

L'implementazione del DNA-HPV come test primario nei programmi italiani di screening del cervicocarcinoma

Indicazioni dai risultati del Progetto MIDDIR
Methods for Investments/Disinvestments and Distribution of health
technologies in Italian Regions

Decorative wavy line at the top of the page.

Publicazione scientifica inerente il Progetto di Ricerca Finalizzata “Methods for investments/ disinvestments and distribution of health technologies in Italian Regions – MIDDIR”, coordinato da Agenas, ottenuta con il finanziamento del Ministero della Salute.



Centro di Riferimento per l'Epidemiologia
e la Prevenzione Oncologica in Piemonte



DIEP/Lazio

Dipartimento di Epidemiologia
del Servizio Sanitario Regionale
Regione Lazio

GISCi

Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma



Ministero della Salute



Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali



Autori

Francesca Di Stefano¹
Paolo Giorgi Rossi²
Francesca Carozzi³
Guglielmo Ronco¹
Laura Cacciani⁴
Simona Vecchi⁴
Carlo Naldoni⁵
Elena Burroni³
Nereo Segnan¹

Il Gruppo Di Lavoro MIDDIR – “HPV test in primary screening”

Nereo Segnan (Responsabile Scientifico), Laura Amato⁴, Diego Baiocchi⁶, Alessandra Barca⁶, Luigina Ada Bonelli⁷, Laura Cacciani, Francesca Carozzi, Paolo Dalla Palma⁸, Francesca Di Stefano, Chiara Fedato⁹, Maria Adalgisa Gentilini⁸, Maria Donata Giaimo¹⁰, Paolo Giorgi Rossi, Carlo Naldoni, Guglielmo Ronco, Stefania Prandini¹⁰, Priscilla Sassoli de' Bianchi⁵, Sergio Schettini¹¹, Simona Vecchi, Manuel Zorzi⁹

1. Centro di Riferimento per l'Epidemiologia e la Prevenzione Oncologica in Piemonte, SC Epidemiologia, Screening e Registro Tumori - CPO, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino
2. Servizio Interaziendale di Epidemiologia e Comunicazione del Rischio, AUSL Reggio Emilia e Arcispedale S. Maria Nuova, IRCCS, Reggio Emilia
3. Istituto per lo Studio e la Prevenzione Oncologica, Firenze
4. Dipartimento di Epidemiologia del SSR del Lazio, Regione Lazio
5. Centro di Riferimento e Coordinamento Screening in Oncologia, Assessorato alle Politiche per la Salute, Regione Emilia-Romagna
6. Direzione Salute e Integrazione Sociosanitaria, Regione Lazio
7. SS Prevenzione Secondaria e Screening, IRCCS AOU San Martino-IST, Genova
8. Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari, Trento
9. Registro Tumori del Veneto
10. Servizio Prevenzione, Sanità Veterinaria e Sicurezza Alimentare, Direzione Regionale Salute e Coesione Sociale, Regione Umbria
11. Dipartimento della Donna e del Bambino, Ospedale San Carlo, Potenza

Progetto grafico

Marisa Fiordalise¹

Ringraziamenti

ASL Roma G: Maria Concetta Tufi, Paolo Barbarino
ASL di Latina: Paola Bellardini

CPO Piemonte

Centro di Riferimento per l'Epidemiologia e la Prevenzione Oncologica in Piemonte
Via Cavour, 31 – 10123 Torino – Tel. 011/6333881; Fax 011/6333861
www.cpo.it - Segreteria: marisa.fiordalise@cpo.it

Il documento in formato pdf è consultabile sul sito del CPO Piemonte all'indirizzo: www.cpo.it
Finito di stampare: aprile 2016



Indice

| | |
|--|---------|
| Prefazione | pag. 7 |
| Executive summary | pag. 9 |
| 1. Il Progetto MIDDIR - Methods for investments/disinvestments and distribution of health technologies in Italian Regions. Screening programmes: HPV test in primary screening | pag. 19 |
| 2. Introduzione del test DNA-HPV nei programmi di screening organizzati per la prevenzione del carcinoma della cervice: una revisione sistematica della letteratura | pag. 23 |
| 3. Risultati della survey MIDDIR: strategie di conversione allo screening basato sul test HPV primario nelle Regioni italiane | pag. 35 |
| 4. Dati sull'attività di screening del tumore del collo dell'utero con test HPV primario in Italia: la survey ONS | pag. 39 |
| 5. Tariffe e remunerazioni nel percorso di screening | pag. 45 |
| 6. Centralizzazione e dismissione | pag. 53 |
| 7. Strumenti per l'implementazione dello screening con test HPV: MIDDIR e "Toolbox" GISCI | pag. 69 |
| Bibliografia | pag. 73 |
| Appendice 1: questionario di rilevazione | pag. 75 |
| Appendice 2: schede dei programmi di screening rispondenti | pag. 79 |
| • Regione Basilicata | pag. 79 |
| • Regione Emilia-Romagna | pag. 81 |
| • Regione Lazio | pag. 84 |
| • Regione Liguria | pag. 86 |
| • Regione Piemonte | pag. 88 |
| • Regione Toscana | pag. 90 |
| • Provincia Autonoma di Trento | pag. 92 |
| • Regione Umbria | pag. 94 |
| • Regione Veneto | pag. 96 |

Prefazione

In questo momento critico per il Sistema Sanitario Nazionale è essenziale migliorare il processo di trasferimento delle conoscenze alla pratica e all'organizzazione dei servizi, per ridurre gli sprechi e aumentare l'efficacia, l'efficienza e la costo-efficacia dell'assistenza.

A nostro avviso, in una situazione di crisi economica, le problematiche relative alla sostenibilità non possono essere risolte in assenza di un serio processo di disinvestimento dalle inefficienze e riallocazione delle risorse nelle innovazioni. Il principio del "disinvestimento e riallocazione" deve essere compreso in qualsiasi politica volta a ridurre l'inappropriatezza, perché in tutti i percorsi assistenziali convivono aree di sovra-utilizzo e di sotto-utilizzo: ridurre il primo permette di recuperare risorse che possano essere investite per mitigare il secondo.

Tale percorso deve essere basato sulle evidenze scientifiche o, in mancanza di esse, su processi di consenso formale.

Il nostro contributo si colloca in quest'ottica, come parte di un più ampio progetto sull'investimento/disinvestimento e sulla distribuzione delle tecnologie sanitarie nelle Regioni italiane.

Lo screening del tumore del collo dell'utero rappresenta una delle iniziative di maggior successo nella storia della sanità pubblica. L'utilizzo della citologia (Papanicolaou test o Pap test) per l'individuazione dei precursori del cervicocarcinoma, nell'ambito di programmi di popolazione organizzati, ha determinato un crollo della mortalità per questo tipo di cancro, facendolo diventare una malattia rara.

Oggi il progredire della ricerca ha permesso di individuare un test molecolare in grado di evitare un numero ancora maggiore di tumori rispetto al Pap test: tale innovazione sta portando in questi anni a un cambiamento epocale nelle strategie di prevenzione del cancro della cervice uterina.

Dopo gli studi randomizzati, i progetti-pilota e la pubblicazione del rapporto di Health Technology Assessment, prodotti in Italia nel contesto dei programmi organizzati di screening, ha preso avvio il processo di implementazione del nuovo test nella routine dello screening del cervicocarcinoma nelle Regioni italiane. Questo rapporto raccoglie alcune indicazioni in merito, a partire dalle esperienze concrete e dalle criticità riscontrate da alcuni programmi che per primi hanno avviato tale processo. Ci auguriamo che possa costituire un valido strumento per i manager e gli operatori che si apprestano a mettere in atto la riconversione.

Ringraziamo tutti i professionisti e i responsabili dei programmi italiani di screening che ci hanno fornito le informazioni indispensabili per la realizzazione di questo progetto.

Nereo Segnan
Responsabile Scientifico
Sottoprogramma MIDDIR "HPV test in primary screening"



Executive summary

Background

Esiste una chiara evidenza scientifica che uno screening con test clinicamente validati per il DNA di HPV oncogeni (test HPV), come test di screening primario e con un protocollo appropriato, è più efficace dello screening basato sulla citologia nel prevenire i tumori invasivi del collo dell'utero e si accompagna a un aumento di effetti indesiderati che, qualora presente, è comunque limitato.

Lo screening con test HPV permette di ridurre del 60%-70% l'incidenza dei tumori invasivi del collo dell'utero, rispetto allo screening con Pap test, con un intervallo tra due test di 5 anni anziché di 3 (Ronco et al. 2014). Per ridurre l'invio agli accertamenti di secondo livello e la sovradiagnosi di lesioni spontaneamente regressive, oltre che per contenere i costi, è stato definito il seguente protocollo:

- Le donne positive ad HPV non sono da inviare direttamente in colposcopia ma è necessario utilizzare, come sistema di triage, la citologia (Pap test). Se la citologia è positiva la donna è inviata in colposcopia. Se la citologia è negativa la donna è invitata a eseguire un nuovo test HPV a distanza di un anno. Se tale test è ancora positivo la donna è inviata a colposcopia mentre, se è negativo, è invitata a un nuovo round di screening entro gli intervalli previsti.
- L'intervallo di screening nell'ambito di programmi organizzati di popolazione dopo un test HPV primario negativo deve essere di almeno 5 anni. Vi sono prove che il rischio di neoplasie intraepiteliali cervicali (CIN) di alto grado fino a 5 anni dopo un test HPV negativo è inferiore a quello fino a 3 anni dopo una citologia normale. La probabilità di colposcopie e trattamenti inutili sarebbe invece plausibilmente rilevante a intervalli triennali dopo test HPV negativo (Ronco et al. 2014). A seconda della storia di screening della donna, l'intervallo di screening potrebbe in teoria essere prolungato fino a 10 anni (Ronco et al. 2015).
- Lo screening basato sul test HPV non deve iniziare prima dei 30/35 anni di età, data la maggiore prevalenza di infezioni HPV rispetto alle donne meno giovani (Ronco et al. 2015). Ci sono prove che sotto i 30 anni lo screening basato sul test HPV conduce a sovradiagnosi di CIN2 che sarebbero regredite spontaneamente, con il conseguente rischio di sovratrattamento. Inoltre qualche ulteriore sovradiagnosi è plausibile anche tra 30 e 34 anni. Attualmente sotto questa età è raccomandato lo screening citologico.
- Devono essere utilizzati test per il DNA di HPV oncogeni validati quanto a sensibilità e specificità per lesioni di alto grado, secondo quanto riportato nelle Linee Guida europee (Anttila et al. 2015).
- Non esistono prove che il doppio test con citologia e HPV sia più protettivo del solo test HPV come test primario benché, rispetto al solo test HPV, il doppio test comporti un incremento della sensibilità, peraltro non rilevante. Invece, la strategia con doppio test determina un sostanziale incremento dell'invio in colposcopia e minore Valore Predittivo Positivo (VPP) dello stesso. Per questo motivo, nel caso si utilizzi il test HPV come test primario, si raccomanda di non aggiungere la citologia in parallelo.

Il nuovo algoritmo ha conseguenze importanti, poiché rende necessario un processo di disinvestimento strutturato che coinvolge i diversi portatori di interesse e comporta la riorganizzazione del percorso di screening e degli aspetti gestionali, con una conseguente redistribuzione dei costi.

In Italia il Piano Nazionale della Prevenzione 2014-2018 ha dato indicazioni per l'introduzione del nuovo test all'interno del protocollo di screening entro il 2018 in tutti i programmi di screening cervicale italiani (Obiettivo 1.14) (Ministero della Salute 2014).

Attualmente alcune Regioni italiane stanno pianificando o implementando il passaggio dalla

citologia al test HPV come test primario di screening per il tumore del collo dell'utero. I programmi di screening già impegnati in tale cambiamento costituiscono una preziosa fonte di informazioni per la razionalizzazione dei processi di conversione.

Obiettivi

Obiettivo generale: sviluppare un approccio metodologico condiviso per affrontare l'introduzione routinaria del test HPV come test primario di screening, che includa l'implementazione di piani di disinvestimento della citologia, così come la riconfigurazione delle professionalità e dei servizi.

Obiettivi specifici:

1. ottenere dati e informazioni sul funzionamento dei percorsi di riconversione al test HPV nell'ambito dei programmi di screening, la cui analisi permetta di rispondere a specifici quesiti relativi a tale trasformazione;
2. armonizzare l'introduzione del test HPV come test primario nei protocolli per lo screening del cervicocarcinoma dei programmi italiani.

Metodi

È stato istituito un Gruppo Di Lavoro (GDL), costituito da rappresentanti di programmi di screening del cervicocarcinoma impegnati nella riconversione al test HPV primario.

Il GDL ha elaborato un questionario per raccogliere dati e informazioni sulle strategie di riconversione adottate dai programmi di screening per il passaggio al test HPV primario, che è stato somministrato a tutti i programmi italiani di screening cervicale.

Inoltre è stata svolta una revisione sistematica della letteratura, in relazione a raccomandazioni, linee guida, rapporti HTA, indicatori, criteri di centralizzazione, piani di dismissione, studi sull'introduzione del test HPV primario.

Dalla discussione nell'ambito del GDL è scaturita un'analisi delle principali problematiche legate all'investimento/disinvestimento, che ha prodotto una serie di indicazioni utili ai manager dello screening per implementare la riconversione.

Revisione sistematica della letteratura

Quesiti di ricerca

- I. Quali sono le principali strategie/politiche di disinvestimento e di riconversione messe in atto nel passaggio dalla citologia tradizionale al test HPV?
- II. Quali sono i criteri presi in considerazione a livello strutturale, organizzativo e professionale per l'implementazione del nuovo programma di screening cervicale?

Principali risultati

La ricerca della letteratura ha identificato pochi documenti che raccomandano il passaggio al test HPV. Pur esistendo una chiara evidenza scientifica che lo screening primario con test HPV validati, con un protocollo appropriato, è più efficace dello screening basato sul Pap test nel prevenire i tumori invasivi del collo dell'utero, le linee guida e i documenti tecnici identificati con la ricerca della letteratura non sono stati inclusi perché considerano le evidenze non ancora sufficienti per esprimere una raccomandazione sul passaggio al test HPV. Tale situazione è vera a livello sia europeo che internazionale.

In alcuni casi, come nel Regno Unito, sono stati attivati diversi studi pilota sull'introduzione del test HPV primario in alcune città, definendo uno specifico protocollo operativo e coinvolgendo una popolazione di donne nella fascia d'età compresa tra 25 e 64 anni. I risultati di questi studi sono



ancora in corso e le Linee Guida inglesi al momento raccomandano l'uso del test HPV come test di triage.

L'esame della letteratura disponibile suggerisce che l'introduzione di una nuova metodica nei programmi di screening organizzati renda necessaria una ridefinizione dei processi organizzativi e gestionali delle Aziende e delle strutture coinvolte nello screening, con la consapevolezza che si tratta di processi organizzativi complessi e che pertanto deve essere tenuta in considerazione la qualità tecnico-professionale, organizzativa e percepita.

È necessaria una fase di transizione che permetta la riconfigurazione dei servizi delle singole Aziende e delle attività legate alla centralizzazione dei laboratori, e consenta inoltre un adeguamento dei centri di prelievo cervicale e dei servizi di anatomia patologica e di citologia che effettuavano la lettura dei Pap test di screening.

Il numero limitato di documenti identificati con la ricerca bibliografica mostra che gli aspetti procedurali, operativi e gestionali nel passaggio al test HPV sono ancora poco trattati nelle pubblicazioni e ancora più raramente in documenti di sintesi come rapporti di HTA, linee guida e documenti di consenso. Ciò può essere dovuto alla recente introduzione della nuova tecnologia diagnostica o al fatto che tali documenti o protocolli operativi sulle modalità di dismissione e riconversione di tecnologie sanitarie, prodotti da parte di organizzazioni istituzionali, non sono pubblicati sulle riviste scientifiche e indicizzati sulle principali banche dati bibliografiche sulle quali è stata effettuata la ricerca. La letteratura grigia è stata ricercata limitandosi alla consultazione di siti web delle agenzie di HTA di società scientifiche: questo può avere contribuito alla mancata identificazione. Un altro aspetto che potrebbe aver influenzato la selezione è stata la restrizione della lingua (italiano, inglese, francese, spagnolo e portoghese) nella ricerca della letteratura: in alcuni casi, infatti, si tratta di documenti tecnici o legislativi scritti nella lingua originale.

In conclusione, la definizione delle modalità operative per il passaggio al nuovo test necessita di essere effettuata sulla base di valutazioni locali, comprendenti l'analisi dei costi, del gradimento da parte degli operatori e della funzionalità e della disponibilità del personale, al fine di garantire livelli di qualità elevati, realizzare economie di scala e favorire la sostenibilità a lungo termine del nuovo programma di screening.

Risultati della survey MIDDIR

Il questionario è stato somministrato due volte a tutti i programmi italiani di screening dei tumori, nel febbraio 2014 e nel febbraio 2015. Inoltre la partecipazione al GDL dei programmi impegnati nella riconversione ha consentito un monitoraggio più frequente, grazie al quale è stato possibile un aggiustamento del questionario sulla base di criticità riscontrate alla prima somministrazione, nonché l'individuazione di eventuali rimodulazioni dei piani di implementazione in corso. In seguito alla seconda somministrazione, si è ritenuto opportuno richiedere ai programmi di screening rispondenti un'integrazione alla survey, per definire alcuni aspetti del processo di riconversione.

Hanno risposto alla survey 9 programmi di screening del tumore del collo dell'utero:

- Regione Basilicata
- Regione Emilia-Romagna
- Regione Liguria
- Regione Lazio
- Regione Piemonte
- Regione Toscana
- Provincia Autonoma di Trento
- Regione Umbria
- Regione Veneto

Pressoché tutti i programmi di screening rispondenti hanno visto formalizzare il passaggio al test HPV come test primario tramite Delibera della Giunta Regionale/Provinciale. Per quanto riguarda il bando di gara per l'acquisto del test, esso è previsto da pressoché tutti i programmi ed è stato espletato dai due terzi dei programmi. Il costo unitario del test, IVA inclusa, si attesta tra 6 e 10 EUR.

Si può osservare che per tutti i programmi l'intervallo di screening sale a 5 anni con l'introduzione del test HPV, mentre vi è una certa variabilità per quanto riguarda la scelta dell'età di inizio.

La maggior parte dei programmi di screening intervistati ha scelto di programmare una fase di transizione di alcuni anni per consentire una regolazione dei volumi di attività nel passaggio dall'intervallo di screening triennale a quello quinquennale. Nel corso della fase di transizione, una parte della popolazione bersaglio in età indicata per il test HPV riceve ancora l'invito a sottoporsi al Pap test: questo comporta la definizione di un criterio in base a cui selezionare le donne da invitare subito al test HPV e quelle da invitare successivamente. La tendenza è quella di fare riferimento all'età, dando la precedenza alle più anziane, in procinto di uscire dal programma di screening.

Per quanto riguarda le scelte effettuate in termini di modalità di prelievo, centralizzazione e riorganizzazione della citologia, la base liquida risulta la scelta di gran lunga preferita, sia per il test HPV sia per il Pap test. Si può osservare che, se la lettura del test HPV "nasce" già centralizzata, un processo di centralizzazione è in atto anche per la citologia. Pressoché tutti i programmi rispondenti hanno in previsione o in realizzazione il data linkage con le anagrafi vaccinali.

Tutti i programmi intervistati hanno previsto una formazione ad hoc del personale dello screening, così come tutti hanno attuato o progettato iniziative di comunicazione alle donne e al pubblico generale.

Dati dalla survey ONS

La prima indagine nazionale sullo screening cervicale con test HPV primario è stata prodotta nel 2013, nell'ambito della survey sui programmi organizzati di screening in Italia, che viene effettuata annualmente dall'Osservatorio Nazionale Screening (ONS) per conto del Ministero della Salute, con lo scopo di valutare il livello di implementazione dei programmi italiani di screening, attraverso indicatori di processo.

La sezione dedicata allo screening con test HPV primario è stata aggiunta alla survey generale nel 2013, con riferimento all'attività del 2012. La survey ONS comprende i dati provenienti sia dall'implementazione dello screening primario di routine (anche per singole ASL) sia da progetti pilota, e anche da programmi di screening che non hanno partecipato al progetto MIDDIR. Per questo motivo, e dato il periodo di riferimento, le Regioni che compaiono in tale survey non coincidono completamente con quelle individuate in questo rapporto.

I programmi che hanno svolto screening con HPV sono stati 19, 20 e 27 nel 2012, 2013 e 2014 rispettivamente. Le donne invitate per screening con HPV rappresentano 8%, 10% e 13% di tutte le donne invitate per screening cervicale in Italia nel 2012, 2013 e 2014 rispettivamente.

Le donne che si sono effettivamente sottoposte allo screening cervicale sono state il 42%, 44% e 47% delle invitate a screening con HPV rispettivamente nel 2012, 2013 e 2014.

Gli ORMH (test HPV vs. citologia) erano 1,14 (95%CI 1,13-1,14) per le invitate al test HPV nel 2012 e 1,11 (1,10-1,11) per le invitate al test HPV nel 2013. Quindi i dati indicano un aumento della partecipazione superiore al 10% passando al test HPV.

Mediamente il 6,1% delle donne screenate è risultato HPV positivo (range 4,4%-9,2%). Di queste il 34,7% è stato inviato immediatamente in colposcopia. Alla ripetizione a un anno, il 48,8% (range 35,1-66,0) delle donne testate è risultato positivo. Per queste ultime donne il protocollo prevedeva



l'invio in colposcopia. Complessivamente il 2,6% (range 2,9%-3,9%) delle donne screenate è stato inviato in colposcopia.

Complessivamente lo screening con HPV ha permesso l'identificazione di 4,6 CIN2+ ogni 1.000 donne screenate (4,2 standardizzato per età). Il VPP dell'invio complessivo in colposcopia per CIN2+ è stato 12,6% (10,7% standardizzato per età).

Nello stesso anno, tra le donne screenate con citologia (dati grezzi) il 2,4% è stato mediamente inviato a colposcopia e sono state individuate 3,4 CIN2+ per 1000. Il VPP complessivo è stato 16,9%.

Per ciò che riguarda le colposcopie, l'adesione è stata 87,1% all'invio immediato e 87,5% all'invio dopo ripetizione a 1 anno del test HPV. I dati non sono standardizzati per età. Tra le donne che hanno fatto screening con citologia nello stesso anno, l'adesione alla colposcopia è stata 85,3%.

La compliance complessiva alla ripetizione a 1 anno è stata del 71,6%. Si osserva una notevole eterogeneità tra programmi. Comunque, 6 su 14 programmi hanno avuto un'adesione $\geq 80\%$ e 2 su 14 $\geq 90\%$, quindi valori che si avvicinano a quelli di adesione all'invio in colposcopia.

Tariffe, remunerazioni e compensazioni nello screening con test HPV primario

Il confronto fra tariffe del nomenclatore e costi rilevati per lo screening mostra delle forti discrepanze sia in termini di sovrastima sia di sottostima. Ciò rende complesso l'uso delle tariffe per le compensazioni fra aziende del Sistema Sanitario Regionale: nel caso del test HPV, ad esempio, l'Azienda che effettua il test ricaverebbe un ampio utile applicando queste tariffe, mentre un'Azienda che eroga colposcopie, incluse biopsie e trattamenti, dovrebbe sostenere costi decisamente superiori a quelli rimborsati.

Inoltre, se le tariffe che sottostimano i costi possono disincentivare l'erogazione di test di screening nel privato convenzionato al di fuori dei programmi organizzati, al contrario una tariffa molto remunerativa può incentivarlo. È dunque importante che le regioni prendano provvedimenti perché il test HPV a scopo di prevenzione non debba essere erogato e rimborsato con le tariffe vigenti al momento nel nomenclatore, soprattutto fuori dai programmi di screening. Va comunque precisato che il nomenclatore tariffario nazionale è in corso di revisione e verrà aggiornato quanto prima.

I sistemi di remunerazione a prestazione hanno evidenziato diversi limiti quando applicati ai programmi di screening, in quanto si rischia di incentivare una strategia di alto tasso di richiami e un uso inappropriato degli approfondimenti diagnostici. Per questo motivo quasi tutti i sistemi regionali hanno adottato strategie di remunerazione del percorso di screening con una tariffa a quota capitaria o "per donna screenata". In questo modo strategie che privilegiano eccessivamente la sensibilità del processo rispetto alla specificità, cioè alti tassi di richiamo, sono disincentivate.

In ogni caso queste strategie cercano di usare la remunerazione per incoraggiare l'appropriatezza contenendo il tasso di richiami e il numero di accertamenti conseguenti il richiamo. Per attivare questo meccanismo, è necessario che la struttura che determina il numero di richiami condivida l'onere economico del richiamo stesso. Nel caso dello screening con HPV, il tasso di richiami fra primo e secondo anno si compensa fortemente, diventando quasi indipendente dalle modalità di lettura del Pap test e dunque da quello che è il parametro su cui il centro che effettua il primo livello può agire per aumentare la specificità del processo.

Centralizzazione e dismissione

Lo screening basato sul test HPV coesiste con lo screening citologico e questo comporta una maggiore complessità organizzativa, in quanto entrambi i test possono essere, a seconda delle età, il test primario o il test di triage.

Gestire due modalità di prelievo diversificate crea, in questo contesto, problematiche organizzative abbastanza rilevanti con un rischio di errori più elevato sia in sede di prelievo, sia nella fase di processazione del campione. Con il prelievo in fase liquida, sullo stesso prelievo può essere effettuato sia il test HPV sia il Pap test con una sequenza che dipenderà dalla tipologia di screening e dall'età della donna. Quindi, in ambulatorio, la tipologia di prelievo rimarrà la stessa e sarà il laboratorio che, al momento della processazione, gestirà il campione come Pap test primario o come test HPV primario. L'introduzione del prelievo in fase liquida consente di minimizzare le differenze nelle procedure per quanto riguarda il prelievo, semplifica le operazioni in laboratorio, facilita il management della donna e permette di semplificare l'eventuale bancaggio del materiale biologico residuo.

Per i motivi sopra elencati:

- sarebbe fondamentale che uno stesso laboratorio gestisse i due diversi percorsi di screening (test HPV primario e Pap test primario) e che vi fosse un'accettazione o presa in carico dei test di screening unica per regione o ASL, la quale, a sua volta, inviasse i prelievi al laboratorio centralizzato di riferimento;
- nonostante in teoria possa essere più economico ed egualmente efficace il doppio prelievo, quasi tutte le regioni hanno deciso di adottare la fase liquida.

Con uno screening basato sul test HPV nelle donne sopra i 30-35 anni, il limitato numero di citologie di triage comporta la necessità di una forte centralizzazione a livello regionale. Al contempo la citologia di primo livello rimane solo per le donne tra 25 e 30/34 anni. Ciò implica ovviamente una forte riduzione dei volumi di attività, evidenziando l'opportunità di una centralizzazione della lettura anche dei Pap test di screening, da implementarsi progressivamente durante la fase di transizione al nuovo programma di screening con HPV primario. A supportare questa ipotesi vi sono le raccomandazioni delle Linee Guida nazionali (Ministero della Salute 2006) che prevedono centri di lettura con carichi di lavoro minimi compresi fra 15.000 e 25.000 Pap test/anno e un carico per lettore di circa 7.500 test/anno.

Motivi di costo, di organizzazione e di qualità indicano la necessità di una centralizzazione della lettura della citologia in centri di grandi dimensioni. L'introduzione del test HPV come screening primario può essere un'opportunità per rivedere le modalità di gestione delle citologie.

Nel momento in cui la citologia cambia ruolo, diventando un test di triage invece che di screening, dato che i casi con citologia anormale sono concentrati tra le donne HPV positive, il numero di letture diminuisce, ma la probabilità di osservare citologie anormali tra quelle esaminate aumenta di oltre 10 volte. Conseguentemente l'analisi morfologica del preparato diviene più impegnativa per i cito-lettori e questo previene plausibilmente il rischio di cadute di attenzione. La consapevolezza del lettore di trovare nel triage una forte concentrazione dei casi anormali implica un cambiamento di "stile di lettura". È stato dimostrato che quando la citologia di triage viene letta conoscendo il risultato positivo del test HPV, ha una performance migliore rispetto a una lettura in cieco. Nei dati dei programmi pilota italiani la proporzione di donne giudicate con citologia anormale tra le HPV positive varia tra il 20% e il 55%. Questa variabilità evidenzia la necessità di attività di training iniziale e controlli di qualità specifici per la lettura della citologia di triage.

Inoltre vi è l'imperante necessità di mirare il controllo di qualità a questa nuova situazione che pone il citologo davanti a scelte diagnostiche su casi di pazienti potenzialmente ad aumentato rischio di patologia. Il controllo di qualità deve essere indirizzato alla valutazione della distribuzione delle diagnosi e della predittività delle diverse classi diagnostiche, all'implementazione di un comune sistema di refertazione e all'utilizzo di criteri diagnostici uniformi attraverso procedure di peer-review che prevedano una condivisione dei casi da inviare a un successivo accertamento colposcopico. In ultimo deve essere messa in atto una revisione dei casi HPV positivi/cito negativi



che al follow-up a un anno hanno evidenziato una lesione istologica CIN2+. È importante che siano utilizzati solo test validati per lo screening.

La centralizzazione facilita l'efficienza e la specializzazione, consente un'elevata qualità nell'offerta del percorso di screening, permette una gestione programmabile e modulabile della fase di transizione da screening citologico a screening HPV e determina una riduzione dei costi.

Il report di HTA (Ronco et al. 2012) evidenziava come all'aumento del numero di test corrispondesse una forte diminuzione dei costi, passando da 17,27 EUR con 16.000 test/anno a 14,57 EUR con 80.000 prelievi/anno.

La centralizzazione, con la creazione di laboratori HPV di grandi dimensioni, comporta, in questo contesto, una chiara possibilità di abbattimento dei costi sia per quanto concerne l'acquisto/affitto dei macchinari, sia dal punto di vista del personale.

Un laboratorio accreditato di grandi dimensioni che possa garantire l'assistenza di un esperto in test HPV di screening o di un docente tutor, può rappresentare la sede idonea per la formazione di professionisti da inserire nell'ambito degli screening per la prevenzione del cervicocarcinoma.

Il grande sviluppo di nuove metodologie diagnostiche, basate sull'utilizzo di complesse tecniche di biologia molecolare, rende sempre più attuale l'esigenza di un'armonizzazione e standardizzazione delle procedure e un controllo dei risultati prodotti. Per il test HPV primario esiste un livello importante da raggiungere, cioè assicurare la comparabilità dei risultati ottenuti da laboratori e metodi diversi.

La rapida diffusione dei laboratori che eseguono il test rende necessario un programma di assicurazione di qualità per monitorare e confermare l'accuratezza dei risultati.

Il laboratorio che effettua la refertazione degli esami HPV deve monitorare costantemente i livelli di positività, la riproducibilità interna e il numero dei campioni borderline o che necessitano di ripetizione per motivi tecnici.

In tutti i laboratori devono essere attivi controlli di qualità intra-laboratorio (CQI) archiviati giornalmente (almeno un'esecuzione per ogni sessione analitica). Il CQI consente di valutare e controllare le prestazioni analitiche di un sistema, nonché di verificare la stabilità del metodo analitico nel breve, medio e lungo termine. In particolare, il CQI consente di evidenziare variazioni e fornire allarmi in tempo reale, così da attivare immediatamente azioni prima dell'emissione dei referti relativi ai campioni analizzati nel corso della seduta.

Accanto ai CQI, i controlli di qualità inter-laboratorio (VEQ) sono un irrinunciabile strumento per promuovere la qualità delle prestazioni: essi infatti permettono di produrre dati che consentono al singolo laboratorio di confrontarsi con gli altri (accuratezza).

Il programmi di VEQ permettono di valutare l'uniformità dei risultati ottenuti in laboratori differenti. Il laboratorio deve aderire a programmi di VEQ adatti a un contesto, in cui deve essere valutata anche la sensibilità clinica (capacità di diagnosticare un'infezione rilevante e potenzialmente associata a lesioni pre-cancerose) oltre a quella analitica (capacità di diagnosticare qualsiasi infezione da HPV).

L'introduzione del test HPV come test primario di screening al posto del Pap test implica un aumento dei costi per l'acquisto di tecnologie (reagenti, macchinari per le determinazioni dell'HPV DNA e, in molti programmi, anche sistemi di prelievo e trasporto dei campioni) a fronte di una riduzione dei costi di personale dedicato alla lettura del Pap test.

Queste due voci di costo hanno caratteristiche molto differenti: la prima rappresenta un costo che si realizza immediatamente, sia nei suoi incrementi sia nei suoi decrementi, mentre, nel caso

della seconda voce di costo, una riduzione delle ore impiegate non realizza necessariamente un risparmio. Perché si realizzi un reale risparmio, si dovrà arrivare a una riduzione di personale impiegato. Questo può avvenire attraverso diversi meccanismi che possono essere ricondotti a quattro modalità: 1) eliminazione di un'unità di personale dalla pianta organica e non rinnovamento del primo pensionamento/trasferimento; 2) riduzione dell'impiego di personale non strutturato; 3) riduzione dell'attività fuori orario; 4) reimpiego del tempo persona in altre attività.

Solo un'attenta e dettagliata analisi locale potrà ottimizzare le modalità di realizzazione dei costi cessanti.

Alcune considerazioni generali però possono essere espresse a priori sul caso concreto della riconversione dei programmi di screening cervicale nell'attuale contingenza.

1. La situazione di blocco delle assunzioni delle aziende sanitarie italiane facilita la realizzazione dei costi cessanti attraverso la prima modalità, soprattutto se le risorse umane rimaste sono sufficientemente elastiche da poter svolgere le funzioni di posizioni simili che non sono state sostituite.
2. Nei programmi di screening, l'impiego di personale non strutturato non è molto frequente, benché alcune anatomie patologiche si avvalgano anche di giovani biologi o tecnici di laboratorio con contratti a termine o borse di studio. Inoltre, in alcuni casi, alcune colposcopie sono eseguite da specialisti ambulatoriali convenzionati. Questi sono i costi di personale che possono essere più facilmente riconvertiti. Nel caso delle anatomie patologiche e dei laboratori, il rischio di agire unicamente sulle figure di personale con contratti anomali è di alzare ulteriormente l'età del personale, con una conseguente riduzione dell'adattabilità a nuove tecnologie in un campo in cui l'introduzione delle stesse è frequente e rappresenta una criticità.
3. L'uso di attività remunerata fuori orario di servizio nei programmi di screening è molto comune per alcune funzioni e può permettere una rapida e sicura realizzazione dei costi cessanti. L'ovvia conseguenza è che si va a intaccare la retribuzione di alcuni dipendenti agendo su di una voce, che proprio per le caratteristiche di attività altamente programmata negli screening, si è consolidata e può essere percepita come un diritto acquisito.
4. Per quanto riguarda la possibilità di reimpiegare il tempo del personale in altre attività, bisogna considerare che l'utilità delle risorse investite nello screening cervicale è fra le più alte in assoluto all'interno delle possibili attività del servizio sanitario: lo screening cervicale ha un costo per anno di vita salvato di circa 5.000 EUR ed è quasi impossibile impiegare il tempo del personale in attività che abbiano un rapporto più conveniente. Tuttavia in questo momento le Aziende Sanitarie italiane, come già visto nel primo punto, hanno subito una forte restrizione del personale tramite il blocco delle assunzioni, che ha avuto come conseguenza la presenza di posti scoperti su funzioni fondamentali: questo risolve in parte il problema di trovare attività sostitutive con pari utilità.

Il contributo delle società scientifiche: la "Toolbox" GISCI

Un punto importante nella dismissione di una tecnologia è la propensione al cambiamento della comunità scientifica e di pratica di riferimento.

In particolare, questo aspetto diventa critico quando, come nel caso del Pap test, la dismissione della vecchia tecnologia avviene per sostituzione con una nuova tecnologia che richiede meno risorse umane. In questa situazione si intrecciano resistenze al cambiamento, dovute alla necessità di nuova formazione e alla fisiologica inerzia delle prassi consolidate, accompagnate da difese di interessi di categoria o dalla contingente preoccupazione di perdere la propria fonte di reddito.



Nel processo di dismissione hanno dunque un ruolo fondamentale le società scientifiche di riferimento, che possono favorire od ostacolare l'introduzione della nuova tecnologia e/o la dismissione della vecchia tecnologia.

Nel caso dello screening della cervice uterina, nessuna delle società scientifiche di riferimento ha ostacolato l'introduzione del test HPV, mentre si sono avuti alcuni tentativi di ritardare la dismissione del Pap test.

In questo panorama è importante segnalare un'iniziativa messa in atto dalla società scientifica interdisciplinare dello screening cervicale, il GISCI, che è in forte sinergia con il progetto MIDDIR: la "Toolbox".

La cassetta degli attrezzi "Toolbox" (<http://www.gisci.it/toolbox>) è stata preparata da un apposito gruppo di lavoro costituito nell'ambito del GISCI, in accordo con l'Osservatorio Nazionale Screening, e rappresenta un'esperienza importante di supporto concreto ai programmi nazionali di screening cervicale. La Toolbox fornisce una serie di materiali utili ai decisori regionali affinché possano condurre questo tipo di passaggio nel modo più efficiente e omogeneo.

Un importante elemento di novità è rappresentato dal fatto che fra i materiali non compaiono soltanto i protocolli, le linee guida ecc., ma anche quei documenti che rappresentano le esperienze concrete (delibere regionali, gare di acquisto ecc.) prodotte dalle Regioni che già hanno avviato il cambiamento. Tale cambiamento, per divenire effettivo, ha bisogno anche di un mutamento culturale, che passa sicuramente attraverso la comunicazione con le donne e la comunicazione/informazione con la comunità sanitaria, la quale comunque si dovrà rapportare con i nuovi protocolli di screening.

Dunque si troveranno in questa "cassetta" non solo le nuove lettere d'invito e i nuovi depliant per le utenti che spiegano il cambiamento, ma anche le lettere per i Medici di Medicina Generale. Infine, è messo a disposizione on line un percorso formativo rivolto a tutti i soggetti coinvolti a vario titolo e a vario livello nell'organizzazione e nella gestione dello screening basato su test HPV. La finalità del percorso è spiegare il razionale delle scelte compiute, affinché ognuno si senta un soggetto attivo nella nuova organizzazione.

1. Il Progetto MIDDIR - Methods for investments/disinvestments and distribution of health technologies in Italian Regions. Screening programmes: HPV test in primary screening

di Nereo Segnan, Francesca Di Stefano, Laura Cacciani, Simona Vecchi

Il progetto MIDDIR è stato finanziato dal Ministero della Salute nell'ambito del bando Ricerca Finalizzata 2009 e vede come capofila l'Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (Agenas).

Il Progetto mirava a:

- sviluppare un approccio sistematico e integrato per identificare le tecnologie sanitarie obsolete e pianificare la distribuzione di specifiche nuove tecnologie in aree definite;
- ottenere una serie di indicazioni, valide a livello nazionale, da proporre alle Regioni per una gestione razionale dell'investimento / disinvestimento in tecnologie sanitarie.

Un sottoprogramma del Progetto riguardava la riconversione dalla citologia al test HPV come test primario per lo screening del cervicocarcinoma ed è stato coordinato dal Centro di Riferimento per l'Epidemiologia e la Prevenzione Oncologica in Piemonte (CPO Piemonte), con il supporto del Dipartimento di Epidemiologia del SSR del Lazio.

1.1 Background e razionale

Lo screening cervicale per la prevenzione del carcinoma della cervice mira a individuare e trattare le lesioni pre-invasive. Attività di screening dei precursori del carcinoma cervicale sono in atto da molti anni nella maggior parte dei Paesi industrializzati. In Italia dal 2001 gli screening oncologici organizzati, con Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 29 novembre 2001, sono stati inclusi tra i Livelli Essenziali di Assistenza (LEA). In particolare, secondo i dati raccolti dall'Osservatorio Nazionale Screening (ONS 2014), nel 2013 in Italia i programmi di screening cervicali hanno coinvolto 3.693.165 donne con una copertura complessiva del 71% della popolazione target. 1.661.945 donne hanno eseguito il test proposto.

Storicamente i programmi di screening cervicale si sono basati sull'esame citologico sia dell'escervice sia dell'endocervice (Papanicolaou test o Pap test) nelle donne tra i 25 e i 64 anni. L'individuazione del papillomavirus umano (HPV) come causa necessaria nello sviluppo del carcinoma della cervice uterina (Bouvard et al. 2009; Bosch et al. 2002; Bosch et al. 2003) ha tuttavia aperto nuove opportunità di prevenzione.

Esiste ormai una chiara evidenza scientifica che uno screening con test clinicamente validati per il DNA di HPV oncogeni (test HPV), come test di screening primario e con un protocollo appropriato, è più efficace dello screening basato sulla citologia nel prevenire i tumori invasivi del collo dell'utero e si accompagna a un aumento di effetti indesiderati che, qualora presente, è comunque limitato.

Lo screening con test HPV permette di ridurre del 60%-70% l'incidenza dei tumori invasivi del collo dell'utero rispetto allo screening con Pap test. Lo ha dimostrato la pooled analysis effettuata da Ronco e colleghi, che hanno seguito negli anni più di 175.000 donne reclutate in quattro studi di grandi dimensioni, condotti in Italia, Paesi Bassi, Regno Unito e Svezia, che confrontavano lo screening con test HPV con lo screening con Pap test (Ronco et al. 2014). Tale riduzione si è verificata ovunque, nonostante le differenze tra i protocolli utilizzati dai diversi programmi di screening, dimostrando che l'effetto positivo del ricorso al test HPV è molto più grande di quello dovuto a differenti strategie. Lo studio ha anche permesso di definire i metodi ottimali di screening con il test HPV: in particolare i risultati mostrano che l'aumento della protezione interessa soprattutto le donne di età compresa tra i 30 e i 35 anni e che lo screening con test HPV ogni 5 anni è più protettivo dello screening con Pap test ogni 3 anni.

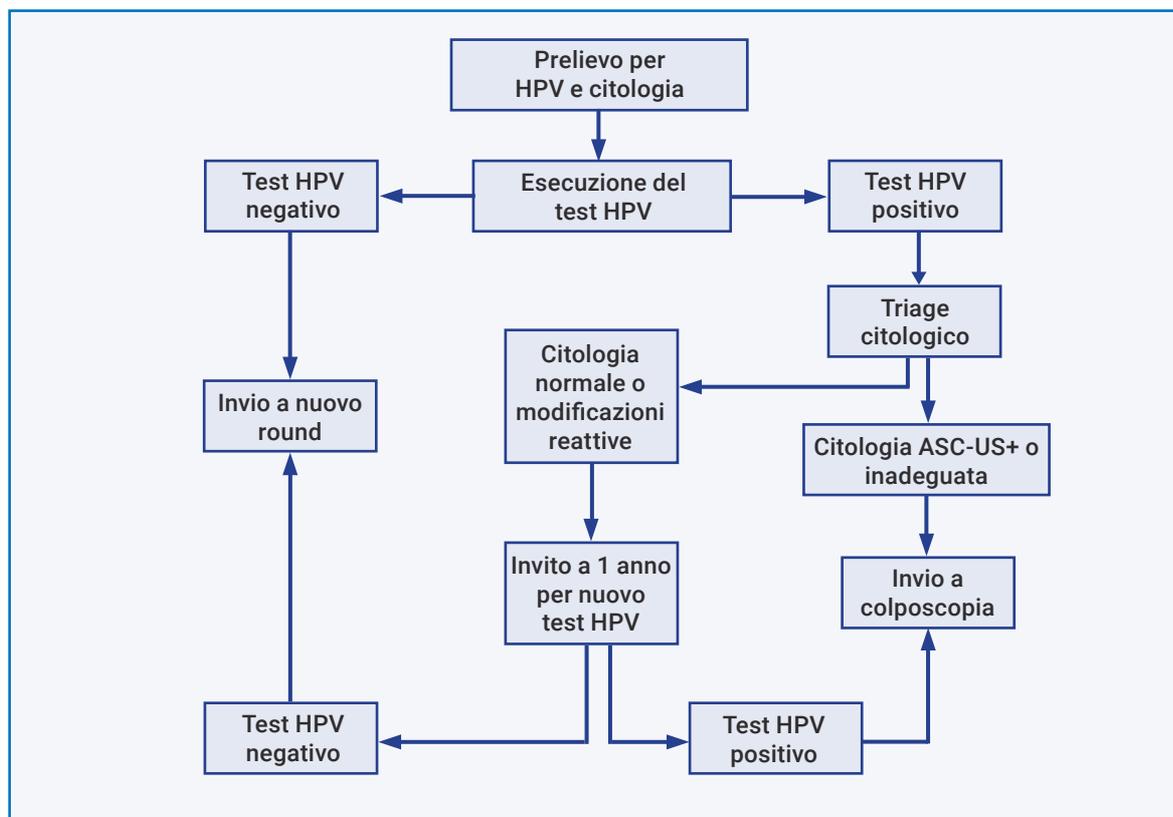
Diverse organizzazioni internazionali e società scientifiche hanno attivato gruppi di lavoro per la revisione delle linee guida che prendono in considerazione l'uso del test HPV e progetti pilota per la valutazione dell'impatto sul nuovo modello di screening. Da segnalare è la recente pubblicazione dell'aggiornamento delle Linee Guida europee per l'assicurazione qualità nello screening del tumore della cervice uterina (Anttila et al. 2015), e in particolare il Supplemento riguardante lo screening con test HPV primario (Ronco et al. 2015).

Nel 2012 già era stato prodotto un Health Technology Assessment Report sullo screening del cervicocarcinoma (Ronco et al. 2012), avente lo scopo di definire le migliori politiche di screening che incorporano il test HPV come test primario e le migliori condizioni di utilizzo sulla base di efficacia ed effetti indesiderati, di paragonarle allo screening citologico, nonché di valutare costo economico, fattibilità e impatto sull'organizzazione di tali politiche nella realtà italiana. L'executive summary dell'HTA Report è stato utilizzato dall'Osservatorio Nazionale Screening (ONS) come documento di indirizzo sull'utilizzo dell'HPV-DNA come test primario per lo screening del cancro del collo dell'utero (ONS 2012), a sua volta adottato ufficialmente dal Ministero della Salute (2012).

Nell'ambito dell'Health Technology Assessment era stato definito il protocollo di screening da seguire per ridurre l'invio agli accertamenti di secondo livello (colposcopia) e la sovradiagnosi di lesioni spontaneamente regressive, oltre che per contenere i costi. Tale protocollo conserva la sua validità anche in seguito agli studi effettuati successivamente e alla pubblicazione delle Linee Guida europee. Qui sotto ne sono illustrati gli elementi essenziali.

- Le donne positive ad HPV non sono da inviare direttamente in colposcopia ma è necessario utilizzare, come sistema di triage, la citologia (Pap test). Se la citologia è positiva la donna è inviata immediatamente in colposcopia. Se la citologia è negativa la donna è invitata a eseguire un nuovo test HPV a distanza di un anno. Se tale test è ancora positivo la donna è inviata a colposcopia mentre, se è negativo, è invitata a un nuovo round di screening entro gli intervalli previsti.
- L'intervallo di screening nell'ambito di programmi organizzati di popolazione dopo un test HPV primario negativo deve essere di almeno 5 anni. Vi sono prove che il rischio di neoplasie cervicali intraepiteliali (CIN) di alto grado fino a 5 anni dopo un test HPV negativo è inferiore a quello fino a 3 anni dopo una citologia normale. La probabilità di colposcopie e trattamenti inutili sarebbe invece plausibilmente rilevante a intervalli triennali dopo test HPV negativo (Ronco et al. 2014). A seconda della storia di screening della donna, l'intervallo di screening potrebbe in teoria essere prolungato fino a 10 anni (Ronco et al. 2015).
- Lo screening basato sul test HPV non deve iniziare prima dei 30/35 anni di età, data la maggiore prevalenza di infezioni HPV rispetto alle donne meno giovani (Ronco et al. 2015). Ci sono prove che sotto i 30 anni lo screening basato sul test HPV conduce a sovradiagnosi di CIN2 che sarebbero regredite spontaneamente, con il conseguente rischio di sovratrattamento. Inoltre qualche ulteriore sovradiagnosi è plausibile anche tra 30 e 34 anni. Attualmente sotto questa età è raccomandato lo screening citologico.
- Devono essere utilizzati test per il DNA di HPV oncogeni validati quanto a sensibilità e specificità per lesioni di alto grado, secondo quanto riportato nelle Linee Guida europee (Anttila et al. 2015).
- Non esistono prove che il doppio test con citologia e HPV sia più protettivo del solo test HPV come test primario benché, rispetto al solo test HPV, il doppio test comporti un incremento della sensibilità, peraltro non rilevante. Invece, la strategia con doppio test determina un sostanziale incremento dell'invio in colposcopia e minore VPP dello stesso. Per questo motivo, nel caso si utilizzi il test HPV come test primario, si raccomanda di non aggiungere la citologia in parallelo.

Figura 1. Il percorso di screening con test HPV primario



Questo nuovo algoritmo ha conseguenze importanti, poiché rende necessario un processo di disinvestimento strutturato che coinvolge i diversi portatori di interesse e comporta la riorganizzazione del percorso di screening e degli aspetti gestionali (per esempio si consiglia la centralizzazione dei test HPV) con una conseguente redistribuzione dei costi.

Sulla base dei dati raccolti dall'ONS (2014), nel 2013, 423.758 donne, pari all'11,5% di tutte le donne invitate a sottoporsi allo screening, sono state invitate a eseguire il test HPV.

In Italia il Piano Nazionale della Prevenzione 2014-2018 ha dato indicazioni per l'introduzione del nuovo test all'interno del protocollo di screening entro il 2018 in tutti i programmi di screening cervicale italiani (Obiettivo 1.14) (Ministero della Salute 2014).

Attualmente alcune Regioni italiane stanno pianificando o implementando il passaggio dalla citologia al DNA-HPV come test primario di screening per il tumore del collo dell'utero. I programmi di screening già impegnati in tale cambiamento costituiscono una preziosa fonte di informazioni per la razionalizzazione dei processi di conversione.

1.2 Obiettivi

L'obiettivo principale del Progetto MIDDIR, per quanto riguarda il test HPV nello screening del cervicocarcinoma, era quello di sviluppare un approccio metodologico condiviso per affrontare l'introduzione routinaria del test HPV come test primario di screening, che includesse l'implementazione di piani di disinvestimento della citologia, così come la riconfigurazione delle professionalità e dei servizi.

Gli output del Progetto permettono di delineare alcune strategie comuni a livello nazionale e di proporre alle Regioni che non partecipano al Progetto criteri validati per un approccio sistematico e

integrato. Si auspica che tali criteri possano facilitare e ottimizzare la gestione degli investimenti e dei disinvestimenti, sulla base delle evidenze scientifiche e attraverso una metodologia strutturata, che tenga conto esplicitamente dei costi, delle risorse disponibili, delle caratteristiche organizzative specifiche, dei bisogni della popolazione, della pratica clinica e degli aspetti etici e sociali.

Obiettivi specifici erano:

1. ottenere dati e informazioni sul funzionamento dei percorsi di riconversione all'HPV test nell'ambito dei programmi di screening, la cui analisi permettesse di rispondere a specifici quesiti relativi a tale trasformazione;
2. armonizzare l'introduzione del test HPV come test primario nei protocolli per lo screening del cervicocarcinoma.

1.3 Metodi e attività

Il primo passo per la realizzazione del Progetto è stata l'istituzione di un Gruppo di Lavoro costituito da rappresentanti di programmi di screening del cervicocarcinoma impegnati nella riconversione al test HPV primario.

Il Gruppo di Lavoro ha elaborato un questionario per raccogliere dati e informazioni sulle strategie di riconversione adottate dai programmi di screening per il passaggio al test HPV primario, che ha indagato le seguenti aree di interesse:

- ◊ delibere, bandi, costi del test;
- ◊ fasce d'età e intervalli previsti per screening con test HPV e screening con citologia;
- ◊ gestione della transizione e volumi di attività stimati;
- ◊ organizzazione dello screening (numero dei centri per la lettura dei test HPV, centralizzazione delle citologie, dismissione e riorganizzazione dei servizi);
- ◊ formazione del personale e iniziative di comunicazione.

Il questionario è stato somministrato due volte a tutti i programmi italiani di screening dei tumori, nel febbraio 2014 e nel febbraio 2015. Inoltre la partecipazione al Gruppo di Lavoro dei programmi impegnati nella riconversione ha consentito un monitoraggio più frequente, grazie al quale è stato possibile un aggiustamento del questionario sulla base di criticità riscontrate alla prima somministrazione, nonché l'individuazione di eventuali rimodulazioni dei piani di implementazione in corso. In seguito alla seconda somministrazione, si è ritenuto opportuno richiedere ai programmi di screening rispondenti un'integrazione alla survey per definire alcuni aspetti del processo di riconversione. Inoltre è stata svolta una revisione sistematica della letteratura, in relazione a raccomandazioni, linee guida, rapporti HTA, indicatori, criteri di centralizzazione, piani di dismissione, studi sull'introduzione dell'HPV come test primario.

L'output del Progetto è costituito da questo Report, che intende fornire indicazioni e suggerimenti pratici ai programmi di screening per la gestione del processo di investimento/disinvestimento in relazione alle tecnologie interessate.

2. Introduzione del test DNA-HPV nei programmi di screening organizzati per la prevenzione del carcinoma della cervice: una revisione sistematica della letteratura

di Simona Vecchi, Laura Cacciani

2.1 Obiettivi

Obiettivo di questo lavoro era quello di fornire, alle Regioni e alle strutture sanitarie coinvolte nei progetti di screening cervicale, una sintesi delle evidenze disponibili sulle modalità del passaggio al test HPV come esame di screening di prima linea attraverso una revisione sistematica della letteratura.

In particolare, la revisione sistematica della letteratura aveva l'obiettivo di rispondere ai seguenti quesiti di ricerca:

- i) quali sono le principali strategie/politiche di disinvestimento e di riconversione messe in atto nel passaggio dalla citologia tradizionale al test HPV?
- ii) quali sono i criteri presi in considerazione a livello strutturale, organizzativo e professionale per l'implementazione del nuovo programma di screening cervicale?

2.2 Metodi

Criteri di inclusione

Sono stati considerati eleggibili per l'inclusione nella revisione documenti di Health Technology Assessment (HTA), linee guida (LG) e documenti tecnici di consenso prodotti da organismi istituzionali nazionali e internazionali che a) si riferissero a una popolazione di donne in età di screening cervicale b) confrontassero il test HPV da solo o in combinazione (co-test) con la citologia tradizionale o la citologia in fase liquida (LBC) c) si basassero sull'analisi delle evidenze disponibili e d) raccomandassero l'uso del test HPV come test di screening primario nell'ambito di un programma di screening organizzato.

Sono stati esclusi i documenti focalizzati sul trattamento chirurgico e oncologico delle lesioni pre-invasive e invasive e sulle modalità di diagnosi precoce.

Strategia di ricerca

Per l'identificazione dei documenti da includere nella revisione è stata effettuata una ricerca sulle seguenti banche dati elettroniche, siti di agenzie sanitarie, nazionali e governative e principali società scientifiche internazionali coinvolte nell'implementazione dei programmi di screening:

- Banche dati bibliografiche:
 - PubMed
 - Embase
 - Web of Science
- Banche dati linee guida:
 - National Guidelines Clearinghouse
 - Guidelines International Network-GIN
 - CMA Infobase
 - American College of Physicians Clinical Practice Guidelines- ACP
 - Agence Nationale d'Accreditation et d'Evaluation en Santé, Francia- ANAES
 - Trip Database
 - Health PACT Horizon Scanning
 - Euroscan Agencies

- Siti internazionali di agenzie governative:
 - Centers for Disease Control and Prevention - CDC
 - International Network of Agencies for Health Technology Assessment- INAHTA
 - Agency for Healthcare Research and Quality-AHQR
 - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health-CADTH
 - World Health Organization-WHO
- Società scientifiche:
 - British Gynaecological Cancer Society
 - European Society of Gynaecological Oncology
 - Society of Gynecologic Oncology
 - Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma- GISCI

Box 1. Strategia di ricerca per Pubmed

1. Uterine Cervical Neoplasms [MeSH Terms]
2. Uterine Cervical Dysplasia [MeSH Terms]
3. Cervical Intraepithelial Neoplasia [MeSH Terms]
4. #1 or #2 or #3
5. cervix [title abstract] or cervical [title abstract] or cervico* [title abstract]
6. cancer* [text word]
7. tumor* [title abstract]
8. tumour* [title abstract]
9. malignan*[title abstract]
10. carcinoma [text word]
11. adenocarcinoma [text word]
12. neoplas* [text word]
13. dysplas* [text word]
14. precancer* [title abstract]
15. #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14
16. #5 AND #15
17. #4 OR #16
18. expPapillomavirusInfections [mesh]
19. papillomavir*[text word]
20. "Cervix Uteri/virology" [MeSH]
21. "human papillomavirus" [text word]
22. HPV [text word]
23. #18 or #19 or #20 or #21 or #22
24. "HPV Screening"[title abstract]
25. "cervical cancer screening" [title abstract]
26. "Papanicolaou smear" [title abstract]
27. "Pap test"[title abstract]
28. #24 or #25 or #26 or #27
29. #17 AND #23 AND #28
30. disinvest*[text word] or replacement[[text word] or decommission*[text word] or rationing [text word]
31. investment [text word] or strateg* [title abstract] or rationing[text word]
32. resource Allocation [mesh]
33. #30 or #31 or #32
34. #29 AND #33



È stata inoltre effettuata una ricerca sul sito dell'ONS, sui siti dei Ministeri della salute dei Paesi europei e sul sito dell'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC).

La ricerca bibliografica è stata condotta attraverso specifiche strategie di ricerca per ogni banca dati, utilizzando sia termini Mesh che termini di testo liberi, limitando la ricerca a documenti pubblicati in italiano, inglese, francese, spagnolo e portoghese. Considerata la recente introduzione del test HPV nei programmi di screening cervicale, sono stati ricercati solo documenti pubblicati dal 2009 ad aprile 2015 (si veda Box 1 per la strategia di ricerca elaborata per PubMed).

Selezione degli studi ed estrazione dei dati

In base al titolo e all'abstract è stata effettuata una prima selezione degli articoli ottenuti dalla ricerca bibliografica e sono stati reperiti i testi integrali per gli studi ritenuti potenzialmente rilevanti. La selezione è stata condotta indipendentemente da due autori. Per ogni documento ritenuto pertinente sono state estratte le informazioni relative a: (1) paese di provenienza; (2) organismo di produzione; (3) anno di implementazione del test HPV; (4) raccomandazioni specifiche sull'uso del test HPV e popolazione target; (5) studi sui quali si basano le raccomandazioni; (6) criteri e indicazioni sulle modalità di dismissione e riconversione; (7) eventuali criticità.

Non è stata effettuata nessuna valutazione della qualità metodologica delle pubblicazioni.

2.3 Risultati

Il diagramma di flusso riportato in Figura 1 descrive il processo di identificazione e selezione degli studi inclusi nella revisione. La ricerca della letteratura ha portato all'identificazione di 228 documenti (dopo eliminazione di duplicati). Di questi, in base a titolo e abstract, sono stati esclusi 216 perché non pertinenti. Sono stati quindi acquisiti i full text di 12 pubblicazioni. Sei documenti hanno soddisfatto i criteri di inclusione e sono stati analizzati criticamente. I restanti sei documenti sono stati esclusi perché non valutavano l'introduzione del test HPV come test di screening primario in programmi di screening organizzati. La tabella 1 riporta i motivi dell'esclusione dei singoli studi.

Figura 1. Diagramma di flusso per l'identificazione degli studi

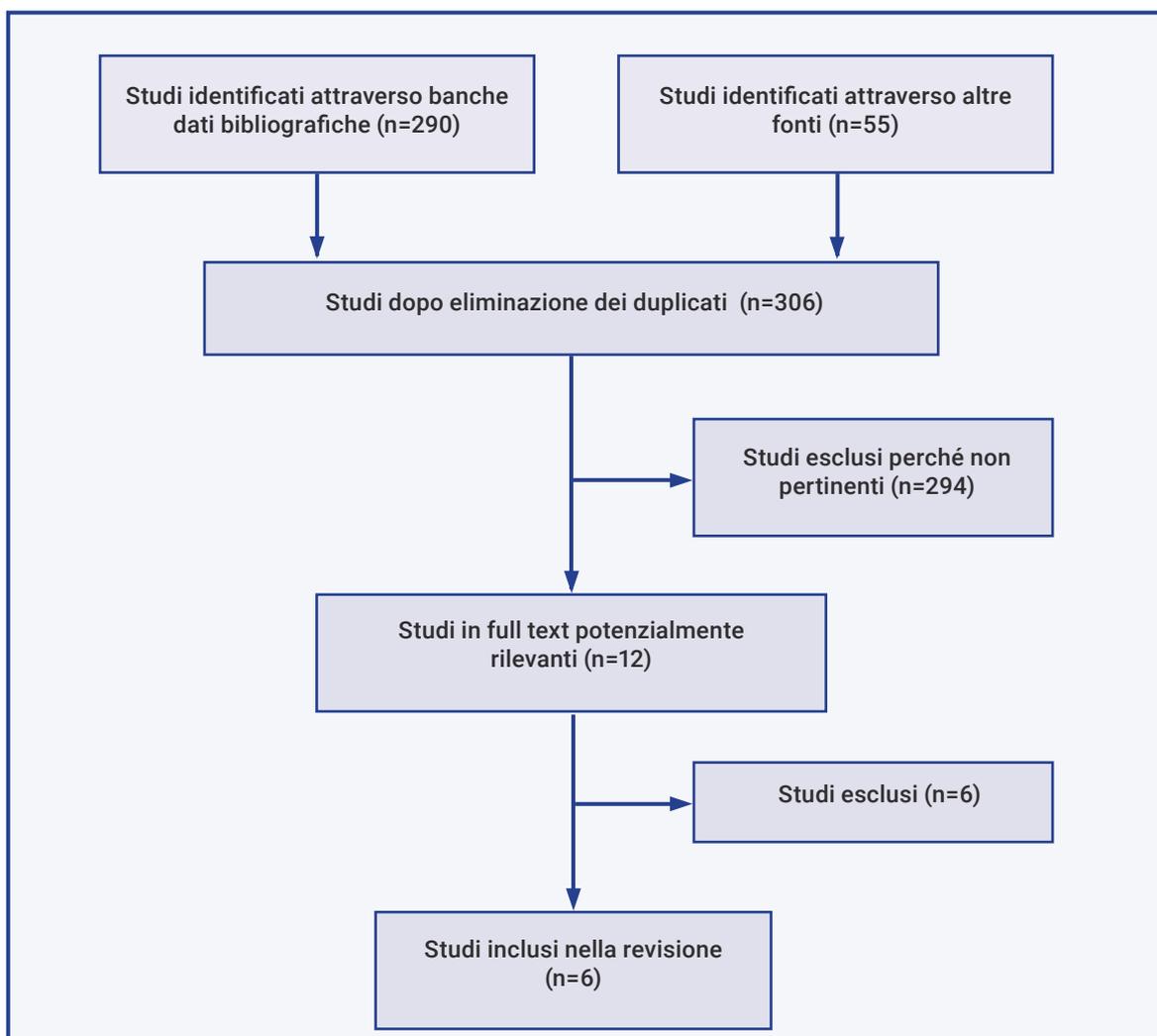


Tabella 1. Studi esclusi e motivi dell'esclusione

| Studi esclusi | Motivo dell'esclusione |
|--|--|
| Arrossi 2015 | Studio pilota sull'introduzione del test HPV |
| NHS Cancer Screening Programmes 2011 | Test HPV non raccomandato |
| HAS 2013 | Test HPV non raccomandato |
| Canadian Task Force on Preventive Health Care 2013 | Test HPV non raccomandato |
| WHO 2013 | Programma di screening non organizzato |

Caratteristiche dei documenti inclusi

Dei sei documenti identificati, pubblicati tra il 2011 e il 2015, due sono rapporti di HTA europei (Ronco et al. 2012; Arbyn et al. 2015) e 4 sono linee guida prodotte da società scientifiche (ASCCP 2015) e agenzie governative (MSAC 2013, USPSTF 2012, Health Council 2011). Una sintesi delle caratteristiche dei documenti inclusi nella revisione è presentata nelle tabelle 2 e 3.



L'età di inizio dello screening basato sul test HPV varia da 25 anni (ASCCP 2015, MSAC 2013) a 30 anni, mentre l'età di interruzione raccomandata è 65 anni, a eccezione del rapporto Health Council 2011, dove il limite d'età è 60 anni.

Tutti i documenti riportano raccomandazioni sull'uso del test HPV come test primario basate sulla revisione sistematica di studi che confrontano l'accuratezza diagnostica del test HPV vs. la citologia tradizionale. In particolare, sono stati considerati i risultati di singoli studi randomizzati controllati o di metanalisi; le LG Health Council 2011 e ASCCP 2015 considerano anche i risultati di studi cross-sectional e di uno studio longitudinale su una coorte di donne nord-americane di età 30-64 anni (Kaiser Permanente Northern California cohort).

Per quanto riguarda le raccomandazioni specifiche sull'uso del test HPV, il documento USPSTF 2012 e il documento ASCCP 2015, entrambi statunitensi, rappresentano le posizioni rispettivamente dell'Agency for Healthcare Research and Quality, agenzia governativa, e di un insieme di società scientifiche coinvolte nello screening cervicale (American Cancer Society, American Society of Cytopathology, ecc.). In questi documenti l'approccio al test HPV come test di screening primario resta ancora disomogeneo. Secondo l'US Preventive Services Task Force, il test per la ricerca del DNA di HPV nello screening primario trova applicazione nell'uso parallelo (ma non in sostituzione) della citologia tradizionale e del test HPV ogni 5 anni in donne di età superiore a 30 anni. Situazione opposta è stata formulata dalle società scientifiche (ASCCP 2015) secondo cui tale test può essere utilizzato come strategia alternativa alla citologia nella fascia d'età maggiore di 25 anni. Tali indicazioni sono state recepite dalla Food and Drug Administration Statunitense.

È in corso, da parte dei membri dell'USPSTF, una revisione sistematica della letteratura per una rivisitazione critica di questo argomento alla luce delle ulteriori informazioni fornite da recenti studi (<http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/final-evidence-summary12/cervical-cancer-screening>). Lo scopo di questo documento sarà quello di rispondere a quesiti di efficacia e di sicurezza sul test HPV come test primario e consentire l'aggiornamento delle raccomandazioni.

Unanime l'uso del test HPV e l'intervallo di screening nei due rapporti HTA (Ronco et al. 2012; Arbyn et al. 2015) e nelle linee guida (MSAC 2013, Health Council 2011) prodotte da organismi australiani ed europei. Questi documenti forniscono invece indicazioni lievemente diverse per quanto riguarda l'età di inizio del nuovo programma di screening, in una fascia d'età compresa tra 25 e i 35 anni.

Gli aspetti organizzativi e gestionali del nuovo programma di screening sono stati presi in considerazione solo in due documenti (Health Council 2011, Ronco et al. 2012). Entrambi concordano sul fatto che il passaggio dallo screening citologico al test HPV implica problemi organizzativi legati alla necessità del triage, alla complessità dei protocolli, alla riconversione delle attività di lettura della citologia e ai costi del personale coinvolto. Nel rapporto olandese Health Council 2011 sono riportate sinteticamente solo alcune indicazioni generali sul processo di riconversione al nuovo test, soprattutto in relazione alla riorganizzazione dei laboratori e dei centri di lettura della citologia. In particolare viene sottolineata la necessità di avviare uno studio pilota da parte del Centre for Population Screening del National Institute for Public Health and the Environment (RIVM) allo scopo di verificare la fattibilità del nuovo programma di screening.

In Ronco et al. 2012 sono valutati gli aspetti organizzativi sulla base dei risultati di programmi pilota condotti a livello regionale o locale e non sulla revisione sistematica della letteratura pubblicata in questo ambito.

In particolare vengono considerate le implicazioni organizzative e di gestione nelle diverse fasi del nuovo programma di screening, dalla fase di prelievo all'interpretazione della citologia, all'esecuzione del test HPV fino alla comunicazione dei risultati del test. Per quanto riguarda l'esecuzione del test HPV, si raccomanda la centralizzazione in un numero limitato di laboratori di riferimento

di grandi dimensioni, sia per un'ottimizzazione dei costi sia per il monitoraggio e valutazione delle attività di screening non organizzati. Anche la lettura dei test citologici, per motivi di qualità e di costo, richiede la centralizzazione di queste attività, indicando un volume di attività di oltre 100000 casi/anno.

Il documento raccomanda, infine, la necessità di attivare percorsi formativi e attività di training per il personale coinvolto nei programmi di screening organizzati. Infatti, l'uso della citologia come test di triage solo nelle donne con test HPV positivo comporta una forte riduzione di volumi di attività, una riduzione del personale addetto alla lettura e quindi una riconversione delle figure professionali coinvolte.

Tabella 2. Elenco e caratteristiche dei documenti sui programmi di screening cervicali che raccomandano l'uso del test HPV come test di screening primario

| Documento | Organismo Produttore | Nazionalità | Riferimento bibliografico |
|---------------------|--|-------------|---|
| ASCCP 2015 | ASCCCP/ SGO/ACOG/CAP/ ASCP/ASC/ACS | USA | Huh 2015 et al. Use of primary high risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance. <i>GynecologicOncology</i> 2015; 136: 178-82. |
| Arbyn et al. 2015 | Belgium Health Care Knowledge Centre (KCE) | Belgio | Arbyn M et al. Cervical cancer screening program and Human Papillomavirus (HPV) testing, part II: Update on HPV primary screening. Health Technology Assessment (HTA) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2015. KCE Reports 238. D/2015/10.273/17 |
| MSAC 2013 | Medical Services Advisory Committee of Australia | Australia | MSAC application no 1276. National Cervical Screening Program Renewal 2013 |
| USPSTF 2012 | U.S. Preventive Services Task Force Recommendation | USA | Moyer VA1; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for cervical cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. <i>Ann Intern Med.</i> 2012 Jun 19;156(12):880-91, W312. |
| Ronco et al. 2012 | Ministero della Salute | Italia | Ronco et al. Health technology assessment report: HPV DNA based primary screening for cervical cancer precursors]. <i>Epidemiol Prev</i> 2012; 36: e1-72. |
| Health Council 2011 | Health Council of the Netherlands | Paesi Bassi | Health Council of the Netherlands. Population screening for cervical cancer. The Hague: HealthCouncil of the Netherlands, 2011. |

ASCCP= American Society for Colposcopy and Cervical Pathology; ACOG= American College of Obstetricians and Gynecologist; CAP= College of American Pathologist; ASCP= American Society for Clinical Pathology; ASC= American Society of Cytopathology; ACS=American Cancer Society; SGO=Society of Gynecologic Oncology

Tabella 3. Raccomandazioni e indicazioni sulla utilizzazione del test HPV come test di screening primario

| Riferimento bibliografico | Popolazione target | Principali Raccomandazioni | Evidenze disponibili | Indicazioni per la riconversione | Criticità |
|---------------------------|--------------------|---|---|---|--|
| Arbyn et al. 2015 | 30-64 anni | <p>1. Il test HPV è raccomandato come metodo di screening primario in sostituzione della citologia tradizionale.</p> <p>2. Il programma di screening basato sul test HPV non dovrebbe iniziare prima dei 30 anni (scarse evidenze in letteratura sugli effetti benefici sulla salute, alta prevalenza di infezioni transitorie, rischio di sovradiagnosi, rischio maggiore di eventi avversi) 3. Il programma di screening basato sul test HPV dovrebbe terminare a un'età inferiore rispetto a quella prevista per la citologia tradizionale. Tuttavia, considerate le scarse evidenze disponibili e per ragioni di sicurezza, non è raccomandata nessuna variazione rispetto all'età target del programma.</p> <p>4. L'intervallo di screening dovrebbe essere esteso a 5 anni.</p> | <p>Ronco et al. 2010;</p> <p>Kitchener et al. 2009;</p> <p>Rijkaart et al. 2012;</p> <p>Naucler et al. 2007;</p> <p>Ronco et al. 2014.</p> | <p>Impatto organizzativo e fattibilità dipendono dal tipo di organizzazione, dal grado di centralizzazione dei laboratori e dalle procedure di controllo di qualità dei test.</p> | n.a. |
| ASCCP 2015 | 25-64anni | Il test HPV può essere considerato una strategia di screening alternativa alla citologia tradizionale ogni 5 anni. | <p>Gage et al. 2014;</p> <p>Wright et al. 2006;</p> <p>Ronco et al. 2014;</p> <p>Dillner et al. 2008.</p> | No | <p>Sono necessari altri studi per definire le modalità per il passaggio ad algoritmi diversi e la conversione dalla citologia tradizionale al test HPV. Rimangono dubbi sulla adozione e implementazione del test e la sua accettabilità da parte della donna.</p> |
| MSAC 2013 | 25-69anni | Il test HPV viene raccomandato come metodo di screening primario in sostituzione della citologia tradizionale ogni 5 anni. | <p>Kitchener et al. 2011b;</p> <p>Ronco et al. 2010;</p> <p>Mayrand et al. 2007;</p> <p>Rijkaart et al. 2012;</p> <p>Naucler et al. 2009;</p> <p>Sankaranarayanan et al. 2009; Leinonen et al. 2012; Ogilvie et al. 2012.</p> | <p>Riorganizzazione della forza lavoro coinvolta e riconversione delle risorse strutturali disponibili sul territorio.</p> | <p>L'implementazione di strategie di comunicazione per stakeholder e pazienti è necessaria per garantire equità nell'accesso allo screening.</p> |

continua

continua

| Riferimento bibliografico | Popolazione target | Principali Raccomandazioni | Evidenze disponibili | Indicazioni per la riconversione | Criticita |
|---------------------------|--------------------|---|--|--|--|
| Ronco et al. 2012 | 30/35 - 64 anni | Il test HPV è raccomandato come metodo di screening primario in sostituzione della citologia tradizionale. | Ronco et al. 2010; Ronco et al. 2006; Leinonen et al. 2009; Anttila et al. 2010; Bulkman et al. 2007; Naucier et al. 2007; Naucier et al. 2009. | Riconversione dei centri di citologia. Centralizzazione del test HPV in centri ad alto volume di attività (100.000 casi/anno). Formazione del personale e attività di training per la lettura della citologia di triage. | Non sono ancora disponibili evidenze sugli aspetti organizzativi legati alla dismissione della citologia come test di primo livello e utilizzo del test HPV. Riconversione del personale dovuta alla forte riduzione del numero di letture. Per l'introduzione di programmi di screening basati sul test HPV è fondamentale garantire l'applicazione di protocolli di screening appropriati. |
| USPSTF 2012 | 30-65 anni | Nella fascia d'età 30-65 anni il test HPV deve essere effettuato in associazione con il test citologico con un intervallo di screening di 5 anni (raccomandazione grado A). | Ronco et al. 2010; Ronco et al. 2006; Leinonen et al. 2009; Anttila et al. 2010; Bulkman et al. 2007; Naucier et al. 2007; Naucier et al. 2009; Kitchener et al. 2009. | No | Le evidenze disponibili non sono ancora sufficienti per l'introduzione del test HPV come test di screening primario nella fascia d'età 30-65 anni. |
| Health Council 2011 | 30-60 anni | Il test HPV è raccomandato come metodo di screening primario in sostituzione della citologia tradizionale. | Ronco et al. 2010; Ronco et al. 2006; Leinonen et al. 2009; Anttila et al. 2010; Bulkman et al. 2007; Naucier et al. 2007; Naucier et al. 2009. | Riconversione dei centri di citologia. | Necessità di riorganizzazione dei laboratori (riduzione nel numero). Gestione del personale per l'aumento di colposcopie nei primi anni dopo l'introduzione del test e aumento delle citologie di triage al follow-up a sei mesi. |

2.4 Conclusioni

L'analisi della letteratura sulle principali strategie di disinvestimento e di riconversione messe in atto nel passaggio dalla citologia tradizionale al test HPV ha portato all'identificazione di un numero molto limitato di pubblicazioni. Pur esistendo una chiara evidenza scientifica che lo screening con test primario HPV, con un protocollo appropriato, è più efficace di quello basato sul Pap test nel prevenire i tumori invasivi del collo dell'utero, le linee guida e i documenti tecnici, identificati attraverso la revisione sistematica della letteratura, non sono stati inclusi nei risultati perché considerano le evidenze non ancora sufficienti per esprimere una raccomandazione sul passaggio al test HPV. Tale situazione è vera a livello sia europeo sia internazionale.

In alcuni casi, come nel Regno Unito, sono stati attivati diversi studi pilota sull'introduzione del test HPV come test primario in alcune città, definendo uno specifico protocollo operativo e coinvolgendo una popolazione di donne nella fascia d'età compresa tra 25 e 64 anni. I risultati di questi studi sono ancora in corso e le Linee Guida inglesi al momento raccomandano l'uso del test HPV come test di triage (<http://www.cancerscreening.nhs.uk/cervical/hpv-primary-screening.html>).

L'esame della letteratura disponibile suggerisce che l'introduzione di una nuova metodica all'interno dei programmi di screening organizzati implichi una revisione dei processi organizzativi e gestionali delle Aziende e delle strutture coinvolte, con la consapevolezza che si tratta di percorsi complessi riguardanti diverse dimensioni, in termini di competenze tecnico-professionali e qualità organizzativa.

È necessaria una fase di transizione che permetta la riconfigurazione dei servizi delle singole Aziende e delle attività legate alla centralizzazione dei laboratori e consenta inoltre un adeguamento dei servizi di prelievo cervicale e dei servizi di anatomia patologica e di citologia che effettuano la lettura dei Pap test di screening. Secondo un recente rapporto della regione Toscana, da un punto di vista organizzativo, nel corso dei 5 anni di transizione, la diminuzione attesa di lettura citologica sarà del 75%, mentre la diminuzione attesa dei prelievi sarà di quasi il 20% (stima del diminuito carico di lavoro per le ostetriche). (<http://www.osservatorionazionale screening.it/content/il-test-hpv-come-test-di-screening-primario-la-scelta-della-regione-toscana>)

Il numero limitato di documenti identificati con la ricerca bibliografica mostra che gli aspetti procedurali, operativi e gestionali del passaggio al test HPV sono ancora poco trattati nelle pubblicazioni e ancora più raramente in documenti di sintesi come rapporti di HTA, linee guida e documenti di consenso. Ciò può essere dovuto alla recente introduzione della nuova tecnologia diagnostica o al fatto che tali documenti o protocolli operativi sulle modalità di dismissione e riconversione di tecnologie sanitarie, prodotti da parte di organizzazioni istituzionali, non sono pubblicati sulle riviste scientifiche e indicizzati sulle principali banche dati bibliografiche sulle quali è stata effettuata la ricerca. La letteratura grigia è stata ricercata limitandosi alla consultazione di siti web delle agenzie di HTA o di società scientifiche: questo può avere contribuito alla mancata identificazione. Un altro aspetto che potrebbe aver influenzato la selezione è stata la ricerca di documenti pubblicati in italiano, inglese, francese, spagnolo e portoghese; spesso si tratta infatti di documenti tecnici o legislativi in lingua originale.

In conclusione, la definizione delle modalità operative per il passaggio al nuovo test necessita di essere effettuata sulla base di valutazioni locali, comprendenti l'analisi dei costi, del gradimento da parte degli operatori e della funzionalità e della disponibilità del personale, al fine di garantire livelli di qualità elevati, realizzare economie di scala e favorire la sostenibilità a lungo termine del nuovo programma di screening.

Appendice: bibliografia

- Anttila A, Kotaniemi-Talonen L, Leinonen M, et al. Rate of cervical cancer, severe intraepithelial neoplasia, and adenocarcinoma in situ in primary HPV DNA screening with cytology triage: randomised study within organised screening programme. *BMJ* 2010; 340: c1804.
- Arbyn M, Haelens A, Desomer A, et al. Cervical cancer screening program and Human Papillomavirus (HPV) testing, part II: Update on HPV primary screening. Health Technology Assessment (HTA) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2015. KCE Reports 238. D/2015/10.273/17
- Bulkmands NW, Berkhof J, Rozendaal L, 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; 370: 1764-72.
- Bosch FX, Lorincz AT, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55: 244-65.
- Bosch FX, de Sanjose S. Chapter 1: Human papillomavirus and cervical cancer - burden and assessment of causality. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003; (31): 3-13.
- Bouvard V, Baan R, Straif K et al. A review of human carcinogens-Part B: biological agents. *Lancet Oncol* 2009; 10: 321-2.
- 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.
- Gage J, Katki HA, Schiffman M, et al. Reassurance against future risk of precancer and cancer conferred by a negative human papillomavirus test. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106: 1-4.
- Kitchener H, Canfell K, Gilham C, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of primary human papillomavirus cervical screening in England: extended follow-up of the ARTISTIC randomised trial cohort through three screening rounds. *Health Technol Assess* 2014; 18: 1-196.
- Kitchener HC, Almonte M, Thomson C, et al. HPV testing in combination with liquid-based cytology in primary cervical screening (ARTISTIC): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 672-82.
- Mayrand MH, Duarte-Franco E, Rodrigues I, et al. Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 1579-88.
- MSAC 2013. National Cervical Screening Program Renewal: Executive summary.
- 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: 1612-23.
- Leinonen MK, Nieminen P, Lonnberg S, et al. Detection rates of precancerous and cancerous cervical lesions within one screening round of primary human papillomavirus DNA testing: prospective randomised trial in Finland. *BMJ* 2012; 345: 7789.
- Murphy J, Kennedy EB, Dunn S, et al. HPV testing in primary cervical screening: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can* 2012; 34: 443-52.
- Naucler P, Ryd W, Törnberg S, et al. Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 1589-97.
- Naucler P, Ryd W, Törnberg S, et al. Efficacy of HPV DNA testing with cytology triage and/or repeat HPV DNA testing in primary cervical cancer screening. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 88-99.
- Ogilvie GS, Krajden M, van Niekerk DJ, et al. Primary cervical cancer screening with HPV testing compared with liquid-based cytology: results of round 1 of a randomised controlled trial – the HPV FOCAL study. *Br J Cancer* 2012; 107: 1917-24.
- Osservatorio nazionale screening. Rapporto 2014.
- Rijkart 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.
- 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: e1-72.
- Ronco G, Dillner J, Elfström KM, et al; International HPV screening working group. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet* 2014; 383: 524-32.
- Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, et al; New Technologies for Cervical Cancer screening (NTCC) Working Group. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 249-57.

- 
- Ronco G, Segnan N, Giorgi-Rossi P, et al; New Technologies for Cervical Cancer Working Group. Human papillomavirus testing and liquid-based cytology: results at recruitment from the new technologies for cervical cancer randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 765-74.
 - Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS, et al. HPV screening for cervical cancer in rural India. *N Engl J Med* 2009; 360: 1385–94.
 - Wright Jr TC, Massad LS, Dunton CJ, et al. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical screening tests. *J Low Genit Tract Dis* 2007; 11: 201–22.
 - WHO 2013. WHO guidelines for screening and treatment of precancerous lesions for cervical cancer prevention. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/94830/1/9789241548694_eng.pdf?ua=1

3. Risultati della survey MIDDIR: strategie di conversione allo screening basato sul test HPV primario nelle Regioni italiane

di Francesca Di Stefano, Nereo Segnan

Hanno risposto alla survey 9 programmi di screening del tumore del collo dell'utero:

- ◊ Regione Basilicata
- ◊ Regione Emilia-Romagna
- ◊ Regione Liguria
- ◊ Regione Lazio¹
- ◊ Regione Piemonte
- ◊ Regione Toscana
- ◊ Provincia Autonoma di Trento
- ◊ Regione Umbria
- ◊ Regione Veneto

Le informazioni sono aggiornate a febbraio 2015. Nella Tabella 1 sono riportate le informazioni relative a delibere formali, bandi di gara e costi del test. Pressoché tutti i programmi di screening rispondenti hanno visto formalizzare il passaggio al test HPV primario tramite Delibera della Giunta Regionale/Provinciale. Per quanto riguarda il bando di gara per l'acquisto del test, esso è previsto da quasi tutti i programmi ed è stato espletato da due terzi di essi. Il costo unitario del test, IVA inclusa, si attesta tra 6 e 10 EUR. Per tutti questi aspetti la Regione Lazio è ancora in fase di consultazione.

Tabella 1. Delibere, bandi, costi del test

| | Basilicata | Emilia-Romagna | Lazio | Liguria | Piemonte | Toscana | P.A. Trento | Umbria | Veneto |
|---|------------|----------------|-------|---------|----------|----------|-------------|----------|----------|
| Delibera regionale/provinciale | ✓ | ✓ | | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Bando di gara | ✓ | ✓ | | | ✓ | ✓ | | ✓ | ✓ |
| Data di uscita del bando | 6/2012 | 4/2014 | | | 5/2013 | 2010* | | 9/2012 | 10/2014 |
| Costo unitario del test (IVA inclusa) | 10,22 EUR | 5,49 EUR | | | 6,14 EUR | 7,63 EUR | | 8,4 EUR | 6,03 EUR |
| Costo unitario del mezzo liquido di trasporto (IVA inclusa) | | 1,80 EUR | | ... | ** | | | 1,78 EUR | 2,68 EUR |

* La gara era stata espletata nel 2010 con l'introduzione della ricerca del DNA di HPV come triage. La gara è attiva fino a giugno 2015 pertanto è stato rinegoziato il costo sia per il 2013 che per il 2014 sulla base dello stato di avanzamento del programma.

** Il Centro Unificato dell'attività diagnostica citologica da screening di Torino, che serve l'area occidentale della Regione, usufruisce di una gara che era stata espletata dall'Ospedale Sant'Anna e che prevede la fornitura gratuita del mezzo per le attività di screening, per 3 anni + 2. Successivamente il costo unitario dovrebbe attestarsi intorno a 1,50/1,70 EUR IVA inclusa. Il Centro Unificato screening cervico-vaginale del Piemonte Orientale ha finora goduto di uno sconto merce per il mezzo di trasporto, previsto se non si superano le 25.000 unità/anno.

¹ Inizialmente sono stati raccolti dati di singole ASL che hanno risposto alla survey (Roma G e Latina), tuttavia, poichè la Regione Lazio ha avviato un piano di implementazione dello screening cervicale con test HPV primario su scala regionale, si è scelto di presentare i dati per il Lazio a livello regionale.

La Tabella 2 contiene l'indicazione delle fasce d'età per test HPV e Pap test e i relativi intervalli di screening. Tali dati riguardano l'utilizzo del test HPV di routine e a regime, non sono quindi presi in considerazione eventuali progetti pilota o variazioni in fase di transizione. Si può osservare che per tutti i programmi l'intervallo di screening sale a 5 anni con l'introduzione del test HPV, mentre vi è una certa variabilità per quanto riguarda la scelta dell'età di inizio.

Tabella 2. Fasce d'età e intervalli di screening

| | Basilicata | Emilia-Romagna | Lazio | Liguria | Piemonte | Toscana | P.A. Trento | Umbria | Veneto |
|--------------------------------------|------------|----------------|--------|---------|----------|---------|-------------|--------|--------|
| Età indicata per il test HPV | 35-64 | 30-64 | 34-64 | 35-64 | 30-64 | 34-64 | 31-64 | 35-64 | 30-64 |
| Intervallo di screening con HPV | 5 anni | 5 anni | 5 anni | 5 anni | 5 anni | 5 anni | 5 anni | 5 anni | 5 anni |
| Età indicata per il Pap test | 25-34 | 25-29 | 25-33 | 25-34 | 25-29 | 25-33 | 25-30 | 25-34 | 25-29 |
| Intervallo di screening con Pap test | 2 anni | 3 anni | 3 anni | 3 anni | 3 anni | 3 anni | 3 anni | 3 anni | 3 anni |

La Tabella 3 raffigura le modalità attraverso cui i programmi di screening rispondenti alla survey hanno stabilito di governare la riconversione al test HPV primario. La maggior parte dei programmi di screening intervistati ha scelto di programmare una fase di transizione di alcuni anni per consentire una regolazione dei volumi di attività nel passaggio dall'intervallo di screening triennale a quello quinquennale. Nel corso della fase di transizione, una parte della popolazione bersaglio in età indicata per il test HPV riceve ancora l'invito a sottoporsi al Pap test: questo comporta la definizione di un criterio in base a cui selezionare le donne da invitare subito al test HPV e quelle da invitare successivamente. La tendenza è quella di fare riferimento all'età, dando la precedenza alle più anziane; in alternativa o in combinazione con tale criterio, è stata adottata la ripartizione territoriale e, in un caso, la selezione casuale. Si vedano le schede dei programmi in Appendice per i dettagli.

Tabella 3. Gestione della transizione

| | Basilicata | Emilia-Romagna | Lazio | Liguria | Piemonte | Toscana | P.A. Trento | Umbria | Veneto |
|---|------------|----------------|--------|-----------------------|-------------------------|-----------|-------------|-----------------|--------|
| Data dei primi inviti al test HPV come test primario di routine | 2/2013 | 2015/2016 | ...* | 1/2016 | 4/2014 | 12/2012 | Fine 2015 | 1/2013 | 5/2015 |
| Durata del periodo di transizione | - | 6 anni | 4 anni | 4 anni | 6 anni | 4 anni | 4 anni | 2 anni | 3 anni |
| Criteri di selezione della popolazione bersaglio in fase di transizione | - | età | età | età + altri criteri** | selezione casuale + età | età + ASL | età | area geografica | età |

* L'utilizzo del test HPV come test primario era già stato avviato, precedentemente alla programmazione regionale, in due ASL (Roma G a giugno 2007 e Latina a marzo 2013).

** Il criterio dell'età si combina con la seguente gerarchia: 1) Scadenza dell'intervallo di screening per il Pap test; 2) Mai invitate; 3) Non aderenti, non presenti nel database degli ultimi tre anni; 4) Non aderenti, presenti nel database degli ultimi tre anni.

Nella Tabella 4 si possono osservare le scelte effettuate in termini di modalità di prelievo, centralizzazione e riorganizzazione della citologia. La base liquida risulta la scelta di gran lunga preferita, sia per il test HPV sia per il Pap test. Si può osservare che, se la lettura del test HPV “nasce” già centralizzata, un processo di centralizzazione è in atto anche per la citologia. Da notare che pressoché tutti i programmi rispondenti hanno in previsione o in realizzazione il data linkage con le anagrafi vaccinali, in previsione del raggiungimento dell’età indicata per lo screening da parte delle vaccinate per HPV.

Tabella 4. Organizzazione dello screening

| | Basilicata | Emilia-Romagna | Lazio | Liguria | Piemonte | Toscana | P.A. Trento | Umbria | Veneto |
|---|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|-------------|
| Modalità di prelievo test HPV | doppio prelievo | LBC | LBC | LBC | LBC | entrambi* | LBC | LBC | LBC |
| Citologia per le donne non screenate con HPV | convenzionale | LBC | LBC | LBC | entrambi** | entrambi* | LBC | LBC | entrambi*** |
| Numero dei centri per la lettura dei test HPV | 1 | 3 | 3 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | 3 |
| Centralizzazione delle citologie | 1° livello + triage | trriage |
| Data linkage con le vaccinazioni | | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |

* Le modalità di prelievo sono quelle attualmente in uso nelle singole Aziende. Il Laboratorio Centrale è in grado di gestire entrambe le tipologie di prelievo.

** La scelta è lasciata a ciascuno dei 9 Dipartimenti di Screening in cui è suddiviso il territorio piemontese.

***Pap test tradizionale per i programmi che attualmente usano la citologia convenzionale, fase liquida per i programmi che attualmente usano lo strato sottile.

Tutti i programmi intervistati hanno previsto una formazione ad hoc del personale dello screening, come riportato in Tabella 5, così come tutti hanno attuato o progettato iniziative di comunicazione alle donne e al pubblico generale. Si vedano le schede in Appendice per i dettagli.

Tabella 5. Formazione del personale

| | Basilicata | Emilia-Romagna | Lazio | Liguria | Piemonte | Toscana | P.A. Trento | Umbria | Veneto |
|-----------------------------|------------|----------------|-------|---------|----------|---------|-------------|--------|--------|
| Personale amministrativo | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Personale di front office | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | | ✓ | ✓ |
| Ostetriche/infermieri | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Ginecologi colposcopisti | ✓ | ✓ | ✓ | | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Anatomopatologi/citologi | ✓ | ✓ | ✓ | | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Biologi | ✓ | ✓ | ✓ | | ✓ | ✓ | | ✓ | ✓ |
| Ginecologi extra-screening | | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Medici di Medicina Generale | | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | | ✓ | ✓ | ✓ |
| Altri | ✓ | | | | | | ✓ | | |

4. Dati sull'attività di screening del tumore del collo dell'utero con test HPV primario in Italia: la survey ONS

di Guglielmo Ronco, Francesca Di Stefano

4.1 Metodi

La prima indagine nazionale sullo screening cervicale con test HPV primario è stata prodotta nel 2013, nell'ambito della survey sui programmi organizzati di screening in Italia, che viene effettuata annualmente dall'Osservatorio Nazionale Screening (ONS) per conto del Ministero della Salute.

Le survey ONS hanno lo scopo di valutare il livello di implementazione dei programmi italiani di screening, attraverso indicatori di processo. Le informazioni sono raccolte per mezzo di un questionario composto da schede di dati aggregati.

La sezione dedicata allo screening con HPV primario è stata aggiunta alla survey generale nel 2013, con riferimento all'attività del 2012, assumendo che il protocollo definito dal report HTA e dalle Linee Guida ministeriali fosse adottato dai programmi.

La raccolta dei dati è stata divisa in due parti. La prima parte, che comprende i dati relativi a inviti e partecipazione al test HPV, ai risultati al test e ai risultati al triage citologico, è stata effettuata nell'anno successivo agli inviti; nel settembre 2013, quindi, sono stati raccolti i dati sulle donne invitate al test HPV primario nel 2012 e screenate entro aprile 2013. La seconda parte, che include le ripetizioni del test a 1 anno e le colposcopie risultanti sia dalla citologia sia dalla ripetizione a 1 anno, è stata condotta nel 2014 sulle donne invitate nel 2012. La prima parte è stata raccolta anche nel 2014 e 2015 relativamente alle donne invitate nel 2013 e 2014 e la seconda nel 2015 per ciò che riguarda le donne invitate nel 2013. Peraltro i dati raccolti nel 2015 sono tuttora in corso di verifica ed elaborazione. Vengono quindi presentati i dati completi sulle donne invitate nel 2012 e quelli sulla prima parte riguardo alle donne invitate nel 2013.

La survey ONS comprende i dati provenienti sia dall'implementazione dello screening primario di routine (anche per singole ASL) sia da progetti pilota, e anche da programmi di screening che non hanno partecipato al progetto MIDDIR. Per questo motivo, e dato il periodo di riferimento, le Regioni che compaiono in tale survey non coincidono completamente con quelle individuate in questo rapporto.

4.2 Risultati e commenti

Attivazione

I programmi che hanno svolto screening con HPV sono stati 19, 20 e 27 nel 2012, 2013 e 2014 rispettivamente. La tabella 1 riporta il numero donne invitate per lo screening con HPV come test primario in Italia nel 2012, 2013 e 2014 e il numero di donne sottoposte a screening. Le donne invitate per screening con HPV rappresentano l'8%, il 10% e il 13% di tutte le donne invitate per screening cervicale in Italia nel 2012, 2013 e 2014 rispettivamente.

Partecipazione

Le donne che si sono effettivamente sottoposte allo screening cervicale sono state il 42%, 44% e 47% delle invitate a screening con HPV rispettivamente nel 2012, 2013 e 2014. I dati non sono immediatamente paragonabili con quelli di partecipazione allo screening cervicale citologico sia perché la partecipazione è tipica di ogni area sia perché in molti programmi l'invito al test HPV è iniziato per specifiche fasce di età e la partecipazione varia per età. L'adesione all'invito allo screening con HPV è stata paragonata all'adesione all'invito allo screening con citologia negli stessi programmi duran-

te l'ultimo anno in cui tutte le donne sono state invitate per citologia, restringendo l'analisi ai gruppi di età quinquennali invitati allo screening con HPV e standardizzando per gruppi quinquennali di età e programma. Gli ORMH (HPV vs. citologia) erano 1,14 (95%CI 1,13-1,14) per le invitate al test HPV nel 2012 e 1,11 (1,10-1,11) per le invitate al test HPV nel 2013. Quindi i dati indicano un aumento della partecipazione superiore al 10% passando al test HPV. Certamente il passaggio al test HPV non pare rappresentare una barriera alla partecipazione allo screening cervicale.

Tabella 1. Donne invitate e screenate con HPV come test primario per anno

| Anno attività | 2012 | | 2013 | | 2014 | |
|----------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| | invitate | aderenti | invitate | aderenti | invitate | aderenti |
| Abruzzo | 108.739 | 34.094 | 105.606 | 38.742 | 88.999 | 37.868 |
| Basilicata | 0 | 0 | 22.830 | 13.457 | 31.439 | 21.172 |
| Campania | 0 | 0 | 0 | 0 | 12.088 | 2.393 |
| Emilia-Romagna | 5.192 | 3.280 | 2.586 | 2.292 | 0 | 0 |
| Lazio | 36.052 | 13.068 | 83.151 | 26.689 | 77.885 | 23.041 |
| Liguria | 14.164 | 6.453 | 18.980 | 8.607 | 17.047 | 7.489 |
| Lombardia | 8.317 | 5.294 | 6.642 | 4.348 | 8.464 | 5.110 |
| Molise | 2.000 | 251 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Piemonte | 24.289 | 12.419 | 18.571 | 11.324 | 40.541 | 23.835 |
| Toscana | 40 | 29 | 21890 | 11772 | 62.168 | 35.112 |
| Trento | 2.865 | 1.134 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Umbria | 0 | 0 | 16.578 | 10.550 | 43.314 | 25.783 |
| Veneto | 110.198 | 55.147 | 95.455 | 46.643 | 127.302 | 59.449 |
| NORD | 165.025 | 83.727 | 142.234 | 73.214 | 193.354 | 95.883 |
| CENTRO | 36.092 | 13.097 | 121.619 | 49.011 | 183.367 | 83.936 |
| SUD e ISOLE | 110.739 | 34.345 | 128.436 | 52.199 | 132.526 | 61.433 |
| Italia | 311.856 | 131.169 | 392.289 | 174.424 | 509.247 | 241.252 |

Impatto sui carichi di lavoro e identificazione di CIN di alto grado

Tutti i trial randomizzati sullo screening con HPV hanno osservato un aumento del tasso di identificazione di neoplasie intraepiteliali di alto grado (CIN2+) con il test HPV rispetto alla citologia al primo round di screening e una riduzione ai round successivi. Ciò indica la necessità di svolgere analisi separate per le donne al primo round di screening con HPV e ai round successivi. Inoltre, la proporzione di donne HPV positive e la prevalenza di lesioni intraepiteliali varia sostanzialmente con l'età. Per questi motivi, i dati vengono presentati in dettaglio sulle donne di 35-64 anni invitate nel 2012 a un primo round di screening con HPV in 10 programmi (su 19 indicati come attivi) che hanno fornito dati completi, credibilmente correttamente differenziati per primo e successivi round di screening con HPV, separatamente per classe di età quinquennale, e che hanno seguito il protocollo raccomandato a livello nazionale (tabella 2).

Mediamente il 6,1% delle donne screenate è risultato HPV positivo (range 4,4%-9,2%). Di queste il 34,7% è stato inviato immediatamente in colposcopia. Tale proporzione presenta una marcata variabilità tra programmi, tra il 20,0% di Este e il 23,8% di Torino da un lato e il 46,2% della Valcamonica e il 56,9% di Padova dall'altro. Il protocollo prevedeva la ripetizione a un anno del test HPV nelle restanti donne HPV positive. In tale occasione il 48,8% (range 35,1-66,0) delle donne testate è risultato positivo. Per queste ultime donne il protocollo prevedeva l'invio in colposcopia. Complessivamente il 2,6% (range 2,9%-3,9%) delle donne screenate è stato inviato in colposcopia. Si noti come tale variabilità sia limitata (rapporto 1,3 tra massimo e minimo) rispetto a quella della valutazione della positività citologica tra le HPV+ (rapporto 2,8 tra massimo e minimo).

Complessivamente lo screening con HPV ha permesso l'identificazione di 4,6 CIN2+ ogni 1.000 donne screenate (4,2 standardizzato per età). Il valore predittivo positivo (VPP)¹ dell'invio complessivo in colposcopia per CIN2+ è stato 12,6% (10,7% standardizzato per età).

Tabella 2. Invio in colposcopia, tasso di identificazione e valore predittivo positivo (VPP) dell'invio in colposcopia tra le donne invitate a screening con test HPV in 10 programmi italiani nel 2012

| Programma | Donne screenate | % HPV+ tra le donne screenate | % di donne HPV+ inviate immediatamente in colposcopia (citologia+) | % HPV+ alla ripetizione a 1 anno | % di donne screenate inviate complessivamente in colposcopia | Tasso complessivo di identificazione di CIN2+ per 1.000 donne screenate (n) | VPP complessivo per CIN2+ dell'invio in colposcopia |
|-------------------------------|-----------------|-------------------------------|--|----------------------------------|--|---|---|
| Adria | 3.448 | 5,1 | 38,9 | 49,7 | 3,5 | 1,4 (5) | 3,6 |
| Alta padovana | 7.985 | 4,4 | 42,0 | 48,3 | 2,9 | 3,7 (32) | 12,3 |
| Este | 5.596 | 5,5 | 20,0 | 66,0 | 3,1 | 2,8 (16) | 8,3 |
| Lanciano | 11.692 | 9,2 | 23,3 | 35,1 | 3,9 | 5,1 (57) | 10,6 |
| Padova | 10.095 | 4,9 | 56,9 | 51,7 | 3,7 | 6,3 (60) | 17,5 |
| Reggio Emilia | 3.271 | 6,5 | 40,6 | 42,1 | 4,3 | 5,4 (17) | 11,3 |
| Rovigo | 6.727 | 5,1 | 32,4 | 61,9 | 3,6 | 4,4 (25) | 10,5 |
| Teramo | 7.498 | 7,8 | 40,7 | 26,8 | 3,6 | 3,2 (25) | 8,1 |
| Torino | 12.332 | 5,9 | 23,8 | 59,1 | 3,9 | 7,0 (84) | 17,5 |
| Vallecamonica | 4.235 | 5,0 | 46,2 | 44,6 | 3,4 | 2,9 (13) | 6,8 |
| Totale standardizzato per età | | 5,9 | 36,5 | 48,5 | 3,6 | 4,2 (334) | 10,7 |
| Totale non standardizzato | 72.869 | 6,1 | 34,7 | 48,8 | 3,6 | 4,6 (334) | 12,6 |

I valori presentati, salvo specifica, sono proporzioni standardizzate per gruppi di età quinquennale assumendo un uguale numero di donne in ogni gruppo di età.

¹Proporzione di casi con conferma istologica tra quelli classificati come positivi al test.

Nello stesso anno, tra le donne screenate con citologia (dati grezzi) il 2,4% è stato mediamente inviato a colposcopia e sono state individuate 3,4 CIN2+ per 1.000. Il VPP complessivo è stato 16,9%. I dati sono difficilmente paragonabili per i motivi indicati sopra. Comunque, certamente sono state invitate al test HPV donne mediamente più anziane di quelle invitate alla citologia. Poiché sia la proporzione di donne HPV+ sia il tasso di identificazione di CIN2 diminuiscono fortemente con l'età, i dati indicano un aumento cospicuo sia dell'invio in colposcopia sia della sensibilità con il test HPV e una diminuzione non trascurabile del VPP con il passaggio al test HPV.

Va però tenuto presente che l'aumento dell'invio in colposcopia (e la perdita di VPP dello stesso) pare essere legato esclusivamente al primo round di screening con HPV. Tra i trial randomizzati, Swedescreen (Elfström et al. 2014) ed NTCC (Ronco et al. 2010) hanno effettuato lo screening HPV solo al primo round. I dati di POBASCAM (Rijkaart et al. 2014) indicano un VPP simile nei due bracci al secondo round di screening. Alcuni programmi italiani hanno invitato a ripetere lo screening con HPV, a un intervallo di 3 anni, donne che erano risultate negative al test HPV prima dell'adozione di intervalli quinquennali tra le raccomandazioni ufficiali. Tra queste donne, analisi preliminari suggeriscono che al secondo round con HPV a intervallo triennale, l'invio in colposcopia sia ridotta a meno della metà di quella al primo round di screening. Pur considerando che l'intervallo standard sarà quinquennale, ciò suggerisce che l'incremento di invio in colposcopia con il test HPV sia limitato al primo round di screening.

Adesione delle donne screenate con HPV ai protocolli raccomandati

La tabella 3 riporta i dati di adesione delle donne screenate con HPV alla colposcopia e all'invito a ripetere la colposcopia a un anno. Sono incluse, nuovamente, le donne invitate nel 2012, considerando tutti i programmi che hanno fornito dati sull'argomento.

Per ciò che riguarda le colposcopie, l'adesione è stata 87,1% all'invio immediato e 87,5% all'invio dopo ripetizione a 1 anno del test HPV. I dati non sono standardizzati per età. Tra le donne che hanno fatto screening con citologia nello stesso anno l'adesione alla colposcopia è stata 85,3%.

Notevole preoccupazione aveva suscitato l'invito a ripetere il test HPV a un anno. Si temeva che molte donne preferissero eseguire subito una colposcopia al di fuori del programma organizzato. La compliance complessiva alla ripetizione a 1 anno è stata del 71,6%. Si osserva una notevole eterogeneità tra programmi. Comunque, 6 su 14 programmi hanno avuto un'adesione $\geq 80\%$ e 2 su 14 $\geq 90\%$, valori che si avvicinano a quelli di adesione all'invio in colposcopia. Era, comunque, possibile che una parte considerevole delle donne ritornate a ripetere avessero eseguito una colposcopia esterna prima della ripetizione del test HPV. Per verificare questa ipotesi, nel programma di Torino è stato eseguito un linkage tra i dati di 243 donne che avevano avuto un invito a ripetere il test HPV tra marzo e dicembre 2013 e i dati sulle biopsie eseguite negli ospedali e ambulatori dell'area metropolitana di Torino entro il dicembre 2011. Tra queste solo una risultava avere eseguito biopsie cervicali (0,4%; 95%CI 0,01-2,27). Ciò suggerisce che, almeno in alcuni programmi, le donne abbiano di fatto seguito strettamente i protocolli raccomandati.

Tabella 3. Adesione alle indicazioni da parte delle donne invitate nel 2012 per screening con HPV in 14 programmi

| Programma | Compliance alla colposcopia immediata | Compliance alla ripetizione a 1 anno | Compliance alla colposcopia a 1 anno |
|---------------|---------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| Adria | 99,2% | 48,3% | 96,4% |
| Alta Padovana | 100,0% | 87,6% | 97,9% |
| Este | 98,3% | 75,7% | 97,3% |
| Lanciano | 83,2% | 59,0% | 59,6% |
| Latina | 95,9% | 62,5% | 90,9% |
| Padova | 97,8% | 80,2% | 94,5% |
| Pescara | 39,9% | 55,0% | 77,2% |
| Reggio Emilia | 92,4% | 92,8% | 92,2% |
| Rovigo | 96,9% | 86,9% | 94,4% |
| Savonese | 86,2% | 73,1% | 92,6% |
| Teramo | 53,7% | 58,2% | 45,3% |
| Torino | 95,5% | 93,8% | 95,2% |
| Vallecamonica | 96,5% | 81,2% | 84,6% |
| Venezia | 97,2% | 79,6% | 98,3% |
| Italia | 87,1% | 71,6% | 87,5% |

I valori presentati sono proporzioni non standardizzate.

5. Tariffe e remunerazioni nel percorso di screening

di Paolo Giorgi Rossi, Carlo Naldoni, Francesca Di Stefano, Nereo Segnan

5.1 I modelli attualmente in uso nelle regioni

Per ottenere una base conoscitiva sulle problematiche collegate ai costi dei percorsi di screening, a integrazione della survey, e solo ai programmi rispondenti, è stato chiesto di fornire informazioni circa le modalità di remunerazione e/o compensazione adottate nel proprio contesto.

A questa domanda hanno risposto i programmi di screening dell'Emilia-Romagna, della Liguria, del Piemonte, della Toscana, della Provincia Autonoma di Trento e del Veneto.

In **Emilia-Romagna** i fondi screening fanno parte del fondo complessivo attribuito alle Aziende Sanitarie in seguito alla ripartizione del fondo sanitario nazionale e sono basati su quota capitaria. La trattativa fra Aziende Sanitarie e Aziende Ospedaliere è anche questa complessiva e basata su contratti di fornitura che impongono quantitativi di prestazioni. In questo contesto la remunerazione risulta piuttosto svincolata dalle tariffe, anche quando sono utilizzate come base per quantificare l'onere del servizio offerto dalle Aziende Ospedaliere alle Aziende Sanitarie, responsabili dell'implementazione dei programmi di screening.

La recentissima Circolare regionale n. 8 del 17/7/2015 ha confermato le caratteristiche e l'andamento della fase di transizione, per il passaggio allo screening con test HPV primario. La Circolare ha confermato i centri hub in cui il test (anche il triage citologico) sarà eseguito, ha codificato l'esenzione dal pagamento del ticket del test HPV e degli ulteriori interventi diagnostico-terapeutici compresi nell'ambito del percorso complessivo di screening, ha sancito l'assoluta non prescrivibilità del test HPV primario al di fuori del programma di screening¹ e le codifiche dei test utilizzati nel percorso di screening. In attesa dell'introduzione del nuovo codice a livello nazionale e della relativa tariffa, al codice utilizzato nelle situazioni previste nella Circolare (screening e ammissibilità extra-screening indicate nella Circolare) si applicherà transitoriamente la tariffa di 10,00 EUR. La tariffa riguarda il solo test HPV (sono esclusi il prelievo, che è tariffato a parte e che equivale a quello del Pap test, e la lettura della citologia di triage) ed è stata ricavata mettendo assieme il costo del test e del mezzo liquido IVA compresa, l'impegno lavorativo stimato del personale addetto e le spese generali, avendo preso come riferimento anche il documento HTA (Ronco et al. 2012).

In **Liguria** i rapporti fra Aziende sono regolati dal tariffario anche per la compensazione delle prestazioni offerte dai programmi di screening.

Anche nella **Provincia Autonoma di Trento** non sono previste modalità particolari di compensazione per lo screening, ma l'Azienda Sanitaria è unica e dunque non si possono avere compensazioni fra Aziende.

¹Salvo alcune eccezioni particolari: 1) come test primario, nelle donne di età superiore ai 64 anni solo se non presente Pap test o test HPV negativo dopo i 60 anni; 2) come test diagnostico, in caso di follow-up post colposcopia e/o post trattamento al di fuori del percorso di screening con Pap test eseguito nei 12 mesi precedenti; 3) per il triage in caso di citologia positiva al di fuori del percorso di screening con Pap test eseguito nei 12 mesi precedenti; 4) in particolari situazioni cliniche nei cui protocolli diagnostico-terapeutici è previsto il test HPV (es. previsione di uso di specifici farmaci per SLA e HIV). In tutti questi casi all'utente, qualora non esente per altri motivi, è richiesta la compartecipazione alla spesa prevista.

Il **Piemonte** ha definito le tariffe sulla base dell'HTA Report (Ronco et al.2012). La tariffa del percorso completo ammonta a 36,30 EUR ed è suddivisa come da tabella 1.

Tabella 1. Ripartizione tariffa del percorso di screening cervicale con test HPV primario in Piemonte

| | |
|--|------------------------|
| Esecuzione del prelievo | 21,02% pari a 7,63 EUR |
| Lettura del test HPV (incluse ripetizioni) | 44,63% pari a 16,2 EUR |
| Triage citologico | 2,20% pari a 0,8 EUR |
| Richiami secondo livello | 11,13% pari a 4,04 EUR |
| Gestione e valutazione | 21,02% pari a 7,63 EUR |

Le quote di secondo livello vengono erogate in funzione della numerosità dei primi livelli e non in funzione degli esami effettivamente eseguiti.

In base a quanto definito dalle DGR 111/2006 e 21-5705/2013, per ogni persona sottoposta a screening sono riconosciute le tariffe sopra elencate, che sono ripartite tra le Unità Operative di riferimento. È attivo un sistema automatico di compensazione in mobilità sanitaria regionale. Attraverso questo sistema, le Aziende erogatrici delle prestazioni di screening sono direttamente compensate in base alla tabella sopra riportata.

Tale sistema è adottato per il calcolo in mobilità delle prestazioni erogate per tutti i dipartimenti di screening.

Attualmente si sta lavorando per realizzare l'attribuzione del finanziamento per funzione (quindi con vincolo di destinazione), nell'ambito della definizione delle quote da destinare alle Aziende Sanitarie regionali erogatrici delle prestazioni, con specifico vincolo di destinazione da attribuirsi all'attività di screening oncologico.

La Regione **Toscana** ha inserito il costo del nuovo percorso centralizzato di laboratorio (test HPV primario con citologia di triage) in una delibera regionale ad hoc (741/2014), identificandolo come percorso prescrivibile solo all'interno del programma di screening HPV primario.

In particolare, la DGR stabilisce di:

- inserire nel catalogo regionale delle prestazioni ambulatoriali l'attività di screening "HPV primario con citologia di triage", non prescrivibile su ricettario del SSR, erogabile unicamente all'interno del programma di prevenzione secondaria;
- definire, sulla base dell'analisi dei costi effettuata secondo il sistema ABC (activity based costing), la tariffa della prestazione "HPV primario con citologia di triage" in €18,07;
- prevedere che la regolamentazione economica tra l'Istituto per lo Studio e la Prevenzione Oncologica, incaricato dell'esecuzione dei test HPV e della lettura delle citologie di triage, e le Aziende Sanitarie abbia luogo per il tramite di specifico meccanismo di "compensazione centralizzata regionale", da realizzarsi con adeguata modifica del flusso informativo.

Il costo è riferibile al complesso dei costi afferenti al test HPV ed eventuale citologia di triage, in riferimento a un contesto di screening e non solo ai costi dei reattivi per HPV e dei consumabili. Per una donna è comunque al momento possibile effettuare il test HPV con richiesta del medico su ricettario regionale ma il costo del solo test HPV è di circa 70 EUR.

La valutazione del percorso è stata effettuata in logica ABC. Le attività individuate sono le seguenti:

- organizzazione
- invito
- prelievo
- test HPV
- Pap test di triage
- colposcopia
- conizzazione

Il trasporto del campione è a carico delle Aziende Sanitarie e dunque non rientra nelle compensazioni economiche fra livello centralizzato e azienda locale.

Per la costruzione del costo della tariffa sono state sommate le singole voci di costo per le unità di prodotto necessarie dei processi "test HPV primario" e "Pap test di triage". Questi processi sono inclusivi delle attività di accettazione, controllo di qualità biomolecolare e peer review citologica. È stata aggiunta una stima degli overhead del 25%, in quanto la stima dei costi non comprende i costi fissi. Per i beni soggetti a IVA tale imposta è stata inclusa in quanto costo non recuperabile. Tutti i processi con i relativi costi unitari e activity driver (quota di quell'attività necessaria per donna screenata) sono riepilogati nella tabella 2. Per ogni processo è disponibile un'analisi stratificata per attività e per fattori della produzione utilizzati.

Tabella 2. Definizione dei costi del percorso di screening cervicale con test HPV primario per UDP = rispondente (Toscana 2015)

| Processo | Cost driver | | HPV con PAP di triage | | % del costo |
|--------------------|-----------------|------------------|-----------------------|---------------|-------------|
| | Valore unitario | Anno di indagine | Activity driver | Costo per UDP | |
| Organizzazione | 1,83 | 2012 | 1,77023 | 3,24 | 27,82% |
| Invito | 2,96 | 2011 | 1,77023 | 5,24 | |
| Prelievo | 7,53 | 2010 | 1,00697 | 7,58 | 24,84% |
| Trasporto | | | 1,00697 | | |
| Test HPV | 10,32 | 2015 | 1,00385 | 10,36 | 33,96% |
| Pap test di triage | 19,70 | 2014 | 0,06000 | 1,18 | 3,88% |
| Colposcopia | 80,53 | 2010 | 0,03600 | 2,90 | 9,50% |
| Totale al MC2 | | | | 30,51 | |
| Overhead | 25% | | | 7,63 | |
| Full cost | | | | 38,13 | |
| Conizzazione * | 1005,65 | 2015 | 0,00339 | 3,41 | * full cost |

Per la costruzione dei costi del test HPV sono stati conteggiati i Fattori della Produzione (personale, cost of technology, materiali) presenti nella tabella 3.

Tabella 3. Costi dei Fattori della Produzione per il test HPV in Toscana (2014)

| Attività | personale | | | materiali di consumo ** | COT ** # | COSTO AL MC2 |
|------------------------|-----------|-------|---------|-------------------------|----------|--------------|
| | impiegati | TSLBM | biologi | materiali | | |
| accettazione etc | 0,98 | | | | | 0,98 |
| test HC2 e supporto | | 1,05 | | 7,90 | 0,00 | 8,95 |
| validazione e supporto | | | 2,19 | | | 2,19 |
| CDQ | | 0,10 | incluso | incluso | 0,00 | 0,10 |
| TOTALE | 0,98 | 1,14 | 2,19 | 7,90 | 0,00 | 12,22 |

ACD 0,0360

** con IVA 21%

si ipotizza tutta l'attrezzatura in service gratuito

§ controllo di qualità interno

Legenda ACD: activity cost driver, TSLBM: tecnici di laboratorio

Per la valorizzazione economica del personale è stata effettuata l'analisi tempi e metodi e si è utilizzato un costo medio orario come da tabella 4.

Tabella 4. Costo medio orario del personale (Toscana 2009)

| Tipologia | Costo medio orario 2009 | | |
|------------|-------------------------|-------------|------------|
| | dipendenti | a contratto | in service |
| impiegati | 21,43 | | 21,67 |
| TSLBM | 26,28 | | |
| biologi | 57,36 | 20,59 | |
| medico | 67,51 | | |
| ostetrica | 26,28 | | |
| infermiere | 24,86 | | |

Infine in **Veneto**, per la costruzione della tariffa, sono state considerate le seguenti voci: tempo del personale (amministrativo, tecnico di laboratorio, medico o biologo), reagenti e consumabili, costi generali (smaltimento rifiuti, controlli di qualità, ecc).

È stato stimato che un laboratorio effettui la lettura di 250 test al giorno. Per l'impegno e la successiva valorizzazione economica del personale è stata effettuata l'analisi dei tempi di attività delle diverse tipologie di operatori coinvolti, come da tabella 5, e si è proceduto, quindi, con il calcolo del costo del personale per ogni test eseguito (tabella 6).

Tabella 5. Analisi dei tempi di attività del personale (Veneto)

| Attività | Personale | Tempo dedicato |
|---|---|---|
| Import prenotazioni, accettazione campioni, export referti, ecc | Amministrativo | 4 minuti per test |
| Esecuzione del test | Tecnico di Laboratorio BioMolecolare (TLBM) | 1 giorno per 250 test pari a 1,73' per test |
| Validazione e supervisione | Medico | 1 ora per 250 test pari a 0,25' per test |

Tabella 6. Costo del personale per test (Veneto)

| Tipologia | Costo/orario dipendenti | Tempo dedicato per test | Costo per test |
|----------------|-------------------------|-------------------------|----------------|
| Amministrativo | 21,45 EUR | 4' | 1,4 EUR |
| TLBM | 25 EUR | 1,73' | 0,7 EUR |
| Medico | 67,51 EUR | 0,25' | 0,3 EUR |
| Totale | | | 2,4 EUR |

Per quanto riguarda il costo dei materiali, è stato considerato il costo del materiale correlato all'esecuzione del test HPV (reagenti) che risulta essere pari a 6 EUR (IVA 22% inclusa), come riferito dalla Ditta aggiudicatrice dell'acquisto del test HPV.

Sono stati considerati infine i costi generali non divisibili: smaltimento rifiuti, controlli di qualità, ecc, che sono stimati essere pari al 20% del totale parziale (personale più materiale).

È stata quindi individuata la tariffa di 10,0 EUR suddivisa come da tabella 7.

Tabella 7. Suddivisione della tariffa (Veneto)

| Costi | € |
|--------------------|------|
| Personale | 2,4 |
| Materiale | 6,0 |
| Totale parziale | 8,4 |
| Overhead 20% | 1,7 |
| Totale complessivo | 10,0 |

5.2 Le tariffe nel nomenclatore nazionale

Nella tabella 8 sono messe a confronto le tariffe per le prestazioni, che possono essere ricondotte a prestazioni erogate anche nell'ambito dei programmi di screening cervicale, come definite dal nomenclatore nazionale e dai nomenclatori di alcune regioni italiane. La tabella mostra come per alcune prestazioni la voce del tariffario si discosti sostanzialmente dai costi reali stimati per le stesse prestazioni all'interno dei programmi di screening. In alcuni casi la tariffa del nomenclatore è sottostimata: per la colposcopia di circa un ordine di grandezza, per il Pap test in minor misura. In questo caso la scelta di chi ha definito le tariffe è stata quella di disincentivare il mercato privato convenzionato delle prestazioni riconducibili al Pap test e in particolare un uso inappropriato della colposcopia come test di primo livello o comunque per una larga fascia di donne con anomalie citologiche non rilevanti. In altri casi, il nomenclatore sovra-stima i reali costi, come nel caso dei test per la ricerca del DNA virale dell'HPV. In questo caso il nomenclatore ha una voce generica di ricerca del DNA virale che include anche ricerche di virus molto meno standardizzate e molto più costose, inoltre non tiene conto delle enormi economie di scala che l'introduzione del test HPV nei programmi di screening organizzati ha comportato. Inoltre, si deve notare come le voci del tariffario non coprano tutte le prestazioni effettuate dai programmi (in particolare sono esclusi gli inviti e i solleciti). Infine, il fatto che alcune voci siano distinte (prelievo citologico e lettura Pap test) mentre altre no (biopsia e lettura preparato istologico), rende piuttosto arbitrario l'uso del tariffario per quantificare il costo delle prestazioni di screening.

Il confronto fra tariffe del nomenclatore e costi rilevati per lo screening mostra delle forti discrepanze in termini sia di sovrastima sia di sottostima. Ciò rende complesso l'uso delle tariffe per le compensazioni fra aziende del Sistema Sanitario Regionale: nel caso del test HPV, ad esempio, l'Azienda che effettua il test ricaverebbe un ampio utile applicando queste tariffe, mentre un'Azienda che eroga colposcopie, incluse biopsie e trattamenti, dovrebbe sostenere costi decisamente superiori a quelli rimborsati.

Inoltre, se le tariffe che sottostimano i costi possono disincentivare l'erogazione di test di screening nel privato convenzionato al di fuori dei programmi organizzati, al contrario una tariffa molto remunerativa può incentivarlo. **È dunque importante che le regioni prendano provvedimenti perché il test HPV a scopo di prevenzione non debba essere erogato e rimborsato con le tariffe vigenti al momento nel nomenclatore, soprattutto fuori dai programmi di screening.** Va comunque precisato che il nomenclatore tariffario nazionale è in corso di revisione e verrà aggiornato quanto prima. L'analisi è pertanto relativa all'attuale tariffario e andrà riveduta alla luce di quanto sarà compreso in quello nuovo. Per quanto riguarda le tariffe regionali relative al solo test HPV, salvo il Piemonte, che ha ancora una tariffa adottata già da tempo, le tariffe delle altre regioni considerate, pur essendo state definite autonomamente, sono molto vicine, a conferma della bontà dell'analisi contenuta nel documento HTA (Ronco et al. 2012).

Tabella 8. Nomenclatore nazionale e nomenclatori regionali a confronto per le prestazioni erogabili nell'ambito dello screening cervicale

| Codice | Prestazione | Nazionale | Emilia-Romagna | Piemonte | Toscana | Veneto |
|---------|---|-----------|----------------|----------|---------|--------|
| 67.19.1 | Biopsia mirata della portio a guida colposcopica | 38,22 | 32,70 | 38,20 | 28,00 | 28,90 |
| 67.32 | Cauterizzazione del collo uterino | 44,64 | 37,20 | 44,60 | 37,00 | 39,45 |
| 67.33 | Criochirurgia | 44,64 | 37,20 | 44,60 | 37,00 | 39,45 |
| 70.21 | Colposcopia | 10,74 | 10,75 | 10,70 | 11,00 | 11,40 |
| 67.12 | Biopsia endocervicale | 34,72 | 25,50 | 34,70 | 25,00 | 26,30 |
| 71.90.1 | Altri interventi su apparato genitale femminile | 35,76 | 35,70 | 35,80 | 30,00 | 31,55 |
| 91.38.5 | Citologico cervico vaginale (PAP test) | 11,16 | 17,00 | 11,20 | 11,15 | 11,80 |
| 91.46.3 | Es. Istocitopatologico app. urogenitale Biopsia cervicale (sedi multiple) | 46,48 | 70,00 | 46,50 | 46,50 | 49,35 |
| 91.11.5 | Virus acidi Nucleici in materiali biologici ibridazione Nas (Previa reazione polimerasica a catena) | 63,52 | 63,50 | 63,50 | 63,50 | 67,35 |
| 91.12.2 | Virus acidi Nucleici in materiali biologici ibridazione diretta Nas | 40,91 | 35,00 | 40,90 | 35,10 | 36,20 |

5.3 Caratteristiche e criticità della remunerazione degli screening

I sistemi di remunerazione a prestazione hanno mostrato diversi limiti quando applicati ai programmi di screening, sia per le compensazioni fra aziende pubbliche, sia per l'acquisto di prestazioni da erogatori privati accreditati. Infatti, si rischia di incentivare una strategia di alto tasso di richiami e un uso inappropriato degli approfondimenti diagnostici. Una politica simile, che porta all'uso inappropriato delle risorse in qualsiasi setting sanitario, nel caso della prevenzione secondaria espone donne sane ai rischi connessi agli accertamenti invasivi e al sovra trattamento. Il problema è stato osservato soprattutto per lo screening mammografico, ma si può verificare anche nel caso dello screening della cervice uterina, causando un eccessivo tasso di richiami in colposcopia o, più spesso, un follow-up colposcopico troppo intensivo per le donne con una prima colposcopia negativa.

Per questo motivo quasi tutti i sistemi regionali hanno adottato **strategie di remunerazione del percorso di screening con una tariffa a quota capitaria o "per donna screenata"**.

Le strategie più usate prevedono una quota fissa a donna screenata che include tutto il percorso, dall'esame di primo livello a tutti gli accertamenti necessari in caso di positività. La tariffa è calcolata sommando il costo del primo livello e il costo degli accertamenti di secondo livello in proporzione alla percentuale di richiami previsti o dagli standard nazionali o sulla base del dato storico locale. La quota per donna screenata comprenderà così una parte attribuibile ai costi del primo livello, del secondo livello inclusi i follow-up, ed eventualmente dell'invito e del trattamento. In questo modo



strategie che privilegino eccessivamente la sensibilità del processo rispetto alla specificità, cioè alti tassi di richiamo, sono disincentivate.

Questo meccanismo funziona soprattutto se il primo livello e il secondo livello sono effettuati dalla stessa Azienda, ma diventa di difficile gestione quando l'Azienda (o anche il centro di costo in Aziende che hanno una gestione economica con una forte e vincolante contrattazione di budget) che effettua il primo livello e dunque determina il numero di secondi livelli, non è la stessa che effettua il secondo livello. In questo caso, se si ridistribuisce la quota per donna screenata sulla base delle quote di costo previste a priori per primo e secondo livello, gli effetti della qualità del primo livello si riversano economicamente solo sul secondo livello.

Nel caso dello screening con test HPV, la forte centralizzazione del primo livello e della citologia di triage porta inevitabilmente ad avere Aziende differenti che effettuano il primo e il secondo livello, che al contrario rimane più diffuso sul territorio.

Non è facile dunque sfruttare un sistema di remunerazione a donna screenata che mantenga il giusto meccanismo di incentivazione dell'appropriatezza del tasso di richiami.

Una possibile soluzione, attuata in alcuni programmi di screening mammografico, è di attribuire la quota per donna screenata all'Azienda che effettua il primo livello, che dovrà poi trasferire la quota per il secondo livello per ogni donna inviata in colposcopia.

Altri sistemi prevedono l'abbattimento della quota per donna screenata qualora l'Azienda che eroga il primo livello non rispetti gli standard di qualità prestabiliti per il tasso di invio in colposcopia.

Si tratta di **strategie che cercano di usare la remunerazione per incentivare l'appropriatezza contenendo il tasso di richiami e il numero di accertamenti conseguenti il richiamo**. Per attivare questo meccanismo, è necessario che la struttura che determina il numero di richiami condivida l'onere economico del richiamo stesso. Nel caso dello screening con test HPV, il tasso di richiami fra primo e secondo anno si compensa fortemente, e diventa dunque quasi indipendente dalle modalità di lettura del Pap test e dunque da quello che è il parametro su cui il centro che effettua il primo livello può agire per aumentare la specificità del processo.

6. Centralizzazione e dismissione

di Francesca Carozzi, Paolo Giorgi Rossi, Nereo Segnan

6.1 Coesistenza di due screening e tipologia di prelievo

Lo screening basato sul test HPV coesiste con lo screening citologico e questo comporta una maggior complessità organizzativa, in quanto entrambi i test possono essere, a seconda delle età, il test primario o il test di triage.

Il programma HPV primario prevede il prelievo di cellule cervicali per il test HPV e per l'eventuale Pap test di triage, il quale viene processato solo se il test HPV è positivo. Ciò implica, in linea di principio, due possibili modalità di prelievo:

1. prelievo unico, nel caso si utilizzi il contenitore con liquido preservante (vial) per la citologia in fase liquida, in modo da permettere sia la ricerca dell'HPV sia la lettura della citologia in strato sottile quando il test HPV risulta positivo;
2. prelievo doppio, se non si utilizza la citologia in fase liquida: si effettua un primo prelievo da strisciare e fissare per la citologia convenzionale (da colorare e leggere solo nel caso di test HPV positivo) e un secondo prelievo per il test HPV.

Nel programma con Pap test primario si può strisciare sul vetrino il materiale prelevato o si può effettuare un prelievo in fase liquida. I maggiori costi della citologia in fase liquida rispetto alla citologia tradizionale sono da imputarsi non solo al costo del vial ma soprattutto al costo della preparazione del vetrino dalla fase liquida, in quanto occorrono strumentazione dedicata, un filtro e un vetrino ad hoc. Nel programma con test HPV primario, il Pap test è preparato solo in caso di test HPV positivo, quindi in circa il 7% della popolazione screenata, mentre nel programma con Pap test primario nel 100% della popolazione screenata.

Gestire due modalità di prelievo diversificate crea, in questo contesto, problematiche organizzative abbastanza rilevanti con un rischio di errori più elevato sia in sede di prelievo, sia nella fase di processazione del campione. Con il prelievo in fase liquida, sullo stesso prelievo si possono effettuare sia il test HPV sia il Pap test con una sequenza che dipenderà dalla tipologia di screening e dall'età della donna. Quindi, in ambulatorio, la tipologia di prelievo rimarrà la stessa e sarà il laboratorio che, al momento della processazione, gestirà il campione come Pap test primario o come test HPV primario. L'introduzione del prelievo in fase liquida consente di minimizzare le differenze nelle procedure per quanto riguarda il prelievo, semplifica le operazioni in laboratorio, facilita il management della donna e permette di semplificare l'eventuale bancaggio del materiale biologico residuo.

Per i motivi sopra elencati:

- sarebbe fondamentale che uno stesso laboratorio gestisse i due diversi percorsi di screening (test HPV primario e Pap test primario) e che vi fosse un'accettazione o presa in carico dei test di screening unica per regione o ASL, con un successivo invio dei prelievi al laboratorio centralizzato di riferimento;
- nonostante in teoria possa essere più economico ed egualmente efficace il doppio prelievo, quasi tutte le regioni hanno deciso di adottare la fase liquida.

6.2 La citologia di screening e la citologia di triage: carichi di lavoro, criteri interpretativi, dismissione dei macchinari e riconversione dell'attività di laboratorio

Con uno screening basato sul test HPV nelle donne sopra i 30- 35 anni, la citologia é effettuata solo come test di triage nelle positive (circa il 6%-12%, a seconda della prevalenza dell'infezione). Il limitato numero di citologie di triage comporta la necessità di una forte centralizzazione a livello regionale. Al contempo la citologia di primo livello rimane solo per le donne tra 25 e 30/34 anni. Ciò implica ovviamente una forte riduzione dei volumi di attività, evidenziando l'opportunità di una centralizzazione della lettura anche dei Pap test di screening, da implementarsi progressivamente durante la fase di transizione al nuovo programma di screening con HPV primario. A supportare questa ipotesi vi sono le raccomandazioni delle Linee Guida nazionali che prevedono centri di lettura con carichi di lavoro minimi compresi fra 15.000 e 25.000 Pap test/anno e un carico per lettore di circa 7.500 test/anno (Ministero della Salute 2006). Tuttavia molti centri di lettura (anche all'interno dei programmi organizzati) hanno già volumi inferiori a 10.000 letture/anno, al contrario di altri Paesi industrializzati dove la centralizzazione è molto forte, con volumi spesso oltre i 100.000 Pap test /anno. Negli anni abbiamo assistito a un processo di aggregazione dei centri di lettura, che però è stato incompleto a causa della resistenza dei centri a rinunciare alla loro attività.

Motivi di costo, di organizzazione (possibilità di assorbire problemi di assenza del personale per ferie, malattia ecc.) **e di qualità indicano la necessità di una centralizzazione della lettura della citologia in centri di grandi dimensioni. L'introduzione del test HPV come screening primario può essere un'opportunità per rivedere questa modalità di gestione delle citologie.**

È importante sottolineare che, negli ultimi anni, il numero di citologi è andato diminuendo e il ricambio con i giovani laureati è molto limitato. Ciò ha già portato, in alcuni centri, a carenza di personale e all'adozione di sistemi automatici di lettura. Per certi versi il passaggio al test HPV rappresenta una soluzione a quest'ultimo problema, ma per altri è da prevedersi, almeno temporaneamente, un eccesso di personale e strutture che devono essere gestiti localmente, essendo il personale dedicato a queste attività compatibile professionalmente con altre attività correlate o similari all'interno della stessa struttura o di strutture limitrofe per territorialità. Tutto questo è in linea con il processo, in atto su tutto il territorio nazionale, volto a rendere più efficienti i servizi.

La citologia cambia ruolo, diventando un test di triage, invece che di screening. Dato che i casi con citologia anormale sono concentrati tra le donne HPV positive, ciò implica che il numero di letture diminuisce, ma la probabilità di osservare citologie anormali tra quelle esaminate aumenta di oltre 10 volte. Conseguentemente l'analisi morfologica del preparato diviene più impegnativa per i citologi e questo previene plausibilmente il rischio di cadute di attenzione. La consapevolezza del lettore di trovare nel triage una forte concentrazione dei casi anormali implica un cambiamento di "stile di lettura". È stato recentemente dimostrato, che quando la citologia di triage viene letta conoscendo il risultato positivo del test HPV, ha una performance migliore rispetto ad una lettura in cieco (Bergeron et al. 2015). Nei dati dei programmi pilota italiani la proporzione di donne giudicate con citologia anormale tra le HPV positive varia tra il 20% e il 55%. Questa variabilità evidenzia la necessità di attività di training iniziale e controlli di qualità specifici per la lettura della citologia di triage. Su questo fronte il Gruppo Italiano Screening Cervicale (GISCi) si è già attivato, progettando corsi ad hoc.

Non cambiando i quadri citologici nel triage rispetto alla citologia di screening, ma la loro frequenza, la formazione deve basarsi in primis sulla condivisione di un sistema di refertazione modificato e adattato alle nuove esigenze, dove le classi borderline (ASC-US) da una parte sono fortemente ridotte se non eliminate e dall'altra riparametrate rispetto alle categorie certe come HSIL.

Anche i controlli di qualità richiedono cambiamenti, con la scomparsa della revisione classica dei falsi negativi e introduzione di un elemento di monitoraggio basato sul tasso di identificazione (De-



tection Rate, DR) al baseline rispetto a quello del processo complessivo (= somma DR al baseline + DR a un anno). Tale dato rappresenta una stima di sensibilità della citologia di triage (che dovrebbe essere, alla luce anche del lavoro della Bergeron, superiore alla sensibilità della citologia di screening in quanto è fortemente limitato l'errore di attenzione). Sarà importante definire la reale importanza di questo parametro e le sue correlazioni con gli altri indicatori già consolidati quali il VPP e la proporzione di anormalità.

6.3 Formazione per citologia di triage e controlli di qualità specifici

All'interno del GISCi, congiuntamente con l'Osservatorio Nazionale Screening (ONS) e gli operatori dei programmi di screening, sono stati definiti i bisogni formativi per i lettori che leggerranno la citologia di triage. Lo schema formativo proposto dovrebbe prevedere:

- ◇ corso teorico pratico sui modelli operativi per il test HPV nello screening;
- ◇ corsi pratici al microscopio rivolti specificatamente ai citologi;
- ◇ corsi teorico-pratici sui modelli di controllo di qualità interno ed esterno;
- ◇ tirocinio di perfezionamento di un mese presso strutture con adeguata esperienza, con lettura in doppio di tutti casi complessi e di un campione di casi negativi;
- ◇ seminari di consenso e discussione sui controlli di qualità esterni;
- ◇ assicurazione di qualità.

Rispetto ai controlli di qualità previsti nella citologia di screening e mirati a mantenere una buona sensibilità clinica, l'approccio da mettere in atto per un test di triage deve essere orientato a migliorare la specificità clinica del test di primo livello.

Nella citologia di triage si avrà un'alta prevalenza di citologia anormale, con una frequenza che varierà tra il 30% e il 50% dei casi esaminati. Tenendo conto che la media nazionale di invio al secondo livello colposcopico, basata sulle survey nazionali, si attesta al 2,9%, la possibilità di trovare anormalità nel triage è più che decuplicata.

Conseguentemente vi è l'imperante necessità di mirare il controllo di qualità a questa nuova situazione che pone il citologo davanti a scelte diagnostiche su casi di pazienti potenzialmente ad aumentato rischio di patologia. Il controllo di qualità deve essere indirizzato: (a) al monitoraggio della qualità attraverso la valutazione della distribuzione delle diagnosi e la predittività delle diverse classi diagnostiche; (b) all'implementazione di un comune sistema di refertazione; (c) all'utilizzo di criteri diagnostici uniformi attraverso procedure di peer-review che prevedano una condivisione dei casi da inviare a un successivo accertamento colposcopico. In ultimo deve essere attuata una revisione dei casi HPV+/cito- che al follow-up a un anno hanno evidenziato una lesione istologica CIN2+.

Nella "Toolbox" GISCi (v. capitolo 7) sono state rese disponibili presentazioni specifiche per la citologia di Triage comprendenti anche i suggerimenti per i controlli di qualità da implementare.

6.4 Il test HPV di screening

Si ribadisce l'importanza che siano utilizzati solo test validati per lo screening secondo le indicazioni riportate nel report HTA (Ronco et al. 2012) e che siano ricercati solo i 12 tipi ad alto rischio oncogeno (Bouvard et al. 2009), in quanto un test HPV nello screening cervicale serve a migliorare e anticipare la diagnosi di lesioni precancerose e non per trovare l'infezione di per se. Il concetto è che per tali test la sensibilità richiesta sia la sensibilità clinica (capacità di diagnosticare un'infezione rilevante e potenzialmente associata a lesioni precancerose) piuttosto che la sensibilità analitica (capacità di diagnosticare la presenza di qualsiasi infezione HPV).

È stata recentemente pubblicata una revisione della letteratura (Arbyn et al. 2015) che riporta un aggiornamento dei test validati per lo screening (tabella 1).

Tabella 1. Sensibilità e specificità di test HPV validati per lo screening del cervicocarcinoma, sensibilità e specificità relative dei test valutati rispetto allo standard (HC2 o GP5+ PCR-EIA) – Tratto e adattato da Arbyn et al. 2015

| Studio | Test valutato | | Test di confronto | | | | Test valutato/ test di confronto | | | | Test di non inferiorità | | Livello di validazione | |
|-----------------|-----------------|-------------|-------------------|-------------|-----------------|-------------|-------------------------------------|---------|-------------|-------------|-------------------------|-------------|------------------------|------|
| | Test valutato | Sensibilità | Valore assoluto | | Valore relativo | | Psens | Pspec | Sensibilità | Specificità | Sensibilità | Specificità | | |
| | | | Sensibilità | Specificità | Sensibilità | Specificità | | | | | | | | |
| Meijer, 2009 | GPS+/6+ EIA | 98,7% | 96% | 98,7% | 94,1% | 1,00 | 1,02 | 0,00037 | <0,0001 | 0,00001 | <0,0001 | 0,0001 | 0,0001 | OOOO |
| Hesselink, 2010 | PapilloCheck | 95,8% | 96,7% | 96,4% | 97,7% | 0,99 | 0,99 | <0,0001 | 0,0072 | | | | | OO |
| Carozzi, 2011 | Abbott RT hrHPV | 96,4% | 92,3% | 97,6% | 92,6% | 0,99 | 1,00 | 0,0040 | 0,0087 | | | | | OOO |
| Pojak, 2011 | test | 100% | 93,3% | 97,4% | 91,8% | 1,03 | 1,02 | 0,0112 | 0,0000 | | | | | OOO |
| Hesselink, 2013 | | 95,6% | 92% | 98,5% | 91,8% | 0,97 | 1,00 | 0,0278 | 0,0003 | | | | | OOO |
| Heideman, 2011 | cobas 4800 | 90% | 94,6% | 91,7% | 94,4% | 0,98 | 1,00 | 0,0216 | 0,0009 | | | | | OOO |
| Lloveras, 2013 | | 98,3% | 86,2% | 91,7% | 85,3% | 1,00 | 1,01 | 0,0093 | 0,0012 | | | | | OOO |
| Depuydt, 2012 | qPCR (E6/E7) | 93,5% | 95,6% | 98,3% | 94,4% | 1,11 | 1,01 | 0,0001 | <0,0001 | | | | | OO |
| Heideman, 2013 | APTIMA | 95,5% | 94,5% | 83,9% | 93,6% | 0,96 | 1,01 | 0,0394 | 0,0002 | | | | | * |
| Boers, 2014 | Cervista | 89% | 91,2% | 93,4% | 88,8% | 0,95 | 1,03 | 0,0043 | <0,0001 | | | | | O |
| Alameda, 2015 | | 98,4% | 85,2% | 100% | 86,4% | 0,98 | 0,99 | 0,0122 | 0,3170 | | | | | O |
| Ejegod, 2014 | BD Onclarity | 92,9% | 87,7% | 94,2% | 88,8% | 0,99 | 0,99 | 0,0009 | 0,0216 | | | | | OO |
| Hesselink, 2014 | HPV-Risk | 97,1% | 94,3% | 97,1% | 94,1% | 1,00 | 1,00 | 0,0056 | 0,0003 | | | | | OO |

OOO validato in grandi trial randomizzati controllati con incidenza di cancro come outcome

OOO pienamente validato in studi multipli

OO pienamente validato in un singolo studio

O parzialmente validato

* non valutato in quanto non si tratta di un test hrHPV DNA



È chiaro che l'elenco dei test clinicamente validati per lo screening deve essere tenuto aggiornato. Da qui la necessità di individuare i professionisti che possano occuparsi di questo aggiornamento, con quale frequenza e come renderlo disponibile per le regioni. Il GISCI, su mandato ONS, ha istituito un gruppo di lavoro che dovrà tenere aggiornata tale lista.

6.5 Indicazioni per i criteri di centralizzazione dei laboratori HPV

Per il test HPV i vantaggi di qualità, costo e organizzazione della centralizzazione risultano evidenti e, trattandosi di una nuova attività, l'organizzazione centralizzata deve essere preferita e gestita fin da subito.

Nell'attività di centralizzazione deve essere valutata, rimodulata e riformulata l'organizzazione dello screening (considerando la logistica del territorio e le modalità di trasporto dei campioni). Altro aspetto da considerare riguarda la tipologia di prelievo (per la fase liquida vanno considerati anche ulteriori criteri di sicurezza da rispettare per il trasporto, la processazione in laboratorio e lo stoccaggio).

La centralizzazione facilita l'efficienza e la specializzazione, consente una elevata qualità nell'offerta del percorso di screening, permette una gestione programmabile e modulabile della fase di transizione da screening citologico a screening HPV e determina una riduzione dei costi.

Il report di HTA (Ronco et al. 2012) evidenziava come all'aumento del numero di test corrispondesse una forte diminuzione dei costi, passando da 17,27 EUR con 16.000 test/anno a 14,57 EUR con 80.000 prelievi/anno. Peraltro il costo con 80.000 prelievi/anno è calcolato assumendo sessioni giornaliere di esecuzione del test, mentre per quello con 16.000 test/anno erano state assunte sessioni bisettimanali, con un conseguente allungamento dei tempi di risposta. Nel report HTA il numero di 80.000 test non rappresentava un limite oltre il quale la centralizzazione non portava vantaggi, ma gli autori si erano limitati come esempio a quel numero per evidenziare le differenze in termini di costi. Il carico massimo per un laboratorio dipende, sostanzialmente, dagli spazi che ha a disposizione e, in misura minore, dal personale. Strumentazioni in parallelo possono gestire senza problemi volumi molto elevati di campioni (oltre 100.000 test/anno).

I metodi validati per lo screening hanno un discreto livello di automazione e una discreta produttività giornaliera ed è possibile gestire in parallelo più strumenti di preanalitica e analitica; trattandosi di strumentazione automatica, è necessario avere gli adeguati strumenti di back-up.

Per quanto riguarda il personale, non ci sono carichi stimati per i test HPV nello screening. Le linee guida nazionali (Ministero della Salute 2006) indicano per un citologo il volume massimo di 7.500 Pap test/anno, quindi per leggere 100.000 Pap test erano necessari 13 lettori. Comunque, anche se non è stato ancora definito uno standard massimo per il numero di test HPV annui, si può ragionevolmente valutare che, per la gestione routinaria delle attività di competenza del biologo o medico di laboratorio, per un laboratorio che effettua circa 100.000 test HPV all'anno, siano necessari 3 dirigenti a tempo pieno o preferibilmente 4 dirigenti a tempo parziale. A questi si aggiungono i lettori necessari per la citologia di triage: per 100.000 esami con una prevalenza media di circa 6%, il numero di citologie di triage corrisponde a 6.000 Pap test di triage, che corrisponde a sua volta a 1 lettore.

È chiaro che la disponibilità di Dirigenti in grado di gestire sia la parte molecolare sia la parte citologica porterebbe ad una maggiore ottimizzazione delle attività.

Probabilmente il fattore maggiormente limitante rispetto al carico di lavoro sono gli spazi a disposizione del laboratorio, in quanto la produttività giornaliera della strumentazione disponibile sul mercato è limitata e quindi devono essere messi in catena più strumenti similari di analitica associati

a uno o più strumenti di preanalitica. Gli spazi e il numero di operatori dedicati dipende soprattutto dalla metodica utilizzata e dalla relativa strumentazione offerta nella gara, ma, per un carico di 100.000 esami annui, è possibile stimare la necessità di circa 4 unità di tecnici di laboratorio dedicati, oltre a Dirigenti biologi/medici sopraccitati.

Certamente vi sono alcuni aspetti laboratoristici e di gestione dei campioni legati al nuovo programma che devono essere attentamente valutati nella definizione del processo:

- quali dati analitici raccogliere nei sistemi informativi;
- come refertare test HPV di screening inclusi i non valutabili pre-analitici e post-analitici;
- come raccogliere i dati dei controlli;
- quali controlli di qualità inter-laboratorio utilizzare;
- gestione della qualità del nuovo percorso di centralizzazione, quality assurance, valutazione in itinere di performance e impatto.

6.6 Controlli di qualità per il test HPV di screening e formazione del personale

Il test HPV di screening si è dimostrato negli studi randomizzati molto robusto e ha dimostrato un'elevata riproducibilità intra ed inter laboratori. È comunque necessario, per garantire un'elevata qualità, avere sufficiente esperienza ed effettuare attività sistematiche di controllo di qualità. **La ricerca del DNA di HPV è basata su metodiche di biologia molecolare più o meno complesse che richiedono una precisa competenza professionale. Il biologo o il medico impegnato nell'effettuazione e refertazione degli esami HPV deve ricevere una formazione mirata che gli consenta sia di analizzare, comprendere e risolvere eventuali discrepanze di risultati di laboratorio con la clinica o con i risultati attesi positivi e negativi per seduta analitica, sia di identificare una strumentazione di laboratorio in grado di garantire gli standard qualitativi richiesti dal programma di screening.**

L'inserimento nell'attività deve essere preceduto da un adeguato percorso formativo, che consenta al Dirigente di affrontare il carico di lavoro routinario in modo autonomo. La corretta modalità di validazione di una seduta analitica richiede esperienza pratica e conoscenza approfondita del processo che a esso sottende. Il percorso formativo iniziale richiede lezioni teoriche e pratica di laboratorio con la guida di un tutor dedicato; inoltre deve essere contestualizzato al programma in cui il test è inserito includendo la parte specifica sui controlli di qualità.

Un laboratorio accreditato di grandi dimensioni, che possa garantire l'assistenza di un esperto in test HPV di screening o di un docente tutor, può rappresentare la sede idonea per la formazione di professionisti da inserire nell'ambito degli screening per la prevenzione del cervico carcinoma.

L'incorporazione del test HPV nei programmi di screening può aumentarne l'efficacia nell'identificare precocemente il carcinoma e le lesioni CIN2/3. Il grande sviluppo di nuove metodologie diagnostiche, basate sull'utilizzo di complesse tecniche di biologia molecolare, rende però sempre più attuale l'esigenza di un'armonizzazione e standardizzazione delle procedure e un controllo dei risultati prodotti. **Per il test HPV primario esiste un livello importante da raggiungere, cioè assicurare la comparabilità dei risultati ottenuti da laboratori e metodi diversi.**

La rapida diffusione dei laboratori che eseguono il test rende necessario un programma di assicurazione di qualità per monitorare e confermare l'accuratezza dei risultati. Infatti l'ingresso del test HPV nei protocolli dei programmi di screening ha una ricaduta sulla gestione della donna e sull'efficacia dell'intervento di prevenzione.

Il laboratorio che effettua la refertazione dei test HPV deve **monitorare costantemente i livelli di positività, la riproducibilità interna e il numero dei campioni borderline o che necessitano di ripetizione per motivi tecnici.**



In tutti i laboratori devono essere attivi controlli di qualità intra-laboratorio (CQI) archiviati giornalmente (almeno un'esecuzione per ogni sessione analitica). **Il CQI consente di valutare e controllare le prestazioni analitiche di un sistema e di verificare la stabilità del metodo analitico nel breve, medio e lungo termine.** In particolare, il CQI consente di evidenziare variazioni e fornire allarmi in tempo reale, così da attivare immediatamente azioni prima dell'emissione dei referti relativi ai campioni analizzati nel corso della seduta. È importante sottolineare che nessun programma di CQI può migliorare la qualità analitica del test HPV utilizzato. I materiali di controllo utilizzati dovrebbero avere caratteristiche chimico-fisiche il più possibile simili ai campioni dei pazienti. Dovrebbero inoltre comprendere l'intera fase di processazione effettuata per i vari tipi di materiali utilizzati per i pazienti. Il laboratorio deve organizzarsi in modo da usare lo stesso lotto o lo stesso materiale di controllo per un arco di tempo il più lungo possibile. Il cambio di lotto/materiale clinico dei controlli deve sempre essere pianificato prevedendo la sovrapposibilità all'ultimo lotto utilizzato.

È inoltre necessario che il laboratorio predisponga una procedura con la definizione delle regole di allarme e di rifiuto della serie analitica. Occorre, infine, una precisa definizione delle azioni correttive da adottare in caso di mancato rispetto dei parametri di qualità.

Accanto ai CQI, **i controlli di qualità inter-laboratorio (VEQ) sono un irrinunciabile strumento per promuovere la qualità delle prestazioni: essi infatti permettono di produrre dati che consentono al singolo laboratorio di confrontarsi con gli altri.**

I programmi di VEQ permettono di valutare l'uniformità dei risultati ottenuti in laboratori differenti. Nello screening con test HPV primario, il laboratorio HPV deve aderire a programmi di VEQ adatti a un contesto in cui è valutata la sensibilità clinica e non solamente quella analitica.

La VEQ ha il compito di segnalare al referente e al laboratorio in toto eventuali prestazioni non accettabili o risultati outlier che vengono esclusi dall'elaborazione. Il Dirigente deve tenere sotto controllo l'andamento delle sue prestazioni nella VEQ, cercando di rispettare l'obiettivo di errore totale stabilito; deve inoltre analizzare ogni report di VEQ indagando sulle eventuali cause di non accettabilità e definendo le opportune azioni correttive.

Il problema maggiore dei programmi di VEQ è che essi forniscono una valutazione di performance analitica dei metodi applicati all'analisi dei materiali di controllo. In alcuni metodi tali materiali tendono a comportarsi in maniera diversa rispetto al materiale biologico da paziente. Quindi, a volte, la performance verificata con questi materiali può non coincidere con la performance analitica nell'analisi dei campioni da paziente, cioè, in definitiva, con quello che interessa conoscere. Inoltre buona parte dei programmi di VEQ non sono adatti allo screening, infatti non tengono conto dell'importanza della sensibilità clinica che contraddistingue una metodica molecolare di screening, a discapito della sensibilità analitica. In ogni caso, i programmi di VEQ rappresentano un indispensabile complemento dei programmi di CQI, perché forniscono una valutazione comparativa della qualità analitica del singolo laboratorio rispetto a quella del gruppo di laboratori partecipanti. Tuttavia, un avveduto utilizzo dei risultati di VEQ può condurre a una selezione di metodi che portino a uniformare i risultati ottenuti da un gruppo di laboratori differenti all'interno dei programmi.

L'esecuzione di programmi di CQI e la partecipazione a programmi di VEQ è obbligatoria (Ministero della Salute 2006) e rappresentano anche un requisito per i procedimenti di accreditamento e di certificazione. È necessario mantenere la documentazione relativa all'andamento dei parametri di verifica della qualità analitica al momento dell'esecuzione delle serie analitiche per quanto concerne sia l'esecuzione dei CQI sia la partecipazione al programma di VEQ.

Per la governance clinica, la comparabilità dei risultati è sicuramente un elemento fondamentale nei progetti di miglioramento della qualità e della credibilità del sistema screening verso vari stakeholders.

L'aumento della circolazione dei pazienti sia all'interno della stessa regione sia sul territorio nazio-

nale rappresenta un fenomeno consistente che rende essenziale la comparabilità dei risultati tra i centri che effettuano il test HPV di screening. Quindi l'implementazione sistematica di controllo di qualità e la partecipazione a programmi di VEQ è mandatoria per i laboratori indicati dalle regioni per l'implementazione dello screening con test HPV primario. Indicazioni dettagliate sull'argomento, che oltrepassano lo scopo di questo rapporto, sono contenute nel documento preparato dal Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma (GISCi 2010). All'interno del GISCi stesso si è attivato nel 2014 un gruppo di lavoro specifico.

6.7 Modalità di invio campioni

Adeguamento dei servizi di ogni Azienda per la gestione dell'invio dei campioni

Una criticità della centralizzazione è la necessità di mettere in atto sistemi di trasporto da un numero elevato di centri di prelievo. Il trasferimento dei campioni dai programmi di screening al laboratorio centrale deve essere organizzato a regime con un servizio dedicato o attraverso un corriere. Il rispetto della normativa del trasporto su strada e la necessaria sicurezza nella protezione dei campioni devono essere garantiti, in modo tale da preservare la loro integrità, condizione per il loro corretto processamento. Dal punto di vista organizzativo potrebbe essere fattibile un invio bisettimanale dei campioni, con modalità che possono prevedere un passaggio nella stessa giornata per i programmi delle singole aree vaste o sulla base della vicinanza delle sedi. Procedure e modalità di raccolta saranno il più possibile omogenee nel territorio regionale, secondo una logistica da condividere con i referenti organizzativi aziendali.

Questo tipo di organizzazione ha lo scopo di razionalizzare al massimo l'arrivo dei campioni, l'esecuzione dei test HPV e la successiva selezione e lettura delle citologie di triage, in modo da permettere un rapido completamento degli esami previsti limitando sovrapposizioni di test con diversa data di arrivo dallo stesso centro. Con queste modalità sarà garantito un intervallo test/referito inferiore ai 30 giorni, considerati come termine ottimale per la gestione di un test di screening. In questo contesto è importantissimo un arrivo il più possibile costante dei prelievi, evitando il più possibile picchi occasionali di arrivi o drastiche riduzioni conseguenti a gestione non uniforme degli inviti allo screening da parte delle singole aziende.

È fondamentale che ogni ASL abbia un proprio central point di raccolta da cui poi verranno inviati i prelievi in laboratorio centrale mediante invii settimanali o bisettimanali sulla base dei volumi di attività e della logistica. Ogni centro prelievo dovrà quindi fornirsi di sistemi di confezionamento e trasporto dei campioni, rispettando i requisiti indicati nel manuale di regolamentazione per il trasporto su strada per campioni biologici classificati come UN3373. In base alla tipologia di prelievo utilizzato deve essere anche valutato se e quando devono essere rispettati anche i requisiti specifici legati al mezzo di prelievo (si veda la classe specifica infiammabili UN1992).

Centralizzazione regionale delle gare di acquisto

La possibilità di effettuare una gara regionale per la fornitura del test HPV è una condizione fondamentale per la riduzione dei costi e per l'ottimizzazione dell'efficienza, della qualità del processo e dei tempi di risposta. Nella "Toolbox" (v. Cap. 7) sono state date indicazioni generali da tenere in considerazione nella costruzione del capitolato di gara.

I costi del test negli ultimi anni si sono notevolmente ridotti passando da un test di nicchia a un test di largo consumo. Nei paesi nordici l'effettuazione di una gara a livello nazionale ha consentito un considerevole abbassamento del costo e questo è stato confermato anche in Italia, dove il costo del test HPV per gare regionali con un buon livello di centralizzazione è sceso a circa 4,5-5 EUR per test (IVA esclusa) rispetto al costo di 12 EUR (IVA esclusa) riportato nel report HTA (Ronco et al. 2012).

6.8 Centralizzazione dell'esecuzione del test HPV (primario, triage e follow-up) e della citologia di triage in Regione Toscana

La Toscana ha iniziato il programma HPV primario nel 2013 (DGRT 1049/2012) con partenza differenziata per classi di età, a partire dalle classi di età più anziane 55-64, e per ASL.

Il passaggio da un programma su 3 anni (Pap test) a un programma ogni 5 anni (test HPV) determina:

- ◊ un minore numero di donne da invitare ogni anno (~20%);
- ◊ una forte diminuzione dei Pap test (~75%);
- ◊ un aumento progressivo del numero dei test HPV.

La fase di transizione ha consentito di:

- ◊ valutare l'impatto sull'organizzazione;
- ◊ verificare le modalità di adeguamento dei sistemi informativi locali e centrali;
- ◊ regolamentare gli aspetti giuridico-amministrativi necessari alla omogenea e adeguata messa a regime del processo;
- ◊ valutare gli aspetti logistici legati alla centralizzazione:
 - fattibilità locale e impatti organizzativi;
 - centralizzazione del test HPV e della citologia di triage vs citologia di screening residua;
 - garanzie tecnico professionali da assicurare per l'esecuzione del test HPV;
 - definizione di quali test sono validati per lo screening e in che modo;
 - impatto formativo legato alla lettura del Pap test come test di triage;
- ◊ confrontare i costi (differenziali o complessivi) stimati con quelli reali;
- ◊ valutare l'integrazione con lo screening spontaneo;
- ◊ garantire l'appropriatezza;
- ◊ definire le necessità/opportunità di valutazione e di ricerca & sviluppo che si vogliono implementare;
- ◊ modulare l'impatto organizzativo;
- ◊ superare eventuali difficoltà e criticità organizzative.

In base alle stime, il programma regionale con test HPV prevede a regime circa 100.000 test annuali per l'insieme della Regione ogni anno. Considerando una produttività mensile costante nell'anno, si stima che un unico laboratorio sia in grado di sostenere l'intero carico di test HPV richiesti dal programma a regime ogni anno, essendo fornito d'idonea strumentazione.

Con la Legge Regionale n. 32/2012, la regione Toscana ha specificato la funzione dell'Istituto per lo Studio e la Prevenzione Oncologica (ISPO) in merito a organizzazione, esecuzione e monitoraggio delle procedure di screening messe in atto sul territorio regionale e la centralizzazione delle attività diagnostiche. Con la successiva DGR T 1235/2014 è stato istituito il Laboratorio di Prevenzione Oncologica presso ISPO.

Il nuovo percorso di screening prevede:

- il mantenimento delle attività di gestione delle campagne/inviti, accettazione dei pazienti ed esecuzione dei prelievi decentrate presso le ASL;
- l'effettuazione a livello locale presso ogni ASL della comunicazione degli esiti alle pazienti e di tutto il processo di approfondimento di II livello;
- l'implementazione di sistemi informativi centrali e locali.

L'ISPO effettua i test di screening in modo centralizzato (test HPV ed eventuale Pap test di triage, test HPV di triage e di follow-up) mentre gli approfondimenti diagnostici saranno effettuati localmente.

Il percorso di attuazione del cambiamento ha previsto l'adeguamento dei sistemi informativi locali e centrali per gli inviti, la comunicazione degli esiti, gli inviti ad approfondimento colposcopico, la gestione dei richiami al nuovo intervallo quinquennale, la gestione del follow-up, la gestione del richiamo a 1 anno e lo scambio di dati. Inoltre il sistema deve gestire la sovrapposizione rispetto al programma tradizionale con Pap test.

Dal punto di vista dell'impatto sull'organizzazione, si è determinata una variazione della tipologia di campione generata a seguito del prelievo cervicale da parte delle ostetriche nelle unità di prelievo, ovvero doppio prelievo o raccolta del materiale biologico in mezzo di trasporto liquido. Le ostetriche hanno inoltre dovuto acquisire una nuova manualità per l'utilizzo di nuovi dispositivi di prelievo. Un altro effetto è stato la diminuzione dell'overbooking. È stato istituito un numero dedicato per le donne con controllo a 1 anno ed è stata effettuata informazione ai call center dello screening per gli spostamenti e protocolli diversificati in base all'età.

Come sistema identificativo del prelievo della donna, è stato introdotto il codice a barre.

Infine, dal punto di vista logistico, la centralizzazione ha comportato un'impostazione dei flussi di trasporto dei campioni dalle unità di prelievo ai centri di riferimento, con eventuali centri di raccolta all'interno della singola Azienda.

La centralizzazione presso il laboratorio dell'ISPO delle attività di analisi connesse all'esecuzione di test HPV richiede la costituzione di un'unica unità di laboratorio regionale in grado di rispondere alle esigenze analitiche dell'intera popolazione bersaglio regionale. La centralizzazione regionale è inoltre condizione necessaria per ottenere un'effettiva riduzione dei costi e importanti risparmi attraverso la gestione centralizzata di alcune fasi del processo.

Il carico annuale di test HPV nella fase di transizione oscilla fra circa 50.000 e 125.000 con una media a regime di circa 100.000 esami all'anno.

Il carico di lavoro giornaliero prevedibile sarà di circa 219 test HPV per il 2013 e di 470 a regime, con un picco per il 2016-2017 di circa 650. Tale carico di lavoro richiede un numero compatibile di strumenti dedicati per il test HPV, ossia 4 tecnici di laboratorio a tempo pieno e 4 biologi a tempo parziale. Il numero di strumenti deve garantire efficienza e sicurezza operativa, per minimizzare eventuali carichi di lavoro non costanti, nonché un'adeguata strumentazione di back-up per eventuali fermi macchina o guasti, in modo da non perdere le sedute e gestire comunque i campioni.

La definizione di un unico laboratorio regionale per test HPV primario e per test HPV di triage, follow-up e post colpo negativi è avvenuta sulla base dell'expertise e della specificità dell'ISPO, che nella legge istitutiva viene individuato come Istituto Regionale per gli screening, tenendo conto della compatibilità di questa scelta con il numero di esami annui e della territorialità.

Il laboratorio di ISPO era l'unico laboratorio in Toscana che avesse eseguito test HPV all'interno di progetti di ricerca importanti e che avesse al contempo effettuato anche la lettura della citologia di triage. Inoltre, considerato che per l'esecuzione dell'intera fase di laboratorio relativa al test HPV è necessaria la presenza di almeno 2 unità di personale (un biologo e un tecnico), a prescindere dal numero di campioni processati, questo comporta un costo considerevole quando si ha un carico di lavoro ridotto che non preveda l'accentramento dei prelievi verso un unico laboratorio.

Nel caso di più laboratori, occorre comunque considerare che:

- i costi del trasporto campione rimangono, in quanto il test non potrà essere eseguito a livello di singola ASL;

- i costi dei test aumentano, in quanto aumentano i costi del personale (per ciascuna Azienda coinvolta) e aumentano i costi dell'affitto strumentazione, manutenzione e assistenza tecnica.

Per quanto concerne la centralizzazione della citologia di triage, complessivamente il carico di lavoro legato ai Pap test di triage nell'intera regione Toscana con il programma HPV a regime è pari a circa 4.750 citologie, inferiore al carico di lavoro annuo di un citologo.

Il limitato numero di Pap test di triage e la necessità di mantenere alta la qualità e l'uniformità di lettura - in quanto da essa dipende la specificità del test e quindi l'invio o meno a ulteriori approfondimenti diagnostici - evidenzia l'opportunità di una centralizzazione della citologia di triage presso ISPO, sin dalla fase di transizione.

Le considerazioni che hanno determinato l'individuazione di un unico centro di lettura in ISPO sono legate alla necessità di mantenere non solo un'alta qualità della lettura, che è comunque dipendente dal numero di casi complessi letti, ma dalla necessità di raggiungere e mantenere una percentuale ottimale di invio a colposcopia. Allo stato attuale questo rappresenta uno dei punti critici del nuovo algoritmo, come evidenziato nei primi progetti pilota italiani, e l'ipotesi di un unico centro di lettura può rappresentare la modalità più efficace per mantenere il più possibile costante il numero di colposcopie.

Il mantenimento della citologia di screening nella fascia 25-34 prevede un carico di lettura complessivo per le tre aree vaste di circa 41.000 Pap test, che corrisponde al tempo/lavoro di 5,5 lettori.

Le raccomandazioni delle Linee Guida nazionali (Ministero della Salute 2006) prevedono centri di lettura con carichi di lavoro minimi compresi fra 15.000 e 25.000 Pap test e un carico annuo per lettore di circa 7.500 test.

Nel caso di lettura citologica centralizzata per Area Vasta, il carico di Pap test di screening è stimabile in 13.900 Pap test per l'Area Vasta Nord-Ovest, in 17.700 Pap test per l'Area Vasta Centro e in circa 9.450 Pap test per l'Area Vasta Sud-Est. **La forte riduzione del numero di Pap test di screening, limitata alla fascia 25-34, evidenzia l'opportunità di una eventuale centralizzazione della lettura dei Pap test da implementarsi progressivamente durante la fase di transizione del nuovo programma di screening.** Comunque è mandatoria la centralizzazione della citologia residua per Area Vasta. Al contempo, con il processo di implementazione avviato in Regione Toscana, molte ASL hanno preferito affidare sin da subito all'ISPO la lettura di tutti i Pap test e non solo di quelli di triage.

Questo scenario porta a dover dismettere completamente l'attività di lettura in gran parte delle ASL.

È stata effettuata una valutazione del numero di citologi impegnati nello screening:

- ASL1 (spostato in ASL5 Pisa AVNO): 2 lettori;
- ASL 9: nessuno (già passato tutto al laboratorio centrale);
- ASL 12: 1 in pensione nel 2015;
- ASL2: 1 lettore;
- ASL Livorno: 1 contratto libero professionista non rinnovabile;
- ASL 8: 3 persone riassorbibili per altra attività di lettura preparati citologici in un processo di riorganizzazione;
- ASL Prato: 2 unità riassorbibili per altra attività in un processo di riorganizzazione;
- ASL 7: da definire;
- ASL Pistoia: nessuno (già passato tutto al laboratorio centrale).
- ISPO: dal 2010 il personale in pensione non è stato sostituito ma sono stati stipulati contratti annuali in previsione della conversione allo screening con test HPV primario.

Criticità riscontrate nella fase di implementazione

- ◊ Unità di prelievo: oltre all'iniziale difficoltà nell'acquisizione delle nuove procedure di gestione del campione cervicale dal punto di vista informatico e di preparazione del campione in fase liquida, il personale ostetrico deve avere inizialmente a disposizione in ambulatorio più tempo per spiegare alle donne i motivi che hanno portato alla sostituzione del Pap test, esame ben conosciuto, con un nuovo test che identifica un'infezione a trasmissione sessuale.
- ◊ Codice a barre: non tutte le unità di prelievo sono dotate di stampanti, per cui il codice a barre è stampato direttamente sulla lettera di invito e segue la donna per tutto il suo percorso.

Effetti positivi del cambiamento

- ◊ Il personale ostetrico ha segnalato di apprezzare:
 - il nuovo sistema di preparazione del campione che permette un flusso di lavoro più agevole e veloce rispetto al precedente allestimento del vetrino;
 - l'uso del codice a barre prestampato, che comporta un minor rischio di errori;
 - l'adesione delle donne che partecipano volentieri alla nuova proposta del test HPV: la risposta all'invito nel Dipartimento di Grosseto è aumentata.
- ◊ L'attuale organizzazione e gestione dei trasporti dalle unità di prelievo ai Centri di Riferimento e l'automazione dei sistemi analitici di esecuzione dei test HPV consentono di contenere i tempi di refertazione: 5 giorni dall'arrivo per i campioni HPV negativi, 10 per i campioni HPV positivi che hanno necessità di lettura citologica di triage.
- ◊ Il numero di non conformità rilevate dal laboratorio centrale ISPO risulta molto basso e conferma un buon esito dell'introduzione delle nuove procedure.
- ◊ Si ha la possibilità di gestire con personale dedicato le non conformità in arrivo e i disallineamenti tra inviato e ricevuto.

6.9 Analisi dei costi cessanti

L'introduzione del test HPV primario al posto del Pap test implica un aumento dei costi per l'acquisto di tecnologie (reagenti, macchinari per le determinazioni del DNA HPV e, in molti programmi, anche sistemi di prelievo e trasporto dei campioni) a fronte di una riduzione dei costi di personale dedicato alla lettura del Pap test (Tabella 2).

Queste due voci di costo hanno caratteristiche molto differenti: la prima rappresenta un costo che si realizza immediatamente, sia nei suoi incrementi sia nei suoi decrementi, mentre, nel caso della seconda voce di costo, una riduzione delle ore impiegate non realizza necessariamente un risparmio. Perché si realizzi un reale risparmio, si dovrà arrivare a una riduzione di personale impiegato.

Tali risparmi possono avvenire attraverso diversi meccanismi che possono essere ricondotti a quattro modalità:

1. eliminazione di un'unità di personale dalla pianta organica e non rinnovamento del primo pensionamento/trasferimento;
2. riduzione dell'impiego di personale non strutturato;
3. riduzione dell'attività fuori orario;
4. reimpiego del tempo persona in altre attività.

Solo un'attenta e dettagliata analisi locale potrà ottimizzare le modalità di realizzazione dei costi cessanti.

Tabella 2. Andamento nel tempo dei costi per il personale e per le tecnologie nel passaggio da screening con Pap test a screening con HPV. Simulazione sui dati di screening dell'Emilia-Romagna. Per gli assunti e i parametri usati nel modello, vedere appendice

| | Anno solo Pap test | Round di transizione PAP test/HPV test | | | 1° Round solo HPV test (media) | 2° Round solo HPV test (media) |
|-----------------------|--------------------|--|-----------|-----------|--------------------------------|--------------------------------|
| Totale personale (€) | 8.913.656 | 7.829.331 | 7.127.609 | 6.482.506 | 3.465.699 | 3.266.580 |
| Totale tecnologie (€) | 148.155 | 607.085 | 857.674 | 1.153.184 | 1.375.600 | 1.332.367 |

Alcune considerazioni generali però possono essere espresse a priori sul caso concreto della riconversione dei programmi di screening cervicale nell'attuale contingenza.

1. La situazione di blocco delle assunzioni delle aziende sanitarie italiane facilita la realizzazione dei costi cessanti attraverso la prima modalità, soprattutto se le risorse umane rimaste sono sufficientemente elastiche da poter svolgere le funzioni di posizioni simili che non sono state sostituite.
2. Nei programmi di screening, l'impiego di personale non strutturato non è molto frequente, benché alcune anatomie patologiche si avvalgano anche di giovani biologi o tecnici di laboratorio con contratti a termine o borse di studio. Inoltre, in alcuni casi, alcune colposcopie sono eseguite da specialisti ambulatoriali convenzionati. Questi sono i costi di personale che possono essere più facilmente riconvertiti. Nel caso delle anatomie patologiche e dei laboratori, il rischio di agire unicamente sulle figure di personale con contratti anomali è di alzare ulteriormente l'età del personale, con una conseguente riduzione dell'adattabilità a nuove tecnologie in un campo in cui l'introduzione delle stesse è frequente e rappresenta una criticità.
3. L'uso di attività remunerata fuori orario di servizio nei programmi di screening è molto comune per alcune funzioni e può permettere una rapida e sicura realizzazione dei costi cessanti. L'ovvia conseguenza è che si va a intaccare la retribuzione di alcuni dipendenti agendo su di una voce, che proprio per le caratteristiche di attività altamente programmata negli screening, si è consolidata e può essere percepita come un diritto acquisito.
4. Per quanto riguarda la possibilità di reimpiegare il tempo del personale in altre attività, bisogna considerare che l'utilità delle risorse investite nello screening cervicale è fra le più alte in assoluto all'interno delle possibili attività del servizio sanitario: lo screening cervicale ha un costo per anno di vita salvato di circa 5.000 EUR ed è quasi impossibile impiegare il tempo del personale in attività che abbiano un rapporto più conveniente. Tuttavia in questo momento le Aziende Sanitarie italiane, come già visto nel primo punto, hanno subito una forte restrizione del personale tramite il blocco delle assunzioni, che ha avuto come conseguenza la presenza di posti scoperti su funzioni fondamentali: questo risolve in parte il problema di trovare attività sostitutive con pari utilità.

Si riporta un esempio di analisi dei costi cessanti applicato alla regione Emilia-Romagna.

Il modello di riconversione dell'Emilia-Romagna prevede una centralizzazione dei laboratori per i test HPV e per i Pap test di triage per le tre aree vaste. La transizione dal tempo zero, in cui tutte le donne sono ancora screenate con Pap test, prevede tre anni in cui le donne saranno screenate in parte con HPV e in parte con Pap test, per arrivare solo al quarto anno a screenare tutta la popolazione della fascia d'età 30-64 anni con test HPV. La transizione permetterà di mantenere un'attività di invito costante anche dopo l'aumento dell'intervallo da 3 a 5 anni. La centralizzazione del test HPV sarà immediata, mentre quella dei Pap test sarà graduale: durante la transizione saranno centralizzati tutti Pap test di triage e quelli di follow-up che prevedono l'esecuzione contemporanea del

test HPV; solo dopo la fase di transizione, tutti i Pap test saranno centralizzati. Per quanto riguarda la modalità di prelievo, si è deciso di utilizzare la fase liquida per tutti i prelievi che prevedono test HPV di primo livello o di follow-up. Solo a conclusione del periodo di transizione si passerà alla fase liquida per tutti i prelievi, inclusi quelli nelle donne di età compresa tra i 30 e i 64 anni che effettueranno il Pap test come test di primo livello.

La tabella in appendice a questo capitolo presenta i parametri utilizzati per stimare i carichi di lavoro e i costi. Per lo screening con Pap test sono state utilizzate alcune semplificazioni: tutti i Pap test sono effettuati con vetrino convenzionale a eccezione di quelli di follow-up post-trattamento in cui si prevede l'esecuzione del test HPV. Non sono stati considerati i test HPV di triage dell'ASC-US. Si fa riferimento a parametri di screening e costi del report HTA (Ronco et al. 2012). Nel calcolo del fabbisogno di tempo-persona, si è incluso solo il tempo per le prestazioni e non per formazione, attività di segreteria, ecc. Ciò comporta che le differenze fra prima e dopo l'introduzione del test HPV primario siano attendibili e conservative, mentre il fabbisogno totale sia grossolanamente sottostimato.

Nell'arco dei 4 anni dell'implementazione del nuovo screening, si prevede che il fabbisogno di lettori di citologia diminuisca di circa 19 unità, rimanendo pressochè costante negli anni successivi. Il fabbisogno di ostetriche per i prelievi è di poco più di 9 unità e di 1 ulteriore nei successivi 5 anni. Per il secondo livello si ridurrebbe il fabbisogno di colposcopisti di 1,5 unità nei primi 4 anni e poi di altri 2 nei successivi 5 anni. Anche per le ostetriche di secondo livello il fabbisogno si riduce di 1,5 unità nei primi 4 anni e di 2 nei successivi 5 anni.

È da notare che i trattamenti aumentano nella fase di transizione e diminuiscono solo nel secondo round. Il costo del trattamento utilizzato è l'unico derivante dalle tariffe DRG (raggruppamenti omogenei di diagnosi) e non da una rilevazione diretta. Oggi in molte regioni il trattamento delle CIN2+ viene effettuato esclusivamente in regime ambulatoriale e dunque il costo stimato tramite tariffa del DRG è grossolanamente sovrastimato. Per il fabbisogno si è calcolato che il trattamento (escluso il follow-up) assorba il doppio del tempo della colposcopia, ma questo dato non è validato da nessuno studio.

Nel contempo il fabbisogno di biologi per l'esecuzione di test molecolari aumenta di poco meno di 3 (1 per area vasta) e di tecnici di laboratorio di 4 (1 in ognuno dei 2 laboratori con un volume minore e 2 nel laboratorio con un volume maggiore).

Nel complesso, si può osservare che lo screening con test HPV ha la potenzialità di produrre un risparmio per il sistema sanitario, a condizione che siano effettivamente ridotti i costi del personale. Tale riduzione può comportare criticità da gestire da parte delle Aziende Sanitarie, come già descritto nell'HTA report (Ronco et al. 2012). Dall'esperienza dei programmi di screening cervicale che hanno partecipato alla survey MIDDIR, si evince che spesso tali criticità possono essere mitigate da pregressi sottodimensionamenti e da pensionamenti.

Tabella 3. Costi cessanti ed entranti nel passaggio da screening con Pap test al primo anno del primo round di screening completamente con test HPV e nel passaggio dal primo al secondo round con test HPV. Simulazione sui dati di screening dell'Emilia-Romagna. Per gli assunti e i parametri usati nel modello vedere appendice

| | Screening con Pap test | I° anno con test HPV | Delta costi Pap test - test HPV | I° anno 2° round con test HPV | Delta costi HPV1-HPV2 | | |
|------------------------------|------------------------|----------------------|---------------------------------|-------------------------------|-----------------------|---------|---|
| Costo invito (€) | 1.733.038 | 1.180.832 | -552.207 | 1.234.100 | 53.268 | | |
| Costi Pap test (€) | 3.557.323 | 752.613 | -2.804.710 | 626.540 | -126.073 | | |
| Costi prelievi (€) | 1.527.174 | 1.196.777 | -330.397 | 1.161.907 | -34.870 | | |
| Costi colposcopia (€) | 1.658.058 | 1.227.391 | -430.667 | 753.317 | -474.074 | | |
| Costi trattamento (€) | 1.675.632 | 2.426.229 | 750.598 | 1.710.876 | -715.354 | | |
| Costi materiali prelievi (€) | 7.251 | 353.552 | 346.301 | 357.511 | 3.959 | | |
| Costi test HPV (€) | materiali | 20.652 | 1.007.009 | 986.357 | 1.018.286 | 11.277 | |
| | personale | biologo | 3.600 | 180.000 | 176.400 | 180.000 | 0 |
| | | tecnico | | 160.000 | 160.000 | 160.000 | 0 |
| Totale (€) | 10.182.728 | 8.484.403 | -1.698.325 | 7.202.537 | -1.281.867 | | |
| Totale senza trattamento (€) | 8.507.096 | 6.058.174 | -2.448.923 | 5.491.661 | -566.512 | | |

Tabella 4. Costi di personale cessanti ed entranti nel passaggio da screening con Pap test al primo anno del primo round di screening completamente con test HPV e nel passaggio dal primo al secondo round con test HPV. Simulazione sui dati di screening dell'Emilia-Romagna. Per gli assunti e i parametri usati nel modello vedere l'Appendice di questo capitolo

| | Screening con Pap test | | Screening con HPV | | | | |
|--|------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|-----------------|--------------------|
| | | I° anno completo test HPV | Delta Pap test - test HPV | Delta Pap test - test HPV | I° anno 2° round test HPV | Delta HPV1-HPV2 | Delta HPV1-HPV2 |
| Costi cessanti | ore persona | ore persona | ore persona | unità di personale | ore persona | ore persona | unità di personale |
| Ore lettura Pap test | 41.826 | 9.083 | 32.744 | 18,8 | 7.571 | 1.511 | 0,9 |
| Ore prelievi | 70.604 | 55.329 | 15.275 | 9,3 | 53.717 | 1.612 | 1,0 |
| Ore colposcopista | 11.567 | 9.227 | 2.340 | 1,3 | 5.787 | 3.440 | 2,0 |
| Ore ostetrica in colposcopia | 11.567 | 9.227 | 2.340 | 1,4 | 5.787 | 3.440 | 2,1 |
| Costi entranti | unità di personale | unità di personale | | unità di personale | unità di personale | | unità di personale |
| Unità di personale biologo | 0,6 | 3 | | 2,4 | 3,0 | | 0,0 |
| Unità di personale tecnico laboratorio | | 4 | | 4 | 0,0 | | |

Appendice

| Parametri e assunti | Pap test | Test HPV | |
|---|----------|----------|----------|
| | | 1° round | 2° round |
| Adesione invito | 65% | 65% | |
| Inadeguati | 3,60% | 0 | |
| Compliance ripetizione | 100% | 100% | |
| Invio in colposcopia | 3,30% | | |
| Adesione colposcopia | 100% | 100% | |
| Positivi all'HPV | | 6% | 5% |
| Positivi al triage | | 30% | |
| Clearance 1 anno | | 50% | |
| Clearance anni successivi | | 60% | |
| Follow-up colposcopico Pap test | 1,2 | | |
| Follow-up test HPV+citologia | | 2.2 | |
| Controlli di qualità test HPV | | 4% | |
| Trattamenti baseline | 0,0025 | 0,0035 | 0,001 |
| Trattamenti 1 anno | 0 | 0,001 | 0,0005 |
| Follow-up post trattamento colposcopico | 1,50 | 1,5 | |
| Follow-up post trattamento citologia+test HPV | 4 | 4 | |

Per i costi sono stati utilizzati quelli del report HTA italiano (Ronco et al. 2012) a eccezione del costo del materiale per il test HPV e per il prelievo in fase liquida, per i quali sono stati adottati i prezzi di aggiudicazione delle gare svolte per la regione Emilia-Romagna: 1,53 EUR per il test HPV e per il materiale di prelievo e 1,93 EUR per allestimento vetrino a donna screenata.

7. Strumenti per l'implementazione dello screening con test HPV: MIDDIR e "Toolbox" GISCI

di Elena Burroni, Paolo Giorgi Rossi, Francesca Carozzi

7.1 Il contributo delle società scientifiche

Un punto importante nella dismissione di una tecnologia è la propensione al cambiamento della comunità scientifica e di pratica di riferimento.

In particolare diventa critico questo punto quando, come nel caso del Pap test, la dismissione della vecchia tecnologia avviene per sostituzione con una nuova tecnologia che richiede meno risorse umane. In questa situazione si intrecciano resistenze al cambiamento dovute alla necessità di nuova formazione e alla fisiologica inerzia delle prassi consolidate, accompagnate da difese di interessi di categoria o dalla contingente preoccupazione di perdere la propria fonte di reddito.

Nel processo di dismissione hanno dunque un ruolo fondamentale le società scientifiche di riferimento, che possono favorire od ostacolare l'introduzione della nuova tecnologia e/o la dismissione della vecchia tecnologia.

Nel caso dello screening della cervice uterina, nessuna delle società scientifiche di riferimento ha ostacolato l'introduzione del test HPV, mentre si sono avuti alcuni tentativi di ritardare la dismissione del Pap test.

In questo panorama è importante segnalare un'iniziativa messa in atto dalla società scientifica interdisciplinare dello screening cervicale, il GISCI, che è in forte sinergia con il progetto MIDDIR: la Toolbox.

7.2 La Toolbox "HPV Primario e avvio del nuovo programma di Screening del Carcinoma della cervice"

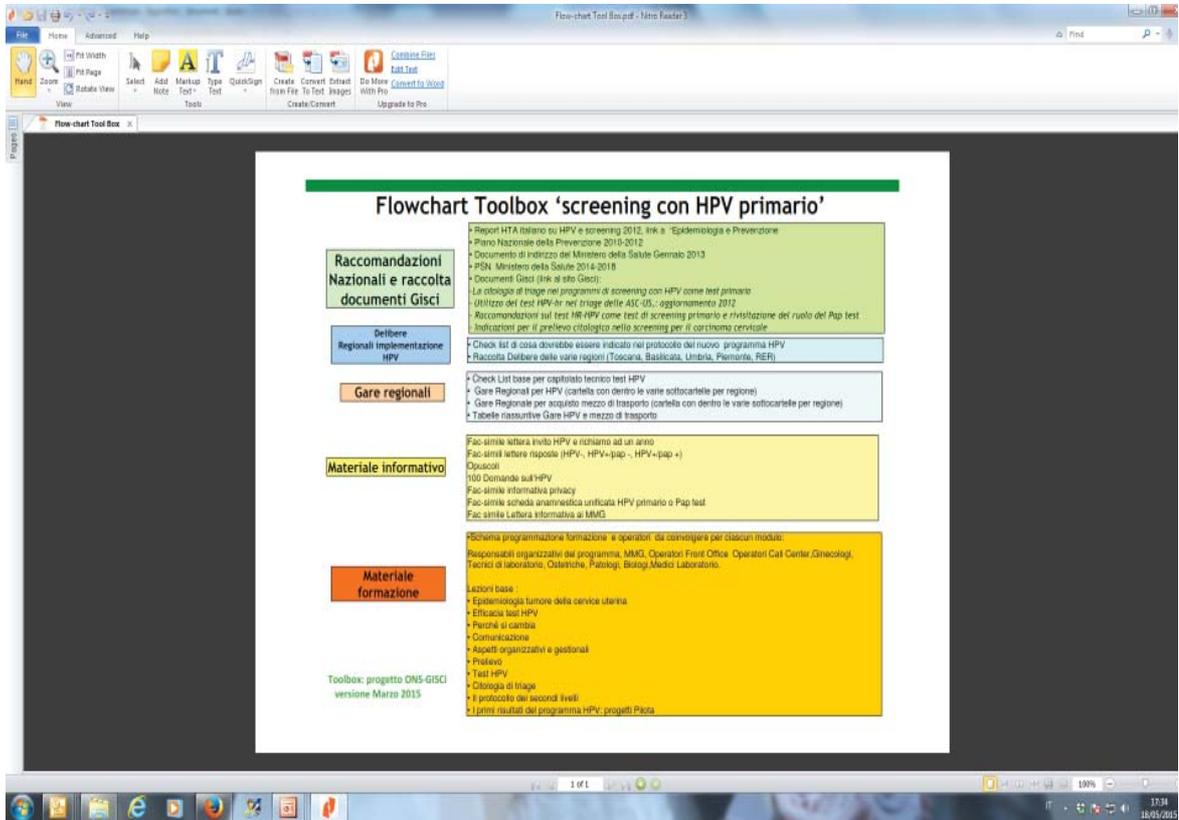
La cassetta degli attrezzi "Toolbox" (<http://www.gisci.it/toolbox>) è stata preparata da un apposito gruppo di lavoro costituito nell'ambito del GISCI, in accordo con l'Osservatorio Nazionale Screening, e rappresenta un'esperienza importante di supporto concreto ai programmi nazionali di screening cervicale. La Toolbox fornisce una serie di materiali utili ai decisori regionali affinché possano condurre questo tipo di passaggio nel modo più efficiente e omogeneo.

Un importante elemento di novità è rappresentato dal fatto che fra i materiali non compaiono soltanto i protocolli, le linee guida ecc., ma anche quei documenti che rappresentano le esperienze concrete (delibere regionali, gare di acquisto ecc.) prodotte dalle Regioni che già hanno avviato il cambiamento. Tale cambiamento, per divenire effettivo, ha bisogno anche di un mutamento culturale, che passa sicuramente attraverso la comunicazione con le donne e la comunicazione/informazione con la comunità sanitaria, la quale comunque si dovrà rapportare con i nuovi protocolli di screening. Dunque si troveranno in questa "cassetta" non solo le nuove lettere d'invito e i nuovi depliant per le utenti che spiegano il cambiamento, ma anche le lettere per i Medici di Medicina Generale. Infine, è messo a disposizione on line un percorso formativo rivolto a tutti i soggetti coinvolti a vario titolo e a vario livello nell'organizzazione e nella gestione dello screening basato su test HPV. La finalità del percorso è spiegare il rationale delle scelte compiute, affinché ognuno si senta un soggetto attivo nella nuova organizzazione. Il materiale è stato in gran parte fornito dalle Regioni e dai programmi di Basilicata, Emilia Romagna, Liguria, Piemonte, Toscana, Provincia Autonoma di Trento, Umbria e Veneto, anche grazie alla partecipazione al Progetto MIDDIR.

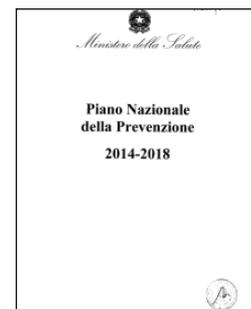
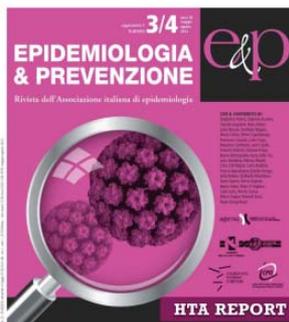
La Toolbox è costantemente aggiornata con il materiale inviato dalle Regioni man mano che mettono in atto i vari passaggi dell'implementazione del nuovo programma.

PROGETTO MIDDIR: screening cervicale con test HPV primario

Per accedere alla Toolbox è richiesta una semplice registrazione sul sito del GISCI per avere le credenziali di accesso libero a tutto il materiale. La registrazione è stata pensata non tanto per conoscere il numero degli accessi, ma per capire che tipo di soggetti accedono alla Toolbox: istituzioni, programmi di screening, singoli professionisti, soggetti privati o altri.



Nella Toolbox quindi è possibile ritrovare :
1) Documenti e Raccomandazioni Nazionali

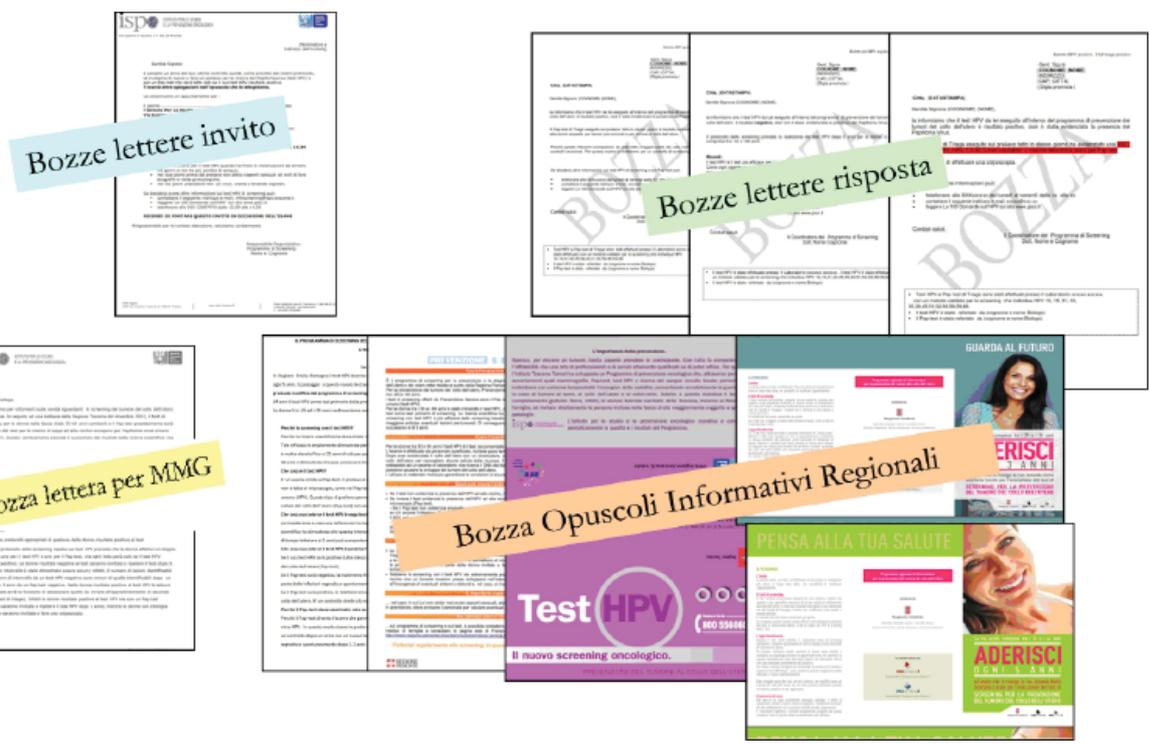


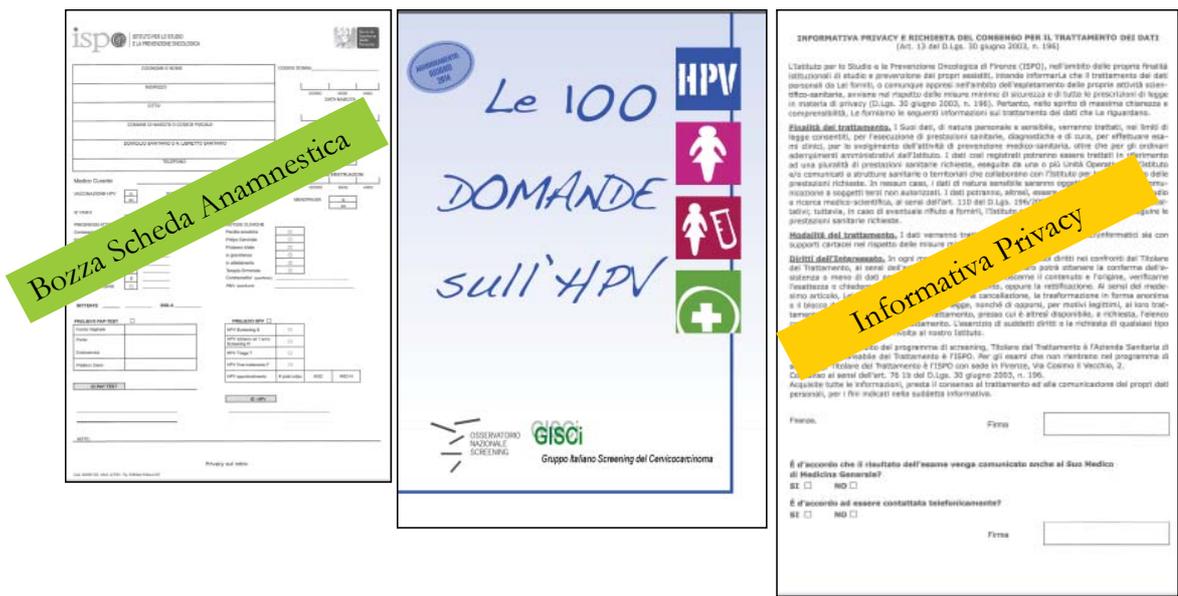
2) Delibere Regionali Implementazione test HPV: sono disponibili le delibere delle varie Regioni che stanno implementando il passaggio allo Screening con test HPV primario (Basilicata, Liguria, Piemonte, Umbria, Emilia- Romagna, Toscana, Veneto).

3) Gare Regionali acquisto mezzi di trasporto e test HPV: sono disponibili i capitolati e le aggiudicazioni di Veneto, Piemonte, Emilia Romagna, Umbria, Basilicata; inoltre il gruppo di lavoro ha redatto un file di sintesi in cui sono riassunti i costi relativi a test HPV e vial di raccolta (per test HPV e citologia di triage), in modo che sia facilmente consultabile e interpretabile dalle regioni e dai programmi, facilitando così una maggiore armonia dei costi complessivi su tutto il territorio regionale.

4) Materiale informativo: sono stati raccolti i materiali informativi predisposti e già in uso nelle regioni che hanno iniziato il nuovo programma:

- testi delle lettere di invito al test;
- opuscoli informativi regionali specifici per il nuovo programma con test HPV primario;
- testi delle lettere di risposta da usare come template nei programmi con HPV;
- facsimili delle lettere predisposte per i medici curanti per informarli e renderli partecipi del nuovo programma;
- un facsimile della nuova scheda anamnestica, utilizzabile sia per Pap test primario che per test HPV primario o per test HPV di triage;
- le 100 domande HPV;
- il modulo privacy, con le modifiche da apportare per la centralizzazione del laboratorio DNA-HPV e della citologia.





5) Materiale formazione

È stato poi inserito nella Tool box tutto il materiale per la formazione di tutti gli operatori e tutte le professioni relativamente al nuovo programma HPV. Il materiale è stato raccolto e assemblato da diversi professionisti ed è offerto come uno strumento completo di formazione. Sono date indicazioni di massima su quali presentazioni utilizzare per ciascuna figura professionale coinvolta; oltre alle presentazioni di tipo generale da offrire a tutto il personale coinvolto, sono infatti disponibili presentazioni ad hoc mirate per gli organizzatori, per gli operatori addetti al prelievo o per quelli addetti agli approfondimenti di secondo livello. Una parte notevole è dedicata al laboratorio DNA-HPV e alla citologia di triage.

Ciascuna lezione è stata numerata, così da facilitare la costruzione di pacchetti ad hoc per ciascuna figura professionale.

Bibliografia

- Alameda F, Garrote L, Mojal S, et al. Cervista HPV HR test for cervical cancer screening: a comparative study in the Catalanian population. *Arch Pathol Lab Med* 2015; 139: 241–4.
- Anttila A, Arbyn M, De Vuyst H, et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Second Edition. Supplements. European Union. 2015.
- Arbyn M, Snijders PJ, Meijer CJ, et al. Which high-risk HPV assays fulfil criteria for use in primary cervical cancer screening? *Clin Microbiol Infect* 2015; 21: 817-26.
- Bergeron C, Giorgi-Rossi P, Cas F, et al. Informed cytology for triaging HPV-positive women: substudy nested in the NTCC randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107.
- Boers A, Wang R, Slagter-Menkema L, et al. Clinical validation of the Cervista HPV HR test according to the international guidelines for human papillomavirus test requirements for cervical cancer screening. *J Clin Microbiol* 2014; 52: 4391–3.
- Bosch FX, de Sanjose S. Chapter 1: Human papillomavirus and cervical cancer - burden and assessment of causality. *Journal of the National Cancer Institute Monographs* 2003; 31: 3–13.
- Bosch FX, Lorincz AT, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *Journal of Clinical Pathology* 2002; 55: 244–65.
- Bouvard V, Baan R, Straif K; WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group et al. A review of human carcinogens--Part B: biological agents. *Lancet Oncol* 2009; 10: 321-2.
- Carozzi FM, Burrone E, Bisanzio S, et al. Comparison of clinical performance of Abbott RealTime High Risk HPV Test with that of Hybrid Capture 2 Assay in a screening setting. *J Clin Microbiol* 2011; 49: 1446–51.
- Depuydt CE, Benoy IH, Beert JF, Criel AM, Bogers JJ, Arbyn M. Clinical validation of a type-specific real time quantitative human papillomavirus PCR to the performance of Hybrid Capture 2 for the purpose of cervical cancer screening. *J Clin Microbiol* 2012; 50: 4073–7.
- Ejegod DM, Serrano I, Cuschieri K, et al. Clinical validation of the BD Onclarity™ HPV Assay using a non-inferiority test. *J Med Microbiol Diagn* 2014; S3: 03:1–4. <http://dx.doi.org/10.4172/2161-0703.S3-003>.
- Elfström KM, Smelov V, Johansson AL, et al. Long term duration of protective effect for HPV negative women: follow-up of primary HPV screening randomised controlled trial. *BMJ* 2014; 348: g130.
- GISCI Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma. La citologia di triage nei programmi di screening con HPV come test primario. Maggio 2013. www.gisci.it
- GISCI Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma. Raccomandazioni sul test HR-HPV come test di screening primario e rivisitazione del ruolo del Pap test. Maggio 2010. www.gisci.it
- Heideman DA, Hesselink AT, Berkhof J, et al. Clinical validation of the cobas(R) 4800 HPV test for cervical screening purposes. *J Clin Microbiol* 2011; 49: 3983–5.
- Heideman DA, Hesselink AT, van Kemenade FJ, et al. The APTIMA HPV assay fulfills the cross sectional clinical and reproducibility criteria of international guidelines for HPV test requirements for cervical screening. *J Clin Microbiol* 2013; 51: 3653–7.
- Hesselink A, Berkhof J, van der Salm ML, et al. Clinical validation of the HPV-Risk assay: a novel, real-time PCR assay for the detection of highrisk human papillomavirus DNA by targeting the E7 region. *J Clin Microbiol* 2014; 52: 890–6.
- Hesselink AT, Heideman DA, Berkhof J, et al. Comparison of the clinical performance of PapilloCheck human papillomavirus detection with that of the GP5+/6+-PCR-enzyme immunoassay in population-based cervical screening. *J Clin Microbiol* 2010; 48: 797–801.
- Hesselink AT, Meijer CJ, Poljak M, et al. Clinical validation of the Abbott RealTime High Risk (HR) HPV assay according to the guidelines for HPV DNA test requirements for cervical screening. *J Clin Microbiol* 2013; 51: 2409–10.
- Lloveras B, Gomez S, Alameda F, et al. HPV testing by cobas HPV test in a population from Catalonia. *PLoS One* 2013; 8: e58153.
- Meijer CJLM, Castle PE, Hesselink AT, et al. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Int J Cancer* 2009; 124: 516–20.
- Ministero della Salute, Piano Nazionale della Prevenzione 2014-2018.
- Ministero della Salute. Direzione Generale della Prevenzione. Screening oncologici. Raccomandazioni per la pianificazione e l'esecuzione degli screening di popolazione per la prevenzione del cancro della mammella, del cancro della cervice uterina e del cancro del colon retto. 2006.
- 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 dell'utero.

- ONS - Osservatorio Nazionale Screening. I programmi di screening in Italia. Rapporto breve 2014. www.osservatorionazionale screening.it/content/i-numeri-degli-screening.
- Poljak M, Ostrbenk A, Seme K, et al. Comparison of clinical and analytical performance of the Abbott RealTime High Risk HPV Test to the performance of Hybrid Capture 2 in population-based cervical cancer screening. *J Clin Microbiol* 2011; 49: 1721-9.
- 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.
- Ronco G, Accetta G, Angeloni C, et al. Health Technology Assessment. HPV-DNA-based primary screening for cervical cancer precursors. *Epidemiol Prev* 2012; 36: e1-72.
- Ronco G, Arbyn M, Meijer CJLM, Snijders PJF, Cuzick J. Screening for cervical cancer with primary testing human papilloma virus. In: Anttila A et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Second Edition. Supplements. European Union. 2015.
- Ronco G, Dillner J, Elfström KM; the International HPV screening working group, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet* 2014; 383: 524-32.
- Ronco G, Giorgi Rossi P, Giubilato P, Del Mistro A, Zappa M, Carozzi F; HPV screening survey group. A first survey of HPV-based screening in routine cervical cancer screening in Italy. *Epidemiol Prev* 2015; 39: 77-83.
- Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, et al; New Technologies for Cervical Cancer screening (NTCC) Working Group. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 249-57.
- Ronco G, Zappa M, Naldoni C, et al. Gruppo Italiano Screening del cervicocarcinoma. Indicatori e standard per la valutazione di processo dei programmi di screening del cancro del collo dell'utero. Manuale operativo. Supplemento a *Epid Prev* 1999; 23 (80).
- Zappa M, Carozzi F, Giordano L, Sassatelli R, Federici A (eds). The National Centre for Screening Monitoring. Eleventh Report. *Epidemiol Prev* 2015; 39: 1-125.

Appendice 1: il questionario sulle strategie di riconversione al test HPV primario nei programmi di screening del cervicocarcinoma

Progetto MIDDIR – Methods for investments/disinvestments and distribution of health technologies in Italian Regions

Conversione al test per la ricerca del DNA di HPV oncogeni (test HPV) come test primario nei programmi di screening italiani per il carcinoma della cervice uterina

QUESTIONARIO

Programma organizzato di screening della Regione/Provincia/ASL _____
Nome e Cognome _____
Data __/__/____

- 1) Sono state prese iniziative formali di programmazione (delibera, Legge Regionale, ...) per gestire l'eventuale introduzione del test HPV come test di screening primario?
- Solo a livello regionale
 - Solo a livello aziendale
 - Ad entrambi i livelli
 - Non sono stati effettuati passaggi formali, ma è in corso una consultazione con professionisti e tecnici
 - Nessuna
 - Altro (specificare) _____

Allegare i documenti relativi, possibilmente in formato digitale.

Se disponibili, si prega di inviare i documenti relativi al piano di riconversione (oltre agli atti formali).

- 2) È previsto o è stato effettuato un bando di gara per l'acquisto di test HPV?
Sì No
- 3) Se sì, indicare la data dell'uscita del bando

- 4) Se è già stata effettuata una gara, indicare il test prescelto (nome e casa produttrice) ed il costo unitario di assegnazione (IVA inclusa)

- 5) Se sono già stati acquistati i test senza bando di gara (ad esempio con proroga di contratto di assegnazione già presente), indicarne nome, casa produttrice e costo unitario (IVA inclusa)

- 6) Quale fascia d'età è indicata per l'effettuazione del test HPV? _____
- 7) Quale fascia d'età è indicata per l'effettuazione del Pap test? _____

8) Qual è l'intervallo previsto fra un HPV negativo e il successivo? _____

9) Qual è l'intervallo previsto tra un Pap test negativo e il successivo? _____

10) È prevista una fase di transizione tra l'attivazione del test HPV come test primario di screening e il completamento della copertura?

Sì No

Se sì, qual è la durata di tale fase? _____

11) Nel caso che l'intervallo di screening sia diverso per Pap test e test HPV, e si preveda una fase di transizione, quale criterio di selezione è previsto per l'invito ad effettuare il test HPV piuttosto che il Pap test?

a) età (specificare) _____

b) selezione casuale delle donne da invitare (specificare) _____

c) altro (specificare) _____

12) Indicare la data della partenza dei primi inviti al test HPV¹ _____

13) Riportare nella seguente tabella, per ciascun anno del periodo di transizione e a regime, i volumi di attività stimati:

| | 20.. | 20.. | 20.. | 20.. | 20.. | 20.. |
|--------------------------|------|------|------|------|------|------|
| N° inviti a Pap test | | | | | | |
| N° Pap test di screening | | | | | | |
| N° test HPV di triage | | | | | | |
| N° inviti a test HPV | | | | | | |
| N° test HPV di screening | | | | | | |
| N° Pap test di triage | | | | | | |
| N° colposcopie | | | | | | |

14) Modalità di prelievo per il test HPV

- Due prelievi consecutivi
- Prelievo in fase liquida (LBC)

15) Citologia per le donne non screenate con test HPV

- Pap test tradizionale
- Fase liquida

¹ La data di partenza dei primi inviti va riferita all'utilizzo del test HPV come test primario nello screening di popolazione, sia per i programmi che prevedono un periodo di transizione, sia per gli altri. Questo significa che non va tenuto conto degli inviti a partecipare a progetti-pilota. Significa anche che non si fa riferimento al momento in cui l'HPV sarà a regime, ma a quello in cui partono i primi inviti del periodo di transizione.

16) Descrivere, attraverso la seguente tabella, la distribuzione dei centri per la lettura dei test HPV:

| Denominazione Centro e area geografica di riferimento | Numerosità della popolazione bersaglio | Stima del numero di HPV annui a regime | Collocazione (Anatomia Patologica, Microbiologia, ...) |
|---|--|--|--|
| | | | |
| | | | |
| | | | |

17) È prevista una centralizzazione delle letture dei Pap test?

- Sì, sia per i Pap test di primo livello sia per quelli di triage.
 Sì, solo per i Pap test di triage
 No

In caso di risposta affermativa, solo se i centri di lettura dei Pap test differiscono da quelli per la lettura dei test HPV, descriverne la distribuzione attraverso la seguente tabella:

| Denominazione Centro (collocazione geografica) | Numerosità della popolazione bersaglio | Stima del numero di Pap test annui a regime | Collocazione (Anatomia Patologica, Microbiologia, ...) |
|--|--|---|--|
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |

18) In relazione alla riduzione dei volumi di Pap test, sono state individuate modalità per la riconversione dei lettori di citologia in altre attività?

- Sì No

Se sì, specificare _____

19) Sono state definite modalità per la riorganizzazione dei servizi di citopatologia?

- Sì No

Se sì, specificare _____

20) È previsto un data linkage tra chi eseguirà il test HPV e coloro che sono state vaccinate?

- Sì No

21) È prevista attività di formazione per il personale che opera negli screening?

- | | | |
|---|-----------------------------|-----------------------------|
| a) Segreteria organizzativa | Sì <input type="checkbox"/> | No <input type="checkbox"/> |
| b) Front Office telefonico (se distinto dalla precedente) | Sì <input type="checkbox"/> | No <input type="checkbox"/> |
| c) Ostetriche / infermiere (prelievi di primo livello) | Sì <input type="checkbox"/> | No <input type="checkbox"/> |
| d) Ginecologi colposcopisti | Sì <input type="checkbox"/> | No <input type="checkbox"/> |
| e) Anatomopatologi / citologi | Sì <input type="checkbox"/> | No <input type="checkbox"/> |
| f) Biologi HPV | Sì <input type="checkbox"/> | No <input type="checkbox"/> |

Se sì, descrivere le modalità di formazione _____

22) È prevista attività di formazione/informazione per gli operatori extra-screening?

- | | | |
|--------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| a) Ginecologi | Sì <input type="checkbox"/> | No <input type="checkbox"/> |
| b) Medici di Medicina Generale | Sì <input type="checkbox"/> | No <input type="checkbox"/> |
| c) Altri (specificare) | Sì <input type="checkbox"/> | No <input type="checkbox"/> |

Se sì, descrivere le modalità di formazione _____

23) È prevista una campagna di informazione alla popolazione?

Sì No

Se sì, descriverne le modalità _____

Appendice 2: schede dei programmi di screening cervicale rispondenti.

(Dati aggiornati a febbraio 2015)

BASILICATA

Iniziative formali di programmazione

Delibera della Giunta Regionale n° 668 del 29/05/2012

Bando di gara per l'acquisto del test HPV

Effettuato a giugno 2012

Test prescelto e costo unitario di assegnazione (IVA inclusa)

Quiagen HC2 DNA test 10,22 EUR

Data della partenza dei primi inviti al test HPV

4 febbraio 2013

Durata del periodo di transizione

Conversione senza fase di transizione

Fascia d'età indicata per il test HPV

35-64 anni

Fascia d'età indicata per il Pap test

25-34 anni

Intervallo di screening con test HPV

5 anni

Intervallo di screening con Pap test

2 anni

Modalità di prelievo per il test HPV

Doppio prelievo

Citologia per le donne non screenate con test HPV

Pap test tradizionale

Distribuzione dei centri per la lettura dei test HPV

| Denominazione Centro (collocazione geografica) | Fascia d'età della popolazione bersaglio | Bacino di utenza della popolazione bersaglio | Collocazione |
|---|--|--|---------------------|
| Centro di Riferimento Oncologico della Basilicata di Rionero in Vulture | 25-64 | 162.100 | Anatomia patologica |

Centralizzazione delle letture dei Pap test

Sia per i Pap test di I livello che per quelli di triage

Modalità per la riconversione dei citotecnici e dei biologi in altre attività

-

Modalità per la riorganizzazione dei servizi di citopatologia

-

Data linkage con le anagrafi vaccinali

No

Attività di formazione per il personale che opera negli screening

- Segreteria organizzativa
- Front office telefonico
- Ostetriche / infermiere (prelievi di primo livello)
- Ginecologi colposcopisti
- Anatomopatologi / citologi
- Biologi HPV

Attività di formazione/informazione per gli operatori extra-screening

No

Informazione alla popolazione

Sì

EMILIA-ROMAGNA

Iniziative formali di programmazione

Il primo atto è stata la delibera DGR n. 703/2013 che ha prorogato il Piano Regionale Prevenzione 2010-2012 al 2014 indicando fra gli obiettivi della proroga anche la conversione del programma di screening con l'adozione dell'HPV come test primario. Successivamente è stata emanata la Circolare Regionale n° 8/2015, che regola l'utilizzo del test HPV nell'ambito dei programmi di screening del tumore della cervice uterina.

Bando di gara per l'acquisto di test HPV

Effettuato ad aprile 2014

Test prescelto costo unitario di assegnazione (IVA inclusa)

COBAS Roche 5,49 EUR

Data della partenza dei primi inviti al test HPV

Autunno del 2015 per l'Area Vasta Nord e l'Azienda Unica della Romagna e inizio del 2016 per l'Area Vasta Centro

Durata del periodo di transizione

6 anni complessivamente (2015-2020): dal 2015 al 2017 si procederà come da programma con graduale passaggio dal Pap test al test HPV test per fasce di età. Nel 2017, pur essendo completata la gran parte del periodo di transizione, piccoli gruppi di donne saranno invitate ancora a distanza di tre anni, quindi nel 2020.

Fascia d'età indicata per il test HPV

30 – 64 anni

Fascia d'età indicata il Pap test

25 – 29 anni

Intervallo di screening con test HPV

5 anni

Intervallo di screening con Pap test

3 anni

Criterio di selezione previsto per l'invito a effettuare il test HPV piuttosto che il Pap test nella fase di riconversione

Età, cominciando dalle età più avanzate della popolazione bersaglio inevitabile.

Volumi di attività stimati:

| | 2015 | 2016 | 2017 | a regime |
|--------------------------|---------|---------|---------|----------|
| N° inviti a Pap test | 265.000 | 214.000 | 148.000 | 46.000 |
| N° Pap test di screening | 196.000 | 165.000 | 127.000 | 54.000 |
| N° test HPV di triage | | | | |
| N° inviti a test HPV | 157.000 | 212.000 | 280.000 | 247.000 |
| N° test HPV di screening | 101.000 | 146.000 | 197.000 | 164.000 |
| N° Pap test di triage | 6.100 | 8.700 | 11.800 | 9.000 |
| N° colposcopie | 18.300 | 15.600 | 14.800 | 9.000 |

Modalità di prelievo per il test HPV

Prelievo in fase liquida (LBC)

Citologia per le donne non screenate con test HPV

Pap test tradizionale (nella fase di transizione)

Fase liquida (a regime)

Distribuzione dei centri per la lettura dei test HPV

| Denominazione Centro e area geografica di riferimento | Numerosità della popolazione bersaglio 30-64aa | Stima del numero di HPV annui a regime | Collocazione |
|--|--|--|---|
| Area vasta Nord (Piacenza, Parma, Reggio Emilia, Modena) | 496.000 | 44% | Servizio di Citologia Dipartimento di patologia Az. Osp. S. Maria Nuova Reggio Emilia per HPV e Pap-test |
| Area vasta Centro (Bologna, Ferrara, Imola) | 351.000 | 31% | Az. Osp. – Univ. S. Anna di Ferrara – Servizio di Anatomia patologica sia per HPV test che per Pap-test |
| AUSL unica di Romagna (Ex AUSL Ravenna, Forlì, Cesena, Rimini) | 287.000 | 25% | Laboratorio Analisi di Pievesestina per HPV test, Servizio di citologia Anatomia patologica di Cesena per citologia (comunque collocata in contiguità con il laboratorio analisi) |

Centralizzazione delle letture dei Pap test

Sia per i Pap test di primo livello sia per quelli di triage

Distribuzione dei centri di lettura dei Pap test

| Denominazione Centro (collocazione geografica) | Numerosità della popolazione bersaglio 25-29aa | Stima del numero di Pap test annui a regime | Collocazione |
|--|--|---|---|
| Area vasta Nord | 51.500 | 44% | Servizio di Citologia Dipartimento di patologia Az. Osp. S. Maria Nuova Reggio Emilia per HPV e Pap-test |
| Area vasta Centro | 32.700 | 21% | Az. Osp. – Univ. S. Anna di Ferrara – Servizio di Anatomia patologica sia per HPV test che per Pap-test |
| AUSL unica di Romagna | 28.700 | 35% | Laboratorio Analisi di Pievesestina per HPV test, Per Pap-test servizio di citologia Anatomia patologica P.O. di Cesena (comunque trasferita a Pievesestina e collocata in contiguità con il laboratorio analisi) |

Modalità per la riconversione dei lettori di citologia in altre attività

La questione è di competenza delle singole realtà aziendali e di area vasta

Modalità per la riorganizzazione dei servizi di citopatologia

La questione è di competenza delle singole realtà aziendali e di area vasta

Data linkage con le anagrafi vaccinali

Previsto



Attività di formazione per il personale che opera negli screening

- Segreteria organizzativa
- Front Office telefonico
- Ostetriche / infermiere (prelievi di primo livello)
- Ginecologi colposcopisti
- Anatomopatologi / citologi
- Biologi HPV

Modalità: Seminario di presentazione, Workshop informativo/formativo per tutto il personale interessato; Corso di formazione per ostetriche e ginecologi/colposcopisti; Seminario di verifica della concordanza diagnostica su vetrino virtuale per Pap test su strato sottile per citologi; Corso di formazione per test HPV e controlli di qualità standard da parte della ditta fornitrice per i laboratoristi.

Attività di formazione/informazione per gli operatori extra-screening

- Ginecologi
- Medici di Medicina Generale
- Ostetriche

Modalità: Coinvolgimento negli eventi formativi di area vasta a livello regionale dei tutors (per i MMG) che dovranno a loro volta prevedere analoghi corsi di formazione a livello aziendale a caduta. Coinvolgimento negli eventi informativi regionali previsti (per i ginecologi non coinvolti nel programma di screening).

Informazione alla popolazione

Modalità: Conferenza stampa Assessore, materiale cartaceo, spot televisivi, materiale pubblicitario, articoli e interviste sulla stampa.

LAZIO

Iniziative formali di programmazione

Non sono stati effettuati passaggi formali, ma è in corso una consultazione con professionisti e tecnici. È in corso di ratifica un documento che riorganizza i tre programmi di screening della Regione Lazio; a seguire verranno aggiornati i protocolli diagnostici terapeutici dei tre percorsi.

Bando di gara

Non effettuato

Acquisto test senza bando di gara

Non effettuato

Data della partenza dei primi inviti al test HPV

N.D.

Durata del periodo di transizione

4 anni

Fascia d'età indicata per l'effettuazione del test HPV

34-64 anni

Fascia d'età indicata per l'effettuazione del Pap test

25-33 anni

Intervallo di screening con test HPV

5 anni

Intervallo di screening con Pap test

3 anni

Criterio di selezione previsto per l'invito a effettuare il test HPV piuttosto che il Pap test nella fase di riconversione

Età: dalle classi di età più alte alle più basse: 1° anno: 48-64 anni; 2° anno: 46-64 anni; 3° anno: 43-64 anni.

Volumi di attività stimati

| | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 |
|--------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| N° inviti a Pap test | 326.208 | 291.920 | 240.913 | 100.956 | 100.956 | 100.956 |
| N° Pap test di screening | 130.483 | 116.768 | 96.365 | 40.382 | 40.382 | 40.382 |
| N° test HPV di triage | 1.305 | 1.168 | 964 | 404 | 404 | 404 |
| N° inviti a test HPV | 236.971 | 271.259 | 322.266 | 255.539 | 221.251 | 288.729 |
| N° test HPV di screening | 94.789 | 108.504 | 128.907 | 102.215 | 88.500 | 115.492 |
| N° Pap test di triage | 5.687 | 6.510 | 7.734 | 6.133 | 5.310 | 6.930 |
| N° colposcopie | 4.316 | 4.288 | 4.248 | 2.648 | 2.401 | 2.886 |

Modalità di prelievo per il test HPV

È previsto il prelievo in fase liquida (LBC). A oggi la situazione è mista.

Citologia per le donne non screenate con test HPV

Fase liquida

Distribuzione dei centri per la lettura dei test HPV

| Denominazione Centro e area geografica di riferimento | Numerosità della popolazione bersaglio (anno) | Stima del numero di HPV annui a regime | Collocazione |
|---|---|--|--------------|
| Zona nord | 88.285 | 41.000 | ... |
| Zona centro | 87.107 | 42.000 | ... |
| Zona sud | 101794 | 47.000 | ... |

Centralizzazione delle letture dei Pap test

Sia per i Pap test di primo livello sia per quelli di triage

Modalità per la riconversione dei citotecnici e dei biologi in altre attività

Non sono state definite

Modalità per la riorganizzazione dei servizi di citopatologia

Non sono state definite

Data linkage con le anagrafi vaccinali

Previsto

Attività di formazione per il personale che opera negli screening

- Segreteria organizzativa
- Front Office telefonico
- Ostetriche / infermiere (prelievi di primo livello)
- Ginecologi colposcopisti
- Anatomopatologi / citologi
- Biologi HPV

Modalità: formazione a cascata

Attività di formazione/informazione per gli operatori extra-screening

- Ginecologi
- Medici di Medicina Generale
- Altri

Modalità: formazione a cascata

Informazione alla popolazione

Campagna regionale da definire

LIGURIA

Iniziative formali di programmazione

Delibera della Giunta Regionale n° 114 del 13/02/2015

Bando di gara per l'acquisto del test HPV

Non ancora emanato

Data della partenza dei primi inviti al test HPV

Gennaio 2016

Durata del periodo di transizione

4 anni

Fascia d'età è indicata per il test HPV

34-64 anni

Fascia d'età indicata per il Pap test

25-34 anni

Intervallo di screening con test HPV

5 anni

Intervallo di screening tra due Pap test

3 anni

Criterio di selezione previsto per l'invito a effettuare il test HPV piuttosto che il Pap test nella fase di riconversione

Il passaggio da pap test ad HPV test per le donne 30-64 anni avverrà secondo la seguente gerarchia:

1. Scadenza dei 3 anni dall'ultimo Pap test di screening
2. Mai invitate dal programma di screening citologico
3. Non aderenti a precedenti inviti a effettuare il Pap test e assenza di Pap test negli archivi ASL negli ultimi 3 anni;
4. Non aderenti a precedenti inviti e presenza di Pap test negli archivi negli ultimi 3 anni.

Per quanto riguarda l'età, all'avvio del programma la precedenza sarà data alle 60-64enni che avranno la possibilità di effettuare un unico test.

Volumi di attività stimati:

| | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 |
|------------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|
| N° inviti a Pap test | 11.500 | 11.500 | 11.500 | | |
| N° Pap test di screening | 2.400 | 2.400 | 2.400 | | |
| N° test HPV di triage ¹ | 90 | 90 | 90 | | |
| N° inviti a test HPV | 79.166 | 78.687 | 79.121 | 77.660 | 77.148 |
| N° test HPV di screening | 39.095 | 35.887 | 36.075 | 35.441 | 35.219 |
| N° Pap test di triage ² | 3.990 | 3.980 | 3.990 | 3.960 | 3.950 |
| N° colposcopie | 1.735 | 1.730 | 1.734 | 1.721 | 1.717 |
| n. HPV a 1 anno | - | 1.690 | 1.685 | 1.690 | 1.680 |
| N. colpo dopo HPV a 1 anno | | 1.015 | 1.010 | 1.015 | 1.005 |

¹ Disponibili i dati di ASL1 e ASL3: triage circa 3.5% dei pap nelle 25-29 enni

² Su base positività per età in ASL2

Modalità di prelievo per il test HPV

Prelievo in fase liquida

Citologia per le donne non screenate con test HPV

In transizione si proseguirà con Pap test tradizionale, a regime sarà in fase liquida per tutte le donne partecipanti

Distribuzione dei centri per la lettura dei test HPV

| Denominazione Centro e area geografica di riferimento | Numerosità della popolazione bersaglio | Stima del numero di HPV annui a regime | Collocazione |
|---|--|--|---------------------|
| ASL2-Savona | 390.000 | 37.500 | Anatomia Patologica |

Centralizzazione delle letture dei Pap test

Sia per i Pap test di primo livello sia per quelli di triage

Modalità per la riconversione dei lettori di citologia in altre attività

Non è stato possibile portare a regime il sistema con Pap test per numero insufficiente di citoscreener, quindi il problema della riconversione in Liguria è piuttosto marginale.

Modalità per la riorganizzazione dei servizi di citopatologia

N.A.

Data linkage con le anagrafi vaccinali

Previsto

Attività di formazione per il personale che opera negli screening

- Segreteria organizzativa
- Front Office telefonico
- Ostetriche / infermiere (prelievi di primo livello)

Modalità: È in corso il progetto di formazione per le tre figure indicate: valutazione delle core competencies e del bisogno formativo. Nella seconda metà del 2015 corsi di formazione: lezioni frontali e gruppi di lavoro tematici. Per le restanti figure valutazione del bisogno formativo a partire dalla seconda metà del 2015.

Attività di formazione/informazione per gli operatori extra-screening

- ◊ Ginecologi
- ◊ Medici di Medicina Generale

Modalità: La pianificazione della formazione è rimandata al 2016.

Informazione alla popolazione

Non ancora pianificata.

PIEMONTE

Iniziative formali di programmazione

Delibera della Giunta Regionale n° 21-5705 del 23/04/2013

Bando di gara per l'acquisto di test HPV

Effettuato il 17/5/2013

Test prescelto e costo unitario di assegnazione (IVA inclusa)

Test HC2 Qiagen 6,14 EUR

Costo unitario test acquistati senza bando di gara (IVA inclusa)

11,41 EUR IVA compresa, escluso canone annuo noleggio e alcuni materiali di consumo

Data della partenza dei primi inviti al test HPV

Era già attivo programma pilota a Torino. Primi inviti con sistema modificato per DGR inviati a gennaio 2014. Primi inviti per primo dipartimento extra Torino (Moncalieri) inviati ad aprile 2014.

Durata del periodo di transizione

6 anni

Fascia d'età è indicata per l'effettuazione del test HPV

30-64

Fascia d'età è indicata per l'effettuazione del Pap test

25-29

Intervallo previsto fra due test HPV

5 anni

Intervallo previsto tra due Pap test

3 anni

Criterio di selezione previsto per l'invito a effettuare il test HPV piuttosto che il Pap test nella fase di riconversione

Selezione casuale delle donne da invitare: entro dipartimento di screening, primo anno 40% HPV, secondo anno 50%, terzo anno 60%. Inoltre tutte le donne di 61 anni o più vengono invitate a fare il test HPV.

Volumi di attività stimati:

| | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 |
|---|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| N° inviti a Pap test | 368.821 | 245.194 | 209.225 | 153.010 | 36.131 | 36.131 |
| N° Pap test di screening | 189.943 | 126.275 | 107.751 | 78.800 | 18.608 | 18.608 |
| N° test HPV di triage | | | | | | |
| N° inviti a test HPV | 82.306 | 250.942 | 323.015 | 420.993 | 472.858 | 402.240 |
| N° test HPV di screening | 42.388 | 129.235 | 166.353 | 216.811 | 243.522 | 207.154 |
| N° Pap test di triage | 2.543 | 7.754 | 9.981 | 13.009 | 14.611 | 12.429 |
| N° colposcopie (donne inviate in colposcopia) | 7.743 | 8.664 | 9.345 | 10.145 | 9.089 | 7.823 |

Modalità di prelievo per il test HPV

Prelievo in fase liquida (LBC)

Citologia per le donne non screenate con test HPV

Pap test tradizionale o fase liquida, secondo dipartimento

Distribuzione dei centri per la lettura dei test HPV

| Denominazione Centro e area geografica di riferimento | Numerosità della popolazione bersaglio | Stima del numero di HPV annui a regime (solo primari) | Collocazione |
|---|--|---|---------------------|
| Centro Unificato Torino – Piemonte occidentale | 818.733 | 163.747 | Anatomia Patologica |
| Borgomanero Piemonte Orientale | 429.769 | 85.954 | Anatomia Patologica |

Centralizzazione delle letture dei Pap test

Sia per i Pap test di primo livello sia per quelli di triage

Modalità per la riconversione dei lettori di citologia in altre attività

La questione è di competenza delle singole realtà aziendali.

Modalità per la riorganizzazione dei servizi di citopatologia

La questione è di competenza delle singole realtà aziendali.

Data linkage con le anagrafi vaccinali

Previsto

Attività di formazione per il personale che opera negli screening

- Segreteria organizzativa
- Front Office telefonico
- Ostetriche / infermiere (prelievi di primo livello)
- Ginecologi colposcopisti
- Anatomopatologi / citologi
- Biologi HPV

Modalità di formazione: per le prime quattro tipologie di professionisti, sono stati organizzati corsi dedicati, manuali operativi e supporto telefonico (per qualche centro anche frequenza delle ostetriche presso i consultori di Torino). Per le ultime due, frequenza presso centro unificato di Torino.

Attività di formazione/informazione per gli operatori extra-screening

- Ginecologi
- Medici di Medicina Generale

Modalità di formazione: MMG: Per la provincia di Torino è stata pubblicato un articolo sul bollettino dell'Ordine e sul sito. Previsto anche negli altri dipartimenti. Incontri dei coordinatori dei dipartimenti di screening con i MMG per distretto (preparata presentazione standard). In passato era stata effettuata formazione formatori.

Campagna di informazione alla popolazione

Il passaggio al test HPV è stato annunciato con comunicati stampa in occasione della pubblicazione dell'articolo sull'analisi pooled sull'incidenza di tumori invasivi dei trial europei sull'HPV e relativa presentazione a EuroGIN (Firenze 1 Nov 2013). La notizia è stata ampiamente ripresa da quotidiani piemontesi, TG regionale e radio locali.

Preparati fogli informativi come parte della lettera di invito.

TOSCANA

Iniziative formali di programmazione

Delibera della Giunta Regionale n°1049 del 26/11/2012

Bando di gara per l'acquisto di test HPV

La gara era stata espletata nel 2010 con l'introduzione del test HPV come triage e follow-up post colposcopia negativa e post trattamento; la gara è attiva fino a giugno 2015 pertanto è stato rinegoziato il costo sia nel 2013 che nel 2014 sulla base dello stato di avanzamento del programma.

Test prescelto e costo unitario di assegnazione (IVA inclusa)

Rimodulazione 2014: HC2 Qiagen €7,63 fino a 50.000 test; poi nuova rimodulazione

Partenza dei primi inviti al test HPV

1 dicembre 2012

Durata del periodo di transizione

4 anni

Fascia d'età indicata per l'effettuazione del test HPV

34-64 anni

Fascia d'età indicata per l'effettuazione del Pap test

25-33 anni

Intervallo previsto fra due test HPV

5 anni

Intervallo previsto tra due Pap test

3 anni

Criterio di selezione previsto per l'invito a effettuare il test HPV piuttosto che il Pap test nella fase di riconversione

Implementazione graduale per età e ASL di appartenenza a partire dalla classe di età più anziana (55-64) della popolazione bersaglio, per poi passare l'anno successivo alla fascia 45-64 e quindi il 3° anno alla fascia completa 34-64 anni; nel 2013 avviato in 3 Aziende ASL, una per area vasta. A seguito della delibera 741/2014, la successiva implementazione in tutte le ASL della Regione dovrà avvenire nel 2015-2016 con le stesse modalità di ampliamento progressivo.

Volumi di attività stimati:

| Totale Toscana | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 |
|---------------------------------|---------|---------|---------|---------|
| N° inviti HPV primario | 64.351 | 147.369 | 192.092 | 235.548 |
| Partecipanti HPV primario | 39.898 | 91.369 | 119.097 | 146.040 |
| N° HPV triage | 1.551 | 1.095 | 748 | 352 |
| N° HPV a 1 anno | | 3.101 | 6.280 | 9.170 |
| HPV TOTALE TOSCANA | 41.449 | 95.565 | 126.125 | 155.562 |
| N° inviti Pap test | 282.069 | 199.051 | 136.090 | 64.055 |
| Partecipanti Pap test screening | 155.137 | 109.478 | 74.849 | 35.230 |
| Totale Pap test triage | 4.430 | 8.971 | 13.101 | 2.184 |
| PAP TEST TOTALE TOSCANA | 159.568 | 118.449 | 87.950 | 37.414 |

Nel 2017-2019 saranno re-invitate le non rispondenti a lungo termine dei 5-10 anni precedenti per ASL di inserimento. Le precise modalità saranno individuate successivamente con le verifiche della disponibilità del laboratorio e compatibilmente con i costi del richiamo.

Modalità di prelievo per il test HPV

Le modalità di prelievo sono quelle attualmente in uso nelle singole Aziende. Il laboratorio Centrale è in grado di gestire entrambe le tipologie di prelievo.

Citologia per le donne non screenate con test HPV

Le modalità di prelievo sono quelle attualmente in uso nelle singole Aziende. Il laboratorio Centrale è in grado di gestire entrambe le tipologie di prelievo.

Distribuzione dei centri per la lettura dei test HPV

| Denominazione Centro e area geografica di riferimento | Numerosità della popolazione bersaglio | Stima del numero di HPV annui a regime | Collocazione |
|---|--|--|---------------------------------------|
| ISPO- Toscana | 847.098 | 93.500 | Laboratorio di Prevenzione Oncologica |

Centralizzazione delle letture dei Pap test

Sia per i Pap test di primo livello sia per quelli di triage

Distribuzione dei centri di lettura dei Pap test

| Denominazione Centro (collocazione geografica) | Numerosità della popolazione bersaglio | Stima del numero di Pap test annui a regime | Collocazione |
|--|--|---|---------------------------------------|
| ISPO- Toscana | 216.210 | 37.400 | Laboratorio di Prevenzione Oncologica |

Modalità per la riconversione dei lettori di citologia in altre attività

L'analisi al momento è stata svolta solo nelle realtà in cui è partita l'implementazione; a Firenze già da diversi anni i citologi di ruolo andati in pensione erano stati sostituiti con contratti a termine; in altre realtà era già presente una forte carenza di citologi per i quali la riconversione ha portato a un miglioramento dei tempi di risposta.

Modalità per la riorganizzazione dei servizi di citopatologia

I servizi di citologia erano carenti di personale addetto alla lettura della citologia e con la centralizzazione si è proceduto a riorganizzare il laboratorio centralizzato con la sostituzione delle SC presenti con una sola SC denominata Laboratorio di Prevenzione Oncologica dove vengono effettuati tutti i test di screening (HPV, citologia di screening e citologia di triage).

Data linkage con le anagrafi vaccinali

Previsto

Attività di formazione per il personale che opera negli screening

- Segreteria organizzativa
- Front Office telefonico
- Ostetriche / infermiere (prelievi di primo livello)
- Ginecologi colposcopisti
- Anatomopatologi / citologi
- Biologi HPV

Modalità: Corsi di formazione specifici per ciascuna figura a livello aziendale e interaziendale.

Attività di formazione/informazione per gli operatori extra-screening

Ginecologi

Modalità: Corsi

Informazione alla popolazione

Depliant specifici per il programma e campagne di stampa, televisive e radiofoniche

PROVINCIA AUTONOMA DI TRENTO

Iniziative formali di programmazione

Delibera della Giunta Provinciale n° 1173 del 14/07/2014

Bando di gara per l'acquisto di test HPV

Data non ancora definita

Data della partenza dei primi inviti al test HPV

Prevista per la fine del 2015

Durata del periodo di transizione

4 anni

Fascia d'età indicata per il test HPV

31 – 64

Fascia d'età indicata per il Pap test

25 – 30

Intervallo di screening con test HPV

5 anni

Intervallo di screening con Pap test

3 anni

Criterio di selezione previsto per l'invito a effettuare il test HPV piuttosto che il Pap test nella fase di riconversione

Età, iniziando dalle più anziane, che in ogni caso, se il test fosse negativo, non sarebbero più invitate.

Volumi di attività stimati

| | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 |
|--------------------------|--------|--------|--------|--------|
| N° inviti a Pap test | 34.000 | 28.000 | 20.800 | 6.000 |
| N° Pap test di screening | 23.400 | 19.200 | 14.200 | 4.500 |
| N° test HPV di triage | 2,2% | 2,2% | 2,2% | 2,2% |
| N° inviti a test HPV | 15.400 | 21.800 | 29.300 | 28.200 |
| N° test HPV di screening | 10.000 | 14.000 | 19.000 | 20.000 |
| N° Pap test di triage | 4%-5% | 4%-5% | 4%-5% | 4%-5% |
| N°colposcopie | 1,2% | 1,2% | 1,2% | 1,2% |

Modalità di prelievo per il test HPV

Prelievo in fase liquida (LBC)

Citologia per le donne non screenate con test HPV

Fase liquida

Distribuzione dei centri per la lettura dei test HPV

| Denominazione Centro e area geografica di riferimento | Numerosità della popolazione bersaglio | Stima del numero di HPV annui a regime | Collocazione |
|---|---|--|---|
| Ospedale S. Chiara di Trento – tutta la provincia di Trento | Al 01.01.2013: 130.000 donne 31-65 anni e 18.000 donne 25-30 anni | Poco meno di 20.000 test / anno | Anatomia patologica Laboratorio Patologia Molecolare |

Centralizzazione delle letture dei Pap test

Sia per i Pap test di primo livello sia per quelli di triage

Distribuzione i centri di lettura dei Pap test

Da definire

Modalità per la riconversione dei lettori di citologia in altre attività

Passaggio progressivo di parte di loro ad altre attività di tecnico di laboratorio biomedico e nel caso specifico di Anatomia Patologica

Modalità per la riorganizzazione dei servizi di citopatologia

Si prevede di utilizzare in modo diverso (dismissione Focal point) le attrezzature oggi in uso per la lettura computer assistita aumentando i controlli di qualità

Data linkage con le anagrafi vaccinali

Previsto

Attività di formazione per il personale che opera negli screening

- Segreteria organizzativa
- Ostetriche / infermiere (prelievi di primo livello)
- Ginecologi colposcopisti
- Citologhe
- Tecnici laboratorio biomedico

Modalità: per le categorie interessate sono stati organizzati incontri per cercare di spiegare i vantaggi del nuovo metodo di screening

Attività di formazione/informazione per gli operatori extra-screening

Ginecologi

Medici di Medicina Generale

Modalità: si prevede di darne risalto sui mezzi di comunicazione aziendali. In Trentino tutto ciò è facilmente ottenibile anche con un interessamento dell'Ordine dei Medici oltre che attraverso i mezzi aziendali (unica azienda sul territorio).

Campagna di informazione alla popolazione

Modalità: utilizzo dei media locali

UMBRIA

Iniziative formali di programmazione

Delibera della Giunta Regionale n°506 del 28/05/2013
Bando di gara per l'acquisto del test HPV
Effettuato a settembre 2012

Test prescelto e costo unitario di assegnazione

Cobas Roche 8,4 EUR

Data della partenza dei primi inviti al test HPV

La Regione Umbria ha previsto lo screening con HPV primario in due territori della regione a partire da gennaio 2013 e in tutta la regione da gennaio 2014; gli inviti sono effettivamente partiti nel 2013 per i due territori e da maggio 2014 nei restanti territori della regione.

Durata del periodo di transizione

2 anni

Fascia d'età è indicata per il test HPV

35-64 anni

Fascia d'età indicata per il Pap test

25-34 anni

Intervallo di screening con test HPV

5 anni

Intervallo di screening con Pap test

3 anni

Criterio di selezione previsto per l'invito a effettuare il test HPV piuttosto che il Pap test nella fase di riconversione

Area geografica

Volumi di attività stimati:

| | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 |
|--------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| N° inviti a Pap test | 47.000 | 18.000 | 18.000 | 18.000 | 18.000 | 18.000 | 18.000 |
| N° Pap test di screening | 26.000 | 9.900 | 9.900 | 9.900 | 9.900 | 9.900 | 9.900 |
| N° test HPV di triage | 390 | 150 | 150 | 150 | 150 | 150 | 150 |
| N° inviti a test HPV | 16.000 | 65.000 | 65.000 | 65.000 | | 16.000 | 65.000 |
| N° test HPV di screening | 10.000 | 39.000 | 39.000 | 39.000 | | 10.000 | 39.000 |
| N° Pap test di triage | 650 | 2.300 | 2.300 | 2.300 | | 650 | 2.300 |
| N°colposcopie | 460 | 940 | 940 | 940 | 100 | 300 | 940 |
| N. test HPV a 12 mesi | | 400 | 1.700 | 1.700 | 1.700 | | 400 |

Modalità di prelievo per il test HPV

Prelievo in fase liquida (LBC)

Citologia per le donne non screenate con test HPV

Fase liquida

Distribuzione dei centri per la lettura dei test HPV

Nella regione Umbria esiste il Laboratorio Unico di Screening (LUS), struttura dell'Azienda USL Umbria 1, che dal 2013 effettua la lettura centralizzata di tutti i Pap test e di tutti i test HPV, sia di primo livello che di triage.

| Denominazione Centro e area geografica di riferimento | Numerosità della popolazione bersaglio | Stima del numero di HPV annui a regime | Collocazione |
|---|--|--|-------------------|
| Laboratorio Unico di Screening (LUS) – intera regione | 260.000 donne | 39-41.000 | Patologia clinica |

Centralizzazione delle letture dei Pap test

Sia per i Pap test di primo livello sia per quelli di triage

Modalità per la riconversione dei lettori di citologia in altre attività

Il problema sussiste solo in parte in quanto il LUS ha inglobato l'attività della provincia di Terni e referta per tutta la Regione (il numero di Pap test letti all'anno – 18.000 – è comunque superiore ai requisiti di qualità – 15.000 – consigliati nelle Raccomandazioni del Ministero). I lettori già attualmente non sono dedicati al 100% allo screening, pertanto varierà la percentuale di tempo dedicata ad altre attività di laboratorio quali la microbiologia o la biologia molecolare.

Modalità per la riorganizzazione dei servizi di citopatologia

-

Data linkage con le anagrafi vaccinali

Sì

Attività di formazione per il personale che opera negli screening

- Segreteria organizzativa
- Front Office telefonico
- Ostetriche / infermiere (prelievi di primo livello)
- Ginecologi colposcopisti
- Anatomopatologi / citologi
- Biologi HPV

Modalità: sono stati organizzati sia corsi di formazione residenziali di più giornate in diverse sedi del territorio regionale al fine di coinvolgere quanti più operatori possibile, sia incontri informativi a livello regionale.

Attività di formazione/informazione per gli operatori extra-screening

- Ginecologi
- Medici di Medicina Generale

Modalità: informazione

Informazione alla popolazione

Per far conoscere alle donne questo complesso e importante cambiamento nello screening per la prevenzione del carcinoma della cervice uterina è stata progettata a livello regionale una campagna di comunicazione con la realizzazione di materiali informativi appositi (locandine e dépliant), presentati attraverso una conferenza stampa tenutasi alla fine del mese di settembre 2013.

La campagna di comunicazione prevede sia l'informazione diretta delle donne, attraverso l'invio del dépliant informativo insieme alla lettera di invito allo screening, sia il coinvolgimento dei soggetti che possono avere un ruolo fondamentale nel favorire la partecipazione allo screening, rappresentati da operatori sanitari, MMG, farmacie, associazioni.

VENETO

Iniziative formali di programmazione

Delibera della Giunta Regionale n° 772 del 27/05/2014

Bando di gara per l'acquisto di test HPV

Effettuato a ottobre 2014

Test prescelto e costo unitario di assegnazione (IVA inclusa)

Cobas Roche 5,94 EUR

Partenza dei primi inviti al test HPV

Maggio 2015

Durata del periodo di transizione

3 anni

Fascia d'età indicata per il test HPV

30-64 anni

Fascia d'età indicata per il Pap test

25-29 anni

Intervallo di screening con test HPV

5 anni

Intervallo di screening con Pap test

3 anni

Criterio di selezione previsto per l'invito a effettuare il test HPV piuttosto che il Pap test nella fase di riconversione

Sarà adottata una strategia di transizione di tre anni, che prevede di utilizzare il test HPV nel primo anno per le donne 50-64enni, nel secondo anno per le donne 46-64enni e nel terzo anno per le 41-64enni. In questo modo, la quota di donne 30-64enni screenate con il test HPV sarebbe pari a circa il 37% nel primo anno (63% con Pap test), il 50% nel secondo anno (50% con Pap test) ed il 65% nel terzo anno (35% con Pap test). Dal quarto anno in poi il test HPV sarà l'unico test in uso per le donne 30-64 anni, mentre la citologia rimarrà il test di screening per le donne 25-30enni.

Volumi di attività stimati:

| | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 |
|-----------------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| N° inviti a Pap test ¹ | 293.679 | 234.054 | 162.839 | 45.488 | 45.549 | 45.585 |
| N° Pap test di screening | 182.375 | 145.348 | 101.123 | 28.248 | 28.286 | 28.308 |
| N° test HPV di triage | 2.188 | 1.744 | 1.213 | 339 | 339 | 340 |
| N° inviti a test HPV ¹ | 172.269 | 233.043 | 305.917 | 276.383 | 216.660 | 267.279 |
| N° test HPV di screening | 103.361 | 139.826 | 183.550 | 165.830 | 129.996 | 160.367 |
| N° Pap test di triage | 5.788 | 7.830 | 10.279 | 9.286 | 7.280 | 8.981 |
| N° colposcopie ² | 7.247 | 8.973 | 9.513 | 7.952 | 6.780 | 6.882 |

¹ Sono riportate le donne invitate, senza conteggiare i re-inviti di sollecito per le non aderenti, ecc.

² Riportate le colposcopie dopo Pap test positivo, dopo HPV positivo + Pap test negativo e dopo HPV positivo persistente a 12 mesi. Non incluse le colposcopie di follow-up.

Modalità di prelievo per il test HPV

Prelievo in fase liquida (LBC)

Citologia per le donne non screenate con test HPV

Pap test tradizionale per i programmi che attualmente usano la citologia convenzionale. Fase liquida per i programmi che attualmente usano lo strato sottile.

Distribuzione dei centri per la lettura dei test HPV

| Denominazione Centro e area geografica di riferimento | Numerosità della popolazione bersaglio | Stima del numero di HPV annui a regime | Collocazione |
|---|--|--|---|
| Ulss n.20 di Verona | 442.370* | 56.000 | UOC Anatomia Patologica |
| Ulss n. 9 di Treviso | 492.454* | 64.000 | UOC Anatomia Patologica |
| Istituto Oncologico Veneto di Padova IRCSS | 301.840* | 40.000 | UOC Immunologia Diagnostica Molecolare Oncologica |

*Popolazione ISTAT al 01/01/2014, 30-64 anni.

Centralizzazione delle letture dei Pap test

Solo per i Pap test di triage

Distribuzione dei centri di lettura dei Pap test

| Denominazione Centro (collocazione geografica) | Numerosità della popolazione bersaglio | Stima del numero di Pap test annui a regime | Collocazione |
|--|--|---|---------------------|
| ULSS n 4 – Alto Vicentino | 1.236.664** 412.221 (annua) | 8.000 | Anatomia Patologica |

**Popolazione ISTAT al 01/01/2014, 30-64 anni

Modalità per la riconversione dei lettori di citologia in altre attività

Non definite

Modalità per la riorganizzazione dei servizi di citopatologia

Non definite

Data linkage con le anagrafi vaccinali

Previsto

Attività di formazione per il personale che opera negli screening

- Segreteria organizzativa
- Front office telefonico
- Ostetriche / infermiere (prelievi di primo livello)
- Ginecologi colposcopisti
- Anatomopatologi / citologi
- Biologi HPV

Modalità: modulo di formazione di una giornata, suddiviso in una parte teorica (HPV, evidenze scientifiche, aspetti comunicativi) con tutti gli operatori e una parte pratica, con sessioni parallele per ciascuna categoria professionale: aspetti comunicativi specifici e modifiche al SW gestionale per la segreteria di screening, aspetti comunicativi specifici e modalità di prelievo per ostetriche, aspetti comunicativi specifici e protocolli di secondo livello e follow-up per ginecologi, il pap-test di triage per i citologi dell'AP di riferimento per la Regione, formazione sull'esecuzione del test e aspetti informatici di integrazione con il SW gestionale di screening per i tecnici di laboratorio / biologi HPV.

Attività di formazione/informazione per gli operatori extra-screening

- Ginecologi
- Medici di Medicina Generale

Modalità: sono state fornite a tutte le aziende un kit di formazione (slide) e bozza di comunicati stampa e nota informativa diretta ai MMG; la formazione degli operatori extra-screening è demandata a ogni Azienda ULSS.

Informazione alla popolazione

Adeguamento dei materiali utilizzati dai programmi di screening. La Regione ha tenuto una conferenza stampa in merito all'avvio del nuovo programma e distribuito a ogni Azienda, a proprio uso e consumo, bozza di comunicati stampa.