



## HPV test o Pap-test per lo screening del cancro cervicale?

**Data** 22 maggio 2008  
**Categoria** ginecologia

Il test per HPV si è dimostrato molto più sensibile della citologia convenzionale nello scoprire lesioni cervicali di alto grado, con una perdita accettabile di specificità.

In questo studio sono state arruolate oltre 10.000 donne (età 30-69 anni) sottoposte sia allo screening citologico convenzionale (Pap-test) sia all'HPV DNA test. Le donne con ASCUS (atypical squamous cells of undetermined significance), quelle con alterazioni citologiche di alto grado e quelle con HPV test positivo sono state sottoposte a colposcopia. A questo esame venivano avviate anche donne con screening normale scelte in modo random.

La sensibilità dell'HPV test nel diagnosticare una neoplasia di alto grado si rivelò molto più elevata rispetto al Pap-test: 94,6% vs 55,4%. La specificità invece favoriva leggermente il Pap-test rispetto all'HPV test: 96,8% vs 94,1%. Il valore predittivo negativo (VPP) di entrambi i test era superiore al 99%. Combinando i risultati dei due test la sensibilità arrivava al 100% e portava la percentuale delle colposcopie richieste al 7,9% (6,1% per l'HPV test e 2,9% per il Pap-test).

### Fonte:

Mayrand M-H et al. Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. N Engl J Med 2007 Oct 18; 357:1579.

### Commento di Renato Rossi

Questo studio dimostra chiaramente che l'HPV test produce un aumento della sensibilità nello svelare lesioni cervicali di alto grado rispetto al tradizionale Pap-test, con una perdita accettabile di specificità di poco più di due punti percentuali. Tuttavia si potrebbe argomentare che questo rappresenta solamente una sovradiagnosi ma non si ottiene una riduzione dello sviluppo del cancro cervicale rispetto alla metodica convenzionale. A questa domanda cerca di rispondere uno studio pubblicato nello stesso numero del NEJM . Si tratta di uno studio svedese in cui sono state arruolate 12.527 donne (età 32-38 anni) randomizzate ad HPV test + Pap-test oppure a solo Pap-test. Il disegno dello studio prevedeva che nelle donne con HPV test positivo e citologia convenzionale normale si ripetesse l'esame un anno dopo e se si riscontrava ancora un'infezione da HPV dello stesso sierotipo a rischio si eseguiva una colposcopia con biopsia cervicale. Nel gruppo di controllo, che eseguiva solo il Pap-test, si eseguì un numero eguale di colposcopie in donne scelte in modo random. Le pazienti sono state seguite per circa 4 anni. Al baseline la percentuale di donne diagnosticate avere una lesione CIN 2 o 3 (Cervical Intraepithelial Neoplasia) risultò essere del 51% più elevata nel gruppo intervento rispetto al gruppo di controllo, ma negli screening successivi la percentuale di donne con CIN grado 3 o carcinoma fu del 47% inferiore. Ovviamente questa riduzione dipende dalla diagnosi e dal trattamento precoce di lesioni che non sono regredite spontaneamente. Non si tratta della dimostrazione formale che l'HPV test riduce la mortalità da cancro cervicale rispetto alla citologia convenzionale, ma tale dimostrazione può derivare solo da un RCT con adeguata casistica e lungo follow-up ed è irrealistico aspettarsi che venga mai disegnato.

D'altra anche un altro studio recentissimo mostra che il test per l'HPV DNA porta ad una diagnosi più precoce delle lesioni CIN3+ rispetto al Pap-test tradizionale.

In ogni caso, presi insieme i risultati di questi studi potrebbero in futuro cambiare le strategie di screening. Già ora le linee guida incoraggiano ad eseguire l'HPV test, anche se non arrivano a consigliarlo come unico esame. Se si esegue l'esame citologico a strato sottile si potrebbe decidere di testare per HPV i casi con lesioni cervicali di interpretazione incerta. Infatti la citologia a strato sottile ha il vantaggio di permettere, con lo stesso preparato, di eseguire sia l'esame convenzionale che il test per HPV, oltre alla possibilità di una lettura automatizzata . L'alternativa potrebbe essere quella di passare direttamente al test per HPV come esame di primo impiego. E' probabile però che per il momento le linee guida non arrivino ad una scelta drastica, per cui le due strategie continueranno a convivere. Infine sulla base dei risultati del primo studio è possibile dire quanto siano affidabili i due test in caso di positività e di negatività. Si può, infatti, calcolare il likelihood ratio positivo (LR +) e negativo (LR -) sia dell'HPV test che del Pap-test . Come è noto il LR + esprime quante volte è più probabile trovare il test positivo nei malati rispetto ai sani: ebbene, il LR + dell'HPV test è di 16 mentre quello del Pap-test è di 17,3. In entrambi i casi possiamo dire che la performance è molto buona (si ritiene ottimo un test con un LR + superiore a 10), ma addirittura il Pap-test fa meglio del test virale. La situazione si inverte invece per il LR negativo, che esprime quante volte è più probabile trovare il test negativo nei malati rispetto ai sani: per il Pap-test è di 0,46 mentre per l'HPV test è di 0,05. In altre parole, in caso di positività entrambi i test sono affidabili, un po' di più il Pap-test; in caso di negatività, è più affidabile l'HPV test.

### Referenze

1. Naucler P et al. Human Papillomavirus and Papanicolaou Tests to Screen for Cervical Cancer



N Engl J Med 2007 oct 18; 357:1589-1597

2. <http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=3439>

3. <http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=3406>

4. Bulkman NWJ et al. Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer: 5-year follow-up of a randomised controlled implementation trial.

Lancet 2007 nov 24; 370:1764-177