



Regione Lombardia

LA GIUNTA

DELIBERAZIONE N° X / 7013

Seduta del 31/07/2017

Presidente **ROBERTO MARONI**

Assessori regionali FABRIZIO SALA *Vice Presidente*
VALENTINA APREA
VIVIANA BECCALOSSÌ
SIMONA BORDONALI
FRANCESCA BRIANZA
CRISTINA CAPELLINI
LUCA DEL GOBBO

GIOVANNI FAVA
GIULIO GALLERA
MASSIMO GARAVAGLIA
MAURO PAROLINI
ANTONIO ROSSI
ALESSANDRO SORTE
CLAUDIA TERZI

Con l'assistenza del Segretario Fabrizio De Vecchi

Su proposta dell'Assessore Giulio Gallera

Oggetto

AGGIORNAMENTO ED ESTENSIONE DEL PROGRAMMA DI SCREENING ORGANIZZATO DEL TUMORE DELLA CERVICE UTERINA IN REGIONE LOMBARDIA

Si esprime parere di regolarità amministrativa ai sensi dell'art.4, comma 1, l.r. n.17/2014:

I Dirigenti Maria Gramegna Liliana Coppola

Il Direttore Generale Giovanni Daverio

L'atto si compone di 27 pagine

di cui 21 pagine di allegati

parte integrante



Regione Lombardia

LA GIUNTA

VISTI:

- Il "Piano Nazionale Prevenzione 2014-2018" approvato con Intesa Stato - Regioni del 5 novembre 2014 che nel macro obiettivo 1 "Ridurre il carico prevenibile ed evitabile di morbosità, mortalità e disabilità delle malattie non trasmissibili", recependo gli indirizzi scientifici che indicano l'utilizzo del HPV-DNA test come test di riferimento fermo restando l'utilizzo del PAP test nelle classi di età più giovani, definisce, quali obiettivi per tutte le Regioni: "Aumentare l'estensione reale dei programmi di screening alla popolazione target (per ognuno dei tre tumori oggetto di screening)" e "Riorientare/avviare i programmi di screening per il cancro della cervice uterina introducendo il test HPV-DNA";
- il D.P.C.M. del 12 gennaio 2017 "Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502", che individua il programma F8 "Screening oncologici definiti dall'Accordo Stato Regioni del 23 marzo 2005 e dal Piano nazionale della prevenzione 2014-2018", prevedendo, per lo screening del cervico-carcinoma la *chiamata attiva* delle donne residenti e domiciliate di età tra i 25-64 allo screening del tumore della cervice uterina secondo quanto previsto dalle linee di indirizzo predisposte in attuazione del Piano nazionale della prevenzione 2014-2018;
- il Programma Regionale di Sviluppo della X legislatura approvato con D.C.R. n. 78 del 9 luglio 2013 che tra i risultati attesi individua il n° 222 Soc.13.1 con oggetto il "Miglioramento della qualità dei programmi di screening oncologici di provata efficacia";
- la DCR n. 1497 dell'11 aprile 2017 - "Piano regionale di prevenzione 2014 – 2018, ai sensi dell'Intesa Stato Regioni del 13 novembre 2014 e della legge regionale 30 dicembre 2009, n. 33 (Testo unico delle leggi regionali in materia di Sanità) e s.m.i" che approva il programma 5 "Screening oncologici" individuando gli obiettivi "P5.3 Aggiornare le Linee guida regionali per lo screening della cervice uterina" e "P5.4 Messa a sistema dello screening della cervice uterina con HPV-DNA test";

RICHIAMATE:

- la D.G.R. n. 3003 del 9 gennaio 2015 "Avvio del percorso per l'implementazione dell'utilizzo del test per la ricerca del DNA del papilloma virus umano (HPV-DNA test) come test primario per la prevenzione del tumore della cervice uterina nelle donne della fascia di età 30-64 anni" che recepisce gli obiettivi del Piano Nazionale di Prevenzione 2014-2018 e i relativi indirizzi scientifici identificando l'utilizzo del test per la ricerca del DNA del Papilloma Virus Umano come test primario per il programma di screening regionale per le donne nella fascia di età 30-64 anni e l'avvio del percorso di analisi e confronto finalizzato alla implementazione dell'utilizzo del test per la ricerca del DNA del Papilloma Virus Umano (HPV-DNA test) come test di screening, rimandando a successivi atti



Regione Lombardia

LA GIUNTA

l'attivazione del percorso di screening;

- la l.r. n. 33/2009 (Testo unico delle leggi regionali in materia di sanità) e s.m.i. che ha modificato, tra l'altro, l'assetto organizzativo del Servizio Sociosanitario lombardo istituendo 8 Agenzie di Tutela della Salute (ATS) e 27 Aziende Socio Sanitarie Territoriali (ASST), individuando le ATS, per il tramite dei Dipartimenti di Igiene e Prevenzione Sanitaria, quali soggetti titolari della governance delle attività di prevenzione e ASST e privati accreditati e a contratto quali soggetti erogatori;
- la D.G.R. n. 5113 del 29 aprile 2016 "Linee guida regionali per l'adozione dei piani di organizzazione aziendale strategici delle agenzie di tutela della salute (ATS), delle aziende socio sanitarie territoriali (ASST), degli IRCCS di diritto pubblico della Regione Lombardia e di AREU" indica il servizio di Medicina di Comunità, in capo al Dipartimento di Igiene e Prevenzione Sanitaria delle ATS, come responsabile della governance dei programmi di screening oncologico;
- il DDG n. 12386 del 28/11/2016 "Identificazione dei servizi di medicina di laboratorio per il programma di screening lombardo del tumore della cervice uterina" che ha identificato i seguenti laboratori di riferimento:
 - ASST SANTI PAOLO E CARLO, Anatomia Patologica,
 - ASST DEGLI SPEDALI CIVILI DI BRESCIA, Laboratorio di Microbiologia e Anatomia Patologica,
 - ASST DI LECCO, Laboratorio di Microbiologia e Anatomia Patologica,
 - ASST DI MANTOVA, Anatomia Patologica,
 - ASST DEI SETTE LAGHI, Anatomia Patologica

CONSIDERATO che:

- con D.G.R. n° 5954 del 5 dicembre 2016 con oggetto "Determinazioni in ordine alla gestione del servizio sociosanitario per l'esercizio 2017" al punto "11.3.3.3 area screening" sono identificate le risorse economiche dedicate all'ampliamento delle attività di prevenzione ovvero *"in coerenza con quanto previsto nel Piano Regionale della Prevenzione nel corso del 2017 si prevede l'avvio dello screening per il carcinoma del collo dell'utero mediante HPV-DNA Test rivolto alle donne di età 34-64 anni. Tenuto conto che in regione Lombardia alcuni territori offrono già screening con chiamata attiva mediante PAP test, mentre nei restanti è particolarmente elevata l'accesso spontaneo al PAP test, si ipotizza una riconversione dei costi in essere, con un incremento fino a 5.000.000 euro in relazione all'acquisto dei nuovi test che avverrà comunque con gara centralizzata ARCA"* e che nel contratto tra Agenzie di Tutela della Salute e erogatori dovranno essere presenti gli elementi relativi al budget di screening ovvero il numero di prestazioni di primo e secondo livello tra cui pap-test e/o HPV- DNA test, colposcopie e altre prestazioni utili alla diagnosi che possono rientrare nel percorso di diagnosi;



Regione Lombardia

LA GIUNTA

- con Decreto n. 1221 del 7 febbraio 2017 con oggetto "Assegnazione, a favore delle ATS, ASST, Fondazioni IRCCS, INRCA DI Casatenovo, AREU E Agenzia dei Controlli delle risorse destinate al finanziamento di parte corrente del F.S.R. per l'esercizio 2017." si definisce che per le prestazioni di specialistica ambulatoriale "I valori di cui alla scheda allegata, in attesa dei contratti definitivi, sono stati determinati sulla base dei contratti 2017 incrementati del valore previsto per nuove attività di programma di screening oncologici" comprendendo anche il HPV-DNA test;

CONSIDERATO inoltre che:

- attualmente la chiamata attiva (programma organizzato) allo screening del tumore della cervice uterina è presente solo nei territori della ATS di Brescia, nella ATS Val Padana - per la sola area della ex ASL di Mantova, nella ATS della Città Metropolitana di Milano - nella sola area della ex ASL di Lodi, nella ATS di Pavia, nella ATS della Montagna - nella sola area della ex ASL Valle Camonica Sebino;
- dall'analisi dei flussi dati regionali 2016 emerge che, la popolazione femminile lombarda tra i 25 e i 64 anni invitata a sottoporsi a screening del cancro della cervice uterina nell'ambito di un programma organizzato, è il 22% e la percentuale che ha effettuato il test è del 10%;

VISTO l'allegato documento "*Indicazioni tecniche per l'aggiornamento e l'estensione del programma di screening organizzato del tumore della cervice uterina in Regione Lombardia*", predisposto sulla base delle linee di indirizzo di cui al Piano Nazionale della Prevenzione 2014 – 2018, con il contributo degli operatori dei programmi di screening del SSL e dei Laboratori di riferimento, di cui al già citato DDG n. 12386/2016, nel quale è evidenziato, tra l'altro, che:

- le evidenze scientifiche mostrano che per evitare sovra-diagnosi dannose, l'HPV-DNA test non deve essere utilizzato al di sotto dei 30 anni mentre lo stesso ha un profilo di maggiore efficienza e sicurezza, rispetto al PAP test, nelle donne di età superiore ai 35 anni;
- i dati di letteratura evidenziano che un primo accesso al programma di screening a 25 anni e una adesione ai primi tre round con l'effettuazione di un PAP test, garantiscono una corretta adesione al programma di screening fino a 33 anni;
- il programma organizzato di screening del tumore della cervice uterina fondato su evidenze di efficacia prevede la chiamata attiva della popolazione femminile di età tra i 25 e 33 anni per PAP test, con richiamo a cadenza triennale, e la chiamata attiva della popolazione femminile di età tra i 34-64 anni per HPV – DNA test, con richiamo a cadenza quinquennale;
- per una appropriata implementazione del programma di screening organizzato del



Regione Lombardia

LA GIUNTA

tumore della cervice uterina, comprensivo di una offerta a carattere innovativo quale l'HPV-DNA test, è necessaria una adeguata formazione degli operatori, nonché adeguate iniziative di informazione degli stakeholder e di comunicazione per un efficace processo di ingaggio della popolazione target;

RILEVATA quindi la necessità di attivare su tutto il territorio regionale il Programma di screening organizzato del tumore della cervice uterina da parte di tutte le ATS;

RITENUTO pertanto di approvare il documento, allegato parte integrante e sostanziale al presente provvedimento, "Indicazioni tecniche per l'aggiornamento e l'estensione del Programma di screening organizzato del tumore della cervice uterina in Regione Lombardia", che definisce gli indirizzi per l'implementazione del Programma da parte di tutte le ATS, mediante:

- chiamata attiva della popolazione femminile di età tra i 25 e 33 anni per PAP test, con richiamo a cadenza triennale;
- chiamata attiva della popolazione femminile di età tra i 34 – 64 anni per HPV – DNA test, con richiamo a cadenza quinquennale;

PRESO ATTO che, stante la complessità del processo di messa a sistema in tutti i territori ATS del programma di screening organizzato del tumore delle cervice, è opportuno rimandare a provvedimenti successivi la definizione di modalità di monitoraggio e accompagnamento a carattere regionale;

DATO ATTO che il presente provvedimento non prevede lo stanziamento di risorse economiche aggiuntive in quanto già previste nei bilanci aziendali dal Decreto n. 1221 del 7 febbraio 2017 con oggetto "Assegnazione, a favore delle ATS, ASST, Fondazioni IRCCS, INRCA DI Casatenovo, AREU E Agenzia dei Controlli delle risorse destinate al finanziamento di parte corrente del F.S.R. per l'esercizio 2017";

VAGLIATE e assunte come proprie le predette determinazioni e considerazioni;

A voti unanimi, espressi nelle forme di legge;

DELIBERA

1. di approvare il documento, allegato parte integrante e sostanziale al presente provvedimento, "Indicazioni tecniche per l'aggiornamento e l'estensione del Programma di screening organizzato del tumore della cervice uterina in Regione Lombardia", che definisce gli indirizzi per l'implementazione del Programma da



Regione Lombardia

LA GIUNTA

parte di tutte le ATS, mediante:

- chiamata attiva della popolazione femminile di età tra i 25 e 33 anni per PAP test, con richiamo a cadenza triennale;
 - chiamata attiva della popolazione femminile di età tra i 34 – 64 anni per HPV – DNA test, con richiamo a cadenza quinquennale;
2. di prendere atto che, stante la complessità del processo di messa a sistema in tutti i territori ATS del programma di screening organizzato del tumore delle cervice, è opportuno rimandare a provvedimenti successivi la definizione di modalità di monitoraggio e accompagnamento a carattere regionale;
 3. di dare atto che il presente provvedimento non prevede lo stanziamento di risorse economiche aggiuntive in quanto già previste nei bilanci aziendali dal Decreto n. 1221 del 7 febbraio 2017 con oggetto "Assegnazione, a favore delle ATS, ASST, Fondazioni IRCCS, INRCA DI Casatenovo, AREU E Agenzia dei Controlli delle risorse destinate al finanziamento di parte corrente del F.S.R. per l'esercizio 2017.";
 4. di disporre la pubblicazione del presente provvedimento sul B.U.R.L. e sul sito istituzionale di Regione Lombardia.

IL SEGRETARIO
FABRIZIO DE VECCHI

Atto firmato digitalmente ai sensi delle vigenti disposizioni di legge

“Indicazioni tecniche per l’aggiornamento e l’estensione del Programma di screening organizzato del tumore della cervice uterina in Regione Lombardia”

SOMMARIO

INTRODUZIONE

Il contesto nazionale	3
Il contesto regionale	5

INDICAZIONI TECNICHE PER L'AGGIORNAMENTO E L'ESTENSIONE DEL PROGRAMMA DI SCREENING ORGANIZZATO IN LOMBARDIA.....

Tipologia del prelievo	7
Sistema Informativo del programma di screening	8
Implementazione del programma di screening	8
Invito all'esecuzione del test di screening	9
Categorie di esclusione	9
Esecuzione del test	11
Conservazione e trasposto del campione al laboratorio	11
Gestione degli esiti	11
Gestione esiti positivi	12
Il secondo livello: la colposcopia	12
Controlli e follow up post trattamento	14

ORGANIZZAZIONE DELLA ATTIVITA' DI LABORATORIO

Requisiti dei test	14
Requisiti del laboratorio.....	15
Conservazione e trasposto del campione (vial) al laboratorio	16
Controlli di Qualità	16
Gestione dei campioni	17

SCREENING NEL PROGRAMMA ORGANIZZATO E ACCESSO SPONTANEO

FORMAZIONE

VALUTAZIONE

BIBLIOGRAFIA

INTRODUZIONE

Il contesto nazionale

Il “Piano Nazionale Prevenzione 2014-2018”¹, approvato con Intesa Stato - Regioni del 5 novembre 2014, nel macro obiettivo 1 “*Ridurre il carico prevenibile ed evitabile di morbosità, mortalità e disabilità delle malattie non trasmissibili*”, recependo gli indirizzi scientifici internazionali, indica tra gli obiettivi delle Regioni: “*Aumentare l'estensione reale dei programmi di screening alla popolazione target (...)*” e “*Riorientare/avviare i programmi di screening per il cancro della cervice uterina introducendo il HPVdna test*”.

Esiste infatti una chiara evidenza scientifica^{2, 3} che uno screening con test clinicamente validati per il DNA di HPV oncogeni come test di screening primari e con un protocollo appropriato, è più efficace dello screening basato sulla citologia nel prevenire i tumori invasivi del collo dell'utero e può comportare un aumento di effetti indesiderati che, qualora presente, risulta comunque limitato sia in termini di inutile invio ad approfondimenti diagnostici sia di sovradiagnosi e conseguente sovratrattamento di lesioni che regrediscono spontaneamente.

Nel novembre 2011 l'Osservatorio Nazionale Screening (ONS) ha ricevuto dal Ministero della Salute l'incarico di produrre un documento di indirizzo sulle più recenti evidenze scientifiche riguardanti l'utilizzo del HPVdna test come test primario per lo screening del cancro del collo dell'utero. Il direttivo dell'ONS ha deciso di utilizzare a tal fine il rapporto di Health Technology Assessment (HTA) (*Epidemiologia e Prevenzione*2012), e di adottare come documento di indirizzo l'*executive summary* di quel rapporto⁴.

Il rapporto di Health Technology Assessment (HTA) italiano del 2012 “*Ricerca del DNA di Papilloma Virus umano (HPV) come test primario per lo screening dei precursori del cancro del collo uterino*”⁴ considera raccomandabile il HPVdna test per lo screening primario, a condizione che vengano applicati protocolli appropriati. In particolare:

1. Lo screening basato sul HPVdna test non deve iniziare prima dei 35 anni. Ci sono prove che sotto i 35 anni lo screening basato sul HPVdna test conduce a sovra-diagnosi di CIN2, che sarebbero regredite spontaneamente, con il conseguente rischio di sovratrattamento. Qualche sovra-diagnosi è plausibile anche tra 30 e 34 anni. Al di sotto di tale fascia di età resta raccomandato lo screening citologico.
2. Le donne positive al HPVdna test non devono essere inviate direttamente in colposcopia, ma è necessario utilizzare sistemi di triage.
3. Il sistema di triage attualmente raccomandabile è l'esecuzione della citologia (PAP test) nelle donne HPV positive. Se il test risulta anormale, la donna viene inviata immediatamente a colposcopia; se la citologia è negativa, la donna viene invitata a eseguire un nuovo HPVdna test a distanza di un anno. Nel caso tale test desse ancora esito positivo, la donna verrà inviata a colposcopia; in caso negativo, la donna verrà invitata a un nuovo round di screening entro gli intervalli previsti.
4. L'intervallo di screening nell'ambito di programmi organizzati di popolazione dopo un HPVdna test primario negativo deve essere di almeno 5 anni. Ci sono prove che il rischio di CIN di alto grado fino a 5 anni dopo un HPVdna test negativo è inferiore a quello fino a 3 anni dopo una citologia normale; la probabilità di colposcopie e trattamenti inutili sarebbero, invece, plausibilmente rilevanti con intervalli triennali dopo HPVdna test negativo.
5. I test per il DNA di HPV oncogeni utilizzati devono essere validati⁵ quanto a sensibilità e specificità per lesioni di alto grado, secondo ciò che è riportato nelle Linee guida europee. La ricerca di tipi di HPV a basso rischio oncogeno non ha applicazione nell'ambito dello screening per il cancro del collo dell'utero: un HPVdna test nello screening cervicale serve a migliorare e anticipare la diagnosi di lesioni precancerose e non per trovare l'infezione di

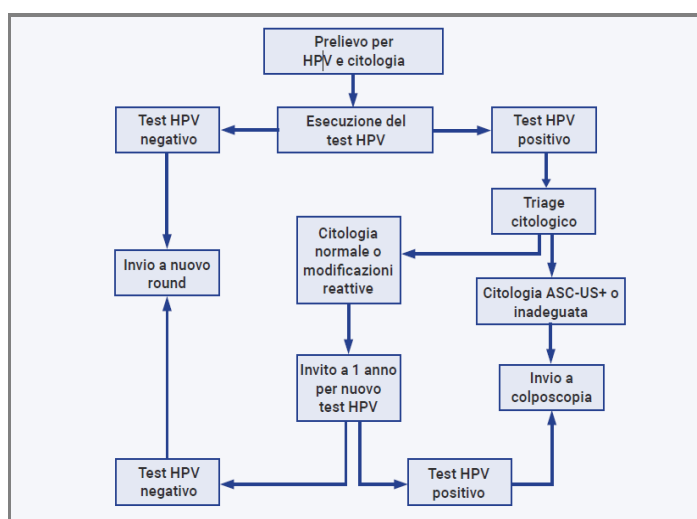
per sè. Il concetto è che per tali test la sensibilità richiesta sia la sensibilità clinica (capacità di diagnosticare un'infezione rilevante e potenzialmente associata a lesioni precancerose) piuttosto che la sensibilità analitica (capacità di diagnosticare la presenza di qualsiasi infezione HPV).

La prima indagine nazionale sullo screening cervicale con HPVdna test primario è stata prodotta nel 2013 nell'ambito della survey sui programmi organizzati di screening in Italia, che viene effettuata annualmente dall'ONS⁶.

La sezione dedicata allo screening con HPVdna test primario è stata aggiunta alla survey generale nel 2013, con riferimento all'attività del 2012, assumendo che il protocollo definito dal report HTA e dalle Linee Guida ministeriali fosse adottato dai programmi.

Di seguito sono sintetizzati i principali aspetti emersi dalle analisi effettuate dall'Osservatorio Nazionale Screening, nonché dalle relative indicazioni^{5, 6, 7}.

ALGORITMO PREVISTO CON INTRODUZIONE DEL HPVdna TEST COME TEST DI SCREENING PRIMARIO



Tutti i trial randomizzati sullo screening con HPVdna test hanno osservato un aumento del tasso di identificazione di neoplasie intraepiteliali di alto grado (CIN2+) con il HPVdna test rispetto alla citologia al primo round di screening e una riduzione ai round successivi. Ciò indica la necessità di svolgere analisi separate per le donne al primo round di screening con HPVdna test e ai round successivi. Inoltre, la proporzione di donne HPV positive, e la prevalenza di lesioni intraepiteliali, varia sostanzialmente con l'età.

Mediamente il 6,1% delle donne screenate è risultato HPV positivo (range 4,4%-9,2%). Di queste il 34,7% è stato inviato immediatamente in colposcopia. Alla ripetizione a un anno, il 48,8% (range 35,1-66,0) delle donne testate è risultato positivo. Per queste ultime donne il protocollo prevedeva l'invio in colposcopia. Complessivamente il 2,6% (range 2,9%-3,9%) delle donne screenate è stato inviato in colposcopia. Lo screening con HPVdna test ha permesso l'identificazione di 4,6 CIN2+ ogni 1.000 donne screenate (4,2 standardizzato per età). Il VPP dell'invio complessivo in colposcopia per CIN2+ è stato 12,6% (10,7% standardizzato per età). Nello stesso anno, tra le donne screenate con citologia (dati grezzi) il 2,4% è stato mediamente inviato a colposcopia e sono state individuate 3,4 CIN2+ per 1000. Il VPP complessivo è stato 16,9%.

Per ciò che riguarda le colposcopie, l'adesione è stata 87,1% all'invio immediato e 87,5% all'invio dopo ripetizione a 1 anno del HPVdna test. I dati non sono standardizzati per età. Tra le donne che hanno fatto screening con citologia nello stesso anno, l'adesione alla colposcopia è stata 85,3%. La compliance complessiva alla ripetizione a 1 anno è stata del 71,6%. Si osserva una notevole

eterogeneità tra programmi: 6 su 14 programmi hanno avuto un'adesione $\geq 80\%$ e 2 su 14 $\geq 90\%$, quindi valori che si avvicinano a quelli di adesione all'invio in colposcopia.

Certamente sono state invitate al HPVdna test donne mediamente più anziane di quelle invitate alla citologia. Poiché sia la proporzione di donne HPV+ sia il tasso di identificazione di CIN2 diminuiscono fortemente con l'età, i dati indicano un aumento cospicuo sia dell'invio in colposcopia sia della sensibilità con il HPVdna test e una diminuzione non trascurabile del VPP con il passaggio al test HPV.

Va però tenuto presente che l'aumento dell'invio in colposcopia (e la perdita di VPP dello stesso) pare essere legato esclusivamente al primo round di screening con HPV. Tra i trial randomizzati, Swedescreen⁸ ed NTCC⁹ hanno effettuato lo screening HPV solo al primo round. I dati di POBASCAM¹⁰ indicano un VPP simile nei due bracci al secondo round di screening. Alcuni programmi italiani hanno invitato a ripetere lo screening con HPV, a un intervallo di 3 anni, donne che erano risultate negative al HPVdna test prima dell'adozione di intervalli quinquennali tra le raccomandazioni ufficiali. Tra queste donne, analisi preliminari suggeriscono che al secondo round con HPV a intervallo triennale, l'invio in colposcopia sia ridotto a meno della metà di quello al primo round di screening. Pur considerando che l'intervallo standard sarà quinquennale, ciò suggerisce che l'incremento di invio in colposcopia con il HPVdna test sia limitato al primo round di screening.

Il contesto regionale

Gli obiettivi del Piano Nazionale Prevenzione sono stati recepiti dal Piano Regionale di Prevenzione 2014-18 (DGR 3654/2015) e confermati dalla D.C.R. 1497/2017 *"Piano regionale di prevenzione 2014 – 2018, ai sensi dell'intesa stato regioni del 13 novembre 2014 e della legge regionale 30 dicembre 2009, n. 33 (Testo unico delle leggi regionali in materia di Sanità) e s.m.i."*¹¹. La loro implementazione si colloca nel contesto di seguito sinteticamente rappresentato.

In Lombardia per il 2014 sono stati stimati 218 nuovi tumori alla cervice uterina e 97 decessi dovuti a cancro della cervice uterina: ogni 100.000 donne il tasso grezzo di incidenza è pari a 4,2 e il tasso grezzo di mortalità 1,9. Per la popolazione target di screening (femmine 25-64 anni) sono stimati per il 2014, 142 nuovi tumori della cervice uterina e 42 decessi: il tasso grezzo di incidenza ogni 100.000 donne è pari a 5,1, il tasso grezzo di mortalità 1,5¹².

La popolazione target per lo screening della cervice uterina (donne tra i 25-64 anni) è rappresentata da 2.750.541 donne (anno 2014 dati Istat¹³). La prevenzione del carcinoma della cervice uterina è presente con più offerte (vaccinazione e PAP test) e con diverse modalità di erogazione (organizzata e spontanea). La vaccinazione antiHPV, iniziata dalla coorte delle nate nel 1998, ha attualmente la copertura del 79% sulla coorte 2002¹⁴.

Da una indagine campionaria effettuata nel 2013¹⁵, emerge che il livello di copertura per una prestazione di diagnosi precoce, ovvero un PAP test negli ultimi 3 anni eseguito sia in screening sia al di fuori dai percorsi di screening, è pari a 79% (dato in linea con altre rilevazioni^{16, 17}), il 9,6% delle donne ha fatto un PAP test almeno una volta nella vita ma non negli ultimi 3 anni, il 12% non lo ha mai fatto. Il 25% della popolazione lombarda era residente nelle 5 ex ASL con attivo programma di screening organizzato (Brescia, Mantova, Lodi, Pavia, Valle Camonica Sebino); il restante 75% in ex ASL con attività ad accesso spontaneo e di attenzione alla popolazione fragile. Attraverso l'utilizzo del flusso sanitario delle prestazioni ambulatoriali (esame citologico della cervice uterina codice, prestazione 91385) è stato possibile stimare la copertura della popolazione in relazione alla prestazione di PAP test (Tabella 1). Il numero totale di PAP test per la fascia di età 25 - 64 anni rendicontato nei flussi sanitari è stato nel 2014 di 382.979, di cui 173.900 nelle sei ASL con un programma di screening attivo e 262.235 nelle 10 ASL senza un programma di screening attivo.

Tabella 1 – Regione Lombardia: PAP test – stima copertura da flussi ambulatoriali

Copertura PAP test da flussi ambulatoriali	N° prestazioni nelle residenti lombarde 25-64 aa	RL	ASL con programma di screening	ASL senza programma di screening
2008	-	37%	54% (6 ASL)	31%
2009	-	41%	62% (6 ASL)	33%
2010	-	42%	60% (6 ASL)	35%
2011	-	40%	59% (6 ASL)	33%
2012	401.270	44%	61% (6 ASL)	38%
2013	420.949	46%	70% (5 ASL)	39%
2014	382.979	42%	53% (5 ASL)	38%
2015	371.840	41%	68% (5 ASL)	32%
<i>La stima proxi della copertura è eseguita dividendo il numero dei PAP test di ogni anno con la popolazione target e moltiplicando per 3 (numero raccomandato degli anni di intervallo); è possibile una modesta sovrastima data dalla possibilità di ripetizione del PAP test ad intervalli più brevi di una parte delle assistite</i>				

Le differenze di copertura evidenziate tra l'indagine campionaria e analisi dei flussi ambulatoriali è spiegabile con il ricorso a prestazioni private per l'erogazione di un PAP test di prevenzione.

Dal 2014 alle ASL senza programma di screening organizzato Regione ha assegnato l'obiettivo di interesse regionale relativo alla attivazione di una chiamata attiva per l'esecuzione di un PAP test, almeno per le donne di 25-29 anni.

Inoltre ogni ASL ha attivato dal 2013 una o più azioni per sensibilizzare e coinvolgere la popolazione fragile:

- sensibilizzazione dei Medici di Medicina Generale per favorire l'accesso alla prestazione di PAP test delle assistite che non lo hanno eseguito in tempi recenti;
- realizzazione di indagine per identificare i tassi locali di copertura di PAP test e l'appropriatezza degli intervalli di esecuzione del PAP test;
- coinvolgimento della popolazione straniera con realizzazione e diffusione di materiale in lingua e contatti con associazioni di riferimento.

La reportistica relativa ai dati di attività di screening in Lombardia, dal 2013, ivi compresa l'esperienza della ASL Valle Camonica Sebino che, nell'ambito di un progetto CCM ha attivato una sperimentazione dal 2010 per l'utilizzo del HPVdna test come test primario, è pubblicata annualmente e consultabile on line sul sito web regionale¹².

INDICAZIONI TECNICHE PER L'AGGIORNAMENTO E L'ESTENSIONE DEL PROGRAMMA DI SCREENING ORGANIZZATO IN LOMBARDIA

I dati di letteratura^{18,19}, nonché esperienze già in essere, evidenziano che l'introduzione del test molecolare - test HPVdna, nel programma di screening implica attenzione ad aspetti di varia natura: attivazione di triage, definizione di protocolli complessi, riconversione delle attività di lettura della citologia, formazione/training del personale, centralizzazione in un numero limitato di laboratori di riferimento di grandi dimensioni per un'ottimizzazione dei costi e per il monitoraggio e la valutazione delle attività.

Di seguito sono formulate le indicazioni tecniche per l'aggiornamento del programma di screening organizzato del tumore della cervice uterina con introduzione del test molecolare e la contestuale estensione del Programma a tutto il territorio regionale, che, in linea con le indicazioni LEA²⁰ prevede:

- Chiamata attiva della popolazione femminile di età tra i 25 e 33 anni per PAP test, con richiamo a cadenza triennale
- Chiamata attiva della popolazione femminile di età tra i 34 e 64 anni per HPVdna est, con richiamo a cadenza quinquennale

Il Programma è organizzato e gestito dalla ATS, per il tramite del Servizio Medicina Preventiva nelle Comunità del Dipartimento Igiene e Prevenzione Sanitaria (di seguito *centro screening*).

Il *centro screening* provvede al reclutamento delle donne, all'invio delle lettere d'invito tramite posta ordinaria e al sollecito scritto, all'invio dei referti, che avviene anch'esso tramite lettera di posta ordinaria. In caso di esito positivo al test di primo livello, le donne vengono contattate telefonicamente per fissare un appuntamento per l'approfondimento. Chi presenta una positività al primo livello è "seguito" dal *centro screening* sino al II livello e monitorato negli esiti successivi.

Tipologia del prelievo

Lo screening basato sul HPVdna test coesisterà con lo screening citologico:

- Dai 25 ai 33 anni sarà utilizzato il PAP test come test primario e il test HPVdna nel triage,
- Dai 34 ai 64 anni sarà utilizzato il test HPVdna come test primario ed il PAP test nel triage.

Questo si tradurrà in una maggior complessità organizzativa, in quanto entrambi i test potranno essere, a seconda dell'età, il test primario o il test di triage. Nella esecuzione la tipologia di prelievo rimarrà la stessa e sarà il laboratorio che, al momento della processazione, gestirà il campione come PAP test primario o come HPVdna test primario.

Il triage prevede:

- in caso di HPVdna test primario, il PAP test è preparato solo in caso di HPVdna test positivo, (quindi in circa il 7% della popolazione screenata)
- in caso di PAP test primario, l' HPVdna test è attuato solo in caso di PAP test positivo

Al fine di garantire omogeneità nei percorsi dovrà essere utilizzata la metodologia del prelievo in "fase liquida" che consente di minimizzare le differenze nelle procedure, semplifica le operazioni in laboratorio, facilita il management della donna e permette di semplificare l'eventuale bancaggio del materiale biologico residuo.

Sistema Informativo del programma di screening

Il sistema informativo dovrà essere adeguato all'organizzazione per garantire l'informatizzazione delle procedure, evitare errori e non gravare sugli operatori. E' necessario implementare i sistemi di registrazione su supporto informatico degli eventi di screening e i richiami automatici, sulla scorta

del protocollo. Gli applicativi gestionali dovranno essere in grado di interfacciarsi nell'ambito dell'intero percorso multidisciplinare; inoltre, in prospettiva, dovrà realizzarsi il data linkage con le anagrafi vaccinali in previsione del raggiungimento dell'età indicata per lo screening da parte delle donne vaccinate per HPV²¹.

Implementazione del programma di screening

L'attuale programma di screening prevede la ripetizione del PAP test ogni 3 anni e dal punto di vista etico le donne che hanno seguito questo protocollo devono essere necessariamente invitate dal programma ogni tre anni; una volta eseguito il HPVdna test passeranno ad intervallo quinquennale. Vi saranno quindi in contemporanea donne che seguono il percorso citologico con richiamo a tre anni e donne inserite nel percorso molecolare con richiamo a cinque anni.

Per le donne 25-33 si manterrà il test citologico con ripetizione a tre anni fino ai 33 anni. Se l'ingresso nei programmi di screening avviene in anni successivi al 25° (esempio a 26 anni) vale comunque la regola dell'utilizzo del PAP test prima dei 34 anni e del HPVdna test dopo i 34 anni. Il primo invito per l'esecuzione del HPVdna test come test di screening deve avvenire a tre anni dall'ultimo PAP test negativo e comunque dopo compimento dei 34 anni.

Di seguito, a titolo esemplificativo, lo schema tipo del percorso (utilizzando come esempio una donna con accesso a 25 anni e con esiti negativi ai test):

- 1° invito 25 anni PAP test;
- 2° invito 28 anni PAP test;
- 3° invito a 31 anni PAP test;
- 4° invito a 34 anni HPVdna test.

Per le aree in cui **è già attivo il programma di screening organizzato del tumore della cervice con il PAP test** (ATS Valpadana per il territorio della ex ASL Mantova; ATS Pavia; ATS Brescia; ATS Città Metropolitana di Milano per il territorio della ex ASL di Lodi) sarà necessario pianificare una fase di “**transizione**”, che deve prevedere una progressiva implementazione della nuova modalità di screening. I programmi che stanno eseguendo la transizione generalmente iniziano l'introduzione del HPVdna test dall'ultima fascia di età: 60-64. Questa scelta, che è in linea con l'orientamento che stanno prendendo anche altri paesi Europei, consente di implementare il programma alle altre classi di età con una modalità lineare, e al contempo consente di partire con la fascia di età a minore impatto organizzativo (minor carico di colposcopie e di citologie di triage). La fase di transizione (che potrebbe durare più anni) deve essere disegnata in modo da consentire di modulare l'impatto organizzativo e di verificare e superare eventuali difficoltà e criticità.

Per le aree in cui **non è attivo il programma di screening organizzato del tumore della cervice** (ATS Valpadana per il territorio della ex ASL Cremona; ATS Bergamo; ATS Insubria; ATS Brianza; ATS Città Metropolitana di Milano per il territorio della ex ASL di Milano, Milano1, Milano2; ATS Montagna per i territori delle ex ASL di Sondrio e di Como), stante il significativo impegno organizzativo richiesto, si evidenzia l'opportunità di procedere in maniera graduale, sia in relazione all'ambito territoriale che alle fasce di età (vedi “transizione” sopra citata).

Per l'area in cui **è attivo un programma di screening organizzato del tumore della cervice con HPVdna test** (ATS Montagna per il territorio della ex ASL Valcamonica) sarà necessario l'allineamento degli algoritmi di chiamata locali con quelli delle presenti indicazioni.

Invito all'esecuzione del test di screening

Particolare attenzione dovrà essere posta al processo di comunicazione che deve essere fondato su criteri di efficacia raccomandati per gli screening oncologici ed in particolare per quello della cervice²².

La lettera di invito allo screening, firmata dal Direttore Generale di ATS o suo delegato, deve essere spedita dal *centro screening* in modo da essere recapitata alla donna circa venti giorni prima della data programmata per l'esecuzione del test.

Devono essere previste lettere diverse per il primo invito e per il sollecito in caso di mancata presenza:

- Per le donne nella prima fascia di età che verranno invitate a PAP test,
- Per le donne di età ≥ 34 anni a cui verrà proposto il test HPV.

Nella lettera di invito devono essere riportati:

- Luogo, data e ora dell'appuntamento
- Numeri telefonici, linee verdi dedicate allo screening con orari di attività, numero di fax, indirizzo e-mail del *centro screening* o altri riferimenti utili per informazioni (sito web) o spostamento appuntamenti

Inoltre, in occasione della lettera di primo invito è raccomandata la fornitura di materiale informativo²² relativo ai vantaggi della adesione allo screening, quali esami vengono proposti, in cosa consistono, le ragioni delle offerte diversificate per fascia di età (specie dove era già attivo con il PAP test).

Categorie di esclusione

ESCLUSIONE PRE INVITO

A. TEMPORANEA: comporta la sospensione temporanea per PAP test recente /HPV recente con ricalendarizzazione del test

Si determina in caso di PAP test spontaneo recente cioè eseguito negli ultimi 12 mesi - con valutazione dell'esito dell'esame da parte del personale del centro screening o delle ostetriche delle sedi prelievo – e l'esclusione temporanea è per tre anni a decorrere dalla data di esecuzione del PAP); analogamente, in caso di recente HPVdna test spontaneo – con valutazione dell'esito e dell'utilizzo di HPVdna test validati – l'esclusione temporanea è per cinque anni a decorrere dalla data di esecuzione.

Si sottolinea che l'utilizzo della categoria di esclusione “*Esame di screening recente eseguito al di fuori del programma organizzato*” deve essere attivata solo per garantire maggiore appropriatezza nella esecuzione degli esami di screening, e comunque deve prevedere l'informazione alla donna con una comunicazione (lettera, contatto telefonico o altre azioni) della presa in carico da parte del *centro screening* dell'esame recente e della ri-calendarizzazione nel programma di screening nel rispetto della cadenza temporale prevista.

L'esclusione pre – invito temporanea non deve essere attivata ai neo ingressi (primi inviti) e alla coorte di età che accede per la prima volta allo screening.

B. DEFINITIVA: comporta l'uscita permanente dal programma.

E' riservata a specifiche situazioni documentate relative a:

- Malattia grave
- Patologie oncologiche dell'apparato genitale e mammella
- Isterectomia per patologia benigna

ESCLUSIONI POST INVITO

A. TEMPORANEA: comporta la posticipazione, concordata con la donna, di alcuni mesi dell'appuntamento

Si determina per condizioni particolari relative a:

- Malattia
- Ricovero ospedaliero
- Trasferimento temporaneo
- Gravidanza,
- motivi personali, altro¹
- PAP test/HPVdna test recente (vedi esclusione temporanea pre – invito)

a) DEFINITIVA: comporta l'uscita permanente dal programma ed è riservata a specifiche documentate situazioni

Si determina in caso di:

- Malattia grave
- Patologie oncologiche (apparato genitale e mammella),
- Isterectomia per patologia benigna
- Rifiuto di adesione al programma

Alcune indicazioni per esclusioni definitive

Ai fini della esclusione definitiva in caso di pregressa patologia cervicale possono essere distinte due situazioni:

1) precedente test positivo senza trattamento: se sono stati eseguiti e conclusi i controlli previsti la donna rientra nel programma di screening, se non ha eseguito controlli viene comunque inserita nello screening con l'offerta in prima istanza di PAP test/ HPVdna test e colposcopia;

2) precedente test positivo con successivo trattamento (DTC, laservaporizzazione, conizzazione, LEEP o altro): se la donna è in possesso della documentazione relativa viene esclusa dal programma di screening perché deve eseguire controlli ravvicinati fino a 10 anni dalla data dell'intervento, se la donna non è in possesso di documentazione il caso verrà valutato.

Per le patologie oncologiche che hanno richiesto l'isterectomia viene inserita l'esclusione definitiva (con motivazione dell'intervento nella scheda anamnestica). Per le donne operate per tumore mammario maligno viene inserita un'esclusione per i trattamenti che risalgono ad un periodo inferiore ai 10 anni (periodo nel quale è consigliabile un controllo annuale).

Fra le malattie gravi che prevedono un'esclusione definitiva, rientrano le condizioni di immuno-depressione/soppressione che condizionano in modo significativo sia il rischio di contrarre un'infezione da HPV genitale sia la sua successiva evoluzione. Le donne HIV positive presentano un'alta prevalenza di infezioni da HPV (>60%) con un aumento di ceppi oncogeni e di infezioni multiple; la regressione spontanea è difficile mentre la progressione è più frequente e rapida rispetto alle donne HIV negative. Il rischio di patologia cervicale è del 20-40%, la regressione delle displasie è un evento raro e il tasso di recidiva arriva all'87%. I controlli citologici devono essere almeno annuali. In caso di PAP anomalo va eseguito un controllo colposcopico che consente di controllare oltre alla portio anche gli altri segmenti del basso tratto genitale che spesso sono estesamente interessati dalle lesioni virali. La gestione dei PAP positivi non si discosta da quella adottata per le donne immunocompetenti ma deve tener conto dell'alta percentuale di progressione, di persistenza e di recidiva. Ci sarà un maggior ricorso alle biopsie, un più frequente trattamento

¹ La donna che dichiara di “non avere mai avuto rapporti eterosessuali” e/o di “essere virgo” viene informata sul basso rischio di tumore del collo dell'utero, lasciandole la scelta di esecuzione o meno del test, se non effettuato le verrà proposta una esclusione temporanea di tre/cinque anni, salvo che non decida di firmare un rifiuto per un'esclusione definitiva

delle lesioni di basso grado e la necessità di trattamenti escissionali e ablativi ripetuti più volte. Il trattamento delle lesioni preneoplastiche nelle donne HIV positive va sempre ritenuto necessario per l'elevato rischio di sviluppare una forma invasiva.

Le altre categorie di immunosoppressione comprendono le patologie che necessitano di terapie con immunosoppressori, le fasi pre e post-trapianto e altre forme di immunodepressione. Per le donne affette da LES è dimostrato un aumentato rischio di patologie displastiche mentre per altre patologie analoghe, come per esempio le reumatiche, non ci sono dati. C'è invece evidenza per le donne con insufficienza renale che richiedono la dialisi o il trapianto: sono donne ad aumentato rischio di CIN e carcinoma cervicale. Queste donne hanno un rischio cinque volte più alto di anomalie citologiche (da circa 8% a 70%) rispetto alla popolazione generale.

Per le donne trattate con chemioterapici citotossici, steroidi per lungo tempo o tamoxifene non ci sono dati che suggeriscano la necessità di adottare intervalli diversi da quelli proposti alla popolazione generale.

Esecuzione del test

L'esame viene eseguito, alle donne invitate dal *Centro Screening* in base alla residenza, dalle ASST (polo ospedaliero ambulatoriale, polo territoriale consultori) e dalle Strutture private accreditate a contratto per le attività di screening. Prima dell'esecuzione del test è previsto un colloquio informativo al termine del quale la donna viene invitata a firmare un consenso. La donna viene informata dall'operatore sanitario relativamente alle modalità di esecuzione del test, agli esiti e alla possibilità di essere richiamata, con particolare riguardo agli esiti inadeguati e positivi. Prima dell'esecuzione dell'esame viene valutata l'esistenza delle condizioni permissive. Eseguito il test alla donna viene consegnata una nota relativa al significato, ai tempi ed alle modalità di consegna degli esiti.

Conservazione e trasposto del campione al laboratorio

Il campione dovrà pervenire, per conto dell'erogatore, al laboratorio di riferimento territoriale²³ al più presto e comunque non oltre 3/5 giorni lavorativi dal prelievo.

Le corrispondenti schede di richiesta con i dati anamnestici e con i dati relativi al prelievo vengono, inviate per via informatica.

Il trasporto dei campioni ai laboratori di riferimento dovrà avvenire garantendo requisiti di tracciabilità dei campioni e di adeguata conservazione degli stessi.

Gestione degli esiti

I programmi di screening, per la loro peculiare modalità di contatto attivo della popolazione, hanno la necessità e il dovere di comunicare in modo altrettanto attivo l'esito dell'esame, al contrario delle altre attività di diagnostica ambulatoriale dove è responsabilità dell'utente ritirare il referto. La comunicazione negli screening deve avvenire in coerenza con i requisiti di una comunicazione efficace²².

I risultati dei test vengono inseriti nel programma informatico dedicato e vengono inviati dai laboratori al *centro screening* che provvede all'archiviazione dei risultati e alla gestione della restituzione degli esiti alle donne:

- Spedizione lettere di risposta per i negativi
- Richiamo per gli inadeguati
- Invito telefonico a colloquio presso la sede di esecuzione per i casi che necessitano di consulenza ginecologica, ripetizione o terapia;
- Invito telefonico a colloquio presso la sede di esecuzione per i casi positivi.

La comunicazione telefonica nei casi sopra indicati è tesa a garantire che l'informazione e il dialogo sia diretto con la persona interessata.

Nell'algoritmo di screening con HPVdna test come test primario vi sono quattro possibili combinazioni di risultati e raccomandazioni da comunicare:

1. Donne positive a entrambi i test che devono effettuare la colposcopia
2. Donne negative all' HPVdna test che devono ripetere il test non prima dei 5 anni
3. Donne HPV positive, con citologia negativa, che devono ripetere HPVdna test dopo un anno
4. Test da ripetere (inadeguato)

Nell'algoritmo di screening con PAP test come test primario vi sono tre combinazioni di risultati e raccomandazioni da comunicare:

1. Donne con PAP anormale (positive) che devono proseguire nel percorso di screening
2. Donne con PAP test normale (negative) che devono ripetere il test non prima dei 3 anni;
3. Test da ripetere (inadeguato)

Gestione esiti positivi

Per tutte le situazioni che prevedono l'invio al II livello, il *centro screening* provvede affinché venga contattata telefonicamente la donna con la proposta di un appuntamento, a breve termine, per la comunicazione circa l'esito del test, chiarimenti relativi, indicazione della colposcopia con relativa calendarizzazione. Alla donna viene quindi consegnato un documento che riporta l'esito del test e data, ora e sede dell'esecuzione della colposcopia, contatti di riferimento, informazioni sull'esame (utilità/finalità, in cosa consiste, come si esegue). Alle donne in menopausa, con condizioni permissive, può essere consigliata l'esecuzione di una terapia topica vaginale con estrogeni da eseguire prima della colposcopia.

Se non si riesce a comunicare telefonicamente con la donna, le viene inviata una lettera che riporta l'esito con l'indicazione di contattare il *centro screening*. Se la donna non si presenta all'appuntamento programmato per la colposcopia viene inviato un sollecito con l'indicazione di contattare il *centro screening*.

Sulla base delle disponibilità, aggiornate periodicamente dai servizi di II livello di riferimento, il *centro screening* organizza i calendari delle sedute di colposcopia e programma gli appuntamenti.

Il secondo livello: la colposcopia²⁴

Nei programmi di screening organizzato la colposcopia rappresenta l'esame di II livello da eseguire quando è necessario un approfondimento dopo un test di I livello anormale. Prima di adottare una terapia è necessario localizzare colposcopicamente il sito da cui provengono le cellule anormali, valutarne l'estensione e ottenere una diagnosi istologica sulla base di biopsie mirate.

La localizzazione della displasia può essere: esocervicale (40% dei casi), eso-endocervicale (50-60% dei casi), endocervicale associata a una giunzione squamocolonnare alta (10% dei casi). L'estensione lineare è variabile, mediamente intorno ai 2-4 mm; può essere multifocale e aree di CIN di basso grado possono coesistere con CIN 2-3 nell'80% dei casi.

Sono stati prodotti diversi tipi di colposcopi: si basano tutti sui principi dell'ingrandimento ottico, di solito variabile fra le sei e le quaranta volte, coadiuvato da un'adeguata illuminazione allo scopo di visualizzare la cervice.

I parametri per redarre un referto colposcopico si ottengono dall'osservazione:

1. Dopo applicazione di soluzione fisiologica per la detersione della cervice;
2. Dopo toccatura con acido acetico che accentua la visibilità delle aree anormali, rimuove il muco e contrae i vasi (epitelio bianco con caratteristiche diverse);
3. Dopo applicazione di soluzione iodata di Lugol (test di Schiller)

In tal modo si mettono in evidenza:

- Modificazioni dello spessore dell'epitelio (assottigliato per distrofia, infezioni; ispessito per ipercheratosi);
- Segni di maturazione dell'epitelio;
- Vascolarizzazione (vasi atipici nel 40% circa delle lesioni microinvasive, 80% circa nelle invasive).
- Visualizzazione giunzione squamo-colonnare (GSC).

Il referto colposcopico scaturisce dal colore della mucosa, dal tipo di vascolarizzazione (normale, mosaico, puntato, atipica), dalla acetoreattività, dalla captazione al test con il Lugol, dai bordi della lesione. A ciò si aggiunge il referto istologico della/e biopsia/e.

Per quanto riguarda sensibilità e riproducibilità della colposcopia, il colposcopista competente deve essere in grado di differenziare lesioni che sottintendono un istologico di alto grado ($\geq$ CIN 2) da quelle di basso grado (CIN1-HPV) per evitare di non riconoscere la malattia avanzata e per ridurre il sovratrattamento di lesioni di basso grado. Non tutte le lesioni classificate come CIN sono correlate a colposcopie anormali. La sensibilità della colposcopia è più alta per le lesioni $\geq$ CIN2. I falsi negativi sono possibili se la lesione è ghiandolare o endocervicale.

La riproducibilità di una diagnosi colposcopica è minore nelle lesioni istologiche di basso grado rispetto a quelle di alto grado. La principale limitazione della colposcopia è costituita dall'impossibilità di valutare l'endocollo, sia quando la lesione esocervicale risale nel canale cervicale sia quando la lesione è esclusivamente in sede endocervicale. Nelle donne in età fertile il problema non è molto frequente in quanto la giunzione squamo-colonnare (GSC) risulta visibile in colposcopia nell' 85-90% dei casi. Dopo la menopausa, dato che la GSC risale verso l'interno, la valutazione può essere insoddisfacente. Nelle situazioni in cui la giunzione non sia visibile possono rendersi necessari ulteriori accertamenti diagnostici per lo studio del canale cervicale (sondaggio frazionato, isteroscopia).

Al momento dell'esecuzione della colposcopia è previsto un colloquio informativo relativo alla procedura programmata nell' ambito del quale la donna viene invitata a firmare un consenso.

- a) Colposcopia senza biopsia: alla conclusione dell'esame viene eseguito un colloquio con la donna cui viene consegnata una relazione che riporta l'esito della colposcopia e l'indicazione dei controlli successivi in base alle necessità del caso. Al momento della consegna alla donna la relazione va completata con la firma dell'operatore e con la data.
- b) Colposcopia con biopsia: alla conclusione dell'esame viene programmato un appuntamento presso il Servizio di colposcopia per il colloquio di restituzione di colposcopia e biopsia. Alla donna viene consegnato un foglio di accompagnamento che riporta data e ora dell'appuntamento.

I colloqui di restituzione degli esiti degli accertamenti di II livello vengono eseguiti presso il Servizio di colposcopia in specifici appuntamenti. Alla conclusione del colloquio alla donna viene consegnata una relazione che riporta l'esito della colposcopia e della biopsia e l'indicazione dei controlli successivi in base alle necessità del caso. Quando si rendono necessari ulteriori accertamenti ospedalieri (isteroscopia) è il Servizio di colposcopia che organizza gli appuntamenti, così come nel caso di necessità di trattamento.

Controlli e follow up post trattamento

Il *centro screening* provvede alla programmazione dei calendari dei controlli e alla spedizione degli inviti. La connessione informatica tra *centri screening* e servizi di erogazione delle prestazioni e l'inserimento corretto e tempestivo dei dati da parte degli operatori del II livello consente una corretta archiviazione dei dati, la possibilità di ricostruire le storie lineari della donne aderenti al percorso, l'invio tempestivo degli inviti per i controlli e per i follow up e l'invio degli esiti con il rispetto delle tempistiche previste.

E' importante sollecitare l'adesione ai controlli e ai follow up post trattamento: le donne trattate per CIN hanno un rischio aumentato di ripresentare una CIN e un rischio più alto di carcinoma cervicale.

L'obiettivo generale dei programmi di follow up in oncologia e quindi anche nella sorveglianza post trattamento delle lesioni preinvasive ed inizialmente invasive della cervice mira a:

- Diagnosi preclinica di persistenza e di recidive
- Identificazione di eventuali complicanze correlate al trattamento
- Valutazione a distanza dei risultati dei trattamenti
- Counselling

ORGANIZZAZIONE DELLA ATTIVITA' DI LABORATORIO

L'attività citologica rimarrà come citologia di primo livello per le donne tra 25 e 33 anni e come triage per le donne di età sopra i 34 anni con HPVdna test positivo.

Questa prospettiva evidenzia la scelta compiuta di una centralizzazione della lettura anche dei PAP test di screening, da implementarsi progressivamente durante la fase di transizione al nuovo programma di screening con HPVdna test primario. A supportare questa scelta vi sono le raccomandazioni delle Linee Guida nazionali (Ministero della Salute 2006) che prevedono centri di lettura con carichi di lavoro minimi compresi fra 15.000 e 25.000 PAP test/anno.

Nel momento in cui la citologia cambia ruolo, diventando un test di triage invece che di screening, dato che i casi con citologia anormale sono concentrati tra le donne HPV positive, il numero di letture diminuisce, ma la probabilità di osservare citologie anormali tra quelle esaminate aumenta di oltre 10 volte. Il controllo di qualità deve essere indirizzato alla valutazione della distribuzione delle diagnosi e della predittività delle diverse classi diagnostiche, all'implementazione di un comune sistema di refertazione e all'utilizzo di criteri diagnostici uniformi attraverso procedure di peer-review che prevedano una condivisione dei casi da inviare e di controllo di correlazione citologia, a un successivo accertamento colposcopico.

Requisiti dei test

La maggioranza delle regioni italiane con lo screening con HPV dna test hanno deciso di adottare la fase liquida come metodologia di raccolta del campione. Ciò in relazione al vantaggio dato dal fatto che con il prelievo in fase liquida sullo stesso campione può essere effettuato sia il HPVdna test sia il PAP test con una sequenza che dipenderà dalla tipologia di screening e dall'età della donna.

In Lombardia in una fase iniziale del percorso di screening in alcune aree sarà presente una doppia modalità di prelievo (ovvero quella del tradizionale PAP test e la fase liquida). Si intende però che a regime verrà utilizzata la sola modalità di prelievo in fase liquida per tutti i prelievi di screening (sia per lo screening citologico dai 25 ai 33 anni sia per HPVdna test dai 34 ai 64 anni). Per evitare un sovraccarico iniziale di letture citologiche i laboratori di riferimento concorderanno con i centri screening afferenti, anche con la redazione di un piano di lavoro pluriennale, le modalità di prelievo

(PAP test tradizionale/fase liquida) per le classi di età 25-33 fino al raggiungimento del regime HPVdna test per le classi di età successive.

In sede di esecuzione, a regime, la tipologia di prelievo rimarrà la stessa per tutte le fasce d'età e sarà il laboratorio che, al momento della processazione, gestirà il campione come PAP test primario o come HPVdna test primario. L'introduzione del prelievo in fase liquida consente, inoltre, di minimizzare le differenze nelle procedure per quanto riguarda il prelievo, semplifica le operazioni in laboratorio, facilita il management della donna e permette di semplificare l'eventuale stoccaggio del materiale biologico residuo.

I test molecolari devono essere mirati alla ricerca di HPV ad alto rischio oncogeno (HR HPV)⁵. E' previsto dal documento di indirizzo del Ministero della Salute²⁵ che i sistemi per la ricerca di HR HPV, per screening, per triage per citologie ASCUS o nel follow up di donne trattate per lesioni di alto grado, siano sistemi validati nei trial di grandi dimensioni, con dimostrata sensibilità e specificità clinica elevata

I metodi per la ricerca degli HPV ad alto rischio sono saggi qualitativi o semi qualitativi nei quali il DNA dei tipi di HPV viene evidenziato usando un mix di sonde specifiche per gli HPV ad alto rischio: non viene identificato il tipo di HPV presente nel campione, ma la positività o negatività per il gruppo di HPV testato.

Come riportato dall'Osservatorio Nazionale Screening e dal GISCI⁵ i sistemi analitici devono avere alcune caratteristiche:

- essere in grado di rilevare la presenza di DNA dei 12 genotipi di HPV definiti ad alto rischio oncogeno (ovvero HPV- 16, - 18, -31, -33, -35, -39, -45, -51,-52, -56, -58, -59) fra i tipi virali rilevati dal test possono essere inclusi anche il 68, 66 (Si segnala che la LG citata è in fase di aggiornamento). Il test deve fornire un risultato finale come positivo o negativo per la presenza di HPV ad alto rischio; l'interpretazione dei risultati deve essere immediata e univoca, mediante software interpretativo^{II};
- possedere caratteristiche utili per l'identificazione di lesioni cervicali di alto grado (CIN2+) conformi alle linee guida europee, ovvero sensibilità clinica per lesioni CIN2+ non inferiore al 90% rispetto al test HC2; specificità clinica per lesioni CIN2+ non inferiore al 98% rispetto al test HC2; riproducibilità intra-laboratorio e concordanza inter-laboratorio non inferiore all' 87%.

Requisiti del laboratorio

Sulla base delle raccomandazioni scientifiche^{III} e programmatiche nazionali²⁵, nonché sugli indirizzi di sistema, Regione Lombardia, ha realizzato una istruttoria²⁶ per l'identificazione dei laboratori regionali di riferimento per il programma di screening organizzato del tumore della cervice uterina. I criteri/requisiti che hanno caratterizzato l'istruttoria sono stati:

- *in base alla numerosità della casistica prevista la ricerca di HPVdna è concentrata in 5 laboratori*
- *per l'acquisizione dei sistemi di raccolta dei campioni, della strumentazione e dei reagenti per la ricerca di HPVdna e per la preparazione della citologia su strato sottile saranno attivate gare "regionali"*

^{II} Alla luce delle indicazioni si indica come separata l'attività di screening e l'attività di valutazione della circolazione virale nei diversi genotipi in correlazione anche alla attività di vaccinazione, in tal senso questa seconda attività è rimandata a momenti di studi ad hoc.

^{III} La centralizzazione facilita l'efficienza e la specializzazione, consente un'elevata qualità nella offerta del percorso di screening, permette una gestione programmabile e modulabile della fase di transizione da screening citologico a screening HPV e determina una riduzione dei costi

- per le prestazioni prodotte non saranno riconosciute le tariffe del Nomenclatore, saranno riconosciuti i costi che saranno evidenziati nei bilanci delle strutture;
- non sono previste risorse aggiuntive di personale, fatte salve, eventualmente, quelle derivanti dal riordino delle strutture pubbliche.

L'istruttoria, che si è conclusa con il Decreto 12386/2016 "Identificazione dei servizi di medicina di laboratorio per il programma di screening lombardo del tumore della cervice uterina", ha individuato i laboratori delle seguenti 5 aziende:

- ASST SANTI PAOLO E CARLO, Anatomia Patologica
- ASST DEGLI SPEDALI CIVILI DI BRESCIA, Laboratorio di Microbiologia e Anatomia Patologica
- ASST DI LECCO, Laboratorio di Microbiologia e Anatomia Patologica
- ASST DI MANTOVA, Anatomia Patologica
- ASST DEI SETTE LAGHI, Anatomia Patologica

La copertura territoriale dei laboratori di riferimento per il programma di screening organizzato della cervice uterina è la seguente

Laboratorio	ATS
ASST SANTI PAOLO E CARLO	Milano Città Metropolitana
ASST DEGLI SPEDALI CIVILI DI BRESCIA	Bergamo e Brescia
ASST DI LECCO	Brianza e Montagna
ASST DI MANTOVA	Valpadana e Pavia
ASST DEI SETTE LAGHI	Insubria

Conservazione e trasposto del campione (vial) al laboratorio

Il campione dovrà pervenire al laboratorio al più presto e comunque non oltre 3/5 giorni lavorativi dal prelievo.

I campioni dei test andranno consegnati al laboratorio di riferimento territoriale con trasporto a carico dell'erogatore.

Le corrispondenti schede di richiesta con i dati anamnestici e con i dati relativi al prelievo devono essere inviate per via informatica.

Il trasporto dei campioni ai laboratori di riferimento dovrà avvenire garantendo requisiti di tracciabilità dei campioni e di adeguata conservazione degli stessi secondo le indicazioni date dalla azienda assegnataria.

Controlli di Qualità

I laboratori di riferimento, sia per la parte riguardante l'analisi molecolare sia per la parte riguardante l'analisi citologica, si incontrano regolarmente (almeno 3 volte l'anno) per definire modalità di lavoro e realizzare standard comportamentali per gli operatori nell'ambito del percorso dello screening della cervice uterina in Lombardia. Gli incontri possono essere ricompresi in momenti di formazione. Di riferimento per l'attività di laboratorio sono le Linee Guida Europee², obiettivo primario degli incontri è definire un protocollo operativo e diagnostico condivisi a livello regionale.

Regione Lombardia attiverà percorsi per il controllo e il miglioramento della qualità per i laboratori di riferimento, anche attraverso l'attivazione di un Tavolo Permanente di confronto tra i 5 laboratori, innanzitutto focalizzato sulla citodiagnostica.

In tutti i laboratori devono essere attivi controlli di qualità intra-laboratorio (CQI). Il CQI consente di valutare e controllare le prestazioni analitiche di un sistema, nonché di verificare la stabilità del metodo analitico nel breve, medio e lungo termine. In particolare, il CQI consente di evidenziare variazioni e fornire allarmi in tempo reale, così da attivare immediatamente azioni prima dell'emissione dei referti relativi ai campioni analizzati nel corso della seduta.

Accanto ai CQI, i controlli di qualità inter-laboratorio (VEQ) sono un irrinunciabile strumento per promuovere la qualità delle prestazioni: essi infatti permettono di produrre dati che consentono al singolo laboratorio di confrontarsi con gli altri (accuratezza). Il programmi di VEQ permettono di valutare l'uniformità dei risultati ottenuti in laboratori differenti. Il laboratorio deve aderire a programmi di VEQ adatti a un contesto, in cui deve essere valutata anche la sensibilità clinica (capacità di diagnosticare un'infezione rilevante e potenzialmente associata a lesioni pre-cancerose) oltre a quella analitica (capacità di diagnosticare qualsiasi infezione da HPV). In tal senso è già in essere un programma di VEQ sperimentale con ISPO –Firenze relativo allo screening HPVdna, gestito dal Centro di Riferimento Regionale per la Qualità dei Servizi di Medicina di Laboratorio. Il Tavolo Permanente di confronto provvederà inoltre ad attivare un programma inter-laboratori relativo alla citodiagnostica.

Gestione dei campioni

Il laboratorio provvederà all'accettazione dei campioni, alla loro processazione, alla conservazione, alla esecuzione dei test HPV, alla lettura della citologia di screening e della citologia di triage, all'esecuzione dei HPVdna test di triage, alla refertazione, alla archiviazione dei vetrini citologici letti, alla trasmissione dei risultati del test di screening (HPVdna test e/o PAP test) ai rispettivi *centri screening* mediante programma informatico dedicato.

La coesistenza di PAP test per le donne < 34 anni e HPVdna test per le donne di età superiore, l'utilizzo di triage per la positività del primo test eseguito (HPVdna test per le donne <34, PAP test per le donne >34 anni), i richiami diversificati (dopo HPV positivo richiamo a solo HPV, primo richiamo HPV + PAP), richiedono la separazione dei test e un'elevatissima attenzione per evitare rischi di errori.

SCREENING NEL PROGRAMMA ORGANIZZATO E ACCESSO SPONTANEO

Nell'attuale contesto italiano, dove lo screening organizzato coesiste con un'ampia attività di accesso spontaneo, le interazioni tra i due segmenti di offerta sono cruciali per garantire la massima copertura di popolazione in relazione ad una offerta uniforme in relazione ai protocolli di riferimento, nonché per la condivisione di percorsi di raccolta dati e monitoraggio.

Nel contesto regionale, i *centri screening* sono quindi chiamati ad attivare percorsi di dialogo e confronto con i professionisti dell'area della ginecologia, rispetto ai percorsi di prevenzione - diagnosi precoce - del tumore della cervice uterina, sia sul piano dei protocolli che di possibili percorsi organizzativi (anche nell'ambito di specifiche progettualità) finalizzati al "recupero" di informazioni sulle prestazioni spontanee, utili ad una completa analisi di contesto sulla copertura di popolazione rispetto a questo screening.

FORMAZIONE

L'importanza dei processi comunicativi nonché di quelli formativi è già stata più volte richiamata nei paragrafi precedenti. Le raccomandazioni di letteratura⁴ su cui si fondano gli indirizzi di programmazione nazionale, sottolineano, tra l'altro, che “(...) *La comunicazione dell'esito del test HPV alle donne, in particolare se positivo, è un (...) punto cruciale per ridurre, oltre all'impatto emotivo, i possibili rischi che la donna ricorra a modalità inappropriate di gestione con conseguente perdita al follow-up. Lo sforzo maggiore deve essere orientato alla formazione sia degli operatori sanitari interni all'organizzazione del programma, sia delle componenti esterne, in particolare ginecologi privati e medici di medicina generale (...).*”.

Per l'implementazione del programma e di un pieno processo di engagement delle donne, dovranno dunque essere attivate le necessarie iniziative formative ed informative degli operatori, dei professionisti, dei soggetti del SSL nonché dell'associazionismo, a vario titolo coinvolti

VALUTAZIONE

L'introduzione del programma di screening organizzato con HPVdna test prevede una variazione degli indicatori, dei sistemi di monitoraggio, delle tempistiche delle rilevazioni. Di riferimento per le modalità di calcolo degli indicatori e modalità di rilevazione degli stessi è il Manuale prodotto dal GISCI²⁷, per conto dell'Osservatorio Nazionale Screening. La valutazione prevede inizialmente una focalizzazione sulla capacità di estensione dell'invito per poi focalizzarsi sulla capacità di far aderire la popolazione (adesione e copertura).

Dal 2018 gli indicatori dello screening cervicale saranno inseriti nel sistema regionale di *Performances della Prevenzione*²⁸.

Il processo di implementazione del nuovo programma di screening verrà inoltre monitorato in relazione alla attivazione delle azioni necessarie alla sua riuscita (personale formato, strutture coinvolte, contratti con erogatori, qualità dei flussi informativi, raccordo con i laboratori, ecc.), anche al fine di rilevare l'opportunità di iniziative regionali di supporto e accompagnamento.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Ministero della Salute, Piano Nazionale della Prevenzione 2014-2018
https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2285_allegato.pdf (verificato il 14/7/2017)
- ² Ronco G, Arbyn M, Meijer CJLM, Snijders PJF, Cuzick J. *Screening for cervical cancer with primary testing human PAPilloma virus*. In: Anttila A et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Second Edition. Supplements. European Union. 2015.
- ³ Ronco G, Dillner J, Elfström KM. The International HPV screening working group. Efficacy of HPV based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet* 2014; 383: 524-32.
- ⁴ AAVV “*Health Technology Assessment - Ricerca del DNA di PAPillomavirus umano (HPV) come test primario per lo screening dei precursori del cancro del collo uterino*” Epidemiologia e Prevenzione - Report HTA - supplemento 1 n°3/4 Maggio-Agosto 2012
<http://www.ispo.toscana.it/sites/default/files/Documenti/raccomandazioni/HTA%20HPV.pdf>
(Verificato il 24/7/2017)
- ⁵ GISCI-ONS. “*Test HPV validati per lo screening del carcinoma della cervice uterina. Revisione 23/05/2016*”
http://gisci.it/documenti/documenti_gisci/aggiornamento-test-HPV-2016 (verificato il 14/7/2017)
- ⁶ ONS “*I programmi di screening in Italia, 2013.*”
<http://www.osservatorionazionale screening.it> (Verificato il 14/7/2017)
- ⁷ GISCI “*TOOLBOX Implementazione HPV Primario*”
<http://www.gisci.it/toolbox> (Verificato il 14/7/2017)
- ⁸ Elfström KM, Smelov V, Johansson AL, et al. *Long term duration of protective effect for HPV negative women: follow-up of primary HPV screening randomised controlled trial*. *BMJ* 2014; 348:130.
- ⁹ Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, et al. New Technologies for Cervical Cancer screening (NTCC) Working Group. *Efficacy of human PAPillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial*. *Lancet Oncol* 2010; 11: 249-57
- ¹⁰ Rijkaart DC, Berkhof J, Rozendaal L, et al. *Human PAPillomavirus testing for the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer: final results of the POBASCAM randomised controlled trial*. *Lancet Oncol* 2012; 13: 78-88
- ¹¹ Regione Lombardia – Piano Regionale della Prevenzione 2014 – 2018
<http://www.regione.lombardia.it/wps/portal/istituzionale/HP/DettaglioRedazionale/istituzione/direzioni-general/direzione-generale-welfare/red-piano-regionale-prevenzione-ser> (verificato il 24/7/2017)
- ¹² Regione Lombardia – DG Welfare “*Gli Screening oncologici in Regione Lombardia*”
<http://www.regione.lombardia.it/wps/portal/istituzionale/HP/DettaglioServizio/servizi-e-informazioni/Cittadini/salute-e-prevenzione/Prevenzione-e-benessere/ser-screening-prevenzione-tumori-sal/screening-prevenzione-tumori> (verificato il 24/7/2017)
- ¹³ www.demo.istat.it (verificato il 14/7/2017)
- ¹⁴ Regione Lombardia, DG Welfare, Sistema informativo Prevenzione
- ¹⁵ Éupolis Lombardia. Indagine campionaria “*Sistema integrato di raccolta e analisi dati (sorveglianza) su adozione di pratiche preventive e stili di vita favorevoli alla salute nella popolazione in Regione Lombardia*” –2013 (Regione Lombardia - DG Salute)
- ¹⁶ Osservatorio Nazionale Screening. I programmi di screening in Italia - Rapporto breve ONS 2014

-
- ¹⁷ Istat – Regione Piemonte. Tutela della salute e accesso alle cure Anno 2013. Luglio 2014
- ¹⁸ *Health Council of the Netherlands: Population screening for cervical cancer*. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2011; publication no. 2011/07E. ISBN 978-90-5549-866-6
<https://www.gezondheidsraad.nl/en/task-and-procedure/areas-of-activity/prevention/population-screening-for-cervical-cancer> (verificato il 24/7/2017)
- ¹⁹ Ronco G, Accetta G, Angeloni C, et al. *Health Technology Assessment. HPV-DNA-based primary screening for cervical cancer precursors*. Epidemiol Prev 2012; 36: e1-72.
<http://www.ispo.toscana.it/sites/default/files/Documenti/raccomandazioni/HTA%20HPV.pdf>
(Verificato il 24/7/2017)
- ²⁰ D.P.C.M. del 12 gennaio 2017 “Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all’articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502”: programma F8 “Screening oncologici definiti dall’Accordo Stato Regioni del 23 marzo 2005 e dal Piano nazionale della prevenzione 2014-2018
- ²¹ GISCI-ONS. *Consensus Conference per la definizione del percorso di screening del cervicocarcinoma nelle donne vaccinate contro l’HPV*. Aprile 2016
http://www.osservatorionazionalecreening.it/sites/default/files/allegati/Documento_Definitivo_21-04.pdf (Verificato il 24/7/2017)
- ²² GISCI – ONS. “Scrivere di screening. Materiali informativi nello screening citologico”, 2009.
http://ons.stage-zadig.it/sites/default/files/allegati/SCRIVERE_DI_SCREENING.pdf#overlaycontext=it/content/comunicazione (Verificato il 24/7/2017)
- ²³ Regione Lombardia DDG 12386/2016 “Identificazione dei servizi di medicina di laboratorio per il programma di screening lombardo del tumore della cervice uterina”
- ²⁴ GISCI. MANUALE DEL 2° LIVELLO
http://www.gisci.it/documenti/documenti_gisci/Manuale_del_II_Livello.pdf (verificato il 14/7/2017)
- ²⁵ Ministero della Salute DG Prevenzione, nota protocollo n. 1068-P-14.01.2013 “Documento di indirizzo sull’utilizzo dell’HPV-DNA come test primario per lo screening del cancro del collo dell’utero” a cura di Osservatorio Nazionale Screening
- ²⁶ Regione Lombardia DG Welfare, nota protocollo G1.2015.0014130 2 Novembre 2015 “Mappatura dei volumi di prestazione e strumenti utili per la prevenzione secondaria del tumore della cervice uterina”; nota protocollo G1.2016.0018744 del 31 Maggio 2016 “Servizi di medicina di laboratorio per lo screening HPV”
- ²⁷ GISCI “Manuale degli Indicatori per il monitoraggio dei programmi di screening con test HPV primario.” http://www.gisci.it/documenti/documenti_gisci/HPV-indicatori-GISCi-2016.pdf
- ²⁸ Regione Lombardia, DG Welfare, nota Protocollo G1.2017.0021773 del 29/06/2017 “Report “Valutazione delle Performances ATS nell’area della prevenzione attività anno 2016”

Hanno partecipato alla stesura del presente documento

Emanuela Anghinoni, Carla Baronchelli, Emanuela Bonoldi, Annalaura Bozzeda, Gaetano Bulfamante, Mario Cassani, Danilo Cereda, Liliana Coppola, Serena Domenighini, Rossella Fante, Daniela Furlan, Franco Gargiulo, Gemma Gola, Antonina Ilardo, Faustina Lobo, Sara Losa, Roberto Lucchini, Giancarlo Magenes, Giovanni Marazza, Cristina Riva, Maria Schivardi, Laura Tessandri, Guglielmina Torre, Elisa Zulia
