

Check list di cosa dovrebbe essere allegato ad una delibera che determina il passaggio dal Pap-test al test HPV HPV primario nel Programma di screening regionale per il tumore della cervice uterina per le donne di età > 30 anni.

## INDICE

1. Obiettivo
2. Razionale, Background e Riferimenti normativi
3. Protocollo di screening per il carcinoma della cervice uterina con HPV primario : elementi essenziali da indicare in una Delibera Aspetti organizzativi
4. Modalità di realizzazione dell'obiettivo : Aspetti organizzativi e definizione Protocollo Regionale/Aziendale (PRA)
5. Costo e Valutazione Economica
6. Sistemi informativi e sistemi gestionali
7. Formazione e comunicazione

## 1) Obiettivo.

Introdurre il test HPV come test primario, in sostituzione del pap test; nel programma di screening cervicale nella classe di età (definire la classe di età – 30+/64 ), definendo le condizioni operative e organizzative.

## 2) Razionale, Background e Riferimenti normativi

**I documenti di riferimento da indicare per** sostenere il passaggio dal Pap test al test HPV sono i seguenti:

- **l' Health Technology Assessment (HTA) pubblicato nell'agosto 2012 sulla rivista scientifica Epidemiologia e Prevenzione.** La sezione su efficacia ed effetti indesiderati è basata su una revisione sistematica della letteratura ed è stata condotta in stretto coordinamento con la preparazione di un supplemento alle **“European Guidelines for quality assurance in cervical cancer screening”**
- Documento di indirizzo sullo screening per il cancro della prostata, per il tumore del polmone con CT scan a bassa dose sull'utilizzo dell'HpV-Dna come test primario per lo screening del cancro del collo dell'utero del Ministero della Salute del 14/1/2013.
- Documento del Ministero **Piano nazionale della prevenzione 2014-2018**

*Esempio .’Esiste una chiara evidenza scientifica che uno screening con test clinicamente validati per il DNA di HPV oncogeni come test di screening primario e con un protocollo appropriato, è piu 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 sia in termini di invio inutile ad approfondimenti diagnostici che di sovradiagnosi e conseguente sovratrattamento di lesioni spontaneamente regressive. Gli studi sperimentali hanno inoltre messo in evidenza la necessità di introdurre un test filtro( fra test primario e colposcopia) al fine di riportare la specificità su valori ottimali. Allo stato attuale si ottengono le migliori performance in termini di “trade-off” fra sensibilità al “baseline” e specificità con l'introduzione della esame citologico di triage*

## 3) Protocollo di screening per il carcinoma della cervice uterina con HPV primario : elementi essenziali da indicare in una Delibera

I documenti di riferimento di cui al punto precedente , sulla base delle evidenze scientifiche degli studi di efficacia ed i successivi studi di fattibilità raccomandano di attenersi in maniera rigida ai seguenti punti:

**Iniziare lo screening basato sul test HPV non prima dei 30-35 anni; al di sotto di tale fascia resta raccomandato lo screening citologico;** 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 sovra diagnosi è plausibile anche tra 30 e 34 anni;

- **L'intervallo di screening** nell'ambito di programmi organizzati di popolazione dopo un test HPV primario negativo **deve essere di almeno 5 anni.** Ci sono prove che il rischio di 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 sarebbero, invece, plausibilmente rilevanti con intervalli triennali dopo test HPV negativo.

- **Le donne positive ad HPV non devono essere inviate direttamente a colposcopia**, ma è necessario utilizzare sistemi di **triage** .:

Il metodo attualmente raccomandabile è basato sull'esecuzione della citologia (Pap test di Triage)) nelle donne HPV positive:

- se il test risulta anormale, la donna viene inviata immediatamente a colposcopia;
- se la citologia è negativa, la donna viene invitata a eseguire un nuovo test HPV a distanza di un anno.

Nel caso tale test desse ancora esito positivo, la donna verrà inviata a colposcopia; in caso negativo, la donna verrà invitata a un nuovo round di screening entro gli intervalli previsti.

Nel caso si utilizzi il test HPV come test primario, si raccomanda di non aggiungere la citologia in parallelo

**I test molecolari per la ricerca di HPV ad alto rischio devono essere validati secondo i criteri riportati nel report HTA**

**Il prelievo cervico vaginale può essere doppio per l'esecuzione del test molecolare e morfologico o unico utilizzando appositi vial validati per il test HPV ed esame citologico.**

#### **4) Modalità di realizzazione dell'obiettivo : Aspetti organizzativi e definizione Protocollo Regionale/Aziendale (PRA)**

**a) Modalità di Centralizzazione** dei test effettuati nell'ambito del nuovo programma : HPV e citologia di Triage

*Per motivi di qualità e di costo, sia le attività di lettura dei test citologici sia l'esecuzione del test HPV richiedono di essere centralizzate. Questo requisito è particolarmente accentuato per ciò che concerne i costi dell'esecuzione del test HPV. Si raccomanda pertanto di eseguire i test HPV in un numero limitato di laboratori di riferimento di grandi dimensioni, anche a scopo di monitoraggio e valutazione dell'attività spontanea. Lo screening con il test HPV implica problemi organizzativi legati alla necessità di triage, alla complessità dei protocolli e alla riconversione delle attività di lettura della citologia. (Report HTA Epid. e Prev. 2012 e Piano Nazionale Prevenzione 2010-2012)*

E' opportuno individuare il/i laboratorio/i di riferimento per le analisi molecolari e per la lettura dei test citologici motivandone la scelta;

Il modello organizzativo si baserà sull'individuazione di macroaree le cui dimensioni richiedono di definire i tempi e le modalità di trasferimento dei campioni, le procedure e le modalità di raccolta nel territorio regionale, indicando una stima dell'intervallo test/referto.

La stretta interdipendenza del test primario molecolare con il test di triage morfologico richiede di definire il modello organizzativo del laboratorio (laboratorio unico per analisi molecolari ed esami citologici o laboratori separati). Nel secondo caso deve essere definito il percorso e la tracciabilità dei campioni e le modalità di refertazione dei casi con esame sia molecolare che morfologico

**b) progettazione delle condizioni operative e organizzative per la conduzione a regime del progetto su tutto il territorio ,:**

- organizzazione e competenze: definizione azioni ed attività centrali e localizzate
- modalità di prelievo e loro identificazione
- protocollo e modalità trasferimento dei campioni
- implementazioni necessarie ai sistemi informativi (vedi punto n.6)
- definizione procedure di gara regionale da implementare per la realizzazione

- modalità di regolamentazione economica per le attività centralizzate (compensazione vs trasferimento diretto regionale)

### **c) Tempistiche e cronoprogramma**

Specificare i tempi di inizio e le modalità di implementazione del nuovo programma, indicando l'eventuale necessità di un periodo di transizione, prima della fase a regime che consenta di modulare l'impatto organizzativo.

Definire le modalità operative, organizzative e temporali della fase di transizione, indicando quindi la popolazione target invitata, la durata del periodo di transizione e la data di inizio della fase a regime.

Se la scelta ricade su un passaggio graduale in delibera deve essere stabilito in maniera precisa un crono programma con stima dei carichi di lavoro in aumento annuale per la parte dei test HPV e la conseguente diminuzione della lettura di Pap test.

## **5) Costo e Valutazione Economica**

*Applicando il protocollo sopra descritto alla situazione italiana, 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. (Report HTA Epid. e Prev. 2012 e Piano Nazionale Prevenzione 2010-2012)*

Il passaggio al test HPV primario determina dei costi sorgenti e dei costi cessanti. I costi sorgenti hanno un impatto immediato mentre i benefici legati ai costi cessanti relativi alla riqualificazione del personale richiedono un passaggio temporale non immediato.

La stima dei costi e dei possibili relativi risparmi si dovrà basare su un confronto fra l'intero processo di laboratorio (compreso invio campioni e successivi referti) del test HPV primario e dell'analogo processo basato sul pap test di screening.

In questa valutazione devono essere considerati da una parte i costi di start-up e dall'altra i vantaggi nel passaggio fra uno screening triennale ad uno screening quinquennale.

## **6) Sistemi informativi e sistemi gestionali**

E' necessario prevedere l'implementazione di sistemi informativi centralizzati per la gestione delle varie fasi del programma in collaborazione con tutte le aziende sanitarie locali, garantendo sistemi di autorizzazione, protezione dati e sicurezza. Le singole aziende locali dovranno aderire alla struttura del sistema informativo proposto.

Il collegamento fra il sistema informativo del laboratorio ed i gestionali dei programmi di screening deve permettere:

Il trasferimento delle liste di esami accettati perifericamente (diversi programmi di screening) al gestionale di laboratorio

L'invio dal laboratorio ai programmi di screening dei referti HPV negativi

L'integrazione del test HPV positivo con il risultato del Pap test di Triage

Le modalità di richiamo degli esami HPV positivi e citologia di triage anormale per gli approfondimenti

Le modalità di richiamo ad un anno ed ai follow-up

La firma digitale delle risposte

La tracciabilità dell'intero processo

### **Il gestionale di laboratorio deve permettere**

La gestione integrata dell'attività di biologia molecolare con la citologia di triage

L'identificazione in modo certo e completo degli esami provenienti dai diversi programmi di screening

La tracciabilità di tutte le fasi del processo preanalitico ed analitico

## **7) Formazione e Comunicazione**

*La comunicazione dell'esito del test HPV alle donne, in particolare se positivo, è un ulteriore punto cruciale per ridurre, oltre all'impatto emotivo, i possibili rischi che la donna ricorra a modalità inappropriate di gestione con conseguente perdita al follow-up. Lo sforzo maggiore deve essere orientato alla formazione sia degli operatori sanitari interni all'organizzazione del programma, sia delle componenti esterne, in particolare ginecologi privati e medici di medicina generale.*

E' opportuno prevedere corsi di formazione ad hoc per gli operatori dello screening, con contenuti teorici e pratici, e fornendo elementi di supporto per la comunicazione alle donne. Inoltre è opportuno prevedere corsi di informazione e formazione per altri operatori sanitari (medici di medicina generale e ginecologi).

Integrazione delle campagne comunicative di sostegno alla vaccinazione HPV e allo screening (creazione di opuscoli e brochure informative), predisporre lettere d'invito e lettere di risposta comprensibili e chiare, definire modalità di counselling per le donne HPV positive.