

Screening cervicovaginale con test HPV-DNA primario nella ASL 2 savonese: uno studio di popolazione

Cervical cancer screening with primary HPV-DNA test in the Local Health Authority 2 of Savona (Liguria Region, Northern Italy): a population-based study

Elisabetta Depetrini,¹ Luigina Ada Bonelli,² Silvia Ardoino,¹ Maria Cristina Cirucca,¹ Renzo Contin,³ Damiana De Leonardis,¹ Veronica Errigo,¹ Andrea Lugani,³ Alessandra Franco,⁴ Alessandra Pastorino,¹ Giuliano Carrozzi,⁵ Ezio Venturino¹

¹ SC anatomia patologica, ASL 2 savonese, Savona

² IRCCS azienda ospedaliera universitaria San Martino – IST, Genova

³ Dipartimento cure primarie e attività distrettuali, ASL 2 savonese, Savona

⁴ Segreteria organizzativa screening oncologici, ASL 2 savonese, Savona

⁵ Dipartimento di sanità pubblica, AUSL Modena

Corrispondenza: Elisabetta Depetrini; elisabetta.depitrini84@gmail.com

RIASSUNTO

OBIETTIVI: descrivere la *performance* e l'impatto sulla copertura della popolazione di un programma di screening organizzato che impiega il test per il Papillomavirus (HPV-DNA) primario in un'area in cui non è mai stato attivato un programma di screening organizzato con Pap test.

DISEGNO: studio di popolazione.

SETTING E PARTECIPANTI: programma di screening organizzato indirizzato alle donne di età 30-64 anni residenti nella provincia di Savona.

PRINCIPALI MISURE DI OUTCOME: copertura della popolazione target con Pap test e con test HPV-DNA, tasso di adesione all'invito, positività dell'HPV-DNA, proporzione di Pap test positivi (cellule squamose di significato incerto o più severo, ASC-US+), tasso di invito in colposcopia, valore predittivo positivo (VPP) della citologia di triage per neoplasia intraepiteliale di grado 2 o più severa (CIN2+), *detection rate* di CIN2+. Per la copertura sono stati analizzati i *trend* destagionalizzati della sorveglianza PASSI dal 2008 al 2014. Per la *performance* sono stati usati i dati del sistema informativo screening.

RISULTATI: dal dicembre 2011 al dicembre 2014 sono state invitate a sottoporsi a screening 48.852 donne, di cui 22.991 hanno aderito (48,4%). Ulteriori 968 donne hanno partecipato su base spontanea (totale donne testate: 23.959). L'HPV-DNA è risultato positivo in 2.000 donne (8,4%); la citologia di triage ha dato esito ASC-US+ per 968 donne (48,4%). L'adesione all'invito a ripetere il test HPV-DNA a 12 mesi delle donne con HPV-DNA positivo e citologia negativa è stata del 79,3% e la positività al test è risultata del 60,4%. Complessivamente sono state invitate a colposcopia 1.322 donne (5,5%) e 1.221 l'hanno eseguita. La *detection rate* complessiva per CIN2+ è stata pari al 6,2/1.000. Dal 2011 al 2014 i Pap test spontanei letti dall'anatomia patologica sono passati da 7.461/anno a 2.491/anno; la copertura del test ha registrato un *trend* positivo e si assesta negli ultimi anni all'83%, di cui il 43% è composto da test HPV-DNA.

CONCLUSIONI: l'adesione all'invito allo screening è stata soddisfacente in confronto alle precedenti esperienze avvenute in Liguria. Gli indicatori di *performance* confermano quanto osservato in altre esperienze italiane.

Parole chiave: screening cervicovaginale, test HPV-DNA, Papillomavirus umano

ABSTRACT

OBJECTIVES: to describe the performance and the impact on the population coverage of a population-based organised screening programme with primary HPV-DNA test.

DESIGN: population-based cohort study.

SETTING AND PARTICIPANTS: organised screening programme for women aged 30-64 years.

MAIN OUTCOME MEASURES: coverage of the target population with Pap test and HPV-DNA test, compliance to invitation, positivity at HPV-DNA testing, proportion of positive Pap test (squamous cells of undetermined significance or more severe, ASC-US+), referral for colposcopy, positive predictive value (PPV) of the cytology triage for grade-2 or more severe intraepithelial neoplasia (CIN2+), detection rate of CIN2+. Regarding coverage, seasonally adjusted trends of the PASSI surveillance from 2008 to 2014 were analysed. To evaluate performance, data of the information screening system were used.

RESULTS: from December 2011 to December 2014, 48,852 women were invited for screening and 22,991 participated (48.4%); in addition, 968 women spontaneously participated in the programme, achieving a total of 23,959 screened women. The HPV test resulted positive for 2,000 women (8.4%). After triage 1,049 women were referred for colposcopy because of ASC-US+ (No. 968) or inadequate result (No. 81). The compliance at 12 months retesting among women with positive HPV test and negative triage was 79.3%, and the HPV positive rate was 60.4%. In the whole, 1,322 women were referred for colposcopy (5.5%) and 1,221 were actually tested. The overall detection rate for CIN2+ was 6.2/1,000. From 2011 to 2014, spontaneous Pap tests passed from 7,461/year to 2,491/year; the test coverage achieved a positive trend and it settles in recent years to 83%, including 43% of HPV-DNA.

CONCLUSIONS: compliance to screening of invited women was satisfactory compared to previous experiences in Liguria Region (Northern Italy). Performance indicators confirm what was observed in other Italian experiences.

Keywords: cervical cancer screening, HPV-DNA test, Human Papillomavirus

Cosa si sapeva già

- Il test HPV come test primario nello screening cervicovaginale è stato oggetto di vari studi.
- Nella prevenzione dei tumori della cervice uterina è più efficace uno screening condotto con test clinicamente validati e con un protocollo appropriato in confronto a uno screening basato sulla citologia.
- Ciò ha portato alla revisione delle raccomandazioni italiane ed europee e al graduale passaggio dallo screening con Pap test a quello con test HPV.

Cosa si aggiunge di nuovo

- Il progetto nato in assenza di programma di screening organizzato ha consentito l'avvio dello screening nella provincia di Savona permettendo di reclutare un elevato numero di donne senza introdurre risorse aggiuntive.
- Parallelamente sono diminuiti i Pap test opportunistici rendendo disponibili risorse da impegnare nel progetto.
- Nel 2014, la Regione Liguria ha deliberato l'estensione del programma all'intera regione assegnando alla ASL 2 savonese il ruolo di centro unico regionale sia per il test HPV sia per la lettura dei Pap test di triage.

INTRODUZIONE

Numerosi studi (revisione sistematica per accuratezza)¹⁻⁷ hanno dimostrato che il test per l'identificazione del DNA di tipi virali ad alto rischio di Papillomavirus umano (HPV-DNA) è più sensibile del Pap test nell'identificare lesioni CIN2+ (CIN: neoplasia intraepiteliale cervicale), ma meno specifico. La specificità è penalizzata soprattutto nelle donne giovani nelle quali l'infezione da ceppi virali HPV ad alto rischio è più frequente,⁸ ma ha un elevato tasso di regressione spontanea. Ciò può portare a sovra-diagnosi e sovratrattamento di lesioni che sarebbero spontaneamente regredite e che con il Pap test non sarebbero state identificate.^{4,9} Per questo motivo l'utilizzo del test HPV è raccomandato a partire dai 30-35 anni, quando può aumentare la *detection rate* (DR) di lesioni CIN2+ e, con adeguato triage, diminuire in maniera significativa l'indicazione alla colposcopia,^{1,2,6} mantenendo la maggiore efficacia nel prevenire i cancri invasivi rispetto al Pap test. Nella pratica corrente il 50-60% delle donne con test HPV-DNA positivo non presenta alterazioni citologiche al Pap test di triage.¹⁰ Per queste donne è raccomandato il *retesting* a distanza di 12 mesi, ma l'adesione all'invito a un anno può essere un punto critico. Nelle precedenti esperienze italiane essa variava dal 53%¹¹ all'84%.¹²

Inoltre, nella pratica corrente la lettura dei Pap test di triage non avviene in cieco, come è accaduto in quasi tutti i trial. Ciò può influenzare il lettore modificando sensibilità e specificità della lettura citologica. Se il lettore dovesse essere spinto a sovrainterpretare i quadri morfologici, diminuendo

la sua specificità, l'impatto sul carico di colposcopie potrebbe essere significativamente diverso da quello ipotizzato facendo proiezioni a partire dai dati dei trial. Questo implica la necessità di adeguata formazione del personale coinvolto e, per quanto possibile in relazione alla situazione logistica, la centralizzazione della lettura della citologia di triage. Infine, l'intervallo triennale tra due test adottato per il Pap test non è raccomandato quando si usa il test HPV per lo screening primario, in quanto determina un aumento del numero di colposcopie e trattamenti non necessari senza avere impatto significativo sull'incidenza cumulativa di lesioni CIN2+. L'intervallo raccomandato è di almeno 5 anni¹³ e i risultati di due grandi analisi *pooled* di studi (di coorte e trial) europei^{2,5} suggeriscono la possibilità di dilazionare fino a 6 anni il *rescreening* per le donne con test negativo.

In Liguria lo screening organizzato per il tumore della cervice uterina mediante Pap test è stato avviato solo nel 2009, si sta sviluppando a macchia di leopardo e, fino ad ora, ha ottenuto livelli di adesione assolutamente insoddisfacenti. Il Piano nazionale della prevenzione 2010-2012 prevedeva l'introduzione di studi di fattibilità con nuove tecnologie e nell'Azienda sanitaria locale 2 della provincia di Savona (ASL 2 savonese) è stato programmato uno studio di fattibilità per l'impiego del test HPV primario con triage citologico nei casi positivi al test, secondo il protocollo previsto dalle raccomandazioni nazionali.^{13,14}

L'obiettivo del presente lavoro è di valutare l'impatto sulla copertura di screening e sul ricorso al Pap test spontaneo e descrivere la *performance* di un programma di screening organizzato che impiega il test HPV primario in un'area in cui non è mai stato attivato un programma di screening organizzato con Pap test. Il periodo di riferimento è il triennio dicembre 2011-dicembre 2014.

MATERIALI E METODI

SETTING

Lo screening del cervicocarcinoma mediante test HPV primario è stato introdotto nella ASL 2 savonese nel dicembre 2011. Il progetto nasce come studio pilota in assenza di un programma di screening organizzato per il cervicocarcinoma mediante Pap test. La ASL corrisponde al territorio della provincia di Savona e conta 282.000 abitanti.

POPOLAZIONE BERSAGLIO

In accordo con le raccomandazioni del *report* HTA,¹³ sono invitate a eseguire il test HPV come test primario di screening le donne appartenenti alla classe d'età 30-64 anni residenti nel territorio della ASL 2 savonese (circa 73.000). L'intervallo di *rescreening* per le donne con test negativo è di 5 anni. Nella prima fase del programma sono state invitate le donne di età compresa tra i 40 e i 49.

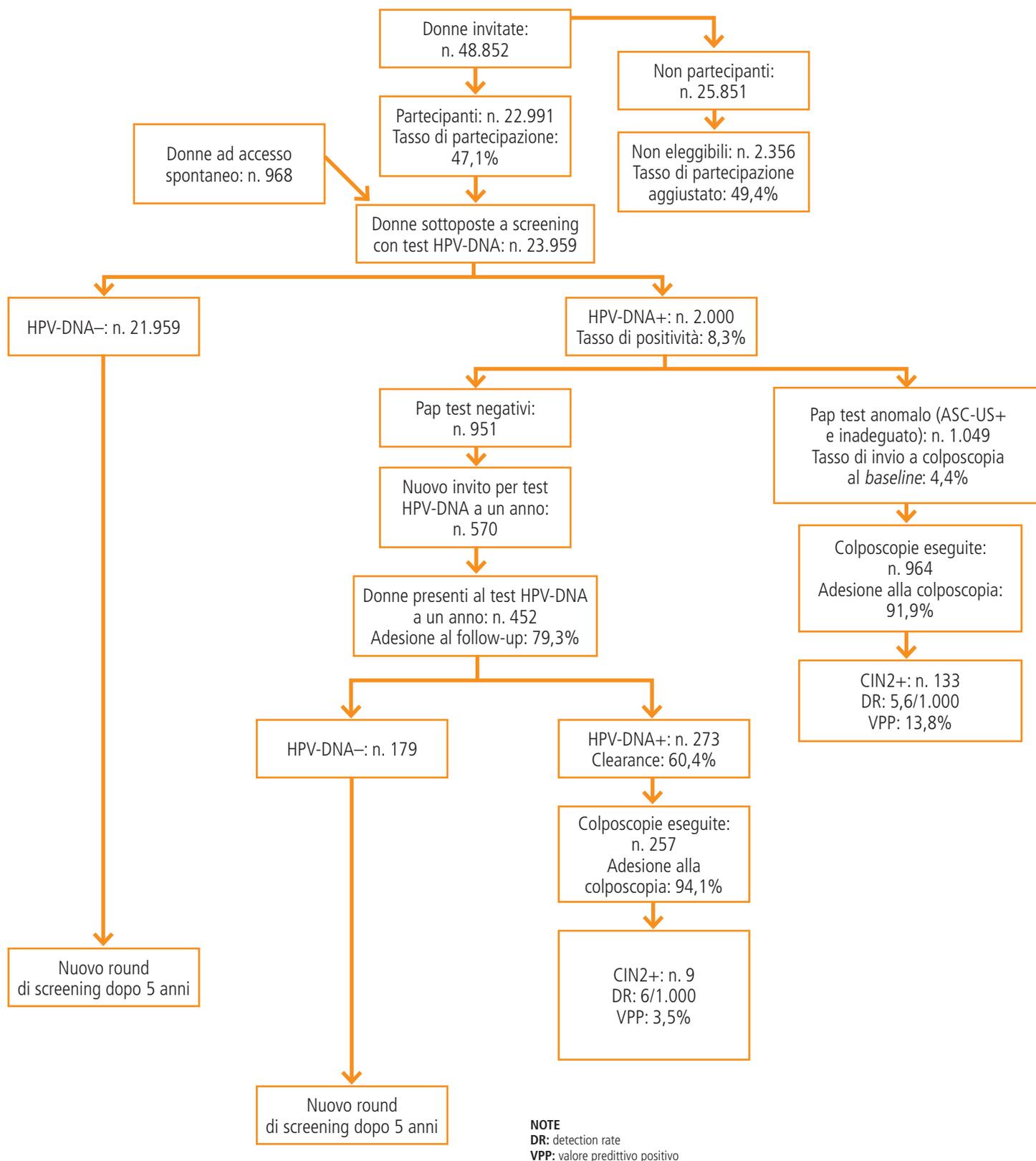


Figura 1. Flowchart del percorso di screening con risultati e principali indicatori.
 Figure 1. Screening flowchart: results and main performance indicators.

PROTOCOLLO D'INTERVENTO

Non sono stati adottati criteri di esclusione dall'invito a screening. L'invito a partecipare al progetto avviene mediante lettera con appuntamento prefissato per eseguire il prelievo cervicovaginale nel centro screening più vicino alla residenza della donna. Viene offerta la possibilità di modificare l'appuntamento mediante contatto telefonico con la segreteria organizzativa. Alla lettera di invito è allegato un pieghevole che illustra gli obiettivi del programma e le principali caratteristiche dello screening mediante test HPV primario e fornisce alle donne le informazioni necessarie per un'adesione consapevole all'iniziativa. Le donne non aderenti all'invito non ricevono una lettera di sollecito. I centri di screening per il prelievo cervicovaginale sono collocati presso gli ambulatori di 7 sedi consultoriali distribuite omogeneamente sul territorio provinciale e presso un ambulatorio ospedaliero (Ospedale di Albenga). Il prelievo viene effettuato da un'ostetrica che fornisce alla donna le informazioni necessarie sul test e raccoglie il consenso informato. Per l'esecuzione del test HPV e della citologia convenzionale viene eseguito un doppio prelievo: prima viene prelevato uno striscio che viene fissato su un vetrino per la citologia convenzionale (da colorare e leggere solo nel caso di test HPV positivo), successivamente viene effettuato un prelievo in *standard transport medium* per il test HPV-DNA. Il prelievo per la citologia convenzionale prevede l'utilizzo dei tradizionali spatola e *cytobrush*, mentre per il campione per eseguire il test HPV viene utilizzato un kit apposito fornito dalla ditta che produce il sistema per lo sviluppo del test. Entrambi i campioni sono inviati alla SC di anatomia patologica dell'Ospedale S. Paolo di Savona dove viene eseguito il test HPV. L'esito negativo del test HPV viene comunicato alla donna mediante lettera con la quale le si comunica anche che sarà nuovamente invitata a eseguire il test HPV dopo 5 anni. In caso di positività del test HPV viene effettuato il triage con Pap test. I Pap test di triage vengono letti presso la stessa struttura che effettua il test HPV e il citotettore è a conoscenza dell'esito del test. Per l'interpretazione citologica è utilizzata la classificazione del sistema Bethesda 2001.¹⁵ È considerato positivo un Pap test con esito «cellule squamose atipiche di significato incerto» (*atypical squamous cells of undetermined significance*) o peggiore (ASC-US+). Tutti i Pap test risultati positivi alla prima lettura sono sottoposti a una riletture collegiale (citotettori e patologi) per la conferma della diagnosi. Le donne il cui Pap test è risultato negativo ricevono comunicazione dell'esito tramite lettera con l'indicazione a ripetere il test HPV dopo un anno. Le donne con esito ASC-US+ o con campione insoddisfacente per la valutazione citologica (inadeguato), in accordo con le raccomandazioni del GISCI,¹⁴ vengono indirizzate a colposcopia.

La positività dei due test viene comunicata alla donna telefonicamente e contestualmente viene fissato un appuntamento per eseguire una colposcopia. Per le donne che non aderiscono all'invito a eseguire colposcopia è previsto un sollecito telefonico. La colposcopia può essere eseguita presso la SC di ginecologia di due centri ospedalieri, l'Ospedale di Savona e l'Ospedale di Albenga, e quattro ambulatori consultoriali; l'assegnazione viene fatta sulla base della lista di attesa e alla situazione logistica. Le biopsie eseguite in corso di colposcopia sono inviate all'Anatomia patologica dell'Ospedale S. Paolo di Savona, il cui archivio conserva i vetrini del Pap test di triage. In caso di discordanza tra esito dell'istologia e quello del Pap test di triage viene effettuata una riletture collegiale del Pap test al solo scopo di *training* dei citotettori. Per la ricerca dei ceppi di DNA ad alto rischio del Papillomavirus umano viene utilizzato il test Hybrid Capture 2 – HPV DNA HR TEST (HC2), con sistema automatico RCS Qiagen. Il *cut-off* utilizzato è 1 pg/ml, corrispondente a 5.000 copie di HPV ad alto rischio (HR-HPV) per test; i test con valore *borderline* (unità di luce – RLU 0,90-0,99) vengono ripetuti nella seduta successiva per confermare il risultato. Sono stati ripetuti 37 casi, di cui 6 sono risultati positivi e 31 negativi. Dei 6 casi con HR-HPV ripetuto e risultato positivo, 3 sono negativizzati nell'arco di due anni e gli altri 3 sono in attesa di ulteriore controllo. Vengono poi eseguiti controlli di qualità interni mediante utilizzo di un controllo positivo e un controllo negativo derivante da un *pool* di test HPV già validati con successiva costruzione di carte di controllo. Inoltre, la struttura partecipa al Programma di valutazione esterna di qualità (DICOCARE™), che prevede l'analisi di campioni sconosciuti da effettuare 4 volte all'anno.

ANALISI E MISURE DI OUTCOME

La sorveglianza PASSI¹⁶ raccoglie informazioni tramite interviste telefoniche sullo stato di salute, sui fattori di rischio comportamentale, sull'uso dei servizi sanitari preventivi e sull'impatto degli interventi del servizio sanitario. L'ASL di Savona nel periodo 2008-2014 ha effettuato 1.881 interviste, di cui 703 in donne di età compresa nel target dello screening con test HPV-DNA.

Dai dati PASSI del periodo 2008-2014 della provincia di Savona sono state calcolate:

- la copertura globale di un test preventivo nelle donne 30-64enni (Pap test nei precedenti 3 anni o test HPV-DNA nei precedenti 5 anni);
- la proporzione di ricorso ai singoli test;
- la percentuale di donne che ha effettuato i test all'interno del programma di screening o di altre offerte gratuite della ASL e la percentuale che li ha eseguiti al di fuori del programma avendo pagato un ticket o l'intero costo.

Per tutte queste proporzioni sono stati calcolati trend de-

stagionalizzati mediante l'analisi delle serie storiche, valutandone la significatività con il test di Cochrane-Orcutt.¹⁷ A partire dai dati del sistema informativo del programma di screening della ASL di Savona sono valutati i seguenti parametri, sia complessivamente sia nelle fasce d'età 30-39 anni, 40-49 anni, ≥ 50 anni:

- adesione all'invito (donne che eseguono il test HPV/donne invitate);
- tasso di positività del test HPV basale (donne con test HPV+/donne che hanno eseguito il test);
- tasso di positività a 1 anno (donne con test HPV+ persistente/donne con test HPV(+)/Pap test(-) al basale);
- proporzione di Pap test positivi (numero di Pap test con esito ASC-US+/numero di Pap test di triage);
- distribuzione delle classi citologiche nel triage;
- tasso di adesione all'invito a un anno dei casi con test HPV+ e Pap test negativo al basale;
- tasso di invio in colposcopia immediato (donne con test HPV+ e Pap test ASC-US+ o inadeguato/donne con test HPV+) e dopo 12 mesi (donne con persistenza di test HPV+/donne con HPV+/Pap test (-) che hanno ripetuto il test HPV dopo 1 anno);
- distribuzione della diagnosi post-colposcopia;
- valore predittivo positivo (VPP) della citologia di triage per CIN2+ (donne con diagnosi CIN2+/donne che si sono sottoposte a colposcopia);
- *detection rate* (DR) di lesioni CIN2+ (donne con diagnosi CIN2+/donne sottoposte a screening con test HPV) per tenere conto del fatto che non ancora tutte le donne sono già state invitate al follow-up a un anno, le lesioni osservate sono state riproporzionate all'intera popolazione HPV(+) e citologia(-);
- copertura test della popolazione: dai dati dell'archivio di anatomia patologica sono stati calcolati i volumi di Pap test effettuati negli anni dal 2008 al 2014; per misurare variazioni è stato effettuato un test del trend.

RISULTATI

ADESIONE ALL'INVITO

Dal dicembre 2011 al dicembre 2014 sono state invitate a effettuare uno screening con test HPV 48.852 donne (circa il 67% della popolazione bersaglio della ASL). Hanno aderito all'invito 22.991 donne (adesione grezza: 47,1%). L'adesione è stata maggiore tra le donne di età <40 anni (50,5%) rispetto alle donne di età ≥ 40 anni (46,5%); 429 inviti non hanno avuto riscontro (0,9%). Inoltre, dopo l'invito, 1.927 donne sono state escluse (emigrazione, decesso, cambio residenza): l'adesione corretta è stata pari a 49,4%. Altre 968 donne hanno richiesto spontaneamente di effettuare il test, dunque in totale sono state sottoposte a screening con test HPV 23.959 donne.

RISULTATO DEL TEST HPV E TRIAGE

Il test HPV è risultato positivo per 2.000 donne delle 23.959 sottoposte a screening (8,4%). Il tasso di positività diminuisce al crescere dell'età: 11,3% (703/6.226) nelle donne di età compresa tra 30 e 39 anni, 8,4% (898/10.686) nelle donne di età 40-49 anni e 5,7% nelle donne di età ≥ 50 anni. In tabella 1 è riportato l'esito del triage con Pap test per le 2.000 donne con test HPV positivo. Il Pap test ha dato esito ASC-US+ per 968 donne (48,4%) ed è risultato inadeguato per 81 donne (4,1%). Dal dicembre 2011 al dicembre 2014 la quota di Pap test inadeguati è passata dal 5,5% al 2,1%. I Pap test inadeguati non sono stati ripetuti e le donne sono state invitate a colposcopia. Tra i casi positivi la classe citologica più rappresentata è stata «lesioni intraepiteliali squamose di basso grado» (LSIL), assegnata a 689 casi (71,2%); in 101 è stata riscontrata una «lesione squamosa intraepiteliale di alto grado» (HSIL) (10,4%); mentre le classi «cellule squamose atipiche – non possibile escludere HSIL» (ASC-H) e «cellule squamose atipiche non ulteriormente classificabili» (ASC-US) sono state assegnate, rispettivamente, al 7,1% e all'11,1% dei casi.

COLPOSCOPIA

In totale sono state invitate a sottoporsi a colposcopia 1.049 donne, delle quali 964 l'hanno eseguita (91,9%): l'adesione è stata simile in tutte le fasce d'età. Sono state eseguite biopsie in 791 casi (82,1%): nell'88,1% delle donne in età 30-39 anni, nell'80,0% di quelle in età 40-49 anni e nel 77,3% delle donne in età ≥ 50 anni. Un carcinoma squamocellulare invasivo è stato diagnosticato in 7 donne (2 nella classe d'età 35-39 anni, 2 nella classe 45-49 anni e 3 nella classe ≥ 50 anni), mentre 58 donne hanno avuto una diagnosi di CIN3 (2 casi associati ad adenocarcinoma invasivo, 1 caso associato ad adenocarcinoma *in situ*), 68 di CIN2 e 310 di CIN1 (1 caso associato ad adenocarcinoma *in situ*).

DETECTION RATE BASALE E VPP DELLA COLPOSCOPIA

Una diagnosi di CIN2+ è stata posta per 133 delle 23.959 donne sottoposte a screening e la DR complessiva è stata 5,8/1.000, di cui 8,1/1.000 nella classe d'età 30-39 anni (48/5.903), 6,7/1.000 nella classe 40-49 anni (69/10.231) e 2,3/1.000 nella classe ≥ 50 anni (16/6.857).

Il VPP complessivo per CIN2+ della colposcopia è stato pari al 13,8% (133/964): 15,8% nella classe d'età 30-39 anni (48/304), 15,1% nella classe 40-49 anni (69/457) e 7,9% nella classe ≥ 50 anni (16/203).

RIPETIZIONE DEL TEST HPV A 1 ANNO

PER LE DONNE HPV(+)/PAP TEST(-) ALL'ESAME BASALE

Sono state invitate 570 donne, delle quali 452 (79,3%) hanno ripetuto il test HPV che è risultato positivo in 273

Età	Test HPV eseguiti n.	Test HPV + n. (% sul totale dei test)	Inadeguati n. (% sui test HPV+)	Totale ASC-US+ n. (% sui test HPV+)	ASC-US n.	LSIL n.	ASC-H n.	HSIL n.	Colposcopia al baseline n.	Colposcopia a 1 anno n.	Totale colposcopie n.	Inadeguata n.	Negativa n.	CIN1 n.	CIN2 n.	CIN3 n.	ICC n.
30-34	2.555	325	4 (1,2)	137 (42,2)	4	109	8	16	126	0	126	1	59	35	11	7	0
35-39	3.671	378	9 (2,4)	188 (49,7)	16	138	10	24	178	51	229	6	57	91	19	10	2
40-44	5.423	502	25 (5,0)	248 (49,4)	29	163	33	23	252	86	338	2	127	96	22	14	0
45-49	5.263	396	17 (4,3)	206 (52,0)	26	147	13	20	205	78	283	3	95	104	18	21	2
50-54	4.104	269	18 (6,7)	139 (51,7)	30	95	6	8	151	30	181	3	55	68	4	5	1
55-64	2.943	130	8 (6,2)	50 (38,5)	2	37	1	10	52	12	64	2	13	36	0	4	2
Totale	23.959	2.000	81 (4,1)	968 (48,4)	107	689	71	101	964	257	1.221	17	405	430	74	61	7

Tabella 1. Triage citologico e risultato istologico per età. Risultati istologici riportanti la peggior diagnosi di biopsia con colposcopia guidata e trattamento chirurgico; sia basale sia a 1 anno di follow-up (detection rate non aggiustata per non completamento del follow-up).

Table 1. Triage cytology and histology results by age. Histological results reports the worst diagnosis of colposcopy-guided biopsy and surgical specimen; both baseline and 1-year follow-up colposcopies (detection rate unadjusted for non completion of follow-up).

casi (60,4%). Di queste ultime, 257 (94,1%) hanno accettato di sottoporsi a colposcopia e in 193 casi (75,1%) sono state eseguite biopsie. In 3 casi è stato diagnosticato un CIN3 e in 6 casi un CIN2, tutti in donne di età <50 anni. La DR per CIN2+ è stata pari al 2% (9/452), mentre il VPP della colposcopia è stato 3,5% (9/257).

DETECTION RATE COMPLESSIVA

La DR complessiva per casi CIN2+ (basale + ripetizione di test HPV a 1 anno, tenendo conto che solo il 60% delle donne sono già state invitate) è stata pari a 5,9/1.000 (142/23.959): 8,3/1.000 nella classe d'età 30-39 anni (49/5903), 7,5/1.000 nella classe 40-59 anni (77/10.231) e 2,3/1.000 nella classe ≥50 anni.

IMPATTO SULLA COPERTURA E SUL RICORSO ALLO SCREENING OPPORTUNISTICO

Dai dati presenti nell'archivio di anatomia patologica riguardanti i volumi di attività effettuati con Pap test e test HPV negli anni dal 2008 al 2014 si osserva un graduale aumento del test HPV e una contemporanea riduzione del Pap test fino al 2011. Dal 2012 questi trend si accentuano a vantaggio del test HPV con l'introduzione dello screening organizzato (figura 2). Dai risultati dello studio PASSI la copertura rimane invariata dal 2008 al 2014, nonostante l'attivazione del programma di screening con invito attivo di tutta la popolazione target con test HPV come test di screening primario a partire dal dicembre 2011.

DISCUSSIONE

Questo progetto è nato in un'area nella quale non era mai stato attivato un programma di screening per i tumori cervicovaginali. Il programma, sviluppato senza risorse aggiuntive e con livelli contenuti di informazione alla po-

polazione, ha ottenuto il 48,4% di adesione. Gli altri due programmi italiani che hanno inserito lo screening con test HPV su un sistema ben rodato di screening con Pap test e per i quali esistono dati individuali pubblicati^{10,12} hanno avuto un'adesione del 51,5% e del 67,9%, rispettivamente. La media nazionale di adesione ai programmi di screening con test HPV è del 41,5% con un trend decrescente da Nord a Sud.¹⁸ Nelle ASL liguri confinanti dove viene offerto il Pap test l'adesione all'invito è inferiore al 20%, molto al di sotto della media nazionale.¹⁹ Questo risultato sembra indicare un interesse delle donne nei confronti di un test nuovo, probabilmente legato a una discreta conoscenza del ruolo dell'HPV nella storia naturale del tumore della cervice uterina, anche a seguito dell'introduzione dell'offerta della vaccinazione anti-HPV alle giovani adolescenti. In Liguria la copertura vaccinale anti-HPV si attesta mediamente al 70% per le 5 coorti vaccinate.²⁰ Sorprenden-

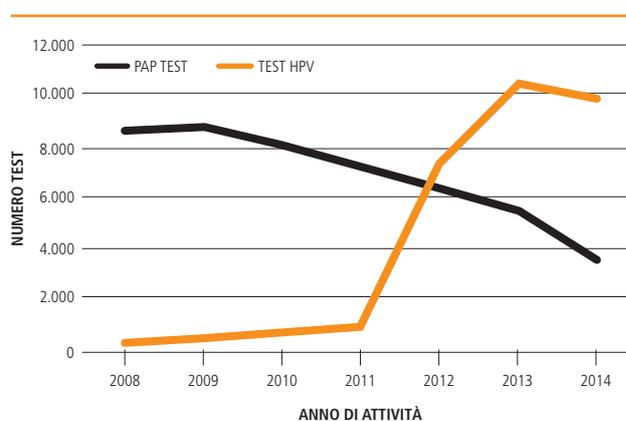


Figura 2. Attività dell'anatomia patologica della ASL 2 savonese: Pap test e test HPV, trend per anno.

Figure 2. Trend of activity Pap test and HPV test in anatomical pathology ASL 2 savonese.

temente, l'attivazione del programma di screening non ha avuto un impatto sulla copertura totale della popolazione, già a livelli superiori della media nazionale,²¹ ma ha determinato un forte aumento della proporzione di donne che effettuano il test tramite il Servizio sanitario nazionale (dal 14% nel 2008 al 39% nel 2014). È la prima volta che non si osserva un aumento della copertura totale a seguito dell'attivazione di un programma con invito attivo, ma le altre esperienze italiane pubblicate partivano da coperture pre-screening più basse fra il 60% e il 74%,²²⁻²⁴ mentre una copertura intorno all'85% potrebbe rendere quasi impossibile ogni ulteriore miglioramento. Bisogna, però, considerare che gli indicatori di copertura PASSI sono retrospettivi, poiché si riferiscono al triennio/quinquennio precedente all'intervista; quindi PASSI fotografa l'evoluzione del fenomeno con un certo ritardo.

Nel progetto qui presentato non è stato effettuato il sollecito delle donne non aderenti al primo invito, che è stato introdotto dal 2016, come previsto dal Piano regionale di prevenzione 2014-2018. L'iniziativa, in relazione a quanto osservato in alcuni studi volti a incrementare la partecipazione ai programmi di screening organizzato, può migliorare in maniera significativa l'adesione all'invito.²⁵

Il tasso di positività del test HPV complessivo è stato 8,4% ed è in linea con la media nazionale (7,9%, range 4,3%-13,9%)¹⁸ e con quanto osservato in altri programmi di screening con test HPV in aree in cui era già presente uno screening organizzato con Pap test.^{10,12} Come in altre esperienze di popolazione^{10,12} e nel trial NTCC,³ il tasso di positività del test diminuisce al crescere dell'età. La citologia di triage è risultata positiva nel 48,4% dei casi. I Pap test inadeguati hanno rappresentato il 4,1% (media nazionale: 3%),¹⁹ con una progressiva diminuzione a seguito di interventi correttivi su modalità di prelievo e allestimen-

to dei vetrini (da 5,5% a 2,1%). La prossima introduzione della citologia in fase liquida potrebbe ulteriormente diminuire il tasso di test inadeguati, con ulteriore impatto favorevole sul numero delle colposcopie richieste.

L'invio a colposcopia a seguito del test basale è risultato 4,4%: il dato è sovrapponibile a quanto osservato nel programma della Valcamonica¹² (4,5%), ma quasi il doppio di quanto osservato nel programma di Este¹⁰ (2,8%). La media nazionale si attesta a livelli più bassi ed è pari a 2,9%, ma il range è molto ampio e va da 0,6% a 4,8%.¹⁹ Il VPP complessivo per lesioni CIN2+ è 13,8% ed è risultato inferiore rispetto a quanto osservato nel programma della Valcamonica¹² (18,1%), ma molto simile a quanto riportato nel programma della USL di Este.¹⁰ La media nazionale è pari al 16,4%.¹⁸

Il tasso più elevato di invio a colposcopia e il più basso VPP osservati nel presente studio rispetto al dato nazionale potrebbero essere in parte dovuti all'alta proporzione di ASC-US assegnati nei primi mesi dello screening, il cui valore predittivo per lesioni CIN2+ era molto basso. Dal 2013, a seguito di *retraining* interno dei citolettori, l'uso della categoria ASC-US, che fino a quel momento raggiungeva l'11,1%, è stato abbandonato, in accordo con le raccomandazioni GISCI.¹⁴

L'adesione al *retesting* per le donne con test HPV(+)/Pap test(-) non è stata particolarmente soddisfacente (79,3%), anche se ampiamente rientrante nel range osservato negli altri programmi italiani: ciò potrebbe essere indice di una non adeguata informazione delle donne sul nuovo percorso di screening ed è possibile che una quota rilevante delle non aderenti abbia cercato altrove risposta immediata a un problema che, se non adeguatamente compreso, può essere fonte di ansia.

Il tasso di positività del *retesting* è stato in linea con quanto

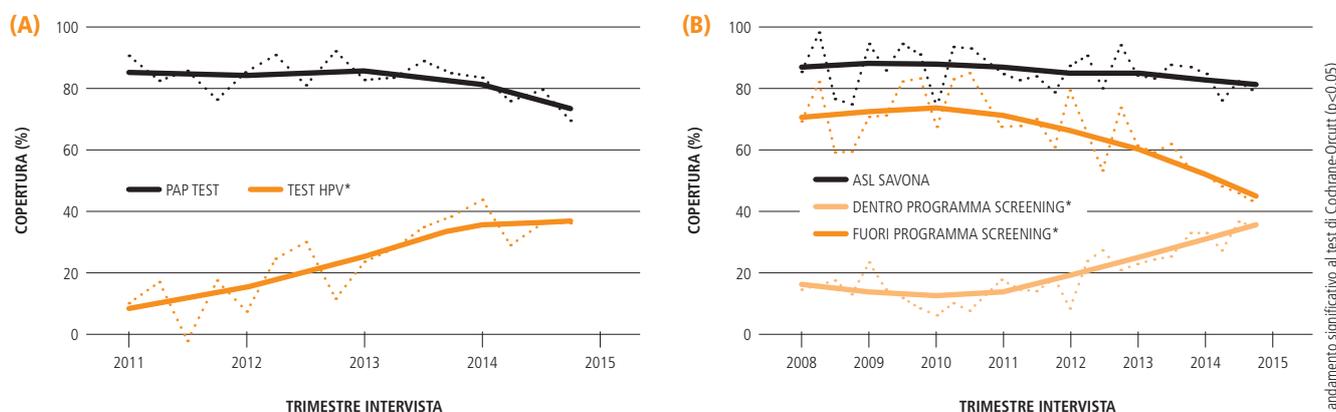


Figura 3. Dati PASSI: (A) copertura totale divisa per tipo di test (Pap test e test HPV); (B) trend della copertura totale suddivisa per test all'interno dello screening (gratuito) o al di fuori.

Figure 3. PASSI data: (A) full coverage divided by type of test (Pap test and HPV test); (B) coverage trend graph divided into test within screening programme (unpaid) or outside screening programme.

osservato negli altri programmi,^{10,12} anche se nel presente studio l'invio totale a colposcopia potrebbe essere leggermente sottostimato, perché le donne per le quali non è ancora disponibile il risultato del richiamo a un anno sono prevalentemente giovani, categoria in cui sono maggiori sia la positività all'HPV sia l'invio totale a colposcopia.

La DR basale è stata del 5,8/1.000, mentre è risultata 3,4/1.000 nel programma di Este e 8/1.000 in Valcamonica. Considerando le donne con CIN2+ all'esame basale e al *retesting* a un anno, la DR complessiva è risultata 5,9/1.000, mentre è 4,5/1.000 per Este e 8,8/1000 in Valcamonica.^{10,12} Questi risultati sono segno indiretto di un livello elevato, negli anni passati, di Pap test su base spontanea, come rilevato per la Liguria dal sistema di sorveglianza PASSI (figura 3).²¹

La DR media complessiva nazionale è 5,7/1.000¹⁸ e diminuisce da Nord a Sud, zone in cui è bassa l'adesione alla colposcopia.

In conclusione, la *performance* del programma è risultata in linea con quanto osservato in altri progetti sviluppati

all'interno di un sistema di screening con Pap test già bene avviato. L'utilizzo del test HPV ha consentito l'avvio dello screening per il cervicocarcinoma nella provincia di Savona in modo efficiente, con la possibilità di reclutare un elevato numero di donne senza introdurre nel sistema risorse aggiuntive. Parallelamente, sono diminuiti in maniera importante i Pap test "opportunistici" presso le strutture della ASL rendendo disponibili risorse, soprattutto umane, da impegnare nel progetto.

Nel 2014 la Regione Liguria ha deliberato l'estensione del programma all'intera regione assegnando alla ASL 2 savonese il ruolo di centro unico regionale sia per lo sviluppo dei test HPV sia per la lettura dei Pap test di triage.

Conflitti di interesse dichiarati: nessuno.

Finanziamento: lo studio presentato in questo articolo è stato selezionato dalla giuria del convegno nazionale Gruppo italiano screening cervicale (GISCI) del 2015 come miglior ricerca nell'ambito dei programmi di screening organizzati per la prevenzione del cervicocarcinoma. Il GISCI ha deciso di finanziarne la pubblicazione in *fast-track* su *Epidemiologia&Prevenzione, condizionata al superamento della peer-review* condotta dal comitato editoriale della rivista.

BIBLIOGRAFIA

- 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(1):78-88.
- Kitchener HC, Gilham C, Sargent A et al. A comparison of HPV DNA testing and liquid based cytology over three rounds of primary cervical screening: extended follow up in the ARTISTIC trial. *Eur J Cancer* 2011;47(6):864-71.
- Ronco G, Giorgi Rossi P, Carozzi F et al. Results at recruitment from a randomized controlled trial comparing human papillomavirus testing alone with conventional cytology as the primary cervical cancer screening test. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(7):492-501.
- 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(3):249-57.
- Dillner J, Rebolj M, Birembaut P et al. Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. *BMJ* 2008;337:a1754.
- Leinonen M, Nieminen P, Kotaniemi-Talonen L et al. Age-specific evaluation of primary human papillomavirus screening vs conventional cytology in a randomized setting. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(23):1612-23.
- Rijkaart DC, Berkhof J, van Kemenade FJ et al. HPV DNA testing in population-based cervical screening (VUSA-Screen study): results and implications. *Br J Cancer* 2012;106(5):975-81.
- Baussano I, Franceschi S, Gillio-Tos A et al. Difference in overall and age-specific prevalence of high-risk human papillomavirus infection in Italy: evidence from NTCC trial. *BMC Infect Dis* 2013;13:238.
- Malila N, Leinonen M, Kotaniemi-Talonen L, Laurila P, Tarkkanen J, Hakama M. The HPV test has similar sensitivity but more overdiagnosis than the Pap test – a randomised health services study on cervical cancer screening in Finland. *Int J Cancer* 2013;132(9):2141-47.
- Zorzi M, Del Mistro A, Farruggio A et al. Use of a high-risk human papillomavirus DNA test as the primary test in a cervical cancer screening programme: a population-based cohort study. *BJOG* 2013;120(10):1260-67.
- Confortini M, Giorgi Rossi P, Barbarino P, Passarelli AM, Orzella L, Tufi MC. Screening for cervical cancer with the human papillomavirus test in an area of central Italy with no previous active cytological screening programme. *J Med Screen* 2010;17(2):79-86.
- Pasquale L, Giorgi Rossi P, Carozzi F et al. Cervical cancer screening with HPV testing in the Valcamonica (Italy) screening programme. *J Med Screen* 2015;22(1):38-48.
- Ronco G, Biggeri A, Confortini M et al. Health technology assessment report: HPV DNA based primary screening for cervical cancer precursors. *Epidemiol Prev* 2012;36(3-4) Suppl 1:e1-72.
- GISCI. *Raccomandazioni sul test HR-HPV come test di screening primario e rivisitazione del ruolo del Pap test*. 2010. Disponibile all'indirizzo: http://www.gisci.it/documenti/documenti_gisci/documento_hpv.pdf
- Solomon D, Davey D, Kurman R et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002;287(16):2114-19.
- Gruppo Tecnico nazionale PASSI. Sistema di Sorveglianza PASSI (Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia). *Rapporto ISTISAN 7/30*. Roma, Istituto Superiore di Sanità, 2007. Disponibile all'indirizzo: <http://www.iss.it/binary/publ/cont/07-30.1195128446.pdf>
- Verbeek M. *A guide to modern econometrics*. Chichester, Jhon Wiley & Sons Ltd, 2004.
- Ronco G, Giubilato P, Carozzi F et al. A first survey of HPV-based screening in routine cervical cancer screening in Italy. *Epidemiol Prev* 2015;39(3) Suppl 1:77-83.
- Ronco G, Giubilato P, Carozzi F et al. Extension of organized cervical cancer screening programmes in Italy and their process indicators, 2011-2012 activity. *Epidemiol Prev* 2015;39(3) Suppl 1:61-76.
- www.epicentro.iss.it
- Carozzi G, Sampaolo L, Bolognesi L et al. Cancer screening uptake: association with individual characteristics, geographic distribution, and time trends in Italy. *Epidemiol Prev* 2015;39(3) Suppl 1:9-18.
- Giorgi Rossi P, Esposito G, Brezzi S, Brachini A, Raggi P, Federici A. Estimation of Pap-test coverage in an area with an organised screening program: challenges for survey methods. *BMC Health Ser Res* 2006;6:36.
- Ronco G, Senore C, Giordano L, Quadriano S, Ponti A, Segnan N. Who does Pap-test? The effect of one call program on coverage and determinants of compliance. *Epidemiol Prev* 1994;18(61):218-23.
- Giorgi Rossi P, Caroli S, Mancini S et al. Screening history of cervical cancers in Emilia-Romagna, Italy: defining priorities to improve cervical cancer screening. *Eur J Cancer Prev* 2015;24(2):128-34.
- Camilloni L, Ferroni E, Cendales BJ et al. Methods to increase participation in organized screening programs: a systematic review. *BMC Public Health* 2013;13:464.