

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

A cura del Gruppo di lavoro sugli Indicatori dello screening con test HPV primario

Curatori

Manuel Zorzi (Padova)

Paolo Giorgi Rossi (Reggio Emilia)

Gruppo di lavoro sugli Indicatori dello screening con test HPV primario

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)

Indice

1. Prefazione.....	3
2. Raccomandazioni ministeriali.....	4
3. Note introduttive.....	5
4. Periodicità degli inviti.....	6
5. Legenda.....	6
6. La struttura della scheda.....	6
7. Schema riassuntivo degli indicatori.....	7
8. Schede degli indicatori per il tempo zero.....	12
9. Schede degli indicatori per la ripetizione a un anno.....	19
10. Schede degli indicatori cumulativi (tempo zero + ripetizione a un anno).....	23
11. Schede degli indicatori sui tempi di attesa.....	27
12. Bibliografia.....	29

Prefazione

Le conoscenze sul ruolo eziologico dei virus HPV ad alto rischio (hrHPV) hanno determinato in Italia cambiamenti radicali nei programmi di prevenzione del cervicocarcinoma. Da un lato si è introdotta, come in gran parte di Europa, la vaccinazione contro alcuni tipi di hrHPV, dall'altra si è deciso, dopo un'approfondita sperimentazione, di utilizzare la ricerca del DNA dell'HPV come test primario in sostituzione del pap test.

In questo cambiamento rappresentiamo una delle prime esperienze in Europa.

Questo cambiamento necessita anche di aggiornare il sistema di monitoraggio, il tracciato delle informazioni, gli indicatori e gli standard. Il GISCi (Gruppo Italiano per lo Screening Cervicale) ha risposto a questa necessità per conto dell'Osservatorio Nazionale Screening, e questo manuale rappresenta un prodotto importante. Il lavoro ha presentato delle difficoltà nuove rispetto agli altri manuali che sono stati prodotti in passato. Innanzitutto perché, come specificato nell'introduzione, il programma basato sul test HPV prevede una modalità organizzativa sostanzialmente differente rispetto allo screening con pap test. In particolare, il tempo di conclusione del round è più lungo di quello basato sul pap test.

La seconda difficoltà nasce dal fatto che lo screening basato sull'HPV, nonostante abbia alle spalle un corpo di evidenze solido e un'approfondita valutazione di Health Technology Assessment [Ronco, 2012], mantiene elementi di sperimentazione che solo il tempo e l'esperienza concreta chiariranno definitivamente. Siamo, in tutti i sensi, in una fase di transizione.

Infine, l'Italia è uno dei primi Paesi Europei a mutare il proprio programma di screening contro il cervicocarcinoma: non ci sono dunque realtà consolidate da cui "copiare".

I programmi di screening Italiani iniziarono più di venti anni fa traducendo dall'inglese e adattando alla nostra situazione i manuali degli indicatori che provenivano da Agenzie internazionali o da nazioni più avanzate della nostra in materia di screening. Ora invece siamo nella situazione di poter produrre questo manuale, che avrà un suo mercato europeo quando sarà tradotto in inglese (cosa che auspichiamo avvenga presto). Questo rappresenta un sicuro motivo di soddisfazione, il cui merito va a coloro che hanno lavorato alla scrittura di questo manuale non meno che a tutti gli operatori dei programmi di screening, che con volontà stanno conducendo sul campo questo cambiamento.

Marco Zappa

Direttore Osservatorio Nazionale Screening

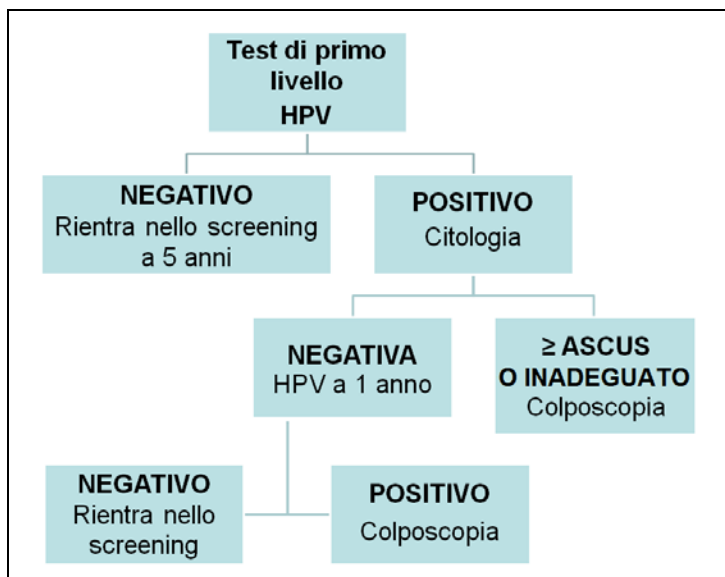
Raccomandazioni ministeriali

Nell'ambito delle Azioni centrali previste dal Piano Nazionale Prevenzione 2010-2012, il Ministero della Salute ha emanato un Documento di indirizzo sull'utilizzo del HPV-DNA come test primario per lo screening del tumore del collo dell'utero, elaborato dal Direttivo dell'Osservatorio Nazionale Screening [Ministero della Salute, 2013]. Le raccomandazioni contenute nel documento derivano dalle evidenze scientifiche riportate nel Rapporto di Health Technology Assessment (HTA) italiano "Ricerca del DNA di papilloma virus umano (HPV) come test primario per lo screening dei precursori del cancro del collo uterino" [Ronco, 2012].

Gli elementi essenziali del protocollo raccomandato sono questi:

- le donne con test HPV positivo devono essere sottoposte ad un test di triage. Il test raccomandato è la citologia. Se la citologia è anormale la donna viene inviata immediatamente in colposcopia. Se la citologia è negativa la donna viene invitata ad eseguire un nuovo test HPV a distanza di un anno. Se dopo un anno il test HPV è ancora positivo la donna sarà inviata a colposcopia e sarà letto anche il Pap test, che sarà utilizzato come guida dal colposcopista, mentre, se risulta negativo, la donna sarà invitata ad un nuovo round di screening secondo l'intervallo previsto;
- l'intervallo di screening nell'ambito di programmi organizzati di popolazione dopo un test HPV primario negativo deve essere di almeno 5 anni;
- lo screening basato sul test HPV non deve iniziare prima dei 30/35 anni di età. Sotto questa età è raccomandato lo screening citologico.

La figura mostra il protocollo raccomandato per lo screening con test HPV.



Note introduttive

1. Rispetto allo screening con Pap test, il monitoraggio dello screening con test HPV necessita di un particolare accorgimento. Infatti, poiché il protocollo prevede la ripetizione a un anno del test HPV per le donne che al tempo zero hanno un test HPV positivo e un Pap test negativo (HPV+Pap-), è necessario attendere tale ripetizione per considerare concluso l'episodio di screening. Alcuni importanti indicatori, come l'invio a colposcopia totale e il tasso di identificazione totale devono essere calcolati includendo anche gli eventi che esitano dalla ripetizione a un anno. Si pone quindi la necessità di diversificare la tempistica per la rilevazione dei dati ed il calcolo degli indicatori: l'estensione degli inviti, l'adesione, la positività al test HPV ed al Pap test di triage, l'adesione alla colposcopia, il valore predittivo positivo di HPV+Pap+ per CIN2 o più gravi (CIN2+) alla colposcopia, il tasso di identificazione di lesioni istologiche CIN2+ e i tempi di attesa possono essere calcolati sulle coorti di donne invitate e screenate nell'anno precedente (per esempio, nel 2014 per quanto riguarda la survey effettuata nel 2015); per il calcolo degli indicatori relativi alla ripetizione a un anno e degli indicatori cumulativi – che includono gli eventi accaduti al tempo zero più quelli alla ripetizione - si dovrà invece far riferimento alle coorti di donne invitate e screenate due anni prima rispetto all'anno in cui si effettua la survey (nell'esempio precedente le donne screenate nel 2013 per la survey 2015), le cui storie di screening sono state completate (nel 2014) con le ripetizioni a un anno delle donne inizialmente HPV+Pap-.
2. Le raccomandazioni ministeriali hanno lasciato un margine di libertà sull'età alla quale iniziare lo screening con test HPV (non prima dei 30/35 anni) e sull'intervallo di screening per le donne con test HPV negativo (non inferiore a 5 anni).
Per quanto riguarda l'intervallo di screening, anche se la maggior parte delle Regioni si stanno orientando verso l'intervallo quinquennale, non è da escludere che possano essere utilizzati intervalli più lunghi. Questa strategia è peraltro contemplata nelle LG Europee [Anttila, 2015], secondo cui l'intervallo può essere esteso fino a 6-10 anni, in funzione dell'età e della storia di screening delle donne.
Poiché i risultati di alcuni indicatori ai round successivi al primo sono influenzati dalla durata dell'intervallo di screening, se ne dovrà tener conto al momento di confrontare i risultati di programmi che utilizzano intervalli diversi.
Le Regioni hanno deliberato di iniziare lo screening con test HPV a età diverse. I principali indicatori diagnostici sono fortemente correlati alla distribuzione per età delle donne screenate e risentono della quota di donne giovani, nelle quali la prevalenza di infezione e di lesioni CIN2+ è più elevata. Pertanto, il confronto del risultato complessivo (su tutte le età) di programmi con età di inizio diverse va eseguito tenendo conto delle differenze della popolazione target. Si suggerisce di limitare tale confronto tra i risultati ottenuti nelle donne in fascia d'età comune a tutti i programmi. I dati relativi alle donne in fascia d'età compresa tra i 30 ed i 34 anni vanno comunque rilevati ed analizzati separatamente.
3. Le evidenze scientifiche hanno mostrato che 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, per gli indicatori che devono essere calcolati distintamente per le donne al primo esame di screening e a quelli successivi, si specifica che con tale dizione si intende il primo episodio di screening con test HPV rispetto a quelli successivi con test HPV, indipendentemente dall'aver effettuato o meno uno o più episodi di screening con Pap test, anche se seguiti da un test HPV (per esempio per il triage delle ASC-US o delle LSIL) o nel follow up post-trattamento.
4. Per il calcolo degli indicatori relativi alla ripetizione a un anno in donne HPV+Pap- al tempo zero, si deve fare riferimento all'età delle donne al momento della ripetizione stessa. Diversamente, per gli indicatori cumulativi – che includono gli eventi accaduti al tempo zero più quelli alla ripetizione - si dovrà invece far riferimento alle coorti di donne screenate al tempo zero e all'età relativa.

Periodicità del calcolo degli indicatori

Annuale

Per quanto riguarda la survey dell'Osservatorio Nazionale Screening, la rilevazione dei dati avverrà con la medesima tempistica della survey sullo screening basato sul Pap test: ogni anno verranno richiesti i dati sulle attività svolte nelle donne invitate nell'anno precedente e screenate fino al 30 di aprile.

Legenda

Tempo zero: primo test HPV ed eventuale Pap test di triage e approfondimenti di secondo livello

Ripetizione a un anno: test HPV ed eventuali approfondimenti di secondo livello in donne HPV+Pap- al tempo zero

Primo esame: primo episodio di screening con test HPV

Esami successivi: episodi di screening con test HPV successivi al primo

La struttura della scheda

Per ciascun indicatore viene riportata una scheda, con le seguenti informazioni.

Definizione	fornisce definizioni rigorose al fine di ottenere dati <u>riproducibili</u>
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 e fornisce indicazioni su come essi possono essere ottenuti in pratica, tenendo conto anche di possibili modelli organizzativi diversi
Formula	fornisce la formula matematica per il calcolo, con la 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 sono individuati degli standard di riferimento che indicano i valori che l'indicatore dovrebbe avere per essere: - accettabile , che rappresenta il valore minimo (o massimo) che l'indicatore dovrebbe raggiungere - desiderabile , che rappresenta il livello ideale Nei casi per i quali non è stato possibile definire alcuno standard, viene suggerita comunque la raccolta dei dati ed il monitoraggio dell'indicatore da cui trarre, successivamente, indicazioni sulla bontà, utilità ed adeguatezza del parametro e sul valore dello standard da definire
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

	Indicatore	Formula	Dati necessari	Note
Indicatori per il tempo zero				
1	Estensione degli inviti	Donne invitate / target nel periodo *100	Donne invitate Donne residenti ¹ oggetto dell'invito allo screening con test HPV ²	Target nel periodo: - per il round di transizione da Pap test ad HPV = donne residenti / 3 ³ - per il primo round stabilizzato con HPV e successivi = (donne residenti in fascia d'età < 30 (o 35) anni / 3) + (donne residenti ≥ 30 (o 35) anni / 5) ⁴
2	Adesione all'invito	Adesione grezza Donne aderenti / (donne invitate – inviti inesitati) *100 Adesione corretta Donne aderenti / (donne invitate – inviti inesitati – donne escluse dopo l'invito) *100	Donne aderenti Donne invitate Inviti inesitati Donne escluse dopo l'invito per test recente (sia Pap test che test HPV)	Va calcolata specificamente per le donne invitate a test HPV, distinguendola da quella per le donne invitate a Pap test. Calcolare per: - classe quinquennale d'età - primo esame vs successivi
3	Proporzione di test HPV positivi	HPV positivi / HPV totali *100	HPV positivi HPV totali	Calcolare per: - classe quinquennale d'età - primo esame vs successivi
4	Proporzione di test HPV inadeguati, smarriti o vuoti	HPV inadeguati, smarriti o vuoti / HPV totali *100	HPV inadeguati, smarriti o vuoti HPV totali	Registrare a parte eventuali piastre inadeguate
5	Proporzione di Pap test di triage positivi	Pap test di triage positivi / Pap test di triage totali *100	Pap test di triage positivi Pap test di triage totali	Sono letti i Pap test delle donne con test HPV+ Pap test positivo: ASC-US+ Calcolare per: - classe quinquennale d'età

¹ Per alcuni programmi la popolazione target comprende le donne assistite, anche se non residenti. Si ricorda che per il calcolo dell'indicatore sul rispetto dei LEA la popolazione di riferimento è quella ISTAT.

² Durante la fase di introduzione dello screening con test HPV, l'invito al test HPV può avvenire in maniera graduale, per fasce d'età o secondo altri criteri organizzativi/geografici. In questi casi va riportata la popolazione target effettiva, che non coinciderà con tutta la popolazione residente in fascia d'età.

³ Questa formula vale per i programmi che introducono il test HPV attraverso una fase di transizione da un pre-esistente screening basato sul Pap test triennale. Per i programmi che dovessero introdurre il test HPV senza dover fare riferimento ad un precedente intervallo triennale, la popolazione target diventa donne residenti / 5

⁴ Questa formula vale per i programmi che utilizzano il test HPV a partire dai 30 anni, con intervallo di screening quinquennale. I programmi che utilizzano il test HPV a partire dai 35 anni o che usino un intervallo maggiore dovranno modificare la formula conseguentemente

				- primo esame vs successivi
6	Proporzione di Pap test di triage inadeguati	Pap test di triage inadeguati / Pap test di triage totali *100	Pap test di triage inadeguati Pap test di triage totali	Calcolare per: - primo esame vs successivi
7	Distribuzione dei Pap test di triage per categoria diagnostica	Singola categoria diagnostica / Pap test di triage totali * 100	Categorie diagnostiche dei Pap test di triage	Calcolare per: - classe quinquennale d'età - primo esame vs successivi
8	Tasso di invio a un anno	Donne inviate a un anno / donne screenate *100	Donne HPV+Pap- Donne screenate	Calcolare per: - classe quinquennale d'età - primo esame vs successivi
9	Tasso di richiamo a colposcopia	Donne inviate a colposcopia / donne screenate *100	Donne inviate a colposcopia Donne screenate	Sono inviate a colposcopia le donne HPV+Pap+ e, in alcuni programmi, HPV+Pap inadeguato Calcolare per: - classe quinquennale d'età - primo esame vs successivi
10	Adesione alla colposcopia	Donne aderenti alla colposcopia / donne inviate a colposcopia *100	Donne aderenti alla colposcopia Donne inviate a colposcopia	Calcolare per: - classe quinquennale d'età - tutte le categorie diagnostiche (ASC-US+ o inadeguato/non valutabile) - HSIL+
11	VPP di HPV+Pap+ per CIN2+ alla colposcopia	Donne sottoposte a colposcopia con diagnosi CIN2+ / donne sottoposte a colposcopia *100	Donne sottoposte a colposcopia con diagnosi CIN2+ Donne sottoposte a colposcopia	Calcolare per: - classe quinquennale d'età - primo esame vs successivi - categorie diagnostiche dei Pap test di triage: ASC-US, LSIL, ASC-H, HSIL+
12	Tasso di identificazione di lesioni istologiche CIN2+	Donne con diagnosi CIN2+ / donne screenate *1000	Donne con diagnosi CIN2+ Donne screenate	Calcolare per: - classe quinquennale d'età - primo esame vs successivi - diagnosi istologica (CIN2, CIN3+, Ca invasivo)
Indicatori per la ripetizione a un anno				
13	Estensione degli inviti alla ripetizione a un anno	Donne HPV+Pap- invitate a ripetere a un anno / Donne HPV+Pap- nell'anno precedente *100	Donne HPV+Pap- invitate a ripetere a un anno Donne HPV+Pap- nell'anno precedente	
14	Adesione alla ripetizione a un anno	Donne HPV+Pap- aderenti all'invito a ripetere a un anno / Donne HPV+Pap- invitate a ripetere a un anno *100	Donne HPV+Pap- aderenti al richiamo a un anno Donne HPV+Pap- invitate a ripetere a un anno	Non si contempla la correzione per test recente, che è una mancata adesione al modello. Calcolare per: - classe quinquennale d'età

				- primo esame vs successivi
15	Distribuzione per intervallo effettivo della ripetizione dal tempo zero	Donne che effettuano la ripetizione a 6-9, 10-12, 13-15, 15+ mesi dal tempo zero / Donne aderenti alla ripetizione	Data del test al tempo zero Data del test alla ripetizione Totale ripetizioni effettuate	Calcolare per: - classe quinquennale d'età - primo esame vs successivi
16	Proporzione di test HPV positivi alla ripetizione	HPV positivi alla ripetizione / HPV totali alla ripetizione *100	HPV positivi alla ripetizione HPV totali alla ripetizione	Calcolare per: - classe quinquennale d'età - primo esame vs successivi
17	Adesione alla colposcopia alla ripetizione	Donne aderenti alla colposcopia alla ripetizione / donne inviate a colposcopia alla ripetizione *100	Donne aderenti alla colposcopia alla ripetizione Donne inviate a colposcopia alla ripetizione	Calcolare per: - classe quinquennale d'età
18	VPP di HPV+ persistente per CIN2+	Donne sottoposte a colposcopia con diagnosi CIN2+ / donne sottoposte a colposcopia *100	Donne sottoposte a colposcopia con diagnosi CIN2+ alla ripetizione Donne sottoposte a colposcopia alla ripetizione	Calcolare per: - classe quinquennale d'età - primo esame vs successivi
19	Tasso di identificazione di lesioni istologiche CIN2+ alla ripetizione	Donne con diagnosi CIN2+ alla ripetizione / donne screenate al tempo zero *1000	Donne con diagnosi CIN2+ alla ripetizione Donne screenate al tempo zero	Calcolare per: - classe quinquennale d'età - primo esame vs successivi - diagnosi istologica (CIN2, CIN3+, Ca invasivo)
Indicatori cumulativi (tempo zero + ripetizione a un anno)				
20	Tasso complessivo di richiamo a colposcopia	(Donne inviate a colposcopia al tempo zero + donne inviate a colposcopia alla ripetizione) / donne screenate *100	Donne inviate a colposcopia al tempo zero Donne inviate a colposcopia alla ripetizione Donne screenate al tempo zero (= aderenti)	Calcolare per: - classe quinquennale d'età - primo esame vs successivi
21	Tasso complessivo di adesione alla colposcopia	(Donne aderenti alla colposcopia al tempo zero + donne aderenti alla colposcopia alla ripetizione) / (donne inviate a colposcopia al tempo zero + donne inviate a colposcopia alla ripetizione) *100	Donne aderenti alla colposcopia al tempo zero Donne aderenti alla colposcopia alla ripetizione Donne inviate a colposcopia al tempo zero Donne inviate a colposcopia alla ripetizione	Calcolare per: - classe quinquennale d'età
22	VPP complessivo per CIN2+ alla colposcopia	(Donne sottoposte a colposcopia al tempo zero con diagnosi CIN2+ +	Donne sottoposte a colposcopia con diagnosi	Calcolare per: - classe quinquennale d'età

		donne sottoposte a colposcopia alla ripetizione con diagnosi CIN2+) / (donne sottoposte a colposcopia al tempo zero + donne sottoposte a colposcopia alla ripetizione) *100	CIN2+ al tempo zero Donne sottoposte a colposcopia con diagnosi CIN2+ alla ripetizione Donne sottoposte a colposcopia al tempo zero Donne sottoposte a colposcopia alla ripetizione	- primo esame vs successivi
23	Tasso complessivo di identificazione di lesioni istologiche CIN2+	(Donne con diagnosi CIN2+ al tempo zero + Donne con diagnosi CIN2+ alla ripetizione) / donne screenate *1000	Donne con diagnosi CIN2+ al tempo zero Donne con diagnosi CIN2+ alla ripetizione Donne screenate (=aderenti)	Calcolare per: - classe quinquennale d'età - primo esame vs successivi - diagnosi istologica (CIN2, CIN3+)
24	Tasso di completamento del percorso delle donne HPV+	(Donne aderenti alla colposcopia al tempo zero o alla ripetizione + HPV negativi alla ripetizione) / HPV positivi al tempo zero * 100	Donne aderenti alla colposcopia al tempo zero Donne aderenti alla colposcopia alla ripetizione HPV negativi alla ripetizione HPV positivi al tempo zero	Calcolare per: - classe quinquennale d'età - primo esame vs successivi
25	Tasso complessivo di richiamo a colposcopia tra le donne HPV+	(Donne inviate a colposcopia al tempo zero + donne inviate a colposcopia alla ripetizione) / donne HPV+ al tempo zero *100	Donne inviate a colposcopia al tempo zero Donne inviate a colposcopia alla ripetizione Donne HPV+ al tempo zero	Calcolare per: - classe quinquennale d'età - primo esame vs successivi
26	Tasso complessivo di identificazione di lesioni istologiche CIN2+ tra le donne HPV+	(Donne con diagnosi CIN2+ al tempo zero + Donne con diagnosi CIN2+ alla ripetizione) / donne HPV+ al tempo zero *1000	Donne con diagnosi CIN2+ al tempo zero Donne con diagnosi CIN2+ alla ripetizione Donne HPV+ al tempo zero	Calcolare per: - classe quinquennale d'età - primo esame vs successivi - diagnosi istologica (CIN2, CIN3+)
Tempi di attesa				
27	Tempo fra esecuzione del prelievo e refertazione del test HPV	Donne con test HPV refertato entro 21 giorni di calendario dalla data di prelievo / Donne con test HPV eseguito al tempo zero o alla ripetizione *100	Data di esecuzione del prelievo Data di refertazione del test HPV Donne con test HPV eseguito al tempo zero Donne con test HPV eseguito alla ripetizione	Calcolare complessivamente per le donne con test HPV effettuato al tempo zero o alla ripetizione

28	Tempo fra esecuzione del prelievo e invio della lettera con esito HPV+Pap-	Donne con invio della lettera con esito HPV+Pap- entro 30 giorni di calendario dalla data di prelievo / donne con esito HPV+Pap-	Data di esecuzione del prelievo Data di invio della lettera con esito HPV+Pap- Donne con esito HPV+Pap-	Calcolare per il tempo zero
29	Tempo fra esecuzione del prelievo ed esecuzione della colposcopia	Donne che effettuano la colposcopia entro 45/60 giorni dalla data del prelievo / donne che effettuano la colposcopia *100	Data di esecuzione del prelievo Data di esecuzione della colposcopia	Calcolare complessivamente (tempo zero + ripetizione a un anno)

Indicatori per il tempo zero

Estensione degli inviti

Definizione	Numero di donne che hanno ricevuto l'invito allo screening sul totale di donne eleggibili nel periodo. Le eleggibili sono rappresentate dalla proporzione di popolazione bersaglio che deve essere invitata nel periodo per raggiungere l'estensione del 100% mantenendo l'intervallo raccomandato e ipotizzando un flusso costante di inviti per anno. Dalla popolazione target devono essere sottratte le donne non eleggibili in accordo con i criteri di esclusione del programma (per esempio, donne escluse dal medico di medicina generale).
Scopo	L'estensione degli inviti è uno dei parametri fondamentali per valutare i programmi di screening, avendo un effetto diretto e proporzionale sulla loro efficienza e sull'impatto in termini di riduzione della mortalità. Serve inoltre per valutare in quale misura gli screening rappresentano un elemento di equità di accesso per tutta la popolazione.
Livello di priorità	1
Dati necessari	Donne invitate Donne residenti ⁵ oggetto dell'invito allo screening con test HPV ⁶ Donne escluse prima dell'invito Inviti inesitati
Formula	$(\text{Donne invitate} - \text{inviti inesitati}) / \text{Donne eleggibili nel periodo} * 100$
Interpretazione	Un'estensione bassa è segno di difficoltà del programma a rispettare i tempi programmati per invitare la popolazione di riferimento. Programmi che sono in fase di avvio possono avere valori bassi e anomali. Anche la fase di transizione può generare delle difficoltà nella determinazione del denominatore. La percentuale di inviti inesitati rappresenta una stima della qualità delle liste e dell'efficienza del programma, ma dipende anche dai criteri di esclusione adottati dal programma. Eleggibili nel periodo: - per il round di transizione da Pap test ad HPV = donne residenti / 3 ⁷ - per il primo round stabilizzato con HPV e successivi = donne residenti in fascia <30 anni / 3 + donne residenti \geq 30 anni / 5 ⁸
Standard di riferimento	Accettabile: \geq 80% Desiderabile: \geq 90%
Soglia di attenzione	-

⁵ Per alcuni programmi la popolazione target comprende le donne assistite, anche se non residenti. Si ricorda che per il calcolo dell'indicatore sul rispetto dei LEA la popolazione di riferimento è quella ISTAT.

⁶ Durante la fase di introduzione dello screening con test HPV, l'invito al test HPV può avvenire in maniera graduale, per fasce d'età o secondo altri criteri organizzativi/geografici. In questi casi va riportata la popolazione target effettiva, che non coinciderà con tutta la popolazione residente in fascia d'età.

⁷ Questa formula vale per i programmi che introducono il test HPV attraverso una fase di transizione da un pre-esistente screening basato sul Pap test triennale. Per i programmi che dovessero introdurre il test HPV senza dover fare riferimento ad un precedente intervallo triennale, la popolazione target diventa donne residenti / 5

⁸ Questa formula vale per i programmi che utilizzano il test HPV a partire dai 30 anni, con intervallo di screening quinquennale. I programmi che utilizzano il test HPV a partire dai 35 anni o che usino un intervallo maggiore dovranno modificare la formula conseguentemente

Adesione all'invito

Definizione	<p>Numero di donne che hanno effettuato un test di screening sul totale delle invitate. Distinguiamo:</p> <p><u>adesione grezza</u>: numero di donne rispondenti sul totale delle invitate escludendo gli inviti inesitati;</p> <p><u>adesione corretta</u>: numero di donne rispondenti sul totale delle invitate escludendo gli inviti inesitati e le donne che dopo l'invito hanno segnalato un motivo di esclusione dall'invito secondo i tempi e i criteri del programma</p>
Scopo	L'adesione all'invito è uno dei parametri fondamentali per valutare i programmi di screening, avendo un effetto diretto e proporzionale sulla loro efficienza ed efficacia e sull'impatto in termini di riduzione della mortalità. Bassi tassi di adesione possono vanificare l'imponente sforzo organizzativo che lo screening comporta.
Livello di priorità	1
Dati necessari	<p>Donne aderenti</p> <p>Donne invitate</p> <p>Inviti inesitati</p> <p>Donne escluse dopo l'invito</p>
Formula	<p>Adesione grezza</p> $\text{Donne aderenti} / (\text{donne invitate} - \text{inviti inesitati}) * 100$ <p>Adesione corretta</p> $\text{Donne aderenti} / (\text{donne invitate} - \text{inviti inesitati} - \text{donne escluse dopo l'invito}) * 100$
Interpretazione	<p>E' importante che il programma sia in grado di identificare la popolazione effettivamente eleggibile all'invito (escludendo le donne emigrate, decedute, in follow up, ecc.). Diversamente, l'adesione all'invito ne risulterà penalizzata. Per il calcolo dell'adesione non sembra opportuno fissare un limite di tempo dalla data dell'invito. Infatti, le donne possono aderire con una latenza molto variabile, inoltre i programmi possono inviare il sollecito anche diversi mesi dopo il primo invito. Tuttavia, poiché la survey nazionale chiede i dati di adesione al 30 aprile dell'anno successivo, questo intervallo può costituire un limite di tempo spontaneo e comune a tutti i programmi. Pertanto, al momento della produzione dell'indicatore, verranno considerate tutte le persone invitate nell'anno in esame, che risultano aver aderito al programma fino ad allora.</p> <p>Calcolare per:</p> <ul style="list-style-type: none"> - classe quinquennale d'età - primo esame (inteso come donne invitate ad eseguire il primo esame di screening, sia Pap che HPV) vs successivi - nazionalità o Paese di nascita (italiane, straniere) - stato vaccinale (vaccinate contro l'HPV, non vaccinate, dato non disponibile)
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.</p> <p>Diversamente, per le donne che hanno già aderito allo screening in passato, si propongono i seguenti standard:</p> <p>Accettabile: $\geq 50\%$</p> <p>Desiderabile: $\geq 70\%$</p>
Soglia di attenzione	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.

	<p>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.</p> <p>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

Definizione	Percentuale di donne con test HPV positivo sul totale delle donne che hanno effettuato il test HPV
Scopo	Questo indicatore concorre a determinare la specificità del primo livello del programma
Livello di priorità	1
Dati necessari	HPV positivi HPV totali
Formula	$HPV \text{ positivi} / HPV \text{ totali} * 100$
Interpretazione	Calcolare per: - classe quinquennale d'età - primo esame vs successivi
Standard di riferimento	-
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 test HPV inadeguati, smarriti o vuoti

Definizione	Percentuale di test HPV inadeguati, smarriti o vuoti sul totale dei test HPV eseguiti
Scopo	Monitorare la qualità dei prelievi e la performance del test
Livello di priorità	2
Dati necessari	HPV inadeguati, smarriti o vuoti HPV totali
Formula	$HPV \text{ inadeguati, smarriti o vuoti} / HPV \text{ totali} * 100$
Interpretazione	Non vanno considerate le eventuali piastre inadeguate, che vanno registrate a parte
Standard di riferimento	-
Soglia di attenzione	>1%. Nei progetti pilota che hanno pubblicato dati fino ad ora la proporzione di inadeguati è stata sempre piuttosto bassa e comunque

	inferiore a 1%.
--	-----------------

Proporzione di Pap test positivi

Definizione	Percentuale di donne con Pap test di triage positivo sul totale delle donne che hanno effettuato il Pap test di triage
Scopo	Contribuisce al monitoraggio della qualità del triage
Livello di priorità	1
Dati necessari	Pap test positivi Pap test totali
Formula	$\text{Pap test positivi} / \text{Pap test totali} * 100$
Interpretazione	Sono letti i Pap test delle donne HPV+ Pap test positivo: ASC-US+ Calcolare per: - classe quinquennale d'età - primo esame vs successivi
Standard di riferimento	-
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.

Proporzione di Pap test inadeguati

Definizione	Percentuale di donne con Pap test di triage inadeguato sul totale delle donne che hanno effettuato il Pap test di triage
Scopo	Contribuisce al monitoraggio della qualità del triage
Livello di priorità	2
Dati necessari	Pap test inadeguati Pap test totali
Formula	$\text{Pap test inadeguati} / \text{Pap test totali} * 100$
Interpretazione	Il numero di Pap test inadeguati nel triage è molto limitato. I protocolli si differenziano e possono prevedere l'invio diretto in colposcopia o la ripetizione del prelievo citologico.
Standard di riferimento	-
Soglia di attenzione	$>5\%$ Non si è a conoscenza di situazioni con proporzioni allarmanti di inadeguati. Laddove il protocollo prevede l'invio in colposcopia, la soglia di attenzione è quella relativa all'invio in colposcopia al baseline, di cui gli inadeguati possono essere poi una spiegazione. Laddove si prevede la ripetizione della citologia, si tenga conto che se la donna non si presenta per la ripetizione dovrà essere comunque chiamata per un nuovo test HPV dopo un anno. È opportuno tenere conto che il Pap test su strato sottile ha fatto registrare livelli di inadeguati molto inferiori rispetto allo striscio convenzionale, dunque la soglia di attenzione con vetrini in strato sottile può essere inferiore al 5%.

Distribuzione dei Pap test per categoria diagnostica

Definizione	Distribuzione percentuale delle diverse categorie diagnostiche dei Pap test di triage
Scopo	Contribuisce al monitoraggio della qualità del triage
Livello di priorità	2
Dati necessari	Categorie diagnostiche dei Pap test di triage
Formula	Singola categoria diagnostica / Pap test totali * 100
Interpretazione	Calcolare per: - primo esame vs successivi
Standard di riferimento	-
Soglia di attenzione	Si suggerisce di monitorare in particolare la percentuale di ASC-US, considerando che tale categoria dovrebbe essere molto ridotta.

Tasso di invio a un anno

Definizione	Donne inviate a ripetere il test HPV a un anno/totale donne screenate con HPV
Scopo	L'indicatore predice il numero di donne che dovrà essere invitato e conseguentemente permette di quantificare il carico di colposcopie per l'anno successivo.
Livello di priorità	1
Dati necessari	Donne HPV+ Pap- (+ Pap inadeguato per alcuni programmi) Donne screenate
Formula	Donne inviate a un anno / donne screenate *100
Interpretazione	Calcolare per: - classe quinquennale d'età - primo esame vs successivi
Standard di riferimento	-
Soglia di attenzione	Fatto 100 il totale delle donne HPV positive, l'indicatore è il complemento del tasso di invio in colposcopia immediato: quanto più basso sarà il tasso di invio in colposcopia immediato, tanto più alto sarà il tasso di richiamo ad un anno. Non è sensato fissare una soglia di attenzione, in quanto è fissata per l'invio in colposcopia immediato.

Tasso di richiamo a colposcopia

Definizione	Percentuale di donne inviate ad eseguire una colposcopia di approfondimento sul totale delle donne screenate
Scopo	Valutare il carico di lavoro per colposcopia
Livello di priorità	1
Dati necessari	Donne inviate a colposcopia Donne screenate
Formula	Donne inviate a colposcopia / donne screenate *100
Interpretazione	Sono inviate a colposcopia le donne HPV+Pap+ (e HPV+Pap inadeguato per alcuni programmi) Calcolare per: - classe quinquennale d'età - primo esame vs successivi
Standard di riferimento	-
Soglia di attenzione	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.
--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Tasso di adesione alla colposcopia

Definizione	Percentuale di donne che effettuano la colposcopia di approfondimento sul totale delle donne inviate a colposcopia
Scopo	L'adesione alla colposcopia di approfondimento ha un effetto diretto e proporzionale sul risultato finale del programma. Bassi tassi di adesione possono vanificare l'imponente sforzo organizzativo che lo screening cervicale comporta.
Livello di priorità	1
Dati necessari	Donne aderenti alla colposcopia Donne inviate a colposcopia
Formula	$\text{Donne aderenti alla colposcopia} / \text{donne inviate a colposcopia} * 100$
Interpretazione	Calcolare per: - tutte le categorie diagnostiche ASC-US+ e, se utilizzato, Pap inadeguato - HSIL+
Standard di riferimento	Per tutte le categorie diagnostiche: - accettabile $\geq 80\%$; desiderabile $\geq 90\%$ Per HSIL+: - accettabile $\geq 90\%$; desiderabile $\geq 95\%$
Soglia di attenzione	-

VPP di HPV +Pap+ per CIN2+ alla colposcopia

Definizione	Rapporto fra il numero di donne con diagnosi CIN2+ e il numero totale di donne che hanno aderito alla colposcopia di approfondimento
Scopo	E' un indicatore della capacità del primo livello dello screening (test HPV + Pap test di triage) di selezionare le donne a rischio.
Livello di priorità	1
Dati necessari	Donne sottoposte a colposcopia con diagnosi CIN2+ Donne sottoposte a colposcopia
Formula	$\text{Donne sottoposte a colposcopia con diagnosi CIN2+} / \text{donne sottoposte a colposcopia} * 100$
Interpretazione	Calcolare per: - classe quinquennale d'età - primo esame vs successivi - categorie diagnostiche dei Pap test di triage: ASC-US, LSIL, ASC-H, HSIL+
Standard di riferimento	-
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 lesioni istologiche CIN2+

Definizione	Rapporto fra il numero di donne con diagnosi istologica CIN2+ e il numero totale di donne screenate
--------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------

Scopo	La detection rate è l'indicatore di esito precoce principale. Qui si misura la componente individuata immediatamente.
Livello di priorità	1
Dati necessari	Donne con diagnosi CIN2+ Donne screenate
Formula	Donne con diagnosi CIN2+ / donne screenate *1000
Interpretazione	Calcolare per: - classe quinquennale d'età - primo esame vs successivi - diagnosi istologica (CIN2, CIN3, Ca invasivo)
Standard di riferimento	-
Soglia di attenzione	<p>Valori soglia di attenzione programma-specifici possono essere identificati sulla base di due parametri:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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. <p>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.</p>

Indicatori per la ripetizione a un anno

Estensione degli inviti alla ripetizione a un anno

Definizione	Percentuale di donne che sono state invitate a ripetere il test HPV a un anno sul totale delle donne HPV+Pap- nell'anno precedente
Scopo	Serve a monitorare le capacità organizzative del programma. Queste donne hanno un rischio decisamente più alto della popolazione generale e dunque sono prioritarie. Allo stesso tempo determinano un enorme carico di lavoro per la colposcopia.
Livello di priorità	1
Dati necessari	Donne HPV+Pap- invitate a ripetere a un anno Donne HPV+Pap- nell'anno precedente
Formula	$\frac{\text{Donne HPV+Pap- invitate a ripetere a un anno}}{\text{Donne HPV+Pap- nell'anno precedente}} * 100$
Interpretazione	Valori inferiori alla soglia accettabile possono dipendere da problemi organizzativi oppure da elevate quote di esclusioni prima dell'invito di donne che comunicano di non voler essere invitate, avendo eseguito altri esami spontaneamente.
Standard di riferimento	Accettabile >95% Desiderabile >99% In teoria tutte le donne dovrebbero essere invitate a meno di motivi di esclusione (trasferimenti, esami recenti, malattia).
Soglia di attenzione	-

Adesione alla ripetizione a un anno

Definizione	Percentuale di donne che hanno aderito al richiamo a un anno sul totale delle donne HPV+Pap- invitate a ripetere a un anno
Scopo	Serve a monitorare la compliance al protocollo da parte delle donne, dunque la capacità del programma di comunicare efficacemente gli esiti e di tranquillizzare le donne.
Livello di priorità	1
Dati necessari	Donne HPV+Pap- aderenti al richiamo a un anno Donne HPV+Pap- invitate a ripetere a un anno
Formula	$\frac{\text{Donne HPV+Pap- aderenti all'invito a ripetere a un anno}}{\text{Donne HPV+Pap- invitate a ripetere a un anno}} * 100$
Interpretazione	Non si contempla la correzione per test recente, che è una mancata adesione al modello. Calcolare per: - classe quinquennale d'età - primo esame vs successivi
Standard di riferimento	-
Soglia di attenzione	Nei progetti pilota si sono avuti risultati molto eterogenei, mostrando sia come sull'adesione agiscano fattori culturali difficilmente modificabili nel breve periodo, sia come corrette modalità organizzative e di comunicazione dei risultati possano aumentare l'adesione. Sulla base di questo razionale gli standard sono gli stessi dell'adesione in colposcopia per tutte le categorie diagnostiche: Accettabile >80% Desiderabile >90%

Distribuzione per intervallo effettivo della ripetizione dal tempo zero

Definizione	Percentuale di donne HPV+Pap- che hanno ripetuto il test HPV a 6-9, 10-12, 13-15, 15+ mesi dal tempo zero
Scopo	La percentuale delle ripetizioni nel periodo previsto è un indice dell'efficienza organizzativa del programma
Livello di priorità	2
Dati necessari	Data del test al tempo zero Data del test alla ripetizione Totale ripetizioni effettuate
Formula	Donne che effettuano la ripetizione a 6-9, 10-12, 13-15, 15+ mesi dal tempo zero / Donne aderenti al richiamo
Interpretazione	Calcolare complessivamente Va sottolineato che il dato può essere condizionato dai tempi di risposta delle donne. Pertanto, nel caso vengano rilevati intervalli più lunghi di quanto previsto, si suggerisce di approfondire se tali ritardi siano effettivamente da attribuire a problemi organizzativi
Standard di riferimento	-
Soglia di attenzione	La percentuale di donne invitate a meno di 12 mesi dal tempo zero dovrebbe essere bassissima, perché un intervallo troppo breve non consente un'adeguata clearance dall'infezione. Diversamente, intervalli più lunghi dei 12 mesi previsti potrebbero garantire una maggiore efficienza; tuttavia è importante garantire il richiamo all'intervallo previsto per contenere l'ansia in una popolazione di donne a cui è stata comunicata la positività all'HPV e per limitarne il ricorso a test e/o esami al di fuori dello screening

Proporzione di test HPV positivi alla ripetizione

Definizione	Percentuale di donne con test HPV positivo sul totale delle donne che hanno effettuato la ripetizione a un anno del test HPV
Scopo	Questo indicatore serve a quantificare una delle principali cause di invio in colposcopia.
Livello di priorità	1
Dati necessari	HPV positivi alla ripetizione HPV totali alla ripetizione
Formula	$\text{HPV positivi alla ripetizione} / \text{HPV totali alla ripetizione} * 100$
Interpretazione	Calcolare per: - classe quinquennale d'età - primo esame vs successivi
Standard di riferimento	-
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

	<p>a partire da tali fasce.</p> <p>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.</p>
--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Tasso di adesione alla colposcopia alla ripetizione

Definizione	Percentuale di donne che effettuano la colposcopia di approfondimento sul totale delle donne inviate a colposcopia
Scopo	L'adesione alla colposcopia di approfondimento ha un effetto diretto e proporzionale sul risultato finale del programma. Bassi tassi di adesione possono vanificare l'imponente sforzo organizzativo che lo screening cervicale comporta.
Livello di priorità	1
Dati necessari	Donne inviate a colposcopia alla ripetizione Donne aderenti alla colposcopia alla ripetizione
Formula	Donne aderenti alla colposcopia alla ripetizione / donne inviate a colposcopia alla ripetizione *100
Interpretazione	
Standard di riferimento	accettabile $\geq 80\%$; desiderabile $\geq 90\%$
Soglia di attenzione	-

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

Definizione	Rapporto fra il numero di donne con diagnosi CIN2+ e il numero totale di donne che hanno aderito alla colposcopia di approfondimento dopo HPV+ alla ripetizione
Scopo	Il VPP è un indicatore dell'efficienza del programma. In questo caso però non può essere aumentato modificando la specificità del test, trattandosi di un test molecolare standardizzato.
Livello di priorità	2
Dati necessari	Donne sottoposte a colposcopia alla ripetizione Donne sottoposte a colposcopia alla ripetizione con diagnosi CIN2+
Formula	Donne sottoposte a colposcopia alla ripetizione con diagnosi CIN2+ / donne sottoposte a colposcopia alla ripetizione *100
Interpretazione	Calcolare per: - classe quinquennale d'età - primo esame vs successivi
Standard di riferimento	Non vi sono evidenze sufficienti per fissare degli standard specifici di riferimento, che verranno definiti dopo che saranno disponibili almeno i dati di 3 survey 'complete' con HPV primario. Inoltre gli standard per le donne al primo test HPV di screening saranno diversi da quelle a test successivi.
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 lesioni istologiche CIN2+ alla ripetizione

Definizione	Rapporto fra il numero di donne con diagnosi istologica CIN2+ diagnosticata alla ripetizione e il numero totale di donne screenate
Scopo	La detection rate è l'indicatore di esito precoce principale. Qui si misura la componente individuata nel follow up ad un anno.
Livello di priorità	1
Dati necessari	Donne screenate al tempo zero Donne con diagnosi CIN2+ alla ripetizione
Formula	$\frac{\text{Donne con diagnosi CIN2+ alla ripetizione}}{\text{donne screenate al tempo zero}} * 1000$
Interpretazione	Calcolare per: <ul style="list-style-type: none"> - classe quinquennale d'età - primo esame vs successivi - diagnosi istologica (CIN2, CIN3, carcinoma invasivo)
Standard di riferimento	-
Soglia di attenzione	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. Nei progetti pilota al primo passaggio sono stati osservati valori vicini all'1%. Qualora vengano diagnosticati carcinomi invasivi, si suggerisce di attivare degli audit.

Indicatori cumulativi (tempo zero + ripetizione a un anno)

Tasso complessivo di richiamo a colposcopia

Definizione	Percentuale di donne inviate ad eseguire una colposcopia di approfondimento al tempo zero oppure alla ripetizione, sul totale delle donne screenate
Scopo	Quantifica il carico di lavoro per il secondo livello.
Livello di priorità	1
Dati necessari	Donne screenate (=aderenti) Donne inviate a colposcopia al tempo zero Donne inviate a colposcopia alla ripetizione
Formula	$(\text{Donne inviate a colposcopia al tempo zero} + \text{donne inviate a colposcopia alla ripetizione}) / \text{donne screenate} * 100$
Interpretazione	Calcolare per: - classe quinquennale d'età - primo esame vs successivi
Standard di riferimento	-
Soglia di attenzione	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.

Tasso complessivo di adesione alla colposcopia

Definizione	Rapporto fra il numero di donne che effettuano la colposcopia di approfondimento ed il totale delle donne inviate a colposcopia al tempo zero o alla ripetizione
Scopo	L'adesione alla colposcopia di approfondimento ha un effetto diretto e proporzionale sul risultato finale del programma. Bassi tassi di adesione possono vanificare l'imponente sforzo organizzativo che lo screening cervicale comporta
Livello di priorità	1
Dati necessari	Donne aderenti alla colposcopia al tempo zero Donne aderenti alla colposcopia alla ripetizione Donne inviate a colposcopia al tempo zero Donne inviate a colposcopia alla ripetizione
Formula	$(\text{donne aderenti alla colposcopia al tempo zero} + \text{donne aderenti alla colposcopia alla ripetizione}) / (\text{donne inviate a colposcopia al tempo zero} + \text{donne inviate a colposcopia alla ripetizione}) * 100$
Interpretazione	
Standard di riferimento	Accettabile ≥ 80 ; desiderabile $\geq 90\%$
Soglia di attenzione	-

VPP complessivo per CIN2+ alla colposcopia

Definizione	Rapporto fra il numero di donne sottoposte a colposcopia e con diagnosi CIN2+ e il numero totale di donne che hanno aderito alla colposcopia, sia al tempo zero che alla ripetizione
Scopo	Misura l'efficienza dell'intero protocollo di screening.

Livello di priorità	2
Dati necessari	Donne sottoposte a colposcopia al tempo zero Donne sottoposte a colposcopia alla ripetizione Donne sottoposte a colposcopia con diagnosi CIN2+ al tempo zero Donne sottoposte a colposcopia con diagnosi CIN2+ alla ripetizione
Formula	$\frac{\text{(Donne sottoposte a colposcopia al tempo zero con diagnosi CIN2+ + donne sottoposte a colposcopia alla ripetizione con diagnosi CIN2+)}}{\text{(donne sottoposte a colposcopia al tempo zero + donne sottoposte a colposcopia alla ripetizione)}} * 100$
Interpretazione	Calcolare per: - classe quinquennale d'età - primo esame vs successivi
Standard di riferimento	-
Soglia di attenzione	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. 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.

Tasso complessivo di identificazione di lesioni istologiche CIN2+

Definizione	Rapporto fra il numero di donne con diagnosi istologica CIN2+ diagnosticata al tempo zero oppure alla ripetizione e il numero totale di donne screenate
Scopo	È un indicatore precoce surrogato dell'efficacia dello screening.
Livello di priorità	1
Dati necessari	Donne screenate (=aderenti) Donne con diagnosi CIN2+ al tempo zero Donne con diagnosi CIN2+ alla ripetizione
Formula	$\frac{\text{(Donne con diagnosi CIN2+ al tempo zero + Donne con diagnosi CIN2+ alla ripetizione)}}{\text{donne screenate}} * 1000$
Interpretazione	Calcolare per: - classe quinquennale d'età - primo esame vs successivi - diagnosi istologica (CIN2, CIN3, carcinoma invasivo)
Standard di riferimento	-
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.

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 monitorare la compliance al protocollo da parte delle donne, 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.
Livello di priorità	2
Dati necessari	HPV positivi al tempo zero Donne aderenti alla colposcopia al tempo zero HPV negativi alla ripetizione Donne aderenti alla colposcopia alla ripetizione
Formula	$(\text{Donne aderenti alla colposcopia al tempo zero o alla ripetizione} + \text{HPV negativi alla ripetizione}) / \text{HPV positivi al tempo zero} * 100$
Interpretazione	Calcolare per: - classe quinquennale d'età - primo esame vs successivi
Standard di riferimento	-
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 richiamo a colposcopia tra le donne HPV+

Definizione	Rapporto fra il numero di donne che sono inviate a colposcopia al tempo zero oppure alla ripetizione e il numero totale di donne HPV+ al tempo zero
Scopo	È un indicatore che permette di confrontare il tasso d'invio in colposcopia fra programmi che agiscono su popolazioni con prevalenza d'infezione differente e dunque con rischio di base differente.
Livello di priorità	2
Dati necessari	Donne HPV+ al tempo zero Donne inviate a colposcopia al tempo zero Donne inviate a colposcopia alla ripetizione
Formula	$(\text{Donne inviate a colposcopia al tempo zero} + \text{donne inviate a colposcopia alla ripetizione}) / \text{donne HPV+ al tempo zero} * 100$
Interpretazione	Calcolare per: - classe quinquennale d'età - primo esame vs successivi
Standard di riferimento	-
Soglia di attenzione	Il valore totale di invio in colposcopia è piuttosto indipendente dalla specificità della citologia, perché gli invii al tempo zero tendono a compensarsi con quelli alla ripetizione. Questo indicatore serve più a stimare i carichi di lavoro che a monitorare il corretto funzionamento del programma.

Tasso complessivo di identificazione di lesioni istologiche 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.
Livello di priorità	2
Dati necessari	Donne HPV+ al tempo zero Donne con diagnosi CIN2+ al tempo zero Donne con diagnosi CIN2+ alla ripetizione
Formula	$\frac{\text{(Donne con diagnosi CIN2+ al tempo zero + Donne con diagnosi CIN2+ alla ripetizione)}}{\text{donne HPV+ al tempo zero}} * 1000$
Interpretazione	Calcolare per: - classe quinquennale d'età - primo esame vs successivi - diagnosi istologica (CIN2, CIN3+)
Standard di riferimento	-
Soglia di attenzione	Questo indicatore tiene conto della prevalenza di infezioni nella popolazione e quindi è più adatto per individuare problemi di sensibilità della colposcopia o di misclassificazione delle CIN rispetto ai tassi di identificazione misurati su tutte le donne screenate.

Tempi di attesa

Tempo fra esecuzione del prelievo e refertazione del test HPV

Definizione	Percentuale di donne con test HPV il cui test HPV viene refertato entro 21 giorni di calendario dall'esecuzione del prelievo
Scopo	Questo indicatore valuta l'efficienza di una delle due attività (assieme al Pap test di triage) che costituiscono il primo livello dello screening
Livello di priorità	1
Dati necessari	Data di esecuzione del prelievo Data di refertazione del test HPV Donne con test HPV eseguito al tempo zero Donne con test HPV eseguito alla ripetizione
Formula	Donne con test HPV refertato entro 21 giorni di calendario dalla data di prelievo / Donne con test HPV eseguito al tempo zero o alla ripetizione *100
Interpretazione	Calcolare complessivamente (tempo zero + ripetizione a un anno)
Standard di riferimento	-
Soglia di attenzione	> 80% entro 21 giorni. 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. Nei periodi di transizione da progetto pilota e/o da cambio di test in uso si possono verificare situazioni anomale.

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

Definizione	Percentuale di donne con esito HPV+Pap- a cui viene inviata la lettera entro 30 giorni di calendario dall'esecuzione del prelievo
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
Livello di priorità	1
Dati necessari	Data di esecuzione del prelievo Data di invio della lettera con esito HPV+Pap- Donne con esito HPV+Pap-
Formula	Donne con invio della lettera con esito HPV+Pap- entro 30 giorni di calendario dalla data di prelievo / donne con esito HPV+Pap- *100
Interpretazione	Calcolare solo per il tempo zero
Standard di riferimento	-
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

Definizione	Percentuale di donne che effettuano la colposcopia entro 45/60 giorni dall'esecuzione del prelievo, sul totale delle donne che effettuano la colposcopia
Scopo	Questo indicatore valuta l'efficienza del primo livello e della capacità di espletare l'approfondimento diagnostico nel più breve tempo possibile

Livello di priorità	2
Dati necessari	Data di esecuzione del prelievo Data di esecuzione della colposcopia
Formula	Donne che effettuano la colposcopia entro 45/60 giorni dalla data del prelievo / donne che effettuano la colposcopia *100
Interpretazione	Calcolare complessivamente (tempo zero + ripetizione a un anno)
Standard di riferimento	-
Soglia di attenzione	> 80% entro 45/60 giorni 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. 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.

Bibliografia

Anttila A, Arbyn M, De Vuyst H, Dillner J, et al (eds.) (2015). European guidelines for quality assurance in Cervical cancer screening - Second Edition – Supplements.: Publications Office of the European Union, Luxembourg. http://www.gisci.it/documenti/news/EW0115451ENN_002.pdf

Ministero della Salute. 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. Ministero della Salute DGPRES 001068-P-14/01/2013, pagg. 1-22.
<http://www.osservatorionazionalecancer.it/sites/default/files/allegati/Screening.pdf>

Ronco G, Accetta G, Angeloni C, et al. Health Technology Assessment. Ricerca del DNA di Papillomavirus Umano (HPV) come test primario per lo screening dei precursori del cancro del collo dell'utero. HPV DNA based primary screening for cervical cancer precursors. Epidemiol Prev 2012;36(3):S1.