



Regione Siciliana
Azienda Ospedaliero – Universitaria
Policlinico G. Rodolico - San Marco”

Commissione HTA

Al Direttore Generale

Al Direttore Sanitario

Al Referente per l'Amministrazione della Ricerca

LORO SEDI

OGGETTO: Inoltro Relazione finale Attività di studio Programma Mattone Internazionale Salute (ProMIS) secondo sportello 2023.

Con la presente si invia Relazione finale Attività di studio realizzata dalla Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico di Catania: **“Screening primario per la prevenzione del carcinoma della cervice uterina, attraverso l'utilizzo dell'HPV test su campioni vaginali o urine ottenuti tramite AUTOPRELIEVO”** come da Regolamento, per procedere alla rendicontazione finale del progetto prevista entro il 15 dicembre p.v.

Tale attività è stata presentata e realizzata in partenariato con l'Università degli Studi di Milano Bicocca che aveva designato come partecipante al Comitato Scientifico la Prof.ssa C.E. Cocuzza.

Si allegano alla presente, secondo le indicazioni fornite:

- studio di fattibilità in formato pdf controfirmato dai referenti del Progetto per le parti
- abstract dello studio di fattibilità da pubblicare sul sito web del ProMIS in formato word come da indicazioni
- copia brochure evento realizzato in data 22 settembre 2023.

Cordiali saluti.

Il Referente Aziendale per l'HTA

Dott.ssa R. RAGUSA



Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico
"G. Rodolico- San Marco"
Direzione Sanitaria
Commissione Aziendale HTA



DIPARTIMENTO DI
MEDICINA E CHIRURGIA
SCHOOL OF MEDICINE
AND SURGERY

Via Cadore, 48
20900 Monza



Attività di studio finanziato nel secondo sportello 2023 per attività che abbiano dimostrato capacità/efficacia/impatto positivo con risultati misurabili.

"SCREENING PRIMARIO per la prevenzione del carcinoma della cervice uterina, attraverso l'utilizzo dell'HPV test su campioni vaginali o urine ottenuti tramite AUTOPRELIEVO"

Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico "G. Rodolico- San Marco" (referente Dr.ssa R. Ragusa)
Progetto condiviso con l'Università di Milano Bicocca (referente Prof.ssa C.E. Cocuzza)

INTRODUZIONE

I **test per lo screening** del tumore del collo dell'utero oggi sono il **Pap-test** e il test **HPV-DNA**: il primo, il test di Papanicolaou, è un esame citologico che indaga le alterazioni delle cellule della cervice dell'utero, il secondo è un esame molecolare che ha lo scopo di identificare il DNA del Papilloma Virus Umano (HPV), nelle cellule della cervice uterina e individuare i genotipi di Papilloma virus ad alto rischio oncogeno frequentemente associati allo sviluppo del carcinoma della cervice uterina.

In Italia il test impiegato fino ad alcuni anni fa nei programmi di screening per la prevenzione del carcinoma della cervice era il Pap-test, offerto ogni 3 anni alle donne di età compresa tra i 25 e i 64 anni. Poiché recenti evidenze scientifiche hanno dimostrato che sopra i 30 anni è più sensibile e costo-efficace il test per il Papilloma virus (HPV-DNA test) effettuato ogni 5 anni, tutte le Regioni si stanno impegnando per adottare il modello basato sul test HPV-DNA.

Il nuovo test di screening si basa sulla ricerca dell'infezione dell'HPV ad alto rischio (hrHPV-DNA). Il prelievo è simile a quello del Pap-test. L'esame deve essere effettuato non prima dei 30 anni ed essere ripetuto con intervalli non inferiori ai 5 anni in caso di negatività. Se il test HPV risulta positivo la donna dovrà sottoporsi a un Pap-test che quindi diventa un esame di completamento, chiamato anche test di triage, perché seleziona le donne che hanno modificazioni cellulari e che devono fare la colposcopia, se invece la citologia non presenta alterazioni importanti la donna ripeterà il test HPV dopo un anno.

Dai 25 a 30 anni l'esame di riferimento rimane il Pap test da eseguirsi ogni tre anni. Questa scelta è dovuta al fatto che in giovane età la probabilità di avere una infezione da HPV è molto alta senza che questa assuma una importanza clinica.

Diversi studi hanno evidenziato che l'offerta alle donne, non aderenti ai programmi di screening del test HPV, tramite l'**auto-prelievo** può aumentare l'adesione delle donne. Questa modalità di raccolta può favorire, infatti, la partecipazione delle donne che non rispondono all'invito tradizionale a causa di ostacoli organizzativi per recarsi in ambulatorio per il test HPV, quali la mancanza di tempo o la scarsa flessibilità degli orari ambulatoriali, oppure per motivazioni legate alla sfera personale, quali per esempio l'imbarazzo o il fastidio associati alla modalità tradizionale di prelievo.

L'auto-prelievo potrebbe, inoltre, costituire una modalità alternativa rivolta a tutta la popolazione, anche quella già aderente, nel caso in cui il programma di screening non riesca a garantire un'accessibilità agli ambulatori che rispecchi le esigenze delle utenti (limitatezza di punti prelievo, viabilità lenta e complicata, assenza di parcheggi, orari degli ambulatori non corrispondenti alle richieste della popolazione) oppure qualora, per carenza di personale prelevatore addetto al prelievo, non riesca a

garantire una buona estensione, e quindi non riesca a rispettare la periodicità di invito prevista dal protocollo per i richiami.

Nel mondo la maggior parte delle nazioni che eseguono lo screening si affidano all'HPV test (tra cui USA e gran parte dell'Europa, tra cui l'Italia). Alcune nazioni propongono come strumento di screening l'autoprelievo per tutte le donne, altri propongono lo screening con autoprelievo per le donne che non hanno mai fatto uno screening, come l'Australia o la Francia; il Canada sta organizzando lo screening con HPV test.

Nel 2010 sono stati sviluppati i primi studi pilota italiani sull'autoprelievo delle donne ed epidemiologi esperti in valutazione delle nuove tecnologie (HTA Health Technology Assessment), tra cui il Dott. Giorgi Rossi, hanno pubblicato report su riviste internazionali che hanno contribuito a formare le basi solide per lo sviluppo delle linee guida europee sull'utilizzo dello screening per il carcinoma della cervice.

Dai dati del Congresso Eurogin 2023 (*the world's leading international congress on HPV infections and associated cancers with a focus on prevention and diagnostics*) è stato riportato che in Europa l'offerta organizzata di autocampionamento è già stata completata in Svezia e diffusa in Finlandia, Olanda e Danimarca. L'autoprelievo è in corso di sperimentazione in progetti pilota in diverse nazioni tra cui Italia, Spagna, Francia, Gran Bretagna, Germania, Grecia. Si stanno pianificando studi in Portogallo, Irlanda, Islanda, Turchia.

DESCRIZIONE BUONA PRATICA DA IMPLEMENTARE

L'autoprelievo vaginale, in inglese *self-sampling*, è il prelievo di cellule per il test HPV fatto direttamente dalla donna, in completa autonomia, senza la supervisione di un operatore sanitario. Le donne possono, tramite un adeguato kit di autoprelievo con le relative istruzioni, eseguire a casa propria l'esame e successivamente consegnarlo in punti di raccolta o inviarlo per posta al laboratorio che eseguirà le analisi.

Il dispositivo è costituito da un tampone vaginale racchiuso in una provetta, in pratica un dispositivo per il prelievo vaginale ed un contenitore per il trasporto del campione. Il bastoncino presenta a una estremità un puntale ricoperto di fibre di nylon che permettono la raccolta delle cellule. È dettagliatamente spiegato dove posizionare le dita durante la procedura di prelievo per una facile e corretta impugnatura e manipolazione del dispositivo. Previa corretta igiene delle mani, si apre la provetta e si estrae il tampone facendo attenzione a non toccare altre superfici. Successivamente, scegliendo una posizione comoda, si introduce il tampone in vagina e si esegue il prelievo ruotandolo per circa 10-30 secondi. A prelievo eseguito, si riposiziona il tampone nella provetta con la punta verso il basso, si sigilla e si spedisce o consegna al centro di riferimento.

Questa tipologia di prelievo "a domicilio", se abbinato ad un HPV test validato in combinazione con il dispositivo di prelievo, presenta una sensibilità confrontabile con i test effettuati da personale sanitario e ne guadagna anche in praticità, poiché per la conservazione del campione non è necessaria una catena del freddo, aspetto che rende sicuramente più semplice il trasporto e la conservazione. Potrebbe essere un modo più semplice per accompagnare le donne allo screening.

Le evidenze scientifiche, a supporto dell'uso del test HPV con modalità di autoprelievo nell'ambito degli screening di popolazione, sono consolidate con:

- provato miglioramento dell'accesso al test per le donne che non avevano partecipato allo screening standard (cioè al prelievo effettuato da operatori sanitari) e un favorevole bilancio costo-efficacia;
- dimostrazione di utilità nelle donne che devono eseguire controlli programmati nel tempo, per non ridurre l'adesione allo screening;
- massima utilità di questo tipo di test durante l'emergenza pandemica che ha portato su scala globale alla sospensione dei servizi di screening del tumore della cervice uterina;

- impiego favorevole specialmente nel caso di popolazioni con un più difficile accesso ai servizi sanitari.

I vantaggi per l'utente possono essere sintetizzati con:

- autonomia nell'eseguire la prestazione, nel giorno e orario preferito
- rimozione dell'eventuale imbarazzo
- minore percezione di dolore

I vantaggi principali per il programma di screening con autoprelievo sono:

- miglioramento dell'estensione nei casi di carenza di prelevatori
- possibile aumento della adesione, in particolare tra soggetti precedentemente non aderenti

Lo svantaggio della modalità di screening tramite autoprelievo è che questa non consente di allestire la citologia di triage, e le donne HPV positive allo screening dovranno essere inviate all'ambulatorio di riferimento per eseguire il prelievo cervicale per PAP test di triage. Sono allo studio nuovi biomarcatori molecolari alternativi alla citologia per il triage delle donne HPV-positive allo screening che potranno essere utilizzati sullo stesso autoprelievo vaginale, consentendo di superare questo svantaggio, ma sono attualmente molto costosi ed in fase di validazione.

STUDIO DI FATTIBILITA' redatto a seguito del Convegno organizzato in data 22 settembre 2023 per confronto dati, analisi procedure e valutazione di contesto.

Attività realizzata con il contributo del Programma Mattone Internazionale Salute – ProMIS
PROGRAMMAZIONE 2023-2025

1) ANALISI

A. Esigenze dell'organizzazione

Trovare nuove formule, strumenti, metodi per incrementare l'adesione ai programmi di screening locali con risorse limitate. L'offerta della Azienda Sanitaria Provinciale di Catania (ASP 3) è attiva e gli inviti coprono tutte le donne nell'età suggerita dalle evidenze scientifiche, ma purtroppo ad oggi la percentuale che si registra è inferiore alla media italiana.

B. Situazione locale (dati disponibili, processi, tecnologie in uso)

DATI incidenza carcinoma della cervice

Lo studio inizia dalla osservazione dei dati presentati sull'Atlante Sanitario della Sicilia -Dipartimento per le attività sanitarie ed Osservatorio Epidemiologico Assessorato della Salute Regione siciliana. L'ultima edizione è del giugno 2020.

In Sicilia viene registrato un numero medio annuale casi di tumore maligno del collo dell'utero di 186 casi. Il tasso di incidenza grezzo è 7,2 x100.000; il tasso incidenza standardizzato diretto è 6,1 x100.000 (I.C. 5,6-6,5). Secondo i tassi della Associazione Italiana dei Registri Tumori la prevalenza dei casi è stimata in n.4028 casi.

Se analizziamo la singola Azienda Sanitaria Provinciale di Catania è riportata una incidenza di 35,3 casi per anno con un tasso grezzo di 6,3 x100.000 ed un tasso standardizzato diretto di 5,3 (I.C. 4,5-6,3). La prevalenza è stimata in 872 casi. I dati risultano inferiori alla media della regione che registra i suoi picchi di incidenza nelle province di Messina e Ragusa.

Il virus del papilloma umano, molto conosciuto come responsabile del carcinoma alla cervice, contribuisce in realtà, anche se meno frequenti, allo sviluppo di tumori in altre sedi e nell'uomo, come ci hanno ricordato il dott. Cascone e la dott.ssa Ippolito che hanno presentato i dati dei Registri Tumori della Sicilia orientale. Tale nozione è indispensabile per comprendere la necessità di una vaccinazione estesa anche al sesso maschile. Solo la integrazione dei programmi di vaccinazione e di screening per la prevenzione del cervico carcinoma possono produrre risultati efficaci. Ancora purtroppo, nonostante disponiamo di vaccini molto efficaci non possiamo abbandonare la prevenzione secondaria per potere eliminare i tumori correlati all'HPV.

TECNOLOGIA in uso come strumento di prevenzione secondaria: lo SCREENING (metodiche ed indicazioni)

La storia della prevenzione del tumore alla cervice inizia negli anni 70 quando la diffusione del test di Papanicolaou (Pap test) ha consentito l'individuazione precoce di carcinomi in situ o nello stadio iniziale nelle donne che eseguivano questo test citologico. Lo screening è diventato un **LEA** (livello garantito di assistenza) e quindi offerto gratuitamente a tutte le donne che avessero maggiore probabilità di riscontro del tumore in questa fase solo con il DPCM del novembre 2001.

Nel frattempo si è evoluta anche la capacità degli screening con la comparsa delle prime prove di efficacia del test per la ricerca molecolare del virus nei campioni prelevati alle donne e nel Piano Nazionale della Prevenzione è stato introdotto il test HPV nello screening. Nell'ultimo Piano Nazionale della Prevenzione 2020-2025 è stato conferito mandato alle regioni di implementare uno screening differenziato per le donne vaccinate.

L'offerta del test per lo screening del tumore del collo dell'utero è rappresentata dal **Pap-test** e dal **HPV-DNA test**. Quest'ultimo test di screening si basa sulla ricerca dell'infezione da genotipi di HPV ad alto rischio cancerogeno. Il prelievo è simile a quello del Pap-test. L'esame deve essere effettuato non prima dei 30 anni ed essere ripetuto con intervalli non inferiori ai 5 anni in caso di negatività. Se il test HPV risulta positivo la donna dovrà sottoporsi a un Pap-test che quindi diventa un esame di completamento, chiamato anche test di triage, perché seleziona le donne che hanno modificazioni cellulari e che devono fare la colposcopia, se invece la citologia non presenta alterazioni importanti la donna ripeterà il test HPV dopo un anno. Dai 25 a 30 anni l'esame di riferimento

rimane il Pap test da eseguirsi ogni tre anni. Questa scelta è dovuta al fatto che in giovane età la probabilità di avere una infezione da HPV è molto alta senza che questa assuma una importanza clinica.

Siamo in attesa dell'ultimo aggiornamento delle Linee Guida internazionali sui criteri di validazione dei test molecolari dello screening del tumore della cervice uterina. Tutti i test validati rilevano i 12 tipi ad alto rischio indicati come hrHPV (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59), più 1, 2 o 3 tipi a probabile / possibile alto rischio (HPV 66, 67, 68).

Il dott. Giorgi Rossi ha sottolineato che i criteri di validazione sviluppati per i test hrHPV DNA, sono stati applicati anche per i più recenti test a mRNA (*APTIMA*) che rilevano qualitativamente dosi di RNA messaggero (mRNA) di E6 o E7 di 14 tipi ad alto rischio. Nella rivista *Lancet Oncology* in ottobre 2022, viene confermata l'accettabilità di Aptima come test di screening primario se si adottano intervalli non superiori a 5 anni e un prelievo clinico in ambulatorio, cioè non per l'autoprelievo. Quindi i test HPV validati sono, ad oggi, solo quelli che rispondono ai criteri internazionali in termini di sensibilità e specificità clinica per il loro utilizzo nello screening cervicale (*Int J Cancer*. 2009;124(3):516-520; *Lancet Oncol* 2022 ;23: e436; *Lancet Oncol* 2022; 23: e437).

La Prof.ssa Cocuzza, è componente dei gruppi di lavoro "Test Screening HPV e Citologia" e "Autoprelievo nello screening" del *Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma* (GISCI) e svolge da diversi anni attività nella validazione clinica di nuovi biomarcatori molecolari e dispositivi diagnostici "in vitro", da campioni cervicali e da autoprelievi vaginali e urine, per lo screening e triage molecolare nella prevenzione del carcinoma della cervice uterina. La Prof.ssa riferisce che il protocollo VALHUDES (*J Clin Virol*. 2018 Oct;107:52-56), di cui è coautrice, definisce i criteri per la validazione di HPV test in combinazione con i dispositivi di prelievo nello screening tramite autoprelievo, e che sono stati pubblicati i parametri preanalitici ed analitici che possono influenzare l'*HPV test performance* da autoprelievo. L'analisi di autoprelievi vaginali ed urine nell'ambito dello studio EUROPEAN-VALHUDES ha permesso la validazione clinica dei test OncoPredict HPV SCR, OncoPredict HPV QT e Papilloplex HR-HPV nello screening per la prevenzione del carcinoma cervicale tramite l'utilizzo di autoprelievo.

C. Utilizzatori e vincoli

Presso la nostra regione l'offerta della prevenzione secondaria è presentata secondo le indicazioni ministeriali con:

- Pap test ogni tre anni nelle donne da 25 a 33 anni
- HPV test ogni cinque anni nelle donne da 34 a 64 anni

Poiché recenti evidenze scientifiche hanno dimostrato che sopra i 30 anni è più costo-efficace il test per il Papilloma virus (HPV-DNA test) effettuato ogni 5 anni, tutte le Regioni si stanno impegnando per adottare il modello basato sul test HPV-DNA, ma sono ritenuti necessari studi pilota per la valutazione delle modalità più adatte al differente contesto.

D. Situazione organizzativa in atto (strutture, processi)

L'accesso alle attività di screening per la prevenzione del tumore della cervice uterina, nella provincia di Catania, è attualmente organizzato con:

- lettera di invito alle donne residenti e domiciliate nella provincia
- possibilità di prenotazione tramite il numero verde, dedicato allo screening, anche per le donne che non hanno ricevuto la lettera
- possibilità di richiesta tramite inoltro mail all'indirizzo screening@aspct.it

Le donne possono inoltre prenotare l'esame tramite prenotazione effettuata dal medico di medicina generale.

Nella provincia di Catania la popolazione target dello screening è di circa 65.000 donne ogni anno. Il dott. Scillieri ha riportato che, attualmente, a fronte di circa 35 nuovi casi/anno si registrano 60 decessi/anno.

Dall'introduzione del test HPV primario, secondo le indicazioni dell'Organizzazione mondiale della sanità, la popolazione target per questo tipo di screening è stata calcolata considerando la formula: (n. donne 25-33 anni/3) + (n. donne 34-64 anni/5). In Italia le donne invitate nel 2019 sono state 3.835.318. Il totale degli inviti è sceso a 2598.295 nel 2020 ed è risalito a 3426.660 nel 2021. L'adesione a livello nazionale è stato del 40,7% nel 2019, 34,2 nel 2020; 39,2 nel 2021.

Per quanto riguarda l'**estensione** dello screening, in provincia di Catania, nel periodo 2019-2022, è stato coinvolto il 100% della popolazione target (n.65.000 donne), secondo quanto previsto dall'Assessorato della Salute.

Per quanto riguarda l'**adesione** allo screening cervicale nella provincia di Catania nel 2019 si era arrivati al 26% delle donne che è drammaticamente sceso al 15% nel 2020 ed è in lenta risalita, avendo raggiunto nel 2022 il 32% delle donne target. Nella provincia di Catania hanno infatti aderito allo screening 23.979 donne nel 2019, 12034 nel 2020 registrando un crollo dovuto alla pandemia. I dati sono cominciati a risalire nel 2021 con 20591 donne e 21558 nel 2022.

Come ricordato dal dott. Scillieri nell'ambito del Convegno, oltre alle attività di coinvolgimento ordinarie, previste dalle Raccomandazioni ministeriali e dalle Linee di indirizzo regionali, sono state programmate ulteriori azioni per il miglioramento dei processi e per favorire un aumento della partecipazione della popolazione target. Le principali sono due:

1) Implementazione di una **applicazione** e portale per consentire una semplificazione dell'accesso alle attività e alla propria documentazione sanitaria attraverso uno strumento sostenibile e di ampio utilizzo. Tale strumento già costruito sarà in grado di:

- Prenotare gli esami di screening accedendo tramite SPID
- Effettuare il download dei referti negativi
- Ricevere promemoria sugli appuntamenti prenotati
- Ricevere notifiche per la ripetizione degli esami secondo gli intervalli raccomandati

2) Studio e valutazione nuova possibilità di **screening con autoprilevo**, che potenzialmente potrebbe fare aderire concretamente un maggior numero di donne.

2) SELEZIONE DELLE IPOTESI DI LAVORO

OBIETTIVO

Proporre uno **studio pilota** nella nostra provincia tramite Azienda Sanitaria Provinciale di Catania (ASP 3) per verificare sul campo la fattibilità ed eventualmente estendere nella regione l'offerta dello screening con autoprelievo.

Lo studio pilota, che coinvolgerà una popolazione di circa 12000 donne di età compresa tra 30 e 64 anni, invitate dalla nostra Azienda Sanitaria provinciale, ha lo scopo di:

- valutare l'adesione allo screening delle donne invitate;
- valutare nelle popolazioni target la prevalenza della positività all'HPV e corrispondenza con l'esito citologico /colposcopico e biotico;
- testare gli aspetti organizzativi legati alla modalità di autoprelievo;

L'obiettivo finale dello studio sarà verificare il possibile aumento della adesione allo screening, con la metodica dell'autoprelievo, in particolare tra le non aderenti.

SELEZIONE DELLE IPOTESI DI LAVORO

La gestione dello screening rientra tra le competenze della sanità pubblica ed in particolare, nel nostro sistema sanitario nazionale, nell'attività svolta dai Dipartimenti di Prevenzione coordinati a livello regionale dall'Assessorato della Salute che propone un'offerta omogenea per le 9 ASP regionali.

Come ha ricordato il dott. Scillieri nel corso del Convegno, l'impatto organizzativo deve essere ben studiato e coordinato tra le diverse realtà territoriali, primariamente deputate allo screening e vaccinazioni e le realtà ospedaliere coinvolte nel trattamento di lesioni complesse, tumori e ricerca scientifica: la sinergia potrà produrre un alto in avanti del sistema sanitario pubblico. E 'stato quindi primariamente valutato il modello organizzativo da predisporre dopo attenta considerazione dei modelli in uso ed è stata valutata la tipologia di distribuzione e raccolta dei kit.

Tipi di Modelli organizzativi per screening carcinoma della cervice

Sono descritti in letteratura i seguenti modelli:

- **modello "home visit door-to-door"** è molto apprezzato ed efficace, ma costoso e inapplicabile a tutti i contesti. Tale modello è valido soprattutto per popolazioni ad alta prevalenza per essere affidabile e conveniente
- **Il modello "opt-in"**, cioè richiesta volontaria delle pazienti in consultorio/farmacia (più efficiente e meno costoso ma poco efficace)
- **modello "sent to all"** prevede l'invio del dispositivo di autoprelievo al domicilio. Questo è risultato più efficace di ogni altro metodo di catch up nelle popolazioni sottoscreenate (*JAMA Netw Open. 2023 Mar 1;6(3): e234052*).

Il dott. Jasper Bonde, esperto mondiale nella implementazione di nuove tecnologie verso l'HPV, ha presentato, nel corso del Convegno, il modello danese sottolineando i vantaggi della corretta prevenzione e diagnosi precoce di tale tumore.

In Danimarca i soggetti che devono essere sottoposti a screening secondo le più recenti indicazioni delle linee guide internazionali, cui Bonde partecipa nella redazione; vengono identificati tramite database nazionale del registro screening. A queste donne viene inviato l'invito tramite mail da un apposito servizio.

Il servizio di *opt-in* è accessibile tramite portate dedicato attraverso il quale la singola donna può gestire autonomamente e secondo le proprie possibilità e tempistiche le modalità di ordine del kit.

Il kit confezionato in modo assolutamente anonimo verrà consegnato dal servizio postale all'indirizzo indicato dalla donna. Una volta ricevuto il kit la donna lo confezionerà ed apposito personale lo verrà a ritirare a casa o dove la donna indicherà. Il prelievo viene quindi inoltrato al laboratorio che fornirà tramite mail il risultato alla donna ed al centro screening.

In Italia sono in uso, presso le diverse realtà sanitarie che già effettuano lo screening per il cervicocarcinoma con autoprelievo, due principali approcci di distribuzione:

A) modalità “*mail-to-all*”: il dispositivo è inviato a tutte le donne, indipendentemente dalla volontà della donna (modello Veneto)

B) modalità “*opt-in*”: il dispositivo viene inviato o ritirato dalla donna a seguito di una sua richiesta (modello Bologna)

A) Il Progetto sviluppato nella regione Veneto, con modalità “*mail-to-all*”, prevedeva l’invito attivo ad eseguire il test HPV mediante auto-prelievo, rivolto a 10.000 utenti dell’ULSS 9 Scaligera. L’invito è stato effettuato seguendo l’ordine cronologico di scadenza del richiamo, includendo sia donne che avevano già aderito a round di screening precedenti che a donne mai invitate o mai aderenti in passato.

I dispositivi di auto-prelievo sono stati inviati per posta direttamente a casa; le utenti hanno potuto effettuare il prelievo autonomamente, senza doversi recare in ambulatorio e, dopo l’effettuazione dell’auto prelievo, hanno potuto restituire il materiale raccolto presso la sede identificata nella lettera di invito. Le modalità di raccolta dei campioni sono state differenziate nel territorio, per adattarsi, ove possibile, alle modalità organizzative già in essere per la raccolta dei campioni biologici per lo screening del colon retto, che ad oggi prevede diverse soluzioni (restituzione dei campioni biologici nei distretti, presso Farmacie territoriali, presso i punti prelievo dei presidi Ospedalieri).

Le donne invitate ad effettuare il test HPV con auto-prelievo che, anziché effettuare il test con auto-prelievo, avessero preferito avere un appuntamento in ambulatorio con prelievo effettuato da personale sanitario, sono state inserite, dalla segreteria organizzativa del programma di screening all’interno delle sedute ambulatoriali standard.

B) Nella regione Emilia Romagna viene utilizzato il modello “*opt in*” cioè le donne tra 30 e 64 anni ricevono una lettera di invito a partecipare allo screening per HPV con autoprelievo per posta ordinaria o pubblicata sul fascicolo sanitario elettronico. Viene offerta la possibilità di eseguire il test HPV mediante auto-prelievo, utilizzando un kit da ritirare e consegnare in una delle farmacie aderenti al progetto sul territorio. Questa nuova modalità di esecuzione del prelievo fa parte del progetto ministeriale CCM 2021 (Centro nazionale per la prevenzione e il Controllo delle Malattie), linea progettuale n° 5, di cui la Regione Emilia-Romagna è ente capofila.

Il kit per il prelievo può essere ritirato in una delle farmacie aderenti al progetto, il cui è elenco è scaricabile dal sito della AUSL di Bologna. Dopo avere letto le istruzioni ed eseguito il prelievo comodamente, il kit deve essere riconsegnato in farmacia il prima possibile. L’esito verrà comunicato tramite posta ordinaria e caricato sul fascicolo sanitario elettronico.

Nel caso di restituzione in Farmacia, deve essere prevista la stipula di specifici accordi con le Farmacie presenti sul territorio.

Considerazioni per ASP 3 Catania e selezione modello da proporre

Visti i risultati dell’adesione allo screening, inferiori a quanto suggerito dall’OMS, ed ulteriormente ridotti a seguito del periodo pandemico, l’ASP 3 Catania si è attivata per incrementare l’adesione tramite:

- introduzione di applicativi di intelligenza artificiale per migliorare la qualità della diagnosi
- ulteriore qualificazione e formazione degli operatori per garantire elevati standard di qualità dei servizi e della presa in carico degli utenti
- integrazione del software in uso per gli screening con i software delle Farmacie per favorire la prenotazione degli esami
- collaborazione con Associazioni di volontariato (Comitato Consultivo, Rete Civica, Europa Donna, Lions)

La ASP 3 sta seguendo con attenzione gli studi sull’applicabilità della *virtual microscopy* per la lettura dei campioni dei Pap test nell’ambito dello screening ginecologico.

Visto che l’Unione Europea raccomanda l’utilizzo di unità mobili per garantire equità di accesso alle attività di prevenzione anche nelle aree geografiche più disagiate, la ASP 3 ha già positivamente sperimentato, con un progetto finanziato, l’utilizzo di un mezzo mobile a noleggio attrezzato con ambulatori di ginecologia per eseguire il Pap test e il test HPV. Questo è risultato uno strumento efficace per il coinvolgimento della popolazione target soprattutto nei Comuni più distanti dai centri di riferimento per lo screening dei Distretti.

La ASP 3 potrebbe potenziare l'offerta, in maniera significativa, tramite un potenziamento dell'offerta dei Consultori e degli ambulatori ubicati nei diversi Distretti attraverso un incremento del numero di appuntamenti prenotabili e delle aperture pomeridiane e dei giorni prefestivi, ma questa opzione necessita di personale aggiuntivo.

Per incrementare l'adesione con costi sostenibili, la possibilità di offrire alle donne i kit che consentano di eseguire l'autoprelievo, in particolare a quelle che non avessero già risposto o non hanno intenzione di rispondere agli inviti per eseguire lo screening, sembra essere la strada da percorrere.

La modalità di distribuzione in caso di autoprelievo deve sempre essere adattata alle condizioni locali; nessuna soluzione si adatta a tutti. Il sistema scelto per l'autoprelievo del test hrHPV-DNA deve essere:

- semplice nell'uso e nella conservazione
- non deve richiedere cautele particolari per la spedizione in posta ordinaria.

Sentite al Convegno le relazioni sull'implementazione della pratica dell'autoprelievo nella regione danese, nei Paesi Bassi e valutati i modelli presentati da alcune aziende sanitarie italiane, per condurre uno studio pilota sull'offerta dello screening con autoprelievo, si propone di eseguire nella nostra ASP 3 progetto con modello *“opt in” per le donne non aderenti* che consente di minimizzare il numero dei campioni inutilizzati ed i costi associati.

Si predisporrà lettera di invito esplicativa della nuova modalità di prelievo e la donna opererà richiesta volontaria del kit in consultorio/farmacia. Tale sistema è al momento ritenuto più efficiente e meno costoso anche se altri hanno dimostrato, in altre situazioni una efficacia superiore. Quando i dati di copertura di Regione o ASP arriveranno alla soglia stabilita dal Ministero per la copertura vaccinale (attualmente la soglia è il 95% per la coorte del 2003) si potranno ipotizzare strategie differenti tra vaccinate e non vaccinate e de-intensificare i calendari di screening.

3) PROGETTAZIONE DI MASSIMA

Gli elementi fondamentali nella progettazione dell'implementazione della buona pratica proposta che sono da considerare sono:

- a. Selezionare la popolazione target
- b. Verificare test diagnostici abbinati al dispositivo di prelievo disponibili sul mercato (accuratezza clinica e tipologia kit)
- c. Definire le modalità di raccolta dei kit e relativa organizzazione di approvvigionamento
- d. Selezionare laboratorio analisi con competenze e risorse necessarie
- e. Restituzione risultato
- f. Predisporre campagna informativa e pagina web dedicato sul sito aziendale

a. Selezionare la popolazione target

In base ai dati raccolti si propone di individuare quali soggetti utilizzatori dello screening con autoprelievo le donne che non hanno mai eseguito uno screening, quelle che lo hanno eseguito con un timing non corretto e coloro che non hanno mai risposto alle convocazioni per lo screening). Considerato che l'incidenza sotto i 30 anni in Italia molto bassa: 1.8/100.000 (Dati Associazione Italiana AIRTum data) questo gruppo di donne resterà escluso primariamente. Saranno invece primariamente invitate le donne nella fascia di età 30-45 visto che è riportata tra queste una proporzione di HPV 16 o 18 nei tumori maligni, maggiore rispetto alla media italiana (80% versus 70%).

Verranno predisposti 1000/1200 inviti al mese per potere analizzare i relativi campioni e dare risposte immediate alle utenti. Gli inviti potranno essere spediti per posta in forma anonima.

Nella lettera di invito, oltre le brevi spiegazioni per l'esame proposto ed il suo significato, sarà presentata alla donna la proposta di fornire mail nella quale ricevere il risultato dell'esame ed eventuali successivi richiami nel tempo. Saranno indicate modalità d'uso del dispositivo ed il luogo dove ritirare e consegnare il prelievo. La donna potrà anche scegliere tempi e luoghi del ritiro e consegna collegandosi al sito dell'ASP 3 nella pagina dedicata allo screening per la cervice uterina dove saranno presenti video tutorial e tutte le informazioni utili per lo screening.

b. Verificare test diagnostici disponibili sul mercato

Accuratezza clinica: sensibilità/specificità

Per poter offrire il test HPV con questa metodica è necessario che il test effettuato su campione ottenuto da autoprelievo presenti analoga accuratezza rispetto al test HPV effettuato su campione prelevato da personale sanitario. Il prof. M. Arbyn ha spiegato che in commercio esistono 15 test molecolari per ricerca HPV che soddisfano i criteri internazionali di validazione per lo screening cervicale, ma non tutti sono stati validati per lo screening tramite autoprelievo.

Una meta-analisi di studi clinici su test HPV effettuati con metodica di auto-prelievo, conclusasi nel 2022, ha evidenziato un'accuratezza clinica per questi test simile a quella dei test HPV su campioni raccolti dai sanitari. Tuttavia solo i test basati sull'amplificazione target con tecnica (PCR) hanno presentato sensibilità e specificità esattamente sovrapponibili tra autoprelievo e prelievo eseguito da medico. Inoltre i test HPV basati su metodica PCR, già validati su campione cervicale, devono dimostrare un sensibilità e specificità clinica paragonabile anche su campione autoprelevato, con specifico dispositivo di prelievo, per poter essere considerati validati ed introdotti nello screening, come indicato dal protocollo VALHUDES VALHUDES (*J Clin Virol.* 2018 Oct;107:52-56).

Tipologia kit prelievo

Esistono in commercio diversi tipi di dispositivi.

Vista la necessità di utilizzare dei sistemi diagnostici che, oltre ad avere la marcatura CE-IVD, siano clinicamente validati per la ricerca molecolare di HPV oncogeni (HPV test molecolare) da campioni autoprelevati con specifici dispositivi, abbiamo svolto una ricerca per verificare quali fra i test disponibili sul mercato possedessero queste caratteristiche. È stata inoltre valutata la possibilità di eseguire il test su campioni raccolti con uno o più tipologie di dispositivi e la possibilità di utilizzare lo stesso campione per i test reflex di approfondimento (carica virale e genotipizzazione).

Come riportato nello studio VALHUDES 2022, la differenza nella accuratezza relativa per CIN2+ (auto- vs campioni clinici PCR clinicamente convalidati) è determinata dal dispositivo di auto-campionamento.

I dispositivi per la raccolta dei campioni variano dal semplice spazzolino cervicale "a bastoncino" o tampone cervicale, a dispositivi più complicati costituiti da uno stantuffo 'applicatore' (dispositivo di inserimento) con un pennello, un tampone o un lavaggio del liquido all'interno. Sono di 4 tipi fondamentali:

- a) Brush (spazzolino)
- b) Swab (tampone)
- c) Lavage (lavaggio)
- d) Tamponi (assorbenti)

Il campione può essere trasportato allo stato secco o allo stato liquido. Alcuni contenitori di trasporto sono di tipo generico, mentre altri sono appositamente progettati per adattarsi direttamente alle apparecchiature di laboratorio (per ridurre la movimentazione e migliorare il flusso di lavoro).

Il tipo di dispositivo che sarà acquistato tramite apposita gara deve essere però validato con il kit di raccolta. Come ha ricordato la Prof. Cocuzza nel Convegno deve essere infatti validata la combinazione test+ device e non può essere automaticamente traslata l'efficacia della metodica diagnostica a qualsiasi tipo di dispositivo.

c. Definire le modalità di raccolta dei kit

Per la consegna dei dispositivi alle donne possono essere utilizzate differenti modalità. I modelli possibili, altrove proposti sono:

- consegna tramite posta (a richiesta o a tutti)
- consegna porta-a-porta tramite corriere dedicato
- ritiro presso centri sanitari o consultori
- ritiro presso farmacie convenzionate
- consegna tramite medici di medicina generale

Visto che è già attivo sul territorio lo screening del colon retto con ritiro e consegna presso le farmacie del territorio si ipotizza la modalità di invito come già realizzata per altra tipologia di screening. Le donne quindi riceveranno l'invito dalla ASP di recuperare il tampone vaginale presso la farmacia aderente al progetto e riconsegnarlo dopo avere tranquillamente eseguito il prelievo a domicilio. Si suggerisce la scelta di kit che utilizzano un "bastoncino" che si trasporta in modo asciutto, stabile per 4 (quattro) settimane fino a temperatura di 30°C e per due settimane con una temperatura esterna di 40°C.

d. Laboratorio di Analisi

In Italia sono ancora pochi i laboratori che hanno l'esperienza per potere partecipare alla identificazione dei sottotipi da prelievo effettuato con tecnica "*self-sampling*" (autoprelievo) e stanno lavorando anche all'isolamento del virus nei campioni urinari per potere eseguire lo screening eventualmente anche in donne incinte. Bisogna quindi fare rete ed incrementare le collaborazioni tra strutture e la formazione del personale dedicato.

I campioni raccolti dovranno essere inviati a laboratorio dotato delle specifiche competenze. I laboratori centralizzati per l'esecuzione dei test HPV di screening devono effettuare controlli di qualità interni e partecipare a programmi di verifica esterna di qualità. E' necessario dover procedere alla scelta del laboratorio sulla base dei requisiti tecnici e professionali richiesti dalla specifica attività da svolgere a livello regionale.

Fondamentale per la riuscita del programma è la corretta preparazione e processazione del campione. In laboratorio il dispositivo di autoprelievo viene trasferito in una provetta contenente 5 ml (o altro volume validato a questo scopo in combinazione con il dispositivo di prelievo ed HPV test) di soluzione preservante in modo da rilasciare il materiale cellulare dopo opportuna agitazione meccanica. I campioni autoprelevati vengono sottoposti al test hrHPV-DNA mediante lo strumento che possa poi processare un elevato numero di campioni.

e. Restituzione risultato

Il Laboratorio restituirà il risultato dell'esame alla ASP 3. Gli organi deputati allo screening organizzato, inseriranno i dati della donna nell'anagrafe dei soggetti sottoposti a screening e restituiranno il risultato dell'esame nella forma scelta dalla paziente stessa (o tramite posta ordinaria all'indirizzo a cui era stato inoltrato l'invito a partecipare alla campagna o tramite mail).

Contestualmente al risultato dell'autoprelievo verranno indicati eventuali ulteriori accertamenti o prossimo appuntamento screening periodico.

f. Predisporre campagna informativa e pagina web dedicato sul sito aziendale

L'implementazione dello screening con autoprelievo dovrebbe essere preparata con progettazione di adeguata campagna informativa per la divulgazione della importanza della esecuzione di uno screening facilmente eseguibile a domicilio ed incrementare la percentuale di adesione che, nonostante gli sforzi restano ancora basse, ancor più dopo la pandemia che ha rallentato i servizi.

Sarà implementata adeguata campagna informativa con video ed istruzioni presso il sito dell'ASP 3 e tramite brochure a disposizione presso il proprio medico curante e nei punti di ritiro del kit.

Si suggerisce di attivare la campagna nel momento in cui vengono spediti i primi inviti per potere essere sicuri che i medici di medicina generale, i consultori e le Farmacie siano già informate e pronte alle richieste delle utenti.

L'esperienza danese ha confermato la grande utilità delle informazioni sul web riportando che il sito web HPV è stato il modo più frequente di accogliere l'invito per lo screening con autoprelievo (63%). Le principali utilizzatrici di questo sistema sono le donne di età inferiore ai 40 anni.

4) INFORMAZIONI NECESSARIE AL DECISORE per realizzare l'intervento

RISORSE UMANE

L'attività diagnostica sarà espletata da personale tecnico e dirigente di comprovata esperienza nell'ambito della diagnostica molecolare di Papilloma virus, già facente parte dell'assetto organizzativo dei laboratori. Il personale verrà coinvolto nella fase organizzativa e sarà adeguatamente formato all'utilizzo dei sistemi diagnostici con cui saranno eseguite le analisi

Dovrà essere attiva una segreteria nella ASP 3 che provvederà a:

- identificare le donne da invitare
- spedire gli inviti e le risposte negative
- condividere il progetto con tutte le figure coinvolte nel percorso di screening (ad es: personale prelevatore, personale di laboratorio, ginecologi)
- monitoraggio dei test inadeguati con la programmazione dei nuovi inviti, da effettuarsi in ambulatorio
- organizzazione degli accertamenti necessari per le donne positive al triage, secondo il programma di screening per la prevenzione del carcinoma della cervice uterina già in essere

Il personale di laboratorio dell'ASP 3 gestirà:

- l'accettazione dei campioni biologici con il materiale prelevato da auto-prelievo
- l'allestimento dei campioni affinché possano essere inseriti nello strumento di lettura del test HPV

L' U.O.C. Screening oncologici del Dipartimento di Prevenzione – ASP 3 Catania si occuperà di coordinare:

- la formazione del personale coinvolto
- il monitoraggio del progetto pilota
- la valutazione finale del progetto pilota.

TEMPI - Il progetto pilota avrà durata: 1 anno

Prima dell'avvio del progetto sarà operata la scelta del dispositivo, l'individuazione del Laboratorio di riferimento, sarà predisposto un elenco dei soggetti non screenati per fasce di età dall'anagrafe dell'ASP3.

Fase 1 - Avvio della campagna informativa presso sito ASP 3, medici di medicina generale (MMG), farmacie, consultori. Inoltre inviti per posta o tramite MMG. Si propone l'inoltro mensile di 1000-1200 inviti. Verrà definita una programmazione settimanale di consegna kit in farmacia e ritiro kit con prelievo e loro consegna al Laboratorio.

Fase 2- Il referto del Laboratorio verrà caricato sul data base della ASP 3 (UOC screening) e questi provvederà a renderlo accessibile alla donna via web o inviandolo via posta ordinaria o mail secondo quanto indicato dalla paziente.

Fase 3 – Dopo sei mesi dall'avvio del progetto si effettuerà una verifica complessiva del numero di test eseguiti. Se il numero risulterà inferiore al 50% degli inviti effettuati si

- invierà una seconda lettera a coloro che non hanno ritirato il kit;
- invierà una seconda lettera di invito a coloro che hanno ritirato il kit ma non lo hanno riconsegnato;
- verranno inviati inviti ad altre donne inizialmente non in elenco

Fase 4 – Dopo 11 mesi dall'avvio del progetto si stopperà il reclutamento e si eseguiranno tutti i test dei prelievi eseguiti con restituzione del risultato.

Fase 5 – Conclusione del progetto e pubblicazione risultati sul sito. Sarà verificato il progetto ha provocato un incremento di adesione allo screening e verranno effettuate le opportune valutazioni sul percorso di screening da intraprendere conseguentemente.

RISCHI

L'autoprelievo di campioni vaginali non è stato associato ad alcun evento avverso. Gli eventuali rischi connessi alla procedura possono riguardare il risultato del campionamento per:

- **Esame eseguito in maniera non corretta / Prelievo insufficiente** - Deve essere fatta adeguata campagna informativa per coinvolgere le donne ed aiutarle ad eseguire lo screening nel modo corretto. Nella fase preanalitica bisogna prestare attenzione ad ottenere adeguata raccolta del campione per cui è necessaria una spiegazione chiara e semplice dell'esecuzione del prelievo.

I campioni prelevati dovranno essere adeguatamente custoditi e consegnati al laboratorio dal centro di raccolta. I campioni possono stare a temperatura ambiente per circa due mesi.

- **Scelta laboratorio non adeguato** - Particolare attenzione deve essere posta nella selezione del laboratorio che effettuerà l'analisi dei test da autoprelievo. Adeguate procedure di estrazione del DNA dal campione. Deve essere previsto un controllo di qualità del campione per essere sicuri che i campioni autoprelevati siano adeguati, ovvero un numero di cellule prelevate sufficienti per l'analisi onde evitare risultati "falsi negativi". Differenti condizioni preanalitiche saranno utilizzate per estrarre il DNA virale dai campioni da autoprelievo rispetto a quelli prelevati dal clinico o ottenuti da colposcopia.

- **Scarso reclutamento** - In caso di basso reclutamento per scarsa adesione al primo invito, si inoltrerà un messaggio di ricordo a coloro che non hanno ritirato il dispositivo in farmacia dopo due mesi dall'invito. Si inoltrerà un secondo messaggio per ricordare l'esecuzione del prelievo a coloro che hanno raccolto il kit per l'autoprelievo ma non hanno riconsegnato il campione.

Deve essere considerato che alcune donne sono comunque non rispondenti allo screening per cui il numero degli inviti deve essere maggiorato rispetto alle reali possibilità di esecuzione. Tra le donne non rispondenti troviamo quelle difficili da raggiungere, donne con difficoltà socioeconomiche, donne con basso reddito, poca o nessuna istruzione oltre alla scuola primaria. Sono principalmente emigranti UE/non UE che vivono e lavorano a Catania ma hanno difficoltà nel linguaggio e differenti culture. Ci sono infine donne normali che non partecipano allo screening per svariati e personali motivi.

Misure aggiuntive possono essere previste per sollecitare alla consegna quali il contatto telefonico o coinvolgimento di altre opzioni (ritiro a domicilio tramite posta) in caso di risorse disponibili.

In caso di reclutamento inferiore alle previsioni dopo i primi sei mesi, per garantire un adeguato numero allo studio ed utilizzo del materiale ordinato, si offrirà la possibilità alle donne che hanno già fatto un prelievo nella loro vita ma sono trascorsi più di cinque anni dall'ultimo esame.

BENEFICI

L'introduzione dell'autoprelievo nei programmi di screening dovrebbe **aumentare la partecipazione** delle donne, promuovere l'equità e ridurre i costi dei servizi sanitari, conformemente alle strategie dell'OMS per l'eliminazione del cancro al collo dell'utero. L'incremento della adesione, con questa nuova modalità di screening provocherà un aumento del numero di donne con lesioni HPV a monitorare ma avrà un impatto positivo sulla prevenzione del carcinoma della cervice, consentendo di svelare lesioni precancerose in soggetti che non avevano ripetuti i controlli nei tempi previsti.

È stato dimostrato che l'autocampionamento migliora **l'adesione ed il rispetto della frequenza** periodica allo screening e consente di raggiungere l'accuratezza diagnostica quando vengono utilizzati test HPV-DNA basati sulla PCR. I nuovi test id triage molecolari sono capaci di identificare donne con un aumentato rischio di progressione di malattia valutabili già dallo screening primario. La loro adozione eviterà il *recall* per triage con citologia, consentirà l'individuazione di donne HPV+. Il test HPV anticipa la diagnosi e non aumenta sovradiagnosi CIN3.

L'**efficacia** del test hrHPV-DNA è **maggiore è nelle donne 30 - 34 anni** nelle quali la proporzione di HPV 16 o 18 nei cancri, superando talvolta l'80% dei casi, è più alta della media italiana totale (70%).

Riduzione dei prelievi nel tempo - Come per tutti i prelievi che utilizzano la metodica hrHPV-DNA, l'autoprelievo, dopo un risultato HPV negativo, potrà essere riprogrammato dopo 5 anni aumentando l'intervallo per il successivo controllo previsto dopo Pap test a tre anni. Questo consentirà alle donne di rispettare più facilmente i controlli periodici con maggiore efficacia. Il rischio cumulativo di una CIN3+ nei 5 anni a seguire un test negativo è la metà di quello nei 3 anni dopo una citologia negativa.

Dal **punto di vista delle utenti**, il test HPV con autoprelievo presenta diversi vantaggi, tra i quali emergono:

- la possibilità di eseguire il prelievo nella propria abitazione nel giorno e orario preferito, evitando spostamenti e senza dover richiedere permessi lavorativi;
- la rimozione dell'eventuale imbarazzo associato all'esame di tipo ginecologico;

- la riferita riduzione del dolore rispetto al test effettuato da personale sanitario.

Tra i benefici bisogna sottolineare anche la possibilità di coinvolgere le straniere che, per credenze o usi e costumi differenti, sono poco propense a effettuare visita ginecologica di controllo, ma sarebbero disposte ad eseguire l'esame autonomamente.

Dal **punto di vista dell'organizzazione sanitaria**, il test HPV con auto-prelievo rappresenta un'opzione per incrementare l'offerta del test, soprattutto se ostacolata da aspetti organizzativi quali la ridotta disponibilità di personale prelevatore.

Comunicazione semplice e veloce risultato - L'attivazione, secondo il modello proposto di restituzione del risultato via web o inserimento sul fascicolo sanitario elettronico senza dovere spostarsi o perdere tempo, in assoluta privacy potrà agevolare la donna nel percorso successivo (prosecuzione esami o programmazione successivo controllo).

MODALITA' DI VALUTAZIONE

Nella introduzione, in sanità pubblica, di una nuova tecnologia, quale la nuova modalità di screening nel nostro caso, deve essere seguito un processo di valutazione complesso che, oltre l'efficacia e la sicurezza di quello che si vuole introdurre, tenga presente numerosi altri aspetti tra cui quelli economici, legali e consideri il punto di vista di cittadini e pazienti.

• **Efficacia su incremento di adesione** - Al termine del progetto, dopo un anno dall'avvio, si analizzeranno i tassi di adesione allo screening cervicale delle donne nel bacino territoriale dell'Azienda Sanitaria Provinciale 3 di Catania, nel periodo oggetto di studio.

In fase di analisi, le donne saranno stratificate nei seguenti gruppi:

- donne mai aderenti (stratificate in base al numero di inviti a cui non hanno aderito: 1 vs. >1);
- donne già aderenti (stratificate in base all'adesione ad uno degli ultimi due inviti prima dello studio, o solo ad inviti antecedenti);
- donne neo-invitate.

Saranno effettuate inoltre ulteriori analisi per valutare l'impatto sull'adesione delle diverse modalità identificate per la restituzione del campione.

• **Gradimento delle donne e appropriatezza comunicazione** - Potranno essere valutate con apposite domande nel format di restituzione del risultato.

• **Costi e costo-efficacia** - La sola valutazione dei costi, seppure importante, non serve se non è accompagnata da una valutazione dell'*outcome* che si ottiene.

Se da un lato lo screening con HPV costa più del Pap test i controlli possono essere programmati in piena sicurezza on un intervallo di tempo maggiore (5 anni anziché 3), riducendo gli accessi e lo stress delle donne.

Verrà confrontata la percentuale di CIN 2 e CIN 3 rilevate con autoprelievo rispetto a prelievo da personale sanitario.

COSTI

Certamente l'adozione di uno screening costa ma è necessario valutare nel sistema i risparmi provenienti da esami inutili o mancate diagnosi precoci e quindi interventi più invasivi e perdite umane.

Si stima che i costi diretti aggiuntivi per questa attività rispetto ai costi dell'esame con il campione fornito dal medico, siano i seguenti:

- a. il costo del dispositivo per effettuare l'auto-prelievo (circa 2 euro a dispositivo)
- b. il costo relativo al servizio di spedizione del dispositivo a domicilio dell'utente, assieme alla lettera di invito

I costi per la lavorazione laboratorio per estrazione del DNA sono sovrapponibili a quelli dello screening con prelievo eseguito dal sanitario.

Per la valutazione dei benefici si terrà conto, oltre che dei risultati ottenuti clinicamente anche delle risposte e della *compliance* delle pazienti.

L'analisi di costo efficienza, già pubblicata in letteratura, mostra che globalmente i costi complessivi dello screening basato sul test HPV ogni 5 anni sono inferiori a quelli di uno screening citologico convenzionale ogni 3 anni. L'autoprelievo potrebbe ridurre i costi del personale addetto e di mantenimento delle strutture utilizzando il personale sanitario nel corretto *counselling* o vaccinazione o trattamenti più personalizzati ed umani. Confrontando i costi dello screening eseguito con Pap test e HPV test i costi totali del campionamento sono maggiori nell'HPV rispetto al Pap test sia per il prelievo che per la lavorazione in laboratorio ma il numero delle lesioni CIN 2+ svelate con HPV test è superiore del 20% (*J Med Screen. 2010;17(4):181-9*).

Nell'analisi dei costi devono essere considerati anche eventuali costi per la ripetizione di test associati in quanto risultati inadeguati. L'avvio di una seria campagna informativa e la semplicità e chiarezza delle informazioni a supporto dell'autoprelievo, risultano quindi pesare, oltre che sulla qualità dell'esame, anche sul costo complessivo del programma di screening.

I costi dell'inoltro per posta sono compensati dalla riduzione dei costi determinati dalla riduzione del personale prelevatore e dall'apertura degli ambulatori dedicati.

Costo kit di autoprelievo completo stimato in euro 1,20 + IVA. Considerando un campione di 12000 donne si può considerare costo totale di euro 14.000 + IVA.

I servizi di postalizzazione sono stimati in circa 3 euro per campione (invio a casa della lettera e device). Considerando un campione di 12000 donne si può considerare costo totale di euro 36.000. In caso di ritiro a domicilio dovranno essere conteggiati altri 2 euro, similmente al ritiro presso la farmacia.

Non è previsto personale aggiuntivo.

Diminuzione dei costi specifici: attività di prelievo stimata in euro 61,21 di cui circa euro 17 a carico del personale.

EFFICACIA

L'efficacia della metodica dell'autoprelievo nell'incrementare l'adesione allo screening è stata già dimostrata nelle nazioni che hanno da tempo adottato questa metodica.

La Danimarca, che ha una popolazione lievemente superiore alla Sicilia (5 milioni di abitanti) ha oggi una incidenza del carcinoma della cervice di 9,4% casi/100.00 donne. In Danimarca lo screening organizzato è stato avviato a fine anni 60, ed è gestito centralmente dalla regione danese dal 2007; 71 % è la percentuale di donne coperta dallo screening (dati 2022), si stima che più del 98% delle donne ricevano trattamento per il carcinoma della cervice, raggiungendo i limiti suggeriti dall'OMS.

La vaccinazione contro il papilloma virus è iniziata dal 2012 e l'84% delle ragazze sono vaccinate secondo le coperture del 2023. Se in Danimarca si porterà avanti la vaccinazione, ci vorranno almeno 10 anni affinché le donne non vaccinate possano abbandonare lo screening, e le donne vaccinate per un periodo continueranno ad avere necessità dello screening. Quindi lo screening non sarà superfluo a causa della vaccinazione, ma richiederà un adattamento più rapido delle linee guida e della tecnologia. Il futuro dello screening sarà composto da diverse popolazioni:

- donne che sono state vaccinate con il vaccino 9 valente
- donne che sono state vaccinate con il vaccino 4 valente
- donne non vaccinate per scelta
- donne non vaccinate per età

Per raggiungere un miglioramento dello stato di salute è quindi importante aumentare la partecipazione allo screening. Oggi in Danimarca la metà dei tumori sono diagnosticati allo screening con conseguenti migliori probabilità di guarigione ad aumento significativo della sopravvivenza.

Il modo più efficace per migliorare l'efficacia dello screening è aumentare il tasso di frequenza. L'auto-campionamento HPV può rappresentare una alternativa al campione di screening raccolto dal medico.

L'attuale partecipazione al *self-sampling* HPV in Danimarca è oggi circa il 20% in tutte le fasce di età. Il programma di screening viene valutato ogni anno dalla banca dati danese sulla qualità dello screening cervicale. Dal 2017 si è introdotto l'invito all'auto-campionamento a donne non screenate >4y (23-49y) >6y (50-64y) dopo l'esito di uno studio pilota condotto su 23.642 donne che non avevano eseguito lo screening negli anni 2014-2016. Dal 2017, il *self-sampling* HPV è un'offerta di routine per le donne non sottoposte a screening da più di 4 anni (23-49 anni) o 6 anni (50-64 anni)

La Regione della Capitale danese ha deciso di fare dell'auto-campionamento un'offerta di servizio sanitario permanente. Tra il 2017 ed il 2022 sono state invitate 200.000 donne che non avevano eseguito il prelievo ad

eseguire l'autoprelievo. Il servizio si è ampliato nel 2022 quando la Regione Capitale ha attuato la Direttiva Nazionale 2018 chiedendo l'auto-campionamento come offerta alternativa verso il secondo promemoria. Sono stati inviati 60.000 inviti all'anno.

IMPATTO

Lo studio pilota si propone di valutare, dopo un anno dall'avvio, le variazioni nella risposta all'offerta dello screening con autoprelievo. L'analisi dovrebbe essere suddivisa per

- fasce di età
- area geografica
- livello di istruzione

Questo al fine di individuare eventuali aree di miglioramento successivo o donne bersaglio più facilmente responsive su cui puntare in caso di offerta graduale dello screening con autoprelievo.

Al termine del progetto, per valutare l'impatto del progetto verranno complessivamente analizzati:

- il tasso di adesione
- il tasso di campioni inappropriati
- la *detection rate* per lesioni CIN di grado superiore a 2+
- il tasso di donne invitate a fare l'auto-prelievo che chiedono di effettuare la visita con personale sanitario

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

CONCLUSIONI

Lo screening per il carcinoma della cervice, dovrebbe diventare, come in Danimarca, una politica nazionale dell'assistenza sanitaria. Per garantire la parità nell'accesso ai miglioramenti nelle cure dovrebbe essere programmata, su larga scala una campagna per tutte le donne adulte.

Questo tipo di screening ha solide prove di efficacia ma diventa conveniente solo quando funziona completamente su tutta la popolazione.

L'OMS ha lanciato una strategia per accelerare l'eliminazione del cancro della cervice come problema di salute pubblica entro il 2030 con l'obiettivo di ridurre l'incidenza a meno del 4/100.000 donne. Per ottenere questo risultato globale è previsto il 90% delle ragazze dovrebbero essere vaccinate contro HPV entro il 15 anno di età; il 70% delle donne dovrebbe essere sottoposto a screening con test ad elevata performance dai 35 ai 45 anni ed il 90% delle donne in cui sia stata diagnosticato il tumore della cervice deve ricevere trattamenti adeguati per le lesioni precancerose o tumore invasivo.

L'offerta della ASP 3 è attiva e gli inviti coprono tutte le donne in età ma purtroppo ad oggi la percentuale che si registra è inferiore alla media italiana. La nostra provincia e regione sono molto interessate allo sviluppo di questa nuova possibilità di screening che potenzialmente potrebbe fare aderire le donne che non hanno mai aderito o consentire il rispetto della tempistica prevista dai programmi di screening. Sicuramente sarebbe un passo importante per agevolare l'accesso allo screening, ai controlli e abbattere le liste d'attesa.

Il passaggio al test HPV come test di screening primario per il carcinoma della cervice uterina, in donne di età uguale o maggiore a 30 anni, offre la possibilità di effettuare la raccolta del materiale cervicale con sistemi di auto-prelievo.

I test per HPV su autocampioni mostrano un'accuratezza clinica simile rispetto ai test per HPV su campioni clinici se vengono utilizzati test che utilizzano la PCR e che sono stati validati in combinazione con il dispositivo di prelievo secondo i criteri riconosciuti al livello internazionale.

Non tutti i dispositivi di raccolta sono buoni, altri parametri (raccolta, trasporto, manipolazione pre-analitica, piattaforme di prova) possono anche influenzare la precisione.

Sono necessarie procedure standardizzate per la manipolazione dei campioni in laboratorio

- L'auto-campionamento genera un enorme potenziale per raggiungere le donne che non partecipano regolarmente allo screening
- L'aumento di risposta dipende da scenario dell'offerta
- E' stato registrato un aumento significativo quando i dispositivi vengono inviati a tutte le donne
- *Opt-in* scenari sono meno efficaci
- Si è riscontrata una alta partecipazione quando il dispositivo è offerto da un operatore sanitario

Bisogna considerare che la modalità di distribuzione degli autoprelievi deve sempre essere adattata alle condizioni locali; nessuna soluzione si adatta a tutti, ma è dimostrato che funziona e il risultato non è inferiore a quello prodotto dal prelievo standard.

Dopo avere valutato le ipotesi la metodologia di screening che appare la più efficace e operativamente gestibile nel nostro territorio è l'offerta attiva dell'autoprelievo alle donne sopra 30 anni che, ricevuto un invito a recuperare il kit in prossimità, possano eseguirlo e riconsegnarlo in farmacia o nel posto dove sarà organizzata la raccolta. Questo potrebbe essere il modo più semplice per incrementare l'adesione allo screening, come dimostrato dalle esperienze delle regioni in cui questa buona pratica è stata già implementata. Si suggerisce la scelta di kit che utilizzano un "bastoncino" che si trasporta in modo asciutto, stabile per 4 (quattro) settimane fino a temperatura di 30°C e per due settimane con una temperatura esterna di 40°C.

Considerato che il livello di copertura minimo delle coorti vaccinali si colloca ben al di sotto del 30%, la strategia uniforme per tutte le donne rimane l'obiettivo finale dello screening; soluzioni *tailored*, cioè adattate alla pregressa vaccinazione, potranno essere adottate solo quando i dati di copertura di Regione o ASL arrivano alla soglia stabilita dal Ministero per la copertura vaccinale (attualmente la soglia è il 95% per la coorte del 2003).

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.

BIBLIOGRAFIA

Dipartimento per le attività sanitarie ed Osservatorio Epidemiologico- Assessorato della Salute Regione siciliana
Atlante Sanitario della Sicilia. Incidenza, prevalenza, sopravvivenza, mortalità e ospedalizzazione della patologia oncologica. Rapporto 2020.

Supplemento monografico Notiziario OE Giugno 2020.

Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, et al, and the New Technologies for Cervical Cancer screening (NTCC) Working Group.

Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial.

Lancet Oncol 2010; 11: 249-57

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, 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, Biggeri A, Confortini M et al.

HPV DNA based primary screening for cervical cancer precursors.

Epidemiol Prev 2012;3- 4(Suppl 1):e1-72.

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):516-520.

Ministero della salute. Piano Nazionale della Prevenzione 2010- 2012. Azione centrale prioritaria concernente la definizione di documenti tecnici di sintesi delle evidenze scientifiche a supporto della programmazione, monitoraggio e valutazione degli interventi di prevenzione oncologica nella popolazione a rischio. Documento di indirizzo sull'utilizzo dell'HPV-DNA come test primario per lo screening del cancro del collo dell'utero. [www.osservatorionazionalecreening. it/sites/default/files/allegati/ Screening.pdf]

Anttila A, Arbyn A, De Vuyst H, Dillner J, Dillner L, Franceschi S, Patnick J, Ronco G, Segnan N, Suonio E, Törnberg S & von Karsa L(eds.). ***European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening.*** Second edition, Supplements. Office for Official Publications of the European Union, Luxembourg, 2015

Giorgi Rossi P, Fortunato C, Barbarino P, Boveri S, Caroli S, Del Mistro A, Ferro A, Giammaria C, Manfredi M, Moretto T, Pasquini A, Sideri M, Tufi MC, Cogo C, Altobelli E.

HPV Self-sampling Italian Working Group. Self-sampling to increase participation in cervical cancer screening: an RCT comparing home mailing, distribution in pharmacies, and recall letter.

Br J Cancer. 2015 Feb 17;112(4):667-75.

Polman NJ, de Haan Y, Veldhuijzen NJ, Heideman DAM, de Vet HCW, Meijer CJLM, Massuger LFAG, van Kemenade FJ, Berkhof J.

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

Prev Med. 2019 Aug;125:5-11

Arbyn M, Peeters E, Benoy I, Vanden Broeck D, Bogers J, De Sutter P, Donders G, Tjalma W, Weyers S, Cuschieri K, Poljak M, Bonde J, Cocuzza C, Zhao FH, Van Keer S, Vorsters A.

VALHUDES: A protocol for validation of human papillomavirus assays and collection devices for HPV testing on self-samples and urine samples.

J Clin Virol. 2018 Oct;107:52-56.

Arbyn M, Simon M, de Sanjosé S, Clarke MA, Poljak M, Rezhake R, Berkhof J, Nyaga V, Gultekin M, Canfell K, Wentzensen N.

Accuracy and effectiveness of HPV mRNA testing in cervical cancer screening: a systematic review and meta-analysis.

Lancet Oncol. 2022 Jul;23(7):950-960.

De Pauw H, Donders G, Weyers S, De Sutter P, Doyen J, Tjalma WAA, Vanden Broeck D, Peeters E, Van Keer S, Vorsters A, Arbyn M.

Cervical cancer screening using HPV tests on self-samples: attitudes and preferences of women participating in the VALHUDES study.

Arch Public Health. 2021 Aug 30;79(1):155.

Arbyn M, Costa S, Latsuzbaia A, Kellen E, Girogi Rossi P, Cocuzza CE, Basu P, Castle PE.

HPV-based Cervical Cancer Screening on Self-samples in the Netherlands: Challenges to Reach Women and Test Performance Questions.

Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2023 Feb 6;32(2):159-163.

Dhillon SK, Simoens C, Cuypers L, Bode J, Bonde J, Corbisier P, Cocuzza CE, Van Ranst M, Arbyn M.

Assessment of the clinical and analytical performance of the Aptima SARS-CoV-2 assay using the VALCOR protocol.

Virol J. 2023 Feb 24;20(1):35.

Dhillon SK, Cocuzza CE, Chung PYJ, Martinelli M, Giubbi C, Njoku RC, Bhatia R, Cuschieri K, Arbyn M.

Evaluation of the clinical performance of OncoPredict HPV® SCR assay within the VALGENT-2 framework.

J Med Virol. 2023 Jan;95(1):e28417.

Sechi I, Muresu N, Puci MV, Saderi L, Del Rio A, Cossu A, Muroi MR, Castriciano S, Martinelli M, Cocuzza CE, Sotgiu G, Piana A. ***Preliminary Results of Feasibility and Acceptability of Self-Collection for Cervical Screening in Italian Women.***

Pathogens. 2023 Sep 17;12(9):1169.

Martinelli M, Giubbi C, Di Meo ML, Perdoni F, Musumeci R, Leone BE, Fruscio R, Landoni F, Cocuzza CE.

Accuracy of Human Papillomavirus (HPV) Testing on Urine and Vaginal Self-Samples Compared to Clinician-Collected Cervical Sample in Women Referred to Colposcopy.

Viruses. 2023 Sep 7;15(9):1889.

Cocuzza CE, Dhillon SK, Martinelli M, Giubbi C, Njoku RC, Bhatia R, Cuschieri K, Arbyn M.

Clinical performance of the novel full-genotyping OncoPredict HPV Quantitative Typing assay using the VALGENT framework.

Int J Cancer. 2023 Oct 19.

Giubbi C, Martinelli M, Vallini I, Paganoni S, Dafa'alla T, Perdoni F, Musumeci R, Wu W, Castriciano S, Romano P, Cocuzza CE.

Human papillomavirus (HPV) detection in vaginal self-samples: evaluation of eNat® as an alternative suspension medium to ThinPrep®PreservCyt® for vaginal swabs.

Open Res Eur. 2022 Jul 22;2:35.

Bouvard V, Wentzensen N, Mackie A, Berkhof J, Brotherton J, Giorgi-Rossi P, Kupets R, Smith R, Arrossi S, Bendahhou K, Canfell K, Chirenje ZM, Chung MH, Del Pino M, de Sanjosé S, Elfström M, Franco EL, Hamashima C, Hamers FF, Herrington CS, Murillo R, Sangrajang S, Sankaranarayanan R, Saraiya M, Schiffman M, Zhao F, Arbyn M, Prendiville W, Indave Ruiz BI, Mosquera-Metcalf I, Lauby-Secretan B.

The IARC Perspective on Cervical Cancer Screening.

N Engl J Med. 2021 Nov 11;385(20):1908-1918.

Giorgi Rossi P, Carozzi F, Ronco G, Allia E, Bisanzi S, Gillio-Tos A, De Marco L, Rizzolo R, Gustinucci D, Del Mistro A, Frayle H, Confortini M, Iossa A, Cesarini E, Bulletti S, Passamonti B, Gori S, Toniolo L, Barca A, Bonvicini L, Mancuso P, Venturelli F, Benevolo M; the New Technology for Cervical Cancer 2 Working Group. ***p16/ki67 and E6/E7 mRNA Accuracy and Prognostic Value in Triaging HPV DNA-Positive Women.*** J Natl Cancer Inst. 2021 Mar 1;113(3):292-300.

Giorgi Rossi P, Rebolj M.
HPV mRNA testing in cervical cancer screening.
Lancet Oncol 2022; 23: e436

Arbyn M, Canfell K, Poljak M, Berkhof J, de Sanjosé S, Wentzensen N.
HPV mRNA testing in cervical cancer screening.
Lancet Oncol 2022; 23: e437.

Accetta G, Biggeri A, Carreras G, Lippi G, Carozzi FM, Confortini M, Zappa M, Paci E.
Is human papillomavirus screening preferable to current policies in vaccinated and unvaccinated women? A cost-effectiveness analysis.
J Med Screen. 2010;17(4):181-9.

Meenan RT, Troja C, Buist DSM, Tiro JA, Lin J, Anderson ML, Gao H, Green BB, Winer RL.
Economic Evaluation of Mailed Home-Based Human Papillomavirus Self-sampling Kits for Cervical Cancer Screening.
JAMA Netw Open. 2023 Mar 1;6(3):e234052.

Bonde JH, Sandri MT, Gary DS, Andrews JC.
Clinical Utility of Human Papillomavirus Genotyping in Cervical Cancer Screening: A Systematic Review.
J Low Genit Tract Dis. 2020 Jan;24(1):1-13.

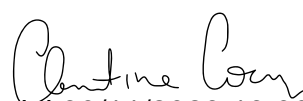
Chua B, Lim LM, Ng JSY, Ma Y, Wee HL, Caro JJ.
Cost-Effectiveness Analysis of HPV Extended versus Partial Genotyping for Cervical Cancer Screening in Singapore.
Cancers (Basel). 2023 Mar 16;15(6):1812.

Bonde JH, Pedersen H, Quint W, Xu L, Arbyn M, Ejegod DM.
Clinical and Analytical Performance of the BD Onclarity HPV Assay with SurePath Screening Samples from the Danish Cervical Screening Program Using the VALGENT Framework. J Clin Microbiol. 2020 Jan 28;58(2):e01518-19.

Harper DM. Cervical Cancer Elimination Is Dependent on Women's Self-Tests for Primary Human Papillomavirus Testing Triaged by Methylation Status. J Clin Oncol. 2022 Sep 10;40(26):3003-3005.

INDICE

<u>INTRODUZIONE</u>	1
<u>DESCRIZIONE BUONA PRATICA DA IMPLEMENTARE</u>	2
<u>STUDIO DI FATTIBILITA'</u>	4
1) ANALISI	
A. Esigenze dell'organizzazione	
B. Situazione locale (dati disponibili, processi, tecnologie in uso)	
<i>DATI incidenza carcinoma della cervice</i>	
<i>TECNOLOGIA in uso come strumento di prevenzione secondaria: lo</i>	
<i>SCREENING (metodiche ed indicazioni)</i>	
C. Utilizzatori e vincoli	
D. Situazione organizzativa in atto (strutture, processi)	
2) SELEZIONE DELLE IPOTESI DI LAVORO	7
OBIETTIVO	
SELEZIONE DELLE IPOTESI DI LAVORO	
<i>Tipi di Modelli organizzativi per screening carcinoma della cervice</i>	
<i>Considerazioni per ASP 3 Catania e selezione modello da proporre</i>	
3) PROGETTAZIONE DI MASSIMA	10
a. Selezionare la popolazione target	
b. Verificare test diagnostici disponibili sul mercato	
<i>accuratezza clinica</i>	
<i>tipologia kit prelievo</i>	
c. Definire le modalità di raccolta dei kit	
d. Selezionare laboratorio analisi	
e. Restituzione risultato	
f. Predisporre campagna informativa e pagina web dedicato sul sito aziendale	
4) INFORMAZIONI NECESSARIE AL DECISORE	13
RISORSE UMANE	
TEMPI	
RISCHI	
BENEFICI	
MODALITA' DI VALUTAZIONE	
• <i>Efficacia su incremento di adesione</i>	
• <i>Gradimento delle donne e appropriatezza comunicazione</i>	
• <i>Costi e costo-efficacia</i>	
COSTI	
EFFICACIA	
IMPATTO	
<u>CONCLUSIONI</u>	18
<u>BIBLIOGRAFIA</u>	19





TITOLO

SCREENING prevenzione del cervicocarcinoma: implementazione hrHPV DNA test tramite AUTOPRELIEVO

TESTO DELL'ABSTRACT

I test per lo screening del tumore del collo dell'utero oggi sono il **Pap-test** e il test high-risk **HPV-DNA**: il primo, è un esame citologico, il secondo è un esame molecolare che ha lo scopo di identificare il DNA del Papilloma Virus Umano (HPV) ed individuare ceppi di Papilloma virus ad alto rischio oncogeno, frequentemente associati allo sviluppo del carcinoma della cervice uterina (hrHPV-DNA). Questo test deve essere effettuato non prima dei 30 anni e ripetuto con intervalli non inferiori ai 5 anni in caso di negatività.

L'offerta di screening della ASP 3 di Catania è attiva e gli inviti coprono tutte le donne in età prevista, ma purtroppo ad oggi la percentuale che si registra è inferiore alla media italiana. Questo tipo di screening ha solide prove di efficacia ma diventa conveniente solo quando funziona completamente su tutta la popolazione eleggibile. Il passaggio al test HPV-DNA come test di screening primario per il carcinoma della cervice uterina, in donne di età uguale o maggiore a 30 anni, offre la possibilità di effettuare la raccolta del materiale cervicale con sistemi di auto-prelievo. L'auto-prelievo ha un enorme potenziale per raggiungere le donne che non partecipano regolarmente allo screening.

I test HPV-DNA basati su metodica PCR e validati su autocampioni ottenuti con specifico dispositivo, mostrano un'accuratezza clinica simile rispetto ai test per HPV utilizzati su campioni cervicali prelevati da operatori sanitari. Non tutti i dispositivi di raccolta sono validi, e altri parametri (nel percorso preanalitico, sospensione del campione ed estrazione degli acidi nucleici) possono influenzare la precisione. Sono necessarie procedure standardizzate per la manipolazione dei campioni in laboratorio.

La metodologia di screening che appare la più efficace e operativamente gestibile nel nostro territorio è l'offerta attiva dell'autoprelievo alle donne sopra 30 anni che, ricevuto un invito a ritirare il kit in farmacia, possano eseguirlo e riconsegnarlo in farmacia o riceverlo tramite posta.

Si suggerisce la scelta di kit che utilizzano un "bastoncino" che si trasporta in modo asciutto, stabile per 4 settimane fino a temperatura di 30°C e per due settimane con una temperatura esterna di 40°C. Tale kit ha dimostrato essere in grado di recuperare con autoprelievo una quantità di DNA virale maggiore o uguale a 2000 copie, che sono ampiamente al di sopra di quelle necessarie per i test molecolari di laboratorio.

Considerato che il livello di copertura delle coorti vaccinali si colloca al di sotto del 30%, la strategia uniforme per tutte le donne rimane l'obiettivo finale dello screening; soluzioni *tailored*, cioè adattate alla pregressa vaccinazione, potranno essere adottate solo quando i dati di copertura vaccinale arriveranno alla soglia stabilita dal Ministero (oggi 95% coorte 2003).

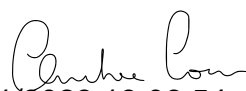
I vantaggi per l'utente possono essere sintetizzati con:

- autonomia nell'eseguire la prestazione, nel giorno e orario preferito
- rimozione dell'eventuale imbarazzo
- minore percezione di dolore

I vantaggi principali per il programma di screening con autoprelievo sono:

- miglioramento dell'estensione nei casi di carenza di prelevatori
- possibile aumento della adesione, in particolare tra soggetti precedentemente non aderenti

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.



Questo Convegno rientra nel Progetto “*Screening primario per la prevenzione del carcinoma della cervice uterina attraverso l'utilizzo dell'HPV test*”, vincitore della selezione indetta da ProMIS (Programma Mattone Internazionale Salute - Regione Veneto) nell'ambito di proposte di fattibilità di buone pratiche.

Il progetto prevede la realizzazione di attività di studio per implementazione di buone pratiche (nazionali o europee) già esistenti che abbiano dimostrato capacità, efficacia, impatto positivo con risultati misurabili.

Nuovi strumenti per la prevenzione dei tumori HPV-correlati saranno presentati e valutati in un'ottica di *Health Technology Assessment*.

Il progetto è stato presentato dalla Commissione HTA dell'A.O.U. Policlinico con il partenariato della Università Milano Bicocca – Laboratorio di Microbiologia e Virologia clinica.

Ente partner: Università degli Studi di Milano-Bicocca



Attività realizzata con il contributo del Programma Mattone Internazionale Salute – ProMIS PROGRAMMAZIONE 2023-2025



RESPONSABILI SCIENTIFICI

F. DRAGO

Direttore centro Farmacovigilanza
AOU Policlinico “G. Rodolico- S. Marco”
Prof. Ord. Farmacologia Università di Catania

V. GUARDABASSO

Dirigente Medico Epidemiologo
Referente per la Promozione della Ricerca
AOU Policlinico “G. Rodolico-S. Marco”

R. RAGUSA

Dirigente Medico Igienista
Coordinatore Commissione HTA
AOU Policlinico “G. Rodolico-S. Marco”

SEGRETERIA SCIENTIFICA

Dott.ssa Carmela Calaciura

Dott.ssa Giuseppina Grasso

UOS Educazione alla Salute
AOU Policlinico “G. Rodolico-San Marco”-Catania-

PROVIDER

Dott. Angelo Gambera

Responsabile UO Formazione e Aggiornamento
AOU Policlinico “G. Rodolico- San Marco”- Catania

Evento ECM gratuito ID 9373 – Crediti: 8

Figure professionali: Medico, Collaboratore Professionale Infermiere, Collaboratore Professionale Ostetrica, Tecnico di laboratorio biomedico e altre professioni sanitarie

Link d'iscrizione

<http://www.formazione.csmct.it/Ecmpa>

Con il patrocinio di:



**Azienda Ospedaliero Universitaria
Policlinico
“G. Rodolico - San Marco”**

**COMMISSIONE PER L'HEALTH
TECHNOLOGY ASSESSMENT**

UOS EDUCAZIONE ALLA SALUTE



**PREVENZIONE TUMORI HPV CORRELATI:
NUOVE TECNOLOGIE PER SCREENING
E NUOVI VACCINI**

**22 Settembre 2023
Aula “Umberto Scapagnini”
Torre Biologica
Università degli Studi di Catania**

RELATORI

MARC ARBYN

Coordinator of the Unit of Cancer Epidemiology, Belgian
Cancer Centre Sciensano, Brussels

SARA BOCCALINI

Prof. Associato di Igiene Generale ed applicata
Università di Firenze

JESPER BONDE

Manager, Laboratory of Molecular Pathology, AHH-Hvidovre
Hospital, University Hospital, Copenhagen

GIUSEPPE CASCONI

Referente UOSD Registro Tumori RG-CL. Dipartimento di
Prevenzione - ASP 7 Ragusa

CLEMENTINA COCUZZA

Responsabile Laboratorio di Microbiologia e Virologia
Clinica, Università di Milano-Bicocca, Monza (MB)

MARIO CUCCIA

Docente di Vaccinologia – Scuola di Specializzazione in
Igiene e Medicina Preventiva – Università di Catania

PAOLO GIORGI ROSSI

Direttore Servizio Epidemiologia e Comunicazione del
Rischio – AUSL Reggio Emilia - IRCCS

GABRIELE GIORGIANNI

Dirigente medico Igienista UOC Epidemiologia. Dipartimento
di Prevenzione - ASP 3 Catania

ANTONELLA IPPOLITO

Codificatore UOSD Registro Tumori RG-CL. Dipartimento di
Prevenzione - ASP 7 Ragusa

FRANCESCO SAVERIO MENNINI

Presidente SIHTA, Professore di Microeconomia e di
Economia Sanitaria, Università di Tor Vergata, Roma

RENATO SCILLIERI

Direttore U.O.C. Prevenzione malattie cronico degenerative –
Screening oncologici - ASP 3 Catania

PREVENZIONE TUMORI HPV CORRELATI: NUOVE TECNOLOGIE PER SCREENING E NUOVI VACCINI

Ore 08:30 Registrazione partecipanti

Ore 09:00 Saluti di indirizzo

Antonio Lazzara - Direttore Sanitario
AOU Policlinico "G. Rodolico - San Marco"

Antonino Rapisarda - Direttore Sanitario
Azienda Sanitaria Provinciale 3 - Catania

Introduzione: Filippo Drago

Ore 9:30 Prima sessione

Moderatore: Vincenzo Guardabasso

9:30 RENATO SCILLIERI

Screening organizzato del cancro della cervice uterina –
risultati e azioni programmate

10:00 MARC ARBYN

Validation of HPV assays in cervical cancer screening
from cervical and self-collected samples

10:45 JESPER HANSEN BONDE

Improved service, equality and cancer prevention: how
HPV self-sampling is transforming cervical cancer
screening. The Danish experience.

11:30 PAOLO GIORGI ROSSI

Health Technology Assessment and Cost Effectiveness
of HPV DNA tests in cervical cancer screening

12:15 CLEMENTINA COCUZZA

Primary HPV testing on self-collected samples in
cervical cancer screening programs: implementation and
challenges.

Ore 13:00 Light Lunch

Ore 14:15 Seconda sessione

Moderatore: Rosalia Ragusa

14:30 CASCONI G/ IPPOLITO A - Tumori HPV correlati: I
dati dei Registri Tumori della Sicilia Orientale

15:00 MARIO CUCCIA – Vaccinazione HPV: *Risk
communication e community engagement*

15:30 GABRIELE GIORGIANNI – Ambulatori vaccinali
ASP Catania: risultati e previsioni

16:00 SARA BOCCALINI – Profilassi del tumore del collo
dell'utero e malattie cervicali correlate: beneficio della
vaccinazione anti-HPV e prospettive future.

16:30 FRANCESCO SAVERIO MENNINI – HPV
Vaccination during the COVID-19 pandemic in Italy:
opportunity loss or incremental cost.

17:00 Discussione e conclusioni

Compilazione test di gradimento e apprendimento
online al seguente link
<https://formazione.csmct.it>