Autoprelievo: verso la definizione di un documento condiviso

Gessica Martello
Dipartimento di Prevenzione ULSS9 Scaligera di Verona

ai sensi dell'art. 3.3 sul Conflitto di Interessi, pag. 17 del Reg. Applicativo dell'Accordo Stato-Regione del 5 novembre 2009,
dichiara
che negli ultimi due anni NON ha avuto rapporti diretti di finanziamento con soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario

Verso un documento condiviso: quale struttura?

- Razionale
- Tipi di dispositivi
- Tipologia di distribuzione e raccolta dei kit
- Accuratezza clinica
- Efficacia su incremento di adesione
- Gradimento delle donne e comunicazione
- Costi e costo-efficacia

Razionale: perché l’autoprelievo?

Vantaggi per l’utente:

- Autonomia nell’eseguire la prestazione, nel giorno e orario preferito
- Rimozione dell’eventuale imbarazzo
- Minore percezione di dolore

Vantaggi per il programma:

- Miglioramento dell’estensione nei casi di carenza di prelevatori
- Possibile aumento della adesione, in particolare tra non aderenti

Tipi di dispositivi

I dispositivi per la raccolta dei campioni sono di 3 tipi fondamentali:

1. Brush (spazzolino)
2. Swab (tampone)
3. Lavage (lavaggio)

I dispositivi variano dal semplice spazzolino cervicale "a bastoncino" o tampone cervicale, a dispositivi più complicati costituiti da uno stantuffo 'applicatore' (dispositivo di inserimento) con un pennello, un tampone o un lavaggio del liquido all'interno.

International Journal of Women's Health

Dovepress
open access to scientific and medical research

Open Access Full Text Article

REVIEW

Cervical Cancer Screening Postpandemic: Self-Sampling Opportunities to Accelerate the Elimination of Cervical Cancer

Taja Lozar[1–3]
Rahul Nagvekar[4]
Charles Rohrer[5]
Racheal Shamiso Dube Mandishora[6,7]
Urska Ivanus[3,8,9]
Megan Burke Fitzpatrick[1,5]

[1]University of Wisconsin School of Medicine and Public Health, Madison, WI, USA; [2]University of Wisconsin Carbone Cancer Center, University of Wisconsin School of Medicine & Public Health,

Abstract: The persisting burden of cervical cancer in underserved populations and low-resource regions worldwide, worsened by the onset of the COVID-19 pandemic, requires proactive strategies and expanded screening options to maintain and improve screening coverage and its effects on incidence and mortality from cervical cancer. Self-sampling as a screening strategy has unique advantages from both a public health and individual patient perspective. Some of the barriers to screening can be mitigated by self-sampling, and resources can be better allocated to patients at the highest risk of developing cervical cancer. This review summarizes the implementation options for self-sampling and associated challenges, evidence in support of self-sampling, the available devices, and opportunities for expansion beyond human papillomavirus testing.

Keywords: self-sampling, self-collection, HPV testing, cervical cancer screening, COVID-19

TYPE OF DEVICE	LAVAGE	BRUSH	SWAB
APPEARANCE			
DESCRIPTION	The lavage-based device is pre-filled with sterile saline which is released into the vagina after insertion. The saline then flows back into the device, thus exfoliating cells from the cervix and vagina.	The brush is attached to a plastic applicator stick or stored inside a plastic applicator. The brush is inserted into the vagina, pushed out of the plastic applicator if needed and rotated to collect the cells, then removed and stored back into the plastic applicator or removed from the applicator stick to be stored in a separate container.	A swab device consists of a plastic applicator stick with a dry or flocked swab tip that a woman inserts into the vagina without touching the external genitalia and rotates before removal.
SENSITIVITY TO DETECT CIN2+/PCR assay[12]	0.95 (95%CI 0.87 to 1.04)	0.98 (95%CI 0.95 to 1.02)	0.98 (95%CI 0.93 to 1.03)

Tipologia di distribuzione e raccolta dei kit

Due principali approcci di distribuzione:

opt-out or mail-to-all: il dispositivo è inviato a tutte le donne, indipendentemente dalla volontà della donna

opt-in: il dispositivo viene inviato o ritirato dalla donna a seguito di una sua richiesta

Modalità di distribuzione/raccolta:

- Posta (a richiesta o a tutti, no raccolta)
- Porta-a-porta
- Centri sanitari
- Farmacie
- MMG

Accuratezza clinica: sensibilità/specificità

Metanalisi Arbyn M. et al. BMJ 2018;363:k4823

Sample	Test	Number of studies		Sensitivity, in % (95% CI)		Specificity, in % (95% CI)	
		CIN2+	CIN3+	CIN2+	CIN3+	CIN2+	CIN3+
Primary routine screening							
Self-sample	SA-based‡	14	8	77 (69-82)	77 (67-85)	84 (77-88)	87 (85-89)
	PCR‡	4	2	96 (89-99)	95 (91-98)†	79 (65-89)	86 (86-87)†
Clinician-sample	SA-based	14	8	93 (89-96)	96 (94-97)	86 (81-90)	90 (88-92)
	PCR	4	2	96 (91-98)†	96 (93-98)†	79 (60-90) †	88 (88-89)*
Testing of high-risk groups							
Self-sample	SA-based	2	0	84 (78-90)†	-	77 (76-79)†	-
	PCR	1	0	100 (83-1.00)*	-	61 (55-67)*	-
Clinician-sample	SA-based	2	0	93 (89-97)†	-	83 (81-84)†	-
	PCR	1	0	100 (83-1.00)*	-	64 (58-70)*	-
Follow-up of previous cervical abnormalities/Colposcopy clinic							
Self-sample	SA-based	7	4	79 (69-87)	81 (52-95)	51 (33-68)	39 (22-61)
	PCR	13	7	88 (84-91)	90 (81-95)	51 (42-59)	46(35-57)
Clinician-sample	SA-based	7	4	94 (86-98)	90 (76-96)*	64 (42-82)	44 (27-63)*
	PCR	13	7	90 (86-93)	96 (90-98)	48 (40-56)	43 (30-56)
Post treatment follow-up							
Self-sample	SA-based	1	0	55 (36-72)	-	64 (60-67)	-
Clinician sample	SA-based	1	0	85 (68-95)	-	73 (69-76)	-

† Separate random effect models used for pooling of binomial data, ignoring correlation between sensitivity and specificity. * No pooling since only 1 study.
‡SA-based: signal-amplification based hrHPV DNA tests (Hybrid Capture II or Cervista). PCR: hrHPV DNA testing with clinically validated polymerase chain reactic

PCR-based clinicamente validati per lo screening → accuratezza clinica sovrapponibile al prelievo da parte dell'operatore sanitario

IMPROVE Trial
Polman NJ et al. Lancet Oncol 2019; 20: 229-38

	Unadjusted data		Adjusted data*	
	n/N (% [95% CI])	Relative accuracy (95% CI)	% (95% CI)	Relative accuracy (95% CI)
CIN2 or worse				
Sensitivity				
Self-sampling	78/84 (92·9% [87·3-98·4])	0·96 (0·90-1·03)	93·1% (88·1-98·0)	0·97 (0·91-1·03)
Clinician-based sampling	106/110 (96·4% [92·9-99·9])		96·3% (93·0-99·7)	
Specificity				
Self-sampling	7074/7532 (93·9% [93·4-94·5])	1·00 (0·99-1·01)	94·0% (93·5-94·6)	1·00 (0·99-1·01)
Clinician-based sampling	5831/6190 (94·2% [93·6-94·8])		94·3% (93·7-94·9)	
Sensitivity (no under-screened)				
Self-sampling	72/78 (92·3% [86·4-98·2])	0·97 (0·89-1·04)	92·7% (87·4-98·1)	0·97 (0·90-1·04)
Clinician-based sampling	87/91 (95·6% [91·4-99·8])		95·4% (91·3-99·5)	
CIN3 or worse				
Sensitivity				
Self-sampling	39/41 (95·1% [88·5-100])	0·99 (0·91-1·08)	95·2% (89·1-100)	0·99 (0·92-1·07)
Clinician-based sampling	69/72 (95·8% [91·2-100])		95·8% (91·3-100)	
Specificity				
Self-sampling	7074/7570 (93·4% [92·9-94·0])	1·00 (0·99-1·01)	93·5% (93·0-94·1)	1·00 (0·99-1·01)
Clinician-based sampling	5831/6237 (93·5% [92·9-94·1])		93·5% (93·0-94·2)	
Sensitivity (no under-screened)				
Self-sampling	36/38 (94·7% [87·6-100])	1·00 (0·91-1·10)	95·0% (88·4-100)	1·00 (0·92-1·10)
Clinician-based sampling	54/57 (94·7% [88·9-100])		94·5% (88·8-100)	

CIN=cervical intraepithelial neoplasia. *Adjusted for HPV-positive women without histology or two times normal cytology.

Table 5: Clinical performance of self-sampling compared with clinician-based sampling

Efficacia sull’incremento di adesione

BMJ Global Health **Self-sampling for human papillomavirus (HPV) testing: a systematic review and meta-analysis**

Yeh PT, *et al. BMJ Global Health* 2019;**4**:e001351. doi:10.1136/bmjgh-2018-001351

- 34 articoli: 29 RCT e 4 Studi osservazionali
- 33 Studi su: popolazione non aderente (n.25), popolazioni target (n.4) e popolazione generale (n. 4)
- Stratificazione per modalità distribuzione kit, setting, condizioni sociodemografiche, supervisione in auto-prelievo

La meta-analisi ha rilevato una maggiore adesione all’autoprelievo rispetto al gruppo di controllo (RR: 2,13, IC 95% da 1,89 a 2,40), in particolare quando offerto con sistemi opt-out, cioè porta-a-porta (RR: 2,37 95% CI 1.12 to 5.03) o recapito postale (RR: 2,27 95% CI 1.89 to 2.71), meno con sistemi opt-in (su richiesta; RR: 1,28 95% CI 0.90 to 1.82)

Efficacia sull’incremento di adesione

Studio svedese (Lindstrom AK et al. Plos One 2018; 13(12):e0207714): 59,5% di adesione a eseguire autoprelievo, con recapito postale, da parte delle donne tra i 60 e 75 anni (campionamento casuale di 1500 donne)

Trial statunitense (Winer RL et al. JAMA Netw Open 2019): più della metà delle donne hanno aderito all’autoprelievo inviato a mezzo posta, anziché prenotare appuntamento (contesto di screening opportunistico)

Studio del **programma di screening olandese** (Aitken CA et al. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* EPI-22-0712): 6,8% delle donne ha optato per autoprelievo, offerto come alternativa, su richiesta, allo screening con prelievo da operatore sanitario; hanno optato per autoprelievo principalmente le donne della fascia 30-35 anni, **mai screenate**, monofamiglia

Recenti **esperienze italiane** hanno registrato **adesione variabile tra il 5 e il 14% tra le non aderenti** (Umbria, Bologna e Verona). Il progetto di Verona ha registrato il 31% di adesione corretta all’offerta di autoprelievo inviato direttamente alla popolazione generale

L’approccio porta-a-porta è stato analizzato in contesti con scarse risorse e in paesi in via di sviluppo, con buoni risultati in termini di adesione, soprattutto laddove il tasso di donne screenate è normalmente molto basso

Gradimento delle donne e comunicazione

- Generalmente le donne che partecipano agli studi sull'autoprelievo riferiscono un'esperienza positiva, con particolare riferimento alle non aderenti: più confortevole, meno imbarazzante, più comodo e meno doloroso del prelievo effettuato dall'operatore sanitario
- In alcuni studi emerge una maggiore fiducia nell'attendibilità e correttezza del prelievo fatto da un operatore, nonché la paura di ferirsi durante l'autoprelievo e l'impossibilità di confrontarsi con un operatore sanitario
- La strategia comunicativa sull'autoprelievo deve tener conto di questi aspetti, con istruzioni chiare per prevenire i sentimenti di insicurezza durante il prelievo, nonché su come interpretare un risultato positivo (il mancato rapporto diretto con un operatore sanitario può aumentare l'ansia del paziente e, di conseguenza, l'adozione di follow up non appropriati)

Preventive Medicine 125 (2019) 5–11

Contents lists available at ScienceDirect

Preventive Medicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ypmed

Experience with HPV self-sampling and clinician-based sampling in women attending routine cervical screening in the Netherlands

Nicole J. Polman[a,*], Yanne de Haan[a], Nienke J. Veldhuijzen[b], Daniëlle A.M. Heideman[a], Henrica C.W. de Vet[b], Chris J.L.M. Meijer[a], Leon F.A.G. Massuger[c], Folkert J. van Kemenade[d], Johannes Berkhof[b]

[a] Cancer Center Amsterdam, Department of Pathology, Amsterdam UMC, location Vrije Universiteit Amsterdam, Amsterdam, the Netherlands
[b] Department of Epidemiology and Biostatistics, Amsterdam UMC, location Vrije Universiteit Amsterdam, Amsterdam, the Netherlands
[c] Department of Obstetrics and Gynaecology, Radboud University Medical Center, Nijmegen, the Netherlands
[d] Department of Pathology, Erasmus University Medical Center, Rotterdam, the Netherlands

BMJ Global Health

HPV self-sampling for cervical cancer screening: a systematic review of values and preferences

Nishimura H, *et al. BMJ Global Health* 2021;6:e003743. doi:10.1136/b

RESEARCH ARTICLE Open Access

Age-related acceptability of vaginal self-sampling in cervical cancer screening at two university hospitals: a pilot cross-sectional study

Noely Paula Cristina Lorenzi[1*], Lara Termini[2], Adhemar Longatto Filho[3,4,5,6], Maricy Tacla[7], Lana Maria de Aguiar[7], Mariana Carmezim Beldi[7], Edson Santos Ferreira-Filho[7], Edmund Chada Baracat[7] and José Maria Soares-Júnior[7]

Costi e costo-efficacia

È generalmente riconosciuto che l'autoprelievo possa costituire una strategia costo-efficace

Il rapporto costo-efficacia dipende però da diversi fattori:

- Costo del materiale e della tipologia di distribuzione (opt-out VS opt-in)
- tipologia di popolazione a cui viene offerto (per esempio, storia di screening della popolazione (non aderenti VS aderenti)
- tasso di adesione, anche al percorso successivo all'HPV+

Preventive Medicine 132 (2020) 105953

Contents lists available at ScienceDirect

Preventive Medicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ypmed

Cost-effectiveness studies of HPV self-sampling: A systematic review

Colin Malone[a], Ruanne V. Barnabas[b], Diana S.M. Buist[c], Jasmin A. Tiro[d], Rachel L. Winer[a,c,*]

[a] Department of Epidemiology, University of Washington, Box 359933, 325 9th Ave, Seattle, WA 98104, USA
[b] Department of Global Health, University of Washington, Box 359931, 325 9th Ave, Seattle, WA 98104, USA
[c] Kaiser Permanente Washington Health Research Institute,1730 Minor Ave, Suite 1600, Seattle, WA 98101, USA
[d] Department of Clinical Sciences, University of Texas Southwestern Medical Center, 5323 Harry Hines Blvd, Dallas, TX 75390, USA

Il progetto Autoprelievo ULSS 9 di Verona

- Pensato in epoca pre-Covid per criticità legate all'estensione in un distretto dovute a carenza di prelevatori, finanziato dalla Regione Veneto e realizzato in collaborazione con UOC Screening e VIS di Azienda Zero
- Interrotto l'avvio per gestione emergenza, è ripartito nel 2021 con sostanziale rimodulazione per popolazione bersaglio (tutta la provincia) e modalità di riconsegna (quelle già in essere per screening SOF), come possibile modello per la ripartenza e per il recupero dei ritardi
- Rivolto a 10.000 donne in fascia d'età 30-64 anni in ordine di scadenza di richiamo e senza selezione in base all'adesione ai round precedenti
- Spedizione postale del kit a tutte le donne (approccio opt-out) con possibilità, in alternativa, di prenotare test in ambulatorio screening
- Restituzione in sedi locali (farmacie/distretti/ospedali)
- Protocollo identico allo screening con prelievo tradizionale: pap test di triage in caso di HPV+; ripetizione test in ambulatorio in caso di inadeguato

Principali risultato dell’esperienza veronese

- Donne invitate all’autoprelievo: n. 9.939 (61 test non spediti per problemi tecnici)

- Adesione corretta all’autoprelievo: 31,4%
- Adesione al progetto con prelievo in ambulatorio: 1,4%
- Adesione al recall della segreteria: 4,2%
- Adesione complessiva a invito screening: 37% (potenziale 45,4% con tutti i recall telefonici!)

- Inviti inesitati: 11,3% (*Inesitati 2019 ULSS 9: 3,5%)*
- Tasso di positività: *8% (Tasso positività su screenate HPV anno 2019 ULSS 9: 7,7%)*
- Tasso inadeguati*: 1,5% *(tasso inadeguati su screenate HPV anno 2019 ULSS 9: 0,2%)*

* alcune donne comunicato di aver restituito il campione aperto, ma senza averlo eseguito

- Per stimare l'effetto del progetto è stato selezionato un campione di controllo con caratteristiche simili al gruppo di donne invitato a eseguire autoprelievo (età, stato di nascita, mese di invito, storia di screening, residenza)
- Analisi basata su modello logistico
- I soggetti coinvolti nel progetto autoprelievo hanno avuto una probabilità significativamente inferiore di aderire rispetto al campione di controllo
- Più penalizzato è il gruppo dei soggetti agli esami successivi di screening (già aderenti)

Tabella 12. Stime degli odds ratio e intervalli di confidenza di Wald

Classe d'età	Stato di Nascita	Storia di Screening	Probabilità di aderire allo screening con autoprelievo rispetto allo screening tradizionale	Odds	Limiti di confidenza al 95%	
Fino i 50 anni	Non Italia	Primo invito	-49%	0,508	0,356	0,723
		Già aderenti	-78%	0,217	0,183	0,259
		Mai aderenti	-63%	0,367	0,304	0,443
	Italia	Primo invito	-37%	0,63	0,437	0,909
		Già aderenti	-73%	0,27	0,239	0,306
		Mai aderenti	-54%	0,456	0,392	0,53
Oltre i 50 anni	Non Italia	Primo invito	-32%	0,68	0,468	0,987
		Già aderenti	-71%	0,291	0,241	0,351
		Mai aderenti	-51%	0,491	0,397	0,608
	Italia	Primo invito	-16%	0,844	0,580	1,228
		Già aderenti	-64%	0,362	0,323	0,405
		Mai aderenti	-39%	0,61	0,521	0,715

(Analisi condotta da U.O.C. Screening e VIS Azienda Zero – Dott.ssa Elena Narne)

Modulo di gradimento del progetto autoprelievo

SEZIONE A. Risponda a questa sezione se ha deciso di aderire al programma di screening e ha fatto l'autoprelievo

1. Ha già eseguito in passato un test HPV o un Pap test nel programma di screening?

   ☐ SI ☐ No

2. Se sì, ritiene che l'autoprelievo sia per lei più pratico rispetto al prelievo fatto in ambulatorio?

   ☐ SI ☐ No

3. Su una scala da 1 a 5, come valuta complessivamente l'esperienza dell'autoprelievo per il test HPV?

(1=molto negativa)	1	2	3	4	5	(5=molto positiva)

SEZIONE B. Risponda a questa sezione se ha deciso di NON aderire al programma di screening e NON ha fatto l'autoprelievo

1. Per quale motivo ha scelto di non aderire allo screening con autoprelievo?

   ☐ Ho già eseguito un test recentemente (HPV test o Pap test)
   ☐ Non ritengo utile il programma di screening
   ☐ Penso di non essere capace di fare l'autoprelievo
   ☐ Sono stata sottoposta a intervento di isterectomia
   ☐ Altro (specificare_____)

2. Se fosse stata invitata a fare l'esame in ambulatorio, avrebbe aderito al programma di screening?

   ☐ SI ☐ No

2.312 questionari

di cui 302 esclusi dall'analisi per risposte discordanti o mancata compilazione:

93% (n. 1.869) compilati da donne aderenti all'autoprelievo (sezione A)

7% (n. 141) compilati da donne non aderenti all'autoprelievo (sezione B)

Risultati del questionario di gradimento – Sezione B

Donne che non hanno aderito all'autoprelievo, ma hanno comunque restituito il questionario (n. 141)

Motivo dichiarato della mancata adesione all'autoprelievo:

55% test recentemente (HPV test o Pap test)

23% pensa di non essere capace di fare l'autoprelievo

10% è stata sottoposta a intervento di isterectomia

6% non ritiene utile il programma di screening

5 % per altro motivo

1% non risponde

Avrebbe aderito allo screening se fosse stata invitata in ambulatorio:

SI 41% (in particolare le donne della fascia d'età 30-39 anni)

NO 23%

Non risponde 36%

Quali conclusioni possiamo trarre per ora?

- L'epidemia da COVID-19 ha rafforzato l'ipotesi che l'autoprelievo possa rispondere a nuovi bisogni (colmando anche «vecchi problemi»)
- Può sicuramente costituire una strategia per garantire estensione in situazione di scarsità di prelevatori o di risorse
- L'autoprelievo può non rappresentare la soluzione generale per tutti i gruppi di donne. Non può essere considerato un modello che sostituisce lo screening tradizionale per la popolazione in generale
- Può essere efficace per l'incremento dell'adesione, ma in contesti con programmi di screening organizzati e consolidati sembra opportuno introdurlo come alternativa che la donna può scegliere al posto dell'accesso in ambulatorio
- Approcci opt-out per lo screening routinario sono molto costosi, vanno eventualmente concentrati su popolazione poco/non aderente o *hard to reach*
- Triage mediante pap-test per accesso al secondo livello
- La logistica e l'organizzazione (distribuzione e consegna) deve essere ottimale non solo per le donne, ma anche per il programma di screening, e valutata in termini contesto-dipendente
- Auspicabile valutazione complessiva HTA

Insomma…

AUTOPRELEVA, MA RESPONSABILMENTE

GRAZIE DELL'ATTENZIONE!

gessica.martello@aulss9.veneto.it