

RAZIONALE

L'evidenza scientifica che l'infezione da Papilloma Virus Umano (HPV) è la causa necessaria del carcinoma cervicale ha aperto nuovi scenari in termini di prevenzione primaria con la vaccinazione e di prevenzione secondaria con l'implementazione di nuove metodologie di screening.

Studi clinici randomizzati hanno dimostrato che lo screening cervicale con test validati per il DNA di HPV oncogeni 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.

Inoltre, si è rilevato che il rischio di lesioni intraepiteliali di alto grado fino a 5 anni dopo un test HPV negativo è inferiore a quello fino a 3 anni dopo una citologia normale per cui l'intervallo di screening, nell'ambito di programmi organizzati di popolazione dopo un test HPV primario negativo, può essere elevato a 5 anni.

Applicando il protocollo pubblicato nel Report Health Technology Assessment "Ricerca del DNA di Papillomavirus umano (HPV) come test primario per lo screening dei precursori del cancro del collo uterino" (in discussione in questi giorni alla conferenza Stato-Regioni al fine di emanare le nuove linee guida per lo screening del cervicocarcinoma) si stima che i costi complessivi dello screening basato sul test HPV siano inferiori a quelli di uno screening citologico convenzionale con gli attuali intervalli, anche se il costo per singolo round di screening risulta superiore.

Fondamentale importanza riveste anche la formazione di tutti gli operatori sanitari che accompagnano la donna nel percorso di screening al fine di trasmettere una informazione univoca, corretta ed efficace per garantire una partecipazione informata e consapevole delle donne al programma di screening, per evitare inappropriate modalità di gestione che esulino dal protocollo -in particolare delle donne positive al test- e per ridurre l'accesso al pap test convenzionale nell'intervallo di screening.

PROGETTO PILOTA

Il progetto pilota dell'ASL di Vallecasonica-Sebino, nell'ambito dello studio promosso dal CCM (Centro Nazionale per la Prevenzione ed il Controllo delle Malattie) "Studio multicentrico di fattibilità dell'utilizzo del test HPV come screening primario in aree del centro-nord con caratteristiche diverse di densità di popolazione (aree montane, aree metropolitane, città di medie e piccole dimensioni) e di accesso a programmi di screening", è giunto al terzo anno del primo round.

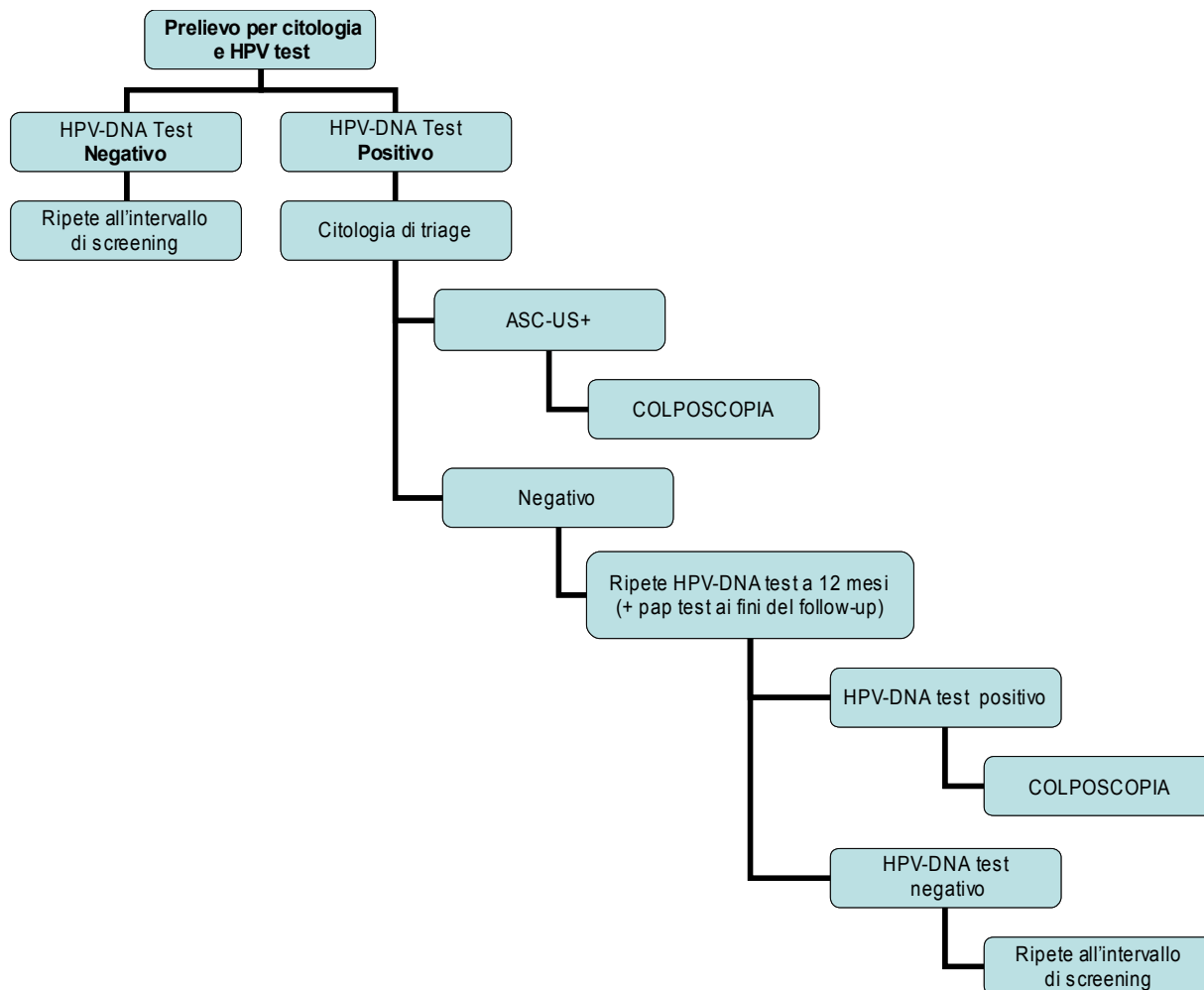
Il progetto, al fine di valutare l'efficacia dell'applicazione della nuova strategia di screening, è stato realizzato secondo le seguenti procedure:

- algoritmo basato sul test HPV e sul successivo triage citologico;
- utilizzo di test validati dalla letteratura scientifica;
- centralizzazione dell'analisi dei test molecolari e della lettura del Pap test identificando laboratori dedicati, parte integrante del processo screening, con volumi di prestazioni tali da ottimizzare i costi e le procedure di automazione e adesione dei laboratori a programmi condivisi di controllo di qualità esterni;
- definizione di protocolli condivisi basati sull'algoritmo generato dal test HPV e dal triage citologico, in particolare per la gestione delle donne con età inferiore ai 35 anni;
- valutazione dell'impatto organizzativo sulla logistica, le procedure, i software gestionali e i sistemi informativi;
- valutazione dei risultati e della fattibilità sulla base degli indicatori oggi disponibili ed eventualmente di altri nuovi e specifici indicatori;
- valutazione dei costi e delle risorse necessarie.

PROTOCOLLO

Le donne eleggibili di età compresa tra i 25 e i 64 anni, residenti nei 42 comuni dell'ASL di Vallecamonica-Sebino, sono invitate ad eseguire il test per la ricerca dell'HPV, alla scadenza dei tre anni dall'episodio di screening precedente o ad intervallo più breve se in follow-up.

L'algoritmo del progetto è basato sul triage citologico dopo test HPV positivo, come rappresentato nella figura seguente:



Le donne in follow-up colposcopico vengono seguite secondo il "Manuale del II Livello: raccomandazioni per la qualità nella diagnosi, terapia e follow up delle lesioni cervicali, nell'ambito dei programmi di screening" del GISCI.

RISULTATI e INDICATORI

I risultati riportati di seguito sono da considerarsi provvisori in attesa della conclusione del progetto, prevista nel primo semestre 2013.

Nel periodo marzo 2010 - novembre 2012 sono state invitate ad eseguire il test HPV nell'ambito del programma di screening organizzato per la prevenzione del cervicocarcinoma 29376 donne di età compresa tra i 25 e i 64 anni.

L'**estensione degli inviti** (numero di donne invitate sulla popolazione eleggibile) è circa il 100% della popolazione target. L'**adesione** grezza allo screening si conferma superiore al 62% nell'intero round (**Tabella 1**).

La **prevalenza dell'infezione da HPV** nella popolazione screenata (18445 donne aderenti) è pari all'8,65% nel triennio, con variazioni in relazione all'età. Infatti la prevalenza di donne positive è il 21,5% nella fascia d'età 25-29 anni e il 13,5% nella fascia 30-34 anni. Nelle fasce d'età successive la prevalenza si mantiene inferiore al 10% con un trend in diminuzione all'aumentare dell'età (**Figura 1**).

Il **triage citologico** determina un invio al secondo livello (colposcopia) pari a circa il 50% delle donne positive al test HPV; questo carico colposcopico è conseguente sia alle alterazioni citologiche ASC-US+ sia agli inadeguati tecnici che pesano mediamente sull'invio in colposcopia per il 44% e il 7% rispettivamente (**Figura 2**).

Il **tasso di invio in colposcopia** è stato del 4,6% nel 2010 e del 5% nel 2011 con un'adesione superiore al 98% nei primi due anni del round (per il terzo anno i dati non sono conclusivi). Valutando la proporzione di invii al secondo livello per fasce d'età si osserva un tasso di invio doppio rispetto alla media per le donne tra i 25 e i 29 anni, che non si traduce in over-trattamento in quanto il protocollo è modulato al fine di inviare al terzo livello (conizzazione) solo le donne con età inferiore ai 35 anni ritenute meritevoli di trattamento a giudizio dello specialista ginecologo. Rispetto allo storico 2003-2009 relativo allo screening citologico, l'invio in colposcopia è aumentato di 1-1,5 punti percentuali.

Il **valore predittivo positivo (Figura 3)**, che indica la proporzione di donne in cui è stata identificata una lesione intraepiteliale di grado II o più grave (CIN2+) confermata istologicamente, tra quelle che hanno effettuato la colposcopia per una citologia di triage ASC-US+ o inadeguato tecnico, è risultato del 16% nel 2010, del 21% nel 2011 e dell'11% nel 2012 (dato 2012 non definitivo).

Il **tasso di identificazione di lesioni istologiche CIN2+** (Detection Rate -DR-), che indica la proporzione di casi CIN2+ istologicamente accertati su 1.000 donne screenate (**Figura 4**), è stato del 7,4‰ nel 2010, del 10,5‰ nel 2011 e del 4,2‰ nel 2012 (dato 2012 non definitivo).

La DR del periodo 2003-2009, determinata con lo screening citologico, era pari al 7,22‰; è opportuno attendere la fine del round per confrontare i tassi di identificazione generati dai due test di screening.

L'**adesione alla ripetizione del test HPV a un anno**, a seguito del precedente test HPV positivo



con citologia negativa, è stata dell'84% nel 2011 e del 77% nel 2012 (dato 2012 al 30/11).

Di tali donne che hanno ripetuto il test HPV a un anno, il 46% è risultato HPV negativo e il 54% HPV persistente positivo (**Figura 5**); la lettura del Pap test relativa a quest'ultimo gruppo di donne HPV persistenti ha dato i seguenti esiti:

	Esito Pap test		
	Negativo	ASC-US+	Inadeguato tecnico
2011	49,60%	38,70%	11,80%
2012	47,20%	35,80%	17,10%

ANALISI dei COSTI

Per l'implementazione e la realizzazione del progetto, escluso il personale che merita una valutazione a parte, le principali voci di spesa sono attribuibili ai costi del materiale, ai controlli di qualità e all'aumentato carico di colposcopie nel triennio.

1. Costi materiale (IVA inclusa)

	2010	2011	2012 (al 30/11)
Kit prelievo test HPV 5122-1220	17136,00	15675,36	18364,90
Kit prelievo donne in gravidanza 5123-1220	468,00	156,00	na
Vaschette porta reagenti 5090-1010	1200,00	480,00	na
Puntali extra lunghi 5075-1011	2856,01	1680,05	na
Tappi a vite per denaturaz. 5080-1000	1080,00	1200,00	na
Pipettatrice 8 canali H3122000051/35	1350,48	na	na
Provette cryogen 2ml CL2ARBEPS	na	324,00	na
Micropiastre per ibridazioni 6000-1203	720,00	221,76	na
Coperchi per micropiastra 6000-5001	1380,00	552,00	556,60
Digene HC2 HR-HPV DNA TEST 5197-1330	102816,00	109140,00	86887,68
Duraseal Film 6000-5003	37,40	224,40	na
Puntali con filtro 3343 20:300	170,39	na	na
Puntale 2457 eppendorf neutro 200:1000	216,86	na	na
Puntali 5:200 eppendorf neutro 4051	1612,80	1612,80	na
Disposable tips 6000-5006	na	1351,20	1362,46
Collection tube cap 6000-5007	na	866,88	4370,52
Combitips plus 10 ml H0030089464	na	na	157,57
RCS reagent troughs 6000-5008	na	120,00	na
Reagent troughs lids 6000-5010 (sconto merci)	-	-	-
Micro well strip 6000-5005	na	436,08	na
Toner laser printer HL 5340D TN 3280	na	na	119,79
Manutenzione strumento HPV	na	2359,50	9438,00
	131043,94	136400,03	121257,52
			na = non acquistato
Totale al 30/11/2012		388701,49	

Il cambiamento nella fornitura di materiale è da attribuire all'implementazione della nuova strumentazione utilizzata per eseguire il test, che ha consentito una semi-automazione della procedura. Inoltre gli importi indicati riguardano tutti gli acquisti ad oggi effettuati, comprensivi delle scorte.

2. Costi relativi al Controllo di Qualità della citologia di triage e consulenza tecnico-scientifica

Convenzione con ISPO Firenze:

- decreto n. 386 del 29/04/2010 pari a € 11.400,00 (IVA inclusa);
- decreto n. 331 del 30/03/2011 pari a € 11.400,00 (IVA inclusa);
- rinnovo in corso.

3. Colposcopie

Per garantire un'adeguata tempistica nell'erogazione della prestazione di secondo livello, si è reso necessario aprire ulteriori sedute di colposcopia in area a pagamento con un incremento di spesa rispetto al dato 2007-2009 (da 1500 euro annui a circa 5000).

La previsione di spesa, come da precedente relazione inviata in Regione, appare rispettata.

Per calcolare l'effettivo impegno economico sul triennio, soprattutto per una valutazione corretta del costo del personale, è opportuno attendere la fine della sperimentazione, anche a seguito dell'introduzione della nuova strumentazione che ha consentito di automatizzare gran parte della procedura.

CONCLUSIONI e PROSPETTIVE

Il progetto pilota per l'utilizzo del test HPV come test di primo livello per la prevenzione del cervicocarcinoma ha consentito di ottenere buoni risultati, grazie allo sforzo organizzativo dell'ASL di Vallecamonica-Sebino e di tutti gli operatori coinvolti nel programma che hanno garantito la corretta applicazione del nuovo protocollo.

L'adesione al programma si è mantenuta, anche con l'introduzione del test HPV, superiore al 60%; questo indicatore giustifica l'importante impegno organizzativo e di risorse, umane ed economiche, che lo screening comporta. Nonostante i buoni risultati si auspica di poter attuare un progetto rivolto alle donne non responder, anche in vista dell'avvio del nuovo round.

La citologia, che è passata da "diagnostica" a "di triage", ha assunto il ruolo fondamentale di determinare l'invio al secondo livello, con alcune criticità verificate e valutate nel percorso di screening, grazie anche ai controlli di qualità esterni.

Tra le maggiori criticità emerse, si è rilevato l'aumento del carico colposcopico che ha gravato sul sistema organizzativo in termini di tempi e risorse e ha impattato sulle donne in follow-up rendendo necessario un importante investimento comunicativo. Questa situazione, dovuta all'introduzione del nuovo test e che si è determinata nel primo triennio, rientrerà a regime nel corso del prossimo round in cui accederanno al follow-up non più i casi prevalenti ma quelli incidenti.

La possibile sovradiagnosi legata alla maggiore prevalenza dell'infezione da HPV delle donne giovani (25-34 anni) non si è tradotta in sovratrattamento, grazie all'invio al terzo livello (conizzazione) opportunamente guidato dalla valutazione dello specialista ginecologo.

La buona adesione della popolazione al programma di screening e al progetto pilota si è confermata anche nella ripetizione del test HPV a un anno, mostrando una efficace comunicazione e informazione da parte degli operatori sanitari e una buona fidelizzazione delle donne in screening.

L'implementazione del programma di screening con il test HPV ha quindi raggiunto buoni risultati e non ha disatteso le aspettative.

Da un punto di vista di risorse economiche, il passaggio a intervalli quinquennali, il follow-up dei casi incidenti e l'espletamento di una nuova gara di fornitura del test consentirà una contrazione dei costi nei prossimi round di screening.

Si ritiene quindi fondamentale proseguire lo screening con il test HPV come test di primo livello, con gli opportuni aggiustamenti al protocollo, anche in relazione alla prossima pubblicazione delle nuove linee guida sullo screening per la prevenzione del cervicocarcinoma.

Non si reputa opportuno distinguere la popolazione target in due fasce d'età e proporre solamente il pap test convenzionale nella fascia 25-34 anni, in quanto inefficiente da un punto di vista organizzativo e inefficace sia in termini di risultato che di comunicazione alla popolazione.

Il passaggio all'intervallo di screening quinquennale dovrà essere supportato da un'adeguata comunicazione e informazione della popolazione femminile e da un aggiornamento formativo di tutti gli operatori sanitari che collaborano, direttamente o indirettamente, col programma di screening in modo da aumentare l'empowerment delle donne coinvolte.

Breno, 20/12/2012

Tabella 1. Popolazione target, inviti, esami e adesione (marzo 2010 - novembre 2012).

Fascia d'età	Inviti				Esami				Adesione grezza nel periodo (%)
	2010	2011	2012	Totale	2010	2011	2012	Totale	
25-29	975	1815	905	3695	573	1105	411	2089	56,54
30-34	1525	1256	971	3752	861	772	528	2161	57,60
35-39	1649	1405	1019	4073	943	951	608	2502	61,43
40-44	1631	1492	1121	4244	1054	1028	748	2830	66,68
45-49	1452	1402	1201	4055	984	893	817	2694	66,44
50-54	1137	1370	1014	3521	806	839	677	2322	65,95
55-59	963	1212	937	3112	670	702	649	2021	64,94
60-64	867	1143	914	2924	604	648	574	1826	62,45
25-64	10199	11095	8082	29376	6495	6938	5012	18445	62,79

Figura 1. Prevalenza dell'infezione da HPV nella popolazione screenata, anni 2010-2011-2012.

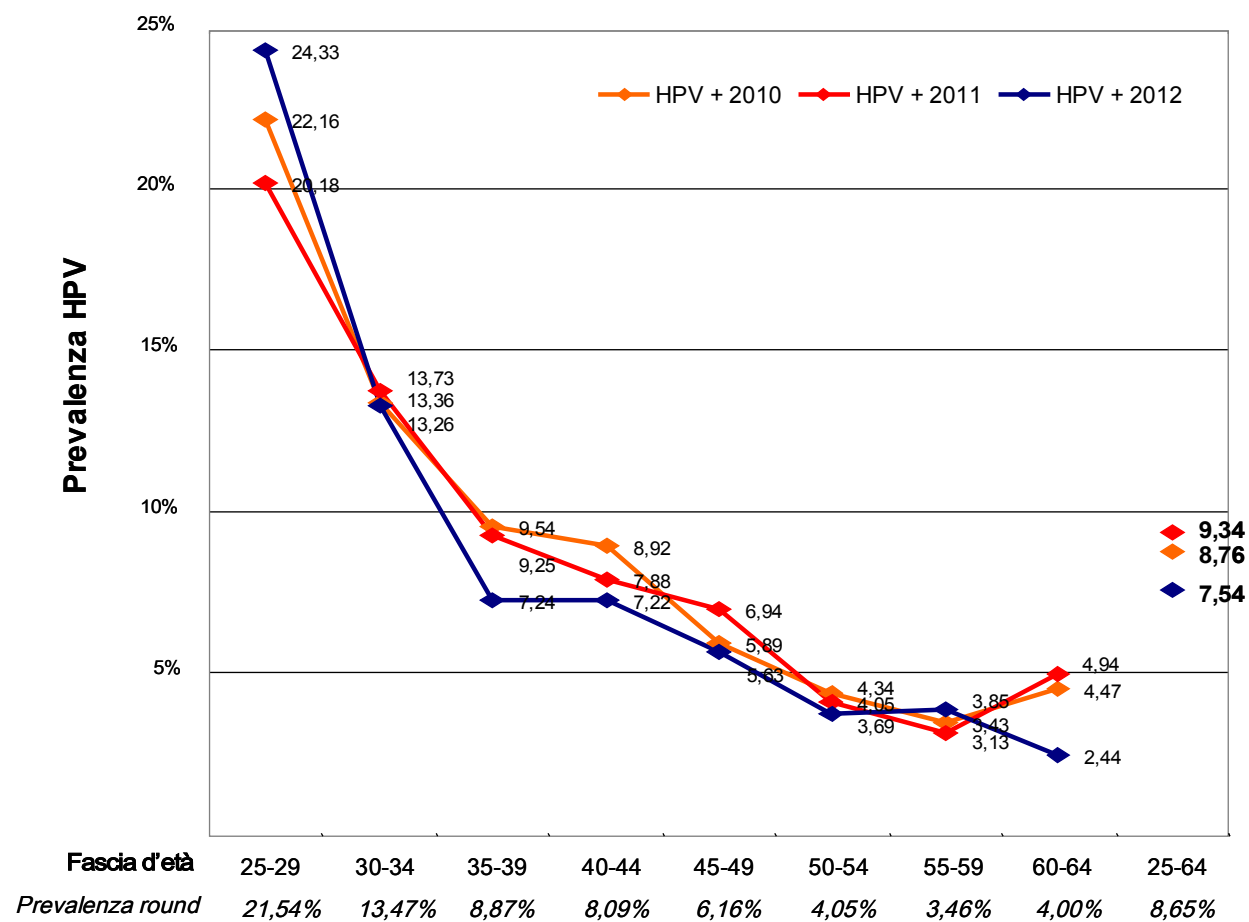


Figura 2. Triage citologico e invio in colposcopia, anni 2010-2011-2012.

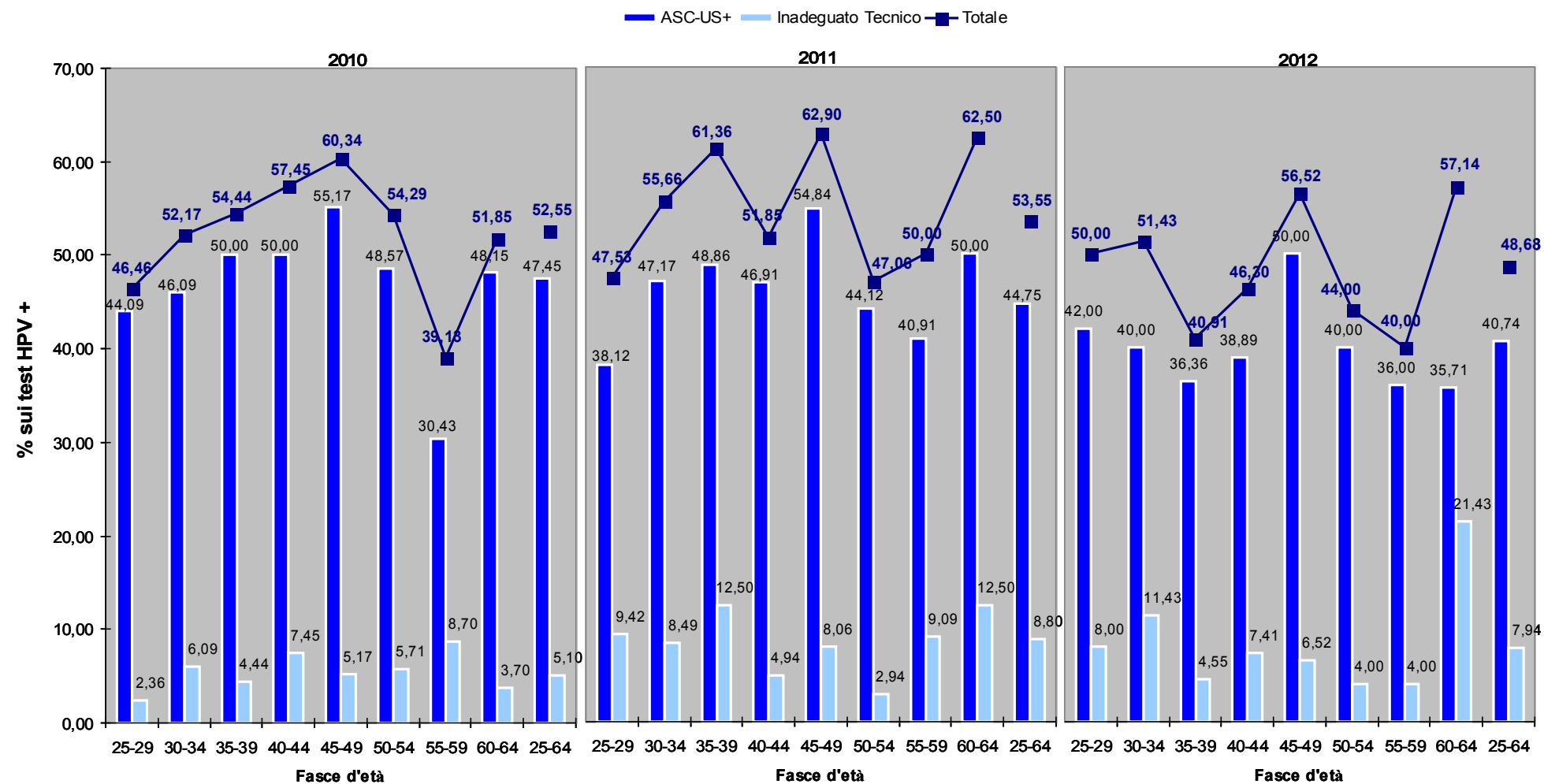


Figura 3. Valore predittivo positivo di lesioni CIN2+ sulle donne con test HPV e pap test positivi.

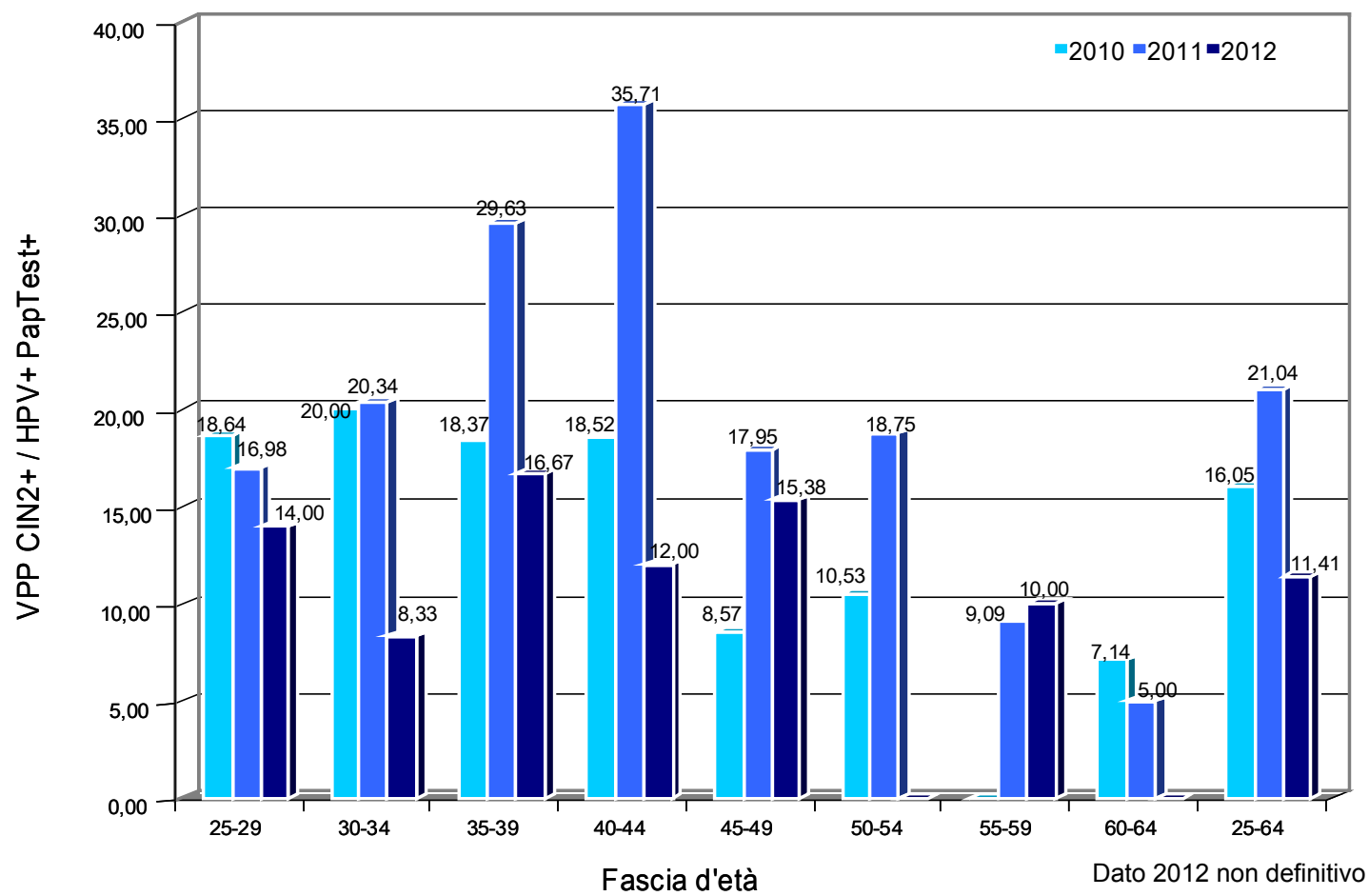


Figura 4. Tasso di identificazione delle lesioni CIN2+.

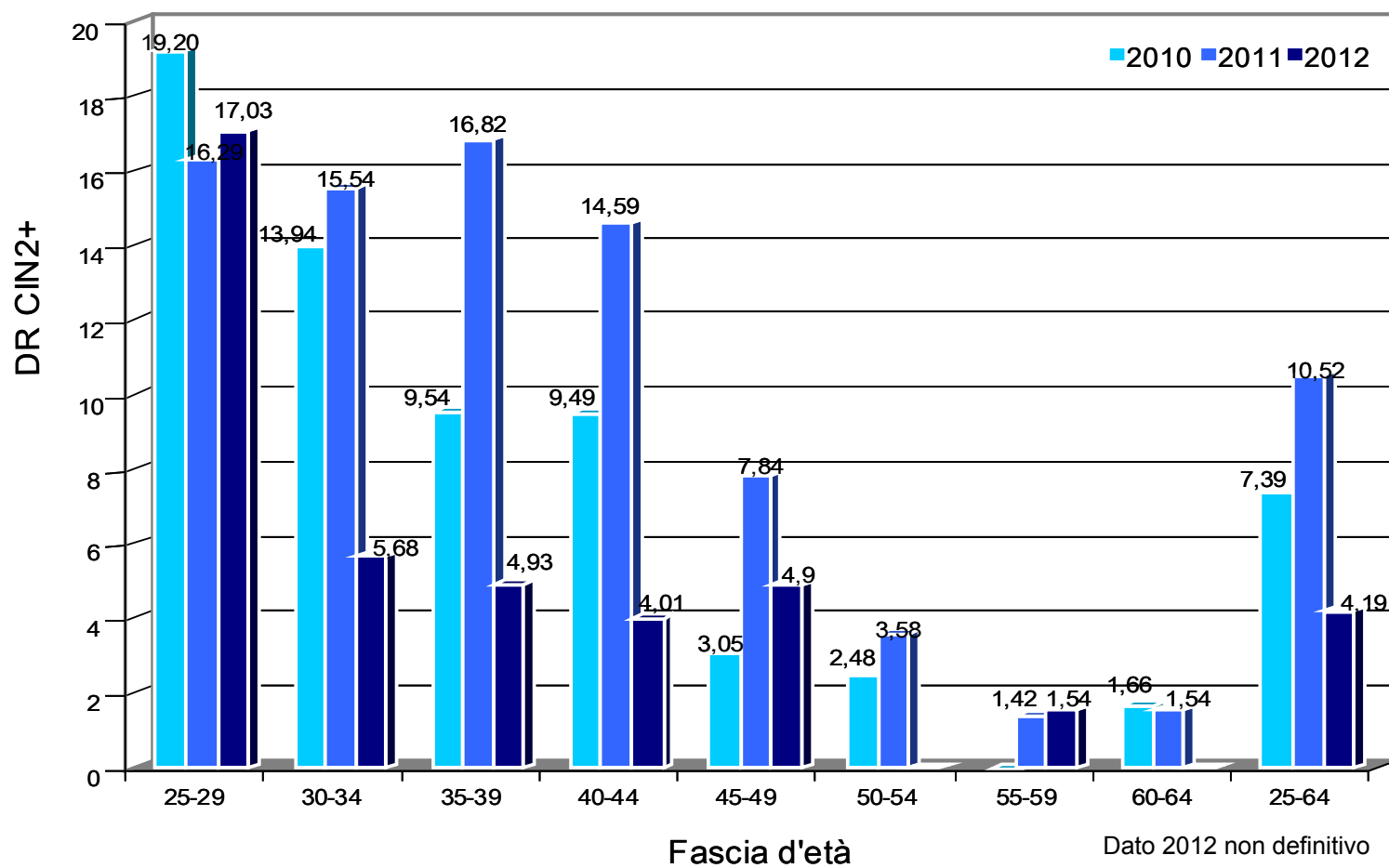


Figura 5. Esito test HPV ripetuto a un anno, dopo precedente HPV positivo con citologia negativa.

