



**REGIONE AUTÒNOMA DE SARDIGNA  
REGIONE AUTONOMA DELLA SARDEGNA**

ASSESSORADU DE S'IGIENE E SANIDADE E DE S'ASSISTÈNTZIA SOTZIALE  
ASSESSORATO DELL'IGIENE E SANITA' E DELL'ASSISTENZA SOCIALE

Allegato alla Delib.G.R. n. 56/17 del 20.12.2017

## **Piano Regionale di Prevenzione (PRP) 2014-2018**

### **Programma P-1.4**

***Identificazione precoce dei tumori oggetto di screening e presa in carico sistemica***

### **Azione P-1.4.3**

***Riorganizzazione del percorso dello screening del cervicocarcinoma con l'introduzione test HPV-DNA come test primario***

## **LINEE DI INDIRIZZO**

**PER LA RICONVERSIONE DEL PROGRAMMA DI SCREENING  
DEL CERVICOCARCINOMA  
CON L'INTRODUZIONE DEL TEST HPV DNA**



REGIONE AUTÒNOMA DE SARDIGNA  
REGIONE AUTONOMA DELLA SARDEGNA

ASSESSORADU DE S'IGIENE E SANIDADE E DE S'ASSISTÈNTZIA SOTZIALE  
ASSESSORATO DELL'IGIENE E SANITA' E DELL'ASSISTENZA SOCIALE

## Indice

<b>1. Finalità del documento.....</b>	<b>3</b>
<b>2. Riferimenti normativi e tecnici .....</b>	<b>4</b>
<b>3. Protocolli operativi.....</b>	<b>5</b>
3.1 Popolazione target, intervallo di screening e test da utilizzare.....	5
3.1.1 Protocollo con PAP TEST .....	5
3.1.2 Protocollo con HPV DNA TEST .....	8
3.1.3 Protocollo approfondimenti di secondo livello .....	10
3.2 Centri di prelievo .....	12
3.3 Centralizzazione dell'attività di Laboratorio (HPV e citologia) .....	13
<b>4. Piano di transizione.....</b>	<b>13</b>
<b>5. Prerequisiti per l'avvio della riconversione .....</b>	<b>16</b>
5.1 Adeguamento sistema informativo screening .....	16
5.2 Formazione degli operatori.....	16
5.3 Informazione e comunicazione.....	17
<b>6. Secondo livello di screening .....</b>	<b>17</b>
6.1 Criteri per l'individuazione dei centri .....	17
6.2 Carichi di lavoro del secondo livello .....	18
<b>7. Terzo livello di screening .....</b>	<b>18</b>
<b>8. Monitoraggio e valutazione .....</b>	<b>19</b>
8.1 Set di indicatori utili al monitoraggio del Programma ( <i>soprattutto nella fase di avvio</i> ). .....	21
<b>Allegato 1 .....</b>	<b>25</b>
Procedure del laboratorio unico regionale per lo screening con HPV DNA TEST .....	25
<b>Allegato 2 .....</b>	<b>33</b>
Procedure del laboratorio unico regionale per la citologia da screening.....	33



REGIONE AUTÒNOMA DE SARDIGNA  
REGIONE AUTONOMA DELLA SARDEGNA

ASSESSORADU DE S'IGIENE E SANIDADE E DE S'ASSISTÈNTZIA SOTZIALE  
ASSESSORATO DELL'IGIENE E SANITA' E DELL'ASSISTENZA SOCIALE

## 1. Finalità del documento

Esiste evidenza scientifica che lo screening con test clinicamente validati per la ricerca del DNA di ceppi HPV ad alto rischio (HR-HPV) come test primario e con protocollo appropriato, è più efficace dello screening basato sulla citologia nel prevenire i tumori invasivi del collo dell'utero, ed è più costo-efficace di quello che utilizza il Pap test come test primario (Rapporto di Health Technology Assessment – HTA, pubblicato nell'agosto del 2012 nella rivista scientifica *Epidemiologia & Prevenzione*).

Il citato rapporto HTA stima che i costi complessivi dello screening basato sull'HPV test come test primario, con intervallo quinquennale, sono inferiori a quelli di uno screening citologico convenzionale con intervallo triennale, anche se il costo stimato per donna sottoposta a screening per singolo round è superiore con il test HPV.

Le evidenze scientifiche a supporto di questo modello sono state riassunte nel "Documento di indirizzo sull'utilizzo del test HPV DNA come test primario per lo screening del cancro del collo dell'utero" prodotto nell'ambito delle azioni centrali prioritarie del Piano Nazionale della Prevenzione (PNP) 2010-2012, e trasmesso dal Ministero della Salute alle Regioni nel 2013.

Il Piano Nazionale della Prevenzione (PNP) 2014-2018 ha dato indicazioni per "riorientare/avviare i Programmi di screening per il cancro della cervice uterina introducendo il test HPV-DNA" (Obiettivo Centrale 1.14); tale obiettivo deve essere attuato dalle singole Regioni con specifiche azioni da sviluppare nell'arco di vigenza del PNP.

La Regione Sardegna persegue gli Obiettivi Centrali del PNP attraverso il Piano Regionale di Prevenzione (PRP) 2014-2018 adottato con la Deliberazione della Giunta Regionale n. 30/21 del 16 giugno 2015. Il PRP dà attuazione all'Obiettivo Centrale diretto a "riorientare/avviare i Programmi di screening per il cancro della cervice uterina introducendo il test HPV-DNA" con l'Azione P-1.4.3 (inserita nel contesto del Programma P-1.4, dedicato al miglioramento degli screening oncologici) che contempla tutte le attività necessarie a rendere operativa la riconversione del Programma di screening del cervicocarcinoma entro il 2018.

La finalità del presente documento tecnico di indirizzo è quella di dettagliare gli steps operativi per la riorganizzazione del programma di screening cervicale della Regione Sardegna, con l'introduzione graduale del test HPV come test primario per le donne della fascia di età  $\geq 30$  anni  $\leq 64$  anni ed il mantenimento del Pap test, come test di primario screening, nelle donne della fascia di età compresa tra 25 anni e 29 anni.

Tale processo di riorganizzazione sarà attuato nel territorio regionale secondo criteri di uniformità e accessibilità ai percorsi, definiti su base regionale in una logica di appropriatezza, qualità e sostenibilità. La riorganizzazione dovrà prevedere la centralizzazione dell'esecuzione dei test di screening ed il conseguente uso razionale delle risorse e delle competenze professionali, tale da garantire livelli di qualità elevati, realizzare economie di scala e favorire la sostenibilità a lungo termine.



REGIONE AUTÒNOMA DE SARDIGNA  
REGIONE AUTONOMA DELLA SARDEGNA

ASSESSORADU DE S'IGIENE E SANIDADE E DE S'ASSISTÈNTZIA SOTZIALE  
ASSESSORATO DELL'IGIENE E SANITA' E DELL'ASSISTENZA SOCIALE

## 2. Riferimenti normativi e tecnici

- Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri (DPCM) del 29 novembre 2001, *Definizione dei livelli essenziali di assistenza* (pubblicato nella Gazzetta Ufficiale -n. 33 del 8 febbraio 2002);
- Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri (DPCM) del 12 gennaio 2017, *Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza* (pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 65 del 18 marzo 2017);
- Report HTA - Rapporti HTA su screening del cervicocarcinoma – pubblicato sulla rivista scientifica *Epidemiologia & Prevenzione* n. 5 – anno 36, settembre – ottobre 2012;
- Documento di indirizzo sull'utilizzo dell'HPV DNA test come test primario per lo screening del cancro del collo dell'utero, emanato dal Ministero della Salute nel gennaio 2013 in esito all'azione centrale prioritaria del Piano Nazionale della Prevenzione (PNP) 2010-2012 concernente *“Definizione di documenti tecnici di sintesi sulle evidenze scientifiche a supporto della programmazione, monitoraggio e valutazione degli interventi di prevenzione oncologica nella popolazione a rischio”*;
- Intesa Stato - Regioni del 13 novembre 2014, rep. n. 156/CSR, che approva il Piano Nazionale della Prevenzione (PNP) 2014-2018;
- Deliberazione della Giunta Regionale n. 30/21 del 16 giugno 2015, che adotta il Piano Regionale di Prevenzione (PRP) 2014-2018 in attuazione del PNP 2014-2018;
- Documento recante *“L'implementazione del DNA HPV come test primario nei programmi italiani di screening del cervicocarcinoma”* – indicazioni dai risultati del progetto di ricerca finalizzata *“Methods for investments/disinvestments and distribution of health technologies in Italian regions – MIDDIR”*, coordinato da AGENAS (2016);
- Documenti elaborati dal Gruppo Italiano screening cervicocarcinoma (GISCi):
  - *Raccomandazioni sul test HPV come test di screening primario e rivisitazione del ruolo del Pap test (2010)*;
  - *La citologia di triage nei programmi di screening con HPV come test primario (2013)*;
  - *Test HPV validati per lo screening del carcinoma della cervice uterina (2016)*;
  - *Raccomandazioni sul test HR HPV come test di screening primario – 2° edizione (2017)*;
  - *Indicatori per il monitoraggio dei programmi di screening con test HPV primario (2017)*.



### 3. Protocolli operativi

#### 3.1 Popolazione target, intervallo di screening e test da utilizzare

Lo screening cervicale è rivolto alle donne di età compresa tra 25 e 64 anni.

Sulla base delle evidenze scientifiche (Report HTA italiano su HPV e screening - 2012) lo screening con test HPV primario non deve iniziare prima dei 30/35 anni di età, infatti sotto i 30 anni lo screening basato sul test HPV conduce a sovra-diagnosi di lesioni precancerose che sarebbero regredite spontaneamente, con il conseguente rischio di sovra-trattamento.

Nella Regione Sardegna le donne saranno chiamate ad eseguire il test HPV dal compimento dei 30 anni fino ai 64 anni di età. Pertanto, con l'introduzione dell'HPV test le donne saranno sottoposte, nell'arco di 40 anni di vita, a 9 round di screening, rispetto ai 14 round previsti con il tradizionale screening citologico, di cui due con Pap test quale test primario e 7 con HPV test quale test primario. Infatti l'intervallo di screening dopo un test HPV primario negativo deve essere almeno di 5 anni: esistono evidenze che il rischio di lesioni precancerose di alto grado e di carcinoma del collo dell'utero fino a 5 anni dopo un test HPV negativo è inferiore a quello fino a 3 anni dopo una citologia normale, mentre la probabilità di colposcopie e trattamenti inutili sarebbe rilevante con intervalli triennali dopo test HPV negativo.

Lo schema seguente rappresenta la tempistica dei round di invito nei due protocolli.

Pap test ogni 3 aa		Hpv test ogni 5 aa							
1	2	3	4	5	6	7	8	9	Round
▼	▼	▼	▼	▼	▼	▼	▼	▼	
25	28	31	36	41	46	51	56	61	Anni

#### 3.1.1 Protocollo con PAP TEST

##### Donne tra 25 e 29 anni di età

Le donne di età compresa tra 25 e 29 anni saranno invitate ad eseguire il Pap test come test primario ad intervalli triennali. Al compimento dei 30 anni rientreranno nella fascia di età in cui è previsto il test HPV come test primario, dismettendo la citologia.

##### Protocollo

Dovrà essere effettuato un unico prelievo con tecnica in fase liquida e citologia in strato sottile.

La diagnosi citologica verrà classificata secondo il sistema TBS 2001.

In caso di esame negativo:

- la donna viene invitata a ripetere il Pap test dopo 3 anni.

In caso di preparato inadeguato:

- la donna viene contattata per un nuovo appuntamento. Qualora persistesse l'inadeguatezza del preparato, la donna viene inviata al 2° livello (colposcopia).

In caso di esame positivo con lesione di tipo ASC-US:

- viene effettuato il triage con il test HPV-rh poiché l'ASC-US presenta un Valore Predittivo Positivo molto basso (VPP 5%) per lesioni di alto grado, ma rappresenta più del 50% delle anomalie citologiche al Pap test. Nel caso in cui il test HPV di triage sia positivo, la donna viene inviata al 2° livello (colposcopia).

Tutti gli altri esiti citologici (L-SIL, ASC-H, H-SIL, CARCINOMA, AGC) vengono inviati direttamente al ° livello (colposcopia). (**vedasi tabella 1**)



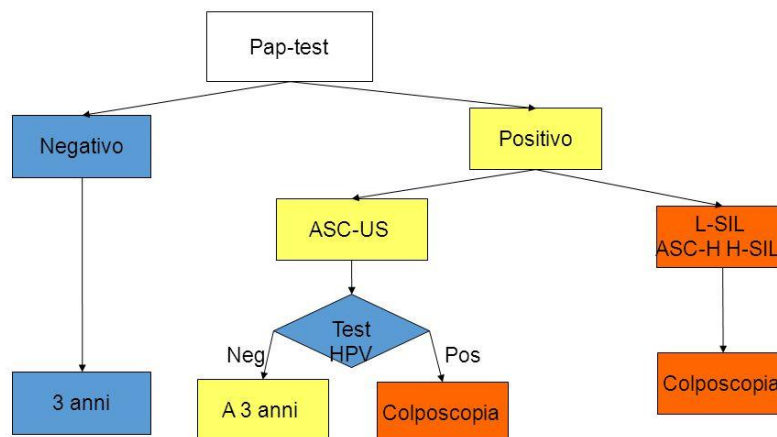
REGIONE AUTÒNOMA DE SARDIGNA  
REGIONE AUTONOMA DELLA SARDEGNA

ASSESSORADU DE S'IGIENE E SANIDADE E DE S'ASSISTÈNTZIA SOTZIALE  
ASSESSORATO DELL'IGIENE E SANITA' E DELL'ASSISTENZA SOCIALE

Tabella 1

### ALGORITMO SCREENING CERVICIS

#### Pap test 25-29 anni



**In caso di colpo negativa si passa a follow up con HPV**

Per le donne ASC-US/HPV-hr positivo con approfondimento di 2° livello negativo per CIN2+ è prevista la ripetizione di un test HPV-hr dopo 1 anno:

- in caso di test HPV-hr negativo la donna rientra nello screening;
- in caso di test HPV-hr positivo la donna viene invitata a ripetere il pap test e la colposcopia. In quest'ultimo caso, se anche il nuovo approfondimento di 2° livello sarà negativo per CIN2+, la donna sarà invitata a ripetere il HPV-hr dopo 12 mesi. In caso di HPV-hr negativo, la donna rientrerà nei normali intervalli di screening. In caso di positività la donna sarà invitata a ripetere la colposcopia e Pap test. **(Vedasi tabella 2)**





REGIONE AUTÒNOMA DE SARDIGNA  
REGIONE AUTONOMA DELLA SARDEGNA

ASSESSORADU DE S'IGIENE E SANIDADE E DE S'ASSISTÈNTZIA SOTZIALE  
ASSESSORATO DELL'IGIENE E SANITA' E DELL'ASSISTENZA SOCIALE

### 3.1.2 Protocollo con HPV DNA TEST

#### **Donne tra 30 e 64 anni di età**

Le donne di età compresa tra 30 e 64 anni saranno invitate ad eseguire il test HPV come test primario ad intervalli quinquennali.

Si specifica che tra i diversi test che rilevano la presenza dell'infezione da HPV, attualmente gli unici validati come test primari per lo screening cervicale sono i test per la ricerca del DNA virale.

Dovranno essere utilizzati i test per la presenza di DNA di tipi oncogeni (IARC) di Papilloma-Virus Umano, validati quanto a sensibilità e specificità per lesioni di alto grado, secondo quanto previsto dalle Linee Guida Europee.

Si evidenzia inoltre la necessità dell'adozione all'interno del programma di screening cervicale di protocolli che prevedano l'introduzione del test HPV-hr nel follow-up delle anomalie citologiche e delle donne trattate per lesioni precancerose.

#### **Protocollo**

Dovrà essere effettuato un unico prelievo con tecnica in fase liquida.

#### **Negatività al test HPV**

Le donne negative al test HPV saranno inviate a nuovo round di screening dopo 5 anni.

#### **Positività al test HPV**

Le donne positive al test HPV saranno sottoposte a triage basato sull'esecuzione della citologia.

La diagnosi citologica verrà classificata secondo il sistema TBS 2001.

Le donne con citologia di triage positiva (categorie diagnostiche ASC-US, ASC-H, AGC, LSIL, HSIL, CTM) o inadeguata, saranno invitate ad eseguire la colposcopia.

Le donne con citologia di triage negativa per due volte consecutive saranno invitate a ripetere il test HPV dopo 12 mesi.

#### **Ripetizione del test HPV a 12 mesi**

Le donne con test HPV negativo saranno inviate a nuovo round di screening dopo 4 anni.

Le donne con test HPV positivo saranno invitate ad eseguire la colposcopia.

La lettura del Pap test sarà eseguita solo in caso di positività al test HPV.

#### **Approfondimenti di secondo livello**

Le donne inviate in colposcopia verranno gestite secondo i protocolli di secondo livello correntemente utilizzati dai programmi di screening. In caso di diagnosi di lesioni CIN2 o superiore (CIN2+) verrà indicato l'opportuno trattamento. In caso di approfondimento negativo per CIN2+ le donne saranno invitate a follow-up.

#### **Follow-up post-colposcopico e post-trattamento**

Per il follow-up post-colposcopico e post-trattamento sono utilizzate le raccomandazioni del Gruppo Italiano Screening Cervicocarcinoma (GISCI) e della Società Italiana di Colposcopia e Patologia Cervico Vaginale (SICPCV).

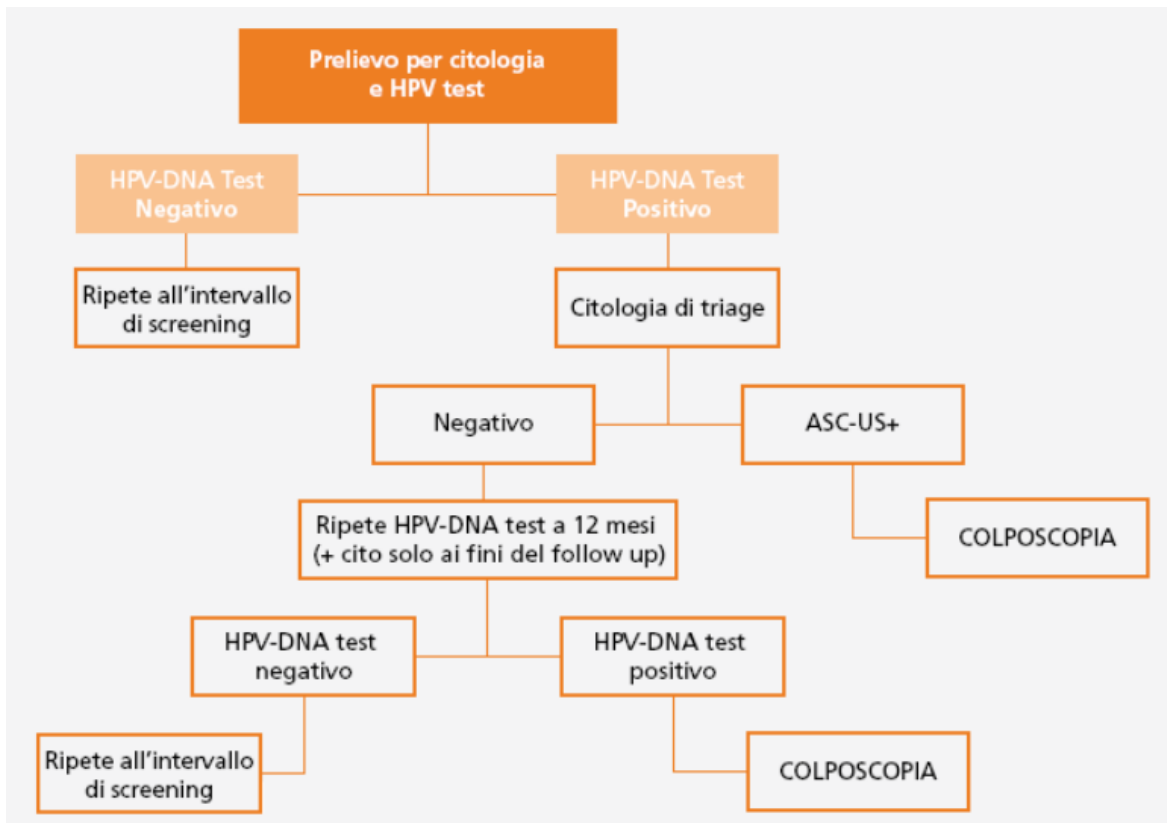
Nel follow-up successivo ad un approfondimento di secondo livello negativo o post trattamento, il protocollo prevede di sfruttare l'alto valore predittivo negativo del test HPV, per ridurre il numero di controlli in caso di test negativo per le donne di tutte le età, mentre il Pap test è utilizzato per aumentare la specificità dell'algoritmo e per meglio indirizzare gli approfondimenti colposcopici; infine la colposcopia è utilizzata per individuare e diagnosticare istologicamente le lesioni da trattare.

In generale, un uso razionale dei test permette di concentrare le risorse del secondo livello sul gruppo di pazienti più a rischio. **(vedasi Tabella 3)**





Tabella 3





REGIONE AUTÒNOMA DE SARDIGNA  
REGIONE AUTONOMA DELLA SARDEGNA

ASSESSORADU DE S'IGIENE E SANIDADE E DE S'ASSISTÈNTZIA SOTZIALE  
ASSESSORATO DELL'IGIENE E SANITA' E DELL'ASSISTENZA SOCIALE

### 3.1.3 Protocollo approfondimenti di secondo livello

#### Approfondimenti di secondo livello negativi per CIN

Nel follow up delle donne con colposcopia negativa senza biopsia o con biopsia negativa per CIN, il protocollo si differenzia in base alla più recente citologia di invio:

1. negativa (invio per HPV persistente) o ASC-US/L-SIL:  
si eseguirà un controllo con HPV test a 12 mesi e, se negativo, la donna ritorna a screening; se positivo, eseguirà un triage citologico per decidere se effettuare la valutazione colposcopica;
2. ASC-H o H-SIL:  
la donna effettuerà una rivalutazione a breve (6 mesi) con citologia e colposcopia. In questa occasione si effettuerà il test HPV solo se la donna proviene da un primo livello effettuato con il solo Pap test.  
Come principio generale, in presenza di una precedente valutazione colposcopica negativa, se al controllo successivo l'HPV test è positivo, si procede prima alla lettura del Pap test: se la citologia è positiva la donna va in colposcopia; se è negativa, la donna verrà inviata a un ulteriore controllo a 12 mesi con HPV test; se il test HPV sarà persistentemente positivo la donna verrà inviata in colposcopia essendo passati 24 mesi dalla precedente valutazione colposcopica; se a 24 mesi l'HPV test è negativo la donna viene inviata a screening.

#### Approfondimenti di secondo livello per CIN1

La CIN1 non è una lesione pre-cancerosa e come tale non deve essere trattata.

I soli casi in cui il trattamento può essere preso in considerazione anche in presenza di biopsia con esito di CIN1 sono quelli in cui vi sia un'alta probabilità che la conizzazione riveli una lesione CIN2+:

1. in caso di persistenza dell'alterazione dopo 24 mesi si terrà in considerazione l'opportunità di un trattamento;
2. in caso di citologia di alto grado (H-SIL) di invio o persistente dopo accertamento;
3. in caso di giunzione non visibile e/o lesione che sconfinava nel canale cervicale.

Nel caso si esegua il trattamento della CIN1, si effettuerà almeno un controllo citologico-HPV test dopo 12 mesi o eventualmente anche la colposcopia, se e quando il clinico che ha eseguito il trattamento lo ritiene necessario. In caso di negatività la donna tornerà a screening.

Nel caso di CIN1 non trattata, si seguirà il protocollo previsto per le donne con colposcopia negativa che tiene conto della citologia di invio.

#### Follow-up post trattamento di CIN2 e CIN3

Per l'ormai consolidata evidenza scientifica segnalata in letteratura e a seguito delle raccomandazioni GISCi e dell'ONS, la modalità prioritaria di follow-up dei CIN2 e 3 trattati è l'esecuzione dell'HPV test: un test negativo ha un alto valore predittivo negativo, cioè il rischio di recidiva è estremamente basso.

Pertanto a 6 mesi dal trattamento si effettuerà anche l'HPV test insieme al Pap test e alla valutazione colposcopica. In questa occasione il controllo colposcopico non ha lo scopo di test di prevenzione oncologica, ma di valutazione clinica degli esiti del trattamento.

Se a 6 mesi dal trattamento HPV test e Pap test sono negativi, è consigliabile un successivo controllo a 12 mesi con HPV test (18 mesi dal primo trattamento). Se anche questo secondo controllo risulta negativo la donna va rinviata al programma di screening.

Qualora invece a sei mesi l'HPV test fosse negativo e il Pap test ASC-US o L-SIL si invierà la donna a ripetizione di HPV test e Pap test a 12 mesi, se negativi la donna andrà a screening (18 mesi dal trattamento).

Nei rari casi in cui, al primo controllo semestrale, l'HPV test sia negativo ma il Pap test risulti ASC-H/HSIL, sarà compito del colposcopista effettuare gli accertamenti necessari.



REGIONE AUTÒNOMA DE SARDIGNA  
REGIONE AUTONOMA DELLA SARDEGNA

ASSESSORADU DE S'IGIENE E SANIDADE E DE S'ASSISTÈNTZIA SOTZIALE  
ASSESSORATO DELL'IGIENE E SANITA' E DELL'ASSISTENZA SOCIALE

Se a 6 mesi dal trattamento l'HPV test è positivo mentre il Pap test è negativo/ASC-US/LSIL e la colposcopia fornisce un esito negativo o CIN 1 alla biopsia, si programmerà un ulteriore controllo dopo 12 mesi con Pap test e HPV test.

Se a 18 mesi dal trattamento entrambi i test sono negativi, si invia a controllo con Pap test e HPV test dopo altri 12 mesi (30 mesi dal trattamento); se negativo vi è il rientro in screening.

Qualora a 6 mesi dal trattamento l'HPV test risulti positivo e il Pap test fosse ASC-H+, in assenza di lesione o esito CIN 1 alla biopsia, si effettuerà un ulteriore controllo dopo 6 mesi (12 mesi dal trattamento) e, se negativo, eseguirà altri controlli a 18 e 30 dal trattamento.

Se all'ultimo controllo le indagini sono negative la donna viene rinviata a screening (30 mesi dal trattamento).

È necessario inviare la paziente a valutazione colposcopica se a 18 o 30 mesi dal trattamento uno dei test risulta positivo.

Qualora in ciascuna fase del follow-up venga riscontrata una lesione CIN2+ la paziente verrà sottoposta a nuovo trattamento.

Si raccomanda di verificare periodicamente l'adesione delle donne ai controlli proposti e di prevedere un sistema di richiamo attivo al percorso di follow-up in particolare delle donne non aderenti.

#### **Donne 25 - 64 anni: anomalie delle cellule ghiandolari (AGC)**

Le donne con AGC endocervicale si inviano ad approfondimento diagnostico e sarà la valutazione clinica a definire gli esami più appropriati. Il test HPV è d'ausilio, nella maggior parte dei casi, nel discriminare l'AGC di tipo endocervicale da quello endometriale. Qualora la donna abbia solo il risultato del Pap test come test di primo livello, sarà dunque opportuno effettuare il test HPV in colposcopia.

Nel caso gli accertamenti diano esito negativo, si ricontrolla con cito-colposcopia entro 6 mesi; se questo controllo conferma la negatività, si esegue un ulteriore controllo citologico e HPV test sempre dopo 6 mesi. Con la conferma della negatività, la donna rientra nel percorso di screening (12 mesi dall'invio).

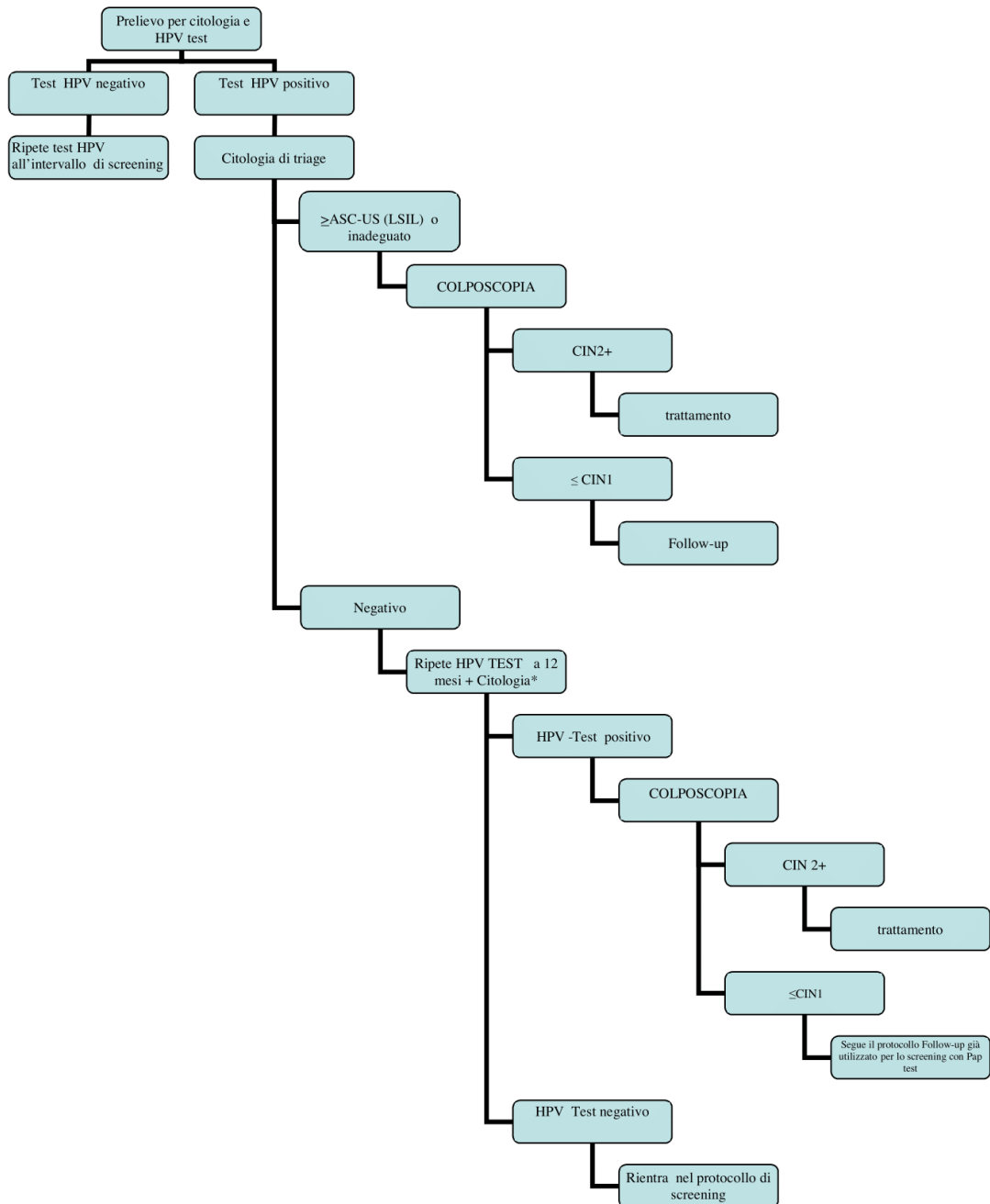
Per le pazienti con AGC endometriali si seguiranno i protocolli relativi all'iter diagnostico della patologia endometriale.

***(Vedasi tabella 4)***



**Tabella 4**

Protocollo screening cervicale con test HPV primario e citologia di triage.



### 3.2 Centri di prelievo



REGIONE AUTÒNOMA DE SARDIGNA  
REGIONE AUTONOMA DELLA SARDEGNA

ASSESSORADU DE S'IGIENE E SANIDADE E DE S'ASSISTÈNTZIA SOTZIALE  
ASSESSORATO DELL'IGIENE E SANITA' E DELL'ASSISTENZA SOCIALE

Lo screening basato sul test HPV coesiste con lo screening citologico in quanto entrambi i test possono essere, a seconda dell'età della donna, test primari o test di triage.

La modalità di prelievo prescelta è quella del prelievo unico sul contenitore con liquido preservante, in modo da permettere sia la ricerca dell'HPV sia la lettura della citologia in strato sottile.

L'attività di prelievo dovrà coinvolgere tutti i Consultori familiari della rete regionale e il Centro donna dell'ASSL di Cagliari, già operativi nei programmi di screening cervicale attivati, in modo da garantire la massima capillarità territoriale.

Il personale che effettua il prelievo dovrà essere adeguatamente formato sulle caratteristiche del nuovo programma di screening in modo tale da poter informare correttamente le donne e migliorare la compliance al Programma.

Gli ambulatori dove si effettuano i prelievi devono essere dotati di computer con accesso al software gestionale regionale dello screening, in modo da consentire al personale che effettua il prelievo di registrare la presenza della donna ed i relativi dati.

Il tempo medio per un prelievo, globalmente comprensivo di anamnesi e consenso informato e l'inserimento dei dati nel software gestionale screening può essere stimato mediamente in 15 minuti per donna; su questo dato si devono basare i carichi di lavoro.

### **3.3 Centralizzazione dell'attività di Laboratorio (HPV e citologia)**

Secondo le indicazioni del GISCI il numero di campioni gestito nell'arco di un anno da un laboratorio HPV non deve essere inferiore a 40.000 test e può arrivare fino a 100.000 o più.

Si stima che, a regime, nell'intera Regione Sardegna il numero di test HPV da effettuare nell'ambito del Programma di screening cervicale, sarà pari a circa 45.000 all'anno (50.000 comprendendo il follow up), e il numero di Pap test sarà pari a circa 12.000 (15.000/16.000, ricomprendendo sia lo screening primario, che quello di triage e follow up).

Pertanto, per motivi di qualità e di costo, sia l'esecuzione del test HPV sia la lettura del Pap test, nell'ambito dello screening organizzato del cervicocarcinoma, dovrà essere centralizzata in un laboratorio unico regionale, articolato in due sezioni: HPV e citologia: si evidenzia che la gestione all'interno della stessa struttura sia delle attività relative al test HPV che alla citologia di triage, permetterà una migliore gestione del percorso dei campioni.

Tale laboratorio unico è individuato nell'ambito della rete regionale delle anatomie patologiche, nell'Unità Operativa Complessa di anatomia patologica dell'Area Socio Sanitaria Locale di Cagliari, attualmente presso il P.O. SS. Trinità, che assumerà la responsabilità tecnico-operativa ed organizzativa di tutta l'attività.

Per quanto concerne la dotazione organica del laboratorio unico, tenuto conto del carico di lavoro a regime (50.000 test HPV/anno e 15.000/16.000 Pap test/anno) e dei dati derivanti dalla esperienza di altre Regioni, si stima il seguente fabbisogno:

- per la gestione routinaria dell'attività di screening HPV (accettazione, esecuzione del test HPV, refertazione), 2 Tecnici di laboratorio (TSLB) e 2 dirigenti sanitari completamente dedicati;
- per l'allestimento, la lettura e la refertazione delle citologie (screening primario, triage e follow up), 2 TSLB e 3 dirigenti sanitari completamente dedicati.

La centralizzazione delle attività comporta:

- la programmazione concordata e coordinata dell'invio dei campioni tra centri screening e laboratorio unico, al fine di generare flussi di attività regolari e gestibili, secondo una tempistica di risposta conforme agli standard GISCI;
- la creazione, a livello di ciascuna ASSL, di punti di raccolta dei campioni prelevati dai singoli centri di prelievo;
- la definizione di una procedura uniforme per il trasporto in sicurezza dei campioni prelevati (nel rispetto della normativa di riferimento e secondo le modalità di conservazione indicate dal produttore del mezzo di trasporto);
- la definizione di procedure di gestione dei campioni e della loro movimentazione tra laboratorio HPV e centro di lettura del Pap test, a seconda degli esiti (citologia di primo livello e di triage, HPV test di primo livello e di triage).

Il laboratorio unico regionale per lo screening del cervicocarcinoma dovrà rispettare i requisiti individuati negli allegati 1 e 2 al presente documento.

## **4. Piano di transizione**



REGIONE AUTÒNOMA DE SARDIGNA  
REGIONE AUTONOMA DELLA SARDEGNA

ASSESSORADU DE S'IGIENE E SANIDADE E DE S'ASSISTÈNTZIA SOTZIALE  
ASSESSORATO DELL'IGIENE E SANITA' E DELL'ASSISTENZA SOCIALE

E' prevista una fase di transizione della durata di 4 anni, con una progressiva implementazione dello screening basato sul test HPV, al fine di consentire di modulare l'impatto organizzativo legato alla complessità dei protocolli e al ridimensionamento/riconversione delle attività di lettura citologica. Il processo di riconversione deve tener conto della differenza di tempistica del nuovo programma rispetto al precedente: si passerà infatti dai 3 anni di intervallo previsti per lo screening con Pap test ai 5 anni di intervallo per quello con HPV test.

Nelle tabelle seguenti è riportata la stima delle donne da invitare con Pap test e con HPV test (Tabella 5), e la stima dei carichi di lavoro (Tabella 6), per singolo anno di transizione.

**Tabella 5 - STIMA INVITI HPV/PAP TEST - ROUND DI TRANSIZIONE E A REGIME**

			DONNE DA INVITARE PER ANNO						
			FASCE D'ETA'	TIPO TEST	ATTUALE	1° ANNO	2° ANNO	3° ANNO	4° ANNO
<b>SITUAZIONE ATTUALE</b>			25 -64	PAP TEST	157.529				
<b>1° ANNO</b>	<b>ROUND DI TRANSIZIONE</b> (donne che arrivano a scadenza precedente round o che non hanno mai fatto il test)	50/64	HPV		62.825				
	<b>ROUND DI TRANSIZIONE</b> (donne che faranno comunque il pap test perché il passaggio è graduale)	30/49	PAP TEST		80.127				
	<b>ROUND DI TRANSIZIONE</b> (donne che a regime faranno il pap test)	25/29	PAP TEST		14.578				
<b>2° ANNO</b>	<b>ROUND DI TRANSIZIONE</b> (donne che arrivano a scadenza precedente round o che non hanno mai fatto il test)	46/64	HPV			81.918			
	<b>ROUND DI TRANSIZIONE</b> (donne che faranno comunque il pap test perché il passaggio è graduale)	30/45	PAP TEST			60.306			
	<b>ROUND DI TRANSIZIONE</b> (donne che a regime faranno il pap test)	25/29	PAP TEST			14.338			
<b>3° ANNO</b>	<b>ROUND DI TRANSIZIONE</b> (donne che arrivano a scadenza precedente round o che non hanno mai fatto il test)	41/64	HPV					104.512	
	<b>ROUND DI TRANSIZIONE</b> (donne che faranno comunque il pap test perché il passaggio è graduale)	30/40	PAP TEST					36.904	
	<b>ROUND DI TRANSIZIONE</b> (donne che a regime faranno sempre il pap test)	25/29	PAP TEST					14.083	
<b>4° ANNO</b>	<b>ROUND A REGIME</b>	30/64	HPV						84.338
	<b>ROUND A REGIME</b>	25/29	PAP TEST						13.722
					<b>157.529</b>	<b>157.529</b>	<b>156.562</b>	<b>155.500</b>	<b>98.059</b>

Si prevede che il processo di riconversione sia avviato contestualmente in tutte le ASSL dell'ATS Sardegna e che la progressività riguardi le fasce di età da coinvolgere nello screening con HPV test, a partire da quella più avanzata (50-64 anni).

A regime il numero complessivo degli inviti si riduce sensibilmente, grazie all'intervallo quinquennale che caratterizza lo screening con HPV test (157.529 inviti/anno attuali vs 98.059 inviti/anno a regime).



REGIONE AUTÒNOMA DE SARDIGNA  
REGIONE AUTONOMA DELLA SARDEGNA

ASSESSORADU DE S'IGIENE E SANIDADE E DE S'ASSISTÈNTZIA SOTZIALE  
ASSESSORATO DELL'IGIENE E SANITA' E DELL'ASSISTENZA SOCIALE

**Tabella 6- STIMA CARICHI DI LAVORO – ROUND DI TRANSIZIONE E A REGIME**

	ATTUALE	TRANSIZIONE			A REGIME
		1° ANNO	2° ANNO	3° ANNO	4° ANNO
INVITI	157.529				
INVITI HPV TEST		62.825	81.918	104.512	84.338
INVITI PAP TEST		94.704	74.644	50.987	13.722
<b>TOTALE INVITI</b>	<b>157.529</b>	<b>157.529</b>	<b>156.562</b>	<b>155.500</b>	<b>98.059</b>
<b>HPV TEST</b>					
ADESIONE HPV TEST (50%)		31.412	40.959	52.256	42.169
HPV TEST A 1 ANNO dopo PAP TEST DI TRIAGE NEGATIVO (60%)			1.508	1.966	2.508
HPV TEST DI TRIAGE (5% asc-us)		2.365	1.865	1.270	340
<b>TOTALE FABBISOGNO HPV TEST</b>		<b>33.777</b>	<b>44.332</b>	<b>55.492</b>	<b>45.017</b>
<b>PAP TEST</b>					
ADESIONE PAP TEST (50%)	78.765	47.352	37.322	25.494	6.861
PAP TEST DI TRIAGE (8%)		2.513	3.277	4.180	3.374
PAP TEST RIPETUTO AD 1 ANNO DA PAP TEST DI TRIAGE NEGATIVO*			900	1.176	1.500
<b>TOTALE FABBISOGNO PAP TEST</b>		<b>49.865</b>	<b>41.499</b>	<b>30.850</b>	<b>11.735</b>
<b>TOTALE ESAMI (CARICO DI LAVORO)</b>		<b>83.642</b>	<b>85.831</b>	<b>86.342</b>	<b>56.752</b>

\* Il 60% dei controlli ad un anno risultano HPV positivi e vanno inviati in citologia

La tabella 6 evidenzia una diminuzione importante del numero di citologie (78.765 Pap test/anno attuali vs 11.735 Pap test/anno a regime). Da ciò discendono due ordini di considerazioni:

- la necessità di realizzare la centralizzazione della lettura sia della citologia di screening, sia della citologia di triage, al fine di garantire gli standard di qualità del Programma;
- l'esigenza di un adeguato training dei cito-lettori sia in relazione alla riduzione dei volumi sia come conseguenza del cambiamento del paradigma.

**Tabella 7 - STIMA COSTI (HPV TEST – MEZZO DI TRASPORTO)**

	TRANSIZIONE			A REGIME		TOTALE FABBISOGNO QUINQUENNIO	TOTALE SPESA STIMATA QUINQUENNIO
	1° ANNO	2° ANNO	3° ANNO	4° ANNO	5° ANNO		
<b>FABBISOGNO HPV TEST</b>	33.777	44.332	55.492	45.017	45.017	223.635	
SPESA STIMATA (Costo unitario HPV TEST € 7,5)	€ 253.328	€ 332.490	€ 416.190	€ 337.628	€ 337.628		€ 1.677.263
<b>MEZZO DI TRASPORTO</b>							
<b>FABBISOGNO MEZZO DI TRASPORTO</b>	83.642	85.831	86.342	56.752	56.752	369.319	
SPESA STIMATA (Costo unitario mezzo di trasporto € 2,30)	€ 192.378	€ 197.411	€ 198.587	€ 130.529	€ 130.529		€ 849.433
<b>Totale spesa stimata minima (HPV+ mezzo di trasporto)</b>	<b>€ 445.705</b>	<b>€ 529.901</b>	<b>€ 614.777</b>	<b>€ 468.156</b>	<b>€ 468.156</b>		<b>€ 2.526.696</b>



REGIONE AUTÒNOMA DE SARDIGNA  
REGIONE AUTONOMA DELLA SARDEGNA

ASSESSORADU DE S'IGIENE E SANIDADE E DE S'ASSISTÈNTZIA SOTZIALE  
ASSESSORATO DELL'IGIENE E SANITA' E DELL'ASSISTENZA SOCIALE

La stima dei costi per l'acquisizione sia dell'HPV test sia del mezzo di trasporto fa riferimento alle delibere e ai bandi già espletati dalle seguenti regioni/province autonome: Basilicata, Emilia Romagna, Liguria, Piemonte, Toscana, Trento, Umbria e Veneto.

Dall'analisi svolta è risultato che il costo unitario del test HPV, IVA inclusa, si è attestato tra circa 6 e 10 euro, rispettivamente euro 5,49 in Emilia Romagna e euro 10,22 in Basilicata; mentre, per quanto riguarda il mezzo liquido di trasporto, il costo unitario, IVA inclusa, si è attestato tra 1,78 e 2,68 euro, rispettivamente in Umbria e in Veneto (*dati tratti dal documento "Indicazioni dai risultati del progetto MIDDIR"*).

Tenendo conto di questi valori (minimo e massimo), si può ipotizzare un costo unitario stimato di euro 7,5 per l'HPV test e di euro 2,3 per il mezzo di trasporto. Pertanto la spesa complessiva stimata per un quinquennio, che tiene conto dei volumi previsti nel periodo di transizione, è pari a euro 1.677.263 per l'acquisizione dell'HPV test e euro 849.433 per il mezzo di trasporto, per un totale di euro 2.526.696 (Tabella 7). **(Gare d'appalto già finanziate con la determinazione di impegno n. 1409 del 22/11/2016 e di pagamento n. 1556 del 2/12/2016, e con la determinazione di impegno n. 1096 del 23/10/2017, per un importo complessivo di € 2.530.000,00)**

## 5. Prerequisiti per l'avvio della riconversione

### 5.1 Adeguamento sistema informativo screening

Un pre-requisito fondamentale per l'avvio del programma di screening con l'HPV test è l'aggiornamento del sistema informativo: infatti il test HPV coesiste con il Pap test sia nella fase transitoria che a regime ed entrambi i test possono essere, a seconda dell'età della donna, test primari o test di triage. L'applicativo gestionale del programma di screening deve essere quindi aggiornato con nuove funzionalità per garantire la gestione dei due differenti protocolli operativi e percorsi previsti in base alla fascia di età delle donne, sia nella fase transitoria che a regime, e il monitoraggio dell'attività svolta, anche per soddisfare il debito informativo verso la Regione ed il Ministero della Salute (**attività già finanziata con la determinazione di impegno n. 1279 del 28/10/2016 e di pagamento n. 1442 del 24/11/2016 - € 200.000,00**)

### 5.2 Formazione degli operatori

L'introduzione di una strategia innovativa richiede un'adeguata attività di formazione rivolta a tutti gli operatori coinvolti nel percorso di screening cervicale.

Saranno pertanto organizzati corsi di formazione a livello regionale, organizzati con il supporto di una o più ASL dell'ATS Sardegna nel ruolo di capofila regionale, per:

- operatori dei Centri screening,
- operatori dei Centri di prelievo,
- operatori del laboratorio unico regionale per lo screening del cervico carcinoma (HPV e citologia),
- operatori del secondo livello (ginecologi).

I contenuti dei Corsi, anche di tipo teorico – pratico, saranno diretti ad acquisire e/o perfezionare le competenze nei seguenti ambiti:

- comunicazione e counselling, nell'approccio per la partecipazione consapevole delle donne inserite nel nuovo percorso e per ridurre, in caso di esito positivo delle donne al test HPV, l'impatto emotivo e i possibili rischi (modalità inappropriate di gestione e perdita al follow up);
- strettamente professionali, per tecnici di laboratorio, biologi, citologi, ostetriche e ginecologi.

**(Corsi già finanziati con le determinazioni di impegno n. 1485 del 18/12/2014 e di pagamento n.1014 del 1/10/2015 € 30.000,00 e determinazione di impegno n. 1096 del 23/10/2017 - € 20.000).**





REGIONE AUTÒNOMA DE SARDIGNA  
REGIONE AUTONOMA DELLA SARDEGNA

ASSESSORADU DE S'IGIENE E SANIDADE E DE S'ASSISTÈNTZIA SOTZIALE  
ASSESSORATO DELL'IGIENE E SANITA' E DELL'ASSISTENZA SOCIALE

Saranno inoltre programmati a livello di ciascuna ASSL dell'ATS Sardegna incontri informativi/formativi rivolti ai Medici di Medicina Generale e ai ginecologi, anche privati (**attività già finanziata con la determinazione di impegno n. 1279 del 28/10/2016 e di pagamento n. 1442 del 24/11/2016 - € 80.000,00**).

### 5.3 Informazione e comunicazione

Al fine di adeguare la modulistica informativa al nuovo percorso dovranno essere predisposti modelli regionali per i materiali informativi (brochure, lettera di invito, lettere con esito del test HPV, ecc) ai quali dovranno uniformarsi i programmi delle diverse ASSL dell'ATS Sardegna.

In particolare, per lo screening con HPV primario la lettera di risposta deve essere semplice e facilmente comprensibile per le donne, ma al contempo deve essere esauriente per i ginecologi e gli altri operatori degli screening, e non dare adito a problematiche interpretative.

La lettera di risposta deve riportare:

- l'esito del test in modo semplice, con un linguaggio immediato positivo/negativo/inadeguato/non valutabile" o con frasi del tipo "è stata/non è stata evidenziata la presenza di HPV ad alto rischio";
- l'esito dell'eventuale citologia di triage (stesse modalità di refertazione del Pap test primario);
- il laboratorio in cui è stato effettuato il test HPV e dove è stato letto il Pap test di triage (con relativo nome del professionista che ha refertato gli esami ed eventualmente anche del responsabile del laboratorio);
- il metodo 'validato per lo screening' utilizzato per la ricerca di HPV; l'elenco dei tipi HPV che il metodo può rilevare.
- Inoltre, la risposta del test di screening con HPV primario, così come è per il Pap test primario, deve comprendere:
- in caso di test HPV negativo, l'indicazione del successivo round di screening previsto dal programma;
- in caso di test HPV positivo, l'indicazione del percorso successivo (invio in colposcopia o richiamo ad un anno).

Saranno realizzate iniziative di comunicazione a livello regionale rivolte alla popolazione femminile per favorirne l'informazione e l'adesione al nuovo percorso di screening, organizzate con il supporto di una ASSL dell'ATS Sardegna nel ruolo di capofila regionale (**attività già con la determinazione di impegno n. 1279 del 28/10/2016 e di pagamento n. 1442 del 24/11/2016 - nell'ambito del Piano di comunicazione regionale sullo screening - € 200.000,00**).

## 6. Secondo livello di screening

La colposcopia è un'indagine diagnostica per le neoplasie intraepiteliali e invasive della cervice uterina e rappresenta l'esame di secondo livello nello screening per cervico-carcinoma, da eseguire dopo un test di primo livello anormale.

### 6.1 Criteri per l'individuazione dei centri

#### Organizzazione del Servizio

Ogni centro che eroga prestazioni di colposcopia in screening deve adottare protocolli diagnostico-terapeutici basati su evidenze scientifiche.

Il numero dei medici addetti al Servizio deve essere congruo alle esigenze di ciascun Programma e rispondere ad uno standard minimo di colposcopie eseguite: gestire 50/100 nuovi casi/anno di Pap test anomalo.

Il tempo medio per un esame colposcopico di II livello, globalmente comprensivo di anamnesi, consenso informato e delle opportune procedure biottiche, può essere stimato intorno ai 15-20 minuti per donna; su questo dato si devono basare i carichi di lavoro.



REGIONE AUTÒNOMA DE SARDIGNA  
REGIONE AUTONOMA DELLA SARDEGNA

ASSESSORADU DE S'IGIENE E SANIDADE E DE S'ASSISTÈNTZIA SOTZIALE  
ASSESSORATO DELL'IGIENE E SANITA' E DELL'ASSISTENZA SOCIALE

### Accuratezza diagnostica della colposcopia

L'esame colposcopico ha il compito di individuare la lesione, definirne i limiti topografici, esprimere un grading ed indicare la sede per la biopsia mirata. Il colposcopista competente deve essere in grado di differenziare lesioni colposcopiche che sottintendono un'istologia di alto grado (CIN2+) da quelle di basso grado (CIN1 – HPV), per evitare di non riconoscere la malattia avanzata e per ridurre il sovra-trattamento di lesioni di basso grado; inoltre, deve attivare tutti gli accertamenti necessari per giungere alla diagnosi definitiva e deve operare la sintesi clinica, trasmettendola alla paziente: deve quindi saper comunicare con correttezza ed efficacia.

Il colposcopista per mantenere un adeguato training e livello di expertise deve essere inserito in un adeguato sistema di formazione e realizzare un confronto costante con altri professionisti (ginecologi, citologi, patologi, epidemiologi etc).

### Rapporti con altre Unità Operative

Ogni Centro deve attivare un collegamento clinico oltre che informatico con i servizi di citologia ed istologia per supportare il lavoro multidisciplinare.

Deve inoltre essere attivato un rapporto di collaborazione con le unità operative di ginecologia, per l'eventuale trattamento, e un rapporto diretto con il coordinamento screening per il necessario raccordo operativo del Programma.

## 6.2 Carichi di lavoro del secondo livello

Il numero di test HPV previsti a regime per l'intera Regione è di circa 45.000 all'anno, che daranno origine a circa 3.400 Pap test di triage su strato sottile.

Il protocollo dello screening con HPV primario, che prevede la lettura del Pap test per le sole donne HPV positive (test di triage), determina un numero di colposcopie indotte, a regime, similare al numero di colposcopie indotte da un programma basato esclusivamente sul Pap test triennale.

Al contempo l'introduzione del test HPV nel protocollo di follow-up dello screening tradizionale consentirà una forte diminuzione del numero di colposcopie.

Nella Tabella 8 è riportata una stima dei carichi di lavoro, a livello regionale dei Centri di colposcopia.

**Tabella 8 - STIMA CARICHI DI LAVORO (fase di transizione e a regime)**

	TRANSIZIONE			A REGIME
	1° ANNO	2° ANNO	3° ANNO	4° ANNO
Colposcopie su Pap test di Triage (40%)	1.005	1.311	1.672	1.349
Colposcopie su Pap test di Triage negativi (HPV positivi all'anno) (60%)		829	1.081	1.380
Stima di Colposcopie su Pap test screening	1.421	1.120	765	206
<b>TOTALE</b>	<b>2.426</b>	<b>3.260</b>	<b>3.518</b>	<b>2.935</b>

## 7. Terzo livello di screening

I Centri di terzo livello sono deputati al trattamento terapeutico delle lesioni di alto grado e devono possedere le caratteristiche strutturali, di professionalità e volumi di casi adeguati.

E' di fondamentale importanza, ai fini della valutazione dei Programmi di screening, che i Centri di terzo livello restituiscano le informazioni di esito degli interventi ai Centri di secondo livello o direttamente ai Centri screening.



REGIONE AUTÒNOMA DE SARDIGNA  
REGIONE AUTONOMA DELLA SARDEGNA

ASSESSORADU DE S'IGIENE E SANIDADE E DE S'ASSISTÈNTZIA SOTZIALE  
ASSESSORATO DELL'IGIENE E SANITA' E DELL'ASSISTENZA SOCIALE

Il trattamento della CIN può essere escissionale o distruttivo e deve essere eseguito sempre sotto guida colposcopica. L'intervento distruttivo può essere eseguito solo se la Giunzione Squamo-Colonnare (GSC) è completamente visibile e la lesione circoscritta.

I dati evidenziano i vantaggi del trattamento escissionale ambulatoriale, di tipo conservativo, anche nei casi dove non è considerato strettamente raccomandato, cioè con la GSC ben visibile e lesioni circoscritte. I vantaggi consistono essenzialmente nella possibilità di una diagnosi istologica sul pezzo asportato e una diminuzione di rischio di recidiva di lesioni localizzate profondamente a livello ghiandolare.

Il trattamento distruttivo, pur essendo sconsigliato, prevede eventualmente, in caso di adozione di tale metodica per giustificati motivi, l'impiego della diatermocoagulazione, preferibilmente in radiofrequenza, e del laser CO<sub>2</sub>.

La terapia escissionale consiste nell'asportazione di uno o più frammenti della cervice uterina e comprende anche il termine storico di "conizzazione". Le tecniche che si possono impiegare per il trattamento escissionale sono: elettrochirurgia a radiofrequenza con ansa diatermica o ago o spatola, laser CO<sub>2</sub>, bisturi a lama fredda. Si sottolinea che la metodica con bisturi a lama fredda comporta maggior rischio per la donna nelle eventuali future gravidanze ed è pertanto da utilizzare solo in casi con particolari motivazioni.

Il centro che eseguirà il trattamento impiegherà la metodica per la quale ha più esperienza, anche se dai dati di letteratura e nel rapporto costo/benefici sembra avere maggiori vantaggi l'impiego dell'ansa diatermica.

Il trattamento ambulatoriale, in anestesia locale, deve essere privilegiato tutte le volte che è possibile. Occorre sottolineare che la chirurgia ambulatoriale deve essere eseguita in strutture che rispondono ai criteri previsti dalle direttive sull'autorizzazione e sull'accreditamento a livello regionale e nazionale.

In ogni caso il trattamento della CIN deve essere il più possibile conservativo, deve preservare la fertilità e la sessualità della paziente e deve consentire un adeguato follow-up.

In prima istanza, in tutti i casi di CIN, l'isterectomia non è un trattamento accettabile.

## 8. Monitoraggio e valutazione

Il monitoraggio e la valutazione dei Programmi di screening oncologico necessitano di idonei indicatori:

- gli indicatori di monitoraggio permettono di misurare e valutare gli eventuali scostamenti rispetto agli obiettivi e di poter correggere, nel tempo, le azioni programmate;
- gli indicatori di valutazione consentono di verificare il potenziale impatto a lungo termine sull'incidenza dei tumori oggetto di screening e sulla mortalità specifica dovuta a questi tumori.

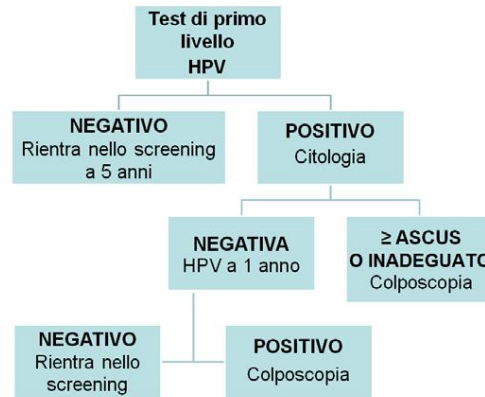
Gli indicatori di monitoraggio dello screening del carcinoma della cervice uterina con l'introduzione del test HPV primario necessitano di una ridefinizione, alla luce delle considerazioni di seguito riportate.

- 1) Occorre tener presente che lo screening si basa su due test primari:
  - il Pap test, nelle donne della classe d'età 25-29 anni;
  - l'HPV test nelle donne della per la classe d'età 30-64 anni,pertanto, gli indicatori di estensione e di adesione e gli ulteriori indicatori di performance, saranno il risultato della sommatoria dei dati generati dai due differenti protocolli; naturalmente, alcuni indicatori saranno specifici solo dello screening basato sul Pap test (pochi), esempio "percentuale di Pap test primari inadeguati", mentre altri solo dello screening basato sul test HPV (in numero maggiore), esempio "tasso di invio ad un anno".
- 2) Il protocollo dello screening con test HPV (sotto riportato) introduce un'innovazione importante, vale a dire la durata "dell'evento screening".



REGIONE AUTÒNOMA DE SARDIGNA  
REGIONE AUTONOMA DELLA SARDEGNA

ASSESSORADU DE S'IGIENE E SANIDADE E DE S'ASSISTÈNTZIA SOTZIALE  
ASSESSORATO DELL'IGIENE E SANITA' E DELL'ASSISTENZA SOCIALE



Protocollo con test HPV

Infatti, mentre nello screening con il Pap test primario l'evento screening è calcolato sempre al tempo zero ( $T_0$ ), nello screening con l'HPV test l'evento screening inizia al tempo  $T_0$  e può continuare, qualora l'HPV test sia positivo e il pap test di triage negativo (HPV+ Pap-), fino ad un anno ( $T_1$ ). In questo caso si avrà infatti la ripetizione ad un anno del test HPV che concluderà l'evento screening.

Questo comporta, oltre al calcolo degli indicatori al tempo  $T_0$  (esempio "Percentuale di positivi al test HPV"), il calcolo di quelli al tempo  $T_1$  (esempio "Tasso di adesione alla ripetizione ad 1 anno"), e la possibilità di calcolare anche indicatori cosiddetti cumulativi ( $T_c$ ), per esempio "Tasso complessivo di richiamo alla colposcopia", che cumula le donne inviate a colposcopia al tempo  $T_0$  (determinato dalla positività sia del test HPV, sia del Pap test di triage (HPV+ Pap test+)), e quelle inviate a ripetizione ad un anno che risultino positive al test HPV.

Sia gli indicatori al tempo  $T_1$ , sia gli indicatori cumulativi ( $T_c$ ), vanno calcolati solo dopo che l'evento screening è terminato. Da ciò consegue che le rilevazioni dell'attività di screening riferite ad un determinato anno (esempio 2018) dovranno fare riferimento alle donne screenate al tempo  $T_0$ , nell'anno 2016 (estensione degli inviti, adesione agli inviti, proporzione di test HPV positivi, proporzione di Pap test di triage positivi, tasso di invio ad un anno, tasso di richiamo immediato a colposcopia, tasso di identificazione immediata di lesioni CIN2+), e a quelle screenate al tempo  $T_1$ , nel 2017, per le donne che hanno ripetuto il test HPV ad 1 anno (tutti gli indicatori al tempo, più quelli cumulativi).

- 3) Un fattore importante, che incide sul valore degli indicatori e sul carico di lavoro delle strutture coinvolte, è l'effetto "round di prevalenza", inteso come primo episodio di screening con test HPV, che sussiste indipendentemente dal numero di eventi precedenti con Pap test.

Infatti, nel primo round con test HPV, detto appunto di prevalenza, si registreranno positività decisamente superiori rispetto ai round successivi: tra gli indicatori maggiormente interessati dall'effetto "round di prevalenza" il più importante è la "detection rate", che presenterà tassi di lesioni CIN2+ fino a 10 volte superiore rispetto agli esami successivi. Questo comporta, dal punto di vista pratico, che nel primo round con test HPV, si avrà un carico di lavoro superiore, incidente soprattutto sul secondo livello di screening. Conseguentemente i VPP (Valori Predittivi Positivi) per le lesioni CIN2+, per l'effetto "round di prevalenza", presenteranno valori superiori al primo esame rispetto agli esami successivi.



REGIONE AUTÒNOMA DE SARDIGNA  
REGIONE AUTONOMA DELLA SARDEGNA

ASSESSORADU DE S'IGIENE E SANIDADE E DE S'ASSISTÈNTZIA SOTZIALE  
ASSESSORATO DELL'IGIENE E SANITA' E DELL'ASSISTENZA SOCIALE

### 8.1 Set di indicatori utili al monitoraggio del Programma *(soprattutto nella fase di avvio)*.

Poiché il passaggio dal Pap test all'HPV test primario comporta una ri-organizzazione di tutto il percorso screening con un cambio anche di paradigma per alcune attività, per esempio quella del cito-lettore, dovrà essere prestata particolare attenzione, soprattutto nei primi anni di operatività, al seguente set di indicatori, cosiddetti “**sentinella**”.

	Indicatore	Formula	Dati necessari	Note
1)	Proporzione di test HPV positivi	$\text{HPV positivi} / \text{HPV totali} * 100$	HPV positivi HPV totali	Calcolare per: - classe quinquennale d'età - primo esame vs successivi

Poiché la proporzione di test HPV positivi dipende dalla prevalenza del virus nella popolazione, è importante, soprattutto nei primi anni di attività, verificare su quali valori di prevalenza del Papilloma virus si attesta la popolazione sarda.

E' importante, altresì, studiare la proporzione di test positivi per classi di età perché la sua variabilità è età dipendente: più è alta l'età della donna minore è il rischio di essere positiva.

Particolare importanza assumere la prevalenza nella classe d'età 30-34 anni che, qualora fosse particolarmente elevata, potrebbe far riconsiderare la sua inclusione nello screening con Pap test primario.



REGIONE AUTÒNOMA DE SARDIGNA  
REGIONE AUTONOMA DELLA SARDEGNA

ASSESSORADU DE S'IGIENE E SANIDADE E DE S'ASSISTÈNTZIA SOTZIALE  
ASSESSORATO DELL'IGIENE E SANITA' E DELL'ASSISTENZA SOCIALE

	Indicatore	Formula	Dati necessari	Note
2)	Proporzione di Pap test di triage positivi	$\text{Pap test di triage positivi} / \text{Pap test di triage totali} * 100$	Pap test di triage positivi Pap test di triage totali	Sono letti i Pap test delle donne con test HPV+ Pap test positivo: ASC-US+ Calcolare per: - classe quinquennale d'età - primo esame vs successivi

Il Pap test permette di riportare su valori accettabili la specificità bassa del test HPV che, essendo più sensibile del primo, diventa test primario.

Il Pap test di triage, quindi, deve identificare le donne che abbiano lesioni citologiche tra quelle risultate positive ad un test molto sensibile, quale l'HPV test.

I dati dei trials e degli studi pilota, nonché quelli delle regioni dove lo screening con test HPV è già attivo, riportano, per il Pap test di triage, positività tra il 20 e 50%, quindi un'ampia variabilità, dipendente, in gran parte, dalla sensibilità e specificità del laboratorio di citologia.

E' perciò particolarmente importante che, soprattutto nei primi anni di attività, questo indicatore risulti costantemente monitorato al fine di valutare il rischio di sovra-diagnosi, data la provenienza delle donne da coorti con maggior rischio di positività. E' necessario che il range di variazione della positività del test si stabilizzi nel tempo su valori medi, espressione di alta qualità del laboratorio (indicativamente secondo il GISCi intorno al 25-35%).

**Solo una centralizzazione delle letture con un numero di Pap test di triage sufficientemente elevato può portare a questi risultati.** Inoltre, l'arrivo di coorti di donne vaccinate per l'HPV, che determina una minore insorgenza di lesioni di alto grado, è una spinta ulteriore alla centralizzazione delle letture.

	Indicatore	Formula	Dati necessari	Note
3)	VPP, alla colposcopia, di HPV+ Pap+ per CIN2+	$\text{Donne sottoposte a colposcopia con diagnosi CIN2+} / \text{donne sottoposte a colposcopia} * 100$	Donne sottoposte a colposcopia con diagnosi CIN2+ Donne sottoposte a colposcopia	Calcolare per: - classe quinquennale d'età - primo esame vs successivi - categorie diagnostiche dei Pap test di triage: ASC-US, LSIL, ASC-H, HSIL+

Non esistono standard di riferimento per questo indicatore. Negli studi pilota è presente un'ampia variabilità, al pari della positività del Pap test, che indica, verosimilmente, un difficile adeguamento della citologia alla nuova strategia. Rimane tuttavia tra i migliori indicatori per la verifica di qualità della citologia. Il VPP va rilevato per tutte le categorie diagnostiche. Particolare importanza assume il VPP per la categoria ASC-US (categoria diagnostica per lesione di basso grado), altamente dipendente dalla soggettività del lettore. Poiché l'ASC-US è espressione della sensibilità della citologia, non richiesta in quella di triage perché il compito è già svolto dal test HPV, ma non della sua specificità, questa categoria diagnostica dovrebbe tendere a scomparire.

Pertanto, monitorare questa categoria diagnostica è utile al fine di definire nel tempo la qualità della citologia.



REGIONE AUTÒNOMA DE SARDIGNA  
REGIONE AUTONOMA DELLA SARDEGNA

ASSESSORADU DE S'IGIENE E SANIDADE E DE S'ASSISTÈNTZIA SOTZIALE  
ASSESSORATO DELL'IGIENE E SANITA' E DELL'ASSISTENZA SOCIALE

	Indicatore	Formula	Dati necessari	Note
4)	Adesione alla ripetizione a un anno	Donne HPV+Pap-aderenti all'invito a ripetere a un anno / Donne HPV+Pap- invitate a ripetere a un anno *100	Donne HPV+Pap- invitate a ripetere a un anno Donne HPV+Pap-aderenti al richiamo a un anno	Calcolare per: - classe quinquennale d'età - primo esame vs successivi

Poiché nelle donne HPV+ Pap-, l'evento screening termina dopo un anno, al momento della ripetizione del test HPV, questo indicatore è l'espressione della compliance al protocollo screening delle donne che aderiscono all'invito.

La compliance delle donne al protocollo è a sua volta espressione della capacità dell'organizzazione e comunicazione delle strutture coinvolte nel far accettare alle donne che l'evento screening abbia la durata di un anno, prima di avere un risultato definitivo. E' da considerare altresì che, oltre ai fattori organizzativi e di comunicazione, agiscono sull'adesione anche fattori culturali di accettazione del test HPV: il rischio, pertanto, di avere donne non aderenti alla ripetizione ad un anno è molto alto se non si riesce a comunicarne in maniera adeguata l'utilità della ripetizione, con il risultato di portare ad una diminuzione dell'efficacia complessiva dello screening.

Secondo il GISCi, un tasso di adesione alla ripetizione ad un anno accettabile, deve essere superiore all'80%, desiderabile deve essere superiore al 90%.

Un monitoraggio continuo di questo indicatore è utile per capire eventuali criticità nell'organizzazione ma soprattutto nella comunicazione screening e ad apportare eventuali correzioni qualora possibili.





REGIONE AUTÒNOMA DE SARDIGNA  
REGIONE AUTONOMA DELLA SARDEGNA

ASSESSORADU DE S'IGIENE E SANIDADE E DE S'ASSISTÈNTZIA SOTZIALE  
ASSESSORATO DELL'IGIENE E SANITA' E DELL'ASSISTENZA SOCIALE

	Indicatore	Formula	Dati necessari	Note
5)	Tempo fra esecuzione del prelievo e refertazione del test HPV	Donne con test HPV refertato entro 21 giorni di calendario dalla data di prelievo / Donne con test HPV eseguito al tempo zero o alla ripetizione *100	Data di esecuzione del prelievo Data di refertazione del test HPV Donne con test HPV eseguito al tempo zero Donne con test HPV eseguito alla ripetizione	Calcolare complessivamente per le donne con test HPV effettuato al tempo zero o alla ripetizione
6)	Tempo fra esecuzione del prelievo e invio della lettera con esito HPV+Pap-	Donne con invio della lettera con esito HPV+Pap- entro 30 giorni di calendario dalla data di prelievo / donne con esito HPV+Pap-	Data di esecuzione del prelievo Data di invio della lettera con esito HPV+Pap- Donne con esito HPV+Pap-	Calcolare per il tempo zero
7)	Tempo fra esecuzione del prelievo ed esecuzione della colposcopia	Donne che effettuano la colposcopia entro 45/60 giorni dalla data del prelievo / donne che effettuano la colposcopia *100	Data di esecuzione del prelievo Data di esecuzione della colposcopia	Calcolare complessivamente (tempo zero + ripetizione a un anno)

Da sempre gli indicatori relativi ai tempi d'attesa sono espressione della buona organizzazione e funzionalità del percorso screening. Soprattutto in fase di avvio e con la durata dell'evento screening che può prolungarsi fino ad un anno, questi indicatori relativi ai tempi di attesa possono essere di buon ausilio nel monitorare l'organizzazione complessiva del nuovo percorso screening.

Per una trattazione più esaustiva e completa si rimanda al documento GISCI **"Indicatori per il monitoraggio dei programmi di screening con test HPV primario"** (<http://www.gisci.it/>).





REGIONE AUTÒNOMA DE SARDIGNA  
REGIONE AUTONOMA DELLA SARDEGNA

ASSESSORADU DE S'IGIENE E SANIDADE E DE S'ASSISTÈNTZIA SOTZIALE  
ASSESSORATO DELL'IGIENE E SANITA' E DELL'ASSISTENZA SOCIALE

## Allegato 1

**Procedure del laboratorio unico regionale per lo screening con HPV DNA TEST,**  
tratto da:

*“Raccomandazioni sul test HR-HPV come test di screening primario” - 2<sup>a</sup> Edizione - Versione elaborata dal Gruppo di lavoro GISCI 1° livello “HPV test: formazione e valutazione degli indicatori di qualità” – giugno 2017*

L'esecuzione del test HPV e del Pap test dovrà essere centralizzata in un laboratorio unico regionale. La sezione del laboratorio unico regionale di biologia molecolare per l'esecuzione del test HPV deve rispondere alle caratteristiche e criteri operativi di seguito riportati.

### GESTIONE DEI CAMPIONI

#### a) Il prelievo nello screening con HPV test primario

Le modalità di prelievo e di identificazione dei campioni rappresentano un aspetto importante e vincolante per la gestione delle fasi pre-analitiche ed analitiche in laboratorio.

Il programma con HPV test primario prevede l'esecuzione del Pap test di triage nei casi HPV positivi; pertanto, le modalità di prelievo devono essere compatibili con questo processo:

il prelievo sarà unico, cioè deve essere adeguato sia per la ricerca dell'HPV sia per la lettura della citologia di triage, utilizzando il contenitore (vial) con liquido preservante come quelli già in uso per la citologia in fase liquida in tutto il territorio della Sardegna.

E' quindi fondamentale che il laboratorio unico regionale sia coinvolto nella valutazione preliminare dei sistemi di prelievo (stesura dei Capitolati di gara).

#### b) Identificazione dei campioni e tracciabilità

Il campione deve essere identificato con un codice a barre associato in modo univoco all'anagrafica, alla provenienza e all'episodio di screening, assegnato al momento dell'invito. L'etichetta con il codice deve riportare anche nome, cognome e data di nascita.

Al fine di garantire la tracciabilità del campione, devono essere utilizzati strumenti informatici in grado di assicurare l'esatto abbinamento tra il campione e l'anagrafica dell'utente in tutte le fasi del percorso.

L'etichetta con il codice a barre deve essere stampata direttamente in ambulatorio dall'operatore che effettua il prelievo al momento dell'accettazione per una corretta identificazione del campione.

La qualità della stampa delle etichette deve essere costante e garantita nel tempo da ciascun centro prelievo, in quanto sia la strumentazione per il test HPV che quella per la preparazione del vetrino dalla fase liquida hanno criteri molto stringenti di qualità del codice a barre al fine di effettuare la lettura in modo automatico ed evitare errori.

Il gestionale di screening deve trasmettere al gestionale (LIS) del laboratorio centralizzato i dati anagrafici della donna, la data di prelievo e, dove previsto, le notizie cliniche.

I campioni dovranno essere conferiti dai centri di prelievo ad un unico centro di raccolta per ciascun programma di screening di ASSL, per essere successivamente inviati al laboratorio unico regionale per l'esecuzione del test HPV, con una frequenza adeguata e concordata, al fine di generare flussi di attività regolari e gestibili, secondo una tempistica di risposta conforme agli standard GISCI.

Dovranno essere rispettate le disposizioni di legge per la conservazione e invio dei campioni biologici. Ogni centro prelievo dovrà quindi essere dotato di sistemi di confezionamento e trasporto dei campioni, uniformi a livello regionale, rispettando i requisiti indicati nel manuale di regolamentazione per il trasporto su strada per campioni biologici.

Questo tipo di organizzazione ha lo scopo di razionalizzare al massimo l'arrivo dei campioni, l'esecuzione dei test HPV e la successiva selezione e lettura delle citologie di triage, in modo da permettere un rapido completamento degli esami previsti.

Con queste modalità sarà garantito un intervallo test/referto inferiore ai 30 giorni, considerato come termine ottimale per la gestione di un test di screening.

In questo contesto è importantissimo un arrivo il più possibile costante dei prelievi, evitando picchi occasionali di arrivi o drastiche riduzioni conseguenti a una gestione non uniforme degli inviti allo



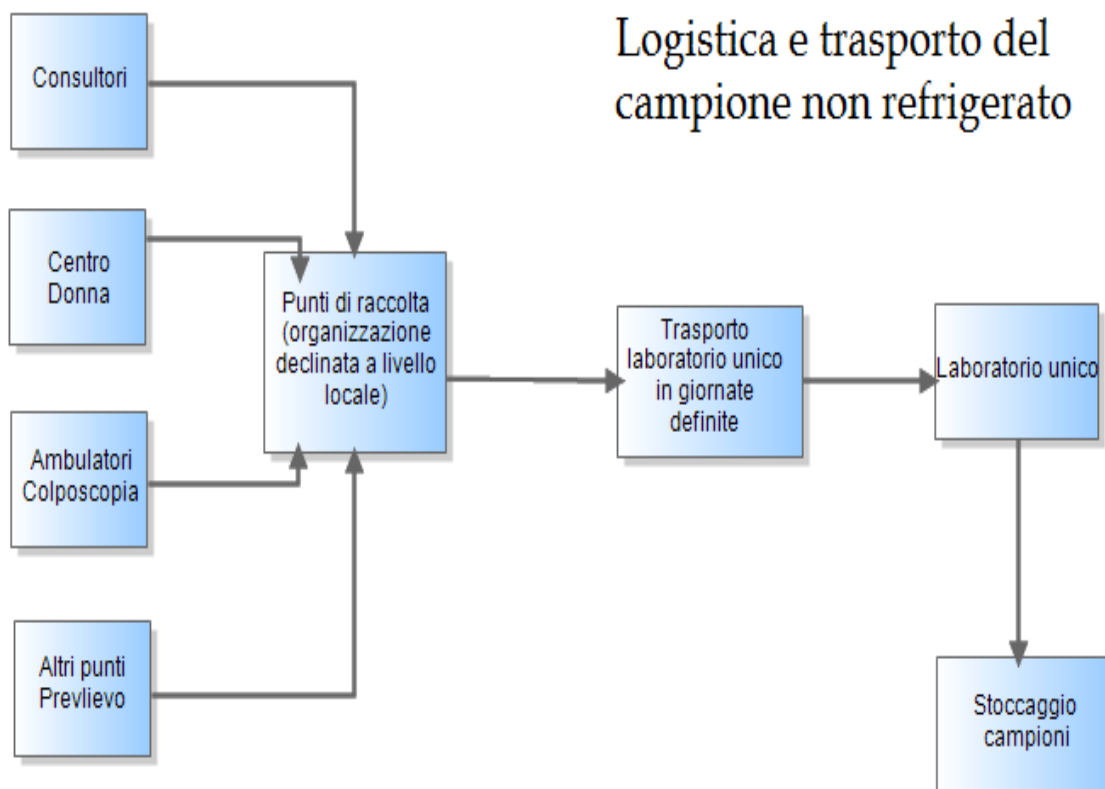
REGIONE AUTÒNOMA DE SARDIGNA  
REGIONE AUTONOMA DELLA SARDEGNA

ASSESSORADU DE S'IGIENE E SANIDADE E DE S'ASSISTÈNTZIA SOTZIALE  
ASSESSORATO DELL'IGIENE E SANITA' E DELL'ASSISTENZA SOCIALE

screening da parte delle singole ASL.

Nelle figure 1 e 2 sono rappresentate la logistica e trasporto del campione non refrigerato e il relativo flusso delle informazioni:

Figura 1

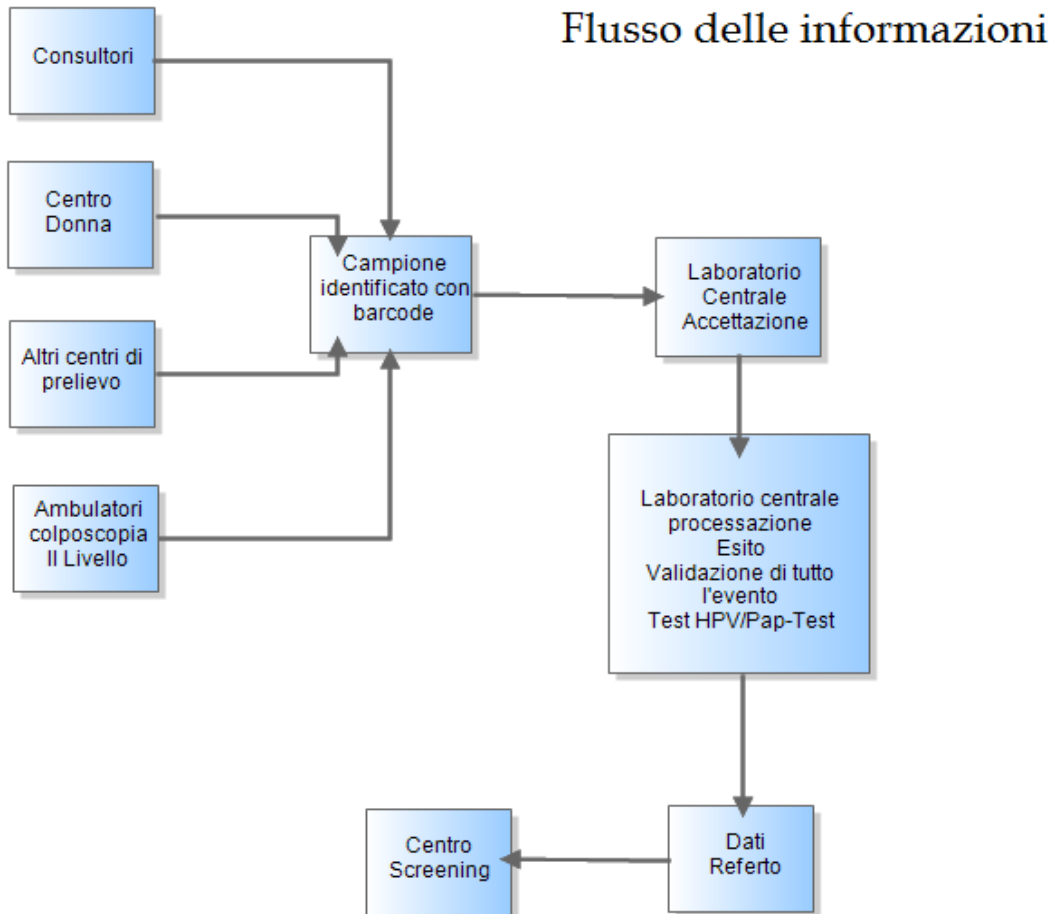




REGIONE AUTÒNOMA DE SARDIGNA  
REGIONE AUTONOMA DELLA SARDEGNA

ASSESSORADU DE S'IGIENE E SANIDADE E DE S'ASSISTÈNTZIA SOTZIALE  
ASSESSORATO DELL'IGIENE E SANITA' E DELL'ASSISTENZA SOCIALE

Figura 2



## IL TEST MOLECOLARE HPV DNA NELLO SCREENING

Nello screening cervicale il test HPV può essere usato come test primario, come test di triage per ASC-US (e LSIL nelle donne >35 anni), e nel follow-up delle pazienti trattate per lesioni  $\geq$ CIN2-3.

In qualsiasi contesto avvenga, il test HPV utilizzato deve essere validato per lo screening.

Nello screening la ricerca di HPV DNA rappresenta un test di rischio oncogeno ed i test molecolari applicabili devono avere una sensibilità e una specificità clinica per lesioni di alto grado conformi alle raccomandazioni del gruppo di esperti internazionali.

Nello screening, la performance del test HPV non deve essere misurata su una maggior capacità di individuare poche copie virali (elevata sensibilità analitica) ma sulla capacità di evidenziare le infezioni da HPV clinicamente rilevanti (elevata sensibilità clinica).

Il sistema utilizzato deve essere in grado di individuare tutto il gruppo di HPV ad alto rischio (HRHPV:16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) come pool, mentre la genotipizzazione tipo specifica, anche parziale, non è inserita nell'attuale protocollo.



REGIONE AUTÒNOMA DE SARDIGNA  
REGIONE AUTONOMA DELLA SARDEGNA

ASSESSORADU DE S'IGIENE E SANIDADE E DE S'ASSISTÈNTZIA SOTZIALE  
ASSESSORATO DELL'IGIENE E SANITA' E DELL'ASSISTENZA SOCIALE

## CENTRALIZZAZIONE DELLE ANALISI DI PRIMO LIVELLO (TEST HPV E CITOLOGIA DI TRIAGE)

La centralizzazione facilita l'efficienza e la specializzazione e consente una elevata qualità nell'offerta del percorso di screening, una gestione programmata della fase di transizione da screening citologico a screening HPV, e determina una riduzione dei costi.

Il numero di campioni gestito nell'arco di un anno da un laboratorio HPV centralizzato dovrà essere non inferiore a 40.000 e fino a 100.000 o più. Per gestire volumi molto elevati, il laboratorio deve disporre di spazi idonei alla corretta conservazione dei campioni e dei reagenti, nel rispetto dei parametri di sicurezza.

Il carico di lavoro legato ai **Pap test di triage** nell'intera regione Sardegna con il programma HPV a regime è **pari a circa 5000 citologie/anno**: il limitato numero di Pap test di triage e la necessità di mantenere alta la qualità e l'uniformità di lettura - in quanto da essa dipende la specificità del test e quindi l'invio o meno ad ulteriori approfondimenti diagnostici - evidenzia l'opportunità di una centralizzazione della citologia di triage, sin dalla fase di transizione presso un unico laboratorio.

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. Conseguentemente, l'analisi morfologica del preparato diviene più impegnativa per i cito-lettori e questo previene plausibilmente il rischio di cadute di attenzione. La consapevolezza del lettore di trovare nel triage una forte concentrazione dei casi anormali implica un cambiamento di "stile di lettura". È stato dimostrato che quando la citologia di triage viene letta conoscendo il risultato positivo del test HPV, ha una performance migliore rispetto a una lettura in cieco.

Nei dati dei programmi pilota italiani la proporzione di donne giudicate con citologia anormale tra le HPV positive varia tra il 20% e il 55%. Questa variabilità evidenzia la necessità di attività di training iniziale e controlli di qualità specifici per la lettura della citologia di triage.

La **citologia di screening** a regime nella fascia 25-29 prevede un carico di lettura complessivo di **circa 7000 Pap test/anno**; perciò, anche per il Pap test di screening è opportuna la centralizzazione delle attività in un unico laboratorio (secondo il GISCI il numero minimo di Pap test per laboratorio è pari a 15.000/anno).

In previsione del raggiungimento dell'età di screening da parte delle donne vaccinate per HPV, sarà necessario implementare la realizzazione di un data-linkage con l'anagrafe vaccinale informatizzata regionale.

## L' ORGANIZZAZIONE DEL LABORATORIO HPV

In dettaglio, per quanto riguarda il test HPV, il laboratorio deve:

- Predisporre protocolli e specifiche istruzioni operative per ogni fase, in cui identificare e indicare i parametri di qualità del test (CQI) e gli interventi previsti in caso di mancato rispetto dei parametri di qualità analitici e tecnico organizzativi;
- Adottare un protocollo per la valutazione ed elaborazione continua dei dati di laboratorio;
- Garantire la completa tracciabilità del processo dal momento del ricevimento del campione e dei relativi dati identificativi al momento dell'emissione del referto (processo integrato con le attività pre- e post-analitiche), inclusa la citologia di triage;
- Effettuare per ogni seduta analitica: registrazione e monitoraggio dei materiali di controllo utilizzati, risposte fornite, approvazione da parte degli operatori, tracciabilità e operazioni su ogni singolo campione secondo le norme vigenti;
- Partecipare ad almeno uno dei programmi di Valutazione Esterna di Qualità, VEQ;
- Definire le modalità di costruzione, verifica e conservazione delle carte di controllo degli strumenti e dei risultati analitici;
- Conservare la documentazione dei controlli di qualità (CQI per 1 anno e VEQ per 3 anni), e delle azioni correttive;
- La strumentazione deve essere sottoposta a tutte le normali procedure e verifiche previste dalla buona pratica di laboratorio per gli esami molecolari;
- Eseguire e registrare gli interventi di manutenzione preventiva, ordinaria e straordinaria della strumentazione;



**REGIONE AUTÒNOMA DE SARDIGNA  
REGIONE AUTONOMA DELLA SARDEGNA**

**ASSESSORADU DE S'IGIENE E SANIDADE E DE S'ASSISTÈNTZIA SOTZIALE  
ASSESSORATO DELL'IGIENE E SANITA' E DELL'ASSISTENZA SOCIALE**

- Gestire il magazzino: tempistiche arrivo del materiale, non conformità interne o dei fornitori;
- Collaborare con le altre strutture coinvolte nel programma di screening all'analisi dei propri dati e di quelli complessivi del programma di screening;
- Garantire la formazione specifica e il continuo aggiornamento degli operatori coinvolti.

### **MOVIMENTAZIONE DEI CAMPIONI HPV-POSITIVI PER LA CITOLOGIA DI TRIAGE**

I prelievi in fase liquida risultati HPV-positivi devono essere identificati e gestiti per l'allestimento e la lettura della citologia di triage.

Il gestionale di laboratorio, integrato al gestionale di screening, deve essere in grado di produrre una lista dei campioni HPV-positivi per cui allestire/colorare e leggere il Pap test di triage.

### **ARCHIVIAZIONE E SMALTIMENTO DEI CAMPIONI DOPO L'ESECUZIONE DEL TEST HPV**

I campioni risultati negativi al test HPV vanno smaltiti secondo le normative di legge a partire dal giorno successivo alla refertazione.

I campioni risultati positivi al test HPV possono essere smaltiti secondo le normative di legge una volta effettuata la lettura del Pap test di triage.

Dopo la lettura, i Pap test di triage delle donne HPV positive devono essere conservati secondo la normativa vigente.

### **FORMAZIONE DEL PERSONALE**

La ricerca di sequenze HPV è basata su metodiche di biologia molecolare che richiedono una specifica competenza professionale.

Il personale che effettua e referta il test HPV in ambito di screening deve avere esperienza consolidata in metodiche di biologia molecolare e deve ricevere un adeguato percorso formativo specifico.

La formazione deve essere contestualizzata al settore di applicazione, cioè a come il test è inserito nel processo dello screening (algoritmo dello screening, indicatori di performance di laboratorio e di percorso, modalità di raccolta e analisi dei dati).

E' inoltre fondamentale che il personale sia coinvolto e partecipi alle valutazioni dei programmi di screening effettuati in ambito nazionale (GISCI, ONS) e in ambito regionale.

All'interno del laboratorio devono essere svolte riunioni periodiche di confronto sulle problematiche incontrate e sui risultati dei test HPV e della citologia di triage, nonché dei relativi controlli di qualità interni ed esterni.

Il Biologo/Medico responsabile dell'organizzazione e gestione del laboratorio HPV e nella refertazione degli esami deve essere in grado di programmare la formazione e l'attività del personale e di analizzare, comprendere, risolvere eventuali problematiche tecniche, informatiche, di valutazione e validazione dei risultati.

Programmare la formazione significa in questo contesto tracciare un percorso che consenta ad ogni operatore di affrontare il carico di lavoro routinario di propria competenza (inclusa la gestione delle criticità e degli imprevisti nelle diverse fasi) in completa autonomia.

Sia il personale tecnico che i dirigenti devono ricevere una formazione specifica sulla strumentazione in uso.



REGIONE AUTÒNOMA DE SARDIGNA  
REGIONE AUTONOMA DELLA SARDEGNA

ASSESSORADU DE S'IGIENE E SANIDADE E DE S'ASSISTÈNTZIA SOTZIALE  
ASSESSORATO DELL'IGIENE E SANITA' E DELL'ASSISTENZA SOCIALE

## PROCEDURE DI CONTROLLO DI QUALITA' PER I TEST MOLECOLARI

Un programma di assicurazione di qualità è un processo complesso che deve ricomprendere le modalità di gestione dei campioni in tutte le fasi, l'esecuzione delle analisi, i controlli di qualità interni, il monitoraggio di indicatori di processo, la partecipazione a programmi di controllo di qualità esterno, la rivalutazione e analisi dei casi falsi-negativi o dei cancri di intervallo.

Il laboratorio deve descrivere questi processi in appositi documenti (protocolli operativi o istruzioni operative) che dovranno esplicitare anche:

- gli scostamenti significativi dei valori ottenuti per il CQI (ISO 15189),
- gli scostamenti significativi nell'ambito dei programmi di VEQ (ISO 15189),
- le Azioni Correttive intraprese in caso di dati anomali,
- le modalità di registrazione e gestione delle non conformità, incluse quelle della fase pre-analitica,
- le modalità di gestione dei campioni HPV positivi per l'esecuzione della citologia di triage,
- la gestione degli errori e dei ritardi nelle tempistiche di esecuzione dell'esame o dell'invio dei risultati.

### A) Controllo di Qualità Interno (CQI)

I controlli di qualità intra-laboratorio devono essere definiti e attivi, e archiviati giornalmente.

Il CQI consente di valutare e controllare le prestazioni analitiche di un sistema e di verificare la stabilità del metodo analitico nel breve, medio e lungo termine.

Il CQI consente di verificare l'imprecisione del metodo, evidenziare variazioni e fornire allarmi in tempo reale, così da attivare immediatamente azioni correttive prima dell'emissione dei referti relativi ai campioni analizzati nel corso della seduta.

### b) Valutazione Esterna di Qualità (VEQ)

Il laboratorio unico regionale ha l'obbligo di partecipare a programmi di VEQ per tutti gli esami eseguiti e questo rappresenta anche un pre-requisito per i procedimenti di accreditamento e certificazione (ISO 15189).

Le VEQ permettono di produrre dati che consentono al singolo laboratorio di confrontarsi con gli altri (accuratezza). Scopi fondamentali dei programmi di VEQ sono la valutazione dell'uniformità dei risultati ottenuti in laboratori differenti, e la valutazione comparativa di metodi differenti.

Il Laboratorio unico della Regione Sardegna per la VEQ potrà fare riferimento a quello della Regione Toscana che recentemente ha avviato un programma di VEQ specifico per HPV primario a cui possono aderire i laboratori che effettuano test HPV di screening sul territorio nazionale.

## INDICAZIONI PER LA REFERTAZIONE DEL TEST HPV E DELLA LETTERA DI RISPOSTA ALLA DONNA

Il risultato analitico del test HPV, trasferito dal sistema di analisi al gestionale di laboratorio con generazione di un referto che dovrebbe preferibilmente essere firmato digitalmente, deve poi essere trasferito nel gestionale di screening.

L'esito del test HPV di screening deve prevedere le opzioni descritte in tabella 1.



REGIONE AUTÒNOMA DE SARDIGNA  
REGIONE AUTONOMA DELLA SARDEGNA

ASSESSORADU DE S'IGIENE E SANIDADE E DE S'ASSISTÈNTZIA SOTZIALE  
ASSESSORATO DELL'IGIENE E SANITA' E DELL'ASSISTENZA SOCIALE

Tabella 1: Descrittiva esito HPV da inserire nei referti di laboratorio e nella lettera di risposta che viene inviata alla donna

Codice informatico	Esito test HPV associato	Descrittiva referti laboratorio	Descrittiva lettera di screening
1	Negativo	Negativo, cioè non è stata evidenziata la presenza di tipi ad alto rischio di Papilloma Virus	Negativo, cioè non è stata evidenziata la presenza di tipi ad alto rischio di Papilloma Virus
2	Positivo	Positivo, cioè è stata evidenziata la presenza di uno o più tipi ad alto rischio di Papilloma Virus	Positivo, cioè è stata evidenziata la presenza di uno o più tipi ad alto rischio di Papilloma Virus
3	Non eseguibile	Non eseguibile	Non eseguibile <sup>^</sup> <sup>^</sup> Il campione può risultare non eseguibile per vari motivi: materiale insufficiente, provetta vuota, provetta non idonea, campione non conservato correttamente, prelievo non eseguito correttamente
4	Inadeguato tecnico	Non valutabile	Non valutabile <sup>^</sup> <sup>^</sup> Il campione può risultare non valutabile quando il materiale è insufficiente o non idoneo.
5	Non valutabile	Non valutabile	Non valutabile <sup>^</sup> <sup>^</sup> Il campione può risultare non valutabile quando il materiale è insufficiente o non idoneo.

La lettera di risposta da inviare alla donna deve riportare i risultati di tutti i test effettuati (test HPV o test HPV e pap test di triage) ed il consiglio clinico che ne deriva.

## INDICATORI PRESTAZIONALI

### a) Indicatori del processo pre-analitico, analitico e post-analitico

Per valutare e monitorare le caratteristiche della procedura in esame, e per ottenere informazioni utili al miglioramento dell'attività, è opportuno l'uso di indicatori che permettano di analizzare in dettaglio i fattori organizzativi, strumentali e procedurali ritenuti più critici nelle diverse fasi dello screening con test HPV.

Il monitoraggio delle Non Conformità è uno strumento fondamentale per la costruzione di indicatori di monitoraggio del processo analitico.

Si possono configurare varie tipologie di non conformità.

### Non conformità della fase pre-analitica

Sono da considerare tutte quelle situazioni per cui il campione non è idoneo per eseguire l'esame. Al momento del controllo dei campioni vi è la possibilità di evidenziare anomalie che sospendono o impediscono la presa in carico del campione.

1. Data prelievo non conforme alla processazione,
2. Mancanza della firma sul modulo della privacy (ove previsto invio della scheda cartacea),
3. Il contenitore del campione non è identificato o è senza codice a barre,
4. Il contenitore del campione è scaduto,
5. Il contenitore del campione è non conforme (es. non idoneo, o chiuso male, o rotto, con conseguente perdita di materiale biologico, o vuoto),
6. Barcode non leggibile,
7. Mancata corrispondenza tra dati su contenitore del campione e file informatico e/o lista cartacea,





REGIONE AUTÒNOMA DE SARDIGNA  
REGIONE AUTONOMA DELLA SARDEGNA

ASSESSORADU DE S'IGIENE E SANIDADE E DE S'ASSISTÈNTZIA SOTZIALE  
ASSESSORATO DELL'IGIENE E SANITA' E DELL'ASSISTENZA SOCIALE

8. Mancata corrispondenza tra dati su contenitore del campione e scheda anamnestica,
9. Altro (specificare).

**Non conformità della fase-analitica**

Uno o più campioni possono risultare non valutabili nel corso dell'analisi; a seconda della causa e del metodo in uso, il campione può essere ripetuto; questa modalità e le azioni conseguenti vanno previste nell'Istruzione Operativa, e vanno registrati tutti i casi di campioni o piastre non valutabili.

**Non conformità della fase post-analitica**

Sono da considerare tutte quelle situazioni per le quali la trasmissione del dato non avviene regolarmente:

- mancato trasferimento dei risultati al sistema informatico del laboratorio,
- mancato trasferimento del referto dal sistema informatico del laboratorio al gestionale screening,
- referti non idonei per errori di stampa.

**b) Controllo periodico degli indicatori epidemiologici**

I principali indicatori da monitorare in laboratorio nell'ambito del percorso di screening con test HPV sono descritti in un apposito documento GISCI: "Il manuale degli indicatori per il monitoraggio dei programmi di screening con test HPV primario", al quale si fa rinvio.





REGIONE AUTÒNOMA DE SARDIGNA  
REGIONE AUTONOMA DELLA SARDEGNA

ASSESSORADU DE S'IGIENE E SANIDADE E DE S'ASSISTÈNTZIA SOTZIALE  
ASSESSORATO DELL'IGIENE E SANITA' E DELL'ASSISTENZA SOCIALE

## Allegato 2

### Procedure del laboratorio unico regionale per la citologia da screening

L'esecuzione del test HPV e del pap test dovrà essere centralizzata in un laboratorio unico regionale. La sezione del laboratorio unico regionale per la citologia cervico-vaginale deve rispondere alle seguenti caratteristiche.

#### 1. Organizzazione generale

- a) Devono essere garantite modalità standardizzate di allestimento e di colorazione dei preparati e ne deve essere documentato il periodico controllo.
- b) Deve essere chiaramente identificato il responsabile della lettura citologica.
- c) Il sistema di archiviazione dei dati relativi ai citologici deve garantire un'affidabile assistenza alle varie fasi dell'iter di produzione dell'esame ed in più deve poter comunicare col sistema di gestione dello screening e fornire estrazioni affidabili per il sistema di sorveglianza regionale.
- d) L'unità/settore di citologia deve operare in stretta collaborazione con le unità che si occupano di istopatologia e che eseguono i secondi livelli.

#### 2. Processi e procedure

- a) **Uniformità dei sistemi di refertazione.** Deve essere adottato uno stesso nomenclatore per refertare i pap test: il Sistema Bethesda risponde appieno alle esigenze dei lettori e presenta un'adeguata possibilità di correlare l'esito citologico al secondo livello dello screening.
- b) **Tempi di risposta.** Deve essere monitorato il tempo di refertazione degli esami e garantita una risposta in tempi brevi (secondo gli indicatori e standard GISCi), comunque non oltre 30 giorni dalla data del prelievo.
- c) **Archiviazione dati, capacità e modalità di conservazione dei vetrini.** Devono essere garantite procedure affinché il sistema di archiviazione dei dati permetta di effettuare valutazioni comparate tra le diagnosi istologiche e colposcopiche per effettuare correlazioni cito-istologiche e stime della predittività delle diverse classi citologiche. Devono essere garantite procedure di archiviazione e conservazione dei vetrini letti e di rintracciabilità degli stessi secondo le disposizioni ministeriali.

#### 3. Competenza degli operatori addetti

Il mantenimento della competenza del cito-lettore richiede la possibilità di vedere un sufficiente numero di casi positivi ogni anno. Tale opportunità si verifica se la struttura presso la quale opera il cito-lettore valuta almeno 15.000 meglio se 25.000 pap-test.

#### 4. Procedure di Controllo di Qualità per la citologia cervico-vaginale

L'insieme delle tecniche e delle attività a carattere operativo messe in atto per misurare il rispetto dei requisiti di qualità rappresenta il cosiddetto controllo di qualità (CdQ). Tale concetto si traduce in citologia cervico-vaginale nell'insieme delle procedure utilizzate per monitorare e migliorare la qualità di una prestazione. Queste procedure devono valutare i parametri che hanno un impatto diretto sul risultato del programma di screening, cioè sul suo livello di riproducibilità e accuratezza (sensibilità, specificità e valore predittivo).

I processi di controllo di qualità possono agire in modo retrospettivo, direttamente sul risultato dell'esame (il CdQ basato sulla riletture rapida permette il recupero di alcuni falsi negativi e quindi incide direttamente sulla sensibilità degli esami eseguiti) e in senso prospettico, tendendo al miglioramento della qualità della lettura (la lettura di set di vetrini migliora la concordanza e quindi incide sulla qualità della lettura).

I controlli di Qualità possono essere sono interni (intra-laboratorio) ed esterni (extra-laboratorio).



REGIONE AUTÒNOMA DE SARDIGNA  
REGIONE AUTONOMA DELLA SARDEGNA

ASSESSORADU DE S'IGIENE E SANIDADE E DE S'ASSISTÈNTZIA SOTZIALE  
ASSESSORATO DELL'IGIENE E SANITA' E DELL'ASSISTENZA SOCIALE

## 5. La scelta dei CdQ

La scelta dei controlli di qualità da adottare in un laboratorio deve basarsi sull'integrazione di procedure in grado di:

- valutare riproducibilità e accuratezza dei singoli lettori e del laboratorio in toto;
- tendere a migliorare questi parametri (riproducibilità e accuratezza);
- essere idonee alle caratteristiche organizzative e strumentali del laboratorio;
- essere compatibili col volume di attività e con i carichi di lavoro.

### ***Tipologie di controllo di qualità interno***

- 1) Monitoraggio statistico delle risposte citologiche,
- 2) Correlazione cito-istologica,
- 3) Predittività delle classi diagnostiche,
- 4) Revisione falsi negativi/falsi positivi,
- 5) Inserimento casi a diagnosi conosciuta,
- 6) Lettura set standard/operativi di vetrini,
- 7) Lettura set di immagini digitali,
- 8) Lettura collegiale/ peer review,
- 9) Rescreening 10%,
- 10) Rescreening mirato (lesioni intervallo),
- 11) Rescreening globale per periodi di tempo programmato,
- 12) Rescreening rapido,
- 13) Rescreening parziale,
- 14) Rescreening con l'ausilio di sistemi di lettura automatici o computer assistiti.

### ***Tipologie di controllo di qualità esterno***

- 1) Lettura set standard/operativi di vetrini,
- 2) Lettura set di immagini digitali,
- 3) Lettura collegiale/peer review.