

Deliberazione della Giunta Regionale 23 aprile 2013, n. 21-5705

Approvazione della modifica del programma regionale di screening oncologico, "Prevenzione Serena" per i tumori della cervice uterina. Aggiornamento dell'allegato A della D.G.R. n. 111-3632 del 02.08.2006.

A relazione dell'Assessore Cavallera:

Con D.G.R. n. 67-47036 del 16.06.95, la Giunta Regionale ha istituito il Centro di Riferimento per l'Epidemiologia e la Prevenzione Oncologica in Piemonte (CPO-Piemonte), con compiti di:

- sviluppare l'attività del Centro di Documentazione sui rischi cancerogeni ambientali e diffondere informazioni sui rischi di cancerogenità;
- definire metodologie per la valutazione del rischio cancerogeno nell'ambiente di vita e di lavoro e condurre ricerche sull'eziologia del cancro;
- misurare mortalità ed incidenze del cancro e valutare, a livello di popolazione, la sopravvivenza per specifiche patologie e stadi di malattia;
- fornire il supporto metodologico alle Aziende Sanitarie Regionali per la pianificazione e l'attuazione di interventi di prevenzione primaria e secondaria, valutare l'efficacia di programmi di screening per i tumori e l'impatto di programmi di prevenzione primaria rivolti alle persone ed all'ambiente di vita e di lavoro;
- contribuire alla valutazione della qualità dell'assistenza oncologica ed alla valutazione dell'eshaustività dell'applicazione di protocolli diagnostici sulla popolazione piemontese.

La Legge n. 388/2000 (finanziaria 2001) dispone, all'art. 85, che siano erogate senza oneri a carico dell'assistito, le prestazioni specialistiche e di diagnostica strumentale e di laboratorio, finalizzate alla diagnosi precoce dei tumori della cervice uterina, della mammella e del colonretto.

La Regione Piemonte, anticipando la normativa nazionale, ha approvato, con D.G.R. n. 77-12306 del 23.09.1996, il Programma regionale di screening dei tumori del collo dell'utero e della mammella, denominato "Prevenzione Serena", nel quale erano precisati i bacini di utenza con le aree geografiche di riferimento, la tipologia delle unità operative di screening ed il modello organizzativo.

Successivamente, con D.G.R. n. 41-22841 del 27.10.1997, sono stati approvati i protocolli, i criteri, le procedure di finanziamento, gli standard qualitativi e lo schema tipo della convenzione interaziendale per l'attivazione del programma sul territorio.

Con determinazioni dirigenziali n. 336 del 25.11.2002 e n. 418 del 27.10.2003, è stato attuato, nella prima fase, un programma sperimentale di screening dei tumori colorettali - attivato nelle Aziende Sanitarie di Torino e nelle Aziende Sanitarie dei dipartimenti interaziendali di Novara e di Asti - e, nella seconda fase, è stata approvata la conclusione della sperimentazione entro l'anno 2004; contestualmente, in considerazione dei risultati ottenuti, il programma è stato esteso all'intero territorio regionale.

Con D.G.R. n. 34-9530 del 05.06.2003 è stato approvato l'incremento della quota complessiva per persona sottoposta a screening dei tumori femminili.

Infine, con D.G.R. n. 108-3629 del 02.08.2006, a modifica delle DD.G.R. n. 60-6243 del 03.06.2002 e n. 54-8744 del 17.03.2003 è stato, inoltre, approvato il nuovo regolamento del CPO-Piemonte.

Con D.G.R. n. 111-3632 del 02.08.2006, è stato approvato un nuovo programma regionale "Prevenzione Serena", che comprende i tre programmi di screening per i tumori della mammella, del collo dell'utero e del colonretto, aggiornato rispetto alle indicazioni espresse dalla normativa nazionale ed alla luce delle nuove acquisizioni scientifiche in materia.

Con la medesima deliberazione di Giunta, è stato approvato l'aggiornamento della quota complessiva per persona sottoposta a screening dei tumori femminili e del colonretto, così come specificato all'Allegato B della D.G.R. stessa, di cui è parte sostanziale e integrante.

L'art. 5 del decreto legge 13 settembre 2012, n. 158 - così come convertito con L. 8 novembre 2012, n. 189 – inerente all'aggiornamento dei Livelli Essenziali di Assistenza - riconferma fra questi i programmi organizzati di diagnosi precoce e prevenzione collettiva.

Con D.C.R. n. 167-14087 del 03.04.2012, è stato approvato il Piano Socio-Sanitario 2012-2015. Tale Piano cita, all'Allegato 3, il programma regionale degli screening oncologici quale obiettivo assistenziale di rete specialistica.

Il tumore della cervice uterina è riconosciuto come totalmente attribuibile all'infezione da papillomavirus umano.

Oggi, le evidenze scientifiche internazionali dimostrano che uno screening con test clinicamente validati per il DNA di HPV oncogeni, effettuato ogni 5 anni, è più efficace dello screening basato sulla citologia, effettuato ogni tre anni ed assicura una maggior protezione e sicurezza nelle donne fra 30 e 64 anni. Contestualmente l'intervallo quinquennale, oltre a comportare un minor disagio per la popolazione femminile comporta, nell'arco di dieci anni, una riduzione dei costi del programma nell'ordine del 20%.

Gli stessi risultati di cui al paragrafo precedente, sono emersi dagli esiti del Progetto Pilota coordinato dal Dipartimento Interaziendale di Prevenzione Secondaria dei Tumori di Torino, che dimostrano peraltro un aumento dell'adesione nelle donne invitate ad eseguire il test HPV.

Conforto sulle medesime conclusioni si evince anche dal "Documento di indirizzo sull'utilizzo dell'HPV DNA come test primario per lo screening del cancro del collo dell'utero", redatto dall'Osservatorio Nazionale Screening e trasmesso dal Ministero della Salute alle Regioni in data 14 gennaio 2013.

Per quanto sopra, risulta opportuno aggiornare il programma regionale di prevenzione dei tumori della cervice uterina, introducendo il test per la ricerca del DNA di Papilloma virus umano (HPV) come test primario per lo screening della cervice uterina per le donne 30-64 anni, così come dettagliato all'Allegato A della presente deliberazione, di cui è parte sostanziale e integrante. Si prevede di introdurre gradualmente il test su tutto il territorio regionale entro 5 anni dalla data di pubblicazione del presente atto.

Si precisa, contestualmente, che il programma di prevenzione per le donne in fascia di età bersaglio dai 25 ai 29 anni rimane invariato rispetto a quanto definito con D.G.R. n. 111-3632 del 02.08.2006.

Ai fini della corretta operatività del programma e perseguendo gli obiettivi di efficacia ed efficienza, si ritiene necessario centralizzare le letture dei test HPV e della citologia di secondo livello in due centri regionali, di cui uno è individuato nel Centro Unificato Screening Cervico-Vaginale dell'Azienda Ospedaliera Città della Salute e della Scienza di Torino, Presidio S. Giovanni Battista Antica Sede via Cavour 31 – Torino ed il secondo sarà individuato con successivo provvedimento della Giunta regionale, tenuto conto dell'organizzazione dei Dipartimenti di Screening articolati sul territorio regionale e di quanto disposto dal Piano Socio-Sanitario regionale vigente, in particolare per quanto riguarda la riorganizzazione della rete ospedaliera.

Con l'introduzione del nuovo test di screening è, altresì, necessario modificare l'Allegato B della D.G.R. n. 111-3632 del 02.08.2006, adeguando la tariffa per le donne sottoposte a screening con HPV; si individua la tariffa di € 36,30, così suddivisa:

- esecuzione del prelievo:	21,02%	pari ad euro: 7,63;
- lettura del test HPV (incluse ripetizioni):	44,63%	pari ad euro: 16,2;
- triage citologico:	2,20%	pari ad euro: 0,8;
- richiami secondo livello:	11,13%	pari ad euro: 4,04;
- gestione e valutazione:	21,02%	pari ad euro: 7,63.

La tariffa per donna sottoposta a screening con Pap-test rimane invariata.

Si ritiene, contestualmente, opportuno dare mandato al Comitato di Coordinamento regionale per lo Screening in oncologia - organismo collegiale composto dai Direttori dei Dipartimenti regionali di Screening, oltre che da rappresentanti del CPO-Piemonte - di definire indicatori e standard di qualità, tenuto conto di quanto stabilito a livello nazionale dall'Osservatorio Nazionale Screening e nell'ambito del proprio mandato, tra cui rientra il compito di "adeguare e aggiornare i protocolli tecnici regionali per l'attuazione degli screening".

Tali protocolli saranno recepiti con successivo atto di Giunta regionale, ad integrazione di quanto disposto con il presente atto.

Si ribadisce, infine, che all'attuazione del protocollo di screening in parola, si provvederà con i finanziamenti del riparto per la spesa corrente indistinta delle Aziende Sanitarie Regionali, nei limiti delle risorse umane, strumentali e finanziarie disponibili, senza maggiori oneri per il bilancio regionale.

Tutto ciò premesso,

visto l'art. 1 del D.Lgs. 29.04.1998 n. 124;

visto l'art. 85 della Legge n. 388/2000 (finanziaria 2001);

visto l'art. 5 del decreto legge 13 settembre 2012, n. 158;

vista la L. 8 novembre 2012, n. 189;

vista la D.C.R. n. 167-14087 del 03.04.2012 di approvazione del Piano Socio Sanitario regionale 2012-2015;

vista la D.G.R. n. 67-47036 del 16.06.95;

vista la D.G.R. n. 77-12306 del 23.09.1996;

vista la D.G.R. n. 41-22841 del 27.10.1997;

vista la D.G.R. n. 60-6243 del 03.06.2002;

vista la D.G.R. n. 54-8744 del 17.03.2003;

vista la D.G.R. n. 108-3629 del 02.08.2006;

vista la D.G.R. n. 111-3632 del 02.08.2006;

viste le determinazioni dirigenziali n. 336 del 25.11.2002 e n. 418 del 27.10.2003;

visto il “Documento di indirizzo sull'utilizzo dell'HPV DNA come test primario per lo screening del cancro del collo dell'utero”, redatto dall'Osservatorio Nazionale Screening e trasmesso dal Ministero della Salute alle Regioni in data 14 gennaio 2013;

la Giunta Regionale, a voti unanimi,

delibera

➤ di aggiornare il “Protocollo di Screening per il tumore della cervice uterina” di cui all'allegato A della D.G.R. n. 111-3632 del 02.08.2006 riguardante il protocollo dello screening della cervice uterina, introducendo il test per la ricerca del DNA di Papilloma virus umano (HPV) come test primario per lo screening della cervice uterina per le donne 30-64 anni, integrandolo con l'Allegato A alla presente deliberazione, di cui è parte sostanziale e integrante;

➤ di prevedere l'introduzione graduale del test su tutto il territorio regionale entro 5 anni, dalla data di pubblicazione del presente atto;

➤ di dare atto che l'intervallo quinquennale, oltre a comportare un minor disagio per la popolazione femminile comporta, nell'arco di dieci anni, una riduzione dei costi del programma dell'ordine del 20%;

➤ di centralizzare le letture dei test HPV e della citologia di secondo livello in due centri regionali, di cui uno è individuato nel Centro Unificato Screening Cervico-Vaginale dell'Azienda Ospedaliera Città della Salute e della Scienza di Torino, Presidio S. Giovanni Battista Antica Sede via Cavour 31 – Torino ed il secondo sarà individuato con successivo provvedimento della Giunta regionale, tenuto conto dell'organizzazione dei Dipartimenti di Screening articolati sul territorio regionale e di quanto disposto dal Piano Socio-Sanitario regionale vigente, in particolare per quanto riguarda la riorganizzazione della rete ospedaliera;

➤ di modificare l'Allegato B della D.G.R. n. 111-3632 del 02.08.2006, adeguando la tariffa per le donne sottoposte a screening con HPV; la tariffa pari ad euro 36,30 andrà così suddivisa:

esecuzione del prelievo:	21,0%	pari ad euro: 7,63;
lettura del test HPV (incluse ripetizioni):	44,63%	pari ad euro: 16,2;

trriage citologico:	2,20%	pari ad euro: 0,8;
richiami secondo livello:	11,13%	pari ad euro: 4,04;
gestione e valutazione:	21,02%	pari ad euro: 7,63.

La tariffa per donna sottoposta a screening con Pap-test rimane invariata.

➤ di dare mandato al Comitato di Coordinamento regionale per lo Screening in oncologia - organismo collegiale composto dai Direttori dei Dipartimenti regionali di Screening, oltre che da rappresentanti del CPO-Piemonte - di definire indicatori e standard di qualità, tenuto conto di quanto stabilito a livello nazionale dall'Osservatorio Nazionale Screening e nell'ambito del proprio mandato, tra cui rientra il compito di "adeguare e aggiornare i protocolli regionali per l'attuazione degli screening".

➤ di stabilire che i protocolli di cui al punto precedente saranno recepiti con successivo atto di Giunta regionale, ad integrazione di quanto disposto con il presente atto.

➤ di dare atto che all'attuazione del protocollo di screening in parola, si provvederà con i finanziamenti del riparto per la spesa corrente indistinta delle Aziende Sanitarie Regionali, nei limiti delle risorse umane, strumentali e finanziarie disponibili, senza maggiori oneri per il bilancio regionale.

La presente deliberazione sarà pubblicata sul Bollettino Ufficiale della Regione Piemonte ai sensi dell'art. 61 dello Statuto e dell'art. 5 della L.R. n. 22/2010.

(omissis)

Allegato

PROTOCOLLO DI SCREENING BASATO SUL TEST HPV COME TEST PRIMARIO

Intervalli di screening ed età.

Lo screening basato sul test per l'HPV come test primario di screening secondo il protocollo descritti si applica a donne di età dai 30 ai 64 anni, con intervalli quinquennali tra round di screening.

Per le donne di età inferiore a 30 anni verrà utilizzata la citologia come test primario ad intervalli triennali. In questa fascia di età verrà applicato sperimentalmente in alcune aree l'utilizzo del test HPV ad intervalli quinquennali come pre-test di screening secondo quanto descritto al punto 1).2).

1) Donne tra 30 e 64 anni di età

Test di screening.

Il test HPV è l'unico test primario. La citologia verrà utilizzata come sistema di triage delle donne HPV positive ma è escluso il suo utilizzo sistematico come test primario assieme al test HPV.

Dovranno essere utilizzati test per la presenza di DNA di tipi oncogeni (Gruppo A IARC) di papilloma virus umano, validati in base alla sensibilità e specificità clinica trasversali, secondo le indicazioni internazionali (Meijer et al. *Int J. Cancer* 2009;124:516-20 e, da quando saranno disponibili, le European Guidelines for quality assurance in cervical cancer screening).

Inviti e solleciti.

Verranno gestiti secondo le modalità usuali. Nelle lettere di invito dovrà essere indicato che l'invito è ad eseguire il test HPV.

Prelievi.

I prelievi verranno effettuati presso gli usuali centri utilizzando il software di accettazione sviluppato dal CSI Piemonte.

Sono potenzialmente effettuabili due opzioni:

- 1) Esecuzione di un singolo prelievo con mezzo di trasporto valido sia per il test HPV che per citologia in fase liquida
- 2) Esecuzione di due prelievi separati, uno con mezzo di trasporto per il test HPV ed uno per citologia mediante striscio convenzionale. In tal caso il prelievo per citologia deve essere eseguito per primo.

La scelta tra le due opzioni verrà effettuata sulla base della compatibilità tecnica con il test HPV in uso che dei costi complessivi, tenendo conto anche del risparmio organizzativo.

Gestione delle donne negative al primo test HPV entro round.

Le donne HPV negative verranno inviate a nuovo round di screening dopo 5 anni. In caso si sia adottata l'opzione (2) per i prelievi, i vetrini corrispondenti non verranno colorati né letti e potranno essere distrutti.

Gestione delle donne positive al primo test HPV entro round.

Per le donne con HPV positivo verrà prodotto (se necessario) colorato e interpretato un preparato citologico, utilizzando il materiale ottenuto come descritto nella sezione "prelievo", senza richiamare la donna per un nuovo prelievo.

La citologia verrà classificata secondo il sistema TBS 2001.

- Le donne con citologia (a) ASC-US, (b) LSIL, (c) HSIL (d) CTM (e) inadeguata verranno inviate a colposcopia.

- Le donne con citologia normale o modificazioni reattive verranno re-inviate per un nuovo test HPV ad intervallo di un anno come segue:

Prelievo

Avverrà presso i centri di primo livello. Verrà effettuato prelievo per il solo test HPV.

Gestione

Le donne HPV negative a questo secondo prelievo verranno inviate a nuovo round di screening dopo 5 anni.

Le donne HPV positive a questo secondo prelievo verranno inviate a colposcopia.

Il protocollo di gestione fino all'invio in colposcopia è indicato alla figura 1

Errore. Non si possono creare oggetti dalla modifica di codici di campo.

Colposcopia e biopsia

Durante la colposcopia verrà fatto un prelievo citologico verranno eseguite biopsie di tutte le aree colposcopicamente sospette.

Nel caso vengano individuate lesioni con diagnosi istologica di CIN2 o più verrà indicato trattamento. Nel caso vengano individuate lesioni con diagnosi istologica di CIN1 verrà indicato follow-up colposcopico.

Nel caso non vengano fatte diagnosi istologiche di CIN, per le donne inviate con citologia ASC-US o più verranno seguite le linee-guida formulate nel documento "Utilizzo del test HPV- hr nel triage delle ASC-US, delle L-SIL in donne con più di 35 anni, nel follow-up delle donne con citologia ASC-US+ dopo un approfondimento di secondo livello negativo per CIN2+ e nel follow-up dopo trattamento delle lesioni CIN2-3: aggiornamento 2012. GISCI, Firenze, 2013."

In ogni caso, in occasione di eventuale ripetizione della colposcopia in caso siano trascorsi almeno 9 mesi dal test HPV precedente, verrà eseguito nuovo test HPV che verrà utilizzato ai fini del follow-up post colposcopico descritto sotto.

Quando il colposcopista non riterrà necessarie ulteriori colposcopie di controllo alle donne inizialmente HPV positive verrà indicato follow-up post-colposcopico. Tuttavia, le donne che hanno già avuto due test HPV negativi consecutivi a distanza di almeno 9 mesi durante le colposcopie verranno inviate a nuovo round.

Follow-up post-colposcopico.

Le donne verranno invitate a eseguire test HPV e citologia ad intervalli annuali. Il prelievo verrà effettuato come per il test primario. Il test HPV verrà utilizzato solo per determinare la durata del follow-up, che continuerà fino ad avere due test HPV negativi. In occasione del secondo test HPV negativo consecutivo la donna verrà inviata a nuovo round di screening. Al fine di questo calcolo si terrà conto anche dei test HPV effettuati durante le colposcopie. Durante il follow-up post-colposcopico verrà sempre preparato, colorato ed interpretato un vetrino citologico. La donna verrà inviata a colposcopia se la citologia è ASC-US o più. Altrimenti verrà inviata a nuovo test di follow-up o a nuovo round come indicato sopra.

2) Gestione sperimentale delle donne di età inferiore a 30 anni.

Il test HPV non è attualmente raccomandato in età inferiore a 30 anni perché i dati suggeriscono maggiore sopradiagnosi di CIN3 e specialmente CIN2 con il test HPV alle età più giovani. Una sopradiagnosi rilevante è comunque certamente presente anche per i CIN2 e 3 trovati con la citologia. (solo 1/3 dei CIN3 progrediscono a Ca invasivo in 30 anni), specialmente alle età più giovani. Scopo di questa gestione sperimentale è valutare se una strategia di screening basata sull'uso del test HPV per pre-selezionare le donne che hanno bisogno di screening permette di ridurre il numero di test e colposcopie (quindi i costi) e la sopradiagnosi nelle donne sotto i 30 anni. Questo approccio avrebbe anche notevoli vantaggi organizzativi in quanto evita prelievi differenziati per fascia di età. Questa gestione verrà applicata ad un numero limitato di donne (10,000) in alcune aree, previo parere favorevole del Comitato Etico e consenso informato delle donne. Il coordinamento di questa attività è affidato all'Unità di Epidemiologia dei Tumori, CPO Piemonte.

Circa 20.000 donne di 25 anni di età verranno assegnate casualmente a:

- Gestione convenzionale. Le donne verranno invitate a 25 e 28 anni e gestite secondo il protocollo attualmente valido per la citologia.
- Gestione sperimentale. Alle donne verrà fatto un prelievo per test HPV e citologia come descritto sopra per le donne di età ≥ 30 anni. Tutte verranno testate per HPV come descritto sopra. Alle sole donne HPV positive verrà colorata e letta la citologia. Queste donne verranno gestite in base al solo risultato citologico come descritto nell'allegato vigente sullo screening citologico. Non verrà effettuata ripetizione ad un anno del test HPV per le donne con citologia normale. Per le donne con test HPV positivo, l'intervallo per il round di screening successivo sarà di 3 anni. Le donne con test HPV negativo verranno invitate per un nuovo round di screening dopo 5 anni.

All'età di 30 anni tutte le donne di entrambe le gestioni verranno invitate a effettuare screening con HPV come descritto sopra per le donne di età 30-64.

Outcome misurati.

- a) detection rate di CIN2+ determinate istologicamente al round di screening di entrata. In presenza di una non inferiorità nel gruppo a gestione sperimentale si dimostrerà la sicurezza della stessa (potenza $>80\%$ per una differenza del 20% assumendo DR di 0.6% nel convenzionale).
- b) detection rate di CIN2+ determinate istologicamente a 30 anni. Se essa non sarà superiore nel gruppo a gestione sperimentale ciò confermerà la sua sicurezza.
- c) invio cumulativo a colposcopia tra 25 e 30 anni (incluso lo screening a 28 se fatto). Potenza $>90\%$ per una riduzione del 20% nel gruppo a gestione sperimentale assumendo il 9% di invio cumulativo nel convenzionale.

d) detection rate cumulativa di CIN2+ tra 25 e 30 anni. Una riduzione nel braccio sperimentale dimostrerebbe una ridotta sopradiagnosi (Potenza 80% per una riduzione del 30% nel gruppo a gestione sperimentale assumendo 1.5% nel gruppo a gestione convenzionale).

Ove i risultati siano favorevoli la strategia sperimentale verrà estesa sistematicamente a tutte le donne.