

supplemento 2 **5** anno 36
numero settembre
ottobre
2012

EPIDEMIOLOGIA & PREVENZIONE

Rivista dell'Associazione italiana di epidemiologia

e&po

CON IL CONTRIBUTO DI:

Guglielmo Ronco, Maria Calvia,
Massimo Confortini, Vincenzo
Maccallini, Carlo Naldoni, Nereo
Segnan, Mario Sideri, Marco Zappa,
Manuel Zorzi, Paolo Giorgi Rossi



agenas.  AGENZIA NAZIONALE PER
I SERVIZI SANITARI REGIONALI

  REGIONE
LAZIO
LAZIOSANITÀ
AGENZIA DI SANITÀ PUBBLICA

 OSSERVATORIO
NAZIONALE
SCREENING

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

HTA REPORT

HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT

USO DELLA CITOLOGIA IN FASE LIQUIDA NELLO SCREENING DEI PRECURSORI DEL CANCRO DEL COLLO UTERINO

USE OF LIQUID-BASED CYTOLOGY FOR CERVICAL CANCER PRECURSORS SCREENING

EDIZIONI  inferenze



Rivista fondata da **Giulio A. Maccacaro**

Anno 36 (5) 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 2012: 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

EPIDEMIOLOGIA & PREVENZIONE



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 Gnavi, 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 Sì, 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

Uso della citologia in fase liquida nello screening dei precursori del cancro del collo uterino

Use of liquid-based cytology for cervical cancer precursors screening

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).

Autori/Authors

Gruppo di lavoro

Guglielmo Ronco¹ (coordinatore), Massimo Confortini,² Vincenzo Maccallini,³
Carlo Naldoni,⁴ Nereo Segnan,¹ Mario Sideri,⁵ Marco Zappa,² Manuel Zorzi,⁶ Paolo Giorgi Rossi,⁷

Ha 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.

Comitato di consultazione

Antonio Federici,⁸ Antonella Pellegrini,⁹ Claudio Clemente,¹⁰ Patrizia Maioli,¹¹ Aldo Vecchione,¹²
Nicola Surico,¹³ Massimo Moscarini,¹⁴ Davide Perego¹⁵

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

² ISPO, Istituto per lo studio e la prevenzione oncologica, Firenze

³ Regione Abruzzo

⁴ Regione Emilia-Romagna

⁵ IEO, Istituto europeo di oncologia, Milano

⁶ IOV, Istituto oncologico veneto, Padova

⁷ Laziosanità, ASP, Agenzia di sanità pubblica, Regione Lazio

⁸ Ministero della Salute

⁹ GISCI, Gruppo italiano screening del cervicocarcinoma

¹⁰ SIAPEC, Società italiana anatomia patologica e citopatologia diagnostica

¹¹ SICI, Società italiana di citologia

¹² SICPCV, Società italiana di colposcopia e patologia cervicovaginale

¹³ SIGO, Società italiana di ginecologia e ostetricia

¹⁴ AGUI, Associazione ginecologi universitari italiani

¹⁵ Centro studi Assobiomedica

Indice/Contents

EXECUTIVE SUMMARY/EXECUTIVE SUMMARY 4

CAPITOLO 1

INTRODUZIONE INTRODUCTION

1.1 Screening dei precursori del carcinoma della cervice	8
1.2 Descrizione della tecnologia	9
1.2.1 Citologia in fase liquida (LBC)	
1.2.1.1 Sistema ThinPrep®	
1.2.1.2 Sistema Surepath®	
1.2.2 Sistemi di lettura computer-assistita su preparati in strato sottile	
1.2.2.1 Focalpoint® System Becton Dickinson	
1.2.2.2 ThinPrep® Imaging System Hologic	
1.2.2.3 Hologic ThinPrep® Integrated Imager	
1.3 Utilizzo della citologia in fase liquida (LBC) nello screening dei precursori del carcinoma della cervice	11
1.4 Scopo del Rapporto	11

CAPITOLO 2

EFFICACIA ED EFFETTI INDESIDERATI EFFICACY AND UNDESIRED EFFECTS

2.1 Introduzione	12
2.2 Metodi	12
2.2.1 Accuratezza trasversale	
2.2.1.1 Paragonabilità tra preparati convenzionali e in citologia liquida	
2.2.1.2 Endpoint e problemi di verifica	
2.2.2 Studi longitudinali	
2.2.3 Proporzioni di citologie inadeguate	
2.3 Risultati	13
2.3.1 Accuratezza trasversale	
2.3.2 Studi longitudinali	
2.3.3 Proporzioni di citologie inadeguate	
2.4 Discussione e conclusioni	14

CAPITOLO 3

VALUTAZIONE ECONOMICA ECONOMIC ASSESSMENT

3.1 Introduzione	16
3.2 Metodi	16
3.2.1 Costo delle singole prestazioni	
3.2.2 Calcolo dei costi complessivi	
3.2.3 Analisi di sensibilità	
3.2.4 Costo per livello di attività	
3.3 Risultati	18
3.3.1 Costo delle singole prestazioni	
3.3.1.1 Costo del prelievo	
3.3.1.2 Costo della preparazione del vetrino	
3.3.1.3 Costo della lettura	
3.3.1.4 Costo della colposcopia	
3.3.2 Costo dello screening con utilizzo del Pap test convenzionale	
3.3.3 Costo dello screening con utilizzo della citologia liquida	
3.3.4 Analisi di sensibilità	
3.3.5 Confronto per livello	
3.4 Discussione e conclusioni	26

CAPITOLO 4

IMPATTO ORGANIZZATIVO ED ETICO ORGANISATIONAL AND ETHICAL ISSUES

4.1 Metodi	27
4.2 Risultati e discussione	27
4.2.1 Prelievo	
4.2.2 Allestimento e lettura della citologia	
4.2.2.1 Volumi di attività	
4.2.2.2 Training e controlli di qualità	
4.2.2.3 Uso della lettura computer-assistita	
4.3 Impatto etico, legale e comunicazione	28

BIBLIOGRAFIA/BIBLIOGRAFIA	29
--	-----------

APPENDICI/APPENDICES	30
-----------------------------------	-----------

Forum di discussione

Executive summary



HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT

Uso della citologia in fase liquida nello screening dei precursori del cancro del collo uterino

OBIETTIVI DEL PROGETTO

Scopo del presente Rapporto è la valutazione dell'impatto dell'introduzione della citologia in fase liquida (LBC) nello screening cervicale in termini di efficacia, effetti collaterali, costi e impatto organizzativo.

RISULTATI

EFFICACIA ED EFFETTI INDESIDERATI

■ LBC con lettura manuale

Sono state utilizzate le stime di accuratezza trasversale per neoplasie di alto grado (CIN2 o più gravi e CIN3 o più gravi) confermate istologicamente ottenute da una revisione sistematica e da una metanalisi, pubblicata nel 2008, che considerava solo studi in cui tutte le donne testate erano state sottoposte a colposcopia oppure trial controllati e randomizzati (RCT) con verifica completa delle positive al test.

E' stata eseguita una ricerca sistematica degli RCT pubblicati successivamente. Sono stati individuati tre RCT, di cui uno italiano di grandi dimensioni (45.174 donne randomizzate) condotto in 6 Regioni, uno di dimensioni più ridotte (8.654 donne randomizzate) condotto in un'altra Regione italiana (Abruzzo) e uno olandese di grandi dimensioni (89.784 donne randomizzate). Non sono disponibili studi longitudinali.

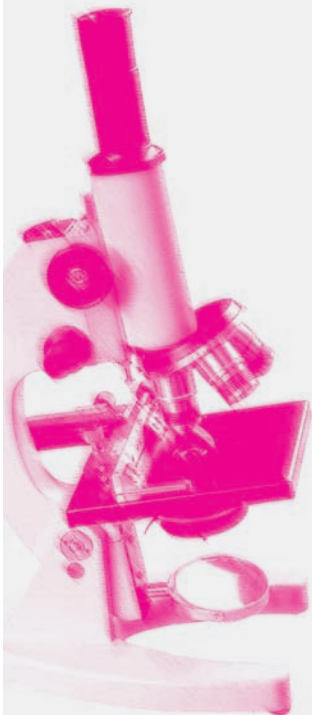
Non esistono attualmente chiare prove che la citologia in fase liquida aumenti la sensibilità del test citologico, né tantomeno che la sua introduzione aumenti l'efficacia dello screening cervicale nel prevenire i tumori invasivi.

Lo studio randomizzato italiano NTCC ha mostrato una diminuzione di specificità che non è stata osservata negli altri due RCT disponibili. Inoltre, la metanalisi del 2008 ha rilevato una significativa, benché minima, riduzione della specificità solo con cut-off citologico ASC-US, ma una notevole eterogeneità tra studi. Questi dati suggeriscono che l'effetto sulla specificità sia variabile e plausibilmente legato allo stile di refertazione locale.

Esistono prove che l'uso della citologia in fase liquida riduca la proporzione di test citologici inadeguati, anche se l'entità di tale effetto pare variare notevolmente.

■ LBC con lettura computer-assistita

Uno studio australiano basato sul doppio test ha mostrato un aumento statisticamente significativo



di sensibilità per CIN2 o più della citologia liquida con lettura computer-assistita rispetto alla citologia convenzionale con lettura manuale. Peraltro, uno studio randomizzato inglese ha stimato una sensibilità inferiore di LBC con lettura computer-assistita rispetto a LBC con lettura manuale.

COSTO E VALUTAZIONE ECONOMICA

Si stima che nell'attuale situazione italiana l'uso della citologia in fase liquida per il primo livello aumenti i costi dello screening citologico. La citologia liquida consente una riduzione dei tempi di lettura. Tuttavia i risparmi che ne derivano, insieme a quelli dovuti al minor numero di ripetizioni per inadeguato tecnico, non sono al momento sufficienti a compensare i maggiori costi legati al prezzo che i produttori applicano attualmente al materiale e agli oneri derivanti da un eventuale aumento delle colposcopie necessarie a completare il percorso di screening. Un aumento dei costi con LBC permane, peraltro, anche assumendo un tasso di invio a colposcopia con LBC simile o lievemente inferiore a quello con citologia convenzionale.

Per i costi della lettura computer-assistita della citologia liquida rispetto a quella manuale si rimanda al Rapporto HTA sulla lettura computer-assistita (*Epidemiol Prev* 2012;36(5) Suppl 3:e1-43).

ASPETTI ORGANIZZATIVI ED ETICI

Si ritiene che i problemi etici, legali e di comunicazione derivanti dall'uso della citologia in fase liquida rimangano invariati rispetto a quelli analizzati nell'ambito dello screening con citologia convenzionale.

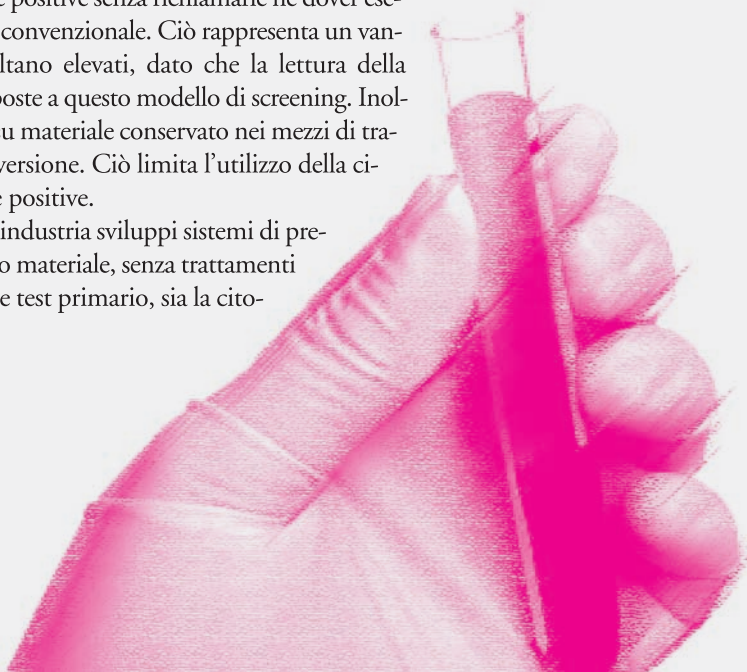
La citologia in fase liquida, dopo un periodo di uso, è più gradita ai citolettori rispetto alla citologia convenzionale.

I ridotti tempi di lettura con la citologia liquida fanno dell'utilizzo di questa tecnica un possibile approccio per risolvere il problema di scarsità di citolettori che sta emergendo in Italia. Vanno comunque considerate, come possibili soluzioni alternative, anche la lettura computer-assistita della citologia e l'uso del test HPV come test primario di screening.

La citologia in fase liquida consente di eseguire test molecolari, in particolare il test per l'HPV. Ciò permette di effettuare il triage molecolare o immunocitochimico per le donne con citologie *borderline* o di basso grado senza doverle richiamare.

Il prelievo in fase liquida può essere utilizzato anche nel caso venga adottato l'HPV come test primario, consentendo di eseguire il triage citologico delle donne positive senza richiamarle né dover eseguire un doppio prelievo per il test HPV e la citologia convenzionale. Ciò rappresenta un vantaggio organizzativo cospicuo. Tuttavia i costi risultano elevati, dato che la lettura della citologia è necessaria solo nel 5-7% delle donne sottoposte a questo modello di screening. Inoltre, l'esecuzione del test HPV con Hybrid Capture 2 su materiale conservato nei mezzi di trasporto per LBC richiede una fase preliminare di conversione. Ciò limita l'utilizzo della citologia liquida come strumento di triage delle donne positive.

Per il prossimo futuro, comunque, è auspicabile che l'industria sviluppi sistemi di prelievo/trasporto che consentano di effettuare sullo stesso materiale, senza trattamenti aggiuntivi e a prezzi convenienti, sia il test HPV come test primario, sia la citologia o eventuali altri test di triage validati.



HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT

Use of liquid-based cytology for cervical cancer precursors screening

OBJECTIVE OF THE PROJECT

Purpose of this Report is to evaluate the impact of the introduction of liquid-based cytology (LBC) in cervical cancer screening in terms of efficacy, undesired effects, costs and implications for organisation.

EFFICACY AND UNDESIRE EFFECTS**LBC WITH MANUAL INTERPRETATION**

The estimates of cross-sectional accuracy for high-grade intraepithelial neoplasia (CIN2 or more severe and CIN3 or more severe) obtained by a systematic review and meta-analysis published in 2008 were used. This review considered only studies in which all women underwent colposcopy or randomised controlled trials (RCTs) with complete verification of test positives. A systematic search of RCTs published thereafter was performed. Three RCTs were identified. One of these studies was conducted in 6 Italian regions and was of large size (45,174 women randomised); a second one was conducted in another Italian region (Abruzzo) and was of smaller size (8,654 women randomised); a third RCT was conducted in the Netherlands and was of large size (89,784 women randomised). No longitudinal study was available.

There is currently no clear evidence that LBC increases the sensitivity of cytology and even less that its introduction increases the efficacy of cervical screening in preventing invasive cancers.

The Italian randomised study NTCC showed a decrease in specificity, which was not observed in the other two RCTs available. In addition, the 2008 meta-analysis observed a reduction – even if minimal – in specificity just at the ASC-US cytological cut-off, but also a remarkable heterogeneity between studies. These re-

sults suggest that the effect of LBC on specificity is variable and plausibly related to the local style of cytology interpretation.

There is evidence that LBC reduces the proportion of unsatisfactory slides, although the size of this effect varies remarkably.

LBC WITH COMPUTER-ASSISTED INTERPRETATION

An Australian study, based on double testing, showed a statistically significant increase of the sensitivity for CIN2 or more of LBC with computer-assisted interpretation vs. conventional cytology with manual interpretation. However, an English RCT estimated that LBC with computer-assisted interpretation has a lower sensitivity than LBC with manual interpretation.

COST AND ECONOMIC EVALUATION

In the current Italian situation the use of liquid-based cytology for primary screening is estimated to increase the costs of cytological screening. Liquid-based cytology needs shorter time for interpretation than conventional cytology. However, in the Italian situation, savings obtained from this time reduction and from the decreased number of repeats due to unsatisfactory slides are not currently sufficient to compensate the cost increase due to the prices currently applied by producers and to a possible greater number of colposcopies caused by LBC. In any case, at current prices, cost is estimated to increase even when assuming a referral rate to colposcopy with LBC similar or slightly lower than that with conventional cytology.

For the costs of computer-assisted interpretation of liquid-based cytology, readers are referred to the relative HTA report (*Epidemiol Prev* 2012;36(5) Suppl 3:e1-43).

ORGANISATIONAL AND ETHICAL ASPECTS

Ethical, legal and communication problems are judged to remain unchanged when compared to screening with conventional cytology. After having used the test for some time, interpreters prefer liquid-based to conventional cytology.

Reduced time for interpretation makes the adoption of LBC a possible approach to deal with shortenings of cytology interpreters which is happening in Italy. However, alternative solutions, such as computer-assisted interpretation of cytology and the use of HPV as primary screening test, should be considered.

Liquid-based cytology allows performing molecular tests, in particular the HPV test. This property allows triaging women with borderline or mild cytology by "reflex" molecular or immunocytochemical tests with no need to recall them. LBC sampling can be used also if HPV is applied as the primary screening test, allowing "reflex" triaging of HPV positive women by cytology with no need to recall them nor to take two samples, one for HPV testing and one for conventional cytology. This represents a remarkable advantage in terms of organization. However, costs are high because only 5-7% of women screened with this approach need interpretation of cytology. In addition, HPV testing with the Hybrid Capture assay on material preserved in LBC transport media needs a preliminary conversion phase, which limits the use of LBC for triaging HPV positive women. It is advisable that in the near future industry develops sampling/transport systems that allow performing both the HPV test and cytology or other validated triage tests without additional manipulations and at sustainable costs.

RAPPORTO HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT

epo

Capitolo 1

Introduzione

Introduction

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

1.1

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 cervicale è stata utilizzata prevalentemente come test primario.

Un campione di cellule dell'eso e dell'endocervice viene prelevato, strisciato su un vetrino, fissato, colorato e letto/interpretato. Il sistema più diffuso di classificazione della citologia cervicale a livello mondiale e in Italia è quello di Bethesda, che è raccomandato anche dalle Linee guida italiane (Ministero della salute 2006). Altri sistemi di classificazione sono utilizzati in diversi Paesi europei.

Le donne che presentano atipie citologiche vengono invitate a eseguire un esame di approfondimento che, di regola, è la colposcopia. La colposcopia è un esame della cervice uterina effettuato con uno strumento a basso ingrandimento. La sua funzione principale è di guida all'esecuzione di biopsie. La classificazione istologica più utilizzata è quella CIN (*Cervical Intraepithelial Neoplasia*) che include CIN1, CIN2, CIN3. Questi ultimi corrispondono a lesioni che interessano fino a 1/3, 2/3 e 3/3 dello spessore dell'epitelio, rispettivamente.

I criteri di invio a colposcopia cambiano in parte da Paese a Paese, anche in funzione della disponibilità di centri attrezzati per tale approfondimento. Le donne con diagnosi citologica di lesione squamosa di alto grado (HSIL) e di atipia squamosa che non esclude una lesione di alto grado (ASC-H) vengono universalmente inviate a colposcopia. Le donne con diagnosi citologica di atipia ghiandolare (AGC) sono inviate ad approfondimenti non solo colposcopici, ma anche al fine di identificare lesioni ghiandolari all'interno del canale cervicale. A livello internazionale, le donne con lesioni di basso grado (LSIL) sono di regola invitate a ripetere la citologia a intervalli usualmente di 6 mesi-1 anno e inviate a colposcopia solo in

caso di persistenza delle atipie (anche in questo caso con criteri variabili su intervallo temporale e numero delle 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 queste ultime si è recentemente diffuso l'utilizzo del triage con test per tipi HPV ad alto rischio. In Italia è frequente l'invio diretto a colposcopia delle donne con citologia LSIL e ASC-US, anche se per queste ultime è ormai diffuso il triage con HPV.

Le donne con CIN2 o CIN3 confermate istologicamente sono usualmente sottoposte a trattamento. I metodi escissionali, in particolare con strumenti a radiofrequenza, sono raccomandati rispetto a quelli distruttivi, poiché consentono l'esame del pezzo. 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 di casi. L'utilizzo dell'isterectomia nei casi di CIN dovrebbe essere eccezionale. Le Linee guida italiane (Ministero della salute 2006) raccomandano che non più del 2% delle donne con CIN2 o CIN3 sia isterectomizzato. Nei programmi organizzati italiani del 2009, il 55,6% delle CIN2 e il 52,6% delle CIN3 è stato trattato con LLETZ (escissione a radiofrequenza): 10,1% e 17,1%, rispettivamente, con conizzazione a lama fredda; 3,9% e 1,1%, rispettivamente, con distruzione laser; 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% delle donne con CIN1 non ha avuto indicazione iniziale al trattamento (Volante et al. 2010).

Le Linee guida europee (Arbyn et al. 2008) indicano un intervallo di 3 o 5 anni tra citologie negative. Le Linee guida italiane (Ministero della salute 2006) indicano intervalli triennali, un'età di inizio dello screening a 25 anni e un termine a 64 per le donne sottoposte regolarmente a screening. L'efficacia dello screening cervicale basato sulla citologia è stata valutata solo con studi osservazionali. L'*Handbook* della IARC sullo screening cervicale (2005) valuta che lo screening citologico con intervalli di 3-5 anni riduca del 70% o più 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). Per programma organizzato si intende un'attività coordinata che includa inviti attivi alla popolazione-bersaglio, protocolli definiti in base al risultato del test di screening e di quelli di approfondimento, sistemi di *fail-safe* che garantiscano un'elevata adesione agli approfondimenti e ai trattamenti raccomandati, controlli di qualità su tutte le fasi del processo, registrazione sistematica dei dati e loro uso per il monitoraggio. Le Linee guida europee (Arbyn et al. 2008) e italiane (Ministero della salute 2006) raccomandano questo tipo di approccio.

Nel 2009, il 78,4% delle donne italiane di età 25-64 anni viveva in aree coperte da programmi organizzati. La *compliance* all'invito era del 39,7%, con un chiaro trend a diminuire da Nord a Sud (Ronco et al. 2010). Certamente una notevole attività spontanea, che non ha le caratteristiche indicate, coesiste con quella dei programmi organizzati. Spesso l'età d'inizio e gli intervalli di screening applicati sono minori di quelli raccomandati.

La sensibilità della citologia convenzionale per CIN2 o più grave (CIN2+) 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 dei due test. 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, 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 di concordanza comunque spesso inferiori a 0,4. I dati dei programmi di screening organizzati italiani (vedi oltre in questo paragrafo) 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.

Questa variabilità è ancora più elevata tra Paesi europei (Ronco et al. 2009). 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 essi suggeriscano la necessità di una maggiore uniformità di lettura interlaboratorio

e la piena adesione al sistema TBS2001. Questo pare più frequente nei programmi del Centro e Sud Italia, che sono stati avviati più di recente (Ronco et al. 2010).

1.2

DESCRIZIONE DELLA TECNOLOGIA

1.2.1

CITOLOGIA IN FASE LIQUIDA (LBC)

La citologia in fase liquida (LBC) è stata introdotta a metà degli anni Novanta. Rispetto alla citologia convenzionale, dove il prelievo è direttamente strisciato su un vetrino, in questa tecnologia le cellule campionate sono trasferite in un'apposita soluzione conservante che viene inviata al laboratorio per l'allestimento del vetrino.

Sono state utilizzate numerose e differenti tecniche di LBC: fra queste, ThinPrep® e Surepath® hanno ricevuto l'approvazione FDA e risultano ampiamente le metodiche più utilizzate.

1.2.1.1

SISTEMA THINPREP®

Il processo ThinPrep® inizia con il prelievo cervicale, eseguito utilizzando gli appositi dispositivi. Lo strumento di prelievo con le cellule campionate viene immerso in una fiala (*vial*) precedentemente riempita con una soluzione conservante, quindi con una manovra di risciacquo si favorisce il distacco delle cellule.

Il campione viene poi chiuso, etichettato e inviato a un laboratorio attrezzato per la preparazione.

In laboratorio, la fiala contenente il campione prelevato viene inserita all'interno del sistema ThinPrep®, dove, grazie a un moto vorticoso che non compromette la morfologia delle cellule, è sottoposta a una fase di dispersione che separa il sangue, il muco e i detriti non diagnostici e miscela il campione. Le cellule vengono successivamente raccolte su un filtro creando una lieve pressione negativa che ne favorisce la raccolta sulla superficie esterna della membrana.

Il sistema controlla costantemente la quantità di fluido che passa attraverso il filtro in modo da evitare che il numero delle cellule sia insufficiente o eccessivo.

Il passaggio seguente è il trasferimento delle cellule dal filtro al vetrino: dopo che queste sono state raccolte sulla membrana, il filtro viene fatto ruotare e appoggiato delicatamente sul vetrino. Un fenomeno di attrazione naturale e una lieve pressione positiva favoriscono l'adesione delle cellule al vetrino con una disposizione uniforme all'interno di una ben definita area circolare (*spot*) del diametro di 20 mm. Il vetrino è quindi depositato in una soluzione fissativa. Il preparato in strato sottile viene successivamente colorato con un'apposita strumentazione.

Il sistema ThinPrep® ha avuto negli ultimi anni un'evoluzione che ha permesso una forte automazione della procedura con l'introduzione di strumentazioni quali ThinPrep® 3000 e ThinPrep® 5000.

- Il primo sistema commercializzato, ThinPrep® 2000, richiede una presenza quasi continua di un operatore dedicato;
- il ThinPrep® 3000 riduce fortemente la presenza dell'operatore, limitata alla fase di inserimento e raccolta a fine ciclo dei preparati in strato sottile; processa fino a 80 campioni per ciclo e può effettuare fino a tre cicli nelle 8 ore lavorative;
- il sistema ThinPrep® 5000, di recente introduzione, ha una forte automazione e processa circa 160 campioni per ciclo. Alla massima efficienza, lo strumento consente un flusso di lavoro annuo di oltre 100.000 *vial*, secondo le indicazioni della ditta. Permette, inoltre, l'esatto abbinamento fiala-vefrino attraverso un sistema di lettura del codice a barre sulla fiala e la stampa della corrispettiva etichetta sul vetrino.

1.2.1.2

SISTEMA SUREPATH®

Il processo Surepath® inizia con il prelievo cervicale, eseguito utilizzando gli appositi dispositivi. Lo strumento di prelievo con le cellule campionate viene immerso in una fiala (*vial*) precedentemente riempita con una soluzione conservante, quindi con una manovra di risciacquo si favorisce il distacco delle cellule.

Il campione viene poi chiuso, etichettato e inviato a un laboratorio attrezzato per la preparazione.

La fase di pre-processamento prevede la miscelazione del

campione su vortex e il passaggio su uno strumento Prep-Mate che trasferisce il materiale in una provetta con specifico reagente bucando la fiala. Si procede quindi a una prima centrifugazione, alla rimozione del supernatante e a un'ulteriore centrifugazione del liquido rimanente. La provetta con il *pellet* viene trasferita sullo strumento PrepStain.

Questo strumento risospende i precipitati di cellule nell'acqua deionizzata tamponata e trasferisce le aliquote delle sospensioni cellulari, montate su appositi vetrini, alla camera di sedimentazione. Dopo un periodo di incubazione che permette alle cellule di sedimentare sulla superficie del vetrino, il processore esegue una sequenza di fasi di lavaggio e colorazione per colorare il vetrino secondo la metodica di Papanicolaou. Le sequenze, i volumi, i tempi e l'orientamento delle fasi di trasferimento e colorazione sono controllate dalla stazione di lavoro.

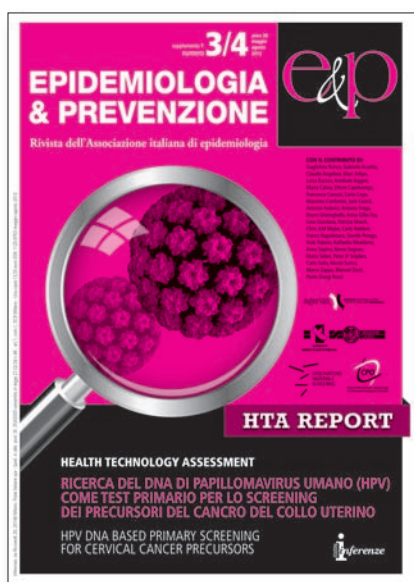
Il sistema integra la fase di preparazione e colorazione nello stesso strumento. La fase di pre-processamento è talmente lunga e complessa che richiede un operatore dedicato.

Il sistema PrepStain produce uno strato di cellule circolare uniforme del diametro di 13 mm.

1.2.2

SISTEMI DI LETTURA COMPUTER-ASSISTITA SU PREPARATI IN STRATO SOTTILE

Un'accurata descrizione della tecnologia è disponibile nello studio di HTA «Valutazione costo-efficacia della lettura computer-assistita nell'ambito dei programmi di screening italiani» (*Epidemiol Prev* 2012,36(5) Suppl 3). Allo stato at-



tuale, i sistemi di lettura computer-assistita più utilizzati per la lettura di preparati in strato sottile sono:

- 1 *Focalpoint® System* (FPS), operativo su preparati Surepath®;
- 2 *ThinPrep® Imaging System* (TIS), operativo su preparati ThinPrep®;
- 3 *ThinPrep® Integrated Imager*, operativo su preparati Surepath®.

Tutti i sistemi si basano su selezione e lettura di campi ottici.

1.2.2.1

FOCALPOINT® SYSTEM BECTON DICKINSON

Il Focalpoint® System segue la stessa metodologia di analisi utilizzata per la lettura dei preparati convenzionali ed emette un *report* finale con indicazioni di categorie potenzialmente negative («no further review») o classificabili per diversa potenzialità di anormalità (quintili) con indicazione alla lettura di revisione da parte del citologo («*review-Process Review-Scant cellularity*»). Per i casi che necessitano di revisione da parte del citologo, il sistema seleziona quindici campi rappresentativi dei quadri diagnostici presenti sul vetrino. Un'apposita stazione di revisione permette il posizionamento automatico dei campi al microscopio

1.2.2.2

THINPREP® IMAGING SYSTEM HOLOGIC

Il sistema effettua un lavoro preliminare di lettura del vetrino che si conclude con la selezione di 22 campi ottici rappresentativi dei quadri diagnostici presenti nel vetrino, portati all'attenzione del citologo attraverso una stazione di revisione automatizzata.

1.2.2.3

HOLOGIC THINPREP® INTEGRATED IMAGER

È un microscopio robotizzato dotato di un computer dedicato e progettato per l'analisi dei vetrini ThinPrep®. Si differenzia dall'Imager per il fatto che il caricamento dei casi è manuale, l'analisi viene eseguita caso per caso, mentre gli algoritmi usati sono sostanzialmente gli stessi.

1.3

UTILIZZO DELLA CITOLOGIA IN FASE LIQUIDA (LBC) NELLO SCREENING DEI PRECURSORI DEL CARCINOMA DELLA CERVICE

La citologia in fase liquida può essere utilizzata come test di screening primario in alternativa alla citologia convenzionale.

Come verrà illustrato nel capitolo 4 (pp. e27-30), il materiale residuo ottenuto nel flacone può essere utilizzato per altri test ancillari: in particolare, attualmente è impiegato per il triage con HPV («test reflex») delle donne con citologia *borderline*. Infine, questo test può essere utilizzato per il triage citologico delle donne HPV positive in caso di screening primario con HPV (si veda capitolo 4).

1.4

SCOPO DEL RAPPORTO

Scopo del presente Rapporto è la valutazione dell'impatto dell'introduzione della citologia in fase liquida nello screening cervicale in termini di efficacia, effetti collaterali, costi e impatto organizzativo.

Capitolo 2

Efficacia ed effetti indesiderati

Efficacy and undesired effects

2.1

INTRODUZIONE

Un aumento di sensibilità trasversale per le neoplasie intraepiteliali di alto grado (CIN2 o più grave) è la condizione necessaria per un aumento di efficacia nel prevenire i tumori invasivi della cervice uterina. Questa condizione non è tuttavia sufficiente, poiché in linea di principio le CIN in eccesso identificate potrebbero essere regressive.

Oltre alla dimostrazione diretta di una riduzione dei tumori invasivi, nel caso dello screening cervicale è considerata come surrogato accettabile una maggiore riduzione delle CIN di alto grado, in particolare delle CIN3 (che sono i precursori diretti dei tumori invasivi), al secondo round di screening nel braccio analizzato con il metodo sperimentale (Arbyn et al. 2009). Ciò implica la conduzione di trial controllati e randomizzati (RCT) su due round di screening. Sono stati considerati come possibili effetti indesiderati:

- il richiamo per ripetizione dovuto a citologia inadeguata, dove non viene considerato l'effetto sui richiami per altri motivi, che è difficile da valutare attraverso gli studi disponibili, perché dipende dal protocollo utilizzato;
- l'invio a colposcopie non necessarie, misurabile come diminuzione del valore predittivo positivo o della specificità trasversale;
- un aumento della sovradiagnosi di CIN destinate a regredire spontaneamente, misurabile come aumento della *detection rate* cumulativa su almeno due round di screening; anche questo implica RCT condotti su più round di screening.

2.2

METODI

Sono stati considerati gli studi che paragonavano la citologia convenzionale letta manualmente con LBC letta manualmente.

2.2.1

ACCURATEZZA TRASVERSALE

Un gran numero di studi e diverse revisioni sistematiche hanno paragonato la citologia liquida alla citologia convenzionale (Australian HTA Committee 1998, Austin e Ramzy 1998, McCrory et al. 1999, Payne et al. 2000, Broadstock 2007, Bernstein et al. 2001, Sulik et al. 2001, Moseley et al. 2002, MSAC 2002, ANAES 2002, Abulafia et al. 2003, Karon et al. 2003, Klinkhamer et al. 2003, Noorani et al. 2003, Randall et al. 2004, Davey et al. 2006, Arbyn et al. 2008) raggiungendo conclusioni disparate. Di fatto, però, il numero di studi di alta qualità è esiguo. Una revisione sistematica pubblicata nel 2006 (Davey et al. 2006) concludeva che era necessario condurre studi di alta qualità, soprattutto trial randomizzati, che al momento non erano disponibili.

I principali problemi di qualità degli studi riguardano da un lato la paragonabilità tra preparati convenzionali e in citologia liquida, dall'altro l'*endpoint* considerato e problemi di verifica.

2.2.1.1

PARAGONABILITA' TRA PREPARATI CONVENZIONALI E IN CITOLOGIA LIQUIDA

Molti studi confrontano gruppi di donne diverse testate con i due metodi senza assegnazione casuale (confronti storici, geografici o tra pazienti di ginecologi che adottavano uno dei due metodi). Si ritengono adeguati:

- trial controllati e randomizzati;
- doppio test con i due metodi alle stesse donne: di solito si preleva un unico campione che viene diviso in due (*split sample*), strisciando prima un vetrino convenzionale e utilizzando il materiale restante per la citologia liquida; benché si possa pensare a priori che questo approccio favorisca la citologia convenzionale (fatta per prima). Come si vedrà non esistono differenze sistematiche tra i risultati di questi studi e quelli degli RCT.

2.2.1.2

ENDPOINT E PROBLEMI DI VERIFICA

Molti studi tengono conto soltanto della distribuzione dei

risultati citologici con i due metodi. Ciò non dà ovviamente una stima dell'accuratezza per l'*endpoint* rilevante, cioè la presenza di neoplasie intraepiteliali che richiedono trattamento (CIN2 o più gravi) confermate istologicamente. Sono da considerare stime di sensibilità e specificità certamente non distorte quelle in cui tutte le donne sono sottoposte a verifica (colposcopia). Inoltre, in caso di trial randomizzati, se tutte le donne positive al test vengono inviate a colposcopia, il rapporto tra *detection rate* nei due bracci rappresenta una stima non distorta del rapporto tra sensibilità (Schatzkin et al. 1987).

Si sono utilizzate le stime di accuratezza ottenute da una revisione sistematica e metanalisi pubblicata nel 2008, che considerava solo studi in cui tutte le donne testate erano state sottoposte a colposcopia oppure RCT con verifica completa delle positive al test (Arbyn et al. 2008). È stata eseguita una ricerca sistematica degli RCT pubblicati successivamente. Sono riportate in dettaglio le stime derivate da RCT.

2.2.2

STUDI LONGITUDINALI

Gli articoli relativi a RCT individuati sono stati esaminati per verificare se contenevano dati relativi a più round di screening.

2.2.3

PROPORZIONE DI CITOLOGIE INADEGUATE

La metanalisi del 2008 (Arbyn et al. 2008) non considera la percentuale di preparati inadeguati. Peraltro, per ciò che riguarda questo aspetto non si pone il problema della verifica istologica. Si è fatto riferimento alla metanalisi di Davey et al. del 2006 che tiene conto della qualità degli studi. Inoltre, si sono valutati i risultati degli RCT pubblicati successivamente.

2.3

RISULTATI

2.3.1

ACCURATEZZA TRASVERSALE

Nella metanalisi del 2008 sono stati inclusi 8 studi non randomizzati (Ferenczy et al. 1996, Bergeron et al. 2001, Coste et al. 2003, Confortini et al. 2004, Confortini et al. 2005, Hussein et al. 2005, Longatto Filho et al. 2005, Taylor et al. 2006) in cui tutte le donne testate avevano effettuato una colposcopia e un RCT. Degli studi non randomizzati, 7 erano basati sul doppio test della stessa donna (6 con *split sampling*) e uno (Taylor et al. 2006) era uno studio con doppia coorte ruotata ogni 6 mesi.

Come atteso, dato che in un setting di screening primario la grandissima maggioranza dei soggetti testati è negativa, 5

studi erano basati su donne inviate a colposcopia o a trattamento (quindi su un setting non appropriato), uno (Coste et al. 2003) su donne inviate a colposcopia (circa un terzo) o popolazione di screening, un altro (Taylor et al. 2006) su una popolazione ad alto rischio. L'unico RCT individuato era l'italiano NTCC, che considerava una popolazione invitata per effettuare uno screening (Ronco et al. 2007).

Non è stata osservata una differenza significativa di sensibilità per CIN2+.

■ Le stime metanalitiche di sensibilità relativa erano 1,05 (IC95% 0,95-1,16); 1,03 (IC95% 0,96-1,11) e 1,03 (IC95% 0,97-1,09) considerando positive le citologie HSIL+, LSIL+ e ASC-US+, rispettivamente.

■ Le stime di specificità relativa erano 0,99 (IC95% 0,98-1,01); 0,97 (IC95% 0,94-1,01) e 0,91 (IC95% 0,84-0,98) con cut-off citologico HSIL, LSIL e ASC-US rispettivamente.

■ Gli studi considerati mostravano eterogeneità riguardo alla sensibilità relativa con cut-off citologico ASC-US ($p=0,002$) e LSIL ($p=0,027$), ma non con cut-off citologico HSIL ($p=0,109$) e riguardo alla specificità per tutti i cut-off ($p=0,001$ con cut-off HSIL e $p<0,001$ sia con cut-off LSIL sia con cut-off ASC-US).

Il trial NTCC (Ronco et al. 2007), condotto in 9 centri di screening distribuiti su 6 Regioni, basato su 22.466 donne randomizzate individualmente alla citologia convenzionale e 22.708 alla citologia LBC, non evidenziava differenze di sensibilità.

■ Le stime di sensibilità relativa con *endpoint* istologico CIN2+ erano 1,17 (IC95% 0,87-1,56) e 1,03 (IC95% 0,74-1,43) con cut-off citologico ASC-US e LSIL. Con *endpoint* istologico CIN3+ le stime di sensibilità relative erano 0,84 (IC95% 0,56-1,25) e 0,72 (IC95% 0,46-1,13) con cut-off citologico ASC-US e LSIL, rispettivamente.

■ Lo stesso trial mostrava una riduzione significativa del valore predittivo positivo (VPP). Con *endpoint* istologico CIN2+ i VPP relativi erano 0,58 (IC95% 0,44-0,77) e 0,58 (IC95% 0,43-0,78) con cut-off citologico ASC-US e LSIL rispettivamente. Con *endpoint* istologico CIN3+ i VPP relativi erano 0,42 (IC95% 0,29-0,62) e 0,40 (IC95% 0,26-0,62) con cut-off citologico ASC-US e LSIL, rispettivamente.

I centri partecipanti avevano un'esperienza variabile di uso della citologia liquida. Non sono state peraltro osservate differenze significative tra centri con esperienza diversa, né in base all'intervallo dall'inizio dello studio. Inoltre, per verificare un possibile effetto dell'esperienza, un campione di vetrini (includente la quasi totalità dei vetrini delle donne che avevano avuto un CIN2+ diagnosticato e un ampio campione casuale delle rimanenti) è stato sottoposto a tre laboratori (di cui due stranieri) con vasta esperienza di utilizzo di LBC (Confortini et al. 2010). Non sono state evidenziate differenze significative di sensibilità. Gli esperti esterni avevano una specificità lievemente inferiore a quella originale con il cut-off ASC-US e lievemente superiore con il cut-off LSIL.

Sono stati individuati due RCT pubblicati successivamente. Nello studio NETHCON (Siebers et al. 2009) condotto in Olanda e *cluster-randomised*, 49.222 donne sono state randomizzate a LBC e 40.562 alla citologia convenzionale. Tutte si erano presentate per effettuare uno screening di popolazione. Le donne dei due bracci sono state seguite, in base ai risultati citologici, secondo le Linee guida olandesi. La *detection rate* relativa era 1,00 (IC95% 0,84-1,20) per CIN2+ e 1,05 (IC95% 0,86-1,29) per CIN3+. Non sono state evidenziate differenze significative di VPP.

In uno studio randomizzato condotto in Abruzzo (Maccallini et al. 2008), 4.336 donne sono state randomizzate alla LBC e 4.318 alla citologia tradizionale. I laboratori partecipanti non avevano precedente esperienza con LBC. Complessivamente, non sono state osservate differenze significative quanto a *detection rate* di CIN2+ (0,54% citologia convenzionale, 0,66% LBC, $p=0,28$) né per quanto riguarda il VPP (citologia convenzionale 12,2%, 17,1% LBC, $p=0,20$). La differenza tra VPP era significativa in un centro che era al primo round di screening in assoluto (19,2% citologia convenzionale, 37,3% LBC, $p<0,05$), mentre negli altri due centri, dove lo screening organizzato era già attivo prima dell'inizio del trial, il VPP era molto simile nei due bracci (7,3% citologia convenzionale, 8,4% LBC, $p=0,75$).

Tutti gli RCT hanno utilizzato ThinPrep® (Hologic Corp, Marlborough, Massachusetts, USA).

2.3.2

STUDI LONGITUDINALI

Non è stato individuato alcun RCT condotto su almeno due round.

2.3.3

PROPORZIONE DI CITOLOGIE INADEGUATE

La metanalisi di Davey et al. (2006) aveva incluso 48 *dataset* da 46 studi. La stima complessiva della differenza tra percentuale di inadeguati con LBC e con citologia convenzionale era -0,14% (IC95% -0,33%;+0,06%), con una forte eterogeneità tra studi ($p<0,0001$): le differenze variavano tra -10,80% e +8,91%. Non c'erano differenze significative per qualità e disegno dello studio; si rilevavano differenze statisticamente significative, ma piccole, tra marche diverse.

Considerando gli studi randomizzati, nello studio abruzzese (Maccallini et al. 2008) la proporzione di inadeguati era significativamente minore con LBC (1,3%; $p<0,001$) che con citologia convenzionale (4,3%). La differenza era particolarmente spiccata (0,7% LBC *vs.* 8,7% citologia convenzionale) nel centro dove il programma organizzato era appena iniziato e la proporzione di inadeguati molto alta. Nel trial NTCC, la percentuale di inadeguati era 2,59%

con LBC, contro 4,10% nel braccio con citologia convenzionale (rapporto 0,63; IC95% 0,57-0,70); peraltro la differenza era dovuta completamente alla riduzione degli inadeguati per infiammazione oscurante (0,44% con LBC *vs.* 2,15% con citologia convenzionale), mentre non si osservavano differenze nella percentuale di inadeguati per altri motivi (Ronco et al. 2007).

Anche nel NETHCON (Siebers et al. 2009) si osservava una differenza significativa tra bracci. La percentuale di inadeguati era 0,33% con LBC contro 1,11% con citologia convenzionale (rapporto 0,30; IC95% 0,25-0,36).

Quindi, sia l'entità della riduzione sia il valore assoluto con i due metodi erano molto diversi nei due studi. Inoltre, un tentativo di analisi *pooled* dei due RCT (Castle et al. 2010) rilevava che in NETHCON non c'era un trend significativo per età con la citologia convenzionale, mentre la percentuale di inadeguati aumentava significativamente con l'età con LBC. Nel trial NTCC, invece, c'era una riduzione significativa degli inadeguati con l'età per entrambi i metodi, sebbene con LBC essa fosse unicamente dovuta al gruppo di età 55-60 anni.

In conclusione, i dati mostrano una forte variabilità tra centri dell'effetto dell'adozione della citologia liquida sugli inadeguati. Va peraltro rilevato che anche con la citologia convenzionale la percentuale di strisci inadeguati varia in modo cospicuo tra Stati e tra centri entro Stati. In un confronto tra i dati di monitoraggio dei programmi organizzati europei, basati soprattutto sulla citologia convenzionale, la percentuale di inadeguati variava tra 0,2% in Slovenia e 0,8% in Olanda a 4,9% in Irlanda e 8% in Inghilterra (Ronco et al. 2009).

2.4

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

I dati disponibili suggeriscono uguale sensibilità trasversale della citologia liquida e convenzionale.

Lo studio randomizzato italiano NTCC (Ronco et al. 2007) ha mostrato una diminuzione di specificità che non è stata osservata né in quello olandese (Siebers et al. 2009) né in quello abruzzese (Maccallini et al. 2008). Inoltre, la metanalisi del 2008 (Arbyn et al. 2008) ha rilevato una significativa, benché minima, riduzione della specificità solo con cut-off citologico ASC-US, ma una notevole eterogeneità tra studi. Questi dati suggeriscono che l'effetto sia variabile e plausibilmente legato allo stile di refertazione locale.

I dati disponibili mostrano chiaramente che la citologia liquida permette una riduzione di preparati inadeguati, anche se tra studi variano fortemente la proporzione di inadeguati con ognuno dei metodi, l'entità di tale riduzione e i gruppi di età in cui si verifica. La valutazione di inadeguatezza pare altamente soggettiva e i criteri effettivi di valu-

tazione (a prescindere da quelli formalmente adottati) paiono più rilevanti del metodo di preparazione della citologia. Si ritiene che le stime derivate da NTCC, date le dimensioni e il numero di centri coinvolti, siano le più rappresentative della situazione italiana.

Nel complesso, i dati disponibili non consentono di concludere che l'efficacia dello screening con LBC né gli effetti in-

desiderati in termini di colposcopie inutili siano sostanzialmente diversi da quelli dello screening con citologia convenzionale. Peraltro nell'analisi sui costi, relativa alla situazione italiana, la valutazione dei costi degli accertamenti diagnostici è basata sui valori di *referral rate* a colposcopia osservati nello studio multicentrico italiano NTCC. La citologia liquida permette una riduzione dei richiami per inadeguato.

Capitolo 3

Valutazione economica

Economic assessment

3.1

INTRODUZIONE

Per quantificare l'impatto economico dell'utilizzo della citologia liquida nei programmi di screening, si è partiti dal conteggio dei costi complessivi legati allo svolgimento di tutte le fasi che concorrono all'esecuzione di un round di screening.

L'utilizzo di questa nuova tecnologia per gli esami di screening di primo livello comporta infatti ripercussioni di 5 tipi:

- costo maggiore della fase di prelievo, dovuto al costo del materiale di prelievo, rispetto al semplice materiale per il Pap test;
- minor numero di ripetizioni necessario, grazie alla riduzione della proporzione di preparati inadeguati;
- costo maggiore per la preparazione del vetrino, poiché l'allestimento avviene con un macchinario specifico che comporta un costo di locazione relativamente elevato;
- costo inferiore della fase di lettura, dovuto alla minore superficie da controllare e alla migliore disposizione delle cellule, prive di residui di sangue e muco;
- considerando i risultati dello studio NTCC (Ronco et al. 2007), costo superiore degli approfondimenti, dovuto a un maggior numero di donne inviate a colposcopia, a parità di lesioni di alto grado riscontrate e istologicamente confermate.

3.2

METODI

Sono stati utilizzati i costi relativi a ogni singola operazione necessaria per lo svolgimento dello screening, per poi applicarli in due diversi scenari rispondenti allo stesso protocollo: l'uno avente il Pap test tradizionale come strumento di analisi, l'altro con l'utilizzo della citologia liquida.

Sono stati in seguito confrontati i costi complessivi per ogni singola fase per poter stabilire, a parità di risultati, i benefici dell'uno e dell'altro metodo.

3.2.1

COSTO DELLE SINGOLE PRESTAZIONI

E' stato calcolato il costo unitario di ogni singola prestazione concorrente allo svolgimento di un programma completo di screening. Nello specifico è stato calcolato il costo di:

- prelievo tradizionale con impiego di Pap test e con utilizzo della citologia liquida;
- allestimento del vetrino;
- lettura del vetrino;
- colposcopia.

3.2.2

CALCOLO DEI COSTI COMPLESSIVI

Per ottenere il costo complessivo di un round di screening per donna aderente, è stato identificato un gruppo di 10.000 donne alle quali sono stati applicati i tassi di ripetizione e di invio a colposcopia riscontrati in un trial randomizzato condotto su 6 Regioni italiane (NTCC, Ronco et al. 2007) e i costi delle singole prestazioni.

I valori applicati sono riportati in tabella 3.1 nella colonna «riferimento».

Il numero di inviti necessario è stato ricavato tramite il tasso di adesione. Per ottenere il numero complessivo di prelievi necessari, è stato calcolato il numero medio di prelievi di primo livello per le donne aderenti. Tale volume corrisponde al numero di vetrini analizzati in laboratorio. Il numero di donne inviate a colposcopia si ottiene moltiplicando il *referral rate* per il numero di aderenti. Moltiplicando quest'ultimo per il numero medio di colposcopie effettuate per donna, si ottiene il numero complessivo di approfondimenti di secondo livello effettuati.

Il protocollo rimane invariato nei due scenari ed è quello illustrato nella figura 3.1.

Con l'utilizzo della citologia liquida è stata identificata una voce di costo aggiuntiva che corrisponde agli oneri per allestire il vetrino e il cui volume corrisponde naturalmente al numero di prelievi effettuati.

	RIFERIMENTO	MIN	MAX	
Adesione citologia convenzionale e liquida	40%	20%	80%	Il valore di riferimento è vicino alla media dei programmi organizzati italiani (39%) e quello osservato nel progetto pilota di Torino (41%). Il minimo è vicino al minimo osservato nella survey sullo screening 2009 (17,2% Puglia, Ronco et al. 2010). Il massimo si riferisce alla situazione ipotetica di un'adesione quasi completa.
Numero medio di citologie per donna sottoposta a screening	1,052	1,012	1,121	Tiene conto delle ripetizioni per inadeguato o altro. Il valore di riferimento corrisponde al numero medio di citologie per donna registrato nella survey nazionale. Il minimo e massimo corrispondono al 10° e 90° centile della distribuzione delle proporzioni di donne con indicazione a ripetere nella survey sull'attività di screening 2008 (Ronco et al. 2010).
Costo lettura vetrino (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 l'anno. 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 (cfr. par. 3.3.1.3, pp. e21-22).
Referral rate a colposcopia	3,8%	1,0%	4,4%	Il valore di riferimento corrisponde alla proporzione di citologie ASC-US+ osservata nel braccio convenzionale di NTCC fase 1 per le donne di 25-60 anni (Ronco et al. 2007). Il minimo e massimo corrispondono al 10° e 90° centile della distribuzione della proporzione di donne nella survey sull'attività di screening 2008 (Ronco et al. 2010).
Numero di 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 al reclutamento (media =1,3; Ronco et al. 2008) e durante il follow-up (media =1,1 dati non pubblicati).

Tabella 3.1. Parametri di riferimento della citologia convenzionale.

Table 3.1. Reference parameters for conventional cytology.

	RIFERIMENTO	MIN	MAX	
Adesione citologia convenzionale e liquida	40%	20%	80%	I valori sono gli stessi usati per la citologia convenzionale. Si presuppone che l'adesione all'invito di primo livello non cambi con l'utilizzo dell'una o dell'altra tecnologia, poiché le modalità di prelievo sono le medesime per la donna e i risultati sono anch'essi simili.
Numero medio di citologie per donna sottoposta a screening	1,037	1,011	1,085	I valori sono derivati da quelli della citologia convenzionale sottraendo la percentuale di inadeguati osservata in NTCC fase 1 nel braccio con citologia convenzionale e sommando quelli osservati nel braccio con LBC (Ronco et al. 2007). Il valore minimo è stato tuttavia adeguato alla soglia di 1,011 che rappresenta un limite inferiore dovuto alle caratteristiche delle donne e non alla bontà dello strumento di preparazione né alla capacità d'interpretazione dei lettori.
Costo del flaoncino (euro)	6,00	5,00	7,00	Il prezzo di riferimento corrisponde al prezzo medio applicato dalla Hologic Italia Srl. Il minimo e il massimo corrispondono rispettivamente a situazioni con maggiore o minore potere contrattuale degli acquirenti, legate ai volumi.
Costo dell'allestimento del vetrino (euro)	0,40	0,30	0,90	Il valore di riferimento corrisponde a un volume di 45.000 campioni processati con il T3000. Il minimo corrisponde all'utilizzo a pieno regime del T3000 (70.000 campioni). Il massimo corrisponde all'utilizzo del T3000 per 15.000 campioni (par. 3.3.1.2, pp. e19-21).
Costo lettura vetrino su strato sottile (euro)	9,77	7,30	13,13	I valori sono calcolati combinando 3 diversi volumi di attività e 3 valori di risparmio sui tempi di lettura, come illustrato al par. 3.3.1.3 (pp. e21-22). Il valore di riferimento corrisponde alla lettura annua di 7.500 vetrini per lettore, con un risparmio rispetto al Pap test tradizionale del 30% del tempo di lettura. Il minimo corrisponde a 8.400 vetrini letti, risparmiando il 50% del tempo. Il massimo corrisponde a 6.000 vetrini letti, risparmiando il 20% del tempo.
Referral rate a colposcopia	6,3%	1,7%	7,3%	Il valore di riferimento corrisponde alla proporzione di citologie ASC-US+ osservata nel braccio con citologia liquida di NTCC per le donne di 25-60 anni (Ronco et al. 2007). Il minimo e massimo sono derivati da quelli della citologia convenzionale applicando lo stesso rapporto.
N° di colposcopie FU convenzionale	2,2	1,3	2,5	I valori sono gli stessi usati per la citologia convenzionale. Non si attende che questo parametro vari con il metodo di preparazione dei vetrini.

Tabella 3.2. Parametri di riferimento della citologia liquida.

Table 3.2. Reference parameters for liquid-based cytology.

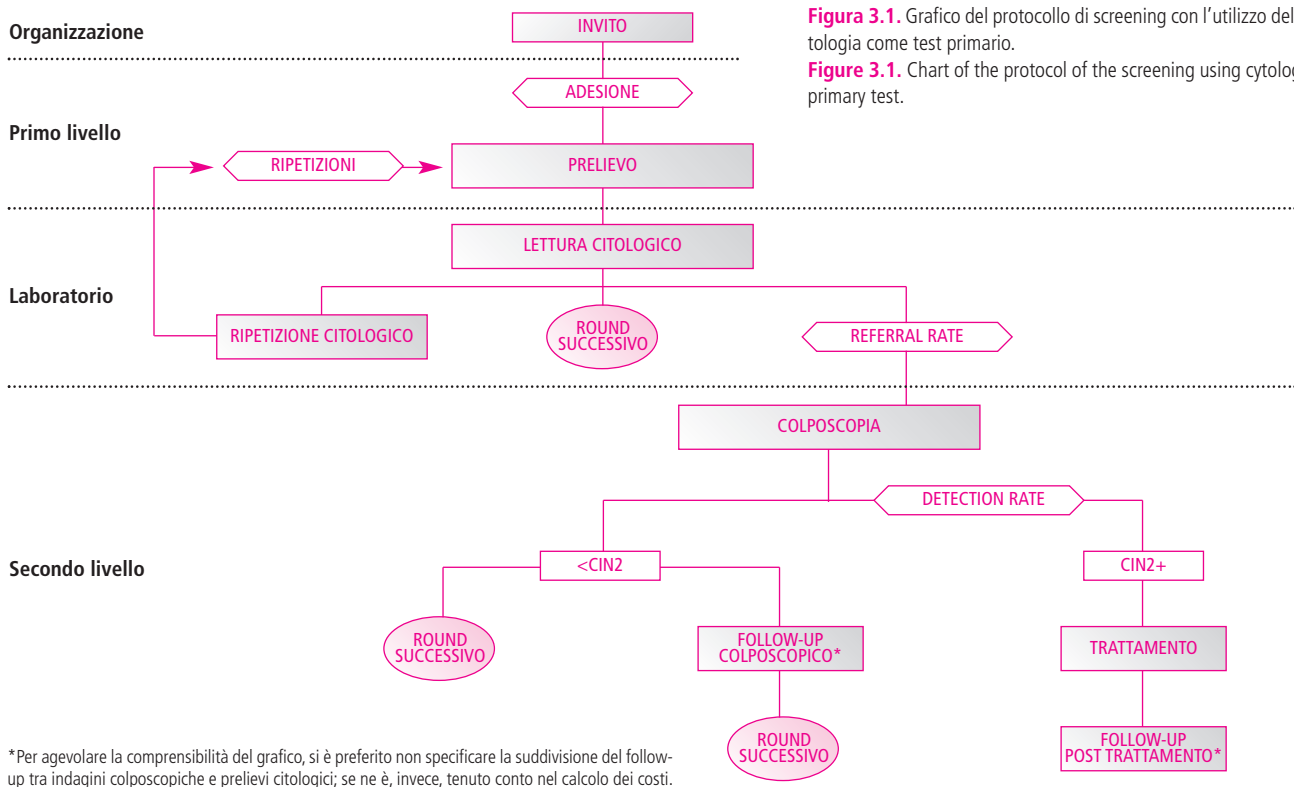


Figura 3.1. Grafico del protocollo di screening con l'utilizzo della citologia come test primario.

Figure 3.1. Chart of the protocol of the screening using cytology as primary test.

*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.

3.2.3 ANALISI DI SENSIBILITÀ

Ai parametri di riferimento utilizzati per la costruzione dei due scenari sono stati applicati valori di minimo e di massimo per poter individuare configurazioni limite.

Sono stati inoltre costruiti due scenari ipotetici:

- nel primo sono stati massimizzati gli effetti positivi della citologia liquida, in modo da poterla confrontare con il valore di riferimento della citologia convenzionale;
- nel secondo si è ipotizzata una situazione particolarmente svantaggiosa della citologia convenzionale per poterla confrontare con il valore di riferimento della citologia liquida. Così facendo è possibile evidenziare quali condizioni possano rendere possibile un'inversione di convenienza tra le due tecnologie.

3.2.4 COSTO PER LIVELLO DI ATTIVITÀ

E' stata calcolata la differenza dei costi per ogni livello di attività con l'utilizzo delle due diverse tecnologie, al fine di individuare eventuali convenienze in riadattamenti organizzativi.

3.3 RISULTATI

3.3.1 COSTO DELLE SINGOLE PRESTAZIONI

Il percorso di screening comincia con il primo invito rivolto alle donne a sottoporsi a un prelievo di primo livello in consultorio. Questo invito ha un costo considerevole in termini di organizzazione, il cui impatto sul costo globale del programma non è trascurabile. Ai fini di questo documento è tuttavia indifferente l'utilizzo di uno specifico valore, dal momento che non sono riscontrabili differenze nell'adesione delle donne con l'utilizzo dell'una o dell'altra tecnologia.

Il dato relativo al costo dell'invito è quindi stato incluso solo per ragioni di completezza descrittiva e per una migliore confrontabilità con altri documenti già redatti. Si è usato il costo stimato per il Rapporto HTA *Ricerca del DNA di papillomavirus umano (HPV) come test primario per lo screening dei precursori del cancro del collo uterino* (Epidemiol Prev 2012;36(3-4) Suppl 1:e1-72).

3.3.1.1 COSTO DEL PRELIEVO

Per la città di Torino, il costo del prelievo è stato calcolato in consultori disseminati sul territorio della città di Torino,

con un'affluenza media di circa 5.000 donne l'anno. I dati riscontrati sono riassunti nella tabella 3.3.

Il prelievo con citologia liquida segue le stesse modalità di quello tradizionale, ma ha una notevole differenza in termini di costo per via del flaconcino contenente il liquido di trasporto. Si è scelto di prendere in considerazione la tecnologia fornita dalla ditta Hologic Italia Srl, produttrice del ThinPrep®. Come costo di riferimento, si è scelto di considerare 6 euro, che corrisponde al prezzo medio (IVA inclusa) applicato dalla ditta menzionata.

Nella città di Torino il costo unitario per test è stato di 6,72 euro, comprensivo dei reagenti e dei filtri necessari per allestire il vetrino dalla sospensione liquida. In virtù di queste condizioni di vendita applicate dal produttore, sarebbe più corretto scorporare le due componenti e imputare una quota del costo del barattolino al laboratorio, ma una distinzione simile risulterebbe fuorviante. Si è deciso tuttavia di fissare una soglia massima di 7 euro, tale da comprendere il valore applicato a Torino.

Come valore minimo è ipotizzabile un costo di 5 euro, che si potrebbe raggiungere con maggiori volumi di acquisto. Il costo del materiale di consumo è stato leggermente ridotto nel prelievo con ThinPrep® che non prevede l'uso di fissatori, ma è comunque necessario considerare il costo di materiali consumabili, quali spatole, *cytobrush*, speculum, guanti, carta da lettino, cotone eccetera.

3.3.1.2

COSTO DELLA PREPARAZIONE DEL VETRINO

Citologia convenzionale

L'allestimento del vetrino convenzionale comincia subito dopo il prelievo, quando l'ostetrica striscia le cellule sul vetro e le fissa.

Una volta arrivato in laboratorio, il vetrino deve essere colorato tramite particolari reagenti in modo da evidenziare la morfologia dei diversi tipi di cellule.

Nel Centro unificato di screening di Torino, i vetrini vengono colorati attraverso un macchinario altamente automatizzato che consentirebbe la preparazione di circa 500 campioni al giorno. Il tempo teorico di colorazione sarebbe quindi inferiore a un minuto se come orario di attivazione giornaliera si considerasse quello di un dipendente (7,2 ore al giorno). Di fatto, esiste invece un addetto alla colorazione, che prende in carico circa 42.000 vetrini in un anno, corrispondenti a un tempo unitario di circa 2,5 minuti a vetrino. La preparazione si conclude con il montaggio del vetrino tramite un macchinario che richiede mediamente 0,25 minuti per pezzo. Dato che il metodo è identico a quello utilizzato per la citologia liquida, i dettagli in merito sono forniti nel paragrafo seguente.

PRELIEVO	PAP TEST CONVENZIONALE	CITOLOGIA LIQUIDA
Personale	5,15	5,15
Materiale di consumo	0,41	0,35
Vial		6,00
Trasporto	0,38	0,38
Costi fissi	0,90	0,90
Totale	6,84	12,78

Tabella 3.3. Costo unitario (in euro) del prelievo citologico con Pap test convenzionale e citologia liquida.

Table 3.3. Unit cost (in euro) of the cytological sample with conventional Pat test and LBC.

	T2000	T3000
Numero campioni	1	80
Tempo (minuti)	2,4	120
Tempo unitario (minuti)	2,4	1,5
Canone annuo in euro, (IVA inclusa)	2.400,00	12.000,00

Tabella 3.4. Operatività degli strumenti per l'allestimento di vetrini su strato sottile ThinPrep.

Table 3.4. Efficiency of the tools to set up slides with a ThinPrep thin layer.

Citologia liquida

La preparazione di un vetrino, partendo dalla sospensione di cellule in un particolare liquido di conservazione, attraverso tre fasi: allestimento, colorazione e montaggio.

Per l'allestimento di un vetrino a partire dal ThinPrep® sono comunemente utilizzati due macchinari della Hologic Italia Srl con diversi livelli di automazione: il T2000 e il T3000, il cui livello di operatività e relativi costi di noleggio sono riportati in tabella 3.4.

Il costo dell'allestimento è dato da:

- A** costo della strumentazione, che si ottiene suddividendo il canone annuale della strumentazione per i campioni effettivamente processati;
- B** costo del personale necessario per compiere questa operazione, che può essere calcolato seguendo due metodi che sottendono ipotesi organizzative non trascurabili:
 - calcolo del tempo teorico di lavoro, moltiplicato per il costo orario di un tecnico di laboratorio biomedico;
 - suddivisione del costo annuale di un tecnico di laboratorio biomedico per il numero di campioni presi in carico nello stesso periodo.

Il primo metodo presuppone che esista un'unità di personale addestrato a compiere tale incarico che possa essere destinato anche ad altre attività. Questo è normalmente possibile in un comune laboratorio di anatomia patologica. Per il calcolo del tempo teorico di lavoro si è considerato:

- per il T2000, il tempo impiegato dalla macchina per processare un campione, perché questa ne prende in carico uno per volta, in un tempo troppo breve affinché il personale ad-

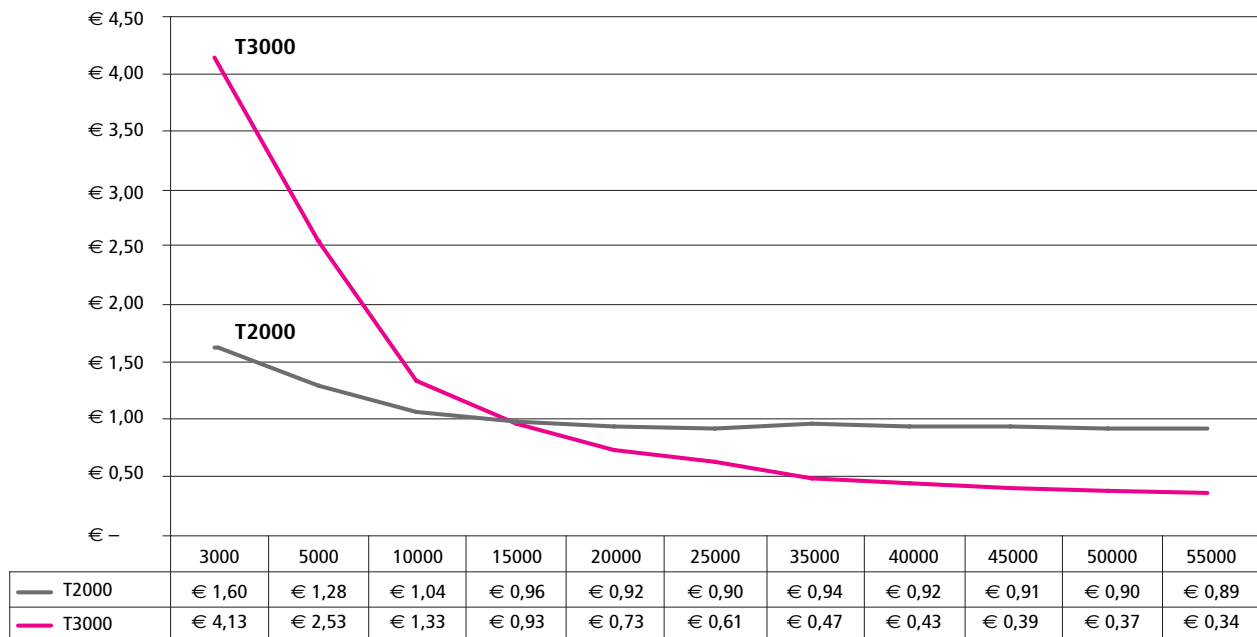


Figura 3.2. Costi (in euro) di allestimento del vetrino su strato sottile con l'utilizzo di T2000 e T3000, per volume di attività. Ipotesi di personale "trasferibile".

Figure 3.2. Costs (in euro) to set up the slides with a thin layer using T2000 and T3000, by volume of activity. Ipotesis on "transferable" staff.

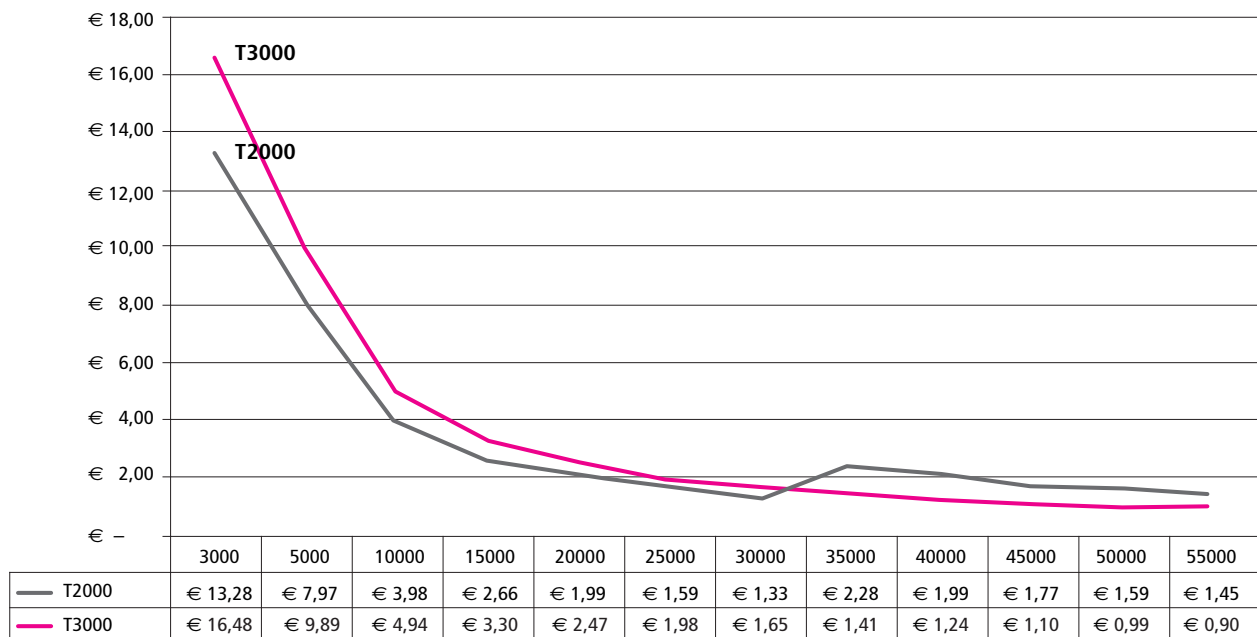


Figura 3.3. Costi (in euro) di allestimento del vetrino su strato sottile con l'utilizzo di T2000 e T3000, per volume di attività. Ipotesi di personale "dedicato".

Figure 3.3. Costs (in euro) to set up the slides with a thin layer using T2000 and T3000, by volume of activity. Ipotesis on "dedicated" staff.

detto possa sovrapporre altre attività che esulino dalla parte amministrativa legata all'allestimento (per esempio controllo dati);

■ per il T3000, 30 minuti per serie di 80 campioni (poco più di 20 secondi a campione), necessari per caricare e scaricare lo strumento, con relativi controlli e registrazioni.

La seconda ipotesi (costo annuale del tecnico suddiviso per il numero di campioni) è invece quella riscontrabile in un laboratorio dedicato esclusivamente all'analisi citologica di campioni cervicali. In questo caso, è necessaria la presenza di un'unità di personale indipendentemente dal volume di attività del laboratorio. Appare evidente che l'ottimizzazione organizzativa comporti comunque dei costi dai quali non si può prescindere, dal momento che il personale pubblico è una risorsa produttiva non facilmente dismissibile né sostituibile con un macchinario teoricamente più efficiente. Le figure 3.2 e 3.3 riportano l'andamento dei costi di allestimento nei due casi menzionati con i due strumenti disponibili. In entrambi i casi, si evince la convenienza del T2000 per bassi volumi di attività. L'altro macchinario diventa conveniente a partire da circa 14.000 campioni nel caso di personale "trasferibile", o al di sopra di 34.500 campioni nel caso di personale "dedicato", poiché oltre quella soglia sarebbe necessario assumere un altro tecnico.

Per stabilire un costo unitario mediamente accettabile si è deciso di assumere l'ipotesi di personale "trasferibile" (l'allestimento potrebbe essere fatto direttamente dal *cytoscreeener*), con un volume di attività di 45.000 campioni l'anno e con l'impiego dello strumento T3000. In una simile configurazione, si impiegherebbe un'unità di personale per circa il 20% del tempo lavorativo. Il costo unitario di riferimento è quindi di 0,40 euro.

Come valore minimo si può considerare una configurazione con un volume di attività maggiore, pari a 70.000 campioni l'anno, che corrisponde al pieno utilizzo del T3000, per un costo di 0,30 euro. Il personale rimane "trasferibile", con un impiego di tempo del 25%.

Seguendo lo stesso principio, come valore massimo bisognerebbe considerare un volume di attività minore che, rispettando le Linee guida (Ministero della salute 2006), non può essere al di sotto di 15.000 citologici per laboratorio. Con l'utilizzo del T3000 il costo unitario sarebbe di circa 0,90 euro. Mantenendo l'ipotesi di personale "trasferibile" anche in questo caso, si noti come non ci sia convenienza a optare per un allestimento con T2000.

Per la colorazione, il laboratorio intervistato utilizza un macchinario semiautomatico che colora 30 vetrini con il metodo Papanicolaou in circa 75 minuti, che corrisponde a un tempo unitario di 2,5 minuti a campione, tuttavia abbattibili con l'utilizzo di uno strumento diverso. **Per il montaggio** viene usato un macchinario che permette di montare 20 vetrini in circa 5 minuti, per un tempo unitario di 0,25 minuti a vetrino.

Va considerato che le fasi di colorazione e montaggio sono comuni alle due tipologie di Pap test, sebbene di fatto siano riscontrabili differenze di costo legate ai diversi volumi di attività dei laboratori intervistati e alle strumentazioni in uso. Per i fini di questo documento, sarebbe tuttavia errato conteggiare dei costi diversi e si è deciso di imputare alle fasi di colorazione e montaggio la stessa cifra, pari al costo di un'unità di personale a tempo pieno che prende in carico circa 42.000 vetrini l'anno, più il costo di ammortamento di una stazione di colorazione robotizzata, come riscontrabile nelle tabelle 3.5 e 3.6.

3.3.1.3

COSTO DELLA LETTURA

Citologia convenzionale

In Italia esistono diverse configurazioni di laboratori, riconducibili a due modelli principali:

- uno prevede l'impiego di personale tecnico per la lettura e personale medico/biologo per la supervisione;
- l'altro impiega personale laureato medico/biologo per la lettura, in assenza di supervisione, ma con sessioni di *peer-review*.

E' stato preso in considerazione il primo modello (tecnici+supervisore), considerato più costo-eficace. In particolare, ci si è concentrati sull'attività svolta dal Centro unificato di lettura di Torino, dove vengono analizzati tutti i campioni citologici prelevati nella città con il metodo tradizionale, senza l'ausilio di sistemi automatizzati per l'individuazione dei campi cellulari più significativi.

In questa sede vengono impiegati:

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

La configurazione del laboratorio di Torino è stata raggiunta tramite la riorganizzazione del personale addetto alla lettura in un centro unificato.

I campioni analizzati nel 2009 sono stati circa 42.200, superando il carico indicato a livello nazionale come efficiente, dal momento che le Linee guida (Ministero della salute 2006) raccomandano un volume di lavoro per lettore di 7.500 vetrini l'anno, considerando un laboratorio con almeno 15.000 citologici letti all'anno.

Nella tabella 3.5 sono riportati i costi per striscio citologico letto nell'esperienza torinese (8.400 vetrini l'anno per lettore), nello scenario raccomandato (7.500 vetrini) e nell'ipotesi plausibile di 6.000 vetrini l'anno per ciascun lettore.

Nello scenario raccomandato, il tempo medio di lavoro per vetrino corrisponde a circa 10 minuti forfettari che, oltre al

	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 di qualità)	1,45	1,63	2,03
Materiale di consumo	0,30	0,30	0,30
Macchinari	0,77	0,87	1,08
Arredi	0,09	0,11	0,13
Costi fissi (euro)	1,15	1,29	1,61
Totale	10,83	12,15	15,12

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

Table 3.5. Costs (in euro) of the conventional cytology screening.

	RISPARMIO TEMPO DI LETTURA		
	50%	30%	20%
Personale (lettura)	3,98	5,57	6,37
Personale (preparazione, amministrazione, controllo di qualità)	1,63	1,63	1,63
Materiale di consumo	0,30	0,30	0,30
Macchinari	0,87	0,87	0,87
Arredi	0,11	0,11	0,11
Costi fissi (euro)	1,29	1,29	1,29
Totale	8,17	9,77	10,56

Tabella 3.6. Costo (in euro) della lettura della citologia liquida con ThinPrep® (7.500 vetrini l'anno per lettore).

Table 3.6. Cost (in euro) of the liquid-based cytology screening with ThinPrep® (7,500 slides every year per citoscreener)

CARICO DI LAVORO ANNUO PER LETTORE	RISPARMIO TEMPO DI LETTURA		
	50%	30%	20%
8.400 vetrini	7,30	8,71	9,42
7.500 vetrini	8,17	9,77	10,56
6.000 vetrini	10,14	12,13	13,13

Tabella 3.7. Costo (in euro) della lettura del ThinPrep® in base al carico di lavoro.

Table 3.7. Cost (in euro) of the ThinPrep® screening by workload.

posizionamento sul microscopio e all'interpretazione dei campi, comprendono lo studio dell'anamnesi, l'inserimento dei dati, la supervisione, le sessioni di revisione collettiva e ogni altra attività di *quality assurance*.

E' importante sottolineare che tali livelli di costo sono plausibili unicamente in un laboratorio con un elevato carico di lavoro, dove le spese strutturali possono essere facilmente ammortizzate e non ci sono unità di personale sottoutilizzate 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 l'anno, ma che devono impiegare almeno due unità per garantire il controllo di qualità), in ragione delle sopraccitate raccomandazioni del Ministero.

Citologia liquida

Non è stato effettuato un cronometraggio puntuale sui tempi di lettura. Si è fatto riferimento alla letteratura già esistente e all'esperienza di citologi esperti (intervistati ad hoc) per stabilire i tempi risparmiati con l'utilizzo della citologia su strato sottile. Il tempo di lettura del vetrino tradizionale preso in considerazione come punto di partenza è relativo a un volume di attività consistente, pari a 7.500 vetrini l'anno letti da ciascun tecnico in un laboratorio a elevata efficienza, come riportato nella tabella 3.5.

Sono stati ipotizzati tre scenari aventi un risparmio sul tempo di lettura del 50%, del 30% e del 20% rispettivamente. La soglia inferiore del 20% include i minori risparmi riscontrati in letteratura (Payne et al. 2000); quella massima del 50% tiene conto della minore superficie da analizzare e dell'assenza di sangue e muco nei campioni (tabella 3.6).

Come già riportato, i costi per la colorazione e il montaggio non sono stati modificati rispetto a quelli relativi a uno striscio convenzionale, poiché le procedure sono le medesime. Se si considerano i diversi volumi di attività riportati nella tabella 3.5 e si applicano le percentuali di tempo risparmiato già individuate, si ottengono i valori di massimo e di minimo per la lettura di un vetrino su strato sottile (tabella 3.7). Si può prendere come scenario di riferimento quello avente un costo di 9,77 euro per vetrino letto.

3.3.1.4

COSTO DELLA COLPOSCOPIA

Il protocollo da seguire in colposcopia rimarrebbe lo stesso a prescindere dal test di primo livello utilizzato. Il costo unitario è stato fissato a 95 euro sulla base delle stime effettuate per il rapporto HTA per l'utilizzo del test HPV come test di screening primario (*Epidemiol Prev* 2012;36(3-4) Suppl 1:e1-72) ed è comprensivo dei costi per le biopsie e gli esami istologici (presenti in circa il 42% degli esami).

3.3.2

COSTO DELLO SCREENING CON UTILIZZO DEL PAP TEST CONVENZIONALE

Con l'applicazione dei valori di riferimento riportati nella tabella 3.1, è stato ottenuto uno scenario riportato nella tabella 3.8 e nella figura 3.4. Ne deriva un costo per donna aderente di 35,43 euro, che comprende il follow-up, ma non i trattamenti delle lesioni individuate.

3.3.3

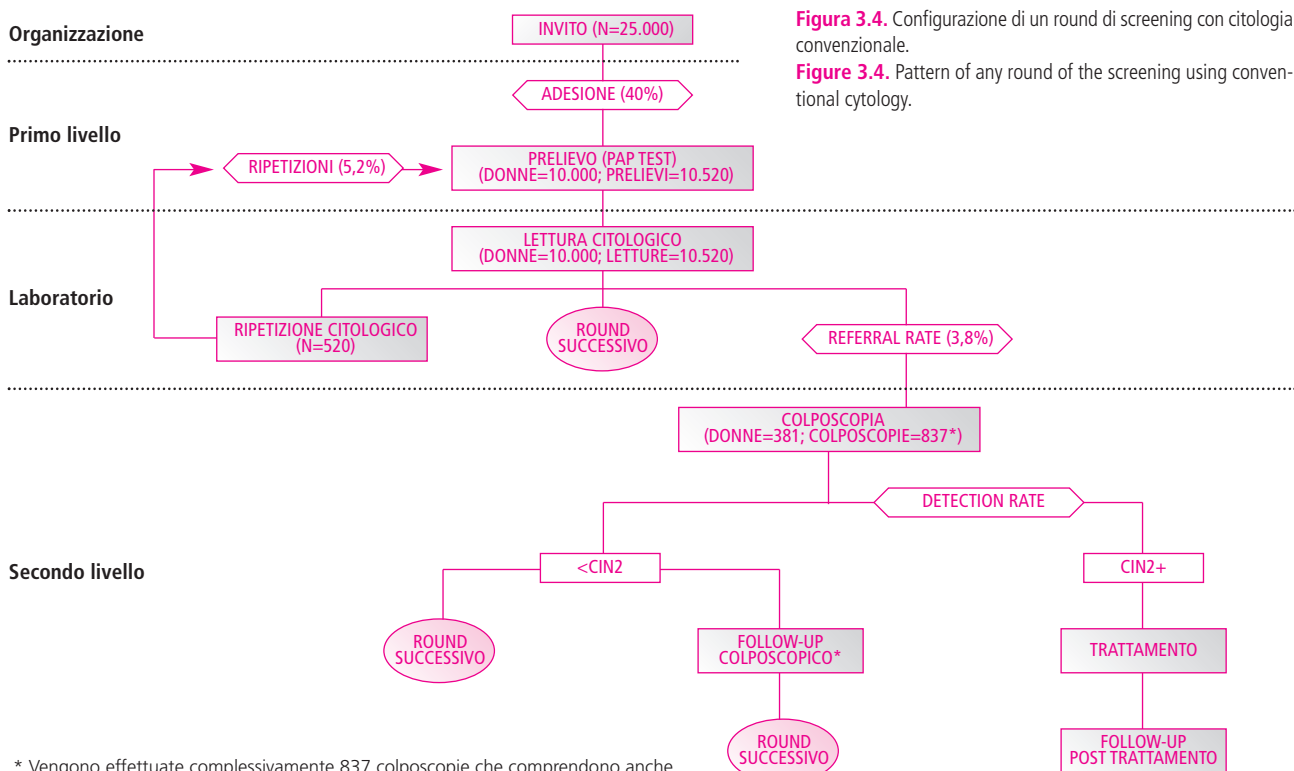
COSTO DELLO SCREENING CON UTILIZZO DELLA CITOLOGIA LIQUIDA

Con l'applicazione dei valori di riferimento riportati nella tabella 3.2 è stato ottenuto un costo per donna aderente di 44,50 euro, che include il costo del follow-up, ma non quello del trattamento delle lesioni (tabella 3.9).

	PARAMETRO		N.	COSTO UNITARIO	COSTO TOTALE
Invito			25.000	3,00	75.000,00
Aderenti	adesione	40,0%	10.000		
Prelievo (con ripetizioni)		1,052	10.520	6,84	71.956,80
Lettura citologico			10.520	12,15	127.818,00
Donne inviate a colposcopia	RR	3,8%	381		
Totale colposcopie (immediate e FU)		2,2	837	95,00	79.540,19
Costo totale (euro)				35,43	354.314,99

Tabella 3.8. Costo (in euro) di un round di screening con il Pap test convenzionale.

Table 3.8. Cost (in euro) of any round of the screening using conventional Pap test.



* Vengono effettuate complessivamente 837 colposcopie che comprendono anche quelle di follow-up.

3.3.4 ANALISI DI SENSIBILITÀ

Dall'analisi di sensibilità (tabella 3.10) emerge che tutti gli scenari ottenuti con i valori di minimo delle variabili della citologia liquida, a esclusione di quello avente come variabile il referral rate, hanno costi superiori rispetto al valore di riferimento della citologia convenzionale (39,10-44,39 euro contro 35,43 euro). Se si considera la LBC avente il referral rate minimo (1,7%) si ottiene un costo di 34,85 euro, inferiore rispetto al valore di riferimento del Pap test convenzionale, per il quale però si è considerato un referral rate di 3,8%. Stando ai risultati dei trial italiani (Ronco et al. 2007, Maccallini et al. 2008), questa combinazione sembra poco plausibile. Allo stesso modo, tutti i valori della colonna «massimo» della citologia convenzionale (36,52- 42,93 euro) sono in-

feriori rispetto al costo di riferimento della citologia liquida. Con la combinazione di tutte le variabili massimizzanti del costo della citologia tradizionale si ottiene un costo massimo che comunque non raggiunge il valore di riferimento della citologia liquida (43,00 euro contro 44,50 euro).

Per completare la gamma delle possibilità, si è provato a considerare una configurazione ottimale, ma realistica, con l'utilizzo della citologia liquida, che rispecchi, ove possibile e sensato, le stesse condizioni dello scenario con citologia convenzionale, come riportato in tabella 3.11.

In particolare:

- sono stati mantenuti fissi i volumi di attività: adesione per entrambi al 40%; volume di lettura di 7.500 vetrini per lettore; 2,2 colposcopie per donna, incluso il follow-up;
- sono stati massimizzati i punti di forza dell'LBC: tasso di

Tabella 3.9. Costo (in euro) di un round di screening con la citologia liquida (ThinPrep®).

Table 3.9. Cost (in euro) of any round of the screening using LBC (ThinPrep®).

	PARAMETRO		N.	COSTO UNITARIO	COSTO TOTALE
Invito			25.000	3,00	75.000,00
Aderenti	adesione	40,0%	10.000		
Prelievo ThinPrep® (con ripetizioni)		1,037	10.370	12,78	132.528,60
Allestimento ThinPrep®			10.370	0,40	4.148,00
Lettura ThinPrep®			10.370	9,77	101.314,90
Donne inviate in colposcopia	RR	6,3%	631		
Totale colposcopie (immediate e FU)		2,2	1.389	95,00	131.982,56
Costo totale (euro)				44,50	444.974,06

Organizzazione

Primo livello

Laboratorio

Secondo livello

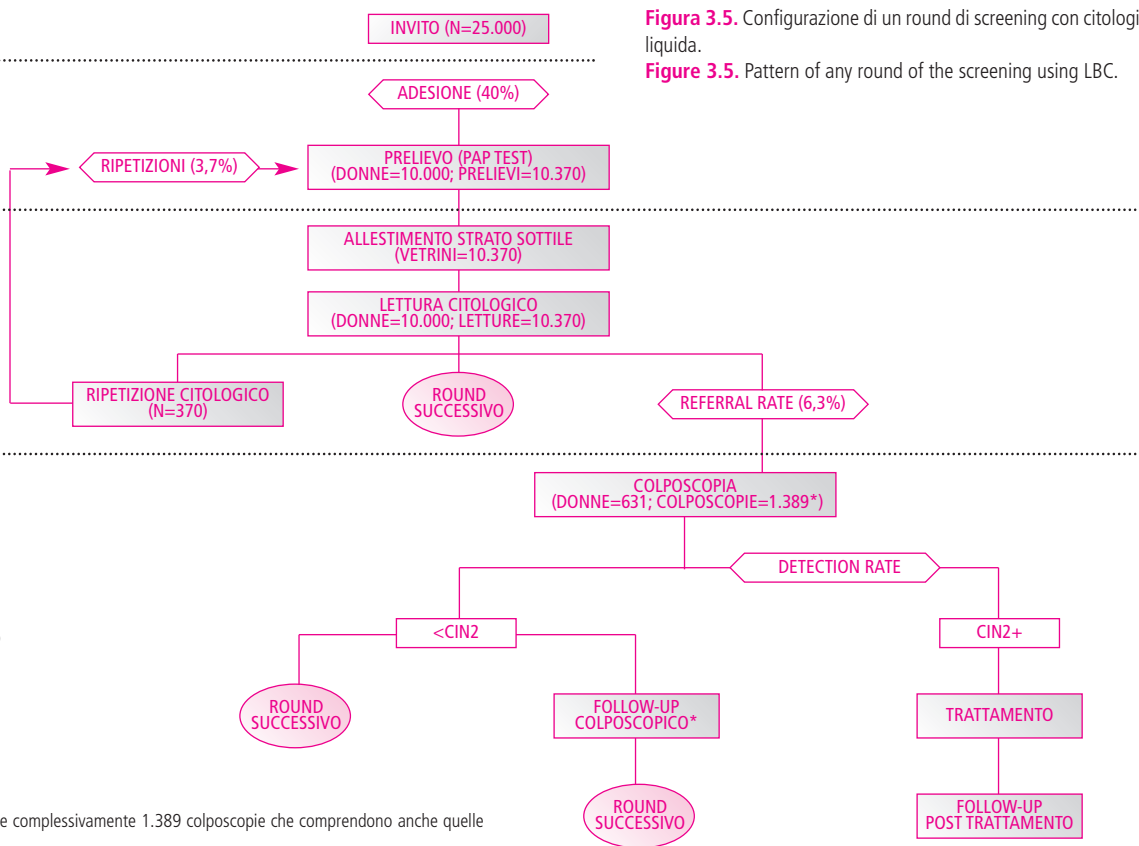


Figura 3.5. Configurazione di un round di screening con citologia liquida.
Figure 3.5. Pattern of any round of the screening using LBC.

* Vengono effettuate complessivamente 1.389 colposcopie che comprendono anche quelle di follow-up.

ripetizioni al minimo e risparmio dei tempi di lettura al massimo (50%);

- sono stati considerati i costi fissi minimi: flaconcino acquistato a 5 euro e allestimento a 0,30 euro;
- si è trascurato il possibile punto di debolezza legato al maggior invito a colposcopia, ponendo il *referral rate* pari al valore riscontrato con la citologia convenzionale.

Queste condizioni porterebbero a un costo per round di 35,93 euro, che, seppur di poco, è più elevato rispetto a quello della citologia convenzionale (35,43 euro).

Seguendo lo stesso schema, si è provato a configurare uno scenario molto svantaggioso per la citologia convenzionale e lo si è paragonato con il valore di riferimento

della citologia liquida (tabella 3.12). In particolare:

- sono stati mantenuti fissi i volumi di attività: adesione per entrambi al 40%; volume di lettura di 7.500 vetrini per lettore; 2,2 colposcopie per donna, incluso il follow-up;
- sono stati massimizzati i punti di debolezza della citologia convenzionale: valore massimo per le ripetizioni (12,1%);
- si è trascurato il possibile punto di forza legato al minor invito a colposcopia, impostando il *referral rate* al valore massimo, ma che comunque non supera il valore di riferimento impostato per la citologia liquida.

Così facendo, si ottiene uno scenario pessimistico per la citologia convenzionale, il cui costo per round (37,98 euro) sarebbe comunque inferiore rispetto allo scenario di riferimento

PARAMETRO VARIABILE	CONVENZIONALE RIFERIMENTO 35,43		LIQUIDA RIFERIMENTO 44,50	
	Costo min	Costo max	Costo min	Costo max
Adesione	31,68	42,93	40,75	52,00
Numero medio di citologie per donna sottoposta a screening	34,67	36,74	43,90	45,60
Costo <i>vial</i> ThinPrep® (euro)			43,46	45,53
Costo allestimento su strato sottile (euro)			44,39	45,02
Costo lettura vetrino (euro)	34,22	38,96	41,94	47,98
<i>Referral rate</i> a colposcopia	29,57	36,67	34,85	46,56
Numero di colposcopie FU convenzionale	32,18	36,52	39,10	46,30
Scenario limite (adesione 40%)	26,79	42,99	29,19	55,01
Scenario ipotetico		37,98	35,93	

Tabella 3.10. Costi (in euro) minimi e massimi di un round di screening.

Table 3.10. Minimum and maximum costs (in euro) of any round of screening.

VALORE IPOTETICO		
Adesione citologia convenzionale e liquida	40%	corrispondente al valore di riferimento per la citologia sia convenzionale sia liquida.
Numero medio di citologie per donna sottoposta a screening con l'LBC	1,011	corrispondente al valore minimo ipotizzato per l'LBC.
Costo del flaconcino ThinPrep® (euro)	5,00	corrispondente al valore minimo ipotizzato per l'LBC.
Costo dell'allestimento del vetrino su strato sottile (euro)	0,30	corrispondente al valore minimo ipotizzato per l'LBC.
Costo lettura vetrino su strato sottile (euro)	8,17	corrispondente a una lettura di 7.500 campioni per lettore (come per il convenzionale) con un risparmio massimo del tempo di lettura (50%).
<i>Referral rate</i> a colposcopia	3,8%	corrispondente al <i>referral rate</i> della citologia convenzionale.
Numero di colposcopie FU convenzionale	2,2	corrispondente al valore di riferimento per la citologia sia convenzionale sia liquida.

Tabella 3.11. Parametri assunti nello scenario ipotetico ottimale con l'utilizzo della citologia liquida.

Table 3.11. Parameters determined in the hypothetical optimal scenario using LBC.

VALORE IPOTETICO		
Adesione citologia convenzionale e liquida	40%	corrispondente al valore di riferimento per la citologia sia convenzionale sia liquida.
Numero medio di citologie per donna sottoposta a screening convenzionalmente	1,121	corrispondente al valore massimo ipotizzato per la citologia convenzionale.
Costo lettura vetrino (euro)	12,15	corrispondente al valore di riferimento per la citologia convenzionale, con una lettura di 7.500 campioni per lettore (come per l'LBC).
<i>Referral rate</i> a colposcopia	4,4%	corrispondente al <i>referral rate</i> massimo della citologia convenzionale.
Numero di colposcopie FU convenzionale	2,2	corrispondente al valore di riferimento per la citologia sia convenzionale sia liquida.

Tabella 3.12. Parametri assunti nello scenario ipotetico pessimistico con la citologia convenzionale.

Table 3.12. Parameters determined in the hypothetical scenario using conventional cytology.

della citologia liquida. Il paragone tra i due scenari ipotetici sarebbe azzardato, perché presuppongono *referral rate* incongruenti tra loro: non è infatti plausibile che il valore riscontrabile con la citologia liquida sia marcatamente inferiore al caso convenzionale. Il ThinPrep® potrebbe diventare conveniente rispetto allo scenario di riferimento per la citologia convenzionale solo assumendo che le condizioni ottimali illustrate nella tabella 3.11 siano raggiunte. Ciò richiederebbe un forte miglioramento nell'interpretazione dei preparati e dei relativi tempi di lettura e una consistente riduzione dei prezzi dei flaconcini, fino a una soglia di 4 euro ciascuno, comprendente il costo dei reagenti e la fornitura in comodato d'uso del macchinario per l'allestimento T3000.

	CONVENZIONALE		LIQUIDA	
	Valore	Percentuale	Valore	Percentuale
Organizzazione	7,50	21,17%	7,50	16,85%
Prelievo	7,20	20,31%	13,25	29,78%
Laboratorio	12,78	36,07%	10,55	23,70%
Colposcopia	7,95	22,45%	13,20	29,66%
Totale	35,43		44,50	

Tabella 3.13. Suddivisione dei costi (in euro) tra le unità coinvolte nello screening (valori per donna aderente e percentuali).

Table 3.13. Partition of the costs (in euro) among the units involved in the screening programme (values by complying woman and percentage).

3.3.5

CONFRONTO PER LIVELLO

La ripartizione dei costi per livello fa emergere che:

- viene modificata la suddivisione dei costi tra livelli;
- non cambia il costo assoluto per l'organizzazione;
- c'è un risparmio di lavoro del laboratorio, a fronte di considerevoli costi aggiuntivi per il materiale (attribuito per competenza alle unità che effettuano il prelievo) ed eventuali maggiori carichi di lavoro per la colposcopia.

3.4

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

I costi indicati per entrambi i sistemi sono riferiti a configurazioni che impiegano per la lettura personale di formazione tecnica (diploma universitario), avente quindi un costo orario contenuto. E' facile ipotizzare che, laddove il costo del personale sia più alto (per esempio modelli organizzativi aventi dirigenti medici o biologi deputati alla lettura), l'introduzione di tecnologie in grado di ridurre il tempo di lettura, come la LBC, possa comportare un aumento dei costi meno evidente. Anche sotto questa ipotesi, allo stato attuale non è tuttavia possibile affermare che il risparmio di costo del personale sia sufficiente a compensare i costi unitari del materiale. Anche il confronto tra gli scenari in cui il costo per la lettura del vetrino è massimo nella citologia convenzionale e minimo nella LBC mostra un incremento del costo per la citologia liquida (38,96 euro contro 41,94 euro).

I valori di riferimento assunti in questa analisi si basano su un maggiore tasso di invio a colposcopia per la citologia liquida rispetto a quella convenzionale, come osservato nel trial randomizzato NTCC (Ronco et al. 2007). Un minore invio a colposcopia con LBC è stato osservato nel trial condotto in Abruzzo (Maccallini et al. 2008). Anche sotto questa ipotesi, la presente analisi rivela un maggiore costo per la citologia liquida, seppure in misura ridotta (convenzionale 37,93 euro, LBC 39,87 euro). Tale dato concorda con i risultati della valutazione economica dello stesso studio abruzzese.

Queste considerazioni mostrano che le conclusioni generali dell'analisi economica sono robuste rispetto a variazioni moderate nelle ipotesi di fondo del modello.

In questo Rapporto è stata condotta un'analisi dettagliata sui costi del ThinPrep®, benché anche il metodo Surepath® risulti validato e utilizzato (vedi paragrafi 1.2.1.1. e 1.2.1.2, pp. e9-10). Per quest'ultimo non sono tuttavia disponibili dati esaustivi sui tempi e i costi delle singole operazioni e sulle attrezzature necessarie. Va considerato che, secondo quanto riportato dagli operatori, la fase di pre-processamento con Surepath® è molto lunga e complessa e richiede un tecnico dedicato, con conseguente innalzamento dei costi. Va inoltre segnalato che la minore superficie di lettura rispetto al ThinPrep® riduce plausibilmente i tempi di lettura, ma solo in modo limitato. Si può quindi presumere che, a parità di risultati diagnostici, le due tecnologie possano equivalersi sotto il profilo economico, salvo ulteriori approfondimenti. E' stato comunque incluso un ampio range di oscillazione sia per il costo della lettura (7,30-13,13 euro), sia per l'allestimento (0,30-0,90 euro); anche impostando al minimo questi valori, la citologia convenzionale risulta comunque più conveniente.

L'analisi condotta prende in considerazione condizioni di efficienza, la cui applicabilità va verificata nei contesti locali. Non si può tuttavia prescindere dalle caratteristiche del mercato del lavoro nazionale, in cui non sempre tecnologie che permettono di risparmiare tempo di lavoro consentono, di fatto, un risparmio in termini di costi di personale. Occorre pertanto affiancare all'analisi dei costi teorica un'accurata riflessione sulla struttura organizzativa dei laboratori coinvolti. In conclusione, alle condizioni attuali la citologia liquida risulta essere più costosa rispetto a quella convenzionale nell'ambito dei programmi di screening. I risparmi riscontrabili nei tempi di lettura e nel minor numero di ripetizioni per inadeguato tecnico non sono al momento sufficienti a compensare i maggiori costi legati al prezzo applicato dai produttori per i flaconcini e agli oneri derivanti da un eventuale aumento delle colposcopie necessarie a completare il percorso di screening.

Capitolo 4

Impatto organizzativo ed etico

Organisational and ethical issues

4.1

METODI

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. Il presente capitolo si basa su una disamina ragionata delle problematiche organizzative ed etiche che si attendono nella situazione italiana.

4.2

RISULTATI E DISCUSSIONE

4.2.1

PRELIEVO

Il prelievo è del tutto simile a quello che si effettua per la citologia convenzionale. L'unica differenza, che si ripercuote sull'esecuzione e sul trasporto, è il maggior volume dei flaconi rispetto ai vetrini. E' inoltre richiesto un training, anche minimo, per i prelevatori.

Un aspetto interessante dal punto di vista organizzativo è rappresentato dal fatto che il materiale prelevato e conservato nel mezzo di trasporto liquido può essere utilizzato per eseguire test molecolari. L'uso più comune è per test che cercano la presenza di papillomavirus umano (HPV). Le applicazioni possibili sono:

- il triage con HPV o con immunocitochimica delle donne con citologia ASC-US o LSIL in caso di screening primario con citologia;
- il triage citologico delle donne HPV positive nel caso di screening primario con HPV.

In entrambi i casi il mezzo di trasporto liquido permette di eseguire tutti e due i test sullo stesso prelievo, evitando così di richiamare le donne che necessitano di triage e quindi l'ovvio disturbo delle stesse, la plausibile perdita al follow-up e i costi relativi.

Va tuttavia tenuto presente che:

- il costo del materiale si applica a tutte le donne sottoposte a screening, ma il doppio test viene eseguito solo su una piccola minoranza (in Italia meno del 3% in caso di triage con HPV delle donne con citologia ASC-US e circa il 6-7% in caso di triage citologico delle donne HPV positive);

- con il test Hybrid Capture 2 (HC2, vedi paragrafo successivo) l'impiego di mezzi di trasporto per LBC richiede una fase di conversione prima di effettuare il test HPV. Se questa conversione viene eseguita manualmente, implica costi considerevoli di materiale e personale. Tuttavia, è stato recentemente introdotto uno strumento automatizzato, il QIA SYMPHONY (Qiagen), che effettua la purificazione completamente automatizzata degli acidi nucleici e prepara i campioni da analizzare a partire dal supporto liquido.

Occorre prestare particolare attenzione a questa fase che, se eseguita in maniera inadeguata, può dare origine a problemi di denaturazione del DNA nelle fasi successive che si riflettono sull'accuratezza del test HC2. In uno studio innestato entro il trial NTCC, la riproducibilità di HC2 tra centri è risultata minore con materiale in mezzo di trasporto per LBC (PreservCyt, $k=0,74$) rispetto al mezzo di trasporto dedicato (STM, $k=0,90$) (Carozzi et al. 2005). Non sono disponibili dati pubblicati relativi all'affidabilità della conversione eseguita in maniera automatica.

Attualmente, in diversi programmi pilota italiani di screening primario con HPV si prepara per tutte le donne sottoposte a screening un vetrino convenzionale, che viene colorato e interpretato solo se il test HPV è positivo. I vetrini delle donne HPV negative vengono distrutti senza essere accettati.

4.2.2

ALLESTIMENTO E LETTURA DELLA CITOLOGIA

4.2.2.1

VOLUMI DI ATTIVITÀ

Motivi di costo (vedi capitolo 3, pp. e16-26), 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 anche convenzionale in centri di grandi dimensioni. Le Linee guida italiane (Ministero della salute 2006) indicano come valore accettabile almeno 15.000 letture/anno per centro, considerando ottimali 25.000 letture/anno. Tuttavia, molti centri di lettura, non solo all'esterno dei programmi organizzati, ma anche all'interno, hanno volumi inferiori; 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 è risultato però incompleto a causa della resistenza dei centri attivi a rinunciare alla loro attività.

Nel caso della citologia in fase liquida, ulteriori economie di scala legate al costo delle apparecchiature e all'automazione dell'allestimento (vedi capitolo 3) indicano un'ulteriore necessità di centralizzazione. Si deve peraltro tenere presente che è teoricamente possibile una preparazione centralizzata con lettura decentrata.

In Italia il numero di citologi sta diminuendo e il ricambio con personale giovane è limitato. In alcuni centri, questo ha già portato a carenza di personale e alla scelta di impiegare sistemi automatici di lettura. I ridotti tempi di lettura con la citologia liquida fanno sì che la sua adozione possa essere un approccio per risolvere il problema. Vanno comunque considerate come possibili soluzioni alternative anche la lettura computer-assistita della citologia e l'uso del test HPV come test primario di screening.

4.2.2.2

TRAINING E CONTROLLI DI QUALITÀ

Certamente l'adozione della citologia liquida richiede un periodo di training iniziale. Tuttavia i risultati dello studio italiano NTCC (Ronco et al. 2007) e di un confronto con laboratori con precedente grande esperienza nell'uso di LBC suggeriscono che l'esperienza specifica con la citologia liquida (Confortini et al. 2010) abbia un effetto limitato sull'accuratezza dell'interpretazione.

I controlli di qualità e il monitoraggio attualmente applicati nei programmi organizzati di screening dovrebbero ovviamente continuare, ma non richiedono sostanziali modifiche. In generale, sulla base di resoconti aneddotici, dopo un periodo di adattamento iniziale, l'uso della citologia liquida è gradito alla maggior parte dei lettori, che la trovano più gradevole e rilassante della citologia convenzionale.

4.2.2.3

USO DELLA LETTURA COMPUTER-ASSISTITA

La citologia liquida può essere abbinata alla lettura automatica. Uno studio australiano ha messo a confronto LBC e lettura computer-assistita (ThinPrep® Imager) con la citologia convenzionale letta manualmente (Davey et al. 2007). Lo studio, basato sul doppio test (*split sample*) di 55.164 donne australiane presentatesi per effettuare un round di screening, mostrava un aumento statisticamente significativo della sensibilità. Recentemente, lo studio randomizzato MAVARIC (Kitchener et al. 2011) ha stimato una sensibilità inferiore di LBC con lettura computer-assistita rispetto a LBC con lettura manuale. La sensibilità relativa era 0,92 (IC95% 0,89-0,95) per CIN2+ confermate istologicamente e 0,95 (IC95% 0,91-0,99) per CIN3+ confermate istologicamente. Lo studio MAVARIC ha stimato un aumento di produttività del 60-80%. Tuttavia, il costo per CIN2+ identificato era simile con i due metodi.

Il progetto di HTA condotto nella provincia autonoma di Trento ha effettuato una valutazione di costo-efficacia della lettura computer-assistita nell'ambito dei programmi di screening italiani (*Epidemiol Prev* 2012;36(5) Suppl 3) e ha concluso che «il passaggio da lettura manuale su strato sottile a lettura automatica su strato sottile non può portare a un risparmio e aumenta la produttività in misura minore rispetto al passaggio da manuale/convenzionale ad automatica/convenzionale».

Lo studio abruzzese ARINT ha messo a confronto la lettura computer-assistita con FocalPoint® di preparati convenzionali, con la lettura computer-assistita ThinPrep® Imaging di campioni LBC. I dati preliminari, non pubblicati, non indicano differenze nel VPP per CIN2+, a fronte di un forte aumento della *detection rate* di CIN2+ con l'utilizzo di LBC.

4.3

IMPATTO ETICO, LEGALE E COMUNICAZIONE

Trattandosi di una tecnologia che modifica soprattutto l'allestimento e la lettura della citologia, mentre lascia immutati i sistemi di classificazione e gli altri aspetti dello screening, si ritiene che i problemi etici, legali e di comunicazione che si riscontrano con l'uso della citologia in fase liquida restino invariati rispetto allo screening con citologia convenzionale.

BIBLIOGRAFIA

- Abulafia O, Pezzullo JC, Sherer DM. Performance of ThinPrep liquid-based cervical cytology in comparison with conventionally prepared Papanicolaou smears: a quantitative survey. *Gynecol Oncol* 2003;90(1):137-44.
- Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES). *Guidelines for follow-up of patients having an abnormal Pap smear* [in French]. Update 2002. Paris (France), ANAES 2002.
- Anttila A, Ronco G, Lynge E et al. Epidemiological guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. In: Arbyn M, Anttila A, Jordan J et al. (eds) *European guidelines for quality assurance on cervical cancer screening*. 2nd edition. Brussels (Luxembourg), Office for official publications of the European communities 2008.
- Arbyn M, Anttila A, Jordan J et al. (eds) *European guidelines for quality assurance on cervical cancer screening*. 2nd edition. Brussels (Luxembourg), Office for official publications of the European communities 2008.
- Arbyn M, Bergeron C, Klinkhamer P, Martin-Hirsch P, Siebers AG, Bulten S. Liquid compared with conventional cervical cytology: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2008;111(1):167-77.
- Arbyn M, Ronco G, Cuzick J, Wentzensen N, Castle PE. How to evaluate emerging technologies in cervical screening? *Int J Cancer* 2009;125(11):2489-96.
- Austin RM, Ramzy I. Increased detection of epithelial cell abnormalities by liquid-based gynaecologic cytology preparations. A Review of accumulated data. *Acta Cytol* 1998;42(1):178-84.
- Australian Health Technology Advisory Committee. *Review of automated and semi-automated cervical screening devices*. Australian Health Technology Advisory Committee 1998. Report N. 4. Canberra, Commonwealth of Australia 1998.
- Bergeron C, Bishop J, Lemarie A et al. Accuracy of thin-layer cytology in patients undergoing cervical cone biopsy. *Acta Cytol* 2001;45(4):519-24.
- Bernstein SJ, Sanchez-Ramos L, Ndubisi B. Liquid-based cervical cytology smear study and conventional Papanicolaou smears. A meta-analysis of prospective studies comparing cytologic diagnosis and sample adequacy. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185(2):308-17.
- Broadstock M. *Effectiveness and cost effectiveness of automates and semi-automated cervical cancer screening devices*. Christchurch, New Zealand, New Zealand Health Technology Assessment, 2000. Disponibile in: <http://nzhta.chmeds.ac.nz/publications/csv3n1.pdf> (Ultimo accesso 10 ottobre 2007).
- 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;124:716-21. doi: 10.1309/84E5WHJQHK83BGQD
- Castle P, Bulten J, Confortini M et al. Age-specific patterns of unsatisfactory results for conventional Pap smears and liquid-based cytology: data from two randomized clinical trials. *BJOG* 2010;117(9):1067-73.
- 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):263-68.
- Confortini M, Bulgaresi P, Cariaggi MP et al. Comparing conventional and liquid-based smears from a consecutive series of 297 subjects referred to colposcopy assessment. *Cytopathology* 2004;15:168-70.
- Confortini M, Carozzi F, Cortecchia S et al. Technical evaluation of the new thin layer device CellSlide (Menarini Diagnostic). *Diagn Cytopathol* 2005;33(6):387-93.
- 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.
- Confortini M, Bergeron C, Desai M et al. Accuracy of liquid based cytology: comparison of the results obtained within a randomized controlled trial (The New Twchnology for Cervical Cancer Screening Study) and an external group of experts. *Cancer Cytopathol* 2010;118:203-8.
- 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.
- Cuzick J, Clavel C, Petry KU et al. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer* 2006;119(5):1095-101.
- Davey E, Barratt A, Irwig L et al. Effect of study design and quality on unsatisfactory rates, cytology classifications, and accuracy in liquid-based versus conventional cervical cytology: a systematic review. *Lancet* 2006;367(9505):122-32.
- Davey E, d'Asuncao J, Irwig L et al. Accuracy of reading liquid-based cytology slides using the ThinPrep Imager compared with conventional cytology: prospective study. *BMJ* 2007;335(7609):31-5.
- Ferenczy A, Robitaille J, Franco E, Arseneau J, Richart RM, Wright TC. Conventional cervical cytologic smears vs. ThinPrep smears. A paired comparison study on cervical cytology. *Acta Cytol* 1996;40(6):1136-42.
- Hussein T, Desai M, Tomlinson A, Kitchener HC. The comparative diagnostic accuracy of conventional and liquid-based cytology in a colposcopic setting. *BJOG* 2005;112(11):1542-6.
- IARC Working group on the evaluation of cancer preventive strategies. *Cervix cancer screening*. IARC Handbooks of cancer prevention No. 10. Lyon, IARC, 2005.
- Karnon J, Peters J, Platt J, McGoogan E. *Assessment report: liquid-based cytology in cervical screening: an updated rapid and systematic review*. Report No. 69. Sheffield (UK), The National Institute for Clinical Excellence (NICE), 2003.
- Kitchener HC, Blanks R, Cubie H et al. MAVARIC – a comparison of automation-assisted and manual cervical screening: a randomised controlled trial. *Health Technol Assess* 2011;15(3):III-IV,IX-XI,1-170. doi:10.3310/hta15030.
- Klinkhamer PJ, Meerding WJ, Rosier PF, Hanselaar AG. Liquid-based cervical cytology. *Cancer* 2003;99(5):263-71.
- Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendivile W, Paraskevaidis E. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2006;367(9509):489-98.
- Longatto Filho A, Pereira SM, Di Loreto C et al. DCS liquid-based system is more effective than conventional smears to diagnosis of cervical lesions: study in high-risk population with biopsy-based confirmation. *Gynecol Oncol* 2005;97(2):497-500.
- Maccallini V, Angeloni C, Caraceni D et al. Comparison of the conventional cervical smear and liquid-based cytology: results of a controlled, prospective study in the Abruzzo Region of Italy. *Acta Cytol* 2008;52(5):568-74.
- McCrorry DC, Matchar DB, Bastian L et al. *Evaluation of cervical cytology*. Report No. 5. Agency for Health Care Policy and Research Publication No. 99-E010. Rockville (MD), AHCPR, 1999.

- Medical Services Advisory Committee. *Liquid-based cytology for cervical screening. MSAC Reference 12a*. Canberra, Commonwealth of Australia, 2002.
- 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.
- Moseley RP, Paget S. Liquid-based cytology: is this the way forward for cervical screening? *Cytopathology* 2002;13(2):71-82.
- Noorani HZ, Broen A, Skidmore B, Stuart GCE. *Liquid-based cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening. Report No. 40*. Ottawa (Ontario, Canada), CCOHTA (Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment), 2003.
- Payne N, Chilcott J, McGoogan E. Liquid-based cytology in cervical screening: a rapid and systematic review. *Health Technol Assess* 2000;4(18):1-73.
- Randall P, Farquhar C, Marjoribanks J. *Liquid-based cytology in cervical screening: a systematic review. A report for the National Screening Unit of the Ministry of Health*. Auckland, New Zealand, Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Auckland, 2004.
- Ronco G, Cuzick J, Pierotti P et al. Accuracy of liquid based versus conventional cytology: overall results of new technologies for cervical cancer screening: randomised controlled trial. *BMJ* 2007;335(7609):28.
- Ronco G, van Ballegooijen M, Becker N et al. Process performance of cervical screening programmes in Europe. *Eur J Cancer* 2009;45(15):2659-70.
- 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. 8th Report. *Epidemiol Prev* 2010;34 (5-6) suppl 4:35-51.
- Schatzkin A, Connor RJ, Taylor PR, Bunnag B. Comparing new and old screening tests when a reference procedure cannot be performed on all screenees. Example of automated cytometry for early detection of cervical cancer. *Am J Epidemiol* 1987;125(4):672-8.
- Siebers AG, Klinkhamer PJ, Grefte JM et al. Comparison of liquid-based cytology with conventional cytology for detection of cervical cancer precursors: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;302(16):1757-64.
- Sulik SM, Kroeger K, Schultz JK, Brown JL, Becker LA, Grant WD. Are fluid-based cytologies superior to the conventional Papanicolaou test? A systematic review. *J Fam Pract* 2001;50(12):1040-6.
- Taylor S, Kuhn L, Dupree W, Denny L, De Souza M, Wright TC Jr. Direct comparison of liquid-based and conventional cytology in a South African screening trial. *Int J Cancer* 2006;118(4):957-62.
- 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. 8th 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(3):605-8.

Appendice/Appendix

Forum di discussione/Discussion

Si riporta di seguito il carteggio intercorso fra alcuni rappresentanti della ditta Ylem Srl, distributrice italiana del SurePath® Becton Dickinson e i componenti del *Consulting Committee* del presente Rapporto HTA.

■ In data 02.07.2012, i componenti del *Consulting Committee* dello studio ricevono una e-mail da parte del dottor Paolo Campolo, rappresentante della ditta Ylem, il quale, dopo aver assistito alla presentazione in anteprima del rapporto HTA durante il convegno GISCi de L'Aquila tenutosi il 22.06.2012, avanzava alcuni rilievi sul Rapporto. In particolare:

- 1 nella consultazione degli *stakeholder* non sono stati contattati i produttori, ma solo un'associazione di categoria, Assobiomedica, in loro rappresentanza;
- 2 il Rapporto si concentra soprattutto sulla valutazione di un prodotto particolare;
- 3 non sono stati inclusi numerosi lavori, fra cui uno recente (Beerman et al. 2009) basato su BD SurePath®;
- 4 non sono state considerate esperienze italiane come Ivrea-Chivasso, Ferrara, RomaB, che usano lo strato sottile di altre ditte.

■ In data 03.07.2012, Guglielmo Ronco e Paolo Giorgi Rossi, a nome degli autori, inviano il Rapporto completo al dottor Campolo, affinché possa leggerlo e valutarlo nella sua interezza, e allegano la seguente risposta:

Gentilissimo dottor Campolo,

insieme abbiamo letto la Sua e-mail e ne abbiamo apprezzato la schiettezza e la tempestività. Desideriamo dunque fornirvi alcuni chiarimenti e darvi l'opportunità di leggere il Rapporto completo, nonché offrirvi il diritto di replica. Le riportiamo qui sotto i chiarimenti richiesti.

La scelta di Assobiomedica come *stakeholder* rappresentante dei produttori è stata fatta per entrambi i Rapporti, LBC e HPV, ed è stata molto discussa in via preliminare: la scelta è stata dettata dalla difficoltà di identificare i *competitor* nascenti in una situazione in cui molti produttori erano pronti al lancio di nuovi prodotti, in particolare per il test HPV. Per simmetria, si è adottata questa strategia anche per LBC, dove forse questi problemi erano meno pressanti e si sarebbero potuti contattare i maggiori produttori già sul mercato, sebbene anche in questo settore si era a conoscenza di alcune possibili novità.

La difficoltà nella scelta e nel contattare gli *stakeholder* per le tecnologie di screening è stata più volte sottolineata sia nei Rapporti sia nella relazione finale sottoposta al Ministero riguardante l'intero sottoprogetto del programma strategico.

Per quanto riguarda i prodotti considerati:

1. nel paragrafo 1.2.1 (p. e9), vengono descritti sia ThinPrep® che Surepath® dedicando uno spazio all'incirca uguale;
2. nel capitolo 2, come definito a priori nei Metodi (paragrafo 2.2, pp.e12-13), sono riportati gli studi che hanno le seguenti caratteristiche:
 - a. studi randomizzati
 - oppure
 - b. studi basati sul doppio test sulle stesse persone.

Ciò appare ampiamente giustificabile dal punto di vista metodologico per garantire la para-

gonabilità tra gruppi. Di conseguenza non è stato considerato un numero elevato di studi (su diversi prodotti) basati su coorti separate. Fra questi ultimi è possibile annoverare lo studio di Beerman et al. (2009), che comunque può essere interessante riguardo alla stima della riduzione di inadeguati (la quale, peraltro, è simile al parametro utilizzato per la stima dei costi esposta nel capitolo 3 e, dunque, rende più solida l'ipotesi di utilizzare lo stesso modello anche per Surepath®). Nel capitolo 2 non sono ovviamente stati considerati dati non pubblicati. Benché nel paragrafo 2.3.1 (pp. e13-14) si affermi come vero che tutti i RCT pubblicati hanno utilizzato ThinPrep®, la conclusione («Nel complesso i dati disponibili non consentono di concludere che l'efficacia dello screening con LBC né gli effetti indesiderati in termini di colposcopie inutili siano sostanzialmente diversi da quelli dello screening con citologia convenzionale», paragrafo 2.4, p. e15) si riferisce all'LBC e non a uno specifico prodotto.

3. Nella stima dei costi si è tenuto conto di due ordini di parametri:

a. numero di ripetizioni e numero di donne inviate a colposcopia. I dati sono stati derivati da NTCC, che è stato ritenuto uno studio affidabile (uno dei tre RCT, di cui due italiani) e il più rappresentativo della situazione italiana (multicentrico e di grandi dimensioni). NTCC ha usato ThinPrep®.

b. costo del flacone, della preparazione e della lettura, per coerenza, sono stati calcolati con ThinPrep®.

L'utilizzo di questi parametri ha portato alla conclusione che «alle condizioni attuali la citologia liquida risulta essere più costosa rispetto alla citologia convenzionale nell'ambito dei programmi di screening» (paragrafo 3.4, p. e26). Benché non si sia ritenuto di calcolare i costi con tutti i prodotti disponibili (così come non è stato fatto per il test HPV) questa conclusione pare robusta per la situazione italiana, in quanto nell'analisi di sensibilità (paragrafo 3.2.3, p. e18) tale situazione si mantiene anche considerando contemporaneamente i valori estremi ipotizzati che minimizzano il costo della citologia liquida. Verrà comunque reso disponibile il modello per la valutazione dei costi in modo che sia possibile variare alcuni dei parametri per renderlo applicabile anche ad altri contesti o variazioni di prezzo.

Cogliamo l'occasione per porgerLe i nostri più cordiali saluti

Paolo Giorgi Rossi, Guglielmo Ronco

.....
 ■ Il 31.07.2012 il dottor Campolo chiede che vengano pubblicati in appendice al Rapporto i seguenti punti:

Egregio dottor Paolo Giorgi Rossi,

per quanto il tempo a disposizione per dare una risposta compiuta ai Suoi quesiti circa il nostro parere in merito alla pubblicazione di un HTA sia stato brevissimo, e sondata la disponibilità dei miei colleghi in BD, siamo riusciti con piacere a inoltrarLe, come avrà modo di vedere di seguito, alcune osservazioni che serviranno – ci auguriamo – ad avviare nell'immediato futuro un confronto in merito al tema specifico di cui all'oggetto, che riteniamo non possa e non debba esaurirsi in questo primo stadio preliminare di valutazione.

1. Nel paragrafo 1.2 («Descrizione della tecnologia», pp. e9-11), vero è che lo spazio dedicato ai due sistemi maggiormente presenti sul mercato italiano è all'incirca uguale. Tuttavia, almeno nella descrizione del sistema BD SurePath® si rilevano imprecisioni tecniche (per esempio sistema di prelievo, processo di arricchimento del materiale diagnostico mediante gradiente di densità), nonché la carenza di valutazioni circa il *workflow* e la produttività consentita dall'automazione BD attualmente disponibile.

2. Non si contesta il metodo scientifico di selezione a priori degli studi da considerare, quanto l'eccessiva selettività che lo caratterizza. Tale selettività ha di fatto portato a considerare solo un totale di tre studi, due italiani e uno olandese. Francamente, pur considerando la grande eterogeneità e la conseguente difficile comparabilità degli studi pubblicati, tre studi

sembrano pochi e poco rappresentativi della reale diffusione dell'LBC nei Paesi tecnologicamente avanzati.

3. Per una valutazione sulla stima dei costi si attende la disponibilità del foglio Excel pubblicamente promesso da Lei ai partecipanti del Congresso GISCi de L'Aquila. Qualche dato è stato presentato dalla dottoressa Pellegrini, ma la presentazione non è ancora disponibile nel sito GISCi (essendo sostituita da altro). Un'unica perplessità: i costi sono stati calcolati con ThinPrep®, considerando anche possibili *best/worst case scenarios* previsti in base a risultati sperimentali ThinPrep®, ma cosa succederebbe se fossero calcolati in modo alternativo?

Nota a margine. L'HTA LBC italiana è certamente meno strutturata e dettagliata di quella prodotta nel 2004 da Karnon et al. (2003) per il National Institute for Clinical Excellence – National Health Service UK, che peraltro giunse a conclusioni ben diverse almeno nel calcolo dei costi (per inciso, il calcolo dei costi effettuato dagli inglesi ha impiegato anche tecniche di computo proprie delle valutazioni in sanità pubblica).

.....

■ **Risposta degli autori**

Punto 2. I lavori sono stati selezionati per il capitolo sull'efficacia. I criteri sono volti a identificare i lavori che possono permettere di valutare e confrontare l'accuratezza di due test o dispositivi diagnostici. A tale proposito, il problema di comparabilità non è tra studi, ma tra donne sottoposte a screening con citologia convenzionale e con LBC nello stesso studio, che è garantita solo con i disegni da noi selezionati. D'altro canto, nel 2006 la revisione sistematica di Davey et al. (2006) concludeva che esistevano molti studi, ma nessuno di qualità adeguata, e che erano necessari trials randomizzati. Anche la recente revisione sistematica di Vesco et al. (2011) considera solo i due trial randomizzati di grandi dimensioni, l'italiano NTCC, (Ronco et al. 2007) e l'olandese NETHCON (Siebers et al. 2009), e conclude, come noi, per un'uguale accuratezza di citologia convenzionale e in fase liquida.

Punto 3. Il foglio Excel con la possibilità di variare alcuni parametri sarà disponibile come supplemento online al presente Rapporto appena sarà possibile effettuare gli adattamenti editoriali che lo rendono facilmente fruibile per il pubblico.

Riguardo al rapporto del NICE (Karnon et al. 2003), esso è stato pubblicato quando non erano ancora disponibili risultati di studi di qualità adeguata (Davey et al. 2006). Va anche tenuto presente che le valutazioni di costo sono strettamente legate a luogo e tempo. In particolare, la proporzione di citologici convenzionali inadeguati nel Regno Unito era largamente la più alta d'Europa e il risparmio con LBC stimato dal NICE era sostanzialmente basato su una forte riduzione delle ripetizioni per inadeguatezza.

BIBLIOGRAFIA

Beerman H, van Dorst EB, Kuenen-Boumeester V, Hogendoorn PC. Superior performance of liquid-based versus conventional cytology in a population-based cervical cancer screening program. *Gynecol Oncol* 2009;112:572-6.

Davey E, Barratt A, Irwing L et al. Effect of study design and quality on unsatisfactory rates, cytology classifications, and accuracy in liquid-based versus conventional cervical cytology: a systematic review. *Lancet* 2006;367:122-32.

Karnon J, Peters J, Platt J, McGoogan E. *Assessment report: liquid-based cytology in cervical screening: an updated rapid and systematic review. Report No. 69.* Sheffield (UK), The National Institute for Clinical Excellence (NICE); 2003.

Ronco G, Cuzick J, Pierotti P et al. Accuracy of liquid based versus conventional cytology: overall results of new technologies for cervical cancer screening: randomised controlled trial. *BMJ* 2007;335:28.

Siebers AG, Klinkhamer PJ, Grefte JM et al. Comparison of liquid-based cytology with conventional cytology for detection of cervical cancer precursors: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;302:1757-64.

Vesco KK, Whitlock EP, Eder M et al. *Screening for Cervical Cancer: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force.* Rockville (MD), Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2011. Disponibile all'indirizzo: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK66099/>





**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

eio