

PROGETTO DI SCREENING PER LA PREVENZIONE DEL CARCINOMA DELLA CERVICE UTERINA

1. Background Epidemiologico

Il carcinoma della cervice uterina è per importanza, nel mondo, dopo il carcinoma della mammella ,la seconda neoplasia della donna, con 500.000 nuovi casi annui e 250.000 morti.

In Italia Il carcinoma del collo dell'utero, con 3000 nuovi casi e 1000 morti anno, è per incidenza al 5° posto dopo il carcinoma della mammella, del colonretto, del polmone, dell'endometrio .

In Sardegna, sulla base dei dati contenuti nel Registro Tumori di Sassari, il tasso risulta equiparabile al resto dell' Italia e dell' Europa con il 6.2% e con circa 50 nuovi casi anno.

La sopravvivenza media a cinque anni è in leggero aumento, con differenze significative nelle diverse aree del paese, correlate verosimilmente all'attuazione di iniziative di prevenzione: si osserva infatti che in Emilia Romagna è pari al 75% mentre nella Provincia di Sassari è pari al 48%.

La differente incidenza nelle varie nazioni è giustificata dalle diverse condizioni economico-sociali,dalla precocità dei rapporti sessuali, dal non aver mai praticato il Pap Test e dall'assenza di programmi di screening.

In Italia sono inserite attualmente in un programma di screening oltre 8 milioni di donne fra 25 e 65 anni, cioè il 50,3 % della popolazione femminile di quella fascia di età. In Sardegna non esiste un programma regionale di screening oncologico; sino ad oggi si sono avute soltanto limitate esperienze di chiamata attiva (ASL N°8, ASL N°5 ecc...)

Esistono sufficienti evidenze che lo screening del cancro del collo dell'utero, mediante esame citologico di cellule provenienti dallo striscio cervicale o PAP Test previene la morte per questa malattia. Il Pap Test è un esame semplice, dai costi contenuti e di efficacia dimostrata nel ridurre l'incidenza della malattia. Tuttavia, per il raggiungimento di tale obiettivo, prerequisito indispensabile è un programma organizzato di controllo di qualità dell'intero processo di screening in grado di portare a una riduzione della mortalità intorno all'80%.

L'Intervallo fra i pap test è consigliato ogni tre anni per la popolazione target 24-65 anni.

Le conoscenze acquisite circa la storia naturale delle lesioni preneoplastiche del tratto genitale inferiore, e in particolare della cervice uterina, pongono l'infezione da papilloma virus come il più importante agente causale nella trasformazione neoplastica. Il genoma dell'HPV è riscontrabile in percentuale del 90-95% di tutti i casi di cervicocarcinoma.

2. Caratteristiche generali del programma

Il progetto prevede un intervento nella Regione Sardegna che ha una popolazione generale di 1.630.847 abitanti, con una popolazione femminile di circa 832.100 e una popolazione target di 473.410 (età 24– 65). Il programma farà riferimento alle raccomandazioni della commissione oncologica Nazionale operante presso il Ministero della Salute concernenti l' attivazione di "Programmi di screening di documentata efficacia".

E' esteso a tutto il territorio regionale; si prevede che l'avvio del programma avverrà nella Azienda USL N°8 che viene individuata come Azienda pilota.

3. Popolazione bersaglio

La popolazione target da invitare nel triennio è rappresentata dalle donne di età compresa tra i 25 e 64 anni residenti in Sardegna (dati Istat al 1° gennaio 2003) corrispondente a 473.410 suddivisi per provincia come riportato nella tabella seguente.

Province	Popolazione femminile	Popolazione femminile
	Totale da invitare nel triennio	Totale da invitare per anno
Sassari	132.553	44.184
Nuoro	72.645	24.215
Oristano	41.990	13.996
Cagliari	226.222	75.407
Tutte	473.410	157.802

4. Sistemi di rilevazione e monitoraggio

I sistemi di rilevazione e monitoraggio delle attività, uniformi per tutta la Regione, dovranno gestire:

1. l'invio delle lettere d'invito (interfacciato con l' anagrafe assistiti) e dei solleciti,
2. l'accettazione delle donne, l'effettuazione dei prelievi la registrazione degli esami e la registrazione dei risultati,
3. i dati dei soggetti con esito negativo (produzione di lettere di risposta),
4. gli approfondimenti diagnostici (invito, registrazione, esito dei singoli esami effettuati),
5. i risultati istologici delle biopsie e degli interventi chirurgici,
6. valutazione del programma secondo gli indicatori epidemiologici.

Le Aziende Sanitarie dovranno essere collegate in rete e i dati individuali forniti dal programma di screening andranno a costituire un data base regionale con possibilità di accesso per l'elaborazione relativa alla popolazione bersaglio. Si prevede la creazione di un Registro di Patologia con la raccolta dei dati relativi a tutti i casi di tumore identificati allo screening, i casi di cancro intervallo e se possibile i casi insorti nelle donne non rispondenti e in quelle non ancora invitate.

Particolare attenzione sarà rivolta al set di dati e indicatori per i sistemi di monitoraggio e controllo a livello regionale e nazionale.

5. Campagna informativa

La campagna informativa regionale dovrà mirare a sensibilizzare la comunità su tre diversi messaggi ritenuti fondamentali:

- La possibilità di prevenzione primaria del carcinoma della cervice attraverso la metodica della diagnosi precoce
- la disponibilità dello screening rivolto alle donne e la gratuità dello stesso per la popolazione bersaglio
- la dislocazione dei servizi preposti e i punti di riferimento a cui rivolgersi per le informazioni.

La campagna informativa potrà avvalersi dei seguenti veicoli di comunicazione:

- trasmissioni televisive e spot sulle TV locali
- locandine e opuscoli
- dossier per gli operatori sanitari

- inserzioni sulla stampa quotidiani
- internet
- interventi formativi personalizzati o in piccoli gruppi

La campagna informativa verrà ripetuta ad intervalli regolari per rinforzare la sensibilizzazione.

A livello aziendale potranno essere individuate modalità diverse di interventi a seconda delle specificità locali.

6.Modalità di invito

L'individuazione delle donne interessate al programma di screening avverrà attraverso le liste aziendali nominative estratte dall' anagrafe assistiti in collaborazione con le anagrafi comunali. Ogni sei mesi verrà praticato un allineamento tra l'anagrafe assistiti delle Aziende USL e le anagrafi comunali anche per quanto concerne i cambi di residenza nell' ambito dello stesso comune. Le liste nominative estratte dall' anagrafe assistiti permetteranno anche la compilazione di elenchi delle donne interessate divisi per medico curante in previsione dell'utile e indispensabile collaborazione dei M.M.G. per la buona riuscita del progetto di screening.

L' invito alla partecipazione allo screening avverrà mediante lettera personalizzata inviata per posta alle donne da sottoporre a test con indicazione del giorno, ora, sede, in cui verrà effettuato il prelievo.

Le utenti non rispondenti al primo invito verranno sollecitate con una seconda lettera e attraverso il coinvolgimento del Medico di Medicina Generale.

7. Test di screening

Il pap test è l' unico test di screening per il carcinoma della cervice uterina ed è volto a identificare le lesioni pre invasive e il carcinoma invasivo della cervice uterina.

Lo screening prevede l' esecuzione di un pap test gratuito ogni tre anni nella popolazione femminile di età compresa tra i 25 e 64 anni.

- Il Pap Test è un esame semplice, sensibile, poco costoso, innocuo, effettuato con spatola e Cyto brush in un unico vetrino, rappresentativo delle due sedi, eso ed endocervice.
- I centri in cui verranno effettuati i prelievi saranno tutti i consultori familiari regionali (n°78) e i centri oncologici di Cagliari, Oristano, Nuoro e Sassari, tutti provvisti di personale qualificato e dedicato (ostetriche). E' prevista una valutazione dei carichi di lavoro nei diversi centri e l' organizzazione di corsi specifici di formazione per i prelevatori.
- I laboratori di riferimento per la lettura saranno il centro di prevenzione oncologica di Cagliari(CPO), le anatomie patologiche dei Presidi Ospedalieri di Oristano, Nuoro, Sassari e Businco di Cagliari.Tali centri rispondono agli standard di qualità previsti dalla Commissione Oncologica Nazionale, NHSCPS,CEE,GISCi (standard accettabile 15000; desiderabile 25000)
- E' prevista la valutazione dei carichi di lavoro nei diversi centri (numero di Pap test letti per anno per lettore uguale a 7200 e corrispondente allo standard accettabile e desiderabile) .
- Sono previsti corsi specifici di formazione e di training continui per i citologi con partecipazione a seminari su argomenti specifici; riunioni di confronto su casi complessi (standard accettabile); oltre a corsi teorico–pratico su vetrini immagini digitali per la trasmissione interlaboratorio di casi significativi o complessi.

Il modello di refertazione regionale per gli esami colpocitologici sarà impostato secondo il sistema classificativo Bethesda 2001 che di seguito si richiama.

- Per ogni referto verrà valutata l'adeguatezza del campione prelevato e verrà effettuata la codifica delle principali categorie diagnostiche.
- Il referto classificato come negativo verrà ripetuto dopo tre anni
- Il referto con alterazioni cellulari incerte ASC-US E AGC (presenza di alterazioni citologiche incerte, ma più probabilmente displasiche,rispettivamente in cellule squamose o ghiandolari).

Il programma di screening prevede che le pazienti interessate siano inviate al secondo Livello (colposcopia).

- Per i referti con lesione squamosa di basso grado (LSIL) che comprendono sia la displasia lieve (CIN I) che le alterazioni cellulari dovute al Papilloma virus HPV il programma di screening prevede che tutte le pazienti con lesione squamosa di basso grado (LSIL) siano inviate al secondo livello (colposcopia.)
- Nel caso di referti con lesione squamosa di alto grado HSIL, comprendente la displasia moderata /CIN II, la displasia grave /CIN III e il CIS, il programma di screening prevede che tutte le pazienti siano sottoposte a colposcopia e biopsia mirata.
- In caso di referto compatibile con carcinoma squamosocellulare, con presenza di un quadro citologico di carcinoma squamosoinfiltrante, con cellule ghiandolari neoplastiche AIS (Adenocarcinoma in situ) e Adenocarcinoma infiltrante, il programma di screening prevede che le pazienti siano inviate ai Centri oncologici di riferimento.

8. Consegna dei referti colpocitologici:

Le utenti con esito negativo al test di screening riceveranno un referto scritto, con l'indicazione che lo stesso verrà ripetuto dopo tre anni.

Le utenti risultate positive al test di screening verranno inviate, dall'ostetrica del Centro prelievi di riferimento, a presentarsi per il ritiro del referto e previo colloquio informativo con il ginecologo, inviate ai centri di 2°livello per l'esecuzione dell' esame colposcopico ed eventuale biopsia .

L'accesso al secondo livello è quindi rappresentato dai criteri di seguito riportati:

- 1) ASC –US “
- 2) ASC –H
- 3) LSIL di basso grado
- 4) HSIL di alto grado
- 5) Carcinoma Squamoso
- 6) AGC
- 7) AIS
- 8) Adenocarcinoma infiltrante
- 9) Impossibilità tecnica ad eseguire il prelievo
- 10) Secondo prelievo inadeguato

9. Gestione del II livello

9.1 Colposcopia

La colposcopia è parte integrante del programma di screening per il cervicocarcinoma.

Ha un ruolo centrale nella gestione delle lesioni precancerose della cervice che sono state individuate dalla colpocitologia.

La risposta al richiamo alla colposcopia delle donne asintomatiche, afferenti allo screening è essenziale per la riuscita del programma, considerando che il trattamento delle lesioni precancerose ha una efficacia del 98-99%.

Il numero di donne che dovrebbe sottoporsi alla colposcopia, secondo dati statistici, è pari a circa 8000 donne per anno a livello regionale; le colposcopie effettuate dagli appositi Centri di riferimento individuati a livello aziendale tra quelli già funzionanti (Unità Operative Ospedaliere di ginecologia e Centri di Prevenzione Oncologica).

Tali centri dovranno essere dotati di personale qualificato e dedicato (almeno 100 nuovi casi visti per anno, per ogni colposcopista).

Le Linee Guida alle quali si fa riferimento sono quelle della Società Italiana di Colposcopia: "gestione della paziente con Pap-test anomalo"-2002

Le donne che non hanno effettuato la colposcopia verranno sollecitate telefonicamente e/ o per posta ed anche attraverso il proprio medico di medicina generale.

9.2 Trattamento delle lesioni

Il trattamento delle lesioni preinvasive seguirà le Linee-Guida della società italiana di colposcopia e verrà praticato nelle Unità Operative di Ostetricia e Ginecologia delle Aziende USL.

Il trattamento delle lesioni invasive dovrà essere praticato nelle Unità Operative di terzo livello di ginecologia di Cagliari, Sassari e Nuoro.

Resta inteso che sarà lasciata libera scelta alla paziente per l' accesso ad altri Centri.

9.3 Follow-up

Il follow-up è necessario per tutte le donne trattate per CIN e la sua frequenza varia in relazione alla gravità della CIN. Il controllo post-trattamento deve essere inteso come controllo citologico e colposcopico. Il primo controllo dovrebbe essere effettuato nella stessa struttura in cui è stato praticato il trattamento.

Secondo le Linee-Guida della SICPCV, si raccomanda un controllo ogni sei mesi per due anni dopo ogni trattamento distruttivo o escissionale. Dopo i primi due anni, il follow-up con esame colposcopico e citologico sarà a discrezione della singola Unità Operativa, e comunque consigliabile ogni anno per dieci anni.

In caso di mancata risposta al follow-up le utenti dovranno essere sollecitate dalle Unità Operative di riferimento

E' importante dare informazioni scritte alle pazienti e ai medici curanti sul follow-up e sull'importanza della possibile persistenza della malattia

I dati del follow-up saranno raccolti dai centri di secondo e terzo livello al fine di poter verificare e assicurare l'adeguatezza del follow-stesso.

10. Aspetti comunicativi del personale addetto

Verranno predisposti eventi formativi per il personale coinvolto nei programmi di screening che curino in particolare gli aspetti relazionali e il counseling:

- capacità di informazione agli utenti relativamente agli scopi dello screening, esplicitando i vantaggi e i possibili limiti;
- garanzia di massima riservatezza;
- azione di sostegno in tutte le fasi del programma (counseling).

11 Formazione del personale

La Regione predisporrà, in collaborazione concorderà con l' Osservatorio Nazionale Screening, il programma formativo per tutto il personale coinvolto nello screening (organizzatori, valutatori, responsabili clinici, personale di front office, infermieri, colposcopisti etc).

12. Monitoraggio del programma

12.1 Si definiscono di seguito alcuni indicatori di processo e di struttura di riferimento e nell' effettuazione dello screening:

- **livello di adesione**

Sarebbe auspicabile una adesione allo screening della popolazione target uguale o superiore all'80%; per quanto si possa considerare accettabile una risposta del 50%

Nella tabella seguente si riporta la dimensione del target di riferimento nelle diverse percentuali di adesione (100%, 80%, 50%):

Province	Femmine	risposta 80%	risposta 50%
Sassari	132.553	106.000	66.250
Nuoro	72.645	58.080	36.300
Oristano	41.990	33.520	20.950
Cagliari	226.222	180.960	113.100
Tutte	473.410	378.570	236.600

- I prelievi inadeguati non dovranno superare il 5%
- I pap test anomali non dovranno superare l'8-10%
- La somma di ASCUS-H cellule ghiandolari atipiche LSIL basso grado non dovranno superare il 5%
- I casi di HSIL alto grado non dovranno superare l'1%
- La percentuale di donne da inviare alla colposcopia non deve superare l'8-10%
- La compliance all'approfondimento sarebbe auspicabile al 90%
- Per quanto attiene al tasso di identificazione diagnostica (Detection Rate) diagnostica per CIN I , CIN II—CINIII , Cancro microinvasivo e cancro invasivo, la proporzione di casi di lesione invasiva o preinvasiva, individuati come risultato dello screening tra le donne confermate istologicamente, sarà da stabilire in base alla distribuzione empirica osservata.
- Anche per quanto attiene al valore predittivo positivo da calcolare vs istologia tra le donne rinviate in colposcopia
 - a) per categoria diagnostica(ASCUS, LSIL, HSIL)e complessivamente tutte quelle inviate per colposcopia

- b) riferimento: - istologia- CIN I o più grave
- istologia- CIN II o più grave

lo standard sarà da stabilire dopo ricognizione della situazione italiana. I dati di riferimento attualmente disponibili secondo il NHSCSP sono del 65 – 85 % della citologia moderate/ gravi con CIN II + .

- Per la compliance al trattamento può essere ipotizzato uno standard di riferimento almeno del 90 %.
- I tempi di attesa ipotizzati per gli approfondimenti diagnostici dopo test positivo sono di circa 2 – 3 settimane.
- I tempi di attesa per risposta dopo test negativo sono previsti in 3- 4 settimane.

12.2 Controlli di qualità

Allo scopo di garantire prestazioni di laboratorio di alto livello, verranno istituite procedure di controllo di qualità colpocitologia (intra – inter laboratorio), secondo le seguenti tipologie:

A) Tipologia di controllo di qualità intralaboratorio

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

B) Tipologia di controllo di qualità esterno

- 1) Lettura set standard/operativi di vetrini
- 2) Lettura set di immagini digitali
- 3) Lettura collegiale /peer review
- 4) Test di profitto

12.3 Controllo di qualità in colposcopia

E prevista una verifica a cadenza periodica del tasso bioptico e del tasso diagnostico per lesioni uguali o superiori a CIN 2 per operatore. I tassi devono essere stratificati per diagnosi citologica. Le biopsie adeguate all'esame istologico devono essere di almeno il 90%.

La percentuale di CIN all'esame istologico deve risultare uguale o superiore all'85%.

L'accuratezza colposcopica nel predire lesioni di alto grado deve essere almeno del 70% dei casi biopsiati.

Annualmente il responsabile aziendale del programma di screening raccoglierà i dati della valutazione periodica e previa discussione collegiale stilerà una relazione per l'Azienda USL fornendo i seguenti indicatori:

- Tasso di richiamo ad approfondimento
- Tasso di partecipazione all'approfondimento

13. Previsione di spesa

Esistendo in Sardegna limitate esperienze di screening, si fa riferimento ad altre realtà ed in particolare a esperienze di screening nazionali ed internazionali

Calcolando che in Sardegna le persone eleggibili per lo screening sono circa 473.410 nel triennio, la spesa che si ritiene di dover sostenere nella prima annualità è stimata, con riferimento agli obiettivi che si ritiene di raggiungere nella fase di avvio, in € 2.000.000 comprensiva di IVA ed altri oneri, così ripartita:

Voci di spesa	Euro
Costo personale	600.000,00
Costo aggiornamento professionale	200.000,00
Costi generali e varie (attrezzature, esami etc.)	1.000.000,00
Costi raccolta ed elaborazione dati e registro casi	200.000,00
Totale	2.000.000,00

Tale stima del costo annuo per lo screening del cancro della cervice uterina non comprende i costi per l'intervento chirurgico e per la campagna di informazione ed educazione sanitaria che sarà centralizzata a livello regionale.

