

# **Gestione sperimentale con test per la ricerca del DNA di papilloma virus umano delle donne di età inferiore ai 30 anni.**

## **Protocollo di studio.**

Guglielmo Ronco, CPO Piemonte

### **Background e razionale.**

Lo screening cervicale basato sul test per la ricerca del DNA di tipi oncogeni di papilloma virus (HPV) come test primario, di seguito indicato come “screening basato sul test HPV” è attualmente raccomandato dal Ministero della salute per le donne tra 30 e 64 anni<sup>1</sup> con intervalli di 5 anni tra test negativi. Per le donne tra 25 e 29 anni è invece raccomandato lo screening basato sulla citologia. Un’analisi combinata dei trial randomizzati europei ha dimostrato chiaramente che in tale fascia di età lo screening basato sul test HPV è in grado di ridurre ulteriormente il del 60-70% il rischio di tumore invasivo del collo uterino rispetto allo screening basato sulla citologia<sup>2</sup>. Lo stesso studio<sup>2</sup> ha dimostrato che il rischio di tumore invasivo della cervice entro 5.5 anni dopo un test HPV negativo è circa la metà del rischio di tumore invasivo della cervice entro 3.5 anni dopo una citologia negativa.

La Deliberazione della Giunta Regionale del Piemonte 23 Aprile 2013, No 21-5705 ha indicato l’introduzione del test HPV per le donne di età tra 30 e 64 anni.

Il test HPV non è attualmente raccomandato per le donne in età inferiore a 30 anni perché uno studio<sup>3</sup> (ma non altri<sup>4-5</sup>) suggerisce maggiore sopradiagnosi di neoplasie intraepiteliali cervicali di grado 3 (CIN3) e specialmente di grado 2 (CIN2) con il test HPV alle età più giovani. Una sopradiagnosi rilevante è peraltro presente anche con lo screening citologico (il 30% circa delle CIN3 progrediscono a Ca invasivo in 30 anni<sup>6</sup>), specialmente alle età più giovani.

E’ da ritenersi che l’utilizzo del test HPV come “filtro” per preselezionare le donne di 25 anni che hanno bisogno di screening fino a 30 anni, le quali verrebbero successivamente sottoposte unicamente a citologia, non implichi un aumento della sopradiagnosi. L’aumento di sopradiagnosi è, infatti, legato alle lesioni HPV positive ma citologicamente normali. E’ invece da attendere che

questo approccio, evitando un round di screening citologico, riduca il numero di test e colposcopie (quindi il disturbo per le donne ed i costi) e plausibilmente anche la sopradiagnosi. D'altro canto, dati la bassissima incidenza di tumore invasivo tra 25 e 29 anni<sup>7</sup> ed il bassissimo rischio di tumore invasivo osservato nelle donne HPV negative entro 5.5 anni<sup>2</sup>, il richiamo dopo 5 anni delle donne HPV negative, come avviene già nelle donne di età superiore, non implica una riduzione di protezione rispetto allo screening citologico attualmente in uso.

Questo approccio avrebbe anche notevoli vantaggi organizzativi in quanto evita prelievi differenziati per fascia di età. Il “protocollo di screening basato sul test HPV come test primario”, allegato A della DGR 21-5705/2013 di cui è parte sostanziale e integrante, prevede la presente gestione sperimentale delle donne di età inferiore ai 30 anni, affidandone il coordinamento all'Unità di Epidemiologia dei Tumori, CPO Piemonte.

Lo studio prevede l'arruolamento di circa 20000 donne all'interno del programma di screening in Piemonte (17000) e in Toscana (3000). In Toscana, lo studio verrà coordinato da ISPO – Istituto per lo Studio e la Prevenzione Oncologica – Firenze, S.S. Laboratorio Regionale HPV e Biologia Molecolare, S.C. Laboratorio Regionale Prevenzione Oncologica, coordinatore Francesca Carozzi, sperimentatori: Marco Zappa, Paola Mantellini, Anna Iossa, Simonetta Bisanzi, Cristina Sani.

## **Obiettivo**

Valutare se, tra le donne di età tra 25 e 29 anni, l'utilizzo del test HPV come “filtro” per preselezionare le donne di 25 anni che hanno bisogno di screening fino a 30 anni riduca il numero di test e colposcopie (quindi i costi) e la sopradiagnosi rispetto allo screening citologico triennale.

## **Popolazione, inviti, adesione ed assegnazione casuale**

Saranno eleggibili donne di 25 anni che si presentano per il prelievo al primo round di screening all'interno del programma di screening “prevenzione Serena” in Piemonte. Non sono previste esclusioni.

Saranno eligibili inoltre le donne che si presentano al secondo round di screening e che al primo round non sono state sottoposte a screening con test HPV, con l'esclusione di quelle in cui, come risultato del primo screening, sono state individuate CIN di alto grado confermate istologicamente.

Le donne riceveranno insieme alla lettera di invito allo screening un foglio informativo che comunica che verrà chiesto loro di partecipare allo studio e fornisce le informazioni relative.

Al momento della presentazione presso le unità di prelievo verrà richiesto da parte delle ostetriche, che seguiranno una formazione specifica, consenso informato scritto alla partecipazione allo studio. Le donne che hanno fornito consenso informato verranno assegnate casualmente ad uno dei due bracci dello studio.

L'assegnazione casuale verrà eseguita in modo centralizzato dal computer del CSI Piemonte al momento dell'indicazione dell'avvenuto consenso.

Sia le donne che le ostetriche saranno informate del braccio a cui la donna è stata assegnata. Le donne assegnate al braccio sperimentale potranno in qualsiasi momento richiedere di ritornare alla gestione convenzionale.

## **Procedure**

### *A) Gestione convenzionale.*

Le donne verranno invitate a 25 e 28 anni e gestite secondo il protocollo attualmente valido per la citologia, cioè:

- verrà eseguito prelievo citologico
- se la citologia sarà ASC-US o più grave la donna verrà inviata a colposcopia
- se la citologia sarà inferiore ad ASC-US le donne reclutate a 25 anni verranno invitate ad eseguire nuova citologia all'età di 28 anni. In tale occasione verrà inviata a colposcopia se la citologia è ASC-US o più grave. Le donne reclutate a 28 anni con citologia <ASC-US verranno inviate a nuovo round a 30 anni.

### *B) Gestione sperimentale.*

Alle donne verrà fatto un prelievo di cellule cervicali per test HPV e citologia che verrà trasferito in mezzo di trasporto per citologia in fase liquida.

In Piemonte le donne verranno testate per HPV con il test Hybrid Capture 2, che ricerca la presenza di almeno uno dei 12 tipi classificati come oncogeni (16,18,31,33,35,39,45,51,52, 56,58,59) e del

tipo 68, classificato come probabilmente oncogeno<sup>8</sup>. Verranno considerate positive le donne con Relative Light Units (RLU)  $\geq 1$  come raccomandato dal produttore.

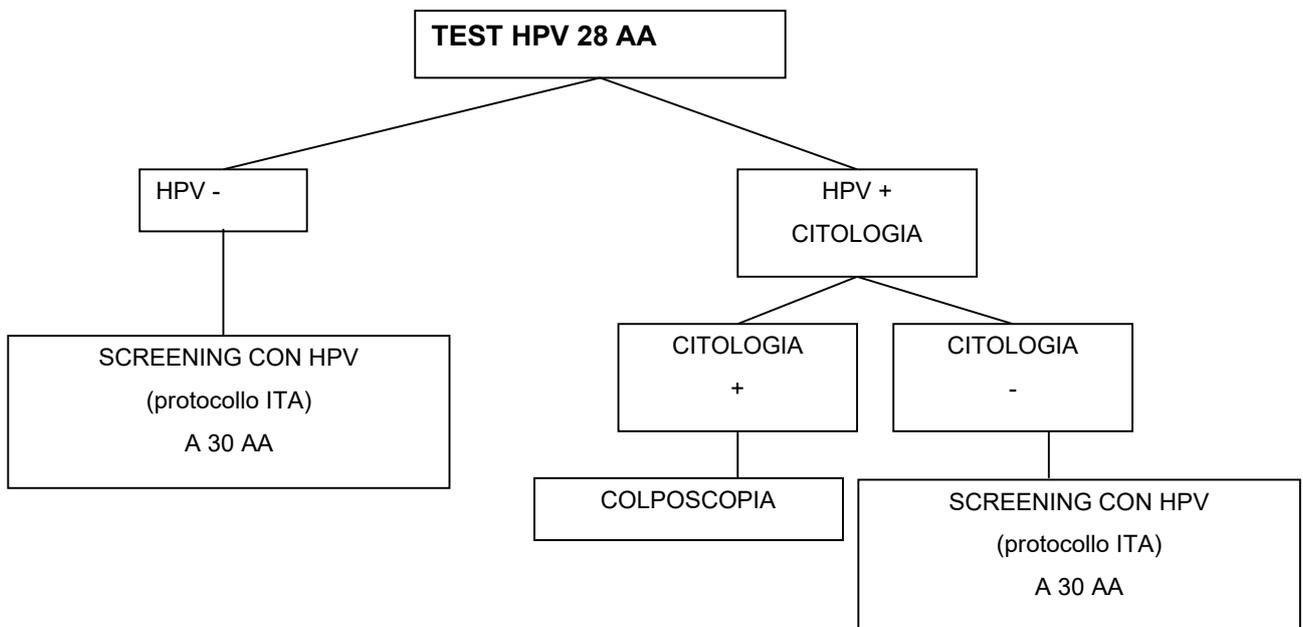
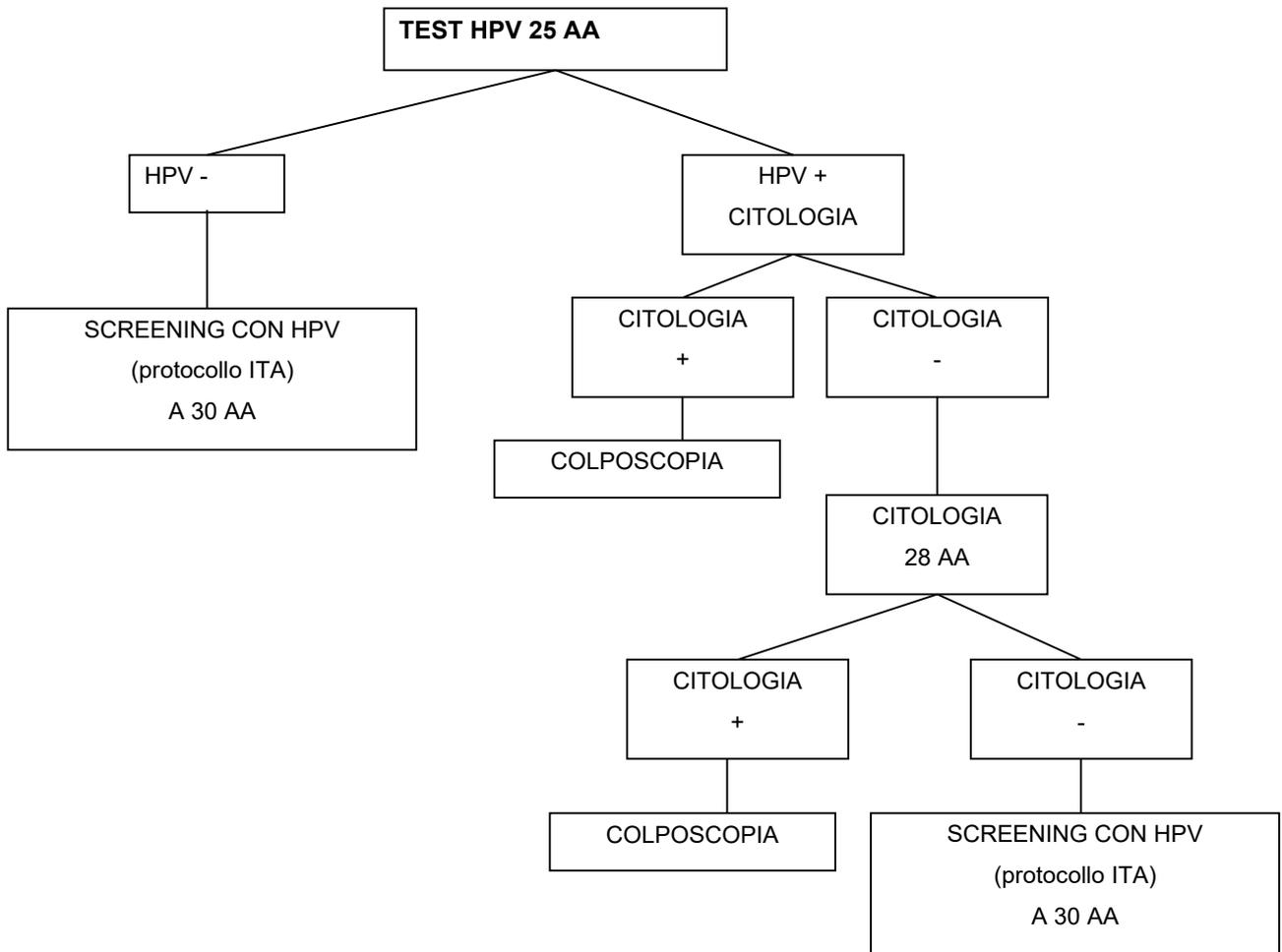
Il centro di Firenze effettuerà il test HPV con il sistema analitico in uso in Regione Toscana, Cobas® 4800 HPV Test Roche Diagnostics. Il test determina 14 tipi di HPV ad alto rischio, più precisamente in modo specifico i tipi HPV16 e HPV18 e contestualmente altri tipi ad alto rischio (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 e 68) a livelli di infezione clinicamente rilevanti.

Alle sole donne HPV positive verrà colorata e letta la citologia. Queste donne verranno gestite in base al solo risultato citologico come le donne assegnate al braccio convenzionale. Non verrà effettuata ripetizione ad un anno del test HPV per le donne con citologia normale. Le donne reclutate a 25 anni con test HPV positivo ma citologia normale verranno inviate ad eseguire nuova citologia all'età di 28 anni. In tale occasione verranno inviate in colposcopia se la citologia è ASC-US o più grave. Le donne reclutate a 28 anni con test HPV positivo ma citologia normale verranno inviate a nuovo round a 30 anni.

Se l'analisi effettuata dopo il primo anno di reclutamento non mostrerà una riduzione significativa del tasso di individuazione di neoplasie cervicali intraepiteliali di grado 2 o più elevato (CIN2+) nel braccio sperimentale rispetto al convenzionale, le donne con test HPV negativo verranno inviate per un nuovo round di screening a 30 anni.

All'età di 30 anni tutte le donne di entrambe le gestioni verranno inviate a effettuare screening con HPV secondo il protocollo in vigore nella Regione Piemonte per le donne di età 30-64 anni e, a Firenze dove il programma di screening regionale prevede il Pap-Test, le donne effettueranno il test HPV avendo firmato il consenso informato.

Flow chart gestione sperimentale.



## **Raccolta dei dati.**

I dati relativi ad anamnesi, risultato dei test e raccomandazione successiva, esecuzione di ripetizioni ed esami di approfondimento e loro esito e raccomandazione e trattamenti eseguiti all'interno del programma "Prevenzione Serena" sono regolarmente registrati dal sistema informativo del programma stesso e verranno utilizzati per l'analisi.

## **Analisi statistica dei dati e potenza dello studio.**

L'analisi verrà effettuata dal CPO Piemonte. I due bracci di studio verranno paragonati per gli indicatori riportati di seguito. Per ogni indicatore è specificata la potenza con la dimensione sopraindicata (20000 donne).

- a) detection rate di CIN2+ determinate istologicamente al round di screening di entrata. Se essa non sarà inferiore nel braccio sperimentale si dimostrerà la sicurezza della stessa (potenza >80% per una differenza del 20% assumendo DR di 0.6% nel braccio convenzionale).
- b) detection rate di CIN2+ determinate istologicamente a 30 anni. Se essa non sarà superiore nel braccio sperimentale ciò confermerà la sua sicurezza.
- c) invio cumulativo a colposcopia dal reclutamento a 30 anni (incluso lo screening a 28 anni se fatto). Potenza >90% per una riduzione del 20% nel gruppo a gestione sperimentale assumendo il 9% di invio cumulativo nel convenzionale.
- d) detection rate cumulativa di CIN2+ dal reclutamento a 30 anni. Una riduzione nel braccio sperimentale dimostrerebbe una ridotta sopradiagnosi (Potenza 80% per una riduzione del 30% nel gruppo a gestione sperimentale assumendo 1.5% nel gruppo a gestione convenzionale).

## **Bibliografia**

- 1) Ministero della Salute. Piano nazionale della Prevenzione 2010-2012. Documento di indirizzo sull'utilizzo di HPV DNA come test primario per lo screening del cancro del collo dell'utero.
- 2) Ronco G, Dillner J, Elfström KM et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet*. 2014; 383 (9916):524-32.
- 3) Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F et al. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010;11:249-257.
- 4) Rijkaart DC, Berkhof J, Rozendaal L, et al. Human papillomavirus testing for the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer: final results of the POBASCAM randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012;13:78-88.
- 5) Naucler P, Ryd W, Tornberg S, et al. Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007 Oct 18;357(16):1589-97.
- 6) McCredie MR, Sharples KJ, Paul C, Baranyai J, Medley G, Jones RW, Skegg DC. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2008. 9:425-34.
- 7) AIRTUM ITACAN: Cancer in Italy, Version 2.0. Italian Association of Cancer Registries Available from URL: <http://www.registri-tumori.it> Apr 15, 2014].
- 8) Bouvard VA, Baan RA, Straif KA, et al. WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. A review of human carcinogens-Part B: biological agents. *Lancet Oncol* 2009;10:321-2.