

CORSO

**Aggiornamento e formazione per colposcopisti del 2° livello screening
per il cervicocarcinoma con l'avvio del nuovo programma regionale e
l'utilizzo del test HPV come test primario**
(Codice inserimento E.C.M. 300-16983)

DIRETTORE

dott. Laura Pasero

data: lunedì 07 aprile 2014

SEDE: A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino.
P.O. S. Anna Aulà Rossa corso Spezia, 60, Torino

Programma provvisorio:

09.00 – 09.15	Registrazione dei partecipanti
09.15 – 10.00	Le basi scientifiche del passaggio al test HPV come test primario di screening e dei protocolli di applicazione. (Guglielmo Ronco)
10.00 – 11.00	Linee guida americane (Giovanni Maina)
11.00 – 12.00	Esperienza del progetto pilota e nuove linee guida regionali (Laura Pasero)
12.00 – 12.30	Discussione (Gianluca Gregori, Severio Danese)
12.30 – 13.30	<i>Riposa pranzo</i>
13.30 – 14.00	L.A.S.T.: terminologia unica istologica per il basso tratto genitale (Bruno Ghiringhello)
14.00 – 14.45	Tavola rotonda: discussione e proposta di adeguamento a nuove linee guida regionali (diagrammi di flusso) (Laura Pasero, Giovanni Maina, Corrado Magnani)
14.45 – 15.30	Discussione di casi clinici (Laura Pasero, Giovanni Maina)
15.30 – 16.00	Discussione e conclusioni (Laura Pasero, Giovanni Maina, Bruno Ghiringhello)
16.00 – 16.30	Prova pratica con simulazione di casi clinici (Laura Pasero, Giovanni Maina)

REGIONE PIEMONTE BU20 16/05/2013

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.

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.

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.

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%.

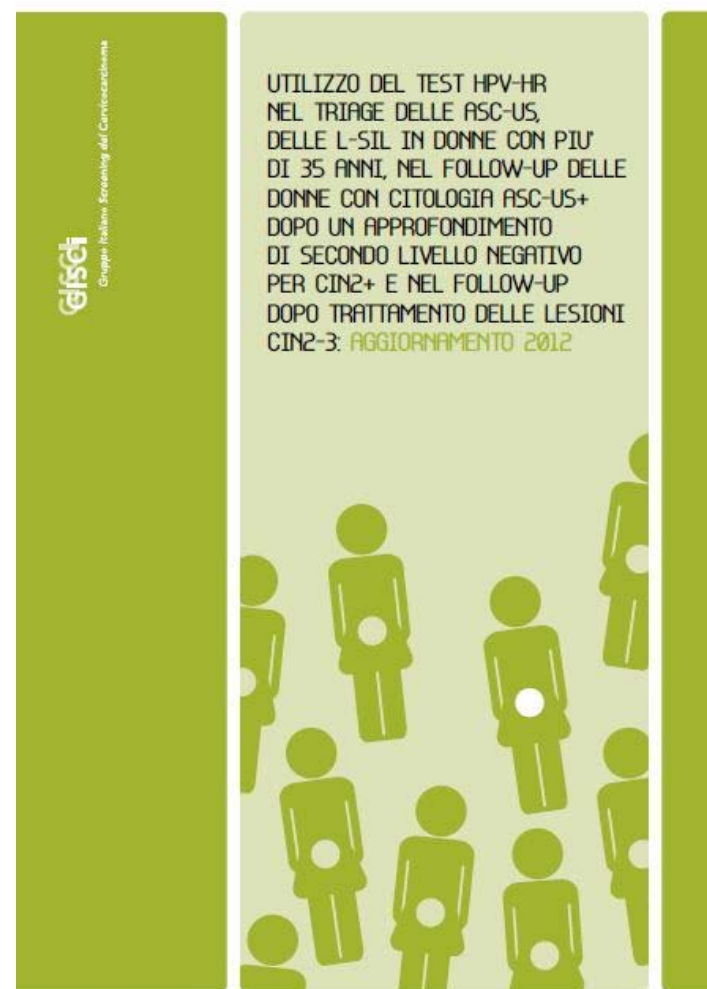
Prevenzione Serena

**Riorganizzazione del programma di
screening Prevenzione Serena
DGR 111 3632 del 02.08.06**

**Nereo Segnan
CPO Piemonte**

HPV hr test

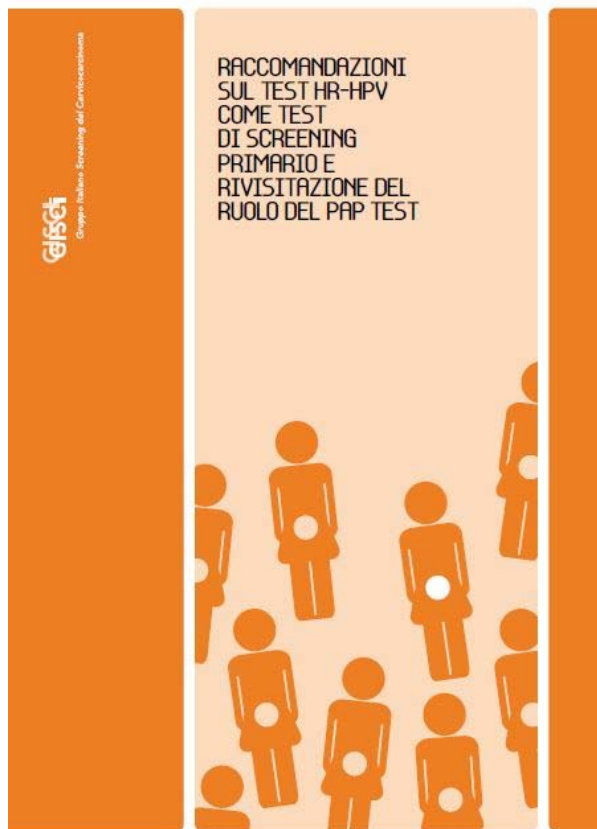
- Nel **trriage** delle ASC-US, in donne con più di 35 anni
- Nel triage delle L-SIL in donne con più di 35 anni,
- Nel **follow-up** delle donne con citologia ASC-US+ dopo un approfondimento di secondo livello negativo per CIN2+
- Nel follow-up dopo trattamento delle lesioni CIN2-3



Aggiornamento Gisci 2012

HPV hr test

Test di screening primario



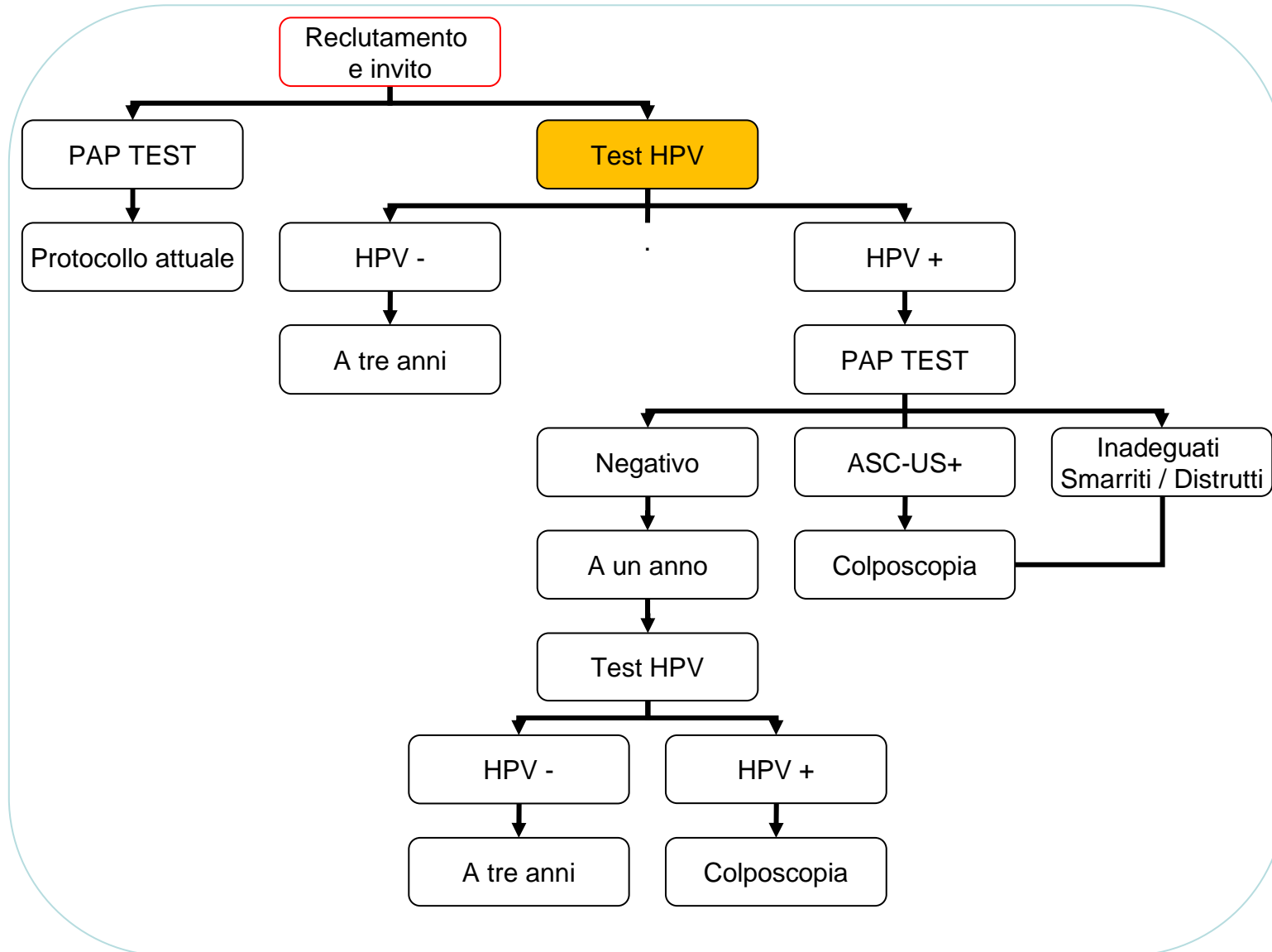
Assemblea Gisci 2010

Test di screening primario



Convegno Nazionale Gisci 2013

Progetto Pilota

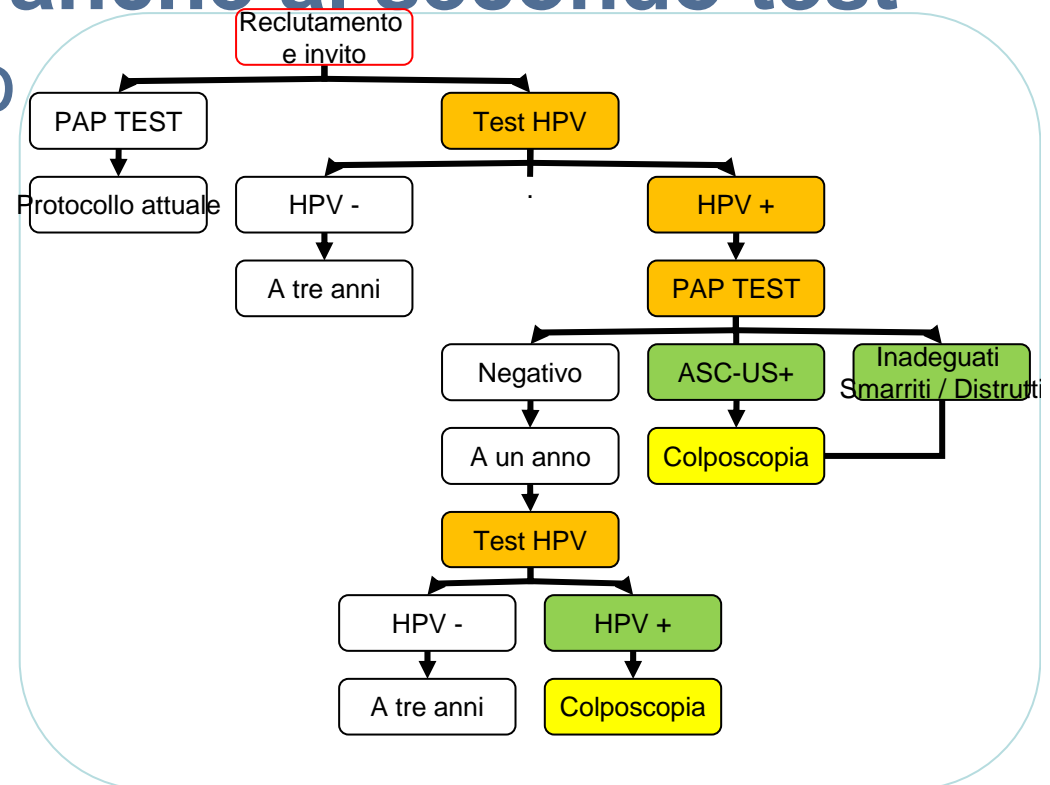


Progetto Pilota, **primo livello**

- **HPV test** = test primario
- **Pap test** = triage delle HPV +
 - Se **HPV test +** : lettura Pap Test
 - Se **HPV test -** : ripete HPV test dopo 1 anno, se negativo torna a scadenza (3 anni)

Progetto Pilota, invio al **secondo livello**

- Le **HPV+**, **Pap test+** (o inadeguato) al primo prelievo
- Le **Pap test-**, **HPV+** anche al **secondo test** ripetuto dopo 1 anno



Progetto Pilota, dati 2011-2012

Inviti in colposcopia fatti nel 2011
e adesioni entro il 30/04/2012

Dati gentilmente forniti da Raffaella Rizzolo
CPO Piemonte

Inviti in colposcopia, per causa

TOTALE inviti	650
① HPV+ Pap test +	354
② Pap test - Doppio test HPV +	296

? HPV +, Pap test +

LA CITOLOGIA

ASCUS	45
Lsil	140
Hsil	31
CTM	3
AGC	4
ASC-H	13
Altro	1
AdenoCa	1
Invio diretto	79
HPV +, cito inadeguato	37

❓ Pap test -, doppio HPV +

L'ISTOLOGIA

NO BMS	NO CIN	CIN 1	CIN NOS	CIN 2	CIN 3	CA	ADENO CA	TOT
147	94	15	8	7	3	0	0	274


DEI 274 CASI aderenti alla COLPO,
241 NON ESEGUONO BMS O SONO NEGATIVE
SOLO 33 SONO POSITIVI PER CIN 1o+ (12%)

Invio in colposcopia per causa

- Tabella riassuntiva ed **istologici**
- invio per HPV +, paptest +
- Invio per doppio test HPV +

	No BMS	No CIN	CIN 1	CIN NOS	CIN 2	CIN 3	Ca squamo o	Adeno Ca	Tot
ASCU S	5	20	1	6	6	4	0	0	42
LSIL	5	76	28	7	9	4	0	1	130
HSIL	0	0	2	3	2	21	2	0	30
CTM	0	0	0	0	0	1	1	0	2
AGC	0	2	0	1	0	1	0	0	4
ASCH	0	4	0	2	2	5	0	0	13
altro	0	1	0	0	0	0	0	0	1
Adeno Ca	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Invio diretto	58	7	0	0	0	0	0	0	65
HPV+ cito inadeg	18	15	1	1	0	0	0	0	35
RIP HPV +	147	94	15	8	7	3	0	0	274
Tot	233	210	47	28	26	39	3	2	507

Follow-up post colposcopico

- I casi reinviati a **territorio** eseguiranno Pap test e HPV test annuale finchè l'HPV test è negativo;
dopo 2 HPV test negativi  A
SCADENZA
- I casi positivi per LSIL vengono tenuti in follow-up in colpo
- I casi positivi per CIN2o+ vanno a trattamento

Nuovo ruolo del colposcopista !

- LA MAGGIOR PARTE DELLE DONNE INVIATE CON DOPPIO TEST HPV + SONO G0, CON REFERTO COLPOSCOPICO NORMALE, PARETI VAGINALI NORMALI, GSC EVIDENTE

Quando la paziente accede al secondo livello ..

- È un momento di fondamentale presa in carico e counseling
- È necessaria la preparazione e partecipazione di tutto il personale
- È l'inizio di un nuovo percorso ed un cambiamento di mentalità per tutti (operatori, pazienti, eventuali curanti delle pazienti)

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.

Compliance

- Adesione alla colpo dopo primo HPV test + e Pap test + (o inadeguato) = 91,24 %
- Adesione alla colpo dopo Pap test - e doppio HPV test + = 92,57 %




Ministero della Salute
Dipartimento di Sanità Pubblica e dell'Innovazione
Direzione Generale della Prevenzione

Piano nazionale della prevenzione 2010-2012

Azione centrale prioritaria concernente
la definizione di documenti tecnici di sintesi delle evidenze scientifiche
a supporto della programmazione, monitoraggio e valutazione
degli interventi di prevenzione oncologica nella popolazione a rischio

PREMESSA

Nel novembre 2011 l'Osservatorio Nazionale Screening (ONS) ha ricevuto dal Ministero della Salute l'incarico di produrre un documento di Indirizzo sulle più recenti evidenze scientifiche riguardanti l'utilizzo del 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*¹, e di adottare come documento di Indirizzo l'*executive summary* di quel rapporto. Numerose sono le ragioni di questa scelta: Innanzitutto lo spessore del gruppo di lavoro che ha prodotto il rapporto, coordinato da Guglielmo Ronco; poi il fatto che un intero capitolo riprende l'aggiornamento delle linee guida europee di prossima pubblicazione. Le Indicazioni fornite dall'ONS, quindi, saranno in sintonia con le Indicazioni europee in materia.

Vale infine la pena sottolineare la qualità della metodologia utilizzata, cioè quella della produzione di un rapporto di HTA. I dati presentati sono infatti il risultato di un lavoro di revisione sistematica della letteratura esistente sulla valutazione di efficacia ed effetti indesiderati del test HPV, ma anche dell'analisi dei dati italiani disponibili su costi, impatto organizzativo e impatto sociale correlati all'utilizzo del test HPV come test primario di un programma di screening. Il rapporto, inoltre, è stato condiviso con un ampio comitato di consultazione formato da rappresentanti delle maggiori società scientifiche e delle organizzazioni che saranno interessate dalle raccomandazioni. Il gruppo di lavoro ha tenuto conto dei commenti del comitato di consultazione, anche se questo non implica che il documento sia condiviso in tutte le sue parti da tutti i soggetti consultati.

In conclusione, il direttivo dell'ONS ritiene che le Indicazioni contenute nell'*executive summary* rappresentino le migliori oggi disponibili riguardanti l'utilizzo del test HPV come test primario per lo screening del cancro del collo dell'utero. È evidente che non tutti i quesiti sono completamente chiariti, in particolare quelli riguardanti l'età in cui conviene partire con il test HPV. Il documento raccomanda di non iniziare i programmi prima dei 30/35 anni, ma nel prossimo futuro sarà necessario fornire Indicazioni più precise. Lo sviluppo della ricerca e la prossima disponibilità dei dati dei progetti

¹ Ronco G, Biggeri A, Confortini M, Naldoni C, Segnan N, Sideri M, Zappa M, Zorzi M, Calvia M, Accetta G, Giordano L, Cogoli C, Castozzi E, Gillio D, Arbyn M, Meijer CJ, Snijders PJ, Cuzick J, Giorgi Rossi P. Health Technology Assessment - Ricerca del DNA di papillomavirus umano (HPV) come test primario per lo screening dei precursori del cancro del collo uterino. *Epidemiol Prev* 2012; 36 (3-4) suppl 1.

pilota in corso in Italia forniranno ulteriori evidenze e indicazioni.

Quali sono i punti principali dell'Health Technology Assessment - Ricerca del DNA di papillomavirus umano (HPV) come test primario per lo screening dei precursori del cancro del collo uterino?²

L'introduzione del test HPV come test di screening primario impone un importante cambiamento rispetto al sistema di screening basato sulla citologia. Scopo del rapporto di HTA¹ è definire le migliori politiche di screening che incorporano il test HPV come test primario e le migliori condizioni di utilizzo sulla base di efficacia ed effetti indesiderati, di paragonarle allo screening citologico nonché di valutare costo economico, fattibilità e impatto sull'organizzazione dei servizi specifici di tali politiche nella realtà italiana.

La sezione su efficacia ed effetti indesiderati è basata su una revisione sistematica della letteratura ed è stata condotta in stretto coordinamento con la preparazione di un supplemento alle "European Guidelines for quality assurance in cervical cancer screening". Tale capitolo corrisponde a una versione preliminare del capitolo delle "European Guidelines" sullo screening primario con HPV. Le sezioni relative ai costi, all'impatto organizzativo e all'impatto sociale, etico e legale si riferiscono alla situazione italiana e sono basate su una revisione dei dati italiani disponibili, inclusi dati non pubblicati soprattutto relativi ai progetti pilota in corso, e su un'analisi strutturata dell'impatto che si può attendere dall'applicazione del protocollo proposto alla situazione italiana.

Quali sono i dati su efficacia ed effetti indesiderati?

Esiste una chiara evidenza scientifica che uno screening con test clinicamente validati per il DNA di HPV oncogeni come test di screening primario e con un protocollo appropriato, è più efficace dello screening basato sulla citologia nel prevenire i tumori invasivi del collo dell'utero, e si accompagna a un aumento di effetti indesiderati che, qualora presente, è comunque limitato sia in termini di invio inutile ad approfondimenti diagnostici che di sovradiagnosi e conseguente sovratrattamento di lesioni spontaneamente regressive.



²Tratto, con minima adattamenti con testuali, dall'executive summary di "Health Technology Assessment - Ricerca del DNA di papillomavirus umano (HPV) come test primario per lo screening dei precursori del cancro del collo uterino. Epidemiol Prev 2012;36(3-4) suppl 1".

**QUALI SONO,
IN SINTESI,
LE AZIONI
DA INTRAPRENDERE
PER AVVIARE QUESTO TIPO
DI PROGRAMMA?**



Il requisito fondamentale per Introdurre programmi di screening basati sul test HPV come test primario è la capacità di garantire l'applicazione di protocolli di screening appropriati. Protocolli di screening che non rispettino le Indicazioni formulate sopra possono causare aumenti considerevoli degli effetti Indesiderati e dei costi rispetto allo screening citologico e devono quindi essere evitati al di fuori di attività di studio in grado di fornire chiare Indicazioni riguardo l'efficacia e i costi umani ed economici. A tale scopo è essenziale una corretta formazione ed informazione della componente sanitaria e della popolazione.

Nella situazione italiana, dove lo screening organizzato coesiste con un'ampia attività spontanea, le Interazioni tra i due segmenti sono cruciali: occorre fare in modo che interagiscano e si Integrino l'una con l'altra per garantire la maggiore uniformità ed omogeneità di intervento possibile, tramite l'Integrazione degli archivi, un attento monitoraggio e un percorso di progressiva condivisione dei protocolli. Per garantire la sicurezza del processo di transizione, si ritiene necessario che le attività di screening organizzato con HPV siano strettamente monitorate e che venga costituito un coordinamento nazionale all'interno dell'Osservatorio Nazionale Screening (ONS). Le conoscenze sullo screening con HPV sono tuttora in rapida evoluzione. E quindi plausibile che nei prossimi anni le ricerche in corso suggeriscano modifiche dei protocolli ottimali, in particolare di gestione delle donne HPV positive. Inoltre sono appena stati pubblicati lavori di validazione di nuovi test ed altri sono da attendere. Al fine di chiarire gli aspetti tuttora incerti sui protocolli ottimali, si ritiene opportuno sfruttare l'attività organizzata di screening per la generazione di prove scientifiche. Protocolli differenti in termini di intervalli di screening, età di applicazione e metodi di gestione delle donne HPV positive devono essere sperimentati nell'ambito di un programma di implementazione controllata attraverso progetti multicentrici coordinati dell'ONS. Si ritiene, infine, necessaria la creazione presso il Ministero della Salute di un gruppo di lavoro che formuli, e aggiorni tempestivamente, le raccomandazioni per lo screening e l'elenco dei test da considerare validati.

Per il futuro sarà fondamentale stabilire raccomandazioni specifiche per la popolazione sottoposta al vaccino contro l'HPV in età adolescenziale, alla luce dei risultati ottenuti nelle prime coorti di donne vaccinate che arrivano allo screening.

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.

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%;

ALLEGATO A

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 i 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 (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).

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-invitate per un nuovo test HPV ad intervallo di un anno come segue:

Prelievo

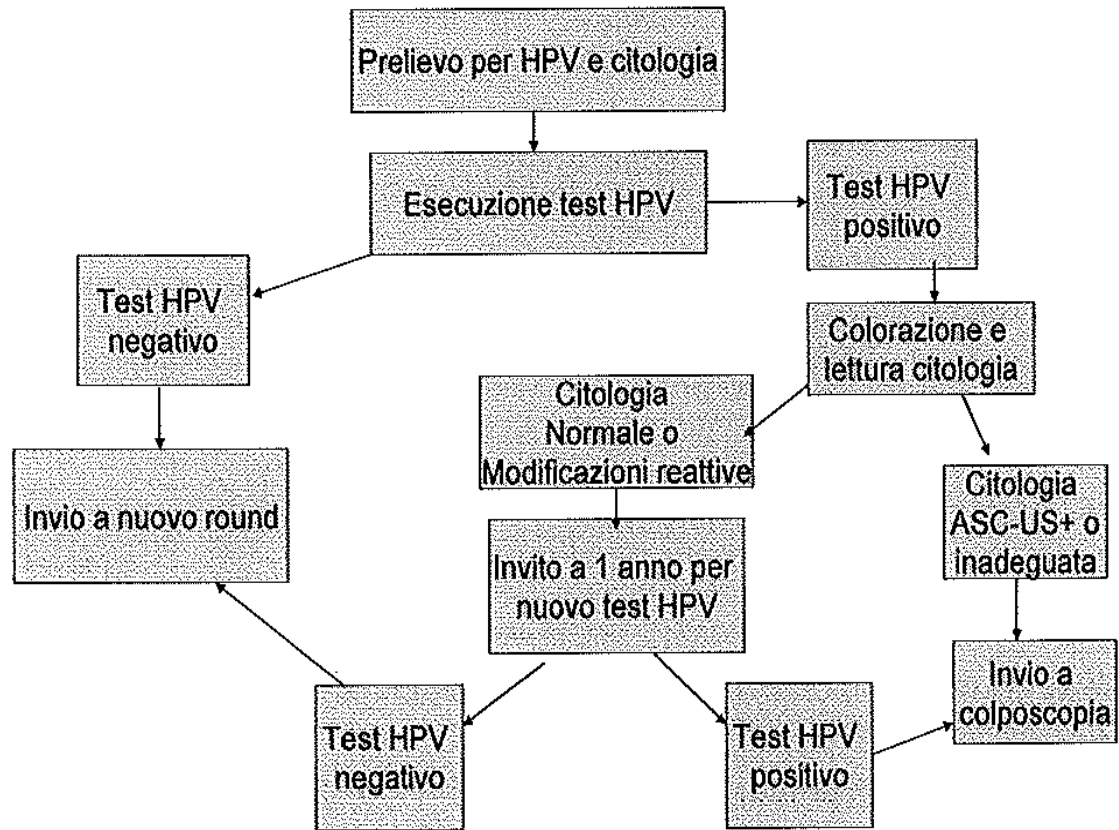
Avverrà presso i centri di primo livello. Verrà effettuato prelievo per il solo test HPV.

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.





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.