

**Protocollo operativo per lo screening del tumore della cervice uterina  
con test HPV primario**

**Indice**

- Obiettivo
- Razionale
- Protocollo di screening con HPV primario
- Modalità di avvio del programma
- Cronoprogramma
- Valutazione dei costi della fase di transizione e del programma HPV a regime
  - Attività di screening e costi sorgenti e cessanti del programma di screening cervicale
  - Analisi costo-efficacia delle strategie di prevenzione del carcinoma cervicale
- Implicazioni organizzative, comunicative e di sistema informativo
  - Centralizzazione dell'esecuzione del Test HPV
  - Citologia di Triage e citologia di screening
  - Sistema Informativo
  - Adeguamento dei servizi di ASL per prelievo e gestione nuovo processo di screening.
- Coordinamento, gestione e organizzazione regionale del programma
- Formazione e Comunicazione
- Ricerche e studi da implementare

## **Obiettivo**

Definire le condizioni operative e organizzative per l'avvio del programma di screening cervicale con l'introduzione del test HPV come test primario per le donne di età  $\geq 35$  anni ed il mantenimento del pap test come test di screening primario nelle donne di età  $< 35$  anni.

## **Razionale**

La Regione Toscana con DG.R.T. n.18 3/02/98 N.18 e D.G.R.T. 11/01/99 N.24 ha emanato "Direttive alle Aziende USL in merito ai programmi di screening oncologico del collo dell'utero, della mammella, del colon-retto e del melanoma." In base ad esse, in tutto il territorio regionale le Aziende USL hanno attivato programmi di screening per il tumore della cervice uterina.

Le conoscenze tecnico scientifiche disponibili, frutto della stessa ricerca prodotta presso ISPO e che sono state riesaminate nel documento di HTA HPV nazionale, rendono opportuno procedere con l'avvio di un programma regionale di screening cervicale in cui il test HPV-hr è utilizzato come test primario nella fascia di età 35-64 anni, promuovendone l'offerta alla popolazione bersaglio attraverso un servizio di screening organizzato su base di popolazione. Si avvia così la progressiva sostituzione degli attuali protocolli di screening basati sull'offerta del Pap test come screening primario con il test HPV-hr. La ricerca di tipi di HPV a basso rischio oncogeno non ha attualmente applicazione nell'ambito dello screening per il cancro del collo dell'utero, e quindi in tutto il presente documento con il termine "test HPV" si intende il test per la ricerca dei tipi classificati come HPV oncogeni dalla IARC (16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59). Si evidenzia inoltre la necessità dell'adozione all'interno del programma di screening cervicale di protocolli che prevedano l'introduzione del test HPV-hr nel follow-up delle anomalie citologiche e delle donne trattate per lesioni precancerose.

Obiettivo quindi è l'avvio di un programma regionale rivolto a tutta la popolazione regionale interessata, al fine di garantire al programma stesso adeguata dimensione, una centralizzazione dell'esecuzione dei test di screening in una logica di appropriatezza, qualità e razionalizzazione dell'uso delle risorse e delle competenze professionali necessarie. L'avvio di tale programma con estensione all'intero territorio regionale per la sua copertura di popolazione, la sua organizzazione centralizzata e il sistema di sorveglianza epidemiologica rappresenta un prototipo a livello nazionale ed Europeo e potrà rappresentare un'esperienza di riferimento per altre Regioni Italiane che volessero procedere nell'avvio di programmi di screening per la prevenzione del cervico-carcinoma con HPV come test primario

La progressiva implementazione del programma di screening con HPV primario nell'intero territorio regionale, gestito e coordinato da ISPO, deve essere sostenuto da iniziative volte a promuovere azioni sinergiche ed integrate e ad evitare invece azioni non coordinate con il progetto regionale stesso.

## **Protocollo di screening per carcinoma della cervice uterina con HPV primario**

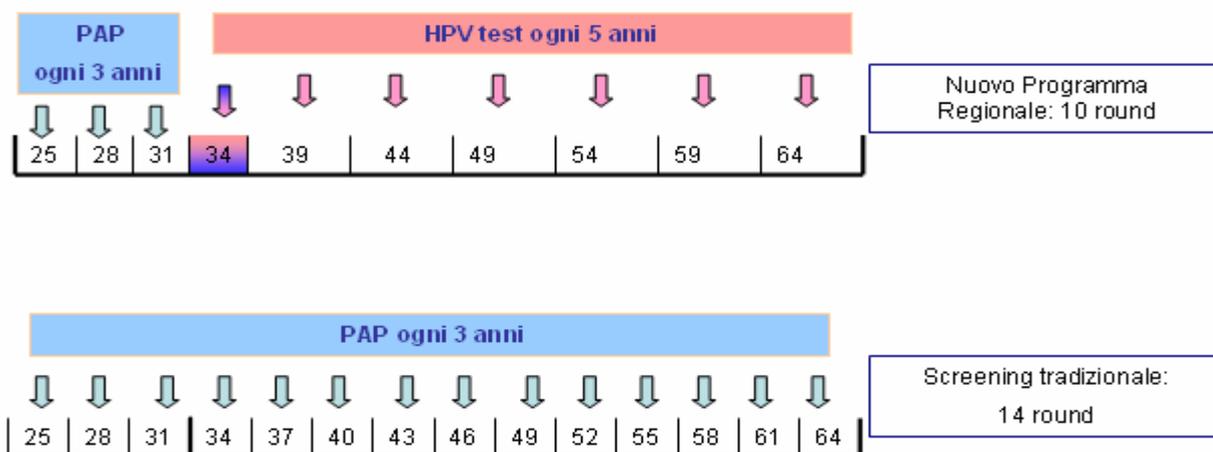
Il report di HTA HPV italiano, sulla base dell'evidenze scientifiche sulla storia naturale del virus, raccomanda di iniziare lo screening con HPV intorno ai 35 anni e utilizzare intervalli almeno quinquennali.

Su questa base il nuovo protocollo per il programma di screening cervicale regionale prevede:

- nella fascia di età **25-34**: **Pap test triennale** con il test HPV come test di triage nelle citologie ASC-US .
- nella fascia di età **35-64**: **test HPV ogni 5 anni** con il Pap test come test di triage nei soggetti HPV positivi
- per tutte le classi di età introduzione del test HPV nel follow-up delle alterazioni citologiche post – colposcopia negativa e delle lesione preneoplastiche di alto grado trattate

Le conoscenze sullo screening HPV sono tuttora in rapida evoluzione. È quindi plausibile che nel prossimo futuro le ricerche in corso e analisi pooled dei trial europei suggeriscano modifiche dei protocolli ottimali come l'età di inizio e gestione delle donne HPV positive. Ad esempio quando entreranno nel programma di screening le future coorti di donne sottoposte a vaccinazione anti HPV 16/18 le due strategie si esauriranno, rimanendo il solo test HPV come test di screening (vedi paragrafo costo-efficacia)

Nella fascia di età target dello screening cervicale, indicata nelle linee guida del Ministero della salute 25-64 anni, un programma che incorpora il test HPV come test di screening primario prevede quindi 3 round con Pap-Test nell'età 25-34 anni seguiti da 7 passaggi di screening con HPV nell'età 34-64 anni. Questo comporta che il nuovo protocollo di screening è in grado di garantire una adeguata protezione contro il carcinoma cervicale con 10 passaggi di screening per donna rispetto ai 14 rounds del programma con Pap test triennale.



Il protocollo dello screening con HPV primario, che prevede la lettura del Pap test per le sole donne HPV positive (test di triage), determina un numero di colposcopie indotte similare al numero di colposcopie indotte da un programma basato sul Pap test triennale.

Al contempo l'introduzione del test HPV nel protocollo di follow-up dello screening tradizionale consentirà una forte diminuzione del numero di colposcopie.

In questo documento sono definiti:

1. le condizioni operative e organizzative per la fase di avvio del progetto HPV screening primario per le donne di età  $\geq 35$  anni (gradualità dell'implementazione per classi di età e coinvolgimento progressivo delle ASL Toscane) rivolta a una progressiva sostituzione degli attuali protocolli di screening basati sull'offerta del Pap test come screening primario
2. il mantenimento dello screening cervicale mediante pap-test con intervallo triennale nelle donne nella fascia di età 25-34 anni, come suggerito dalle linee guida Europee (in pubblicazione) e dal rapporto HTA Italiano
3. la progettazione delle condizioni operative e organizzative per la conduzione a regime del progetto su tutto il territorio regionale
4. la valutazione delle migliori modalità organizzative per garantire la co-esistenza di un doppio percorso di screening a seconda della fascia di età (Pap test nella classe 25-34, HPV test nelle donne  $\geq 35$  anni)
5. la valutazione e l'adeguamento del programma in itinere per garantire l'appropriato inserimento nel programma di screening delle coorti delle vaccinate per HPV 16 e 18 a partire dall'entrata di esse nella fascia di età con HPV primario con modalità che verranno successivamente valutate
6. la stima dei costi sorgenti e cessanti relativi al nuovo programma di HPV primario nella fase di transizione e nella fase a regime del programma.

### **Modalità di avvio del programma HPV primario**

E' prevista una fase di transizione che prevede una progressiva implementazione della nuova modalità di screening. Il passaggio da un programma che prevede la ripetizione del test di screening ogni tre anni (Pap test) ad un programma che la prevede ogni 5 anni (HPV primario) determina un minore numero di donne da invitare ogni anno, una diminuzione progressiva del numero di Pap-test ed un aumento progressivo del numero dei test HPV .

La fase di transizione è disegnata in modo da consentire di modulare l'impatto organizzativo e di verificare e superare eventuali difficoltà e criticità organizzative. Infatti occorre considerare che l'attuale programma di screening prevede la ripetizione del Pap test ogni 3 anni e dal punto di vista etico le donne che hanno seguito questo protocollo devono essere necessariamente invitate dal programma ogni tre anni dopodiché avendo eseguito il test HPV potranno passare ad intervalli quinquennali.

La fase di transizione del nuovo programma inizia nel Dicembre 2012 con la progressiva entrata di tutte le ASL toscane. Il programma sarà a regime nell'arco di 4 anni coinvolgendo tutta la popolazione interessata residente nella Regione Toscana.

Da un punto di vista organizzativo nel corso dei 5 anni 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).

Il nuovo programma sarà implementato a partire dalle classi di età più anziane 55-64, per passare all'anno successivo alla fascia 45-64 e poi nel terzo anno alla fascia completa 35-64.

Questa scelta, che è in linea con l'orientamento che stanno prendendo altri paesi Europei, consente di implementare il programma alle altre classi di età con una modalità lineare e al contempo consente di partire con la fascia di età a minore impatto organizzativo (minor carico di

colposcopie e di citologie di triage). Inoltre siccome nei paesi industrializzati più della metà dei casi di carcinoma cervicale si individuano in donne che non aderiscono al programma di screening o vi aderiscono saltuariamente, si prevede a regime di continuare ad attivare procedure per aumentare la copertura nel programma con HPV-hr utilizzando ad esempio l'invio postale di un sistema di auto prelievo (self sampling) sul quale è possibile effettuare il test HPV, mentre non è utilizzabile per il Pap-test. Nella logica di consentire un aumento della partecipazione allo screening la fase di transizione prevede di conseguenza un quinto anno rivolto alla sollecitazione di donne che non hanno risposto nei tre anni precedenti, con l'ipotesi di aumentare la copertura sopra i 34 anni dell'6,5% .

Sulla base dei dati ISTAT 2011, in Regione Toscana la popolazione bersaglio nella fascia di età target 35-64 è di circa 837.000 donne. Considerando una partecipazione allo screening pari al 50% della popolazione invitata e un round di screening quinquennale, così come previsto con l'introduzione del test HPV come test di screening, il numero di donne screenate per anno sarà di circa 79.000 (Tabella 1) rispetto alle 132.000 donne/anno screenate attualmente con un round di screening triennale, come previsto dal programma tradizionale con Pap test

Sempre sulla base dei dati ISTAT 2011, in regione Toscana la popolazione bersaglio nella fascia di età 25-34, in cui verrà mantenuto il Pap test triennale, è di circa 257.000 donne considerando una partecipazione allo screening in questa fascia di circa il 50% il numero di Pap test stimati per round di screening è pari a circa 102.873 unità, cioè circa 36.200 Pap test /anno (tabella 1)

#### **Tabella 1**

#### **Esami di screening in Toscana per anno in base alla fasce di età (25-34 e 35-64 anni) con progetto HPV primario a regime**

<b>Tipologia Esami</b>	<b>N°</b>
N° inviti PAP (25-34 anni)	72.070
N° Inviti HPV (35-64 anni)	167.470
N° Pap test di screening (25-34 anni)	36.035
N° HPV di triage (25-34 anni)	360
N° HPV di screening (35-64 anni)	83.735
N° Pap Test di triage HPV (35-64 anni)	4.751
<b>Totale esami</b>	<b>124.856</b>

#### **Cronoprogramma del programma regionale: 'fase regionale di transizione' e 'a regime'**

Il progetto prevede dal dicembre 2012 l'avvio a partire dal programma della ASL 10 (gestito in convenzione da ISPO) e a partire dal gennaio 2013 l'implementazione in altre 3 aziende sanitarie

di altre Aree Vaste della Regione Toscana. Si prevede poi nel secondo semestre 2013 la progressiva implementazione del programma con il coinvolgimento di tutte le ASL toscane. Tale gradualità nella implementazione del nuovo test di screening si rende necessaria per favorire una fase transizione che permetta la ri-organizzazione delle singole aziende e delle attività legate alla centralizzazione e consenta inoltre un adeguamento da parte delle singole aziende dei servizi di prelievo cervicale e dei servizi di Anatomia Patologica e di Citologia che effettuavano la lettura dei Pap test di screening.

Sulla base delle stime presentate in Tabella 1, il numero dei Pap test diminuirà del 75% passando da 175.593 a circa 40.785 per anno (compresi i pap test di triage) con un aumento dei test HPV dagli attuali 2000 test annui a circa 84.000.

La definizione delle date di inizio del nuovo programma per ciascuna singola ASL verrà stabilita all'interno di un tavolo di programmazione che coinvolgerà i referenti regionali e aziendali dei programmi.

### **Valutazione dei costi della fase di transizione e del programma HPV a regime**

Il rapporto di Health Technology Assessment (HTA HPV) realizzato da un gruppo di lavoro Italiano e in corso di pubblicazione suggerisce che il test HPV permette di ridurre del 30% i costi organizzativi, in virtù di intervalli quinquennali anziché triennali, e del 20% i costi di prelievi ed attività di laboratorio, nonostante che, nei singoli passaggi di screening, le prestazioni siano più onerose.

Nel rapporto HTA-HPV il costo stimato per donna screenata con il test HPV per episodio di screening è maggiore di circa il 20%.

In generale comunque nel rapporto HTA-HPV la differenza di costo tra i due programmi (Pap test vs HPV test) evidenzia una diminuzione di costi in favore del programma con HPV del 25%, risparmio dovuto sostanzialmente all'intervallo quinquennale offerto alle donne esaminate con HPV primario nella fascia di età tra 35-64 anni.

Per lo screening con HPV primario è stato calcolato il costo del primo round di screening (indipendentemente dall'aver già effettuato precedenti screening con citologia).

Il costo dei round di screening con HPV successivi al primi sarà lievemente inferiore in quanto la proporzione di donne positive al test HPV è maggiore al primo round (il test HPV individua infezioni presenti anche da molto tempo) rispetto ai passaggi successivi (in cui il test individua le infezioni iniziate dopo il primo round e ancora persistenti). Anche il tasso di identificazione di lesioni di alto grado sarà maggiore al primo round con HPV rispetto e ai successivi, in quanto, al primo round, il test HPV individua lesioni già presenti ma non ancora individuabili con la citologia (anticipazione diagnostica). Queste lesioni non verranno quindi individuate ai passaggi di screening successivi.

### **Attività di screening e costi sorgenti e cessanti del programma di screening cervicale**

In questa prima valutazione dei costi sorgenti e cessanti del passaggio al Programma di screening cervicale con HPV primario sono valutati i costi relativi ai test e i costi relativi a

modifiche organizzative e di carico di lavoro conseguenti ai differenti protocolli utilizzati per il primo livello.

I costi sono basati da una analisi in logica activity-based effettuata da ISPO e poi riportati seguendo le modalità del Rapporto HTA-HPV. I primi quattro anni comportano un maggior costo mentre i due anni successivi, sempre della fase di transizione, mostrano una riduzione di spesa. Complessivamente quindi il totale dei costi 2012-2017 della intera fase di transizione che prevede la graduale sostituzione dell'attuale test di screening (pap-test 25-64 anni) con il test HPV (nella fascia 35-64 anni) è sostanzialmente identico nel periodo, considerando però che la strategia di arruolamento proposta per il 4° e 5° consente di aumentare la copertura della popolazione complessiva del round di circa il 6,5%.

Se viceversa nel 4° e 5° anno della fase di transizione non venissero adottate le strategie per aumentare la copertura, si avrebbe un risparmio consistente sui costi complessivi dell'intero round.

Sulla base di queste valutazioni, nella tabella 2 viene mostrato il costo differenziale tra un programma basato sul Pap test triennale e un programma basato su HPV ogni cinque anni, riferito al numero di test che saranno eseguiti in Regione Toscana nel 2018, anno nel quale il Programma di HPV primario è considerato 'a regime' (tabella 1)

**Tabella 2 Costo Annuale Screening Cervicale**

<b>Costi</b>	<b>Anno tipo a regime</b>
Pap test come test di screening primario	4.086.045 €
HPV test (34-64) e Pap test (25-34) come test di screening primario*	3.245.069 €
Differenza per anno HPV e Pap vs solo Pap	- 840.977 €

\* 1° round

La stima del costo del programma HPV primario è naturalmente fortemente condizionata dal costo dei reattivi per il test HPV e dalla razionalizzazione organizzativa. La possibilità di realizzare una gara regionale offre l'opportunità, visto il numero di HPV test effettuati di poter ottenere prezzi che sono attualmente solo raggiunti nelle gare nazionali del Nord Europa. È plausibile che la concorrenza dovuta all'introduzione di nuovi test validati e l'acquisto di grandi volumi conducano rapidamente a una diminuzione dei prezzi.

A questa preliminare valutazione sarà necessario che ne segua una più approfondita che analizzi in dettaglio le attività e i processi in modo da poter valutare i risparmi in termini di risorse di cui godranno le Aziende USL delegando la propria attività e al contempo invece le risorse che dovranno essere destinate ad ISPO in qualità di esecutore di tutti i test. Da questo tipo di analisi si potrà inoltre valutare l'opportunità di fissare il costo della prestazione (omnicomprensiva di tutte le

fasi il costo di ciascuna comunque evidenziabile singolarmente) per donna rispondente da inserire nel nomenclatore tariffario regionale.

### Analisi costo-efficacia delle strategie di prevenzione del carcinoma cervicale .

È stata effettuata e pubblicata un'analisi costo-efficacia sulle strategie di prevenzione del cancro cervicale in Italia (Accetta et al. 2010). Se ne riporta qui una sintesi.

#### *Strategie per le donne non vaccinate.*

Il rischio di ammalarsi di cancro alla cervice uterina (prevalenza vita) era pari a 1.38% in assenza di interventi, cioè senza vaccinazione e senza screening. La stessa quantità scendeva a 0.65% adottando lo screening con Pap test ogni tre anni. Sostituendo al Pap test ogni 3 anni il test HPV DNA il rischio di cancro si riduceva a 0.61% e non veniva modificato se al test HPV DNA si aggiungeva il triage citologico. Con test HPV e triage citologico ogni 5 anni, il rischio era quasi immutato (0.62%). Questa strategia aveva anche costi inferiori al Pap test ogni 3 anni, la strategia attualmente utilizzata in Italia, che è risultata dominata.

#### *Strategie per le donne vaccinate.*

Anche nelle ragazze vaccinate nell'età adolescenziale il test HPV rappresenta la migliore strategia per lo screening di queste coorti. Il prolungamento dell'intervallo di screening così come una possibile restrizione della fascia d'età di screening può essere accettabile per le donne vaccinate a 11 anni di età. Sono in corso valutazioni specifiche in questo senso attraverso una micro simulazione Montecarlo.

## **Implicazioni organizzative, comunicative e di sistema informativo**

### Centralizzazione dell'esecuzione del Test HPV

In base alle stime precedentemente fatte, il programma regionale HPV prevede a regime circa 84.000 test annuali per l'insieme della Regione ogni anno. Considerando una produttività mensile di circa 7500 test HPV si stima che un unico laboratorio di screening per HPV primario è in grado di sostenere l'intero carico di esami HPV richiesti dal programma a regime ogni anno, essendo fornito di idonea strumentazione.

La centralizzazione riduce il numero di laboratori presenti incrementando l'efficienza e la specializzazione, consente una elevata qualità nell'offerta del percorso di screening, una gestione programmata della fase di transizione da screening citologico a screening HPV, incrementa l'efficienza.

La centralizzazione presso il Laboratorio di Prevenzione Oncologica di ISPO delle attività di analisi connesse all'esecuzione di test HPV richiede la costituzione di una 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 una effettiva riduzione dei costi e importanti risparmi attraverso la gestione centralizzata di alcune fasi del processo.

La possibilità di effettuare una gara regionale per la fornitura del test HPV-hr è una condizione fondamentale per la razionalizzazione dei costi, per ottimizzare l'efficienza, la qualità del

processo e i tempi di risposta. Dovranno essere esclusivamente utilizzati test HPV-hr validati per un uso nell'ambito di screening secondo le indicazioni riportate nel report HTA italiano.

### Citologia di Triage e citologia di screening

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 5000 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 ad ulteriori approfondimenti diagnostici, evidenzia l'opportunità di una centralizzazione della citologia di triage presso ISPO, sin dalla fase di transizione .

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 prevedono centri di lettura con carichi di lavoro minimi compresi fra 15.000 e 25.000 Pap test ed un carico annuo per lettore di circa 7500 test .

### Sistema Informativo

ISPO garantirà un sistema informativo centralizzato via web che permetterà la gestione in collaborazione con il servizio di screening delle singole ASL delle diverse fasi del programma garantendo i necessari sistemi di autorizzazione, protezione dei dati e sicurezza. Ogni ASL dovrà garantire l'integrazione nel sistema informativo regionale al fine di permettere la gestione delle varie fasi dello screening, la registrazione dei dati e la produzione delle statistiche.

Le ASL dovranno quindi aderire alla struttura di sistema informativo proposto , valutando la migliore possibilità di integrazione possibile al fine di garantire gli obiettivi condivisi.

Nella fase di transizione ISPO garantirà la gestione del nuovo programma di screening, nelle more della nuova implementazione del sistema informativo, individuando soluzioni con le singole aziende, come ad esempio collegamenti interaziendali ad hoc.

### Adeguamento dei servizi di ASL per prelievo e gestione nuovo processo di screening.

Il trasferimento dei campioni dai programmi di screening ad ISPO deve essere organizzato a regime con un servizio dedicato o attraverso un corriere, in entrambi i casi garantendo il rispetto della normativa e la necessaria sicurezza nella protezione dei campioni, nella conservazione e nel rischio clinico connesso alle procedure. Procedure e modalità di raccolta saranno omogenee nel territorio regionale secondo una logistica da condividere con i referenti organizzativi aziendali e dovranno essere integrate e condivise con gli altri sistemi di trasporto di materiale biologico della Regione.

Questo ha lo scopo di razionalizzare al massimo l'arrivo dei campioni presso ISPO, l'esecuzione dei test HPV e la successiva selezione e lettura delle citologie di triage che permetta il rapido completamento degli esami previsti limitando sovrapposizioni di test con diversa data di

arrivo dallo stesso centro. Con queste modalità viene garantito un intervallo test referto inferiore ai 30 giorni considerati come termine ottimale per la gestione di un test di screening.

In questo contesto è importantissimo un arrivo costante dei test di screening, 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.

### **Coordinamento, gestione, finanziamento e organizzazione regionale del programma**

Il coordinamento, la gestione e l'organizzazione regionale del programma sono affidate ad ISPO dalla Legge Regionale 32/2012. Tali attività sono svolte attraverso le strutture di ISPO che si interfacciano con un gruppo di coordinamento dei responsabili individuati da ciascun Azienda USL.

L'attivazione del programma HPV nel 2013 in altre ASL della Toscana richiede la definizione di appositi accordi che saranno oggetto di un specifico atto regionale.

Le singole aziende provvedono alla fase di invito, di gestione delle agende del primo e del secondo livello, dei prelievi dei test HPV e Pap test, all'accettazione periferica dei test di screening e al trasporto dei campioni ad ISPO. ISPO provvede alla presa in carico dei campioni ai fini della loro pro cessazione, alla conservazione, alla esecuzione dei test HPV, alla lettura della citologia di triage (e della citologia di screening), alla refertazione, alla archiviazione dei vetrini citologici letti, alla trasmissione dei risultati del test di screening (HPV e/o Pap test) in base alle procedure che saranno condivise tra ISPO e ASL. Inoltre, tramite il Centro di Riferimento Regionale, ISPO collabora alla valutazione di qualità ed epidemiologica del programma di screening e promuove la definizione di nuovi protocolli all'interno del programma .

La centralizzazione dell'intero programma richiede una riorganizzazione della funzione di screening cervicale a livello di ASL, un aggiornamento dei sistemi informativi che debbono prevedere tracciabilità e specifiche procedure per la certificazione e refertazione del percorso di screening. E' inoltre necessario definire l'insieme delle procedure e autorizzazioni necessarie per garantire la protezione dei dati sensibili e la sicurezza in termini di rischio clinico, secondo le norme esistenti e con adeguata validazione delle procedure e controllo della qualità.

La centralizzazione degli inviti su ISPO per l'intera popolazione bersaglio si potrà realizzare secondo modalità da definirsi successivamente sulla base della disponibilità di una anagrafe assistiti regionale o attraverso l'esistenza di un applicativo informatico di screening presso ISPO che sia adottabile anche dalle altre Aziende USL o che comunque sia in grado di dialogare con gli applicativi informatici delle Aziende USL .

ISPO provvede inoltre ad istituire un Advisory Board con esperti di riferimento nazionale ed internazionale del settore.

### **Formazione e Comunicazione**

Ai fini della implementazione regionale del test HPV-hr è importante che sia realizzata una comunicazione istituzionale di sostegno al programma sia a livello regionale che a livello locale. E' necessario valutare con il Settore Comunicazione della Regione Toscana e con le Aziende USL tempi e modalità diversificate delle campagne di comunicazione a seconda delle fasi di implementazione del test e piu in generale rispetto al tema dell' infezione di HPV-hr persistente come fattore di rischio cancerogeno per la donna. Dovranno essere inoltre definite le modalità di

counselling per le donne HPV positive. Particolare importanza è necessaria nell'integrazione delle campagne comunicative di sostegno alla vaccinazione e a quelle dello screening.

### **Ricerche e studi da implementare**

L'avvio del programma di screening con HPV primario rappresenta una opportunità per sviluppare la conoscenza su diversi aspetti di ricerca tuttora aperti.

Innanzitutto è necessario prevedere che l'infrastruttura del sistema informativo predisposta venga disegnata in maniera da facilitare l'avvio di progetti prospettici e valutazioni osservazionali attraverso studi caso controllo e caso coorte anche con finalità di inserimento in specifici Progetti di Ricerca & Sviluppo.

Nel Piano Regionale Prevenzione è già previsto , e la sua fattibilità operativa è in corso da parte di un gruppo di lavoro multidisciplinare, un progetto di Linkage Regionale tra i dati individuali dei programmi di screening cervicale, il Registro Tumori della Regione Toscana, altri sistemi informativi su specifiche patologie HPV correlate e i Registri delle Donne sottoposte a vaccinazione anti HPV.

La costruzione di un sistema di repository per i campioni biologici residui delle donne rispondenti al programma di screening deve essere considerata una infrastruttura permanente che dovrebbe avviarsi in parallelo con l'avvio e lo svolgimento del programma di screening con HPV primario.

I progetti di Ricerca e sviluppo collegati al Programma HPV primario della Regione Toscana dovranno avere un finanziamento finalizzato rappresentando una rilevante opportunità di ricerca per il miglioramento del programma attraverso valutazioni epidemiologiche, di ricerca di marcatori molecolari e di Health Technology Assessment.