

Indicatori per il monitoraggio dei programmi di screening con test HPV primario

Manuel Zorzi
Registro Tumori del Veneto

Curatori

Manuel Zorzi (Padova)

Paolo Giorgi Rossi (Reggio Emilia)

Gruppo di lavoro

Diego Baiocchi (Roma)

Alessandra Barca (Roma)

Luigina Ada Bonelli (Genova)

Cinzia Campari (Reggio Emilia)

Francesca Carozzi (Firenze)

Annarosa Del Mistro (Padova)

Alessandra Franco (Savona)

Anna Iossa (Firenze)

Guglielmo Ronco (Torino)

Ezio Venturino (Savona)

Carmen Visioli (Firenze)

Elvira Bianco (Avellino)

Donatella Giaimo (Perugia)

Nadia Martinelli (Perugia)

INDICATORI E STANDARD
 PER LA VALUTAZIONE
 DEL PROCESSO DEI PROGRAMMI
 DI SCREENING DEL CANCRO
 DEL COLLO DELLA MAMMELLA

MANUALE OPERATIVO

Guglielmo Ronco, Marco Zappa,
 Anna Iossa, Franco Berrino, Emanuela
 Paola Dalla Palma, Tiziano
 Marcello Vettorazzi, Nereo

Supplemento al n. 4/2006

EPIDEMIOLOGIA & PREVENZIONE

Rivista dell'Associazione italiana di epidemiologia ANNO 31 (9)



Indicatori per la valutazione dei programmi dei tumori

Manuale operativo
Quality indicators of colorectal cancer
 Operative report
 A cura di: Manuel Zorzi, Grazia Grazzini, Carlo Scatena e il gruppo di lavoro sugli

Prefazione Marco Zappa
 Riassunto
 Introduzione
 La struttura della scheda
 Schema riassuntivo di
 Schede degli indicatori
 Alcune definizioni operative
 Copertura
 Il follow up degli adenocarcinomi
 Il Data warehouse nazionale
 Bibliografia
 Allegato 1 - La classificazione del cancro del colon retto
 Allegato 2 - Glossario



EPIDEMIOLOGIA & PREVENZIONE

Rivista dell'Associazione italiana di epidemiologia ANNO 30 (2) MARZO-APRILE 2006 SUPPLEMENTO 1



Indicatori e standard per la valutazione di processo dei programmi di screening del cancro della mammella

Manuale operativo
Process indicators and standards for the evaluation of breast cancer screening programmes
 Operative report

A cura di: Livia Giordano, Daniela Giorgi, Alfonso Frigerio, Patrizia Bravetti, Eugenio Paci, Marco Petrella, Antonio Ponti, Priscilla Sassoli de' Bianchi e il gruppo di lavoro sugli indicatori del GISMa

Prefazione Marco Zappa 5
 Riassunto 6
 Introduzione 7
 La struttura della scheda 9
 Schema riassuntivo degli indicatori 11
 Schede degli indicatori 15
 Alcune definizioni operative 31
 Copertura 33
 Bibliografia 35
 Allegato 1 - Popolazioni standard 36
 Allegato 2 - European Screening Evaluation Database (SEED) 37
 Allegato 3 - Classificazione TNM del cancro mammario (ICD-O C50) 39
 Allegato 4 - Glossario dei termini 43



Protocollo dello screening con test HPV

Tempo zero

Test di primo livello HPV

NEGATIVO

Rientra nello screening a 5 anni

POSITIVO

Citologia

Cumulativi

NEGATIVA

HPV a 1 anno

**≥ ASCUS
O INADEGUATO**
Colposcopia

NEGATIVO

Rientra nello screening

POSITIVO

Colposcopia

Ripetizione a 1 anno

Tempistica per il calcolo degli indicatori

Anno successivo a quello di interesse

es. nel 2017 per il 2016

Tempo zero

Due anni dopo quello di interesse

es. nel 2018 per il 2016

Cumulativi

Due anni dopo quello di interesse

es. nel 2018 per il 2016

**Ripetizione a
1 anno**

Età di inizio dello screening HPV

- Raccomandazioni ministeriali: 30/35 anni
- le regioni stanno adottando età diverse
- la quota di donne giovani influenza fortemente gli indicatori
- ai fini del confronto tra programmi e regioni diversi, si suggerisce di limitare tale confronto tra i risultati ottenuti nelle donne in fascia d'età comune a tutti i programmi
- i dati delle donne in fascia d'età compresa tra i 30 ed i 34 anni vanno comunque rilevati ed analizzati separatamente

Intervallo di screening

- Raccomandazioni ministeriali: non inferiore a 5 anni
LG Europee: fino a 6-10 anni, in funzione dell'età e della storia di screening
- tutte le regioni stanno adottando l'intervallo quinquennale
- non è da escludere che possano essere utilizzati intervalli più lunghi
- qualora alcuni programmi utilizzassero intervalli diversi, se ne dovrà tener conto al momento di confrontare gli indicatori relativi ai round successivi al primo

Donne al primo screening e ai successivi

- l'introduzione del test HPV comporta un importante effetto di round di prevalenza, indipendentemente dal numero di episodi di screening con Pap test precedenti
- pertanto, con la dizione 'donne al primo esame di screening e a quelli successivi' si intende il primo episodio di screening con test HPV rispetto a quelli successivi con test HPV, indipendentemente dall'aver effettuato o meno un precedente Pap test

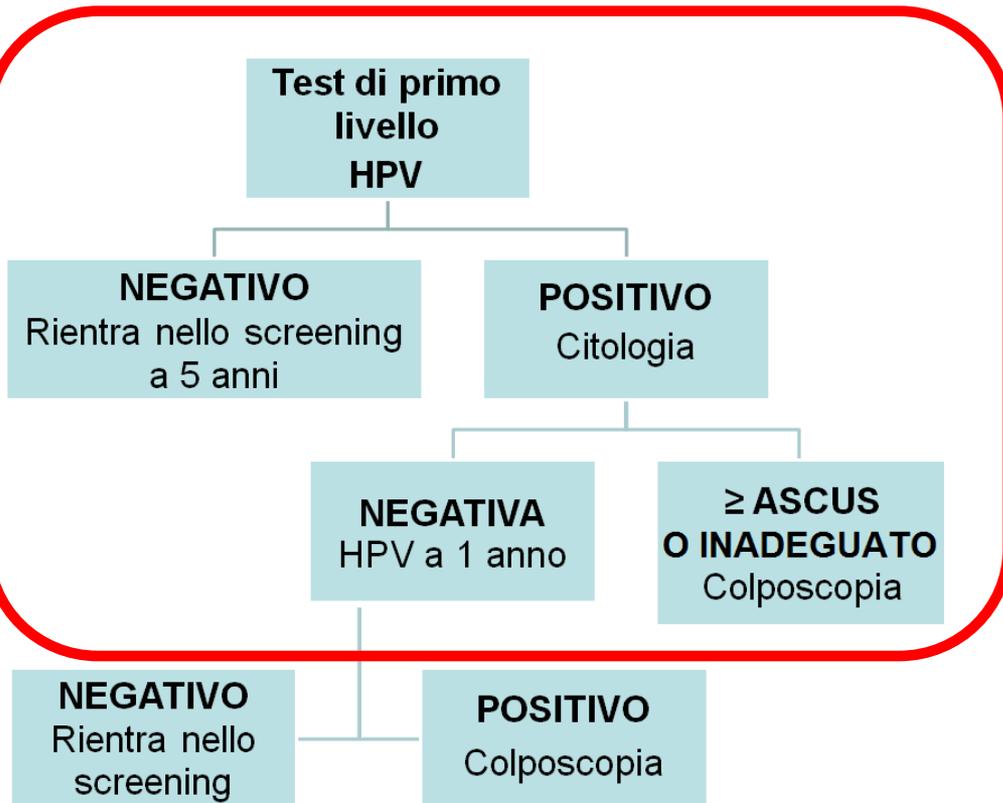
Età alla ripetizione a un anno

- per gli indicatori relativi alla ripetizione a un anno, fare riferimento all'età delle donne al momento della ripetizione stessa.
- diversamente, per gli indicatori cumulativi, fare riferimento alle coorti di donne screenate al tempo zero e all'età relativa

Struttura della scheda

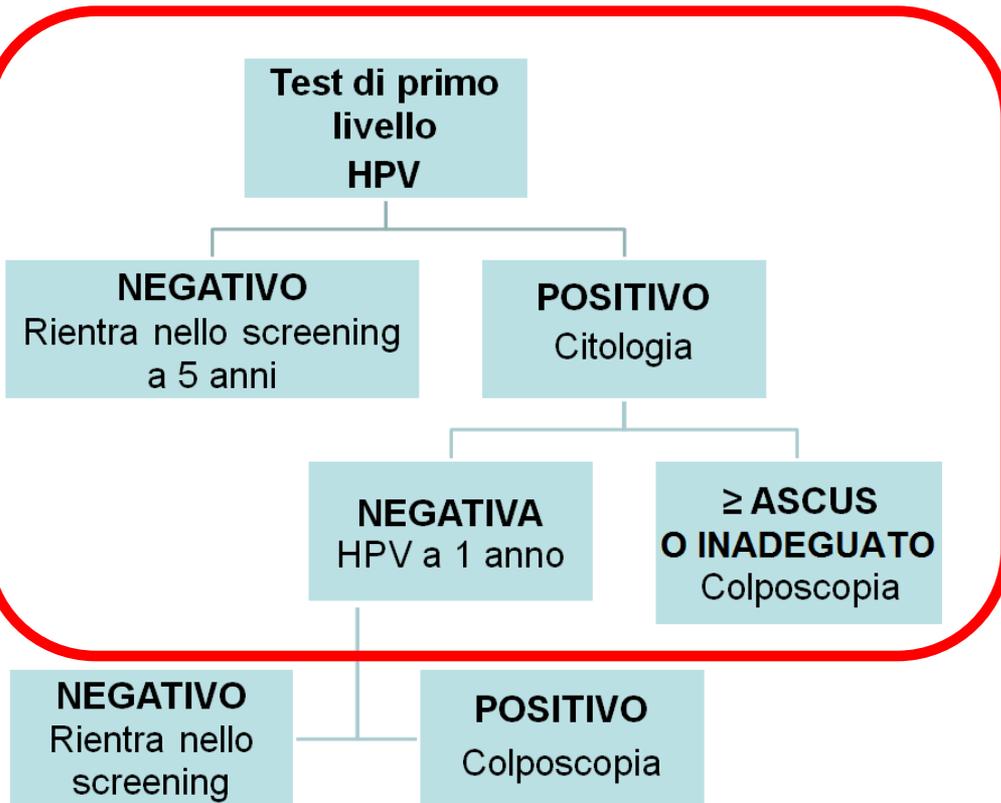
Definizione	fornisce definizioni rigorose al fine di ottenere dati riproducibili
Scopo	descrive il significato e la rilevanza dell'indicatore ai fini della valutazione
Livello di priorità	è associato alla rilevanza dell'indicatore per il confronto e la valutazione della qualità e dell'impatto del programma
Dati necessari	indica i dati necessari per la costruzione dell'indicatore
Formula	definizione precisa del numeratore e del denominatore
Interpretazione	descrive i principali problemi che possono insorgere nell'interpretazione dei risultati
Standard di riferimento	Quando i dati di letteratura lo permettono: - accettabile = valore minimo (o massimo) - desiderabile = il livello ideale
Soglia di attenzione	per gli indicatori per i quali non vi sono ancora evidenze sufficienti per identificare degli standard di riferimento, si riporta un valore soglia, che non va utilizzato per una valutazione di adeguatezza del programma, ma allo scopo di attivare degli audit di approfondimento degli aspetti specifici che li sottendono

Indicatori per il tempo zero



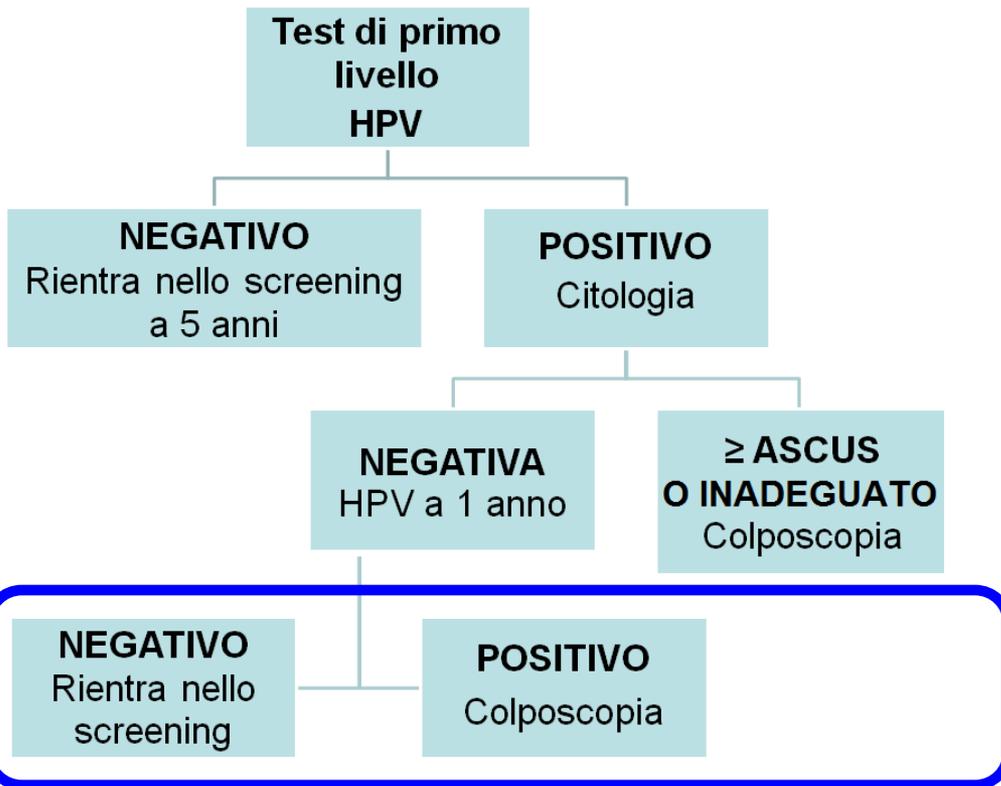
1	Estensione degli inviti
2	Adesione all'invito
3	Proporzione di test HPV positivi
4	Proporzione di test HPV inadeguati, smarriti o vuoti
5	Proporzione di Pap test di triage positivi
6	Proporzione di Pap test di triage inadeguati
7	Distribuzione dei Pap test di triage per categoria diagnostica

Indicatori per il tempo zero



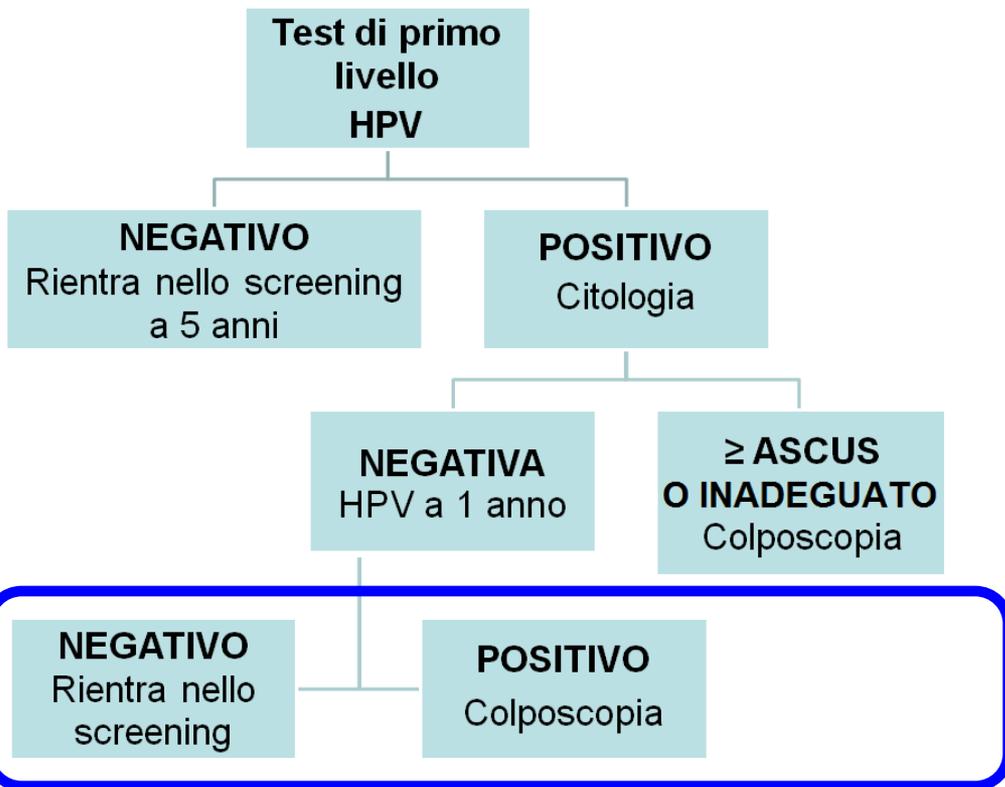
8	Tasso di invio a un anno
9	Tasso di richiamo a colposcopia
10	Adesione alla colposcopia
11	VPP di HPV+Pap+ per CIN2+ alla colposcopia
12	Tasso di identificazione di lesioni istologiche CIN2+

Indicatori per la ripetizione a un anno



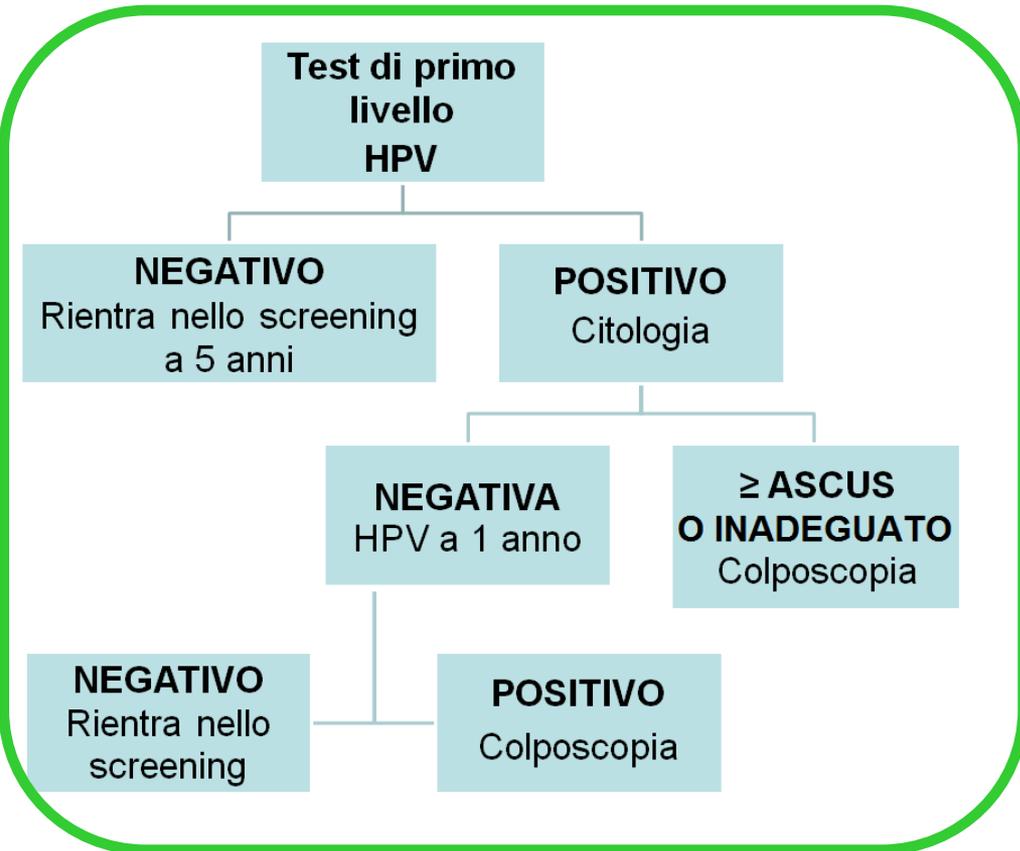
13	Estensione degli inviti alla ripetizione a un anno
14	Adesione alla ripetizione a un anno
15	Distribuzione per intervallo effettivo della ripetizione dal tempo zero
16	Proporzione di test HPV positivi alla ripetizione

Indicatori per la ripetizione a un anno



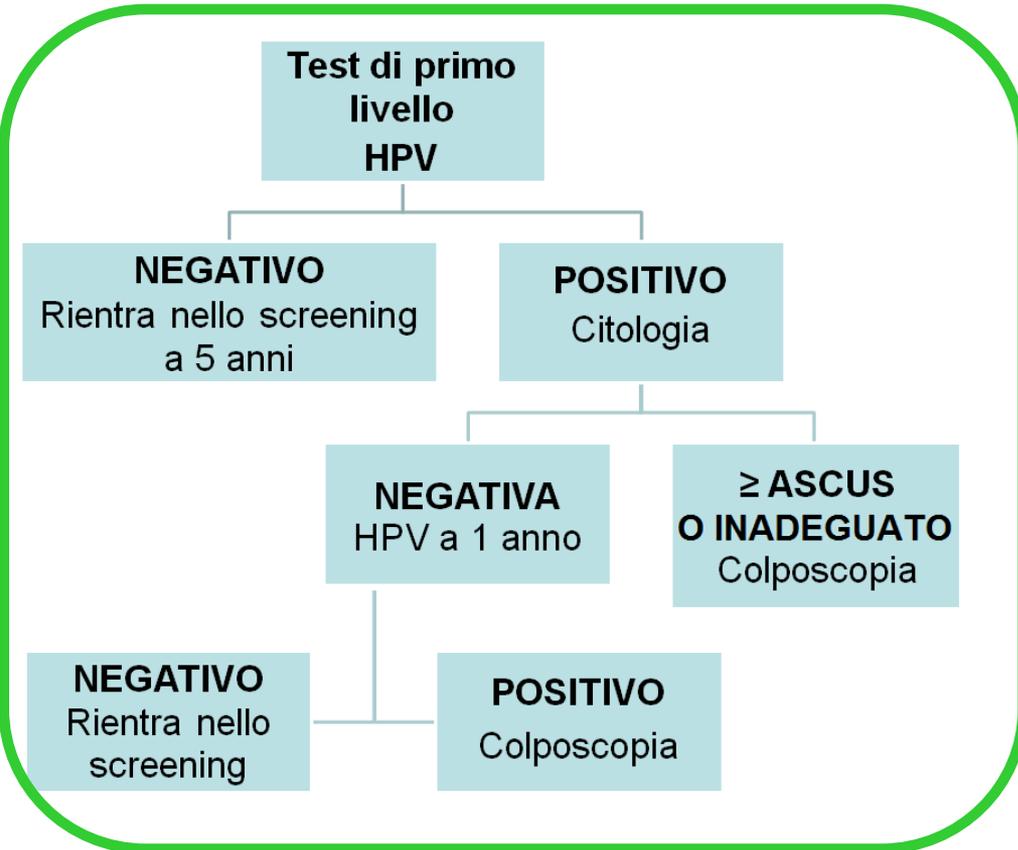
17	Adesione alla colposcopia alla ripetizione
18	VPP di HPV+ persistente per CIN2+
19	Tasso di identificazione di lesioni istologiche CIN2+ alla ripetizione

Indicatori cumulativi



20	Tasso complessivo di richiamo a colposcopia
21	Tasso complessivo di adesione alla colposcopia
22	VPP complessivo per CIN2+ alla colposcopia
23	Tasso complessivo di identificazione di lesioni istologiche CIN2+

Indicatori cumulativi



24	Tasso di completamento del percorso delle donne HPV+
25	Tasso complessivo di richiamo a colposcopia tra le donne HPV+
26	Tasso complessivo di identificazione di lesioni istologiche CIN2+ tra le donne HPV+

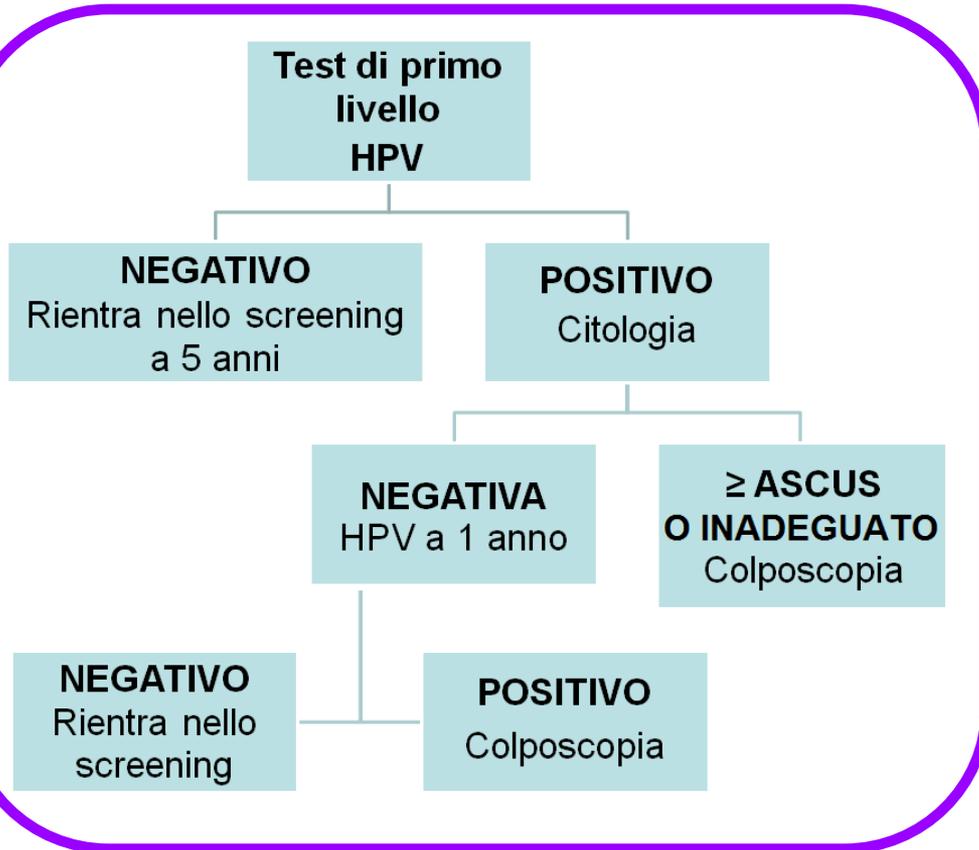
Tasso di completamento del percorso delle donne HPV+

Definizione	Percentuale delle donne HPV+ che concludono l'episodio di screening con una colposcopia o con un nuovo test HPV con esito negativo
Scopo	Serve a <u>monitorare la compliance al protocollo da parte delle donne</u> , dunque la capacità del programma di comunicare efficacemente gli esiti, di rispettare i tempi per le risposte e gli approfondimenti e di tranquillizzare le donne.
Soglia di attenzione	Con valori inferiori al 70%, si suggerisce di approfondire le possibili cause di perdita di donne HPV+: mancata adesione alla colposcopia, mancato invito alla ripetizione, mancata adesione alla ripetizione e all'eventuale successiva colposcopia.

Tasso complessivo di identificazione di CIN2+ tra le donne HPV+

Definizione	Rapporto fra il numero di donne con diagnosi istologica CIN2+ diagnosticata al tempo zero oppure alla ripetizione e il numero totale di donne HPV+ al tempo zero
Scopo	È un indicatore che permette di confrontare la detection rate fra programmi che agiscono su popolazioni con prevalenza d'infezione differente e dunque con rischio di base differente.
Soglia di attenzione	Questo indicatore tiene conto della prevalenza di infezioni nella popolazione e quindi è più adatto <u>per individuare problemi di sensibilità della colposcopia o di misclassificazione delle CIN</u> rispetto ai tassi di identificazione misurati su tutte le donne screenate.

Tempi di attesa



27	Tempo fra esecuzione del prelievo e refertazione del test HPV
28	Tempo fra esecuzione del prelievo e invio della lettera con esito HPV+Pap-
29	Tempo fra esecuzione del prelievo ed esecuzione della colposcopia

Grazie per l'attenzione

manuel.zorzi@regione.veneto.it

Tempo fra esecuzione del prelievo e refertazione del test HPV

Scopo	Questo indicatore valuta l'efficienza di una delle due attività (assieme al Pap test di triage) che costituiscono il primo livello dello screening
Interpretazione	Calcolare complessivamente (tempo zero + ripetizione a un anno)
Soglia di attenzione	<p>> 80% entro 21 giorni.</p> <p>Questo indicatore misura la tempestività dell'organizzazione logistica per il trasporto dei prelievi, la preanalitica e i tempi di esecuzione dei test HPV. Le due componenti influiranno sul tempo totale in modo differente a seconda dei modelli organizzativi.</p> <p>Nei periodi di transizione da progetto pilota e/o da cambio di test in uso si possono verificare situazioni anomale.</p>

Tempo fra esecuzione del prelievo e invio della lettera con esito HPV+Pap-

Scopo	Questo indicatore valuta l'efficienza del primo livello dello screening e, per differenza rispetto all'indicatore precedente, della lettura del Pap test di triage
Interpretazione	Calcolare solo per il tempo zero
Soglia di attenzione	> 80% entro 30 giorni NB il tempo di attesa fra prelievo e invio lettera non può essere lo stesso per HPV- e per HPV+Pap-

Tempo fra esecuzione del prelievo ed esecuzione della colposcopia

Scopo	Questo indicatore valuta l'efficienza del primo livello e della capacità di espletare l'approfondimento diagnostico nel più breve tempo possibile
Soglia di attenzione	<p>> 80% entro 45/60 giorni</p> <p>Questo indicatore misura la tempestività dell'organizzazione logistica per il triage e della lettura della citologia. Le due componenti influiscono sul tempo totale in modo differente a seconda dei modelli organizzativi.</p> <p>E' importante ricordare che la storia naturale delle lesioni pre-invasive della cervice uterina ha un orizzonte temporale di anni o decenni. La tempestività dell'approfondimento non ha dunque un rationale clinico o preventivo, ma solo di rassicurazione della donna e di riduzione dell'ansia indotta. Questi effetti indesiderati dello screening non vanno sottovalutati, ma possono essere controllati anche attraverso una corretta strategia comunicativa oltre che diminuendo i tempi d'attesa.</p>

Adesione all'invito

Standard di riferimento	<p>L'adesione allo screening cervicale risente fortemente dell'entità del ricorso al Pap test spontaneo al di fuori dei programmi di screening, che è molto variabile da area ad area. Pertanto non si ritiene opportuno fissare degli standard di riferimento per l'adesione al primo invito. Diversamente, per le donne che hanno già aderito allo screening in passato, si propongono i seguenti standard:</p> <p>Accettabile: $\geq 50\%$ Desiderabile: $\geq 70\%$</p>
Soglia di attenzione	<p>Sebbene siano stati individuati degli standard e questo indicatore contribuisca al calcolo degli indicatori LEA, è importante monitorarne l'andamento, essendo molto sensibile alle azioni intraprese, ma anche ai problemi organizzativi del programma. Eventuali diminuzioni dell'adesione possono indurre analisi ulteriori, in particolare distinguendo l'adesione fra primo esame (inteso come donne invitate ad eseguire il primo esame di screening) e successivi. Se possibile, è interessante distinguere l'adesione agli inviti successivi nelle donne che in precedenza hanno già aderito allo screening con Pap test e in quelle che hanno aderito al test HPV. Inoltre è di interesse valutare l'adesione al test HPV da parte delle donne già invitate in precedenza al Pap test ma mai aderenti, come capacità del test HPV di coinvolgere donne che non avevano mai aderito.</p>

Proporzione di test HPV positivi

Soglia di attenzione	<p>Dai dati dello studio NTCC e dalle survey dei progetti pilota con test HPV, si raccomanda di attivare delle verifiche qualora l'indicatore assuma valori al di fuori dei seguenti range di accettabilità:</p> <p>Primi esami</p> <ul style="list-style-type: none">- 5-9% (30-64 anni)- 4-8% (35-64 anni) <p>Esami successivi</p> <ul style="list-style-type: none">-2-4% <p>Durante la fase di transizione è possibile che siano screenate con HPV fasce di età ristrette di popolazione. Si ricorda che nelle donne ≥ 50 anni la positività al test HPV osservata negli studi pilota varia da meno del 2% al 5%; per le donne fra i 40 e i 50 anni fra il 4% e il 7%; per le donne fra i 35 e i 40 anni fra il 5% e il 10%; per le donne fra i 30 e i 34 anni fra il 7% e il 13%</p>
-----------------------------	--

Proporzione di Pap test positivi

Soglia di attenzione	$\geq 30\%$ Nelle prime survey il valore è stato compreso fra 20% e 55%. Valori vicini al limite superiore del range e in minor misura anche al valore inferiore, devono destare attenzione e suggerire azioni per verificare la qualità della citologia di triage: audit con lettori esterni, revisione collegiale, ecc.
-----------------------------	--

Tasso di richiamo a colposcopia

Soglia di attenzione	<p>Nei progetti pilota il tasso di invio in colposcopia al tempo zero è stato uguale o sensibilmente più alto di quello con Pap test. Essendo uguale al prodotto della positività al test HPV per la positività al Pap test di triage, per una corretta comprensione del fenomeno si devono monitorare le due componenti, mentre questo indicatore fornisce un'indicazione parziale del carico di lavoro del secondo livello.</p>
-----------------------------	---

VPP di HPV+Pap+ per CIN2+ alla colposcopia

Soglia di attenzione

Valori eccessivamente bassi di VPP al primo esame indicano una bassa specificità della citologia di triage. Per i primi esami i progetti pilota hanno registrato valori fra il 15% e il 38%. Per gli esami successivi i progetti pilota hanno mostrato una bassissima prevalenza di lesioni nelle donne con un precedente HPV negativo e un basso VPP dell'invio in colposcopia anche nelle donne HPV+Pap+, con valori fra il 5% e il 7%.

Tasso di identificazione di CIN2+

Soglia di attenzione

Valori soglia di attenzione programma-specifici possono essere identificati sulla base di due parametri:

- 1) tasso di identificazione del programma con Pap test: il tasso di identificazione con HPV al baseline nei progetti pilota è stato sempre maggiore o almeno uguale al tasso di identificazione con Pap test. Se i confronti si fanno durante la fase di transizione da Pap a HPV si deve tenere presente che le fasce di età screenate possono essere differenti.
- 2) Tasso di identificazione al round di prevalenza con HPV: il tasso di identificazione al baseline agli esami successivi al primo con HPV nei progetti pilota è stato di circa 10 volte più basso di quello al baseline del primo test. Questo rapporto deve essere calcolato distinguendo le donne al secondo test HPV e non semplicemente calcolando la detection rate complessiva del secondo round.

Per la prima volta si raccomanda di calcolare anche il tasso d'identificazione per cancro invasivo. Data la rarità dei cancro invasivi, ci si attende che il tasso sia soggetto a forti fluttuazioni casuali. Si è deciso di inserirlo perché i pochi cancro invasivi trovati meritano di essere indagati, in particolare è opportuno prevedere un audit per tutti i cancro invasivi con un precedente test di screening negativo, sia Pap test o test HPV.

Proporzione di test HPV positivi alla ripetizione

Soglia di attenzione

In letteratura sono state osservate percentuali di positività alla ripetizione molto differenti. La percentuale varia con l'età (maggiore nell'età più avanzata), è più bassa per infezioni recenti, e aumenta all'aumentare della durata dell'intervallo fra primo e secondo test. Nei progetti pilota la percentuale si pone in un range piuttosto ristretto, fra il 50% e il 60%. Valori bassi (<45%) potrebbero sottendere un problema di falsi positivi al tempo zero. In tal caso ci si può attendere anche un elevato tasso di test HPV positivi al tempo zero con una bassa positività al Pap test di triage. Poiché la persistenza nelle fasce d'età più anziane è elevata, tale effetto potrebbe essere mascherato in fase iniziale per i programmi che introdurranno il test HPV a partire da tali fasce.

In caso di valori elevati (>60%), se non dovuti a una selezione delle età di screening, si può ipotizzare un problema di falsi positivi o di altri fattori che influenzano la positività, come un'elevata prevalenza di ceppi non appartenenti al gruppo a) e che cross-ibridizzano con il test o sono target del test stesso.

VPP di HPV+ per CIN2+ alla colposcopia, alla ripetizione

Soglia di attenzione

Nei progetti pilota al primo passaggio sono stati osservati valori di VPP molto bassi, inferiori al 10%. Con un intervallo di screening di 5 anni (rispetto ai 3 anni dei progetti pilota), ci si attendono valori più elevati.

Valori bassi non sono associati ad una bassa efficienza del protocollo di screening, ma riflettono un'elevata sensibilità del triage al tempo zero.

Diversamente, valori troppo elevati potrebbero derivare da una scarsa sensibilità del triage.

Qualora vengano diagnosticati carcinomi invasivi, si suggerisce di attivare degli audit.

Tasso di identificazione di CIN2+ alla ripetizione

Soglia di attenzione	<p>Diversamente da quanto osservato nei trial, nei progetti pilota le lesioni individuate al richiamo ad un anno sono poche rispetto al totale. Questo è dovuto alla maggiore sensibilità della citologia di triage quando informata del risultato del test HPV. Valori troppo alti possono indicare una bassa sensibilità della citologia di triage al tempo zero.</p> <p>Nei progetti pilota al primo passaggio sono stati osservati valori vicini all'1‰. Qualora vengano diagnosticati carcinomi invasivi, si suggerisce di attivare degli audit.</p>
-----------------------------	---

Tasso complessivo di richiamo a colposcopia

Soglia di attenzione	<p>Ci si attende un valore superiore rispetto a quello osservato con il programma di screening basato sul Pap test. Il confronto va fatto rispetto al dato locale e nella medesima fascia di età. Nelle donne agli esami successivi il valore dovrebbe essere meno della metà rispetto a quelle al primo esame.</p>
-----------------------------	---

VPP complessivo per CIN2+ alla colposcopia

Soglia di attenzione	<p>Siccome il valore totale di invio in colposcopia è piuttosto indipendente dalla specificità della citologia, il denominatore di questo indicatore dipende più dalla prevalenza di infezioni. Il numeratore dipende dalla prevalenza di lesioni e dalla capacità della colposcopia di individuarle e dall'accuratezza della classificazione istologica.</p> <p>Valori molto alti rispetto a quanto osservato nei progetti pilota (>15%) devono far pensare a una possibile sovra classificazione delle CIN, mentre valori molto bassi (<8%) possono far pensare a una scarsa sensibilità della colposcopia o a una sottoclassificazione delle CIN.</p>
-----------------------------	--

Tasso complessivo di identificazione di CIN2+

Soglia di attenzione

Valori soglia di attenzione programma- specifici possono essere identificati sulla base di due parametri:

1) tasso di identificazione del programma con Pap test: il tasso di identificazione con test HPV deve essere più alto. Nei progetti pilota tale aumento è stato almeno del 50%. Se i confronti si fanno durante la fase di transizione da Pap test a test HPV si deve tenere presente che le fasce di età screenate possono essere differenti.

2) Tasso di identificazione al round di prevalenza con test HPV: il tasso di identificazione al baseline agli esami successivi al primo con HPV nei progetti pilota è stato di circa 10 volte più basso di quello al baseline del primo test. Questo rapporto deve essere calcolato distinguendo le donne al secondo test HPV e non semplicemente calcolando la detection rate complessiva del secondo round.