

PROGETTO PILOTA di SCREENING PRIMARIO per la prevenzione del CARCINOMA DELLA CERVICE UTERINA, attraverso l'utilizzo dell'AUTOPRELIEVO abbinato all'HPV test, in LOMBARDIA.

PREMESSE E RAZIONALE

In Lombardia, il programma di screening per il cervicocarcinoma è attivo nelle ATS di Brescia, Città Metropolitana di Milano (solo territorio di Lodi), Pavia, Val Padana e Della Montagna, prevalentemente mediante Pap-test, che permettono una copertura, relativamente allo screening organizzato, di circa un terzo dei residenti nella regione.

Negli anni recenti, le evidenze scientifiche hanno dimostrato come lo screening primario per la prevenzione dei tumori invasivi del collo dell'utero, effettuato con test clinicamente validati per la ricerca molecolare di HPV oncogeni (HPV test molecolare), seguendo le più recenti Linee Guida Europee, è più efficace dello screening basato sulla citologia (test di Papanicolau / Pap-Test) e maggiormente adatto all'utilizzo in automazione.

Nel 2015 in Lombardia si è dato inizio all'implementazione del HPV-DNA test su tutto il territorio regionale per le donne nella fascia di età 30 – 64 anni (DGR 3003/2015), secondo gli obiettivi del Piano Regionale della Prevenzione 2014-2019 per gli screening oncologici.

Sebbene il Sistema Sanitario Regionale sia stato attivamente impegnato a modificare il programma di screening secondo questo schema, non è stato ad oggi tuttavia possibile completare integralmente l'implementazione dell'HPV test anche a causa delle precauzioni adottate e delle restrizioni introdotte a causa della pandemia Covid-19.

L'emergenza sanitaria provocata dal virus Sars-CoV2 ha infatti avuto un impatto negativo su tutte le attività di prevenzione, compresi gli screening organizzati per la prevenzione del carcinoma cervicale. L'Osservatorio nazionale screening ha recentemente pubblicato un rapporto dettagliato sui primi otto mesi del 2020 dove è stato evidenziato che, rispetto allo stesso periodo del 2019, c'è stato un calo non solo degli inviti ma anche della propensione delle donne a sottoporsi ai controlli.

In particolare, si registra una riduzione del 40 % negli inviti ed un calo del 17 % della propensione alla partecipazione con una stima di 540.000 controlli in meno e circa 2.400 mancate diagnosi di lesioni precancerose (<https://www.osservatorionazionale screening.it/content/rapporto-sulla-ripartenza-degli-screening-settembre-2020>).

Non potendo stimare quanto durerà ancora lo stato di emergenza sanitaria causata dall'attuale pandemia, resta pertanto urgente individuare soluzioni idonee a recuperare la regolarità dell'esecuzione dei programmi di screening per evitare che questi ritardi si trasformino in tumori diagnosticati tardi.

Le più recenti strategie proposte, a livello internazionale, per favorire l'adesione delle donne ai programmi di screening nelle aree geografiche dove non siano ancora presenti programmi di screening organizzati, che prevedono il ricorso all'auto-prelievo, vaginale o di urina, e la ricerca molecolare di HPV oncogeni, rispondono anche all'esigenza di attuare programmi di screening nel corso dell'attuale pandemia Covid-19, rendendo più sicura la partecipazione delle donne, limitando l'accesso alle strutture sanitarie ai soli casi per i quali le strutture rappresentino una soluzione necessaria ed indispensabile (Arbyn M. et al., 2020).

Una caratteristica molto interessante dei test HPV molecolari è infatti quella di poter essere effettuati, limitatamente a test validati per questa modalità, oltre che su campioni cervicali, anche su campioni prelevati a livello vaginale o su campioni di urina, che possono essere raccolti mediante auto-prelievo (effettuato quindi dalle pazienti in autonomia, anche presso il proprio domicilio) e quindi inviati al laboratorio diagnostico secondo diverse modalità (raccolta presso le Farmacie, invio per posta, consegna ai centri di screening, etc).

Diversi studi, hanno confermato che la ricerca del virus HPV su materiale prelevato in corso di auto prelievo da parte della donna, può essere effettuata con un basso rischio di ripetizione del test per campionamento inadeguato, con risultati analoghi a quelli ottenuti mediante prelievo cervicale professionale, con un aumento dell'adesione delle donne ai programmi di screening.

In definitiva, dal punto di vista delle utenti, il test HPV con auto-prelievo presenta diversi vantaggi, tra i quali:

- la possibilità di eseguire il prelievo nella propria abitazione nel giorno e orario preferito, evitando spostamenti. e senza dover richiedere eventuali permessi lavorativi;
- la rimozione dell'eventuale imbarazzo associato all'esame di tipo ginecologico, legato anche ad aspetti socio-culturali;
- la riferita riduzione del possibile dolore rispetto al test effettuato in sede cervicale.

Dal punto di vista dell'organizzazione sanitaria, il test HPV con auto-prelievo rappresenta:

- uno strumento per incrementare l'adesione di particolari gruppi di donne (ad es: le donne non aderenti ai programmi organizzati di screening);
- un'opzione per incrementare l'offerta del test, soprattutto se ostacolata da aspetti organizzativi quali la ridotta disponibilità di personale 'prelevatore';
- la riduzione dei contatti e della circolazione degli utenti;
- la possibilità di eseguire un maggior numero di test per unità di tempo non essendoci vincoli legati alla capacità delle strutture per il prelievo (circa 15 minuti per test per operatore) ed ottimizzare le risorse sanitarie disponibili.

Sebbene, come detto, numerosi studi e meta-analisi abbiano documentato l'adeguatezza della modalità dell'auto-prelievo vaginale per i test molecolari HPV basati sull'amplificazione genica, rispetto al prelievo cervicale eseguito da personale sanitario, risulta necessario confermarne non solo l'accuratezza clinica in combinazione con i dispositivi di raccolta per l'auto-prelievo ma anche l'applicabilità in un contesto reale di screening, valutandone anche gli aspetti operativi ed organizzativi, ed in popolazioni non selezionate.

PROPOSTA DI STUDIO PILOTA

Conduzione dello screening per il carcinoma della cervice attraverso la modalità AUTOPRELIEVO, presso il proprio domicilio, mediante tampone vaginale oppure, nelle pazienti in gravidanza, mediante campione urinario.

Sede

Lo studio pilota verrà realizzato in un'ATS selezionata, includendo:

- una coorte di donne che non hanno aderito all'invito precedente
- una coorte di donne che ricevono per la prima volta l'invito

Obiettivi

Lo studio pilota, con carattere di ricerca, avrà lo scopo di:

- valutare l'adesione allo screening delle donne invitate;
- valutare nelle popolazioni target la prevalenza della positività all'HPV e dell'esito citologico/colposcopico e bioptico;
- testare gli aspetti organizzativi legati alla modalità di autoprelievo;
- valutare l'utilità dei marker virali 'genotipo' e 'carica virale' nel triage delle pazienti hrHPV positive, in alternativa al Pap-test, non attuabile in campioni ottenuti tramite 'autoprelievo';
- valutare l'epidemiologia dell'infezione da hrHPV, con relativi genotipi, particolarmente nel cluster delle donne vaccinate con i vaccini HPV.

Popolazione

Donne di età compresa tra 25 e 64 anni.

Comitato Etico

Sarà interpellato il Comitato Etico di riferimento dell'ATS per valutare la necessità di sottoporre il protocollo di studio ad approvazione. Comunque nell'ambito della consueta documentazione di informazione per la conduzione dello studio, alle donne verrà comunicata la natura 'pilota' della modalità di screening proposta ed il consenso alla partecipazione.

Numerosità

Lo studio PILOTA riguarderà una popolazione di circa 5000 donne invitate e 2500 test effettuati.

Il numero di donne da coinvolgere rappresenta una scelta ritenuta adeguata per testare gli aspetti organizzativi, per valutare la percentuale di adesione alla proposta di screening e per ottenere dati di prevalenza dell'infezione da HPV, delle classi di anormalità citologiche/colposcopiche e istologiche.

Il numero indicato è inoltre ritenuto adeguato per ottenere dati preliminari per valutare l'utilità dei marker virali 'genotipo' e 'carica virale' nel triage delle pazienti hrHPV positive.

Ricerca molecolare di "high-risk" HPV

L'analisi molecolare verrà eseguita con un test HPV validato per l'utilizzo nello screening per la prevenzione del carcinoma cervicale sia da campione cervicale, con prelievo professionale, che tramite auto-prelievo vaginale o di urina. Il test, basato su metodica multiplex di Real-time PCR, deve permettere di determinare in modo genotipo-specifico la carica virale normalizzata dei 12 genotipi di HPV oncogeni, secondo la definizione dello IARC.

Il test deve possedere la particolare caratteristica, attraverso il re-test nelle donne che risulteranno essere HPV-positive, di determinare il genotipo di "high-risk" HPV e la relativa carica virale, nell'ipotesi che questi marcatori possano essere utilizzati per il triage delle pazienti HPV positive, in luogo della citologia (Pap-test). Ciò, potenzialmente, permetterebbe di 'saltare' l'esame citologico (attualmente previsto nei casi HPV positivi con conseguente invito della paziente al prelievo professionale), mantenendo perciò, fino alla eventuale colposcopia, lo screening a livello 'domiciliare'. Un altro aspetto di ricerca interessante è rappresentato dalla possibilità che questi citati 'marcatori' (genotipo e carica virale normalizzata) possano consentire una maggiore specificità rendendo il test HPV adatto anche alle donne tra 25 e 29 anni, per le quali oggi è ancora raccomandato il Pap-test.

Poiché i dispositivi di auto-prelievo, attualmente, non consentono il triage con il Pap-test (la tipologia del prelievo per questo test è differente), le donne HPV-positive verranno invitate agli ambulatori di riferimento delle Aziende Socio-Sanitarie Territoriali per eseguire il tradizionale Pap-test che verrà letto per l'eventuale indicazione alla colposcopia. Tuttavia, poiché il test utilizzato è in grado di evidenziare sia la carica virale che il genotipo virale coinvolto, il progetto permetterà di valutare se questi parametri potrebbero essere utili anche nella fase di triage per indirizzare le pazienti alla colposcopia.

Dispositivi di Prelievo.

Il prelievo del campione da autoprelievo verrà effettuato con i seguenti dispositivi:

- Tampone vaginale
- Dispositivo per la raccolta di un campione di urina

Entrambi i dispositivi devono disporre del marchio CE per l'utilizzo in autoprelievo.

La tipologia di prelievo proposta sarà quella del tampone vaginale, con l'opzione del prelievo di urine per le donne in gravidanza. Verrà valutata l'ipotesi di offrire l'opzione del test urinario a tutte le donne.

Seguendo le istruzioni contenute, le utenti utilizzeranno quindi il dispositivo in autonomia, presso una sede idonea, per conferire poi il test ad una sede di ritiro che sarà identificata in fasi più avanzate di stesura del progetto.

Alle donne invitate ad effettuare il test HPV mediante auto-prelievo verrà comunque offerta la possibilità, qualora per qualunque ragione lo dovessero preferire, di eseguire il test di screening attraverso personale sanitario, ricevendo idonee istruzioni a riguardo.

Tempistica

Lo studio avrà una durata di dodici mesi dalla messa a punto degli aspetti organizzativi (1-2 mesi), secondo il seguente cronoprogramma.

Tabella 1. Cronoprogramma del Progetto Pilota

ATTIVITA'		TEMPO (mesi)						
Ordine	Descrizione	0	2	4	6	8	10	12
1	Messa a punto degli aspetti organizzativi	■						
2	Allestimento e distribuzione materiali		■					
3	Invio inviti alle donne			■				
4	Esecuzione e ritiro prelievo			■	■	■		
5	Esecuzione Test e refertazione			■	■	■	■	
6	Raccolta e analisi dei dati							■

PARTECIPANTI AL PROGETTO

Agenzie di Tutela della Salute (ATS)

L'ATS coinvolta si occuperà:

- della selezione delle donne da invitare allo screening della prova pilota;
- dell'invio, alle donne destinatarie del programma di screening, degli inviti alla partecipazione allo screening; da valutare le modalità del sollecito (a stesso tipo test oppure a pap test o HPV test come da protocollo in essere nell'ATS).
- del coinvolgimento di un'azienda che sarà contrattualizzata per la logistica del campione
- dell'invio alle donne aderenti dei risultati del test con l'invito, in caso di positività al test HPV, all'esecuzione del Pap-test e ancora in caso di positività a quest'ultimo, all'esecuzione della colposcopia

- dell'organizzazione per
 - l'esecuzione dei Pap-test e delle colposcopie come da punto precedente
 - l'esecuzione del prelievo vaginale per mezzo di operatore sanitario alle donne che preferissero questa modalità (offerta nella lettera d'invito)

La gestione degli inviti verrà effettuata con il gestionale già in uso presso la ATS per il programma di screening oppure con altro gestionale messo a disposizione dall'azienda responsabile della logistica.

La lettera d'invito conterrà le istruzioni sul significato del test, sulle modalità di prelievo e sugli aspetti organizzativi/logistici, oltre alle indicazioni per recarsi in Farmacia a ritirare il dispositivo di prelievo. La lettera d'invito ed il dispositivo forniranno, con modalità da definirsi, tutte le istruzioni per il prelievo e gli elementi necessari per l'identificazione del campione (etichette e codice a barre) oltre alla modulistica di valutazione della modalità di screening.

Le ATS inoltre metteranno a disposizione un numero di consultori o ambulatori, con il personale necessario, per l'esecuzione dei Pap-test e delle colposcopie e del prelievo cervicale o vaginale eseguito da operatore professionale nei casi in cui le donne preferissero questa modalità, secondo la numerosità sotto riportata.

Secondo le stime attuali, la percentuale delle donne positive al test HPV sarà compresa tra l'8% ed il 12% (la positività è solitamente più alta al primo round) del totale dei test effettuati, mentre la percentuale delle donne positive al Pap-test e quindi da inviare all'esame colposcopico, con eventuale prelievo istologico è stimata del 3%.

La stima della percentuale di adesione allo screening nello studio PIOTA è stata fatta utilizzando come riferimento quella all'invito allo screening del carcinoma del colon retto, anch'esso eseguito con modalità di autoprelievo, che nel 2018 è stata pari al 47,6%. La percentuale di adesione allo screening per il carcinoma della cervice, con esecuzione di prelievo 'professionale' in strutture sanitarie è risultato in ogni caso analogo, ovvero pari al 49,8% (GLI SCREENING ONCOLOGICI IN LOMBARDIA Report dei dati di attività 2018).

Tabella 2. Stime dei Pap-test e Colposcopie da eseguirsi ogni 2.500 donne aderenti

Donne Inviato allo screening	Donne aderenti (50%) = test HPV	Pap-test = HPV positivi (8%-12%)	Colposcopie (3% aderenti)
5.000	2.500	200-300	75

BIBLIOGRAFIA

M. Arbyn, A. Anttila, J. Jordan, G. Ronco, U. Schenck, N. Segnan, H. Wiener, A. Herbert, L. von Karsa, European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Second Edition—Summary Document. *Annals of Oncology*, 2010; 21(3): 448-458. ISSN 0923-7534,

Arbyn M, et al., Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *The Lancet Global Health*, Volume 8, Issue 2, 2020, Pages e191-e203.

Schiffman M, Clifford G, Buonaguro FM. Classification of weakly carcinogenic human papillomavirus types: addressing the limits of epidemiology at the borderline. *Infect Agent Cancer*. 2009; 4:8. Published 2009 Jun 1. doi:10.1186/1750-9378-4-8.

Mayrand MH, et al., for the Canadian Cervical Cancer Screening Trial Study Group. . Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. *N Engl J Med*. October 18, 2007;357(16):1579–1588.

Arbyn et al. Accuracy of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples: a meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2014; 15:172.

Arbyn M, Smith SB, Temin S, Sultana F, Castle P. Detecting cervical precancer and reaching underscreened women by using HPV testing on self-samples: updated meta-analyses. *BMJ*, 363 (2018).

Arbyn M, Bruni L, Kelly D, Basu P, Poljak M, Gultekin M, Bergeron C, Ritchie D, Weiderpass E. Tackling cervical cancer in Europe amidst the COVID-19 pandemic. *Lancet Public Health*. 2020 Aug;5(8): e425. doi: 10.1016/S2468-2667(20)30122-5.

Arbyn M, Depuydt C, Benoy I, Bogers J, Cuschieri K, Schmitt M, Pawlita M, Geraets D, Heard I, Gheit T, Tommasino M, Poljak M, Bonde J, Quint W. VALGENT: A protocol for clinical validation of human papillomavirus assays. *J Clin Virol*. 2016 Mar;76 Suppl 1:S14-S21. doi: 10.1016/j.jcv.2015.09.014.

M. Arbyn, E. Peeters, I. Benoy, D. Vanden Broeck, J. Bogers, P. De Sutter, G. Donders, W. Tjalma, S. Weyers, K. Cuschieri, M. Poljak, J. Bonde, C. Cocuzza, F.H. Zhao, S. Van Keer, A. Vorsters. VALHUDES: A protocol for validation of human papillomavirus assays and collection devices for HPV testing on self-samples and urine samples. *Journal of Clinical Virology*. 2018; 107:52-56.

<https://www.fondazioneveronesi.it/magazine/articoli/ginecologia/pap-test-e-hpv-test-leffetto-covid-frena-ma-non-ferma-gli-screening>