposta all'invito?

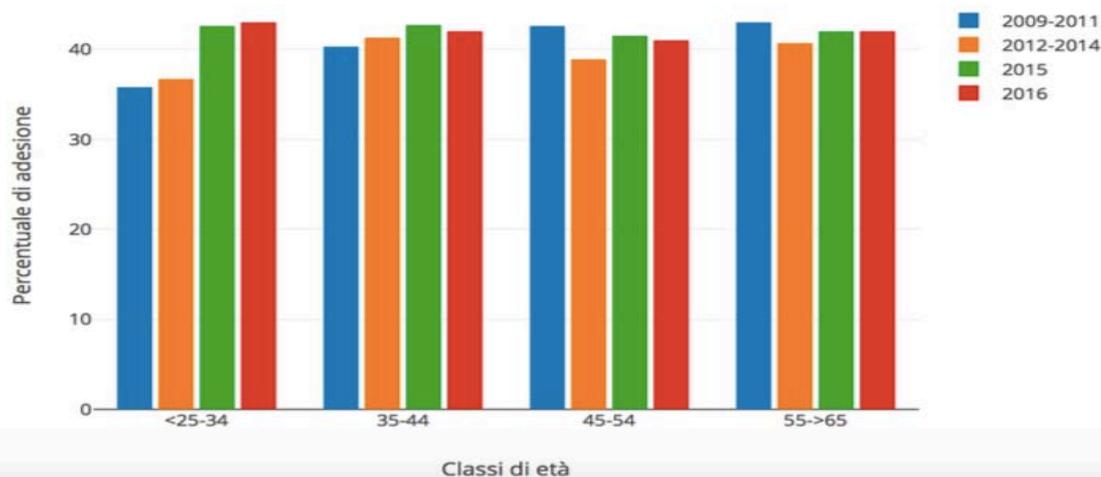
- Studi pilota e studi sulla fattibilità del test HPV come test di screening primario hanno valutato l'effetto sulla partecipazione relativamente all'offerta del test HPV in confronto al Pap test :
 - Le evidenze disponibili sono suggestive di un aumento della partecipazione indotto dalla proposta del test HPV.
 - Alcuni studi sono italiani e questo garantisce che non ci siano differenze di contesto rilevanti fra gli studi e la realtà dei programmi (Confortini 2010, Zorzi 2010)

Italia Macro-Aree

fonte survey ONS 2016 solo **35-55 aa.**

	Partecipazione PAP	Partecipazione HPV
Nord	54,3%	59,3%
Centro	40,1%	51,8%
Sud	29,1%	52,9%
Italia	44,5%	56,4%

Tabella 2 Adesione all'invito al Pap-test per fasce d'età



RACCOMANDAZIONI
SUL TEST HR-HPV
COME TEST
DI SCREENING
PRIMARIO E
RIVISITAZIONE DEL
RUOLO DEL PAP TEST

Publicato nel 2010

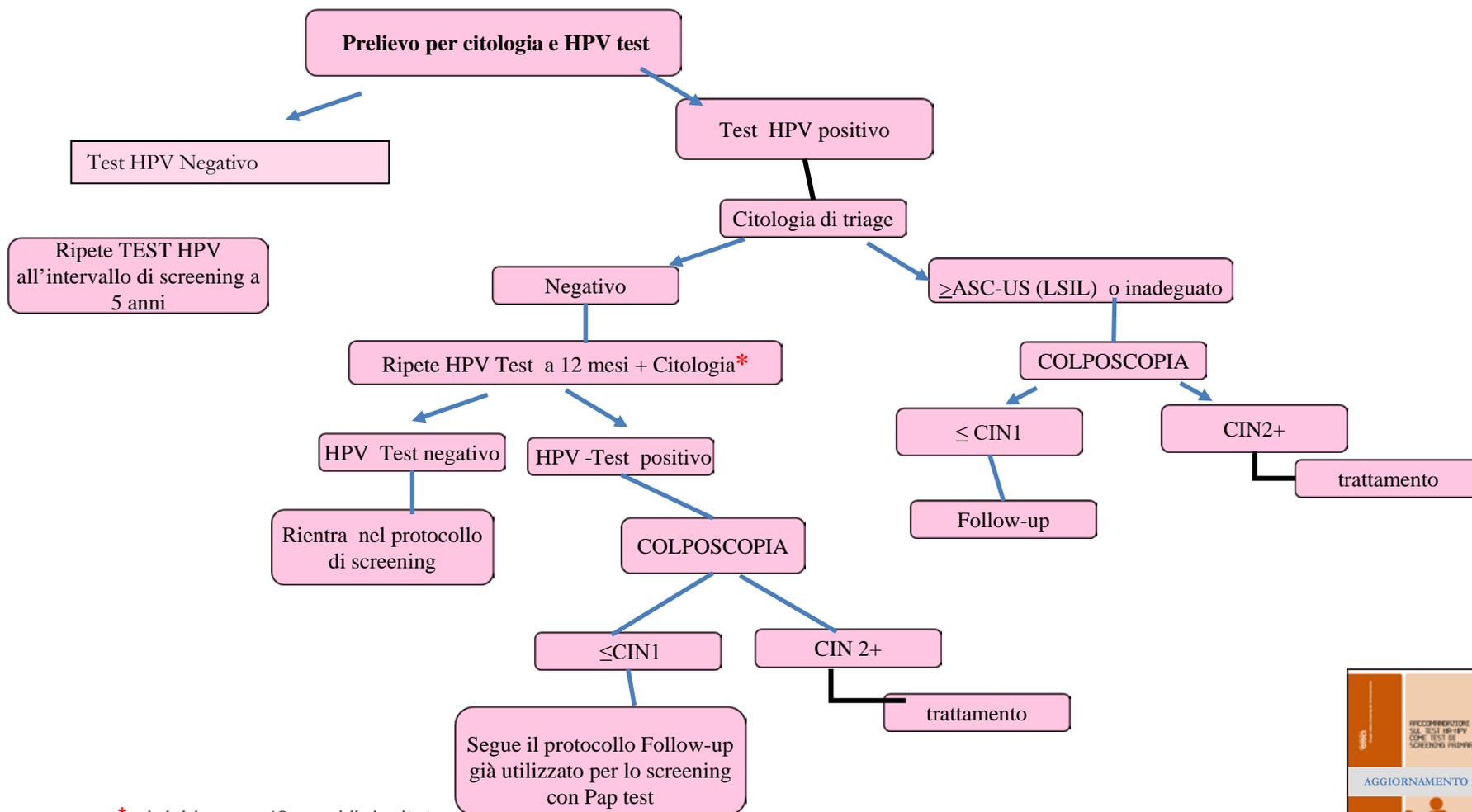


AGGIORNAMENTO 2017

RACCOMANDAZIONI
SUL TEST HR-HPV
COME TEST DI
SCREENING PRIMARIO



PROTOCOLLO SCREENING CERVICALE CON TEST HPV PRIMARIO E CITOLOGIA DI TRIAGE



* al richiamo a 12 mesi il risultato della citologia non modifica il protocollo

Adattato da Fig 1 documento Gisci





- Nello screening la ricerca di HPV DNA rappresenta **un test di rischio oncogeno**
- I test molecolari applicabili in un contesto di screening devono avere una sensibilità e una specificità clinica per lesioni di alto grado conformi alle raccomandazioni fatte dal gruppo di esperti internazionali
- Nello screening, la performance del test HPV non deve essere misurata su una maggior capacità di individuare poche copie virali (elevata sensibilità analitica) ma sulla capacità di evidenziare le infezioni da HPV clinicamente rilevanti (elevata sensibilità clinica).
- L'elenco aggiornato dei test validati è disponibile nel documento GISCI-ONS "Test HPV validati per lo screening del carcinoma della cervice uterina" (aggiornato a cadenza annuale)

~~Oltre alle caratteristiche del test, è importante tenere anche conto del grado di automazione dei sistemi analitici e preanalitici nonché del numero di esami che possono essere eseguiti giornalmente dalla strumentazione~~

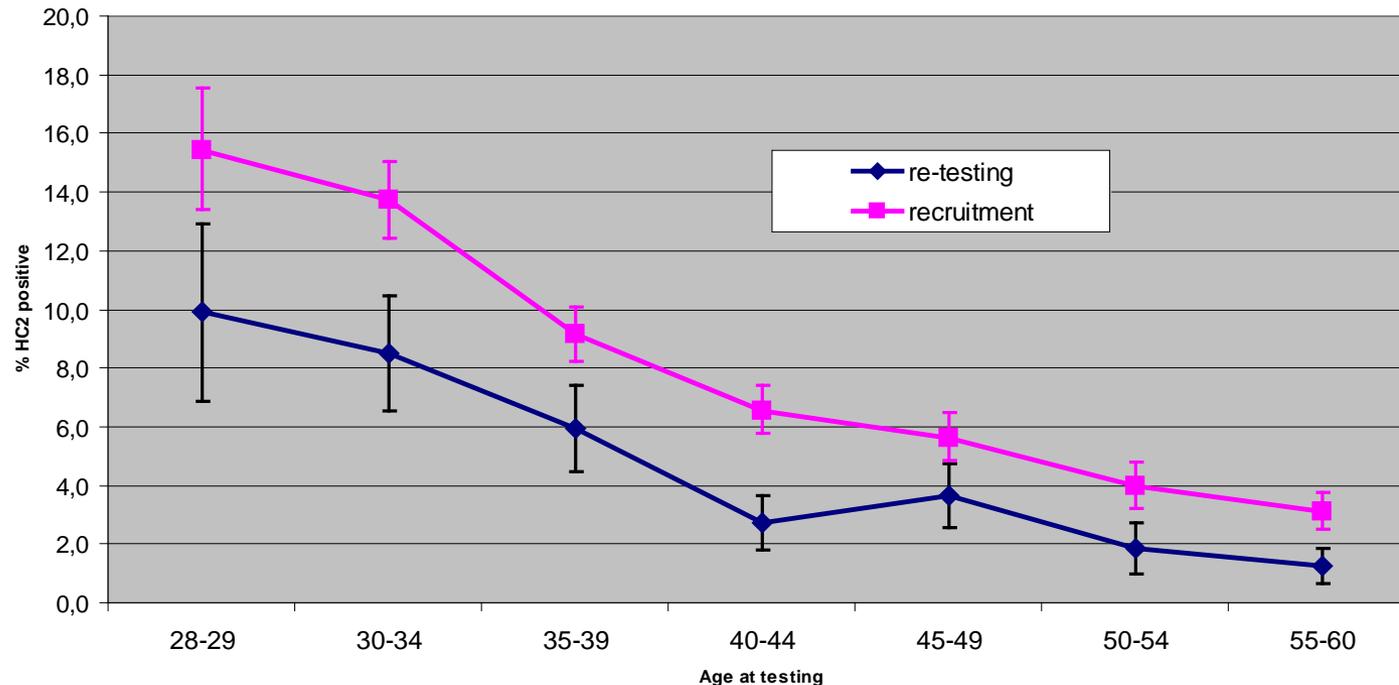
IL Test Hr-HPV nello screening cervicale

- ✓ sufficiente nel contesto di protocolli di screening testare il gruppo di HPV ad alto rischio ‘in toto’
- ✓ tipi di HPV ad alto e medio rischio Classificazione IARC 2009 16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59 (68,66)
- ✓ **cut-off di positività** adeguato agli scopi dello screening

La positività al test HPV

1° round di screening (round di prevalenza) vs 2° round

dati da studio NTCC - CAROZZI ET AL. Convegno IPV TORONTO 2010



NTCC STUDY : HPV prevalence at recruitment and at re-testing after 3 years in women who were negative at previous round. By age at testing

The proportion of women tested positive at the new round decreased with increasing age from 2.7% (95% CI 1.8-3.7) among women aged 40-44 years at recruitment and to 1.2% (95% CI 0.6-1.9) among women aged 55-60 years at recruitment



- **Le donne HPV positive non devono essere inviate direttamente in colposcopia ma devono essere utilizzati dei sistemi di triage**
- **La citologia di triage è il sistema attualmente raccomandabile per la gestione delle donne HPV positive**

La gestione dell'intervallo tra screening

- Nello screening con HPV primario si passa da una periodicità di tre anni (pap test) a una di 5 anni (per ora)
- La possibilità di variazioni del percorso per interventi esterni è piuttosto elevata. La frequenza lunga così lunga dell'intervallo è ancora insolita per il mondo degli screening oncologici e ancora di più per il mondo clinico.
- E' importante la sorveglianza, l'informazione e la formazione.

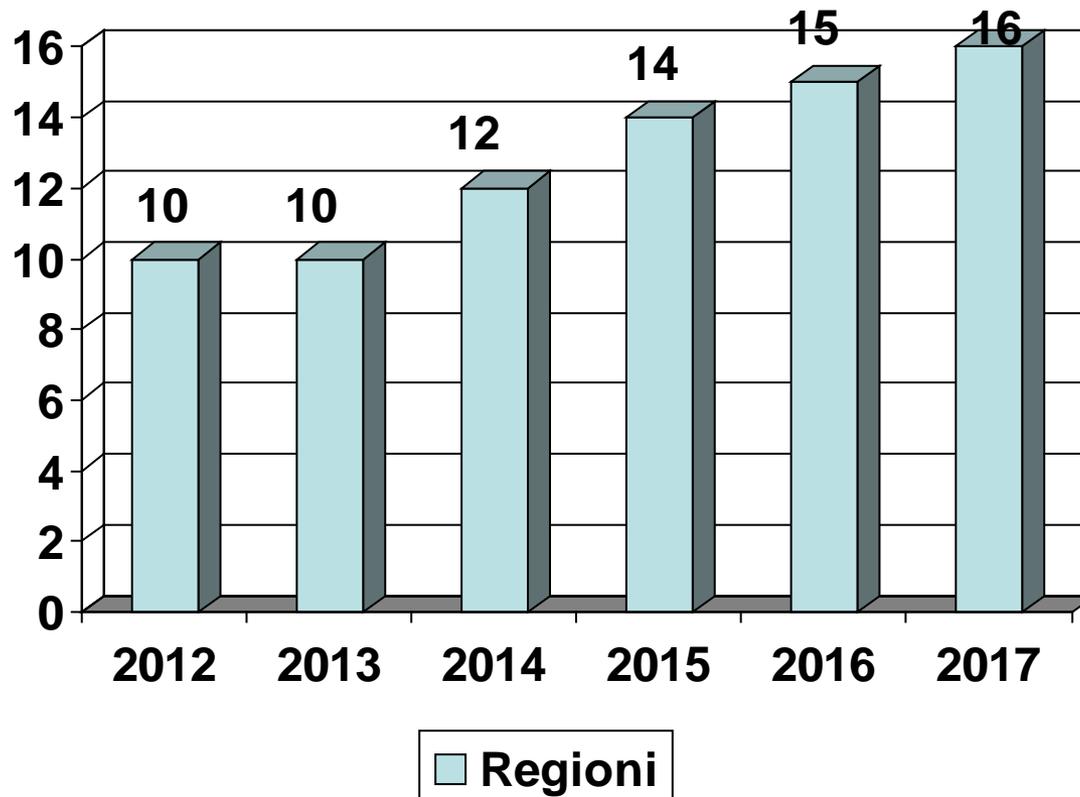


La lettera di risposta deve essere semplice e facilmente comprensibile per le donne, ma al contempo deve essere esauriente per i ginecologi e gli altri operatori degli screening e non dare adito a problematiche interpretative.

Devono essere riportati:

- i risultati di tutti i test effettuati (test HPV o test HPV e pap test di triage) ed il consiglio clinico che ne deriva
- il laboratorio in cui è stato effettuato il test HPV e il laboratorio dove è stato letto il pap test di triage
- il metodo 'validato per lo screening' utilizzato per la ricerca di HPV
- l'elenco dei tipi HPV che il metodo può individuare

Andamento del numero delle Regioni e dei programmi che hanno iniziato il passaggio a test HPV

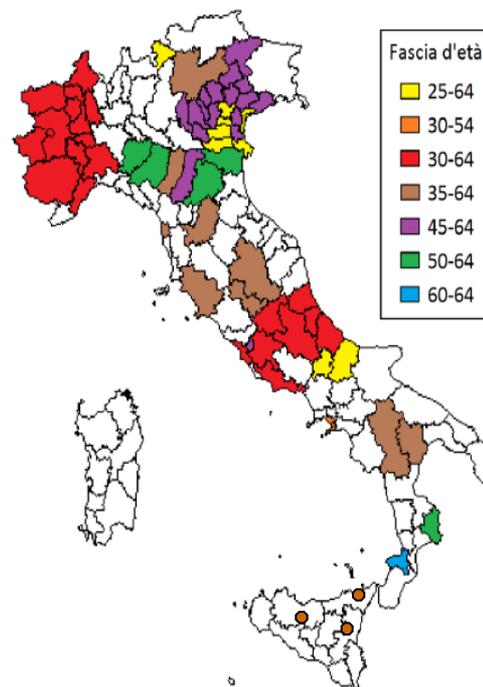


AVANZAMENTO IMPLEMENTAZIONE HPV IN ITALIA

Da Survey ONS 2017 - % di inviti al HPV sul totale inviti
A regime dovrà essere > 75%

SICILIA	0,7%
CALABRIA	1,6%
LOMBARDIA	2,7%
CAMPANIA	6,2%
LIGURIA	6,4%
TRENTO	29,2%
LAZIO	34,7%
BASILICATA	40,2%
TOSCANA	42,5%
VALLE D'AOSTA	45,5%
EMILIA ROMAGNA	54,6%
PIEMONTE	68,0%
VENETO	73,0%
MOLISE	82,8%
UMBRIA	84,3%
ABRUZZO	89,0%

ITALIA = 30,4%



Alcuni esempi dei Documenti Gisci a supporto dei programmi



BUON LAVORO