



EPIDEMIOLOGIA  
& PREVENZIONE

*GISCI*

*Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma*

INDICATORI E STANDARD  
PER LA VALUTAZIONE  
DI PROCESSO DEI PROGRAMMI  
DI SCREENING DEL CANCRO  
DEL COLLO DELL'UTERO

MANUALE OPERATIVO

Guglielmo Ronco, Marco Zappa, Carlo Naldoni,  
Anna Iossa, Franco Berrino, Emanuela Anghinoni,  
Paolo Dalla Palma, Tiziano Maggino,  
Marcello Vettorazzi, Nereo Segnan

*Supplemento al n. 4/1999*

**INDICATORI E STANDARD PER LA VALUTAZIONE  
DI PROCESSO DEI PROGRAMMI DI SCREENING  
DELCANCRO DEL COLLO DELL'UTERO**

**MANUALE OPERATIVO**

**PROCESS INDICATORS AND STANDARDS  
FOR THE EVALUATION OF CERVICAL CANCER  
SCREENING PROGRAMMES**

**THE MANUAL**

*Guglielmo Ronco<sup>1</sup>, Marco Zappa<sup>2</sup>, Carlo Naldoni<sup>3</sup>, Anna Iossa<sup>2</sup>,  
Franco Berrino<sup>4</sup>, Emanuela Anghinoni<sup>5</sup>, Paolo Dalla Palma<sup>6</sup>,  
Tiziano Maggino<sup>7</sup>, Marcello Vettorazzi<sup>8</sup>, Nereo Segnan<sup>1</sup>*

- <sup>1</sup> Centro per l'Epidemiologia e la Prevenzione Oncologica (CPO) Piemonte, Torino
- <sup>2</sup> Centro per lo Studio e la Prevenzione Oncologica (CSPO), USL 10, Firenze
- <sup>3</sup> Centro di Prevenzione Oncologica, Dipartimento di Prevenzione, AUSL, Ravenna
- <sup>4</sup> Unità di Epidemiologia, Istituto Nazionale Tumori, Milano
- <sup>5</sup> Servizio Anatomia Patologica, Azienda Ospedaliera Carlo Poma, Mantova
- <sup>6</sup> Servizio Anatomia Patologica, Ospedale Santa Chiara, Trento
- <sup>7</sup> Istituto di Ginecologia, Università di Padova
- <sup>8</sup> Servizio di Epidemiologia dei Tumori, Registro Tumori del Veneto, Padova

*Questo lavoro è stato sostenuto finanziariamente dalla Comunità Europea (Europe Against Cancer),  
contratto SOC 98 200263 05F02Q. Esso non sarebbe stato possibile senza le risorse messe a disposizione  
dagli enti di affiliazione degli autori e dal CISO (Centro Interregionale Screening Oncologia).  
Si ringrazia Silvia Pilutti per il supporto tecnico.*



**Centro  
Interregionale  
Screening  
Oncologia**

# INDICE

---

<i>3</i>	<b>Introduzione</b>	<i>3</i>
<i>4</i>	<b>Sintesi degli indicatori</b>	<i>4</i>
<i>7</i>	<b>Copertura della popolazione</b>	<i>7</i>
<i>10</i>	<b>Tasso di identificazione o Detection Rate (DR)</b>	<i>10</i>
<i>13</i>	<b>Valore Predittivo Positivo (VPP)</b>	<i>13</i>
<i>14</i>	<b>Tasso di cancri di intervallo</b>	<i>14</i>
<i>16</i>	<b>Compliance alla colposcopia</b>	<i>16</i>
<i>18</i>	<b>Compliance al trattamento</b>	<i>18</i>
<i>18</i>	<b>Proporzione di donne con citologia negativa per SIL a sei mesi dal trattamento</b>	<i>18</i>
<i>19</i>	<b>Percentuale di isterectomie sulle lesioni individuate allo screening</b>	<i>19</i>
<i>20</i>	<b>Cancri invasivi in donne che hanno avuto un'indicazione alla colposcopia</b>	<i>20</i>
<i>20</i>	<b>Strumenti di lavoro: archivi e dati per la valutazione dei programmi di screening del cervicocarcinoma:</b>	<i>20</i>
<i>20</i>	- organizzazione del flusso informativo	<i>20</i>
<i>22</i>	- creazione degli archivi necessari per la definizione degli indicatori	<i>22</i>
<i>22</i>	- problemi relativi all'individuazione dei casi di cancro invasivo	<i>22</i>
<i>26</i>	<b>Bibliografia</b>	<i>26</i>

## 1. INTRODUZIONE

Il presente manuale presenta una proposta di indicatori per la valutazione "di processo" dei programmi Italiani di screening per il cancro del collo dell'utero. Esso si propone di rendere possibile la produzione di statistiche paragonabili per i programmi aderenti, ricalcando l'esperienza positiva del "GISMA" per lo screening mammografico. Esso costituisce anche la base per la produzione di statistiche globali, finora non disponibili, sulla situazione complessiva dei programmi italiani.

Un programma di screening del Cervicocarcinoma può essere considerato efficace solo se raggiunge il suo scopo, cioè se ha un impatto sull'incidenza di tumori invasivi e sulla mortalità per tale tumore. Tuttavia la valutazione dei trend temporali di incidenza e mortalità, oltre a presentare possibili problemi di confondimento, richiede tempi relativamente lunghi per apprezzare un chiaro effetto, specialmente su popolazioni di piccole dimensioni. Paiono invece necessarie statistiche in grado di fornire indicazioni relativamente precoci e consentire, di conseguenza, aggiustamenti tempestivi, ove necessari.

L'efficacia e i costi di un programma di screening del Cervicocarcinoma, una volta fissati gli intervalli tra test, dipendono principalmente dalla *copertura* (intesa come proporzione di donne della popolazione-obiettivo che si sottopone al test di screening agli intervalli stabiliti), dalla *validità* e *predittività* del programma, dall'*adeguatezza* dell'*approfondimento diagnostico* e del *trattamento*.

La *copertura* indica in quale misura il test di screening è effettivamente svolto, agli intervalli dovuti, dalla popolazione a cui il programma è rivolto. Una copertura adeguata è un ovvio requisito perché un programma di screening abbia un impatto a livello di popolazione: anche con un programma efficace e ben condotto, per ogni altro aspetto i benefici saranno comunque fruiti solo dalla parte di popolazione che effettua il test e l'effetto sarà tanto più diluito quanto più piccola è tale proporzione. L'assenza di screening si è rivelata, in molte situazioni, la causa cui era attribuibile gran parte dei tumori invasivi.

Ogni programma di screening mira ad anticipare la diagnosi rispetto alla comparsa dei sin-

tomi ed a trattare i casi così individuati in uno stadio più precoce della loro storia naturale. Condizioni indispensabili perché il programma sia efficace sono che la diagnosi sia effettivamente anticipata e che la terapia svolta in fase precoce sia più efficace (e possibilmente meno invasiva) di quella effettuata alla comparsa dei sintomi. Potenzialmente entrambi tali requisiti sono raggiungibili, in misura elevata, per lo screening del Cervicocarcinoma: è possibile individuare la grande maggioranza dei casi destinati a diventare tumori invasivi quando sono presenti solo lesioni preinvasive e distruggere le stesse con interventi poco invasivi e con un'elevata probabilità che ciò prevenga l'invasione.

La capacità reale di *anticipazione diagnostica* è quindi un elemento essenziale nel determinare l'efficacia sul campo di un programma di screening. L'entità dell'anticipazione diagnostica dipende dall'intervallo tra test e dalla sensibilità del test. A parità di intervallo (che per il Cervicocarcinoma in Italia è fissato a 3 anni) l'elemento determinante è ovviamente la sensibilità. Peraltro in un programma di screening il mantenere una *specificità* elevata è un elemento cruciale: una bassa specificità ha come risultato un elevato numero di donne sottoposte a colposcopia e, potenzialmente, di trattamenti inutili, cioè alti costi umani ed economici.

Da quanto illustrato sopra è immediato che l'adeguatezza reale degli *approfondimenti diagnostici e della terapia* è l'altro elemento che determina l'efficacia sul campo di un programma di screening. Innanzitutto è indispensabile che essi siano effettivamente svolti quando necessario (la semplice anticipazione diagnostica senza intervento non modificherà certo la storia naturale del caso!) ed è necessario che essi siano di qualità elevata. La carenza di follow-up e terapia adeguati si è pure dimostrata uno dei più frequenti motivi di fallimento di programmi di screening. D'altro canto esiste un concreto rischio di sovratrattamento, in particolare di interventi radicali non necessari, che deve assolutamente essere evitato.

I fattori appena discussi dipendono a loro volta da altri. Ad esempio il livello di copertura dipende, oltre che dalla pratica spontanea, dall'adesione all'invito. Quest'ultima a sua volta

dipende, insieme ad altro, dalla proporzione di inviti recapitati, cioè dalla qualità delle liste di invito. Il livello di anticipazione diagnostica ottenuto riflette la qualità della lettura, che può dipendere da caratteristiche strutturali od organizzative dei laboratori, quali ad esempio le loro dimensioni.

Questo documento si riferisce soprattutto ad indicatori relativi ai primi fattori descritti (copertura, validità e predittività del programma, adeguatezza dell'approfondimento diagnostico e del trattamento), che riteniamo essenziali nel valutare la qualità del processo di screening. Tali indicatori sono di seguito definiti come "diretti" e misurano in generale effetti di popolazione del programma.

Sono stati individuati anche indicatori, che considerano aspetti più strumentali oppure requisiti di procedura o struttura, funzionali al raggiungimento degli obiettivi misurati dagli indicatori "diretti". Più in generale, sono stati considerati anche aspetti di qualità che hanno un impatto sull'utenza (ad esempio tempi di risposta accettabili o proporzioni limitate di test inadeguati, che implicano una ripetizione). Tutti questi indicatori sono di seguito definiti come "indiretti" e ne è stato considerato solo un numero limitato.

Non sono stati quindi inseriti nel presente documento alcuni indicatori che tengono in considerazione aspetti più strettamente gestionali. Ciò non esclude che essi possano essere presi in considerazione in base ad esigenze locali, oppure quando gli indicatori proposti abbiano evidenziato anomalie, al fine di individuare le cause. Infine il presente lavoro non esclude l'adozione di set di indicatori "specializzati", ad esempio sulla qualità dell'approfondimento diagnostico e del trattamento, che considerino in dettaglio quegli aspetti procedurali o strutturali che la determinano.

Per ogni indicatore è stato preparato un breve capitolo, con lo scopo di:

1. Fornire definizioni rigorose al fine di ottenere dati riproducibili.
2. Indicare i dati necessari per la costruzione dell'indicatore e fornire indicazioni su come essi possono essere in pratica ottenuti, tenuto conto dei vari modelli organizzativi possibili e della realtà della situazione Italiana.

3. Indicare il significato e la rilevanza dell'indicatore ai fini della valutazione ed individuare i problemi interpretativi che possono insorgere.

4. Fornire standard di riferimento.

Riguardo all'ultimo punto, ciò non è stato possibile in molti casi. L'approccio che si sta tentando per queste situazioni è di costruire i valori di riferimento in modo empirico, a partire dai dati osservati. A tale scopo è stata avviata una prima rilevazione, su parte degli indicatori proposti, riguardante i programmi organizzati attivi in Italia. Ciò consentirà anche di valutare la rilevanza pratica degli indicatori proposti. Di fatto, un criterio di scelta è stato anche quello di ritenerli in concreto calcolabili anche senza competenze specialistiche locali e senza richiedere sforzi non realisticamente proponibili. Le parti relative a "dati necessari e problemi pratici" sono state svolte soprattutto a tale scopo. La rilevazione in corso permetterà anche di valutare la variabilità dei risultati tra programmi e se possibile i suoi determinanti. Ciò potrà consigliare modifiche a quanto qui proposto.

È stato inserito infine un capitolo sulle necessità informative, che sintetizza quanto esposto nei singoli capitoli e fornisce uno strumento per progettare sistemi informativi in grado di fornire i dati necessari per la valutazione. Attrezzarsi fin dall'inizio per tale scopo pare fondamentale in questo momento di forte espansione dei programmi organizzati in Italia.

## 2. SINTESI DEGLI INDICATORI

Gli indicatori proposti vengono riassunti in Tab. I (A, B e C) e Tab. II. Alla colonna "Indicatore" viene data una descrizione sintetica, mentre alla colonna "Standard" vengono riportati gli standard già proposti dalle linee guida della CEE [1], del Servizio Sanitario Nazionale del Regno Unito [2], o della Commissione Oncologica Nazionale [3] oppure dal consenso CNR-AIRC sugli screening in oncologia [4]. Vengono anche riportati alcuni standards proposti preliminarmente dal GISCI. Per i motivi indicati nell'Introduzione tali valori sono da considerare indicativi e soggetti a successive modifiche.

Nei capitoli successivi per ogni indicatore "diretto" verrà fornita una descrizione dettagliata.

### Indicatori "diretti"

Sono stati considerati i tre aspetti che determinano l'efficacia del programma in termini di riduzione dell'incidenza di tumori invasivi della cervice e i suoi costi:

- a) la copertura, cioè la proporzione di donne che ha eseguito il test in un certo intervallo;
- b) la validità e la predittività del programma;

c) l'adeguatezza della diagnosi di secondo livello e della terapia.

### Copertura (Tab. I/A)

È stata considerata solo la copertura a tre anni, corrispondente all'intervallo raccomandato.

È stata inserita tra gli indicatori "diretti" l'adesione all'invito, anche se essa, di fatto, è uno dei

Tabella I/A. Indicatori "diretti": copertura

<u>INDICATORE</u>	<u>STANDARD</u>
1) COPERTURA (% di donne della popolazione-obiettivo con almeno una diagnosi citologica negli ultimi tre anni)	<i>Proposta:</i> Donne 25-64 aa: DESIDERABILE: >80% ACCETTABILE: >65%  CEE [1]: 85% della popolazione obiettivo, NHSCSP [2]: >80% donne 25-64 aa
2) ADESIONE ALL INVITO	Da determinarsi empiricamente. Valori diversi a seconda che siano invitate tutte le donne o solo quelle non "coperte" spontaneamente. Dovrebbe soprattutto essere stabilita una proporzione minima della copertura che derivi dagli inviti.

Tabella I/B. Indicatori "diretti": validità e predittività del programma

<u>INDICATORE</u>	<u>STANDARD</u>
3) DETECTION RATE (proporzione di casi di lesione invasiva o preinvasiva individuati come risultato dello screening tra le donne screenate confermati istologicamente)	Da stabilire, per l'Italia, in base alla distribuzione empirica osservata, tenendo conto delle differenze geografiche di rischio di Ca in assenza di screening ed in base a considerazioni teoriche sul valore atteso dato il rischio suddetto.
Per CIN I CIN II-III Ca invasivo	Gli unici standard esistenti sono quelli NHSCSP [2], riguardano in realtà la distribuzione dei risultati citologici: (moderato/grave 1.6% +0.4; lieve/borderline: 5.5% ± 1.5) e sono ottenuti empiricamente. Non applicabili in Italia
4) VALORE PREDITTIVO POSITIVO da calcolare vs. istologia tra le donne rinviate in colposcopia - per categoria diagnostica (ASCUS, LSIL, HSIL) e complessivamente (tutte le inviate in colposcopia) - riferimento: istologia CIN I o più grave istologia CIN II o più grave	Da stabilire dopo una ricognizione della situazione italiana.  NHSCSP [2]: 65-85% delle citologia moderate/ gravi con CIN II+; CEE [1]: nessuno standard.
5) CASI INTERVALLO (incidenza di Ca invasivo entro tre anni da una citologia negativa)	CEE [1]: nessuno standard. OTTIMALE: <10% del tasso in assenza di ogni attività di diagnosi precoce.

Tabella I/C. Indicatori "diretti": diagnosi e trattamenti adeguati

INDICATORE	STANDARD
6) COMPLIANCE ALLA COLPOSCOPIA	CEE [1]: follow-up e trattamento attivati entro tre mesi dal test anormale. NHSCSP [2]: Citologia moderata/grave 90% <4 settimane Qualsiasi invio 90% <8 settimane <i>Proposta:</i> Qualsiasi invio ACCETTABILE: 80% DESIDERABILE: 90% Invio per HSIL: ACCETTABILE: 90% DESIDERABILE: 95% In ogni caso entro 4 mesi
7) COMPLIANCE AL TRATTAMENTO DI LESIONI PREINVASIVE	<i>Proposta:</i> 90%
8) % CON CITOLOGIA NEGATIVA PER SIL A 6 MESI DAL TRATTAMENTO	<i>Proposta:</i> 90% coincidente con lo standard NHSCSP [2]
9) % ISTERECTOMIE SUI CASI INDIVIDUATI DALLO SCREENING Per istologia CIN I CIN II-III Ca invasivo	Evento sentinella per tutti i casi senza Ca invasivo (valutare appropriatezza). <i>Proposta:</i> ACCETTABILE: <2% dei casi CIN II-III Praticamente nessun caso con istologia CIN I
10) INCIDENZA CA INVASIVO IN DONNE CHE HANNO AVUTO UN'INDICAZIONE ALLA COLPOSCOPIA (include le donne che non hanno fatto la colposcopia nonostante l'indicazione, quelle trattate, quelle in follow-up diagnostico o dopo terapia, da considerarsi separatamente)	EVENTO SENTINELLA <i>Proposta:</i> DESIDERABILE: praticamente nulla. ACCETTABILE: non più di 3 casi ogni 100000 donne screenate

determinanti della copertura, perché particolarmente rilevante per i programmi organizzati.

b) *Validità e predittività* (Tab. I/B)

Come indicatori di anticipazione diagnostica si sono considerati il tasso di identificazione (detection rate) di lesioni preinvasive confermate istologicamente ed il tasso di cancro di intervallo. Il primo, in particolare, non era stato considerato in precedenti sistemi di indicatori precoci dello screening cervicale, nonostante la detection rate sia un indicatore consolidato per la valutazione dello screening mammografico. La sua concreta applicabilità e la possibilità di stabilire standard dovrà essere verificata.

Il valore predittivo positivo dipende largamente dalla specificità e fornisce una misura (la probabilità di avere una diagnosi istologicamente confermata di lesione preinvasiva tra

chi è inviata in colposcopia) più direttamente interpretabile e rilevante sia per le donne che per la valutazione dei costi economici.

c) *Diagnosi e trattamento adeguati* (Tab. I/C)

È stata innanzitutto considerata l'adesione alla colposcopia ed al trattamento, che rappresenta un primo requisito indispensabile, mentre l'assenza di recidive costituisce un indicatore della qualità del trattamento. I cancro invasivi comparsi in donne che hanno avuto un'indicazione alla colposcopia rappresentano una misura diretta dei fallimenti dovuti a carenze della fase diagnostico-terapeutica: la loro, augurabile, rarità richiede di considerarli soprattutto come eventi sentinella. Come indicatore di sovratattamento si è considerata solo la frequenza di isterectomie. Per quanto abbastanza grossolano esso da un lato considera proprio l'aspetto che

Tabella II. Indicatori "indiretti"

INDICATORE	STANDARD
11) % DONNE NON ADERENTI ALL'INDICAZIONE DI RIPETERE IL PAP-TEST (rispetto al totale di donne con almeno un test).	<i>Proposta:</i> < 5% di quelle con almeno un test
12) % CITOLOGIE INADEGUATE	<i>Proposta:</i> DESIDERABILE: < 5% ACCETTABILE: < 7%  CEE [1] < 5%; NHSCSP [2]: 7% + 2
13) INTERVALLO TEST-REFERTO	<i>Proposta:</i> >80% entro 4 settimane 100% entro 6 settimane coincidente con lo standard NHSCSP [2]; CEE [1]: entro 3 settimane
14) NUMERO TEST LETTI PER ANNO	LABORATORIO CEE [1] e NHSCSP [2]: > 15000 Comm. Oncol. [3,4]: > 25000 con eventuale aggregazione laboratori CNR [4]: > 25000  LETTORE: NHSCSP [2]: > 3000 (non a tempo pieno) 7500 (massimo se a tempo pieno) CNR e Comm.Oncol. [3,4]: >7000 (screening primario)
15) NUMERO DONNE VISTE PER COLPOSCOPISTA	<i>Proposta:</i> >100 nuovi casi  coincidente con lo standard NHSCSP [2]

ha un impatto più forte sulla qualità della vita e dall'altro permette di avere prime indicazioni con dati ottenibili abbastanza facilmente, senza richiedere interventi dettagliati di auditing dell'appropriatezza di ogni trattamento (che sono comunque augurabili).

#### Indicatori "indiretti"

Vengono riportati alla Tabella II solo pochi indicatori ritenuti più essenziali, che possono essere ampliati sulla base di esigenze locali.

### 3. COPERTURA DELLA POPOLAZIONE

#### Definizione

Per *copertura* si intende la proporzione di donne che hanno avuto almeno un test in un lasso di tempo corrispondente all'intervallo di screening stabilito. Poiché l'intervallo standard tra due test raccomandato in Italia è di 3 anni [3,4], la coper-

tura è definita come la proporzione di donne che hanno avuto almeno un test negli ultimi 3 anni.

Tecnicamente la copertura è una misura di "prevalenza", quindi si riferisce idealmente a un istante temporale. Si può quindi, ad esempio, misurare la copertura al 1/1/1997. In tal caso essa sarà data dalla seguente frazione:

- *Numeratore*: donne appartenenti alla popolazione-obiettivo l'1/1/97 e che hanno avuto un test nei 3 anni precedenti.

- *Denominatore*: donne appartenenti alla popolazione-obiettivo l'1/1/97.

In pratica ciò che interessa è la copertura "media" nel corso di un periodo. Se la copertura è stabile quella media e quella "istantanea" tendono a coincidere.

La copertura può anche essere stimata come:

- *Numeratore*: donne appartenenti alla popolazione-obiettivo nel periodo triennale esaminato che hanno fatto un test nel periodo stesso.

- *Denominator* popolazione al punto centrale del periodo.

Questa formula (che è quella proposta dalle linee-guida CEE [1]) è plausibilmente di più facile calcolo ed approssima la copertura media del periodo, a condizione che sia la copertura stessa sia la popolazione (e la sua composizione per età) risultino stabili. La copertura deve essere stabile anche rispetto al periodo precedente. In caso contrario la stima può non essere corretta per le fasce di età "marginali" (25-28 e 61-64 anni).

La copertura deve essere distinta dalla "compliance" all'invito, cioè dalla proporzione di donne invitate che accetta di eseguire il test. Nel calcolo della copertura devono essere considerati sia i test eseguiti all'interno del programma che quelli "spontanei".

#### *Dati necessari, problemi pratici e metodi di stima*

La copertura può essere misurata direttamente. In tal caso i dati necessari sono:

- i) la lista della popolazione-obiettivo;
- ii) l'elenco completo e nominativo dei test eseguiti nel periodo triennale considerato. Tale elenco deve includere sia i test eseguiti all'interno del programma che quelli "spontanei".

La lista (i) è in generale disponibile in programmi organizzati, in quanto necessaria per la gestione del programma (invio degli inviti).

Nella situazione italiana disporre della lista (ii) può essere problematico. Per essere praticamente gestibile essa deve essere disponibile su supporto magnetico. Inoltre i dati anagrafici devono essere di qualità elevata (in caso contrario si sottostima la copertura).

In generale i programmi di screening organizzato registrano su supporto magnetico i test che vengono eseguiti al loro interno. Ciò è comunque fortemente raccomandato.

Per ciò che riguarda i test "spontanei", una loro lista su supporto magnetico è in pratica ottenibile se tutti o quasi gli strisci citologici eseguiti all'interno del bacino di utenza sono interpretati in uno o pochi centri di lettura e questi ultimi sono computerizzati.

In Italia, specialmente in grandi aree urbane, accade spesso che gli strisci siano letti in molti centri diversi, di dimensioni molto variabili e che in molti centri i referti non siano registrati

su supporto magnetico. Ciò rende la costruzione della lista (ii) praticamente non fattibile.

In tali situazioni è comunque possibile fornire una stima campionaria della copertura, ove esistono dati sulla compliance all'invito.

A tale scopo è necessario estrarre un campione casuale di non compliers all'invito e ottenere per tale campione (di solito mediante intervista) la proporzione di donne che hanno eseguito almeno un Pap-test spontaneo nei tre anni precedenti [5].

La copertura complessiva si stima come  $a+(1-a)b$ , dove:

$a$  = compliance all'invito;

$b$  = proporzione di non-compliers nel campione che ha avuto almeno un test nei tre anni prima dell'intervista.

Il contributo dello screening organizzato può essere calcolato come  $a(1-c)$ , dove

$c$  = proporzione di compliers che ha avuto almeno un test nei tre anni prima dell'invito.

Va ribadito che si tratta di stime campionarie e non di misure dirette. Gli intervalli di confidenza si possono ottenere considerando che la proporzione ( $a$ ) è priva di errore campionario. Di conseguenza si possono calcolare i limiti inferiore e superiore di ( $b$ ) e inserirli nella formula (idem per  $d$ ).

Perché la stima sia adeguata è necessario che la compliance sia stabile nel tempo.

Particolare attenzione deve essere posta nell'ottenere dalle interviste dati di buona qualità (usare questionari standardizzati e validati e intervistatori addestrati).

Anche in aree dove una misura diretta è ritenuta possibile può essere utile effettuare rilevazioni campionarie mediante intervista a donne apparentemente non "coperte", per verificare la completezza della registrazione.

L'incompletezza della registrazione (dovuta a piccole quantità di strisci letti fuori del bacino di utenza o in laboratori privati, oppure ad errori di identificazione) porta a sottostimare la copertura.

Nel denominatore devono essere incluse tutte le donne appartenenti alla popolazione-obiettivo definita, quindi, ad esempio, anche le donne residenti ma non presenti, quelle con indirizzo errato, ecc.

#### *Problemi relativi ai programmi in fase di avvio*

Nei programmi che non hanno ancora terminato

Tabella III. Riduzione dell'incidenza cumulativa di Ca invasivo del collo dell'utero nella popolazione secondo la frequenza di screening e la copertura della popolazione

Intervallo tra esami screening (anni)	Riduzione %					
	Nelle esaminate *		Nella popolazione per Percentuale esaminate			
	%	Numero esami	90%	80%	60%	40%
1	93.5	30	84.2	74.8	56.1	37.4
2	92.5	15	83.3	74.0	55.5	37.0
3	90.8	10	81.7	72.6	54.5	36.3
5	83.6	6	75.2	66.9	50.2	33.4
10	64.1	3	57.7	51.3	38.5	25.6

\* da IARC working group [6]. Si tratta di una meta-analisi di studi condotti a cavallo degli anni '70-'80 in vari paesi europei e nordamericani. La stima si riferisce alla riduzione dell'incidenza cumulativa di carcinomi squamosi della cervice tra 35 e 64 anni in donne che iniziano e finiscono lo screening a tale età ed hanno fatto almeno un Pap-test per

di invitare almeno una volta tutta la popolazione-obiettivo (la maggior parte di quelli attualmente attivi in Italia) la copertura dipende largamente dallo stato di attivazione del programma.

Se tutte le donne vengono invitate, indipendentemente dalla precedente esperienza di Pap-test,

la copertura della popolazione già invitata è un indicatore dei risultati ottenuti fino a quel momento. Essa, inoltre rappresenta una ragionevole estrapolazione di quella che sarà la copertura al termine degli inviti, a condizione che si possa assumere che la popolazione invitata sia rappresentativa di tutta la popolazione-obiettivo. Ciò è plausibile se la prima può essere considerata un campione sostanzialmente casuale della seconda, ma può non esserlo se, ad esempio, vengono invitate in tempi successivi donne con caratteristiche diverse.

Pare opportuno considerare entrambi gli indicatori (copertura dell'intera popolazione e delle sole invitate) per capire come stanno andando le cose.

Se vengono invitate solo le donne non "topper" spontaneamente la copertura delle invitate coincide con la compliance. La copertura "a regime" può essere estrapolata usando la formula indicata sopra  $(a+(1-a)b)$ . In questo caso tuttavia ( $b$ ) deve essere la copertura spontanea dell'intera popolazione.

È necessario poter assumere che la compliance

osservata nelle donne già invitate sia uguale a quella che si avrà nelle donne invitate successivamente. Ciò può non essere vero per tutta la popolazione se il programma viene attivato in tempi successivi per aree diverse dello stesso programma.

Se si usa questo approccio di invito la copertura spontanea è di solito nota (altrimenti non si disporrebbe della lista delle donne da non invitare).

#### Significato e rilevanza

Una buona copertura della popolazione è un requisito fondamentale perché un programma di screening del Cervicocarcinoma sia in grado di modificare l'incidenza di questi tumori nella popolazione: ovviamente lo screening non ha effetto su chi non vi si sottopone.

Questo è particolarmente rilevante per lo screening del Cervicocarcinoma perché la protezione individuale che esso conferisce è elevata anche ad intervalli relativamente lunghi.

La Tabella III mostra la riduzione di incidenza cumulativa attesa in una popolazione, per diversi intervalli tra test e diverse coperture. Essa si basa sulla protezione individuale (riduzione dell'incidenza cumulativa di Ca invasivo) per diversi intervalli tra Pap-test (prima colonna), stimata dallo IARC Working Group [6]. Le colonne successive calcolano la

riduzione di incidenza cumulativa a livello di popolazione, moltiplicando la protezione individuale per la proporzione di popolazione che effettivamente esegue il test. È evidente che l'effetto dell'aumento di copertura è molto maggiore di quello della riduzione dell'intervallo tra test.

È da notare che la copertura, e non la compliance all'invito, è il reale determinante dell'efficacia di un programma di screening.

#### *Standard*

Ovviamente lo screening è tanto più efficace quanto più la copertura è elevata, a parità di altre caratteristiche: in linea di principio l'obiettivo è il 100%.

Lo standard della Comunità Europea [1] è almeno l'85% e quello del programma nazionale inglese [2] più dell'80%. Tale obiettivo è stato effettivamente raggiunto nel Regno Unito.

In Italia coperture superiori al 65% sono da considerare accettabili, avendo uno standard desiderabile di almeno l'80%.

Deve essere tenuto presente che, in tutti i programmi organizzati, nelle grandi aree urbane si osservano livelli di copertura inferiori a quelli delle aree rurali.

#### **4. TASSO DI IDENTIFICAZIONE O DETECTION RATE (DR)**

##### *Definizione*

Per tasso di identificazione, o *Detection Rate* intende la proporzione di casi "screen-detected" sul totale delle donne sottoposte allo screening.

Per casi "screen detected" si intendono quelli di lesione invasiva o preinvasiva, *confermati istologicamente* che sono identificati come risultato dello screening.

La DR deve essere calcolata separatamente per CIN I e CIN II-III. Lo screening per il cancro del collo dell'utero tende a individuare lesioni preinvasive, tuttavia anche la DR di tumori invasivi rappresenta un parametro di interesse nella valutazione di programmi di screening. Essi devono comunque essere considerati distintamente dalle lesioni preinvasive.

La DR va calcolata separatamente per l'atti-

vità spontanea e per quella organizzata ed, entro quest'ultima, tra le donne al primo round e quelle ai round successivi.

Si ritiene anche opportuno standardizzare per età (standardizzazione diretta usando come popolazione di riferimento quella europea troncata 25-64 anni).

##### *Definizioni operative*

##### *Round di screening*

Per round di screening si intende l'insieme delle procedure (Pap-test e colposcopie) che iniziano con un primo esame citologico e terminano con l'indicazione a ripetere la citologia alla scadenza standard di 3 anni. Un round includerà un solo Pap-test nella maggior parte dei casi. Tuttavia, quando, ad esempio, viene indicata la ripetizione del test ad intervallo ravvicinato, allora questi test successivi vanno considerati come appartenenti allo stesso round del primo. Nel caso venga indicata una colposcopia questa fa parte del round cui appartiene il test che l'ha indicata, come pure tutti gli ulteriori esami di follow-up. Il round si intende terminato quando una donna ha un'indicazione a eseguire un citologico dopo tre anni. Il primo round corrisponde al primo invito, indipendentemente dalla precedente pratica di screening.

##### *Attività organizzata*

Si intendono far parte dell'attività organizzata i Pap-test svolti in seguito ad invito e tutti i test diagnostici fatti in base alle prescrizioni derivate da tali test.

Le unità statistiche sono donne-round.

*Numeratore* includere tutti i casi con istologia almeno CIN I individuati entro un anno da un esame citologico di primo livello che abbia causato l'invio in colposcopia. Tale intervallo è relativamente arbitrario, ma pare indispensabile fornire definizioni operative riproducibili. Il numeratore comprende i casi individuati in seguito a citologici eseguiti come ripetizione dopo inadeguato o ad intervallo ravvicinato, se da tali secondi test citologici è risultata un'indicazione alla colposcopia.

Utilizzare una sola diagnosi istologica per round. In caso di più esami istologici eseguiti dalla stessa donna, considerare la diagnosi più grave tra i test eseguiti entro un anno dal cito-

logico "indice" oppure dalla prima ripetizione dello stesso. Gli esami istologici eseguiti in corso di follow-up oltre tale termine non devono essere presi in considerazione.

In numeratore comprende diagnosi formulate nel corso di colposcopie eseguite al di fuori del programma organizzato se la loro prescrizione originava da un test eseguito nel programma organizzato. Altrimenti esse sono da attribuire all'attività spontanea.

**Denominatore** la somma delle donne sottoposte a screening. Includere le donne una sola volta per round.

#### *Attività spontanea*

**Numeratore** includere tutti i casi con istologia almeno CIN I individuati entro un anno da un citologico di primo livello che abbia causato l'invio in colposcopia.

In caso di più esami istologici eseguiti dalla stessa donna, considerare la diagnosi più grave tra i test eseguiti entro un anno dal citologico "indice". Gli esami istologici eseguiti in corso di follow-up colposcopico oltre tale termine non devono essere presi in considerazione.

**Denominatore** la somma delle donne sottoposte a screening. Includere le donne non più di una volta in tre anni anche se hanno fatto più Pap-test.

#### *Dati necessari, problemi pratici e metodi di stima*

Si possono distinguere due tipologie di programmi: quelli in cui l'iniziativa del test è presa dal programma stesso (Modello 1, ad esempio Torino ed alcuni programmi della Regione Emilia-Romagna) e quelli in cui il programma si limita a sollecitare le donne che non hanno fatto un test di propria iniziativa entro tre anni (Modello 2, ad esempio Firenze e altre realtà toscane).

Nei programmi che seguono il modello 1 ha senso distinguere tra attività spontanea e organizzata, mentre per il modello 2 ciò non pare possibile.

#### *Modello 1*

**Per l'attività organizzata** il denominatore (donne sottoposte a screening) è di solito sempre disponibile. Deve essere possibile collegare tutti i test eseguiti da una donna nello stesso round.

Il calcolo del numeratore implica:

a) di conoscere tutti i casi inviati in colposcopia dal programma di screening;

b) di conoscere per ognuno di loro se sono stati eseguiti esami istologici e il loro risultato.

In ogni caso è largamente consigliabile registrare la raccomandazione derivante dal citologico. Ove ciò non sia avvenuto, essa può a volte essere ricostruita a posteriori a partire dalla diagnosi citologica, a condizione che esista un protocollo sufficientemente rigido.

Nel caso in cui nell'area di screening esista un solo laboratorio centralizzato, dove viene effettuata sia la lettura dell'esame citologico, che quella dell'esame istologico, ed entrambi sono registrati su supporto magnetico, l'ottenimento dei dati è molto semplificato. È, in ogni caso, necessario poter accoppiare i dati citologici e istologici relativi alla stessa persona round (problemi possono sorgere in caso di errori di registrazione dei dati anagrafici).

Va comunque ricordato che la DR è una misura "di popolazione" e deve essere, quindi, valutato se effettivamente gli esami istologici rilevanti sono tutti eseguiti entro il laboratorio centralizzato. Altrimenti è possibile utilizzare una delle seguenti alternative:

a) basarsi su dati raccolti in colposcopia (se esistono colposcopie di riferimento, se sono computerizzate e la compliance alla colposcopia è buona). In tal caso è possibile creare un registro istologico dei "casi" del programma, in cui vengono periodicamente registrate tutte le istologie relative alle biopsie effettuate in corso di colposcopia e quelle relative a eventuali pezzi operatori (L-Loop, conizzazioni, isterectomie). È opportuno raccogliere dati sulle colposcopie eseguite fuori del programma organizzato, ma originate da raccomandazioni fatte nel programma stesso, ottenendo l'esito degli eventuali esami istologici.

b) Si possono registrare, a livello di popolazione, i referti di istologie cervicali CIN I+ dalle Anatomie Patologiche e incrociarli con i dati dello screening. Ciò richiede comunque che sia stata registrata l'indicazione alla colposcopia. Va tuttavia tenuto presente che la registrazione delle colposcopie è utile per il calcolo di altri indicatori (vedi oltre) e quindi è molto raccomandata.

La DR per l'attività spontanea in pratica calcolabile solo se viene comunque registrata, su supporto magnetico, tutta l'attività citologica. Ciò consente di calcolare sia il denominatore (è comunque necessario poter collegare i test eseguiti dalla stessa donna) sia il numeratore (in quanto si possono individuare gli istologici "pertinenti").

In caso contrario la DR relativa all'attività spontanea non è ottenibile routinariamente. Essa si può calcolare raccogliendo tutti i casi di popolazione dalle Anatomie Patologiche per il numeratore e stimando il denominatore in modo campionario (vedi "Copertura"). Di fatto, in tale modo non si escludono i casi diagnosticati in corso di follow-up.

#### Modello 2

Utilizzare per tutti le definizioni fornite per l'attività spontanea. La stima delle DR implica la registrazione su supporto magnetico di tutti i citologici di popolazione, cosa di solito disponibile in questi casi.

#### Significato, rilevanza, problemi di interpretazione

La DR dipende dalla frequenza delle lesioni nella popolazione screenata, dagli intervalli fra test, e dalla sensibilità del test.

Nel presente contesto interessa come indicatore di sensibilità. Ovviamente è di interesse avere indicatori separati per la sensibilità alle lesioni di alto o basso grado.

Occorre tenere presenti e controllare, per quanto possibile, i motivi che possono determinare variazioni della frequenza delle lesioni:

a) *Prevalenza vs. incidenza*: notoriamente la DR in donne mai precedentemente sottoposte a screening tende ad essere maggiore che ai passaggi successivi. La distinzione tra primo round e round successivi nei programmi organizzati è finalizzata ad approssimare tale effetto, anche se dipende dalla pratica precedente delle aderenti al primo round. La fattibilità di calcolare un tasso di identificazione per primo test effettivo e test successivi è da verificare. In sua assenza i confronti tra detection rate relative al primo round possono essere poco significativi, dipendendo largamente dai meccanismi di selezione della popolazione considerata rispetto alla precedente esperienza di screening.

b) *Frequenza del test*: la frequenza aumenta la DR ad ogni test diminuisce. Ciò è controllato riunendo tutti i test fatti entro 3 anni. Tuttavia test non censiti che hanno portato all'identificazione di lesioni (pure non censite) diminuiscono la DR osservata. Ciò è particolarmente rilevante per la DR da attività organizzata con il "modello 1".

c) *Variazioni geografiche*: la frequenza della malattia. In linea di principio la detection rate dovrebbe essere riportata al rischio di tumore in assenza di screening. D'altronde non esistono in pratica in Italia popolazioni in cui non esiste attività di screening, se non andando molto indietro nel tempo (scarsità di dati di incidenza e problemi di trend secolari).

d) *Composizione per età*: la popolazione screenata: il rischio di lesioni preinvasive varia notoriamente con l'età (in modo diverso per lesioni di alto e basso grado). Per tale motivo si è proposta una standardizzazione.

e) *Fenomeni di selezione*: la popolazione screenata può essere più o meno selezionata, rispetto alla popolazione-obiettivo, in base al rischio. Va anche tenuto presente che, con le definizioni date sopra, i test eseguiti per iniziativa della donna fuori dell'intervallo standard sono esclusi della DR per l'attività "organizzata" ma non da quella per l'attività "spontanea" (cosa ritenuta non fattibile).

f) *Criteri di interpretazione dell'esame istologico*: sono diversi studi (non italiani) che documentano una riproducibilità della lettura istologica delle biopsie cervicali lontana dalla perfezione; essa è tuttavia largamente superiore a quella rilevata per la citologia.

g) *Completezza della rilevazione*: incompleta porta a una sottostima della DR.

Ovviamente una scarsa sensibilità riduce la possibilità di anticipazione diagnostica e quindi la possibilità di eseguire trattamenti in fase precoce. Devono quindi essere prese misure per migliorare la qualità dell'interpretazione citologica.

#### Standard

Gli unici standard esistenti sono quelli NHSCSP [2], riguardano in realtà i risultati citologici (moderato/grave:  $1.6\% \pm 0.4$ ; lieve/borderline:  $5.5\% \pm 1.5$ ) e sono ottenuti empiricamente partendo dalla distribuzione delle diagnosi tra laboratori.

Tabella IV. Valori predittivi positivi da calcolare

Categoria citologica	Cut-off istologico	
	CINI	CIN II+
-ASCUS		
-LSIL		
-HSIL		
-K.SQUAMOSO		
-ADENOCARCINOMA		

*Deve essere calcolato un VPP per ogni entrata della tabella*

Non è attualmente possibile fornire standard per la situazione italiana in base a considerazioni "a priori". Ci si deve basare su considerazioni empiriche. È quindi opportuno cominciare a rilevare i dati dai programmi esistenti e paragonarli, tentando di interpretare le eventuali differenze di DR come dovute a differenze di sensibilità oppure a differenze di frequenza di malattia (vedi "Significato, rilevanza e problemi interpretativi").

### 5. VALORE PREDITTIVO POSITIVO (VPP)

#### Definizione

Il VPP è dato dalla proporzione di casi con conferma istologica di CIN I e CIN II+ tra quelli classificati come "positivi" al Pap-test.

I primi si identificano con i "veri positivi" e i secondi sono dati dalla somma dei veri positivi con i falsi positivi, intendendo con questi ultimi i casi positivi al test ma negativi agli accertamenti diagnostici di secondo livello.

Si definiscono "positivi" i Pap-test che danno indicazione per una colposcopia. Tra questi sono operativamente utilizzabili per il calcolo solo quelli per i quali una colposcopia è stata effettivamente eseguita.

Il VPP si può quindi calcolare con la seguente formula:

$$VPP = \frac{\text{VERI POSITIVI}}{\text{DONNE CHE HANNO ESEGUITO UNA COLPOSCOPIA}}$$

Per le ragioni esposte successivamente si propone di utilizzare due diversi criteri per la definizione di veri positivi: uno che considera tali i

casi con diagnosi istologica almeno di CIN I e l'altro che considera tali i casi con diagnosi istologica almeno di CIN II.

Il VPP può essere calcolato per ogni singola classe della citologia iniziale. Di conseguenza dovrà essere calcolato un valore di VPP per ogni entrata della Tabella IV.

Ovviamente la Tabella IV non va compilata per le categorie citologiche che non sono inviate in colposcopia.

Il Pap-test da considerare per il calcolo del VPP sarà il primo esame in seguito al quale la donna è stata invitata ad effettuare la colposcopia, anche nel caso che, come in alcuni centri, venga effettuato un ulteriore prelievo citologico subito prima della colposcopia.

In ogni caso nel calcolo del VPP non devono essere considerati i Pap-test eseguiti in secondo livello o per follow-up diagnostico/post terapeutico.

Nel caso di più esami istologici la scelta ricadrà su quello con diagnosi più grave effettuato entro un anno dal citologico di riferimento.

Le donne che non hanno eseguito una colposcopia raccomandata vanno escluse dal calcolo. In pratica sono da includere solo quelle di cui si sa con certezza che una colposcopia è stata fatta, si ha notizia se nel corso della stessa è stata eseguita o meno una biopsia e, in caso positivo, qual è il risultato. Le donne che hanno eseguito una colposcopia vanno incluse al denominatore anche se non è stata fatta una biopsia.

Pare opportuno calcolare separatamente il VPP degli esami screening ed extra screening, almeno per i centri dove tale distinzione appare realizzabile in modo affidabile (vedi "Detection Rate").

Nel caso di centri che usufruiscono di più labora-

tori di lettura citologica si raccomanda di produrre, oltre ad una stima del VPP complessiva di Programma, anche stime separate per ogni laboratorio.

#### *Dati necessari, problemi pratici e metodi di stima*

In pratica è necessario disporre della lista di:  
- tutti i citologici che hanno implicato l'invio in colposcopia, suddivisi per diagnosi citologica;  
- le diagnosi istologiche corrispondenti.

Tali dati sono necessari anche per il calcolo della DR, cui si rimanda.

Va comunque ricordato che è necessario escludere le donne che non hanno eseguito una colposcopia. Questo rende molto opportuna la registrazione delle colposcopie stesse.

È in ogni caso da ricordare che ci si può basare su dati "entro laboratorio" solo nel caso che la lettura di citologici ed istologici sia centralizzata.

#### *Significato e rilevanza*

Il VPP è strettamente correlato alla sensibilità e soprattutto alla specificità del test.

È chiaro che le donne che sono inviate in colposcopia ottengono un vantaggio, in termini di prevenzione del Cervicocarcinoma, solo se viene individuata una lesione preinvasiva.

In proposito va ricordato che le lesioni di alto grado sono abitualmente sottoposte a trattamento; anche le donne con diagnosi istologicamente confermata di CIN I vengono comunque di solito sottoposte a regimi di follow-up diversi dal semplice ricontrollo citologico a tre anni. Si può quindi assumere che l'esecuzione della colposcopia sia stata, nel loro caso, funzionale. Ciò giustifica l'adozione di due definizioni di "positivo" istologico, una includente le sole lesioni di alto grado e l'altra anche quelle di basso grado.

I "falsi positivi" citologici implicano costi sia economici che umani (es. ansia) senza corrispondenti benefici e devono quindi essere limitati per quanto possibile.

Il VPP è influenzato anche dalla prevalenza delle lesioni nella popolazione oggetto dello screening; infatti, a parità di sensibilità e specificità del test, il VPP sarà più alto nelle popolazioni in cui la frequenza di lesioni risulta più alta. Vanno quindi presi in esame i motivi che possono causare variazioni di tale frequenza. Si

veda in proposito "Detection Rate - Significato, rilevanza e problemi di interpretazione". Data la considerevole variazione del tasso di identificazione per età pare opportuno calcolare VPP standardizzati.

#### *Standard*

Le linee-guida Europee [1] non forniscono standard. Lo standard del NHSCSP [2] è 65%-85% per gli strisci con discariosi moderata/grave (istologia almeno CIN II); esso è stato stabilito su base empirica per la situazione inglese.

## 6. TASSO DI CANCRI DI INTERVALLO

#### *Definizione*

Per *cancro di intervallo* s'intendono i cancri invasivi della cervice uterina diagnosticati entro tre anni (intervallo raccomandato in Italia) dall'ultimo Pap-test negativo.

Nella definizione entrano quindi criteri diagnostici e criteri relativi alla storia di Pap-test.

#### *Criteri diagnostici*

Includere i casi incidenti (nuovi casi) di cancro della cervice uterina confermati istologicamente. Ove esista almeno una diagnosi biotipica di Ca invasivo il caso, se incidente, va sempre incluso. Non dovrebbero essere inclusi i casi in cui la diagnosi è basata unicamente sulla citologia, benché tale parametro sia da considerare un indicatore di non adeguatezza che, se raggiunge valori elevati, richiede indagini ad hoc. I tumori microinvasivi devono essere inclusi. Ove la distinzione tra tumori microinvasivi e pienamente invasivi sia disponibile in modo sistematico ed affidabile è opportuno tabularli separatamente, tuttavia ciò non è indispensabile.

La morfologia dovrebbe essere classificata utilizzando i codici dell'ICD-O (seconda edizione).

Dato che lo screening citologico è notoriamente efficace soprattutto sui tumori squamosi (codici morfologici ICD-O 805-808), i tumori non squamosi dovrebbero essere tabulati separatamente.

#### *Criteri basati sulla storia di screening*

Vanno considerati separatamente i cancri di intervallo successivi a test negativi eseguiti dentro il programma da quelli eseguiti o letti al di fuori del programma di screening, ove la

distinzione sia possibile in modo affidabile (vedi "Detection Rate").

Il test citologico cui riferirsi deve essere l'ultimo test negativo registrato prima della diagnosi di cancro invasivo; la presenza di eventuali test "positivi" successivi al test negativo non va considerata al fine di tale calcolo.

È opportuno calcolare tassi separati per distanza dall'ultimo test (1° anno, 2° anno, 3° anno) e per il primo round rispetto ai successivi. Per la definizione di round di screening si veda il capitolo "Tasso di identificazione".

#### *Calcolo dei denominatori dei tassi di incidenza*

In linea di principio il contributo di ogni donna al denominatore è dato dall'intervallo fra:

Inizio, corrispondente all'ultimo Pap-test negativo e

Fine, corrispondente al primo dei seguenti eventi:

- l'insorgenza di un cancro del collo dell'utero;
- la data di fine rilevazione;
- lo scadere dei tre anni dopo l'ultimo Pap-test negativo.

Anche i denominatori dovrebbero essere fogniti per distanza dall'ultimo Pap-test negativo, per round (primo verso successivi) e per tipo di test (entro il programma organizzato o "spontaneo"). Ad esempio, una donna che ha effettuato il suo primo Pap-test entro il programma organizzato un anno e sei mesi prima del termine della rilevazione contribuisce per un anno al denominatore del "primo anno dopo il test" e per sei mesi al denominatore del "secondo anno dopo il test", nel programma organizzato, primo round.

Tali valori dovrebbero essere calcolati, se possibile, in modo esatto. Ove ciò non sia possibile, per quanto riguarda l'attività organizzata, che avviene a cadenza triennale dopo un negativo, si può tuttavia in pratica assumere, con un'approssimazione ragionevole, che tutte le donne che hanno avuto un Pap-test in un dato anno di calendario contribuiscano per sei mesi nell'anno in corso, per un anno ad ognuno dei due anni successivi e per sei mesi al terzo anno.

Ad esempio il denominatore dell'anno 1997 viene calcolato come segue, ripartendo gli Anni-Persona anche per distanza dal test:

1° anno dopo il test: 1/2 delle donne che

hanno fatto un test nel '97 + 1/2 delle donne che hanno fatto un test nel '96.

2° anno dopo il test: 1/2 delle donne che hanno fatto un test nel '96 + 1/2 delle donne che hanno fatto un test nel '95.

3° anno dopo il test: 1/2 delle donne che hanno fatto un test nel '95 + 1/2 di delle donne che hanno fatto un test nel '94.

Se i test ripetuti a breve sono molti si sovrastima il denominatore (e quindi si sottostima il tasso). Di conseguenza va considerato un solo test per round (per semplicità, anche se con qualche approssimazione, il primo).

La cosa è più complessa per i test "spontanei" se non si è certi che l'intervallo sia triennale.

#### *Dati necessari e problemi pratici*

È necessario rilevare i nuovi casi (casi incidenti) di tumore invasivo del collo comparsi nella popolazione-obiettivo e classificarli successivamente in base alla storia di screening.

I Registri Tumori rappresentano la fonte più attendibile di rilevazione disponibile. Tuttavia essi coprono solo il 15% circa della popolazione italiana e non coprono aree già attualmente interessate da programmi di screening; inoltre spesso essi producono dati definitivi in tempi non compatibili con quelli necessari per la valutazione del programma. Per sistemi alternativi si veda la sezione "Strumenti di lavoro - problemi relativi all'individuazione di Ca invasivi". Va comunque tenuto presente che, data la rarità di insorgenza di cancri di intervallo, piccoli errori possono causare notevoli distorsioni ed è quindi necessaria una notevole completezza e accuratezza dei dati. Sono quindi opportune verifiche indirette sulla completezza dei dati. È inoltre raccomandabile una verifica delle migrazioni diagnostico-terapeutiche per valutare la necessità di estendere, almeno periodicamente, la ricerca attiva anche a laboratori fuori del bacino di utenza. Plausibilmente, in futuro, sistemi su base regionale possono fornire maggiori garanzie.

Devono ovviamente essere esclusi i casi "prevalenti", cioè quelli che hanno avuto una prima diagnosi prima del periodo di osservazione. Ciò può essere complesso in fase di avvio. In pratica, inoltre, è quasi sempre sufficiente, con buona approssimazione, considerare solo le donne residenti nel bacino di utenza.

Bisogna tuttavia ricordare che le donne screenate che sviluppano un tumore entro tre anni dal test dovrebbero essere incluse anche se emigrate.

È assolutamente indispensabile incrociare i casi di cancro individuati con la storia di screening. Ciò significa in pratica disporre di un archivio computerizzato delle diagnosi citologiche. Tale lista è necessaria anche per il calcolo dei denominatori. Essa è quasi sempre disponibile per ciò che riguarda i test effettuati all'interno del programma ma non sempre, come già discusso in precedenza, lo è per l'attività "spontanea".

In tale caso sarà necessario limitarsi a calcolare l'incidenza di casi intervallo nelle donne aderenti al programma organizzato. Alternativamente è necessario utilizzare un approccio caso-controllo.

#### *Significato, rilevanza e problemi interpretativi*

L'incidenza di casi intervallo indica la capacità di anticipazione diagnostica del programma. Essa dipende dall'incidenza "spontanea" in assenza di screening, dalla sensibilità della citologia e dall'intervallo tra test [7]. Nel presente sistema essa viene utilizzata come indicatore indiretto della sensibilità della citologia.

A tale scopo è rilevante il rapporto tra l'incidenza di tumori intervallari e l'incidenza di cancri della cervice uterina in assenza di screening. Tuttavia è difficile trovare popolazioni di riferimento adatte in Italia (come in generale in Europa), data la diffusione dell'attività spontanea. Riferirsi alla parte non screenata della popolazione può implicare problemi di selezione, mentre fare paragoni con dati storici (se disponibili) non tiene conto di trend temporali. Una possibilità è di riferirsi alla detection rate nella popolazione screenata. In ogni caso un alto rapporto Casi Intervallo/DR indica una bassa sensibilità e un basso rapporto un'alta sensibilità.

Data la bassa frequenza, l'incidenza di casi intervallo è soggetta a una variabilità casuale cospicua; di conseguenza, per avere stime sufficientemente stabili è necessario misurarla su periodi di più anni. Quindi essa rappresenta un indicatore essenziale (proprio perché considera eventi che rappresentano un "fallimento" del programma), ma può essere relativamente

lento nell'evidenziare situazioni di bassa sensibilità della citologia, specie se la popolazione screenata è piccola.

Come appena detto i cancri di intervallo rappresentano comunque un "fallimento" dello screening. Va tuttavia tenuto presente che i tumori microinvasivi presentano una prognosi comunque molto migliore di quelli pienamente invasivi. Di conseguenza si propone di tabularli separatamente. L'analisi separata dei casi di tumore squamoso da quelli non squamosi è giustificata dal fatto che l'efficacia dello screening citologico è evidente solo sui primi. È comune la pratica di riesaminare gli strisci citologici negativi precedenti tumori intervallari, al fine di stimare la proporzione attribuibile ad errori di lettura. Tale pratica ha senso a fini di valutazione solo se tali strisci vengono mescolati con una proporzione adeguata di strisci negativi non seguiti da cancro invasivo, se sono letti in cieco e se la dimensione campionaria è sufficiente [8] (il che di solito richiede, fortunatamente, che i casi intervallo vengano raccolti lungo un arco di tempo molto lungo). Cosa diversa è la rilettura dei citologici precedenti a casi intervallo a scopo didattico-formativo, che è fortemente raccomandata.

#### *Standard*

Le Linee-Guida Europee [1] non forniscono standard di riferimento. Va comunque notato che nell'analisi combinata IARC [6], l'incidenza di Ca invasivo della cervice nei tre anni successivi ad un Pap-test negativo era circa un decimo di quello della popolazione non screenata. Va tuttavia rilevato che, data la diffusione di attività spontanee di screening, esistono difficoltà obiettive ad individuare popolazioni non screenate di riferimento, tenendo anche conto dell'esistenza di trend secolari.

Pare plausibile costruire standard italiani dopo una rilevazione dei risultati dei programmi esistenti che tenti di interpretare le differenze osservate come dovute a differenze di sensibilità o ad altri fattori.

## 7. COMPLIANCE ALLA COLPOSCOPIA

#### *Definizione*

La *compliance alla colposcopia* è data dalla proporzione di donne che hanno effettivamente

svolto una colposcopia (A) tra tutte coloro che ne hanno avuto indicazione (B).

$$C = \frac{A}{B}$$

In pratica considerare eseguite la colposcopia fatte entro 4 mesi dalla diagnosi citologica.

La compliance alla colposcopia può essere calcolata per "categoria diagnostica" (ASCUS, BCC, AGUS, LSIL e HSIL) e sulla casistica complessiva.

Operativamente includere al denominatore le colposcopie eseguite entro 4 mesi dal referto citologico che ne indicava l'esecuzione

Considerare solo la prima indicazione alla colposcopia in un round. Di conseguenza le eventuali indicazioni ed esecuzioni di colposcopia di "follow-up" non vanno incluse né al numeratore né al denominatore.

È opportuno distinguere la quota di "compliers" che ha fatto la colposcopia entro i centri di riferimento del programma e quella che l'ha fatta al di fuori.

#### *Garanzia di accertamento*

Ogni programma di screening deve avere un protocollo diagnostico che stabilisca in modo preciso quali devono essere le classi citologiche che prevedono il secondo livello colposcopico.

Il personale del servizio di follow-up deve disporre delle informazioni necessarie per prendere contatto con la paziente. A tal fine il numero telefonico della donna deve essere registrato, insieme all'indirizzo di residenza. Nel caso la donna non voglia essere contattata a casa ciò deve essere annotato. Il contatto telefonico diretto con la donna crea minor ansia rispetto al semplice invito per lettera anche se implica costi più elevati.

#### *Dati necessari e problemi pratici*

Sono necessari:

- i) la lista delle donne inviate in colposcopia;
- ii) la lista delle donne che hanno effettivamente avuto una colposcopia.

I problemi relativi, in particolare per ciò che riguarda la lista (i), sono stati discussi in precedenza (vedi "Detection Rate - Dati necessari e problemi pratici").

La lista (ii) è in pratica ottenibile solo se esisto-

no centri di riferimento che svolgono una larga maggioranza delle colposcopie. In ogni caso è opportuno prendere contatto con le donne che non si sono presentate presso i centri di riferimento per accertare se hanno fatto colposcopia altrove. Contattare tali donne è comunque necessario al fine della "Garanzia di accertamento". In tale occasione può essere ottenuta copia di eventuali esami istologici da utilizzare per il calcolo della Detection Rate e del Valore Predittivo Positivo (oppure può tale copia essere richiesta a chi ha effettuato la colposcopia).

#### *Significato e rilevanza*

Il test citologico rappresenta solo un modo di selezionare le donne da inviare ad accertamento colposcopico ed è sulla base di quest'ultimo esame che vengono decisi eventuali trattamenti; la mancata esecuzione della colposcopia rende di fatto inutile l'esecuzione della precedente citologia, anche se di qualità elevata.

Le donne con citologia positiva presentano sia un rischio relativo sia un rischio attribuibile molto elevato di sviluppare un tumore invasivo in assenza di trattamento.

Di conseguenza una compliance alla colposcopia molto elevata è un requisito indispensabile perché un programma di screening sia in grado di ridurre l'incidenza di tumori invasivi nella popolazione.

Studi italiani [9,10] hanno evidenziato che una quota rilevante dei tumori che si sviluppano in una popolazione compare in donne che avevano avuto un citologico positivo ma non hanno svolto successivi approfondimenti diagnostici.

#### *Standard*

Va garantita una compliance molto elevata in particolare per donne con citologia HSIL, dato l'alto valore predittivo, mentre si possono tollerare valori inferiori per diagnosi citologiche caratterizzate da un VPP inferiore.

Gli standard dell'NHSCSP [2] sono:

90% viste entro 8 settimane per l'insieme delle donne inviate in colposcopia e 90% viste entro 4 settimane per le donne con strisci con discariosi moderata o grave.

Le linee guida di Europe Against Cancer [1] stabiliscono che follow-up e trattamento devono essere attivati entro tre settimane.

Si propongono i seguenti riferimenti:

*Tutti gli invii in colposcopia:*

Accettabile: 80%

Desiderabile: 90%

*Invio in colposcopia per HSIL:*

Accettabile: 90%

Desiderabile: 95%

## 8. COMPLIANCE AL TRATTAMENTO

### Definizione

La *compliance al trattamento* (CT) è data dalla proporzione di casi sottoposti a trattamento (T) tra quelli che ne hanno avuto indicazione.

$$CT = \frac{P}{T}$$

È opportuno che la compliance al trattamento sia calcolata separatamente per ogni tipo di trattamento e per intervallo dall'indicazione.

### Garanzia di trattamento

Ogni programma di screening deve avere un protocollo terapeutico che stabilisca:

- quali sono le lesioni meritevoli di terapia;
  - le modalità terapeutiche per tipo di lesione.
- Ove siano necessari trattamenti, ciò deve essere indicato chiaramente sul referto colposcopico.

È necessario accertare se i trattamenti prescritti sono conformi al protocollo e se sono stati effettivamente praticati, nonché sollecitare le donne che non hanno effettuato i trattamenti indicati. L'individuazione di centri di riferimento rappresenta una garanzia sia per la qualità del trattamento stesso che per la possibilità di raccogliere i dati necessari.

### Dati necessari e problemi pratici

Sono necessari:

- La lista delle donne con indicazione alla terapia, suddivisa per terapia prescritta;
- L'accertamento di ciò che la donna ha effettivamente effettuato.

L'indicatore è in pratica misurabile solo se esistono centri di riferimento sia per la colposcopia sia per la terapia. È necessario che le colposcopie indichino chiaramente se e quale terapia è necessaria e ciò deve essere registrato. Devono inoltre essere registrati i dati essenziali relativi alla terapia effettuata (tipo, data). È

raccomandato che sia stabilito un flusso informativo "ad hoc" per lo scopo e che, nei centri di riferimento, la registrazione avvenga in modo sistematico al momento del trattamento stesso: rilevazioni "a posteriori" basate su cartelle cliniche o fonti create per scopi diversi sono spesso laboriose e imprecise.

In ogni caso è opportuno prendere contatto con le donne che non si sono presentate presso i centri di riferimento (o il medico curante), per accertare se hanno fatto trattamenti altrove. Contattare tali donne è comunque necessario al fine della "Garanzia di trattamento". In tale occasione possono essere richieste informazioni relative all'intervento, alla sede e alla diagnosi istologica del pezzo operatorio. Per tali informazioni è necessario riferirsi a documentazione sanitaria ottenuta da chi ha effettuato il trattamento oppure dalla donna stessa.

### Significato e rilevanza

La compliance al trattamento è una determinante fondamentale dell'efficacia di un programma di screening. Ovviamente la pura identificazione delle donne portatrici di lesioni preinvasive non è in grado di prevenire l'insorgenza di tumori invasivi, se le stesse non vengono trattate.

### Standard

Per la compliance al trattamento può essere ipotizzato uno standard di riferimento almeno del 90%.

## 9. PROPORZIONE DI DONNE CON CITOLOGIA NEGATIVA PER SILA SEI MESI DAL TRATTAMENTO

### Definizione

*Numeratore* le donne che hanno avuto un trattamento nel periodo in studio e che hanno un test citologico negativo per SIL a distanza di sei mesi dal trattamento stesso.

L'indicatore è basato sulla pratica consueta di effettuare un controllo citologico a sei mesi dal trattamento.

*Denominatore* il totale delle donne trattate nel periodo in studio; corrisponde al numeratore della compliance al trattamento. Il termine di tale periodo deve ovviamente essere di almeno sei mesi dal momento della rilevazione.

Ovviamente non vanno incluse né al numeratore né al denominatore le donne per le quali l'accertamento citologico a sei mesi non è stato effettuato.

Una larga parte dei programmi di screening italiani indica il trattamento solo per donne con lesioni di alto grado istologicamente provate. Nel caso vengano trattate lesioni di grado inferiore l'indicatore dovrà essere calcolato per ogni tipo di diagnosi istologica (considerare la più grave).

Nel caso (raro ma in aumento) di trattamento con ansa, in assenza di diagnosi istologica su biopsia superficiale, considerare la diagnosi istologica effettuata sul pezzo asportato.

#### *Dati necessari e problemi pratici*

Tutti i dati relativi agli esami di follow-up devono essere registrati dal centro di screening ed essere resi accessibili al responsabile del servizio, che potrà effettuare un controllo di qualità della terapia.

Il calcolo dell'indicatore per le donne trattate fuori dai centri di riferimento (o in assenza degli stessi) presuppone l'ottenimento dei record clinici da chi ha eseguito il trattamento.

#### *Significato e rilevanza*

La percentuale di citologie negative dopo trattamento rappresenta un controllo di qualità della terapia utile a fornire informazioni

- a) sull'adeguatezza dei protocolli terapeutici
- b) sulle capacità tecniche degli operatori.

Il riscontro di un alto tasso di citologie positive deve portare ad un'analisi delle cause. A tal fine può essere utile effettuare questa valutazione per tipo di terapia, tipo di lesione, classe d'età della donna e per operatore.

#### *Standard*

Può essere utilizzato come standard di riferimento quello di almeno il 90% proposto dal NHSCSP [2].

## 10. PERCENTUALE DI ISTERECTOMIE SULLE LESIONI INDIVIDUATE ALLO SCREENING

#### *Definizione*

*Numeratore:* donne che hanno avuto un'isterectomia tra quelle positive al test di screening (lesione preinvasiva o invasiva) e per le quali si

ha una conferma istologica.

Calcolare proporzioni separate per :

- CIN I
- CIN II-III
- Ca invasivi

Considerare anche trattamenti successivi al primo e mantenere almeno un anno di latenza dalla data dell'indicazione terapeutica, in quanto in alcuni casi l'isterectomia viene effettuata dopo un trattamento conservativo.

*Denominatore:* casi con lesione preinvasiva o invasiva, confermati istologicamente, che sono stati identificati nello screening; corrisponde al numeratore del Detection Rate.

#### *Dati necessari e problemi pratici*

Vedi "Detection Rate" e "Compliance al trattamento". È particolarmente importante considerare anche i trattamenti eseguiti fuori dei centri di riferimento.

Se viene effettuata un'isterectomia è altissima la probabilità che venga effettuato un esame istologico, che può essere identificato presso i servizi di Anatomia Patologica.

#### *Significato e rilevanza problemi interpretativi*

È unanimemente riconosciuto che l'isterectomia deve essere riservata ai casi di tumore invasivo. Per tutti i casi di isterectomia eseguiti in donne con lesione intraepiteliale dovrebbe essere valutata l'adeguatezza della scelta, tenendo anche conto di fattori concomitanti (es. sanguinamenti di origine endometriale).

La misura viene proposta come indicatore di sovra-trattamento. Evitare sovra-trattamenti è essenziale per garantire un rapporto costo-benefici accettabile e doveroso per ogni programma. L'indicatore considera solo un aspetto del problema, ma si ritiene che esso sia cruciale e che indicatori più fini siano difficilmente proponibili, almeno in questo momento.

Se una parte considerevole di isterectomie è eseguita come reintervento essa può indicare una scarsa qualità della terapia.

#### *Standard*

Si ritiene che non dovrebbero essere effettuate isterectomie in più del 2% dei casi con istologia CIN II-III individuati dallo screening e in praticamente nessun caso con istologia CIN I.

## 11. CANCRI INVASIVI IN DONNE CHE HANNO AVUTO UN'INDICAZIONE ALLACOLPOSCOPIA

### *Definizione*

Sono da considerare tutti i casi di tumore invasivo che si verificano in donne che hanno avuto un'indicazione ad eseguire una colposcopia fino al momento in cui alla donna stessa viene indicato di ritornare al normale regime di screening (citologia ogni tre anni).

In pratica considerare quelli in cui l'ultimo test di screening era una colposcopia oppure una citologia con indicazione alla colposcopia.

Includono quindi casi in: donne con indicazione alla colposcopia che non l'hanno effettuata, donne in follow-up diagnostico, donne che dovevano essere trattate ma non l'hanno fatto, donne in follow-up dopo terapia.

Ogni caso dovrebbe essere considerato come evento-sentinella e dovrebbe essere studiata la storia di screening, classificandola all'interno di queste categorie.

### *Dati necessari e problemi pratici*

Le procedure di individuazione dei casi invasivi sono le stesse suggerite per i casi-intervallo. Anche in questo caso si tratta di ricostruire la storia di screening dei casi per classificarli in modo adeguato. Di fatto, quindi, la costruzione dei due indicatori è strettamente connessa. Per la ricostruzione della storia di screening è necessaria una buona registrazione di tutti gli eventi che la compongono (citologie, colposcopie, trattamenti) e delle indicazioni che ne derivano.

### *Significato e rilevanza*

I casi di tumore invasivo che si verificano in donne con citologia atipica corrispondono a un fallimento del programma di screening per ciò che riguarda la fase diagnostico-terapeutica.

Tali casi possono verificarsi in donne che avrebbero dovuto essere sottoposte ad approfondimento diagnostico e terapia ma non l'hanno fatto. In tale caso ciò che non ha funzionato è il sistema di garanzia di accertamento descritto nei capitoli "Compliance alla colposcopia" e "Compliance al trattamento". Ancora recentemente nel Regno Unito circa il 10% dei tumori invasivi era attribuibile ad una carenza di follow-up [11]. Dati italiani, riguardanti attività

spontanea [9] indicavano che una quota rilevante di cancri invasivi non aveva avuto un approfondimento adeguato. Tale quota non era peraltro trascurabile, almeno in passato, neppure in programmi organizzati [10].

I casi insorti in donne trattate devono essere considerati come fallimenti del trattamento e del follow-up successivo.

### *Standard*

In programmi di screening organizzato entrambi gli eventi dovrebbero essere eccezionali e dovrebbero essere considerati come eventi sentinella. In prima approssimazione si può ritenere che non debbano verificarsi più di 3 casi ogni 100000 donne sottoposte a screening.

## 12. STRUMENTI DI LAVORO: ARCHIVI E DATI PER LA VALUTAZIONE DEI PROGRAMMI DI SCREENING DEL CERVICOCARCINOMA

### ORGANIZZAZIONE DEL FLUSSO INFORMATIVO

Per la costruzione degli indicatori e delle misure sopra descritte è necessario attivare un sistema di registrazione e raccolta dati.

Prima di descrivere come organizzare questi tipi di informazioni è bene sottolineare alcuni problemi generali.

a) Il problema *dell'universalità* della registrazione (completezza della rilevazione).

Ovverosia la necessità che la raccolta delle informazioni (almeno tendenzialmente) riguardi l'intera popolazione interessata.

L'importanza di ciò sta in due considerazioni: la prima concerne il fatto, largamente descritto nella letteratura epidemiologica, che i dati mancanti rappresentano in genere un sottogruppo selezionato dell'intera popolazione bersaglio. Questo fa sì che l'estrapolazione di risultati ottenuti sulla base di una raccolta parziale di informazioni all'intera popolazione bersaglio, possa essere seriamente distorta.

Il secondo problema deriva dal fatto che alcuni degli indicatori elencati si basano sulla comparsa di pochi eventi (ad esempio l'indicatore 10 - Ca invasivi in donne che hanno avuto un'indicazione alla colposcopia): la perdita di qualche caso può portare a una significativa sottostima del parametro.

Dunque va sottolineata l'importanza di fare ogni sforzo per raccogliere in modo universale tutte le informazioni richieste.

Il problema dell'"universalità" della rilevazione è legato a quello della disponibilità di dati relativi all'attività spontanea, che esiste in modo non trascurabile in tutta Italia. Come più volte rilevato in precedenza, esistono in Italia modelli diversi di integrazione. I due modelli estremi sono, da un lato programmi che invitano tutte le donne, indipendentemente dall'attività spontanea (modello 1), e dall'altro programmi che "sollecitano" solo le donne che non hanno eseguito test spontaneamente entro 3 anni (modello 2), ma esistono comunque varianti e soluzioni "intermedie". L'adozione del modello 2 richiede in generale la disponibilità di dati sull'attività spontanea, almeno per ciò che riguarda buona parte dell'attività citologica. Anche nel caso venga adottato il modello 1 esiste comunque un interesse a disporre di statistiche riguardanti tutta la popolazione-obiettivo. Tuttavia la difficoltà di costruzione di tali archivi può essere considerevole, soprattutto in aree dove esistono molti centri di attività (laboratori, colposcopie), dato che è necessario disporre di archivi computerizzati e di dati identificativi di buona qualità (vedi oltre, punto c). Un'alternativa praticabile può consistere nel raccogliere gli indicatori solo per la popolazione sottoposta a screening all'interno del programma organizzato. Ciò comunque implica la registrazione di quanto avviene nel programma stesso. Inoltre è necessario svolgere approfondimenti per rilevare l'attività di secondo livello svolta all'esterno del programma organizzato, ma come conseguenza di test citologici eseguiti al suo interno. Questo approccio pare comunque praticabile, tenendo conto che il numero di donne coinvolte è limitato, e risulta essenziale per il calcolo corretto di molti indicatori. È inoltre necessario stimare la "copertura" in modo campionario (vedi capitolo su tale indicatore). Una trattazione dettagliata sui problemi di rilevazione dei dati necessari per la costruzione di ogni indicatore è presente nei capitoli specifici.

Va infine notato che la disponibilità di dati sul secondo livello diventa molto difficile se non esistono centri di riferimento per la colposcopia.

#### b) Problema dei tempi di valutazione - Analisi per Coorte.

In genere la valutazione del programma viene proposta su base annuale: cioè si considerano tutte le attività svolte all'interno di un anno solare. Nei programmi di screening cervicale si determina che una parte degli eventi di interesse (ad esempio il trattamento chirurgico) possono accadere alcuni mesi dopo il Pap-test di screening (spesso nell'anno successivo). Questo determina alcuni problemi nella valutazione.

Quello che proponiamo è di adottare un approccio tipo coorte. Si tratta cioè di definire la popolazione (coorte) sulla base dell'aver effettuato un Pap-test di screening (la definizione di cosa sia un Pap-test di screening consegue al tipo di organizzazione del programma) in un determinato anno. Questa popolazione va seguita nel tempo (e a questo punto indipendentemente dall'anno solare) fino alla raccolta completa di tutti le informazioni di interesse (ad esempio, nel caso dei cancri d'intervallo questo tempo è di almeno 3 anni dopo il Pap-test negativo). La valutazione di un programma sarà fatta dunque di una serie successiva di coorti.

Questo tipo di valutazione può sembrare complicata, ma in realtà è quella più corretta.

L'ipotesi alternativa sarebbe quella di svolgere un'analisi trasversale, ovverossia considerare tutti gli eventi (Pap-test, colposcopie, ecc.) che vengono effettuate in un determinato anno. Se l'attività di un programma rimane costante nel tempo, l'errore può essere limitato. Il problema maggiore in questo tipo di approccio, nella pratica, è che si considerino archivi che hanno criteri di costruzione diversi (per fasce di età, per selezione dei pazienti, ecc.). Se ciò avvenisse l'errore potrebbe essere notevole.

#### c) Modalità di incrocio archivi diversi - codice individualizzato per ciascuna donna.

Nell'organizzare questa attività si renderà necessario incrociare in maniera automatizzata archivi diversi, per verificare che i dati relativi ad una stessa donna siano contenuti in archivi differenti (ad esempio, verificare se una donna positiva a un Pap-test abbia successivamente effettuato la colposcopia di approfondimento). La modalità migliore di incrocio è quella attraverso un codice individualizzato per ogni

donna. Questa modalità di incrocio è preferibile in quanto permette da un lato di minimizzare il numero di errori (l'incrocio fatto sul nome presenta in genere una discreta quantità di errori), dall'altro di rispettare maggiormente la privacy dei soggetti. Per fare questo sarà necessario identificare ogni donna che si sottopone al test con un codice personale (potrà essere il codice fiscale, il numero di tessera sanitaria, o un codice costruito ex-novo per il programma). Questo codice dovrà accompagnare la donna a ogni suo esame successivo.

È importante sottolineare come l'incrocio con alcuni archivi (in particolare con le schede di dimissione ospedaliera) possa essere fatto sulla base del codice fiscale. Vi sono programmi che 'ricostruiscono il codice fiscale partendo da Nome, Cognome, Data e luogo di Nascita. È importante dunque assicurare la correttezza di queste informazioni tramite incrocio con l'archivio anagrafico.

I problemi rimangono quando si tratterà di incrociare l'archivio dei Pap-test negativi con l'archivio dei casi di Ca invasivo, dato che questi non potranno avere un codice individualizzato. Sarà necessario, in quell'occasione, incrociare per nominativo.

#### CREAZIONE DEGLI ARCHIVI NECESSARI PER LA DEFINIZIONE DEGLI INDICATORI

Riportiamo nelle Tabelle V (a,b,c,d,e) le informazioni necessarie per la costruzione degli indicatori e gli archivi corrispondenti.

Abbiamo ipotizzato, da un punto di vista logico, non informatico, la costruzione di cinque archivi: archivio anagrafico, archivio dei Pap-test, archivio delle colposcopie, archivio dei trattamenti e archivio dei casi. Tali archivi sono connessi attraverso la variabile codice identificativo della donna e, come detto in precedenza, vanno interpretati prospetticamente.

Ovviamente potranno essere raccolte anche ulteriori informazioni (ad esempio su fattori di rischio della donna o su caratteristiche del medico di base, ecc.) non strettamente necessarie alla costruzione degli indicatori.

Mentre gli altri si riferiscono solo alle donne che hanno partecipato agli esami di screening, quello anagrafico e quello dei casi è auspicabile che contemplino tutta la popolazione nell'area oggetto del programma.

È auspicabile che i dati sui Pap-test, colposcopie e trattamenti includano sia quelli effettuati all'interno del programma organizzato che quelli spontanei. Ciò non è sempre possibile, in particolare per i Pap-test che sono molto numerosi. In quest'ultima evenienza si dovrebbe fare uno sforzo per rilevare almeno le colposcopie ed i trattamenti, anche esterni, che derivano da Pap-test fatti all'interno del programma organizzato (vedi sezione precedente).

#### PROBLEMI RELATIVI ALL'INDIVIDUAZIONE DEI CASI DI CANCRO INVASIVO

I primi quattro archivi ipotizzati precedentemente sono in qualche modo strettamente connessi a un'attività di screening organizzato e dunque non si dovrebbero avere grossi problemi nell'acquisizione di queste informazioni. I problemi maggiori sono probabilmente dovuti alla creazione dell'archivio dei Casi, dove la raccolta di informazioni non è una pura conseguenza dello svolgersi del processo di screening.

Il problema dell'universalità della raccolta, sopra accennato, si pone in particolare per la formazione dell'archivio dei Casi. In particolare la definizione dei cancri di intervallo (che probabilmente rappresenta l'indicatore più informativo) prevede la necessità di una raccolta al di fuori dei flussi propri di un programma di screening, dato che è necessario rintracciare lesioni che non sono state diagnosticate in seguito a esami di screening. È dunque necessario prevedere flussi diversi per il recupero delle informazioni. Cercheremo di seguito di elencare le possibili alternative pratiche.

Per misurare l'indicatore "cancro d'intervallo" è necessario avere un elenco sistematico di tutti i cancri della cervice uterina occorsi nell'area geografica.

Si possono dare due situazioni:

a) esistenza di un Registro Tumori;

b) non esistenza di un Registro Tumori.

a) Se esiste un Registro Tumori (RT) di popolazione il compito è facilitato in quanto il requisito dell'universalità è uno dei presupposti della costituzione del RT stesso.

In questo caso basterà farsi dare l'elenco dei

Tabella V/A. Archivio anagrafico

<i>VARIABILIDARACCOGLIERE</i>	<i>NOTE</i>
<i>Codice Identificativo personale della donna</i>	
Nome e Cognome,	
Data di nascita	
Luogo di Nascita	
Residenza	
Round dello screening	Necessario nei programmi che si organizzano su chiamata triennale Per una definizione di round si veda il capitolo "Tasso di identificazione".
Data di invito	Da ripetere per ogni round di screening
Eventuale data di invio del sollecito	Da ripetere per ogni round di screening
Invito inesitato	Da ripetere per ogni round di screening
Motivo del non invito	Da ripetere per ogni round di screening Per ogni donna eventualmente non invitata allo screening, pur facendo parte della popolazione bersaglio, dovrà essere archiviata la ragione del non invito
Data di uscita dalla popolazione-obiettivo	Le donne uscite dalla popolazione-obiettivo devono restare nell'archivio
Motivo uscita dalla popolazione-obiettivo (età, emigrazione, morte)	

Tabella V/B. Archivio dei pap-test

<i>VARIABILIDARACCOGLIERE</i>	<i>NOTE</i>
Tipo di presentazione	- In seguito ad invito (o sollecito) - Spontaneamente Nei test "in seguito ad invito" includere tutti quelli indicati, nell'ambito del programma, per approfondimento o follow-up derivanti da un primo test fatto in seguito ad invito
Round di screening	Per una definizione di round si veda il capitolo "Tasso di identificazione"
Ordine dell'esame entro round	
Codice identificativo personale della donna	
Codice identificativo del Pap-test	
Data del prelievo	
Codice del prelevatore	
Data della lettura	
Codice del lettore	
Codice del laboratorio	
Risultato citologico del Pap-test	Ogni programma deve adottare una classificazione standard, da rispettare rigorosamente, e la codifica relativa. Si raccomanda l'adozione della classificazione di Bethesda
Data invio risposta	
Indicazione per la paziente	Ripetizione a 3 anni, ripetizione Pap-test, invio a colposcopia

Tabella V/C. Archivio delle colposcopie

VARIABILI/RACCOLTIERE	NOTE
Motivo esame	- Approfondimento di Pap-test o follow-up diagnostico - Presentazione spontanea (l'esame non è preceduto da un Pap-test) - Follow-up dopo terapia
Round di screening	Per una definizione di round si veda il capitolo "Tasso di identificazione".
Ordine della colposcopia entro round	
Codice identificativo personale della donna	
Codice identificativo della colposcopia	
Struttura dove è stata effettuata la colposcopia	In particolare segnalare se la struttura fa parte del centro di riferimento o un altro centro
Data della colposcopia	
Codice del colposcopista	
Prelievo bioptico	Tipo e numero
Risultato prelievo bioptico	Ogni programma deve adottare una classificazione standard, da rispettare rigorosamente, e la relativa codifica. Si raccomanda l'adozione della classificazione OMS
Indicazione - Trattamento consigliato	Pap-test dopo 3 anni, ripetere Pap-test, ripetere colposcopia, indicazione intervento terapeutico ecc.

casi di carcinoma invasivo (ICD0 =180, ma forse è meglio farsi dare anche l'elenco dei casi a sede incerta ICDO=179) dal RT e incrociare i nominativi con il nome delle donne che risultano aver fatto un Pap-test negativo. In questo modo si otterranno i cancri d'intervallo a 1, 2, 3, ecc. anni dall'esame. Purtroppo per molti RT italiani (non tutti) i dati sono disponibili solamente alcuni anni dopo l'incidenza del caso (3-5 anni). Questo intervallo temporale rende scarsamente utilizzabile questa fonte dati per una revisione di qualità dell'intero programma di screening. Attualmente è in fase di progettazione in molti RT Italiani (in qualcuno è già una realtà) l'attivazione di registri di patologia all'interno dei Registri Tumori che siano in grado di fornire entro 1-2 anni dall'incidenza l'elenco dei casi di patologie oggetto di programmi di screening.

b) Se non esiste un RT nell'area oggetto del programma si pongono due alternative (integrabili fra loro):

- i) Servirsi di dati correnti;
  - ii) Creazione di un'archivio di patologia *ad hoc*.
- i) I dati correnti che possono dare un'adeguata copertura dei casi di Cervicocarcinoma incidenti in una certa area sono le schede di dimissioni Ospedaliere; queste sono disponibili in genere dopo sei mesi-un anno dalla data del ricovero. La disponibilità dei dati ricoveri ospedalieri è dell'Azienda Sanitaria Locale e delle aziende ospedaliere e questo rende la variabilità sull'utilizzo, sulla tempestività e l'interpretazione di questi dati assai alta. Dunque è necessario verificare localmente il possibile utilizzo e la qualità del dato. A tutt'oggi sono carenti studi di valutazione della validità epidemiologica di questi archivi. In ogni modo si sta registrando un miglioramento continuo della qualità della registrazione per cui è immaginabile che nel giro di poco tempo questo diventi lo strumento principale per l'individuazione dei casi di una determinata patologia. Anche in caso di aree dove esista una forte migrazione sanitaria questo stru-

Tabella V/D. Archivio dei trattamenti

<i>VARIABILI</i> RACCOLGIERE	<i>NOTE</i>
Round di screening	Per una definizione di round si veda il capitolo "Tasso di identificazione".
<i>Codice identificativo personale della donna</i>	
Risultato Istologico del Pezzo Chirurgico (se esistente)	Da definire tipo di classificazione - vedi archivio colposcopie
Stadiazione	Da riempire nel caso di lesione invasiva - da stabilire tipo di stadiazione da adottare
Tipo trattamento	Da definire tipo di classificazione; si suggeriscono le seguenti categorie, da scegliere in modo gerarchico e mutuamente esclusivo: Isterectomia radicale Isterectomia totale Amputazione della cervice Conizzazione (da specificare ulteriormente) Trattamento locale distruttivo (laser, crioterapia ecc.) Asportazione con ansa a radiofrequenze Altre procedure
Struttura che ha operato il trattamento	
Tipo di altro trattamento	Radioterapia, chemioterapia ecc., da stabilire codifiche

mento di rilevazione dovrebbe essere in grado (per il meccanismo delle compensazioni economiche) di registrare i casi curati in strutture extra aziendali a condizione che la donna non sia ricoverata in strutture completamente private.

In pratica si propone di:

a) incrociare (attraverso adeguata chiave di linkage: nel caso che il nome fosse in chiaro incrociare separatamente per cognome e data di nascita e per cognome e nome verificando poi manualmente i falsi accoppiamenti) l'elenco delle donne sottoposte a screening con l'archivio delle schede di dimissioni ospedaliere dell'azienda territoriale.  
b) Selezionare solo gli accoppiamenti dove risulti:

o come codice di sede:

180.0 - 180.9 (tumori della cervice uterina)

179.0 - 179.9 (tumori dell'utero non altrimenti specificati)

182.0 - 182.9 (tumori dell'endometrio, da considerarsi perché spesso vi possono essere delle misclassificazioni)

oppure

come codice di procedure diagnostico terapeutiche (ICD IX - CM) quelle relative a interventi sugli organi genitali femminili che vanno da 67.0 a 69.9 (volendo si potrebbe valutare anche i codici di radioterapia e chemioterapia).

c) Recuperare le cartelle cliniche delle donne che hanno uno dei codici sopra descritti e documentare e definire i casi.

Bisogna considerare le possibili difficoltà connesse con la gestione informatica di questo tipo di dati. Se tutte le difficoltà sopra elencate vengono superate questa fonte permette di conoscere oltre ai casi di tumore invasivo anche il relativo trattamento chirurgico (attraverso i codici ICD 9 CM) per l'indicatore 8.

I registri di mortalità non sono utilizzabili per le finalità sopra indicate in quanto (oltre al fatto che ovviamente raccolgono solo i casi deceduti) non viene in genere specificata la sede specifica. La maggior parte delle schede riporta la classificazione ICD9 "179", cioè "utero non altrimenti specificato".

*Screening del cancro del collo dell'utero*

*Supplemento a Epid Prev 1999; 23 (80)*

Tabella V/E. Archivio dei casi di Ca invasivo della cervice uterina

VARIABILIDARACCOGLIERE	NOTE
Nome e Cognome	
Data di nascita	
Luogo di Nascita	
Residenza	
Data Incidenza	Ripotare la data conosciuta dell'esame diagnostico positivo che ha dato luogo al successivo processo diagnostico: nel caso dei casi screen detected la data va riferita al primo Pap-test positivo. Se non sono conosciute queste date va riportata la data dell'intervento chirurgico
Diagnosi Definitiva	Classificare come Cancro invasivo se esiste almeno una diagnosi istologica di tale tipo. Per i tumori invasivi usare la classificazione morfologica ICD-O, seconda edizione. Comunque distinguere i tumori squamosi dai non squamosi. Non considerare i tumori dell'endometrio anche se trovati come effetto dello screening.
Stadiazione	Da riempire nel caso di lesione invasiva - da stabilire tipo di stadiazione da adottare È rilevante soprattutto distinguere i casi microinvasivi da quelli pienamente invasivi.

ii) La creazione di un archivio di patologia consiste nella raccolta dei referti istologici mediante gli istituti di Anatomia Patologica referenti per l'area. La qualità dei referti patologici è assai variabile e, purtroppo, in alcuni casi è difficile poter individuare con esattezza il nominativo a cui si riferiscono (ad esempio mancanza della data di nascita).

Il carico di lavoro, una volta creati i giusti rapporti, è relativo in quanto i casi attesi ogni anno sono relativamente pochi (circa 10 ogni 100000 donne residenti).

La creazione di questo archivio permetterà anche di poter rispondere al punto 9 (cioè % di isterectomie sui trattamenti di screening).

### 13. BIBLIOGRAFIA

1. COLEMAN C, DAY N, DOUGLAS D, *et al.* European Guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. *Europ J Cancer* 1993; 29a (suppl 4): S1-S38.
2. Quality Assurance Guidelines for the Cervical Screening Programme. Report of a Working Party convened by the NHS Cervical Screening Programme. NHSCSP Publication No 3, January 1996.
3. Ministero della Sanità. Linee guida elaborate dalla Commissione Oncologica Nazionale in applicazione di quanto previsto dal Piano sanitario nazionale per il triennio 1994-1996, relativo all'azione programmata "Prevenzione e Cura delle malattie oncologiche", concernenti l'organizzazione della prevenzione e dell'assistenza in oncologia. *Gazzetta Ufficiale* No 127 del 1/6/1996.
4. CNR-AIRC Consenso sugli screening in oncologia: Indirizzo per la ricerca e raccomandazioni per il Servizio Sanitario Nazionale. Roma, Giugno 1996.
5. RONCO G, SEGNAN N, GIORDANO L, *et al.* Interaction of spontaneous and organised screening for cervical cancer in Turin, Italy. *Europ J Cancer* 1997; 33: 1262-1267.
6. IARC Working Group on Evaluation of Cervical Screening Programmes. Screening for squamous cervical cancer: duration of low risk after negative results of cervical cytology and its implications for screening policies. *Brit Med J* 1986; 293: 659-664.

*Supplemento a Epid Prev 1999; 23 (80)*

*GISCI*

7. MORRISON AS. Screening in chronic disease. New York, Oxford University Press, 1985.
8. LYNGE E, ARFFMANN E, POLL P & ANDERSEN PK. Smear misclassification in a cervical cancer screening programme. *Br.J.Cancer*1993; 68: 368-373.
9. BUCCHI L, SERAFINI M. Spontaneous screening for cervical cancer and diagnostic histories of incident cases. *Tumori*1992; 78: 239-243.
10. CIATTO S, GRAZZINI G, CECCHINI S, IOSSA A. Screening histories of incident cases of cervical carcinoma of the cervix. Florence district 1988-89. *Tumori*1993; 79: 311-313.
11. SASIENI PD, CUZICK J, LYNCH-FARMERY E and the National Co-ordinating Network for Cervical Screening Working Group. Estimating the efficacy of screening by auditing smear histories of women with and without cervical cancer. *Br.J.Cancer*1996; 73: 1001-1005.

bianca



EPIDEMIOLOGIA  
& PREVENZIONE

*GISCI*

*Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma*

PROCESS INDICATORS  
AND STANDARDS FOR THE  
EVALUATION OF  
CERVICAL CANCER  
SCREENING PROGRAMMES

THE MANUAL

Guglielmo Ronco, Marco Zappa, Carlo Naldoni,  
Anna Iossa, Franco Berrino, Emanuela Anghinoni,  
Paolo Dalla Palma, Tiziano Maggino,  
Marcello Vettorazzi, Nereo Segnan

*Supplement to n. 4/1999*