

supplemento 1 numero **3/4** anno 36 maggio agosto 2012

EPIDEMIOLOGIA & PREVENZIONE

Rivista dell'Associazione italiana di epidemiologia

e&po

CON IL CONTRIBUTO DI:

Guglielmo Ronco, Gabriele Accetta, Claudio Angeloni, Marc Arbyn, Luisa Barzon, Annibale Biggeri, Maria Calvia, Ettore Capoluongo, Francesca Carozzi, Carla Cogo, Massimo Confortini, Jack Cuzick, Antonio Federici, Antonio Frega, Bruno Ghiringhella, Anna Gillio Tos, Livia Giordano, Patrizia Maioli, Chris JLM Meijer, Carlo Naldoni, Franco Napoletano, Davide Perego, Vicki Rabino, Raffaella Ribaldone, Anna Sapino, Nereo Segnan, Mario Sideri, Peter JF Snijders, Carlo Sotis, Nicola Surico, Marco Zappa, Manuel Zorzi, Paolo Giorgi Rossi

agenas AGENZIA NAZIONALE PER I SERVIZI SANITARI REGIONALI

LAZIOSANITÀ AGENZIA DI SANITÀ PUBBLICA REGIONE LAZIO

OSSERVATORIO NAZIONALI F SCREENING

ICPO Centro di Riferimento per l'Epidemiologia e la Prevenzione Oncologica in Piemonte

HTA REPORT

HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT

RICERCA DEL DNA DI PAPPILLOMAVIRUS UMANO (HPV) COME TEST PRIMARIO PER LO SCREENING DEI PRECURSORI DEL CANCRO DEL COLLO UTERINO

HPV DNA BASED PRIMARY SCREENING FOR CERVICAL CANCER PRECURSORS

EDIZIONI **i**nferenze





EPIDEMIOLOGIA & PREVENZIONE

Rivista fondata da **Giulio A. Maccacaro**

Anno 36 (3) 2012

**Epidemiologia & Prevenzione
è indicizzata in Medline,
Science Citation Index Expanded,
Journal Citation Reports/Science Edition**

**Pubblicazione bimestrale Registrazione
del Tribunale di Milano**

n. 239/1977 Spedizione in AP - 45% - art. 2 comma 20b legge
662/96 - Milano.

**Iscrizione al Registro degli Operatori
di Comunicazione (ROC) n. 11747.**

Una copia: 13,50 euro.

Abbonamento annuo 2011: informazioni e condizioni sul sito
www.epiprev.it

Gestione abbonamenti: ufficio abbonamenti
tel. 02 48702283, fax 02 48706089.

I dati necessari per l'invio della rivista sono trattati elettronicamente e utilizzati dall'editore Inferenze scarl per la spedizione della presente pubblicazione e di altro materiale medico-scientifico. Ai sensi dell'art. 13 Legge 675/96 è possibile in qualsiasi momento e gratuitamente consultare, modificare e cancellare i dati, o semplicemente opporsi al loro utilizzo scrivendo a: Inferenze scarl, responsabile dati, via Ricciarelli 29, 20148 Milano.

Iva assolta dall'editore ai sensi dell'art. 74 lettera C del DPR 26/10/1972 n.633 e successive modificazioni e integrazioni nonché ai sensi del DM 29/12/1989. Non si rilasciano quindi fatture (art. 1 c. 5 DM 29/12/1989).

Testata associata

A.N.E.S.
ASSOCIAZIONE NAZIONALE
EDITORIA PERIODICA SPECIALIZZATA

Stampa

Arti grafiche Ancora srl - Milano



via Ricciarelli 29, 20148 Milano
segreteria@inferenze.it

Direttore scientifico
Eugenio Paci

Vicedirettore scientifico
Francesco Forastiere

Past director
Benedetto Terracini

Direttore responsabile
Maria Luisa Clementi

Segreteria scientifica
Liliana Cori

Redazione
Marco Crespi, Cinzia Tromba, Maria Cristina Porro

Segreteria di redazione
via Giusti 4, 21053 Castellanza (VA)
e-mail: epiprev@inferenze.it

Impaginazione
Stefano Montagnana

Comitato di direzione
Fabio Barbone, Annibale Biggeri, Dolores Catelan, Dario Consonni, Emanuele Crocetti, Marina Davoli, Paolo Giorgi Rossi, Chiara Marinacci, Andrea Ranzi, Lorenzo Richiardi, Antonia Stazi, Giuseppe Traversa.

Comitato editoriale
Carla Ancona, Nicoletta Bertozzi, Nicola Caranci, Giuseppe Costa, Valeria Fano, Rosa Gini, Roberto Gnani, Paola Michelozzi, Carlo Zocchetti (AIE); Franco Berrino, Annibale Biggeri, Pietro Comba, Gemma Gatta, Luigi Mara, Alberto Martinelli, Enzo Merler, Franco Merletti, Salvatore Panico, Silvano Piffer (Coop. *Epidemiologia & Prevenzione* Giulio A. Maccacaro); Fabio Barbone, Pier Alberto Bertazzi, Fabrizio Bianchi, Piero Borgia, Silvia Candela, Franco Carnevale, Ugo Fedeli, Stefano Ferretti, Alba Finarelli, Livia Giordano, Roberto Grilli, David Kriebel, Andrea Micheli, Roberta Pirastu, Renato Pizzuti, Walter Ricciardi, Roberto Romizi, Stefania Salmaso, Rodolfo Saracci, Salvatore Scondotto, Paolo Vineis, Marco Zappa (*membri invitati dalla Direzione Scientifica, non in rappresentanza della proprietà*).

Modalità di abbonamento
Pagamento con carta di credito (American Express, Carta Si, VISA, Eurocard, Master Card) telefonando allo 02-48702283 dal lunedì al venerdì dalle 9 alle 13 oppure utilizzando il servizio PayPal sul sito web della rivista www.epiprev.it Versamento su conto corrente postale n. 55195440 intestato a Inferenze scarl, via Ricciarelli n. 29, 20148 Milano (segnalare la causale del versamento). Accredito tramite c/c bancario presso: UGF BANCA Piazza Wager n. 8, 20145 Milano, IBAN: IT53P 03127 01600 00000003681 intestato all'impresa editoriale Inferenze scarl, via Ricciarelli n. 29, 20148 Milano.

Si ringrazia la Fondazione IRCCS Istituto nazionale dei tumori di Milano che ospita la Cooperativa.

© Inferenze scarl, Milano

HTA REPORT

HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT

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

HPV DNA based primary screening for cervical cancer precursors

Corrispondenza: Guglielmo Ronco

Centro di riferimento per l'epidemiologia e la prevenzione oncologica in Piemonte,
via San Francesco da Paola 31, 10123 – Torino; tel +390116333850

Questo Rapporto è stato realizzato con il finanziamento del Ministero della salute nell'ambito del progetto strategico "Strumenti e metodi per il governo dei processi di innovazione tecnologica, clinica ed organizzativa nel Servizio sanitario nazionale – Un sistema integrato di ricerca" (2008-2010).

Si riconosce il contributo finanziario dell'Unione europea alla preparazione del capitolo 2 mediante il *grant agreement* No. 2006322.

Autori/Authors

Gruppo di lavoro

Guglielmo Ronco¹ (coordinatore), Annibale Biggeri,² Massimo Confortini,³ Paolo Giorgi Rossi,⁴ Carlo Naldoni,⁵ Nereo Segnan,¹ Mario Sideri,⁶ Marco Zappa,³ Manuel Zorzi⁷

Hanno inoltre partecipato alla preparazione di questo Rapporto:

Maria Calvia¹ che ha effettuato la rilevazione dei costi e buona parte della valutazione economica riportate nel capitolo 3;

Gabriele Accetta³ che ha contribuito alla sezione 3.3 dedicata all'analisi costo-efficacia;

Livia Giordano¹ e Carla Cogo⁷ che hanno partecipato alla stesura del capitolo sull'impatto sociale, etico e legale (capitolo 5);

Francesca Carozzi³ e Anna Gillio Tos⁸ che hanno dato il loro apporto per la descrizione della tecnologia.

Le ricerche bibliografiche sono state condotte da Rita Banzi,¹ Silvia Minozzi¹ e Paola Armaroli.¹

Il capitolo 2 (Efficacia ed effetti indesiderati) è basato sulla prima versione del capitolo sullo screening primario con HPV preparato da Guglielmo Ronco,¹ Marc Arbyn,⁹ Chris JLM Meijer,¹⁰ Peter JF Snijders,¹⁰ Jack Cuzick¹¹ per un supplemento alle «European Guidelines on quality assurance in cervical cancer screening».

Comitato di consultazione

Antonio Federici,¹² Claudio Angeloni,¹³ Anna Sapino,¹⁴ Patrizia Maioli,¹⁵ Bruno Ghiringhello,¹⁶ Vicki Rabino,¹⁶ Raffaella Ribaldone,¹⁷ Nicola Surico,¹⁷ Antonio Frega,¹⁸ Luisa Barzon,¹⁹ Ettore Capoluongo,²⁰ Davide Perego,²¹ Franco Napoletano,²² Carlo Sotis²³

¹ CPO, Centro di riferimento per l'epidemiologia e la prevenzione oncologica in Piemonte

² Università di Firenze

³ ISPO, Istituto per lo studio e la prevenzione oncologica, Firenze

⁴ Laziosanità, ASP, Agenzia di sanità pubblica, Regione Lazio e Servizio interaziendale di epidemiologia, AUSL Reggio Emilia

⁵ Regione Emilia-Romagna

⁶ IEQ, Istituto europeo di oncologia, Milano

⁷ IOV, Istituto oncologico Veneto, Padova

⁸ CERMS, Centro ricerche di medicina sperimentale, Torino

⁹ Unit of cancer epidemiology, Scientific Institute of Public Health, Brussels, Belgium.

¹⁰ Department of pathology, VUMC, Amsterdam, the Netherlands.

¹¹ Queen Mary's school of medicine and dentistry and cancer research UK, London, UK.

¹² Ministero della salute

¹³ GISCI, Gruppo italiano screening del cervicocarcinoma

¹⁴ SIAPEC, Società italiana anatomia patologica e citopatologia diagnostica

¹⁵ SICI, Società italiana di citologia

¹⁶ SICPCV, Società italiana di colposcopia e patologia cervicovaginale

¹⁷ SIGO, Società italiana di ginecologia e ostetricia

¹⁸ AGUI, Associazione ginecologi universitari italiani

¹⁹ SIV, Società italiana di virologia

²⁰ SIBioC, Società italiana di biochimica clinica e biologia molecolare clinica

²¹ Centro studi Assobiomedica

²² Federazione europea delle associazioni di volontariato ospedaliero e sociosanitario

²³ Cattedra di diritto penale, Università di Macerata

Indice/Contents

PREFAZIONE/FOREWORD	5
----------------------------	----------

EXECUTIVE SUMMARY/EXECUTIVE SUMMARY	7
--	----------

CAPITOLO 1

INTRODUZIONE INTRODUCTION

1.1 Etiologia e storia naturale del carcinoma della cervice.....	12
1.2 Screening dei precursori del carcinoma della cervice.....	13
1.3 Epidemiologia del carcinoma della cervice, delle lesioni intraepiteliali e dell'infezione da HPV in Italia.....	14
1.4 Utilizzo del test per HPV nello screening del carcinoma cervicale.....	15
1.5 Descrizione della tecnologia.....	15
1.6 Contesto scopo e metodi del presente rapporto.....	17
1.6.1 Relazioni con il contesto nazionale e internazionale	
1.6.2 Scopo del rapporto	
1.6.3 Metodologia seguita nella costruzione del rapporto	
1.6.3.1 Individuazione dei partecipanti chiave nel processo di valutazione	
1.6.3.2 Revisione sistematica e sintesi della letteratura riguardo all'efficacia ed effetti indesiderati	
1.6.3.3 Produzione di un primo Rapporto	
1.6.3.4 Discussione e produzione del Rapporto finale	
Bibliografia	20

CAPITOLO 2

EFFICACIA ED EFFETTI INDESIDERATI EFFICACY AND UNDESIRE EFFECTS

2.1 Versione preliminare delle Linee guida europee Preliminary version of the European Guidelines	21
2.1.1 Introduction	
2.1.2 Cross-sectional accuracy	
2.1.2.1 Absolute cross-sectional accuracy of HPV testing	
2.1.2.2 Relative cross-sectional accuracy	
2.1.2.3 Relative accuracy of screening with HPV testing, cytology and the combination of both tests estimated from baseline results in randomised trials	
2.1.3 Longitudinal outcomes of RCTs	
2.1.3.1 Reduction in CIN3+ and cancer in second screening round	
2.1.3.2 Overdiagnosis of regressive lesions	
2.1.4 Minimal requirement for HPV tests usable in cervical cancer screening	
2.1.5 Screening policies with HPV-DNA-based screening	
2.1.5.1 Stand-alone vs. combined HPV DNA testing as primary screening test	
2.1.5.2 Screening interval for HPV DNA negative women	
2.1.5.3 Age of application of HPV DNA based screening	
2.1.5.3.1 Age of start	
2.1.5.3.2 Age to stop screening	
2.1.6 Triage of HPV DNA positive women	
2.1.6.1 Cytological triage	
2.1.6.2 Triaging for infection persistence only	
2.1.6.3 p16-INK4A immunostaining	
2.1.6.4 Viral load	
2.1.6.5 Testing for the mRNA of viral oncogenes	
2.1.6.7 HPV genotyping	
2.1.7 Post colposcopy follow-up of HPV DNA positive women	
References	34
2.2 Conclusioni	37
Bibliografia aggiuntiva	38

CAPITOLO 3

COSTO E VALUTAZIONE ECONOMICA
COST AND ECONOMIC ASSESSMENT

3.1 Metodi per la stima dei costi	39
3.1.1 Stima del costo delle singole operazioni	
3.1.2 Stima del costo complessivo dello screening	
3.1.2.1 Costo dello screening con citologia	
3.1.2.2 Costo dello screening con test HPV	
3.1.3 Analisi di sensibilità	
3.1.4 Costo dello screening per livello	
3.2 Risultati della stima dei costi	43
3.2.1 Costo delle singole operazioni.	
3.2.1.1 Organizzazione	
3.2.1.2 Prelievo	
3.2.1.3 Laboratorio	
3.2.1.4 Secondo livello	
3.2.2 Costo complessivo dello screening	
3.2.2.1 Costo dello screening con il test HPV	
3.2.2.2 Costo dello screening con citologia tradizionale	
3.2.2.3 Analisi comparata delle due modalità di screening	
3.2.2.4 Analisi di sensibilità	
3.2.3 Costo dello screening per livello organizzativo	
3.3 Analisi costo-efficacia delle strategie di prevenzione del carcinoma cervicale in Italia	54
3.3.1 Materiali e Metodi	
3.3.2 Risultati	
3.3.2.1 Strategie per le donne non vaccinate.	
3.3.2.2 Strategie per le donne vaccinate.	
3.3.2.3 Analisi di robustezza	
3.3.3 Discussione	
3.4 Discussione e conclusioni	55
3.5 Addendum. Stime aggiornate sulla base dell'evoluzione dei prezzi dei test	56
Bibliografia	57

CAPITOLO 4

ASPETTI ORGANIZZATIVI
ORGANISATIONAL ASPECTS

4.1 Introduzione	58
4.2 Metodologia	58
4.3 Risultati e discussione	59
4.3.1 Prelievo	
4.3.2 Interpretazione della citologia	
4.3.3 Esecuzione del test HPV	
4.3.4 Adeguatezza dei protocolli e rispetto degli stessi	
4.3.5 Informazione e comunicazione alle utenti	
Bibliografia	62

CAPITOLO 5

IMPATTO SOCIALE, ETICO E LEGALE
SOCIAL, ETHICAL AND LEGAL ISSUES

5.1 Introduzione	63
5.2 Scopo del capitolo	63
5.3 Metodologia	63
5.3.1 Inquadramento del problema e identificazione delle questioni di interesse	
5.3.2 Revisione sistematica	
5.3.2.1 La ricerca sistematica della letteratura	
5.3.2.2 Revisione e sintesi	
5.4 Risultati	64
5.4.1 Impatto sociale	
5.4.1.1 La comunicazione sul test HPV	
5.4.1.2 L'effetto sulla partecipazione, sulla copertura e sulle disuguaglianze nell'accesso	
5.4.1.3 La comunicazione dell'esito positivo e il rispetto dei protocolli	
5.4.1.4 Le relazioni con lo screening spontaneo	
5.4.1.5 Il ruolo dei dispositivi di autoprelievo	
5.4.2 Impatto etico e legale	
5.4.2.1 La comunicazione dell'esito e i suoi possibili impatti sulla vita di coppia	
5.4.2.2 Problematiche relative alla comunicazione dell'esito e diritto alla privacy	
5.4.3 Aspetti legali	
5.5 Conclusioni	69
Bibliografia	69

APPENDICE/APPENDIX	72
---------------------------------	-----------

Dibattito/Discussion

Prefazione/Foreword

Antonio Federici
Centro per il controllo e la prevenzione delle malattie
Ministero della salute



La conoscenza contribuisce a prendere decisioni più informate e quindi complessivamente a migliorare i risultati del sistema sanitario. Per tale motivo, la genesi della conoscenza è da considerare tra le funzioni principali di governo del sistema. La conoscenza (intelligenza) ha un significato più ampio e profondo della mera informazione, perché implica la capacità di identificare e interpretare gli elementi essenziali. Le informazioni che costituiscono i *core attribute* di questa funzione riguardano:

- le tendenze attuali e future in sanità e nella performance del sistema sanitario;
- i fattori di contesto e gli attori principali;
- le possibili politiche e strategie alternative basate sulle evidenze e sulle esperienze nazionali e internazionali;
- il livello di conoscenza e informazione degli interlocutori;
- il grado di conseguimento degli obiettivi del governo.¹

Questa conoscenza deve essere disponibile a tutti i livelli e a tutti gli attori del sistema sanitario. Nel caso dei programmi di screening essa riassume tutte le attività pertinenti alle evidenze epidemiologiche e ai sistemi informativi, nonché gli elementi di genesi e sintesi di nuove conoscenze.² I programmi di screening sono attuati in ragione del *burden* del cancro e delle evidenze di *efficacy* di questi tipi di intervento;^{3,4} ne consegue che il principale problema di “intelligenza” riguarda l’*effectiveness* (come *outcome*), la qualità degli interventi (come processo, *output* e *early outcome*) e la loro sostenibilità.

A tale riguardo, la strategia di governo centrale ha seguito due linee direttrici:

- lo sviluppo di un sistema informativo corrente che permetta un accurato processo di monitoraggio e valutazione;

- il finanziamento di studi di cosiddetta ricerca applicata e di valutazione, tra i quali quelli presentati in questo Rapporto.

In relazione all’attuazione del Piano nazionale della prevenzione (PNP), il Ministero ha prodotto una riflessione sul modello di *governance*, mettendo in pratica quello della *stewardship*,⁵ per l’attuazione delle cosiddette Azioni centrali del PNP.⁶ Si tratta di una serie di azioni direttamente sotto la responsabilità operativa del Ministero, che, però, riguardano aspetti cruciali delle *governance* del sistema sanitario e quindi coinvolgono anche le Regioni. Con queste ultime sono stati individuati aspetti della *governance* del sistema che meritavano un approccio prioritario (Azioni centrali prioritarie).⁶ Tale modello riguarda, ovviamente, anche i programmi di screening, che, anzi, ne costituiscono un’attuazione prototipale, uno studio di caso *sui generis*.⁷

In questo approccio strategico all’attuazione delle azioni centrali del PNP (secondo il modello della *stewardship*) ci sono due aspetti di particolare interesse riguardo alle valutazioni di HTA: la grande importanza data alla genesi della conoscenza e il suo ruolo strategico nella *governance*. A questo riguardo meritano una segnalazione due caratteristiche peculiari della valutazione di HTA:

- essa deriva dalla sintesi di diverse dimensioni di analisi dell’uso delle tecnologie; ciò la rende connaturata all’approccio di *governance* che è caratterizzato dalla consapevolezza del ruolo dei diversi *stakeholder*, portatori di obiettivi e culture diverse;
- per definizione le valutazioni di HTA sono funzionali al *decision-making*, innanzitutto a livello di governo (centrale e locale), ma anche poi a livello degli altri attori (specialisti e società civile).

In effetti, proprio questa linea di ragionamento ha portato a definire l'utilizzo futuro di questo rapporto di HTA.

All'interno delle azioni centrali prioritarie, infatti, ne sono state definite alcune funzionali a *garantire la realizzazione delle politiche fornendo strumenti per l'attuazione della programmazione*. Si tratta cioè di rendere disponibili una serie di strumenti da mettere al servizio dei livelli di governo, in particolare regionali. Fra queste la **Definizione di documenti tecnici di sintesi delle evidenze prioritariamente in ambito oncologico**, identificando l'ONS come attore di queste sintesi. E' in questo contesto che è stata avviata una valutazione delle evidenze disponibili al riguardo dello screening del cervicocarcinoma, in particolare per quanto attiene al ruolo del test HPV-DNA. Il lavoro di sintesi ed elaborazione delle evidenze esistenti fatto per la produzione di questo Rapporto HTA, fortemente sostenuto dal Ministero e dall'Agenas, si candida a essere il nucleo di base da cui attingere per attuare il mandato affidato all'ONS.

In definitiva, si concretizza una policy di trasferimento dei risultati del lavoro di HTA sul piano del sostegno alle decisioni basate sulle evidenze.



BIBLIOGRAFIA

1. Travis P, Egger D, Davies P, Mechbal A. Towards Better Stewardship: Concepts and Critical Issues. In: Murray CJL, Evans DB, eds. Health Systems Performance Assessment: Debates, Methods and Empiricism. Geneva: WHO, 2003:289-300.
2. Federici A. Piano nazionale screening: coordinamento dei programmi di prevenzione oncologica e delle attività di ricerca applicata in Istituto Superiore di Sanità. Workshop. Prevention of human papilloma virus infection in Italy. Rome, September 28, 2009. Proceedings. Edited by Cristina Giambi and Simona De Santis 2010, ii, 88 p. Rapporti ISTISAN 10/25 (in Italian)
3. Council of the European Union. Council conclusions on reducing the burden of cancer. 2876th Council meeting Employment, Social Policy, Health and Consumer Affairs. Luxembourg, 10 June 2008.
4. Raccomandazioni per la pianificazione e l'esecuzione degli screening di popolazione per la prevenzione del cancro della mammella, del cancro della cervice uterina e del cancro del colon retto. A cura dei Gruppi di lavoro nominati dai Decreti del Ministro della salute (3/11/2004 e 18/10/2005), in applicazione della L. 138/2004 (art. 2 bis), Dipartimento Generale delle Prevenzione, Ministero della Salute. http://www.ccm-network.it/screening/intro_legislazione
5. WHO. WHO European Ministerial Conference on Health Systems. In: Tallinn, Estonia: WHO Regional Office for Europe, 2008. Disponibile in: <http://www.euro.who.int/en/what-we-do/health-topics/Health-systems/medicines/publications2/pre-2009/tallinn-charter-health-systems-for-health-and-wealth-2008>.
6. Federici A, Filippetti G, Oleari F. National Preventive Plan: putting stewardship into practice. *Ital J Public Health* 2012;9(2):99-105.
7. Novinsky CM, Federici A. Stewardship and cancer screening programs in Italy. *Ital J Public Health* 2011;8(2):207-16.

Executive summary

HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT

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

OBIETTIVI DEL PROGETTO

L'introduzione del test HPV come test di screening primario impone un importante cambiamento rispetto al sistema di screening basato sulla citologia. Scopo del presente Rapporto è:

- definire le migliori politiche di screening che incorporano il test HPV come test primario;
- indicare le migliori condizioni di utilizzo sulla base di efficacia ed effetti indesiderati, confrontandole con lo screening citologico;
- valutare costo economico, fattibilità e impatto sull'organizzazione dei servizi specifici di queste politiche nella realtà italiana.

CONTENUTI DEL RAPPORTO

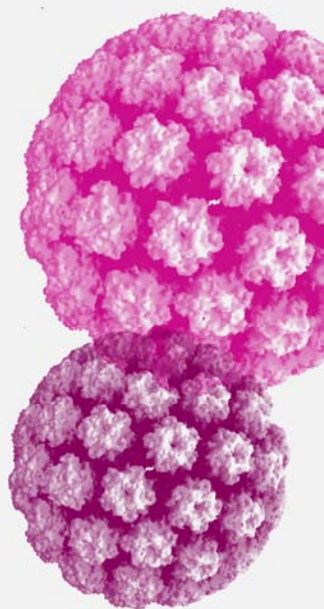
Il Rapporto contiene una sezione riguardante **efficacia ed effetti indesiderati** basata su una revisione sistematica della letteratura, condotta in stretto coordinamento con la preparazione di un supplemento alle *European Guidelines for quality assurance in cervical cancer screening*. Il testo qui presentato corrisponde a una versione preliminare delle Linee guida europee sullo screening primario con HPV.

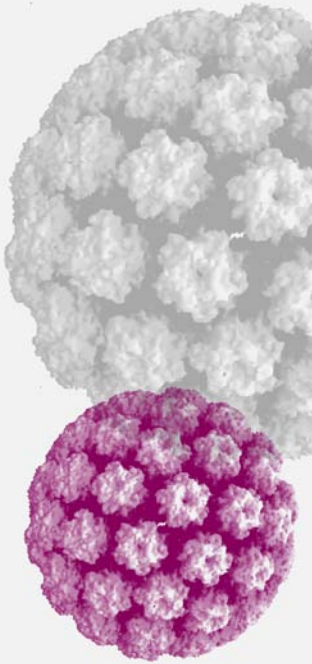
Le sezioni relative a **costi, impatto organizzativo e impatto sociale, etico e legale** sono basate su una revisione dei dati italiani disponibili (inclusi quelli non pubblicati, in particolare relativi ai progetti pilota in corso) e su un'analisi strutturata dell'impatto atteso applicando alla situazione italiana il protocollo qui proposto.

RISULTATI

EFFICACIA ED EFFETTI INDESIDERATI

Esiste una chiara evidenza scientifica che uno screening con test clinicamente validati per il DNA di HPV oncogeni come test di screening primari 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 a un aumento di effetti indesiderati che, qualora presente, risulta comunque limitato sia in termini di inutile invio ad approfondimenti diagnostici sia di sovradiagnosi e conseguente sovratrattamento di lesioni spontaneamente regressive.





ELEMENTI ESSENZIALI DI UN PROTOCOLLO APPROPRIATO

■ **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) 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.

■ **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.

■ **Lo screening basato sul test HPV non deve iniziare prima dei 30-35 anni**. 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 sovradiagnosi è plausibile anche tra 30 e 34 anni; al di sotto di questa età, si raccomanda lo screening citologico.

■ **I test per il DNA di HPV oncogeni utilizzati devono essere validati** quanto a sensibilità e specificità per lesioni di alto grado, secondo ciò che è riportato nelle Linee guida europee.

■ **Non esistono prove che il doppio test con citologia e HPV sia più protettivo** del solo test HPV come test primario, benché, rispetto al solo test HPV, esso comporti un incremento della sensibilità, peraltro non rilevante. Determina, invece, un sostanziale incremento dell'invio a colposcopia e minore valore predittivo positivo dello stesso. Per questo motivo, nel caso si utilizzi il test HPV come test primario, si raccomanda di non aggiungere la citologia in parallelo.

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.

ASPETTI ORGANIZZATIVI

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.

IMPATTO SOCIALE, ETICO E LEGALE

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.

RACCOMANDAZIONI

In conclusione, il requisito fondamentale per introdurre programmi di screening basati sul test HPV come test primario è la capacità di **garantire l'applicazione di protocolli di screening appropriati**. Protocolli di screening che non rispettino le indicazioni sopra formulate possono causare aumenti considerevoli degli effetti indesiderati e dei costi rispetto allo screening citologico e devono quindi essere evitati, a meno che siano inseriti in attività di studio in grado di fornire chiare indicazioni riguardanti l'efficacia e i costi umani ed economici. A tale scopo è essenziale una corretta **formazione e informazione** della componente sanitaria e della popolazione. In Italia, dove lo screening organizzato coesiste con un'ampia attività spontanea, le interazioni tra i due segmenti sono cruciali; occorre che le due attività interagiscano e si integrino per garantire la maggiore uniformità e omogeneità di intervento possibile, tramite integrazione degli archivi, un attento monitoraggio e un percorso di progressiva condivisione dei protocolli.

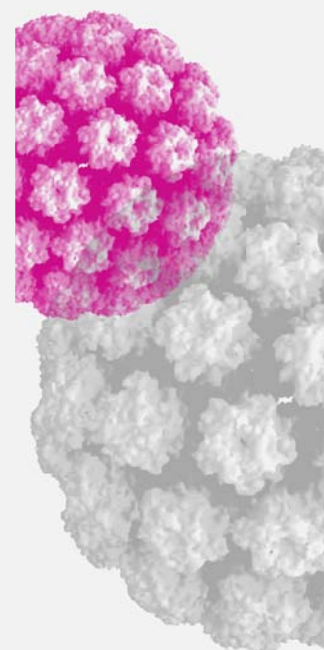
Per garantire la sicurezza del processo di transizione, si ritiene necessario che le attività di screening organizzato con HPV siano **strettamente monitorate** e che venga costituito un coordinamento nazionale all'interno dell'Osservatorio nazionale screening (ONS).

Le conoscenze sullo screening con HPV sono tuttora in rapida evoluzione. E' quindi plausibile che nei prossimi anni le ricerche in corso suggeriscano modifiche dei protocolli ottimali, in particolare di gestione delle donne HPV positive. Inoltre sono appena stati pubblicati lavori di validazione di nuovi test e altri sono attesi.

Al fine di chiarire gli aspetti tuttora incerti sui protocolli ottimali, si ritiene opportuno **sfruttare l'attività organizzata di screening per la generazione di prove scientifiche**. Protocolli differenti in termini di intervalli di screening, età di applicazione e di metodi di gestione delle donne HPV positive devono essere sperimentati nell'ambito di un progetto di implementazione controllata attraverso progetti multicentrici coordinati dall'ONS.

Si ritiene, infine, necessaria la creazione presso il Ministero della salute di un **gruppo di lavoro** che formuli e **aggiorni** tempestivamente le raccomandazioni per lo screening e l'elenco dei test da considerare validati.

Per il futuro sarà fondamentale stabilire raccomandazioni specifiche per la popolazione sottoposta al **vaccino** contro l'HPV in età adolescenziale, alla luce dei risultati ottenuti nelle prime coorti di donne vaccinate che arrivano allo screening.



HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT

HPV DNA based primary screening for cervical cancer precursors

OBJECTIVE OF THE PROJECT

The introduction of the HPV test as a primary screening test will cause important changes in the screening system based on cytology. The purposes of this report are:

- to define the best screening policies with HPV-based screening on the basis of the resulting efficacy and of undesired effects;
- comparing them to cytology-based screening;

- to identify their best conditions of application;
- to evaluate economic cost, feasibility and impact on the organisation of services of such policy in the Italian situation.

CONTENTS

This report contains a section on **efficacy and undesired effects** based on a systematic review of literature conducted in strict

coordination with the preparation of a supplement to the *European Guidelines for quality assurance in cervical cancer screening*. This chapter corresponds to a preliminary version of the chapter of the *European Guidelines* on primary screening with HPV. The sections on **costs, impact on organisation, and social, ethical and legal impact** reflect the Italian situation; they are based on a review of the available Italian data (includ-

ing unpublished data, mainly from on-going pilot projects) and on a structured analysis of what will result if the proposed protocol is applied to the Italian situation.

RESULTS

EFFICACY AND UNDESIRE EFFECTS

There is clear scientific evidence that a screening based on validated tests for the DNA of oncogenic HPV as primary test and applying an appropriate protocol is more effective than screening based on cytology in preventing invasive cancers of the uterine cervix. In addition, it entails a limited - if any - increase of the undesired effects both in terms of unneeded referral to diagnostic work-up and in terms of over-diagnosis and consequent overtreatment of spontaneously regressive lesions. The crucial elements of such protocol are the followings:

- **HPV-positive women are not to be directly referred to colposcopy**, but the use of **triage** systems is essential. The currently recommendable method is based on performing cytology in HPV positive women.
- If the result of this test is abnormal, the woman is immediately referred to colposcopy;
- if cytology is normal, the woman is invited to repeat a new HPV test after one year.
- In case such a test is still positive, the woman is referred to colposcopy;
- in case of negative result, the woman will be re-invited for a new screening round at the regular interval.

In organised population-based screening programmes **the interval** after a negative primary HPV test **should be at least 5 years**. There is evidence that the 5-year cumulative risk of high-grade CIN after a negative HPV test is lower than the 3-year risk after a normal cytology. On the other hand, the probability of unneeded colposcopies and treatments would plausibly be relevant with 3-year intervals after a negative HPV test.

HPV-based screening should not start before 30-35 years. There is evidence that below 30 years HPV-based screening leads to an increased overdiagnosis of CIN2 that would regress spontaneously, with consequent overtreatment. Some increase in overdiagnosis is plausible also between 30 and

34 years. Below such ages, cytological screening is the recommended test.

Only tests for the DNA of oncogenic HPV, validated according to the European guidelines as for sensitivity and specificity for high-grade lesions, should be applied.

There is no evidence that double testing with cytology and HPV is more protective than stand-alone HPV as primary test, although it entails a small and not relevant increase in sensitivity vs stand-alone HPV. On the contrary, there is evidence that double testing causes a substantial increase in referral to colposcopy and a decrease in its PPV. For this reason, if HPV is used as primary screening test, it is recommended not to add cytology in parallel.

COST AND ECONOMIC EVALUATION

It is estimated that, if the protocol described is applied, in the current Italian situation the overall costs of HPV-based screening are lower than those of conventional cytological screening applied at the current 3-year intervals, although the cost of each screening round is higher.

IMPACT ON ORGANISATION

For reasons of quality and cost, both the interpretation of cytology and HPV testing require a centralisation. This need is particularly strong, in terms of costs, for HPV test execution. It is therefore recommended to perform the HPV test in a limited number of reference laboratories of large size. This also makes monitoring and evaluating the spontaneous activity easier. HPV-based screening entails problems of organisation related to the need of triage, to complex protocols and to reconversion of the activities of cytological interpretation.

SOCIAL, ETHICAL AND LEGAL IMPACT

The communication of the result of the HPV test to women, particularly if positive, is a further crucial aspect in order to reduce not only the emotional impact, but also the possible risks that women are inappropriately managed or lost to follow-up. Great efforts must be put in the **education** of healthcare professionals, both directly involved in organised programmes or not, particularly private gynaecologists and general practitioners.

RECOMMENDATIONS

In conclusion, the crucial requirement to introduce HPV-based screening programmes is the capacity to **guarantee the application of appropriate screening protocols**.

If protocols do not respect the criteria described above they can cause relevant increase of undesired effects and costs compared to cytology-based screening. Therefore they should be avoided, except in studies able to provide clear evidence about human and economic costs. For this purpose, correct **education and information** both to healthcare professionals and to the population is needed. In the Italian situation, where organised screening and a relevant spontaneous activity coexist, their interaction is crucial. Actions directed to integrate them and to guarantee as more uniformity of interventions as possible are needed, in particular through the integration of registries and thorough monitoring and a progressive homogenization of protocols.

In order to grant the safety of transition, it is needed that the HPV-based organised screening activities are **strictly monitored** and that the National Centre for Screening Monitoring (ONS) ensures coordination.

Knowledge about HPV based screening is still rapidly evolving. It is possible that currently on-going researches suggest changes to the optimal protocols in the next few years, particularly as for the management of HPV positive women. In addition, studies on the validation of new assays were recently published and others are expected. It is suggested to **exploit the organised screening activity to produce scientific evidence**, in order to clarify the still uncertain aspects of optimal protocols. Different protocols in terms of screening intervals, age of application and management of HPV positive women should be studied in the frame of controlled implementation, through multicentre projects coordinated by ONS. Finally, it is suggested the creation of a **National working group** to promptly **update** the recommendations for screening and the list of assays to be considered as validated. On the bases of the results obtained in the first **vaccinated** cohorts reaching the screening age, for the future, it will be crucial to deliver specific recommendations to the population vaccinated against HPV during adolescence.

RAPPORTO HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT

eip

Capitolo 1

Introduzione

Introduction

Questa sezione introduttiva non è basata su una revisione sistematica della letteratura.

1.1

EZIOLOGIA E STORIA NATURALE DEL CARCINOMA DELLA CERVICE

I papillomavirus umani (HPV) sono considerati causa necessaria del carcinoma della cervice uterina. Nell'aprile del 2009, l'Agenzia internazionale per la ricerca sul cancro (Bouvard 2009) ha confermato l'evidenza oncogena per 12 tipi di HPV (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59), che vengono pertanto indicati come tipi ad alto rischio (hr-HPV). Rispetto alla precedente classificazione, HPV-68 non rientra più in questa categoria, in quanto è stato classificato come «probabile cancerogeno per l'uomo» (gruppo 2A) a causa delle limitate evidenze epidemiologiche disponibili. Altri tipi di HPV filogeneticamente correlati ai precedenti ma con poche evidenze nell'uomo (HPV-26, 53, 66, 67, 70, 73, 82) sono stati classificati come «possibili carcinogeni» (gruppo 2B). A livello mondiale il 50% circa dei carcinomi cervicali sono attribuiti al tipo 16 e il 20% circa al tipo 18, con scarse variazioni geografiche.

I carcinomi cervicali invasivi sono preceduti da lesioni intraepiteliali asintomatiche. La classificazione istologica più utilizzata è quella CIN (*Cervical Intraepithelial Neoplasia*) che include CIN1, CIN2, CIN3. Questi ultimi corrispondono a lesioni che interessano rispettivamente fino a 1/3, 2/3 e 3/3 dello spessore dell'epitelio.

La **figura 1.1** presenta un modello recente della storia naturale del cancro cervicale.

In particolare (Schiffman et al. 2007):

- L'infezione da HPV è frequente. Nei Paesi industrializzati il picco di prevalenza coincide con l'inizio dell'attività sessuale e diminuisce all'aumentare dell'età (Franceschi et al. 2006). L'infezione da tipi oncogeni di papillomavirus regredisce spontaneamente nella maggioranza dei casi. Il tasso di *clearance* è circa il 60% nel corso del primo anno e si riduce all'aumentare del tempo dall'infezione.

- L'infezione può progredire a lesione intraepiteliale. Le CIN3 sono considerate certamente lesioni precancerose. Le CIN1 sono considerate alterazioni benigne che rappresentano l'espressione morfologica della fase proliferativa dell'infezione da HPV oncogeni o non oncogeni, che compaiono a intervallo breve dall'infezione (mesi) e nella grande maggioranza dei casi regrediscono spontaneamente. La diagnosi di CIN2 è scarsamente riproducibile (Dalla Palma 2009) e anche il suo significato biologico non è ben determinato. Le CIN2 sono considerate da molti una mescolanza di lesioni benigne e precancerose. Certamente la persistenza dell'infezione da HPV è necessaria per lo sviluppo e il mantenimento delle CIN. I risultati degli studi relativi all'intervallo tra infezione e sviluppo di CIN2 e CIN3 sono condizionati dalla frequenza e dai metodi utilizzati per individuarle. I dati più recenti suggeriscono un intervallo relativamente breve (alcuni anni).

- Una parte delle lesioni precancerose progredisce a tumori



Figura 1.1. Fasi principali del processo di carcinogenesi cervicale.

Figure 1.1. Principal phases of the cervical carcinogenesis process.

Fonte: Schiffman M et al. J Natl Cancer Inst Monogr 2003, modif.

invasivi. Certamente la persistenza dell'infezione è necessaria per la progressione. Le stime relative a frequenza e tempi di progressione e regressione spontanea sono rese difficili, oltre che dai problemi di diagnosi delle CIN indicati sopra, dal fatto che di regola le CIN2 e CIN3 vengono trattate quando individuate. Dati pubblicati recentemente riguardo a una coorte di donne neozelandesi con CIN3 non trattate (Mc Credie et al. 2008) indicano che circa 1/3 delle stesse è progredito a Ca invasivo in 30 anni. Peraltro le lesioni considerate erano plausibilmente di dimensioni maggiori di quelle individuate con le procedure attuali di screening e soprattutto con screening basato sul test HPV. Il fatto che nei Paesi industrializzati il picco di prevalenza di infezione coincida con il periodo di inizio dell'attività sessuale, mentre in assenza di screening il picco di incidenza dei tumori cervicali è intorno ai 50 anni, indica che il tempo medio complessivo tra infezione e comparsa di un tumore sintomatico è mediamente molto lungo.

1.2

SCREENING DEI PRECURSORI DEL CARCINOMA DELLA CERVICE

Lo screening cervicale mira a individuare e trattare le lesioni preinvasive, prevenendo così i tumori invasivi. Attività di screening dei precursori del carcinoma cervicale sono in atto da molti anni nella maggior parte dei Paesi industrializzati. Finora la citologia cervico-vaginale è stata utilizzata prevalentemente come test primario.

Un campione di cellule sia dell'esocervice sia dell'endocervice viene prelevato, strisciato su un vetrino e colorato. Negli ultimi anni si è diffuso il prelievo in mezzo liquido con preparazione di vetrini in strato sottile.

Il sistema più diffuso di classificazione della citologia cervicale a livello mondiale, quindi anche in Italia, è quello di Bethesda, che è anche raccomandato dalle Linee guida italiane (Ministero della salute 2006). Tuttavia, in diversi Paesi europei vengono utilizzati altri sistemi di classificazione.

Le donne che presentano alterazioni citologiche vengono inviate a eseguire un esame di approfondimento che, di regola, è la colposcopia. I criteri di invio a colposcopia cambiano in parte da Paese a Paese, anche in funzione della disponibilità di tale esame.

■ Le donne con lesioni squamose intraepiteliali di alto grado (HSIL) vengono universalmente inviate a colposcopia.

■ A livello internazionale le donne con lesioni di basso grado (LSIL) vengono di regola inviate a ripetere la citologia a intervalli generalmente di 6 mesi-1 anno e inviate a colposcopia solo in caso di persistenza delle alterazioni (anche in questo caso con criteri variabili su intervallo temporale e numero di citologie anormali).

■ Lo stesso tipo di gestione è stata utilizzata per molti anni per le donne con citologia di atipie squamose di incerto significato (ASC-US), per le quali si è recentemente diffuso l'utilizzo del triage con test HPV (vedi paragrafo 1.4, p. e15). In Italia è frequente l'invio diretto a colposcopia delle donne con citologia LSIL e ASC-US, anche se per quest'ultimo tipo di lesioni è ormai diffuso il triage con HPV.

La sensibilità della citologia convenzionale per CIN2 o più confermati istologicamente è stata stimata soprattutto attraverso studi basati sul **doppio test** (citologia e HPV) alle stesse donne e invio a colposcopia di quelle positive ad almeno uno. In un'analisi *pooled* degli studi europei e nordamericani la sensibilità della citologia era del 53% (IC95% 49%-57%). Essa aumentava con l'età (da 48,7% sotto i 35 anni a 79,3% sopra i 50), ma soprattutto si osservava una forte eterogeneità tra centri (Cuzick et al. 2006). L'interpretazione della citologia cervicale è certamente molto soggettiva. Diversi studi, anche italiani (si ricordano, a titolo esemplificativo, gli studi di Montanari et al. 2003, Ronco et al. 2003, Confortini et al. 2003, Confortini et al. 2006, Confortini et al. 2007), hanno mostrato una bassa riproducibilità tra lettori, in particolare per la categoria ASC-US, con valori di kappa comunque spesso inferiori a 0,4. I dati dei programmi di screening organizzati italiani (vedi oltre in questa sezione) indicano una notevole variabilità tra centri:

■ nella percentuale di donne sottoposte a screening che presentano anomalie citologiche;

■ nella proporzione inviata a colposcopia;

■ nel valore predittivo positivo (VPP) della citologia per CIN2 o più confermate istologicamente (Ronco et al. 2010). Questa variabilità è ancora più elevata tra Paesi europei. Nei programmi organizzati italiani, in media il 2,4% delle donne sottoposte a screening viene inviato a colposcopia, il VPP dell'invio a colposcopia per CIN2+ istologico è del 16,0%. I dati degli indicatori italiani mostrano complessivamente una buona qualità della citologia, nonostante in alcuni centri suggeriscano la necessità di un miglioramento. Questo pare più frequente nei programmi del Centro e Sud Italia di più recente avviamento (Ronco et al. 2010).

La colposcopia è un esame della cervice uterina effettuato con uno strumento a basso ingrandimento. La sua funzione principale è guidare l'esecuzione di biopsie. Un numero elevato di CIN2 e 3 viene individuato da biopsie random, complementari alle lesioni individuate da biopsie mirate colposcopicamente (IARC Handbook 2005).

Le donne con CIN2 o 3 confermate istologicamente vengono usualmente sottoposte a trattamento. I metodi escisionali, in particolare con strumenti a radiofrequenza, sono raccomandati rispetto a quelli distruttivi, poiché consentono l'esame della parte asportata. L'uso della conizzazione a lama fredda, che presenta maggiori effetti collaterali (Kyrgiou et al. 2006, Werner et al. 2010) è riservato da quasi

tutte le Linee guida a una minoranza dei casi. L'**isterectomia** nei casi di CIN dovrebbe essere utilizzata solo in casi eccezionali. Le Linee guida italiane (Ministero della salute 2006) raccomandano che non venga isterectomizzato più del 2% delle donne con CIN2 o 3. Nei programmi organizzati italiani del 2009

- il 55,6% delle CIN2 e il 52,6% delle CIN3 è stato trattato con LLETZ;
- il 10,1% e 17,1% rispettivamente con conizzazione a lama fredda;
- il 3,9% e 1,1% rispettivamente con distruzione laser;
- lo 0,7% e 4,0% rispettivamente con isterectomia.

Per le donne con CIN1 le Linee guida italiane ed europee consigliano inizialmente un follow-up, con trattamento riservato ai casi persistenti: nei programmi organizzati italiani il 69,7% non ha avuto alcuna indicazione iniziale di trattamento (Volante et al. 2010).

Le Linee guida europee (Arbyn et al. 2008) indicano un intervallo di 3 o 5 anni tra citologie negative, mentre quelle italiane (Ministero della salute 2006) suggeriscono intervalli triennali, un'età di inizio dello screening a 25 anni e un termine a 64 per le donne regolarmente sottoposte a screening. L'efficacia dello screening cervicale basato sulla citologia è stata valutata solo con studi osservazionali. L'*Handbook* della IARC (2005) valuta che lo screening citologico con intervalli di 3-5 anni riduca di almeno il 70% il rischio di sviluppare un tumore cervicale invasivo.

Diverse prove indicano che lo screening cervicale organizzato è più efficace e soprattutto più costo-efficace di quello spontaneo (Anttila et al. 2008). Ricordiamo che, secondo le raccomandazioni proposte dalle Linee guida italiane ed europee, per programma organizzato si intende un'attività coordinata che includa inviti attivi alla popolazione bersaglio, protocolli definiti in base al risultato dei test di screening e di approfondimento, sistemi di *fail-safe* che garantiscano un'elevata *compliance* con gli approfondimenti e i trattamenti raccomandati, controlli di qualità su tutte le fasi del processo, registrazione sistematica dei dati e loro uso per il monitoraggio. Nel 2009 il 78,4% delle donne italiane di età 25-64 anni viveva in aree coperte da programmi organizzati. L'adesione all'invito era del 39,7%, con un chiaro trend a diminuire da Nord a Sud (Ronco et al. 2010). Con i programmi organizzati coesiste certamente una notevole attività spontanea, che non ha le caratteristiche indicate e in cui l'età di inizio e gli intervalli di screening applicati sono spesso minori di quelli raccomandati.

1.3

EPIDEMIOLOGIA DEL CARCINOMA DELLA CERVICE, DELLE LESIONI INTRAEPITELIALI E DELL'INFEZIONE DA HPV IN ITALIA

MORTALITÀ

I dati di mortalità per carcinoma della cervice in Italia sono di qualità molto scadente, dato che nella grande maggioranza delle morti attribuite a tumore dell'utero non è ulteriormente specificato se si tratti di collo o corpo.

INCIDENZA

Negli ultimi anni, l'incidenza di cancro invasivo della cervice uterina in Italia è in calo, passando da un tasso standardizzato di 9,2/100.000 a 7,7/100.000 in 10 anni. Al Sud, l'incidenza di cancro della cervice uterina è più bassa e il decremento è stato più forte rispetto al Centro-Nord. La sopravvivenza a 5 anni è risultata del 65%, sensibilmente più bassa al Sud rispetto al Centro-Nord.

I dati relativi all'epidemiologia delle lesioni intraepiteliali sono ovviamente condizionati dal fatto che esse possono essere individuate solo in occasione di attività di screening e in funzione della sua sensibilità complessiva e frequenza. Tra le donne italiane che hanno effettuato screening il tasso di individuazione di CIN2+ (standardizzato sulla popolazione italiana) è stato 3,0 per 1.000 donne sottoposte a screening con un sostanziale trend a decrescere da Nord a Sud (Ronco et al. 2010).

Esiste un numero limitato di studi italiani sulla prevalenza di infezione da HPV, in maggioranza condotti su popolazioni invitate a programmi di screening organizzati, basati su popolazioni sostanzialmente non selezionate. Nello studio NTCC, che ha testato oltre 47.000 donne di 25-60 anni che si erano presentate allo screening dopo invito in aree del Centro-Nord (Torino, Padova, Verona, Trento, Bologna, Imola, Ravenna, Firenze e Viterbo), la prevalenza di positive ad HC2 (che è disegnato per individuare i tipi ad alto rischio 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 e 68) è stata del 7,1% tra le donne di 25-60 anni nella prima fase (Ronco et al. 2006); si notava un chiaro trend a diminuire con l'età. In un altro studio, basato su 3.817 donne di 25-65 anni presentatesi volontariamente allo screening su invito nelle regioni del Centro-Sud e Isole, la prevalenza di positive ad HC2 è stata del 9,2%. Anche in questo caso il trend era verso la diminuzione all'aumentare dell'età. Tuttavia la prevalenza era maggiore di quella in NTCC alle fasce d'età più giovani e minore a quelle più elevate (Giorgi Rossi 2010).

1.4

UTILIZZO DEL TEST PER HPV NELLO SCREENING DEL CARCINOMA CERVICALE

La ricerca di tipi di HPV a basso rischio oncogeno non ha applicazione nell'ambito dello screening per il cancro del collo dell'utero. Di conseguenza, in tutto il rapporto con il termine «test HPV» si intendono test per la ricerca di tipi di lesione classificati come oncogeni dalla IARC (Bouvard et al. 2009). Oltre che come test primario di screening, di cui si occupa il presente rapporto, il test HPV è stato proposto anche per il triage delle donne con citologia ASC-US o LSIL e per il follow-up post-trattamento.

Esistono chiare prove che questo test abbia sensibilità maggiore (rapporto 1,14; IC95% 1,08-1,20 per il test HC2 in una metanalisi del 2008 di Cuzick et al.) e specificità simile (rapporto 0,99; IC95% 0,88-1,10) della ripetizione della citologia per individuare CIN2+ in donne con citologia ASC-US. Per le donne con questa patologia, l'utilizzo del triage con HPV è raccomandato dalle Linee guida italiane (Ministero della salute 2006) ed europee (Arbyn et al. 2008). Il triage con HPV delle donne con LSIL ha mostrato una specificità molto bassa (30,6%; IC95% 22,7%-38,6% nella metanalisi citata). Nello studio italiano NTCC si è trovata una specificità maggiore (64,5%; IC95% 58,3%-70,3%) nelle donne con 35 o più anni, peraltro con diagnosi di LSIL determinata su citologia liquida (Ronco et al. 2007).

Nella metanalisi citata, la sensibilità media del test HPV nel predire recidive dopo trattamento è stata del 94,4% (IC95% 90,9%-97,9%) e la specificità media del 75,0% (IC95% 68,7%-81,4%), peraltro con elevata eterogeneità tra studi, in particolare per la specificità. Si noti, inoltre, che in tutti gli studi la durata di follow-up è limitata.

1.5

DESCRIZIONE DELLA TECNOLOGIA

Tutti i test per HPV attualmente in uso in diagnostica si basano sulla rilevazione degli acidi nucleici delle differenti tipologie di papillomavirus umano nei campioni clinici.

Attualmente i test per la ricerca di HPV DNA possono essere suddivisi in due categorie:

1 i sistemi che si basano sull'amplificazione del segnale usato per la rilevazione della presenza del DNA di HPV, fra i quali il più largamente diffuso è il test Hybrid Capture 2 (HC2) che individua i tipi ad alto rischio, ma non consente di discriminare il tipo specifico;

2 i metodi che amplificano il target stesso, che utilizzano *polymerase chain reaction* (PCR) con *primer consensus* e/o de-generati, posizionati generalmente all'interno della regione L1 dell'*open reading frame* di HPV; l'analisi dei prodotti di

amplificazione può essere poi effettuata con diversi sistemi: EIA (*enzyme immuno assay*) che utilizza *probe* tipo-specifici o in cocktail o metodi in *reverse line blot* (RLB) o ancora su microsfere, chip o in *real time*.

Si descrivono dettagliatamente qui di seguito i sistemi utilizzati nei trial di grandi dimensioni che hanno valutato il test HPV come test di screening primario sono HC2 HR e sistemi in GP5+/GP6+ PCR-EIA. Va comunque tenuto presente che sono ora disponibili altri test validati e si può attendere la disponibilità di altri ancora.

Il test HC2 è stato utilizzato in diversi trial randomizzati, compreso il trial italiano NTCC, e in numerosi studi basati sul doppio test (vedi paragrafo 2.1.4, pp. e27-e28). Nel 2003, l'agenzia governativa statunitense Food and Drug Administration (FDA) ha approvato il test HC2 per la rilevazione dell'infezione di hr-HPV nel triage dei Pap test che mostrano cellule squamose atipiche con un significato indeterminato (ASC-US) e, successivamente, come test di screening da utilizzare in aggiunta allo screening citologico in donne con età superiore ai 30 anni.

Si tratta di un saggio molto robusto che ha rivelato un'elevata riproducibilità tra ed entro i centri. E' comunque necessario, per garantire un'elevata qualità, avere sufficiente esperienza e mettere in atto attività sistematiche di controllo di qualità interne ed esterne che garantiscano l'accuratezza del risultato. Il test HC2 può essere effettuato sia su campioni raccolti e conservati in sistemi di prelievo specifici per questo sistema (STM), sia su campioni cellulari raccolti in tamponi di prelievo specifici per la citologia in fase liquida (Thin Prep e Surepath).

In questo saggio non è prevista una fase di estrazione del DNA, ma solo una fase di denaturazione del campione; diminuendo il numero di manipolazioni del campione e l'eventuale perdita di materiale. Le cellule cervicali esfoliate sono trattate con un reagente alcalino e il loro DNA viene denaturato al calore. Ove presente, l'HPV DNA a singolo filamento può così legarsi, attraverso un processo di ibridazione in condizioni altamente stringenti, con un cocktail di sonde ad alto rischio non marcate a singolo filamento di RNA *full length*, cioè corrispondente all'intera lunghezza del genoma virale. I ceppi di hr-HPV rilevabili sono 13: HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68. Ibridi RNA-DNA, che indicheranno la presenza di HPV DNA, non sono mai presenti allo stato naturale. I campioni positivi sono rilevati attraverso il legame del complesso formatosi tra DNA del campione e RNA della sonda alla superficie di una piastra rivestita con anticorpi specifici per l'ibrido RNA-DNA. Gli ibridi immobilizzati sono rilevati con l'aggiunta di un anticorpo coniugato alla fosfatasi alcalina e diretto contro gli ibridi RNA-DNA, seguita dall'aggiunta di un substrato chemiluminescente. L'emissione della luce viene misurata in modalità semiquantitativa come unità di luce

relativa (RLU) in un luminometro. I risultati sono espressi come rapporto tra RLU emesse dal campione e RLU emesse da un calibratore positivo indicato come *cut-off*, contenente 1 pg/ml di HPV 16 (equivalente a 5.000 copie virali per pozzetto analizzato). Il metodo utilizza micropiastre da 96 pozzetti. In ogni seduta viene eseguita la calibrazione analizzando in contemporanea 3 calibratori negativi e 3 calibratori positivi. Il *cut-off* viene calcolato in ogni seduta dalla media di RLU dei 3 calibratori positivi (PC) analizzati contemporaneamente. Il *cut-off* raccomandato è $RLU/PC = 1$. Pertanto verranno identificati come positivi a hr-HPV DNA tutti i campioni con $RLU/PC \geq 1$, come negativi tutti i campioni con $RLU/PC < 1$.

È possibile eseguire un numero di test inferiore a una piastra intera per seduta, ma occorre mantenere fisso il numero di calibratori positivi e negativi. In caso di piccoli volumi di attività si avrebbe quindi un aumento considerevole dei costi, oppure un forte prolungamento dei tempi di risposta.

Una criticità del test HC2 è rappresentata dalla mancanza di un controllo interno per la valutazione dell'adeguatezza del campione o di eventuali sostanze che possono interferire con il processo di ibridazione; questo aspetto può assumere particolare importanza quando il test viene eseguito su campioni auto-raccolti.

Il test HC2 presenta inoltre un certo grado di inaccuratezza analitica legata alla cross reattività del cocktail di sonde con altri tipi di HPV rispetto ai 13 tipi hr-HPV target. Infatti, per esempio, i risultati della genotipizzazione di campioni HC2 positivi facenti parte di un importante studio americano (ALTS) hanno messo in evidenza che il 7,8% dei test hr-HC2 positivo erano falsi positivi dovuti alla cross reattività di HPV con tipi di HPV non carcinogeni (HPV 53, 66 eccetera) (Castle et al. 2008). È inoltre necessario ricordare che la procedura di denaturazione è manuale anche quando si utilizzano piattaforme automatiche ed è sensibilmente diversa a seconda del mezzo di raccolta cellulare utilizzato. Questa diversità per campioni in STM o Surepath è solo nel tempo di denaturazione, ma per i campioni in Thin-Prep prevede una procedura di conversione lunga e laboriosa (circa 2 ore per 20 campioni), con possibili influenze sull'accuratezza del risultato. Nelle specifiche della metodica attualmente si consiglia di ripetere i campioni prelevati in Thin Prep che hanno valori di RLU/CO tra 1 e 2,5 e di considerarli come positivi se confermati in una nuova seduta analitica. Chiaramente questo determina un aumento dei costi per test e dei costi in termini di personale. Oltre ai costi legati al tampone di prelievo specifico per la citologia in fase liquida, questa problematica ha determinato la scelta, in molti progetti di fattibilità in atto in Italia, di utilizzare il sistema di prelievo specifico per la ricerca di HPV (STM Qiagen) e di effettuare la citologia convenzionale su Pap test.

In vista dell'impiego nel contesto di screening, è utile tenere

in considerazione che l'esecuzione del test HC2 permette l'impiego di sistemi automatizzati, che consentono di processare rapidamente un consistente numero di campioni e ottimizzare l'utilizzo di reagenti e personale. Inoltre garantiscono una minore manipolazione dei campioni e, trattandosi di sistemi per lo più a circuito chiuso, diminuiscono il rischio di contaminazioni e necessitano di minori requisiti strutturali. Oltre agli apparati per l'esecuzione manuale del test HC2, è infatti ad oggi disponibile un apparato semi-automatico (*Rapid Capture System*, RCS) che è attualmente utilizzato nel Centro unificato di screening cervico vaginale di Torino per l'attuazione del progetto pilota coordinato dal CPO Piemonte. Sulla base della prima esperienza, questo apparato ha permesso, a parità di impiego di personale, di eseguire un numero all'incirca quadruplo di test per seduta (352 test al giorno) rispetto al metodo tradizionale (88 test, utilizzato per l'esperienza di NTCC). Tale sistema garantisce inoltre circa 3,5 ore libere da operazioni manuali, ma richiede comunque la presenza di personale tecnico in caso di malfunzionamenti, rivelatisi rari (3 volte in 6 mesi nel pilota di Torino) ma possibili.

Per l'esecuzione del sistema PCR-EIA *in house* validato è necessaria una fase preliminare di estrazione del DNA dal campione, con successivo controllo di adeguatezza del prodotto di estrazione mediante amplificazione in PCR di un gene umano ubiquitario, usualmente il gene della beta globina. Il DNA estratto viene in seguito sottoposto ad amplificazione in PCR della regione L1 di HPV mediante *primers consensus* GP5+/GP6+, con successiva rilevazione dell'amplificato mediante ibridazione con un cocktail di sonde ceppo-specifiche marcate con enzimi.

Recentemente sono state messe a punto evoluzioni di questa metodica, che prevedono da un lato la sostituzione della rilevazione immunoenzimatica con il sistema *reverse line blot*, dall'altro l'eventuale utilizzo di sonde singole invece che di cocktail di sonde, consentendo la genotipizzazione completa. La PCR-EIA *in house*, pur garantendo costi dei materiali di consumo contenuti, presenta una serie di criticità da tenere in considerazione per l'impiego in programmi di screening:

- 1 trattandosi di metodo *in house*, la standardizzazione di tutte le fasi analitiche e preanalitiche è più indaginosa, una minore standardizzazione dei reagenti e della preparazione delle miscele di amplificazione può generare variazioni di efficienza e accuratezza tra centri;
- 2 la fase preliminare di estrazione di DNA, non prevista con altri sistemi, può diminuire l'efficienza dell'indagine (perdita di materiale), oltre che influire sui tempi di esecuzione e produzione dell'esito finale, nonché sui costi del personale;
- 3 le diverse fasi di esecuzione implicano ripetute manipolazioni del campione, con rischi di errore legati alla contaminazione tra prelievi; per ovviare a questa criticità, è richiesta un'elevata specializzazione del personale e il soddisfacimento

di requisiti strutturali specifici: tre ambienti separati per allestire rispettivamente la preparazione dei campioni, l'amplificazione in PCR e la rilevazione dell'amplificato. Il considerevole numero di manipolazioni manuali implica inoltre l'impiego di personale dedicato per tempi lunghi.

Ciò fa sì che questa tecnica sia difficilmente raccomandabile per un'attività routinaria di screening primario, per la quale è comunque necessaria una relativa diffusione e soprattutto l'esecuzione di un numero molto elevato di test con esiti in tempi ristretti.

1.6

CONTESTO SCOPO E METODI DEL PRESENTE RAPPORTO

1.6.1

RELAZIONI CON IL CONTESTO NAZIONALE E INTERNAZIONALE

Negli ultimi anni sono stati pubblicati risultati rilevanti per la valutazione dell'uso del test HPV come test primario di screening cervicale. In particolare, 4 dei 5 RCT condotti sull'argomento hanno pubblicato i risultati relativamente al secondo round di screening.

Sebbene alcuni passaggi dell'algoritmo di screening con HPV come test primario non siano ancora chiariti, vi è ormai una quantità cospicua di dati per poter effettuare una valutazione. Sia il Centre for Disease Prevention and Control (CDC) statunitense, sia la Commissione europea hanno attivato dei gruppi di lavoro sull'argomento. La US Preventive Services Task Forces convocata dal CDC ha prodotto una revisione sistematica recentemente pubblicata (Whitlock et al. 2011). Linee guida aggiornate sono state recentemente pubblicate congiuntamente da American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology e American Society for Clinical Pathology (Saslow et al. 2012). Il gruppo coordinato dalla IARC, su mandato della Commissione europea, ha redatto delle nuove Linee che prendono in considerazione l'uso del test HPV e sono ora nella fase finale di revisione e approvazione.

Nell'attesa, alcuni Paesi hanno implementato progetti pilota per raccogliere informazioni utili su quale sarà l'impatto della transizione al nuovo modello di screening. L'Italia è al momento, insieme alla Finlandia, il Paese europeo con la maggior estensione di progetti pilota. Il rationale e gli obiettivi conoscitivi di questi progetti possono essere riassunti nei seguenti punti:

- valutare la fattibilità;
- valutare i costi diretti;
- completare valutazioni di costo-efficacia;
- misurare l'accettabilità da parte delle donne (in particolare dei protocolli conservativi se HPV+ cito-);

- valutare l'impatto sulla partecipazione (confrontando con l'invito a effettuare il Pap test);
- misurare l'accettabilità da parte dei professionisti e del SSR;
- sperimentare i diversi algoritmi per la gestione delle donne con colposcopia negativa.

La **figura 1.2** mostra il contesto internazionale in cui si situa il Rapporto HTA dedicato all'HPV e le relazioni che ha dovuto instaurare con i vari progetti in corso.

A Il Ministero della salute italiano, attraverso il CCM, ha pianificato e finanziato a partire dal 2006-2007 una serie di studi per preparare l'introduzione della vaccinazione anti-HPV e l'uso del test HPV nello screening:

- il follow up dello studio NTCC;
- tre studi sulla prevalenza dei tipi di HPV circolanti in Italia;
- uno studio sull'accettabilità del vaccino nelle giovani donne;
- un'analisi indipendente di costo-efficacia di diverse strategie di screening e vaccinali mediante un modello markoviano;
- studi pilota per l'implementazione dello screening basato sull'HPV;
- uno studio di rilevazione diretta dei costi dello screening con Pap test e HPV.

B La Commissione europea ha commissionato un aggiornamento delle LLGG sulla «Quality Assurance in cervi-

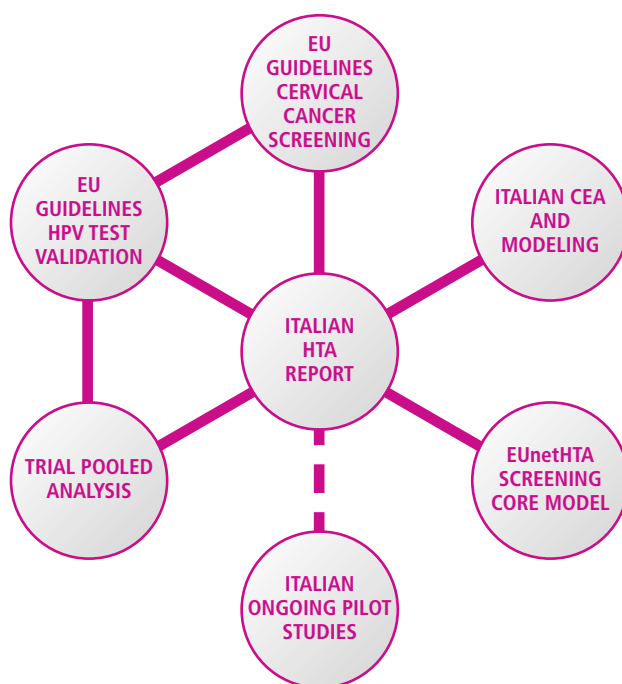


Figura 1.2. Contesto internazionale in cui si iscrive il presente Rapporto.
Figure 1.2. International context of the present Report.

cal cancer Screening» con il preciso intento di includere raccomandazioni sull'uso del test HPV come test primario di screening.

C La Commissione europea ha finanziato la definizione di un «HTA core model» per le tecnologie di screening all'European Network for HTA. Il progetto dovrà produrre un modello per la stesura di *report* di HTA che riguardino tecnologie di screening.

D La Commissione europea ha finanziato il progetto PREHDICT che prevede da un lato l'analisi *pooled* di 3 RCT (NTCC, POBASCAM e Swedscreen) e la produzione di modelli costo-beneficio con parametri derivati da tale analisi (termine nel 2013).

Questa situazione per un verso permette interazioni positive, permettendo di utilizzare la revisione delle evidenze di efficacia prodotta per le nuove Linee guida europee anche per il rapporto HTA italiano; dall'altro il coordinamento di tali iniziative, con tempistiche, autori e scadenze diverse, è ovviamente complesso.

1.6.2

SCOPO DEL RAPPORTO

Scopo del presente rapporto è:

- definire le migliori politiche di screening che incorporano il test HPV come test primario;
- definire le migliori condizioni di utilizzo sulla base di efficacia ed effetti indesiderati;
- paragonarle allo screening citologico;
- valutare costo economico, fattibilità e impatto sull'organizzazione dei servizi specifici di queste politiche nella realtà italiana.

1.6.3

METODOLOGIA SEGUITA NELLA COSTRUZIONE DEL RAPPORTO

La metodologia utilizzata per produrre il rapporto di HTA è stata riadattata alle esigenze della realtà italiana a partire dalle indicazioni della *Guide to Technology Appraisal Process* del National Institute for Clinical Excellence (NICE).

Individuazione dei partecipanti chiave nel processo di valutazione

E' stato costituito un Gruppo di lavoro (GdL) composto da ricercatori ed esperti coinvolti in studi italiani su questo argomento, integrato da professionisti coinvolti in organizzazioni che si occupano di screening, in programmi di screening, nella promozione della salute o nelle scelte di politica sanitaria e da *opinion leaders*.

E' stato costituito anche un *Consulting Committee* (Com-

missione di consultazione che include i portatori d'interesse, *stakeholder*), composto da rappresentanti o referenti di organizzazioni che rappresentano i soggetti che saranno interessati dalle raccomandazioni, quali:

- utenti dei programmi di screening;
- decisori che, a qualsiasi livello, dovranno applicare le raccomandazioni prodotte;
- società scientifiche e gruppi di professionisti;
- produttori di tecnologie;
- organizzazioni governative appartenenti al SSN.

In particolare si sono contattati:

- il Ministero della salute, con la sua emanazione competente, il Centro per controllo e la prevenzione delle malattie (CCM);
- l'Osservatorio nazionale screening;
- i rappresentanti dei programmi regionali di screening;
- organizzazioni scientifiche nazionali GISCI.

Il gruppo si è impegnato a valutare l'*assessment report* prodotto dal GdL inviando a quest'ultimo un dossier di commenti. Il GdL ha in seguito tenuto conto dei commenti del CC.

1.6.3.2

REVISIONE SISTEMATICA E SINTESI DELLA LETTERATURA RIGUARDO ALL'EFFICACIA ED EFFETTI INDESIDERATI

L'attività è stata svolta in stretto coordinamento con quella volta a produrre il supplemento alle *European Guidelines on quality assurance for cervical cancer screening*, allo scopo di ottimizzare l'utilizzo delle risorse e delle competenze, avvalendosi del fatto che il dottor Guglielmo Ronco partecipa alle stesse in qualità di responsabile del capitolo "HPV testing in primary screening" e che il dottor Nereo Segnan del CPO fa parte del comitato editoriale. Come risultato, il capitolo 2 (pp. e21-e38) del presente rapporto è basato sulla prima versione del capitolo sullo screening primario con HPV preparato da Guglielmo Ronco, Marc Arbyn, Chris Meijer, Peter Snijders, Jack Cuzick per il supplemento alle *European Guidelines*.

Si sono considerate le evidenze riguardo all'efficacia e ai costi in termini di numero di test, procedure diagnostiche e interventi necessari, nonché al valore predittivo positivo e al rischio di sovratrattamento.

E' stata effettuata una revisione sistematica della letteratura per individuare in una prima fase le metanalisi, i report HTA, le revisioni e le Linee guida esistenti sull'argomento e gli studi primari non inclusi in queste analisi. In particolare è stata utilizzata la metodologia PICOS (*Population, Intervention, Control, Outcome, Study design*).

Sono state effettuate sintesi quantitative con tecniche metanalitiche per quanto necessario ad aggiornare i documenti esistenti. Si è posta particolare attenzione all'eterogeneità tra studi come risultato di protocolli di gestione differenti o condizioni locali di applicazione.

1.6.3.3

PRODUZIONE DI UN PRIMO RAPPORTO

Sulla base delle ricerche effettuate, il GdL ha prodotto un primo rapporto di valutazione elaborando i capitoli su costi, impatto organizzativo e impatto sociale, etico e legale, riferendosi specificamente alla situazione italiana. I metodi utilizzati sono specificati in ogni capitolo. Dato che questi aspetti sono marcatamente contesto-dipendenti e che la presente relazione si riferisce alla situazione italiana, si sono considerati soprattutto dati italiani, pubblicati o meno. Parte del capitolo 4 (pp. e58-e62) è basata su una revisione sistematica condotta per il supplemento alle *European Guidelines*.

1.6.3.4

DISCUSSIONE E PRODUZIONE DEL RAPPORTO FINALE

Il primo rapporto è stato sottoposto alla Commissione di consultazione che ha svolto una riunione per discuterlo insieme al Gruppo di lavoro. Successivamente, sono state raccolte osservazioni scritte sulla base delle quali sono state apportate piccole correzioni al testo. Alcune osservazioni finali sono incluse nell'appendice (Appendice, p. e72). E' stato, infine, prodotto il *report* di Health Technolgy Assessment, che costituisce il documento finale; la responsabilità della sua produzione è affidata al GdL che tiene conto delle osservazioni della Commissione di consultazione.

BIBLIOGRAFIA

- Anttila A, Ronco G, Lynge E et al. Epidemiological Guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. In: Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N, Wiener H, (eds). *European guidelines for quality assurance on cervical cancer screening*. 2nd edition; Capitolo 2. Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg, 2008.
- Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N, Wiener H (eds). *European guidelines for quality assurance on cervical cancer screening*. 2nd edition; European Community, Brussels; Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg, 2008.
- Bouvard V, Baan R, Straif K et al. A review of human carcinogens – Part B: biological agents. *Lancet Oncol* 2009;10(4):321-2.
- Castle PE, Solomon D, Wheeler CM, Gravitt PE, Wacholder S, Schiffman M. Human papillomavirus genotype specificity of Hybrid Capture 2. *J Clin Microbiol* 2008;46(8):2595–604.
- Confortini M, Carozzi F, Dalla Palma P et al.; GISCI Working Group for Cervical Cytology. Interlaboratory reproducibility of atypical squamous cells of undetermined significance report: a national survey. *Cytopathology* 2003;14(5):263-8.
- Confortini M, Di Bonito L, Carozzi F et al.; GISCI Working Group for Cervical Cytology. Interlaboratory reproducibility of atypical glandular cells of undetermined significance: a national survey. *Cytopathology* 2006;17(6):353-60.
- Confortini M, Bondi A, Cariaggi MP et al. Interlaboratory reproducibility of liquid-based equivocal cervical cytology within a randomized controlled trial framework. *Diagn Cytopathol* 2007;35(9):541-4.
- Cuzick J, Clavel C, Petry CH et al. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical screening. *Int J Cancer* 2006;119:1095-101.
- Cuzick J, Arbyn M, Sankaranarayanan R et al. Overview of human papillomavirus-based and other novel options for cervical cancer screening in developed and developing countries. *Vaccine* 2008;26S:K29-41.
- Dalla Palma P, Giorgi Rossi P, Collina G et al. The reproducibility of CIN diagnoses among different pathologists: data from histology reviews from a multicentre randomized study. *Am J Clin Pathol* 2009;132:125-32.
- Franceschi S, Herrero R, Clifford G et al.; Prevalence Surveys Study Group. Variations in the age-specific curves of human papillomavirus prevalence in women worldwide. *Int J Cancer* 2006;119:2677-84.
- Giorgi Rossi P, Bisanzi S, Paganini et al. Prevalence of HPV high and low risk types in cervical samples from the Italian general population: a population based study. *BMC Infect Dis* 2010;10:214.
- IARC Working Group on the Evaluation of Cancer Preventive Strategies. Cervix Cancer Screening. *IARC Handbooks of Cancer Prevention No. 10*. IARC, Lyon, 2005.
- IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Human papillomaviruses. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*, Vol. 90, IARC, Lyon, 2005.
- Jacobs MV, Snijders PJ, van den Brule AJ, Helmerhorst TJ, Meijer CJ, Walboomers JM. A general primer GP5+/GP6(+)-mediated PCR-enzyme immunoassay method for rapid detection of 14 high-risk and 6 low-risk human papillomavirus genotypes in cervical scrapings. *J Clin Microbiol* 1997;35(3),791-5.
- Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P et al. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2006;367:489-98.
- McCredie MR, Sharples KI, Paul C et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2008;9:425-34.
- Ministero della salute, Direzione generale della prevenzione. *Screening oncologici. Raccomandazioni per la pianificazione e l'esecuzione degli screening di popolazione per la prevenzione del cancro della mammella, del cancro della cervice uterina e del cancro del colon retto*. Roma, 2006.
- Montanari G, Confortini M, Bellomi A et al. Assessment of Specimen Adequacy Reproducibility: An Italian Experience. *Diagn Cytopathol* 2003;28:224-6.
- Ronco G, Montanari G, Confortini M et al. Effect of circulation and discussion of cervical smears on agreement between laboratories. *Cytopathol* 2003;14:115-20.
- Ronco G, Segnan N, Giorgi Rossi P et al. Human Papillomavirus testing and liquid-based cytology: results at recruitment from the New Technologies for Cervical Cancer randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:765-74.
- Ronco G, Cuzick J, Segnan N et al. HPV triage for Low grade (L-SIL) cytology is appropriate for women over 35 in mass cervical cancer screening using liquid based cytology. *Europ J Cancer* 2007;43:476-80.
- Ronco G, Giubilato P, Naldoni C et al. Extension of organised cervical cancer screening programmes in Italy and their process indicators: 2008 activity. In: The National Center for Screening Monitoring – Eighth Report. *Epidemiol Prev* 2010;34(5-6) suppl 4:35-51.
- Saslow D, Solomon D, Lawson HW et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Clinical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *Am J Clin Pathol* 2012;137(4):516-42.
- Schiffman M, Kjaer SK. Chapter 2: natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003;31:14-9.
- Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 2007;370:890-907.
- Snijders PJ, van den Brule AJ, Meijer CJ. The clinical relevance of human papillomavirus testing: relationship between analytical and clinical sensitivity. *J Pathol* 2003;201:1-6.
- van den Brule AJ, Pol R, Franssen-Daalmeijer N, Schouls LM, Meijer CJ, Snijders PJ. GP5+/6+ PCR followed by reverse line blot analysis enables rapid and high-throughput identification of human papillomavirus genotypes. *J Clin Microbiol* 2002;40(3),779-87.
- Volante R, Giubilato P, Ronco G. Quality of colposcopy and treatment: data from the national survey of Italian organised cervical screening programmes. 2008 activity. In: The National Center for Screening Monitoring – Eighth Report. *Epidemiol Prev* 2010;34(5-6) suppl 4:73-80.
- Werner CL, Lo JY, Heffernan T, Griffith WF, McIntire DD, Leveno KJ. Loop electrosurgical excision procedure and risk of preterm birth. *Obstet Gynecol* 2010;115:605-8.
- Whitlock EP, Vesco KK, Eder M, Lin JS, Senger CA, Burda BU. Liquid-Based Cytology and Human Papillomavirus Testing to Screen for Cervical Cancer: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2011;155:687-97.

Capitolo 2

Efficacia ed effetti indesiderati

Efficacy and undesired effects

Questa sezione riprende la prima versione (ottobre 2010) del capitolo sullo screening cervicale basato sulla ricerca molecolare dell'HPV come test primario, preparato da Guglielmo Ronco, Marc Arbyn, Chris Meijer, Peter Snijders e Jack Cuzick per un supplemento alle *European Guidelines on quality assurance for cervical cancer screening*. Si riconosce il contributo dell'Unione europea alla sua preparazione mediante il grant agreement No. 2006322. La parte in inglese (pp. e21-e36) rappresenta una copia quasi invariata di questa prima versione. Le conclusioni, in italiano (pp. e37-e38), sono per ora responsabilità degli autori di questo Rapporto. E' attualmente in corso un aggiornamento della revisione della letteratura. Si attende la pubblicazione della versione definitiva delle Linee Guida Europee entro il 2012. A giudizio degli autori, sebbene alcuni articoli rilevanti siano stati pubblicati nel frattempo, non si attende che questi possano cambiare le conclusioni principali.

This section is based on a first version (October 2010) of the chapter on cervical screening about HPV as primary test prepared by Guglielmo Ronco, Marc Arbyn, Chris Meijer, Peter Snijders and Jack Cuzick for a supplement to the *European Guidelines on quality assurance for cervical cancer screening*. We acknowledge the contribution of the European Union through grant agreement No. 2006322. The section in English is an almost unchanged copy of such preliminary version. The conclusions, in Italian, are responsibility of authors only. An update of the literature review is on-going. Publication of the final version is expected within 2012. At authors knowledge, despite some relevant paper was published in the meanwhile, these are not expected to change the main conclusions.

2.1

VERSIONE PRELIMINARE DELLE LINEE GUIDA EUROPEE PRELIMINARY VERSION OF THE EUROPEAN GUIDELINES

2.1.1.

INTRODUCTION

The relative cross-sectional accuracy of HPV testing for high-grade CIN (hgCIN) can be best evaluated by studies based on double testing women by cytology and HPV and referring to colposcopy those who test positive to either. Additional colposcopies from a random sample of women negative for both are needed in order to estimate absolute sensitivity and specificity, although this has high variability. However, increased sensitivity of HPV for high-grade CIN may not be sufficient evidence of increased effectiveness of HPV-based compared to cytology-based screening, because the additional lesions detected could be spontaneously regressive. Direct evidence of greater effectiveness can be shown by lower occurrence of invasive cancers after HPV-based than after cytology-based screening. To show that this reduction

is not simply due to earlier detection of cancers with HPV testing, a decreased cumulative occurrence of invasive cancers from the first screen is desirable. As invasive cancers are rare in well-screened women, demonstration of a reduced rate of high-grade CIN after HPV-based screening (particularly of CIN3 that are a closer precursor of cancer) is considered a good proxy (Arbyn 2009). Randomised controlled trials comparing women screened by HPV-based procedures to women screened by cytology and following them at least until the next screening round are needed to provide this evidence. In order to grant comparability of endpoint assessment the same screening method should be applied in both groups at round 2 and over.

A second key parameter for evaluating HPV testing is the overdiagnosis of lesions that would have spontaneously regressed. A reduction of the detection of high grade CIN at round 2 with HPV *vs* cytology does not exclude an overdiagnosis of regressive lesions. The former proves that some persistent lesions were detected in advance, but not that all lesions detected in advance by HPV are persistent. Overdiagnosis of regressive lesions can be evaluated in RCTs by comparing the overall detection of hgCIN in the HPV and in the cytology group over two (or more) screening rounds.

STUDY	AGE	PRIMARY SCREENING TEST(S) IN INTERVENTION ARM	MANAGEMENT OF HPV POSITIVE WOMEN IN INTERVENTION ARM	PRIMARY SCREENING TEST IN CONTROL ARM
Sweedscreen	32-38	Conventional cytology + HPV	Immediate referral to colposcopy if cytology abnormal. Otherwise repeat HPV and cytology after 12 months. Referral to colposcopy if persistent infection with the same HPV type.	Conventional cytology
POBASCAM		Conventional cytology + HPV	If cytology moderate dyskaryosis or worse refer to colposcopy. Borderline or mild dyskaryosis (BMD): repeat at 6 and 18 months; colposcopy at 6 months if cytology borderline or worse and HPV positive or cytology moderate dyskaryosis or worse; colposcopy at 18 months if HPV still positive. Normal cytology: repeat at 6 and 18 months; colposcopy at 6 months if cytology moderate dyskaryosis or worse; colposcopy at 18 months if HPV still positive and/or \geq BMD.	Conventional cytology
ARTISTIC	20-64	LBC + HPV	If abnormal cytology managed according to it. If negative cytology new HPV at 12 months. Colposcopy offered if still HPV positive (again at 24 months if refused at 12 and still HPV positive).	LBC
NTCC phase 1 age 25-34	25-34	LBC + HPV	Referral to colposcopy if cytology ASC-US+. If normal cytology repeat both tests after 1 year and refer to colposcopy if still HPV+ or cytology \geq ASC-US	Conventional cytology
NTCC phase 1 age 35-60	35-60	LBC + HPV	Referral to colposcopy	Conventional cytology
NTCC phase 2 age 25-34	25-34	HPV alone	Referral to colposcopy	Conventional cytology
NTCC phase 2 age 35-60	35-60	HPV alone	Referral to colposcopy	Conventional cytology
Finland		HPV alone	Referral to colposcopy if cytology \geq Pap III. Otherwise "intensified screening".	Conventional cytology

Table 2.1. Some features of randomised controlled trials comparing HPV-based and cytology-based cervical screening.

Tabella 2.1. Alcune caratteristiche dei trial controllati e randomizzati che hanno paragonato lo screening cervicale basato sul test HPV a quello basato sulla citologia.

The ideal design for this purpose is testing all women by HPV at round 2. In this case, studying the total of all lesions detected over the first two screening rounds provides a good estimate of overdiagnosis (although diagnosis and biopsy of CIN1, leading to regression of lesions that might progress can complicate the evaluation). With this design, all the lesions that are detectable by HPV at round 2 are found. These will include, in the cytology arm, those that at round 1 were detectable by HPV but not by cytology and persisted until round 2. In addition, in both arms there will be the lesions that become newly detectable by HPV, that are expected equal. Therefore the difference between arms in the detection over the first two rounds corresponds to the lesions that regressed between rounds. Instead, if cytology is applied at round 2, lead time gains *vs* cytology larger than 3 years are a possible alternative explanation. So, more screening rounds are needed to completely assess overdiagnosis (Ronco and Segnan 2007). However very large differences (e.g. a ratio > 2.5) are strongly suggestive that overdiagnosis exists.

A last parameter that we considered in evaluation is referral to colposcopy and the positive predictive value (PPV) of colposcopy. This can be directly obtained both by double testing studies and RCTs. A low PPV suggests that the procedure entails a large number of unnecessary colposcopies. RCTs can also provide estimates of relative cross-sectional sensitivity for hgCIN between HPV-based and cytology-based screening. As, given randomisation, the same occurrence of CIN is expected (except for random variations) in

the study arms at recruitment, the ratio of detection rates represents an unbiased estimate of the ratio of sensitivities. This is actually the only method for directly comparing the sensitivity and PPV of different screening protocols (not simply tests) as for example HPV testing followed by a triage test *vs* cytology-based screening.

Five RCTs (Naucler 2007, Naucler 2009, Bulkman 2004, Bulkman 2007, Kitchener 2009, Ronco 2006a, Ronco 2006b, Ronco 2008, Ronco 2010a, Kotaniemi-Talonen 2005, Leinonen 2009) compared HPV-based screening to cytology-based screening, while in another (CCCST – Mayrand 2007) all women were tested by both HPV and cytology and the order of sampling was randomly assigned. Four of these RCTs published the results on the first two screening rounds (Naucler 2007, Bulkman 2007, Kitchener 2009, Ronco 2010a). These trials applied different screening protocols, in particular concerning:

- the use of HPV as the only primary screening test or in combination with cytology;
- direct referral of all HPV-positive women to colposcopy or use of "cytological triage" (for a definition, see 2.1.6.1 pp. e31-e32).

A summary of the main differences between trials is given in **table 2.1**. We compared the results obtained in different trials as for effectiveness, overdiagnosis and referral to colposcopy/PPV of colposcopy in order to evaluate the effect of different HPV-based screening protocols. For this purpose, given the low occurrence of invasive cervical cancer in well screened women, we only considered the CIN3+ de-

tection ratio (HPV *vs* cytology) at the second screening round to estimate the effect modification of different screening protocols on the effectiveness. In addition, data on the cross-sectional and longitudinal accuracy of different tests in unselected HPV DNA positive women were considered as for triage methods (see 2.1.6, pp. e31-e34).

It is however clear that some information, especially on longitudinal data, is still lacking but is likely to be available in the next few years, so that a short term update (2-3 years) will be needed.

2.1.2

CROSS-SECTIONAL ACCURACY

For the purpose of this supplement to the European guidelines (Arbyn 2010) a previous meta-analysis on the cross-sectional accuracy of HPV- and cytology-based screening (Cuzick 2008a) was updated. From this meta-analysis it was concluded that HPV testing is substantially more sensitive than cytology in identifying CIN2+ and CIN3+, but is less specific in particular in younger women (Arbyn 2009, Cuzick 2008a). Absolute and relative accuracy were addressed. Criteria for inclusion of reports were described previously. Two types of study design were considered:

- A** cross-sectional studies where women were submitted to concomitant testing with cervical cytology (conventional or liquid), a HPV DNA assay and, optionally, other screening tests;
- B** randomised clinical trials where women were assigned to cytology, HPV testing or combined testing.

In the assessment of absolute sensitivity and specificity, we distinguished three situations (Arbyn 2009a):

- 1 all cases are verified with a reference standard;
- 2 only screen test positive cases are verified and the assumption was made that none of the women being negative for all tests had underlying CIN2+;
- 3 studies where also a random sample of women being negative for all tests were submitted to verification.

For the evaluation of relative sensitivity, we considered the ratio of absolute sensitivities and the ratio of the detection rates of CIN2+. Randomised trials, where the combination of cytology and HPV testing was offered, contributed also in the assessment of the absolute accuracy. Studies were selected only when the large majority of participants were women without symptoms.

Reports from eleven additional studies could be included (Inoue 2006, Ronco 2006a, Ronco 2006b, Almonte 2007, Bulkman 2007, Mayrand 2007, Naucner 2007, Cuzick 2008b, Chao 2008, Quiao 2008, Ronco 2008, Leinonen 2009, Moy 2009). In all, the updated review contains data from 37 studies, among which 8 randomised trials. Two types of HPV assays could be assessed: the Hybrid Capture II assay (HC2) and several PCR systems.

2.1.2.1

ABSOLUTE CROSS-SECTIONAL ACCURACY OF HPV TESTING

Overall, the sensitivity of HC2 (at standard conditions: RLU \geq 1) to find underlying high-grade CIN was 91% (CI95% 89%-94%). The heterogeneity in the sensitivity was very large in studies conducted in developing countries (probably due to problems with colposcopy and histology verification – Arbyn 2006). The inter-study variation was substantially reduced in studies conducted in industrialised countries and was even non-significant in Chinese studies, where an improved gold standard with multiple (random) biopsies was applied (figure 2.1).

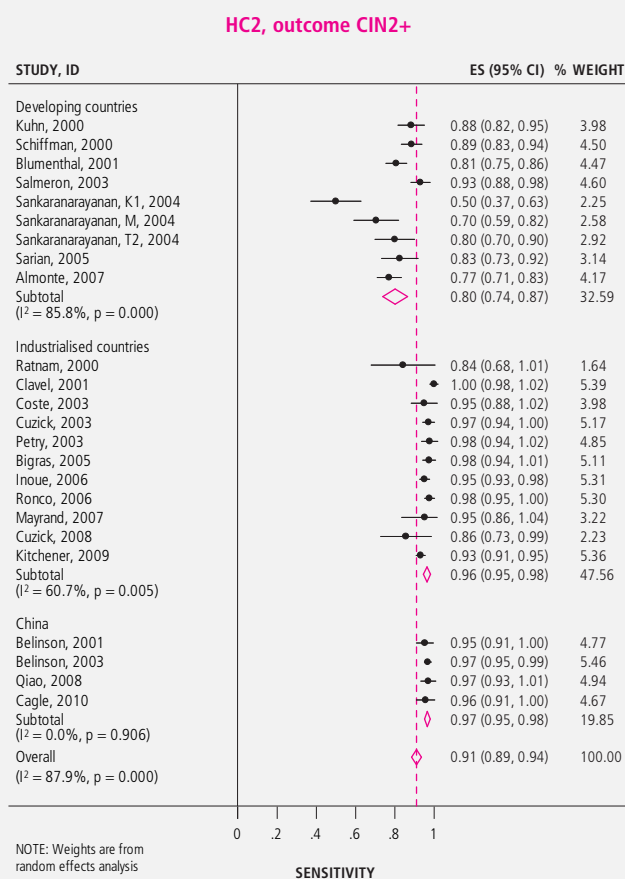


Figure 2.1. Meta-analysis of the sensitivity of Hybrid Capture 2 (HC2) to detect CIN2+ in developing countries, industrialised countries and China.

Figura 2.1. Metanalisi della sensibilità di Hybrid Capture 2 (HC2) come test primario di screening nell'individuare CIN2+ in Paesi in via di sviluppo, Paesi industrializzati e Cina.

In European and North-American studies, which are the more relevant ones for European guidelines, the pooled sensitivity was 96% (CI95% 95%-98%), whereas the pooled specificity was 92% (CI95% 89%-95%). The accuracy values of HC2 for CIN3+ were similar to those for CIN2+. Ten percent (CI95% 8%-12%) of the screened population was

hrHPV-positive and 1.4% (CI95% 1.0%-1.9%) and 0.8% (CI95% 0.5%-1.1%) had CIN2+ or CIN3+, respectively. The sensitivity of PCR-based for high-grade CIN assays varied widely, but were consistently high and comparable to HC2 in studies where the GP5+/6+ primer system was used (94%-95%) (Schneider 2000, Bulk 2007). The diagnostic odds ratio (dOR) did not vary significantly by completeness of gold standard verification, indicating that verification bias was limited.

2.1.2.2

RELATIVE CROSS-SECTIONAL ACCURACY

In 11 European and North-American screening studies, the sensitivity of HC2 was on average 34% (CI95% 17%-52%) and 21% (CI95% 10%-33%) higher than cytology at the lowest cytological cut-off for the detection of CIN2+ and CIN3+, respectively (see table 2.3). The relative sensitivity was higher when compared with cytology at cut-off LSIL+. The specificity of HC2 was significantly lower than cytology: ratio of 0.97 (CI95% 0.96-0.97) and 0.92 (CI95% 0.89-0.95), considering the cut-offs ASC-US+ or LSIL+, respectively. PCR was also more sensitive and less specific than cytology for detecting CIN2+ (ratios: 1.25; CI95% 1.08-1.45 and 0.97; CI95% 0.94-1.00).

The highest values of relative sensitivity were observed in Germany; 1.63 (Schneider 2000) with PCR and 2.25 (Petry 2003) with HC2; which was due to the particularly poor sensitivity of cytology in these studies.

The combination of cytology with HC2 was 41% (CI95% 36-48%) and 26% (CI95% 22-30%) higher than cytology alone (at cut-off ASC-US+) for the detection of CIN2+ or CIN3+ respectively, whereas the specificities were 6% (CI95% 6-7%) and 8% (CI95% 7-9%) lower respectively. In contrast, adding cytology to the HC2 increased the average sensitivity for 5% (CI95% 3-6%) and 3% (CI95% 3-5%) for CIN2+ or CIN3+ compared to HPV testing alone, but this resulted in a significant loss of specificity (ratios of 0.96; CI95% 0.95-0.99 and 0.93; 0.92-0.95).

2.1.2.3

RELATIVE ACCURACY OF SCREENING WITH HPV TESTING, CYTOLOGY AND THE COMBINATION OF BOTH TESTS ESTIMATED FROM BASELINE RESULTS IN RANDOMISED TRIALS

Baseline results from eight randomised studies comparing accuracy for high-grade CIN of screening with cytology, hrHPV assays or the combination of both have been published recently. The characteristics of these trials are described in table 2.1. Figure 2.2 summarises the relative sensitivity for CIN2+ (or detection rate ratio – DR ratio) in the 8 trials, of HPV- versus cytology-based screening in the trials, grouped by cytology method and by developing versus industrialised countries. HPV-based screening showed con-

sistently and significantly higher sensitivity for CIN2+ than conventional cytology in the industrialized countries (ratio of 1.49; CI95% 1.30-1.71, p for inter-study heterogeneity = 0.74). No higher sensitivity was observed in the Indian trial and in the ARTISTIC trial. Possible reasons for

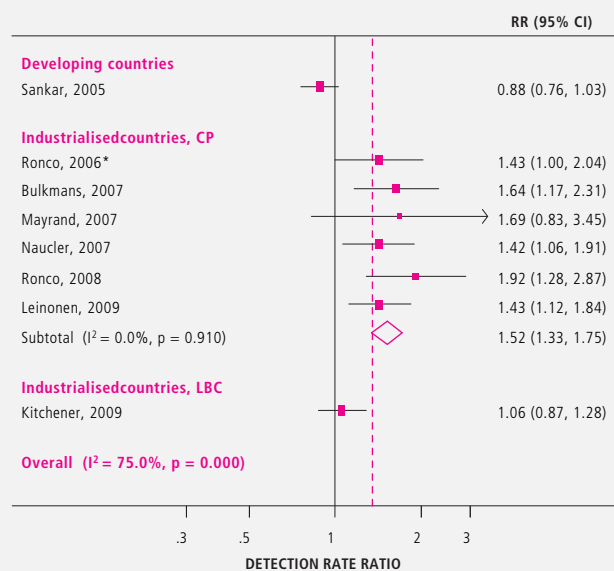


Figure 2.2. Meta-analysis of the detection rate ratio of CIN2+ by hrHPV testing versus cytology in eight randomised trials. Studies are grouped by type of cytology (conventional cytology [CP] or liquid-based cytology [LBC]) and by industrialised versus developing countries. *restricted to women age ≥35 years.

Figura 2.2. Metanalisi del rapporto di detection rate di CIN2+ con test hrHPV vs. citologia in otto trial randomizzati. Gli studi sono raggruppati per tipo di citologia (convenzionale [CP] o in fase liquida [LBC]) e per Paesi industrializzati vs. Paesi in via di sviluppo. *ristretto alle donne di età ≥35 anni.

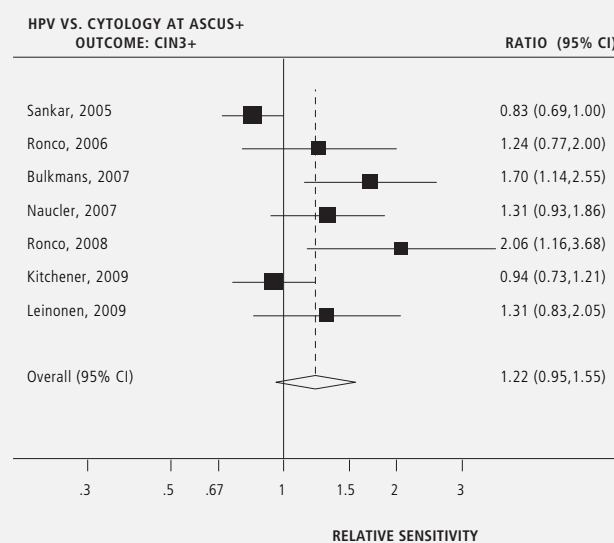


Figure 2.3. Relative sensitivity (=DR ratio) of screening with hrHPV testing versus cytology-based screening, using CIN3+ as outcome. Meta-analysis of randomised trials.

Figura 2.3. Sensibilità relativa (=rapporto DR) dello screening con test per hrHPV vs. screening basato sulla citologia usando CIN3+ come outcome. Metanalisi dei trial randomizzati.

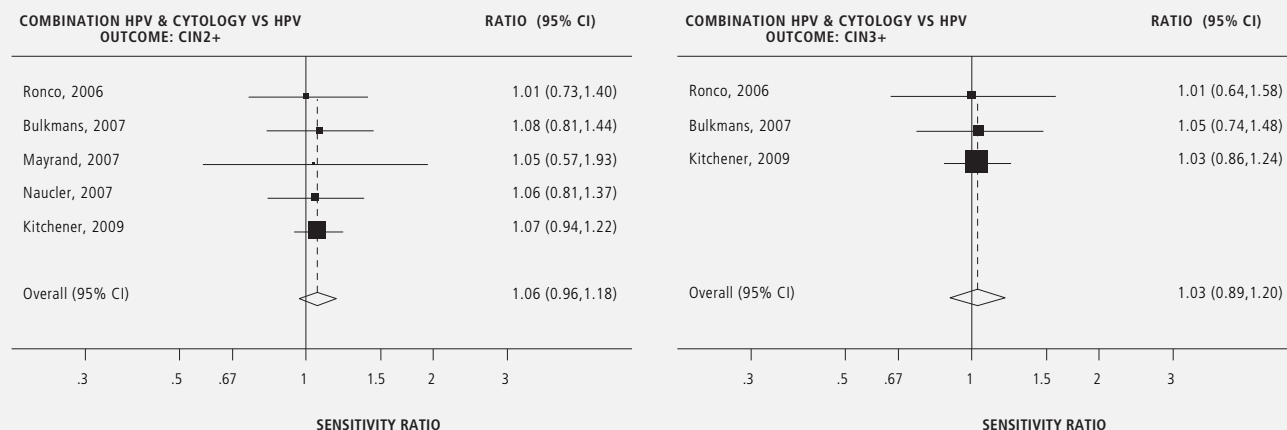


Figure 2.4. Relative sensitivity of HPV testing only vs combined testing (HPV+citology).
 Figure 2.4. Sensibilità relativa del test HPV da solo vs. test combinato (HPV+citologia).

the lack of higher sensitivity could be attributed to reference standard miss-classification, in the Indian trial, and overdiagnosis of lesions detected by LBC (Arbyn 2009b) and incomplete follow-up of HPV-positive women (Sasieni 2009), in ARTISTIC. The pooled DR ratio, considering CIN3+ as outcome was lower (1.22; CI95% 0.95-1.55) and not significantly different from unity (see figure 2.3). Screening with an hrHPV assay detected significantly more CIN3+ in only two studies: DR ratio of 1.70 (CI95% 1.137-2.55) in the POBASCAM (Bulkman 2007) and 2.06 (CI95% 1.15-3.68) in the second phase of the Italian NTCC study (Ronco 2008).

In all trials with an experimental arm with combined screening adding cytology to hrHPV testing yielded only a minor and statistically insignificant increase in sensitivity (pooled DR ratios of 1.06; CI95% 0.96-1.18, 1.03; CI95% 0.89-1.20, for CIN2+ and CIN3+, respectively), see figure 2.4.

2.1.3

LONGITUDINAL OUTCOMES OF RCTS

2.1.3.1

REDUCTION IN CIN3+ AND CANCER IN SECOND SCREENING ROUND

For four trials, results of the 2nd screening round were published. In spite of different policies of follow-up of screen-positive women, a remarkably consistent reduction of CIN3+ lesions was found among women who had HPV-based versus those who had cytology-based screening at round 1 (DR ratio of 0.47; CI95% 0.35-0.63), see figure 2.5. Moreover, in the Italian trials no cancer cases were found at round 2 among women who had HPV-based screening at round 1, whereas 9 cases were observed among women who had cytology-based screening at round 1 (p =0.004) (Ronco 2010). A similar number of cases was de-

tected in the two arms at round 1. Therefore the reduction at round 2 is not the result of earlier diagnosis, but of increased prevention of invasive cancers by HPV-based screening.

The Indian trial did not involve subsequent screening rounds, but consisted in passive follow-up through routine cancer registration after a once-in-a-life time screening. A statistically significant reduction in incidence of advanced cervical cancer (stage II+) and of mortality from cervical cancer was observed in women in the HC2-screening arm compared to the control arm where no screening was offered (hazard ratios of 0.47 [CI95% 0.35-0.63] and 0.52 [CI95% 0.33-0.83] respectively – Sankaranarayanan 2009). No significant reductions were observed in the study arms where cytology or VIA screening was applied.



*Invasive cancer not considered

Figure 2.5. Detection rate ratio of CIN3+ in HPV group versus cytology group observed in 2nd screening round, among women that had negative screen tests at baseline.

Figure 2.5. Detection rate di CIN3+ nel gruppo HPV vs. il gruppo citologia osservata nel secondo round di screening tra le donne con test negativo al baseline.

TEST	TEST CUT-OFF	OUT COME	NB. OF STUDIES	SENSITIVITY			SPECIFICITY			TEST POSITIVE RATE	PREVALENCE
				POOLED ESTIMATE (CI95%)	P	RANGE (%)	POOLED ESTIMATE (CI95%)	P	RANGE (%)		
HC2	1pg/mL	CIN2+	24/23*	91.1 (88.6-93.6)	0.00	50-100	88.5 (86.7-90.2)	0.00	61-95	13.2 (11.1-15.2)	2.2 (1.8-2.6)
		CIN2+	11**	96.4 (94.6-98.2)	0.01	84-100	91.6 (89.8-93.3)	0.00	85-95	9.7 (7.7-11.7)	1.4 (1.0-1.9)
		CIN3+	7/6***	97.7 (96.4-98.9)	0.93	94-99	92.0 (89.2-94.8)	0.00	85-95		0.8 (0.5-1.1)
PCR	+signal	CIN2+	8	85.1 (78.8-91.3)	0.00	64-95	94.2 (92.2-96.4)	0.00	79-99	7.4 (5.1-9.8)	1.9 (1.4-2.5)

*For one study (Cagle, 2010), no date allowing computation of specificity of HC2 was reported. ** Studies restricted to Europe and North-America.
 ° For one study (Syrianen, 2002), no data allowing computation of specificity of HC2 was reported

Table 2.2. Summary of meta-analyses on primary cervical cancer screening. Sensitivity and specificity (pooled estimate, p-value for inter-study heterogeneity and range (minimum and maximum observed value) to detect histologically confirmed CIN2+ or CIN3+, pooled test positivity rate, and prevalence of CIN.

Tabella 2.2. Sommario delle metanalisi sullo screening primario per il cancro cervicale. Sensibilità e specificità (stima *pooled*, *p-value* per l'eterogeneità tra studi e range (valore minimo e massimo osservati) per CIN2+ e CIN3+ confermati istologicamente, tasso di positività *pooled* e prevalenza di CIN.

COMPARISON	OUTCOME	RELATIVE SENSITIVITY	RANGE	RELATIVE SPECIFICITY	RANGE	NB. OF STUDIES
HC2/cyto (ASC-US+)	CIN2+	1.23 (1.14-1.33)	0.87-2.25	0.97 (0.96-0.98)	0.86-1.10	22/20°
HC2/cyto (ASC-US+)**		1.34 (1.17-1.52)	1.05-2.25	0.97 (0.96-0.98)	0.93-1.01	11/10°
HC2/cyto (LSIL+)		1.38 (1.25-1.52)	1.04-2.35	0.91 (0.90-0.92)	0.67-1.03	17/15°
HC2/cyto (ASC-US/LSIL+)		1.27 (1.17-1.35)	0.87-2.93	0.95 (0.93-0.96)	0.67-1.10	27/23°
PCR/cyto (ASC-US+)		1.25 (1.08-1.45)	0.75-3.57	0.97 (0.94-1.00)	0.86-1.08	9/7°
PCR/cyto (LSIL+)		1.61 (0.84-3.09)	0.82-5.10	0.92 (0.89-0.95)	0.89-1.00	3
HC2/cyto (ASC-US+)	CIN3+	1.21 (1.10-1.33)	0.97-2.12	0.98 (0.97-0.99)	0.90-1.10	14/12°
HC2/cyto (ASC-US+)**		1.27 (1.07-1.51)	1.00-2.12	0.98 (0.97-0.99)	0.98-1.00	7/5°
HC2/cyto (LSIL+)		1.37 (1.21-1.54)	0.97-2.32	0.93 (0.92-0.95)	0.84-1.03	11/10°
Cyto (ASC+) & HC2/Cyto (ASC-US+)	CIN2+	1.41 (1.36-1.48)	1.06-2.30	0.94 (0.93-0.94)	0.89-0.96	12
Cyto (ASC+) & HC2/Cyto (ASC-US+)	CIN3+	1.26 (1.22-1.30)	1.02-2.18	0.92 (0.91-0.93)	0.89-0.95	9/8
Cyto (ASC-US+) & HC2/HC2§	CIN2+	1.05 (1.03-1.06)	1.02-1.19	0.96 (0.95-0.99)	0.81-0.99	11
Cyto (ASC-US+) & HC2/HC2	CIN3+	1.04 (1.03-1.05)	1.02-1.17	0.93 (0.92-0.95)	0.81-0.99	9/8

° The meta-analysis of relative sensitivity includes RCTs with a control arm where only cytology was used, the meta-analysis of relative specificity does not include these RCTs. **Restricted to studies conducted in N-America or Europe. § Exclusion of Sankar, 2005.

Table 2.3. Relative accuracy of virological versus cytological screening or of combined versus stand-alone testing, in order to find underlying CIN2+ or CIN3+.

Tabella 2.3. Accuratezza relativa dello screening virologico vs. citologico o dello screening combinato vs. l'uso di un solo test per individuare CIN2+ o CIN3+.

2.1.3.2

OVERDIAGNOSIS OF REGRESSIVE LESIONS

The only study that applied HPV testing at the second screening round, POBASCAM, didn't observe any difference between study arms in the detection of CIN2 and CIN3+ over the first two rounds (Bulkmans 2007). The remaining RCTs applied cytology at the second round. Sweedscreen found no difference concerning CIN3+ (ratio HPV vs cytology group 1.04 $p=0.20$) but some excess of CIN2 in the HPV arm (ratio 1.56 $p=0.04$). In ARTISTIC the ratio was 1.18 (0.90-1.55) for CIN2 and 0.85 (0.67-1.08) for CIN3+. NTCC found larger increases in the HPV group. Among women aged 35-60 years at recruitment the HPV vs cytology ratio was 1.65 (1.21-2.26) for CIN3 and 1.68 (1.25-2.26) for CIN2. The increase was larger among younger women (age 25-34 years at recruitment). The HPV vs cytology ratio was 2.14 (1.28-3.59) for CIN3 in phase 2 (0.99; CI95% 0.61-1.65 in phase 1 that didn't show earlier detection of CIN3). For CIN2 the ratio was 3.11 (2.20-4.39) for both phases pooled. However similar (statistically

significant) values were observed in both phases, i.e. with direct referral and with cytological triage.

All these excesses could in principle be explained either by overdiagnosis or by large gains in lead time with HPV vs cytology. Therefore the difference between Sweedscreen and NTCC could be explained either by greater overdiagnosis with direct referral (used in NTCC) than with cytological triage (used in Sweedscreen) or by larger lead time gain with direct referral than with cytological triage or, most plausibly, by both. The same can be said for the age effect observed in NTCC. It appears however very implausible that the extremely large ratio (over 3) observed for CIN2 below age 35 in NTCC can entirely explained by gains in lead time. It strongly suggests that HPV screening in younger women leads to a relevant overdiagnosis of regressive CIN2.

In conclusion available results suggest that among women aged 35 years or older HPV-based screening entails little, if any, increase in overdiagnosis of regressive lesions in respect to cytology-based screening, but that it leads to relevant overdiagnosis of regressive CIN2 in younger women.

2.1.4

MINIMAL REQUIREMENT FOR HPV TESTS USABLE IN CERVICAL CANCER SCREENING

For primary screening purposes HPV testing is only useful when a positive HPV test result is informative about the presence of cervical (pre)cancerous lesions. The HPV tests that in large clinical trials have shown to perform better in the detection of CIN2+/CIN3+ than cytology and thus proved to be suited as primary screening test are the HC2 and GP5+/6+ PCR enzyme immunoassay (EIA) assays (Bulkman et al. 2007, Naucler et al. 2007, Mayrand et al. 2007, Ronco et al. 2010, Leinonen et al. 2009). Both assays detect DNA of the high-risk HPV types 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, and 68. Type HPV 66 is additionally targeted by GP5+/6+-PCR-EIA and detected by HC2 as a result of cross-hybridization.

We currently know that various HPV detection methods differ in their clinical performance of detecting HPV-related premalignant disease (Snijders et al. 2003). Formally, large prospective trials would be necessary to prove also that other HPV tests would be suited for primary screening purposes, and therefore could be considered clinically validated for this use. However, as longitudinal results of HPV DNA tests depend on the natural history of HPV infection and related CIN, and these parameters plausibly do not depend on the type of HPV test, defining the cross-sectional clinical accuracy seems sufficient for HPV DNA tests. Recently, criteria of HPV test requirements have been formulated in guidelines and were translated into a validation procedure by an international consortium (Meijer et al. 2009). These requirements were deduced from the performance of HC2 and GP5+/6+ PCR EIA and the validation procedure enables validation of candidate HPV tests for screening purposes without the need of performing costly and time-consuming prospective screening trials. The rationale behind these guidelines is that a validated HPV test should display a good balance between clinical sensitivity and clinical specificity (Snijders et al. 2003), i.e. high sensitivity for CIN2+/3+ lesions and, at the same time, minimum detection of (generally transient) HPV infections not associated with CIN2+/3+ lesions; the latter usually characterized by relatively lower viral loads. A low clinical sensitivity will result in too many missed CIN2+/3+ lesions (clinical false negatives), whereas low clinical specificity will lead to detection of unacceptably high numbers of transient, clinically irrelevant hrHPV infections (clinical false positives). The consequence of the latter would be too many unwanted adverse effects (anxiety, repetitive and confirmatory tests as well as unnecessary treatments) in the generally healthy population and unnecessary high costs of the screening programme. Therefore, before new tests can be used for cervical screening purposes, they should have shown to possess at

least identical clinical characteristics as the HPV tests that proved high efficacy in large clinical trials.

Since, unlike the GP5+/6+-PCR, the HC2 assay is commercially available and FDA approved, the HPV test requirements detailed below have been formulated relative to HC2, at the cut-off of 1 RLU/CO in women ≥ 30 years. This age was chosen since transient HPV infections are particularly common in younger women, resulting in a relatively low clinical specificity for HPV tests (Cuzick et al. 2006a).

The following three HPV test requirements have been formulated:

1 Based on reported HC2 clinical sensitivity values for CIN2+ of 95% or more, the candidate test should have a clinical sensitivity for CIN2+ not less than 90% of that of the HC2 test in women ≥ 30 years (Meijer et al. 2009). This will result in a negative predictive value of the hrHPV test that is sufficiently high to allow extension of screening intervals for test negative women.

2 The candidate test should have a clinical specificity for CIN2+ not less than 98% of that of HC2 in women ≥ 30 years of age. Such a high lower bound was defined on the basis of published figures of the clinical specificity of HC2 that vary between 90.7% and 94.1%, dependent on the geographical region and age. Fulfilment of this requirement is important to minimize unnecessary and excessive follow-up of HPV test positive women who will not have clinically meaningful disease.

3 The candidate HPV tests should be robust and display high intra-laboratory reproducibility and inter-laboratory agreement. Based on data obtained with HC2 and GP5+/6+-PCR, candidate tests should display an agreement with a lower confidence bound not less than 87%. Coupled to the test requirements summarized above, a validation strategy for candidate HPV DNA assays has been proposed (Meijer et al. 2009). It involves a clinical equivalence analysis of the candidate assay relative to a clinically validated reference HPV test (i.e. HC2) on samples that originate from a population-based screening cohort followed by non-inferiority testing for sensitivity and specificity for CIN2+, as well as assay reproducibility analysis. In order to assess whether a candidate test has a sensitivity for CIN2+ not less than 90% of that of HC2 it was calculated that at least 60 samples should be analysed. Samples should be derived from a representative group of women with histologically confirmed CIN2+, detected by HC2, either or not combined with cytology, and/or the candidate HPV test. Likewise, the non-inferiority of a candidate test compared to HC2 with respect to the clinical specificity for CIN2+ should be assessed by analysing at least 800 cervical samples. These should be from women ≥ 30 years of a population-based screening cohort who did not have histologically confirmed CIN2+. Reliable assess-

NUMBER*	1 ST AUTHOR, JOURNAL YEAR; VOL: PAGES
d1p	Cuzick, Lancet 1995; 345: 1533-1536
d2p	Cuzick, Br J Cancer 1999; 81: 554-558
d3	Kuhn, JNCI 2000; 92: 818-825
d4	Ratnam, Cancer Epidem Biom Prev 2000; 9: 945-951
d5	Schiffman, JAMA 2000; 283: 87-93
d6p	Schneider, Int J Cancer 2000; 89: 529-34
d7	Belinson, Gyn Oncol 2001; 83: 439-444
d8	Blumenthal, Int J Gyn Ob 2001; 72: 47-53
d9	Clavel, Br J Cancer 2001; 89: 1616-1623
d10p	Oh, Cytopathol 2001; 12: 75-83
d11p	Paraskevaidis, Gyn Oncol 2001; 82: 355-359
d12	Kulasingam, JAMA 2002; 288: 1749-1757
d13	Syrjanen, J Low Tract Dis 2002; 6: 97-110
d14	Belinson, Int J Gyn Cancer 2003; 13: 819-826
d15	Coste, BMJ 2003; 326: 733-736
d16	Cuzick, Lancet 2003; 362: 1871-1876
d17	Petry, Br J Cancer 2003; 88: 1570-1577
d18	Salmeron, Cancer Causes Control 2003; 14: 505-512
d19-21	Sankaranarayanan, Int J Cancer 2004; 112: 341-347
d19-21	Sankaranarayanan, J Med Screen 2004; 11: 77-84
d22p	Agorastos, Gyn Oncol 2005; 96: 714-720
d23§	Bigras, Br J Cancer 2005; 93: 575-581
d24§	Kotaniemi-Talonen, Br J Cancer 2005; 93: 862-867
d25§	Sankaranarayanan, Int J Cancer 2005; 116: 617-623
d26	Sarian, J Med Screen 2005; 12: 142-149
d27	Inoue, Int J Gynecol Cancer 2006; 16: 1007-1013
d28	Ronco, J Natl Cancer Inst 2006; 98: 765-774
d28	Ronco, Lancet Oncol 2006; 7: 547-555
d29	Almonte, Int J Cancer 2007; 121: 796-802
d30	Bulkmans, Lancet 2007; 370: 796-802
d31	Mayrand, N Engl J Med 2007; 357: 1579-1588
d32	Naucler, N Engl J Med 2007; 357: 1589-1597
d33	Cuzick, Int J Cancer 2008; 122: 2294-2300
d34	Chao, Int J Cancer 2008; 122: 2835-2841
d35	Qiao, Lancet Oncol 2008; 9: 929-936
d28	Ronco, J Natl Cancer Inst 2008; 100: 492-501
d24	Leinonen, J Natl Cancer Inst 2009; 101: 1611-1623
d25	Sankaranarayan, N Engl J Med 2009; 360: 1385-1394
d24	Anttila, BMJ 2010; in press
d36	Cagle, Int J Cancer 2010; 126: 156-161
d37	Moy, Int J Cancer 2010; prepub: -
d38	Ronco, Lancet Oncol 2010; 11: 249-257

Table 2.4. References of the studies included in the meta-analyses.

Tabella 2.4. Referenze degli studi inclusi nella metanalisi.

ment of the intra-laboratory reproducibility in time and inter-laboratory agreement should be performed by evaluation of at least 500 cervical samples, 30% of which should score HPV positive by a clinically validated reference test. It is noteworthy that in case non-HPV-DNA-based tests would be considered for primary screening (such as HPV viral oncogene mRNA tests or other biomarkers), criteria

based on simple cross-sectional accuracy, as outlined here, do not seem sufficient. The reason is that such markers consider events that might be subsequent in time to infection reflected by HPV DNA detectability (for example, an HPV infection might not be associated with over-expression of viral oncogenes in the beginning, but only later in the carcinogenic process). Therefore, the available knowledge on the low-risk period after a negative HPV DNA test (that defines the appropriate screening interval) cannot be automatically applied to non-HPV DNA tests and longitudinal data are needed for the latter.

2.1.5

SCREENING POLICIES WITH HPV-DNA-BASED SCREENING

2.1.5.1

STAND-ALONE VS COMBINED HPV DNA TESTING AS PRIMARY SCREENING TEST

Among the RCTs that published the results of the first two screening rounds, HPV was used as the sole primary screening test only in phase 2 of NTCC. For the other studies HPV testing was used in combination with cytology (meaning that all women in the experimental group were also tested for cytology and referred to colposcopy if cytology was abnormal, even in presence of a negative HPV test) in Sweedscreen, POBASCAM, ARTISTIC and phase 1 of NTCC. In the two latter studies, it was used in combination with liquid-based cytology (LBC), while in the first two it was used in combination with conventional cytology. HPV testing was also used as the only primary screening test in the Finnish trial that hasn't yet published results on the second screening round.

In the NTCC study, all HPV positive women aged 35 years or more were directly referred to colposcopy. Therefore, at this age, the only difference between phases was in the use of stand-alone or combined HPV test as primary. The detection ratio for CIN2 and CIN3 between the experimental and the conventional arms at screening round 1 was similar in phase 1 (1.94; CI95% 1.40-2.68) and phase 2 (2.13; CI95% 1.50-3.03) with no evidence of heterogeneity between phases ($p=0.70$). Also, at screening round 2, the detection ratio (experimental *vs* conventional) was 0.74 (CI95% 0.34-1.62) in phase 1 and 0.30 (CI95% 0.11-0.81) in phase 2, again without evidence of heterogeneity between phases ($p=0.15$) (Ronco 2010a). Therefore there is no evidence that supplementing HPV testing with cytology as primary screening test provides greater protection than applying only HPV as primary test. This observation agreed with the 96% sensitivity of HPV testing observed in double testing studies conducted in Europe and North America (see 2.1.2, pp. e23-e24). This very high sensitivity implies that only a small percentage of high-grade CIN can

be further detected by systematically supplementing HPV with cytology. In addition, within the experimental arms of RCTs that used double testing, the relative sensitivity of combined HPV and cytology *vs* HPV alone is close to 1 (**figure 2.4**). Finally, very similar long term low-risk period was observed after being negative for HPV only *vs* both HPV and cytology (Dillner 2008).

On the other hand, systematic double testing obviously results in higher costs than stand-alone HPV. In addition, it results in higher referral to colposcopy and in lower PPV of colposcopy itself. Always among women aged at least 35 years, in NTCC, the relative PPV of colposcopy referral for CIN2+ (experimental *vs* conventional arm) was 0.34 (CI95% 0.21-0.54) in phase 1 (Ronco 2006a) and 0.80 (CI95% 0.55-1.18) in phase 2 (Ronco 2008) (*p* hereogeneity=0.0074).

Considering the RCTs that applied "cytological triage" (see **table 2.1**), the PPV of colposcopy referral for CIN2+ was similar with HPV based screening (47%; CI95% 40-54%) and with cytology based screening (49%; CI95% 40-58%) in POBASCAM (Bulkmans 2007), that used double testing, while in the Finnish trial, that used HPV testing alone as primary, it was even better with HPV-based than with cytology-based screening (the relative PPV for CIN2+ intervention *vs* control arm was 1.34; CI95% 1.04-1.72) (Leinonen 2009). In conclusion, among women of 35+ years of age, there is no evidence that double testing all women for cytology and HPV is more protective than stand-alone HPV testing as primary, while the former strategy entails higher costs, higher referral to colposcopy and lower PPV of colposcopy referral (level I). Therefore, HPV testing should be the only primary screening test and it is recommended not to supplement HPV testing with cytology as primary screening test (strength E).

2.1.5.2

SCREENING INTERVAL FOR HPV DNA NEGATIVE WOMEN

A number of studies have shown that the period of low risk after a negative HPV test is long and exceeds the one which follows a negative cytology result (**table 2.5**). The first study on this observation was based on the Portland cohort (Sherman et al. 2003) in which no action was taken on the result of the HPV test. After 10 years of follow up in cytologically negative women, those who were also HPV negative had a much lower rate of CIN3 than those who were HPV positive. A further follow-up paper (Kahn et al. 2005) demonstrated that the risk was particularly high for HPV 16 and to some extent HPV 18 (but only after 2-3 years of follow-up), but the incidence in other high risk types was still higher than in women who were HPV negative. The Hammersmith study was the first to demonstrate this was true even after HPV positive women were sent to colposcopy (Cuzick et al. 2008): the risk of developing CIN2+ at 1, 5 and 9 years after a normal cytology was 0.33%, 0.83% and 2.20% respectively,

whereas it was 0.19%, 0.42% and 1.88% after a negative HPV test. This was further demonstrated in an overview of several European cohorts (Dillner et al. *BMJ*, 2008), where the cumulative incidence rate of CIN3+ after six years was considerably lower among women negative for HPV at baseline (0.27%, CI95% 0.12%-0.45%) than among women with negative results on cytology (0.97%, CI95% 0.53%-1.34%). By comparison, the cumulative incidence rate for women with negative cytology results at the most commonly recommended screening interval in Europe (three years) was 0.51% (0.23%-0.77). In a subsequent study in another 2-sample cohort (HART, Mesher et al. 2010), the cumulative incidence of CIN2+ at 3, 5 and 8 years was 0.12%, 0.25% and 0.61% respectively after a negative HPV test and 0.28%, 0.48% and 1.04% after a normal cytology. Therefore, there is evidence (level III) that the cumulative incidence of hgCIN 5 year after a negative HPV test is lower than the cumulative incidence 3 years after a normal cytology.

All the four randomized trials that published data on the second screening round found, at that time, a detection of CIN3 after HPV-screening that was approximately half than after cytology based screening (see 2.1.2, pp. e23-e24). In the Sweedscreen and NTCC trials, that applied 3-year intervals and used cytology for all women at round 2, the cumulative detection of CIN3 was higher in HPV-screened women than in cytology-screened ones. This suggests that the lead time gained with HPV testing over cytology could be larger than 3 years for part of cases. However, overdiagnosis of regressive lesions is another possible explanation. Therefore further follow-up is needed to fully clarify the extent of lead time gain with HPV over cytology. In POBASCAM, that used 5-year intervals, the detection ratio of hgCIN at the second round was also about 0.5 after HPV-based than after cytology-based screening, showing that further increases in intervals are safe. However, as in this study, all women were tested by HPV at the second round, it does not allow investigating by further follow-up if lead-time gains over 5 years, were obtained. A model based on POBASCAM results predicted a lower number of invasive cancers with HPV-based screening at 6- and at 7.5-year intervals than with cytology at 5-year intervals (Berkhof et al. 2010).

Briefly, these data indicate that HPV testing is at least twice as good as cytology in providing a low risk period after testing negative, either when measured by the high grade CIN rates at a specific time or the period when either test has the same overall hgCIN rate on follow-up.

Prolonged intervals would reduce costs and, even more relevant, would reduce the probability of unneeded colposcopy and treatment. Therefore, with HPV testing, screening intervals of at least 5 years – when a 3-year interval was used with cytology – are currently recommendable (strength B). Further increases are possible when 5-year intervals is already used

(therefore considered as acceptable) with cytology. Evidence for longer intervals could result from further follow-up of RCTs and from implementation pilot projects.

STUDY (FIRST AUTHOR)	DESIGN	FINDINGS
Portland (Sherman, Kahn)	Passive cohort (n =20,810)	CIN3+ at 10 yrs HPV16 (17.2%);HPV18(13.6%); other HR-HPV (3.0%) HPV neg (0.8%)
Hammersmith (Cuzick)	2-sample cohort (n =2,516)	CIN2+ at 5yrs 0.42% vs 0.83% , P =0.07
European overview (Dillner)	7 cohorts (n =24,295)	CIN3+ at 6yrs 0.27% vs 0.97% , P <0.0001
HART (Mesher)	2-sample cohort (n =8,868)	CIN2+ at 5yrs 0.22% vs 0.47%

Table 2.5. Longitudinal studies on cumulative incidence of CIN2+ or CIN3+ after a negative HPV test or cytology.

Tabella 2.5. Studi longitudinali sull'incidenza cumulativa di CIN2+ o CIN3+ dopo un test HPV negativo o citologia negativa.

2.1.5.3

AGE OF APPLICATION OF HPV DNA BASED SCREENING

2.1.5.3.1

Age of start

In European countries the prevalence of HPV infection is higher at younger ages and decreases with increasing age (De Vuyst 2009).

Both the gain in sensitivity and the loss in specificity of HPV testing *vs* cytology are larger among younger women and decrease with increasing age. In a pooled analysis of studies conducted in Europe and North America (Cuzick et al. 2006b) the sensitivities for CIN2+ of HPV testing and of cytology were 97.2% and 48.7% respectively under age 35 and 97.5% and 79.3% respectively over age 50. The specificities for <CIN2 of HPV and cytology were 85.8% and 94.9% respectively under age 35 and 94.2% and 97.6% respectively over age 50. Therefore, loss in specificity with HPV testing *vs* cytology is very large at young ages. Lower effectiveness of cytology-based screening at younger than at older ages was observed in a case-control study in England (Sasieni 2009), but not in another study conducted in Sweden (Andrae 2008).

Among RCTs, Sweedscreen and POBASCAM only considered women of at least 30 years of age, the latter because the study was carried out in the setting of a population-based screening programme which starts at 30 years of age. No age-stratified analysis is reported. The Finnish trial also mainly recruited women from 30 years, although women starting from 25 years were included in some municipalities. No significant overall heterogeneity by age of the relative (HPV with cytological triage *vs* cytology) cross-sectional sensitivity or of PPV for

CIN of any grade was observed. However, the relative sensitivity and PPV for CIN3+ were 0.88 (CI95% 0.38-20.2) and 0.70 (CI95% 0.30-1.64) among women aged 25-34 years *vs* 1.22 (CI95% 0.78-1.92) and 1.22 (CI95% 0.78-1.92) respectively for the entire population 25-60 years (Leinonen 2009). The ARTISTIC study recruited women from age 20 years. A sub-group analysis of women aged over 30 years did not result in any additional significant findings over those found for the entire population (Kitchener 2009).

In NTCC data for women aged 25-34 and women 35-60 years are reported separately. Among women belonging to the first age group, greater sensitivity and greater protection of HPV compared to cytology was observed only with direct referral to colposcopy of all HPV positive women. More remarkably, the cumulative detection of CIN2 over the first two screening rounds was 3.11 times higher (CI95% 2.20-4.39) in the HPV arm compared to the cytology arm. Although part of this excess could be due to a lead-time gain of more than 3 years over cytology, the excess is very large and suggests clinically significant overdiagnosis of regressive lesions by HPV testing at this age. There was no evidence of heterogeneity ($p =0.60$) between phase1 (HPV+cytology and cytological triage) and phase 2 (HPV alone with direct referral) as for this parameter. By comparison, the same ratio was only 1.68 (CI95% 1.25-2.26) among women age 35-60 years (Ronco 2010a).

In conclusion, although cytology itself plausibly results in relevant overdiagnosis of lesions that would have regressed spontaneously, there is evidence (level II) that below age 35 HPV-based screening leads to larger overdiagnosis of CIN2 than cytology. Unneeded treatment of regressive lesions represents a problem because excisional treatment of cervical lesions is associated with increased risk of pregnancy-related morbidity (Kyrgiou 2003, Arbyn 2008). This problem is particularly relevant at younger ages as the probability of a subsequent pregnancy is high. A pooled analysis of individual data from RCTs will be useful in better defining the age of start. In the meanwhile, it is precautionally recommended that routine HPV-based screening should better not start below age 35 (strength D) and, in any case, not below age 30 (strength E). There is a clear need for research on markers of progression of hgCIN in order to apply HPV-based screening at this age.

2.1.5.3.2

Age to stop screening

As discussed in the section on screening intervals, HPV-based screening provides longer protection than cytology-based screening. The interval between a negative HPV test and a new high-grade CIN is the result of the time needed: **A** to acquire a new infection;

B to progress from infection to high-grade CIN.

Theoretically screening could be stopped in a HPV negative

woman at the latest when the risk of acquiring a new infection ceases and plausibly sooner given the long time from infection to invasive cancer. In Europe the prevalence of infection by oncogenic HPV types strongly decreases with age up to about age 45, but remains fairly constant after that age (De Vuyst 2009) and little is known on the age-specific occurrence of new infections. In NTCC, among women age 35-60 years, the modification of group effect by age was of borderline significance for the detection of CIN3 at round 2 (Ronco 2010a), so that among women age 50-60 years no CIN3 was detected during round 2 in the HPV group among 12,572 women age 50-60 years *vs* 5 in the cytology group (Ronco 2010b). This suggests that the duration of protection of HPV-based screening could be larger at older ages. Previous considerations suggest that there is a potential for longer screening intervals with HPV at older than at younger age and possibly for an earlier age of stop with HPV-based than with cytology-based screening. However the strength of the currently available evidence does not seem sufficient to recommend a change.

2.1.6

TRIAGE OF HPV DNA POSITIVE WOMEN

As discussed above, HPV DNA testing is more sensitive but less specific than cytology for high-grade CIN. This observation suggests further triaging HPV-positive women before referral to colposcopy. Different methods have been proposed and studied with different level of evidence. The studies that can provide evidence on this subject include:

- 1 RCTs that compare HPV DNA testing with triage by a given method to cytology screening or to other HPV-based screening strategies;
- 2 studies evaluating the accuracy for histology-proven high-grade CIN of potential triage tests in unselected HPV DNA positive women with complete colposcopic verification; if two triage strategies are compared at least all women positive to either should have been referred to colposcopy. The relevant accuracy is:
 - a cross sectional: relevant for the decision of referring women to colposcopy;
 - b longitudinal: relevant to determine the frequency of test repeats.

2.1.6.1

CYTOLOGICAL TRIAGE

We define cytological triage as testing HPV positive women for cytology and referring directly to colposcopy those women who show cytological abnormalities while the remaining are retested after some time and referred to colposcopy only if the infection persists. This approach is based on knowledge that only persistent infections are relevant for the development of high grade CIN and cancer. In the

HART study (Cuzick 2003) women age 30 to 60 years who were positive to HPV DNA and had normal or borderline cytology (or borderline cytology and HPV negative test) were randomly assigned to immediate colposcopy or to have cytology, HPV testing and colposcopy after 1 year. No CIN2+ was detected in 111 women who were cytology and HPV negative at repeat. In an analysis of the Guanacaste (Costa Rica) cohort the subsequent cumulative risk of CIN2+ at 3 years was 1.17% (CI95% 0.15-2.50%) at 3 years among women who tested HPV positive at baseline and negative after 1 year *vs.* 17.0% (CI95% 12.05-22.03%) among those who tested positive on both occasions (Castle 2009). Different RCTs that compared HPV to cytology and provided longitudinal data applied cytological triage in the HPV group, although with variants (see **table 2.1** and below in this section), while one (NTCC) directly referred all HPV positive women to colposcopy, except in phase 1 among women age 25-34 years. Therefore the effectiveness and costs of this approach can be studied in comparison with direct referral of all HPV positive women by comparing the results of the different RCTs.

Reduction in CIN3 in the intervention *vs* control arm at round 2 can be considered as a proxy of protection against cancer (Arbyn 2009). It should be noted that, when excluding younger women (age 25-34) from the NTCC study, the size of this reduction is very similar in NTCC and in the other trials. This suggests similar protection with direct referral and with cytological triage, at least from age 35 years on. At this age also the cross sectional relative sensitivity *vs* cytology was similar in RCTs that used direct referral and those that applied cytological triage (see **figures 2.4 and 2.3**).

However, there were clear differences in terms of colposcopy referral and of PPV of colposcopy.

Considering the studies in which HPV was the only primary screening test, the relative PPV *vs* cytology for CIN2+ was 0.80 (CI95% 0.55-1.80) in NTCC phase 2 (age 35-60) (Ronco 2008) that used direct referral, compared to 1.34 (CI95% 1.04-1.72) in the Finnish trial that used cytological triage (Leinonen 2009). With cytology and HPV as primary tests, the difference was even larger. In NTCC phase 1, age 35-60 the relative PPV for CIN2+ *vs* cytology was 0.34 (CI95% 0.21-0.54). In Sweedscreen the relative PPV for CIN2+ of HPV alone as primary test with cytological triage *vs* cytology, computed within the intervention arm (Naucler 2009), was 0.90 (0.70-1.16). In POBASCAM the PPV of colposcopy referral for CIN2+ was 47% (40%-54%) in the intervention *vs* 49% (40%-58%) in the control group (Bulkman 2007). Direct referral could also be associated with increased overdiagnosis, although available data are not conclusive concerning this aspect (see 2.1.3.2, p. e26).

In conclusion, at age ≥ 35 years, there is no evidence that direct referral of all HPV positive women to colposcopy pro-

vides higher protection than cytological triage, while there is clear evidence that cytological triage entails lower referral to colposcopy and higher PPV (level I). Therefore cytological triage of HPV positive women is strongly recommended (strength A). The situation is less clear at younger age. In women younger than 35 years the NTCC study found a statistically significant heterogeneity in the experimental/conventional arm detection ratio of CIN3 between phase 1 (double testing with triage) and phase 2 (HPV only with direct referral) both at round 1 and at round 2 (Ronco 2010a). Results show greater sensitivity and greater protection than cytology only with direct referral. In any case, the overdiagnosis of regressive lesions indicates not to use HPV-based screening at this age until better triage algorithms are developed (see 2.1.5.3, pp. e30-e31).

A drawback of «cytological triage», as defined here, is that it implies repeated testing in order to assess persistence of infection. This of course entails some inconvenience for women. In addition all trials observed non-negligible loss to such repeats, varying from 20% to 40% (Bulkman 2007, Naucler 2007, Ronco 2006b, Kitchener 2009). Therefore only one follow-up visit after HPV testing is advocated.

Variants of «cytological triage»

Different schemes were applied in different RCTs. As stated above, no significant difference was observed as for the protection. This suggests to apply the least aggressive protocols. It should also be kept in mind that, as just observed, each repeat increases the probability of non-compliance.

■ Management of women with borderline and mild cytology. In Sweedscreen and NTCC (women 25-34 years of age) all hrHPV positive women with abnormal cytology were directly referred to colposcopy. In ARTISTIC all women with abnormal cytology were managed according to English protocols, that entail repeat of cytology for borderline (equivalent to ASC-US) and mild (equivalent to LSIL) dyskaryosis. In POBASCAM women with borderline and mild dyskaryosis were re-invited for further testing (see **table 2.1**). In this group 34% (CI95% 29%-39%) of women had a CIN2+ detected during such follow-up (Berkhof 2006).

■ Interval for retesting. Time must be enough to allow regression of a sufficient proportion of infections. About 60% of prevalent infections regress in one year (Rodriguez 2010). On the other hand, the longer the interval is, the smaller the lead-time gain is in comparison to cytology.

■ Retesting for type-specific persistence or for persistent positivity for high risk HPV (using a general high risk HPV assay). The former approach was used in Sweedscreen and POBASCAM, while the latter was used in phase 1 of NTCC (women 25-34 years of age). A recent analysis of the Guanacaste cohort showed that the subsequent risk of high-grade CIN is similar in the two cases (Castle 2009).

■ Retesting for HPV only or also for cytology. The former protocol was used in Sweedscreen, while NTCC (phase 1 age 25-34 years) and POBASCAM used the second one. In NTCC no CIN2+ was detected by cytology only at repeat, while this increased referral to colposcopy (Ronco 2006b).

■ Immediately refer women with infection by selected HPV types. See paragraph 2.1.6.6, pp. e33-e34.

2.1.6.2

TRIAGING FOR INFECTION PERSISTENCE ONLY

A more radical approach could be recalling all women with HPV infection for repeat after some time without immediate cytology testing and referring to colposcopy only those with persistent infection. Clearly, this would entail, in some case, a loss in lead time compared to cytology, as some lesion – that would be immediately detected by cytology – will be detected only later with this approach. The overall balance in lead time and its result in terms of prevention of invasive cancers is unknown. Therefore there is no current evidence to recommend this approach.

2.1.6.3

p16-INK4A IMMUNOSTAINING

The biological background and published clinical studies on applications different from triage of HPV positive women (like triaging women with minor cytological abnormalities) are not discussed here.

One study, nested in the NTCC randomised controlled trial, considered p16-INK4A overexpression as determined by immunostaining (Carozzi 2008). Samples were obtained in unselected HPV DNA positive women and all of them had colposcopy. Slides showing immunostained cells were considered as positive. However, if only normal metaplastic or endocervical cells were stained, the slide was considered as negative. Among HPV positive women age 35-60 the cross sectional sensitivity of p16-INK4A immunostaining was 92% (CI95% 79%-98%) for CIN2+ and 86% (CI95% 65%-97%) for CIN3+. Specificity was 57% (CI95% 51%-63%) for <CIN2 and 56% (CI95% 50%-61%) for <CIN3. The relative detection *vs* cytology (interpretable as relative cross-sectional sensitivity) of HPV testing with triage by p16-INK4A immunostaining and no further repeat was estimated to be 1.53 (CI95% 1.15-2.02) for CIN2+ and 1.32 (CI95% 0.88-1.95) for CIN3+, while the relative referral to colposcopy was 1.08 (CI95% 0.96-1.21). Such results are similar to those obtained with «cytological triage», as defined above in the other RCTs. Therefore there is evidence (level II) that HPV DNA testing with p16-INK4A triage and no further repeat is more sensitive than cytology-based screening with no increase of referral to colposcopy. However, some data suggest low reproducibility of the interpretation of p16 positive cells. In

addition, no longitudinal data on the subsequent risk of high grade CIN in women who are p16-INK4A negative are published at present. This datum will determine the need for test repeats at shorter interval than among HPV negative women. In conclusion, there is not currently sufficient evidence to recommend the routine use of p16-INK4A over-expression for triaging HPV positive women.

2.1.6.4

VIRAL LOAD

Some studies considered the value of viral load as determined by real-time PCR. This method allows adjusting for the total amount of DNA available for the test, therefore for sample cellularity.

A case-control study based on HPV determinations on archival smears showed that the risk of developing carcinoma in situ over the subsequent 13 years was related to viral load in women with HPV16 infection (Ylitalo 2000). A first study nested in POBASCAM (Snijders 2006) showed that different cutoff values are needed for different HPV types in order to have similar accuracy, making viral load difficult to use for routine screening. A second study nested in POBASCAM (Hesselink 2009) examined the sensitivity and specificity of different cutoffs of viral load for CIN2+ detected within the same screening round in women with single infection by HPV16, 18, 31 or 33 who had "cytological triage" as defined above. A single viral load determination, alone or in conjunction with cytology, was more sensitive but remarkably less specific than a single cytological test. In addition, cutoff values that provided sensitivities closer to or greater than 90% had specificities below 35%. These results suggest that viral load determination cannot be used to select women who need immediate colposcopy. At most it could be used to select a small proportion of HPV-positive women with normal cytology who don't need further repeats. However, applying real-time PCR for this purpose does not seem cost-effective.

Hybrid capture 2 provides results as the ratio between the specimen's light emission to the average of concurrently tested controls at known HPV DNA concentration (1 pg/ml), denoted as relative light units (RLU/PC). This provides a semi-quantitative determination, although this is not adjusted for the sample's cellularity. Data from the Portland cohort (Lorincz 2002) showed that RLU/PC was associated to the risk of having a CIN3+ detected within 9 months, but not to the subsequent risk up to 10 years. In the follow-up of the HART study (Mesher 2010) women with baseline RLU between 1 and 10 had a 8-year cumulative risk of CIN2+, clearly higher than those with RLU <1 (hazard ratio 5.4 CI95% 1.6-18.2), and also than women with normal cytology. In the NTCC trial, among women aged 35-60 years, moving from the cutoff to consider the test positive from 1 RLU/PC (as recommended by the manufacturer) to

2 RLU/PC reduced the cross sectional relative sensitivity (*vs* cytology) for CIN2+ from 1.63 (CI95% 1.25-2.12) to 1.57 (CI95% 1.20-2.06), but increased the relative PPV from 0.67 (CI95% 0.52-0.87) to 0.85 (CI95% 0.66-1.09). Therefore a 2 RLU/PC cutoff for positivity could be considered in order to reduce the need for further testing. However, the need for shorter interval of screening for women with RLU between 1 and 2 must be analysed in advance.

In a study conducted within the Guanacaste cohort (Gravitt 2007), viral load was determined on the basis of the dot blot oligonucleotide signal intensity. High viral load was associated with the presence of CIN2+. Among women with carcinogenic HPV types, the cross sectional sensitivity and specificity (re-computed from row data) of high viral load were 93.2% (CI95% 86.8%-99.6%) and 47.8% (45.5%-53.9%) respectively. However, only the viral load for HPV16 was associated with incident CIN2+. In addition, the method seems difficult to be transferred in routine application.

2.1.6.5

TESTING FOR THE mRNA OF VIRAL ONCOGENES

The biological background and published clinical studies on applications different from triage of HPV positive women (like triaging women with minor cytological abnormalities) are not discussed here.

We are not aware of published RCTs comparing HPV DNA testing with triage by RNA testing to cytological screening, nor of studies determining the cross sectional or longitudinal accuracy of mRNA testing among unselected HPV DNA positive women. There is not currently sufficient evidence to recommend testing for the mRNA of E6 and E7 as a triage method in routine activity.

2.1.6.6

HPV GENOTYPING

Although no systematic review was conducted for the present guidelines, it is clear that the risk of progression from infection to high-grade CIN and to invasive cancer is different for any HPV types and it is particularly high for HPV16 and HPV18. In an analysis of the Portland (USA) cohort, the 10-year cumulative incidence of CIN3+ after a first detection of the infection in cytologically normal women aged 30 or more years at recruitment (Kahn 2005) was 20.7% (CI95% 8.6%-32.8%) for women with HPV16; 17.7% (CI95% 0.0%-36.0%) for women with HPV18; 1.5% (CI95% 0.3%-2.7%) for women positive to HC2 but without HPV16 or 18. In the Guanacaste (Costa Rica) cohort, after a 1-year confirmation of persistent infection, in women ≥ 30 years old, the 5-year cumulative incidence of CIN2+ was 40.8% (CI95% 26.4%-55.1%) for women with infection by HPV16, 15.5% (CI95% 0.58%-35.5%) for women with infection by HPV18 and 18.2%

(CI95% 8.8%-28.4%) in women with infection by other oncogenic HPV types (Castle 2009). In a study nested in POBASCAM (Berkhof 2006) conducted among hrHPV positive women with normal cytology, the risk of having a CIN2+ detected at colposcopies performed after 6 or 18 months if infection was persistent or cytology become abnormal was 13% (CI95% 10%-17%), but increased to 27% (CI95% 20%-35%) if HPV16 was present.

There are different potential applications of genotyping in screening:

a Referring to colposcopy only women who have infection from a limited number of HPV types and recalling the others at regular screening intervals. A meta-analysis of European studies (De Vuyst 2009) shows that HPV16 or HPV18 were present in 61.4% of histologically determined CIN2/3. Sensitivity with cervical samples taken for screening is expected to be slightly lower. An analysis conducted within the experimental arm of Sweedscreen showed lower point estimates of cross sectional sensitivity than cytology alone when restricting referral to colposcopy to women with infection by HPV types 16 or 18 (relative sensitivity *vs* cytology was 0.71 [CI95% 0.55-0.91] for CIN2+ and 0.76 [CI95% 0.56-1.02] for CIN3+) and to women with infection by types 16, 31 or 33 (relative sensitivity *vs* cytology was 0.97 [CI95% 0.80-1.18] for CIN2+ and 0.95 [CI95% 0.74-1.21] for CIN3+) (Naucler 2009). Therefore there is currently no evidence to recommend this practice.

b Referring immediately to colposcopy the women who have infection by certain HPV types. The others will be referred to colposcopy only if cytology is abnormal or if infection is persistent (Kahn 2005). A possible advantage of this strategy over «cytological triage» is that it could increase sensitivity and/or allow earlier identification of high-grade CIN. Both could result in increased protection from invasive cancer. On the other hand, this will result in higher referral to colposcopy. In the above mentioned analysis within the Sweedscreen study (Naucler 2009), with direct referral of types 16 and 18 and «cytological triage» for the other types, the relative (*vs* cytology) PPV was 0.66 (CI95% 0.51-0.86) with endpoint CIN2+ and 0.64 (CI95% 0.44-0.94) with endpoint

CIN3+. With direct referral of types 16, 31 and 33 and cytological triage of the other types the relative (*vs* cytology) PPV was 0.63 (CI95% 0.48-0.82) with endpoint CIN2+ and 0.61 (CI95% 0.41-0.89) with endpoint CIN3+. By comparison, with cytological triage of all types the relative (*vs* cytology) PPV was 0.90 (CI95% 0.70-1.16) with endpoint CIN2+ and 0.87 (CI95% 0.60-1.26) with endpoint CIN3+. In the above-mentioned study, the relative sensitivity of all these strategies was the same. However, it must be kept in mind that, as HPV positive women in fact underwent «cytological triage», it was impossible to observe gains in sensitivity in comparison to such strategy. We are not aware of data that estimate the gain in sensitivity or lead time of immediate referral to colposcopy of women with infection by certain types over standard «cytological triage» (strength C).

2.1.7

POST COLPOSCOPY FOLLOW-UP OF HPV DNA POSITIVE WOMEN

Cohort studies (Sherman 2003, Dillner 2008) show that the subsequent risk of developing a new high-grade CIN is much higher in HPV DNA positive (especially if carrying types 16 or 18) than in HPV DNA negative women (see also 2.1.5.2, p. e29). Clearly, short interval tests in these women, even after a colposcopic assessment that didn't detect high-grade CIN, allow earlier detection of these lesions, potentially reducing the risk of progression to invasive cancer. This approach was applied in Sweedscreen (annual Pap smears and HPV tests with colposcopy in case of persistent HPV infection) and NTCC (HPV positive women were retested at yearly intervals for HPV and cytology until HPV remained positive and referred to colposcopy if cytology become abnormal). In NTCC, among women age 35-60 years old 38/108 CIN2 and 28/98 CIN3 detected at round 1 were identified during such short-term repeats (Ronco 2010a).

Data on longitudinal risk by HPV type suggest that genotyping would be useful in order to define the frequency of controls in HPV positive women. Longitudinal data on p16 and mRNA resting are currently lacking.

REFERENCES

- Agorastos T, Dinas K, Lloveras B et al. Human papillomavirus testing for primary screening in women at low risk of developing cervical cancer. The Greek experience. *Gynecol Oncol* 2005;96(3):714-20.
- Almonte M, Ferreccio C, Winkler JL et al. Cervical screening by visual inspection, HPV testing, liquid-based and conventional cytology in Amazonian Peru. *Int J Cancer* 2007;121(4):796-802.
- Andrae B, Kemetli L, Sparén P et al. Screening-preventable cervical cancer risks: evidence from a nationwide audit in Sweden. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(9):622-9.
- Anttila A, Kotaniemi-Talonen L, Leinonen M et al. Rate of cervical cancer, severe intraepithelial neoplasia, and adenocarcinoma in situ in primary HPV DNA screening with cytology triage: randomised study within organised screening programme. *BMJ* 2010;340:c1804. doi: 10.1136/bmj.c1804.
- Arbyn M, Sasieni P, Meijer CJ, Clavel C, Koliopoulos G, Dillner J. Chapter 9: Clinical applications of HPV testing: a summary of meta-analyses. *Vaccine* 2006;24 suppl 3:S78-S89.
- Arbyn M, Kyrgiou M, Simoons C et al. Perinatal mortality and other se-

- vere adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. *BMJ* 2008;337:a1284. doi:10.1136/bmj.a1284.
- Arbyn M, Ronco G, Cuzick J, Wentzensen N, Castle PE. How to evaluate emerging technologies in cervical screening? *Int J Cancer* 2009A;125(11):2489-96.
- Arbyn M, Ronco G, Meijer CJLM, Naucier P. Trials comparing cytology with HPV screening. *Lancet Oncol* 2009;10(10):935-6.
- Arbyn M, Anttila A, Jordan J et al. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Second Edition - Summary Document. *Ann Oncol* 2010;21(3):448-58.
- Belinson J, Qiao YL, Pretorius R et al. Shanxi Province Cervical Cancer Screening Study: a cross-sectional comparative trial of multiple techniques to detect cervical neoplasia. *Gynecol Oncol* 2001;83(2):439-44. Erratum in: *Gynecol Oncol* 2002;84(2):355.
- Belinson JL, Qiao YL, Pretorius RG et al. Shanxi Province cervical cancer screening study II: self-sampling for high-risk human papillomavirus compared to direct sampling for human papillomavirus and liquid based cervical cytology. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13(6):819-26.
- Berkhof J, Coupé V, Bogaards J et al. The health economic effect of HPV DNA screening in the Netherlands. *Int J Cancer* 2010;127(9):2147-58. doi:10.1002/ijc.25211.
- Berkhof J, Bulkman NWJ, Bleeker MCG et al. Human papillomavirus type-specific 18-month risk of high-grade cervical intraepithelial neoplasia in women with normal or borderline/mildly dyskaryotic smear. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(7):1268-73.
- Bigras G, de Marval F. The probability for a Pap test to be abnormal is directly proportional to HPV viral load: results from a Swiss study comparing HPV testing and liquid-based cytology to detect cervical cancer precursors in 13,842 women. *Br J Cancer* 2005;93(5):575-81.
- Blumenthal PD, Gaffikin L, Chirenje ZM, McGrath J, Womack S, Shah K. Adjunctive testing for cervical cancer in low resource settings with visual inspection, HPV, and the Pap smear. *Int J Gynaecol Obstet* 2001;72(1):47-53.
- Bulk S, Bulkman NW, Berkhof J et al. Risk of high-grade cervical intraepithelial neoplasia based on cytology and high-risk HPV testing at baseline and at 6-months. *Int J Cancer* 2007;121(2):361-7.
- Bulkman N, Rozendaal L, Snijders P et al. POBASCAM, a population-based randomized controlled trial for implementation of high-risk HPV testing in cervical screening: design, methods and baseline data of 44,102 women. *Int J Cancer* 2004;110(1):94-101.
- Bulkman N, Berkhof J, Rozendaal L et al. Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer: 5-year follow-up of a randomised controlled implementation trial. *Lancet* 2007;370(9601):1764-72.
- Cagle A, Hu S, Sellers J et al. Use of an expanded gold standard to estimate the accuracy of colposcopy and visual inspection with acetic acid (VIA). *Int J Cancer* 2009;126(1):156-61.
- Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P et al. Use of p16-INK4A overexpression to increase the specificity of human papillomavirus testing: a nested substudy of the NTCC randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2008;9(10):937-45.
- Castle PE, Rodríguez AC, Burk RD et al; Proyecto Epidemiológico Guanacaste (PEG) Group. Short term persistence of human papillomavirus and risk of cervical precancer and cancer: population based cohort study. *BMJ* 2009;339:b2569. doi:10.1136/bmj.b2569.
- Chao A, Hsu KH, Lai CH et al. Cervical cancer screening program integrating Pap smear and HPV DNA testing: a population-based study. *Int J Cancer* 2008;122(12):2835-41.
- Clavel C, Masure M, Bory JP et al. Human papillomavirus testing in primary screening for the detection of high-grade cervical lesions: a study of 7932 women. *Br J Cancer* 2001;84(12):1616-23.
- Coste J, Cochand-Priollet B, de Cremoux P et al. Cross sectional study of conventional cervical smear, monolayer cytology, and human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening. *BMJ* 2003;326(7392):733-6.
- Cuzick J, Szarewski A, Terry G et al. Human papillomavirus testing in primary cervical screening. *Lancet* 1995;345(8964):1533-6.
- Cuzick J, Beverley E, Ho L et al. HPV testing in primary screening of older women. *Br J Cancer* 1999;81(3):554-8.
- Cuzick J, Szarewski A, Cubie H et al. Management of women who test positive for high-risk types of human papillomavirus: the HART study. *Lancet* 2003;362(9399):1871-6.
- Cuzick J, Clavel C, Petry CH et al. Overview of the European and north American studies on HPV testing in primary cervical screening. *Int J Cancer* 2006B;119(5):1095-101.
- Cuzick J, Mayrand MH, Ronco G, Snijders P, Wardle J. New dimensions in cervical cancer screening. *Vaccine* 2006a;24 suppl 3:S3/90-97. Epub.
- Cuzick J, Arbyn M, Ronco G et al. Overview of human papillomavirus-based and other novel options for cervical cancer screening in developed and developing countries. *Vaccine* 2008a;26 suppl 10:K29-K41.
- Cuzick J, Szarewski A, Mesher D et al. Long-term follow-up of cervical abnormalities among women screened by HPV testing and cytology-Results from the Hammersmith study. *Int J Cancer* 2008b;122(10):2294-300.
- De Vuyst H, Clifford G, Li N, Franceschi S. HPV infection in Europe. *Eur J Cancer* 2009;45(15):2632-9.
- Dillner J, Rebolj M, Birembaut P et al; Joint European Cohort Study. Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. *BMJ* 2008;337:a1754. doi: 10.1136/bmj.a1754.
- Gravitt PE, Butsch Kovacic M, Herrero R et al. High load for most high risk human papillomavirus genotypes is associated with prevalent cervical cancer precursors but only HPV16 load predicts the development of incident disease. *Int J Cancer* 2007;121(12):2787-93.
- Hesselink AT, Berkhof J, Heideman DA et al. High-risk human papillomavirus DNA load in a population-based cervical screening cohort in relation to the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer. *Int J Cancer* 2009;124(2):381-6.
- Hesselink AT, Heideman DA, Berkhof J et al. Comparison of the clinical performance of PapilloCheck human Papillomavirus detection with that of the GP5+6+PCR-enzyme immunoassay in population-based cervical screening. *J Clin Microbiol* 2010;48(3):797-801.
- Inoue M, Sakaguchi J, Sasagawa T, Tango M. The evaluation of human papillomavirus DNA testing in primary screening for cervical lesions in a large Japanese population. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16(3):1007-13.
- Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT et al. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(14):1072-9.
- Kitchener HC, Almonte M, Thomson C et al. HPV testing in combination with liquid-based cytology in primary cervical screening (ARTISTIC): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2009;10(7):672-82.
- Kotaniemi-Talonen L, Nieminen P, Anttila A et al. Routine cervical screening with primary HPV testing and cytology triage protocol in a randomised setting. *Br J Cancer* 2005;93(8):862-7.
- Kuhn L, Denny L, Pollack A, Lorincz A, Richart RM, Wright TC. Human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening in low-resource settings. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(10):818-25.
- Kulasingam SL, Hughes JP, Kiviat NB et al. Evaluation of human papillomavirus testing in primary screening for cervical abnormalities:

- comparison of sensitivity, specificity, and frequency of referral. *JAMA* 2002;288(14):1749-57.
- Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P et al. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2006;367(9509):489-98.
- Leinonen M, Nieminen P, Kotaniemi-Talonen L et al. Age specific Evaluation of primary human papillomavirus screening vs. conventional cytology in a randomised setting. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(23):1612-32.
- Lorincz AT, Castle PE, Sherman ME et al. Viral load of human papillomavirus and risk of CIN3 or cervical cancer. *Lancet* 2002;360(9328):228-29.
- Mayrand MH, Duarte-Franco E, Rodrigues I et al. Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. *New Engl J Med* 2007;357(16):1579-88.
- Meijer CJ, Berkhof J, Castle PE et al. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Int J Cancer* 2009;124(3):516-20.
- Meshor D, Szarewski A, Cadman L et al. Long-term follow-up of cervical disease in women screened by cytology and HPV testing: results from the HART study. *Br J Cancer* 2010;102(9):1405-10.
- Moy L, Zhao FH, Li LY et al. Human papillomavirus testing and cervical cytology in primary screening for cervical cancer among women in rural China: comparison of sensitivity, specificity, and frequency of referral. *Int J Cancer* 2010;127(3):646-56.
- Naucler P, Ryd W, Tornberg S et al. Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007;357(16):1589-97.
- Naucler P, Ryd W, Tornberg S et al. Efficacy of HPV DNA testing with cytology triage and/or repeat HPV DNA testing in primary cervical cancer screening. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(2):88-99.
- Oh YL, Shin KJ, Han J, Kim DS. Significance of high-risk human papillomavirus detection by polymerase chain reaction in primary cervical cancer screening. *Cytopathology* 2001;12(2):75-83.
- Paraskevidis E, Malamou-Mitsi V, Koliopoulos G et al. Expanded cytological referral criteria for colposcopy in cervical screening: comparison with human papillomavirus testing. *Gynecol Oncol* 2001;82(2):355-9.
- Petry KU, Menton S, Menton M et al. Inclusion of HPV testing in routine cervical cancer screening for women above 29 years in Germany: results for 8.466 patients. *Br J Cancer* 2003;88(10):1570-7.
- Qiao YL, Sellors JW, Eder PS et al. A new HPV-DNA test for cervical-cancer screening in developing regions: a cross-sectional study of clinical accuracy in rural China. *Lancet Oncol* 2008;9(10):929-36.
- Ratnam S, Franco EL, Ferenczy A. Human papillomavirus testing for primary screening of cervical cancer precursors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9(9):945-51.
- Rodríguez AC, Schiffman M, Herrero R et al. Longitudinal study of human papillomavirus persistence and cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3: critical role of duration of infection. *J Natl Cancer Inst* 2010;102(5):315-24.
- Ronco G, Segnan N, Giorgi Rossi P et al. Human Papillomavirus testing and liquid-based cytology: results at recruitment from the New Technologies for Cervical Cancer randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2006a;98(11):765-74.
- Ronco G, Giorgi Rossi P, Carozzi F et al. Human papillomavirus testing and liquid-based cytology in primary screening of women younger than 35 years: results at recruitment for a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006b;7(7):547-55.
- Ronco G, Segnan N. Human papillomavirus testing for primary cervical cancer screening. *Lancet* 2007;370(9601):1740-2.
- Ronco G, Giorgi Rossi P, Carozzi F et al. Results at recruitment from a randomised controlled trial comparing human papillomavirus testing alone with conventional cytology as a primary cervical cancer screening test. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(7):492-501.
- Ronco G, Giorgi Rossi P, Carozzi F et al. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010;11(3):249-57.
- Ronco G on behalf of the NTCC working group. Author's reply. *Lancet Oncol* 2010;11:510-1.
- Salmerón J, Lazcano-Ponce E, Lorincz A et al. Comparison of HPV-based assays with Papanicolaou smears for cervical cancer screening in Morelos State, Mexico. *Cancer Causes Control* 2003;14(6):505-12.
- Sankaranarayanan R, Chatterji R, Shastri SS et al. Accuracy of human papillomavirus testing in primary screening of cervical neoplasia: results from a multicenter study in India. *Int J Cancer* 2004;112(2):341-7.
- Sankaranarayanan R, Thara S, Sharma A et al. Accuracy of conventional cytology: results from a multicentre screening study in India. *J Med Screen* 2004;11(2):77-84.
- Sankaranarayanan R, Nene BM, Dinshaw KA et al. A cluster randomized controlled trial of visual, cytology and human papillomavirus screening for cancer of the cervix in rural India. *Int J Cancer* 2005;116(4):617-23.
- Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS et al. HPV screening for cervical cancer in rural India. *N Engl J Med* 2009;360(14):1385-94.
- Sarian LO, Derchain SF, Naud P et al. Evaluation of visual inspection with acetic acid (VIA), Lugol's iodine (VILI), cervical cytology and HPV testing as cervical screening tools in Latin America. This report refers to partial results from the LAMS (Latin American Screening) study. *J Med Screen* 2005;12(3):142-9.
- Sasieni P, Castañón A, Cuzick J. Effectiveness of cervical screening with age: population based case-control study of prospectively recorded data. *BMJ* 2009;339:b2968. doi:10.1136/bmj.b2968.
- Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A et al. HPV DNA testing in cervical cancer screening: results from women in a high-risk province of Costa Rica. *JAMA* 2000;283(1):87-93.
- Schneider A, Hoyer H, Lotz B et al. Screening for high-grade cervical intra-epithelial neoplasia and cancer by testing for high-risk HPV, routine cytology or colposcopy. *Int J Cancer* 2000;89(6):529-34.
- Snijders PJ, van den Brule AJ, Meijer CJ. The clinical relevance of human papillomavirus testing: relationship between analytical and clinical sensitivity. *J Pathol* 2003;201(1):1-6.
- Snijders PJ, Hogewoning CJ, Hesselink AT et al. Determination of viral load thresholds in cervical scrapings to rule out CIN 3 in HPV 16, 18, 31 and 33-positive women with normal cytology. *Int J Cancer* 2006;119(5):1102-7.
- Sherman ME, Lorincz AT, Scott DR et al. Baseline cytology, human papillomavirus testing, and risk for cervical neoplasia: a 10-year cohort analysis. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(1):46-52.
- Syrjänen S, Shabalova IP, Petrovichev N et al. Human papillomavirus testing and conventional pap smear cytology as optional screening tools of women at different risks for cervical cancer in the countries of the former soviet union. *J Low Genit Tract Dis* 2002;6(2):97-110.
- Ylitalo N, Sorensen P, Josefsson AM et al. Consistent high viral load of human papillomavirus 16 and risk of cervical carcinoma in situ: a nested case-control study. *Lancet* 2000;335(9222):2194-8.

2.2

CONCLUSIONI

1 Lo screening cervicale basato su test validati per il DNA di tipi oncogeni di HPV come test primario di screening è più efficace dello screening basato sulla citologia nel prevenire i tumori invasivi della cervice. Almeno a partire dai 35 anni di età lo screening basato su test per HPV implica un aumento limitato, se esistente, della sovradiagnosi di CIN spontaneamente regressivi. Se vengono applicati algoritmi adeguati di triage per le donne HPV positive, a un round di screening di prevalenza il test HPV causa una riduzione piccola, se esistente, del valore predittivo positivo (VPP) dell'invio a colposcopia rispetto alla citologia. Quindi il test HPV è raccomandabile per lo screening primario a condizione che vengano applicati protocolli appropriati. Un programma di screening basato sul test HPV, se non applicato correttamente, può comunque avere come risultato un aumento rilevante di colposcopie e trattamenti non necessari. In più, sono disponibili solo dati molto limitati sull'invio a colposcopia e VPP ai round di screening con HPV successivi al primo.

2 Tra le donne di 35+ anni di età non esistono prove che il doppio test (con citologia e HPV) sia più protettivo del solo test HPV come test primario, benché comporti un incremento della sensibilità, peraltro non significativo. La strategia con doppio test determina invece un forte incremento delle donne inviate a colposcopia e minore VPP dello stesso. Per questo motivo si raccomanda di usare il solo test HPV come test primario, senza l'aggiunta della citologia.

3 Ci sono prove che sotto i 30 anni lo screening basato sul test HPV conduce a sovradiagnosi di CIN2 che sarebbero regrediti spontaneamente, con il conseguente rischio di sovratrattamento. Qualche sovradiagnosi è plausibile anche tra 30 e 34 anni. Un'analisi *pooled* dei RCT sarà molto importante per meglio definire l'età d'inizio dello screening con HPV. Nel frattempo si raccomanda di iniziare lo screening con HPV di routine almeno a 35 anni. In circostanze ben definite e controllate questa età può essere ridotta a 30 anni, ma in nessun caso lo screening con HPV dovrebbe essere usato al di sotto di questa età, fascia in cui è invece raccomandato lo screening citologico. Esiste un potenziale per usare intervalli di screening più lunghi alle età più avanzate rispetto a quelle più giovani, o di interrompere lo screening con HPV a un'età inferiore rispetto allo screening citologico. La forza delle prove attualmente disponibili non pare sufficiente per raccomandare una modifica dell'età di cessazione dello screening attualmente in uso.

4 Ci sono prove che il periodo a basso rischio dopo un test HPV negativo è più lungo di quello dopo una citologia normale. In particolare, l'incidenza cumulativa di CIN di alto

grado fino a 5 anni dopo un test HPV negativo è inferiore all'incidenza cumulativa di CIN di alto grado fino a 3 anni dopo una citologia normale. Intervalli prolungati ridurrebbero la probabilità di colposcopie e trattamenti inutili, che sarebbero invece plausibilmente rilevanti con intervalli triennali. Quindi, con l'utilizzo del test HPV sono raccomandabili intervalli di screening di almeno 5 anni. Ulteriori aumenti sono possibili dove intervalli quinquennali sono già usati con la citologia come test di screening primario.

5 Non ci sono prove che l'invio diretto in colposcopia delle donne di età ≥ 35 anni fornisca una protezione superiore al triage citologico. Quest'ultimo è definito dai seguenti passaggi: testare le donne HPV positive con la citologia e inviare direttamente a colposcopia quelle che hanno anomalie citologiche, mentre le rimanenti devono essere ritestate dopo qualche tempo (6-12 mesi) e inviate a colposcopia se l'infezione persiste. Esistono chiare prove che il triage citologico così definito implica un minore invio a colposcopia e un maggior VPP. Il test HPV con triage citologico ha un VPP dell'invio a colposcopia simile o migliore a quello della citologia. E' perciò fortemente raccomandato per le donne HPV positive.

6 Sono in studio altri metodi di triage delle donne HPV positive: alcuni di essi hanno mostrato risultati promettenti. Attualmente non esistono comunque prove sufficienti per raccomandarne l'uso nella pratica di routine.

7 Le donne HPV positive sono a rischio fortemente aumentato di diagnosi di un nuovo CIN di alto grado. Il rischio persiste fino a *clearance* dell'infezione. Quindi le donne HPV positive dovrebbero essere testate a intervalli più brevi delle HPV negative finché l'infezione persiste. Questo vale anche nel caso che non siano state identificate CIN di alto grado alla colposcopia/biopsia. E' attualmente oggetto di studio l'identificazione del migliore algoritmo a questo scopo.

8 Poiché i diversi test per l'HPV differiscono per le performance cliniche nell'individuare lesioni premaligne, i test da utilizzare per lo screening primario devono soddisfare speciali requisiti per assicurare alta sensibilità per lesioni CIN2+/3+ e, contemporaneamente, l'individuazione di un numero minimo di infezioni HPV transitorie clinicamente irrilevanti. Il test Hybrid Capture 2 per il DNA di HPV ad alto rischio e il GP5+/6+ PCR *immuno-assay* soddisfano tali requisiti e sono considerati clinicamente validati per lo screening primario. Altri metodi per l'individuazione di DNA di HPV possono essere considerati validati se viene provato che essi siano non inferiori a test di riferimento validati clinicamente (per esempio HC2) in termini di sensibilità e specificità clinica per CIN2+ e se dimostrano

una riproducibilità tra ed entro laboratori con un limite di confidenza inferiore non minore di 87%. La soglia per accertare la non inferiorità è una sensibilità per CIN2+ non minore del 90% di quella di HC2 e una specificità per CIN2+ non minore del 98% di quella di HC2. Ciò può essere stabilito in uno studio di accuratezza trasversale condotto su campioni che originano da una coorte di screening su base di popolazione in cui le lesioni CIN2+ sono state individuate con HC2 con aggiunta o no di citologia. Al 15.11.2011, sulla base di una revisione della letteratura, il gruppo di lavoro ritiene validati PapilloCheck® – Greiner Bio-one (Hesselink et al. 2010) solo se lo *scoring* di positività è ristretto ai 14 tipi di HPV ad alto rischio, Cobas® – Roche (Heideman et al. 2011, Gage et al. 2011, Castle et al. 2011) e Abbot real-time high risk HPV test® (Poliak et al. 2011, Carozzi et al. 2011). Per ciò che riguarda Cervista® HR HPV test, i dati pubblicati (Belinson et al. 2011) consentono il calcolo del test di non inferiorità per CIN3+, che risulta significativo; tuttavia per quanto concerne CIN2+ i risultati (significativi) sono disponibili solo in un poster presentato a un convegno (King et al. 2011).

L'accuratezza clinica trasversale non è sufficiente per validare test non basati sul DNA di HPV, poiché il periodo a basso rischio dopo l'effettuazione di questo test (che definisce l'intervallo di screening appropriato) non può essere applicato automaticamente a test non per il DNA di HPV. Sono quindi necessari dati longitudinali prima che questi ultimi test possano essere considerati clinicamente validati per lo screening.

BIBLIOGRAFIA AGGIUNTIVA

- Belinson JL, Wu R, Belinson SE et al. A population-based clinical trial comparing endocervical high-risk HPV testing using hybrid capture 2 and Cervista from the SHENCCAST II Study. *Am J Clin Pathol* 2011;135(5):790-5.
- Carozzi FM, Burrioni E, Bisanzio S et al. Comparison of clinical performance of Abbott RealTime High Risk HPV test with that of hybrid capture 2 assay in a screening setting. *J Clin Microbiol* 2011;49(4):1446-51.
- Castle PE, Stoler MH, Wright TC Jr, Sharma A, Wright TL, Behrens CM. Performance of carcinogenic human papillomavirus (HPV) testing and HPV16 or HPV18 genotyping for cervical cancer screening of women aged 25 years and older: a subanalysis of the ATHENA study. *Lancet Oncol* 2011;12(9):880-90.
- Heideman DA, Hesselink AT, Berkhof J et al. Clinical Validation of the cobas 4800 HPV Test for cervical screening purposes. *J Clin Microbiol* 2011;49(11):3983-5.
- Hesselink AT, Heideman DA, Berkhof J et al. Comparison of the clinical performance of PapilloCheck human papillomavirus detection with that of the GP5+/6+-PCR-enzyme immunoassay in population-based cervical screening. *J Clin Microbiol* 2010; 48(3):797-801.
- Gage JC, Sadorra M, Lamere B et al; for the PaP Cohort Study Group. A comparison of the cobas(R) HPV test with Hybrid Capture 2 and Linear Array HPV DNA tests. *J Clin Microbiol* 2011 Nov 9. [Epub ahead of print] PMID:2207559
- Poljak M, Ostrbenk A, Seme K et al. Comparison of clinical and analytical performance of the Abbott Realtime High Risk HPV test to the performance of hybrid capture 2 in population-based cervical cancer screening. *J Clin Microbiol* 2011;49(5):1721-9.
- King JJ, Garsha M, Day SP. *Sensitivity and specificity of the Cervista® hr HPV test as compared to hybrid capture® 2 for women 30 years and older*. Poster Presentation, Eurogin conference on HPV associated diseases and cancer. Lisbona, 2011.

Capitolo 3

Costo e valutazione economica

Cost and economic assessment

3.1

METODI PER LA STIMA DEI COSTI

Si è deciso di rilevare per prima cosa i costi unitari delle singole operazioni componenti il programma di screening (invito, prelievo, lettura del test citologico, esecuzione del test HPV, colposcopia eccetera). Attraverso un semplice modello, è stato stimato il costo complessivo dello screening con citologia e quello con HPV, basandosi sui costi unitari e sulla stima del numero di operazioni necessarie per ognuno dei due approcci.

3.1.1

STIMA DEL COSTO DELLE SINGOLE OPERAZIONI

E' stata effettuata una ricognizione delle attività svolte nell'ambito dello screening organizzato della città di Torino volto alla prevenzione dei tumori del collo dell'utero, al fine di quantificare i costi unitari delle singole operazioni afferenti al programma. Nello specifico, sono stati rilevati i costi per:

- organizzazione;
- prelievo in sede ambulatoriale;
- analisi di laboratorio;
- approfondimenti diagnostici.

Nel 2010, all'interno di questo screening è stato attivato un progetto pilota di utilizzo del test HPV come test primario: esso prevede l'assegnazione casuale delle donne tra 35 e 64 anni allo screening citologico o con HPV. L'analisi è stata condotta sui dati disponibili per gli anni 2009 e 2010, in modo da considerare i cambiamenti avvenuti con l'introduzione del test dell'HPV.

3.1.2

STIMA DEL COSTO COMPLESSIVO DELLO SCREENING

Il costo di un round di screening con ognuna delle due modalità è stato calcolato per una coorte di 100.000 donne aderenti all'invito. E' stato fissato questo volume di attività per ragioni di più immediata confrontabilità delle tabelle,

ma, considerando che i costi rilevati sono per donna aderente, ha puro valore dimostrativo e non esercita alcuna influenza sui calcoli effettuati. Il volume teoricamente più corretto sarebbe di 40.000 aderenti, numero che rispecchia in modo più fedele la popolazione riscontrabile in diversi centri di screening italiani (mantenendo l'attuale ripartizione organizzativa a livello territoriale) e che costituisce la base di calcolo sulla quale sono effettivamente state effettuate le rilevazioni. Non è tuttavia scorretto assumere una coorte di 100.000 donne se si considera:

- 1 la possibilità di una riorganizzazione territoriale dello screening tale da raggruppare più centri di riferimento, riducendo così il numero di laboratori presenti e incrementandone l'efficienza e la specializzazione;
- 2 il mantenimento dei livelli di efficienza riscontrati nella città di Torino.

Il numero di inviti necessario è stato calcolato sulla base dell'adesione. Si è assunto che le donne seguano i protocolli definiti nei paragrafi 3.1.2.1 e 3.1.2.2 (pp. e40-e42) per ognuna delle due modalità. Si è così calcolato il costo medio di un round per donna sottoposta a screening. Non si è tenuta presente l'ipotesi di non adesione delle donne alle raccomandazioni ricevute, sia per quanto riguarda gli approfondimenti colposcopici, sia per i richiami in primo livello. Così facendo, si sarebbero infatti registrati dei costi inferiori. Pare tuttavia azzardato considerare come un risparmio la decisione delle donne di contravvenire alle raccomandazioni mediche; si è quindi ipotizzato che tutte le donne – una volta aderito allo screening – compiano tutte le procedure ritenute necessarie. Per lo screening con HPV si è calcolato separatamente il costo del primo round effettuato (indipendentemente dall'aver già effettuato screening con citologia) e dei round successivi in quanto:

- la proporzione di donne positive al test HPV è maggiore al primo round (che individua infezioni presenti anche da molto tempo) rispetto ai round successivi (che individuano solo le infezioni iniziate e persistite dopo il round precedente);
- la *detection rate* di lesioni di alto grado è maggiore al primo round con HPV rispetto ai successivi. Questo perché

al primo round il test HPV individua lesioni già presenti, ma non ancora individuabili con la citologia. Con uno screening citologico queste lesioni, se persistenti, verrebbero trovate successivamente. Invece, con uno screening basato sull'HPV non vengono più individuate ai round successivi. Sulla base dei costi unitari per round di screening è stato calcolato il costo complessivo per sottoporre a screening una donna tra 34 e 64 anni con la citologia a intervalli di 3 anni (11 round) e quello per sottoporre a screening una donna appartenente alla stessa fascia d'età con test HPV ogni 5 anni (7 round). Si sono compiute queste scelte, poiché:

- 1 le attuali Linee guida italiane raccomandano lo screening citologico tra 25 e 64 anni con intervallo triennale;
- 2 è raccomandabile utilizzare intervalli almeno quinquennali se si utilizza lo screening con test HPV;
- 3 è raccomandabile iniziare lo screening con HPV intorno ai 35 anni, in quanto prima di questa età esso risulta in una sovradiagnosi rilevante di CIN2 destinati a regredire spontaneamente.

Le prove che giustificano i punti 2 e 3 sono illustrate nel capitolo 2 (pp. e21-e38).

3.1.2.1

COSTO DELLO SCREENING CON CITOLOGIA

Il costo di un round di screening con citologia è stato calcolato assumendo il protocollo semplificato riportato nella **figura 3.1**.

Non è stato effettuato un calcolo di costo differente per il

primo round di screening e i successivi, benché ovviamente la *detection rate* di lesioni precancerose sia maggiore nelle donne che fanno un primo round di screening, dato che:

- le donne che si sottopongono a screening a 34 anni dovrebbero avere già iniziato lo screening a 25 anni;
- i parametri di *detection rate* utilizzati fanno riferimento alla situazione italiana rilevata dalle survey dell'ONS, i cui dati includono donne sia al primo round di screening sia ai successivi.

3.1.2.2

COSTO DELLO SCREENING CON TEST HPV

Il protocollo che prevede l'utilizzo dell'HPV è assai diverso da quanto illustrato nel paragrafo precedente (3.1.2.1). In sede di invito, le donne ricevono una lettera per sottoporsi a un doppio prelievo: uno volto alla ricerca dell'HPV e uno per la citologia tradizionale. In laboratorio vengono processati inizialmente solo i campioni HPV: in caso di positività, viene letto anche il citologico. Qualora anche il Pap test risultasse positivo, le donne interessate sono invitate a effettuare degli approfondimenti, che avvengono per tutte in sede colposcopica. Se invece il citologico risulta negativo, si invitano le donne a ripetere il prelievo solo per l'HPV a distanza di 1 anno. Se anche nel risultato di questo test si riscontra una persistenza dell'infezione, si opta per l'invio a colposcopia.

La **figura 3.2** riporta il diagramma di flusso che riassume in maniera semplificata quanto sopra esposto.

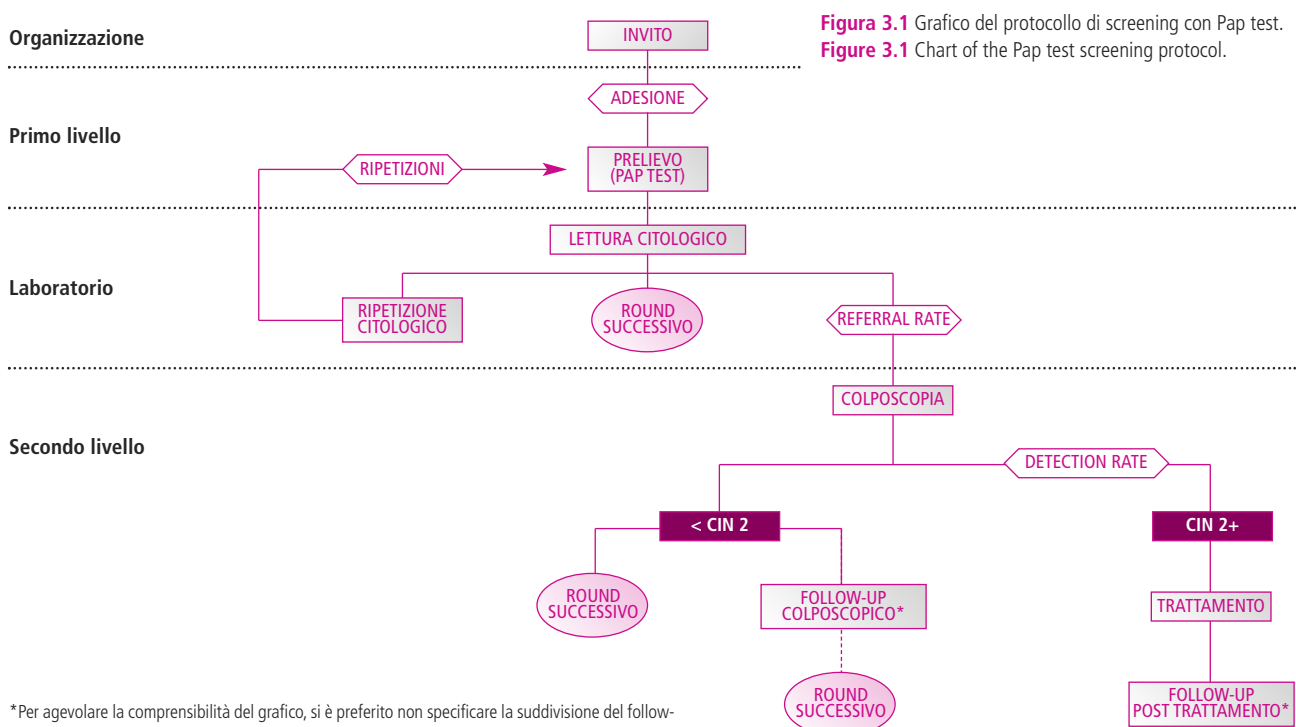


Figura 3.1 Grafico del protocollo di screening con Pap test. **Figure 3.1** Chart of the Pap test screening protocol.

*Per agevolare la comprensibilità del grafico, si è preferito non specificare la suddivisione del follow-up tra indagini colposcopiche e prelievi citologici; se ne è, invece, tenuto conto nel calcolo dei costi.

	RIFERIMENTO	MIN	MAX	
Adesione	45%	20%	85%	I valori sono gli stessi considerati nello screening con test HPV. Il valore di riferimento corrisponde a quello osservato nel progetto pilota di Torino (dati non pubblicati). Il minimo è vicino al minimo osservato nella survey sullo screening 2009 (17,2% Puglia) (Ronco et al. 2010a). Il massimo si riferisce alla situazione ipotetica di un'adesione quasi completa.
n. medio di citologie per donna sottoposta a screening	1,036	1,012	1,121	Tiene conto delle ripetizioni per inadeguato o altro. Il valore di riferimento corrisponde al numero medio di citologie al reclutamento in NTCC, braccio convenzionale, fase 2, donne di 35-60 anni (elaborazione ad hoc dei dati NTCC). Minimo e massimo corrispondono al 10° e 90° centile della distribuzione della proporzione di donne con indicazione a ripetere nella survey sull'attività di screening 2008 (Ronco et al. 2010a).
Costo lettura citologia (euro)	12,15	11,00	15,50	Il valore di riferimento è quello relativo a un laboratorio a elevata efficienza, dove ciascun <i>citoscreener</i> legge 7.500 vetrini all'anno. Il minimo corrisponde a un carico di 8.400 vetrini l'anno per lettore; il massimo a 6.000 vetrini l'anno per lettore (vedi tabella 3.5).
Referral rate a colposcopia	3,3%	1,0%	4,4%	Il valore di riferimento corrisponde a quanto osservato nel braccio convenzionale di NTCC per le donne di 35-60 anni. Minimo e massimo corrispondono al 10° e 90° centile della distribuzione nella survey sull'attività di screening 2008 (Ronco et al. 2010a).
n. colposcopie FU convenzionale	2,2	1,3	2,5	Il valore di riferimento è la somma del numero medio di colposcopie per donna inviata a colposcopia osservato in NTCC braccio convenzionale donne di età 35-60 anni al reclutamento (media =1,3; Ronco et al. 2008) e durante il follow-up (media =1,1; dati non pubblicati).
Detection rate CIN2+	0,29%	0,04%	0,57%	Il valore di riferimento corrisponde a quanto osservato nel braccio convenzionale di NTCC per le donne di 35-60 anni. Minimo e massimo corrispondono al 10° e 90° centile della distribuzione nella survey sull'attività di screening 2008 (Ronco et al. 2010a).

Tabella 3.1. Parametri variabili previsti nello scenario con Pap test.
Table 3.1. Variable parameters predicted in the setting using Pap test.

Organizzazione

Primo livello

Laboratorio

Secondo livello

Follow Up

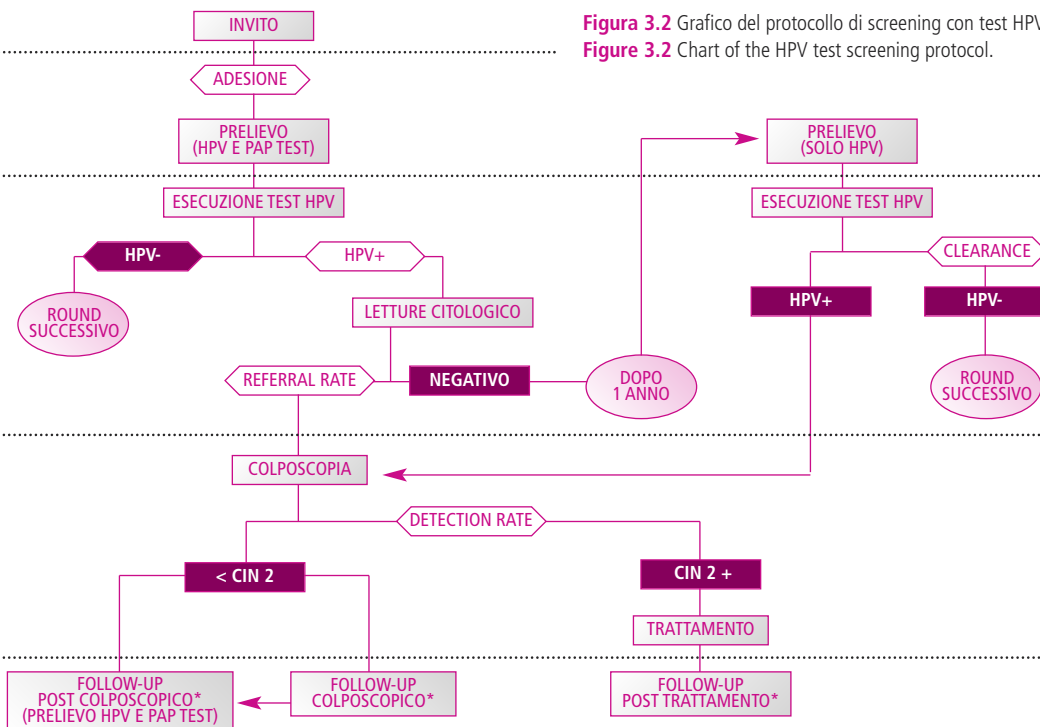


Figura 3.2 Grafico del protocollo di screening con test HPV.
Figure 3.2 Chart of the HPV test screening protocol.

*Per agevolare la comprensibilità del grafico, si è preferito non specificare la suddivisione del follow-up tra indagini colposcopiche e prelievi citologici; se ne è, invece, tenuto conto nel calcolo dei costi.

	RIFERIMENTO	MIN	MAX	
Adesione	45%	20%	85%	Il valore di riferimento corrisponde a quanto osservato nel progetto pilota a Torino nel primo anno (dati non pubblicati). Il minimo è vicino al minimo osservato nella survey sullo screening 2009 (17,2% Puglia) (Ronco et al. 2010a). Il massimo si riferisce alla situazione ipotetica di un'adesione quasi completa.
Costo esecuzione test HPV (euro)	14,57	12,00	15,78	Il valore di riferimento è imputabile alla lettura automatizzata di 80.000 test HPV all'anno. Il minimo corrisponde all'ipotesi di ottenere il kit a 10 euro. Il massimo corrisponde alla lettura di 40.000 test all'anno. (vedi tabella 3.7)
% HPV positive al primo round	6%	5%	7%	Il valore di riferimento è quello osservato nello studio NTCC per le donne di 35-60 anni (analisi ad hoc dei dati NTCC).
Costo lettura citologia con precedente test HPV positivo (euro)	16,00	14,5	20,00	Il valore di riferimento è quello relativo a un laboratorio a elevata efficienza, dove ciascun <i>citoscreeener</i> legge 7.500 vetrini all'anno, con un incremento del 50% del tempo di lettura rispetto allo screening tradizionale. Il minimo corrisponde a un carico di 8.400 vetrini l'anno per lettore. Il massimo corrisponde a 6.000 vetrini l'anno per lettore. (vedi tabella 3.8)
Invio immediato a colposcopia	30%	25%	50%	Il valore di riferimento corrisponde alla % di ASC-US+ tra le donne HPV+ osservata nel progetto pilota di Firenze (dati non pubblicati). Il minimo corrisponde a quanto osservato durante la fase 1 dello studio NTCC in donne di 35-60 anni (Ronco et al. 2006a), dove la lettura della citologia era cieca rispetto al risultato del test HPV. Il valore massimo corrisponde a quanto osservato nel progetto pilota del Veneto (dati non pubblicati).
<i>Clearance</i> HPV a 1 anno nelle donne HPV+ con citologia normale	60%	50%	70%	Il dato corrisponde a quanto osservato nello studio NTCC (Ronco et al. 2006b). Benché non sia stata fatta una ricerca sistematica, questo è coerente con quanto osservato a livello internazionale negli studi sui tassi di <i>clearance</i> , in particolare per infezioni prevalenti, quindi per il primo round con HPV. Per i round successivi i valori vicini al limite superiore sono più plausibili.
n. colposcopie per donna HPV+ inviata a colposcopia	2,4	1,6	2,9	Il valore di riferimento è la somma del numero medio di colposcopie per donna inviata a colposcopia osservato nel braccio sperimentale dello studio NTCC, età 35-60 anni al reclutamento (media =1,2; Ronco et al. 2008) e durante il follow-up (media =1,3; dati non pubblicati) riferendosi alle sole donne senza CIN o cancro al reclutamento.
n. esami (citologia+HPV) in FU post colposcopico donne inviate a colposcopia immediatamente	2,1		3,1	Il valore di riferimento corrisponde al numero medio di test che si avrebbero assumendo di eseguire test annuali fino alla <i>clearance</i> , con <i>clearance</i> del 60% nel primo anno, 50% nel secondo, 40% nel terzo e 20% in ogni anno dal quarto in poi. Il valore massimo è calcolato sulla stessa base assumendo di continuare il follow-up fino a 2 test HPV negativi.
n. esami (citologia+HPV) in FU post colposcopico donne inviate a colposcopia dopo 1 anno	2,7		3,7	I valori sono calcolati allo stesso modo per le donne che iniziano il FU nel secondo anno (quindi <i>clearance</i> del 50% nel primo anno di FU, 40% nel secondo, 20% nei successivi).
<i>Detection rate</i> CIN2+ round 1	0,60%	0,35%	1,00%	Il valore di riferimento corrisponde alla DR di CIN2+ osservata entro NTCC al primo round nel braccio sperimentale (Ronco et al. 2010b).
<i>Detection rate</i> CIN2+ round successivi	0,40%	0,25%	0,60%	Si presume che la DR ai round successivi con HPV sia inferiore a quella al primo round con HPV, perché al primo round viene individuato un eccesso di CIN prevalenti non ancora individuate dalla citologia. I valori utilizzati rispecchiano una situazione in cui il numero di CIN trovate nel periodo di screening con l'utilizzo dell'HPV corrisponde a quello riscontrato con il test citologico.
% HPV positive round successivi	5%	4%	6%	Il valore di riferimento è calcolato considerando la prevalenza di HPV+ in un ampio campione di donne che erano HPV- tre anni prima (dati non pubblicati) e moltiplicandolo per 5/3. Per riferimento, la prevalenza di HPV+ al secondo round (dopo 5 anni) entro POBASCAM (Bulkman et al. 2007) era 4,5%. Peraltro la prevalenza di HPV+ al reclutamento era leggermente inferiore in POBASCAM che in NTCC, plausibilmente per l'utilizzo di PCR con GP5+/6+ invece di HC2.

Tabella 3.2. Parametri variabili previsti nello scenario con test HPV.

Table 3.2. Variable parameters expected in an HPV setting.

3.1.3

ANALISI DI SENSIBILITÀ

E' stato predisposto un set di variabili, riportate in **tabella 3.2**, che consentono di configurare scenari differenti sia per quanto riguarda lo screening con esame citologico, sia con l'HPV. Esse riflettono in alcuni casi incertezze nella definizione dei parametri, in altri situazioni diverse. I costi sono stati stimati variando i valori uno alla volta. Inoltre sono stati calcolati scenari limite di massimo e di minimo, in cui sono state implementate contemporaneamente tutte le variabili minimizzanti e massimizzanti. Questi ultimi scenari sono stati calcolati anche tenendo fissa la *compliance* all'invito, che da un lato ha un'influenza molto forte e dall'altro non rappresenta un'incertezza, ma una peculiarità locale.

3.1.4

COSTO DELLO SCREENING PER LIVELLO

A seconda del protocollo adottato, i costi dello screening gravano in maniera differente tra le diverse unità coinvolte. Per questo motivo, è stata effettuata una suddivisione dei costi per livello sia nello scenario di riferimento, sia nei casi di massimo e minimo. I livelli presi in considerazione sono stati:

- organizzazione;
- prelievo;
- laboratorio;
- secondo livello (include colposcopia e follow-up);
- trattamento.

Pur avendo inserito il follow-up all'interno del secondo livello, va specificato che in caso di utilizzo del test HPV sarà possibile trasferire il follow-up post colposcopico nei consultori, con relativi benefici in termini di decongestionamento delle colposcopie. Un cambiamento organizzativo simile consentirebbe di risolvere il problema legato all'identificazione di un numero di colposcopisti sufficiente, questione annosa sollevata in diversi centri di screening.

3.2

RISULTATI DELLA STIMA DEI COSTI

3.2.1

COSTO DELLE SINGOLE OPERAZIONI

3.2.1.1

ORGANIZZAZIONE

L'organizzazione delle attività è affidata all'Unità di valutazione e organizzazione dello screening (UVOS), che provvede al reclutamento delle donne, all'invio delle lettere d'invito tramite posta ordinaria e, qualora necessario, al sollecito scritto.

Nella lettera di invito sono indicati data e luogo dell'appuntamento in consultorio, ma le donne hanno la possibilità di modificare l'appuntamento secondo le proprie personali esigenze, utilizzando il servizio di centralino collegato a un numero verde.

Sempre all'organizzazione spettano gli oneri relativi all'invio dei referti, che avviene anch'esso tramite lettera di posta ordinaria. In caso di esito positivo al test di primo livello, le donne con alterazioni di grado più elevato vengono contattate telefonicamente per fissare un appuntamento per l'approfondimento. In linea generale, chi presenta una positività al primo livello viene monitorato costantemente.

I costi dell'organizzazione sono pertanto riconducibili a:

- personale;
- servizio di numero verde;
- invio delle lettere;
- costi fissi di gestione.

In questa analisi non sono stati presi in considerazione i costi informatici, poiché il programma di screening della città di Torino è avviato da ormai 20 anni e ha già affrontato in passato i costi di prima installazione della piattaforma informatica. La medesima situazione è peraltro già riscontrabile nella maggior parte delle Regioni italiane, poiché lo screening del collo dell'utero ha una diffusione ormai nazionale.

E' comunque opportuno segnalare che la gestione degli inviti, l'aggiornamento delle schede anagrafiche e il trasferimento dei dati relativi alle donne avviene in maniera totalmente automatizzata. Ciò non esclude la possibilità di effettuare un controllo sistematico sui casi a rischio più elevato (per esempio donne il cui Pap test ha evidenziato lesioni precancerose di alto grado), che avviene infatti per via telefonica, permettendo un contatto diretto tra il personale amministrativo e le donne, con notevoli benefici in termini di serenità delle assistite e di adesione alle raccomandazioni mediche veicolate.

Personale

Le risorse umane dedicate direttamente allo screening sono costituite da personale amministrativo (1,5 unità) e medico (0,27 unità).

Nello specifico, le unità amministrative svolgono i seguenti compiti:

- reclutamento delle donne;
- gestione dell'applicativo informatico per l'invio delle lettere di invito;
- partecipazione alla formazione (amministrativa) del personale ostetrico;
- collaborazione nel monitoraggio delle donne risultate positive;
- gestione delle adesioni spontanee al programma.

Per quanto concerne quest'ultimo punto, è possibile infatti che ci siano dei ritardi negli inviti o degli smarrimenti do-

vuti principalmente al mancato aggiornamento delle schede anagrafiche delle donne, quindi viene lasciata la facoltà all'intera popolazione femminile in età di screening di aderire liberamente al programma, pur rispettando gli intervalli triennali già citati. Il personale medico è invece deputato a fornire le indicazioni in merito ai protocolli da seguire per il corretto svolgimento dell'attività di reclutamento e per la risoluzione di problemi organizzativi in relazione alle altre unità coinvolte nello screening.

Numero verde

Nelle lettere viene indicato un numero verde che le donne possono contattare per ottenere informazioni preliminari o per spostare l'appuntamento. A questo servizio sono legati gli oneri relativi al costo dell'abbonamento telefonico, dell'utenza (proporzionale alle chiamate ricevute) e del personale incaricato, che è esterno all'organizzazione.

Va precisato che i costi rilevati sono soltanto una parte – seppur preponderante – di quelli effettivamente affrontati dall'azienda, poiché attualmente è stata data la possibilità di prenotare un esame di primo livello (Pap test o test HPV) accedendo a un qualsiasi centro di prenotazione. La ricognizione di questi costi risulterebbe assai indaginosa e superflua ai fini di questo studio.

Lettere

L'organizzazione ha stipulato una convenzione con PosTel e Poste Italiane per l'invio delle lettere in maniera automatizzata, che consente un risparmio dei costi (banalmente, il valore del timbro postale) e di risorse umane.

Tramite questo servizio sono spediti gli inviti, eventuale materiale informativo, i solleciti in caso di mancata presentazione all'appuntamento e i referti.

Costi fissi

I costi fissi di gestione sono stati rilevati tramite il controllo di gestione dell'azienda.

Si ottiene quindi il costo complessivo dell'organizzazione, come riportato nella **tabella 3.3**:

ORGANIZZAZIONE	COSTO ANNUALE
Personale	83.125,00
Centralino numero verde	46.556,15
Lettere	76.201,76
Costi fissi	32.353,90
Totale	238.236,82

Tabella 3.3. Costi organizzativi in euro.

Table 3.3. Organisational costs in euro.

I valori sono relativi al 2009, anno in cui sono state invitate circa 80.000 donne; ne consegue un costo unitario per donna invitata pari a **3 euro**.

3.2.1.2

PRELIEVO

Alle unità di prelievo spettano gli oneri relativi alla gestione del primo contatto con le donne, che in termini pratici si traduce con l'accoglienza delle assistite, alle quali devono essere fornite le informazioni riguardanti il test che si apprestano a eseguire, la raccolta delle informazioni di anamnesi. In questa sede avviene il prelievo, laddove la donna esprima il proprio consenso.

I costi del primo livello sono pertanto riconducibili a :

- personale;
- materiale di consumo;
- trasferimento dei prelievi;
- costi fissi di gestione.

Personale

La principale voce di spesa del primo livello è rappresentata dal costo del personale, nella fattispecie dalle ostetriche, le quali provvedono anche all'accettazione e all'inserimento dei dati nel sistema informatico.

Sono riscontrabili alcune differenze di costo tra il prelievo tradizionale e quello per la ricerca dell'HPV: nel primo caso, il costo unitario per prelievo ammonta a **5,15 euro**, ottenuto rapportando il costo effettivo delle ostetriche per il tempo dedicato al programma di screening: questo costo corrisponde a un tempo medio per prelievo di circa 14 minuti (4,2 donne all'ora), che sconta i tempi di preparazione della donna, sebbene il prelievo sia di per sé veloce.

Per le donne sottoposte alla ricerca dell'HPV, il protocollo prevede un doppio prelievo, che comporta un lieve incremento del tempo impiegato dall'ostetrica (15 minuti corrispondenti a 4 prelievi all'ora). Il costo del personale passa quindi da 5,15 euro a 5,43 euro.

Materiale di prelievo

Il costo del materiale di prelievo grava sulle aziende sanitarie competenti ed è pari a circa **0,41 euro**. Questo dato è stato ottenuto tramite il conteggio degli oneri per materiale di consumo registrato dall'ASL TO1, pari a circa 8.150 euro, ripartito su 20.000 prelievi nel 2009. Nella cifra sono compresi cytobrush, spatole di Ayre, vetrini, speculum, spray per il fissaggio, carta da lettino, guanti e materiale vario di cancelleria.

Per la ricerca dell'HPV oltre allo striscio normale, viene effettuato un secondo prelievo con le stesse modalità, ma con un kit apposito Hybrid Capture 2 (Digene-Qiagen) avente un costo di 1,32 euro.

Trasferimento prelievi

I campioni prelevati vengono trasportati al laboratorio di competenza per l'analisi tramite un servizio effettuato da fattorini, con un costo imputabile all'azienda prelevatrice,

cui va aggiunto il costo del carburante e l'usura dei mezzi per i chilometri percorsi. Ne consegue un costo totale per la città di Torino di circa 16.000 euro, che corrisponde a un costo unitario per Pap test di **0,38 euro**.

Non si è operata alcuna distinzione tra le due modalità di prelievo, poiché i vetrini citologici e i campioni HPV vengono processati nello stesso laboratorio.

Costi fissi

Nel caso di prelievo citologico, è stato ipotizzato un costo fisso pari al 15% del totale dei costi del servizio effettuato, trattandosi di un'attività di tipo ambulatoriale a basso valore unitario, che comporta però un servizio di accoglienza oneroso. Nel caso di doppio prelievo, il costo unitario è stato mantenuto fisso e non nuovamente ricalcolato in proporzione, poiché i costi strutturali non variano in nessuno dei due casi.

PRELIEVO	CITOLOGICO	CITOLOGICO + HPV
Personale	5,15	5,43
Materiale di consumo	0,41	1,73
Trasporto	0,38	0,38
Costi fissi	0,90	0,90
Totale	6,84	8,44

Tabella 3.4. Costo unitario del prelievo citologico e HPV in euro.

Table 3.4. Unit cost of cytological samples and HPV in euro.

3.2.1.3

LABORATORIO

La citologia tradizionale

E' stata presa in considerazione l'attività svolta dal Centro unificato di lettura di Torino (Centro unificato screening cervico-vaginale), dove vengono analizzati tutti i campioni citologici prelevati nella città con il metodo tradizionale, senza l'ausilio di sistemi di lettura computer assistita.

In questa sede vengono impiegati

- 4 citolettori;
- 1 tecnico di laboratorio addetto alla colorazione;
- 1 biologo esperto;
- 1 supervisore (per il 70% coinvolto in attività riconducibili allo screening);
- 1 revisore (al 10%);
- 1 amministrativo (al 30%).

I campioni analizzati nel 2009 sono stati circa 42.200, quantità che supera considerevolmente il carico indicato a livello nazionale come efficiente, dal momento che le Linee guida raccomandano che in un laboratorio con almeno 15.000 citologici letti annualmente il volume di lavoro per lettore sia di almeno 7.500 vetrini l'anno.

Grazie ai dati riportati in **tabella 3.5**, è possibile comparare i costi per striscio citologico letto nell'esperienza torinese (8.400 vetrini all'anno per lettore), nello scenario racco-

mandato (7.500 vetrini) e nell'ipotesi plausibile di 6.000 vetrini all'anno per ciascun lettore. E' importante sottolineare che livelli di costo simili sono plausibili unicamente in un laboratorio con un elevato carico di lavoro, dove le spese strutturali possono essere facilmente ammortizzate e dove non ci sono unità di personale sottoutilizzate o destinate esclusivamente al controllo di qualità. Non sono stati presi in considerazione casi di notevole inefficienza (per esempio laboratori che ricevono soltanto 5.000 campioni all'anno, ma che devono impiegare almeno 2 unità per garantire il controllo di qualità), in ragione delle raccomandazioni del Ministero espresse precedentemente in questo paragrafo.

	8.400 vetrini per lettore	7.500 vetrini per lettore	6.000 vetrini per lettore
Personale lettura	7,07	7,96	9,95
Personale (preparazione, amministrazione, controllo qualità)	1,45	1,63	2,03
Materiale consumo	0,30	0,30	0,30
Macchinari	0,77	0,87	1,08
Arredi	0,09	0,11	0,13
Costi fissi	1,15	1,29	1,61
Totale	10,83	12,15	15,12

Tabella 3.5. Costo della lettura della citologia convenzionale in euro.

Table 3.5. Cost of conventional cytology screening in euro.

I test HPV

I campioni destinati all'analisi HPV vengono processati dal Laboratorio di epidemiologia molecolare, che a Torino si trova sempre all'interno del Centro unificato per lo screening cervico-vaginale. La ricerca del DNA del papillomavirus umano è eseguita con sistemi diagnostici commerciali (Hybrid Capture 2, Digene-Qiagen), da allestire su strumentazione semi-automatica dedicata (Rapid Capture System, Digene-Qiagen), a partire da campioni cervicali raccolti in STM (Specimen Transport Medium). Per eseguire il triage citologico (Pap test), non è possibile allestire il vetrino utilizzando il materiale contenuto nella stessa provetta di STM, perché il liquido di conservazione è specifico per preservare gli acidi nucleici, ma non garantisce il corretto mantenimento della morfologia cellulare.

L'ipotesi di utilizzo di mezzo di trasporto per citologia liquida che permette entrambi i test è discusso nella sezione 5.3, pp. e63-e64.

Il personale del laboratorio prende in carico il materiale cellulare da controllare, accettare e preparare per la seduta di analisi. Per assicurare la qualità dell'indagine in corso, durante l'esecuzione del test molecolare sono presenti almeno 2 unità di personale (un biologo a contratto e un dirigente biologo) a prescindere dal numero di campioni processati. Nel caso si

abbia un carico di lavoro ridotto, una procedura di controllo simile comporta un costo considerevole ed è la principale responsabile delle inefficienze di cui si parlerà in seguito.

Una volta ultimata l'esecuzione del test, si procede alla validazione, all'archiviazione e all'invio dei risultati, unitamente alle procedure di archiviazione del materiale cellulare risultato positivo alla ricerca dell'HPV.

A giudicare dall'attività finora svolta è presumibile ipotizzare un volume minimo annuale di analisi pari a 16.000 campioni, che comporta l'impiego non intensivo di 2 unità di personale al 40%.

	COSTO UNITARIO	VOLUME	COSTO ANNUALE	COSTO PER TEST
Kit	12,45	16.000	199.200,00	12,45
Noleggio macchinario			29.808,00	1,86
Attrezzature			4.503,39	0,28
Materiale			5.475,30	0,34
Personale biologo	57.500,00	0,40	23.000,00	1,44
Contrattista biologo	36.000,00	0,40	14.400,00	0,90
Totale				17,27

Tabella 3.6. Costo del test HPV in euro (16.000 test all'anno).

Table 3.6. Cost of the HPV test in euro (16,000 tests per year).

A esclusione del costo del kit, tutte le voci di spesa elencate in **tabella 3.6** patiscono dei bassi volumi di attività, poiché anche la voce «materiale» fa riferimento a quanto necessario per far funzionare il macchinario in dotazione e non è proporzionale al numero di campioni processati. In particolare, in questo scenario risulta sottoutilizzato il macchinario che potrebbe processare fino a 80.000 campioni all'anno se venisse applicato un modello organizzativo che preveda l'accentramento dei prelievi di più dipartimenti verso un unico laboratorio. Se il protocollo di screening collaudato nel progetto pilota fosse applicato a tutta la città, Torino da sola raggiungerebbe un volume di 40.000 campioni.

La **tabella 3.7** riporta il costo unitario del test HPV nei 3 casi menzionati.

	16.000 test	40.000 test	80.000 test
Kit	12,45	12,45	12,45
Noleggio macchinario	1,86	0,75	0,37
Attrezzature	0,28	0,11	0,06
Materiale	0,34	0,14	0,07
Dirigente biologo	1,44	1,44	0,72
Personale biologo	0,90	0,90	0,90
Personale amministrativo			0,21
Totale	17,27	15,78	14,57

Tabella 3.7. Costo del test HPV in base al volume in euro.

Table 3.7. Cost of the HPV test by volume in euro.

Per quanto riguarda il costo del personale nelle 3 diverse ipotesi, occorre ricordare che:

- nel primo caso si avrebbe un dirigente biologo e un contrattista biologo, entrambi presenti al 40%, il che equivale a eseguire il test soltanto 2 volte alla settimana, ma con un carico di lavoro insufficiente a garantirne la piena efficienza;
- nel secondo caso sia il dirigente sia il contrattista verrebbero impiegati a tempo pieno, processando i campioni tutti i giorni, pur mantenendo i livelli di inefficienza riscontrati nel primo caso; una simile scelta organizzativa è impuntabile alla volontà di ridurre i tempi di risposta;
- nel terzo caso si avrebbe un dirigente a tempo pieno (il costo unitario è inferiore rispetto agli altri casi, perché ripartito su un numero più elevato di campioni), 2 contrattisti a tempo pieno e un amministrativo part-time.

La citologia di triage con precedente test HPV positivo

Nel braccio HPV, al costo del laboratorio di biologia molecolare vanno aggiunti i costi delle letture dei citologici delle donne risultate positive all'HPV.

Trattandosi di una citologia non più di primo livello di screening ma di triage, è plausibile ipotizzare che i tempi di lettura siano mediamente più alti di circa il 50%. L'alta percentuale di negativi nella citologia di screening consente, infatti, un notevole risparmio di tempo rispetto ai casi con modificazioni cellulari di qualsiasi natura. Nel triage, la percentuale di negativi è invece notevolmente inferiore, con un conseguente innalzamento della media ponderata dei tempi.

Inoltre i lettori stessi hanno dimostrato di prestare maggiore attenzione all'analisi di tutti i campioni, sia positivi sia negativi, facendo ulteriormente crescere il tempo di lettura. Assumendo tali ipotesi, i costi aumenterebbero come riportato in **tabella 3.8**:

	8.400 vetrini per lettore	7.500 vetrini per lettore	6.000 vetrini per lettore
Personale lettura	10,61	11,94	14,93
Personale (preparazione, amministrazione, controllo qualità)	1,45	1,63	2,03
Materiale consumo	0,30	0,30	0,30
Macchinari	0,77	0,87	1,08
Arredi	0,09	0,11	0,13
Costi fissi	1,15	1,29	1,61
Totale	14,37	16,14	20,09

Tabella 3.8. Costo della lettura della citologia con precedente test HPV positivo in euro.

Table 3.8. Cost of the cytological screening with previous positive HPV test in euro.

3.2.1.4

SECONDO LIVELLO

Tutte le donne invitate a sottoporsi ad approfondimenti diagnostici vengono indirizzate a colposcopia con le stesse

modalità indipendentemente dal braccio di provenienza. Esistono alcune varianti di protocollo per le donne con un precedente test per l'HPV nelle colposcopie di follow-up, poiché vengono effettuati ulteriori prelievi volti alla ricerca del virus laddove il test precedente sia stato effettuato da più di 9 mesi. Operazioni aggiuntive di questo tipo non vanno comunque a modificare in maniera significativa il costo medio di una colposcopia.

Personale

Ginecologo: si è considerato un tempo medico di 16 minuti per colposcopia semplice senza alcuna biopsia, che corrisponde a un carico di lavoro potenziale massimo di 6.500 colposcopie l'anno. I prelievi biotipici sono stati conteggiati a parte (cfr Biopsie e istologia). Costo annuale: 120.000 euro; costo unitario: 18,31 euro.

Ostetrica: tempo infermieristico di 16 minuti a donna; costo annuale: 30.000 euro; costo unitario: 4,83 euro.

Amministrazione: 10 minuti a donna che comprendono l'accertazione amministrativa (2 minuti), l'anamnesi (3 minuti di media, visto che molte donne compilano la scheda da sole), l'inserimento dei dati informatici (3 minuti) e il trasferimento dei dati da/verso i laboratori. Costo annuale: 32.000 euro; costo unitario: 3,22 euro per colposcopia.

Materiale di consumo

Rimanendo nell'ambito delle colposcopie senza prelievi biotipici, si può considerare soltanto il costo del kit di prelievo, che a Torino avviene con tecnologia Thin Prep, pari a 6 euro, cui si somma un ammontare di 0,40 euro che copre a forfait il costo degli altri materiali di consumo. Va peraltro specificato che la scelta di utilizzare il Thin Prep è ben più onerosa rispetto a un normale Pap test, ma segue logiche di studio proprie del centro torinese che in altre Regioni potrebbero non riscontrarsi.

Macchinari e attrezzature

Si è stimato un costo unitario per colposcopia di 0,65 euro che copre il costo del colposcopio. Non è stata inclusa l'eventuale attrezzatura per effettuare le biopsie (per esempio pinze e relativi sterilizzatori).

Allestimento e lettura citologico su strato sottile

Per la lettura della citologia su strato sottile con tecnologia Thin Prep è stato considerato in prima battuta il costo imputabile a uno striscio tradizionale, applicando una decurtazione del 20% al costo del personale, come riportato in letteratura. Il costo dell'allestimento è stato stimato intorno a 0,40 euro, come spiegato nel rapporto di HTA sulla citologia liquida (*Epidemiol Prev*, in press).

Si ottiene quindi un costo unitario per colposcopia come riportato nella **tabella 3.9**.

Personale	Ginecologo	18,31
	Ostetrico	4,83
	Amministrativo	3,22
Strumentazione		0,65
Materiale	Consumo	0,40
	Thin Prep	6,00
Allestimento e lettura Thin Prep		10,96
Totale		44,37

Tabella 3.9. Costi base della colposcopia in euro.

Table 3.9. Basic costs of colposcopy in euro.

Ai costi unitari per colposcopia ottenuti con il metodo *bottom-up*, vanno aggiunti i costi di gestione che rispondono a una logica *top-down*. Nello specifico abbiamo:

Costi fissi

Si è imputato un costo pari al 20% dell'attività svolta in reparto.

Centralino (solleciti e richiami)

Complessivamente si può stimare che 1,6 unità amministrative siano impiegate in attività riconducibili al II livello. Il personale si occupa in prima battuta dell'assegnazione degli appuntamenti alle donne risultate positive al test di primo livello (con priorità per i casi di HSIL contattati telefonicamente), all'eventuale spostamento degli stessi e al sollecito delle donne sia per l'effettuazione della colposcopia sia per il ritiro del referto. Il costo così calcolato tiene conto di un certo numero di solleciti dovuti alla mancata presentazione delle donne all'appuntamento fissato; ciò non toglie che il personale debba comunque essere presente, comportando un costo fisso del servizio. Se improvvisamente l'adesione alla colposcopia dovesse subire una drastica diminuzione, il costo aumenterebbe in ragione di un eventuale aumento di personale, ma data la situazione una bassa percentuale di non adesione non incide in maniera rilevante sul costo. Va sottolineato come con l'introduzione del progetto pilota a Torino si sia deciso di affidare al centralino del secondo livello anche le attività di "accompagnamento" delle donne HPV positive che vengono richiamate dopo 1 anno, per motivi legati all'ottimizzazione delle risorse e alla competenza del personale.

Biopsie e istologia

Vista la difficoltà nell'imputare il costo in termini di tempo di singole prestazioni molto differenti tra loro, è stato considerato il costo come da tariffario regionale. Con questo accorgimento, è possibile tralasciare l'imputazione tra i materiali di consumo delle singole pinze (che possono differire da donna a donna), della loro sterilizzazione eccetera ed eliminare in parte la soggettività del singolo prelievo, poiché il tariffario considera un campione statistico più ampio che permette di attenuare gli scostamenti dalla media.

L'utilizzo del tariffario regionale costituisce un'ipotesi plausibile se si considerasse il servizio come in *outsourcing*.

Con l'introduzione del test HPV non si può al momento stabilire se la percentuale di donne cui viene effettuata una biopsia possa o meno aumentare. Si riscontrerebbero infatti 2 effetti che potrebbero compensarsi:

- da un lato potrebbe essere necessaria una proporzione maggiore di biopsie rispetto al protocollo tradizionale, in ragione di un numero di ASC-US nettamente più basso;
 - dall'altro lato, le colposcopie dettate da una persistenza dell'HPV a 1 anno potrebbero avere un minor numero di biopsie, perché le alterazioni cellulari potrebbero non essere visibili.
- Nello studio NTCC (Ronco et al. 2008) il numero medio di biopsie per colposcopia è stato lievemente inferiore nel braccio HPV. Tuttavia era stato applicato un protocollo con VPP inferiore rispetto a quello assunto nel presente rapporto. In linea di massima sembra ipotizzabile che la percentuale di biopsie segua l'andamento del VPP, quindi a parità di VPP tra i due protocolli, anche le biopsie non dovrebbero aumentare. Si ottengono quindi i dati riportati in **tabella 3.10**:

	COSTO UNITARIO (EURO)	VOLUME	COSTO COMPLESSIVO (EURO)
Colposcopia (personale+materiale+strumenti)	27,41	2.840	77.844,40
Thin Prep (vial+allestimento+lettura)	16,96	2.840	48.166,40
Costi fissi			15.568,88
Centralino II Livello			57.600,00
Biopsie		1.200	38.277,80
Lettura istologici		1.200	31.753,30
Totale	94,79	2.840	269.210,78

Tabella 3.10. Costo totale del secondo livello.

Table 3.10. Total cost of the second level.

3.2.2

COSTO COMPLESSIVO DELLO SCREENING

Sulla base di quanto finora rilevato, è stato possibile quantificare in termini monetari il costo comparato di diverse strategie di screening. I valori di costo posti come ipotesi invariabili sono stati riportati nella **tabella 3.11**:

COMPONENTI	COSTO (EURO)	RIFERIMENTI
Invito	3,00	Per donna invitata
Prelievo citologico	6,84	Per prelievo effettuato in consultorio
Prelievo Pap Test e HPV	8,44	Per il doppio prelievo effettuato in consultorio
Colposcopia	95,00	Per colposcopia (compreso Thin Prep)
Esame di FU post colposcopico	35,00	Per esame, composto da doppio prelievo, lettura citologico "in cieco" e test HPV

Tabella 3.11. Riepilogo delle voci di costo mantenute fisse.

Table 3.11. Summary of the fixed cost items.

A essi sono stati aggiunti i costi dei trattamenti, derivati dal Tariffario regionale 2009 *Ricovero ospedaliero per acuti in regime ordinario – Interventi su vagina, cervice e vulva*, pari a 1.785 euro ciascuno.

3.2.2.1

COSTO DELLO SCREENING CON IL TEST HPV

Per quantificare il costo dello screening con l'utilizzo del test per la ricerca dell'HPV, sono stati implementati i valori contenuti nella **tabella 3.11** e quelli riportati nella colonna "Riferimento" della **tabella 3.2**. Lo scenario di riferimento che si configura incrociando i dati è riportato nella **tabella 3.12**:

	PARAMETRO	N.	COSTO UNITARIO (EURO)	COSTO TOTALE (EURO)
Invito		222.222	3,00	666.666,67
Prelievo HPV e Pap test	Adesione 45%	100.000	8,44	844.000,00
Test HPV	100%	100.000	14,57	1.457.000,00
Lettura citologico di triage	HPV+ 6%	6.000	16,00	96.000,00
Donne inviate immediatamente a colposcopia	RR 30%	1.800		
Ripetizione HPV a 1 anno		4.200	23,01	96.642,00
Donne inviate a colposcopia per doppio HPV positivo	1-clearance 40%	1.680		
Totale donne inviate a colposcopia (immediata e a 1 anno)		3.480		
Totale colposcopie effettuate (immediate, a 1 anno e FU)	2,40	8.352	95,00	793.440,00
FU post colposcopico (prelievo citologico e HPV con letture) per le donne inviate immediatamente a colposcopia	2,10	3.780	35,00	132.300,00
FU post colposcopico (prelievo citologico e HPV con letture) per le donne inviate a colposcopia a 1 anno	2,70	4.536	35,00	158.760,00
TOTALE			42,45	4.244.808,67
Trattamenti	Detection rate 0,60%	600	1.785,00	1.071.000,00
TOTALE con Trattamenti			53,16	5.315.808,67

NB: I dati evidenziati contengono i valori di riferimento riportati nella tabella 3.2.

Tabella 3.12. Costo dello screening con test HPV al primo round.

Table 3.12. Cost of the screening using HPV during the first round.

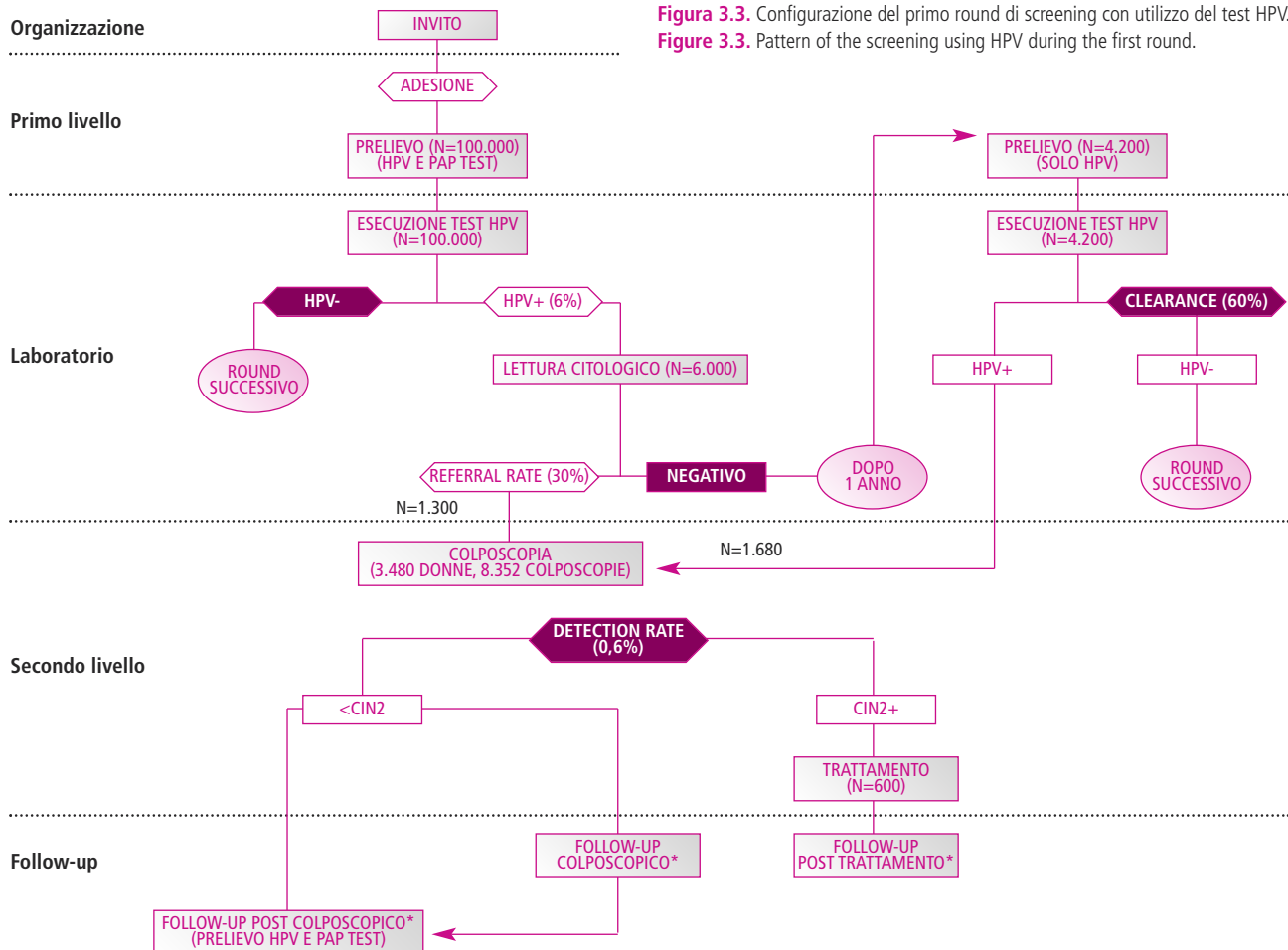


Figura 3.3. Configurazione del primo round di screening con utilizzo del test HPV. Figure 3.3. Pattern of the screening using HPV during the first round.

*Per agevolare la comprensibilità del grafico, si è preferito non specificare la suddivisione del follow-up tra indagini colposcopiche e prelievi citologici; se ne è, invece, tenuto conto nel calcolo dei costi.

	PARAMETRO		N.	COSTO UNITARIO (EURO)	COSTO TOTALE (EURO)
Invito			222.222	3,00	666.666,67
Prelievo HPV e Pap test	Adesione	45%	100.000	8,44	844.000,00
Test HPV		100%	100.000	14,57	1.457.000,00
Lettura citologico di triage	HPV+	5%	5.000	16,00	80.000,00
Donne inviate immediatamente a colposcopia	RR	30%	1.500		
Ripetizione HPV a 1 anno			3.500	23,01	80.535,00
Donne in colposcopia per doppio HPV positivo	1-clearance	40%	1.400		
Totale donne inviate a colposcopia (immediata e a 1 anno)			2.900		
Totale colposcopie effettuate (immediate, a 1 anno e FU)		2,40	6.960	95,00	661.200,00
FU post colposcopico (prelievo citologico e HPV con letture) per le donne inviate immediatamente a colposcopia		2,10	3.150	35,00	110.250,00
FU post colposcopico (prelievo citologico e HPV con letture) per le donne inviate a colposcopia a 1 anno		2,70	3.780	35,00	132.300,00
TOTALE				40,32	4.031.951,67
Trattamenti	Detection rate	0,40%	400	1.785,00	714.000,00
TOTALE con Trattamenti				47,46	4.745.951,67

NB: I dati evidenziati contengono i valori di riferimento riportati nella tabella 3.2.

Tabella 3.13. Costo dello screening con HPV in round successivi al primo.

Table 3.13. Cost of the screening using HPV in any round, but not the first.

Nella configurazione degli scenari, si è partiti dall'ipotesi di 100.000 donne aderenti, ottenendo per derivazione il numero di inviti necessari affinché ciò accada.

L'esperienza del progetto pilota torinese ha dimostrato la quasi assenza di raccomandazioni a ripetere il prelievo, poiché è sufficiente pochissimo materiale biologico per poter identificare la presenza del DNA del papillomavirus.

Per le donne risultate positive all'HPV si procede con la lettura del Pap test (n =6.000), con un conseguente costo supplementare per il laboratorio. In caso di positività anche alla citologia, le donne vengono invitate immediatamente a eseguire una colposcopia (n =1.800). Per le donne con citologia negativa, invece, viene effettuata una ripetizione del prelievo HPV a distanza di un anno (n =4.200), il cui costo è dato dalla somma del costo del prelievo e quello per il test di laboratorio. In caso di persistenza del virus anche al secondo anno, le donne vengono invitate per una colposcopia; per stabilirne il numero (n =1.680), sono stati applicati i valori di *clearance*. Le donne negative all'HPV nel secondo anno passano al round successivo. Per tutte le donne invitate a eseguire approfondimenti diagnostici in colposcopia (n =3.480) immediatamente, dopo 1 anno oppure per successive indagini di follow-up è stato calcolato il numero medio di colposcopie da esse effettuate prima di risultare negative, in modo da ottenere il numero

totale di colposcopie (n =8.352) per le donne appartenenti al medesimo round.

Anche dopo essere risultate negative alla colposcopia, le donne vengono tenute sotto controllo nel follow-up post-colposcopico, che consiste in un doppio prelievo, sia citologico sia HPV, con i relativi esami di laboratorio. Durante questi controlli si è fatta distinzione tra le donne inviate ad approfondimento immediatamente e quelle inviate a distanza di un anno, poiché le sequenze dei valori di *clearance* a esse applicabili partono da due momenti diversi. Si avranno quindi rispettivamente 3.780 esami nel primo caso (2,1 esami per 1.800 donne) e 4.536 nel secondo (2,7 esami per 1.680 donne). Quest'ultima distinzione non è riscontrabile nella **figura 3.3**, che tuttavia riporta in maniera semplificata quanto finora esposto.

Il costo dei round di screening con HPV successivi al primo (che si ipotizzano diversi, come specificato nella sezione 3.1.3, p. e43) è riportato nella **tabella 3.13**.

3.2.2.2

COSTO DELLO SCREENING CON CITOLOGIA TRADIZIONALE

E' stato configurato uno scenario di riferimento per evidenziare i costi legati allo screening con citologia tradizionale, come riportato in **tabella 3.14**:

	PARAMETRO		N.	COSTO UNITARIO (EURO)	COSTO TOTALE (EURO)
Invito			222.222	3,00	666.666,67
	Adesione	45%	100.000		
Prelievo (con ripetizioni)	1+ripetizioni	103,6%	103.600	6,84	708.624,00
Lettura citologico	1+ripetizioni	103,6%	103.600	12,15	1.258.740,00
Donne inviate a colposcopia	RR	3,3%	3.300		
Totale colposcopie (immediate e FU)		2,2	7.260	95,00	689.700,00
TOTALE				33,24	3.323.730,67
Trattamenti	Detection rate	0,29%	290	1.785,00	517.650,00
TOTALE con Trattamenti				38,41	3.841.380,67

NB: I dati evidenziati contengono i valori di riferimento riportati nella tabella 3.1.

Tabella 3.14. Costo dello screening con Pap test in un qualsiasi round.

Table 3.14. Cost of the screening using Pap test in any round.

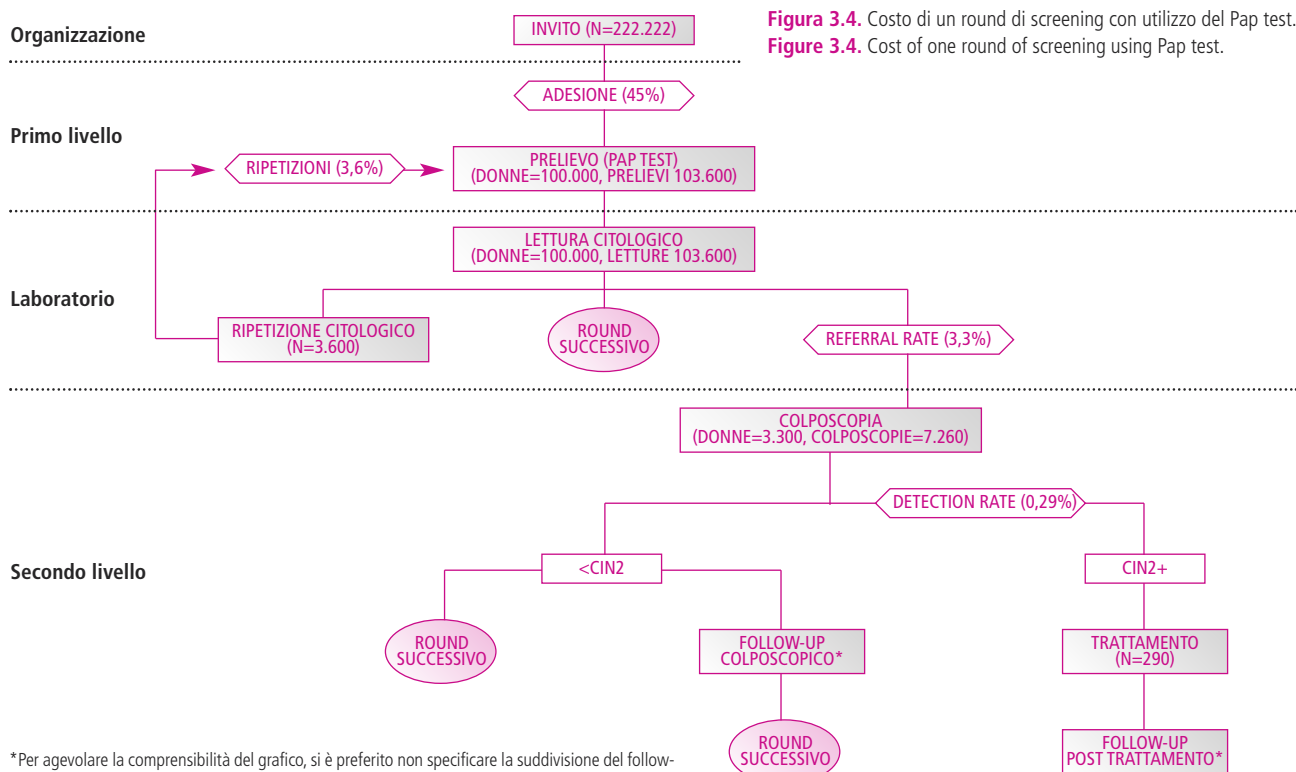


Figura 3.4. Costo di un round di screening con utilizzo del Pap test.
 Figure 3.4. Cost of one round of screening using Pap test.

3.2.2.3

ANALISI COMPARATA DELLE DUE MODALITA' DI SCREENING

Dal confronto degli scenari, emerge un costo per round di screening con test HPV superiore a quello con citologia. Va però ricordato che, sulla base dell'evidenza scientifica (vedi capitolo 2, pp. e21-e38), si consiglia di effettuare screening con HPV a partire dai 35 anni circa con cadenza quinquennale. Quindi è ipotizzabile che una donna si sottoponga a tre round di screening tramite Pap test dai 25 ai 34 anni, seguiti da 7 round con test HPV fino ai 64 anni. Nello screening tradizionale, ai 3 Pap test effettuati nell'età 25-34 anni, seguirebbero 11 round nell'età 34-64 anni. In **tabella 3.15** sono riportati i costi dello screening suddivisi per round.

	HPV	CITOLOGICO
Costo primo round	42,45	33,24
Costo round successivi	40,32	
Costo totale dello screening (34-64 anni)	284,37	365,61

Tabella 3.15. Costo dello screening (senza trattamento) in euro.

Table 3.15. Cost of the screening without treatment in euro.

Nel periodo di screening tra i 34 e i 64 anni, l'utilizzo del test per la ricerca dell'HPV consentirebbe un risparmio complessivo del 22% rispetto all'attuale protocollo. Si otterrebbe infatti un costo complessivo di 284 euro (senza

considerare il costo dei trattamenti), contro 366 euro con l'utilizzo del Pap test.

Oltre al costo totale delle attività di organizzazione del test primario e degli approfondimenti diagnostici, si è evidenziato il costo dei trattamenti delle lesioni precancerose di alto grado. Nell'ambito del presente rapporto si è invece deciso di non considerare il costo, elevato per singolo caso, legato ai trattamenti relativi ai casi di cancro prevenuti né al loro costo sociale. Nell'ambito dello studio NTCC (Ronco et al. 2008) è stato dimostrato che l'utilizzo del test HPV consente di prevenire un numero maggiore di cancro rispetto all'utilizzo del Pap test convenzionale.

Includendo i trattamenti delle CIN di alto grado, si otterrebbe un costo complessivo per lo screening di donne tra i 34 e i 64 anni di 338 euro con il test dell'HPV e di 423 euro con l'utilizzo del Pap test. I dati appena citati sono riportati nella **tabella 3.16**.

	HPV	CITOLOGICO
Costo primo round	53,16	38,41
Costo round successivi	47,46	
Costo totale dello screening (34-64 anni)	337,92	422,55

Tabella 3.16. Costo dello screening (trattamento incluso) in euro.

Table 3.16. Cost of the screening with treatment in euro.

	COSTO ROUND 1 (EURO)		COSTO ROUND SUCCESSIVI (EURO)		COSTO DELLO SCREENING TRA 34 E 64 ANNI (EURO)	
	RIFERIMENTO: 53,16		RIFERIMENTO: 47,46		RIFERIMENTO: 337,92	
	Costo Min	Costo Max	Costo Min	Costo Max	Costo Min	Costo Max
Adesione	50,02	61,49	44,32	55,79	315,95	396,25
Costo test HPV	50,48	54,42	44,80	48,71	319,28	346,69
% HPV positive round 1	51,03	55,29			335,79	340,04
Costo lettura citologia per le donne HPV+	53,07	53,40	47,38	47,66	337,38	339,36
Invio immediato a colposcopia	52,71	54,95	47,09	48,95	335,22	348,68
Clearance HPV a 1 anno nelle donne HPV+ con citologia normale	51,80	54,51	46,33	48,59	329,79	346,04
n. colposcopie per donna HPV+ inviata a colposcopia	50,51	54,81	45,26	48,84	322,05	347,83
n. esami (citologia+HPV) in FU post colposcopico		54,38		48,47		345,22
Detection rate round 1	48,70	60,30			333,45	345,06
Detection rate round 2+			44,78	51,03	321,85	359,34
% HPV positive round successivi			45,33	49,59	325,14	350,69
Scenario limite	37,30	79,85	34,10	69,45	241,89	496,55
Scenario limite con adesione al 45%	40,44	71,51	37,24	61,12	263,85	438,22

NB: Le celle vuote corrispondono a casi in cui non c'è differenza tra il valore limite e quello di riferimento.

Tabella 3.17. Costo per donna sottoposta a screening con test per la ricerca dell'HPV (trattamenti inclusi) in euro. Analisi di sensibilità.

Table 3.17. Cost for every woman screened using HPV test (including treatments) in euro. Sensitivity analysis.

3.2.2.4

ANALISI DI SENSIBILITÀ

Con l'applicazione delle ipotesi elencate in precedenza nelle **tabelle 3.1 e 3.2**, è possibile ottenere scenari diversi che dimostrano come comunque l'utilizzo dell'HPV permetta un risparmio anche nei casi limite minimi e massimi. La **tabella 3.17** è stata costruita mantenendo fissi i valori di riferimento e cambiando di volta in volta la variabile riportata nell'intestazione.

Il costo totale dello screening è stato ottenuto sommando al costo del primo round quello di 6 round successivi nel caso HPV, e moltiplicando per 11 il costo del round nel caso citologico. Gli scenari limite sono stati ottenuti impostando le combinazioni estreme di variabili minimizzanti (o massimiz-

zanti). Dal momento che la percentuale di adesione all'invito ha una notevole incidenza sul costo complessivo, si è deciso di mostrare le configurazioni limite (come sopra), ma lasciando fissa l'adesione al valore di riferimento.

Dall'analisi di sensibilità emerge un intervallo di variazione dei costi per lo screening con HPV, che va da un minimo di 242 euro a un massimo di 497 euro (se si mantiene l'adesione al 45%, il *range* è 264-438 euro). Nel caso di screening citologico, l'intervallo varia invece tra 259 euro e 667 euro (tra 293 e 576 euro con l'adesione al 45%). Il *range* è molto ampio, poiché sono stati considerati degli scenari aventi tassi di invio a colposcopia distanti tra loro, che derivano dalla scelta di un determinato protocollo (per esempio in alcuni centri sono invitate a eseguire una

	COSTO ROUND (EURO)		COSTO DELLO SCREENING TRA 34 E 64 ANNI (EURO)	
	RIFERIMENTO: 38,41		RIFERIMENTO: 422,55	
	Costo Min	Costo Max	Costo Min	Costo Max
Adesione	35,28	46,75	388,04	514,22
n. medio di citologie per donna sottoposta a screening	37,96	40,03	417,54	440,31
Costo lettura vetrino	37,22	41,88	409,45	460,73
Referral rate a colposcopia	33,61	40,71	369,67	447,84
No colposcopie FU convenzionale	35,59	39,35	391,52	432,90
Detection rate CIN2+	33,95	43,41	373,46	477,53
Scenario limite	23,53	60,67	258,86	667,34
Scenario limite con adesione al 45%	26,67	52,33	293,37	575,68

Tabella 3.18. Costo per donna sottoposta a screening con Pap test (trattamenti inclusi) in euro. Analisi di sensibilità.

Table 3.18. Cost for every woman screened using Pap test (including treatments) in euro. Sensitivity analysis.

	HPV 1° ROUND		HPV ROUND SUCCESSIVI		CITOLOGICO	
	Riferimento		Riferimento		Riferimento	
	Min	Max	Min	Max	Min	Max
Organizzazione	6,67		6,67		6,67	
	3,53	15,00	3,53	15,00	3,53	15,00
Prelievo	8,79		8,74		7,09	
	8,76	8,74	8,69	8,69	6,92	7,67
Laboratorio	16,14		15,88		12,59	
	13,18	17,73	12,94	17,45	11,13	17,38
Colposcopia	10,85		9,04		6,90	
	5,59	20,53	4,47	17,60	1,24	10,45
TOTALE	42,45		40,32		33,24	
	31,05	62,00	29,64	58,74	22,82	50,49
Trattamenti	10,71		7,14		5,18	
	6,25	17,85	4,46	10,71	0,71	10,17
TOTALE con trattamenti	53,16		47,46		38,41	
	37,30	79,85	34,10	69,45	23,53	60,67

NB. Il minimo e il massimo non costituiscono i valori limite riscontrabili nel livello preso in considerazione, ma rispecchiano il costo di quella stessa attività all'interno dello scenario minimo e massimo. Per quanto riguarda il prelievo, per esempio, il valore massimo risulta più basso rispetto al riferimento, poiché si ha una configurazione con una bassa percentuale di invio a colposcopia, che comporta per contro un maggior numero di prelievi in sede ambulatoriale.

Tabella 3.19. Confronto tra test HPV e citologico per livello nello scenario di riferimento, minimo e massimo. Costo per round in euro.
Table 3.19. Comparison between HPV test and cytology by level in the reference setting, minimum and maximum values. Cost per round in euro.

colposcopia le donne il cui citologico ha dato esito ASC-US). Quanto rilevato suggerisce che lo screening con il test HPV a intervalli quinquennali sia comunque più conveniente rispetto allo screening con Pap test.

3.2.3

COSTO DELLO SCREENING PER LIVELLO ORGANIZZATIVO

Per poter valutare in termini organizzativi l'impatto di un nuovo protocollo di screening, è utile considerare la ripartizione dei costi tra le unità coinvolte nel programma, come riportato nelle **tabelle 3.19 e 3.20**.

Si noti come il test dell'HPV, in virtù di intervalli di screening quinquennali, permetta di ridurre del 30% i costi organizzativi.

In sede di prelievo e di laboratorio è riscontrabile un risparmio del 20%, nonostante nei singoli round queste prestazioni risultino più onerose.

Per quanto riguarda il secondo livello, il risparmio complessivo è del 15%, ma si può ipotizzare una sostanziale riduzione dei costi della colposcopia, poiché sarebbe possibile trasferire in consultorio una buona parte del follow-up.

	HPV		CITOLOGICO	
	Riferimento		Riferimento	
	Min	Max	Min	Max
Organizzazione	46,67		73,33	
	24,71	105,00	38,82	165
Prelievo	61,21		77,95	
	60,92	60,89	76,14	84,34
Laboratorio	111,42		138,46	
	90,82	122,45	122,45	191,13
Colposcopia	65,07		75,87	
	32,43	126,10	13,59	114,95
TOTALE	284,37		365,61	
	208,87	414,44	251,00	555,42
Trattamenti	53,55		56,94	
	33,02	82,11	7,85	111,92
TOTALE con trattamenti	337,92		422,55	
	241,89	496,55	258,86	667,34

Tabella 3.20. Costo totale dello screening per donne tra 34 e 64 anni in euro. Confronto tra test HPV e citologico per livello nello scenario di riferimento, minimo e massimo.

Table 3.20. Total cost of the screening for women 34-64 years in euro. Comparison between HPV test and cytology by level in the reference setting, minimum and maximum values.

3.3

ANALISI COSTO-EFFICACIA DELLE STRATEGIE DI PREVENZIONE DEL CARCINOMA CERVICALE IN ITALIA

E' 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 di seguito una sintesi.

3.3.1

MATERIALI E METODI

L'aspettativa di vita in buona salute (*quality-adjusted life expectancy*, QALE) e i costi delle diverse strategie preventive sono stati stimati mediante la microsimulazione di un modello di Markov che descrive la storia naturale dell'infezione da HPV e del tumore del collo dell'utero. Il modello prevedeva 8 stati:

- 1 donna sana;
- 2 infezione da HPV;
- 3 presenza di lesioni precancerose di tipo 1, equivalenti allo stato citologico LSIL e allo stato istologico CIN1;
- 4 presenza di lesioni precancerose di tipo 2, equivalenti allo stato citologico HSIL e allo stato istologico CIN2/3;
- 5 cancro locale;
- 6 cancro regionale;
- 7 cancro metastatico;
- 8 decesso.

Il modello prevedeva inoltre la stratificazione in tre gruppi virali, poiché la progressione e la regressione dell'infezione e delle lesioni dipendono dal genotipo:

- infezione ad alto rischio oncogeno di tipo 16 o 18;
- infezione ad alto rischio oncogeno di tipo diverso da 16 o 18;
- infezione a basso rischio oncogeno.

Il passaggio da uno stato all'altro era governato dalle probabilità di transizione, che variano in funzione dell'età e del particolare genotipo virale. L'orizzonte temporale è stato suddiviso in incrementi annuali, detti cicli di Markov. Durante ciascun ciclo una donna poteva effettuare una transizione da uno stato all'altro o restare nello stesso stato.

I parametri del modello sono stati calibrati mediante una procedura che consiste nel moltiplicare le probabilità di transizione per fattori moltiplicativi in modo tale che l'output del modello riproducesse dati epidemiologici non utilizzati per stimare i valori iniziali dei parametri. Tutti i parametri relativi alla progressione e regressione dell'infezione sono stati calibrati per riprodurre la prevalenza di infezioni da HPV ad alto rischio oncogeno nella fase I dello studio NTCC (Ronco 2007). I parametri relativi alla progressione e regressione delle lesioni sono stati calibrati rispetto al numero atteso di casi (1 carcinoma cervicale ogni 163 donne) e all'incidenza per classi di età del cervicocarcinoma in Italia (AIRTUM 2007).

Il modello è stato valutato mediante microsimulazione, nella quale le donne entrano nel modello una alla volta e a ogni passo possono modificare lo stato di salute o permanere nello stesso stato in funzione delle probabilità di transizione. In questo modo il modello traccia la storia individuale di ogni singola donna dall'ingresso nel modello (la nascita) fino al decesso. Le differenze tra le storie di vita delle donne sono dovute in parte alla variabilità casuale e in parte alle differenti caratteristiche delle donne esplicitamente considerate nel modello (variabilità non casuale). Ognuna di esse differisce dalle altre sperimentando una particolare storia di vita ed è possibile studiare come tale storia varierebbe se sottoposta a una particolare strategia di prevenzione.

Per confrontare politiche sanitarie alternative sono stati definiti 18 diversi possibili scenari. Partendo dallo scenario di nessun intervento è stato introdotto il programma di screening con e senza vaccinazione di tutte le adolescenti durante il dodicesimo anno di età. Il programma di screening poteva variare per la frequenza dell'intervallo (3 o 5 anni), per il tipo di test primario adottato (Pap test oppure test HPV DNA), per la presenza o assenza del test di triage (Pap test oppure test HPV DNA). I programmi di screening si svolgevano secondo quanto definito dalle Linee guida del Ministero.

Per il vaccino è stata ipotizzata la copertura del 100%, il costo di 90 euro a dose e un'efficacia del 76% (Paavonen et al. 2007). Lo scenario di nessun intervento corrispondeva alla storia naturale dell'HPV e della carcinogenesi cervicale, mentre lo screening con Pap test a intervalli di 3 anni descriveva la situazione in Italia al momento dello studio ed è stato utilizzato per calibrare il modello.

Strategie alternative sono state confrontate con il rapporto incrementale di costo-efficacia (ICER), che è definito come il costo aggiuntivo di una strategia diviso per il beneficio aggiuntivo in termini di salute (QALE). Sono state escluse dai calcoli dell'ICER:

- strategie più costose e meno efficaci (fortemente dominate);
- strategie meno costose ma meno costo efficaci (debolmente dominate) di una strategia alternativa.

3.3.2

RISULTATI

3.3.2.1

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

immodificato (0,62%). Questa strategia aveva anche costi inferiori al Pap test ogni 3 anni, che è la strategia attualmente utilizzata in Italia ed è risultata dominata.

L'ICER per il test HPV e triage citologico ogni 5 anni era pari a 5.753 euro per QALE. Invertendo l'ordine dei test (prima il Pap test e poi il test HPV DNA) si otteneva un ICER di 4.495 euro per QALE, ma con un rischio di cancro pari a 0,79%. In assenza di vaccinazione, i programmi di screening ogni 3 anni erano dominati.

E' possibile quantificare la forza con la quale una strategia è dominata calcolando il grado di dominanza (Eckermann, 2008). Esso assume valori tra 0 e 1: vale 0 se la strategia non è dominata. Il grado di dominanza per un programma sanitario indica la percentuale di costi (in euro) e benefici (QALE) che si risparmierebbero se venisse adottata una combinazione di altre due strategie decisionali. Se il grado di dominanza vale 0, allora non è possibile migliorare la strategia. Valori piccoli del grado di dominanza indicano che la combinazione di altre due strategie permette un risparmio minimo di costi e benefici. Per le donne non vaccinate il grado di dominanza della strategia con test HPV DNA e triage citologico con intervalli triennali era piccolo (0,084): questa osservazione suggeriva estrema cautela nell'interpretare i risultati a favore di intervalli di screening più lunghi.

3.3.2.2

STRATEGIE PER LE DONNE VACCINATE

La vaccinazione e il programma di screening attuale fornivano rischi di cancro simili. Se le due strategie venivano combinate (vaccinazione + Pap test ogni 3 anni) il rischio di cancro si riduceva a 0,33%.

La vaccinazione seguita dal test HPV DNA ogni 5 anni con triage citologico risultava costo-efficace con un ICER atteso di 23.951 euro per QALE. Ridurre gli intervalli di screening da 5 a 3 anni comportava una riduzione minima del rischio di cancro, da 0,30% a 0,28%, e un ICER di 114.256 euro per QALE. Una soglia di 50.000 euro per QALE è comunemente utilizzata – anche se non universalmente accettata – per individuare le strategie costo-efficaci in sanità pubblica.

3.3.2.3

ANALISI DI ROBUSTEZZA

L'analisi della sensibilità dei risultati alle assunzioni sul vaccino indicava che i risultati erano robusti all'introduzione di un *booster shot* dopo 10 e/o 20 anni e alla variazione dell'efficacia del vaccino (da 76% al 95%). La strategia con HPV DNA ogni 5 anni seguita da triage citologico rimaneva costo-efficace variando di poco il valore dell'ICER. I risultati dell'analisi costo-efficacia, invece, variavano notevolmente riducendo in modo drastico il costo del vaccino (da 90 euro a 30 euro per dose). In questo caso tutte le strategie senza vaccinazione risultavano dominate dalla vaccinazione.

3.3.3

DISCUSSIONE

Questa analisi di costo-efficacia presentava alcune limitazioni:

- 1 la calibrazione con i dati osservati può essere migliorata;
- 2 il modello adottato in questo studio non ha tenuto conto di un'eventuale cross-protezione;
- 3 non si sono modellate le infezioni multiple da hrHPV;
- 4 nell'analisi dei costi si sono utilizzati i dati attualmente disponibili.

In un prossimo futuro i costi potranno variare e peculiarità organizzative tra e all'interno delle Regioni possono contribuire al costo finale di ogni strategia.

In conclusione, risultati suggeriscono di abbandonare lo screening basato sul Pap test a favore del test HPV DNA come test primario di screening con triage citologico sia per le donne vaccinate sia per quelle non vaccinate. Tra tutti i programmi valutati la vaccinazione seguita dallo screening con test HPV DNA ogni 5 anni e triage citologico è stata individuata come la migliore strategia costo-efficace.

3.4

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

L'analisi riportata nei paragrafi 3.1 e 3.2 (pp. e39-e53) permette di stimare un risparmio monetario dell'ordine del 20% grazie all'utilizzo del test per la ricerca dell'HPV come esame primario di screening con intervalli quinquennali nella fascia di età tra 34 e 64 anni, se paragonato allo screening con Pap test a intervalli triennali nello stesso periodo. Peraltro il costo stimato per donna sottoposta a screening in un singolo round di screening è maggiore di circa il 25% con il test HPV. Un'analisi costi-benefici riferita alla situazione italiana e basata su un modello markoviano di storia naturale (Accetta et al. 2010; vedi paragrafo 3.3, pp. e53-e55) ha stimato un aumento di costo *lifetime* del 10% circa con HPV seguito da triage citologico ogni 3 anni e un risparmio del 15% circa con HPV seguito da triage citologico ogni 5 anni. Un rapporto basato sul progetto pilota di Guidonia (Confortini et al. 2010) fornisce stime compatibili con le presenti. Esso ha stimato, in donne di 25-64 anni, un costo per il primo round di screening con HPV maggiore di circa il 20% rispetto a quello di uno screening citologico quando il prezzo di acquisto per test HPV era 12,7 euro e all'incirca uguale se il prezzo era di 8,3 euro. In una valutazione condotta in Abruzzo (Palazzo 2011) i costi dello screening con HPV erano maggiori di quelli con citologia se effettuati allo stesso intervallo, ma i costi di uno screening con HPV effettuato a intervalli di 4 o più anni erano inferiori a quelli di uno screening con citologia ogni 3 anni. La coerenza delle conclusioni sui rapporti tra costi dello screening con HPV e citologia in base all'intervallo ottenute in situazioni italiane diverse suggerisce che esse siano applicabili alla situazione italiana.

I costi dei singoli componenti del processo di screening sono stati derivati dall'osservazione del programma organizzato di Torino; si ritiene che essi siano rappresentativi di una situazione italiana con un buon livello di efficienza. Costi maggiori sono ipotizzabili in situazioni di minor livello di organizzazione, in particolare in assenza di un sistema computerizzato per la gestione e di un centro unico di lettura della citologia ed esecuzione del test HPV.

La stima assoluta dei costi complessivi dello screening è stata ottenuta mediante un semplice modello che calcola il numero di prestazioni necessarie in ogni round di screening dato un protocollo definito. Per il test HPV si è assunto che venga applicato il protocollo di screening attualmente più raccomandabile in base alle evidenze disponibili (vedi capitolo 2, pp. e21-e38). I parametri di questo modello sono stati in grande maggioranza ottenuti da studi italiani, in particolare dallo studio NTCC e dai progetti pilota in corso. Non è stata possibile un'osservazione diretta in quanto lo studio NTCC utilizzava un protocollo differente da quello considerato in questo rapporto e in quanto la maggior parte dei programmi pilota non ha ancora pubblicato i risultati ottenuti. L'analisi di sensibilità mostra un effetto ridotto sul rapporto tra costi con i due metodi in un ambito di scenari paragonabili possibili in Italia e in un ambito ragionevole di variazione dei parametri. Le incertezze maggiori riguardano i parametri per i round di screening successivi al primo, per cui in pratica gli unici dati pubblicati derivanti da osservazione diretta sono quelli dello studio olandese POBASCAM (Bulkman et al. 2007). I costi riportati in questo rapporto rappresentano quindi una ragionevole stima, anche se i valori osservati direttamente nei progetti pilota saranno da considerare conclusivi.

Cambiamenti anche rilevanti possono peraltro risultare da modifiche di protocollo che sono da considerare possibili nei prossimi anni vista l'ampia mole di ricerca tuttora in corso. Riguardo allo screening basato sulla citologia, vengono applicate in Italia diverse varianti del protocollo che è stato assunto per l'analisi. In particolare è diffuso il triage con HPV delle donne con citologia ASC-US raccomandato dalle Linee guida europee (Jordan et al. 2008). Uno studio italiano recente (Magnani et al. 2012) ha rilevato, anche a causa del basso costo della colposcopia in Italia, un costo economico simile tra l'invio diretto a colposcopia delle donne con ASC-US e il loro triage con HPV, pur con una forte riduzione delle colposcopie grazie al triage.

Si conclude che, in Italia, rispetto allo screening citologico come attualmente praticato, uno screening cervicale basato sul test HPV come test primario che utilizzi il protocollo attualmente più raccomandabile

■ implica una **riduzione di costi** se praticato a intervalli quinquennali;

■ implica un **aumento dei costi** se viene mantenuto l'intervallo triennale.

3.5

ADDENDUM. STIME AGGIORNATE SULLA BASE DELL'EVOLUZIONE DEI PREZZI DEI TEST

E' plausibile che la concorrenza dovuta all'introduzione di nuovi test validati e l'acquisto di grandi volumi conducano rapidamente a una diminuzione dei prezzi. In fase di ultimazione del presente rapporto di HTA, siamo venuti a conoscenza che in Svezia un test HPV validato diverso da quello considerato nell'analisi precedente è stato venduto a un prezzo unitario di circa 6 euro (contro i 12 euro considerati nell'analisi stessa). Pur essendo ben consapevoli del fatto che le caratteristiche tecniche dei test in discussione siano parzialmente differenti, non è impossibile immaginare di ottenere notevoli riduzioni nei costi di acquisto del materiale.

Presupponendo un costo di approvvigionamento di 6 euro a test, sarebbe possibile ottenere un costo per donna sottoposta a screening pari a 46,31 euro nel primo round, per poi ridursi a 40,66 euro nei round successivi, per un totale di 290,27 euro nel periodo di screening dai 34 ai 64 anni.

Di conseguenza, seguendo questa ipotesi di prezzo del materiale, il costo di un round di screening con HPV a partire dal secondo sarebbe simile al costo di un round di screening con citologia. Dato l'allungamento degli intervalli, il costo complessivo per sottoporre a screening una donna tra 34 e 64 anni con HPV sarebbe circa il 70% di quello per sottoporre una donna a screening con citologia nello stesso intervallo di età.

	HPV COSTO KIT 6,00 EURO	CITOLOGICO
Costo primo round	35,60	33,24
Costo round successivi	33,52	
Costo totale dello screening (34-64 anni)	236,72 intervalli 5 anni	365,61 intervalli 3 anni

Tabella 3.21. Costo dello screening (senza trattamento) in euro.

Table 3.21. Cost of the screening without treatment in euro.

	HPV COSTO KIT 6,00 EURO	CITOLOGICO
Costo primo round	46,31	38,41
Costo round successivi	40,66	
Costo totale dello screening (34-64 anni)	290,27 intervalli 5 anni	422,55 intervalli 3 anni

Tabella 3.22. Costo dello screening (trattamento incluso) in euro.

Table 3.22. Cost of the screening with treatment in euro.

BIBLIOGRAFIA

- Accetta G, Biggeri A, Carreras G et al. Is human papilloma virus screening preferable to current polizie in vaccinated and unvaccinated women? A cost effectiveness analysis. *J Med Screen* 2010;17(4):181-9.
- AIRTUM Working Group. I tumori in italia – Rapporto 2006: incidenza, mortalità e stime. *Epidemiol Prev* 2006;30(1) suppl 2:64-5.
- Bulkmans N, Berkhof J, Rozendaal L et al. Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer: 5-year follow-up of a randomised controlled implementation trial. *Lancet* 2007;370(9601):1764-72.
- Confortini M, Giorgi Rossi P, Barbarino P, Passarelli AM, Orzella L, Tufi MC. Screening for cervical cancer with human papillomavirus test in an area of central Italy with no previous active cytological screening programme. *J Med Screen* 2010;17(2):79-86.
- Eckermann S, Briggs A, Willan AR. Health technology assessment in the cost-disutility plane. *Med Decis Making* 2008;28(2):172-81.
- Jordan J, Martin-Hirsch P, Arbyn M et al. Management of abnormal cervical cytology. In: Arbyn M, Anttila A, Jordan J et al. (eds). *European guidelines for quality assurance on cervical cancer screening*. 2nd edition. Brussels, European Community; Luxembourg, Office for Official Publications of the European Communities, 2008.
- Magnani C, Gillio Tos A, De Marco L et al. Risultati e valutazione economica del triage con ricerca dell'HPV ad alto rischio nello screening dei tumori cervicali. Uno studio pilota in Piemonte. *Epidemiol Prev* 2012;36(2):88-94.
- Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX et al. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised control trial. *Lancet* 2007;369(9580):2161-70.
- Palazzo F. *Valutazione e confronto dei costi di uno screening tradizionale con HPV test I livello*. Comunicazione orale. Convegno GISCI, Viterbo, 16-17 Giugno 2011.
- Ronco G, Segnan N, Giorgi Rossi P et al. Human Papillomavirus testing and liquid-based cytology: results at recruitment from the New Technologies for Cervical Cancer randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2006a;98(11):765-74.
- Ronco G, Giorgi Rossi P, Carozzi F et al. Human papillomavirus testing and liquid-based cytology in primary screening of women younger than 35 years: results at recruitment for a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006b;7(7):547-55.
- Ronco G. Epidemiology of HPV genital infection and of its complications and use of HPV testing for cervical cancer screening. *Epidemiol Prev* 2007;31(2-3):86-91.
- Ronco G, Giorgi Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A. Results at Recruitment from a Randomized Controlled Trial Comparing Human Papillomavirus Testing Alone to Conventional Cytology as the Primary Cervical Cancer Screening Test. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(7):492-501.
- Ronco G, Giubilato P, Naldoni C et al. Extension of organised cervical cancer screening programmes in Italy and their process indicators: 2008 activity. *Epidemiol Prev* 2010a;34(5-6) suppl 4:35-51.
- Ronco G, Giorgi Rossi P, Carozzi F et al. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010b;11(11):249-57.

Capitolo 4

Aspetti organizzativi

Organisational aspects

4.1.

INTRODUZIONE

Sulla base delle evidenze di efficacia (vedi pp. e21-e38), il presente capitolo assume che venga utilizzato il protocollo di screening descritto in **figura 3.2**, (p. e41) che prevede di:

- A** eseguire a tutte le donne il solo test HPV;
- B** effettuare a tutte le donne HPV positive il triage citologico;
- C** inviare a colposcopia le donne con alterazioni citologiche;
- D** ripetere dopo 1 anno il solo test HPV alle donne positive all'HPV con citologia negativa;
- E** inviare direttamente a colposcopia le donne che a tale ripetizione permangono HPV positive e rinviare a scadenza standard le rimanenti.

Inoltre si assume che si inizi a utilizzare il test HPV solo intorno ai 35 anni di età e a intervalli quinquennali nelle donne HPV negative (vedi capitolo 2).

Qui si discute l'impatto organizzativo dell'applicazione di questo protocollo e si fa riferimento alla situazione italiana. La ricerca sullo screening cervicale è in rapida evoluzione ed è plausibile che il protocollo di screening possa variare in tempi anche relativamente brevi. Vengono date indicazioni sugli sviluppi più plausibili. Alcune delle considerazioni che seguono mantengono la propria validità anche con protocolli abbastanza diversi.

Il trial NTCC (Ronco et al. 2010a), condotto all'interno di programmi organizzati italiani in una situazione vicina a quella di routine, ha fornito certamente importanti indicazioni sugli aspetti organizzativi. Tuttavia si trattava di un'attività di ricerca, inoltre:

- esso utilizzava un protocollo diverso da quello indicato precedentemente;
- non è stato possibile valutare l'impatto sull'adesione, dato che venivano randomizzate le donne che si presentavano per il prelievo.

In Italia sono stati attivati alcuni programmi pilota, orientati soprattutto a valutare la fattibilità organizzativa e i costi.

I progetti attivi sono:

- Progetto Regione Abruzzo, che ha come popolazione tar-

get tutte le donne tra i 25-64 anni della Regione Abruzzo.

- Progetto coordinato dal CPO Piemonte, al quale partecipano i programmi di screening di Torino, Trento e Reggio Emilia. La popolazione target è rappresentata da donne tra i 35 e i 64 anni. Il progetto prevede un gruppo di controllo randomizzato per coorte di nascita che continua lo screening con il Pap test.

- Progetto coordinato da Brescia, al quale partecipano i programmi di screening di Roma G, Firenze, Ferrara, Valle Camonica, Este (PD).

- Progetto Regione Umbria: partecipa la ASL di Città di Castello.

- Progetto Regione Veneto: partecipano i programmi di screening delle province di Padova e Rovigo.

4.2.

METODOLOGIA

Gli aspetti organizzativi sono usualmente poco documentati in articoli pubblicati su riviste indicizzate e ancora più raramente lo sono in termini quantitativi. Inoltre, essendo legati alla situazione nazionale, ci sono problemi di trasferibilità dei dati di esperienze straniere alla situazione italiana. Non esistono pubblicazioni relative agli aspetti organizzativi di NTCC. Fra i programmi pilota italiani sono stati pubblicati su riviste internazionali solo quelli relativi all'esperienza di Roma G (Confortini et al. 2010). Il presente capitolo si basa su una disamina ragionata delle problematiche organizzative che si attendono nella situazione italiana con il protocollo indicato, che, come detto, deriva da una revisione sistematica delle evidenze di efficacia. Molti dei parametri utilizzati per la storia naturale e riguardanti le caratteristiche dei test derivano dalla stessa revisione, con particolare attenzione ai dati italiani. Si è inoltre considerata l'esperienza riferita dei programmi pilota italiani e alcuni loro dati non pubblicati. I dati riguardanti la situazione attuale dei programmi di screening derivano dalle survey effettuate annualmente dell'Osservatorio nazionale screening, oltre che dall'esperienza diretta e riferita.

4.3.

RISULTATI E DISCUSSIONE

4.3.1.

PRELIEVO

Per evitare un numero eccessivo di richiami delle donne per nuovi prelievi (con ovvio disturbo delle stesse, plausibile perdita al follow-up e aumento dei costi) è opportuno sottoporre tutte le donne a un prelievo che consenta di eseguire sia il test HPV sia la citologia di triage. Peraltro le donne positive al test HPV sono solo il 6% circa delle donne sottoposte a screening. Il prelievo in fase liquida (LBC, *Liquid Based Cytology*) consente di effettuare entrambi i test, ma:

1 il materiale (PreservCyt) è costoso, soprattutto se si tiene conto che deve essere utilizzato per tutte le donne sulle quali si effettua lo screening anche se la citologia viene letta solo per una piccola parte di esse.

2 Con il test Hybrid Capture 2 (HC2, vedi paragrafi 1.5, pp. e15-e17, 4.3.3, pp. e60-e61) l'impiego di mezzi di trasporto per LBC richiede una fase di conversione prima dell'esecuzione del test HPV che è al momento poco automatizzata e implica costi considerevoli di materiale e personale. Inoltre, se questa fase non fosse adeguata, ne potrebbero derivare problemi di denaturazione del DNA nelle fasi successive che si rifletterebbero sull'accuratezza del risultato del test HC2. In uno studio innestato entro il trial NTCC, la riproducibilità di HC2 tra centri è risultata certamente minore con materiale in mezzo di trasporto per LBC (PreservCyt, $k=0,74$) piuttosto che con il mezzo di trasporto dedicato (STM, $k=0,90$) (Carozzi et al. 2005).

Attualmente in diverse Regioni italiane si prevede di allestire un vetrino convenzionale per tutte le donne sottoposte a screening e colorarlo e interpretarlo solo se il test HPV risulta positivo. I vetrini delle donne HPV negative vengono distrutti senza essere accettati. Il costo dell'esecuzione di due prelievi consecutivi, così come il costo del vetrino aggiuntivo e del fissativo per la citologia convenzionale, è minimo (vedi capitolo 3, pp. e39-e57). Tuttavia questo approccio implica comunque problemi organizzativi e di gestione.

Se lo screening basato sul test HPV coesiste con uno screening basato sulla citologia (per esempio perché il secondo viene impiegato per le donne più giovani, come raccomandabile, vedi capitolo 2), alcuni preparati citologici devono essere colorati e letti sempre e immediatamente, mentre altri devono essere colorati e letti solo in caso di test HPV positivo. Ciò richiede che i due gruppi di test vengano tenuti separati con ovvio incremento di lavoro e rischio di errori.

Infine, alle donne che ripetono il test HPV a un anno deve essere eseguito il prelievo per il solo test HPV, mentre per quelle al primo test dell'episodio di screening devono essere eseguiti due prelievi (citologia e HPV). Questo implica maggiore attenzione e rischio di errori.

Sono in studio vari *biomarker* che potrebbero essere usati come strumento di triage (vedi capitolo 2). Peraltro alcuni potrebbero rendere ancora più problematico il prelievo iniziale: per esempio, il test immunocitochimico per la sovraespressione di p16-INK4A pare fornire risultati migliori se eseguito su prelievo per citologia liquida piuttosto che su vetrino convenzionale.

4.3.2

INTERPRETAZIONE DELLA CITOLOGIA

Attualmente vengono eseguiti ogni anno in Italia alcuni milioni di Pap test. Nel 2008 sono state sottoposte a screening nei programmi organizzati oltre 1,5 milioni di donne (Ronco et al. 2010b). Come indicato nell'introduzione (capitolo 1, pp. e12-e20), gli indicatori suggeriscono una buona qualità complessiva dell'interpretazione della citologia nei programmi organizzati italiani, ma anche la necessità di miglioramento in alcuni centri, specie di recente avvio (Ronco et al. 2010b). Ciò implica peraltro attività di training e controlli di qualità addizionali costosi e che richiedono tempo. Motivi di costo (vedi capitolo 3), di organizzazione (possibilità di assorbire problemi di assenza del personale per ferie, malattia eccetera) e di qualità indicano la necessità di una centralizzazione della lettura della citologia in centri di grandi dimensioni. Tuttavia molti centri di lettura, anche all'interno dei programmi organizzati (e soprattutto all'esterno) hanno volumi inferiori a 10.000 letture/anno, al contrario di altri Paesi industrializzati dove la centralizzazione è molto forte, con volumi spesso oltre i 100.000 casi/anno. C'è stato un parziale processo di aggregazione dei centri di lettura, che però è stato incompleto a causa della resistenza dei centri attivi a rinunciare alla loro attività.

Il passaggio al test HPV implica, per la citologia, problemi di dismissione e problemi di riconversione.

A Problemi di dismissione

Con uno screening basato sul test HPV, nelle donne sopra i 35 anni la citologia verrebbe usata solo come test di triage nelle positive (circa il 6%). Per ora si dovrebbe comunque utilizzare la citologia di primo livello per le donne tra 25 e 34 anni. Ciò implica ovviamente una forte riduzione dei volumi di attività. Il numero di citologi sta diminuendo e il ricambio con operatori giovani è limitato. Ciò ha già portato in alcuni centri a carenza di personale e all'adozione di sistemi automatici di lettura. Per certi versi il passaggio al test HPV rappresenta una soluzione a quest'ultimo problema, ma per altri è da prevedersi, almeno temporaneamente, un eccesso di personale e strutture. L'utilizzo della citologia sotto i 35 anni può rappresentare un problema in caso di grave carenza di personale, ma può essere un vantaggio in quanto implica una riduzione meno radicale dei volumi di attività.

B Problemi di riconversione

La citologia cambierà caratteristiche, diventando un test di triage, invece che di primo livello. Dato che i casi con citologia anomala sono concentrati tra le donne HPV positive, ciò implica che il numero di letture diminuisce, ma la probabilità di osservare citologie anormali tra quelle esaminate è aumentata di oltre 10 volte. Ciò è per un verso più gradevole per i citotettori e previene plausibilmente il rischio di cadute di attenzione. D'altro canto ciò implica un cambiamento di "stile di lettura". È plausibile che i citotettori, a conoscenza del fatto che i vetrini sono di donne HPV positive, tendano a considerare rilevanti alcune alterazioni morfologiche che altrimenti non avrebbero considerato tali. Nella maggior parte dei trial randomizzati, incluso NTCC, la lettura della citologia è stata cieca rispetto al risultato del test HPV, ma, in effetti, nell'unico trial dove i citotettori erano a conoscenza del risultato del test HPV (quello finlandese) si è rilevato un aumento di citologie diagnosticate come anormali nel braccio con HPV rispetto al braccio con sola citologia (Kotaniemi-Talonen et al. 2005). Questo atteggiamento può essere vantaggioso in quanto permette l'individuazione immediata di CIN di alto grado che altrimenti sarebbero state individuate successivamente. Tuttavia, all'interno di uno screening con HPV che applica il protocollo indicato sopra, il vantaggio è limitato, poiché si avrebbe comunque un'anticipazione diagnostica non superiore a 1 anno. Inoltre esiste il rischio di sovrainterpretazione con conseguente eccesso di invio a colposcopia. È quindi necessario mantenere una specificità elevata. Nei dati preliminari dei programmi pilota italiani la proporzione di donne giudicate con citologia anormale tra le HPV positive varia tra il 30% e il 50% (vedi capitolo 3), mentre in NTCC (donne 35-60 anni), dove si è optato per la citologia cieca, la percentuale era del 25%.

Quanto descritto richiede plausibilmente attività di training iniziale e controlli di qualità ad hoc per la lettura della citologia di triage. Un primo corso di formazione per il personale dei programmi di screening organizzati è stato attivato su iniziativa dell'Osservatorio nazionale screening.

La riduzione dei volumi di attività richiederà un'ulteriore centralizzazione della lettura. Dal punto di vista della qualità il problema è relativo: è, infatti, legato soprattutto alla necessità che il centro veda e faccia circolare tra i citotettori un numero sufficiente di casi positivi perché siano in grado di riconoscerli. Con l'uso della citologia per il triage delle donne HPV positive, il numero di letture diminuisce in modo sostanziale, mentre la quantità totale di citologie anomale si riduce di poco. Per i motivi descritti sopra, è comunque opportuno mantenere una qualità molto alta. Inoltre rimangono le indicazioni riguardanti la centralizzazione legate a problemi di costo e organizzativi.

L'introduzione di metodi di triage non basati sulla citologia cambierebbe ovviamente in modo radicale lo scenario qui delineato.

4.3.3

ESECUZIONE DEL TEST HPV

Vengono qui considerati HC2 e PCR *in house* utilizzati nei trial randomizzati e su cui si possiede maggior esperienza.

La PCR *in house*, pur avendo costi di materiali limitati, presenta rischi di errore legati alla contaminazione tra prelievi che per essere evitati richiedono elevatissima specializzazione e requisiti strutturali considerevoli (ambienti separati per preparazione dei campioni e amplificazione). Inoltre essa richiede una notevole quantità di lavoro. Ciò fa sì che questa tecnica non sia raccomandabile per un'attività di routine di screening per cui è comunque necessaria una relativa diffusione e soprattutto l'esecuzione di un numero molto elevato di test.

Il test HC2 è molto robusto e ha dimostrato un'elevata riproducibilità tra ed entro centri. È comunque necessario, per garantire un'elevata qualità, avere sufficiente esperienza e mettere in atto attività sistematiche di controllo di qualità. Il metodo funziona con micropiastre da 96 test che richiedono l'inserimento di un numero fisso di controlli positivi e negativi (vedi paragrafo 1.4, p. e15). È possibile eseguire un numero minore di test pur mantenendo fisso il numero di controlli positivi e negativi. In caso di piccoli volumi di attività si avrebbe quindi un aumento considerevole dei costi oppure un forte prolungamento dei tempi di risposta. Esistono versioni diverse dell'apparato per l'esecuzione dei test, alcuni dei quali sono fortemente automatizzate. Una di queste è utilizzata in un centro unificato nel progetto pilota di Torino: sulla base di una prima esperienza, essa ha permesso di eseguire un numero all'incirca quadruplo di test rispetto al metodo tradizionale (basandosi sull'esperienza di NTCC) a parità di necessità di personale. È comunque necessaria la presenza di personale tecnico in caso di malfunzionamenti, che si sono comunque rivelati rari (3 volte in 6 mesi). Esiste quindi una chiara possibilità di economie di scala sia dell'ammortamento/affitto dei macchinari sia del personale. Con volumi minori, il costo del personale può essere contenuto riducendo il numero di giornate di lavoro, ma ciò implica un aumento dei tempi di risposta. Il capitolo 3 porta a una stima di costo per test eseguito che scende da 17,27 euro con 16.000 test/anno a 15,78 euro con 40.000 prelievi/anno e 14,57 euro con 80.000 prelievi/anno. Peraltro il costo con 40.000 e 80.000 prelievi/anno è calcolato assumendo sessioni giornaliere di esecuzione del test, mentre per quello con 16.000 test/anno si sono assunte sessioni bisettimanali, quindi un allungamento dei tempi di risposta. Volumi inferiori a 16.000 test/anno causerebbero aumenti notevoli dei costi e/o dei tempi di risposta. Mantenere tempi di risposta brevi è cruciale in quanto il protocollo attualmente raccomandabile prevede che la citologia sia letta subito dopo l'esecuzione del test HPV (vedi paragrafo 4.3.2, pp. e59-e60).

In conclusione, questioni di qualità, costo e tempi di risposta indicano chiaramente la necessità di una centralizzazione del test HPV in pochi centri con volumi di attività elevati.

E' prevedibile che altri test validati si affaccino sul mercato. In ogni caso è da attendersi che essi mirino a elevati livelli di automazione e implicino comunque una forte centralizzazione. Uno svantaggio della centralizzazione è la necessità di mettere in atto sistemi di trasporto da un numero elevato di centri di prelievo (che preferibilmente devono essere dispersi sul territorio per favorire l'accessibilità) a un numero esiguo di centri di esecuzione del test. Esperienze di trasporto anche a distanze considerevoli nella stessa Regione (tra Novara e Torino nell'ambito di un progetto pilota sull'uso del test HPV per il triage di donne con citologia ASC-US) o tra Regioni diverse (tra la Provincia autonoma di Trento e Torino) si sono dimostrate gestibili, anche se i costi di trasporto sconsigliano bacini di utenza multiregionali salvo per piccole regioni confinanti. I vantaggi di qualità, costo e organizzazione della centralizzazione erano già chiari con il Pap test e ancor più con la citologia liquida. Nel caso del test HPV risultano fortissimi. Nella situazione italiana i tentativi di centralizzazione della citologia hanno spesso trovato forti difficoltà e a volte si sono rivelati impossibili per l'ostilità dei servizi già attivi. E' plausibile che nella centralizzazione di nuove attività le difficoltà siano minori. Tuttavia molti centri del SSN eseguono già attualmente un piccolo numero di test per l'HPV, spesso con metodologie non validate. E' comunque necessario implementare attività sistematiche di controllo di qualità. L'esperienza sviluppata entro NTCC è stata a tale proposito importante e ha portato alla presenza in Italia di alcuni gruppi con grande esperienza. Indicazioni dettagliate sull'argomento, che oltrepassano lo scopo di questo documento, sono contenute nel documento preparato dal Gruppo italiano screening del cervicocarcinoma (GISCi 2010). All'interno del GISCi stesso si è attivato un gruppo di lavoro a questo proposito.

4.3.4

ADEGUATEZZA DEI PROTOCOLLI E RISPETTO DEGLI STESSI

Come illustrato nei capitoli su efficacia e costi (capitoli 2 e 3), lo screening basato sull'HPV fornisce un'augmentata protezione rispetto alla citologia, ma implica il rischio di aumenti cospicui degli effetti collaterali se non si utilizzano protocolli adeguati. Quello illustrato precedentemente rappresenta il migliore sulla base delle conoscenze attuali. In particolare, oltre alla necessità di un triage (vedi capitolo 2) per evitare un eccesso di invio a colposcopia, esiste un problema di sovradiagnosi di lesioni regressive. Questo è particolarmente rilevante nelle donne giovani, per cui il test non dovrebbe essere eseguito sotto i 35 anni. Il test HPV dovrebbe essere usato da solo come test primario. Fare la citologia a tutte le donne e inviare a colposcopia le positive non aumenta la protezione, ma aumenta i costi e diminuisce il VPP

dell'esame. Infine non dovrebbero essere usati intervalli troppo brevi (plausibilmente almeno 5 anni) sia per motivi di costo, sia perché a ogni test c'è una certa probabilità di avere falsi positivi (al test primario, al triage e alla conferma colpoistologica) e di individuare lesioni regressive.

Tutto ciò implica l'adozione e l'effettiva applicazione del protocollo esposto sopra, che essendo complesso, richiede la conoscenza precisa dei test effettuati in precedenza. Risulta perciò strettamente necessario implementare sistemi di registrazione su supporto informatico degli eventi di screening. Sono raccomandabili meccanismi automatici o semiautomatici per indicare le azioni necessarie almeno fino al momento della colposcopia, come quelli già messi in atto da alcuni programmi organizzati italiani. Tutto questo implica la modifica dei sistemi di registrazione e gestione computerizzata dei programmi di screening. Programmi di formazione per tutto il personale, ma in particolare per i ginecologi, sono assolutamente necessari.

E' fondamentale anche un intenso monitoraggio dell'attività dei programmi. L'attuale modello per monitorare i programmi organizzati italiani è adeguato, ma sarà necessario definire, sulla base dei risultati dei progetti pilota, nuovi indicatori e valori di riferimento, la cui disamina travalica lo scopo del presente documento. La loro definizione dipende dal protocollo adottato che è in parte soggetto a rapidi cambiamenti. Una prima lista è contenuta nel supplemento alle Linee guida europee; un'altra, più dettagliata e legata specificamente al protocollo indicato sopra, è contenuta nella Linee guida del GISCi (GISCi 2010). Essendo la ricerca sullo screening cervicale in rapida evoluzione, è necessario prevedere meccanismi adeguati di passaggio della ricerca nella pratica, che garantiscano il rapido trasferimento, ma anche rigore nell'introdurre solo cambiamenti basati su prove adeguate. Benché l'attività di ricerca sull'argomento svolta nell'ambito dei programmi organizzati italiani e l'abitudine a utilizzare protocolli definiti facilitino questo processo negli stessi, sono necessari meccanismi di aggiornamento delle Linee guida e sistemi di formazione continua del personale.

I programmi organizzati di screening della cervice includono attualmente circa l'80% della popolazione italiana 25-64 anni. Peraltro coesiste un'ampia attività spontanea. Nel capitolo sugli aspetti sociali ed etici (paragrafo 5.4.1.4, p. e67) si discute come l'adozione di protocolli adeguati sia più semplice nei programmi organizzati, ma risulti molto problematica nell'attività spontanea e nelle relazioni tra i due sistemi. E' importante che i programmi organizzati mantengano la gestione delle donne per l'intero processo di screening e in particolare un'elevata *compliance* a eseguire il secondo livello nei centri di riferimento. L'adozione di uno screening basato sull'HPV è un'ulteriore indicazione per processi di riconversione dell'attività spontanea svolta dal settore pubblico all'interno di programmi organizzati in atto, pur con difficoltà, in alcune Regioni italiane.

4.3.5

INFORMAZIONE E COMUNICAZIONE ALLE UTENTI

Di questo tema, già affrontato nel capitolo sugli aspetti etici e sociali, sono qui sottolineate le implicazioni organizzative. Nell'esperienza dei progetti pilota, fornire informazioni alle donne ha richiesto ai centri di prelievo un impegno considerevole. Ciò è in parte legato alla necessità di ottenere un consenso informato scritto nel formato richiesto per attività sperimentali, necessità che verrebbe meno nel momento in cui Linee guida ufficiali approvassero l'uso del test HPV per lo screening primario. E' tuttavia da tenere in considerazione che un'attività supplementare di informazione rispetto a quella attuale sarà comunque necessaria, in particolare nei primi anni, in quanto le conoscenze sul test HPV sono poco diffuse tra le donne, al contrario di quelle sulla citologia (Donati 2012), e non dovrà perdere forza nel tempo, data la delicatezza dei problemi coinvolti.

Un altro punto riguarda la comunicazione del risultato. In particolare, le donne che ripetono il test dopo un anno hanno una grande probabilità di avere una lesione di alto grado. E' essenziale garantire un'elevata *compliance*, ma è anche necessario non causare eccessivo allarme, per evitare sia stress, sia interventi diagnostici non giustificati. Gli approcci possibili sono discussi nel capitolo dedicato agli aspetti etici e sociali (capitolo 5, pp. e63-e70).

BIBLIOGRAFIA

- Carozzi F, Del Mistro A, Confortini M et al. Reproducibility of HPV DNA testing by Hybrid Capture 2 in a screening setting: Intralaboratory and Interlaboratory quality control in seven laboratories participating in the same Clinical Trial. *Am J Clin Pathol* 2005;124(5):716-21.
- Confortini M, Giorgi Rossi P, Barbarino P, Passarelli AM, Orzella L, Tufi MC. Screening for cervical cancer with human papilloma virus test in an area of central Italy with no previous active cytological screening programme. *J Med Screen* 2010;17(2):79-86.
- Donati S, Giambi C, Declich S et al; PreGio Working group. Knowledge, attitude and practice in primary and secondary cervical cancer prevention among young adult Italian women. *Vaccine* 2012;30(12):2075-82.
- Gruppo italiano screening del cervicocarcinoma (GISCi). Raccomandazioni sul test HR-HPV come test di screening primario e rivisitazione del ruolo del Pap test. 2010. Disponibile in: www.gisci.it/documenti/documenti_gisci/documento_hpv.pdf Ultimo accesso: 20.06.2011.
- Kotaniemi-Talonen L, Nieminen P, Anttila A et al. Routine cervical screening with primary HPV testing and cytology triage protocol in a randomised setting. *Brit J Cancer* 2005;93(8):862-7.
- Ronco G, Giorgi Rossi P, Carozzi F et al. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010a;11(3):249-57.
- Ronco G, Giubilato P, Naldoni C et al. Extension of organised cervical cancer screening programmes in Italy and their process indicators: 2008 activity. *Epidemiol Prev* 2010b;34(5-6) suppl 4:35-51.

Capitolo 5

Impatto sociale, etico e legale

Social, ethical and legal issues

5.1.

INTRODUZIONE

L'introduzione di una nuova tecnologia nello screening, in questo caso un nuovo test primario, ha sicuramente delle ricadute sul rapporto fra il servizio sanitario che organizza e propone il programma di screening alla popolazione e la società intera. Ciò accade per i seguenti fattori:

- il programma della cervice uterina si rivolge a tutte le donne di età compresa fra i 25 e i 64 anni, circa la metà della popolazione femminile;
- propone dei comportamenti anche al resto delle donne, in particolare scoraggia l'uso del test da parte delle più giovani o più anziane (a patto che abbiano un test negativo prima di uscire dal programma);
- comunica a tutti quali sono i benefici attesi per le partecipanti, con l'impegno di prendersi cura della donna;
- il Pap test ha raggiunto una penetrazione nella popolazione seconda solo alle vaccinazioni dell'infanzia fra le misure di prevenzione ed è diventato un'abitudine consolidata per oltre il 70% delle donne (in alcune zone d'Italia fino a quasi il 90%), un evento che scandisce la vita e caratterizza il modo della donna di prendersi cura di sé.

Queste problematiche sono principalmente di natura comunicativa fra il servizio sanitario e le utenti nelle varie fasi del programma. Investono, però, anche gli aspetti di formazione del personale del Sistema sanitario nazionale, il protocollo e le modifiche che esso subirà.

Una corretta ed efficace comunicazione è fondamentale per garantire una partecipazione informata e consapevole delle donne al programma di screening, ridurre quelle violazioni del protocollo che possono rivelarsi pericolose per la donna e minimizzare le possibili conseguenze psicologiche negative nelle donne che risultano positive al test.

5.2.

SCOPO DEL CAPITOLO

Questo capitolo intende rispondere alle seguenti domande:

- Quali problemi di comunicazione fra operatori e pazienti possono verificarsi in un programma basato sul test HPV?
- L'introduzione del test HPV come test primario può avere un impatto sulla partecipazione al programma e sulla risposta all'invito? L'impatto può essere differente a seconda dello stato socioeconomico della donna?
- Quali problemi comunicativi possono verificarsi per le donne positive e come possono influire sul rispetto dei protocolli? Come questo può influenzare l'interazione fra screening organizzato e spontaneo?
- Quale ruolo possono avere i dispositivi di autoprelievo nell'aumentare la copertura nelle donne difficili da raggiungere?
- L'impiego del test HPV come test di primo livello ha rilevanze di tipo etico? La comunicazione dell'esito può avere impatto sulla qualità della vita di coppia? Vi sono nuove problematiche relative al rispetto della privacy delle utenti?

5.3.

METODOLOGIA

5.3.1.

INQUADRAMENTO DEL PROBLEMA E IDENTIFICAZIONE DELLE QUESTIONI DI INTERESSE

La **figura 5.1** riporta il *flowchart* dell'algoritmo di screening in cui sono evidenziati tutti i momenti comunicativi fra SSN e la donna e le principali differenze che la nuova tecnologia introduce rispetto alla normale comunicazione di un programma basato sul Pap test.

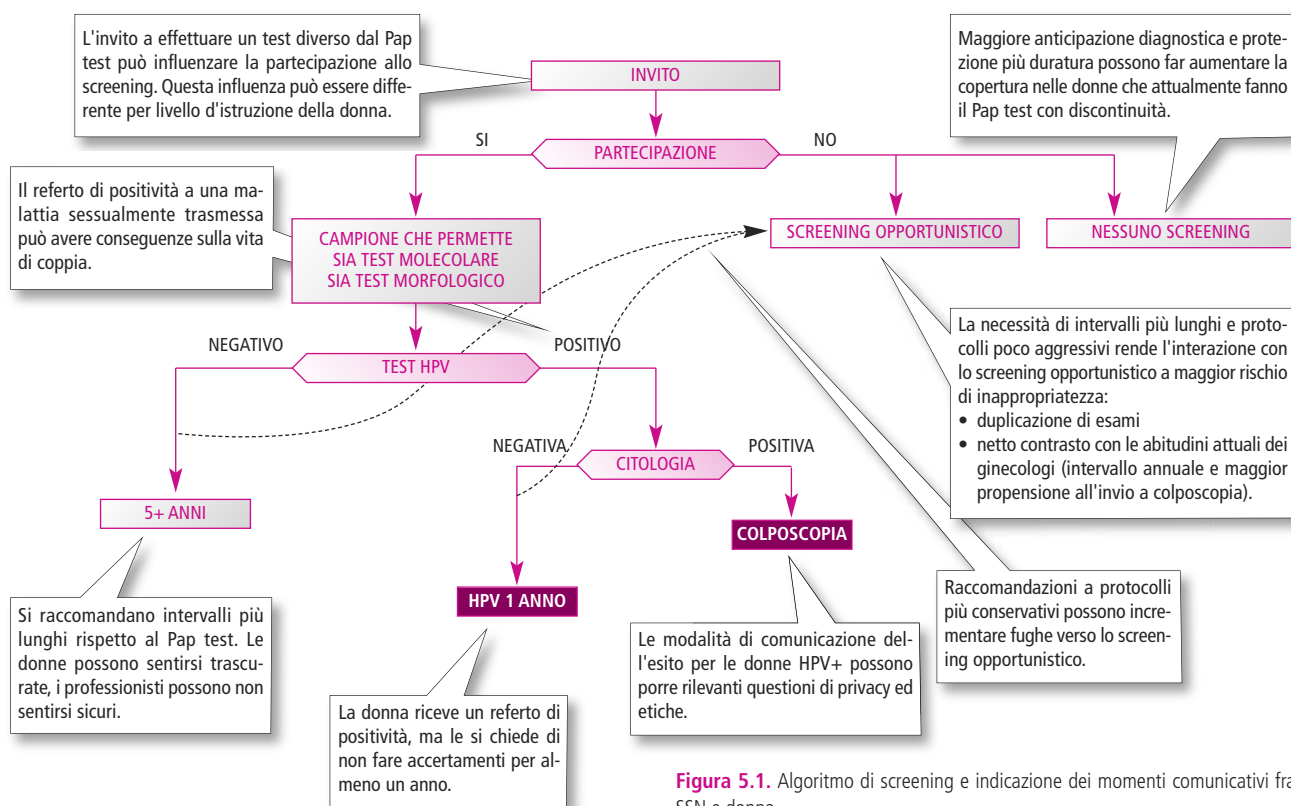


Figura 5.1. Algoritmo di screening e indicazione dei momenti comunicativi fra SSN e donna.

Figure 5.1. Screening algorithm and information on communicative moments between National Healthcare System and screened woman.

5.3.2. REVISIONE SISTEMATICA

5.3.2.1. LA RICERCA SISTEMATICA DELLA LETTERATURA

Per le problematiche relative alla comunicazione si è fatto riferimento alla ricerca sistematica della letteratura così come effettuata per l'aggiornamento delle Linee guida europee. Si riportano qui i PICOS utilizzati, mentre per le strategie si rimanda alle appendici del documento europeo.

A queste tre ricerche se ne è poi aggiunta una sull'effetto della proposta del test HPV sulla partecipazione ai programmi, per la quale ci si è basati sulla selezione degli articoli rilevanti effettuata per il Rapporto HTA sui metodi per aumentare la partecipazione ai programmi di screening, pubblicato come supplemento alla rivista *Epidemiologia&Prevenzione* (*Epidemiol Prev* 2012;36(1) suppl 1:1-104). All'interno di questa selezione è stata effettuata una ricerca automatica sui testi degli abstract con i seguenti termini: "HPV" OR ("human" AND "papilloma" AND "virus") per il test HPV e la stessa stringa con anche i seguenti termini per il self sampling: AND ("self-samp1*" OR "selfsamp1*" OR "self-collect*" OR "selfcollect*").

5.3.2.2. REVISIONE E SINTESI

La sintesi della letteratura identificata ha seguito gli ambiti individuati dall'analisi del *flowchart*. Sono state percorse strategie di sintesi quantitativa e qualitativa.

5.4. RISULTATI

Non si è ritenuto opportuno effettuare una sintesi quantitativa anche perché il reporting della parte quantitativa dei risultati degli studi era molto eterogeneo.

5.4.1. IMPATTO SOCIALE

5.4.1.1. LA COMUNICAZIONE SUL TEST HPV

La revisione sistematica condotta dal gruppo di lavoro delle Linee guida europee ha identificato tre studi che hanno valutato l'efficacia di come informare sul test HPV. Lloyd et al. (2009) hanno condotto un trial randomizzato controllato confron-

tando diversi opuscoli informativi su HPV, Clamidia e raccolta differenziata dei rifiuti in un setting scolastico. L'opuscolo riguardava l'HPV in generale e non specificamente il test. Le conoscenze sull'HPV nelle ragazze di 13-16 anni sono aumentate, con un aumento della paura ma non dell'ansia correlata rispetto alle ragazze che avevano ricevuto gli opuscoli di controllo. Lo studio di Papa et al. (2009) ha trovato che fornire informazione scritta o verbale a donne che si sottopongono al test HPV era associato a maggiori conoscenze sul significato dell'esito positivo del test. Infine, Wetzel et al. (2007) hanno valutato un intervento educativo in due campioni di adolescenti sessualmente attive. Un counselling individuale di 10-15 minuti era efficace nell'aumentare le conoscenze sull'HPV.

Howard et al. (2007) mostrano come molti medici non siano a loro agio nel fornire counselling alle donne sull'infezione da HPV.

Gli studi trovati dalla revisione sistematica delle Linee guida europee sono in gran parte effettuati prima del 2007, cioè prima del vaccino. Sono pochi gli studi quantitativi sulle conoscenze HPV post vaccino. E' difficile pensare che la sua introduzione non abbia modificato le conoscenze delle donne sull'HPV. Lo studio PREGIO, condotto in Italia nel 2008 proprio durante il lancio del vaccino, trova che le donne hanno ancora una migliore conoscenza del Pap test rispetto al ruolo del virus HPV, sebbene più del 70% delle donne abbia risposto correttamente alle domande sulla trasmissibilità del virus, sul ruolo che gioca nella cancerogenesi e sulla persistenza dell'infezione (Donati 2012). Nei 6 gruppi focus effettuati nel 2007 a Firenze nel contesto del triage con HPV (pre vaccino), le conoscenze sull'HPV apparivano limitatissime (Cogo e Iossa 2006). Nel 2010 uno studio italiano ha utilizzato tecniche qualitative (1 focus group + 20 interviste) con un campione di 30 donne invitate a effettuare il test HPV come test di screening a Firenze e nel Veneto (Carla Cogo, comunicazione personale). La conoscenza sull'HPV appariva molto più estesa che nel 2007.

Alcuni autori hanno tentato di fornire indicazioni su come dare informazioni riguardanti l'HPV, ma le evidenze su cosa sia efficace sono ancora molto scarse (Tristram 2006, Dyson 2010). Per la realtà italiana si segnala l'esperienza di un set di manuali per operatori e utenti dal titolo *Le 100 domande sull'HPV* (Canuti 2007), messo a punto da un gruppo di lavoro e validato attraverso *focus group* con gli utilizzatori finali.

5.4.1.2.

L'EFFETTO SULLA PARTECIPAZIONE, SULLA COPERTURA E SULLE DISEGUAGLIANZE NELL'ACCESSO

Sono stati trovati 8 studi d'intervento che hanno valutato l'effetto sulla partecipazione dell'uso del test HPV in confronto al Pap test in un setting di screening organizzato; per uno di questi, però, non è possibile distinguere l'effetto del tipo di test da quello della modalità di prelievo, in quanto

si tratta di studi disegnati per valutare l'effetto dell'autoprelievo. Dei rimanenti uno è un trial, 6 sono studi osservazionali con controlli storici. Le evidenze disponibili suggeriscono un aumento della partecipazione indotto dalla proposta del test HPV.

Alcuni studi sono italiani e questo garantisce che non ci siano differenze di contesto rilevanti fra gli studi e la realtà dei programmi (Confortini 2010, Zorzi 2010). In Veneto si sta consolidando un aumento dell'adesione del 10% sia per il programma di Este (aprile 2009-dicembre 2010) sia per quello dell'Alta padovana (luglio-dicembre 2010). Lo stesso incremento, che ammonta a circa il 10%, si è avuto nel primo anno di attività a Guidonia, nel Lazio.

Vi sono alcune evidenze indirette che l'effetto sulla partecipazione sia maggiore in donne con un livello di educazione alto. Questo ridurrebbe la ricaduta sulla copertura, perché le donne con più anni di scuola hanno livelli di copertura leggermente maggiori. Inoltre ciò non diminuirebbe le iniquità di accesso allo screening attualmente esistenti (oggi in Italia molto limitate per la cervice, se non si includono le iniquità geografiche). Nessuno di questi studi ha valutato direttamente l'effetto sulla copertura. Su questo punto è però possibile fare alcune considerazioni a priori. La maggiore anticipazione diagnostica e il più lungo intervallo possono avere un effetto positivo sulla copertura del test, intesa come la percentuale di donne che hanno effettuato un test da un tempo minore o uguale a quello dell'intervallo raccomandato, e in particolare può aumentare la copertura in quelle donne che attualmente fanno il test con discontinuità e a intervalli troppo lunghi (>3 anni).

5.4.1.3.

LA COMUNICAZIONE DELL'ESITO POSITIVO E IL RISPETTO DEI PROTOCOLLI

Sempre dalla revisione sistematica condotta per le Linee guida europee è risultato che la comunicazione dell'esito di un Pap test anomalo induce ansia, paura del cancro, difficoltà nell'avere rapporti sessuali, una differente visione del proprio corpo, paura di poter perdere la propria fertilità (Lerman 1991, Champion 1988, Basen-Engquist 2004, Bell 1995). Inoltre alcune donne manifestano paura per gli approfondimenti diagnostici ginecologici e per il trattamento, motivi che possono essere alla base della perdita di donne al follow-up (Basen-Engquist 2004).

In aggiunta a queste preoccupazioni, ve ne sono alcune specifiche del test HPV, in cui le problematiche delle malattie sessualmente trasmesse e quelle del cancro si intrecciano (Maissi 2004, 2005).

Precedenti ricerche hanno identificato fattori individuali, quali le relazioni attuali e passate, le norme culturali a riguardo delle relazioni sessuali della donna, oltre alle conoscenze sull'HPV, come possibili mediatori della risposta psicologica all'infezione da HPV (McCaffery 2004). L'indagine

di Firenze (Iossa, 2010) confermava gli aspetti citati finora, e cioè la difficoltà di comunicare sull'HPV, soprattutto per iscritto. I materiali testati sono risultati scarsamente comprensibili e capaci di provocare ansia e disagio. L'incomprensibilità è risultata collegata al lessico utilizzato, alla lunghezza del testo, al numero dei temi trattati, alla loro sequenza logica. Il disagio era acuito dal fatto che l'invito a eseguire il test non consentiva di ottenere informazioni aggiuntive tramite un front office telefonico. L'ansia osservata nelle utenti era provocata dalla difficoltà di capire i punti chiave dell'informazione fornita e di contestualizzare il reale rischio di tumore e le modalità del contagio. Questi risultati sono in linea con quanto sottolineato da uno studio analogo (Goldsmith 2007). Inoltre, anche i clinici possono avere un ruolo nel mitigare gli effetti psicologici al momento della diagnosi a seconda del modo in cui il referto viene comunicato. Questo ha anche conseguenze sulla *compliance* al follow-up.

In letteratura sono stati trovati pochi suggerimenti pratici *evidence based* su come comunicare il risultato del test HPV in uno screening. Sono stati individuati otto studi sull'argomento in cui vengono analizzati i bisogni conoscitivi, le conoscenze e le credenze delle donne che si sottopongono al test HPV, di quelle che ricevono un risultato di Pap test anomalo o di HPV positivo (Anhang 2004, Kahn 2007, Goldsmith 2007, McCaffery 2005, McCree 2006, Perrin 2006, Rosen 2009, Sharpe 2005). Solo uno studio australiano su 20 donne riporta i risultati sulla valutazione di differenti strategie di comunicazione in donne con diagnosi di infezione da HPV, peraltro sulla base del Pap test (McCaffery 2005).

Le donne hanno sollevato la questione delle circostanze in cui hanno ricevuto la diagnosi: le comunicazioni al telefono erano riportate per lo più come positive per la possibilità di chiedere immediatamente chiarimenti, mentre le comunicazioni per lettera hanno provocato in molte donne confusione e stress. Uno dei motivi di sgradevolezza della lettera è il fatto che può essere aperta in una situazione con poca privacy. Il massimo di soddisfazione delle donne era per la comunicazione *face to face* se concordata anticipatamente sia per la negatività sia per la positività. Al contrario la comunicazione *face to face* solo dei referti positivi provocava stress al momento della telefonata per proporre l'appuntamento, che implicitamente dichiarava la positività del test, senza un immediato chiarimento. Ciò non toglie che nel caso di un appuntamento in colposcopia le donne possano ricevere in questa sede una comunicazione *face to face* più completa.

La seconda delle problematiche relative alla comunicazione individuata come problema a impatto sociale è quella della capacità del programma di screening di far aderire le donne al protocollo proposto evitando fughe sia verso la mancanza totale di approfondimenti necessari, sia verso l'uso spontaneo di accertamenti non necessari e talvolta dannosi.

Per il primo fenomeno, cioè la mancanza di adesione agli accertamenti proposti, dobbiamo distinguere due casi:

1 il caso in cui il/i prelievo/i iniziali consentano sia l'esame molecolare sia quello citologico;

2 il caso in cui la donna debba essere richiamata per il prelievo citologico in caso di esito positivo dell'HPV.

Nel primo caso non c'è motivo per cui gli algoritmi che utilizzano il Pap test e quelli che utilizzano il test HPV come test primario debbano differire nell'adesione agli approfondimenti immediati, cioè la colposcopia. Nel secondo caso, l'invito così ravvicinato a effettuare un secondo prelievo potrebbe ottenere una bassa partecipazione da parte delle donne, come si verifica attualmente per la ripetizione della citologia inadeguata. Il fenomeno sarebbe piuttosto grave, perché il rischio di queste donne è relativamente alto, sicuramente maggiore di quello delle donne con citologia inadeguata. Alcuni autori hanno però notato come l'adesione al richiamo per effettuare un test di triage sia più alta dell'adesione alla ripetizione per inadeguato e più bassa dell'adesione all'invio a colposcopia.

Vi sono invece motivi per ipotizzare che il secondo fenomeno, cioè l'effettuazione di accertamenti non raccomandati, possa essere più rilevante e problematico nel passaggio all'HPV. Come si vede dal *flowchart* (figura 5.1), sono stati individuati due punti principali dove si rischia una maggiore perdita di *compliance* alle raccomandazioni proposte: l'invio a cinque o più anni dopo HPV negativo e l'invio a un anno in caso di HPV positivo e Pap test negativo. In entrambi i casi si possono verificare delle interazioni negative con lo screening spontaneo. Tutti i vari aspetti della difficoltà a comunicare sull'HPV citati finora, e in particolare la ripetizione a 5 anni, hanno a che fare con la difficoltà per le utenti italiane ad accettare gli intervalli degli screening e la limitazione delle fasce d'età. Questo aspetto emerge in maniera coerente dalle due indagini qualitative italiane sullo screening cervicale (Cogo e Iossa 2006, Iossa 2010) e da altre del 2003 riguardanti anche gli altri due screening (Cogo 2004). Sarà sull'equilibrio fra un test percepito come innovativo e intervalli percepiti come inadeguati che si giocherà la partita dello screening con HPV nei prossimi anni in Italia.

La formazione del personale del programma di screening è una delle misure con cui si può in parte far fronte a questi problemi. Importante è anche la coerenza fra informazioni scritte e quanto detto verbalmente in tutte le fasi dello screening, a partire dal front office telefonico fino al momento del prelievo, e avere materiali scritti testati con i ricevuti e coerenti con i principi della scrittura istituzionale. Lo sforzo maggiore deve, però, essere orientato alla formazione (non solo informazione) degli operatori sanitari esterni al programma, ginecologi e medici di medicina generale.

Una comunicazione dell'esito via telefono con un breve counselling per spiegare il perché si chiede di ripetere il test

dopo un anno ha ottenuto una maggiore *compliance* alla ripetizione, anche se non in un disegno sperimentale. I dati del programma di Este, attivato ad aprile 2009, indicano un'adesione grezza al richiamo a un anno del 79% e un'adesione corretta dell'83%, ottenuta togliendo dal denominatore le donne che hanno dichiarato di essere andate dal loro ginecologo. L'invito è fatto per lettera e vengono richiamate telefonicamente le donne che non richiamano per avere l'appuntamento, circa il 20%. A Guidonia l'adesione a un anno è stata del 66% nelle donne avvisate immediatamente dell'esito per telefono e poi invitate a un anno; solo del 34% per le donne in cui l'esito era comunicato per lettera (Confortini 2010).

Fra le soluzioni proposte vi è anche quella di non comunicare apertamente l'esito del test HPV, ma solo il negativo del Pap test e la raccomandazione a ripetere dopo un anno. Rilevanti questioni etiche insorgono su questa omissione e vengono trattate nel paragrafo sull'impatto etico (**paragrafo 5.4.2**).

5.4.1.4.

LE RELAZIONI CON LO SCREENING SPONTANEO

Nei Paesi industrializzati si sono sviluppati due percorsi di diagnosi precoce:

- screening opportunistico: basato sul rapporto individuale medico-paziente;
- screening organizzato: basato sull'invito attivo di tutta la popolazione da parte del servizio sanitario.

Le raccomandazioni del Consiglio dell'Unione europea indicano chiaramente che gli stati membri si dovrebbero orientare verso l'implementazione di programmi di screening organizzato per la cervice uterina. In Italia però i due percorsi convivono e interagiscono.

Come visto nel paragrafo precedente, vi sono alcuni punti dell'algoritmo in cui è possibile che si verifichino maggiori fughe verso lo screening opportunistico rispetto agli attuali protocolli. Vi sono poi motivi per ipotizzare a priori che tali deviazioni possano essere maggiormente inappropriate e produrre maggiori danni per le donne:

1 Lo screening opportunistico raccomanda intervalli più brevi rispetto alle Linee guida (ISTAT, PASSI, Giorgi Rossi 2006; Ronco 1994), mentre con l'HPV sarà necessario allungare l'intervallo di screening; inoltre la sovrapposizione di esami effettuati nel programma di screening e fuori dal programma porta inevitabilmente a intervalli di screening più brevi. La ripetizione di un test HPV a breve distanza da un test negativo non solo ne abbassa il valore predittivo positivo, ma probabilmente individua lesioni di alto grado meno rilevanti da un punto di vista clinico, cioè che hanno una più alta probabilità di regressione rispetto a quelle individuate dopo intervalli più lunghi.

2 Lo screening opportunistico è basato più sull'effettuazione

del singolo test che su di un algoritmo di screening, ma nello screening con HPV gli algoritmi sono destinati a complicarsi e la raccomandazione a test di triage riguarderà un numero maggiore di donne.

3 La mancanza di sistemi informativi e gestionali atti a garantire il flusso delle informazioni fra diversi centri del servizio sanitario (dalla vaccinazione, al laboratorio molecolare, all'anatomia patologica e alla ginecologia) difficilmente potrà garantire algoritmi di screening differenti per donne vaccinate e non vaccinate nello screening opportunistico.

5.4.1.5.

IL RUOLO DEI DISPOSITIVI DI AUTOPRELIEVO

Molti studi hanno valutato l'accettabilità e il gradimento da parte delle donne dei dispositivi di autoprelievo, con risultati in larga maggioranza positivi (Anhang 2005, Waller 2006, Sanner 2009, Stewart 2007, Petignat 2007, Ogilvie 2007). Solo due trial hanno preso in considerazione l'effetto dell'uso dell'autoprelievo sulla partecipazione allo screening (Gok 2010, Giorgi Rossi 2011); in entrambi l'uso dell'autoprelievo nelle donne non rispondenti ha avuto una migliore partecipazione rispetto al sollecito (RR 1,2-1,4). Tutti e due hanno anche valutato l'impatto sulla copertura della popolazione generale stimando un aumento del 4% (Gok 2010) e del 5% (Giorgi Rossi 2011). In entrambi gli studi si sono osservati modificatori di effetto: la partecipazione e l'uso dell'autoprelievo sono stati maggiori nelle donne con titolo di studio alto (Gok 2010) o residenti in aree urbane (Giorgi Rossi 2011). Una valutazione HTA del dispositivo di autoprelievo è oltre lo scopo di questo Rapporto.

5.4.2.

IMPATTO ETICO

5.4.2.1.

LA COMUNICAZIONE DELL'ESITO E I SUOI POSSIBILI IMPATTI SULLA VITA DI COPPIA

Molta letteratura ha indagato il possibile impatto della comunicazione dell'esito HPV come malattia sessualmente trasmessa (per una *review*: Anhang 2004). L'uso del test HPV rispetto al Pap test rende molto più esplicita l'origine sessualmente trasmessa della patologia neoplastica della cervice. Ciò ha portato a ipotizzare che la comunicazione di positività potesse avere un maggiore impatto sulla vita relazionale della donna attraverso diversi meccanismi: una stigmatizzazione delle positive da parte del partner o dei familiari, un'inibizione nella vita sessuale dovuta alla paura di trasmettere l'infezione e infine un sospetto nei confronti della fedeltà del partner. Tutti questi possibili meccanismi possono avere pesanti ricadute sulla vita di coppia. In linea teorica una corretta informazione sulla diffusione del virus, sulla persistenza dell'infezione e sulla sua sostanziale asintomaticità dovrebbe

ridurre al minimo questi potenziali effetti negativi della comunicazione dell'esito.

La letteratura a riguardo è principalmente di tipo qualitativo (Anhang 2004) e non sono stati trovati lavori con outcome solidi e quantificabili, come il tasso di separazioni o divorzi. Questo tipo di impatto è ovviamente specifico del contesto. I *focus group* italiani confermano quanto appena affermato (Cogo, comunicazione personale).

5.4.2.2.

PROBLEMATICHE RELATIVE ALLA COMUNICAZIONE DELL'ESITO E DIRITTO ALLA PRIVACY

I programmi di screening, per la loro peculiare modalità di contatto attivo della popolazione, hanno la necessità e il dovere di comunicare in modo altrettanto attivo l'esito dell'esame, al contrario delle altre attività di diagnostica ambulatoriale dove è responsabilità dell'utente ritirare il referto. Nella maggior parte dei programmi la modalità di comunicazione del referto e della conseguente raccomandazione operativa consiste in una lettera per i negativi e in una telefonata seguita da lettera raccomandata per i positivi (di default in alcuni programmi, in altri solo se non c'è un contatto telefonico utile). La comunicazione per telefono, tramite un contatto liberamente dato dalla donna al momento del prelievo, garantisce in qualche misura che il referto sia dato alla diretta interessata; lo stesso vale per la raccomandata: dunque nel caso del Pap test la privacy delle donne con referti positivi è formalmente tutelata, anche se nella sostanza l'uso della raccomandata non è una reale garanzia. Nell'algoritmo di screening con HPV come test primario la comunicazione dell'esito si complica e vi sono tre combinazioni di risultati e raccomandazioni da comunicare:

1 donne positive a entrambi i test che devono effettuare la colposcopia;

2 donne negative all'HPV che devono ripetere il test non prima dei 5 anni;

3 donne HPV positive, con citologia negativa, che devono ripetere dopo un anno. Questa terza categoria di donne rischia di non essere protetta da un punto di vista della privacy se si utilizza una lettera normale, mentre la strategia adottata per le positive, cioè la telefonata seguita da raccomandata, può essere troppo onerosa quando applicata a una proporzione di donne molto maggiore rispetto alle positive al Pap test.

Come visto nel paragrafo sulla comunicazione (paragrafo 5.4.1.3, pp. e65-e67), una delle soluzioni ipotizzate durante la fase di stesura dei protocolli per gli studi pilota italiani per migliorare la *compliance* alla ripetizione a un anno è quella di comunicare solo l'esito del Pap test negativo e non il test HPV positivo. Questa soluzione è stata fortemente criticata e nessuno degli *steering committee* l'ha poi adottata (Ronco e Confortini, comunicazione personale). I principali temi contrari sono stati l'approccio paternalistico, l'ambiguità intrin-

seca nella comunicazione omissiva e il fatto che la raccomandazione a un anno di fatto rendeva palese che la donna avesse un rischio aumentato. Su di una questione simile va menzionato che un comitato etico aveva però espresso parere positivo a non rivelare il risultato del test HPV per ceppi a basso rischio in donne giovani per le quali nessun accertamento è necessario (parere del comitato etico dell'ISS sullo studio PreGio). In quell'occasione il comitato aveva considerato questo comportamento come altamente etico e ne ha evidenziato le motivazioni di difesa della salute della donna.

5.4.3.

ASPETTI LEGALI

Sono state analizzate le implicazioni medico-legali che possono derivare dall'adozione del nuovo protocollo.

Sono emersi due punti principali:

1 l'allungamento dell'intervallo di screening deve essere chiaramente esplicitato dalle Linee guida;

2 come gestire i vetrini delle donne HPV negative in caso di modalità con doppio prelievo (vetrino convenzionale e medium per l'effettuazione del test HPV).

E' già stato descritto come da un punto di vista dell'efficacia non sia vantaggioso colorare e leggere questi vetrini, perché, sebbene si possa trovare qualche lesione di alto grado in più, il valore predittivo negativo a lungo termine di un test HPV offre una protezione elevatissima. Dal lato opposto, inviare a colposcopia donne con HPV negativo e citologia positiva aumenta notevolmente il rischio di falsi positivi istologici e dunque di trattamenti non necessari. Inoltre la lettura di questi vetrini porterebbe a un aumento enorme dei carichi di lavoro, essendo le donne HPV negative più del 90%, con una perdita sostanziale di efficienza.

Sulla base di questo rationale, gli studi pilota italiani hanno ottenuto da parte dei comitati etici competenti l'approvazione del protocollo nel quale i vetrini delle donne HPV negative possono essere smaltiti senza essere colorati.

Nel passaggio da una situazione sperimentale, seppure in grandi progetti pilota, ma sempre con approvazione di un comitato etico, a una situazione di routine è necessario che le Linee guida siano esplicite sul destino di questi strisci non ancora colorati, perché non si creino confusioni sull'applicazione delle norme riguardanti la conservazione dei reperti citologici e istologici.

■ Nel caso di HPV positivo si utilizzeranno i vetrini per completare l'iter diagnostico con un Pap test di triage e dovranno essere conservati come reperti citologici a tutti gli effetti.

■ Nel caso di HPV negativo i vetrini non devono essere né colorati né letti e dunque non potranno essere considerati come Pap test o reperto citologico di nessun genere, ma solo residuo di materiale biologico, e come tale non sarà legalmente necessario conservarli.

5.5.

CONCLUSIONI

- E' da preferirsi una strategia che non preveda il richiamo per effettuare il prelievo citologico nelle donne HPV positive, poiché garantisce maggior *compliance* ai protocolli.
- La comunicazione dell'esito alle donne HPV positive e con citologia negativa è un punto cruciale, sia per ridurre i possibili rischi di sovradiagnosi, sia quelli di perdita al follow-up. In alcuni contesti l'uso di un breve counselling telefonico si è mostrato più efficace di altri possibili metodi di contatto per queste donne.

- La formazione del personale addetto alla comunicazione degli esiti è requisito fondamentale, anche se non sufficiente, per evitare che la donna riceva informazioni incomplete o non corrette che possono portare a perdite al follow-up o deviazioni dal protocollo.
- Le interazioni con lo screening opportunistico possono diventare più complesse e comportare maggiori rischi per la donna.
- Lo sforzo maggiore deve essere orientato alla formazione (dialogo, negoziazione eccetera) degli operatori sanitari esterni al programma: ginecologi e medici di medicina generale.

BIBLIOGRAFIA

- Anhang R, Nelson JA, Telerant R, Chiasson MA, Wright Jr TC. Acceptability of self-collection of specimens for HPV DNA testing in an urban population. *J Womens Health (Larchmt)* 2005;14(8):721-8.
- Anhang R, Goodman A, Goldie SJ. HPV communication: review of existing research and recommendations for patient Education. *CA Cancer J Clin* 2004;54(5):248-59.
- Basen-Engquist K, Pasket ED, Buzaglo J et al. Cervical cancer. *Cancer* 2003;98(9) suppl:2009-14.
- Belinson JL, Qiao YL, Pretorius RG et al. Shanxi Province cervical cancer screening study II: selfsampling for high-risk human papillomavirus compared to direct sampling for human papillomavirus and liquid based cervical cytology. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13(6):819-26.
- Bell S, Porter M, Kitchener H et al. Psychological response to cervical screening. *Prev Med* 1995;24(6):610-6.
- Campion MJ, Brown JR, McCance DJ et al. Psychosexual trauma of an abnormal cervical smear. *Br J Obstet Gynaecol* 1988;95(2):175-81.
- Canuti D, Capriotti T, Carozzi F et al. *Le 100 domande sull'HPV*. Cogo C, Iossa A (eds). Milano, Inferenze Editore, 2007. Disponibile sul sito: www.gjsci.it
- Cogo C, Grazzini G, Iossa A. Analisi degli strumenti informativi all'interno dei programmi di screening per la cervice uterina. Osservatorio nazionale screening. Terzo rapporto. Firenze, 2004, pp. 114-27.
- Cogo C, Iossa A. Triage di ASCUS con HPV: revisione del materiale informativo mediante gruppi focus con utenti. In: CSPO – Istituto scientifico prevenzione oncologica. *I programmi di screening della regione Toscana. Settimo rapporto annuale*. Firenze, dicembre 2006, pp. 107-21.
- Confortini M, Giorgi Rossi P, Barbarino P, Passarelli AM, Orzella L, Tufi MC. Screening for cervical cancer with the Human papillomavirus test in an area of central Italy with no previous active cytological screening program. *J Med Screen* 2010;17(2):79-86.
- Donati S, Giambi C, Declich S et al; PreGio Working group. Knowledge, attitude and practice in primary and secondary cervical cancer prevention among young adult Italian women. *Vaccine* 2012;30(12): 2075-82.
- Dyson S, Pitts M, Lyons A, Mullins R. Providing high quality information about human papillomavirus for women after treatment for high-grade cervical dysplasia. *Sex Health* 2010;7(1):49-54.
- Giorgi Rossi P, Brezzi S, Esposito G, Brachini A, Raggi P, Federici A. Estimation of Pap-test coverage in an area with an organised screening program: challenges for survey methods. *BMC Health Ser Res* 2006;6:36.
- Giorgi Rossi P, Marsili LM, Camilloni L et al; Self-Sampling Study Working Group. The effect of self-sampled HPV testing on participation to cervical cancer screening in Italy: a randomised controlled trial (ISRCTN96071600). *Br J Cancer* 2011;104(2):248-54.
- Gok M, Heideman DA, van Kemenade FJ et al. HPV testing on self collected cervicovaginal lavage specimens as screening method for women who do not attend cervical screening: cohort study. *BMJ* 2010;340:c1040. doi:10.1136/bmj.c1040.
- Goldsmith MR, Bankhead CR, Kehoe ST, Marsh G, Austoker J. Information and cervical screening: a qualitative study of women's awareness, understanding and information needs about HPV. *J Med Screen* 2007;14(1):29-33.
- Howard M, Koteles J, Lytwyn A, Elit L, Kaczorowski J, Randazzo J. Giving patients information on abnormal cytology and human papillomavirus: survey of health providers. *Eur J Gynaecol Oncol* 2007;28(1):15-7.
- Iossa A. La comunicazione. 3° Seminario Nazionale HPV, screening carcinoma della cervice e vaccini HPV Firenze, 1 Dicembre 2010.
- ISTAT – Unità Struttura e dinamica sociale: Indagine Multiscopo: Stato di salute e uso dei servizi sanitari anno 2004-2005. ISTAT, Roma, 2006.
- Kahn JA, Slap GB, Bernstein DI et al. Personal meaning of human papillomavirus and Pap test results in adolescent and young adult women. *Health Psychol* 2007;26(2):192-200.
- Lerman C, Miller SM, Scarborough R, Hanjani P, Smith D. Adverse psychological consequences of positive cytologic cervical screening. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165(3):658-62.
- Lloyd GP, Marlow LAV, Waller J et al. An Experimental Investigation of the Emotional and Motivational Impact of HPV Information in Adolescents. *J Adolesc Health* 2009;45(5):532-4.
- Maissi E, Marteau TM, Hankins M, Moss S, Legood R, Gray A. Psychological impact of human papilloma virus testing in women with borderline or mildly dyskaryotic cervical smear test results: cross sectional questionnaire study. *BMJ* 2004;328:1293. doi:10.1136/bmj.328.7451.1293
- Maissi E, Marteau TM, Hankins M, Moss S, Legood R, Gray A. The psychological impact of human papillomavirus testing in women with borderline or mildly dyskaryotic cervical smear test results: 6-month follow-up. *Br J Cancer* 2005;92(6):990-94.
- McCaffery K, Irwig L. Australian women's needs and preferences for in-

- formation about human papillomavirus in cervical screening. *J Med Screen* 2005;12(3):134-41.
- McCaffery K, Waller J, Forrest S, Cadman L, Szarewski A, Wardle J. Testing positive for human papillomavirus in routine cervical screening: examination of psychosocial impact. *BJOG* 2004;111(12):1437-43.
- McCree DH, Sharpe PA, Brandt HM, Robertson R. Preferences for sources of information about abnormal Pap tests and HPV in women tested for HPV. *Prev Med* 2006;43(3):165-70.
- Ogilvie G, Krajden M, Maginley J. Feasibility of self-collection of specimens for human papillomavirus testing in hard-to-reach women. *CMAJ* 2007;177(5):480-3.
- Papa D, Moore Simas TA, Reynolds M et al. Assessing the Role of Education in Women's Knowledge and Acceptance of Adjunct High-Risk Human Papillomavirus Testing for Cervical Cancer Screening. *J Lower Genit Tract Dis* 2009;13(2):66-71.
- PASSI, Sistema di sorveglianza PASSI. Rapporto nazionale 2008. Iacobelli, Pavona, 2009. Disponibile in: <http://www.epicentro.iss.it/passi/>
- Perrin KK, Daley EM, Naom SF et al. Women's reactions to HPV diagnosis: insights from in-depth interviews. *Women Health* 2006;43(2): 93-110.
- Petignat P, Faltin DL, Bruchim I, Tramèr MR, Franco EL, Coutlée F. Are self-collected samples comparable to physician-collected cervical specimens for human papillomavirus DNA testing? A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2007;105(2):530-5.
- Ronco G, Senore C, Giordano L, Quadrino S, Ponti A, Segnan N. Who does Pap-test? The effect of one call program on coverage and determinants of compliance. *Epidemiol Prev* 1994;18(61):218-23.
- Rosen NO, Knäuper B, Pagé G et al. Brief Research Report: Uncertainty-Inducing and Reassuring Facts About HPV: A Descriptive Study of French Canadian Women. *Health Care Women Int* 2009;30(10):892-902.
- Sanner K, Wikström I, Strand A, Lindell M, Wilander E. Self-sampling of the vaginal fluid at home combined with high-risk HPV testing. *Br J Cancer* 2009;101(5):871-4.
- Sharpe PA, Brandt HM, McCree DH. Knowledge and beliefs about abnormal Pap test results and HPV among women with high-risk HPV: results from in-depth interviews. *Women Health* 2005;42(2):107-33.
- Stewart DE, Gagliardi A, Johnston M et al. HPV Self-collection Guidelines Panel. Self-collected samples for testing of oncogenic human papillomavirus: a systematic review. *J Obstet Gynaecol Can* 2007;29(10):817-28.
- Tristram A. HPV information needs. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2006;20(2):267-77.
- Waller J, McCaffery K, Forrest S et al. Acceptability of unsupervised HPV self-sampling using written instructions. *J Med Screen* 2006; 13(4):208-13.
- Wetzel C, Tissot A, Kollar LM et al. Development of an HPV Educational Protocol for Adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2007; 20(5):281-7.
- Zorzi M, Farruggio A, De Bartolomeis L et al. Uso del test per la ricerca dell'HPV nel primo livello dello screening cervicale. Risultati del primo anno di attività nell'Azienda ULSS 17 di Este (PD). 44° Congresso Nazionale S.It.I. Venezia, 6-9 settembre 2010.

APPENDICE

e&po

Appendice/Appendix

Dibattito/Discussion

Viene riportata di seguito la lettera ricevuta dalla Società Italiana di ginecologia oncologica (SIGO) con alcune considerazioni sul Rapporto HTA espresse da un Gruppo di lavoro SIGO.

RAPPORTO HTA

RICERCA DEL DNA DI PAPPILLOMAVIRUS UMANO (HPV) COME TEST PRIMARIO PER LO SCREENING DEI PRECURSORI DEL CANCRO DEL COLLO UTERINO

Parere del gruppo di lavoro SIGO sull'introduzione del test HPV nello screening del cervicocarcinoma.
GRUPPO DI LAVORO: Antonio Perino, Fabio Parazzini, Carlo Stigliano, Mario Sideri.

Il Gruppo di lavoro, analizzato il testo di HTA nella versione attuale, concorda con la necessità di introdurre il test HPV al posto del Pap test nello screening cervicale come unico test primario; in particolare condivide le ragioni di efficacia e sicurezza clinica e di economicità e appropriatezza.

Il Gruppo condivide anche il parere che il cambiamento dal sistema basato sul Pap test al nuovo sistema richieda un notevole sforzo organizzativo, formativo e culturale. Per il ginecologo, il Pap test è strumento clinico di contatto con la donna, che permette di approcciare la diagnostica dell'apparato genitale femminile a tutto tondo e quindi ben inserito nella pratica quotidiana. Il nuovo test, invece, si pone come esclusivo strumento di screening, e risponde per questo a esigenze più di tipo epidemiologico che non clinico; inoltre porta a un cambiamento di approccio culturale radicale, introducendo il concetto di stato di rischio. Il passaggio dal vecchio sistema al nuovo richiede quindi una modificazione sostanziale nell'attività ginecologica. D'altra parte, come ripreso dal Rapporto HTA, i ginecologi italiani svolgono un ruolo determinante nella gestione della salute femminile e quindi sono indispensabili nella transizione verso il nuovo sistema. I ginecologi invitano pertanto il Gruppo di lavoro a valutare, limitatamente all'ambito del cosiddetto screening opportunistico, una fase di transizione che preveda la diffusione del test HPV in associazione al Pap test. Questa fase pilota permetterebbe la riorganizzazione del sistema di screening opportunistico, l'informazione alle donne e la formazione dei ginecologi alla gestione della nuova modalità di screening. L'utilizzo del *co-testing* permetterebbe comunque nel breve periodo la diminuzione del numero di screening, allungando l'intervallo a 3-5 anni, e costituirebbe un vantaggio nell'immediato sulla salute femminile, con una rassicurazione di negatività molto più potente dell'attuale, sulla base dell'alto valore predittivo negativo del test HPV rispetto all'uso del solo Pap test. Per la gestione dei test HPV negativi ma citologici positivi i ginecologi stanno già utilizzando il test HPV come test di triage, per cui gli effetti indesiderati potrebbero essere limitati dall'introduzione di protocolli specifici. Infine, la fase di transizione potrebbe tornare utile nell'attesa che nuovi test più specifici dell'HPV siano stati messi a punto. Alcuni test candidati, tra l'altro, utilizzano come base la citologia. Un'ulteriore ragione di introduzione graduale del test HPV viene da un'area di criticità legata alla necessità di utilizzare due modalità differenti di screening in funzione dell'età, poiché l'introduzione del test HPV è limitato alle età superiori ai 30-35 anni. Questo aspetto, già sottolineato nel Rapporto HTA, viene giudicato dal Gruppo di lavoro SIGO un punto che necessita una soluzione scientifica prima che il passaggio alla nuova modalità di screening sia completamente implementato.

In conclusione, il gruppo di lavoro SIGO sul Rapporto HTA:

concorda con la necessità di avviare il cambiamento nel test primario di screening del cervicocarcinoma, utilizzando il test HPV come unico test di screening;

invita a considerare una fase di transizione pilota in cui il nuovo test si affianca al tradizionale Pap test, limitatamente allo screening opportunistico nelle donne di età superiore ai 30-35 anni;

si impegna a sostenere la diffusione, la formazione e l'educazione dei ginecologi all'uso corretto delle nuove tecnologie nello screening del cervicocarcinoma.



**EPIDEMIOLOGIA
& PREVENZIONE**

ABBONAMENTI 2012

A CIASCUNO IL SUO

	E&P on line + Suppl on-line	E&P on line + Suppl on line + versione cartacea	E&P on line + versione cartacea+ supplementi cartacei
PRIVATI ITALIA			
1 anno	70 euro	80 euro	95 euro
2 anni	130 euro	150 euro	180 euro
3 anni	185 euro	210 euro	255 euro
ENTI ITALIA AD ACCESSO UNICO			
ENTI ITALIA AD ACCESSO MULTIPLO: ABBONAMENTI DA CONCORDARE CON L'EDITORE			
1 anno	145 euro	155 euro	170 euro
2 anni	270 euro	280 euro	310 euro
3 anni	385 euro	395 euro	440 euro
ENTI ESTERO			
1 anno	165 euro	175 euro	195 euro
2 anni	290 euro	310 euro	350 euro
3 anni	405 euro	425 euro	475 euro
PRIVATI ESTERO			
1 anno	85 euro	95 euro	115 euro
2 anni	160 euro	180 euro	220 euro
3 anni	230 euro	260 euro	320 euro

PROMOZIONI 2012

- **Per giovani epidemiologi:** abbonamento on line a 45 euro per gli under 30.
- **Per generosi epidemiologi già abbonati a E&P:** regala un abbonamento a E&P per il 2012. Costa solo 50 euro per l'edizione on line e 60 euro per avere anche il cartaceo. Ovviamente, l'abbonamento sarà accompagnato da un biglietto che svelerà l'identità del donatore per fare una gran bella figura e nello stesso tempo aiutare E&P.
- **Per epidemiologi "contagiosi":** se ti piace E&P e fai sottoscrivere due nuovi abbonamenti a chi non conosce la rivista o non è più abbonato da almeno due anni, il tuo abbonamento o il tuo rinnovo è gratuito.

EPIDEMIOLOGIA & PREVENZIONE Modalità di abbonamento per il 2012

data Abbonamento annuo a partire dal primo numero raggiungibile:

Tipo di abbonamento euro

Modalità di pagamento:

Versamento: a mezzo conto corrente postale n. 55195440 intestato a Inferenze scarl, via Ricciarelli 29, 20148 Milano (allegare la ricevuta di versamento alla richiesta di abbonamento)

Assegno: intestato a Inferenze scarl

Bonifico bancario: UGF BANCA, piazza Wagner 8, 20145 Milano IBAN IT 53 P 03127 01600 0000 0000 3681 intestato a Inferenze scarl, via Ricciarelli 29, 20148 Milano (allegare la contabile alla richiesta di abbonamento)

PayPal: sul sito www.epiprev.it

Carta di credito: American Express Carta Si Master Card Eurocard VISA

cognome e nome

azienda

indirizzo

cap località prov.

tel. fax. e-mail

numero scadenza _ / _ / _ firma

cod. CV2 _ _ _ (ultime tre cifre stampate sul retro della carta, per una garanzia di sicurezza in più)

Compilare e inviare a Inferenze - via Ricciarelli 29, 20148 Milano; e-mail abbonamenti@inferenze.it o per fax allo 02 48706089

e&o