



Regione Campania
Il Commissario ad Acta per l'attuazione
del Piano di rientro dai disavanzi del SSR
Campano
(Deliberazione Consiglio dei Ministri 10/07/2017)

DECRETO N. 39 DEL 3/5/2019

OGGETTO: APPROVAZIONE LINEE DI INDIRIZZO PER LO SCREENING DEL CERVICOCARCINOMA CON TEST HPV DNA

(Deliberazione del Consiglio dei Ministri 10 luglio 2017 - acta ii; acta vii; acta xxv).

VISTA la legge 30 dicembre 2004, n. 311 recante “*Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato (legge finanziaria 2005)*” e, in particolare, l’art. 1, comma 180, che ha previsto per le regioni interessate l’obbligo di procedere, in presenza di situazioni di squilibrio economico finanziario, ad una ricognizione delle cause ed alla conseguente elaborazione di un programma operativo di riorganizzazione, di riqualificazione o di potenziamento del Servizio Sanitario Regionale, di durata non superiore ad un triennio;

VISTA l’Intesa Stato-Regioni del 23 marzo 2005 che, in attuazione della richiamata normativa, pone a carico delle Regioni l’obbligo di garantire, coerentemente con gli obiettivi di indebitamento netto delle amministrazioni pubbliche, l’equilibrio economico-finanziario del servizio sanitario regionale nel suo complesso, realizzando forme di verifica trimestrale della coerenza degli andamenti con gli obiettivi assegnati in sede di bilancio preventivo per l’anno di riferimento, nonché la stipula di un apposito accordo che individui gli interventi necessari per il perseguimento dell’equilibrio economico, nel rispetto dei livelli essenziali di assistenza;

VISTA la Deliberazione della Giunta regionale della Campania n. 460 del 20/03/2007 “Approvazione del Piano di Rientro dal disavanzo e di riqualificazione e razionalizzazione del Servizio sanitario Regionale ai fini della sottoscrizione dell’Accordo tra Stato e Regione Campania ai sensi dell’art. 1, comma 180, della legge n. 311/2004”;

VISTA la Deliberazione del Consiglio dei Ministri del 24 luglio 2009, con la quale il Governo ha proceduto alla nomina del Presidente *pro tempore* della Regione Campania quale Commissario *ad acta* per l’attuazione del piano di rientro dal disavanzo sanitario ai sensi dell’art. 4, comma 2, del DL 1 ottobre 2007, n. 159, convertito con modificazioni dalla L. 29 novembre 2007, n. 222;

VISTA la deliberazione del Consiglio dei Ministri dell’11 dicembre 2015 con la quale sono stati nominati quale Commissario *ad acta* il dott. Joseph Polimeni e quale sub Commissario *ad acta* il dott. Claudio D’Amario;

VISTA la deliberazione del Consiglio dei Ministri del 10 Luglio 2017 con la quale, all’esito delle dimissioni del dott. Polimeni dall’incarico commissariale, il Presidente della Giunta Regionale è stato nominato

Commissario *ad acta* per l'attuazione del vigente piano di rientro dal disavanzo del SSR campano, secondo i Programmi operativi di cui all'articolo 2, comma 88, della legge 23 dicembre 2009, n. 191 e ss.mm.ii.

VISTA

la richiamata deliberazione del Consiglio dei Ministri del 10 luglio 2017 che:

- a) assegna “ *al commissario ad acta l'incarico prioritario di attuare i programmi operativi 2016-2018 e gli interventi necessari a garantire, in maniera uniforme sul territorio regionale, l'erogazione dei livelli essenziali di assistenza in condizioni di efficienza, appropriatezza, sicurezza e qualità, nei termini indicati dai tavoli tecnici di verifica, nell'ambito della cornice normativa vigente*”;
- b) individua nell'ambito del mandato sopra specificato alcune azioni o interventi come “ *acta*” ai quali dare corso prioritariamente e, segnatamente, al punto ii: “ *Completa attuazione delle linee di indirizzo per la promozione e il miglioramento della qualità, della sicurezza e dell'appropriatezza degli interventi assistenziali nel percorso nascita (Conferenza Unificata Rep. Atti 137/CU del 16/12/2010); al punto vii: “ attuazione degli interventi rivolti all'incremento della produttività e della qualità dell'assistenza erogata dagli Enti S.S.R.”; al punto xxv “riorganizzazione e potenziamento delle attività di prevenzione in tutta la Regione Campania, con particolare attenzione alla programmazione ed attuazione degli interventi previsti dal D.L. 136/2013 convertito in legge n.6/2014 art.2 commi da 4-quater a 4-octies relativi alla “terra dei fuochi”*”;

VISTA

la comunicazione, assunta al protocollo della Struttura Commissariale n. 430 del 9 Febbraio 2018, con la quale il Sub Commissario Dott. Claudio D'Amario ha rassegnato le proprie dimissioni per assumere la funzione di Direttore Generale della Prevenzione Sanitaria presso il Ministero della Salute;

RICHIAMATA

la sentenza del Consiglio di Stato n. 2470/2013 secondo cui, “ *nell'esercizio dei propri poteri, il Commissario ad Acta agisce quale organo decentrato dello Stato ai sensi dell'art. 1230 della Costituzione, che di lui si avvale nell'espletamento di funzioni di emergenza stabilite dalla legge, in sostituzione delle normali competenze regionali, emanando provvedimenti qualificabili come “ordinanze emergenziali statali in deroga”, ossia “ misure straordinarie che il commissario, nella sua competenza d'organo statale, è tenuto ad assumere in esecuzione del piano di rientro, così come egli puo' emanare gli ulteriori provvedimenti normativi, amministrativi, organizzativi e gestionali necessari alla completa attuazione del piano di rientro*”;

PREMESSO CHE

- il Ministero della Salute ha invitato le Regioni a introdurre il test di screening mediante la ricerca dell'infezione dell'HPV da effettuarsi in donne con età superiore ai 30 anni, entro il 2018, seguendo il protocollo definito nel rapporto di *Health Technology Assessment (HTA)* pubblicato nel 2012;

- la Regione Campania con DCA n. 36 del 01.06.2016 ad oggetto: “ *Recepimento osservazioni Ministero della Salute ed Approvazione con modifiche del Piano Regionale della Prevenzione della Regione Campania per gli anni 2014 – 2018*” ha approvato, nell'ambito del programma B “ *Benessere nella Comunità*”, l'azione B3 “ *Implementazione HPV-DNA Test per lo screening del cancro della cervice*”;

uterina” con l’obiettivo di migliorare la diagnosi precoce dei tumori oggetto dei programmi organizzati di screening attraverso la definizione di percorsi innovativi per gli screening della cervice uterina;

- Il passaggio dello screening per il tumore della cervice uterina in Campania, dal PAP - test all’HPV - test, rappresenta l’occasione per una ridefinizione dell’intero assetto delle procedure dello screening, con particolare riferimento al primo e secondo livello;

- la Regione Campania intende dare completa attuazione al Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) del tumore della cervice uterina previsto dalla Rete Oncologica Regionale (DCA 19/2018);

CONSIDERATO CHE

- negli ultimi anni, l’incidenza di cancro invasivo della cervice uterina in Italia è in calo, passando da un tasso standardizzato di 9,2/100.000 a 7,7/100.000 in 10 anni;

- al Sud, l’incidenza di cancro della cervice uterina è più bassa e il decremento è stato più forte rispetto al Centro-Nord. La sopravvivenza a 5 anni è risultata del 65%, sensibilmente più bassa al Sud rispetto al Centro-Nord;

- il target di riferimento in Campania per lo screening della cervice uterina resta la popolazione femminile compresa nella fascia di età 25/64 anni; sarà su questa popolazione che andranno dimensionate le risorse strutturali ed umane;

- nella programmazione delle nuove modalità di screening, la Regione si pone il raggiungimento del 60% della copertura della popolazione target nell’arco del quinquennio 2019/2023.

VISTE

le Linee di Indirizzo allegate, predisposte dai competenti uffici regionali in coerenza con le Linee Guida del Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma - GISCI (*Edizione 2017*), volte a:

- a) attivare il programma di screening del carcinoma della cervice uterina utilizzando un test di biologia molecolare per la ricerca dell’HR HPV - DNA in campione cervico vaginale;
- b) individuare un percorso clinico e organizzativo in linea con gli standard di qualità raccomandati;
- c) formare adeguatamente gli operatori coinvolti nel programma;
- d) promuovere la partecipazione della popolazione target, consapevolmente e correttamente informata, al programma di screening;
- e) integrare il software regionale di screening;
- f) definire e organizzare i centri di riferimenti deputati ad eseguire gli esami;

RITENUTO di dover approvare le menzionate “Linee di Indirizzo per lo screening del cervicocarcinoma con test HPV DNA” che, allegate al presente DCA, ne formano parte integrante e sostanziale;

VISTI

- il Piano Nazionale della Prevenzione 2014/2018;
- il D.C.A. n. 36 dell’1 giugno 2016 “Recepimento osservazioni Ministero della Salute e approvazione con modifica del Piano Regionale della Prevenzione della Regione Campania per gli anni 2014/2018”;
- il Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri (DPCM) del 12 gennaio 2017 di approvazione dei nuovi Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 65 del 18 marzo 2017;

- il DECRETO N. 19 DEL 05.03.2018 OGGETTO: Rete oncologica regionale: Adozione documenti tecnici;

Alla stregua dell'istruttoria tecnico-amministrativa della Direzione Generale Tutela della salute e Coordinamento del SSR.

DECRETA

per quanto sopra esposto in premessa che qui si intende integralmente riportato:

1. di **APPROVARE** le "Linee di Indirizzo per lo screening del cervicocarcinoma con test HPV DNA" che, allegate al presente decreto, ne formano parte integrante e sostanziale;
2. di **FARE** obbligo ai Direttori Generali delle Aziende Sanitarie Locali, delle Aziende Ospedaliere e delle Aziende Ospedaliere Universitarie di attuare le linee di indirizzo di cui alle citate delibere;
3. di **DEMANDARE** alla Direzione Generale per la Tutela della Salute il monitoraggio della corretta applicazione di quanto previsto dalle predette Linee di Indirizzo di programmazione regionale;
4. di **NOTIFICARE** il presente provvedimento alle Aziende Sanitarie Locali con obbligo di pubblicazione sul sito istituzionale aziendale;
5. di **TRASMETTERE** il presente provvedimento ai Ministeri affiancanti, riservandosi di adeguarlo alle eventuali osservazioni formulate dagli stessi;
6. di **TRASMETTERE** all'Ufficio di Gabinetto del Presidente della Giunta Regionale, all'Assessore regionale al Bilancio e al finanziamento del servizio sanitario regionale in raccordo con il Commissario *ad acta* per il piano di rientro del disavanzo sanitario, alla Direzione Generale per la Tutela della Salute ed il Coordinamento del S.S.R. per i provvedimenti consequenziali, ed al BURC per tutti gli adempimenti in materia di pubblicità e trasparenza.

Il Direttore Generale
per la Tutela della Salute
e il Coordinamento del SSR
Avv. Antonio Postiglione

DE LUCA

LINEE DI INDIRIZZO PER LO SCREENING DEL CERVICOCARCINOMA CON TEST HPV DNA

INDICE

INTRODUZIONE.....	3
Razionale.....	4
Obiettivo generale.....	4
Obiettivi specifici.....	4
Stato dell'arte.....	5
Regione Campania: definizione popolazione target.....	5
ELEMENTI ESSENZIALI DEL PROTOCOLLO	6
Test di primo livello citologico.....	6
Requisiti indispensabili per il prelievo di primo livello in citologia in fase liquida.....	7
Test di primo livello biomolecolare	7
Requisiti indispensabili di un test HR HPV-DNA.....	8
Erogabilità e prescrizione.....	9
COORDINAMENTO REGIONALE PER LE PROCEDURE.....	10
Le procedure di screening.....	10
Diagnosi citologica (Pap-test di screening e di triage).....	10
Diagnosi molecolare (HR HPV-DNA test di screening e di triage).....	12
Diagnosi molecolare (HR HPV-DNA test di screening e di triage).....	12
MIDDLEWARE.....	13
MODALITA' DI REFERTAZIONE	13
ORGANIZZAZIONE DEL PERCORSO DI SCREENING.....	14
Centralizzazione delle analisi di primo livello (test HPV DNA e citologia di triage).....	14
ORGANIZZAZIONE E REQUISITI DEL LABORATORIO.....	15
Compiti del laboratorio.....	15
Attrezzature Laboratorio per HPV – DNA.....	16
Specifiche del sistema diagnostico del Laboratorio.....	16
Movimentazione dei campioni HPV-DNA -positivi per la citologia di triage.....	17
Sistema informatizzato.....	17
COSTO E VALUTAZIONE ECONOMICA.....	18
ASPETTI ORGANIZZATIVI DEL PERCORSO SCREENING.....	18
IMPATTO SOCIALE, ETICO E LEGALE.....	18
CONSULTORIO.....	18
TRASPORTO DEI CAMPIONI.....	19
CONTROLLI DI QUALITÀ.....	19
Certificazione del laboratorio.....	19
CONTROLLI DI QUALITÀ.....	20
Controllo di qualità' del prelievo per PAP TEST.....	20
Controlli di qualità intra-laboratorio (CQI) per test HPV di screening.....	20
Programmi di valutazione esterna di qualità (VEQ) per test HPV di screening.....	20
Controllo di qualità per citologia da screening e di triage.....	20
FORMAZIONE DEGLI OPERATORI.....	21
BIBLIOGRAFIA.....	21

INTRODUZIONE

I carcinomi invasivi della cervice uterina rappresentano ancora una delle neoplasie maligne maggiormente rilevanti della sfera genitale femminile. L'insorgenza di lesioni maligne, a potenziale metastatico, è costantemente preceduta dalla formazione di lesioni displastiche intraepiteliali, clinicamente asintomatiche, che possono e devono essere identificate, in tempo, prima dello sviluppo di una grave patologia oncologica in stadio avanzato di malattia. La classificazione istologica della displasia cervicale più utilizzata è quella espressa dalla terminologia della neoplasia cervicale intraepiteliale (CIN). Mentre il CIN-1 interessa solo il terzo basale ed il CIN-2 coinvolge i due terzi basali, il CIN-3 interessa tutto lo spessore epiteliale, potendo precedere l'invasione della membrana basale e quindi una patologia potenzialmente metastatizzante.

L'agente etiologico che innesca la cancerogenesi cervicale è riferibile ai tipi ad elevato rischio del virus del papilloma umano (HPV). Mentre, come detto, le lesioni CIN-3 hanno un indiscusso potenziale oncogenico, le lesioni displastiche di basso grado (CIN-1) sono considerate alterazioni a basso potenziale neoplastico. In tali lesioni il virus dell'HPV è solitamente presente in forma episomale, non interagisce con oncogeni ed oncosoppressori della cellula ospite; si genera così solo una infezione transitoria che nella grande maggioranza dei casi regredisce spontaneamente. Al contrario le lesioni evolutive sono quelle in cui il DNA dei tipi ad elevato rischio, persiste nel tempo, si associa ad un fenotipo proliferativo (CIN-3) e si integra nel genoma della cellula ospite interagendo con le proteine oncosoppressive Rb e p53, turbando la regolazione dei *checkpoint* regolatori del ciclo cellulare.

Lo screening della neoplasia della cervice uterina mira, quindi, ad individuare e trattare le lesioni preinvasive, prevenendo così i tumori invasivi. Attività di screening dei precursori del carcinoma

cervicale sono in atto da molti anni nella maggior parte dei Paesi industrializzati. Finora la citologia cervico-vaginale (pap-test) è stata utilizzata prevalentemente come test primario. Le linee guida europee (*Arbyn et al. 2010*) indicano un intervallo di 3 o 5 anni tra citologie negative, mentre quelle italiane (*Ministero della salute 2006*) suggeriscono intervalli triennali, un'età di inizio dello screening a 25 anni e un termine a 64 per le donne regolarmente sottoposte a screening. L'efficacia dello screening cervicale basato sulla citologia è stata valutata solo con studi osservazionali. L'Handbook della IARC (2005) valuta che lo screening citologico con intervalli di 3-5 anni riduca di almeno il 70% il rischio di sviluppare un tumore cervicale invasivo.

Il carcinoma cervicale è il primo cancro ad essere riconosciuto dall'Organizzazione Mondiale della Sanità come riconducibile a un'infezione da Papilloma Virus Umano (HPV). Ad oggi sono stati identificati più di 200 genotipi di HPV che infettano la specie umana dei quali circa 40 sono associati a patologie del tratto genitale, sia benigne che maligne. I diversi tipi di HPV sono distinti in basso ed alto rischio oncogeno.

Nell'aprile del 2009, l'Agenzia internazionale per la ricerca sul cancro (*Bouvard et al., 2009*) ha confermato l'evidenza oncogena per 12 tipi di HPV (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59), che vengono pertanto indicati come tipi ad alto rischio (HR HPV).

I papillomavirus umani (HPV) ad alto rischio (HR HPV) sono considerati causa necessaria del carcinoma della cervice uterina.

Nei Paesi industrializzati l'infezione da HPV è frequente ed il picco di prevalenza coincide con l'inizio dell'attività sessuale e diminuisce all'aumentare dell'età (*Clifford G. et al., 2006*).

Il carcinoma della cervice uterina è attribuibile alla persistenza dell'infezione da Hpv ad alto rischio. L'infezione da tipi oncogeni di papillomavirus regredisce spontaneamente nella maggioranza dei casi. In questo contesto, lo screening per il carcinoma della cervice uterina ha lo scopo di diagnosticare le lesioni pre-cancerose in fase precoce in modo da prevenire lo sviluppo del tumore e migliorarne la prognosi.

Razionale

Il Ministero della Salute ha invitato le Regioni a introdurre il test di screening mediante la ricerca dell'infezione dell'HPV ad alto rischio da effettuarsi in donne con età superiore ai 30 anni entro il 2018, seguendo il protocollo definito nel rapporto di *Health Technology Assessment (HTA)* pubblicato nel 2012. La Regione Campania con DCA n. 36 del 01.06.2016 ad oggetto: "Recepimento osservazioni Ministero della Salute ed Approvazione con modifiche del Piano Regionale della Prevenzione della Regione Campania per gli anni 2014 – 2018" ha approvato nell'ambito del programma B "Benessere nella Comunità" l'azione B3 "Implementazione HPV-DNA Test per lo screening del cancro della cervice uterina" con l'obiettivo di migliorare la diagnosi precoce dei tumori oggetto dei programmi organizzati di screening attraverso la definizione e implementazione di percorsi innovativi per gli screening della cervice uterina (HPV-DNA test).

Il passaggio dello screening per il tumore della cervice uterina in Campania, dal PAP - test all'HPV - test, può rappresentare l'occasione per una ridefinizione dell'intero assetto delle procedure dello screening, con particolare riferimento alle fasi riferite al primo e secondo livello; l'attuazione in Campania del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) del tumore della cervice uterina nell'ambito della Rete Oncologica Regionale potrà rappresentare lo sbocco naturale del terzo livello. Il presente documento fa riferimento alle linee guida del Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma - GISCI (*Edizione 2017*).

Obiettivo generale

Attivare il programma di screening del carcinoma della cervice uterina utilizzando un test di biologia molecolare per la ricerca dell'HR HPV - DNA in campione cervico vaginali.

Obiettivi specifici

- Adeguare il percorso clinico e organizzativo agli standard di qualità raccomandati a livello nazionale;
- Formare gli operatori coinvolti nel programma;
- Promuovere la partecipazione della popolazione target, consapevolmente e correttamente informata, al programma di screening;
- Integrazione del software regionale di screening;
- Definire e organizzare i centri di riferimenti deputati ad eseguire gli esami.

Stato dell'arte

Negli ultimi anni, l'incidenza di cancro invasivo della cervice uterina in Italia è in calo, passando da un tasso standardizzato di 9,2/100.000 a 7,7/100.000 in 10 anni. In tabella i dati epidemiologici di sintesi nazionali.

CERVICIE UTERINA - TUMORI HPV-CORRELATI	
Incidenza	Nel 2018 sono stimati 2.400 nuovi casi (pari all' 1,3% di tutti i tumori incidenti nelle donne). Questa neoplasia è più frequente nella fascia giovanile (4% dei casi, quinta neoplasia più frequente) mentre dopo i 50 anni rappresenta complessivamente l'1% dei tumori femminili.
Mortalità	Nel 2015 sono stati registrati 435 decessi, pari al 4% dei decessi per tumore nelle donne. Il rischio di morire per un tumore dell'utero totale (non specificato se corpo o cervice) è 1 su 135.
Sopravvivenza a 5 anni	In Italia è pari al 68% e mostra lievi differenze tra Nord e Sud/Isole.
Sopravvivenza a 10 anni	In Italia è pari al 61%.
Fattori di rischio	L'infezione da HPV, sessualmente trasmessa, rappresenta la causa necessaria per sviluppare la malattia. Co-fattori immunosoppressivi (concomitante infezione <i>Herpes simplex</i> o HIV virus, fumo e assunzione di estroprogestinici) facilitano la persistenza dell'infezione e l'insorgenza del carcinoma.

Tabella 1: i numeri del cancro in Italia (2018 AIOM- AIRTUM Working Group. 2018)

Al Sud, l'incidenza di cancro della cervice uterina è più bassa e il decremento è stato più forte rispetto al Centro-Nord. La sopravvivenza a 5 anni è risultata del 65%, sensibilmente più bassa al Sud rispetto al Centro-Nord.

Regione Campania: definizione popolazione target

Il target di riferimento in Campania per lo screening della cervice uterina resta la popolazione femminile compresa nella fascia di età 25/64 anni; sarà su questa popolazione che andranno dimensionate le risorse strutturali ed umane. Lo screening prevede due diverse procedure in relazione a diverse fasce di età:

- PAP- test di screening con richiamo triennale per le donne comprese nella fascia di età 25/29 anni; nei casi di Pap – test positivo in questa fascia di età viene praticato un test HPV di triage;
- HPV - test di screening con richiamo quinquennale per le donne comprese nella fascia di età 30/64 anni; nei casi di HPV –test positivo in questa fascia di età viene praticato un Pap - test di triage.

Considerata l'attuale copertura regionale dello screening rispetto alla popolazione target, pari 15,9% per l'anno 2017 ed il 16,8% per il primo trimestre 2018, nella programmazione regionale delle attività, (attrezzature, risorse umane e finanziarie, procedure) oltre alla popolazione target di riferimento è opportuno fare riferimento anche agli obiettivi di copertura che il sistema regione si pone per il prossimo quinquennio; appare proponibile il raggiungimento del 60% della copertura della popolazione target nell'arco del primo quinquennio, 2019/2023, di cui si vanno a programmare le attività.

La tabella 2 riporta la popolazione femminile, totale ed in frazione del 60%, in età 25/64 anni residente in Regione Campania al primo gennaio 2018 strutturata per ASL di residenza.

POPOLAZIONE FEMMINILE REGIONE CAMPANIA AL 01/01/2018 (ISTAT)

ASL	FASCE ETA' anni*		FASCE ETA' 60% ^		TARGET ANNUO - 60% ^^	
	25 - 29	30 - 64	25 - 29	30 - 64	25 - 29 richiamo triennale)	30 - 64 (richiamo quinquennale)
Avellino	12.780	103.504	7.668	62.102	2.556	12.420
Benevento	8.405	67.316	5.043	40.390	1.681	8.078
Caserta	29.823	229.745	17.894	137.847	5.965	27.569
Napoli 1	30.143	245.180	18.086	147.108	6.029	29.422
Napoli 2	35.729	261.959	21.437	157.175	7.146	31.435
Napoli 3	34.320	262.655	20.592	157.593	6.864	31.519
Salerno	33.930	273.909	20.358	164.345	6.786	32.869
Tot. Campania	185.130	1.444.268	111.078	866.561	37.026	173.312

*NUMERO DONNE COMPRESSE NELLE FASCE DI ETA' TARGET PER LO SCREENING DEL CERVICOCARCINOMA

^ FASCE DI ETA' TARGET CALCOLATE AL 60%

^^ NUMERO ANNUO DI DONNE DA SCREENARE
CALCOLATO SUL 60% DELLA POPOLAZIONE
TARGET

Tabella 2 dati ISTAT

ELEMENTI ESSENZIALI DEL PROTOCOLLO

Test di primo livello citologico

La Regione Campania adotterà per lo screening del cervico carcinoma la citologia cervico-vaginale in fase liquida (LBC) con test HPV-DNA.

In letteratura è ben stabilito come la citologia cervico-vaginale in fase liquida (LBC, Liquid Based Cytology) comporti, sotto diversi aspetti, un miglioramento complessivo della diagnostica microscopica. Vi è, inoltre, concordanza in letteratura che la Citologia in fase liquida (LBC) ha sensibilità e specificità comparabili a quelle della citologia convenzionale. A fronte di un indiscusso aumento dei costi, i vantaggi sono la consistente riduzione dei tempi di lettura e soprattutto la possibilità di utilizzare il materiale sia per la microscopia che per il test HPV-DNA. L'automazione nella cito-preparazione di un vetrino, caratterizzato da cellule in monostrato ottimizza il lavoro dei citologi, assicurando una elevata accuratezza e rapidità di lettura, una riduzione degli esami inadeguati ed un incremento della sensibilità nel riscontro di lesioni clinicamente significative. La LBC si basa sull'uso di terreni di trasporto liquidi nei quali viene disperso il campione citologico prelevato alla donna. Vantaggio fondamentale della LBC, sta nella possibilità di ottenere con un singolo campione da una singola paziente, la sequenziale o simultanea valutazione della morfologia e dell'esame molecolare. Le cellule fissate nel liquido preservante possono essere utilizzate per l'estrazione degli acidi nucleici sia per quanto riguarda il DNA che per l'RNA. Diversi sono i liquidi fissativi usati per raccogliere il campione citologico cervico-vaginale in fase liquida. (*Bellevicine et al. 2017*).

La citologia in fase liquida offre il vantaggio di automatizzare la fase pre-analitica. La manipolazione, preparazione ed aliquotazione dei campioni, con decapping e recapping dei contenitori, si può svolgere

in modo automatico, con identificazione univoca dei campioni mediante lettura di codice a barre ed eventuale trasferimento dei biomateriali in altri contenitori analogamente identificati.

Requisiti indispensabili per il prelievo di primo livello in citologia in fase liquida

- Prelievo unico per entrambe le fasce di età che consenta l'esecuzione sia di Pap primario sia di test molecolari (ricerca HPV-DNA) e citologia di triage, nonché eventuali test di approfondimento diagnostico (immunocitochimica, metilazione, genotipizzazione, etc.), onde evitare di dover richiamare le donne per il triage con altro test in caso di positività del primo;
- Quantità minima di liquido preservante contenuta all'interno del contenitore;
- Approvazione CE/IVD per entrambe le metodiche, morfologica e molecolare;
- Contenitore compatibile con i sistemi di processazione automatica di citologia e di biologia molecolare per la determinazione dell'HPV-DNA;
- Sistema di preservazione, utilizzabili nei centri prelievo ed in laboratorio, che non necessiti di specifici sistemi di protezione ambientale e/o Dispositivi di Protezione Individuale (DPI);
- gestionale dei laboratori in grado di interagire con il gestionale dell'anagrafica regionale.
- Composizione del campione omogenea per i diversi test con possibilità di conservazione prolungata del campione biologico senza alterazione delle caratteristiche molecolari e morfologiche che consentano di eseguire ulteriori test biomolecolari di approfondimento (test ancillari);
- Facilità di stoccaggio e lunga conservazione anche a temperatura ambiente;
- Contenitori resistenti agli urti e che consentano una facile identificazione tramite l'applicazione di etichette a codici a barre e adesive, che ne agevolino la manipolazione;
- Data la capillarità della distribuzione territoriale dei consultori un elemento fondamentale da definire, già nella iniziale gara di appalto per l'acquisto dei test HPV-DNA, è la raccolta dei prelievi dai punti prelievi territoriali ed il loro trasferimento ai diversi laboratori centralizzati di riferimento territoriale.

Per quanto concerne la formazione del personale vanno anche considerati i tempi necessari per la riconversione organizzativa e per il "training" indispensabile per l'apprendimento della diversa modalità di lettura. Infatti, dal punto di vista dell'osservazione microscopica, è da sottolineare come le caratteristiche citomorfologiche dei vetrini in monostrato preparati secondo la tecnica LBC non sono completamente sovrapponibili a quelle delle cellule raccolte con striscio diretto, secondo il tradizionale pap-smear.

L'adozione del prelievo in fase liquida, LBC, consente di ridurre al minimo le variabili derivanti dal prelievo e dalla produzione del vetrino, inoltre semplifica tutte le procedure di laboratorio. Il laboratorio riceverà così un solo campione per ogni donna e su di esso eseguirà il Pap Test primario o il test HR HPV - DNA primario a seconda della fascia d'età e, sul campione residuo, l'eventuale test di triage (morfologico o molecolare) in caso di positività al test primario.

Test di primo livello biomolecolare

I test molecolari utilizzati dal Laboratorio devono essere mirati alla ricerca di HPV ad alto rischio oncogeno (HR HPV) e devono essere validati in trial di grandi dimensioni, con dimostrata sensibilità e specificità clinica elevata. Il test HPV utilizzato deve essere validato, sia dal punto di vista analitico che clinico.

Attualmente il test HPV validato per l'utilizzo negli screening organizzati di popolazione è il test ad HR DNA; inoltre, da una analisi delle esperienze nazionali di screening di popolazione organizzati risulta che quasi tutte le regioni italiane attualmente utilizzano un test HPV a DNA.

Il documento di indirizzo 2012 del Ministero della Salute sull'utilizzo dell'HPV-DNA come test primario per lo screening del cancro del collo dell'utero affida all'ONS (Osservatorio Nazionale Screening) l'incarico di produrre un documento di indirizzo sulle più recenti evidenze scientifiche riguardanti l'utilizzo del test HPV-DNA come test primario per lo screening del cancro del collo dell'utero. Il documento è rivolto al Ministero e ai decisori regionali.

Il direttivo dell'ONS ha deciso di utilizzare a tal fine il rapporto di Health Technology Assessment (HTA) pubblicato nell'agosto 2012 sulla rivista scientifica Epidemiologia e Prevenzione (BIB) e di adottare come

documento di indirizzo l'*executive summary* di quel rapporto. A sua volta l'HTA 2012 recepisce le linee guida riportate nelle *European Guidelines on quality assurance for cervical cancer screening*.

Il "Piano Nazionale Prevenzione 2014-2018", 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 HPV-DNA test".

La letteratura scientifica (Ronco *et al.*, 2012) ha evidenziato che la ricerca del DNA dell'HPV può essere applicata non solo nel "triage" delle lesioni borderline (es. ASCUS e LSIL) e nel follow-up delle donne dopo trattamento di lesioni CIN2+ (Cervical Intraepithelial Neoplasia), ma anche come test di primo livello per lo Screening.

Il Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma (GISCi) ha riconosciuto il nuovo algoritmo proposto dal lavoro di Ronco del 2012.

Requisiti indispensabili di un test HR HPV-DNA

- **Caratteristiche di validazione clinica del test da adottare.** Un altro importante avanzamento tecnologico è dato dalla disponibilità di tecniche diagnostiche dedicate alla ricerca dell'HPV-DNA, soprattutto quelli ad alto rischio (HR-HPV-DNA) che caratterizzano le lesioni dotate di potenziale evolutivo verso il carcinoma. I principali approcci tecnici sono rappresentati da tecniche di ibridazione e da saggi di amplificazione genica. In ogni caso, il test deve consentire la rilevazione della presenza di acidi nucleici almeno dei principali 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 ed il 66 a possibile ruolo oncogeno; non vanno inclusi nel test diagnostico altri tipi virali di incerto significato oncogeno. I test validati per lo screening primario devono assicurare alta sensibilità per lesioni CIN2+ e, contemporaneamente, alta specificità, con l'individuazione di un numero quanto più ridotto di infezioni HPV transitorie clinicamente irrilevanti. Tali parametri vanno valutati in relazione a test di riferimento che hanno conseguito validazione clinica in studi prospettici randomizzati, come indicato dalle linee guida pubblicate da Mejer e collaboratori (Int J Cancer 2009; 124:516-20). Nello specifico, la sensibilità clinica per CIN2+, che deve essere non inferiore al 90% rispetto a quella del test di riferimento (HC2 o GP5+/6+ PCR-EIA); la specificità clinica per CIN2+, che deve essere non inferiore al 98% rispetto a quella del test di riferimento (HC2 o GP5+/6+ PCR-EIA); la riproducibilità intra-laboratorio e concordanza inter-laboratorio non inferiore all' 87%; Tali considerazioni sono state recepite ed incluse nelle linee guida del GISCi.

- **completa automazione.**
Adattabilità del sistema diagnostico agli spazi messi a disposizione presso i Centri diagnostici di riferimento come di seguito indicati:
i campioni devono essere analizzati direttamente dalle provette per citologia in fase liquida. L'automazione della fase pre-analitica di preparazione del campione, deve prevedere la gestione automatizzata dei contenitori per la raccolta dei campioni biologici da destinarsi sia alla biologia molecolare che alla diagnostica citologica. In particolare, considerando l'elevato numero di test anno, è importante tenere conto del grado di automazione dei sistemi analitici e preanalitici, del numero di massimo esami che possono essere eseguiti quotidianamente e per singolo ciclo analitico e dalla strumentazione. In linea di massima la strumentazione dovrebbe prevedere un sistema preanalitico per la stappatura delle provette, l'agitazione del liquido ed il prelievo del quantitativo di liquido necessario e la sua distribuzione nelle provette di estrazione. Dopo la fase preparativa il sistema automatizzato deve procedere all'estrazione dell'acido nucleico, alla successiva preparazione della miscela di reazione in completa automazione ed il passaggio alla fase analitica.

- **Sicurezza e tracciabilità dell'intero processo.** Per sicurezza si intende l'adozione di strategie atte a limitare al minimo la possibilità di contaminazioni. Per tale motivo sono vantaggiosi dei sistemi di preparazione e di analisi del campione automatizzati e chiusi che garantiscono maggiore sicurezza nella gestione del flusso di lavoro. Sono necessarie piattaforme automatizzate con trasmissione diretta dei risultati al sistema informatico, con lettura automatica dei codici delle provette, con il sistema gestionale LIS del Centro diagnostico sia per quanto attiene la gestione della identificazione dei campioni che l'esportazione dei risultati analitici al sistema stesso. La disponibilità di strumentazione ad elevata automazione consentirà un minore impegno del personale oltre a garantire tracciabilità e minori errori. Inoltre, il test deve fornire un risultato finale come positivo o negativo per la presenza di HPV-DNA ad alto rischio; l'interpretazione dei risultati deve essere immediata e univoca, mediante software interpretativo. I risultati ottenuti devono essere di facile interpretazione.

In considerazione del carico di lavoro previsto è indispensabile che si utilizzino sistemi automatizzati e ad alta processività in rapporto al numero di test per ciclo analitico.

Il test fornito deve avere un controllo interno di adeguatezza; precisamente i risultati prodotti in ogni singola corsa saranno valutabili solo in presenza della adeguata amplificazione di un controllo positivo interno.

- **Il test HPV-DNA offerto deve essere inserito nell'elenco dei test validati pubblicato dal GISCI.** Gli obiettivi del Piano Nazionale Prevenzione sono stati recepiti dal Piano Regionale di Prevenzione 2014-18. In questo contesto la Regione Campania (DGR 860/2015), nell'adottare la ricerca del Papillomavirus umano (HR-HPV DNA) per lo screening organizzato di popolazione per il cervicocarcinoma, adotta il protocollo indicato dalle linee guida.

Erogabilità e prescrizione

Per la cadenza temporale prevista dal programma di screening ogni donna verrà sottoposta a 8 test di screening tra i 25 e i 64 anni contro i 14 previsti per lo screening citologico.

Le donne da sottoporre a screening verranno invitate tramite lettera inviata dal centro screening di riferimento; la lettera d'invito dovrà essere specifica per il Pap test o per l'HR- HPV-DNA test, dovrà pervenire almeno venti giorni prima del giorno fissato per il prelievo. La lettera deve riportare il luogo, la data e l'ora dell'appuntamento, i numeri telefonici, fax e mail, dedicati allo screening, con gli orari di disponibilità, per la richiesta di informazioni e lo spostamento dell'appuntamento. La lettera di invito deve essere sempre accompagnata da materiale informativo e da raccomandazioni a garanzia della qualità finale del test. Ogni centro screening dovrà gestire il database delle donne da sottoporre a screening, selezionare le coorti da invitare, provvedere agli inviti e ai solleciti sia scritti che telefonici. Il centro screening provvede all'invio dei risultati negativi e all'invito delle donne che risultano positive al test HR HPV DNA, o con citologia positiva, a fissare un appuntamento per gli approfondimenti previsti dal protocollo. Il centro screening segue sempre la donna nel suo percorso di approfondimento.

Vi sono AA.SS.LL. dove è già attivo lo screening citologico e altre dove il programma deve essere implementato. Per le zone con screening citologico attivo sarà previsto un periodo di transizione per la sostituzione graduale del Pap test con l'HR HPV - DNA come test primario. Il periodo di transizione prevederà un iniziale arruolamento della fascia di donne più anziane per permettere almeno un test HPV-DNA a coloro che stanno per uscire dal programma di screening e per avere un minore impatto in termini di test di triage e di colposcopie nei momenti iniziali del programma, in linea con quanto adottato in altre regioni italiane.

Per le ASL che non hanno un programma di screening attivo sarà previsto un graduale ingresso, per fasce d'età o territori, in modo da ridurre l'impatto sull'organizzazione globale dello screening.

Il test HR HPV-DNA è erogabile come test di screening di primo livello esclusivamente all'interno del percorso di screening organizzato (donne dai 30 ai 64 anni). Non è pertanto prescrivibile a carico del SSR come test di prevenzione, con le eccezioni qui sotto specificate.

È ammessa la prescrizione a carico del SSR, da parte di specialisti, soltanto nei seguenti casi:

Test primario:

Nelle donne di età superiore a 64 anni è ammessa la prescrizione di HR HPV-DNA test solo se non è disponibile un Pap test o un HR HPV-DNA test negativo dopo i 60 anni.

Test diagnostico:

In caso di follow-up post colposcopia e post trattamento anche al di fuori del percorso screening, con Pap test eseguito nei 12 mesi precedenti.

Per triage in caso di citologia positiva anche al di fuori del percorso screening, con Pap test eseguito nei 12 mesi precedenti.

In particolari situazioni cliniche nei cui protocolli diagnostico-terapeutici è prevista la ricerca di HR HPV-DNA test (es. previsione di uso di specifici farmaci nella SLA, HIV).

COORDINAMENTO REGIONALE PER LE PROCEDURE

Al fine di garantire omogeneità delle procedure al livello regionale, un apposito coordinamento definirà in modo puntuale le modalità di implementazione/transizione delle singole AA.SS.LL. da una procedura all'altra dello screening; lo stesso coordinamento dovrà condividere ed autorizzare possibili variazioni delle procedure di invito che potrebbero rendersi opportune in alcuni contesti aziendali.

Le procedure di screening

Le donne saranno suddivise quindi in due fasce di età:

- da 25 a 29 anni;
- da 30 a 64 anni.

È prevista la chiamata attiva della popolazione femminile di età tra i 25 e i 29 anni per PAP test, con richiamo a cadenza triennale. Queste donne saranno chiamate la prima volta al compimento dei 25 anni, per poi essere richiamate a 28 anni.

È prevista la chiamata attiva della popolazione femminile di età tra i 30 e 64 anni per HR HPV - DNA test, con richiamo a cadenza quinquennale. Se la donna non ha partecipato al programma con screening citologico verrà chiamata una prima volta al compimento dei 30 anni; se la donna proviene da un programma di screening citologico verrà chiamata la prima volta per il test HR HPV-DNA al compimento dei 31 anni; da questa età verrà chiamata ogni 5 anni.

- PAP- test di screening con richiamo triennale per le donne comprese nella fascia di età 25/29 anni; nei casi di Pap – test positivo in questa fascia di età viene praticato un test HPV-DNA di triage;
- HPV-DNA - test di screening con richiamo quinquennale per le donne comprese nella fascia di età 30/64 anni; nei casi di HPV – test positivo in questa fascia di età viene praticato un Pap - test di triage.

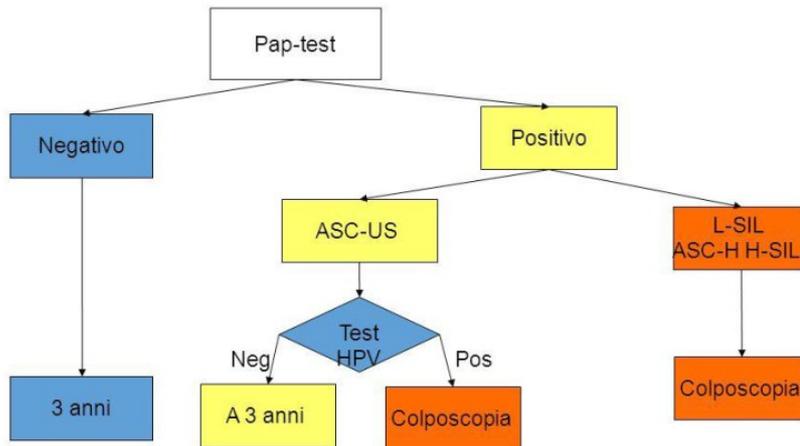
Diagnosi citologica (Pap-test di screening e di triage)

La lettura e relativa refertazione del Pap test avverrà secondo il “Sistema Bethesda” (TBS2014) in quanto categorizza con precisione tutte le categorie citologiche ed è universalmente utilizzato dalla comunità scientifica:

- Pap test normale (NILM); la donna deve ripetere il test dopo tre anni.
- Pap test anormale - categoria ASCUS*: se l'HR HPV - DNA di triage è positivo la donna viene invitata a praticare colposcopia.
- Pap test anormale – categoria ASCUS; se l'HR HPV - DNA di triage è negativo la donna ripete il test HR HPV-DNA a distanza di un anno; se anche quest'ulteriore test è negativo la donna rientra nello screening; in caso invece di positività a un anno la donna ripete il Pap test e la colposcopia. Se la colposcopia sarà negativa per CIN2+ la donna ripeterà il test HR HPV-DNA dopo 12 mesi; in caso di negatività la donna rientrerà nei normali intervalli di screening, in caso di positività la donna ripeterà la colposcopia e il Pap test.

- Pap test anormale (L-SIL, ASC-H, H-SIL, CARCINOMA, AGC**); la donna viene inviata direttamente in colposcopia.
- Campione inadeguato: la donna viene inviata ad eseguire un nuovo prelievo.

ALGORITMO SCREENING CERVIC Pap test 25-29 anni



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

Legenda:

- *H-SIL: lesione squamosa di alto grado;*
- *ASC-H: atipia squamosa che non esclude una lesione di alto grado;*
- *AGC: atipia ghiandolare;*
- *L-SIL: lesione squamosa di basso grado;*
- *ASC-US: atipie squamose di incerto significato.*

Quando il Pap test è eseguito come test di triage dopo un HR HPV-DNA positivo il citologo ha la consapevolezza delle caratteristiche del vetrino che si appresta a leggere e quindi è possibile registrare sovradiagnosi piuttosto che falsi negativi.

La valutazione negativa del Pap test di triage rimanda la donna a un controllo a un anno con test HR HPV-DNA.

Naturalmente, dal momento che il Pap test deriva da un campione selezionato dal risultato positivo del test HR HPV-DNA la frequenza di anomalie è elevata e si aggira tra il 30 e il 50 %.

Nella citologia di triage ha meno rilevanza la valutazione dell'adeguatezza del campione in quanto questa analisi è già stata fatta con il risultato del test HR HPV-DNA e dalla rivelazione del controllo interno. Per questo motivo l'incidenza dei falsi negativi è notevolmente ridotta.

Rimane comunque la necessità che il citologo legga sempre un elevato numero di reperti citologici con quadri complessi e borderline. Questo è un ulteriore fattore a favore della centralizzazione degli esami.

Il flusso di lavoro previsto per il laboratorio di riferimento del test citologico prevede la processazione dei campioni per lo screening primario con i campioni di triage per HR HPV-DNA primario positivo, la preparazione dei vetrini e la loro colorazione, la lettura da parte dei citologi, l'invio dei risultati al middleware; questo invia subito i negativi al software regionale di screening e i positivi al LIS del laboratorio per l'HR HPV-DNA di triage; il middleware dello screening permette la refertazione immediata

dei risultati negativi e lascia in sospeso quello in attesa del risultato del test di triage. L'impegno dell'operatore deve essere limitato solo ad alcune fasi del flusso di lavoro:

Tutte le attività di analisi dello screening regionale faranno riferimento a laboratori sovra aziendali; l'identificazione di laboratori di riferimento garantirà qualità elevata, permetterà economie di scala, la sostenibilità a lungo termine del nuovo programma, una elevata specializzazione del personale.

Diagnosi molecolare (HR HPV-DNA test di screening e di triage)

Il test per la ricerca del HR HPV-DNA deve avere le caratteristiche previste dalle linee guida europee e italiane per lo screening primario del cervicocarcinoma;

Il test HR HPV-DNA deve dare un risultato positivo/negativo per il pool di 12 genotipi individuati dall'IARC come genotipi ad alto rischio. Sono ammessi anche risultati per HR HPV-DNA che aggiungono ai 12 genotipi IARC anche i genotipi 66 e 68.

Le linee guida italiane ed europee non chiedono di specificare i singoli genotipi componenti il pool di HR HPV-DNA, è auspicabile ma non espressamente richiesto, che il test HR HPV-DNA riveli i genotipi 16 e 18 in quanto esistono a livello internazionale linee guida che raccomandano la tipizzazione di quei genotipi.

Tipologia di refertazione:

- HR HPV-DNA negativo: la donna viene richiamata a ripetere il test dopo 5 anni;
- HR HPV-DNA positivo: viene eseguito un PAP test di triage; se il PAP test è negativo la donna viene invitata a ripetere il test molecolare dopo un anno. Le donne negative a tale ulteriore test saranno invitate a un nuovo round di screening dopo 4 anni. Le donne invece positive al test HR HPV-DNA saranno invitate ad eseguire la colposcopia;
- HR HPV-DNA positivo e positivo il Pap test di triage: la donna viene invitata per una colposcopia;
- Campione inadeguato: è richiesto un nuovo prelievo e la ripetizione del test HR HPV-DNA.

Il flusso di lavoro previsto per il laboratorio di riferimento del test biomolecolare per la ricerca dell'HR HPV-DNA prevede la processazione dei campioni per lo screening primario con i campioni di triage per Pap primario anomalo, l'esecuzione delle analisi sui sistemi, la produzione dei risultati, l'invio dei risultati al LIS che li riversa nel middleware; questo invia subito negativi al software regionale di screening e i positivi al LIS dell'anatomia patologica per i Pap di triage; il software regionale dello screening permette la refertazione immediata dei risultati negativi e lascia in sospeso quello in attesa del risultato del test di triage. L'impegno dell'operatore deve essere limitato solo ad alcune fasi del flusso di lavoro:

Tutte le attività di analisi dello screening regionale faranno riferimento a laboratori sovra aziendali; l'identificazione di laboratori di riferimento garantirà qualità elevata, permetterà economie di scala, la sostenibilità a lungo termine del nuovo programma, una elevata specializzazione del personale.

Diagnosi molecolare (HR HPV-DNA test di screening e di triage)

Il test per la ricerca del HR HPV-DNA deve avere le caratteristiche previste dalle linee guida europee e italiane per lo screening primario del cervicocarcinoma;

Il test HR HPV-DNA deve dare un risultato positivo/negativo per il pool di 12 genotipi individuati dall'IARC come genotipi ad alto rischio. Sono ammessi anche risultati per HR HPV-DNA che aggiungono ai 12 genotipi IARC anche i genotipi 66 e 68.

Le linee guida italiane ed europee non chiedono di specificare i singoli genotipi componenti il pool di HR HPV-DNA, è auspicabile ma non espressamente richiesto, che il test HR HPV-DNA riveli i genotipi 16 e 18 in quanto esistono a livello internazionale linee guida che raccomandano la tipizzazione di quei genotipi.

Tipologia di refertazione:

- HR HPV-DNA negativo: la donna viene richiamata a ripetere il test dopo 5 anni;
- HR HPV-DNA positivo: viene eseguito un PAP test di triage; se il PAP test è negativo la donna viene invitata a ripetere il test molecolare dopo un anno. Le donne negative a tale ulteriore test saranno invitate a un nuovo round di screening dopo 4 anni. Le donne invece positive al test HR HPV-DNA saranno invitate ad eseguire la colposcopia;
- HR HPV-DNA positivo e positivo il Pap test di triage: la donna viene invitata per una colposcopia;
- Campione inadeguato: è richiesto un nuovo prelievo e la ripetizione del test HR HPV-DNA.

Il flusso di lavoro previsto per il laboratorio di riferimento del test biomolecolare per la ricerca dell'HR HPV-DNA prevede la processazione dei campioni per lo screening primario con i campioni di triage per Pap primario anomalo, l'esecuzione delle analisi sui sistemi, la produzione dei risultati, l'invio dei risultati al LIS che li riversa nel middleware; questo invia subito negativi al software regionale di screening e i positivi al LIS dell'anatomia patologica per i Pap di triage; il software regionale dello screening permette la refertazione immediata dei risultati negativi e lascia in sospeso quello in attesa del risultato del test di triage. L'impegno dell'operatore deve essere limitato solo ad alcune fasi del flusso di lavoro:

- **L'intervallo di screening nell'ambito di programmi organizzati di popolazione dopo un test HPV-DNA primario negativo deve essere di almeno 5 anni.**
- **Lo screening basato sul test HPV-DNA non deve iniziare prima dei 30 anni.**
- **Non esistono prove che il doppio test con citologia e HPV-DNA sia più protettivo** del solo test HPV-DNA come test primario, benché, rispetto al solo test HPV-DNA, esso comporti un incremento della sensibilità, peraltro non rilevante.

MIDDLEWARE

E' il software (core) in grado di gestire il processo dalla diagnostica citologica a quella molecolare. Il middleware deve avere le caratteristiche di essere compatibile con i software attualmente in uso dei principali laboratori e citologie delle aziende sanitarie riferite ai singoli centri di screening regionale e con la piattaforma informatica regionale.

MODALITA' DI REFERTAZIONE

Il referto da inviare alla donna deve essere unico e deve riportare i risultati di tutti i test effettuati (test HPV-DNA e/o Pap test di triage) ed il consiglio clinico che ne deriva (come specificato più avanti nel documento).

In particolare, per lo screening con HPV-DNA primario il referto 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.

Nello specifico, il referto 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-DNA 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-DNA 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-DNA nonché l'elenco dei tipi HPV-DNA che il metodo può rilevare.

Inoltre, il referto del test di screening con HPV-DNA primario, così come è per il Pap test primario, deve comprendere:

- in caso di test HPV-DNA negativo, l'indicazione del successivo round di screening previsto dal programma;
- in caso di test HPV-DNA positivo, l'indicazione del percorso successivo (invio in colposcopia o richiamo ad un anno).

ORGANIZZAZIONE DEL PERCORSO DI SCREENING

Centralizzazione delle analisi di primo livello (test HPV DNA e citologia di triage)

Il Centro screening aziendale organizza tutti gli aspetti dello screening, ovvero si prende carico della gestione dell'utente e del suo percorso all'interno del sistema dello screening, svolge attività di counseling nei confronti dell'utente, gestisce tutti gli aspetti amministrativi: inviti, solleciti, richiami, gestione degli inesitati, controlla le discrepanze tra archivio del software di screening e anagrafica regionale, gestione del front-office, gestione del materiale informativo, gestione del numero verde, gestione degli appuntamenti per gli approfondimenti diagnostici, gestione degli inviti per gli esami di secondo livello, per i richiami a un anno, per i follow up, registra gli esiti dei trattamenti, valuta l'adesione per i vari livelli, collabora con i MMG e i ginecologi, gestisce gli archivi dei risultati, calcola gli indicatori di performance, invia i risultati dei test di primo livello negativi direttamente al domicilio, invia l'invito alla ripetizione del prelievo per i campioni invalidi.

Per garantire un ottimale utilizzo delle risorse e un'elevata qualità, sia il test HPV-DNA che la citologia di triage devono essere centralizzati in laboratori di riferimento con esperienza consolidata in test molecolari e nella lettura di Pap test di screening.

L'introduzione graduale del test di screening per HR HPV - DNA consente di riorganizzare i processi e l'organizzazione del sistema durante l'implementazione stessa del nuovo sistema.

Dal momento che coesistono contemporaneamente due percorsi di screening primario, quello con HR-HPV DNA e quello con Pap test è necessario che i test vengano eseguiti nello stesso laboratorio e sotto unica direzione, necessaria per la produzione di un referto diagnostico "unico", a valenza clinica, vedi indicazioni capitolo "modalità di refertazione".

La centralizzazione dei test deve tener conto del numero di test che dovrebbero essere eseguiti per ogni centro; per l'esecuzione del test HR HPV - DNA il numero di determinazioni per un centro di riferimento non deve essere inferiore a 40.000 test e deve poterne eseguire fino a 100.000. il numero massimo di test processabile per centro dipende dalla disponibilità delle tecnologie che vengono messe a disposizione dal mercato; questo vale sia per il test HR HPV - DNA che per il Pap test. Naturalmente il numero massimo di determinazioni eseguibili è funzione anche degli aspetti logistici, delle caratteristiche del territorio e degli spazi disponibili.

I vantaggi della centralizzazione degli esami sono dati dalla riduzione dei costi del personale e della strumentazione, dalla specializzazione del personale, dal miglioramento della qualità di tutto il processo, dalla riduzione degli errori, dalla possibilità di variare l'organizzazione in funzione delle mutate esigenze.

Per la Regione Campania vengono proposti 3 centri di riferimento per l'esecuzione dei test:

- Centro 1 = raccoglie i campioni delle AA.SS. LL. Avellino, Benevento e Caserta;
- Centro 2 = raccoglie i campioni delle AA.SS.LL. Napoli 1 e Napoli 2;
- Centro 3 = raccoglie i campioni delle AA.SS.LL. Napoli 3 e Salerno.

Nella tabella 3 è riportata la popolazione target per fasce di età, per ASL di riferimento e centro di afferenza (obiettivo di adesione del 60%).

ASL	TARGET ANNUO - 60%	
	25 - 29	30 - 64
Avellino	2.556	12.420
Benevento	1.681	8.078
Caserta	5.965	27.569
CENTRO 1	10.202	48.068
Napoli 1	6.029	29.422
Napoli 2	7.146	31.435
CENTRO 2	13.174	60.857
Napoli 3	6.864	31.519
Salerno	6.786	32.869
CENTRO 3	13.650	64.388

Considerando che l'obiettivo del raggiungimento del 60% di adesione sarà auspicabilmente raggiunto entro il quinto anno di attività, non vengono qui stimate le quote di test inizialmente positivi che dovranno essere effettuati in triage: 7% di test HPV-DNA positivi che andranno in triage con PAP test e 3% di PAP test positivi che andranno in triage con HPV-DNA test; viene stimato che tali quote aggiuntive siano ampiamente comprese nella stima dei carichi di lavoro effettuati calcolando una estensione effettiva dello screening del 100% ed una adesione corretta del 60%.

In relazione ai carichi di lavoro stimati nella tabella sopra riportata, si prospetta la seguente organizzazione del lavoro per ciascun centro di riferimento:

- dimensioni: almeno 300 mq. di superficie per ospitare segreteria, laboratori di citologia e biologia molecolare, stoccaggio reagenti e campioni, ambienti dedicati al personale; per i **requisiti generali** si fa rinvio a quelli previsti dal DPR 14 gennaio 1997 recante "Atto di indirizzo e coordinamento alle Regioni in materia di requisiti strutturali tecnologici ed organizzativi minimi per l'esercizio delle attività sanitarie da parte delle strutture pubbliche e private".
- personale:
 - un addetto alla segreteria per attività di accettazione e stoccaggio;
 - linea di citopatologia: due tecnici di laboratorio e due citologi (biologo/anatomo patologo);
 - linea di biologia molecolare: due tecnici di laboratorio, due biologi;
 - un responsabile medico unico per l'intera struttura (anatomo patologo/patologo clinico);
- dotazione hardware: almeno otto pc collegati alle diverse reti di collegamento.

ORGANIZZAZIONE E REQUISITI DEL LABORATORIO

Compiti del laboratorio

- Accettazione dei Campioni
- Fase pre-Analitica
- Fase Analitica
- Refertazione
- Trasmissione dei Risultati
- Conservazione dei Campioni
- Gestione dei Campioni Critici
- Elaborazione risultati diagnostici e dati di concordanza cito-istologica e molecolare
- Elaborazione dei controlli di qualità interni (CQI) ed esterni (VEQ) con centro italiano accreditato.

Attrezzature Laboratorio per HPV – DNA

In considerazione dell'elevato numero di test anno, è importante tenere conto del grado di automazione dei sistemi analitici e preanalitici, del numero di massimo esami che possono essere eseguiti quotidianamente e per singolo ciclo analitico e dalla strumentazione.

In linea di massima la strumentazione dovrebbe prevedere un sistema preanalitico per la stappatura e la ritappatura, l'agitazione del liquido ed il prelievo del quantitativo di liquido necessario e la sua distribuzione nelle provette di estrazione. Dopo la fase preparativa il sistema automatizzato deve procedere all'estrazione dell'acido nucleico, alla successiva preparazione della miscela di reazione ed al passaggio alla fase di amplificazione.

Il sistema deve anche prevedere la possibilità diappare/sigillare le provette ed un sistema di conservazione informatizzato per un rapido *retrival*.

E' indispensabile tenere conto dell'impegno del personale per ogni ciclo analitico: impegno temporale-turn around time (TAT), numero e tipologia di interventi manuali (più interventi maggiore possibilità di errore/impegno personale). La disponibilità di strumentazione ad elevata automazione consentirà un minore impegno del personale oltre a garantire tracciabilità e minori errori.

Alla luce di quanto esposto, l'elenco della strumentazione è il seguente:

- Sistemi automatizzati chiusi che garantiscono maggiore sicurezza nel contenimento delle contaminazioni;
- Piattaforme automatizzate con trasmissione diretta dei risultati al sistema informatico del laboratorio;
- Cappa a flusso laminare;
- Strumenti di preparazione automatizzati per ridurre gli errori manuali ed il rischio di contaminazione;
- Sistema preanalitico per la stappatura e la ritappatura con tappo del vial, l'agitazione del liquido ed il prelievo del quantitativo di liquido necessario e la sua distribuzione nelle provette di estrazione con successiva richiusura del contenitore con tappo;
- N° 3 Estrattore/preparatore: per estrazione DNA e preparazione reazione di amplificazione;
- Centrifuga per microprovette;
- sistema di rilevazione degli amplificati;
- Congelatori a -20°C ed a -80°C;
- Presenza di lampade UV per ridurre il rischio di contaminazioni;
- Strumento ad elevata processività per l'allestimento di preparati citologici in fase liquida;
- Coloratori, montatori ed etichettatori automatizzati per la preparazione citologica;
- Microscopi ottici, con corredi di ottica multipli secondo le comuni dotazioni;
- Sistema di telepatologia per controllo di qualità e condivisione diagnostica tra centri, con sistemi di lettura computer assistita;
- Middleware centrale;
- Software di tracciabilità in grado di interfacciarsi con middleware strumentazioni trasporti e punti prelievo;
- Organizzazione trasporti barattoli/provette dai punti prelievo ai laboratori di riferimento.

Il Laboratorio deve assicurare la massima automazione sia delle fasi pre-analitiche che analitiche oltre alla standardizzazione del processo e tracciabilità.

L'organizzazione dello screening così come è concepito, con centri di riferimento per l'esecuzione degli esami collegati, sia attraverso la rete dei trasporti che informaticamente con i consultori e i centri screening, consente di realizzare un flusso delle attività monitorato in ogni momento e in ogni processo di lavoro.

Il carico di lavoro annuo di ogni centro è simile a quello di altri centri in Italia che hanno già implementato lo screening, e rispetta le raccomandazioni delle linee guida italiane emanate dal GISCI (*Il numero di campioni gestito nell'arco di un anno da un laboratorio HPV centralizzato dovrà essere indicativamente non inferiore a 40.000 e fino a 100.000 o più*).

Specifiche del sistema diagnostico del Laboratorio

La necessità di acquisire sistemi diagnostici in grado di gestire numeri rilevanti di campioni secondo i criteri della massima automazione, prevede il possesso dei seguenti **requisiti**:

- **Automazione e workflow: impatto organizzativo con il minor tempo/operatore** dedicato nel workflow ed elevato livello di automazione. Sarà ritenuto criterio preferenziale il minor tempo

necessario all'operatore per gestire l'intero processo per singola sessione di lavoro; il livello di automazione del flusso di lavoro, riferito al carico di lavoro suddetto, deve essere descritto in dettaglio, identificando chiaramente il tempo necessario all'operatore "hands-on", il tempo di attività delle macchine "hands-off" e l'eventuale necessità di una attività notturna "fase overnight" da effettuarsi in assenza dell'operatore ed in sicurezza.

- **Modalità di selezione ed estrazione automatica dei campioni positivi.**
- **Flessibilità di funzionamento:** deve essere indicato il numero minimo di test HPV-DNA che è possibile processare per singola seduta analitica più il numero di controlli e/o calibratori richiesti per singola seduta.
- **Controlli di qualità dei singoli campioni:** possibilità di valutare uno o più geni presenti nel campione in esame per verificare la presenza di DNA.
- **Livello di sicurezza del sistema diagnostico** al fine di evitare le contaminazioni crociate; sarà oggetto di valutazione il livello di sicurezza offerto dal sistema diagnostico, in termini di "chiusura" della catena analitica e assenza di interventi intermedi potenzialmente contaminanti, e sistemi automatici di disinfezione e sterilizzazione della strumentazione in uso.
- **Possibilità di genotipizzazione dei casi HPV positivi**, singolarmente o in gruppi a rischio omogeneo, con particolare riguardo ai genotipi 16 e 18.

Movimentazione dei campioni HPV-DNA -positivi per la citologia di triage

Il laboratorio deve possedere un programma gestionale in grado di produrre una lista dei campioni HPV-positivi (reflex test) per cui allestire/colorare e leggere il pap test di triage.

Sistema informatizzato

Il laboratorio deve essere dotato di adeguati supporti informatici e gli operatori devono essere tutti in grado di utilizzare i comuni programmi di interfacciamento di laboratorio (LIS).

Il sistema informatico dovrà garantire la completa informatizzazione delle procedure, garantire la totale tracciabilità dei prelievi evitando errori comuni nei laboratori e riducendo l'impegno degli operatori.

I software delle strumentazioni analitiche devono essere interfacciabili con il sistema di gestione dei laboratori mediante file LIS tale da consentire la produzione automatica di un referto codificato e validabile da inoltrare alla piattaforma di riferimento.

Il laboratorio dovrà eseguire la stampa di etichette adesive bar codate e RFID identificative per interfacciarsi con le diverse componenti strumentali nell'ambito dell'intero percorso multidisciplinare.

L'applicativo gestionale del programma di screening deve essere 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

Dovrà essere implementata una rete informatica che vede al centro il software di screening regionale. Questo dovrà essere in grado di dialogare bidirezionalmente con i centri diagnostici di screening di primo livello e secondo livello, i consultori dove viene eseguito il prelievo ed eventualmente i MMG.

Il software di gestione degli screening deve essere di facile utilizzo da parte degli operatori e flessibile relativamente alla modalità di accettazione del campione, selezione delle donne da invitare, elaborazione delle statistiche. Deve essere collegato all'anagrafe vaccinale per il monitoraggio delle donne vaccinate che si apprestano a sottoporsi allo screening.

La rete informatica costituita dal software di screening regionale e dai software di gestione dei laboratori di riferimento (LIS) deve garantire la perfetta tracciabilità dei campioni, dei flussi di lavoro e degli operatori.

La rete informatica dovrebbe avere la seguente struttura:

È auspicabile l'utilizzo di un sistema informatico aggiuntivo tipo middleware da utilizzare per il collegamento di tutti i sistemi e servizi interessati:

COSTO E VALUTAZIONE ECONOMICA

Applicando il protocollo sopra descritto alla situazione italiana, si stima che i costi complessivi dello screening basato sul test HPV-DNA siano inferiori a quelli di uno screening citologico convenzionale con gli attuali intervalli, anche se il costo per singolo round di screening risulta superiore.

ASPETTI ORGANIZZATIVI DEL PERCORSO SCREENING

Per motivi di qualità e di costo, sia le attività di lettura dei test citologici sia l'esecuzione del test HPV-DNA richiedono di essere centralizzate. Questo requisito è particolarmente accentuato per ciò che concerne i costi dell'esecuzione del test HPV-DNA. Si rende quindi opportuno eseguire i test citologici e di HPV-DNA in un numero limitato di laboratori di riferimento di grandi dimensioni, anche a scopo di monitoraggio e valutazione dell'attività spontanea. Lo Screening con il test HPV-DNA implica problemi organizzativi legati alla necessità di triage, alla complessità dei protocolli e alla riconversione delle attività di lettura della citologia.

IMPATTO SOCIALE, ETICO E LEGALE

La comunicazione dell'esito del test HPV-DNA alle donne, in particolare se positivo, è un ulteriore 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.

CONSULTORIO

Ogni centro prelievo deve essere dotato di computer collegato a un lettore di codici a barre. Il computer dovrà essere in grado di collegarsi con il software regionale dello screening attraverso la rete. Il ruolo del consultorio è fondamentale, oltre che primariamente per la comunicazione con la donna e la gestione del campione, per la garanzia della tracciabilità del campione.

La tracciabilità del campione inizia nel consultorio con l'applicazione al contenitore primario di una etichetta con codici a barre. I codici a barre contengono un numero identificativo del campione che sarà unico, univoco e seguirà il campione per tutto il percorso analitico fino alla refertazione finale. L'adozione di una stampante di codici a barre per ogni laboratorio è la soluzione più immediata, ma potrebbe essere costosa, a fronte del numero di unità da acquistare, e poco affidabile nel caso di guasti e di omogeneità della qualità di stampa.

Una soluzione di immediata realizzazione è costituita dalla dotazione di ogni consultorio di una risma di fogli con codici a barre adesivi dotati di RFID. La disponibilità di codici a barre prestampati elimina la necessità di dotare ogni centro prelievi di una stampante di codici a barre, semplifica le operazioni di identificazione del campione da parte dell'ostetrica, elimina il problema derivante dalla qualità di stampa dell'etichetta, sempre diversa tra le stampanti, facilita l'accettazione dei campioni da parte del laboratorio, ovvero la verifica dei campioni arrivati al laboratorio dopo il loro trasferimento dal centro prelievi, e ne abbatte il tempo richiesto, permette la conoscenza della posizione del campione all'interno del laboratorio in ogni fase del flusso analitico fino al suo smaltimento.

Il flusso delle attività presso il centro di raccolta del campione prevede:

- Consegna all'ostetrica della lettera di invito e della tessera sanitaria
- Verifica della corrispondenza tra lettera e tessera sanitaria.
- Applicazione un nuovo codice a barre con RFID su un nuovo vial di terreno di trasporto
- Scansione con un lettore di codici a barre manuale della tessera sanitaria per visualizzare la schermata del software di screening relativo alla donna.
- Scansione del codice a barre applicato al vial per assegnare il codice del campione alla donna
- Esecuzione del prelievo secondo le modalità stabilite
- Invio della richiesta dell'esame, con i dati anamnestici e i dati relativi al prelievo, al centro di riferimento per l'esecuzione del test attraverso il software di screening regionale;
- Stoccaggio del vial contenente il campione in attesa del suo trasferimento al laboratorio per l'analisi.

Presumibilmente il tempo medio per un prelievo, comprendente tutte le attività, si aggira intorno ai 15 minuti.

L'informazione relativa al campione prelevato viene condivisa dal software di screening con il software gestionale regionale e con il software del laboratorio di esecuzione del test cui il campione è indirizzato. I campioni possono essere conservati a temperatura ambiente nel centro prelievi in un locale idoneo. Non è necessario, entro certi numeri, utilizzare per lo stoccaggio particolari accorgimenti relativi al rischio d'incendio. Ogni centro prelievo o consultorio invia con cadenza bisettimanale i campioni al laboratorio di riferimento; la frequenza di spedizione non dovrà mai essere superiore alla settimana per garantire un intervallo temporale tra il prelievo e il referto di 30 giorni.

TRASPORTO DEI CAMPIONI

Il trasporto di campioni biologici rappresenta un potenziale pericolo di contaminazione degli operatori e degli ambienti nel caso di incidenti che determinano la fuoriuscita del materiale contenuto. Durante il trasporto è importante rispettare i requisiti di raccolta, conservazione e trasporto.

Il trasporto deve garantire, oltre che la sicurezza del personale e degli ambienti, anche il recapito nei tempi stabiliti e nelle condizioni migliori.

Il trasporto deve avvenire utilizzando corrieri autorizzati al trasporto di campioni biologici e di liquidi infiammabili e tossici (UN 3373, UN 1992). I campioni vanno trasportati secondo la normativa vigente che prevede il triplo contenitore.

CONTROLLI DI QUALITÀ

Certificazione del laboratorio

La ricerca di sequenze HR-HPV come test primario dello screening deve essere effettuata in laboratori di strutture del SSN, accreditate secondo le normative ministeriali e regionali per l'attività di laboratorio in generale.

Il Laboratorio:

- dovrà essere in possesso della certificazione di qualità ISO 9001:2015 in quanto tale certificazione di fatto garantisce la completa tracciabilità del processo dal momento del ricevimento del campione (check in) e dei relativi dati identificativi al momento dell'emissione del referto (processo integrato con le attività pre- e post-analitiche), inclusa, ove prevista, la citologia di triage;

Si precisa inoltre che il Laboratorio deve obbligatoriamente:

- Effettuare per ogni seduta analitica: registrazione e monitoraggio dei materiali di controllo utilizzati, risposte fornite, approvazione da parte degli operatori;
- Predisporre protocolli e specifiche istruzioni operative per ogni fase, in cui identificare e indicare i parametri di qualità del test 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; e partecipare ad almeno uno dei programmi di Valutazione Esterna di Qualità, VEQ certificati per valutare hpv-dna in screening primario
- 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;
- 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.

CONTROLLI DI QUALITÀ

Controllo di qualità' del prelievo per PAP TEST

Come riportato sopra il primo controllo di qualità è rappresentato dalla verifica dell'adeguatezza del campione citologico e quindi dipende in larga misura dal personale ostetrico deputato al prelievo. Il sistema informatico deve dare la possibilità di monitorare gli esami inadeguati per ogni operatore; questi devono essere informati e devono prendere provvedimenti correttivi con l'obiettivo di ridurre le frequenze di campioni inadeguati.

Oltre al controllo di adeguatezza del prelievo, devono essere compresi sia controlli di qualità interni al laboratorio (CQI) che controlli di valutazione esterna di qualità (VEQ).

Controlli di qualità intra-laboratorio (CQI) per test HPV di screening

Nei laboratori devono essere attivi controlli di qualità intra-laboratorio (CQI), 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.

I controlli di qualità interni al laboratorio non vanno confusi con i controlli di validazione della seduta analitica, i CQI sono controlli a titolo noto, sono forniti da enti terzi su ordinativo del laboratorio. Vengono processati con periodicità definita come i normali campioni della routine. Forniscono informazioni circa l'andamento del test e del sistema analitico nel tempo. La possibilità di conoscere il valore del controllo permette al laboratorio di prendere immediatamente provvedimenti correttivi per ristabilire le condizioni ideali.

Programmi di valutazione esterna di qualità (VEQ) per test HPV di screening

I laboratori hanno 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.

Le VEQ permettono di produrre dati che consentono al singolo laboratorio di confrontarsi con enti certificati (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.

Le rielaborazioni periodiche dei dati forniti dai laboratori partecipanti ad un ciclo di VEQ rappresentano una evidenza significativa dello stato dell'arte dei metodi e costituiscono la strategia più semplice per evidenziare differenze tra i metodi validati.

Per una migliore descrizione della VEQ per HPV DNA HR si rinvia alle raccomandazioni sul test HR-HPV del gruppo di lavoro GISCI del 15/07/2017 (II edizione)

In particolare il Laboratorio deve dimostrare di aver partecipato nell'ultimo triennio a circuiti VEQ per hr-HPV con risultati sempre soddisfacenti e/o in caso di non conformità deve documentare di aver effettuato l'analisi delle cause della non idoneità e di aver messo in atto idonee misure correttive per la risoluzione della problematica.

I controlli di qualità esterno o Valutazione Esterna di Qualità (VEQ) sono controlli a titolo ignoto che vengono spediti da un ente terzo con una periodicità fissa e che devono essere processati come i campioni normali. I risultati vengono poi confrontati con quelli degli altri laboratori aderenti. Forniscono informazioni circa la performance del laboratorio rispetto a quella di altri laboratori simili. Devono essere in grado di riprodurre il più possibile le condizioni del campione normale e a questo proposito vanno selezionati controlli per VEQ che siano tarati per il controllo del laboratorio di screening.

Ogni laboratorio deve predisporre appositi modelli dove riportare la tipologia dei controlli, i risultati ottenuti, gli scostamenti dai risultati attesi, le azioni correttive.

Controllo di qualità per citologia da screening e di triage

Relativamente al controllo di qualità per il laboratorio citologico si rimanda alle linee guida italiane pubblicate dal GISCI.

FORMAZIONE DEGLI OPERATORI

Nel riassetto su base regionale dello screening del cervicocarcinoma, elemento fondante resta la formazione degli operatori, formazione continua nel tempo e riferita a tutti i livelli di attività: arruolamento, accoglienza della donna, prelievo, esecuzione di test.

Le strutture universitarie regionali dovranno assumere un ruolo di responsabilità in tutti i percorsi di formazione. Lo sforzo maggiore deve essere orientato alla formazione sia degli operatori sanitari interni all'organizzazione del programma, sia delle componenti esterne, in particolare medici di medicina generale.

I due principali campi di formazione dovranno riguardare la fase del prelievo e la fase dell'esecuzione dei test.

Relativamente alla formazione riferita alla fase del prelievo, alla citologia esfoliativa e screening delle popolazioni dovranno essere attivati corsi regionali di formazione a cascata (formare i formatori) specifici per ostetriche e ginecologi che saranno impegnati nei consultori per prelievi in fase liquida.

In merito alla formazione per l'esecuzione dei test di screening già attualmente l'Università Federico II ed in particolare il Dipartimento di Sanità Pubblica, offre programmi di formazione post-laurea diretti a tecnici di laboratorio biomedico, biologi, biotecnologi e medici.

Infine il laboratorio deve svolgere riunioni periodiche di confronto sulle problematiche incontrate, sui risultati dei test HPV e della citologia di triage e sui risultati dei controlli di qualità interni ed esterni. Il personale impegnato nell'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.

BIBLIOGRAFIA

- M. Arbyn, A. Anttila, J. Jordan, G. Ronco, U. Schenck, N. Segnan, H. Wiener, A. Herbert, L. von Karsa. *European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Second Edition—Summary Document* *Ann Oncol.* 2010; 21(3): 448–458.
- *I protocolli da adottare per la prevenzione del carcinoma della cervice uterina – Ministero della Salute 2006*
- *IARC Handbooks of Cancer Prevention. Volume 10. Cervical cancer screening. IARC Press, 2005.*
- *Regione Campania DCA n. 36 del 01.06.2016 ad oggetto: “Recepimento osservazioni Ministero della Salute ed Approvazione con modifiche del Piano Regionale della Prevenzione della Regione Campania per gli anni 2014 – 2018”*
- Bouvard V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Freeman C, Galichet L, Cogliano V; WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. *A review of human carcinogens--Part B: biological agents. Lancet Oncol.* 2009;10(4):321-2.
- Clifford G, Franceschi S, Diaz M, Muñoz N, Villa LL. *Chapter 3: HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases. Vaccine.* 2006;24 Suppl 3:S3/26-34.
- *Linee guida del Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma - GISCI (Raccomandazioni sul test HR-HPV come test di screening primario; 2^ Edizione_15-06-2017).*
- *I numeri del cancro in Italia” pubblicato nel 2018 nasce dalla collaborazione già consolidata tra AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica) ed AIRTUM (Associazione Italiana dei Registri Tumori)*
- Pisapia P, Pepe F, Smeraglio R, Russo M, Rocco D, Sgariglia R, Nacchio M, De Luca C, Vigliar E, Bellevicine C, Troncone G, Malapelle U. *Cell free DNA analysis by SiRe(®) next generation sequencing panel in non small cell lung cancer patients: focus on basal setting. J Thorac Dis.* 2017;9(Suppl 13):S1383-S1390.
- Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N, Wiener H, Herbert A, von Karsa L. *European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Second edition--summary document. Ann Oncol.* 2010;21(3):448-58.

- *Health technology assessment report: HPV DNA based primary Screening for cervical cancer precursors Epidemiol Prev. 2012 May-Aug;36(3-4 Suppl I).*
- *Regione Campania (DGR 860/2015),*
- *HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT. Ricerca del DNA di Papillomavirus umano (HPV) come test primario per lo screening dei precursori del cancro del collo uterino. 2012*
- *Documento di indirizzo sull'utilizzo dell'HPV-DNA come test primario per lo screening del cancro del collo dell'utero. Ministero della Salute. 2013*
- *Regione Campania DGR n. 860 del 29/12/2015*
- *L'implementazione del DNA-HPV come test primario nei programmi italiani di screening del cervicocarcinoma. Indicazioni dai risultati del Progetto MIDDIR. 2016*
- *Raccomandazioni sul test HR-HPV come test di screening primario. 2.a Edizione. 2017*
- *Test HPV validati per lo screening del carcinoma della cervice uterina- Rapporto di aggiornamento N. 3 - 29 dicembre 2017*
- *I numeri del cancro in Italia – AIOM-AIRTUM – 2017*