



## Valutare sperimentalmente vantaggi e svantaggi: un'opportunità da non perdere

### Experimental assessment of pros and cons: we shouldn't miss this chance

Nereo Segnan

CPO Piemonte, ASO S. Giovanni Battista, Torino

Corrispondenza: Nereo Segnan, e-mail: nereo.segnan@cpo.it

Il panorama descritto dagli articoli di Marco Zappa, Guglielmo Ronco, Francesca Maria Carozzi e dall'editoriale di Silvia Franceschi presenti nel numero scorso di *E&P* è molto complesso; sono disponibili contemporaneamente un vaccino che verosimilmente può prevenire il 70% dei carcinomi invasivi della cervice uterina (CCU), il pap test che può ridurre l'incidenza del CCU fino all'85% nelle donne vaccinate o sottoposte a screening, un nuovo test di screening per il papilloma virus (HPV), per il quale secondo la IARC<sup>1</sup> vi è «evidenza sufficiente che il test per l'infezione da HPV come modalità primaria di screening può ridurre i tassi di incidenza e mortalità per il cancro cervicale» e che si è mostrato più sensibile della citologia convenzionale.<sup>2</sup> Circa il 30% delle donne tra 25 e 64 anni non ha mai fatto lo screening; delle restanti una metà lo esegue regolarmente, le altre irregolarmente o troppo di frequente. La decisione del Ministero della salute di invitare sistematicamente alla vaccinazione le dodicenni a partire dal 2008, se attuata, dovrebbe comportare una revisione dei protocolli di screening per il 2021. I primi effetti sulla incidenza del CCU potrebbero essere apprezzabili verso il 2046, assumendo un perdurare dell'effetto protettivo della vaccinazione e la possibilità di stimare nelle vaccinate l'insorgenza del CCU.

Il costo del vaccino è elevato (342 euro) ed equivale a circa 33 anni di screening (11 episodi di screening ogni 3 anni a 30,8 euro – costo stimato nella Regione Piemonte). Il vaccino per altro è acquistabile nelle farmacie: di conseguenza ci troveremo ad avere, oltre a una coorte di donne vaccinate a 12 anni, una coorte di donne che in una proporzione sconosciuta si farà vaccinare spontaneamente. Vi sono proposte di *co-payment* cioè di rendere disponibile il vaccino nelle farmacie allo stesso prezzo che viene fatto pagare al SSN, decisione che, se assunta, potrebbe modificare grandemente la proporzione di vaccinazioni spontanee.

Dalle stime presentate da Zappa<sup>3</sup> emerge che il numero di casi di CCU prevenuti con lo screening triennale sarebbe maggiore rispetto al vaccino del 21% (1.393 vs 1.149 per 100.000) e maggiore dello screening combinato al vaccino rispetto al solo screening del 12% (1.566 vs 1.393 per 100.000).

Quindi per una donna che eseguisse regolarmente lo screening

ogni 3 anni, il beneficio legato alla vaccinazione, sarebbe intorno al 10% ma scomparirebbe se l'intervallo di screening fosse di 5 o più anni. In sostanza, indipendentemente dal costo, fare la sola vaccinazione rispetto allo screening triennale, comporterebbe una protezione inferiore; per avere una protezione più elevata rispetto al solo screening, sarebbe necessario abbinare vaccinazione e screening restando invariata la frequenza dello screening. Di conseguenza la strategia di screening dovrebbe essere confermata se si vuole incrementare la protezione, aumentando considerevolmente il costo per caso prevenuto dato l'elevato costo marginale dei casi prevenuti. Tra le donne che eseguissero sia lo screening sia la vaccinazione, il costo marginale di un caso ulteriormente prevenuto rispetto al solo screening sarebbe di ben 191.751 euro (100.000\*330/173), sensibilmente più elevato rispetto al costo stimato da Zappa, che ha assunto come riferimento una copertura allo screening del 75%.

Tuttavia questi scenari potrebbero permettere scelte individuali: a parità di beneficio può essere preferibile fare la vaccinazione e ridurre la frequenza dello screening per alcuni o l'inverso per altri. Da un punto di vista di sanità pubblica la prospettiva non dovrebbe essere differente: ammesso l'utilizzo sia dello screening sia della vaccinazione, dato che una parte della popolazione opterebbe per l'uno o per l'altro, si tratta di definire se e quali protocolli di prevenzione sarebbero sostenibili a parità di costo, per chi fosse intenzionato a fare sia l'uno sia l'altro.

Tali modelli d'impatto, se le assunzioni sulle stime dei parametri su cui si fondano sono corrette, richiedono di essere validati. In particolare, pare necessario definire quale sarebbe la distribuzione della popolazione rispetto alla vaccinazione o allo screening o entrambi e, rispetto allo screening, alla reale intensità. Ovviamente sarebbe efficace vaccinare innanzitutto le donne che non aderiscono allo screening o lo eseguono in modo molto irregolare e mettere a punto strategie in questa direzione.

Lo screening con il test per l'HPV, oltre a richiedere la realizzazione di programmi pilota controllati<sup>4</sup> prima dell'eventuale introduzione nella routine, come raccomandato dalla IARC,<sup>1</sup> si presta, rispetto a una popolazione in cui sia utilizzato il vaccino, a essere utilizzato come test di screening primario perché rende possibile stimare la pre-

valenza dei positivi all'HPV, individuare la distribuzione dei ceppi oncogeni nei casi con diagnosi di CIN2+ e nella popolazione sottoposta a screening, anche per valutare eventuali modificazioni della prevalenza di altri virus oncogeni minori.<sup>5</sup> Inoltre è verosimile che l'intervallo tra due test possa essere sostanzialmente allungato diminuendo i costi dello screening.<sup>6</sup>

Tenendo conto di queste considerazioni e di quanto suggeriscono gli interventi pubblicati da *E&P*, pare importante promuovere in Italia trial controllati per:

- valutare quale proporzione di donne adulte, in presenza dell'offerta di screening e di vaccinazione eseguirebbe l'uno o l'altro o entrambi;
  - stimare la frazione di lesioni preinvasive CIN2+ prevenibile in donne vaccinate rispetto alle non vaccinate, sia in relazione alla tipizzazione dei ceppi HPV sia al tasso di richiamo in colposcopia;
  - stimare l'efficacia del vaccino in donne con infezione al momento della vaccinazione destinata a risolversi spontaneamente e la durata della protezione vaccinale;
  - valutare la prevalenza di lesioni CIN2+ diagnosticabili utilizzando il test per l'HPV come test di screening primario, il valore predittivo e l'intervallo tra due test in donne vaccinate e non vaccinate;
  - monitorare gli affetti avversi e valutare l'impatto psicologico della vaccinazione e dello screening con il test HPV;
  - ridefinire i rapporti costo-beneficio dello screening e della vaccinazione combinati o meno, e validare le stime e le assunzioni dei parametri adottati dai modelli di simulazioni.
- A tale scopo pare utile promuovere in Italia due sperimentazioni controllate e randomizzate: l'una per studiare l'interazione tra screening e vaccinazione, utilizzando i due vaccini disponibili in donne tra 23 e 25 anni, da invitare allo screening subito o nell'arco dei successivi tre anni, randomizzando su base individuale al vaccino o al solo screening. L'altra sperimentazione vuole confrontare in programmi di screening attivi, la citologia convenzionale con il test per l'HPV, randomizzando l'invito per corte di nascita. Vi è un'esigenza, prima di utilizzare il test per l'HPV come standard, di valutare l'impatto su tutto il processo di screening in programmi pilota, in particolare (a fronte di una maggiore sensibilità) per evitare sovra-trattamento di

lesioni destinate a regredire. Pertanto, un valido confronto con la citologia tradizionale, rispetto a *detection rate*, modalità di *triage* per i positivi, tasso di invio in colposcopia, follow-up e costi può avvenire solo attraverso studi pragmatici randomizzati. Il braccio randomizzato all'HPV come test di screening dei programmi pilota potrebbe essere la base dello studio su vaccino HPV e screening.

Queste sperimentazioni mirano a produrre solida informazione per i programmatori e per i decisori rispetto all'impatto del vaccino, all'interazione con lo screening, all'utilizzo del test HPV, e ai rapporti costo-beneficio. Evitare di introdurre la vaccinazione (a parte le coorti di dodicenni) in assenza di una valutazione dell'impatto e dell'interazione con lo screening per il CCU, pare un'esigenza prioritaria. Alcune regioni italiane hanno condiviso questo orientamento e stanno collaborando con il Ministero della salute per reperire le risorse necessarie. Non meno importante, i risultati di questo studio saranno essenziali per disegnare gli screening in Italia non appena le dodicenni vaccinate compiranno 25 anni e saranno inevitabili allo screening. Quindi tale approccio consente di rispondere, in tempi compresi tra due *round* di screening, a molti dei quesiti su vaccino e screening relativi alle donne giovani adulte, e nell'arco di una decade, a quelli delle adolescenti.

Giulio A. Maccacaro denunciò l'esperimento naturale al quale, inconsapevolmente, prendono parte popolazioni esposte ad agenti chimici e fisici, il cui rischio non sia stato ancora valutato e classificato dalla comunità scientifica, affermando che «l'uomo va sempre e comunque difeso e l'onere delle prove sta tutto e sempre sulle cose».<sup>7</sup> L'onere delle prove rispetto ai benefici e costi umani legati alla introduzione nella popolazione di interventi di prevenzione, dimostratisi efficaci, è (necessariamente?) sull'uomo. Tuttavia sarebbe buona cosa evitare, per di più in un ambito di prevenzione, che una sperimentazione inconsapevole si verificasse ancora una volta. Abbiamo, in sanità pubblica, un'opportunità unica di valutare sperimentalmente, con un approccio eticamente, temporalmente ed economicamente preferibile, vantaggi e svantaggi della introduzione di un nuovo test di screening e di un vaccino che hanno lo stesso obiettivo di prevenzione e che non sono in alternativa.

## Bibliografia

1. IARC. *Cervix Cancer Screening IARC Handbook of Cancer Prevention, Volume 10*. Lyon, IARC Press, 2005.
2. Ronco G, Segnan N, Giorgi-Rossi P et al. Human papilloma-virus testing and liquid-based cytology: results at recruitment from the new technologies for cervical cancer randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst*. 2006; 98(11): 765-74.
3. Zappa M. Valutazione dell'impatto della vaccinazione contro il papilloma virus. *Epidemiol Prev* 2007; 31(2-3): 81-85.
4. Anttila A, Hakama M, Kotaniemi-Talonen L, Nieminen P. Alternative technologies in cervical cancer screening: a randomized evaluation trial. *BMC Public Health*. 2006; 6: 252.
5. Carozzi FM. Le basi biologiche dei vaccini per il papilloma virus umano (HPV). *Epidemiol Prev* 2007; 31(2-3): 92-99.
6. Ronco G. Epidemiologia dell'infezione genitale da HPV e delle sue complicazioni e utilizzo della ricerca molecolare per lo screening del cancro del collo dell'utero. *Epidemiol Prev* 2007; 31(2-3): 86-91.
7. Maccacaro GA. L'onere della prova di cancerogenicità: sulle cose o sugli uomini? In: *Per una medicina da rinnovare, Scritti 1966-1976*. Collana Medicina e Potere. Milano, Feltrinelli, 1979: 313-18.