

**GISCI**

*Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma*

*Dedicato a Gioia Montanari e Stefano Ciatto*

## **CONVEGNO NAZIONALE 2014**

*Implementazione dei programmi con HPV primario:  
quadro normativo e LLGG, problemi organizzativi  
e livello di avanzamento nelle Regioni*

12 - 13 Giugno 2014

### **GIORNATA PRECONGRESSUALE**

Mercoledì 11 Giugno 2014

**Workshop GISCI  
interdisciplinare**

*Citologia, ginecologia e istologia  
delle lesioni ghiandolari*

**Workshop ONS  
Osservatorio Nazionale  
Screening**

*I compiti dell'ONS e del GISCI nel  
governo del cambiamento*

FIRENZE  
Oltrarno Meeting Center  
Convitto della Calza



**Workshop ONS**

*I compiti dell'ONS e del GISCI  
nel governo del cambiamento*

**Il Sessione: La programmazione regionale**

Emilia Romagna  
**C. Naldoni**

# Ricerca del DNA di papilloma virus umano (HPV) come test primario per lo screening dei precursori del cancro del collo uterino

- Il documento di riferimento è il **“Rapporto HTA su screening del cervicocarcinoma”** *Epidemiol, Prev* 2012; 36 (3-4,5) suppl 1, che è stato sponsorizzato e fatto proprio dal Ministero della Salute nell’ambito di un programma integrato ex art 12bis lg.502/92 coordinato dall’Agenas e da Laziosanità – Agenzia di Sanità Pubblica e condotto dal CPO Piemonte.
- Il report è stato redatto da un gruppo di lavoro internazionale coordinato da G. Ronco. **Il Capitolo 2 del report include la versione delle LL. GG. Europee.** Il report è stato sottoposto a peer review e a consultazione degli stakeholder (produttori, decisori e associazioni di cittadini).
- Con il piano della prevenzione il Ministero ha commissionato **all’Osservatorio Nazionale Screening un documento di indirizzo per le regioni sull’uso del test HPV come test di screening primario.** Con successiva comunicazione l’ONS ha fatto proprio il contenuto del report HTA e lo ha trasmesso alle regioni su mandato del Ministero.

# Altri documenti di riferimento GISCi

- **Raccomandazioni sul test HPV come test di screening primario e rivisitazione del ruolo del Pap-test (2010)**
- **La citologia di triage nei programmi di screening con HPV test come test primario (2013)**
- **Le 100 domande sull'HPV (Giugno 2013)**

# Conclusioni: HTA report italiano

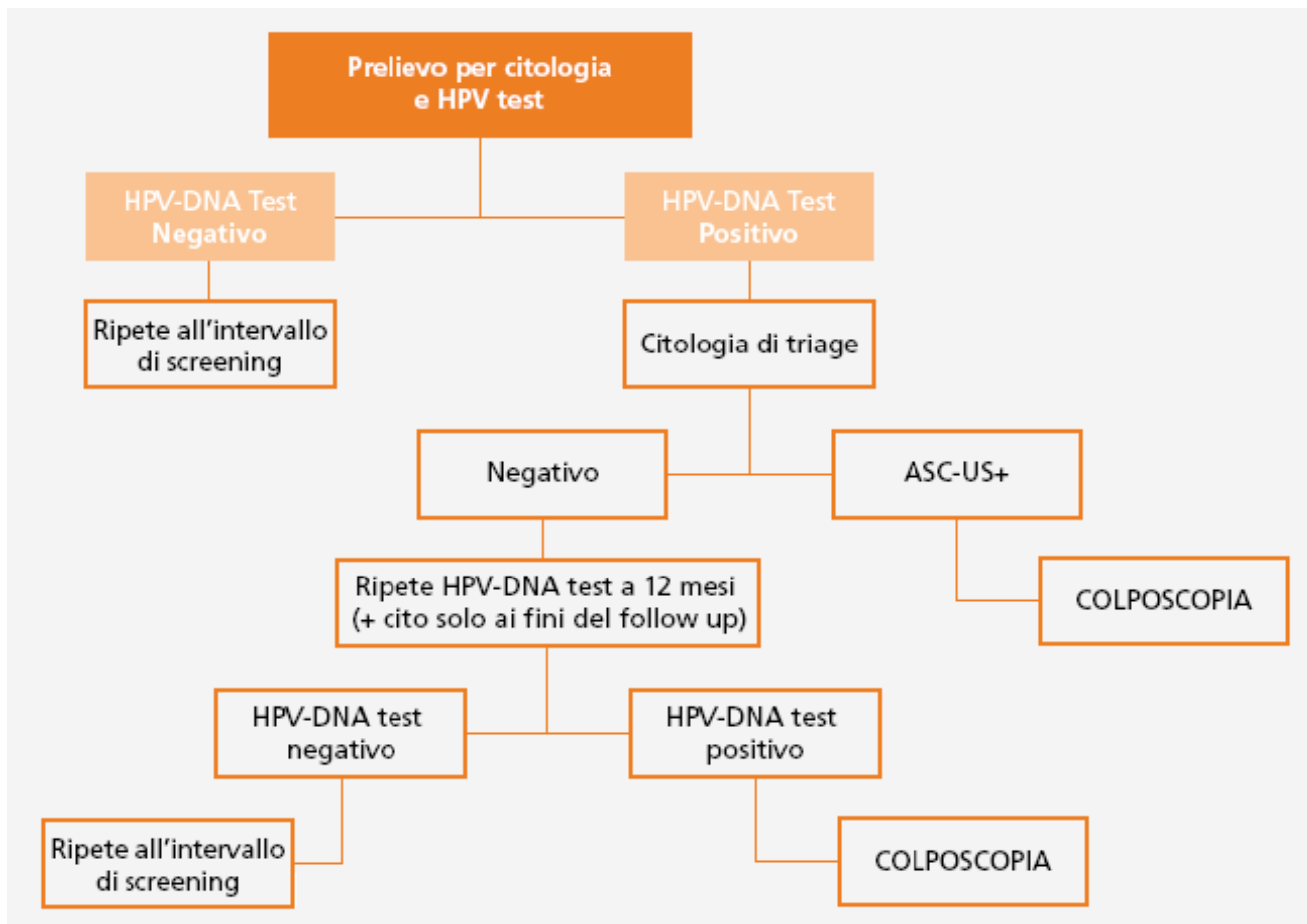
Esiste una chiara evidenza scientifica che uno screening con **test clinicamente validati** per il DNA di HPV oncogeni come test di screening primario e **con un protocollo appropriato**, è più efficace dello screening basato sulla citologia nel prevenire i tumori invasivi del collo dell'utero e si accompagna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

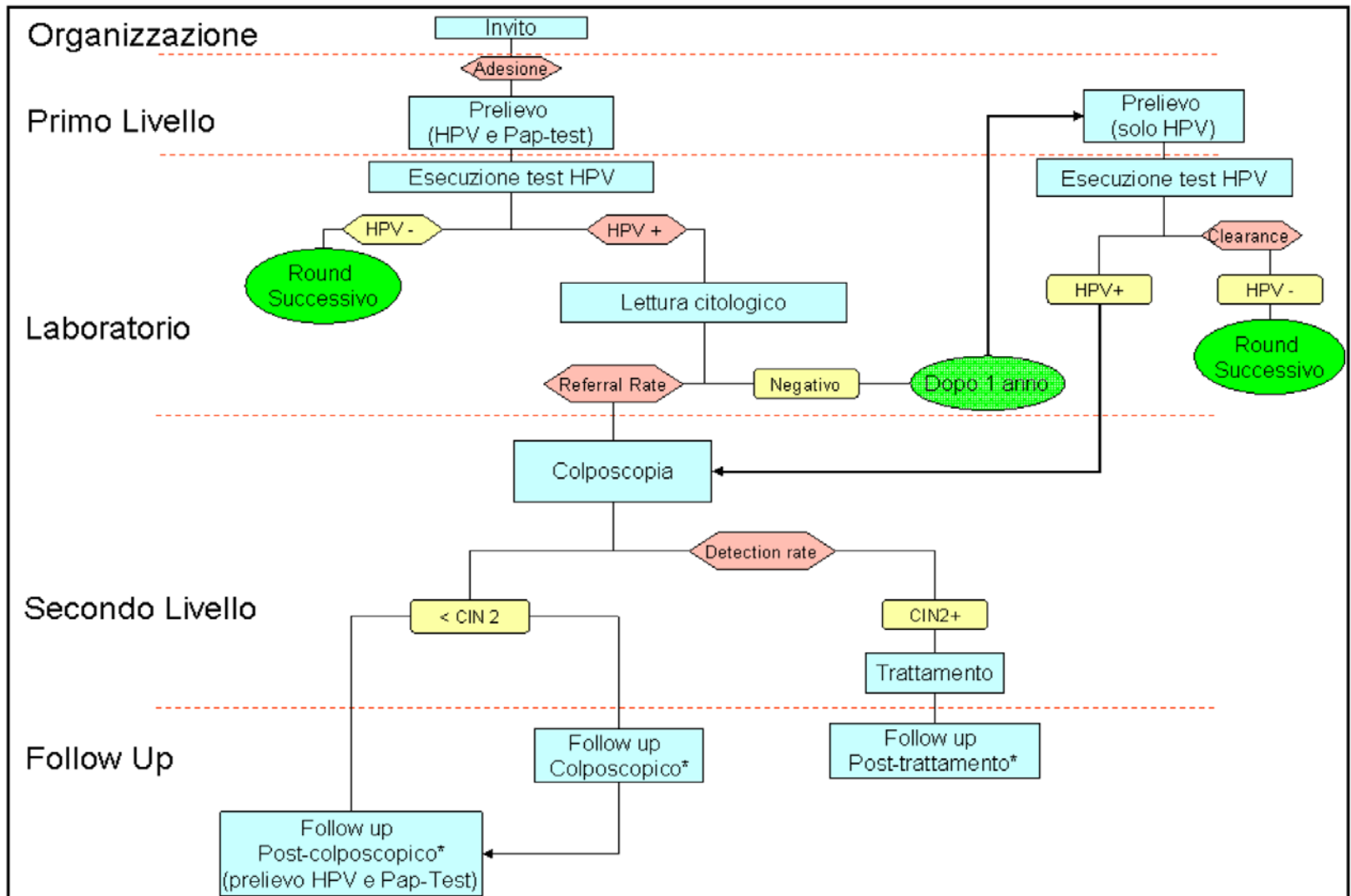
# Conclusioni: HTA report italiano

## Protocollo:

- No invio diretto in colposcopia, ma **trriage**. Il metodo attualmente raccomandabile è la **citologia**.
- Se la citologia è anormale invio in colposcopia. Se la citologia è negativa la donna viene invitata ad eseguire un nuovo test HPV a un anno. Se tale test è ancora positivo colposcopia, se è negativo nuovo round di screening.
- L'intervallo di screening dopo un test HPV primario negativo deve essere di **almeno 5 anni**.
- Lo screening basato sul test HPV non deve iniziare prima dei 30/35 anni di età.
- 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.
- Non esistono prove che il doppio test (citologia + HPV) sia più protettivo del solo test HPV (...). La strategia con doppio test determina un sostanziale incremento dell'invio in colposcopia e minore VPP. **Si raccomanda di non aggiungere la citologia in parallelo.**

**Figura 1. Flow chart del protocollo attualmente adottato nei progetti pilota in corso in Italia e raccomandato dal documento HTA.**





# The impact of organized population screening program for cervical cancer in ERR

- '95-'96 (first survey called "multiscopo" ISTAT: pap-test coverage in Emilia-Romagna Region >74%) invasive cancer incidence = 16.2/100.000
- 2006-07 (multiscopo ISTAT survey: pap-test coverage ERR = 88%) invasive cancer incidence = 8.2/100.000
- **Organized population screening had reduced uncovered female target population of about 50% and consequently had reduced invasive cancer incidence of about 50%.**



# Le modalità di avvio e sviluppo in Emilia-Romagna

- **La DGR 703 del 6/2013 (proroga del PRP)** definisce le azioni da realizzare al fine di affrontare il nuovo programma con una rete organizzativa e professionale adeguata
- Sulla base del documento HTA italiano e delle LL.GG. europee l'età d'inizio del programma di screening con HPV-DNA test a 30 (quindi **donne fra 30 e 64 anni**)
- **Prelievo unico** e fissazione **su mezzo liquido**
- L'intervallo di rescreening dopo test HPV negativo sarà di **5 anni.**
- Per la fascia di età dai **25 ai 29 anni** viene mantenuto il **Pap test ogni 3 anni.**
- La tempistica e la modalità di progressione della riconversione del programma cerca di bilanciare i carichi di lavoro nel passaggio da 3 a 5 anni d'intervallo.

# LO SCREENING PRIMARIO

## Donne fra i 30 ed i 64 anni

- HPV test (a 1pg/ml di cut-off) come Screening primario
- Citologia su mezzo liquido come triage se HPV test risulta positivo
- Colposcopia se entrambi i test risultano positivi (ASC-US + \*)
- Ripetizione solo HPV test a 12 mesi se citologia negativa e colposcopia in caso di nuova positività di HPV test
- Allungamento intervallo di Screening se HPV test risulta negativo a 5 anni

*\*??? Attenzione Pericolo!*

# LO SCREENING PRIMARIO

donne fra i 25 ed i 29 anni

- **Pap-test triennale su mezzo liquido (a regime) come Screening primario**
- **Triage HPV se ASC-US**
- **Colposcopia se entrambi positivi e da LSIL +**

**Tabella 1.** Passaggio dell'intervallo di screening da 3 a 5 anni: stime dati regionali

|                    | Fasce età | Tipo di test | Donne da invitare per anno |         |         |         |         |
|--------------------|-----------|--------------|----------------------------|---------|---------|---------|---------|
|                    |           |              | attuale                    | 1° anno | 2° anno | 3° anno | 4° anno |
| situazione attuale | 25-64     | Pap test     | 420.620                    |         |         |         |         |
| 1° anno            | 50-64     | HPV          |                            | 156.803 |         |         |         |
| round              | 30-49     | Pap test     |                            | 220.992 |         |         |         |
| transizione        | 25-29     | Pap test     |                            | 44.928  |         |         |         |
| 2° anno            | 46-64     | HPV          |                            |         | 211.378 |         |         |
| round              | 30-45     | Pap test     |                            |         | 168.061 |         |         |
| transizione        | 25-29     | Pap test     |                            |         | 45.500  |         |         |
| 3° anno            | 41-64     | HPV          |                            |         |         | 280.163 |         |
| round              | 30-40     | Pap test     |                            |         |         | 101.575 |         |
| transizione        | 25-29     | Pap test     |                            |         |         | 45.811  |         |
| 4° anno            | 30-64     | HPV          |                            |         |         |         | 247.339 |
|                    | 25-29     | Pap test     |                            |         |         |         | 46.542  |
|                    |           | Totale       | 420.620                    | 422.723 | 424.939 | 427.549 | 293.881 |

## Tabella 2. Carichi di lavoro

|                       | Anno solo<br>Pap test | Round di transizione<br>Pap test/HPV test |                |                | 1° Round di<br>solo HPV test<br>(media) | 2° Round di<br>solo HPV test<br>(media) |
|-----------------------|-----------------------|---|----------------|----------------|---|---|
|                       |                       | 1° anno                                   | 2° anno        | 3° anno        |   |   |
| <b>Carichi lavoro</b> | <b>attuale</b>        | <b>1° anno</b>                            | <b>2° anno</b> | <b>3° anno</b> | <b>4°-8° anno</b>                       | <b>8°-12° anno</b>                      |
| <b>Inviti</b>         | <b>577.680</b>        | <b>576.899</b>                            | <b>578.665</b> | <b>580.640</b> | <b>369.348</b>                          | <b>363.247</b>                          |
| <b>HPV</b>            |                       | <b>101.922</b>                            | <b>145.713</b> | <b>197.084</b> | <b>164.059</b>                          | <b>155.853</b>                          |
| <b>Pap test</b>       | <b>294.072</b>        | <b>196.012</b>                            | <b>164.649</b> | <b>127.190</b> | <b>54.572</b>                           | <b>50.731</b>                           |
| <b>colposcopie</b>    | <b>19.849</b>         | <b>18.365</b>                             | <b>15.611</b>  | <b>14.795</b>  | <b>8.928</b>                            | <b>7.070</b>                            |

## Emilia-Romagna

| Denominazione Centro e area geografica di riferimento          | Numerosità della popolazione bersaglio<br>30-64aa | Stima del numero di HPV a regime (compliance stimata del 60%) | Collocazione (Anatomia Patologica, Microbiologia, ...)   |
|--|---|---|--|
| Area vasta Nord (Piacenza, Parma, Reggio Emilia, Modena)       | 496.000   | (297.600)<br>59.400/anno<br>44%                               | Servizio di Citologia<br>Dipartimento di patologia<br>Az. Osp. S. Maria Nuova<br>Reggio Emilia per HPV e<br>Pap-test   |
| Area vasta Centro (Bologna, Ferrara, Imola)                    | 351.000   | (210.600)<br>42.120/anno<br>31%                               | Non ancora identificata  |
| AUSL unica di Romagna (Ex AUSL Ravenna, Forlì, Cesena, Rimini) | 287.000   | (172.200)<br>34.440/anno<br>25%                               | Laboratorio Analisi di<br>Pievesestina per HPV test,<br>Servizio di citologia<br>Anatomia patologica di<br>Cesena per citologia<br>(comunque collocata in<br>contiguità con il laboratorio<br>analisi) |

## Emilia-Romagna

| Denominazione Centro (collocazione geografica) | Numerosità della popolazione bersaglio<br>25-29aa | Stima del numero di Pap test annui a regime (compliance stimata 60%) | Collocazione (Anatomia Patologica, Microbiologia, ...)  |
|--|---|--|---|
| Area vasta Nord                                | 51.500  | (22.660)<br>7.534/anno<br>44%  | Servizio di Citologia<br>Dipartimento di patologia<br>Az. Osp. S. Maria Nuova<br>Reggio Emilia per HPV e<br>Pap-test  |
| Area vasta Centro                              | 32.700  | (19.620)<br>6.540/anno<br>21%  | Non ancora identificata   |
| AUSL unica di Romagna                          | 28.700  | (17.220)<br>5.740/anno<br>35%  | Laboratorio Analisi di<br>Pievesestina per HPV test,<br>Per Pap-test servizio di<br>citologia Anatomia<br>patologica P.O. di Cesena<br>(comunque trasferita a<br>Pievesestina e collocata in<br>contiguità con il<br>laboratorio analisi) |

# Conclusioni: HTA report italiano

## Aspetti organizzativi

Sia la lettura dei **test citologici** che l'esecuzione del **test HPV** richiedono, per motivi di **qualità** e di **costo**, la **centralizzazione** di queste attività. Questo requisito è particolarmente accentuato, in termini di costi, per ciò che riguarda l'esecuzione del test HPV. Si raccomanda pertanto l'esecuzione del 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** ed alla **riconversione** delle attività di lettura della **citologia**.



# Centri HUB di intervento per HPV test e Pap-test di triage

- **Area Vasta Nord:** Servizio di citologia,  
Dip. di Patologia, Az. Osp. S. Maria  
Maggiore Reggio Emilia
- **Area Vasta Centro:** ?
- **Azienda USL della Romagna:** Centro  
Servizi Pievesestina (Cesena)

# Acquisizione service e test

- **doppia gara regionale** d'acquisto HPV service complessivo (una per il mezzo liquido appena conclusa, una per l'acquisizione del service completo di imminente bando)
- **assegnazione** conclusiva definitiva probabilmente ad aprile/maggio del 2015

- **Protocollo diagnostico-terapeutico specifico** (revisione ed adattamento alla trasformazione del precedente del 2012 in corso): Gdl regionale

# Conclusioni: HTA report italiano

## Impatto sociale, etico e legale

La **comunicazione dell'esito** del test HPV alle donne, in particolare se **positive**, è un ulteriore punto cruciale per ridurre, oltre all'impatto emotivo, i possibili rischi sia che la donna ricorra a **modalità inappropriate di gestione** sia di **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.

# FORMAZIONE

- **Eventi regionali:**
  - Evento informativo/formativo generale regionale (Bologna RER)
  - Corso specifico per ostetriche e ginecologi (3 moduli: Reggio Emilia, Bologna e Rimini) a numero chiuso (30 operatori per sede)
  - specifico per cito-istologi: concordanza diagnostica su Pap-test preparati su mezzo liquido con vetrino virtuale in rete (Bologna)
  - Corsi operatori di front office dedicati (Rimini)
- **Segnalazione eventi nazionali** (p. es. Università La sapienza Roma, Antonella Pellegrini; ISPO Firenze)

# COMUNICAZIONE E RELAZIONE

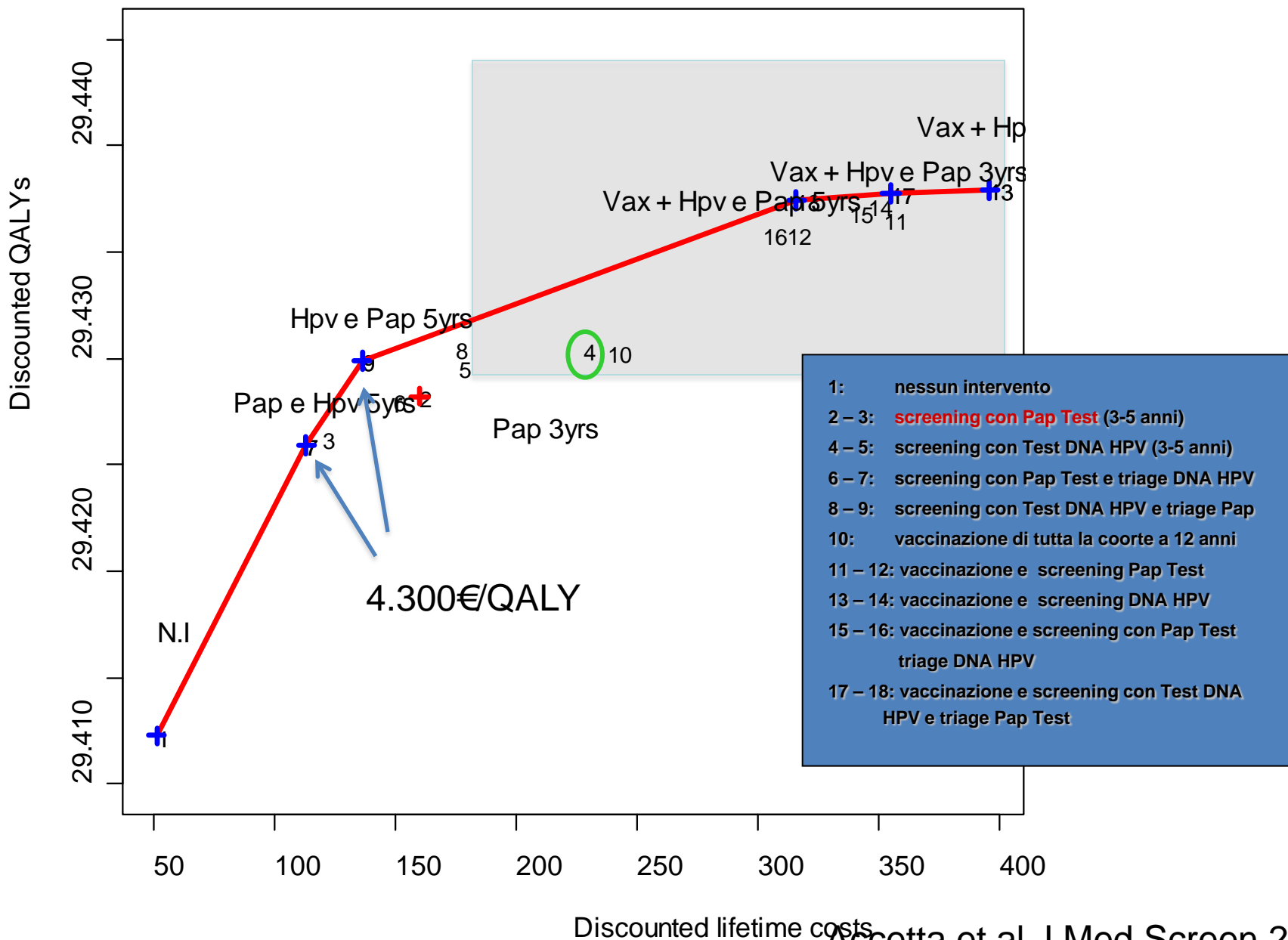
- **Materiale informativo**: modifica pieghevoli, opuscoli a 8 pagine e sito (separati dallo screening mammografico o insieme come ora?), testi sito screening RER
- **Campagna regionale informativa** (data da stabilire: Servizio Stampa RER, Servizio Sanità pubblica, Coordinamento regionale screening)

# Conclusioni: HTA report italiano

## Costo e valutazione economica:

Si stima che, nell'attuale situazione italiana **utilizzando il protocollo sopra descritto**, 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 è superiore.

# cost-effectiveness frontier





# Costo dello screening HPV e Pap-test: 6 euro per determinazione

| <b>Costo dello screening (trattamento incluso)</b> |                               |                              |
|--|-------------------------------|------------------------------|
|  | <b>HPV<br/>(costo Kit 6€)</b> | <b>Citologico</b>            |
| Costo primo round                                  | 46.31 €                       | 38.41 €                      |
| Costo round successivi                             | 40.66 €                       |                              |
| Costo totale dello screening (34-64 anni)          | 290.27 €<br>(intervalli 5aa)  | 422.55 €<br>(intervalli 3aa) |

**Tabella 3.** Totale costi complessivi del programma di screening cervicale dell'Emilia-Romagna nei diversi scenari di prezzo del test HPV inclusi i servizi connessi.

|                  | Anno solo Pap test | Round di transizione Pap test/HPV test |           |           | 1° Round di solo HPV test (media) | 2° Round di solo HPV test (media) |
|------------------|--------------------|--|-----------|-----------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| HPV test 14,57 € | 8.997.531          | 9.314.945                              | 9.477.673 | 9.845.059 | 6.584.387                         | 6.175.072                         |
| HPV test 13,00 € |                    | 9.154.927                              | 9.261.961 | 9.559.153 | 6.353.644                         | 5.950.987                         |
| HPV test 8,00 €  |                    | 8.645.316                              | 8.574.983 | 8.648.623 | 5.618.793                         | 5.237.343                         |
| HPV test 6,00 €  |                    | 7.061.854                              | 6.440.403 | 5.819.425 | 5.324.853                         | 4.951.885                         |

# **FLUSSO INFORMATIVO REGIONALE**

- tracciato record  
individuale**

# PREVISIONE DI INIZIO DI ATTIVITA'

**Primavera 2015** (condizionata dall'assegnazione finale del service HPV a gara e dall'allestimento e messa in opera dei services nelle tre sedi individuate)

# Gestire il cambiamento: lo spontaneo

- Ci potrà essere il rischio di uno screening doppio:
  - ginecologo: pap-test e screening HPV?
  - pap-test gratuito ogni 3 anni (con richiesta medica: legge finanziaria 2011 cosiddetta legge Veronesi)
- Costo basso del test favorisce test al di fuori del programma

# Mathematical cost-effectiveness analysis of simultaneous control strategies for HPV-induced disease burden

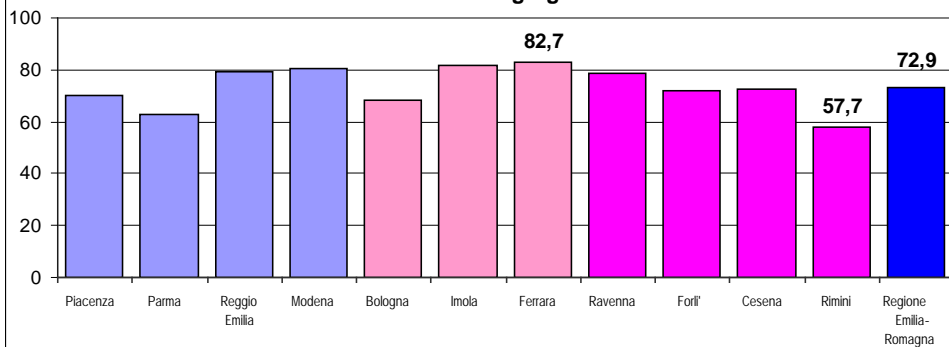
H.Salo, S.Vänskä, P.Nieminen & WORKGROUP, THL June 2011

| Policy scenario  | CIN1 cases | CIN2 cases | CIN3 AIS cases | CxCa cases | QALY loss | Cost million euro | Δ cost million euro | ICE euro /QALY gain |
|--|------------|------------|----------------|------------|-----------|-------------------|---------------------|---------------------|
| Organised throughout 30 to 60 (5y)   | 260        | 417        | 885            | 187        | 1507      | 14.4              | baseline            | baseline            |
| Organised throughout 25 to 60 (5y)   | 367        | 552        | 959            | 157        | 1367      | 15.8              | +1.4                | 10,000?             |
| Organised throughout 30 to 70 (5y)   | 278        | 445        | 946            | 155        | 1294      | 16.2              | +1.8                | 8,451               |
| Organised throughout<br>Cyto: 25-34 (5y)<br>HPV: 35 to 65 (5y)<br>+HPV Exit test at 70 | 459        | 675        | 1035           | 98         | 985       | 17.9              | +3.5                | 6,705               |
| Current organised and non-organised  | 621        | 775        | 901            | 137        | 1375      | 34.0              | +19.6               | 148,485             |

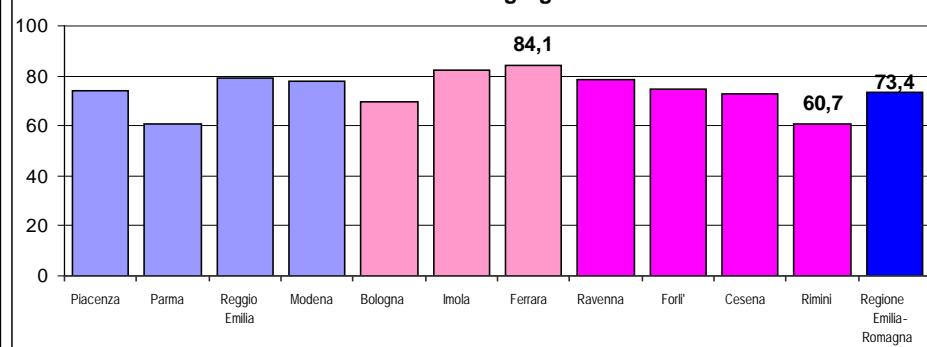
# Coperture vaccinali HPV distinte per AUSL

*Dati al 30 giugno 2013*

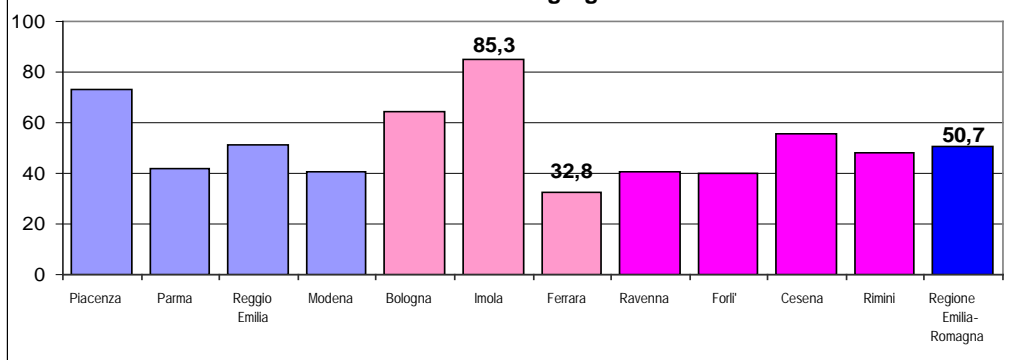
**Copertura vaccinale HPV (3 dosi) nella coorte di nascita 1999.**  
Dati al 30 giugno 2013



**Copertura vaccinale HPV (3 dosi) nella coorte di nascita 2000.**  
Dati al 30 giugno 2013



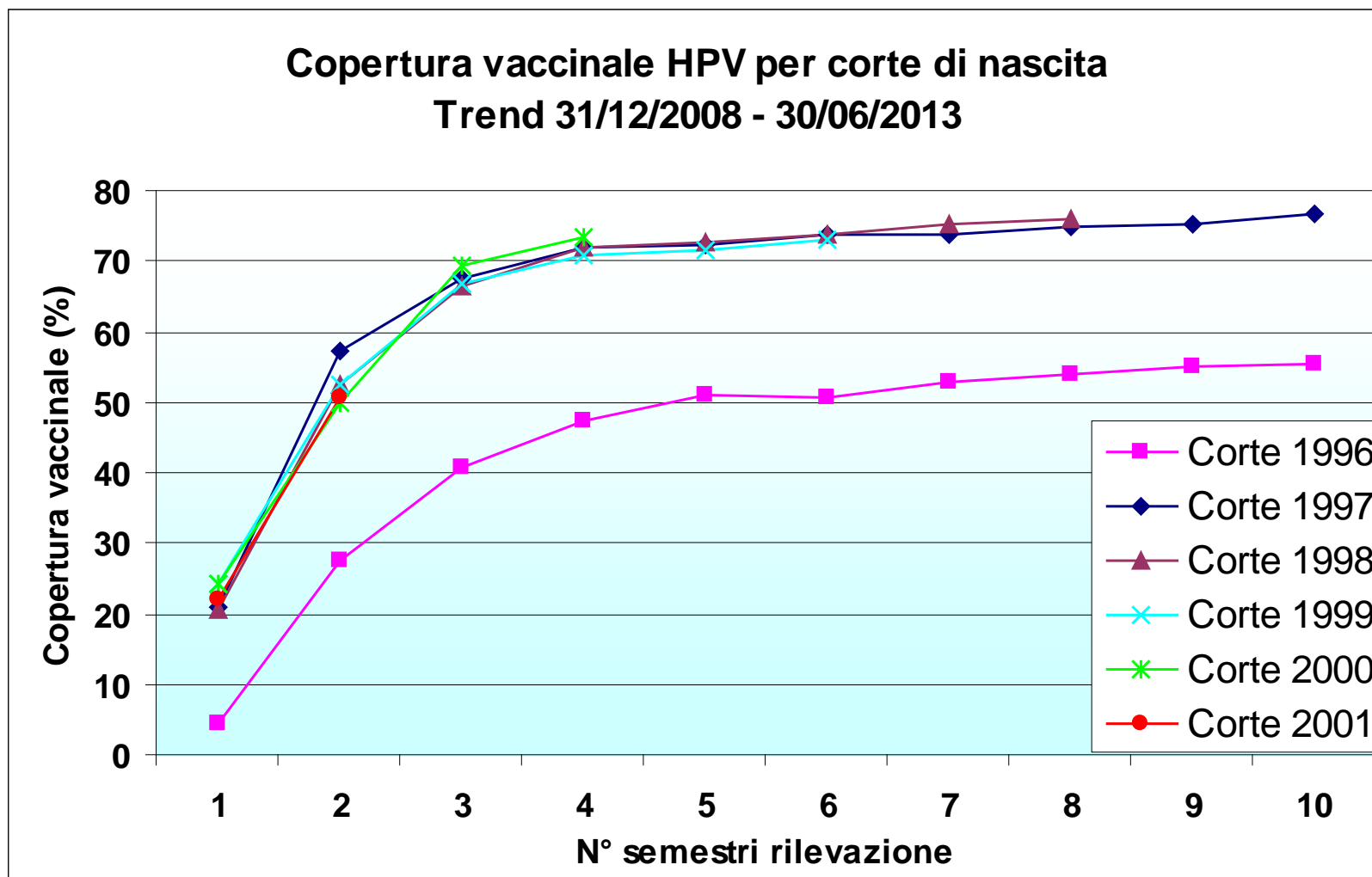
**Copertura vaccinale HPV (3 dosi) nella coorte di nascita 2001.**  
Dati al 30 giugno 2013



■ Area Nord 
 ■ Area Centro 
 ■ Area Romagna 
 ■ Media regionale

# Coperture vaccinali HPV nelle coorti di nascita 1996-2001

*Andamento temporale delle coperture contro l'HPV nelle corti dal 1996 al 2001; dati aggiornati al 30/06/2013.*





# Coperture vaccinali HPV nelle coorti di nascita 1990-1995

*Dati al 30 giugno 2013*

| <b>Coorte di nascita</b>  | <b>% vaccinate con almeno 1 dose</b> | <b>% vaccinate con almeno 2 dosi</b> | <b>% vaccinate con 3 dosi</b> |
|---------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------|
| 1995                      | 18,4%                                | 18,1%                                | 17,6%                         |
| 1994                      | 14,8%                                | 14,6%                                | 14,2%                         |
| 1993                      | 12,3%                                | 11,9%                                | 11,4%                         |
| 1992                      | 8,5%                                 | 8,3%                                 | 7,9%                          |
| 1991                      | 5,4%                                 | 5,3%                                 | 5,0%                          |
| 1990                      | 2,8%                                 | 2,8%                                 | 2,5%                          |
| <b>Totale 1990 - 1995</b> | <b>10,2%</b>                         | <b>10,0%</b>                         | <b>9,6%</b>                   |

**GISCI**

*Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma*

*Dedicato a Gioia Montanari e Stefano Ciatto*

## **CONVEGNO NAZIONALE 2014**

*Implementazione dei programmi con HPV primario:  
quadro normativo e LLGG, problemi organizzativi  
e livello di avanzamento nelle Regioni*

12 - 13 Giugno 2014

### **GIORNATA PRECONGRESSUALE**

Mercoledì 11 Giugno 2014

**Workshop GISCI  
interdisciplinare**

*Citologia, ginecologia e istologia  
delle lesioni ghiandolari*

**Workshop ONS**  
Osservatorio Nazionale  
Screening

*I compiti dell'ONS e del GISCI nel  
governo del cambiamento*

FIRENZE  
Oltrarno Meeting Center  
Convitto della Calza

**Grazie per  
l'attenzione**

# Emilia-Romagna

|                          | 2014.   | 2015.   | 2016.   | 2017.   | ..... | a regime       |
|--------------------------|---------|---------|---------|---------|-------|----------------|
| N° inviti a Pap test     | 420.600 | 265.000 | 214.000 | 148.000 |       | <b>54.000</b>  |
| N° Pap test di screening |         | 196.000 | 165.000 | 127.000 |       | <b>46.000</b>  |
| N° test HPV di triage    |         |         |         |         |       |                |
| N° inviti a test HPV     |         | 157.000 | 212.000 | 280.000 |       | <b>247.000</b> |
| N° test HPV di screening |         | 101.000 | 146.000 | 197.000 |       | <b>164.000</b> |
| N° Pap test di triage    |         | 6.100   | 8.700   | 11.800  |       | <b>9.000</b>   |
| N° colposcopie           |         | 18.300  | 15.600  | 14.800  |       | <b>9.000</b>   |