

supplemento 3 **5** anno 36
numero settembre
ottobre
2012

EPIDEMIOLOGIA & PREVENZIONE

Rivista dell'Associazione italiana di epidemiologia

e&P

CON IL CONTRIBUTO DI:

Paolo Dalla Palma, Luca Moresco,
Paolo Giorgi Rossi e Gruppo di lavoro
HTA lettura computer-assistita



agenas.  AGENZIA NAZIONALE PER
I SERVIZI SANITARI REGIONALI

  REGIONE
LAZIO
LAZIOSANITÀ
AGENZIA DI SANITÀ PUBBLICA

 OSSERVATORIO
NAZIONALE
SCREENING

 Azienda Provinciale
per i Servizi Sanitari
Provincia Autonoma di Trento

HTA REPORT

HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT

**PAP TEST CON LETTURA COMPUTER-ASSISTITA
PER LO SCREENING DEL CERVICOCARCINOMA**

COMPUTER-ASSISTED PAP TEST
FOR CERVICAL CANCER 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

EDIZIONI
iinferenze

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

Pap test con lettura computer-assistita per lo screening del cervicocarcinoma

Computer-assisted Pap test for cervical cancer screening

Corrispondenza: Paolo Dalla Palma

UO Anatomia patologica, Ospedale S. Chiara – APSS Trento

largo mediaglie d'oro 3, 38122 – Trento; tel. +390461903457 – fax +390461903389

email: paolo.dallapalma@apss.tn.it

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

- 1 UO Anatomia patologica, Azienda provinciale per i servizi sanitari, Trento
- 2 Servizio interaziendale di epidemiologia, AUSL Reggio Emilia
- 3 Laziosanità, Agenzia di sanità pubblica, Regione Lazio
- 4 Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali, Roma

Gruppo di lavoro

Paolo Dalla Palma¹ – responsabile del progetto

Ha rivisto la letteratura clinica. Ha redatto le varie stesure dell'Executive summary, l'introduzione, la revisione clinica, la discussione e la conclusione. Ha coordinato la riunione collegiale del 16 dicembre 2010. Ha partecipato alla riunione di coordinamento del progetto "Strumenti e metodi per il governo dei processi di innovazione tecnologica, clinica ed organizzativa nel Sistema sanitario nazionale – Un sistema integrato di ricerca". È responsabile del sottoprogetto "Valutazione costo-efficacia della lettura computer-assistita nell'ambito dei programmi di screening Italiani" all'interno del progetto "Analysis of the impact of professional involvement in evidence generation for the HTA process".

Luca Moresco¹ – responsabile della valutazione economica

È l'economista del progetto e ha contribuito alla revisione delle stesure (draft).

Paolo Giorgi Rossi² – responsabile valutazione HTA

Ha rivisto i vari draft secondo le indicazioni del WP4 Team in screening application of the HTA Core Model.

Comitato scientifico

Piero Borgia³ – coordinatore del progetto

Thomas Jefferson⁴ – coordinatore scientifico del progetto

Tutti dichiarano di non avere conflitti di interesse.

Hanno contribuito alla raccolta dati:

Alfonsino Visonà, Reparto di anatomia patologica, Ospedale Boldrini di Thiene, Vicenza
 Vincenzo Maccallini, UO anatomia patologica, Ospedale di Sulmona, L'Aquila
 Paolo Bulgaresi, Istituto per lo studio e la prevenzione oncologica (ISPO), Regione Toscana
 Maria Donatella Beccati, Modulo dipartimentale di diagnostica citopatologica, Azienda ospedaliero-universitaria di Ferrara
 Giuseppe Pelosi, SC anatomia patologica 3, Istituto nazionale dei tumori, Milano
 Basilio Passamonti, Centro di citologia, Azienda USL 2, Regione Umbria
 Graziella Pontani, UO di citodiagnostica, Dipartimento di diagnostica strumentale, ASL Roma B

Si ringrazia, inoltre, la dottoressa Maria Calvia del Centro di riferimento per l'epidemiologia e la prevenzione oncologica in Piemonte (CPO) di Torino per la collaborazione e i dati forniti sul costo del Pap test tradizionale e di quello in fase liquida senza l'utilizzo dei sistemi di lettura automatica.

Hanno partecipato alla riunione collegiale in data 16 dicembre 2010 a Trento:

Alphandery Claudia, Istituto nazionale dei tumori, Milano
 Angeloni Claudio, Regione Abruzzo
 Argenti Arsenio, Hologic Italia S.r.l.
 Barbareschi Mattia, Anatomia patologica, Trento
 Beccati Donatella, Modulo dipartimentale di diagnostica citopatologica, Azienda ospedaliero-universitaria di Ferrara
 Bondi Arrigo, Anatomia patologica, Ospedale Maggiore, Bologna
 Bosari Silvano, Anatomia patologica, Policlinico-Università di Milano

Bracci Enrico, Facoltà di economia, Università di Ferrara
 Bulgaresi Paolo, Istituto per lo studio e la prevenzione oncologica (ISPO), Regione Toscana
 Calvia Maria, Centro di riferimento per l'epidemiologia e la prevenzione oncologica in Piemonte (CPO), Torino
 Campolo Paolo, Becton Dickinson Italia S.p.A
 Chisté Katia, Controllo di gestione, Azienda provinciale per i servizi sanitari (APSS), Trento
 Coggi Guido, Anatomia patologica, Policlinico-Università di Milano
 Condini Sara, Azienda provinciale per i servizi sanitari (APSS), Trento
 Confortini Massimo, Istituto per lo studio e la prevenzione oncologica (ISPO), Regione Toscana
 Cristofolini Mario, Lega italiana per la lotta contro i tumori (LILT), Trento
 Crivelli Filippo, UO Anatomia patologica, Gallarate, Varese
 Dal Santo Mara, Associazione italiana tecnici di istologia e citologia (AITIC)
 De Biasi Franco, Azienda provinciale per i servizi sanitari (APSS), Trento
 Fabbrini Tiziana, Anatomia patologica, Ivrea, Torino
 Federici Antonio, DG prevenzione sanitaria, Ministero della salute
 Flor Luciano, Azienda provinciale per i servizi sanitari (APSS), Trento
 Francesconi Andrea, Facoltà di economia, Università di Trento
 Gabardi Eugenio, Azienda provinciale per i servizi sanitari (APSS), Trento
 Guarrera Giovanni, Società italiana di Health Technology Assessment
 Laurino Licia, Anatomia patologica, Treviso
 Lorenzin Giuseppe, Azienda provinciale per i servizi sanitari (APSS), Trento
 Maccallini Vincenzo, UO anatomia patologica, Ospedale di

Sulmona, L'Aquila
 Maccani Paola, Azienda provinciale per i servizi sanitari (APSS), Trento
 Mangia Maria Luisa, ASL Roma B
 Mosella Pasquale, Becton Dickinson Italia S.p.A
 Naldoni Carlo, Regione Emilia-Romagna
 Nava Enrico, Azienda provinciale per i servizi sanitari (APSS), Trento
 Panizza Giulio, Servizio economia e programmazione sanitaria, Provincia di Trento
 Passamonti Ubaldo, Regione Umbria
 Perego Davide, Assobiomedica, settore Health Technology Assessment
 Polla Enzo, Anatomia patologica, Trento
 Pontani Graziella, UO di citodiagnostica, Dipartimento di diagnostica strumentale, ASL Roma B
 Quaglia Manuel, Azienda provinciale per i servizi sanitari (APSS), Trento
 Roger Jean Claude, Hologic France S.A.R.L.
 Ronco Guglielmo, Centro di riferimento per l'epidemiologia e la prevenzione oncologica in Piemonte (CPO), Torino
 Rossi Ugo, Provincia di Trento
 Spanti Demetrio, Azienda provinciale per i servizi sanitari (APSS), Trento
 Taddei Gianni, Anatomia patologica, Università di Firenze
 Trentin Angela, Azienda provinciale per i servizi sanitari (APSS), Trento
 Visonà Alfonsino, Reparto di anatomia patologica, Ospedale Boldrini, Thiene, Vicenza
 Zanetti Giovanna, Azienda provinciale per i servizi sanitari (APSS), Trento

Ringraziamenti

Si ringrazia il revisore per il contributo fondamentale apportato nel chiarire le premesse e l'impostazione dell'analisi economica.

Indice/Contents

EXECUTIVE SUMMARY/EXECUTIVE SUMMARY 4

CAPITOLO 1

INTRODUZIONE
INTRODUCTION

1.1 Definizione del problema di salute 12

1.2 Razionale per l'introduzione della tecnologia: 12
possibili vantaggi e svantaggi

1.3 Cenni storici 13

1.4 Descrizione delle tecnologie 14

1.4.1 FocalPoint® GS imaging System

1.4.1.1 BD FocalPoint® GS Workstation

1.4.2 Hologic ThinPrep® Imaging System

1.4.2.1 Review scope

1.4.3 Hologic ThinPrep® Integrated imager

1.5 Controlli di qualità specifici 17
della lettura computer-assistita

1.6 Obiettivi 17

CAPITOLO 2

METODOLOGIA DI LAVORO
WORKING METHODOLOGY

2.1 Fasi della produzione del Rapporto 18

2.2 Ambiti della valutazione 18

2.3 Revisione della letteratura 18

2.4 Analisi di contesto e survey 19
dei centri attivi in Italia

2.5 Analisi economica 19

2.6 Scenari ipotizzati 20

CAPITOLO 3

REVISIONE DELLA LETTERATURA
INTERNAZIONALE E ANALISI DI CONTESTO
REVIEW OF THE INTERNATIONAL LITERATURE
AND ANALYSIS OF THE CONTEST

3.1 Efficacia diagnostica 21

3.2 Revisione della letteratura su carichi 22
di lavoro e tempi di lettura

3.2.1 Regole di laboratorio

3.2.2 Lettura manuale tradizionale

3.2.3 Lettura manuale LBC

3.2.4 Lettura automatica

3.2.5 Lettura semiassistita con Integrated Imager

3.3 Revisione della letteratura sui costi di screening 24

3.4 Analisi di contesto 25

CAPITOLO 4

VALUTAZIONE ECONOMICA
ECONOMIC ASSESSMENT

4.1 Premessa 26

4.2 Rilevazione dei costi delle attrezzature 26

4.3 Costo del personale 27

4.4 Carichi di lavoro 27

4.5 Risultati 28

4.6 Ipotesi per l'organizzazione di un centro 34
di screening con lettura computer-assistita

4.7 Uso nel controllo di qualità 35

CAPITOLO 5

IMPATTO ETICO E MEDICO-LEGALE
ETHICAL, LEGAL AND MEDICAL ISSUES

5.1 Aspetti etico-sociali 36

5.2 Aspetti medico-legali 36

CAPITOLO 6

CONCLUSIONI
CONCLUSIONS

6.1 Conclusioni sull'opportunità del passaggio 37
alla lettura automatica

6.2 Possibili sviluppi futuri: il test HPV 38

BIBLIOGRAFIA/BIBLIOGRAFIA 40

APPENDICI/APPENDICES 43

A.1 Questionario

A.2 Flowchart lettura automatica

A.3 Tabelle e dati di valutazione economica: costi
e break even point

A.4a Analisi di sensibilità bivariata: modello organizzativo
citotecnici + supervisore

A.4b Analisi di sensibilità bivariata: modello organizzativo
con biologi e/o medici nella fase di prima lettura

A.5 Analisi della situazione italiana

A.6 Forum di discussione

Executive summary

HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT

Pap test con lettura computer-assistita per lo screening del cervicocarcinoma



DEFINIZIONE DEL PROBLEMA DI SALUTE

Il cancro della cervice uterina è una malattia altamente controllabile attraverso la prevenzione secondaria, cioè lo screening che individua lesioni preinvasive trattabili, e, nel futuro, anche attraverso la vaccinazione, che previene l'infezione da HPV (causa necessaria per lo sviluppo del carcinoma invasivo e attualmente rivolta solo alle preadolescenti).

L'efficacia dello screening nel ridurre drasticamente l'incidenza di carcinoma invasivo è ampiamente dimostrata. Infatti l'epidemiologia di questo tumore è determinata principalmente dalla diffusione del Pap test nella popolazione femminile e da quanto il servizio sanitario sia in grado di assicurare un follow-up adeguato alle donne con un Pap test anormale.

DESCRIZIONE DELLA TECNOLOGIA

I lettori automatici attualmente in commercio sono due: BD Focal Point® e Hologic Imager. Si è di recente aggiunto un sistema semiautomatico chiamato Hologic Integrated Imager. I primi due si articolano in una stazione centrale (*scanner*), dove il lettore automatico esamina il vetrino citologico, e in una o più stazioni periferiche di lettura (*review station*), dove gli operatori analizzano i vetrini scannerizzati centralmente. I software attualmente in uso sono in grado di individuare i campi più significativi (FOV, *Field of Interest*) e, nel caso del FocalPoint®, di classificare i vetrini da revisionare suddividendoli per livello di rischio (*further review*) e di individuare una parte di vetrini sicuramente negativi da non rivedere (*no further review*). Lo scopo della lettura automatica è di aumentare la produttività individuale mediante la riduzione del tempo di lettura, rendendo possibile inoltre una diminuzione della probabilità di errori di disattenzione. La lettura può essere eseguita su vetrini convenzionali o su vetrini in fase liquida, anche se alcuni software sono dedicati esclusivamente al vetrino ottenuto da preparati in fase liquida (LBC), cioè disposti quasi in monostrato con minime sovrapposizioni.

ELEMENTI DI CONTESTO

E' un dato di fatto che l'attività di screening citologico per i Pap test soffre di alcune limitazioni:

- carenza di citolettori;
- dipendenza dall'esperienza/capacità diagnostica del citolettore;
- dipendenza dal giudizio del citolettore;
- monotonia dell'attività (molti casi negativi per individuare i pochi positivi).

In contrapposizione a quanto detto, vi è la considerazione che un progressivo passaggio da uno screening primario citologico a uno molecolare per la ricerca del virus HPV, con eventuale triage citologico dei casi positivi, produrrà un diverso rapporto negativi/positivi con conseguente drastica riduzione del numero di vetrini da leggere e aumento della responsabilità diagnostica.

OBIETTIVI DEL PROGETTO

Avendo assunto che la lettura computer-assistita e quella tradizionale dei Pap test si equivalgono per accuratezza diagnostica e che tale corrispondenza risulta in una sostanziale equivalenza di efficacia dello screening in termini di riduzione di incidenza e mortalità per cancro della cervice uterina, il versante efficacia-beneficio-utilità è analogo per entrambe le modalità di lettura, per cui l'analisi economica si riduce a un'analisi di minimizzazione dei costi.

Inoltre, la maggior parte del percorso è analoga per le due modalità di screening, che differiscono solo per modalità di lettura. La minimizzazione dei costi può essere così limitata a quest'ultima fase: ci si trova, quindi, nell'ambito di un'analisi del costo differenziale. Le due modalità di lettura divergono, in quanto quella tradizionale ha intrinsecamente una maggiore componente di costi umani (*labour intensive*), mentre quella computer-assistita ha una maggiore componente di costi per la tecnologia (*technology intensive*).

In sintesi, gli obiettivi del presente Rapporto sono:

- determinare il *break even point* (BEP) a cui l'installazione di una macchina per la lettura computer-assistita diventa economicamente vantaggiosa;
- quantificare il costo del singolo Pap test in differenti scenari di volume di attività del centro, produttività del singolo lettore e tipo di citologia (convenzionale o fase liquida, lettura tradizionale o computer-assistita);
- analizzare la situazione italiana per la lettura computer-assistita dei Pap test, cercando di ottenere, attraverso il coinvolgimento di diverse strutture sanitarie, dati e informazioni utili per la valutazione economica nei differenti contesti;
- valutare l'accettabilità dell'introduzione della strumentazione di lettura automatica in un servizio di screening;
- valutare l'impatto organizzativo ed economico della lettura computer-assistita ipotizzando diversi scenari sia per quanto riguarda la tipologia di preparati, sia per il numero di Pap test effettuati in un determinato periodo di tempo;
- descrivere una soluzione ideale-teorica (personale e strumentazione) per l'organizzazione ex novo di uno screening di popolazione (inteso come singolo programma o come l'insieme di più programmi afferenti ad un'area vasta) utilizzando la lettura computer-assistita.

FASI DELLA PRODUZIONE DEL RAPPORTO

Per la stesura di questo documento sono state eseguite le seguenti procedure:

- presentazione di richiesta di finanziamento al Ministero della salute nell'ambito del progetto di ricerca ministeriale "Analysis of the impact of professional involvement in evidence generation for the HTA process";
- finanziamento del sottoprogetto "Valutazione costo-efficacia della lettura computer-assistita nell'ambito dei programmi di screening italiani";
- costituzione del Gruppo di lavoro composto dal responsabile del progetto e da un economista



responsabile anche del trattamento dati selezionato attraverso l'indizione di un bando pubblico;

- individuazione di istituzioni italiane già utilizzatrici di sistemi di lettura automatica che avessero in qualche modo già elaborato produzioni scientifiche sull'argomento;
- individuazione di un *Consulting Committee (stakeholder)* comprendente responsabili di screening, anatomopatologi, economisti, pubblici amministratori, rappresentanti di associazioni di volontariato, di citotecnici e di ditte interessate.

Terminata la valutazione, si è tenuta una riunione del *Consulting Committee* insieme al Gruppo di lavoro per discutere dei dati elaborati e delle conclusioni parziali.

RISULTATI E CONCLUSIONI

L'efficacia dello screening per il carcinoma cervico-vaginale è fuori discussione ed è quindi necessario trovare rimedi per mantenere un adeguato volume di letture e non perdere qualità. Per queste ragioni vi è la necessità di far eseguire questa indagine a personale qualificato e con una certa esperienza. Le remore di tipo etico quali il sostituire una macchina all'intelligenza ed esperienza umana debbono ritenersi superate, perché gli studi che hanno portato all'approvazione di tali attrezzature e al loro utilizzo in ambito clinico ne hanno dimostrato ampiamente l'affidabilità. A favore delle macchine vi è poi la ripetibilità dei risultati che è del tutto indipendente dall'esperienza del citolettore. In uno dei due sistemi presenti sul mercato vi è sempre il controllo umano dei risultati, mentre studi indipendenti eseguiti anche in Italia hanno ampiamente dimostrato l'affidabilità dei casi classificati da una macchina come «*no further review*». Un controllo (corrispondenza con il *database* dei controlli precedenti, correlazione con i dati clinici, eventuale controllo casuale) può comunque essere utile e rassicurante per il responsabile dello screening.

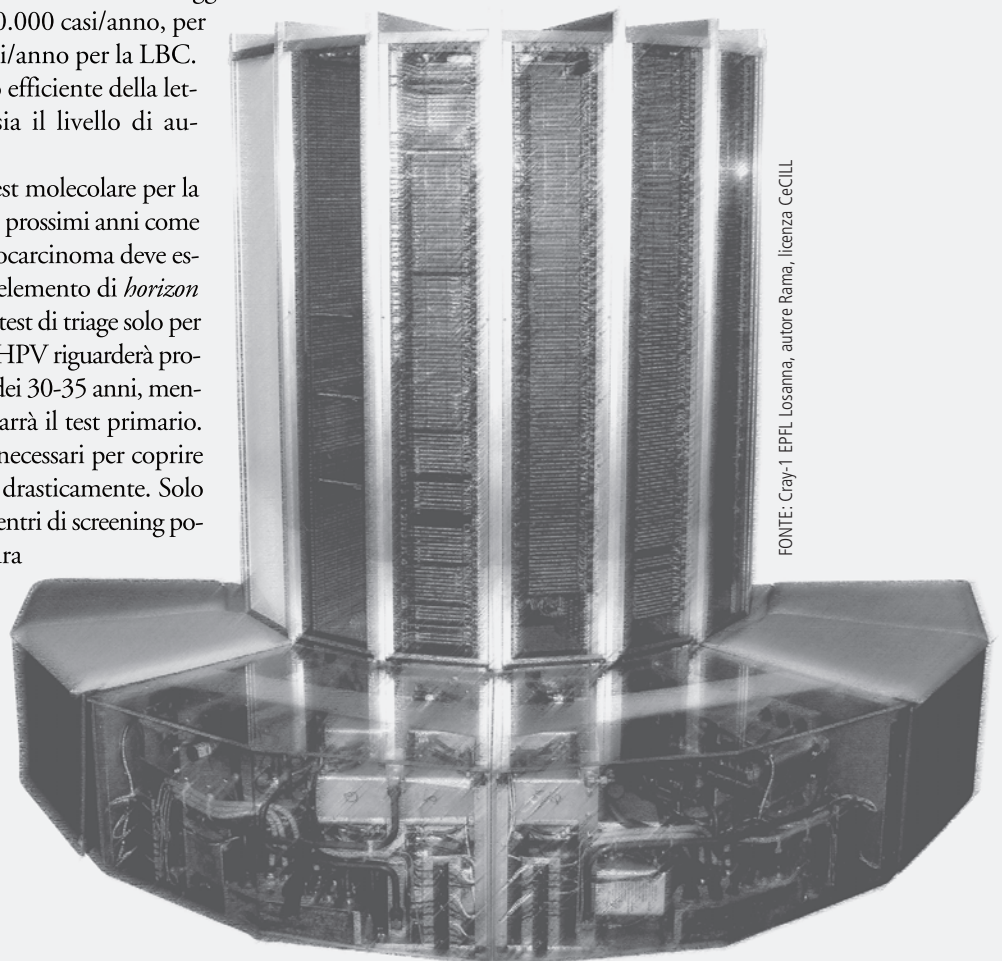
La lettura automatica dei preparati citologici è certamente una soluzione che comporta un impatto economico non indifferente, sia in termini organizzativi sia di spesa per l'attrezzatura. La valutazione di *Health Technology Assessment* da noi eseguita ha portato alle seguenti conclusioni:

- gradimento della nuova strumentazione: dopo un primo approccio di diffidenza, l'operatore accetta l'uso della strumentazione in quanto lo rassicura dal punto di vista diagnostico e rende il suo lavoro più rapido;
- da un punto di vista economico, la lettura automatica di preparati tradizionali conviene solo se il programma di screening prevede di leggere più di 49.000 casi/anno. Va sottolineato, però, che per ottenere tale risultato l'acquisto della strumentazione non è sufficiente; va infatti organizzato, o riorganizzato nel caso di laboratorio già esistente, l'intero programma di screening con impatti anche sulla gestione del personale. Nel caso di preparati in fase liquida, il passaggio alla lettura automatica comporta in ogni caso un aumento dei costi. L'uso della fase liquida, infatti, aumenta il costo dei consumabili ma riduce il tempo di lettura anche in modalità manuale, dunque il differenziale sul costo del personale fra le due modalità di lettura sarà minore;
- dal momento che la lettura computer-assistita riduce i costi dovuti alle risorse umane impiegate, può essere più conveniente laddove si utilizzano figure professionali più costose per questa attività;
- data l'attuale dimensione dei programmi di screening italiani, l'uso della lettura computer-assistita può essere conveniente in consorzio o in un «sistema a rete» con l'utilizzo di una macchina da parte di più centri di screening con produzione di *report* da analizzare poi in sedi diverse attraverso numerose stazioni di revisione;
- l'utilizzo della strumentazione per la lettura automatica come controllo di qualità in un singolo centro o laboratorio risulta difficilmente sostenibile a livello economico, dal momento che è dif-

ficile sfruttarne al massimo la capacità (fattore fondamentale per raggiungere o comunque avvicinare il *break even point* e giustificarne l'acquisto). Anche in questo caso, però, si potrebbe pensare a una macchina utilizzata specificatamente per il controllo di qualità a livello più ampio, per esempio regionale.

RACCOMANDAZIONI

- La lettura automatica può essere introdotta se si deve aumentare il volume di vetrini letti, allo scopo di coprire la popolazione target dello screening, ma non si hanno risorse umane sufficienti.
- Il passaggio alla lettura automatica di un programma con utilizzo di strisci convenzionali può portare a una diminuzione dei costi solo se il volume di vetrini annui supera le 49.000 unità.
- Il passaggio da lettura manuale su preparati convenzionali a lettura automatica su vetrini in strato sottile non può portare ad alcun risparmio economico, ma il sistema può aumentare la produttività a parità di personale impiegato.
- 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.
- In un modello organizzativo con screening dei vetrini interamente effettuato da dirigenti laureati il risparmio ottenibile è maggiore e si ha un vantaggio economico già con volumi pari a 20.000 casi/anno, per strisci convenzionali e a 41.000 casi/anno per la LBC. Questo modello rimane però meno efficiente della lettura con citotecnici, qualunque sia il livello di automazione che si introduce.
- La probabile introduzione del test molecolare per la ricerca del papillomavirus umano nei prossimi anni come test primario di screening del cervicocarcinoma deve essere tenuta in considerazione come elemento di *horizon scanning*. Il Pap test diventerebbe un test di triage solo per i casi positivi. L'introduzione del test HPV riguarderà probabilmente solo le donne al di sopra dei 30-35 anni, mentre per le più giovani il Pap test rimarrà il test primario. In ogni caso, il numero di Pap test necessari per coprire la popolazione target diminuirebbe drasticamente. Solo l'uso in rete con aggregazioni di più centri di screening potrebbe giustificare l'uso della lettura computer-assistita e, comunque, la carenza di personale da dedicare alla lettura del Pap test potrebbe non essere più un'urgenza.



FONTI: Cray-1 EPFL Losanna, autore Rama, licenza CeCILL

HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT

Computer-assisted Pap test for cervical cancer screening

HEALTH PROBLEM

Cervical cancer is a disease which is highly preventable by means of Pap test screening for the precancerous lesions, which can be easily treated. Furthermore, in the near future, control of the disease will be enhanced by the vaccination which prevents the infection of those human papillomavirus types that cause the vast majority of cervical cancers.

The effectiveness of screening in drastically reducing cervical cancer incidence has been clearly demonstrated. The epidemiology of cervical cancer in industrialised countries is now determined mostly by the Pap test coverage of the female population and by the ability of health systems to assure appropriate follow up after an abnormal Pap test.

TECHNOLOGY DESCRIPTION

Today there are two fully automated systems for computer-assisted Pap test: the BD FocalPoint® and the Hologic Imager. Recently, the Hologic Integrated Imager, a semi-automated system, was launched.

The two fully automated systems are composed of a central scanner, where the machine examines the cytologic slide, and of one or more review stations, where the cytologists analyze the slides previously centrally scanned. The softwares used by the two systems identify the fields of interest so that the cytologists can look only at those points, automatically pointed out by the review station. Furthermore, the FocalPoint® system classifies the slides according to their level of risk of containing signs of relevant lesions. Those in the upper classes – about one fifth of the slides – are labelled as «further review», while those in the lower level of risk, i.e. slides that have such a low level of risk that they can be considered as negative with no human review, are labelled as «no further review».

The aim of computer-assisted Pap test is to reduce the time of slide examination and to increase productivity. Furthermore, the number of errors due to lack of attention may decrease.

Both the systems can be applied to liquid-based cytology, while only the BD FocalPoint® can be used on conventional smears.

BACKGROUND

Cytology screening has some critical points:

- there is a shortage of cytologists/cytotechnicians;
- the quality strongly depends on the experience and ability of the cytologist;
- there is a subjective component in the cytological diagnosis;
- in highly screened populations, the prevalence of lesions is very low and the activity of cytologists is very monotonous.

On the other hand, a progressive shift to molecular screening using HPV DNA test as

primary screening test is very likely in the near future; cytology will be used as triage test, dramatically reducing the number of slides to process and increasing the prevalence of lesions in those Pap tests.

OBJECTIVES

In this Report we assume that the diagnostic accuracy of computer-assisted Pap test is equal to the accuracy of manual Pap test and, consequently, that screening using computer-assisted Pap test has the same efficacy in reducing cervical cancer incidence and mortality. Under this assumption, the effectiveness/benefit/utility is the same for the two screening modes, i.e. the economic analysis will be a cost minimization study. Furthermore, the screening process is identical for the two modalities in all the phases except for slide interpretation. The cost minimization analysis will be limited to the only phase differing between the two modes, i.e. the study will be a differential cost analysis between a labour-intensive strategy (traditional Pap test) and a technology-intensive strategy (the computer-assisted Pap test). Briefly, the objectives of this HTA Report are:

- to determine the break even point of computer-assisted Pap test systems, i.e. the volume of slides processed per year at which putting in place a computer-assisted Pap test system becomes economically convenient;
- to quantify the cost per Pap test in different scenarios according to screening centre activity volume, productivity of cytologist, type of cytology (conventional smear or liquid-based, fully automated or semi-automated computer-assisted);
- to analyse the computer-assisted Pap test in the Italian context, through a survey of the centres using the technology, collecting



data useful for the sensitivity analysis of the economic evaluation;

- to evaluate the acceptability of the technology in the screening services;
- to evaluate the organizational and financial impact of the computer-assisted Pap test in different scenarios;
- to illustrate the ideal organization to implement computer-assisted Pap test in terms of volume of activity, productivity, and human and technological resources.

PHASES OF THE ASSESSMENT

To produce this Report, the following process was adopted:

- application to the Ministry of health for a grant "Analysis of the impact of professional involvement in evidence generation for the HTA process"; within this project, the sub-project "Cost effectiveness evaluation of the computer-assisted Pap test in the Italian screening programmes" was financed;
- constitution of the Working Group, which included the project coordinator, the principal investigator, and the health economist;
- identification of the centres using the computer-assisted Pap test and which had published scientific reports on the subject;
- identification of the *Consulting Committee (stakeholder)*, which included screening programmes managers, pathologists, economists, health policy-makers, citizen organizations, and manufacturers. Once the evaluation was concluded, a plenary meeting with Working Group and Consulting Committee was held. The working group drafted the final version of this Report, which took into account the comments received.

RESULTS AND CONCLUSIONS

The fully automated computer-assisted Pap test has an important financial and organizational impact on screening programmes. The assessment of this health technology reached the following conclusions:

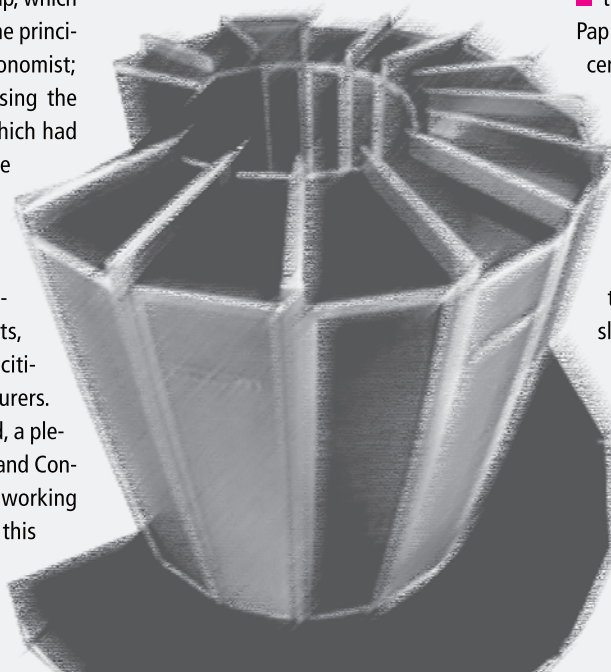
- according to the survey results, after some distrust, cytologists accepted the use of the machine and appreciated the reduction in interpretation time and the reliability in identifying the fields of interest;
- from an economic point of view, the automated computer-assisted Pap test can be convenient only with conventional smears if the screening centre has a volume of more than 49,000 slides/year and the cytologist productivity increases about threefold. It must be highlighted that it is not sufficient to adopt the automated Pap test to reach such an increase in productivity; the laboratory must be organised or re-organised to optimise the use of the review stations and

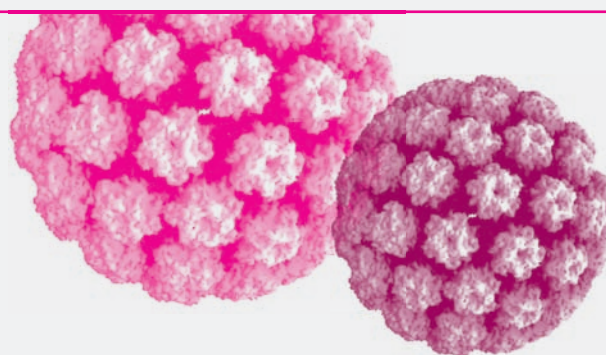
the person time. In the case of liquid-based cytology, the adoption of automated computer-assisted Pap test can only increase the costs. In fact, liquid-based cytology increases the cost of consumable materials but reduces the interpretation time, even in manual screening. Consequently, the reduction of human costs is smaller in the case of computer-assisted screening. Liquid-based cytology has other implications and advantages not linked to the use of computer-assisted Pap test that should be taken into account and are beyond the scope of this Report;

- given that the computer-assisted Pap test reduces human costs, it may be more advantageous where the cost of cytologists is higher;
- given the relatively small volume of activity of screening centres in Italy, computer-assisted Pap test may be reasonable for a network using only one central scanner and several remote review stations;
- the use of automated computer-assisted Pap test only for quality control in a single centre is not economically sustainable. In

this case as well, several centres, for example at the regional level, may form a consortium to reach a reasonable number of slides to achieve the break even point.

Regarding the use of a machine rather than human intelligence to interpret the slides, some ethical issues were initially raised, but both the scientific community and healthcare professionals have accepted this technology. The identification of fields of interest by the machine is highly reproducible, reducing subjectivity in the diagnostic process. The Hologic system always includes a check by





the human eye, while the FocalPoint® system identifies about one fifth of the slides as No Further Review. Several studies, some of which conducted in Italy, confirmed the reliability of this classification. There is still some resistance to accept the practice of No Further Review. A check of previous slides and clinical data can be useful to make the cytologist and the clinician more confident.

RECOMMENDATIONS

- Computer-assisted automated Pap test may be introduced only if there is a need to increase the volume of slides screened to cover the screening target population and sufficient human resources are not available.
- Switching a programme using conventional slides to automatic scanning can only lead to a reduction in costs if the volume of slides per year exceeds 49,000 slides/annum and cytologist productivity is optimised to more than 20000 slides per year. At a productivity of 15,000 or fewer, the automated computer-assisted Pap test cannot be convenient.

- Switching from manual screening with conventional slides to automatic scanning with liquid-based cytology cannot generate any economic saving, but the system could increase output with a given number of staff.

- The transition from manual to computer-assisted automated screening of liquid-based cytology will not generate savings and the increase in productivity will be lower than that of the switch from manual/conventional to automated/conventional.

- The use of biologists or pathologists as cytologists is more costly than the use of cytoscreeners. Given that the automated computer-assisted Pap test reduces human resource costs, its adoption in a model using only biologists and pathologists for screening is more economically advantageous. The break-even point is at a volume of 20,000

cases per year in case of conventional smears and at a volume of 41,000 cases per year in the case of liquid-based cytology. This model is still less efficient than the use of cytoscreener with any mode of screening.

- The probable introduction of the molecular test for human papillomavirus (HPV) as primary test for cervical cancer screening during the next few years must be considered as a factor for horizon scanning. In one scenario, the HPV test would be used as primary test for the whole target population and the Pap test would be a triage test only for positive cases. In another scenario, HPV would be used only for women over 35 and the Pap test would still be used for younger women and for triage in women over 35. Therefore, the number of Pap tests necessary to cover the target population would be drastically reduced. Use within networks of a number of screening centres is the only scenario in which computer-assisted scanning would be justified; in any case, the shortage of Pap test screening staff might not require urgent action.



RAPPORTO HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT

eap

Capitolo 1

Introduzione

Introduction

1.1.

DEFINIZIONE DEL PROBLEMA DI SALUTE

Il cancro della cervice uterina è una malattia altamente controllabile attraverso la prevenzione secondaria, cioè lo screening che individua lesioni preinvasive trattabili, e, nel futuro, anche attraverso la vaccinazione che previene l'infezione da HPV, causa necessaria per lo sviluppo del carcinoma invasivo (attualmente rivolta solo alle preadolescenti).

L'efficacia dello screening nel ridurre drasticamente l'incidenza di carcinoma invasivo è ampiamente dimostrata. Infatti l'epidemiologia di questo tumore è principalmente determinata dalla diffusione del Pap test nella popolazione femminile e da come il servizio sanitario sia in grado di assicurare un follow-up adeguato alle donne con un Pap test anormale.

1.2

RAZIONALE PER L'INTRODUZIONE DELLA TECNOLOGIA: POSSIBILI VANTAGGI E SVANTAGGI

La sostituzione, per termine di servizio, di personale addestrato si è rivelata sempre più problematica (Roberson 2010). A ciò si aggiunge la specificità e la difficoltà intrinseca del tipo di lavoro legata alla necessità di riconoscere, in una larghissima maggioranza di casi negativi, i pochi casi anormali. Oltre a ciò, la diffusione dello screening ha portato un aumento del numero dei casi da esaminare mettendo in rilievo un conflitto tra scarsità delle risorse umane e progressivo aumento del carico di lavoro. Tutti questi fattori hanno portato l'industria medica a concentrarsi su progettazione e realizzazione di sistemi di lettura automatica che aspirano ad avere le seguenti caratteristiche:

- grande capacità produttiva;
- ripetibilità dei risultati;
- aumento (o almeno non diminuzione) della sensibilità e della specificità rispetto allo screening citologico convenzionale;

- completa automazione;
- diminuzione del costo del programma di screening.

La principale difficoltà per ottenere questi risultati è legata al fatto che un preparato standard (Pap test) è spesso strisciato su un vetro non in monostrato, ma con frequenti sovrapposizioni. Nella lettura tradizionale manuale una parziale soluzione di questo problema consiste nell'esaminare il preparato a diversi fuochi. Una soluzione simile complica fortemente l'automazione della lettura ed è la principale causa di inadeguatezza nella lettura computer-assistita.

Anche se non è facile valutare la letteratura esistente, poiché fortemente influenzata da fattori di contesto (come la qualità della lettura citologica e dei prelievi o la prevalenza di lesioni) e dalla non indipendenza di molti studi, vi è un largo consenso sul fatto che la lettura computer-assistita è valida, in termini di accuratezza (sensibilità, specificità e valore predittivo positivo e negativo) quanto quella tradizionale effettuata da personale esperto e ha il vantaggio di offrire uno standard qualitativo indipendente dalla preparazione del citotettore. La normativa nazionale ne permette l'uso nello screening organizzato (Ministero della salute 2005). L'analisi dei campi di interesse (FOV) individuati dal computer permette, infatti, di diagnosticare con accuratezza la maggioranza dei casi. Il controllo manuale di casi già visti tramite il computer mostra una concordanza elevata con i FOV elettronici, rafforzando in tal modo la fiducia degli operatori sulle capacità di selezione delle macchine.

Le strumentazioni elettroniche richiedono, però, un'assistenza costante (pulizia delle lenti, aggiornamenti continui del software, vulnerabilità da parte di virus informatici) e un'ottimizzazione delle colorazioni (viene richiesto un range molto stretto in genere con elevato contrasto tra nucleo e citoplasma); inoltre, sono sensibili alla pulizia dei preparati e necessitano di un ottimale montaggio dei vetrini (per esempio, senza bolle d'aria).

La diffusione dei preparati in fase liquida con vetrini presentati in strato sottile, praticamente privo di sovrapposizioni e con gli elementi identificativi disposti in una zona più ristretta, ha già di molto incrementato la produttività (*wor-*

kload) dei citotecnici, quindi l'ulteriore vantaggio dell'uso della lettura con l'ausilio dei computer è decisamente minore (Elsheikh 2010a, 2010b; Renshaw 2011).

Infine, tra gli svantaggi si deve tenere conto del costo aggiuntivo per l'utilizzo delle macchine, costo tutt'altro che irrilevante.

1.3

CENNI STORICI

L'uso della lettura automatica come aiuto nello screening cervico-vaginale ha inizio circa 60 anni fa. Tuttavia, la complessità degli algoritmi da utilizzare, specialmente per i preparati tradizionali, ha costituito un ostacolo allo sviluppo di questa tecnologia. L'evoluzione dei computer con sempre maggiore capacità e rapidità di calcolo ha però superato queste difficoltà.

La lettura automatica si basa essenzialmente, oltre che sul riconoscimento di forme, sull'intensità della colorazione. I vari tentativi eseguiti già nella seconda metà degli anni Cinquanta si sono praticamente fermati allo stato prototipale. L'analisi era possibile, ma i tempi richiesti per l'analisi di un singolo preparato non erano compatibili con il lavoro quotidiano.

Una prima svolta è stata l'introduzione e lo sviluppo, da parte della Neuromedical System, del PapNet. Tale sistema rappresentava uno dei numerosi tentativi effettuati per migliorare l'esame microscopico di strisci convenzionali. PapNet identificava 128 punti che rappresentavano le zone più anormali del vetrino e registrava i punti su un nastro digitale che veniva poi analizzato dal citotettore su un monitor ad alta risoluzione. Vi era anche la possibilità di rivedere i punti selezionati con il microscopio per mezzo di coordinate XY. PapNet non ha mai ricevuto l'approvazione dalla U.S. Food and Drug Administration (FDA) come strumento per lo screening primario e non è più in produzione; si riteneva infatti che il suo utilizzo non fosse vantaggioso rispetto allo screening manuale e la Neuromedical System decise di vendere la proprietà intellettuale ad Autocyte (Boon 2011).

Pressappoco negli stessi anni fu sviluppato un secondo strumento denominato AutoPap: si trattava di un sistema computerizzato di scansione prodotto da Tripath (Burlington, NC) e progettato per lo screening primario di strisci cervico-vaginali. Il sistema classificava gli strisci come:

- **no need for review** (da non rivedere ulteriormente);
- **to be reviewed** (da rivedere);
- **process review** (lo striscio doveva essere rivisto manualmente a causa di problemi tecnici).

Questo sistema utilizzava un microscopio ad alta velocità e un software in grado di immagazzinare, interpretare e classificare le immagini dello striscio in base a parametri predefiniti (densità ottica, rapporto nucleo/citoplasma ecce-

tera) con lo scopo di individuare il carcinoma squamoso, l'adenocarcinoma e tutte le lesioni precancerose. Per la revisione degli strisci. AutoPap forniva anche la PapMap, una stampa su carta delle dimensioni di un vetrino che mostrava 15 campi indicanti le zone dello striscio in cui il materiale cellulare era stato classificato come anormale. Ogni area cerchiata corrispondeva a un FOV scansionato a 10x.

Una limitazione all'uso dell'AutoPap era legata al fatto che l'analisi del preparato scannerizzato veniva fatta in modalità semiautomatica su uno pseudo vetrino. Lo strumento individuava i punti di interesse (FOV) che dovevano, però, essere trasferiti manualmente sul preparato per essere poi analizzati con un microscopio ottico tradizionale. Nel 1995 ricevette l'approvazione FDA per il controllo di qualità nello screening e nel 1998 per lo screening primario. L'FDA fissò anche la percentuale massima di strisci che non necessitavano di essere analizzati al microscopio al 25%.

Nei primi anni Novanta la CompuCyte Corporations lanciò sul mercato uno strumento denominato PathFinder, il quale, interfacciandosi con un PC, posizionava il tavolino traslatore di un microscopio robotizzato in posizioni predefinite. Lo strumento era inizialmente nato per verificare che il citotettore esaminasse tutto il preparato e venne poi aggiornato diventando uno strumento di supporto alla lettura dei preparati. I principali vantaggi offerti da questo nuovo strumento erano:

- la possibilità di essere installato sulla maggior parte dei microscopi utilizzati per lo screening;
- la capacità di determinare la posizione dei punti FOV automaticamente e di guidare il citotettore nell'analisi del vetrino;
- la possibilità di registrare eventuali nuovi punti in forma elettronica in modo da poter essere conservati e visualizzati anche in un secondo momento.

Nel 1997, la NeoPath Inc, già proprietaria dell'AutoPap, acquisì il sistema PathFinder dalla CompuCyte Corporations: l'integrazione tra lo scanner (AutoPap) e il PathFinder fu la soluzione ai principali problemi che affliggevano la lettura automatica o semiautomatica per lo screening primario. Lo strumento automatico individuava i punti FOV e li trasferiva al microscopio robotizzato che guidava il citotettore nell'analisi del preparato. Fu proprio l'integrazione di queste due tecnologie a permettere il passaggio da macchina per il rescanning e il controllo di qualità a strumento per lo screening primario (Kardos 2004).

In seguito l'AutoPap fu completamente acquisito dalla Becton, Dickinson and Company che ne era già in parte proprietaria; lo strumento attualmente in uso è il BD FocalPoint® Slide Profiler integrato con il GS Imaging System (Bolger 2006). Nel 1996 (Patten 1996) è stato approvato dalla US Food and Drug Administration (FDA) per l'utilizzo nello screening primario con preparati convenzionali (Tripath 2004).

Un'altra sfida per le industrie era lo sviluppo della lettura automatica di un preparato in fase liquida (Wright 2010), dove le cellule prelevate vengono sospese in un tubo con liquido di fissazione e poi trasferite tramite un filtro su vetrino in un monostrato, con possibilità di sovrapposizione delle cellule molto minore rispetto ai preparati tradizionali. La lettura di preparati in fase liquida, anche senza l'aiuto di strumentazione automatica, aumentava sensibilmente la capacità lavorativa del citolettore, in quanto vi erano minori difficoltà interpretative, poiché il preparato era costituito da un'apposizione circolare degli elementi che determinava un'area notevolmente più piccola di quella ottenuta in un preparato tradizionale. Il preparato in fase liquida era inoltre più adatto alla lettura automatica e negli ultimi anni furono così sviluppati 2 ulteriori attrezzature idonee a leggere questo tipo di preparati: Il ThinPrep® Imaging System della Hologic e un adattamento software del FocalPoint® per la lettura dei preparati in strato sottile (Dawson 2004).

Recentemente la ditta Hologic ha introdotto un sistema di lettura che possiamo definire semiautomatica. La scansione e l'analisi del preparato è sovrapponibile a quella dell'Imager, ma la scansione viene eseguita per singolo preparato richiedendo l'intervento dell'operatore per ogni vetrino analizzato. Il sistema ha recentemente ottenuto il marchio CE di approvazione per la lettura di preparati in fase liquida ma non ancora quello della FDA (FDA 2003).

1.4

DESCRIZIONE DELLE TECNOLOGIE

1.4.1

FOCALPOINT® GS IMAGING SYSTEM

Il FocalPoint® (figura 1.1) può analizzare contemporaneamente sia preparati tradizionali sia in fase liquida, anche all'interno dello stesso vassoio, semplicemente inserendo un

vetrino *switch* per marcare il passaggio fra vetrini convenzionali e LBC. Possono essere caricati fino a 36 vassoi da 8 vetrini ciascuno per una capacità massima di 288 vetrini. L'analisi completa dei 288 vetrini avviene in circa 24 ore. Lo strumento tollera ampie variazioni di colorazione ed è compatibile con vetrini coprioggetto sia di vetro sia di plastica. Dalla sua introduzione iniziale sono stati apportati una serie di miglioramenti riguardanti gli algoritmi per l'identificazione e la caratterizzazione di alterazioni sia ghiandolari sia squamose.

Il microscopio video ad alta velocità acquisisce 25 immagini di alta qualità ogni secondo. La dinamica di messa a fuoco viene eseguita con tre telecamere che operano simultaneamente su diversi piani focali; per l'analisi è usata l'immagine dal piano focale ottimale. L'obiettivo con ingrandimento 4x genera una mappa in 3 dimensioni dell'area del preparato dove vengono strisciate le cellule. La mappatura guida lo strumento nelle aree ottimali per la cattura delle immagini e successivamente vengono catturati 1.000 campi a 20x per ulteriori valutazioni a più alta risoluzione.

Le informazioni digitalizzate dalle immagini catturate sono suddivise per oggetti (per esempio dimensione nucleare, densità cromatica, contorno del nucleo). Per analizzare queste caratteristiche vengono applicati una serie di algoritmi e si assegnano dei valori. Inizialmente agli oggetti nei FOV vengono applicati una serie limitata di algoritmi, mentre per gli oggetti che non possono essere caratterizzati si applicano algoritmi di livello superiore. Questa procedura graduale accelera il processo di valutazione analitica. I punteggi dei 15 FOV sono cumulati e integrati per generare un punteggio complessivo assegnato al vetrino; i punteggi variano da 0 a 1, con un valore di 1 assegnato ai vetrini con la più alta probabilità di anomalie significative e con punteggi pari o vicino allo 0 indicanti una probabilità molto bassa di presenza di anomalie.

I vetrini analizzati vengono classificati in tre categorie:



Figura 1.1. Il sistema FocalPoint® GS Imaging System completo di scanner, computer e stazione di revisione.

Figure 1.1. FocalPoint® GS Imaging System with scanner, computer and review station.

- 1 **processo di revisione (PR):** indica che lo strumento non è stato in grado di valutare il vetrino, in genere a causa di problemi tecnici (problemi di colorazione, bolle d'aria intrappolate sotto il vetrino eccetera);
- 2 **nessun ulteriore esame (NFR):** ne fanno parte i vetrini con punteggio al di sotto della soglia considerata critica, con un massimo del 25% sul totale di vetrini analizzati, e rappresentano vetrini ottenuti da pazienti non ad alto rischio che possono essere archiviati senza revisione;
- 3 **revisione:** preparati con punteggi al di sopra della soglia che vengono classificati in cinque quintili. Per il primo quintile, che contiene i vetrini con il più alto punteggio, la diagnosi viene fatta dopo aver preso visione della preclassificazione fatta dalla macchina. Qualora analizzando i FOV elettronici il caso sia classificato come «anormale», si proseguirà con i controlli previsti per tutti i casi «possibilmente anormali». Qualora invece il caso, sia pure etichettato come 1° quintile, non presenti alterazioni significative, la *review station* sarà utilizzata come un normale microscopio ottico e verrà fatta una revisione dell'intero preparato in modalità rapida (circa 1 minuto per caso).

1.4.1.1.

BD FOCALPOINT® GS WORKSTATION

È un sistema guidato di screening che consiste in un PC convenzionale, un microscopio standard con vassoio motorizzato, controlli computerizzati e manuali, interruttore a pedale e lettore di codici a barre. Questo sistema presenta al citotettore i 15 punti FOV, determinati dal FocalPoint® a 10x, che possono contenere notevoli alterazioni. Il citotettore identifica il vetrino mediante i codici a barre e sul monitor appaiono alcune informazioni, compresi il quintile e il *ranking* del caso sul totale dei casi esaminati per la statistica. Successivamente si passa alla visione del preparato identifi-

cando un primo campo (a 10x) che serve esclusivamente per tarare le posizioni del preparato sul tavolo motorizzato. In genere questa calibrazione viene fatta una sola volta e poi sui singoli casi si compiono solamente dei piccoli aggiustamenti. Si passa infine all'esame dei 15 FOV che vengono rappresentati in sequenza di sempre minor grado di atipia. Il citotettore può cambiare liberamente gli ingrandimenti, spostarsi su altri campi, poi il microscopio si riposiziona automaticamente sul campo successivo.

Durante l'analisi del vetrino, il citotettore può anche apporre dei segni elettronici o manuali a un'area del vetrino per analizzarla in un secondo tempo. Se sono presenti uno o più segni elettronici, diventa obbligatoria l'analisi dell'intero addensamento cellulare. Questa funzione viene chiamata «scansione semiautomatica».

Una macchina può processare fino a 60.000 casi l'anno (fino a 70.000 se caricata anche nei giorni festivi e se non si verificano fermi macchina).

1.4.2

HOLOGIC THINPREP® IMAGING SYSTEM

Questa macchina (figura 1.2) è in grado di leggere solo vetrini in fase liquida (ThinPrep® Paptest Slide).

Il sistema utilizza un microscopio ad alta velocità e un software che immagazzina e interpreta le immagini dello striscio in base a parametri predeterminati (densità ottica, rapporto nucleo/citoplasmatico eccetera). Il sistema analizza gli oggetti in ciascuna delle 2.000 immagini e scarta quelli che non sono suscettibili di essere nuclei e cluster o che non possono essere epiteliali. Gli oggetti rimanenti vengono ordinati in base alla densità ottica determinata dalla quantità di DNA presente nel nucleo. Dal momento che le cellule anormali hanno il nucleo grande e scuro, la macchina, attraverso algoritmi, cerca gli oggetti più scuri e grandi e i nuclei che si trovano in gruppi che possono rappresentare sia cellule ghiandolari sia endocervicali.



Figura 1.2. Sistema completo Hologic ThinPrep® Imaging System.
Figure 1.2. The complete Hologic ThinPrep® Imaging System.

Il sistema analizza ciascuno dei più di 2.000 campi e ha lo scopo di individuare il carcinoma squamoso, l'adenocarcinoma e tutte le lesioni precancerose.

Da un totale di 120 campi, detti FOV, vengono selezionati i 22 di maggior interesse diagnostico per il citotettore, il quale andrà poi a esaminare con il microscopio robotizzato. Il ThinPrep® Imaging System prevede la duplice revisione del preparato. Con questa funzionalità, ogni caso è analizzato dal ThinPrep® Imager e rivista da un citotettore, combinando così la competenza umana con l'avanzata tecnologia. La macchina è sostanzialmente un sistema di localizzazione guidata. Essa non fornisce esiti di «no further review» e pertanto tutti i preparati analizzati dalla macchina vengono letti dai citotettori sempre con l'aiuto di una stazione robotizzata.

1.4.2.1

REVIEW SCOPE

È un microscopio standard con l'aggiunta di un motore che guida il citotettore nella revisione dei 22 FOV contenenti cellule di interesse. Se una qualsiasi anomalia viene identificata nei 22 FOV, il citotettore deve riesaminare l'intero vetrino. Questa funzione è completamente automatizzata ed è guidata dal microscopio robotizzato. Per ulteriori informazioni si rimanda al paragrafo successivo.

Per ottenere delle immagini accurate e di qualità, è necessaria una colorazione specifica dei ThinPrep®. La capacità massima teorica è di 70.000 casi l'anno.

1.4.3

HOLOGIC THINPREP® INTEGRATED IMAGER

È un microscopio robotizzato dotato di un computer dedicato e progettato per consentire l'analisi dei vetrini ThinPrep® (figura 1.3). Se non si utilizzano le funzionalità per l'analisi delle immagini ThinPrep®, può anche essere impie-



Figura 1.3. Il sistema Hologic ThinPrep® Integrated Imager.
Figure 1.3. The Hologic ThinPrep® Integrated Imager System.

gato come microscopio convenzionale. Si differenzia dal «fratello maggiore», l'Imager, per il fatto che il caricamento dei casi è manuale, l'analisi viene eseguita caso per caso, mentre gli algoritmi usati per l'analisi sono sostanzialmente gli stessi.

L'Integrated Imager è costituito dalle seguenti componenti:

- un microscopio con lettore di immagini, lettore degli identificativi dei vetrini, piatto automatizzato, comandi manuali e interfaccia utente personalizzabile per ciascun citotettore basata su touch screen;
- un controller per i sottosistemi elettromeccanici e per la creazione di immagini;
- un computer con schermo touch screen che ospita l'applicazione e il database del sistema.

Il sistema disabilita tutti i comandi relativi al piatto manuale, alla messa a fuoco e all'illuminazione per garantire requisiti di messa a fuoco e illuminazione corretti per la creazione di immagini ed evitare che possano verificarsi interruzioni durante la scansione. Il sistema utilizza una sorgente luminosa a LED per illuminare il percorso ottico in direzione dell'immagine. L'intera scansione del preparato viene eseguita in circa 90 secondi, che si aggiungono al tempo di lettura. Il sistema identifica gli oggetti di interesse (FOV) rilevati sul vetrino in base alla densità ottica integrata. Le coordinate di 22 FOV e l'identificativo del vetrino vengono registrati e memorizzati nel database del sistema.

In questa fase il sistema lavora come un microscopio automatizzato, presentando al tecnico di citologia i 22 campi di interesse e fornendo un'ulteriore analisi del vetrino se sono presenti cellule sospette.

Questa funzione viene chiamata «ricerca automatica». Il citotettore riacquista quindi un controllo diretto dei comandi manuali, della messa a fuoco e dell'illuminazione e può gestire i comandi per l'analisi utilizzando sia quelli manuali del tavolino sia il touch screen.

Ciascun campo viene visualizzato con un livello di ingrandimento di 10x. Il portaobiettivi dispone anche di obiettivi con livelli di ingrandimento di 4x e 40x che possono essere attivati manualmente dal tecnico di citologia. Prima di visualizzare il campo successivo, l'Integrated Imager verifica se l'obiettivo a 10x è attivo nel percorso ottico. Se non lo è, chiede al tecnico di citologia di reimpostare il livello di ingrandimento a 10x. Tutti i 22 campi vengono visualizzati con questo livello di ingrandimento.

Durante l'analisi del vetrino, il tecnico di citologia può anche apporre dei segni elettronici o manuali a un'area del vetrino per analizzarla in un secondo momento. Se sono presenti uno o più segni elettronici oppure il citotettore rileva cellule sospette all'interno dei 22 FOV, diventa obbligatoria l'analisi completa del vetrino.

La capacità massima annua varia da 20.000 a 30.000 Pap test.

1.5

CONTROLLI DI QUALITÀ SPECIFICI DELLA LETTURA COMPUTER-ASSISTITA

Per i casi individuati come NFR dal FocalPoint®, non è raccomandata alcuna revisione dei vetrini, anche se in alcuni laboratori una revisione veloce viene comunque effettuata. In molti centri viene invece seguita una valutazione della storia di screening precedente e/o delle notizie cliniche accluse (sanguinamento, perdite atipiche, dolorabilità eccetera).

Le altre procedure di controllo di qualità sono sostanzialmente sovrapponibili per i due sistemi presi in considerazione e dipendono dai protocolli adottati nei differenti centri. Comunque, i casi individuati come potenzialmente non negativi sono generalmente visti da più lettori (citotecnico e supervisore, due citolettori pari oppure lettura collegiale).

1.6

OBIETTIVI

Avendo assunto che l'accuratezza diagnostica della lettura computer-assistita e tradizionale dei Pap test si equivalgono e che tale corrispondenza risulta in una sostanziale equivalenza di efficacia dello screening in termini di riduzione di incidenza e mortalità per cancro della cervice uterina, il versante efficacia-beneficio-utilità è analogo per entrambe le modalità di lettura, per cui l'analisi economica si riduce a un'analisi di minimizzazione dei costi.

Inoltre, la maggior parte del percorso è analoga per le due modalità di screening, che differiscono solo per modalità di

lettura. La minimizzazione dei costi può essere così limitata alla sola fase diversa: ci si trova, quindi, nell'ambito di un'analisi del costo differenziale. Le due modalità di lettura divergono, in quanto quella tradizionale ha intrinsecamente una maggiore componente di costi umani (*labour intensive*), mentre quella computer-assistita ha una maggiore componente di costi per la tecnologia (*technology intensive*).

In sintesi, gli obiettivi del presente Rapporto sono:

- determinare il *break even point* (BEP) a cui l'istallazione di una macchina per la lettura computer-assistita diventa economicamente vantaggiosa;
- quantificare il costo del singolo Pap test in differenti scenari di volume di attività del centro, produttività del singolo lettore e tipo di citologia (convenzionale o fase liquida, lettura tradizionale o computer-assistita);
- analizzare la situazione italiana per la lettura computer-assistita dei Pap test, cercando di ottenere, attraverso il coinvolgimento di diverse strutture sanitarie, dati e informazioni utili per la valutazione economica nei differenti contesti;
- valutare l'accettabilità dell'introduzione della strumentazione di lettura automatica in un servizio di screening;
- valutare l'impatto organizzativo ed economico della lettura computer-assistita ipotizzando diversi scenari, sia per quanto riguarda la tipologia di preparati, sia per il numero di Pap test effettuati in un determinato periodo di tempo;
- descrivere una soluzione ideale-teorica (personale e strumentazione) per l'organizzazione completamente nuova di uno screening di popolazione (inteso come singolo programma o come l'insieme di più programmi afferenti ad un'area vasta) utilizzando la lettura computer-assistita.

Capitolo 2

Metodologia di lavoro

Working methodology

2.1

FASI DELLA PRODUZIONE DEL RAPPORTO

Per la stesura di questo documento sono state eseguite le seguenti procedure:

- presentazione di richiesta di finanziamento al Ministero della salute nell'ambito del progetto di ricerca ministeriale «Analysis of the impact of professional involvement in evidence generation for the HTA process», incluso il sottoprogetto «Valutazione costo-efficacia della lettura computer-assistita nell'ambito dei programmi di screening italiani»;
- costituzione del Gruppo di lavoro composto dal responsabile del progetto e da un economista responsabile anche del trattamento dati, selezionato attraverso l'indizione di un bando pubblico;
- individuazione di istituzioni italiane già utilizzatrici di sistemi di lettura automatica che avessero già elaborato produzioni scientifiche sull'argomento;
- individuazione di un *Consulting Committee (stakeholder)* comprendente responsabili di screening, anatomopatologi, economisti, pubblici amministratori, rappresentanti di associazioni di volontariato, di citotecnici e di ditte produttrici interessate.

Terminata la valutazione si è tenuta una riunione congiunta del Gruppo di lavoro e del *Consulting Committee* per discutere dei dati elaborati e delle parziali conclusioni.

Alla riunione sono stati invitati tutti gli *stakeholder* coinvolti nel progetto e quelli che, indirettamente, potevano esserne interessati.

Nella prima sessione sono stati presentati il progetto, le strumentazioni, gli aspetti di *Health Technology Assessment* e la parte relativa alla valutazione economica. Successivamente è stato aperto un dibattito dove ognuno poteva liberamente intervenire e commentare quanto relazionato in precedenza. Nella stesura finale della bozza si è ampiamente tenuto conto dei risultati della discussione.

2.2

AMBITI DELLA VALUTAZIONE

Gli ambiti considerati ai fini della ricerca e stesura del Rapporto di *Health Technology Assessment* sono stati:

- uso attuale della tecnologia;
- costo-efficacia;
- impatto organizzativo;
- impatto etico, sociale e legale.

Per quanto riguarda le dimensioni dell'efficacia e della sicurezza sono state considerate valide le conclusioni raggiunte dalle precedenti revisioni sistematiche e linee guida esistenti.

2.3

REVISIONE DELLA LETTERATURA

La prima fase lavorativa è stata la ricerca e conseguente raccolta della letteratura internazionale che riguardasse sia i lavori di *Health Technology Assessment* sia tutti i *report* con tematiche vicine alla citologia, allo screening cervico-vaginale e alle strumentazioni utilizzate in programmi di screening italiani e internazionali. Si sono inoltre cercati lavori che riguardassero l'impatto economico, organizzativo, etico, sociale e legale della lettura automatica. È stata effettuata una ricerca con i principali database e motori di ricerca (Medline, Embase, Healthstar, Current contents, Ebsco, MD Consult, Informatore Farmaceutico, PubMed eccetera) di tutta la letteratura sull'argomento, escludendo nel contempo i lavori che non fossero ritenuti indipendenti. Sono stati presi in particolare considerazione i lavori di *Health Technology Assessment* recentemente condotti in Australia, Nuova Zelanda, Canada e in vari Paesi europei. Inoltre, è stata raccolta tutta la letteratura italiana sull'argomento. Le parole chiave utilizzate per la ricerca sono state: ThinPrep®, Autotpap, BD, Hologic, Ylem, PrepStain, SurePath®, cervical cancer, smears, FocalPoint®, Imager, Integrated Imager, Automated screening, Manual screening, Pap test, strato sottile, slide per hour, cytoscreener workload.

E' stata selezionata la seguente bibliografia: Anttila 2011, Austin 2010, Biscotti 2005, Cengel 2003, Chivukula 2007, Chute 2010, Dawson 2005, Duby 2009, Dziura 2006, Friedlander 2008, Kitchener 2011a, Kitchener 2011b, Jayamohan 2009, Miller 2007, Papillo 2008, Quddus 2009, Rowe 2003, Thrall 2008, Wilbur 2009, Wilgenbusch 2011, Zhang 2007, Zhao 2009.

2.4

ANALISI DI CONTESTO E SURVEY DEI CENTRI ATTIVI IN ITALIA

Dopo aver analizzato il materiale raccolto, si è deciso di focalizzare l'attenzione sulla situazione italiana, per capire se i dati sui laboratori internazionali fossero in linea con la realtà italiana. E' stato elaborato un questionario sui carichi di lavoro (vedi appendice A.1), sul personale addetto suddiviso per le varie figure professionali, sul gradimento da parte del personale, sulle modalità organizzative del lavoro, sul tipo di preparati utilizzati (fase liquida e tradizionale) e sul tipo di strumentazione. Tale questionario è stato inviato a 7 centri di screening italiani specializzati nella lettura automatica dei Pap test (Provincia di Vicenza, Regione Abruzzo, ISPO Regione Toscana, Ferrara, Istituto Nazionale dei tumori di Milano, Regione Umbria, ASL Roma B) che avevano dato la propria disponibilità a partecipare a questo studio.

La prima stesura del questionario conteneva anche indicazioni sui costi sostenuti da ciascun centro per l'acquisto/noleggio e la manutenzione delle attrezzature. Considerate, però, le diverse modalità di acquisto (noleggio, affitto, leasing eccetera), le trattative avvenute in tempi molto diversi e alcune formule di utilizzo a scopo di ricerca non replicabili in altri laboratori, si è preferito richiedere una valutazione economica direttamente alle 2 ditte interessate (BD Diagnostics tramite il distributore italiano esclusivo Ylem S.r.l. e Hologic Italia S.r.l.) chiedendo loro un preventivo, IVA inclusa, valido al momento della stesura di questo Rapporto (autunno 2010). Tale valutazione non doveva per forza coincidere con il prezzo di listino depositato presso la Camera di Commercio, ma voleva essere un riferimento per una qualsiasi azienda sanitaria interessata a organizzare un programma di screening della cervice uterina anche con l'aiuto di strumentazione per la lettura automatica dei Pap test.

2.5

ANALISI ECONOMICA

Avendo assunto che l'accuratezza diagnostica della lettura computer-assistita e tradizionale dei Pap test si equivalgono e che tale corrispondenza risulta in una sostanziale equiva-

lenza di efficacia dello screening in termini di riduzione di incidenza e mortalità per cancro della cervice uterina, il versante efficacia-beneficio-utilità è analogo per entrambe le modalità di lettura, per cui l'analisi economica si riduce a un'analisi di minimizzazione dei costi.

Inoltre, la maggior parte del percorso è analoga per le due modalità di screening, che differiscono solo per modalità di lettura. La minimizzazione dei costi può essere così limitata alla sola fase diversa: ci si trova, quindi, nell'ambito di un'analisi del costo differenziale. Le due modalità di lettura divergono, in quanto quella tradizionale ha intrinsecamente una maggiore componente di costi umani (*labour intensive*), mentre quella computer-assistita ha una maggiore componente di costi per la tecnologia (*technology intensive*).

Date queste premesse, la valutazione economica ha prodotto due tipi di analisi:

- 1 la ricerca del *break even point*, cioè il numero di vetrini/anno che una macchina deve leggere per ripagare i maggiori costi spesi per la tecnologia con i risparmi ottenuti in riduzione di lavoro umano;
- 2 un'analisi di sensibilità deterministica bivariata in cui si è calcolato il costo per vetrino in diversi scenari di volume di vetrini/anno per il laboratorio e di produttività, sempre in termini di numero di vetrini/anno, del singolo operatore; in questa seconda analisi si è poi evidenziato un «range di maggiore plausibilità» che individua un intervallo (range) entro il quale è più probabile che un programma italiano si situi sulla base dei volumi e delle produttività osservate dai questionari dei centri attivi.

Il costo medio per vetrino è stato inoltre calcolato utilizzando i dati di costo del personale e di produttività desunti dai questionari, osservando quali fattori nella pratica influenzano maggiormente il costo per vetrino letto nelle differenti modalità di screening.

Sulla base dei risultati del questionario è stata calcolata la percentuale di tempo giornaliero dedicato da ciascun attore all'utilizzo della strumentazione per l'analisi e la lettura dei Pap test. In questo modo è stato possibile imputare il costo del personale impiegato (inteso come costo medio per figura professionale comprensivo di oneri riflessi). Per quanto riguarda il costo delle diverse figure professionali, abbiamo inoltre deciso di utilizzare i dati dell'Azienda provinciale per i servizi sanitari (APSS) di Trento (per i dettagli si rimanda al capitolo 4, pp. e26-35).

Infine abbiamo aggregato i dati raccolti per creare un unico grande laboratorio con l'intenzione di avere una fotografia della situazione italiana per quanto riguarda la lettura automatica dei preparati in strato sottile e tradizionale. La media di tutti i centri coinvolti fornisce, seppur parzialmente, la situazione dei laboratori italiani e permette di capire quali siano le principali difficoltà che tali centri incontrano.

Basandoci sui dati raccolti e sull'esperienza del Reparto di anatomia patologica dell'Ospedale di Trento, si è iniziato a impostare un modello economico-organizzativo sulla dotazione organica e strumentale di un ipotetico laboratorio ideale-teorico, organizzato ex novo per l'implementazione di un programma di screening della cervice uterina. Sono stati ipotizzati diversi scenari e tipologie di screening con conseguente adattamento del personale e delle attrezzature necessarie; è stato stabilito il numero massimo di Pap test in un anno (grazie ai dati forniti dalle ditte produttrici e all'analisi della letteratura internazionale a riguardo) e il numero di personale (citolettori e medici responsabili) necessario in base alla modalità di screening (sulla base dei dati raccolti con il questionario e quelli riguardanti il nostro laboratorio). Sono state in particolare confrontate e analizzate le seguenti situazioni:

- lettura manuale con preparato standard *vs* lettura manuale di preparati LBC (SurePath® e ThinPrep®);
- lettura automatica di preparati standard *vs* lettura automatica di preparati LBC (SurePath® e ThinPrep®);
- lettura manuale *vs* lettura automatica (tradizionale o LBC);
- lettura semiautomatica con Integrated Imager di preparati LBC ThinPrep®.

Il costo per vetrino per la lettura computer-assistita è stato calcolato:

- per differenti livelli di produttività del singolo lettore, da 10.000 vetrini/anno per lettore a 17.500 per i preparati convenzionali, e da 12.500 a 22.500 per la lettura automatica in strato sottile;
- per differenti volumi di produttività e di attività del centro, da 30.000 vetrini/anno fino a 60.000.

Una premessa necessaria riguarda il calcolo della percentuale di casi «*no further review*» che il BD FocalPoint® classifica e considera non bisognosi di ulteriore revisione. Dai dati del questionario (vedi capitolo 3, pp. e21-25) i centri italiani si attestano intorno al 20% di NFR, nonostante la macchina sia configurata per arrivare fino a un massimo del 25%. Ciò è in linea con i risultati dello studio MAVARIK (Kitchener 2011a e 2011b) nel quale viene specificato che, grazie alla classificazione dei NFR, è possibile ridurre del 20% il numero di vetrini che richiedono la lettura manuale, senza per questo perdere di accuratezza diagnostica.

2.6

SCENARI IPOTIZZATI

Per la realizzazione di questo lavoro sono stati ipotizzati diversi scenari di possibile introduzione e utilizzo della lettura automatica.

- 1 Nell'organizzazione di un programma di screening ex novo, qual è la soluzione migliore dal punto di vista economico e di risultato tenendo conto delle spese che la nuova tecnologia comporta, del numero di personale che la lettura tradizionale o quella computer-assistita richiedono? Qual è il *break even point* della macchina per la lettura computer-assistita? Le scelte che si possono effettuare riguardano sostanzialmente la tipologia di preparato e la modalità di lettura. Nello specifico:
 - preparato tradizionale con
 - lettura tradizionale;
 - lettura automatica;
 - preparato in fase liquida con
 - lettura tradizionale;
 - lettura automatica;
 - lettura semiautomatica.
- 2 Esiste già una struttura con personale che esegue gli screening manualmente. Cosa comporta l'introduzione della lettura automatica in termini di riduzione del tempo di screening e del conseguente risparmio di costi rapportato all'aumento della spesa che la nuova tecnologia richiede?

Due sono sostanzialmente le ragioni che possono portare all'acquisizione del sistema di lettura computer-assistita in sostituzione a quella manuale, entrambe discendono dalla necessità di aumentare la produttività:

 - nella struttura è previsto il pensionamento di alcuni citolettori difficilmente sostituibili;
 - vi è la necessità di ridurre il tempo d'attesa per le risposte dei Pap-test.
- 3 Per sfruttare al meglio le economie di scala e la capacità produttiva della macchina, è ipotizzabile pensare a una sorta di consorzio che unisca più unità provinciali o regionali in modo da centralizzare il servizio e aumentare il numero di casi annui? Qual è il *break even point* che giustifica l'acquisto di questa tecnologia?
- 4 Può essere economicamente sostenibile e giustificato l'utilizzo di una macchina più piccola (Hologic ThinPrep® Integrated Imager) per centri di piccole dimensioni? Qual è la capacità massima di questa tecnologia semiautomatica?
- 5 E' ipotizzabile pensare di utilizzare un sistema di lettura computer-assistita per il solo controllo della qualità a livello, per esempio, regionale?
- 6 Con un approccio di Horizon Scanning, si è ipotizzato uno scenario in cui in Italia viene introdotto il test molecolare per l'HPV come test primario di screening, ridimensionando drasticamente il fabbisogno di Paptest necessario per coprire la popolazione target.

Capitolo 3

Revisione della letteratura internazionale e analisi di contesto

Review of the international literature and analysis of the contest

3.1

EFFICACIA DIAGNOSTICA

Tutte le attrezzature oggetto di questo studio di *Health Technology Assessment* hanno avuto l'approvazione alla messa in commercio dopo aver superato una fase di test sull'efficacia clinica del loro utilizzo nei programmi di screening. Il documento della direzione generale di prevenzione del Ministero della salute scritto in attuazione dell'articolo 2 bis della legge 138/2004 e del piano nazionale della prevenzione 2005-2007, approvato con intesa Stato-Regioni nel 2005, dal titolo *Raccomandazioni per la pianificazione e l'esecuzione degli screening di popolazione per la prevenzione del cancro della cervice uterina, del cancro della mammella e del colon retto*, oltre a ribadire che l'esame citologico cervico-vaginale è l'unico test di screening per il carcinoma della cervice uterina, autorizza l'uso di sistemi di preparazione in fase liquida (citologico su strato sottile) con l'eventuale aiuto di attrezzature automatiche (Ministero della salute 2005).

La valutazione dell'efficacia clinica dell'uso di attrezzature di lettura automatica nello screening va oltre lo scopo di questa valutazione. Vengono pertanto riportati solo brevi cenni, aggiornati al 2010, dei lavori scientifici più significativi recuperati attraverso i principali motori di ricerca o database, soffermandosi in modo particolare sui dati pubblicati o comunicati a congressi relativi alla situazione italiana.

La revisione sistematica della letteratura scientifica dello screening effettuata tramite apparecchiature automatiche dal NHS Cervical screening Programme inglese del 2005 testimonia l'affidabilità e l'accuratezza dell'uso della strumentazione automatica nei programmi di screening (Willis 2005). I lavori scientifici pubblicati successivamente non hanno modificato nella sostanza quanto riportato nella revisione di cui sopra, confermando che i risultati clinici della lettura manuale e automatica, sia su preparati in fase liquida sia tradi-

zionale, sono ugualmente validi per l'uso nei programmi di screening. Uno studio recente del Finnish Cancer Center (Anttilla 2011), basato su un follow-up di almeno dieci anni, sia pur eseguito su una strumentazione PapNet non più in produzione, ha ribadito che la lettura manuale e quella automatica sono ugualmente valide per l'uso nello screening, poiché non sono state trovate marcate differenze nell'incidenza e nella mortalità per cancro cervico-vaginale.

Studi italiani, come quello condotto presso l'Istituto italiano dei tumori di Milano (Alasio 2001), l'Istituto per lo studio e la prevenzione oncologica (ISPO) di Firenze (Bulgaresi 2006), quello recente relativo allo screening della Regione Umbria (Passamonti 2007) e i nuovi dati pubblicati ufficialmente dalla Regione Abruzzo (Angeloni 2009) evidenziano un'accuratezza del sistema automatico sovrapponibile alla lettura convenzionale.

In Italia si sono recentemente tenuti due convegni GISCI che hanno dedicato un'intera sessione di lavoro alla valutazione della performance della strumentazione per la lettura automatica attraverso la presentazione dei dati raccolti dai vari centri italiani che utilizzano tale tecnologia. Questi convegni, svoltisi nel 2006 e nel 2007, hanno contribuito alla stesura del documento *Criteri GISCI per l'applicazione di nuove tecnologie nei programmi di screening della cervice uterina* (Schiboni 2007). Relativamente a quest'ultimo, è emerso chiaramente che la lettura automatica non è inferiore a quella non assistita (livello di evidenza 1 in accordo alla classificazione CeVEAS).

Lo studio della Regione Abruzzo (Regione Abruzzo 2005), controllando oltre 7.000 casi classificati dal BD FocalPoint® come «no further review» (NFR), ha dimostrato che solo 2 casi potevano essere classificati come anomalie citologiche di alto grado, in quanto classificati ASC-H+ (*Abnormal squamous cells, not excluding high grade lesion or more severe*); inoltre va specificato che tutti i successivi controlli biotipici

non hanno mai dimostrato lesioni clinicamente importanti (*Cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or more severe*, CIN2+).

Risultati nel complesso analoghi sono stati ottenuti da uno studio pubblicato dall'ISPO di Firenze (Troni 2007) e riguardano una serie consecutiva di quasi 25.000 casi etichettati come NFR e controllati con revisione rapida. Anche in questa casistica non è stato trovato nessun CIN2+ e pochissime lesioni intraepiteliali di basso grado o più gravi (*Low grade squamous intraepithelial lesion*, LSIL+), circa lo 0,1%. In entrambi questi studi il maggior numero di lesioni importanti si è trovata nei preparati classificati come primo e secondo quintile, anche se circa il 3% è stato trovato nel quarto e quinto quintile.

Infine, sia l'esperienza degli studi di Perugia e Trento (Pasmonti 2007, Guarrera 2007) eseguiti sul BD FocalPoint®, sia i primi dati relazionati sull'esperienza di Vicenza (comunicazione personale) e della Regione Abruzzo (Angeloni, 2009) con l'Imager Hologic hanno ulteriormente validato il concetto che la sola analisi FOV è sufficiente a ritrovare le alterazioni caratteristiche delle lesioni, specialmente quelle di alto grado. Le alterazioni virali vengono praticamente tutte segnalate.

Altro dato importante emerso dagli studi italiani (Schiboni 2007) è quello relativo all'invio al test di secondo livello (colposcopia) con o senza lettura automatica. I valori si sono dimostrati molto simili a quelli riportati nelle varie *survey* del GISCi, dimostrando come la specificità della lettura computer-assistita sia sostanzialmente analoga a quella della lettura manuale. In altre parole, il ricorso alle attrezzature automatiche non aumenta né la sensibilità né la specificità del metodo tradizionale, ma mostra un vantaggio per quel che riguarda la produttività e i tempi di refertazione.

3.2

REVISIONE DELLA LETTERATURA SU CARICHI DI LAVORO E TEMPI DI LETTURA

3.2.1

REGOLE DI LABORATORIO

I dati riguardanti il carico di lavoro massimo per un tecnico di laboratorio sono molto diversi da nazione a nazione, specialmente tra Europa e U.S.A (CLIA 1988, Ontario 2008, Australia 2003, NHS 2003, Thompson 2004, Wiener 2007). La grande differenza è data dal fatto che negli Stati Uniti il salario di un citotecnico viene calcolato in base ai Pap test analizzati in una giornata: esistono quindi leggi e disciplinari che ne limitano il numero massimo per cercare di preservare una qualità accettabile. In Italia, invece, laddove la retribuzione è fissa, si tende a imporre o consigliare un numero minimo di Pap test da analizzare in un giorno.

Il range è quindi molto ampio, partendo però dal presupposto che sia necessario esaminare un numero sufficiente di preparati all'anno per garantire la qualità diagnostica di eventi anomali, che sono una minima percentuale (inferiore al 3%) dell'intero materiale da esaminare (Schiboni 2007). Per quanto riguarda la lettura manuale di preparati tradizionali, il College of Medical Laboratory Technologists of Ontario (2008) afferma che la media del tempo impiegato per la lettura manuale nello stato dell'Ontario è di 6-7 minuti per vetrino (9-10 vetrini/ora) e che il tempo medio dedicato allo screening in una giornata lavorativa è di 5,5 ore. Viene inoltre suggerito un numero massimo di vetrini letti in 8 ore: 60.

Un altro studio americano, *Quality assurance and risk reduction guidelines* (Elsheikh 2010a) mostra quali siano le regole sui carichi di lavoro nei laboratori dei seguenti Stati:

- Stati Uniti: da 10 a 12,5 vetrini/ora e da 80 a 100 vetrini/giorno;¹
- Regno Unito: 32 vetrini/giorno;²
- Germania: 10 vetrini/ora;³
- Australia: 70 vetrini/giorno;
- Italia: minimo 25 vetrini/giorno e massimo 50 vetrini/giorno.⁴

Il lavoro commissionato dalla Comunità europea dal titolo *European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendation for cytology laboratories* (Wiener 2007) ci fornisce le seguenti indicazioni:

- in Europa i dati variano da un minimo di 25 vetrini/giorno a un massimo di 80;
- non si può svolgere attività di screening per più di due ore senza una pausa;
- in una giornata lavorativa le ore di screening non possono essere più di 6.

Infine, il Laboratory organization dell'NHS Cervical cancer screening (NHS 2003) stabilisce che:

- per questioni di sicurezza ed efficienza, un citotettore può utilizzare il microscopio per non più di 5 ore al giorno;
- un citotettore deve fare 20 minuti di pausa ogni 2 ore di lavoro al microscopio;
- un citotettore può analizzare da 5 a 8 vetrini/ora.

Per quanto riguarda, invece, la lettura automatica, le regole sono per lo più pensate per porre un tetto massimo al numero di Pap test letti in un giorno composto da otto ore lavorative. Nel caso del BD FocalPoint® GS Imaging System, il carico di lavoro non dovrebbe eccedere i 170 vetrini/giorno in caso di screening primario; se invece è necessaria la revisione manuale, il limite si abbassa a 100 vetrini/giorno. Con l'uso dell'Hologic Imager il numero massimo di Pap test si attesta intorno ai 200 vetrini/giorno. Studi statunitensi recenti (Elsheikh 2010a, Elsheikh 2010b, Renshaw 2011) sottolineano però come oltre i 100 vetrini/giorno l'aumento di produttività vada a discapito della qualità e il numero dovrebbe attestarsi attorno a 100.

3.2.2

LETTURA MANUALE TRADIZIONALE

Per quel che riguarda il carico di lavoro in Italia, è stata fatta una valutazione tenendo conto di quanto riportato dai documenti delle varie associazioni scientifiche del settore, vale a dire un carico di lavoro di 7.500 casi/anno per la lettura tradizionale manuale calcolando 230 giorni lavorativi. Nello specifico, tale dato equivale a 32,5 casi al giorno, 6,5 casi/ora e 9,2 minuti/caso circa. Questo volume è molto vicino alla media mondiale che è compresa in un range che va da 5,5 a 10 casi/ora (tabella 3.1).

| | CASI/ORA | MINUTI/CASO |
|----------------------|--------------|-------------|
| Boost 2009 | 10,7 | 5,6 |
| Orlassino 2005 | 6 | 10 |
| Willis 2005 | 5,7 | 10,5 |
| Davey 2007 | 5,6 | 10,6 |
| Bur 1995 | 6,1 | 9,8 |
| Roberts 2007 | 8,1 | 7,4 |
| Regione Abruzzo 2005 | 10 < x > 8,1 | 6 < x > 7,4 |

Tabella 3.1. Numero dei casi per ora di lavoro e di minuti di lettura per caso impiegati con la lettura manuale tradizionale riportati dai lavori inclusi nella revisione della letteratura

Table 3.1. Cases per hour and minutes per case required using manual conventional cytology reported by the papers included in the literature review.

3.2.3

LETTURA MANUALE LBC

La lettura manuale in strato sottile (Angstetra 2009, Arbyn 2008, Davey 2007) porta circa a un dimezzamento dei tempi ed è dunque possibile calcolare 13.800 casi/anno, cioè 12 casi/ora e 5 minuti/caso circa, come mostra la letteratura internazionale riportata in tabella 3.2:

| | CASI/ORA | MINUTI/CASO |
|----------------------|----------------|-------------|
| Davey 2007 | 13 | 4,7 |
| FDA 2003 | 11,7 < x > 8,5 | 5,1 < x > 7 |
| Bolger 2006 | 10-12 | 5-6 |
| Roberts 2007 | 12,7 | 4,7 |
| Regione Abruzzo 2005 | 12 < x > 10,3 | 5 < x > 5,8 |

Tabella 3.2. Numero dei casi per ora di lavoro e di minuti di lettura per caso impiegati con la lettura manuale di citologia in fase liquida riportati dai lavori inclusi nella revisione della letteratura.

Table 3.2. Cases per hour and minutes per case required using manual liquid based cytology reported by the papers included in the literature review.

3.2.4

LETTURA AUTOMATICA

La lettura automatica porta a un risparmio di tempo con carichi di lavoro che possono raggiungere i 23.000 casi/anno per citolettore. In questo studio non abbiamo considerato una sostanziale variazione del tempo di lettura necessario per lo screening effettuato con le due diverse apparecchiature. In realtà la lettura automatica tradizionale con il BD FocalPoint® prevede l'esame dei 15 campi (FOV), ridotti a soli 10 nel caso dello strato sottile. Per l'Imager i campi da osservare sono 22. Dalle informazioni ottenute dal questionario e dall'analisi reale su numerosi casi con i vari strumenti e preparati sono emersi due fenomeni contrapposti e che rendono poco rilevante, in termini di tempo impiegato, la differenza di FOV da osservare: in alcuni casi il citolettore esamina anche altri campi oltre a quelli segnalati dalla macchina, in altri si ha un effetto di saturazione dei campi e il tempo dedicato agli ultimi campi proposti è decisamente inferiore, dato che i primi sono stati già piuttosto indicativi del tipo di anomalie presenti. Tenendo conto dei dati della letteratura internazionale, riassunte nella tabella 3.3, e delle osservazioni derivate dai questionari, si è preferito uniformare a 3 minuti il tempo necessario allo screening per la lettura automatica indipendentemente dal tipo di preparato e di attrezzatura.

| | CASI/ORA | MINUTI/CASO |
|----------------|-------------|---------------|
| Bolger 2006 | 20-30 | 2-3 |
| FDA 2003 | 33 < x > 15 | 1,8 < x > 3,9 |
| Boost 2009 | 20,6 | 2,9 |
| Orlassino 2005 | 10 | 6 |
| Roberts 2006 | 17,5 | 3,42 |

Tabella 3.3. Numero dei casi per ora di lavoro e di minuti di lettura per caso impiegati con la lettura automatica riportati dai lavori inclusi nella revisione della letteratura.

Table 3.3. Cases per hour and minutes per case required using computer-assisted automated cytology reported by the papers included in the literature review.

Nelle *Linee guida operative regionali per la gestione dello screening – Regione Abruzzo* (Angeloni 2009) viene calcolato un tempo di lettura che va da 5 a 3 minuti per quanto riguarda i preparati tradizionali, mentre la lettura automatica di preparati in fase liquida richiede da 3,9 a 2,3 minuti (i dati variano in base alla data di rilevazione; cioè prima e dopo il periodo di formazione).

Altri lavori non evidenziano i tempi di lettura, ma si limitano a calcolare il risparmio di tempo e l'aumento di produttività passando da un sistema di lettura manuale con preparati in strato sottile e/o tradizionale a uno automatico (tabella 3.4).

| | RIDUZIONE TEMPO | AUMENTO PRODUTTIVITÀ |
|-------------------|-----------------|-------------------------------|
| Pacheco 2008 | | + 23,5% + 2,2 vetrini /ora |
| Roberts 2007 | 27% (da LBC) | 54% (da tradizionale) |
| Scheldermann 2007 | 42% (da LBC) | |

Tabella 3.4. Riduzione del tempo di lettura e aumento di produttività con lettura automatica rispetto a lettura manuale riportati dai lavori inclusi nella revisione della letteratura.

Table 3.4. Working time reduction and productivity increase with computer-assisted automated compared to manual cytology reported by the papers included in the literature review.

3.2.5

LETTURA SEMIASSISTITA CON INTEGRATED IMAGER

Vista la recente introduzione sul mercato, non abbiamo trovato nessuna pubblicazione scientifica indipendente al riguardo.

3.3

REVISIONE DELLA LETTERATURA SUI COSTI DI SCREENING

Per quanto riguarda i costi della lettura, abbiamo focalizzato la nostra attenzione sui lavori internazionali che analizzavano il costo di un singolo Pap test e possibilmente il costo della sola fase di lettura, escludendo quindi tutte le ulteriori spese legate al prelievo e all'eventuale trasporto del campione, alle operazioni di segreteria e all'invio del referto. Abbiamo trovato numerosi studi sull'argomento, anche se quasi tutti abbastanza datati (risalenti ai primi anni del 2000). La maggior parte, infatti, valuta la performance e i costi legati all'utilizzo del PapNet (Brotzman 1999), ormai da tempo fuori produzione e sostituito da strumentazioni più tecnologicamente avanzate; la tecnologia alla base e il funzionamento sono comunque molto simili, così come i costi, fatte le dovute considerazioni visti i circa 10 anni di differenza.

Per quanto riguarda la letteratura italiana, un primo documento ufficiale e di grande importanza data la recente pubblicazione (2007), è quello rilasciato dal GISCi dal titolo *Criteri GISCi per l'applicazione di nuove tecnologie nei programmi di screening della cervice uterina*. Le tecnologie oggetto di studio sono quelle attuali e sono le stesse prese in considerazione in questo Rapporto: il BD FocalPoint® con Slide Wizard e l'Hologic ThinPrep® Imaging Sistem. I dati fanno riferimento ad alcuni studi condotti in Italia. Vengono riportati i costi di lettura e i costi legati all'acquisto dell'eventuale strumentazione automatica (BD FocalPoint®). Secondo altri 2 studi, uno condotto nell'ambito

dello screening della Regione Abruzzo (2005) e l'altro nell'ambito del trial randomizzato NTCC (dati non pubblicati, Ronco G, Calvia M, comunicazione personale), il costo della fase di accettazione, preparazione e lettura si attesta attorno ai 12 euro per la lettura tradizionale manuale mentre in LBC (ThinPrep®) il costo viene ridotto a 11 euro. Uno studio condotto presso l'ISPO di Firenze (Confortini 2003) confronta i costi della lettura automatica di preparati tradizionali e in fase liquida (SurePath®). Considerando una capacità massima di 60.000 casi/anno, i costi sono quelli riportati in tabella 3.5.

| PAP TEST CONVENZIONALE | PAP TEST CONV + BD FOCALPOINT® | PAP TEST LBC | PAP TEST LBC + BD FOCALPOINT® |
|------------------------|--------------------------------|--------------|-------------------------------|
| 11,70 euro | 10,68 euro | 13,70 euro | 13,80 euro |

Tabella 3.5. Costo della lettura con citologia tradizionale e fase liquida, lettura automatica e manuale nel programma di Firenze (Confortini 2003).

Table 3.5. Cost for slide interpretation with conventional and liquid based cytology, manual and computer-assisted automated Pap test in the Florence screening programme (Confortini 2003).

Va, però, specificato che nel caso dello studio di Firenze si ipotizza l'uso di sanitari non medici nella fase di lettura, con conseguente aumento dei costi rispetto all'impiego di citotecnici. Si può notare come il costo totale di materiali e lettura per preparati in fase liquida sia sempre più alto rispetto al costo totale per queste due voci in caso di Pap test tradizionali.

Per quanto riguarda la letteratura internazionale, uno studio condotto dal National Institute For Health Research inglese e pubblicato nel 2003 (NHS 2003) mostra il costo di un Pap test per la sola lettura e revisione del caso. Considerando una capacità massima di 50.000 casi/anno, il costo nel caso di lettura manuale è di 5,18 sterline (circa 6,10 euro), mentre se si utilizza la strumentazione per la lettura automatica (in questo caso il PapNet) il costo scende a 4,69 sterline (circa 5,50 euro), di cui 2,66 sterline per la strumentazione e 2,14 sterline per il personale.

Infine, uno studio molto interessante per il dettaglio delle voci di costo legate alla lettura del Pap test è quello condotto nel 2002 nell'ambito del programma nazionale di screening inglese *Evaluation of PV/LBC Cervical Screening Pilot Studies First report to the Department of Health on evaluation of LBC* (NHS 2003). Lo studio analizza e confronta i costi della lettura manuale di preparati tradizionali e in fase liquida suddividendoli in costo della colorazione, dei consumabili, del personale e della strumentazione. Da qui emerge che il costo di un Pap test tradizionale si attesta attorno ai 3,50 euro, mentre per quelli in fase liquida il costo è di circa 9,50 euro. Quest'ultimo dato è in linea con la letteratura mondiale e con i nostri dati, mentre per quanto riguarda il costo del preparato tradizionale è decisamente più basso rispetto ai dati in nostro possesso.

| CENTRI LETTURA | N. VETRINI LETTI AL FP | FURTHER REVIEW | NO FURTHER REVIEW | PROCESS REVIEW |
|-----------------|------------------------|----------------|-------------------|----------------|
| Ivrea | 23.940 | 71,65% | 19,85% | 8,50% |
| Firenze | 49.560 | 75,05% | 16,07% | 8,88% |
| Perugia | 37.306 | 73,15% | 19,83% | 7,02% |
| Roma | 33.703 | 69,24% | 21,02% | 9,73% |
| Trento | 32.643 | 73,80% | 22,80% | 3,40% |
| Regione Abruzzo | 33.190 | 69,75% | 19,02% | 11,23% |
| Totale | 210.342 | 72,44% | 19,40% | 8,16% |

Tabella 3.6. Distribuzione dei Pap test in un anno di attività nei centri partecipanti alla survey con l'utilizzo del FocalPoint®.

Table 3.6. Proportion of Focal Point® answers in the Italian centres. One year activity.

3.4

ANALISI DI CONTESTO

Per la survey sono stati raccolti questionari dai 7 centri italiani partecipanti, che riportano dati su 10 contesti di lettura, in quanto un centro utilizza due apparecchiature e uno ne possiede tre.

Il volume di vetrini letti va da 18.000 a poco più di 50.000 all'anno. Il personale utilizzato varia da citotecnici con supervisione di personale laureato per i casi dubbi e non negativi e per la firma del referto a modelli con prima lettura direttamente effettuata da personale laureato (medici o biologi) con responsabilità diretta del referto.

In dettaglio, la situazione italiana relativamente all'uso del BD FocalPoint® riporta una percentuale di preparati NFR del 19,40%, dimostrando una buona adattabilità degli strumenti nei vari setting indipendentemente dalle diverse condizioni di impiego dovute alla disomogeneità del prelievo (preparati tradizionali, LBC) e alle varie metodiche di fissazione e colorazione. (Appendice A5).

I dati italiani mostrano una distribuzione relativamente omogenea con i valori più alti (22,8%) a Trento e più bassi (16,7%) a Firenze (tabella 3.6). La percentuale di anormalità varia in modo consistente nei diversi laboratori a causa della diversa prevalenza di lesioni nella popolazione oggetto

di screening. Vi sono, infatti, programmi che hanno già effettuato molti passaggi di screening e altri di più recente istituzione.

La classificazione diagnostica dei vetrini anormali è relativamente stabile, con valori da poco più dell'1% dello screening della Provincia di Trento fino al 4% dello screening della Regione Abruzzo; la stessa distribuzione nelle varie categorie riflette la non assoluta omogeneità nei criteri classificativi delle varie categorie delle lesioni preneoplastiche. Va però rilevato che, se ci si limita alle lesioni di più alto grado, la percentuale di cellule anormali diagnosticate attraverso l'uso di attrezzature per la lettura automatica è relativamente costante.

Il paragrafo 4.5 (pp. e28-33) riporta un'analisi economica basata sui dati ricavati da questa survey.

NOTE

1. CLIA 1988.
2. Raccomandato da *Code of practice for laboratories providing a cytopathology service*, British Society for clinical Cytology, 1997.
3. Raccomandato dalla German Medical Association.
4. Raccomandato dalla Società italiana di anatomia patologica e di citopatologia diagnostica.

Capitolo 4

Valutazione economica

Economic assessment

4.1

PREMESSA

La valutazione economica, oggetto di questo studio, è stata condotta partendo dal presupposto che la lettura automatica di preparati in strato sottile e tradizionale è paragonabile alla lettura manuale in termini di efficacia e sensibilità. Sono state prese in considerazione e confrontate fra loro le seguenti tipologie di programmi di screening:

- lettura manuale di preparati tradizionali e in fase liquida;
- lettura automatica di preparati tradizionali e in fase liquida;
- lettura semiassistita di preparati in fase liquida.

4.2

RILEVAZIONE DEI COSTI DELLE ATTREZZATURE

Per i costi delle macchine è stato chiesto alle due ditte produttrici (Becton Dickinson Italia S.p.A, attraverso la ditta Ylem S.r.l. e Hologic Italia S.r.l.) di fornire una valutazione economica delle attrezzature e dei consumabili da loro offerti per lo screening cervico-vaginale, nel caso di lettura sia automatica sia manuale che non rispondesse necessariamente ai listini depositati presso la Camera di commercio, ma riflettesse piuttosto una valutazione più vicina ai valori di mercato.

Per quanto riguarda i costi dei singoli vetrini e/o dei preparati LBC abbiamo calcolato i costi puri del vetrino, del vetrino coprioggetto, dei coloranti e dell'etichettatura. Va precisato che le attrezzature necessarie per le varie operazioni sono, in genere, già in uso nei laboratori per altre attività non connesse allo screening. Solamente per i preparati ThinPrep®, nel caso in cui il volume di Pap test/anno non superi le 25.000 unità, è stata aggiunta una spesa ulteriore per lo *staining set* di 0,46 euro per preparato e di 0,12 euro per la colorazione (anziché 0,08 euro). Questi costi aggiuntivi, legati a una particolare colorazione dei ve-

trini, sono da tenere in considerazione sia per la lettura automatica sia per quella semiassistita. I costi dei test nel caso di preparati convenzionali o in strato sottile sono rispettivamente:

■ vetrino tradizionale: per il preparato tradizionale è stato valutato un costo complessivo di 0,40 euro/test; tale dato deriva da un'analisi effettuata presso l'Ospedale Sant'Anna di Torino su un campione di oltre 10.000 casi e dai dati interni al nostro reparto;

■ LBC: i prezzi dei preparati in fase liquida ThinPrep® e SurePath® sono quelli comunicati dalle ditte produttrici, cioè 5 euro+IVA/test.

Per quanto riguarda la lettura manuale, abbiamo stimato a 2.000 euro il costo annuo di un microscopio tradizionale. I prezzi dei lettori automatici e dei preparati sono quelli riferiti dalle ditte (tabelle 4.1, 4.2, 4.3).

FOCAL POINT® (FORMULA FULL RENT)

| Sistema FocalPoint® | |
|--|-----------------------|
| Costo FocalPoint® + 1 <i>review station</i> (SlideWizard) | 140.000 euro+IVA/anno |
| Costo FocalPoint® + 2 <i>review station</i> (SlideWizard) | 160.000 euro+IVA/anno |
| Sistema SurePath (strato sottile con preparatore PrepStain) | |
| Test strato sottile SurePath® | 5 euro+IVA/test |
| Sistema completo SurePath® + FocalPoint® + PrepStain | |
| Sistema completo | 7,50 euro+IVA/test* |
| *Prezzo offerto per almeno 30.000 test/anno | |

Tabella 4.1. Costi delle attrezzature e consumabili, FocalPoint®.

Table 4.1. Cost of technology and consumable materials, FocalPoint®.

IMAGER (FORMULA NOLEGGIO + ASSISTENZA)

| | |
|-----------------------------------|---------------------------------|
| Imager | 80.000 euro+IVA/anno |
| Affitto per 1 <i>review scope</i> | 2.500 euro+IVA/anno |
| Assistenza tecnica | 15.000 euro+IVA/anno |
| ThinPrep® | 5 euro+IVA/test |
| Colorazione | 2.000 euro+IVA ogni 30.000 test |

Tabella 4.2. Costi delle attrezzature e consumabili, Hologic Imager®.

Table 4.2. Cost of technology and consumable materials, Hologic Imager®.

| INTEGRATED IMAGER (FORMULA ACQUISTO + ASSISTENZA)* | |
|--|--|
| Integrated Imager | 60.000 euro+IVA/anno |
| Assistenza FullRisk | 3.750 euro+IVA/anno (a partire dal terzo anno) |
| ThinPrep® | 6 euro+IVA/test |
| Colorazione | 400 euro+IVA ogni 4.000 test |
| Vetrino | 190 euro+IVA ogni 500 test |

*Per i costi delle attrezzature è stato calcolato un ammortamento a rate costanti di 8 anni.

Tabella 4.3. Costi delle attrezzature e consumabili, Hologic Integrated Imager®.

Table 4.3. Cost of technology and consumable materials, Hologic Integrated Imager®.

4.3

COSTO DEL PERSONALE

I costi si basano sui contratti di lavoro in essere per le singole figure professionali coinvolte nel processo di screening. Per ciascuna figura è stato calcolato un costo medio per quel che riguarda gli scatti di anzianità. I dati sono aggiornati al contratto di lavoro in essere.

Per quanto riguarda la realtà italiana non è molto semplice calcolare il personale specificatamente impiegato nell'interpretazione dello screening. Sono infatti presenti due modelli di organizzazione del lavoro: una che prevede un primo screening dei vetrini da parte del *citoscreener* (in Italia, tecnici di laboratorio biomedico con diploma universitario) e una supervisione da parte di un dirigente (medico o sanitario non medico) responsabile del controllo di qualità e delle diagnosi finali; un'altra in cui il primo screening e la diagnosi coincidono e la lettura viene interamente effettuata da medici e biologi.

| COSTI DEL PERSONALE | |
|----------------------|---|
| Direttore medico: | 190.000 euro (ore da contratto: 1.745)* |
| Dirigente medico: | 120.000 euro |
| Dirigente biologo: | 100.000 euro |
| Tecnico categoria D: | 54.000 euro (ore da contratto: 1.650) |
| Tecnico categoria C: | 43.000 euro |
| Operatore tecnico: | 35.000 euro |

*Secondo dati sito SIAPEC.

Tabella 4.4. Costo del personale comprensivo di oneri riflessi (figure professionali e retribuzione lorda dell'Azienda provinciale per i servizi sanitari di Trento.)

Table 4.4. Human resources costs, including insurance, social security and taxes (based on Trento Local Health Unit salary and positions).

Nella valutazione economico-organizzativa abbiamo calcolato il numero di unità di personale che ogni laboratorio dovrebbe avere al variare del numero di test/anno e in base alla quantità di vetrini letti da ciascun citolettore. Abbiamo arrotondato per eccesso il numero di citolettori necessari in ciascuna delle diverse ipotesi. In questa maniera, se dai calcoli matematici emerge che per leggere 40.000 Pap test/anno un

laboratorio ha bisogno di circa 6,58 citolettori (nel caso di lettura manuale tradizionale, ma il ragionamento vale per tutti gli scenari ipotizzati), nel modello calcoliamo costi per 7 figure professionali. L'unica eccezione è il caso in cui il numero decimale sia inferiore o uguale a 1; in questo caso abbiamo ipotizzato di non arrotondare, ma di prevedere il ricorso agli straordinari per coprire la parte eccedente l'unità. Il contratto collettivo di lavoro nazionale (CCNL) vigente prevede lo straordinario per il personale del comparto sanitario (categorie A, B, C e D). La contrattazione decentrata nella Provincia di Trento ha fissato un numero massimo di 150 ore/anno. Per quel che riguarda, invece, i contratti dei dipendenti medici e/o sanitari non medici (biologi), il contratto non prevede lo straordinario, ma demanda alla contrattazione decentrata l'eventuale necessità di ricorrere a ore in eccesso retribuite attraverso progetti specifici. Sempre per quel che riguarda il contratto vigente presso l'APSS di Trento, attualmente il numero massimo di ore/anno che possono essere richieste oltre l'orario di servizio è di 200. Vista l'impossibilità di svolgere straordinari da parte di queste figure professionali, nel presente Rapporto si è deciso di non considerare il costo aggiuntivo del ricorso agli straordinari.

4.4

CARICHI DI LAVORO

Numerosi studi si sono interessati dei tempi di lettura con preparati tradizionali e preparati in fase liquida con o senza lettura computer-assistita (Broadstock 2001, Davey 2007, Dowie 2006, Lozano 2007).

Per traslare i dati della letteratura alla realtà italiana, riguardo alle giornate lavorative è stato utilizzato l'orario standard di servizio:

- dirigenti: 38 ore settimanali per 46 settimane;
 - resto del personale: 36 ore settimanali per 46 settimane.
- Riassumendo quanto detto nel capitolo 3 (pp. e21-25) il tempo esclusivo di lettura per singolo preparato e i conseguenti carichi di lavoro massimi considerati nel nostro studio sono mostrati in tabella 4.5.

| TIPOLOGIA DI LETTURA | MINUTI VETRINO | VETRINI GIORNO | VETRINI ANNO* |
|------------------------------|----------------|----------------|---------------|
| Lettura manuale tradizionale | 9,2 | 32 | 7.500 |
| Lettura manuale LBC | 5,5 | 55 | 12.500 |
| Lettura automatica | 3,3 | 90 | 20.700 |
| Lettura semiassistita | 4,6 | 65 | 15.000 |

*Slide per anno per citolettore (*workload*)

Tabella 4.5. Carichi di lavoro massimi giornalieri e annui per metodo di lettura e prelievo.

Table 4.5. Maximum workload per day and per year according to sampling interpretation and method.

Per la lettura automatica, dopo aver analizzato i dati raccolti e la letteratura internazionale, abbiamo deciso di considerare equivalente il tempo di lettura di un preparato tradizionale e di uno in fase liquida.¹

Per la lettura semiassistita abbiamo anche ipotizzato un carico di lavoro superiore, attorno ai 20.000 casi/anno, ma visti i pochi dati presenti in letteratura e la breve esperienza nei laboratori italiani abbiamo preferito ritenere 15.000 il dato più realistico.²

Una precisazione molto importante è quella riguardante la revisione collegiale dei preparati ritenuti anormali o comunque di dubbia interpretazione. Abbiamo deciso di non calcolare nel nostro modello (né per quanto riguarda il tempo né i costi) tale fase lavorativa, poiché ipotizziamo che questa mansione venga svolta nelle pause tra un turno di lettura e il seguente (nel paragrafo 4.6, pp. e34-35, verrà presentato un esempio di «giornata tipo» con il dettaglio delle fasi lavorative). Solo per quanto riguarda i costi, abbiamo aggiunto la fase di revisione da parte di un dirigente medico o biologo. Infine, nel caso di un modello organizzativo in cui si preveda l'utilizzo di personale dirigente nella fase di screening dei vetrini, non si rende più necessaria la fase di revisione, in quanto sono gli stessi dirigenti a essere autorizzati a emettere la diagnosi. A questo risparmio di costi si contrappone, però, l'elevato costo delle figure professionali sopraccitate. Se infatti un citotecnico costa circa 43.000 euro/anno, un dirigente costa dai 100.000 ai 120.000 euro/anno. Un simile incremento di costo implica necessariamente un aumento dei costi del Pap test.

4.5

RISULTATI

Partendo dai dati forniti dalle ditte produttrici, abbiamo costruito e calcolato il costo di diversi programmi di screening confrontando il costo delle due modalità di lettura.

Per quanto riguarda la lettura manuale di preparati tradizionali (tecnologia di confronto nel nostro studio) abbiamo considerato il costo del preparato, la colorazione, il costo del microscopio ottico e il numero di citotettori necessari al variare del carico di lavoro. Considerando 7.500 casi/anno come il carico massimo di lavoro di un citotettore e calcolando che con un singolo microscopio si possono analizzare circa 10.000 casi/anno, abbiamo ottenuto un costo per singolo Pap test (sempre solo per quanto riguarda la fase di lettura e il costo della preparazione dei preparati) di circa 6,11 euro. Il costo non varia significativamente al variare del numero di preparati/anno, poiché sia il costo del personale sia quello delle attrezzature aumentano proporzionalmente al numero di vetrini letti all'anno. I dati sopra riportati sono quelli di partenza per il calcolo del *break even point*.

Il primo confronto presentato è quello fra lettura manuale e computer-assistita di preparati convenzionali. In questo caso abbiamo considerato esclusivamente la tecnologia BD FocalPoint®, in quanto l'Hologic Imager è predisposto per analizzare esclusivamente preparati in fase liquida. Dai dati forniti dalle ditte e calcolando un carico massimo per citotettore di 20.700 casi/anno, abbiamo valutato il costo del Pap test al variare del numero di preparati analizzati. I dati emersi mostrano che il costo varia da un massimo di 14,77 euro nel caso di 15.000 casi/anno fino a un minimo di 5,29 euro quando si raggiunge la capacità massima teorica della macchina (70.000 casi/anno). Sotto queste ipotesi, possiamo calcolare che superando la soglia dei 49.000 casi/anno la lettura automatica diventa più conveniente rispetto a quella manuale (BEP, figura 4.1).

Per quanto riguarda i preparati in fase liquida, occorre distinguere, oltre al tipo di lettura, anche la tipologia di strumento utilizzata. Nel caso di lettura manuale i costi non variano molto all'aumento del volume di attività e si attestano attorno ai 10 euro per test. E' evidente come il ricorso a preparati LBC nella lettura manuale, da un punto di vista meramente economico, non sia conveniente rispetto ai preparati convenzionali, in quanto il risparmio di tempo non riesce ad ammortizzare il maggior costo dei singoli preparati.

Nel caso di utilizzo della lettura computer-assistita i costi delle due tecnologie differiscono leggermente. Nel caso del BD FocalPoint® si va da un costo massimo di 12,77 euro per un volume di 15.000 casi/anno fino a 11,14 euro nel caso di sfruttamento massimo della capacità produttiva teorica della strumentazione (figura 4.2). Nel caso della stru-

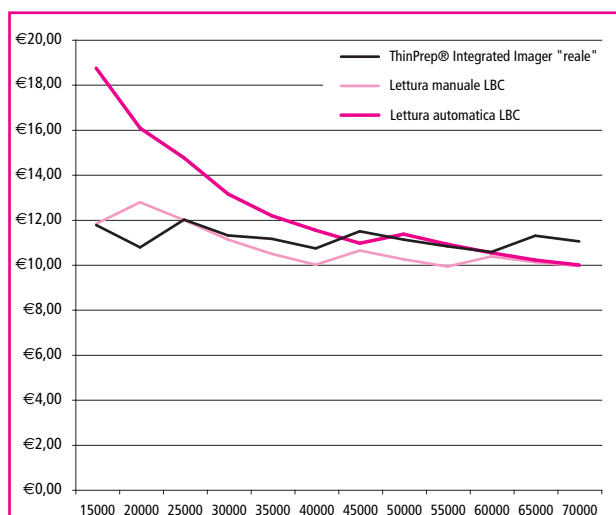


Figura 4.1. Costo per vetrino al variare del volume annuo di attività del centro. Fase liquida in lettura manuale e automatica con Hologic Imager®.

Figure 4.1. Cost for slide by activity volume of the centre. Liquid-based cytology, manual and automated Pap test with Hologic Imager®.

| VETRINI/ANNO | COSTO PER SINGOLO PAP TEST (EURO) | | | | | | |
|----------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|------------------------|-----------------------------|---------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| | LETTURA MANUALE TRADIZIONALE | LETTURA AUTOMATICA TRADIZIONALE BD | LETTURA MANUALE LBC BD | LETTURA MANUALE LBC HOLOGIC | LETTURA AUTOMATICA LBC BD | LETTURA AUTOMATICA LBC HOLOGIC | INTEGRATED IMAGER LBC HOLOGIC |
| 15.000 | 7,00 | 14,77 | 9,60 | 11,83 | 12,77 | 18,75 | 11,76 |
| 20.000 | 7,65 | 11,25 | 11,00 | 12,78 | 12,05 | 16,08 | 12,99 |
| 25.000 | 6,40 | 9,14 | 10,20 | 11,98 | 11,62 | 14,75 | 12,50 |
| 30.000 | 6,93 | 7,84 | 9,60 | 11,11 | 11,44 | 13,15 | 11,76 |
| 35.000 | 6,14 | 7,96 | 9,24 | 10,48 | 11,76 | 12,18 | 12,47 |
| 40.000 | 6,58 | 7,65 | 9,93 | 10,01 | 11,45 | 11,53 | 11,92 |
| 45.000 | 6,00 | 6,88 | 9,60 | 10,64 | 11,21 | 10,96 | 11,76 |
| 50.000 | 6,36 | 6,26 | 9,30 | 10,24 | 11,02 | 11,36 | 12,26 |
| 55.000 | 5,91 | 5,75 | 9,84 | 9,92 | 10,86 | 10,91 | 11,88 |
| 60.000 | 6,22 | 5,45 | 9,57 | 10,36 | 10,85 | 10,53 | 11,56 |
| 65.000 | 5,85 | 5,64 | 9,37 | 10,11 | 11,28 | 10,21 | 12,14 |
| 70.000 | 6,11 | 5,29 | 9,24 | 9,94 | 11,14 | 9,98 | 11,85 |
| vetrini/ora | 6,52 | 18,00 | 10,87 | 10,87 | 18,00 | 18,00 | 13,04 |
| minuti per vetrino | 9,2 | 3,3 | 5,5 | 5,5 | 3,3 | 3,3 | 4,6 |
| capacità annua citolettore | 7.500 | 20.700 | 12.500 | 12.500 | 20.700 | 20.700 | 15.000 |

N.B.: Le oscillazioni di prezzo nella lettura manuale sono dovute all'arrotondamento per eccesso delle figure professionali impiegate per la fase di lettura del Pap test.

Tabella 4.6. Costo per vetrino al variare del volume di attività annua del centro, del tipo di prelievo e della modalità di lettura utilizzata.

Table 4.6. Cost per slide by activity volume of the centre per year, by sampling and by interpretation method.

mentazione Hologic i costi variano da un massimo di 18,75 euro a un minimo di 9,98 euro. Considerando equivalente la performance delle due macchine, tale differenza è principalmente dovuta al maggior costo annuo (sempre secondo i dati comunicati dalle ditte) del BD FocalPoint® rispetto al concorrente Hologic Imager, non del tutto compensato dalla riduzione del carico di lavoro dovuta ai NFR. In entrambi i casi l'utilizzo di preparati in fase liquida è più costoso rispetto a quelli tradizionali. In tabella 4.6 vengono pa-

ragonati i costi in base al numero di vetrini/anno analizzati. Le oscillazioni di prezzo nella lettura manuale sono dovute all'arrotondamento per eccesso delle figure professionali impiegate per la fase di lettura dei Pap test.

Sulla base della breve esperienza nel nostro Reparto di anatomia patologica, abbiamo calcolato il costo del Pap test nel caso di utilizzo della nuova strumentazione Integrated Imager recentemente distribuita da Hologic. L'utilizzo di tale macchinario, come possiamo vedere in tabella 4.6, è giustificabile da un punto di vista economico fino a 30.000 casi/anno; superata questa soglia, infatti, è preferibile utilizzare la lettura automatica (figura 4.2).

Tutte queste valutazioni sono state effettuate considerando una situazione lavorativa ideale/teorica con attrezzature tecnologicamente avanzate e un'organizzazione del personale pensata specificamente per la lettura dei preparati. Per rispondere a dubbi e perplessità sollevati da alcuni professionisti durante la riunione collegiale con gli stakeholder circa l'elevato carico di lavoro annuo in ciascuna delle situazioni sopra riportate, abbiamo ipotizzato degli scenari con carichi di lavoro annui variabili; per quanto riguarda la lettura automatica sono stati considerati valori a partire da 7.500 fino a 22.500 casi/anno con intervalli crescenti di 2.500 casi. Dai dati calcolati emerge chiaramente come variano i costi e il *break even point* al variare dei carichi di lavoro annui per quanto riguarda sia la lettura computer-assistita sia quella manuale (tabelle 4.7, 4.8 e 4.9). In questa analisi di sensibilità abbiamo evidenziato un «range di maggior plausibilità»: nelle tabella sopraccitate è stata evidenziata con colori di diversa intensità un'area di valori (in questo caso di costi per singolo Pap test) entro la quale è più

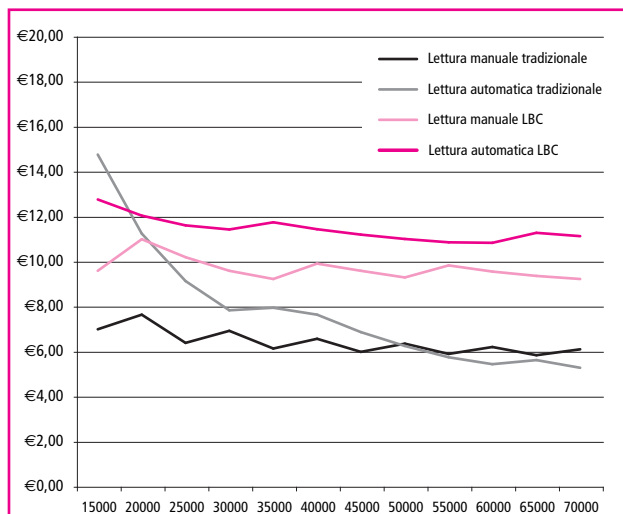


Figura 4.2. Costo per vetrino al variare del volume annuo di attività del centro. Citologia convenzionale e in fase liquida in lettura manuale e automatica con Focal Point®.

Figure 4.2. Cost per slide by activity volume of the centre. Conventional and liquid-based cytology, manual and automated Pap test with Focal Point®.

probabile che un programma si situi, dedotta in base a quanto osservato nei questionari compilati dai centri attualmente attivi. A intensità cromatica maggiore corrispondono situazioni che si sono rilevate più comuni fra i programmi che hanno partecipato allo studio.

Nei modelli che usano l'impiego di biologi e/o medici nella fase di screening dei vetrini (tabelle 4.10, 4.11 e 4.12) emerge che il *break even point* si raggiunge intorno ai 20.000 casi/anno (lettura automatica tradizionale). Questa marcata differenza rispetto al modello con citotecnici è dovuta all'elevato costo delle figure professionali. La grande capacità produttiva della strumentazione automatica, infatti, riesce a sopperire alla carenza di personale esperto facendo così risparmiare l'impiego di ulteriori figure professionali che hanno un maggiore impatto sui costi. Per quanto riguarda i preparati in fase liquida, i dati (vedi Appendice A.4b) mostrano che nel caso di utilizzo della strumentazione Hologic il BEP tra manuale e automatico si raggiunge a circa 41.000 casi/anno. Nello scenario con l'impiego dell'Integrated Imager, per volumi inferiori a 30.000 casi/anno, la nuova strumentazione è conveniente rispetto alla lettura automatica e molto vicina a quella manuale.³

Dopo aver approfondito gli assunti presentati sui costi e tempi di lavoro risultanti dal secondo scenario, è interessante analizzare i costi per Pap test che si possono ottenere utilizzando i dati di produttività emersi dai questionari (tabella 4.13). Mantenendo costanti i costi delle attrezzature, abbiamo utilizzato i

dati reali relativi al numero di preparati letti annualmente da ciascun laboratorio, al numero di personale impiegato nella sola fase di lettura e al tipo di figura professionale. Per avere una visione più generica della situazione italiana abbiamo aggregato i dati dei vari centri creando due laboratori che rappresentano la media di quelli oggetto del nostro studio, uno per la lettura di preparati tradizionali con il BD FocalPoint® e l'altro per preparati in fase liquida con entrambi gli strumenti.

I dati medi riportano un costo per Pap test, seguendo l'ipotesi di sfruttare appieno la capacità produttiva delle macchine, di 10,61 euro nel caso di preparati tradizionali e di 11,29 euro per preparati in fase liquida (i costi, nel nostro studio, dovrebbero essere rispettivamente intorno a 5,29 euro e tra 11,14 euro e 9,98 euro per vetrino).

Questa marcata differenza è sostanzialmente dovuta a due fattori:

- il numero di preparati annui letti da un citotettore (inferiore alla media internazionale);
- le figure professionali impiegate per la lettura.

Bisogna inoltre notare come il volume di vetrini annui dei programmi italiani, sia per quanto emerge dalla *survey* effettuata in questo studio, sia per quanto rilevato sistematicamente dall'Osservatorio nazionale screening (vedi *survey* GISCi presenti in bibliografia), non raggiunge quasi mai i valori per cui si può avere un BEP e tantomeno valori di massima capacità teorica della macchina.

| VETRINI/ANNO | COSTO SINGOLO PAPER TEST (EURO) | | | | | | |
|--------------------------------|--|---|--|--|--|--|--|
| | LETTURA MANUALE TRADIZIONALE 7.500 VETRINI/LETTORE | LETTURA AUTOMATICA TRADIZIONALE 7.500 VETRINI/LETTORE | LETTURA AUTOMATICA TRADIZIONALE 10.000 VETRINI/LETTORE | LETTURA AUTOMATICA TRADIZIONALE 12.500 VETRINI/LETTORE | LETTURA AUTOMATICA TRADIZIONALE 15.000 VETRINI/LETTORE | LETTURA AUTOMATICA TRADIZIONALE 17.500 VETRINI/LETTORE | LETTURA AUTOMATICA TRADIZIONALE 20.000 VETRINI/LETTORE |
| 15.000 | 7,00 | 17,63 | 17,63 | 14,77 | 14,77 | 14,77 | 14,77 |
| 20.000 | 7,65 | 15,55 | 13,40 | 13,52 | 11,51 | 11,25 | 11,25 |
| 25.000 | 6,40 | 12,58 | 10,86 | 10,86 | 10,86 | 10,86 | 9,14 |
| 30.000 | 6,93 | 12,03 | 9,17 | 9,17 | 9,17 | 9,17 | 9,24 |
| 35.000 | 6,14 | 10,41 | 9,19 | 9,19 | 7,96 | 7,96 | 7,96 |
| 40.000 | 6,58 | 10,88 | 8,73 | 8,73 | 8,73 | 7,65 | 7,65 |
| 45.000 | 6,00 | 9,74 | 7,83 | 7,83 | 7,83 | 6,98 | 6,88 |
| 50.000 | 6,36 | 9,70 | 7,98 | 7,98 | 7,12 | 7,12 | 6,26 |
| 55.000 | 5,91 | 8,88 | 7,32 | 7,32 | 6,54 | 6,54 | 6,54 |
| 60.000 | 6,22 | 8,92 | 6,77 | 6,77 | 6,77 | 6,05 | 6,05 |
| 65.000 | 5,85 | 8,28 | 6,96 | 6,96 | 6,30 | 5,64 | 5,64 |
| 70.000 | 6,11 | 8,36 | 6,51 | 6,51 | 5,90 | 5,90 | 5,29 |
| break even point | | | - | - | 70.000 | 50.000 | 50.000 |
| vetrini/ora | 6,52 | 6,52 | 8,70 | 10,87 | 13,04 | 15,22 | 17,39 |
| vetrini/giorno | 32,61 | 32,61 | 43,48 | 54,35 | 65,22 | 76,09 | 86,96 |
| minuti per vetrino | 9,2 | 9,2 | 6,9 | 5,5 | 4,6 | 3,9 | 3,5 |
| produttività annua citotettore | 7.500 | 7.500 | 10.000 | 12.500 | 15.000 | 17.500 | 20.000 |

Tabella 4.7. Analisi bivariata per lettura tradizionale con BD FocalPoint® GS Imaging System, alla variazione del volume di attività del centro e della produttività del citotettore. In colore le aree dove è più probabile che si situi un programma italiano. Modello organizzativo con supervisore.

Table 4.7. Bivariate analysis for conventional cytology with BD Focal Point® GS Imaging System, by activity volume of the centre per year and productivity of the cytologists. The shadowed area is where Italian centres are more likely to be placed. Organisational model with supervisor.

| VETRINI/ANNO | COSTO SINGOLO PAP TEST (EURO) | | | | | | |
|----------------------------|-------------------------------|---|---|---|---|---|---|
| | LETTURA MANUALE LBC | LETTURA AUTOMATICA LBC 10.000 VETRINI/LETTORE | LETTURA AUTOMATICA LBC 12.500 VETRINI/LETTORE | LETTURA AUTOMATICA LBC 15.000 VETRINI/LETTORE | LETTURA AUTOMATICA LBC 17.500 VETRINI/LETTORE | LETTURA AUTOMATICA LBC 20.000 VETRINI/LETTORE | LETTURA AUTOMATICA LBC 22.500 VETRINI/LETTORE |
| 15.000 | 9,60 | 15,63 | 12,77 | 12,77 | 12,77 | 12,77 | 12,77 |
| 20.000 | 11,00 | 14,13 | 14,24 | 12,12 | 11,98 | 11,98 | 11,98 |
| 25.000 | 10,20 | 13,22 | 13,22 | 13,22 | 13,22 | 11,50 | 11,50 |
| 30.000 | 9,60 | 12,62 | 12,62 | 12,62 | 12,62 | 12,69 | 11,18 |
| 35.000 | 9,24 | 12,81 | 12,81 | 11,59 | 11,59 | 11,59 | 11,59 |
| 40.000 | 9,93 | 12,34 | 12,34 | 12,34 | 11,26 | 11,26 | 11,26 |
| 45.000 | 9,60 | 11,97 | 11,97 | 12,01 | 11,07 | 11,01 | 11,01 |
| 50.000 | 9,30 | 12,53 | 12,53 | 11,67 | 11,67 | 10,81 | 10,81 |
| 55.000 | 9,84 | 12,21 | 12,21 | 11,43 | 11,43 | 11,43 | 10,65 |
| 60.000 | 9,57 | 11,94 | 11,94 | 11,94 | 11,23 | 11,23 | 10,51 |
| 65.000 | 9,37 | 12,38 | 12,38 | 11,72 | 11,05 | 11,05 | 11,05 |
| 70.000 | 9,21 | 12,14 | 12,14 | 11,52 | 11,52 | 10,91 | 10,91 |
| break even point | | | - | - | - | - | - |
| vetrini/ora | 12,00 | 8,70 | 10,87 | 13,04 | 15,22 | 17,39 | 19,57 |
| vetrini/giorno | 60,00 | 43,48 | 54,35 | 65,22 | 76,09 | 86,96 | 97,83 |
| minuti per vetrino | 5,0 | 6,9 | 5,5 | 4,6 | 3,9 | 3,5 | 3,1 |
| capacità annua citolettore | 13.800 | 10.000 | 12.500 | 15.000 | 17.500 | 20.000 | 22.500 |

Tabella 4.8. Analisi bivariata del costo per vetrino in fase liquida con BD FocalPoint® GS Imaging System, alla variazione del volume di attività del centro e della produttività del citolettore. In colore le aree dove è più probabile che si situi un programma italiano. Modello organizzativo con supervisore.

Table 4.8. Bivariate analysis for liquid-based cytology with BD Focal Point® GS Imaging System, by activity volume of the centre per year and productivity of the cytologists. The shadowed area is where Italian centres are more likely to be placed. Organisational model with supervisor.

| VETRINI/ANNO | COSTO SINGOLO PAP TEST (EURO) | | | | | | |
|----------------------------|-------------------------------|---|---|---|---|---|---|
| | LETTURA MANUALE LBC | LETTURA AUTOMATICA LBC 10.000 VETRINI/LETTORE | LETTURA AUTOMATICA LBC 12.500 VETRINI/LETTORE | LETTURA AUTOMATICA LBC 15.000 VETRINI/LETTORE | LETTURA AUTOMATICA LBC 17.500 VETRINI/LETTORE | LETTURA AUTOMATICA LBC 20.000 VETRINI/LETTORE | LETTURA AUTOMATICA LBC 22.500 VETRINI/LETTORE |
| 15.000 | 11,83 | 21,61 | 21,61 | 18,75 | 18,75 | 18,75 | 18,75 |
| 20.000 | 12,78 | 18,23 | 18,23 | 18,23 | 18,23 | 16,08 | 16,08 |
| 25.000 | 11,98 | 17,92 | 16,20 | 16,20 | 16,20 | 16,20 | 16,20 |
| 30.000 | 11,11 | 14,58 | 14,58 | 13,15 | 13,15 | 13,15 | 13,15 |
| 35.000 | 10,48 | 14,64 | 13,41 | 13,41 | 12,18 | 12,18 | 12,18 |
| 40.000 | 10,01 | 13,68 | 13,68 | 12,61 | 12,61 | 11,53 | 11,53 |
| 45.000 | 10,64 | 13,82 | 12,87 | 11,91 | 11,91 | 11,91 | 10,96 |
| 50.000 | 10,24 | 13,08 | 12,22 | 12,22 | 11,36 | 11,36 | 11,36 |
| 55.000 | 9,92 | 13,25 | 12,47 | 11,69 | 11,69 | 10,91 | 10,91 |
| 60.000 | 10,36 | 12,68 | 11,96 | 11,25 | 11,25 | 10,53 | 10,53 |
| 65.000 | 10,11 | 12,86 | 12,20 | 11,53 | 10,87 | 10,87 | 10,21 |
| 70.000 | 9,91 | 12,39 | 11,78 | 11,17 | 10,55 | 10,55 | 10,55 |
| break even point | | | - | - | - | - | - |
| vetrini/ora | 12,00 | 8,70 | 10,87 | 13,04 | 15,22 | 17,39 | 19,57 |
| vetrini/giorno | 60,00 | 43,48 | 54,35 | 65,22 | 76,09 | 86,96 | 97,83 |
| minuti per vetrino | 5,0 | 6,9 | 5,5 | 4,6 | 3,9 | 3,5 | 3,1 |
| capacità annua citolettore | 13.800 | 10.000 | 12.500 | 15.000 | 17.500 | 20.000 | 22.500 |

Tabella 4.9. Analisi bivariata del costo per vetrino in fase liquida con Hologic ThinPrep® Imaging System, alla variazione del volume di attività del centro e della produttività del citolettore. In colore le aree dove è più probabile che si situi un programma italiano. Modello organizzativo con supervisore.

Table 4.9. Bivariate analysis for liquid-based cytology with Hologic ThinPrep® GS Imaging System, by activity volume of the centre per year and productivity of the cytologists. The shadowed area is where Italian centres are more likely to be placed. Organisational model with supervisor.

| VETRINI/ANNO | COSTO SINGOLO PAP TEST (EURO) | | | | | | |
|-----------------------------------|--|---|--|--|--|--|--|
| | LETTURA MANUALE TRADIZIONALE 7.500 VETRINI/LETTORE | LETTURA AUTOMATICA TRADIZIONALE 7.500 VETRINI/LETTORE | LETTURA AUTOMATICA TRADIZIONALE 10.000 VETRINI/LETTORE | LETTURA AUTOMATICA TRADIZIONALE 12.500 VETRINI/LETTORE | LETTURA AUTOMATICA TRADIZIONALE 15.000 VETRINI/LETTORE | LETTURA AUTOMATICA TRADIZIONALE 17.500 VETRINI/LETTORE | LETTURA AUTOMATICA TRADIZIONALE 20.000 VETRINI/LETTORE |
| | 15.000 | 15,73 | 26,67 | 26,67 | 19,13 | 19,13 | 19,13 |
| 20.000 | 17,55 | 25,75 | 20,10 | 20,10 | 14,83 | 14,45 | 14,45 |
| 25.000 | 14,20 | 20,68 | 16,16 | 16,16 | 16,16 | 16,16 | 11,64 |
| 30.000 | 15,67 | 21,07 | 17,30 | 13,53 | 13,53 | 13,53 | 13,53 |
| 35.000 | 13,54 | 18,11 | 14,89 | 14,89 | 11,66 | 11,66 | 11,66 |
| 40.000 | 14,73 | 19,33 | 16,50 | 13,68 | 13,68 | 10,85 | 10,85 |
| 45.000 | 13,18 | 17,22 | 14,71 | 12,20 | 12,20 | 9,83 | 9,69 |
| 50.000 | 14,16 | 17,80 | 13,28 | 13,28 | 11,02 | 11,02 | 8,76 |
| 55.000 | 12,95 | 16,22 | 14,16 | 12,11 | 10,05 | 10,05 | 10,05 |
| 60.000 | 13,78 | 16,78 | 13,02 | 11,13 | 11,13 | 9,25 | 9,25 |
| 65.000 | 12,78 | 15,52 | 13,78 | 12,05 | 10,31 | 8,57 | 8,57 |
| 70.000 | 13,51 | 16,06 | 12,83 | 11,21 | 9,60 | 9,60 | 7,99 |
| break even point | | 60.000 | 50.000 | 30.000 | 30.000 | 20.000 | 20.000 |
| vetrini/ora | 6,52 | 6,52 | 8,70 | 10,87 | 13,04 | 15,22 | 17,39 |
| vetrini/giorno | 32,61 | 32,61 | 43,48 | 54,35 | 65,22 | 76,09 | 86,96 |
| minuti per vetrino | 9,2 | 9,2 | 6,9 | 5,5 | 4,6 | 3,9 | 3,5 |
| produttività annua citolettore | 7.500 | 7.500 | 10.000 | 12.500 | 15.000 | 17.500 | 20.000 |

Tabella 4.10. Analisi bivariata per lettura tradizionale con BD FocalPoint® GS Imaging System, alla variazione del volume di attività del centro e della produttività del citolettore. In colore le aree dove è più probabile che si situi un programma italiano. Modello organizzativo con dirigente in prima lettura.

Table 4.10. Bivariate analysis for conventional cytology with BD FocalPoint® GS Imaging System, by activity volume of the centre per year and productivity of the cytologists. The shadowed area is where Italian centres are more likely to be placed. Organisational model with biologists or pathologists for first screening.

| VETRINI/ANNO | COSTO SINGOLO PAP TEST (EURO) | | | | | | |
|-------------------------------|-------------------------------|---|---|---|---|---|---|
| | LETTURA MANUALE LBC | LETTURA AUTOMATICA LBC 10.000 VETRINI/LETTORE | LETTURA AUTOMATICA LBC 12.500 VETRINI/LETTORE | LETTURA AUTOMATICA LBC 15.000 VETRINI/LETTORE | LETTURA AUTOMATICA LBC 17.500 VETRINI/LETTORE | LETTURA AUTOMATICA LBC 20.000 VETRINI/LETTORE | LETTURA AUTOMATICA LBC 22.500 VETRINI/LETTORE |
| | 15.000 | 13,75 | 24,67 | 17,13 | 17,13 | 17,13 | 17,13 |
| 20.000 | 17,48 | 20,90 | 20,90 | 15,63 | 15,25 | 15,25 | 15,25 |
| 25.000 | 15,28 | 18,64 | 18,64 | 18,64 | 18,64 | 14,12 | 14,12 |
| 30.000 | 13,75 | 20,90 | 17,13 | 17,13 | 17,13 | 17,13 | 13,62 |
| 35.000 | 12,75 | 18,69 | 18,69 | 15,46 | 15,46 | 15,46 | 15,46 |
| 40.000 | 14,66 | 20,30 | 17,48 | 17,48 | 14,65 | 14,65 | 14,65 |
| 45.000 | 13,75 | 19,04 | 16,53 | 16,53 | 14,17 | 14,02 | 14,02 |
| 50.000 | 12,98 | 18,04 | 18,04 | 15,78 | 15,78 | 13,52 | 13,52 |
| 55.000 | 14,41 | 19,27 | 17,22 | 15,16 | 15,16 | 15,16 | 13,11 |
| 60.000 | 13,71 | 18,42 | 16,53 | 16,53 | 14,65 | 14,65 | 14,65 |
| 65.000 | 13,16 | 19,43 | 17,69 | 15,95 | 14,22 | 14,22 | 14,22 |
| 70.000 | 12,75 | 18,69 | 17,07 | 15,46 | 15,46 | 13,84 | 13,84 |
| break even point | | | - | - | - | - | - |
| vetrini/ora | 12,00 | 8,70 | 10,87 | 13,04 | 15,22 | 17,39 | 19,57 |
| vetrini/giorno | 60,00 | 43,48 | 54,35 | 65,22 | 76,09 | 86,96 | 97,83 |
| minuti per vetrino | 5,0 | 6,9 | 5,5 | 4,6 | 3,9 | 3,5 | 3,1 |
| capacità annua citolettore | 13.800 | 10.000 | 12.500 | 15.000 | 17.500 | 20.000 | 22.500 |

Tabella 4.11. Analisi bivariata del costo per vetrino in fase liquida con BD FocalPoint® GS Imaging System, alla variazione del volume di attività del centro e della produttività del citolettore. In colore le aree dove è più probabile che si situi un programma italiano. Modello organizzativo con dirigente in prima lettura.

Table 4.11. Bivariate analysis for liquid-based cytology with BD FocalPoint® GS Imaging System, by activity volume of the centre per year and productivity of the cytologists. The shadowed area is where Italian centres are more likely to be placed. Organisational model with biologists or pathologists for first screening.

| VETRINI/ANNO | COSTO SINGOLO PAP TEST (EURO) | | | | | | |
|----------------------------|-------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| | LETTURA MANUALE LBC | LETTURA AUTOMATICA LBC | LETTURA AUTOMATICA LBC | LETTURA AUTOMATICA LBC | LETTURA AUTOMATICA LBC | LETTURA AUTOMATICA LBC | LETTURA AUTOMATICA LBC |
| | VETRINI/LETTORE | 10.000 VETRINI/LETTORE | 12.500 VETRINI/LETTORE | 15.000 VETRINI/LETTORE | 17.500 VETRINI/LETTORE | 20.000 VETRINI/LETTORE | 22.500 VETRINI/LETTORE |
| 15.000 | 16,10 | 30,65 | 30,65 | 23,11 | 23,11 | 23,11 | 23,11 |
| 20.000 | 19,18 | 24,93 | 24,93 | 24,93 | 24,93 | 19,28 | 19,28 |
| 25.000 | 16,98 | 26,02 | 21,50 | 21,50 | 21,50 | 21,50 | 21,50 |
| 30.000 | 17,51 | 21,28 | 21,28 | 17,51 | 17,51 | 17,51 | 17,51 |
| 35.000 | 15,88 | 22,34 | 19,11 | 19,11 | 15,88 | 15,88 | 15,88 |
| 40.000 | 14,66 | 20,38 | 20,38 | 17,56 | 17,56 | 14,73 | 14,73 |
| 45.000 | 16,26 | 21,30 | 18,79 | 16,28 | 16,28 | 16,28 | 13,77 |
| 50.000 | 15,24 | 19,78 | 17,52 | 17,52 | 15,26 | 15,26 | 15,26 |
| 55.000 | 14,41 | 20,59 | 18,53 | 16,48 | 16,48 | 14,43 | 14,43 |
| 60.000 | 15,60 | 19,38 | 17,50 | 15,61 | 15,61 | 13,73 | 13,73 |
| 65.000 | 14,90 | 20,10 | 18,36 | 16,62 | 14,88 | 14,88 | 13,14 |
| 70.000 | 14,38 | 19,09 | 17,48 | 15,87 | 14,25 | 14,25 | 14,25 |
| break even point | | - | - | - | 60.000 | 45.000 | 45.000 |
| vetrini/ora | 12,00 | 8,70 | 10,87 | 13,04 | 15,22 | 17,39 | 19,57 |
| vetrini/giorno | 60,00 | 43,48 | 54,35 | 65,22 | 76,09 | 86,96 | 97,83 |
| minuti per vetrino | 5,0 | 6,9 | 5,5 | 4,6 | 3,9 | 3,5 | 3,1 |
| capacità annua citolettore | 13.800 | 10.000 | 12.500 | 15.000 | 17.500 | 20.000 | 22.500 |

Tabella 4.12. Analisi bivariata del costo per vetrino in fase liquida con Hologic ThinPrep® Imaging System, alla variazione del volume di attività del centro e della produttività del citolettore. In colore le aree dove è più probabile che si situi un programma italiano. Modello organizzativo con dirigente in prima lettura.

Table 4.12. Bivariate analysis for liquid-based cytology with Hologic ThinPrep® Imaging System, by activity volume of the centre per year and productivity of the cytologists. The shadowed area is where Italian centres are more likely to be placed. Organisational model with biologists or pathologists for first screening.

| VETRINI/ANNO | COSTO SINGOLO PAP TEST (EURO) | | | |
|----------------------------|-------------------------------|--------------|-----------------------|--------------|
| | MANUALE | MANUALE | | |
| | SITUAZIONE TEORICA | ITALIA | SITUAZIONE TEORICA | ITALIA |
| 15.000 | 14,77 | 22,48 | 15,76 | 27,55 |
| 20.000 | 11,25 | 19,57 | 14,07 | 22,78 |
| 25.000 | 9,14 | 17,83 | 13,18 | 21,29 |
| 30.000 | 7,84 | 15,31 | 12,29 | 20,62 |
| 35.000 | 7,96 | 14,22 | 11,97 | 18,84 |
| 40.000 | 7,65 | 13,63 | 11,49 | 18,42 |
| 45.000 | 6,88 | 12,81 | 11,08 | 17,82 |
| 50.000 | 6,26 | 12,39 | 11,19 | 17,94 |
| 55.000 | 5,75 | 11,87 | 10,89 | 17,37 |
| 60.000 | 5,45 | 11,77 | 10,69 | 17,15 |
| 65.000 | 5,64 | 11,33 | 10,75 | 16,73 |
| 70.000 | 5,29 | 11,05 | 10,56 | 16,92 |
| vetrini/ora | 18,00 | 10,61 | 18,00 | 11,51 |
| minuti per vetrino | 3,33 | 5,66 | 3,33 | 5,21 |
| capacità annua citolettore | 20.700 | 12.201 | 20.700 | 13.232 |

Tabella 4.13. Costo per vetrino convenzionale e in fase liquida in lettura tradizionale e computer-assistita automatica con BD Focal Point®, alla variazione del volume di attività del centro: situazione teorica (citotecnico + supervisore con ottimizzazione dei tempi di lettura) e situazione media dei centri italiano come rilevata dai questionari.

Table 4.13. Cost per slide with liquid-based or conventional, manual or computer-assisted with BD Focal Point® cytology, by activity volume of the centre per year; in maximum efficiency scenario (supervisor model and optimised reading time) and in the average scenario as observed in the survey of the Italian centres.

4.6

IPOTESI PER L'ORGANIZZAZIONE DI UN CENTRO DI SCREENING CON LETTURA COMPUTER-ASSISTITA

Attraverso il questionario abbiamo ottenuto una fotografia della situazione italiana circa l'organizzazione dei programmi di screening che utilizzano i lettori automatici. È necessario premettere che i vari scenari che ne derivano risentono innanzitutto di 2 tipologie organizzative diverse:

1. screening organizzati con citotecnici e supervisore;
2. screening organizzati con citologi laureati con responsabilità diagnostica diretta.

L'organizzazione proposta per i tempi di lettura è adattabile a entrambi i modelli.

Spesso quando si rivede la letteratura sull'argomento non si tiene conto dell'impossibilità di mantenere standard massimi per tutta la durata della giornata lavorativa. Si tratta, infatti, di un lavoro che richiede massima concentrazione e risulta molto faticoso.

Per quanto riguarda il carico lavoro massimo, si sono ipotizzati 20 vetrini/ora, cioè solo 3 minuti per caso, anche se in letteratura si trovano tempi di lettura sia inferiori, fino a circa un minuto per caso (Kitchener 2011), sia superiori, come i 6 minuti calcolati nello studio di Ivrea (Orlassino 2005).

Abbiamo suddiviso la giornata lavorativa in turni di lavoro di un'ora e mezza intervallati da periodi di non lavoro al microscopio robotizzato, nei quali il citotettore si dedica ad attività aggiuntive, sempre legate allo screening, quali il controllo di qualità, la discussione dei casi incerti con doppia lettura anche al microscopio tradizionale e l'archiviazione dei casi. Si arriva così a svolgere 3 turni di lettura al giorno. Come nei capitoli precedenti, sono state ipotizzati carichi di lavoro crescenti, da 7.500 a 22.500 casi/anno. Quest'ultima organizzazione è sicuramente più realistica di quella teorica, ma richiede un numero di citotettori doppio per sfruttare al massimo le capacità delle macchine.

Lo schema di lavoro pensato potrebbe essere il seguente:

8.00-9.30: lettura al microscopio automatico (R.S.) di 25/30 casi.

9.30-10.30: revisione al microscopio della % di casi non negativi o con allarmi, revisione al microscopio dei casi positivi, controllo su database della storia patologica precedente, archiviazione dei preparati, completamento pratiche amministrative.

10.30-12.00: lettura al microscopio automatico (R.S.) di 25/30 casi.

12.00-13.00: pausa.

13.00-14.00: revisione al microscopio della % di casi non negativi o con allarmi, revisione al microscopio dei casi positivi, controllo su database della storia patologica precedente, archiviazione dei preparati, completamento pratiche amministrative.

14.00-15.30: lettura al microscopio automatico (R.S.) di 25/30 casi.

Quest'organizzazione permetterebbe a un secondo citotettore di usare la *review station* alternativamente al primo. Con 2 citotettori si potrebbero avere 6 turni da 25-30 vetrini l'uno, riuscendo così ad analizzare 150-180 vetrini al giorno, corrispondenti a 35.000 casi/anno, con una sola *review station*, se il secondo citotettore ha un orario di lavoro sfalsato di 1,30 ore rispetto al primo. Va comunque sottolineato che, in base all'esperienza comune in Italia, i casi «anormali o supposti tali» in prima lettura da parte del citotettore sono tra il 5 e il 10% di tutti i casi e solo questi necessitano di una lettura collegiale e/o di una supervisione (molto dipende dai sistemi di controllo di qualità adottati). Abbiamo, quindi, introdotto una mezza giornata alla settimana dedicata esclusivamente al controllo di qualità dei casi anormali o dubbi, stimati a circa il 10% del totale dei casi.

Secondo gli scenari teorici ipotizzati, passando dalla lettura manuale a quella automatica tradizionale si può arrivare a una riduzione di tempo da 9 a soli 3,3 minuti per vetrino; per quanto riguarda lo strato sottile il risparmio è del 42% (da 5 minuti a 3 minuti). La produttività passa da 7 a 18 vetrini/ora nel caso dei preparati tradizionali, mentre in caso di strato sottile da 10,8 a 18 vetrini/ora.

Bisogna fare un'aggiunta di circa due minuti (1,8 minuti) per ogni singolo caso letto con l'aiuto dell'Integrated Imager, recentemente messo sul mercato da Hologic. Questi minuti derivano dai 90 secondi necessari alla scansione automatica del preparato e da ulteriori 18 secondi necessari per le manovre preparatorie e finali delle suddette operazioni. Pertanto, il tempo di lettura dei preparati ThinPrep® con il sistema di lettura semiassistito è molto simile a quello manuale: 5 minuti nel caso di lettura manuale di un preparato in strato sottile; 4,8 minuti (3 minuti + 1,8 minuti) con l'aiuto dell'Integrated Imager. In conclusione, l'Integrated Imager viene valutato come una macchina con un effetto minimo sulla produttività rispetto alla lettura manuale, ma come aiuto nella diagnosi dei casi. Abbiamo ipotizzato il seguente schema di lavoro nel caso di utilizzo dell'Integrated Imager come strumento sia per la lettura primaria sia per la revisione dei casi positivi (tabella 4.14).

Una valutazione particolare va fatta per l'ipotesi di un uso «a rete» dei sistemi di lettura automatica. Va nettamente separata la parte di preanalisi (sostanzialmente fino alla lettura con lo scanner) da quella più prettamente diagnostica (la lettura alle *review station*). La performance dello scanner, infatti, dipende dalla preparazione tecnica dei Pap test. La colorazione, il montaggio e la numerazione dei casi deve essere standardizzata. Un'organizzazione a rete dovrebbe pertanto prevedere che anche queste fasi tecniche siano accentrate. Ogni strumentazione ha la possibilità di produrre dei *report* che possono essere inviati con facilità al singolo programma di screening, il quale riceverebbe sia i preparati colorati sia la valutazione automatica di ogni set di preparati da diagnosti-

| AZIONE | INTEGRATED IMAGER | TECNICO DI CITOLOGIA | TEMPO |
|--|--|--|--|
| 1 Inserimento di un vetrino | Si prepara ad accettare il vetrino successivo. | Preleva il vetrino dal vassoio e lo inserisce nel sistema. | 10 secondi |
| 2 Creazione dell'immagine del vetrino | Crea l'immagine del vetrino. | Registra l'analisi del vetrino precedente. | 90 secondi |
| 3a Analisi del vetrino (il tecnico di citologia controlla il tavolino) | Supporta il citlettore. | Esegue la ricerca automatica e analizza il vetrino. | 180 secondi (da lavoro precedente PAT) |
| 3b Analisi (solo per vetrini anomali) | Supporta il revisore. | Ulteriore analisi del vetrino precedentemente scannerizzato. | 180 secondi (da lavoro precedente PAT) |
| 4 Rimozione | Archivio delle informazioni. | Rimuove il vetrino e lo colloca sul vassoio. | 10 secondi |

Tabella 4.14. Azioni che costituiscono l'attività di lettura del vetrino.

Table 4.14. Action needed for the slide interpretation process.

care sulla propria *review station*. Visti i carichi di lavoro dei vari screening italiani e quelli ipotizzabili negli scenari futuri (paragrafo 6.2, pp. e38-39), è difficilmente ipotizzabile un'organizzazione del lavoro quotidiano come proposto precedentemente; una situazione simile, pur essendo economicamente svantaggiosa per la parte tecnologica (in quanto richiede l'organizzazione dei trasporti e un numero di *review station* superiore a quello teorico), potrebbe essere complessivamente accettabile, poiché permetterebbe alle varie figure professionali coinvolte di svolgere anche altre mansioni e di riportare la responsabilità della lettura e della diagnosi ai singoli programmi di screening, seppur mantenendo una centralizzazione delle fasi più automatiche e dei controlli di qualità.

4.7

USO NEL CONTROLLO DI QUALITA'

Questo tipo di uso è stato ipotizzato fin dagli albori dello sviluppo della lettura computer-assistita, tanto che inizialmente fu l'unico autorizzato dalla Food and Drug Administration negli USA. Si possono fare numerose ipotesi per sfruttare al meglio le caratteristiche specifiche delle varie attrezzature, ma per essere economicamente vantaggiose tutte devono prevedere una forte centralizzazione di questa funzione.

■ Utilizzando il sistema BD FocalPoint® sia con preparati tradizionali sia con quelli in fase liquida, lo scanner analizzerebbe quote casuali di preparati provenienti da vari centri e l'esame sarebbe eseguito comparando il risultato ottenuto dallo screening primario con quello del controllo di qualità. Più in dettaglio, una prima fase consisterebbe nel verificare se nella quota dei «*no further review*» vi siano casi diagnostici come anormali. Poiché i rimanenti casi vengono tutti classificati in 5 classi in base alla probabilità di contenere anomalie, si potrebbe pensare di rivedere tutti quelli della categoria a maggior rischio per verificare la presenza di eventuali falsi negativi.

■ Utilizzando l'attrezzatura Hologic si dovrebbe, fin dall'inizio, scegliere casualmente una percentuale di casi da allestire su preparati in fase liquida con marcatori idonei per la lettura automatica. Tale percentuale andrebbe poi rivista

esaminando esclusivamente i punti FOV individuati dalla macchina. Per questa operazione, potrebbe essere sufficiente l'Hologic Integrated Imager, sfruttato per un numero di casi inferiore a 30.000 vetrini/anno.

Queste proposte potrebbero avere molte varianti, facilmente adattabili alle varie esigenze regionali.

NOTE

- Per quanto riguarda la lettura automatica, in letteratura non abbiamo trovato significative differenze nel tempo di lettura tra preparati tradizionali e tra quelli in fase liquida. Dallo studio effettuato nel nostro laboratorio sul BD FocalPoint® e dai *report* estrapolati dall'Imager Hologic in uno dei laboratori coinvolti nel progetto, i dati medi del tempo di lettura di un preparato, rispettivamente tradizionale e in fase liquida, risultano essere 2,65 minuti e 2,25 minuti. Calcolando che per quanto riguarda il FocalPoint® i preparati da leggere sono circa il 20% in meno (per l'esclusione dei NFR), abbiamo ritenuto 3 minuti un tempo medio valido per la lettura automatica.
- Dai dati estrapolati dall'Hologic Integrated Imager in uso nel nostro laboratorio abbiamo calcolato un tempo medio di lettura per preparato di 6,5 minuti. Calcolando la recente adozione di tale strumento e il relativo poco tempo di formazione e rodaggio dei citolettori, è ipotizzabile la possibilità di diminuire il tempo medio di lettura fino a 5 minuti per caso, che corrisponde circa ai 15.000 casi/anno da noi ipotizzati.
- I limiti principali dell'analisi sono dovuti al fatto che i costi dipendono strettamente dall'organizzazione del laboratorio e dell'intero programma di screening, quindi sono estremamente contesto specifici. La maggior variabilità dei modelli organizzativi basati sui biologi come lettori sono dovuti principalmente alle molteplici funzioni che queste figure possono svolgere:
 - la percentuale di tempo dedicata alla lettura può variare anche nel tempo (questo garantisce una maggiore elasticità della spesa e dunque possibilità di risparmiare in momenti in cui il programma non gira a pieno regime, come d'estate);
 - possibilità di cambiare nel tempo i criteri di invio a lettura collegiale e revisione variando semplicemente la proporzione di tempo dedicata allo screening dei vetrini e quella alla riletture/revisione; questa flessibilità permette di influenzare sensibilmente il *referral rate*, modulando meglio il carico di colposcopie.

Si è deciso di non dare una quantificazione economica a questa maggiore elasticità dei costi di personale, sebbene alcuni metodi di valutazione economica tentino di farlo, poiché questo comporta assunti non sempre condivisi e difficoltà nell'interpretazione dei risultati. Dunque questa analisi è puramente orientativa ed è difficile stabilire a priori in quale situazione di produttività si situa ogni singolo laboratorio.

Capitolo 5

Impatto etico e medico-legale

Ethical, legal and medical issues

Fin dall'introduzione della tecnica di Papanicolaou, si è ritenuto che l'accuratezza di un Pap test dipendesse dall'idoneità del prelievo (fase non presa in considerazione nel nostro Rapporto in quanto rappresenta una costante per qualsiasi tecnologia utilizzata) e dalla capacità interpretativa del citotettore. Lo sviluppo tecnologico esploso negli ultimi anni ha fatto sì che l'accuratezza diagnostica delle strumentazioni raggiungesse un livello paragonabile alla performance diagnostica di un citotettore con media esperienza.

Con questa premessa, sono stati valutati gli aspetti organizzativi ed economici dell'introduzione dei sistemi di lettura automatica negli screening.

5.1

ASPETTI ETICO-SOCIALI

Il Rapporto ha valutato l'accettabilità del lettore automatico in un setting di lettura tradizionale. L'introduzione di ogni attrezzatura implica un periodo di training in cui il personale familiarizza con l'utilizzo di tutte le opzioni che la strumentazione offre. La difficoltà data dall'età media piuttosto avanzata dei citotettori italiani, per i quali l'uso del PC non è sempre facile, è stata superata grazie alla semplicità dell'interfaccia delle strumentazioni. Attualmente gli operatori giudicano comodo e sicuro l'uso della *review station*: una parte del questionario ha mostrato che dopo un breve periodo di diffidenza l'apparecchiatura automatica viene accettata, e anzi ritenuta utile per il lavoro quotidiano. Gran parte degli addetti ha persino dichiarato di non poterne più fare a meno, date la rapidità e la precisione del lavoro eseguito con l'aiuto della macchina rispetto alla lettura tradizionale.

Far analizzare i preparati prima alle apparecchiature automatiche, che rilevano i vari FOV solo elettronicamente, e poi far analizzare al citotettore i preparati al microscopio tradizionale chiedendogli di marcare i punti di maggior interesse diagnostico e il ritrovare una concordanza tra i FOV elettronici e i punti di riferimento manuali si è rivelato un buon metodo per consolidare la fiducia del citotettore nelle capacità diagnostiche

dell'attrezzatura automatica e per fare apprezzare la quantità di letture spesso superiore a quella ottenuta manualmente.

Rimangono difficoltà nella manutenzione quotidiana dello scanner. Trattandosi di attrezzature relativamente complesse tutti i centri ritengono utile affidarne la cura a personale dedicato anche per banali procedure, quali la pulizia delle lenti, lo scarico e il carico dei preparati e la produzione dei singoli *report*.

5.2

ASPETTI MEDICO-LEGALI

Una menzione particolare meritano i risvolti etici e medico-legali dei preparati identificati come «*no further review*» (NFR) dalla strumentazione BF FocalPoint®. Questi preparati, in una percentuale stabilita attorno al 25%, sono diagnosticati dalle macchine senza un ulteriore controllo umano. Una simile modalità di lavoro ha ricevuto l'approvazione FDA. Alla riunione mondiale tenutasi nel 2001 a Washington (Bethesda System Workshop) si è discusso molto sulla responsabilità medico-legale di un eventuale caso erroneamente classificato in questo gruppo di vetrini. L'esperienza italiana, riportata nella riunione GISCi del marzo del 2007, ha dimostrato che la revisione sistematica di tutti i casi classificati come NFR (per i quali la macchina non segnala alcun FOV) ha identificato solo sporadiche lesioni citologiche, nelle quali gli esami colposcopico e biotipico non hanno rilevato nessuna lesione istologica di alto grado. Per questa ragione non viene più ritenuto utile seguire la procedura della revisione completa di tali casi. Per prudenza, si possono comunque prevedere controlli di qualità basati sulla percentuale di casi NFR (che non deve superare il 25%), oppure sui dati clinici e gli esami anormali già eseguiti dalla paziente. Sul tema è stato posto un quesito al rappresentante della LILT per avere un punto di vista vicino a quello delle donne: il grado di automazione nel processo di lettura dei vetrini non è stato considerato rilevante, mentre si è sottolineata una carenza di umanizzazione in molti passaggi del percorso di screening.

Capitolo 6

Conclusioni

Conclusions

6.1

CONCLUSIONI SULL'OPPORTUNITÀ DEL PASSAGGIO ALLA LETTURA AUTOMATICA

La lettura automatica dei preparati citologici è certamente una soluzione che comporta un impatto economico non indifferente, sia in termini organizzativi sia di spesa per l'attrezzatura. La valutazione di *Health Technology Assessment* da noi eseguita ha portato alle seguenti conclusioni.

■ Gradimento della nuova strumentazione: dopo un primo approccio di diffidenza, l'operatore accetta l'uso della strumentazione, in quanto lo rassicura dal punto di vista diagnostico e rende il suo lavoro più rapido.

■ Il carico di lavoro del citotettore alla *review station* va considerato e analizzato secondo due punti di vista:

1 uno teorico, in cui si calcola la capacità diagnostica alla *review station* in un'ora e la si moltiplica per l'orario di servizio; questo è però un approccio che prescinde dalla reale situazione lavorativa;

2 un altro, più realistico, dove si considera che la capacità lavorativa alla *review station* diminuisca con il passare del tempo e che sia impensabile che un citotettore dedichi l'intero orario di servizio alla lettura dei Pap test mantenendo un grado di attenzione elevato; per questo abbiamo pensato a un modello organizzativo con turni di lettura di 60/90 minuti intervallati da turni in cui il citotettore svolge funzioni che richiedono meno concentrazione.

■ Da un punto di vista economico, la lettura automatica di preparati tradizionali conviene solo se il programma di screening prevede di leggere più di 49.000 casi/anno. Va sottolineato, però, come non sia sufficiente l'acquisto della strumentazione per ottenere tale risultato; bisogna infatti organizzare (o riorganizzare nel caso di laboratorio già esistente) l'intero programma di screening con impatti anche sulla gestione del personale. Nel caso di preparati in fase liquida, il passaggio alla lettura automatica comporta comunque un aumento dei costi. L'uso della LBC, infatti, aumenta il costo dei consumabili e riduce il tempo di lettura anche in modalità tradizionale, dunque il differenziale sul costo

del personale sarà minore fra lettura computer-assistita e non. La valutazione di altri vantaggi e svantaggi che può portare la fase liquida a prescindere dalla modalità di lettura va oltre gli scopi di questo Rapporto.

■ Dal momento che la lettura computer-assistita riduce i costi dovuti alle risorse umane impiegate per la lettura, può essere più conveniente laddove si utilizzano figure professionali più costose.

■ Data l'attuale dimensione dei programmi di screening italiani, l'uso della lettura computer-assistita può essere conveniente in consorzio o in un «sistema a rete», cioè con l'utilizzo di una macchina da parte di più centri di screening con produzione di *report* da analizzare successivamente in sedi diverse attraverso numerose stazioni di revisione. Anche in questo caso il problema è puramente organizzativo. I maggiori costi dovuti all'acquisto dello scanner (sicuramente la componente più costosa) sarebbero compensati dall'elevato numero di casi/anno analizzati dal laboratorio centrale (che sfrutterebbe le economie di scala e riuscirebbe ad avere un costo per singolo Pap test molto basso e inferiore a quello che dovrebbe sostenere un centro di dimensioni inferiori, ma dotato della stessa strumentazione) e poi diagnosticati dalle singole unità con le *review station* (molto meno determinanti, dal punto di vista economico, rispetto allo scanner). Questo tipo di organizzazione è già stato adottato dalla Provincia di Vicenza.

■ L'utilizzo della strumentazione per la lettura automatica come controllo di qualità in un singolo centro o laboratorio risulta difficilmente sostenibile, a livello puramente economico, dal momento che è difficile sfruttarne al massimo la capacità (fattore fondamentale per raggiungere o comunque avvicinare il *break even point* e giustificarne l'acquisto). Anche in questo caso, però, si potrebbe pensare a una macchina specificatamente utilizzata per il controllo qualità a livello più ampio, per esempio regionale. Le difficoltà legate alla standardizzazione della colorazione potrebbero essere facilmente superate, così come la necessità di utilizzo di preparati con punti di riferimento, come richiede una delle due attrezzature considerate nel nostro studio.

6.2

POSSIBILI SVILUPPI FUTURI: IL TEST HPV

Negli ultimi anni lo screening per il cervicocarcinoma ha registrato 2 nuovi eventi significativi:

- l'uso del test per la ricerca dell'HPV come test primario di screening: evidenze scientifiche dimostrano che la gran parte dei carcinomi della cervice uterina, per non dire tutti, sono indotti da virus HPV;

- il vaccino anti HPV: combattendo l'infezione, si impedisce di fatto l'insorgenza del carcinoma.

Se è dunque il virus HPV la causa del tumore, perché non ricercare i casi HPV positivi e focalizzare gli sforzi sul gruppo di donne a rischio così individuate?

Dai dati della letteratura internazionale (Arbyn 2008, Naucler 2007, MI&T 2008, CCOHTA 2003) e dai primi dati ancora non pubblicati degli studi pilota attualmente in corso in Italia (Ronco 2006a, Ronco 2006b, Ronco 2007a, Ronco 2007b, Ronco 2008), risulta evidente che senza un triage dei casi HPV positivi si invierebbe a colposcopia un gran numero di donne che non svilupperà mai una patologia o che dopo aver sviluppato lesioni preneoplastiche, andrebbe naturalmente incontro a regressione.

Basandoci proprio su quest'ultima considerazione, in mancanza per il momento di un *marker* prognostico che permetta di distinguere i casi che andranno incontro a progressione rispetto a quelli (la maggioranza) che regrediranno spontaneamente, si è pensato di ricorrere a un triage citologico delle donne HPV positive.

La conseguenza di tutto ciò, per quel che riguarda lo studio in oggetto, sarà una drastica riduzione dei casi citologici da analizzare ed eventualmente sottoporre a lettura computer-assistita. Dati definitivi sul numero di casi che necessitano del triage citologico non sono ancora disponibili, ma si formulano delle ipotesi. Negli Stati Uniti si ipotizza una riduzione da 68 milioni di test a solo 10 milioni; per quel che riguarda la situazione italiana, i risultati dello studio italiano NTCC (Ronco 2006a, Ronco 2006b, Ronco 2007a, Ronco 2007b, Ronco 2008) permettono già di fare alcune ipotesi.

- 1 Un primo scenario prevede che il test HPV primario sia esteso a tutte le donne in età di screening (dai 25 ai 64 anni). In questo caso lo studio NTCC ha evidenziato una prevalenza del 7,8%. Considerando poi i casi di follow-up per precedenti patologie (circa il 5%), si può stimare che il numero dei preparati da valutare citologicamente sarà circa il 13% di quello che viene attualmente analizzato con la citologia come test primario.
- 2 Sempre dai risultati dello studio NTCC (Ronco, 2010) è evidente che il gruppo delle donne più giovani (fino ai 34 anni) mostra una percentuale di positività al test HPV e un numero di lesioni preneoplastiche maggiore (fino a 3-4 volte) rispetto alle donne di oltre 35 anni, ma

queste lesioni hanno una persistenza decisamente minore. In altre parole, si dimostra che nelle donne più giovani il test HPV evidenzia un gran numero di lesioni che guarirebbero spontaneamente senza alcun intervento. Per tale motivo le Linee guida europee di prossima pubblicazione sono orientate ad autorizzare lo screening con HPV primario a partire dai 30-35 anni. Abbiamo dunque ipotizzato un secondo scenario in cui il test citologico tradizionale rimane il test di screening primario per le giovani dai 25 ai 34 anni, mentre si adotta il test HPV con successivo triage citologico per la restante popolazione (dai 35 ai 64 anni).

- 3 Dai dati dello studio NTCC (Ronco 2006a, Ronco 2006b, Ronco 2007a, Ronco 2007b, Ronco 2008) si stima che nella fascia di popolazione di più di 35 anni la percentuale di HPV positivi sia intorno al 5,8%, a cui vanno sempre aggiunti i casi di follow up.

Studi internazionali (Dillner 2008), infine, hanno ormai chiaramente dimostrato che l'intervallo di tempo tra un test virologico e il successivo dovrà essere allungato ad almeno 5-7 anni, perché dopo un test HPV negativo si ha una protezione più lunga rispetto alla negatività al Pap test. Pertanto, tornando alle ipotesi suddette, il primo modello prevederebbe di iniziare a 25 anni con un test HPV primario e di eseguire controlli periodici ogni 5 anni per un totale di 9 controlli; nella seconda ipotesi, invece, la donna verrebbe sottoposta al test citologico tradizionale ogni 3 anni fino ai 34 anni per poi passare al test HPV.

Tenendo conto dei dati di popolazione italiana pubblicati dall'Istat nel 2010 e calcolando un'adesione allo screening in aumento fino a valori prossimi al 70%, il numero di Pap test annui da effettuare sull'intero territorio nazionale sarebbero circa 255.000 nella prima ipotesi, mentre nella seconda aumenterebbero a circa 1.130.000 casi/anno.

Trattandosi di una popolazione a rischio, la percentuale di Pap test anormali aumenterà sensibilmente, passando dai valori attuali pari a meno del 3% a valori intorno al 30-40%. La citologia eseguita come triage dei casi HPV positivi non può più essere considerata di screening primario (pochi casi anormali su una larga maggioranza di casi positivi), ma assume a tutti gli effetti il ruolo di citologia diagnostica (quasi ugual numero di casi anormali e negativi). Ciò avrà ripercussioni su molti aspetti legati a questa valutazione:

- 1 l'esclusione fino al 25% dei NFR dovrà essere rivista e tutti i casi scannerizzati dovranno necessariamente essere analizzati alla *review station*;
- 2 è ipotizzabile che il tempo per vetrino aumenti drasticamente;
- 3 per chi utilizza un modello organizzativo con *citoscreener* e supervisore, la proporzione di tempo dedicato dall'una e dall'altra figura professionale cambierà radicalmente;

| PAP TEST | 25-64 ANNI |
|------------------------------|------------|
| Totale popolazione femminile | 16.900.554 |
| Compliance 70% | 11.830.388 |
| Screening ogni 3 anni | 3.943.463 |
| Vetrini di follow-up 5% | 197.173 |
| Totale | 4.140.636 |

Tabella 6.1. Popolazione target e numero di test previsti in Italia secondo l'attuale protocollo di screening con Pap test triennale per donne dai 25 ai 64 anni.

Table 6.1. Target population and number of tests needed in Italy according to the existing screening protocol with Pap test every 3 years for 25-64-year-old women.

| HPV | 25-64 ANNI |
|------------------------------|------------|
| Totale popolazione femminile | 16.900.554 |
| Compliance 70% | 11.830.388 |
| Screening ogni 5 anni | 2.366.078 |
| Percentuale di positivi (%) | 137.232 |
| Vetrini di follow-up 5% | 118.304 |
| Totale | 255.536 |

Tabella 6.2. Popolazione target e numero di test previsti in Italia nell'ipotesi di un protocollo di screening che preveda il test HPV seguito da triage citologico ogni 5 anni per donne dai 25 ai 64 anni.

Table 6.2. Target population and number of tests needed in Italy in case of a screening protocol adopting the HPV test followed by cytology triage every 5 years for 25-64-year-old women.

| | PAP TEST 25-35 ANNI | HPV 36-64 ANNI |
|------------------------------|---------------------|----------------|
| Totale popolazione femminile | 3.823.082 | 13.077.472 |
| Compliance 70% | 2.676.157 | 9.154.230 |
| Screening ogni 3 anni | 892.052 | - |
| Screening ogni 5 anni | - | 1.830.846 |
| Vetrini di follow-up 5% | 44.603 | 91.542 |
| Percentuale di positivi (%) | 106.189 | - |
| Totale | 936.655 | 197.731 |

Tabella 6.3. Popolazione target e numero di test previsti in Italia nell'ipotesi di un protocollo di screening che preveda il Pap test triennale per donne da 25 a 34 anni; HPV seguito da triage citologico ogni 5 anni per donne dai 35 ai 64 anni.

Table 6.3. Target population and number of tests needed in Italy in case of a screening protocol adopting Pap test every three years for 25-34-year-old women; HPV followed by cytology triage every 5 years for 35-64-year-old women.

4 la riduzione del numero di Pap test annui, dovuta all'introduzione del test HPV primario, renderà indispensabile lo sfruttamento di un numero minore di scanner e di un maggior numero di stazioni di revisione, in un sistema di collegamento a rete che sia almeno interaziendale, se non interregionale.

Infine, dal 2008-2009 è iniziata la vaccinazione delle coorti delle dodicenni. L'adesione attuale è calcolata attorno al 60% (Finarelli 2010). Ipotizzare ora uno scenario di quanto avverrà tra 10-15 anni, cioè quando le prime ragazze vaccinate saranno in età di screening, è difficile, ma alcune cose possono essere previste: la presenza nei programmi di screening di un numero consistente di donne vaccinate ridurrà il numero di HPV positivi e diminuirà in misura ancora maggiore il numero lesioni di alto grado che si riscontiranno. Si tratta comunque di scenari che potranno verificarsi nei prossimi decenni e sui quali vi sono ancora molte incertezze. Questo tipo di considerazioni non può essere oggetto di una

valutazione di *Health Technology Assessment*, ma di una valutazione preliminare di tecnologie emergenti, detta Horizon Scanning.¹

NOTE

1. Il processo di Horizon Scanning («giro di orizzonte», HS) consiste nel riconoscimento e nell'identificazione delle tecnologie sanitarie in fase di sviluppo e nella valutazione, spesso su base prospettica o previsionale, del loro possibile impatto sul Servizio sanitario nazionale in termini clinici e gestionali. Nei sistemi più progrediti, l'HS ricopre una funzione strategica che mira all'evoluzione governata e coordinata di un sistema sanitario e riveste il ruolo di «sentinella» in grado di alertare i decisori sulle potenzialità e sugli svantaggi dell'impiego di tecnologie cosiddette emergenti. Nel 2008-2009, Age.na.s ha intrapreso un'attività di Horizon Scanning tesa a identificare e stabilire le priorità e valutare il potenziale di tecnologie emergenti in via di sviluppo. Quest'attività ha lo scopo di fornire a tutti i livelli decisionali del Servizio sanitario nazionale informazioni utili a supportare l'introduzione di innovazioni tecnologiche efficaci.

BIBLIOGRAFIA

EFFICACIA DELLA STRUMENTAZIONE PER LA LETTURA AUTOMATICA
COMPUTER-ASSISTED PAP TEST EFFICACY

- Alasio LM, Alphandery C, Grassi P, Ruggeri M, De Palo G, Pilotti S. Performance of the AutoPap Primary Screening System in the detection of high-risk cases in cervicovaginal smears. *Acta Cytol* 2001;45(5):704-8.
- Angeloni C. Linee Guida operative regionali per la gestione dello screening – Regione Abruzzo. Comitato regionale per lo screening, Pescara, 2009.
- Anttila A, Pokhrel A, Kotaniemi-Talonen L, Hakama M, Malila N, Nieminen P. Cervical cancer patterns with automation-assisted and conventional cytological screening: a randomized study. *Int J Cancer* 2011;128(5):1204-12.
- Austin RM. Computer-assisted Papanicolaou imaging: another valuable tool in the challenge of Papanicolaou test screening for glandular neoplasia. *Cancer Cytopathol* 2010;118(2):65-7.
- Biscotti CV, Dawson AE, Dziura B et al. Assisted primary screening using the automated ThinPrep Imaging System. *Am J Clin Pathol* 2005;123(2):281-7.
- Bulgaresi P, Cariaggi MP, Troni GM, Ciatto S. Quality control of the autopap screening system employed as a primary screening device: rapid review of smears coded as no further review. *Tumori* 2006;92(4):276-8.
- Cengel KA, Day SJ, Davis-Devine S et al. Effectiveness of the SurePath liquid-based Pap test in automated screening and in detection of HSIL. *Diagn Cytopathol* 2003;29(5):250-5.
- Chivukula M, Saad RS, Elishaev E, White S, Mauser N, Dabbs DJ. Introduction of the Thin Prep Imaging System (TIS): experience in a high volume academic practice. *Cytojournal* 2007;4:6.
- Chute DJ, Lim H, Kong CS. BD focalpoint slide profiler performance with atypical glandular cells on SurePath Papanicolaou smears. *Cancer Cytopathol* 2010;118(2):68-74.
- Dawson AE. The changing face of cervical screening. Challenges for the future. *Diagn Cytopathol* 2005;33(2):63-4.
- Duby JM, DiFurio MJ. Implementation of the ThinPrep Imaging System in a tertiary military medical center. *Cancer* 2009;117(4):264-70.
- Dziura B, Quinn S, Richard K. Performance of an imaging system vs. manual screening in the detection of squamous intraepithelial lesions of the uterine cervix. *Acta Cytol* 2006;50(3):309-11.
- Friedlander MA, Rudomina D, Lin O. Effectiveness of the Thin Prep Imaging System in the detection of adenocarcinoma of the gynecologic system. *Cancer* 2008;114(1):7-12.
- Kitchener HC, Blanks R, Dunn G et al. Automation-assisted versus manual reading of cervical cytology (MAVARIC): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2011;12(1):56-64.
- Kitchener HC, Blanks R, Cubie H et al; MAVARIC Trial Study Group. 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.
- Jayamohan Y, Karabakhtsian RG, Banks HW, Davey DD. Accuracy of Thinprep Imaging System in detecting atypical glandular cells. *Diagn Cytopathol* 2009;37(7):479-82.
- Miller FS, Nagel LE, Kenny-Moynihan MB. Implementation of the Thin-Prep imaging system in a high-volume metropolitan laboratory. *Diagn Cytopathol* 2007;35(4):213-7.
- Ministero della salute. 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. Ministero della salute, Direzione generale della prevenzione, 2005.
- Papillo JL, St John TL, Leiman G. Effectiveness of the ThinPrep Imaging System: clinical experience in a low risk screening population. *Diagn Cytopathol* 2008;36(3):155-60.
- Passamonti B, Bulletti S, Camilli M et al. Evaluation of the FocalPoint GS system performance in an Italian population-based screening of cervical abnormalities. *Acta Cytol* 2007;51(6):865-71.
- Quddus MR, Neves T, Reilly ME, Steinhoff MM, Sung CJ. Does the ThinPrep Imaging System increase the detection of high-risk HPV-positive ASC-US and AGUS? The Women and Infants Hospital experience with over 200,000 cervical cytology cases. *Cytojournal* 2009;6:15.
- Regione Abruzzo. Progetto per il miglioramento e l'implementazione dello Screening citologico del cervicocarcinoma della Regione Abruzzo. Comitato Regionale per lo Screening citologico del cervicocarcinoma, Assessorato alla sanità, Regione Abruzzo, 2005.
- 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.
- Rowe LR, Marshall CJ, Berry M, Larson MA, Bentz JS. Accuracy of a slide profiler for endocervical cell detection in no-further-review conventional Pap smears. *Acta Cytol* 2003;47(4):602-4.
- Thrall MJ, Russell DK, Bonfiglio TA, Hoda RS. Use of the ThinPrep Imaging System does not alter the frequency of interpreting Papanicolaou tests as atypical squamous cells of undetermined significance. *Cytojournal* 2008;5:10.
- Troni GM, Cariaggi MP, Bulgaresi P, Houssami N, Ciatto S. Reliability of sparing Papanicolaou test conventional reading in cases reported as No Further Review at AutoPap-assisted cytological screening: survey of 30,658 cases with follow-up cytological screening. *Cancer* 2007;111(2):93-8.
- Wilbur DC, Black-Schaffer WS, Luff RD et al. The Becton Dickinson FocalPoint GS Imaging System: clinical trials demonstrate significantly improved sensitivity for the detection of important cervical lesions. *Am J Clin Pathol* 2009;132(5):767-75.
- Wilgenbusch H, Mueller G, Neal M, Renshaw AA. Rapid prescreening is as effective at reducing screening error as postscreening with the FocalPoint automated screening device. *Diagn Cytopathol* 2011;39(11):818-21.
- Zhang FF, Banks HW, Langford SM, Davey DD. Accuracy of ThinPrep Imaging System in detecting low-grade squamous intraepithelial lesions. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131(5):773-6.
- Zhao C, Florea A, Onisko A, Austin RM. Histologic follow-up results in 662 patients with Pap test findings of atypical glandular cells: results from a large academic womens hospital laboratory employing sensitive screening methods. *Gynecol Oncol* 2009;114(3):383-9.

DESCRIZIONE DELLA TECNOLOGIA
DESCRIPTION OF TECHNOLOGY

- Bolger N, Heffron C, Regan I et al. Implementation and evaluation of a new automated interactive image analysis system. *Acta Cytol* 2006;50(5):483-91.
- Boon ME, Ouwerkerk-Noordam E, Meijer-Marres EM, Bontekoe TR. Switching from neural networks (PAPNET) to the Imager (Hologic) for computer-assisted screening. *Acta Cytol* 2011;55(2):163-6.
- Dawson AE. Can we change the way we screen?: the ThinPrep Imaging System. *Cancer* 2004;102(6):340-4.

- Food and Drug Administration. Summary of Safety and Effectiveness Data (ThinPrep Imaging System). Disponibile in: <http://www.accessdata.fda.gov>.
- Kardos TF. The FocalPoint System: FocalPoint slide profiler and FocalPoint GS. *Cancer* 2004;102(6):334-9.
- Patten SF Jr, Lee JS, Nelson AC. NeoPath, Inc. NeoPath AutoPap 300 Automatic Pap Screener System. *Acta Cytol* 1996;40(1):45-52.
- TriPath Imaging. FocalPoint [product insert, export-only version]. Burlington: TriPath Imaging Inc., 2004. Disponibile in: www.bd.com/tripath
- Wright PK, Marshall J, Desai M. Comparison of SurePath® and ThinPrep® liquid-based cervical cytology using positive predictive value, atypical predictive value and total predictive value as performance indicators. *Cytopathology* 2010;21(6):374-8.
-
- COSTI DEL PAP TEST**
PAP TEST COSTS
- Angstetra D, Tait T, Tan J, Symonds I. Should liquid-based cytology be performed prior to colposcopy? A comparison of the accuracy, unsatisfactory rates and cost in a tertiary referral setting. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2009;49(6):681-4.
- Arbyn M, Bergeron C, Klinkhamer P, Martin-Hirsch P, Siebers AG, Bulten J. Liquid compared with conventional cervical cytology: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2008;111(1):167-77.
- Brotzman GL, Kretzchmar S, Ferguson D, Gottlieb M, Stowe C. Costs and outcomes of PAPNET secondary screening technology for cervical cytologic evaluation. A community hospital's experience. *Arch Fam Med* 1999;8(1):52-5.
- Confortini M, Bonardi L, Bulgaresi P et al. A feasibility study of the use of the AutoPap screening system as a primary screening and location-guided rescreening device. *Cancer* 2003;99(3):129-34.
- Schiboni ML, Tinacci G. Criteri GISCi per l'applicazione di nuove tecnologie nei programmi di screening della cervice uterina, 2007. Disponibile in: http://www.gisci.it/documenti/documenti_gisci/nuove_tecnologie20070917.pdf.
- Willis BH, Barton P, Pearmain P, Bryan S, Hyde C. Cervical screening programmes: can automation help? Evidence from systematic reviews, an economic analysis and a simulation modelling exercise applied to the UK. *Health Technol Assess* 2005;9(13):1-207;iii.
-
- TEMPO DI LETTURA**
HUMAN RESOURCES FOR CYTOLOGY
- Arbyn M, Anttila A, Jordan J et al. European guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. *Ann Oncol* 2010;21(3):448-58.
- Boost T. A comparison of screening times between the ThinPrep Imager and conventional cytology. *Diagn Cytopathol* 2009;37(9):661-4.
- Broadstock M. Effectiveness and cost effectiveness of automated and semi-automated cervical screening devices: a systematic review of the literature. *N Z Med J* 2001;114(1135):311-3.
- Bur M, Knowles K, Pekow P, Corral O, Donovan J. Comparison of ThinPrep preparations with conventional cervicovaginal smears. Practical considerations. *Acta Cytol* 1995;39(4):631-42.
- Davey E, Irwig L, Macaskill P et al. Cervical cytology reading times: a comparison between ThinPrep Imager and conventional methods. *Diagn Cytopathol* 2007;35(9):550-4.
- Dowie R, Stoykova B, Crawford D et al. Liquid-based cytology can improve efficiency of cervical smear readers: evidence from timing surveys in two NHS cytology laboratories. *Cytopathology* 2006;17(2):65-72.
- Lozano R. Comparison of computer-assisted and manual screening of cervical cytology. *Gynecol Oncol* 2007;104(1):134-8.
- Miller FS, Nagel LE, Kenny-Moynihan MB. Implementation of the ThinPrep imaging system in a high-volume metropolitan laboratory. *Diagn Cytopathol* 2007;35(4):213-7.
- Neville AM, Quinn MA. An alternative cost effectiveness analysis of ThinPrep in the Australian setting. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2005;45(4):289-94.
- Orlassino R, Fabbrini T, Gallo C, Vineis C. Utilizzo di un sistema computerizzato nella lettura di preparati citologici-vaginali in corso di programma di screening regionale (esperienza di un anno di attività con sistema AutoPap®). *Pathologica* 2005;97(2):78-83.
- Pacheco MC, Conley RC, Pennington DW, Bishop JW. Concordance between original screening and final diagnosis using imager vs. manual screen of cervical liquid-based cytology slides. *Acta Cytol* 2008;52(5):575-8.
- Roberts JM, Thurloe JK, Bowditch RC et al. A three-armed trial of the ThinPrep Imaging System. *Diagn Cytopathol* 2007;35(2):96-102.
- Ronco G, Vineis C, Montanari G et al. Impact of the AutoPap (currently Focalpoint) primary screening system location guide use on interpretation time and diagnosis. *Cancer* 2003;99(2):83-8.
- Schledermann D, Hyldebrandt T, Ejersbo D, Hoelund B. Automated screening versus manual screening: a comparison of the ThinPrep imaging system and manual screening in a time study. *Diagn Cytopathol* 2007;35(6):348-52.
- Scottish Cervical Cytology Review Group Feasibility Sub Group. *Cervical Cytology ThinPrep Imager (TIS) Feasibility Study – Report from the Feasibility Sub Group to Cervical Cytology Review Group*. Edinburgh, Scottish Pathology Network, 2009. Disponibile in: http://www.pathologyscotland.org/download/cervical_cytology_laboratory_provision/feasibility0911.pdf
-
- REGOLE PER L'ATTIVITÀ DI LABORATORIO**
LABORATORY ORGANISATION
- Commonwealth of Australia, Medical Services Advisory Committee. *Computer-assisted image analysis for cervical screening*. MSAC reference 12c Assessment report [Monograph Online]. Canberra, 2003. Disponibile in: www.msac.gov.au
- Guarrera GM, Dalla Palma P, Pojer A et al. Introduzione di un sistema di lettura automatica dei Pap test per lo screening cervico-vaginale nella Provincia Autonoma di Trento. *Clinical Governance* agosto 2007,22-30.
- College of Medical Laboratory Technologists of Ontario. *Practice Guidelines for Medical Laboratory Technologists Practising in Cytology*. Toronto, 2008. Disponibile in: http://www.cmlto.com/images/stories/Members/practice_guidelines_for_medical_laboratory_technologists_practising_in_cytology.pdf
- NHS: LABORATORY ORGANISATION. A Guide for Laboratories Participating in the NHS Cervical Screening. NHSCSP Publication No 14 January 2003. accessibile a <http://www.cancerscreening.nhs.uk/cervical/index.html>
- Thompson SK, Mason E. How Many Slides? Documented Cytotechnologist Workload. *Labmedicine* 2004;35(12):742-4.
- Wiener HG, Klinkhamer P, Schenck U et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for cytology laboratories. *Cytopathology* 2007;18(2):67-78 .
-
- CARICO DI LAVORO PER CITOLETETTORE**
CYTOLOGIST WORKLOAD AND PRODUCTIVITY
- Elsheikh TM, Kirkpatrick JL, Fischer D, Herbert KD, Renshaw AA Does the time of day or weekday affect screening accuracy? A pilot correlation study with cytotechnologist workload and abnormal rate detection using the ThinPrep Imaging System. *Cancer Cytopathol* 2010;118(1):41-6.

- Elsheikh TM, Kirkpatrick JL, Cooper MK, Johnson ML, Hawkins AP, Renshaw AA. Increasing cytotechnologist workload above 100 slides per day using the ThinPrep imaging system leads to significant reductions in screening accuracy. *Cancer Cytopathol* 2010; 118(2):75-82.
- Renshaw AA, Elsheikh TM. Sensitivity and workload for manual and automated gynecologic screening: best current estimates. *Diagn Cytopathol* 2011;39(9):647-50.
- Roberson J, Eltoum IA. Cytotechnology Labor Market: an update. *Am J Clin Pathol* 2010;134(5):820-5.
- U.S. Public Health Service, U.S. Health Care Financing Administration. Medicare and Medicaid programs. *Medicare, Medicaid, and Clinical Laboratories Improvement Act (CLIA) patient confidentiality rules – PHS and HCFA. Final rule.* 1988;53(232):48645-8.
-
- TEST HPV**
HPV TEST
- CCOHTA. *Liquid-based cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening.* Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment, Ottawa, 2003.
- Dillner J, Rebolj M, Birembaut P et al. Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. *BMJ* 2008;337:a1754.
- Finarelli AC, Pascucci MG, Baldacchini F. Strategie e coperture vaccinali per HPV nelle regioni. In: Giambi C, De Santis S (eds.). *Workshop: La prevenzione dell'infezione da papilloma virus umano in Italia.* Roma, 28 settembre 2009. Atti. Roma, Istituto superiore di sanità, Rapporti ISTISAN 2010;10/25:62-9.
- Kitchener HC, Almonte M, Thomson C et al. HPV testing in combination with liquid-based cytology in primary cervical screening (ARTISTIC): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2009;10(7):672-82. Epub 2009 Jun 17. Erratum in: *Lancet Oncol* 2009;10(8):748.
- MSAC. *Human papillomavirus triage test for women with possible or definite low-grade squamous intraepithelial lesions.* Medical Services Advisory Committee (MSAC), Canberra, 2009.
- Mühlberger N, Sroczynski G, Esteban E, Mittendorf T, Miksad RA, Siebert U. Cost-effectiveness of primarily human papillomavirus-based cervical cancer screening in settings with currently established Pap screening: a systematic review commissioned by the German Federal Ministry of Health. *Int J Technol Assess Health Care* 2008;24(2):184-92.
- Naucler P, Ryd W, Tornberg S et al. Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007; 357(16):1589-97.
- Ronco G, Giorgi Rossi P, Carozzi F; NTCC Working Group. Human papillomavirus testing and liquid based cytology in primary screening of women younger than 35 years: results at recruitment for a randomised controlled study. *Lancet Oncol* 2006;7(7):545-53.
- Ronco G, Segnan N, Giorgi Rossi P; New Technologies for Cervical Cancer Working Group. Human Papillomavirus testing and liquid-based cytology: results at recruitment from the new technologies for cervical cancer randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(11):765-74.
- Ronco G, Brezzi S, Carozzi F; NTCC study group. The New Technologies for Cervical Cancer Screening randomised controlled trial. An overview of results during the first phase of recruitment. *Gynecol Oncol* 2007;107(1) Suppl 1:S230-2.
- Ronco G, Cuzick J, Segnan N; NTCC Working Group. HPV triage for low-grade (L-SIL) cytology is appropriate for women over 35 in mass cervical cancer screening using liquid based cytology. *Eur J Cancer* 2007;43(3):476-80.
- Ronco G, Giorgi Rossi P, Carozzi F; NTCC Pathology Group. Results at recruitment from a randomized controlled trial comparing human papillomavirus testing alone with conventional cytology as the primary cervical cancer screening test. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(7): 492-501.
- Ronco G, Giorgi Rossi P, Carozzi F; New Technologies for Cervical Cancer screening (NTCC) Working Group. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010;11(3):249-57.

Appendici/Appendices

Le sei appendici qui descritte sono disponibili on-line all'indirizzo www.epiprev.it/HTA2-Appendici

APPENDICE 1. QUESTIONARIO

Riporta il testo del questionario utilizzato per la survey condotte nei centri utilizzatori di lettura automatica in Italia.

APPENDICE 2. FLOWCHART LETTURA AUTOMATICA

Sono riportati quattro diagrammi di flusso del processo di lettura automatica. I primi due riportano il flusso e le proporzioni di vetrini con BD Focal Point® e Hologic Imager® con i valori medi dei laboratori italiani. Gli altri due riportano il flusso dei vetrini e le risorse assorbite come rilevate nel centro di Trento con Pap test di screening primario e nell'ipotesi di Pap test di triage in donne HPV positive.

APPENDICE 3. TABELLE E DATI DI VALUTAZIONE ECONOMICA: COSTI E BREAK EVEN POINT

Il file excel riporta i costi unitari e i valori di *break even point* per le diverse macchine e modalità di lettura in scenari di diversi volumi di attività.

APPENDICE 4. ANALISI DI SENSIBILITÀ BIVARIATA

I file in formato Excel riportano le tabelle complete con i risultati di costo per Pap test al variare del volume di attività e della produttività per singolo lettore. Nei file in formato PDF si trova la guida alla lettura delle tabelle.

4A modello organizzativo: citotecnici + supervisore

4B modello organizzativo con biologi e/o medici nella fase di prima lettura

APPENDICE 5. ANALISI DELLA SITUAZIONE ITALIANA

Il file in formato Excel riporta i risultati della survey dei laboratori italiani e i costi calcolati sulla base delle medie di produttività ottenute. Nel file in formato PDF si trova la guida alla lettura delle tabelle.

APPENDICE 6. FORUM DI DISCUSSIONE

Si riporta l'intera discussione apertasi con la consultazione pubblica in occasione della riunione collegiale svoltasi in data 16 dicembre 2010 a Trento.

APPENDIX 1. QUESTIONNAIRE

The file reports the text of the questionnaire adopted to survey the centres using computer-assisted systems in Italy.

APPENDIX 2. FLOWCHARTS OF THE COMPUTER-ASSISTED PAP TEST

The file includes four flowcharts referred to the computer-assisted cytology. The first two show the flow and the proportions of cases with BD FocalPoint® e Hologic Imager®, according to the Italian survey. The others present the flow of the cases and the resources used as observed in the Trento centre for primary screening Pap test and in the hypothesis of triaging HPV positive women.

APPENDIX 3. ECONOMIC EVALUATION – DATA AND TABLE: COSTS AND BREAK EVEN POINT

The excel file presents the unit costs and the break even points with the different technologies and sampling methods according to the activity volume per year.

APPENDIX 4. BIVARIATE SENSITIVITY ANALYSIS

The Excel files present all the costs per Pap test by different activity volume per year and cytologist productivity. The PDF files include a guide to interpret tables.

A: organizational modell using cytotechnicians + supervisor

B: organizational modell using biologists and pathologists for the first slide screening

APPENDIX 5. ANALYSIS OF THE ITALIAN SCENARIO

The Excel file presents the results of the Italian laboratory survey and the costs obtained on the basis of the average productivity observed in the laboratory included in the survey. The PDF file includes a guide to interpret tables.

APPENDIX 6. DISCUSSION FORUM

Here are reported all the contribution to the discussion opened with the Consulting Committee meeting held in Trento on 16th December 2010.





**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