

**SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA**

I programmi di screening oncologici

Emilia-Romagna

Report al 2006

contributi

53



Regione Emilia-Romagna

Redazione e impaginazione a cura di:

Rossana Mignani - Direzione Generale Sanità e politiche sociali, Regione Emilia-Romagna

Stampa Premiato Stabilimento Tipografico dei Comuni Scarl, Santa Sofia, maggio 2008

Copia del volume può essere richiesta a:

Rossana Mignani - Regione Emilia-Romagna
Viale Aldo Moro, 21 – 40127 Bologna
e-mail: rmignani@regione.emilia-romagna.it

oppure può essere scaricata dal sito internet

http://www.saluter.it/wcm/saluter/pubblicazioni/tutte_le_pubblicazioni/contributi/contributi.htm



A cura di: Priscilla Sassoli de' Bianchi, Alba Carola Finarelli, Carlo Naldoni, Patrizia Landi
Servizio Sanità Pubblica della Direzione Sanità e Politiche Sociali

Fabio Falcini, Lauro Bucchi, Alessandra Ravaioli, Americo Colamartini, Flavia Foca, Rosa Vattiato, Orietta Giuliani
Istituto Oncologico Romagnolo e Istituto scientifica romagnolo per lo studio e la cura dei tumori – Meldola (FC)

Il seguente rapporto è stato realizzato con l'attiva collaborazione dei Responsabili dello screening e della sorveglianza epidemiologica delle Aziende USL e Aziende Ospedaliere.

Programma di screening mammografico:

R. Silva, G. Gatti - Piacenza; G. M. Conti, M. Zatelli – Parma; C. A. Mori, A. Cattani – Reggio Emilia; E. Gallo, R. Negri – Modena; M. Manfredi, G. Saguatti, N. Collina, P. Baldazzi – Bologna; R. Nannini, L. Caprara – Imola; O. Buriani, G. P. Baraldi, M.C. Carpanelli; - Ferrara; P. Bravetti, M. Serafini, B. Vitali – Ravenna; F. Falcini – Forlì; M. Palazzi, C. Imolesi – Cesena; F. Desiderio, D. Canuti – Rimini.

Programma di screening per i tumori del collo dell'utero:

P. G. Dataro, G. Gatti – Piacenza; L. Lombardozzi, M. Zatelli – Parma; S. Prandi, L. Paterlini – Reggio Emilia; M. Turci, C. Goldoni, A. Venturelli - Modena; P. Cristiani, M. Manfredi, N. Collina, P. Biavati – Bologna; R. Nannini, L. Caprara – Imola; O. Buriani, D. Beccati, M.C. Carpanelli – Ferrara; P. Schincaglia, M. Serafini, B. Vitali – Ravenna; F. Falcini – Forlì; M. Palazzi, M. Farneti, M. Severi – Cesena; F. Desiderio, D. Canuti – Rimini.

Programma di screening per i tumori del colon-retto:

F. Fornari, E. Borciani, G. Gatti – Piacenza; C. Zurlini, A. Franzè, M. Zatelli, F. Maradini – Parma; L. Paterlini, R. Sassatelli, C. Campari – Reggio Emilia; R. Corradini, C. Goldoni – Modena; N. Collina, M. Manfredi, N. D'Imperio, V. Eusebi, F. Bazzoli – Bologna; R. Nannini, L. Caprara - Imola; O. Buriani, M. Mattei, M.C. Carpanelli, V. Matarrese – Ferrara; O. Triossi, M. Serafini, B. Vitali – Ravenna; E. Ricci, F. Falcini – Forlì; M. Palazzi, P. Pazzi, C. Imolesi – Cesena; M. Giovanardi, C. Casale – Rimini.

Un sentito ringraziamento va anche a tutti gli operatori impegnati nel programma e a quelli dei Registri Tumori.

Questo volume della collana “Contributi” illustra l’attività e i risultati dei tre programmi di screening di popolazione in atto nella Regione Emilia-Romagna (prevenzione e diagnosi precoce dei tumori del collo dell’utero, della mammella, del colon-retto) mettendoli a confronto con i dati raccolti a livello nazionale e analizzando gli studi di impatto sulla salute della popolazione generale. L’obiettivo è di documentare e portare a conoscenza di interlocutori locali, regionali e nazionali il lavoro svolto in 10 anni di attività.

In particolare, il volume contiene dati di attività e di verifica della qualità dei programmi di screening dei tumori del collo dell’utero, della mammella e dei tumori del colon-retto al 31/12/2006 e i dati di avanzamento dei programmi al 31/12/2007.

Gli indicatori di qualità che derivano dall’analisi dei dati dell’ultimo anno, insieme alla valutazione degli anni precedenti, testimoniano i buoni risultati ottenuti, confermati anche dal confronto con gli standard nazionali dell’Osservatorio Nazionale Screening e dell’Unione europea.

Gli studi di impatto in atto sulla popolazione generale, intrapresi a seguito dell’avvio e dello sviluppo dei programmi di screening sul piano nazionale, a cui i nostri programmi e la rete regionale dei Registri tumori di popolazione e di patologia collaborano attivamente, indicano come la complessa organizzazione attivata a livello nazionale e regionale per il monitoraggio ed il miglioramento continuo degli interventi stia stimolando e producendo evidenti modifiche positive del lavoro: i riflessi sono evidenti sulle metodologie di intervento clinico, sulle procedure, sui percorsi utilizzati negli interventi specialistici, sia diagnostici che terapeutici, effettuati all’interno ma anche al di fuori dei programmi di screening.

In Emilia-Romagna il costante impegno, a livello regionale e delle Aziende sanitarie, degli operatori coinvolti, ha permesso di costruire ed adottare modalità innovative di intervento come la predisposizione e la gestione di percorsi diagnostico-terapeutici unitari e integrati per assicurare maggiore appropriatezza degli interventi di diagnosi e di cura. Ad esempio, si evitano liste di attesa non solo per i test di screening (che sono a invito) ma anche per gli eventuali percorsi di approfondimento diagnostico o di cura. Il miglioramento continuo della qualità del lavoro è sostenuto da specifici percorsi formativi, dall’attenzione ai progressi tecnologici, dal confronto con altre esperienze a livello nazionale e internazionale, dai continui controlli di qualità.

Questo report vuole rappresentare un utile strumento di lavoro per tutti gli operatori dei programmi di screening e per chiunque voglia approfondire il tema della prevenzione e della diagnosi precoce in campo oncologico nell’ambito dei programmi di sanità pubblica.

Agli autori e a tutti gli operatori delle Aziende sanitarie, degli Enti locali, del volontariato che ogni giorno, con il loro lavoro, contribuiscono al buon funzionamento dei programmi rivolgo un sentito ringraziamento certo che continueremo tutti, ognuno per il proprio ruolo, ad operare per migliorare ancora i risultati raggiunti.

*Giovanni Bissoni
(Assessore alle politiche per la salute)*

INDICE

Sommario	9
Premessa epidemiologica	11
Caratteristiche e obiettivi dei programmi di screening della Regione Emilia-Romagna	13
I risultati dei programmi di screening	23
Il programma di screening mammografico	25
Il programma di screening dei tumori del collo dell'utero	39
Il programma di screening dei tumori del colon-retto	53
Obiettivi e azioni da realizzare	60
Progetti e attività svolti dai gruppi di lavoro per il controllo di qualità.....	61
Andamento della mortalità per tumore della mammella in Emilia-Romagna in riferimento all'attivazione del programma di screening mammografico: analisi Età-Periodo-Coorte	62
Incidenza proporzionale dei cancro d'intervallo per la stima della sensibilità nel programma di screening mammografico	69
Revisione mammografica dei carcinomi di intervallo nell'ambito del programma di screening mammografico.....	75
Le site visit nel programma di screening mammografico per la formazione continua dei Tecnici Sanitari di Radiologia Medica	81
Valutazione e controllo della qualità tecnica dei servizi mammografici nei programmi di Screening.....	91
Verifica della qualità nel trattamento chirurgico dei tumori mammari	94
Audit della diagnostica citologica pre-operatoria nel Programma di screening del carcinoma mammario	100
Controllo di qualità in patologia mammaria: iniziative della Regione Emilia-Romagna.....	103
Valutazione e controllo della qualità cito-istologica nello screening dei tumori del collo dell'utero	107

Valutazione, controllo di qualità e formazione nel percorso diagnostico-terapeutico dello screening dei tumori del collo dell'utero	111
Studio NTCC: Trial italiano per le nuove tecnologie nello screening cervicale.....	119
La valutazione dello screening mammografico: lo studio IMPATTO	125

SOMMARIO

Sulla base delle indicazioni dell'Unione Europea, del Ministero della Salute, delle Società scientifiche più accreditate e delle linee guida conseguenti, la Regione Emilia-Romagna ha attivato su tutto il suo territorio i seguenti tre programmi di screening di popolazione in oncologia:

- screening per la diagnosi precoce dei tumori della mammella nelle donne fra i 50 ed i 69 anni mediante mammografia biennale (fra il 1996 ed il 1998)
- screening per la diagnosi precoce dei tumori del collo dell'utero nelle donne fra i 25 ed i 64 anni mediante pap-test triennale (fra il 1996 ed il 1998)
- screening per la diagnosi precoce dei tumori del colon-retto nelle persone (donne e uomini) fra i 50 ed i 69 anni mediante test per la ricerca del sangue occulto nelle feci (FOBT) biennale

Lo stato di avanzamento e i risultati dei programmi possono così essere riassunti:

1) Programma di screening mammografico

Nel 2007 era in corso il V round di chiamata e nel 2008 molte realtà hanno iniziato a invitare la popolazione per la sesta volta.

Al 31/12/2007 l'allineamento del programma è del 90,9% e il 63,9% delle residenti in fascia di età risulta aver eseguito la mammografia di screening negli ultimi due anni. L'effettiva copertura, che comprende anche le donne di 50-69 anni che hanno eseguito una mammografia al di fuori del programma di screening risulta del 79,1%, come rileva lo studio PASSI sulla base di un campione di donne intervistate nel 2006.

L'adesione all'invito corretta è del 70,7% , tra le più alte dei programmi organizzati attivi in Italia.

Il tasso di richiamo per approfondimenti diagnostici è stato nel 2006 l'8,7% ai primi esami e 3,5% ai successivi.

Nel 2006 sono stati diagnosticati 178 carcinomi in situ e 745 carcinomi invasivi. Il tasso diagnostico (Detection Rate = DR) ogni mille aderenti si mantiene sostanzialmente costante da molti anni e nel 2006 è del 6,6‰ per le donne ai primi esami e 5,3‰ per quelle ad esami successivi. I tumori invasivi ≤ 1 cm di diametro hanno un DR che è circa 1,8‰ ai primi esami e 2,0‰ ai successivi.

Dei 745 tumori invasivi identificati nel 2006, 493 erano in stadio I , 222 in stadio II o più e 30 erano con stadio sconosciuto. Il DR dei tumori avanzati è circa 2‰ ai primi esami e 1,5‰ ai successivi.

I trattamenti conservativi sono andati aumentando, attestandosi all'attuale 88,4% sul totale degli interventi eseguiti, con un rapporto lesioni benigne/lesioni maligne che, nel corso degli anni, è passato da 0,6 a 0,16 ai primi esami e da 0,27 a 0,10 ai successivi.

I linfonodi risultati negativi all'intervento sono attualmente il 73 e 76% (primi esami e successivi) con uno standard consigliato rispettivamente di ≥ 70 e ≥ 75 .

2) Programma per la diagnosi precoce dei tumori del collo dell'utero

Nel 2007 era in corso il IV round e nel 2008 qualche realtà ha iniziato a invitare per la quinta volta la popolazione.

Al 31/12/2007 l'allineamento del programma è del 93,8% e il 54,9% delle residenti in fascia di età risulta aver eseguito il pap-test di screening negli ultimi tre anni. Dallo studio PASSI condotto nel 2006 emerge che 81,6% delle donne in fascia di età di screening dichiara di aver eseguito un pap-

test da meno di tre anni.

L'adesione all'invito corretta è del 58,8%, tra le più alte dei programmi organizzati attivi in Italia. Il tasso di richiamo per approfondimento diagnostico nel 2006 è del 2,9% e il tasso di lesioni CIN2 o più identificate ogni mille screenate è 6,2 ai primi esami e 2,9 ai successivi per un totale di 3,8‰. Nel corso del 2006 sono state diagnosticate 1.186 lesioni CIN1, 795 lesioni CIN 2 e 3, 7 adenocarcinomi in situ e 8 infiltranti, 21 carcinomi squamosi invasivi di cui il 50% microinvasivi. Il trattamento eseguito è stato conservativo in oltre il 96% delle persone trattate; in particolare la proporzione di isterectomie totali per lesioni della cervice CIN2/3 è 1,8% e 0 per lesioni CIN1.

3) Programma di screening per la diagnosi precoce dei tumori del colon-retto

Al termine del 2006 sono state invitate dall'attivazione del programma 844.952 persone pari al 98% della popolazione bersaglio di periodo, con un progressivo incremento degli inviti/persona nel corso dell'ultimo anno; l'adesione complessiva all'invito è del 47,8%.

La percentuale di positività al test è di 5,9% (7,3% per gli uomini e 4,7% per le donne) con naturale incremento per classe di età (dal 4,2% della classe 50-54 anni al 7,5% della classe 65-69 anni) .

Le persone positive al test in cui sono state riscontrate lesioni di interesse oncologico sono state 6.333 con polipi (adenomi) ad alto rischio e 1.365 con carcinoma invasivo (849 uomini e 516 donne), con un tasso del 16‰ per adenomi avanzati e 3,5‰ per adenocarcinomi. Il rispettivo valore predittivo positivo del test FOBT alla colonscopia risulta 34,5% e 7,4% per i carcinomi. In oltre la metà dei casi stadiati il tumore è risultato in stadio precoce (Dukes A), rimane però da definire lo stadio per il 17% dei casi.

PREMESSA EPIDEMIOLOGICA

Il tumore della mammella

In Italia, e così in Emilia-Romagna, i tumori della mammella rappresentano la neoplasia più frequente nel sesso femminile. Nel periodo 1998-2002, all'interno dell'area coperta dai Registri Tumori italiani (Pool AIRT – Associazione Italiana Registri Tumori), il tumore della mammella ha rappresentato il 24,9% di tutti i tumori diagnosticati tra le donne. Anche in termini di mortalità è risultata la prima fra le cause tumorali con il 17,1% del totale dei decessi neoplastici. In Italia, il rischio di avere una diagnosi di tale patologia nel corso della vita (0-74 anni) è di 90,2‰ (1 caso ogni 11 donne), mentre il rischio di morire per tumore della mammella è di 19,8‰ (1 decesso ogni 50)¹. In Emilia-Romagna i rischi cumulativi per l'incidenza e la mortalità sono 98,8‰ e 19,8‰.

Il tasso standardizzato di incidenza stimato dell'Emilia-Romagna per l'anno 2002 è di 127,4 per 100.000 abitanti (pop. europea), in Italia l'incidenza annua standardizzata per il periodo 1998-2002 è di poco inferiore (114,4 per 100.000). Per quanto riguarda la mortalità il tasso standardizzato (pop. europea) per l'Emilia-Romagna ammonta a 26,0 (per 100.000 abitanti), mentre a livello nazionale si osserva, per l'anno 2002, un tasso pari a 24,8 per 100.000 abitanti.

Gli ultimi dati inerenti alla sopravvivenza relativa mostrano che in Emilia-Romagna l'87,1% delle donne con tumore della mammella sono vive dopo 5 anni. Questo risultato è tra i migliori a livello italiano ed europeo.

Il tumore del collo dell'utero

Nel periodo 1998-2002, di tutti i tumori diagnosticati tra le donne nell'area del pool AIRT, il tumore della cervice uterina ha rappresentato l'1,6%, mentre in termini di mortalità ha costituito lo 0,6% di tutti i decessi neoplastici. In Italia, il rischio di avere una diagnosi di tumore della cervice uterina nel corso della vita (0-74 anni) è di 6,2‰ (1 caso ogni 163 donne), mentre il rischio di morire per tale neoplasia è 0,8‰. Gli analoghi rischi in Emilia-Romagna sono 6,6‰ e 0,4‰ rispettivamente per l'incidenza e la mortalità.

Il tasso standardizzato di incidenza stimato dell'Emilia-Romagna per l'anno 2002 è di 8,4 per 100.000 abitanti (pop. europea); in Italia per il periodo 1998-2002 si osserva un'incidenza standardizzata annua pari a 7,8 (per 100.000). Analizzando la mortalità, è opportuno precisare che sono stati considerati tutti i tumori dell'utero, ovvero corpo e collo, perchè la loro separazione nelle schede di morte è molto aleatoria e pertanto poco attendibile; in particolare, si registra un tasso standardizzato di mortalità (pop. europea) pari a 5,2 (per 100.000 abitanti) per l'Emilia-Romagna e 5,5 (per 100.000 abitanti) a livello nazionale per l'anno 2002⁴.

I dati sulla sopravvivenza indicano che in Emilia-Romagna 70 donne con tumore del collo dell'utero su 100 sono vive dopo cinque anni; l'analogo dato nazionale è di 64 donne.

I tumori del colon-retto

I tumori del colon-retto, nel periodo 1998-2002 sono risultati al 4° posto in termini di frequenza fra le neoplasie diagnosticate negli uomini (M) e al 3° posto nelle donne (F), rispettivamente l'11,3% e l'11,5%. Fra le cause di morte neoplastiche il colon-retto è stata la seconda in entrambi i sessi¹. Si osserva, comunque per tali neoplasie, un aumento della sopravvivenza relativa a cinque anni, che passa dal 53% in entrambi i sessi, per il periodo 1990-94, a 59% (M) e 61% (F) per il periodo 1995-

1999².

Colon

In Italia il rischio di avere una diagnosi di tumore del colon nel corso della vita (0-74 anni) è di 34,3‰ (1 caso ogni 29 uomini) e 22,2‰ (1 caso ogni 45 donne), mentre il rischio di morire è di 12,1‰ fra i maschi e 7,4‰ fra le femmine. In Emilia-Romagna, i rischi cumulativi per incidenza e mortalità sono 39,9‰ (M), 24,1‰ (F) e 13,5‰ (M), 7,8‰ (F).

Il tasso standardizzato di incidenza stimato dell'Emilia-Romagna per l'anno 2002 è di 50,1 nei maschi e 30,6 nelle femmine per 100.000 abitanti (pop. europea), mentre in Italia per il periodo 1998-2002 l'incidenza standardizzata annua è pari a 43,5 nei maschi e 28,8 nelle femmine (per 100.000). Per la mortalità il tasso standardizzato per l'Emilia-Romagna (pop. europea) ammonta a 20,2 per i maschi e 11,5 per le femmine (per 100.000 abitanti); l'analogo dato a livello nazionale è più basso in entrambi i sessi (17,7 nei maschi e 11,1 nelle femmine per 100.000 abitanti). La sopravvivenza per tale neoplasia in Emilia-Romagna nel periodo 1990-1994 è 54,7% (M) e 55,2% (F), mentre nel periodo 1995-1999 è 60,1% (M) e 61,7% (F)².

Retto

Per quanto riguarda il tumore del retto il rischio cumulativo di incidenza è di 17,2‰ (1 caso ogni 58 uomini) e 9,3‰ (1 caso ogni 108 donne), mentre il rischio di morire è di 5,3‰ fra i maschi e 2,7‰ fra le femmine. L'Emilia-Romagna registra i rischi cumulativi 16,8‰ (M), 10,4‰ (F) per l'incidenza e 4,1‰ (M), 2,3‰ per la mortalità.

Il tasso standardizzato di incidenza stimato dell'Emilia-Romagna per l'anno 2002 è di 20,3 nei maschi e 12,4 nelle femmine per 100.000 abitanti (pop. europea); in Italia per il periodo 1998-2002 l'incidenza standardizzata annua è 21,1 nei maschi e 11,8 nelle femmine. Per la mortalità, il tasso standardizzato per l'Emilia-Romagna (pop. europea) ammonta a 6,5 per i maschi e 3,7 per le femmine (per 100.000 abitanti); analogamente a livello nazionale si registrano tassi pari a 7,6 nei maschi e 4,0 nelle femmine (per 100.000 abitanti). Il dato di sopravvivenza per tale neoplasia in Emilia-Romagna nel periodo 1990-1994 è 49,6% (M) e 48,7% (F), mentre nel periodo 1995-1999 è 56% (M) e 59% (F).

CARATTERISTICHE E OBIETTIVI DEI PROGRAMMI DI SCREENING DELLA REGIONE EMILIA-ROMAGNA

I programmi di screening della Regione Emilia-Romagna per la diagnosi precoce dei tumori della mammella, del collo dell'utero e del colon-retto, sono programmi di popolazione organizzati e controllati, offerti attivamente alla popolazione bersaglio individuata, con l'obiettivo di identificare precocemente i tumori e le lesioni pre-cancerose, e intervenire con adeguati trattamenti, per ridurre la mortalità per tali neoplasie.

In Emilia-Romagna sono attivi fin dal 1996 i programmi di screening per la prevenzione e la diagnosi precoce dei tumori del collo dell'utero e dei tumori della mammella, rivolti rispettivamente alle donne dai 25 ai 64 anni (1.250.000 circa), invitate ogni tre anni (round) ad eseguire un pap-test e alle donne dai 50 ai 69 anni (530.000 circa), invitate ogni due anni ad eseguire una mammografia. Nel marzo 2005 è partito il terzo programma di screening finalizzato alla prevenzione e alla diagnosi precoce dei tumori del colon-retto: si rivolge a uomini e donne dai 50 ai 69 anni (oltre 1.000.000) che sono invitati ogni 2 anni ad eseguire un test per la ricerca del sangue occulto nelle feci.

Il programma per la prevenzione dei tumori del colon-retto, oltre allo screening vero e proprio, prevede un intervento specifico rivolto ai familiari di primo grado di persone a cui viene diagnosticato un tumore colo-rettale prima dei 70 anni, proponendo loro attivamente una colonscopia; inoltre, tale esame viene proposto anche dai medici di medicina generale alle persone di età compresa tra i 70 e i 74 anni che non abbiano eseguito un esame endoscopico negli ultimi dieci anni.

Nel caso in cui il test di screening evidenzia qualche sospetto, la persona è invitata ad eseguire tutti gli approfondimenti successivi necessari fino alla diagnosi definitiva e all'eventuale trattamento.

Tutti gli esami previsti dai programmi di screening in corso sono gratuiti.

Il modello organizzativo

Il modello organizzativo è basato su una rete integrata di servizi collocati all'interno di ciascuna Azienda Unità Sanitaria Locale, in stretta relazione con quelli dell'Azienda Ospedaliera di riferimento (in Emilia-Romagna attualmente ci sono 11 AUSL e 5 AO) e coordinata a livello regionale e dal coinvolgimento attivo e diretto nella gestione, valutazione e controllo di qualità dei programmi e degli interventi. Si tratta pertanto di un programma multicentrico.

Il coinvolgimento dei professionisti nella gestione e nel presidio dell'intero percorso diagnostico-terapeutico - affinché risulti integrato, unico e continuativo - e dei gruppi regionali di lavoro per la promozione e la verifica della qualità caratterizzano il modello come "partecipato".

L'organizzazione dell'intervento si basa su due livelli fondamentali: *regionale e aziendale*.

A **livello regionale** opera attraverso un **Centro di riferimento e coordinamento regionale** nell'ambito del Servizio di sanità pubblica dell'Assessorato alle politiche per la salute, con compiti di:

- indirizzo, predisposizione di linee guida e protocolli;
- indicazione degli obiettivi da raggiungere;
- predisposizione di campagne e materiale informativo e di iniziative comunicative;
- reportistica periodica sugli interventi regionali a vari livelli istituzionali, professionali e dei cittadini;
- identificazione di indicatori e standard di riferimento per la verifica di qualità e di impatto degli stessi, verifica e monitoraggio periodico;

- rilevazione degli eventi critici e sentinella, attivazione dei gruppi di lavoro per il miglioramento della qualità;
- supporto operativo e logistico alla gestione dei programmi.
- formazione ed aggiornamento degli operatori impegnati nei programmi
- interrelazione operativa integrata e collaborazione con l'Osservatorio Nazionale Screening (ONS) del CCM del Ministero della Salute

Il Centro di riferimento e coordinamento regionale, per gli aspetti di valutazione epidemiologico-scientifica, si avvale della struttura epidemiologica dell'Istituto Oncologico Romagnolo mediante convenzione ad hoc e fornisce periodicamente i risultati dei suoi programmi all'ONS.

E' inoltre presente il Gruppo regionale screening, composto dai responsabili regionali e locali, dai referenti epidemiologi, unitamente ai responsabili dei Registri tumori di popolazione e di patologia, nonché dai responsabili dei gruppi di lavoro per il controllo di qualità, per la formazione e per la comunicazione.

Al **livello aziendale** compete la gestione dell'intervento sul territorio, tramite la realizzazione del **Centro Screening**, che è il fulcro organizzativo dell'intero intervento, il call center di riferimento, ma anche l'organizzazione della rete integrata dei servizi, la gestione dei percorsi diagnostico-terapeutici, la raccolta ed elaborazione dei dati aziendali e la trasmissione degli stessi al Centro di riferimento e coordinamento regionale.

Là dove presenti (Parma, Reggio Emilia, Modena, Bologna, Ferrara), le Aziende Ospedaliere sono chiamate a partecipare attivamente all'intervento mettendo a disposizione i servizi necessari a completare il percorso diagnostico-terapeutico indicato per ogni tipo di intervento.

La Direzione dell'Azienda USL affida la gestione e la responsabilità dell'intervento ad un **Responsabile di programma e/o organizzativo**, secondo quanto previsto dai documenti di accreditamento, coadiuvato/i da un gruppo di lavoro formato dai professionisti di tutte le specialità coinvolte nel percorso diagnostico-terapeutico individuato.

Tabella. 1. I Responsabili dei Programmi

Centro di riferimento e coordinamento regionale: Servizio Sanità Pubblica - Regione Emilia-Romagna

Responsabili del Programma a livello regionale: Alba Carola Finarelli, Carlo Naldoni

Responsabili del Programma nelle Aziende sanitarie:

	Screening mammografico	Screening tumori collo dell'utero	Screening tumori del colon-retto
Piacenza	Renato Silva Elisabetta Borciani	Pier Giorgio Dataro Elisabetta Borciani	Fabio Fornari Elisabetta Borciani
Parma	Giovanni Maria Conti Marella Zatelli	Luigi Lombardozzi Marella Zatelli	Angelo Franzè Corrado Zurlini
Reggio-Emilia	Carlo Alberto Mori	Sonia Prandi	Luisa Paterlini Romano Sassatelli
Modena	Ennio Gallo	Marco Turci	Rossella Corradini
Bologna	Natalina Collina Gianni Saguatti Marilena Manfredi	Natalina Collina Paolo Cristiani Marilena Manfredi	Natalina Collina Patrizia Landi Marilena Manfredi Nicola D'Imperio Franco Bazzoli
Imola	Roberto Nannini	Roberto Nannini	Roberto Nannini
Ferrara	Giorgio Benea Orazio Buriani	Donatella Beccati Orazio Buriani	Maria Cristina Carpanelli Vincenzo Matarese Marzio Mattei Orazio Buriani
Ravenna	Patrizia Bravetti	Patrizia Schincaglia	Omero Triossi
Forlì	Fabio Falcini	Fabio Falcini	Fabio Falcini
Cesena	Marina Faedi Mauro Palazzi Antonella Bagni	Massimo Farneti Mauro Palazzi	Paolo Pazzi Mauro Palazzi
Rimini	Sandro Quaranta Debora Canuti	Franco Desiderio Debora Canuti	Mauro Giovanardi Debora Canuti

Attività di formazione, informazione, comunicazione, ricerca, promozione e monitoraggio della qualità

Fin dall'impostazione dei programmi di screening è stata programmata una intensa attività di supporto all'intera gestione dei percorsi di screening, coordinata a livello regionale, comprendente: programmi di formazione e aggiornamento, la costituzione di specifici gruppi di lavoro, un sistema per il monitoraggio dei risultati e della qualità raggiunti, la definizione e la promozione di programmi di ricerca.

I programmi di formazione

La formazione nell'ambito dei programmi di screening regionali ha avuto tre fasi di sviluppo:

1. una prima fase durante la programmazione e l'avvio degli interventi stessi nella quale sono stati fatti prevalentemente corsi di base tesi alla sensibilizzazione e formazione degli operatori sulle caratteristiche e obiettivi dei programmi di screening;
2. una seconda fase, ancora in corso, tesa all'aggiornamento continuo degli operatori mediante corsi avanzati o iniziative altamente qualificate e specialistiche;
3. una terza fase dedicata alla formazione ad hoc su temi specifici o su eventi critici o sentinella rilevati dai sistemi di monitoraggio, che vede il coinvolgimento dei gruppi di lavoro per il controllo di qualità cui viene demandata anche l'organizzazione e gestione delle iniziative formative.

Sulla base dei bisogni rilevati annualmente e delle proposte che pervengono dai coordinatori dei gruppi di lavoro, viene stilata una lista di interventi formativi da programmare per l'anno successivo, prevedendo anche il supporto economico mediante l'assegnazione di fondi specifici. Ciò rende possibile la definizione di corsi e di iniziative itineranti che fino ad ora hanno coinvolto tutte le Aziende USL e Ospedaliere della Regione.

I principali eventi formativi che si sono fino ad ora svolti sono:

- Corsi di base e avanzati teorico-pratici periodici per TSRM;
- Seminari di confronto diagnostico e revisione mammografica;
- Corsi sui problemi della comunicazione e relazione nell'ambito dei programmi di screening con particolare riguardo al coinvolgimento delle fasce sociali deboli;
- Seminari periodici di confronto diagnostico cito-istopatologico in particolare sulle lesioni più frequenti nell'ambito dei programmi di screening;
- Seminari periodici di formazione sulla tecnica colposcopica;
- Corsi per Ostetriche impegnate nei programmi di screening dei tumori del collo dell'utero;
- Corsi per operatori di front office;
- Seminari sui problemi legati al trattamento delle lesioni neoplastiche rilevate e al linfonodo sentinella nell'ambito dello screening mammografico;
- Corsi per problematiche relative alla valutazione epidemiologica;
- Seminari sugli aspetti medico-legali e il consenso informato nei programmi di screening;
- Seminari sulle implicazioni psicologiche nell'ambito dei programmi di screening;
- Seminari per la verifica della fattibilità e dell'adozione di nuove classificazioni citologiche (Bethesda 2001 p.es.) o di nuove tecnologie (HPV test o microbiopsia percutanea della mammella p.es.);
- Corsi di base per gestori e project manager dei programmi di screening
- Corsi per la gestione del rischio ereditario e familiare dei tumori del colon-retto
- Corsi di base ed avanzati per gli endoscopisti

I programmi di ricerca

I programmi di screening hanno poi consentito a numerose realtà dell'Emilia-Romagna di partecipare a studi controllati multicentrici tesi alla valutazione di nuove prospettive e tecnologie

nei programmi di screening.

Fra questi ricordiamo in particolare:

- Eurotrial 40 per la verifica di efficacia della mammografia come test di screening nelle donne fra i 40 e i 49 anni;
- studio NTCC (New Technology in Cervical Cancer) per la verifica dell'utilizzo del test per la ricerca del Papillomavirus (HPV) nella portio uterina come test primario nei programmi di screening;
- studio RIBES (Rischi e Benefici dell' Ecografia in Screening) per la verifica di efficacia diagnostica di test aggiuntivi alla mammografia (ecografia e visita senologica) nei seni densi;
- studi europei EBCN (European Breast Cancer Network) 1.1 e 3.8 per la verifica di qualità del percorso diagnostico-terapeutico conseguente a mammografia da screening positiva;
- Partecipazione alla Studio nazionale IMPATTO riguardante i risultati dello screening mammografico;
- Studio Pre.Gio per la caratterizzazione virale Hpv nella cervice uterina e per la verifica della prevalenza dell'infezione da Hpv;
- Studio sul rapporto fra stili di vita e salute nell'ambito dei programmi di screening

I gruppi di lavoro per la promozione e il controllo della qualità

I gruppi di lavoro sono composti da uno o più specialisti indicati da ciascuna AUSL e Azienda Ospedaliera con il compito di promuovere la qualità degli interventi tramite analisi e approfondimenti, studi ad hoc, seminari, questionari informativi, site visits, ecc.

Alcuni Gruppi vedono la presenza di professionisti della stessa disciplina per approfondire temi specifici, altri integrano diverse professionalità con il compito di rendere omogenei su tutto il territorio regionale i percorsi diagnostico-terapeutici: quest'ultima tipologia di Gruppi ha permesso di definire e condividere linee guida e protocolli operativi.

La modalità di lavoro dei Gruppi si basa soprattutto sull'audit e il confronto fra pari.

I gruppi di lavoro individuati per il programma di screening dei tumori della mammella e del collo dell'utero sono indicati, con i rispettivi coordinatori, alla Tabella 2.

Gli interventi più importanti hanno riguardato fino ad ora:

- la messa a punto e l'aggiornamento periodico di protocolli operativi diagnostico-terapeutici per l'applicazione delle linee guida di riferimento (GISMa, GISCi, GISCoR, EUREF, FONCAM ecc.)
- il controllo di qualità della mammografia con particolare riferimento alla concordanza diagnostica e alla verifica radiologica dei cancri di intervallo;
- il controllo di qualità dell'attività dei tecnici di radiologia medica per quanto riguarda l'esecuzione della mammografia e i compiti tecnici loro affidati sulle apparecchiature e sull'organizzazione del servizio di mammografia: l'intervento in questo caso consiste in site visits periodiche presso le strutture di riferimento aziendale da parte di esperti qualificati con verifica delle modalità di lavoro, delle performances delle apparecchiature, delle loro caratteristiche tecniche ecc.;
- il controllo di qualità tecnico da parte dei fisici sanitari anche attraverso il confronto e la verifica continua con l'utilizzo di un sito internet appositamente predisposto;
- il controllo di qualità del trattamento chirurgico delle lesioni mammarie attraverso i dati raccolti col sistema SQTm;
- il controllo di qualità dell'utilizzo delle nuove tecnologie e in particolare il test Hpv, la microbiopsia percutanea, la tecnica del linfonodo sentinella. Quest'ultima ha prodotto l'allargamento del confronto dal programma di screening a tutta l'attività senologica, portando alla condivisione di un documento regionale di raccomandazioni predisposto da un

gruppo di lavoro ad hoc composto dai principali specialisti interessati al problema: anatomo-patologi, chirurghi e oncologi medici ed approvato dalla Commissione Oncologica Regionale (COR);

- il controllo di qualità citologico e istologico attraverso confronti di casistica, verifiche di riproducibilità e di concordanza diagnostica e seminari periodici di confronto e condivisione diagnostica su set di vetrini o immagini digitalizzate di casi individuati nell'ambito dei programmi di screening;
- Il controllo di qualità colposcopica mediante diversi e periodici interventi di verifica di concordanza diagnostica e seminari di discussione di casistica selezionata ad hoc;
- Il controllo di qualità sul trattamento delle lesioni pre-cancerose di alto grado della portio uterina;
- L'analisi della qualità del trattamento chirurgico in ambito senologico complessivo su scala regionale in collaborazione con l'Agenzia Sanitaria Regionale, il Servizio Ospedaliero Regionale ed il Centro di riferimento e coordinamento regionale screening che ha coinvolto tutte le strutture chirurgiche accreditate della regione e ha dato luogo ad un documento di raccomandazioni messo a punto da un gruppo di lavoro multidisciplinare ad hoc espresso dalla COR ed approvato infine dalla stessa COR.

Tab.. 2. Coordinatori dei gruppi di lavoro regionali per la promozione della qualità

Organizzazione e valutazione degli screening

Coordinatori: *Luisa Paterlini, Fabio Falcini*

Aspetti comunicativi

Coordinatori: *Gianni Saguatti, Debora Canuti, Patrizia Landi*

	Gruppi di lavoro	Coordinatori
Screening Mammografico	Revisione protocollo diagnostico-terapeutico	<i>Ennio Gallo Mario Taffurelli Fabio Falcini Giovanni Frezza Vincenzo Eusebi Gianni Saguatti, Maria Grazia Cattani Antonio Frassoldati Claudio Zamagni Luciano Feggi Donatella Beccati</i>
	Trattamento	<i>Mario Taffurelli (Chirurgia) Giovanni Frezza (Radioterapia) Antonio Frassoldati (Oncologia) Claudio Zamagni (Oncologia)</i>
	Formazione T.S.R.M. e Radiologi	<i>Patrizia Bravetti Gianni Saguatti Silvia Salimbeni Vania Galli</i>
	Nuove tecnologie e controlli di qualità	<i>Domenico Acchiappati Luciano Feggi Ennio Gallo Gianni Saguatti Fabio Falcini Silvia Salimbeni Vania Galli</i>
	Citologia e istologia	<i>Vincenzo Eusebi (Istologia) M.Grazia Cattani (micro Ist.) Donatella Beccati (Citologia)</i>
Screening tumori collo dell'utero	Citologia e istologia	<i>Arrigo Bondi Sonia Prandi</i>
	Approfondimento diagnostico e trattamento	<i>Silvano Costa Silvana Borsari Paolo Cristiani Fausto Boselli Patrizia Schincaglia Paola Garutti Marilena Manfredi</i>
Screening tumori colo-rettali	Istologia	<i>Giovanni Lanza Giuseppe Lanza</i>
	Trattamento chirurgico	<i>Luigi Roncoroni Gianfranco Francioni</i>
	Laboratorio analisi	<i>Roberto Balducci Patrizia Menozzi Roberta Corradini</i>
	Programma rischio familiare e genetico	<i>Maurizio Ponz de Leon Romano Sassatelli Omero Triossi</i>

Il monitoraggio dei risultati e della qualità del programma

La Regione Emilia-Romagna, fin dall'inizio del programma di screening, ha attivato specifici strumenti atti a verificare il raggiungimento degli obiettivi stabiliti e valutare la qualità delle diverse fasi del percorso di screening. Il sistema di monitoraggio degli interventi è basato principalmente sulla costituzione di un Registro regionale per le patologie oggetto dei programmi di screening e su schede di rilevazione dati, periodicamente proposte alle AUSL da parte del Centro di coordinamento e riferimento regionale.

Il Centro regionale inoltre partecipa, come in tutte le altre Regioni dove sono attivi programmi di screening a valenza regionale, al flusso informativo nazionale nei confronti dell'ONS del Centro per il controllo delle malattie (CCM) del Ministero della Salute.

Per quanto riguarda gli interventi di screening per i tumori del collo dell'utero e della mammella i dati sono raccolti in forma aggregata (come pure da parte dell'ONS), mentre il flusso informativo regionale per lo screening dei tumori del colon-retto è basato su di un tracciato record individuale (l'ONS, anche per il programma di screening colo-rettale, raccoglie i dati in forma aggregata).

A livello regionale e nazionale inoltre vengono raccolti dati riguardanti il controllo di qualità del trattamento chirurgico per i tumori della mammella (file SQTm).

Il Registro regionale di Patologia dei Tumori maligni della mammella, del collo dell'utero e del colon-retto

Il *Registro regionale* archivia tutti i casi incidenti di tumore della mammella e del collo dell'utero, invasivo e in situ, diagnosticati in donne residenti di tutte le età. I tumori possono essere registrati anche in base alla sola conferma citologica o clinica. Per i tumori mammari bilaterali è prevista la doppia registrazione; sono oggetto della raccolta anche le lesioni precancerose del collo dell'utero (CIN2/CIN3) in quanto la loro identificazione rappresenta uno degli obiettivi primari del programma di screening. Per il colon-retto il flusso è in fase di attivazione e riguarderà anche gli adenomi ad alto rischio.

Il Registro, che raccoglie i dati a partire dal 1997, rappresenta il lavoro congiunto di tutti i Registri Tumori di popolazione operanti sul territorio (Romagna, Imola, Ferrara, Modena, Reggio Emilia, Parma) e dei centri di screening. Per le aree non coperte dai Registri Tumori sono stati attivati dei Registri specifici di Patologia (Bologna e Piacenza), in gran parte gestiti direttamente dai servizi di screening.

Accanto alle variabili raccolte routinariamente dai Registri ve ne sono altre, introdotte allo scopo di comprendere meglio l'andamento del tumore della mammella e del collo dell'utero soprattutto in relazione alla valutazione del programma di screening. A tal fine i centri di screening hanno il compito di classificare ciascun nuovo caso in funzione della relativa storia di screening.

Le schede di rilevazione dati

Il programma regionale è dotato di un sistema informativo al quale aderiscono tutti i centri screening locali. Il sistema informativo prevede la rilevazione di una serie di informazioni tramite specifiche schede informatizzate. Le schede aziendali vengono periodicamente analizzate a livello regionale per costruire gli indicatori aziendali, confrontare le realtà fra loro e produrre misure medie regionali. In particolare:

- **le schede d'avanzamento puntuali e annuali di attività**

Tali schede consentono di verificare l'avanzamento del programma di screening e la partecipazione della popolazione femminile. Fino al 2004 i dati di adesione e estensione sono stati raccolti sia per round che su base annuale. La rilevazione per round, a causa della diversa attivazione e gestione dei singoli programmi, rendeva difficile l'interpretazione dell'effettiva estensione del programma stesso. Pertanto è stata predisposta una nuova scheda di rilevazione puntuale, prima in via sperimentale nel 2004 e poi stabilmente dal

2005.

La scheda rappresenta una descrizione delle donne in fascia di età della popolazione obiettivo, presenti sul territorio in un determinato momento (30 giugno e 31 dicembre), in funzione della loro partecipazione al programma.

Annualmente viene inoltre richiesta una scheda contenente i dati di attività dell'intero anno: numero di persone invitate, aderenti, ed eventuali motivi di esclusione per non eleggibilità allo screening.

I dati relativi al primo round di attività del programma di screening per la prevenzione dei tumori del colon-retto sono stati raccolti sia in forma aggregata che mediante l'attivazione del nuovo tracciato record individuale.

- **le schede di sorveglianza**

Sono compilate annualmente dai centri di screening sia per il Centro di riferimento regionale screening che per l'ONS; permettono di calcolare indicatori di processo del programma e indicatori precoci di esito. L'attuale modello di rilevazione consente la raccolta dei dati suddivisa per primi esami ed esami successivi e comprende, per gli screening mammografico e dei tumori del colo dell'utero, anche gli accessi spontanei secondo le caratteristiche previste dai programmi stessi.

L'informazione e la comunicazione

Nel corso degli anni dall'avvio dei programmi numerose sono state le iniziative di informazione e comunicazione mirate in particolare alle persone coinvolte nei programmi di screening ma anche ai Medici di Medicina Generale, alle Direzioni delle Aziende sanitarie, agli Enti locali, agli operatori dei programmi.

Gli interventi sono sempre stati preceduti e accompagnati da campagne regionali di informazione e comunicazione per la popolazione interessata basate sull'utilizzo di tutti i mezzi comunicativi ritenuti efficaci (pieghevoli informativi nelle lettere di invito, opuscoli e inserti in periodici di grande diffusione in regione, manifesti di diverso formato, cartelloni pubblicitari sui mezzi di trasporto, spot radiofonici e televisivi, trasmissioni radiofoniche e televisive ad hoc ecc.).

Le campagne regionali si sono svolte nel 1998 e nel 2001 per gli screening per i tumori del collo dell'utero e della mammella e per lo screening dei tumori del colon-retto in due tempi: a marzo 2005 e fra la fine del 2005 e l'inizio del 2006.

Per i MMG e gli operatori impegnati negli interventi sono stati prodotti tre opuscoli informativi con i risultati aggiornati dei programmi di screening dei tumori della mammella e del collo dell'utero e uno per lo screening dei tumori del colon-retto.

Viene predisposto e inviato annualmente alle Direzioni delle Aziende sanitarie, agli Enti locali, ai Responsabili dei programmi, alle Conferenze sanitarie provinciali ecc. un report con l'aggiornamento dei dati di avanzamento, degli indicatori e standard di riferimento e del controllo di qualità degli interventi.

Gli stessi risultati vengono discussi annualmente in appositi seminari regionali con i responsabili dei programmi, i referenti epidemiologi, i responsabili dei gruppi di lavoro per il controllo di qualità, i principali operatori interessati e discussants esterni per evidenziare le criticità e indicare i miglioramenti da perseguire per ogni programma.

Sono attivi due siti internet ad hoc per i programmi di screening (colon-retto: www.saluter.it/colon, mammella e collo dell'utero: www.saluter.it/screening) che raccolgono tutte le informazioni aggiornate sull'andamento dei programmi, sui corsi di aggiornamento e le iniziative formative, sui responsabili e centri screening delle singole Aziende sanitarie con i recapiti, tutta la documentazione prodotta a livello regionale sia in termini di normativa che di documenti scientifici, di accreditamento dei programmi, i protocolli operativi ecc.

È stato prodotto materiale informativo per le donne richiamate ad eseguire approfondimenti diagnostici a seguito del test di screening positivo nell'ambito dello screening mammografico e per

i tumori del collo dell'utero; è stato predisposto materiale informativo e di lavoro per gli operatori di front office e che si occupano della segreteria organizzativa di screening in termini di comunicazione e di predisposizione del materiale necessario alla gestione dell'intervento. Il Centro di riferimento e coordinamento regionale dei programmi di screening cura la realizzazione del materiale informativo che annualmente viene prodotto dall'Assessorato sull'attività svolta relativa a questi programmi di sanità pubblica.

BIBLIOGRAFIA

- AIRT Working group. *I tumori in Italia - Rapporto 2006: Incidenza, Mortalità e stime*. Epidemiologia & Prevenzione 30 (1) supplemento 2, 2006
- AIRT Working group. *I tumori in Italia, Rapporto 2007: Sopravvivenza*. Epidemiologia & Prevenzione 31 (1) supplemento 1, 2007
- Ferretti S., Finarelli A.C. *I tumori in Emilia-Romagna – 3 Collana Contributi Regione Emilia-Romagna*. Volume 46, 2006.
- *Registro di mortalità regionale – REM - 2008* <http://www.regione.emilia-Romagna.it/sas/rem/index.htm>.
- Verdecchia A. et al. *Survival of cancer patients in Italy. The Itacare Study*. Tumori 1997; 83: 1-507
- Rosso S. et al. *Sopravvivenza dei casi di tumore in Italia negli anni novanta: i dati dei Registri Tumori*. Epidemiologia & Prevenzione 25 (3) supplemento, 2001
- Berrino F. et al *Survival of Cancer Patients in Europe the EURO CARE-2 Study*. IARC Scientific Publications No. 151. Lyon, International Agency for research on Cancer, 1999
- Osservatorio Nazionale Screening - *SestoRapporto*. 2006
- *European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis (Fourth Edition)* European Commission 2006
- Agenzia Sanitaria Regionale, Assessorato alle politiche per la salute, Commissione Oncologica Regionale *Raccomandazioni su alcuni aspetti riguardanti le procedure di Anatomia Patologica, chirurgiche e la Terapia medica adiuvante nella tecnica del Linfonodo sentinella nel carcinoma della mammella* www.saluter.it/screening, 2007
- Agenzia Sanitaria Regionale, Assessorato alle politiche per la salute, Commissione Oncologica Regionale *Il trattamento chirurgico del carcinoma della mammella* www.saluter.it/screening, 2008

I RISULTATI DEI PROGRAMMI DI SCREENING

Nei successivi capitoli viene riassunta l'attività di monitoraggio dell'andamento dei tre programmi di screening regionali.

Per ciascun programma vengono presentati:

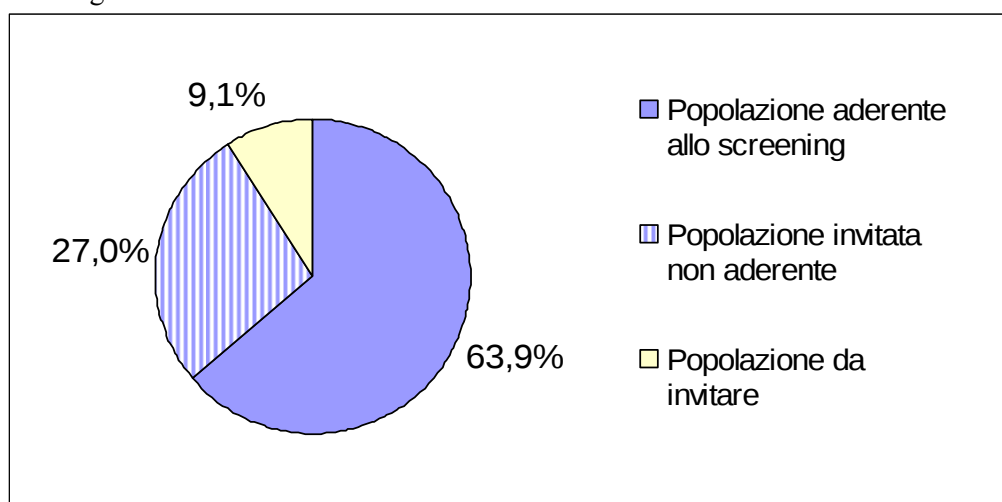
- i dati relativi all'adesione ed estensione aggiornati al 31 dicembre 2007 per gli screening femminili e al termine del 2006 per lo screening dei tumori del colon-retto
- i risultati dei principali indicatori di processo derivanti dai dati rilevati a livello regionale e trasmessi all'Osservatorio Nazionale Screening; si tratta di dati annuali suddivisi tra popolazione rispondente per la prima volta allo screening organizzato (primi esami) e popolazione che ha già precedentemente aderito almeno una volta (esami successivi). Sono illustrati i trend temporali per anno con particolare attenzione agli ultimi due anni disponibili: 2005 e 2006. Nella presentazione è indicato il valore medio regionale, confrontato con quello nazionale e accompagnato dal confronto con lo standard di qualità consigliato. Per gli indicatori principali, inoltre, è riportato il dato a livello di Azienda USL. Per lo screening dei tumori colorettali sono presentati i dati complessivi dall'inizio dello screening nel 2005 fino a tutto il 2006
- la descrizione della casistica desunta dal Registro regionale di Patologia dei tumori maligni della mammella e del collo dell'utero relativa al periodo 1997-2004: si tratta quindi di tutti i tumori di questi organi diagnosticati nelle donne residenti in Emilia-Romagna. La presentazione mette in rilievo il confronto tra i casi diagnosticati all'interno del percorso di screening e quelli definiti in ambito clinico.

IL PROGRAMMA DI SCREENING MAMMOGRAFICO

Estensione e adesione al 31-12-2007

Come si può osservare dal **Grafico 1** in Emilia-Romagna negli ultimi due anni il 90,9% delle donne è stata invitata ad eseguire la mammografia di screening e il 63,9% ha aderito effettivamente al programma. Questa è in sintesi la quota della popolazione bersaglio che risulta coperta dallo screening, intendendo il primo indicatore (estensione) come capacità del programma di invitare le donne ogni due anni e il secondo come partecipazione effettiva. Lo Studio Passi, condotto tramite interviste telefoniche a un congruo campione di donne tra i 50 e i 69 anni nel 2005 e 2006, rileva che l'80% e il 79% afferma di aver eseguito la mammografia negli ultimi due anni.

Grafico 1 - Popolazione femminile di 50-69 anni (n. 542.642) residente al 31 dicembre 2007 - adesione allo screening mammografico



Occorre considerare che non tutte le donne appartenenti alla popolazione bersaglio sono eleggibili per le procedure di invito, come ad esempio le donne già seguite per la patologia oncologica oggetto dello screening. Tra le 493.105 donne invitate 348.434 hanno aderito al programma (Adesione corretta all'invito: 70,7%). L'adesione all'invito è molto buona ed è tra le più alte registrate dai programmi di screening organizzati attivi in Italia.

Oltre alle donne residenti, secondo le indicazioni regionali, tutti i programmi si sono attivati per invitare ad eseguire la mammografia anche le domiciliate non residenti. Al termine del 2007 il 58% di loro (circa 8.000) risultavano invitate e il 22% aderenti, con una risposta all'invito del 38%.

La **Tabella 1** mostra per ciascun programma locale la percentuale di donne residenti regolarmente invitate negli ultimi due anni, quante risultano aderenti e la risposta all'invito.

Tabella 1: indicatori espressi in percentuale sulla popolazione di 50-69 anni residente al 31/12/2007 in Emilia-Romagna (542.642)

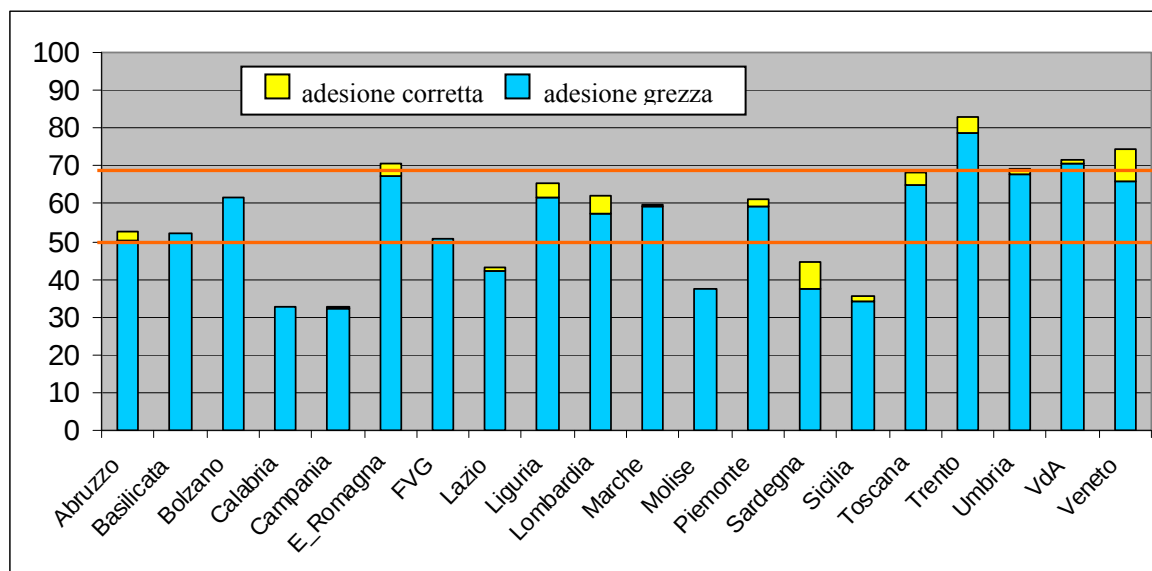
	Invitate	Aderenti	Aderenti all'invito
Piacenza	97,0	61,4	63,3
Parma	79,4	53,2	67,4
Reggio Emilia	94,6	74,4	79,1
Modena	85,2	59,2	70,3
Bologna	87,7	57,2	65,4
Imola	92,1	65,7	71,5
Ferrara	95,1	67,7	71,5
Ravenna	94,8	71,9	76,1
Forlì	92,6	73,0	79,2
Cesena	99,3	82,0	82,7
Rimini	99,5	63,6	63,9
RER	90,9	63,9	70,7

Nota: invitate e aderenti sono calcolate su tutta la popolazione residente 50-69 anni; le aderenti all'invito solo sulle invitate.

L'Osservatorio Nazionale Screening (ONS) è stato individuato dal Ministero della salute come strumento tecnico a supporto sia delle Regioni per l'attuazione dei programmi di screening che del Ministero per la definizione delle modalità operative, monitoraggio e valutazione dei programmi. All'ONS affluiscono, ogni anno, i dati relativi all'attività svolta dai programmi di screening attivi in Italia, compresi quelli della Regione Emilia-Romagna che saranno di seguito presentati, con particolare attenzione ai risultati degli ultimi due anni disponibili: 2005 e 2006.

In Italia, al 2006, era coperta da un programma organizzato di screening il 78,2% della popolazione di 50-69 anni. Tutte le regioni, eccetto la Puglia, avevano almeno un programma attivo, ma in 6 l'attivazione era ancora parziale, coprendo meno dell'80% delle 50-69enni. La Figura 1 mostra l'adesione grezza e corretta all'invito tra le regioni, per l'anno 2006. L'adesione corretta tiene conto ad esempio delle mammografie eseguite al di fuori del programma organizzato. La maggior parte raggiunge lo standard accettabile del 50% ed alcune il livello desiderabile del 70% o più.

Figura 1 Adesione grezza e corretta all'invito % - ONS anno 2006



Gli indicatori di processo e di qualità

In Emilia-Romagna il numero di inviti inesitati in generale non costituisce un problema, infatti varia dall'1,9% osservato nel 2001 allo 0,3% del 2006. Solo nei primi anni di attivazione dello screening i valori erano un po' più alti, a causa soprattutto dei dati anagrafici che erano meno precisi e meno frequentemente aggiornati.

Gli indicatori del processo clinico diagnostico sono suddivisi in "primi esami" e "successivi" a seconda che riguardino le donne alla loro prima mammografia nel programma di screening o quelle che hanno già precedentemente aderito. E' intuitivo, infatti, che alla prima mammografia vengano individuate le lesioni preesistenti (prevalenti), mentre ai passaggi successivi i tumori identificati sono per la maggior parte nuovi tumori (incidenti) che si sono sviluppati dopo il primo controllo.

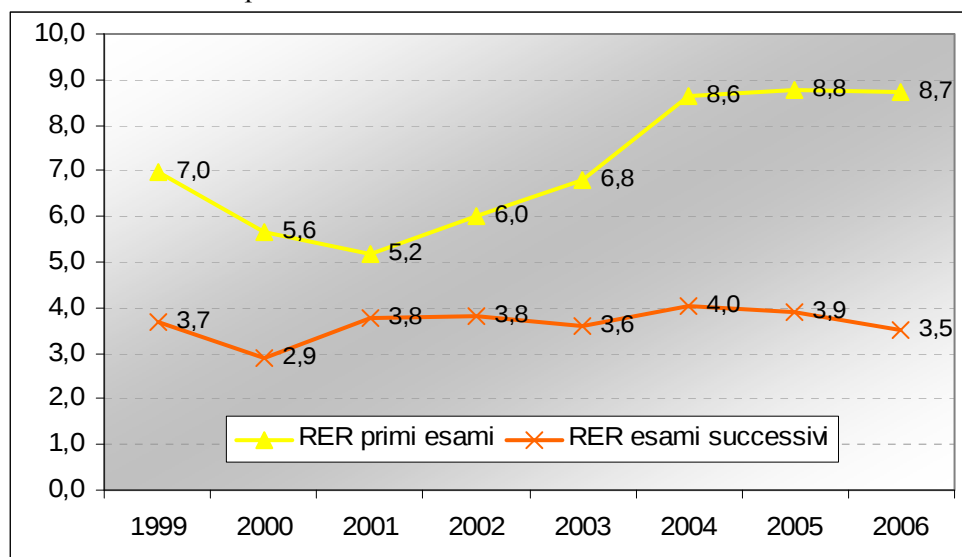
Nel 2005 sono state esaminate 27.242 donne per la prima volta e 140.111 per la seconda volta o più, nel 2006 rispettivamente 26.077 e 126.587.

Gli approfondimenti diagnostici

Si intende per risultato "positivo" della mammografia la segnalazione di qualunque lesione che rappresenti indicazione per l'approfondimento diagnostico (visita, ecografia, accertamento citologico e istologico su materiale da agoaspirato o su biopsia preoperatoria). Per questo motivo si parla di **"tasso di richiamo"** per 100 donne che eseguono la mammografia di screening; è importante che questo tasso sia costantemente monitorato, l'obiettivo infatti è quello di selezionare le donne a maggior rischio di avere un tumore ma contenendo il più possibile i falsi positivi che inducono ansia nelle donne richiamate per gli approfondimenti diagnostici.

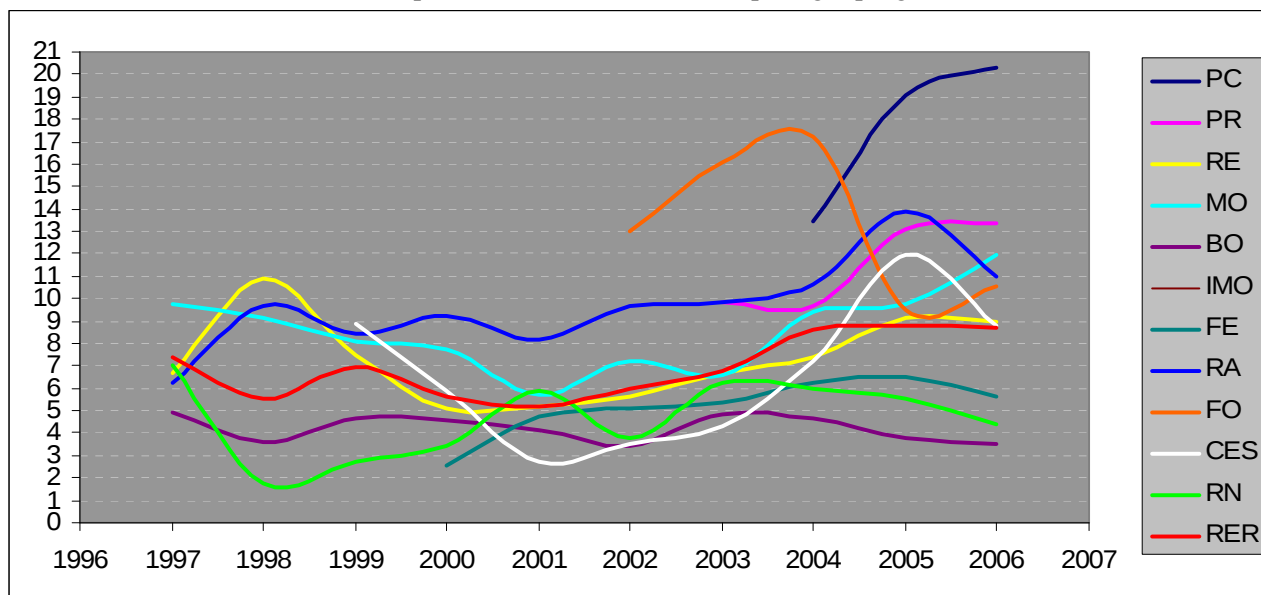
Come mostra il **Grafico 2** la proporzione media regionale di donne richiamate al primo test di screening è in leggero aumento negli ultimi anni, per i quali si osserva il superamento del limite dello standard consigliato (<7%). I motivi di questo innalzamento sono da ricercare innanzitutto nella più giovane età delle donne che eseguono la prima mammografia di screening che sono sempre più 50-54enni, fascia in cui il tasso di richiamo tende ad essere più alto per la maggior densità del seno che rende più difficile l'interpretazione della mammografia. In particolare dal 2000 al 2002 questa classe di età costituiva circa la metà delle donne ai primi esami, mentre dal 2004 esse rappresentano il 75% circa. Ciononostante un lieve trend in salita è presente anche nella sola classe di 50-54 anni. Per le donne agli esami successivi il tasso di richiamo è rimasto negli anni piuttosto costante, e sempre inferiore allo standard consigliato ($\leq 5\%$); molto simile è anche il trend nazionale.

Grafico 2 Tasso di richiamo % - primi esami e successivi - trend annuale



Nel **Grafico 3** ogni linea rappresenta il trend del tasso di richiamo ai primi esami: si può osservare che per certe Ausl l'indicatore ha un andamento tendenzialmente costante mentre in altre è più variabile. Inoltre il range degli ultimi due anni è più ampio e comprende valori tra il 3 e il 13% pur escludendo l'alto valore registrato dal programma di Piacenza.

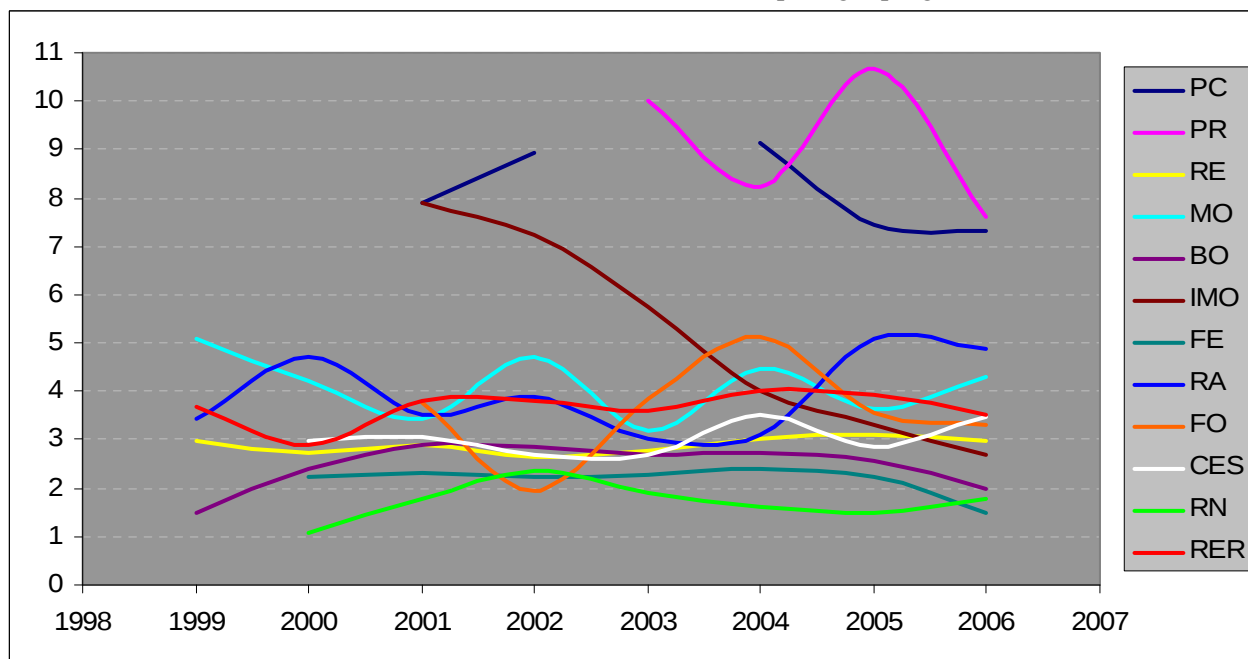
Grafico 3 . Tassi di richiamo % - primi esami - trend annuale per ogni programma aziendale



La variabilità agli esami successivi è nettamente inferiore e nell'ultimo anno va da 1,5% a 7,6% con due Ausl che escono dallo standard consigliato, come mostra il **Grafico 4**.

Nel valutare la percentuale di mammografie positive (o tasso di richiamo) occorre tenere conto che un tasso di richiamo un po' più alto può essere giustificato da un detection rate (tasso di tumori maligni identificati ogni 1.000 donne) proporzionalmente superiore alla media.

Grafico 4. Tassi di richiamo % - esami successivi - trend annuale per ogni programma aziendale



Nota: i valori del programma di Imola sono riferiti all'insieme dei primi esami e successivi in quanto prima dell'anno 2006 non erano disponibili separatamente.

La maggior parte dei programmi ha tenuto negli anni un andamento pressoché costante nel tasso di richiamo tra le donne ad esami successivi, mantenendosi alcuni su livelli mediamente più alti ed altri più bassi.

Nei **Grafici 5 e 6** sono riportati i tassi di richiamo suddivisi per primi esami e successivi anno 2005 e 2006.

Grafico 5 . Tassi di richiamo % - primi esami - Anno 2005 e 2006

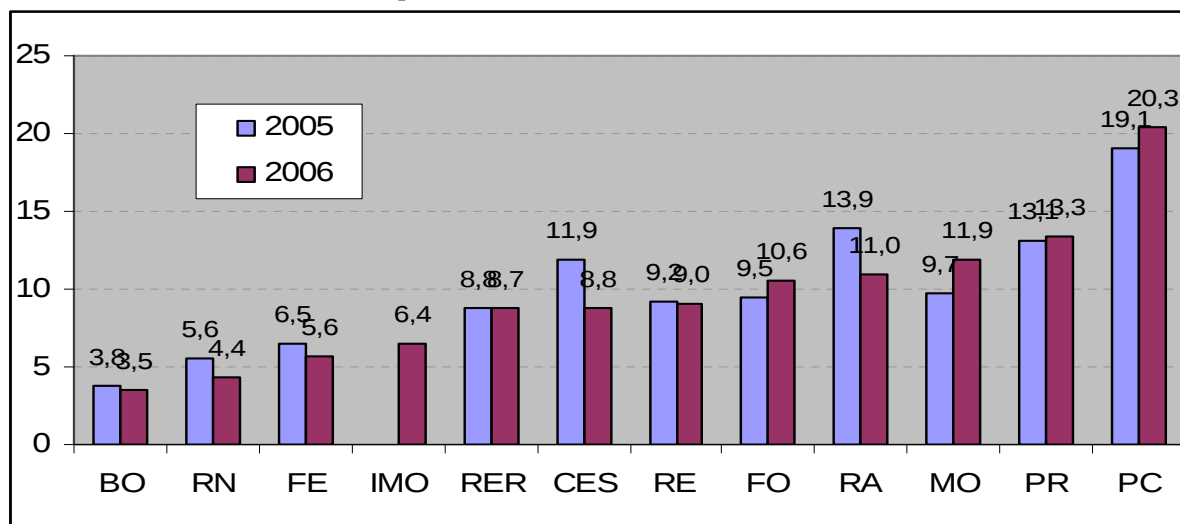
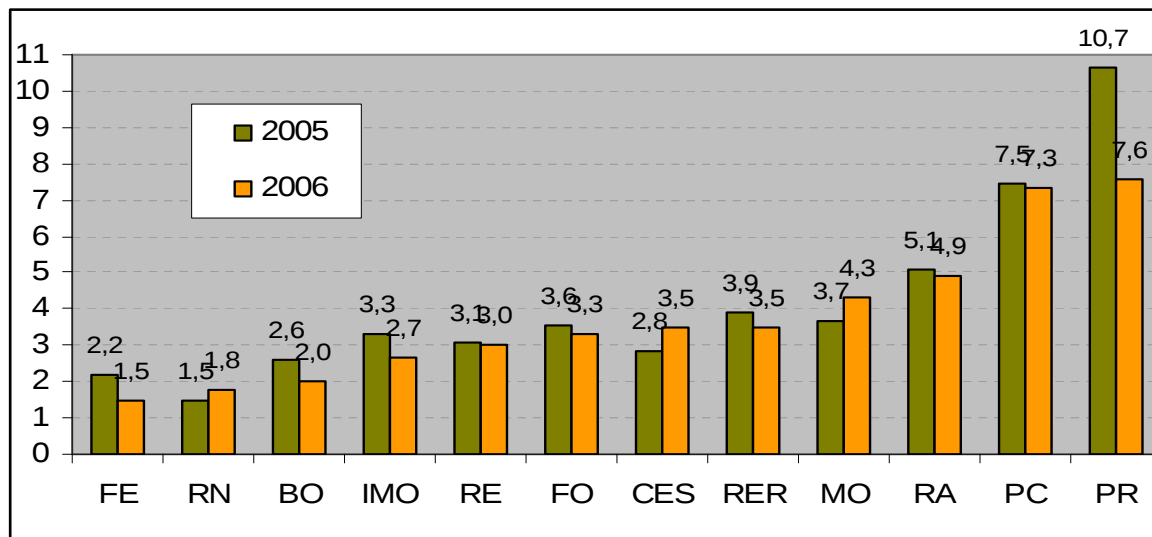


Grafico 6 . Tassi di richiamo % - esami successivi - Anno 2005 e 2006



I **Grafici 7 e 8** illustrano, per regione, i tassi di richiamo grezzi e standardizzati alla popolazione europea e la media nazionale per l'anno 2006. Per i primi esami si rileva un tasso medio che supera, di poco, il limite del 7%, mentre per gli esami successivi solo la media del Centro Italia è superiore allo standard del 5%. Anche tra gli esami successivi le medie regionali mostrano differenze abbastanza marcate che potrebbero riflettere la soggettività nell'interpretazione del test di primo livello. La qualità tecnica della mammografia e l'utilizzo della tecnica digitale sono altri fattori che possono influenzare il tasso di richiamo.

Grafico 7. Tassi di richiamo % ai primi esami grezzo e standardizzato (pop. Europea) – ONS 2006

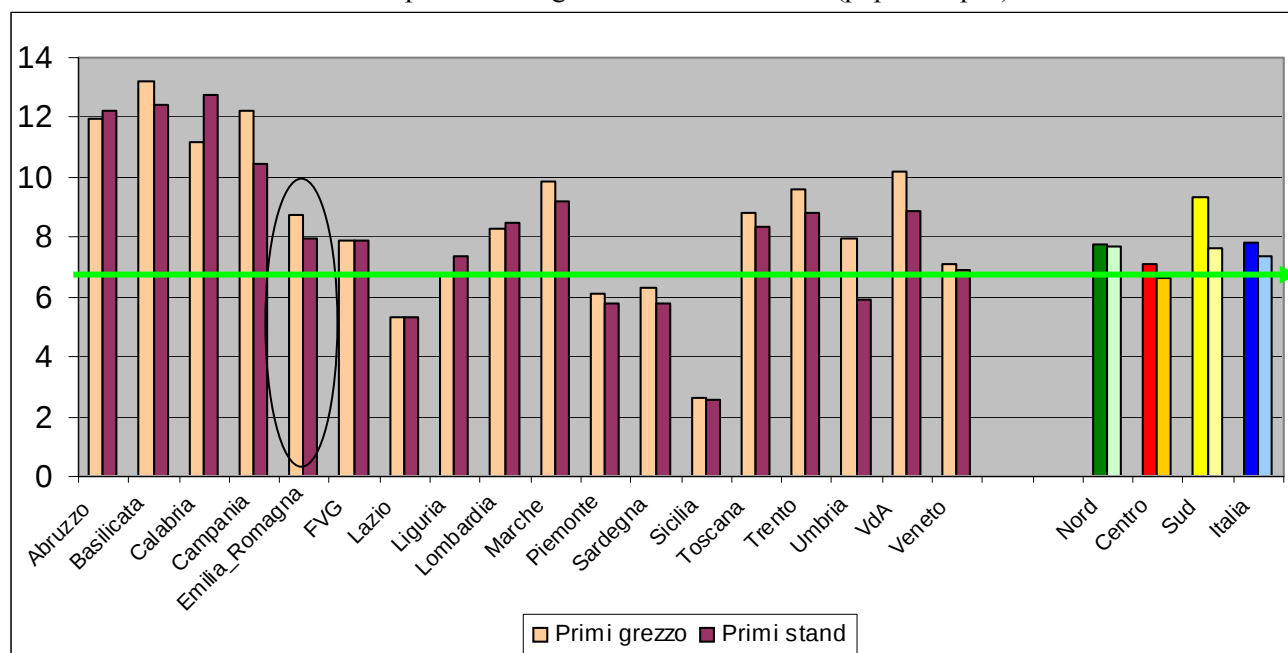
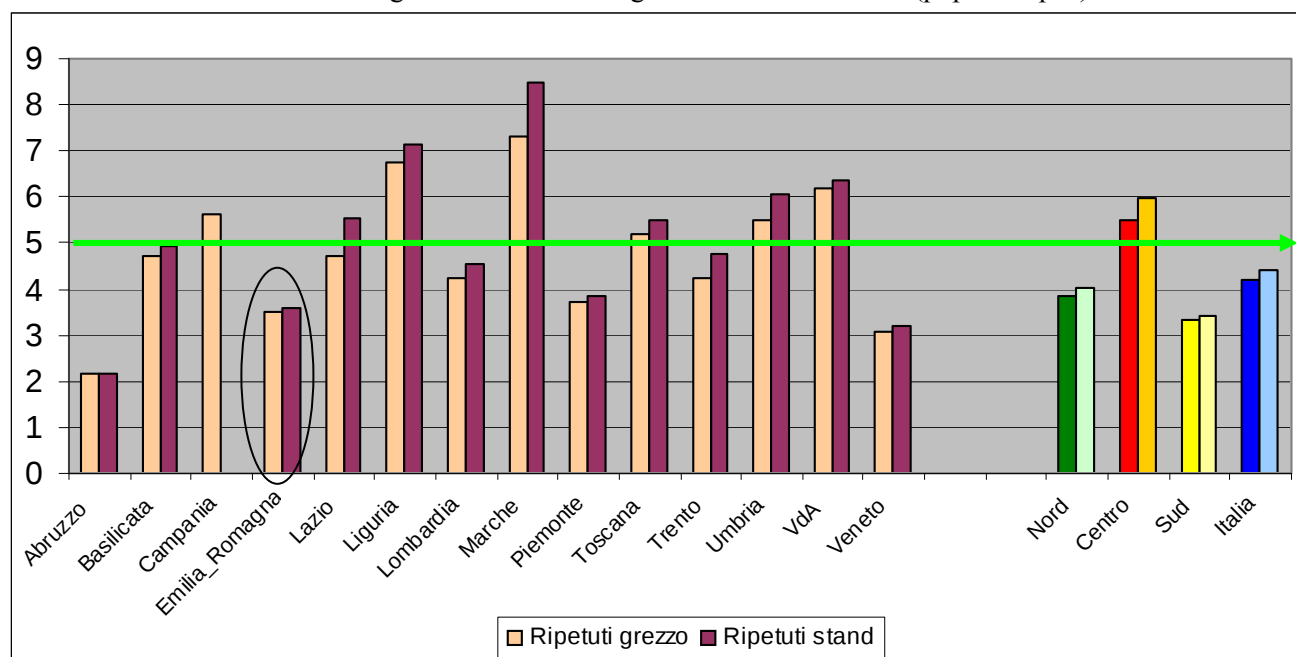


Grafico 8. Tassi di richiamo % agli esami successivi grezzo e standardizzato (pop. Europea) – ONS 2006



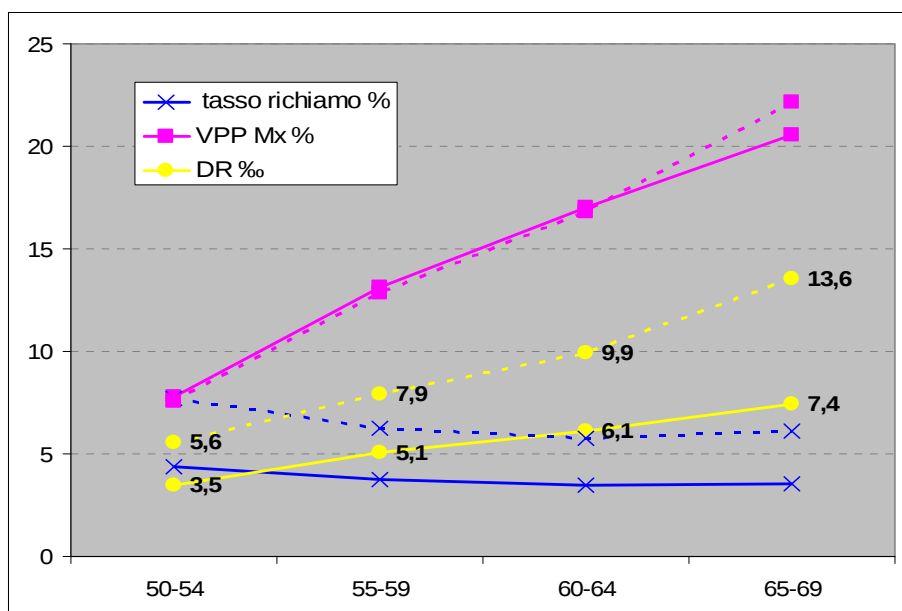
La Survey nazionale ONS relativa all'anno 2006 ha rilevato un tasso medio di richiamo del 7,8% per i primi esami e del 4,2% per gli esami ripetuti.

In Emilia-Romagna mediamente, circa il 98% delle donne in caso di richiamo accetta di eseguire gli approfondimenti diagnostici.

Fra le donne positive alla mammografia, nel 2006, poco più del 15% risultano effettivamente affette da un tumore maligno dopo esame istologico. Questo valore, definito valore predittivo positivo (VPP) della mammografia, è invece dell'8,7% per le donne ai primi esami; analizzando i valori per

fasce di età (**Grafico 9**) si osserva che sono quasi sovrapponibili tra primi esami e successivi e crescono invece con l'età. Il valore inferiore rilevato ai primi esami è quindi da attribuire alla prevalenza di 50-54enni tra le screenate.

Grafico 9 Valori medi regionali periodo 1999-2006 per classi di età del tasso di richiamo %, VPP % e Detection Rate %



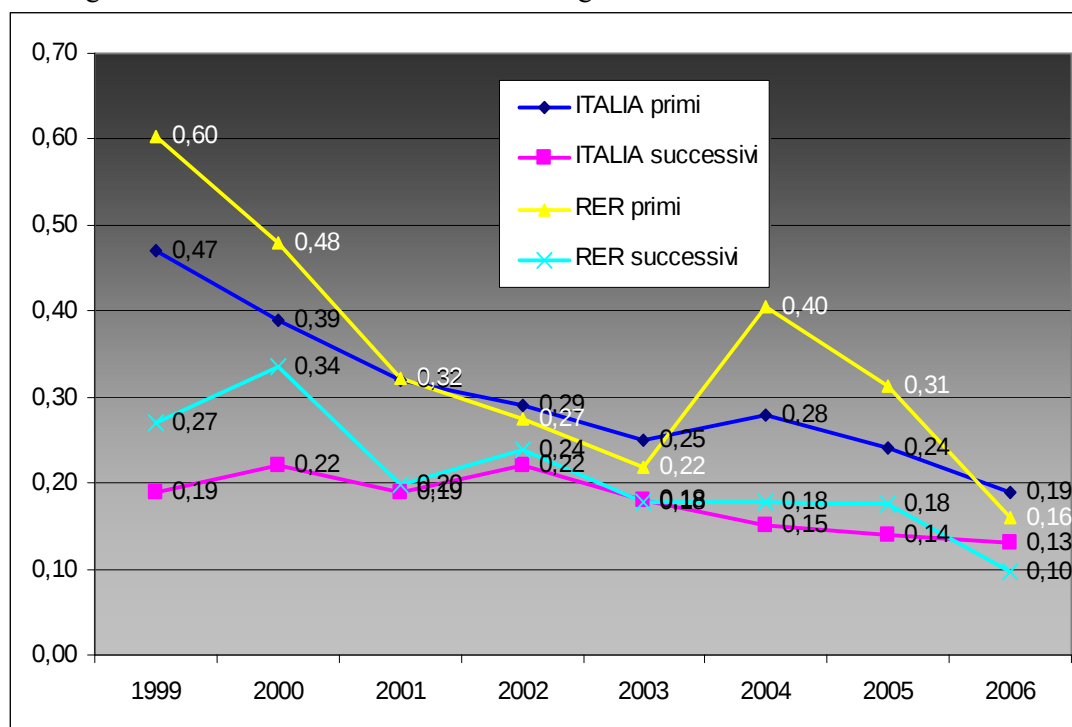
Nota: linee tratteggiate primi esami – linee continue esami successivi.

Tra le donne richiamate, gli accertamenti successivi a una mammografia sospetta si concludono senza necessità di esami diagnostici invasivi per il 75% delle donne ai primi esami sia nel 2005 che nel 2006, mentre per le donne ad esami successivi le percentuali sono del 65 e 68% rispettivamente. Per le altre è necessario ricorrere ad esami di approfondimento invasivi quali la citologia su agoaspirato, che è sufficiente a dirimere la diagnosi in oltre il 60% dei casi, mentre meno del 40% è sottoposto ad altre indagini invasive in particolare alla microbiopsia, una tecnica recente che consente di prelevare alcuni frammenti di tessuto per l'esame istologico.

Quando l'indicazione finale è di procedere con l'intervento chirurgico la diagnosi finale di tumore maligno è confermata nel 76 e 86 % delle donne ai primi esami e nell'85 e 91% delle donne ad esami successivi rispettivamente per il 2005 e 2006.

La positività all'intervento chirurgico si misura anche in termini di rapporto tra casi benigni e casi maligni identificati; dal **Grafico 10** è evidente come nel tempo sia migliorata la selezione delle persona da inviare a trattamento chirurgico, grazie soprattutto all'utilizzo della microistologia preoperatoria.

Grafico 10 Trend temporale del rapporto tra tumori benigni e maligni identificati all'intervento chirurgico ai primi esami e agli esami successivi – Confronto media regionale e nazionale



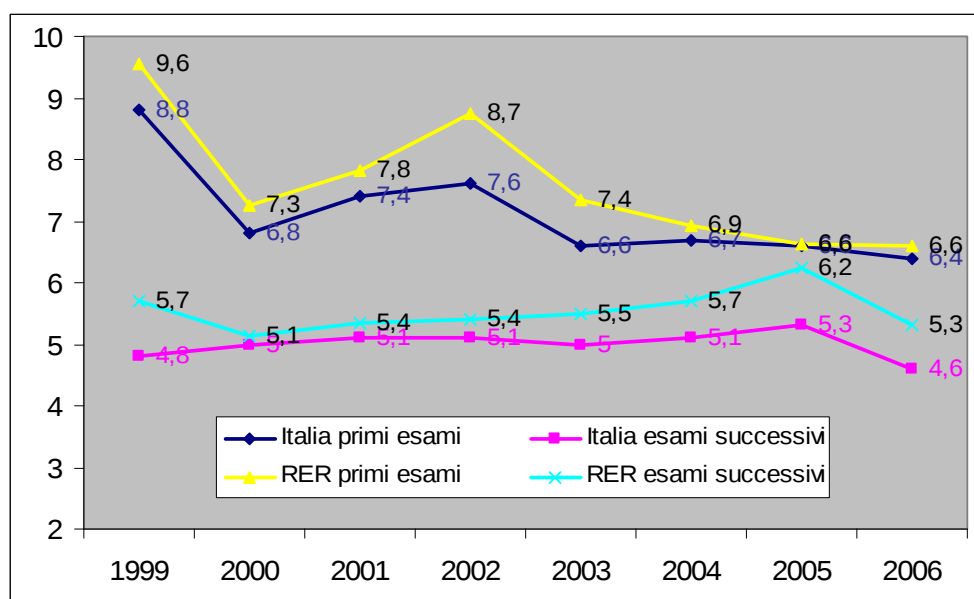
Sia a livello nazionale che regionale i dati degli ultimi anni registrano valori migliori dello standard desiderabile che è $<0,5$ per i primi esami e $<0,25$ per gli esami ripetuti.

Frequenza e caratteristiche delle lesioni identificate

Il programma deve identificare un appropriato numero di lesioni: la variabilità territoriale di lesioni identificate può dipendere da diversi fattori, come la capacità del radiologo di identificare correttamente le lesioni e l'abitudine all'uso della mammografia in quella popolazione prima dell'avvio del programma.

Nel **Grafico 11** è riportato il trend del Detection Rate (DR) o tasso di tumori maligni in situ e invasivi identificati per mille donne aderenti che hanno eseguito la mammografia nel programma di screening. Accanto al dato regionale vi è la media nazionale per i programmi attivi.

Grafico 11 Trend temporale del tasso di identificazione dei tumori per mille donne screenate. Confronto media regionale e nazionale



Affinché il programma di screening sia efficace nel ridurre la mortalità per il tumore al seno è essenziale che i tumori siano diagnosticati in una fase precoce rispetto alla loro manifestazione clinica. Il Detection Rate dovrebbe pertanto essere almeno 3 volte superiore all'incidenza attesa in assenza di screening ai primi esami e almeno 1,5 volte superiore per gli esami ripetuti. Indicativamente tali valori corrispondono a un DR superiore a 6‰ ai primi esami e superiore a 3‰ per le donne agli esami successivi.

Come si osserva nel **Grafico 9** il DR cresce per età ed è superiore nelle donne ai primi esami, ma la differenza è via via minore (**Grafico 11**), sia perché la fascia di età più rappresentata è quella più giovane, sia perché sono sempre di più le donne che pur essendo al loro primo esame in screening, in realtà hanno iniziato i controlli mammografici prima dei 50 anni.

L'indagine multiscopo ISTAT condotta negli anni 2004-2005 ha permesso di rilevare che in Emilia-Romagna tra le donne di 45-49 anni, il 67,3% ha già effettuato una mammografia e il 40,2% afferma di eseguirla almeno ogni due anni.

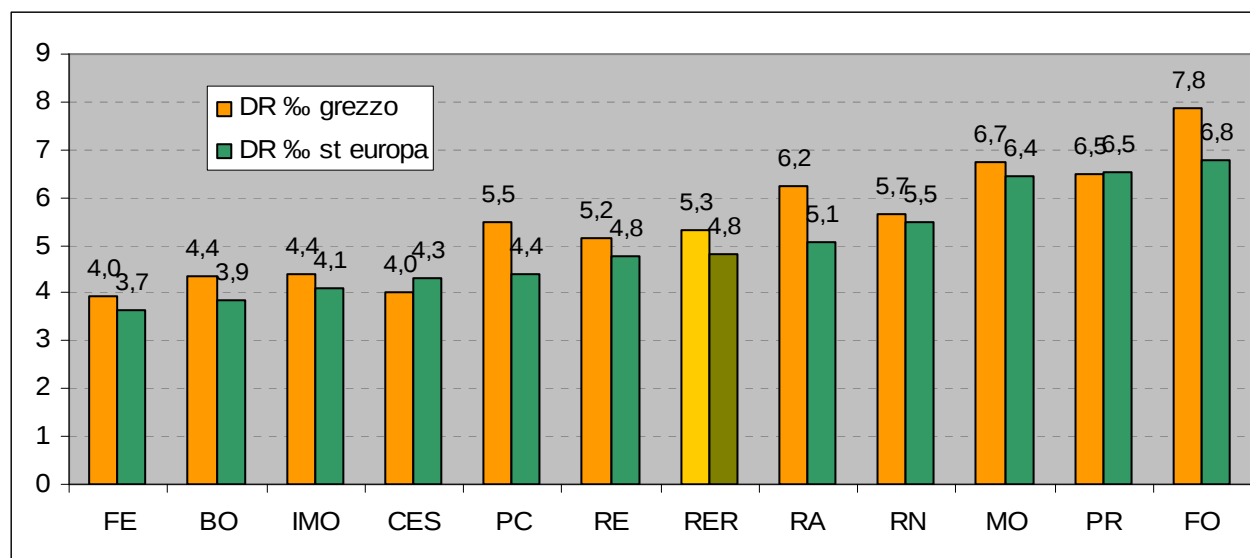
A livello locale il DR mostra (**Tabella 1**) differenze anche significative, più marcate per i primi esami come ci si può attendere.

Tabella 1 Detection rate per mille donne screenate suddivise per primi esami e successivi e per anno

	primi esami			esami successivi		
	2004	2005	2006	2004	2005	2006
PC	5,3	2,0	8,5	5,9	5,0	5,5
PR	13,2	9,1	9,5	7,3	7,5	6,5
RE	8,5	9,6	8,4	6,7	7,1	5,2
MO	10,7	6,9	13,5	7,3	6,1	6,7
BO	5,6	6,1	4,2	5,0	5,3	4,4
IMO			11,9	5,2	6,0	4,4
FE	6,4	15,3	5,6	6,4	7,3	4,0
RA	4,8	5,0	3,3	3,8	6,2	6,2
FO	4,7	5,8	4,8	3,5	8,5	7,8
CES	4,8	7,9	3,8	3,5	5,7	4,0
RN	2,3	3,9	2,4	4,6	4,0	5,7
RER	6,9	6,6	6,6	5,7	6,2	5,3

Osservando per le donne agli esami successivi i DR standardizzati per età relativi all'anno 2006 (**Grafico 12**), si può rilevare un range che va da un valore minimo del 3,7‰ al 6,8‰. Tali valori sono tutti compresi entro lo standard consigliato (>3‰).

Grafico 12 Detection rate grezzo e standardizzato alla popolazione europea per le donne ad esami successivi –Anno 2006



In **Tabella 2** è riportato il numero di tumori maligni che il programma ha evidenziato ogni anno tra le donne ai primi esami suddivisi per diametro del tumore secondo la classificazione pT, in **Tabella 3** i tumori evidenziati nelle donne ad esami successivi.

Tabella 2 Numero di tumori maligni identificati per anno tra le donne ai primi esami, suddivisi per pT.

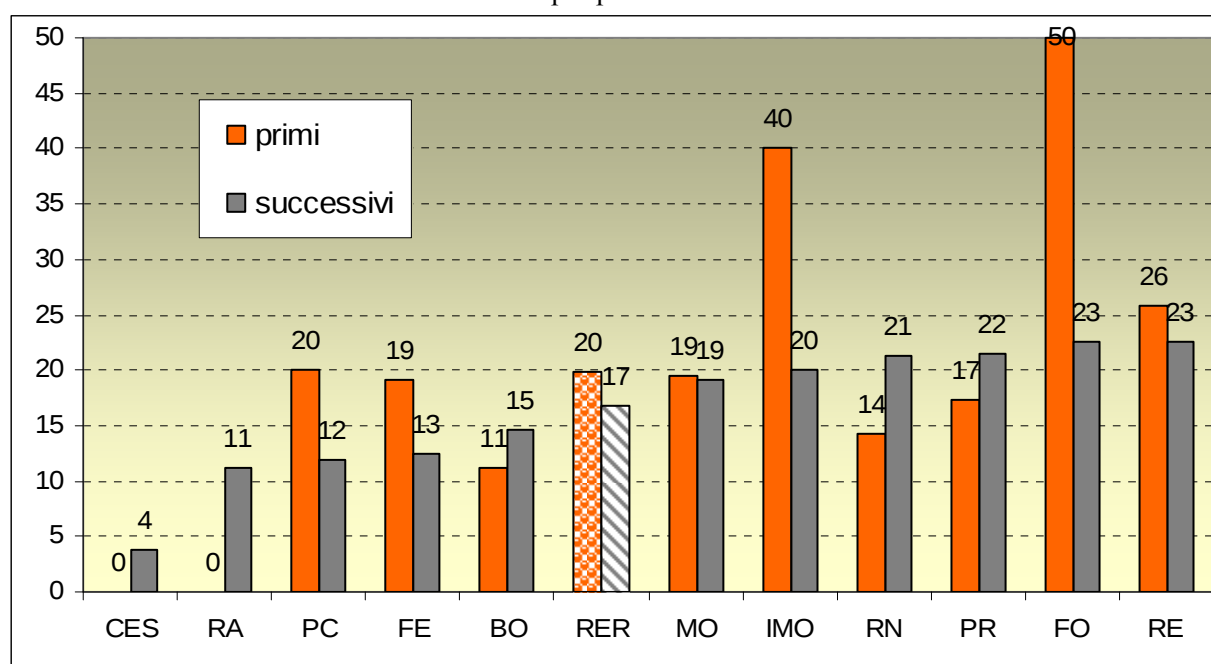
50-69	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
pTis lobulare					3	8	3	3	1	8
pTis duttale	77	44	111	45	39	30	33	29	20	34
pT1micr	4	5	18	9	14	2	8	2	4	4
pT1a	58	20	45	23	20	12	7	6	11	6
pT1b	172	96	192	65	61	54	37	24	24	35
pT1c	190	106		113	92	82	66	73	63	51
pT2	59	53		33	28	36	21	28	17	25
pT3	2	5		2	0	0	4	2	0	2
pT4	6	4		3	4	2	3	1	0	1
pTx	3	4		8	3	4	16	4	11	3
Ignoto	0	3		0	0	0	6	0	2	3
	571	340	366	301	264	230	204	172	153	172

Tabella 3 Numero di tumori maligni identificati per anno tra le donne ad esami successivi, suddivisi per pT.

50-69	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
pTis lobulare			9	0	10	9	5	10
pTis duttale	16	38	87	108	140	130	157	126
pT1micr	1	11	18	19	26	22	26	18
pT1a	9	20	42	33	58	53	61	37
pT1b	39	87	169	171	203	224	230	206
pT1c		111	259	239	274	278	294	264
pT2		28	66	67	72	86	78	64
pT3		5	3	2	2	3	2	5
pT4		2	2	2	0	2	1	2
pTx		0	16	9	14	12	12	15
Ignoto		2	3	0	2	0	7	4
	65	304	674	650	801	819	873	751

La percentuale di tumori duttali in situ (**Grafico 13**) varia negli anni dal 13 al 20% per i primi esami e dal 12 al 18% per gli esami successivi. Lo standard consigliato prevede che la quota di in situ stia tra il 10 e il 20%, in quanto un eccesso di identificazione di questi tumori potrebbe sottintendere una sovradiagnosi e sovratrattamento che sono comunque un'inevitabile conseguenza dello screening. Vi sono infatti, alcuni tumori in situ che hanno una lunghissima latenza prima di diventare invasivi e quindi potenzialmente mortali, d'altra parte è difficile stabilire quali sarebbero evoluti e quali no.

Grafico 13 Tumori in situ duttali % suddivisi per primi esami e successivi. Anno 2006



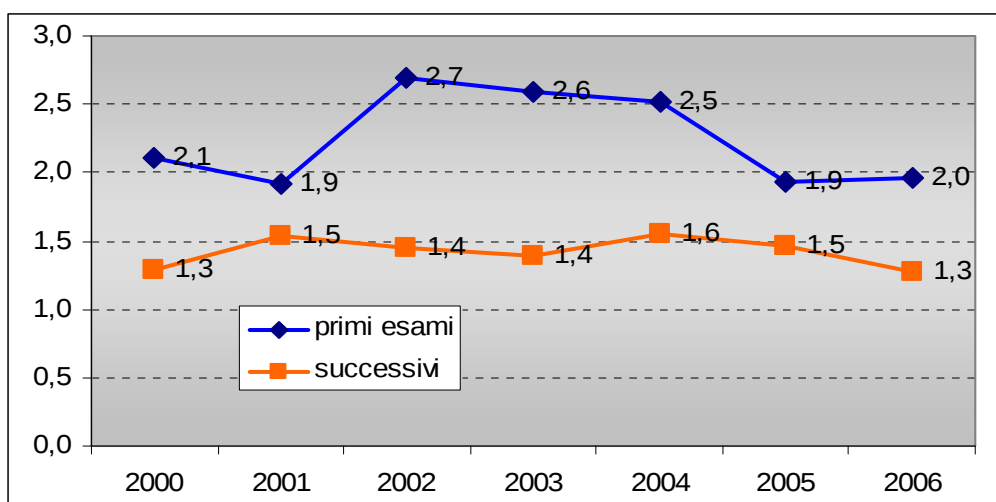
Un altro importante indicatore è il tasso di tumori invasivi piccoli identificati, minori o uguali a 1 cm, che in Emilia-Romagna è lievemente superiore alla media nazionale, attestandosi ai primi esami su 1,7‰ nel 2005 e 2006 e ai successivi 2,3 e 1,8‰ negli ultimi due anni. Oltre al diametro, lo stato dei linfonodi concorre a determinare lo stadio dei tumori. La percentuale di carcinomi identificati al primo esame in screening con linfonodi negativi si assesta al 74 e 73% negli ultimi due anni disponibili, rientrando nello standard di almeno 70%, mentre agli esami successivi è pari al 76% con uno standard $\geq 75\%$.

Dei 923 tumori identificati nel 2006, 178 sono in situ, 493 in stadio I, 222 in stadio II o più e 30 non sono stadati.

Se l'identificazione dei tumori in una fase precoce e quindi curabile è una condizione necessaria per l'efficacia dello screening, il più importante indicatore precoce di esito è però sicuramente la riduzione dell'incidenza delle forme avanzate (stadio $\geq$ II) nella popolazione screenata.

Dopo il primo esame di screening, il detection rate di questi tumori si assesta intorno a 1,5 ‰, questo significa che ogni 2.000 donne screenate solo 3 avranno una diagnosi di stadio avanzato. Il **Grafico 14** mostra il trend annuale di questo tasso.

Grafico 14 Trend temporale del Detection Rate per tumori avanzati per 1.000 donne aderenti. Primi esami e successivi.



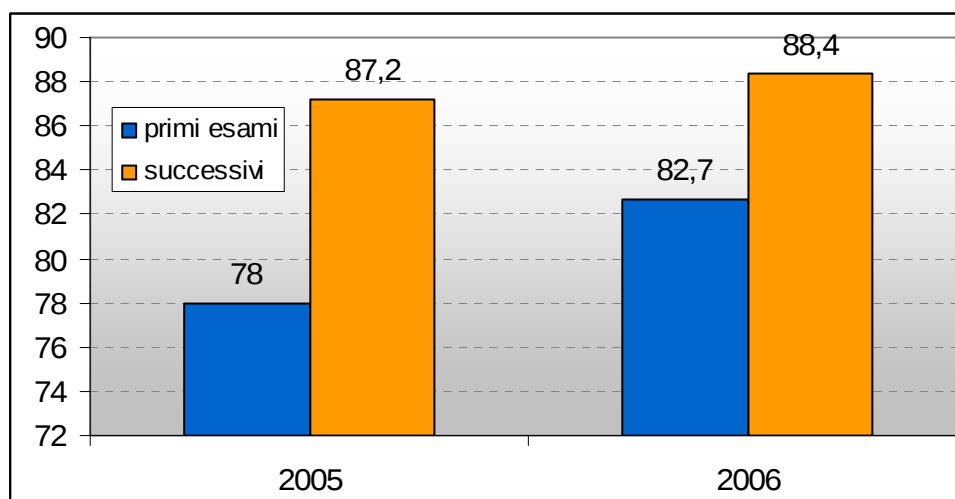
Nota: sono stati considerati avanzati il 40% dei pTx e pT ignoti, numericamente molto limitati.

Secondo lo standard consigliato la percentuale di tumori identificati in stadio avanzato dovrebbe rimanere al di sotto del 30% ai primi esami e <25% per i successivi. I valori regionali del 2005 e 2006 rientrano nello standard con 27,6 e 29,7 per i primi esami e 23,6 e 24,0 per le già screenate.

I trattamenti

I trattamenti eseguiti sono prevalentemente conservativi coerentemente con l'elevata frequenza delle lesioni con stadio basso. Il **Grafico 15** mostra i valori osservati negli ultimi due anni: è da notare che le donne sottoposte a intervento chirurgico con mastectomia totale per un carcinoma invasivo identificato dopo aver già partecipato allo screening sono poco più del 10%.

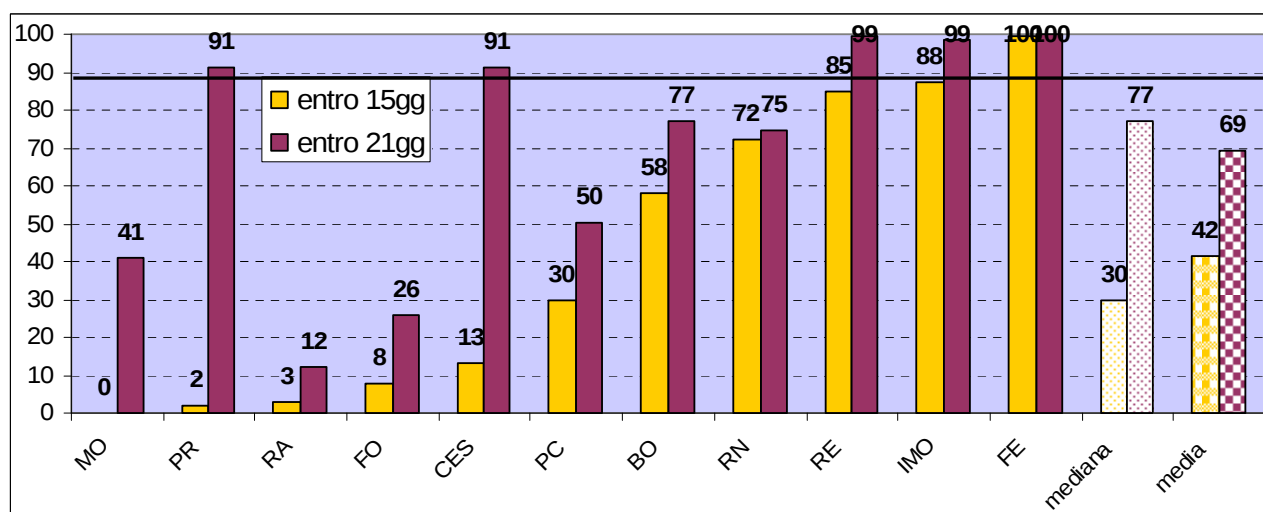
Grafico 15 Trattamento chirurgico conservativo % tra le donne con tumore invasivo



I tempi di attesa, l'efficienza dell'invito e la qualità della mammografia

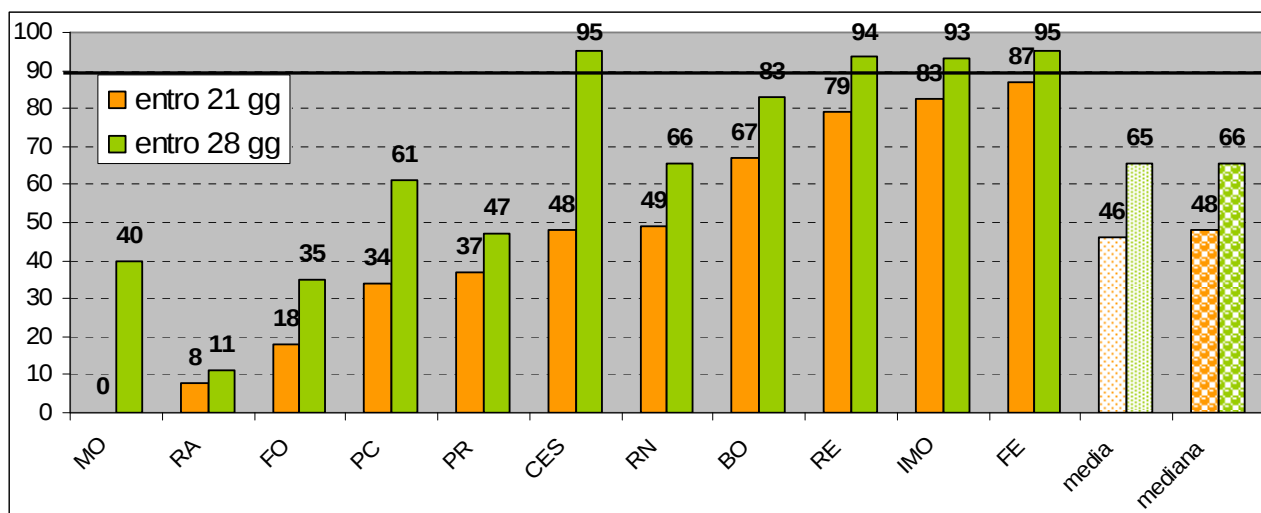
E' importante che le donne che aderiscono alla mammografia abbiano una risposta sufficientemente tempestiva anche se l'esito è normale. La percentuale di donne che riceve la risposta entro 21 giorni dalla esecuzione del test è circa il 69%, a fronte di uno standard regionale di almeno il 90%. Come si osserva nel **Grafico 16** la situazione è molto variegata tra i programmi, con 5 di essi che rispettano lo standard, e altri 7 che restano anche notevolmente al di sotto.

Grafico 16 Percentuale di risposte con esito negativo inviate entro 15 e 21 giorni dalla mammografia – Anno 2006



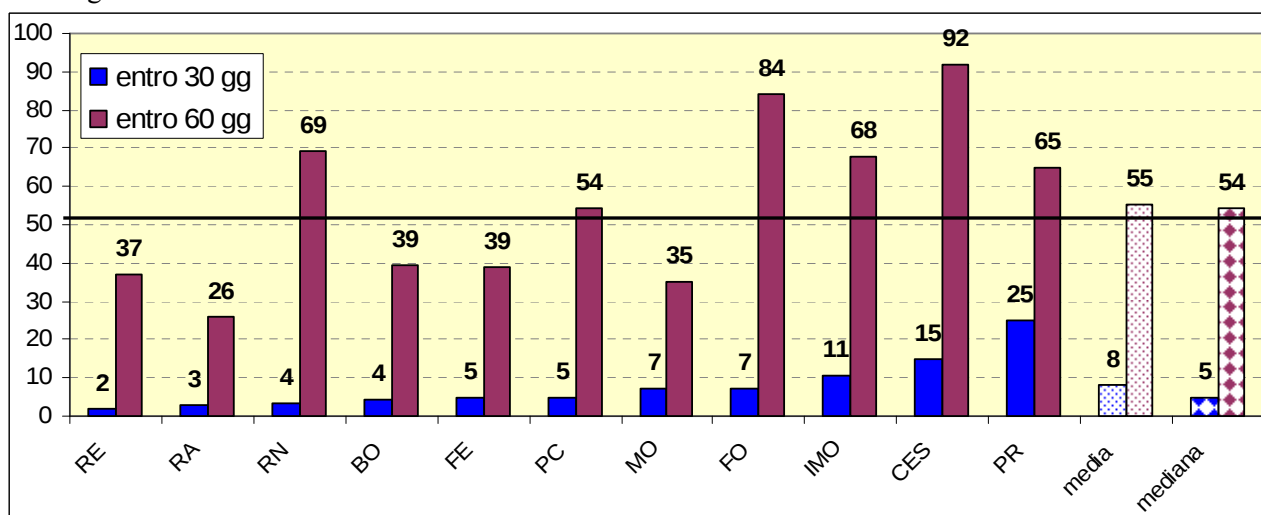
Nel caso in cui la mammografia richieda un approfondimento diagnostico, è auspicabile che questo avvenga in tempi adeguati. Come si evidenzia dal **Grafico 17**, circa il 65% degli esami di II livello iniziano entro 28 giorni dalla mammografia sospetta con uno standard accettabile del 90%.

Grafico 17 Percentuale di donne che eseguono gli accertamenti entro 21 e 28 giorni dalla mammografia – Anno 2006



Si osserva un forte ritardo rispetto allo standard per quanto riguarda i tempi dalla mammografia all'intervento chirurgico laddove si sia reso necessario (**Grafico 18**). Pur tenendo conto che a volte è la donna stessa ad allungare i tempi per avere maggiori informazioni e che l'aumento di tecnologie pre-intervento, quali la microbiopsia, richiede più tempo per la diagnosi, questo dato deve essere migliorato (lo standard proposto considera accettabili valori $\geq 50\%$ entro 30gg e $\geq 80\%$ entro 45gg), soprattutto in considerazione dell'alta variabilità territoriale.

Grafico 18 Percentuale di donne che eseguono l'intervento chirurgico entro 30 e 60 giorni dalla mammografia – Anno 2006



Anche a livello nazionale i tempi di attesa, in particolare per l'intervento chirurgico, sono critici, con una mediana tra i programmi di 13,2% di interventi entro 30 giorni e 64,4% entro due mesi.

IL PROGRAMMA DI SCREENING DEI TUMORI DEL COLLO DELL'UTERO

Il presente rapporto si propone di evidenziare, attraverso una sintesi descrittiva, l'attività dei programmi di screening dei tumori del collo dell'utero in Regione Emilia-Romagna.

Le diverse fasi dello screening vengono monitorate attraverso un flusso informativo attuato a livello nazionale, prima dal Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma (GISCi) poi per disposizione dell'Osservatorio Nazionale Screening (ONS), volto alla valutazione e al monitoraggio del programma di screening, massimizzandone l'efficacia e minimizzandone gli effetti indesiderati. Tale flusso prevede l'utilizzo di una scheda/questionario standardizzato contenente tabelle riguardanti i passi fondamentali del processo di screening come: numero di donne screenate, esiti citologici, numero di donne inviate a colposcopia, numero donne aderenti alla colposcopia consigliata, numero donne con diagnosi confermata istologicamente, distribuzione dei trattamenti, ecc.

I dati, presentati in maniera aggregata, vengono utilizzati per calcolare i più importanti indicatori di processo. Per ciascun indicatore si presenta anche il dato regionale (*pooled*) ottenuto considerando l'ammontare di tutte le informazioni raccolte.

Durante la penultima survey si è verificata a riorganizzazione del programma di screening per l'azienda USL di Bologna, che ha visto l'unione di tre aziende precedentemente distinte in Nord, Città e Sud.

Al flusso informativo nazionale, nel presente rapporto si è ritenuto opportuno aggiungere anche una breve descrizione dei dati desunti dalla scheda regionale definita come scheda d'avanzamento al 31 dicembre 2007, in grado di evidenziare in maniera corretta e tempestiva l'estensione e l'adesione al programma di screening.

Estensione, adesione e copertura del programma di screening

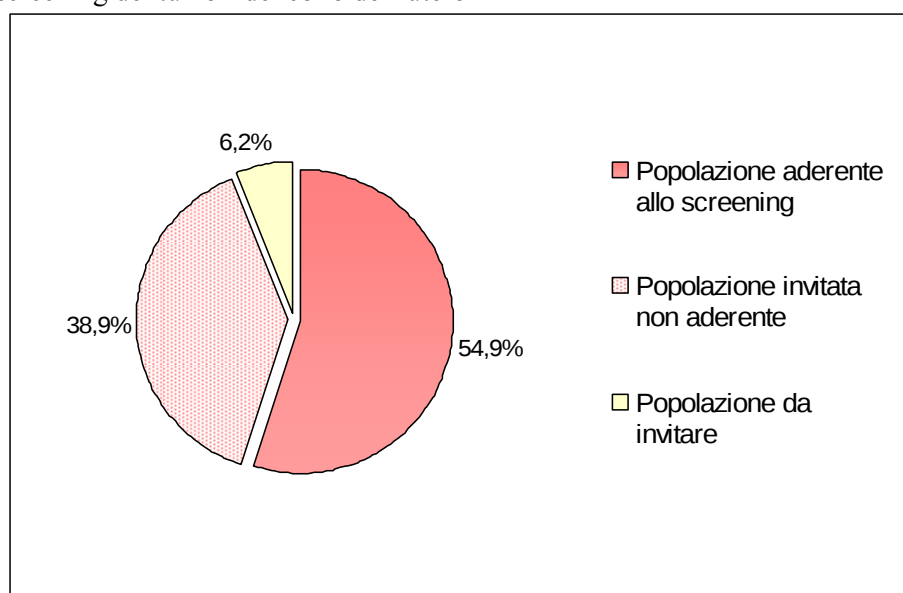
In Emilia-Romagna al 31 dicembre 2007 le donne residenti di età compresa fra i 25 e i 64 anni erano 1.192.736, tra queste il 93,8% è stata invitata negli ultimi tre anni ad eseguire il pap-test e il 54,9% l'ha eseguito aderendo al programma di screening. La risposta all'invito si attesta al 58,8% ed è da considerarsi molto buona; il dato medio rilevato dall'Osservatorio Nazionale Screening (ONS) per i programmi attivi in Italia per il 2006 è di 38,5%.

Nel corso del 2007 tutte le realtà, secondo le indicazioni regionali, hanno allargato l'invito alle quasi 33.000 donne domiciliate non residenti, coprendo sinora il 54% delle 25-64 enni domiciliate. Pur sapendo che si tratta di una popolazione particolarmente mobile e quindi più difficilmente raggiungibile, l'obiettivo è di invitare l'80% entro il 2008. L'adesione all'invito è inferiore rispetto alle residenti ed è del 42,7%.

Gli indicatori calcolati tramite questa rilevazione puntuale tengono conto sia delle esclusioni definitive (popolazione non eleggibile per il programma di screening) che degli inviti pendenti, inviti per i quali la data dell'appuntamento non è ancora trascorsa rispetto alla data della rilevazione.

Nella **Figura 1** si osserva che il 6,2% di popolazione obiettivo al 31 dicembre 2007 risultava da invitare, mentre un 38,9%, pur invitata negli ultimi tre anni, non aveva eseguito un pap-test nell'ambito del programma regionale.

Figura 1: Popolazione femminile di 25-64 anni presente e residente al 31 dicembre 2007 - adesione al programma di screening dei tumori del collo dell'utero



E' noto che l'utilizzo del pap-test come esame preventivo è una pratica molto diffusa in Emilia-Romagna e la copertura della popolazione obiettivo è più ampia di quella registrata dal solo programma di screening regionale. Lo studio PASSI condotto nel 2006 intervistando un congruo campione di donne di 25-64 anni, permette di rilevare che il 94% ha eseguito almeno un pap-test nella vita e 82% ne ha eseguito uno negli ultimi tre anni.

La **tabella 1** mostra per ciascun programma locale la percentuale di donne residenti regolarmente invitate negli ultimi tre anni, quante risultano aderenti e la risposta all'invito.

Tab. 1: indicatori espressi in percentuale sulla popolazione di 25-64 anni residente al 31/12/2007 in Emilia-Romagna (1.192.736)

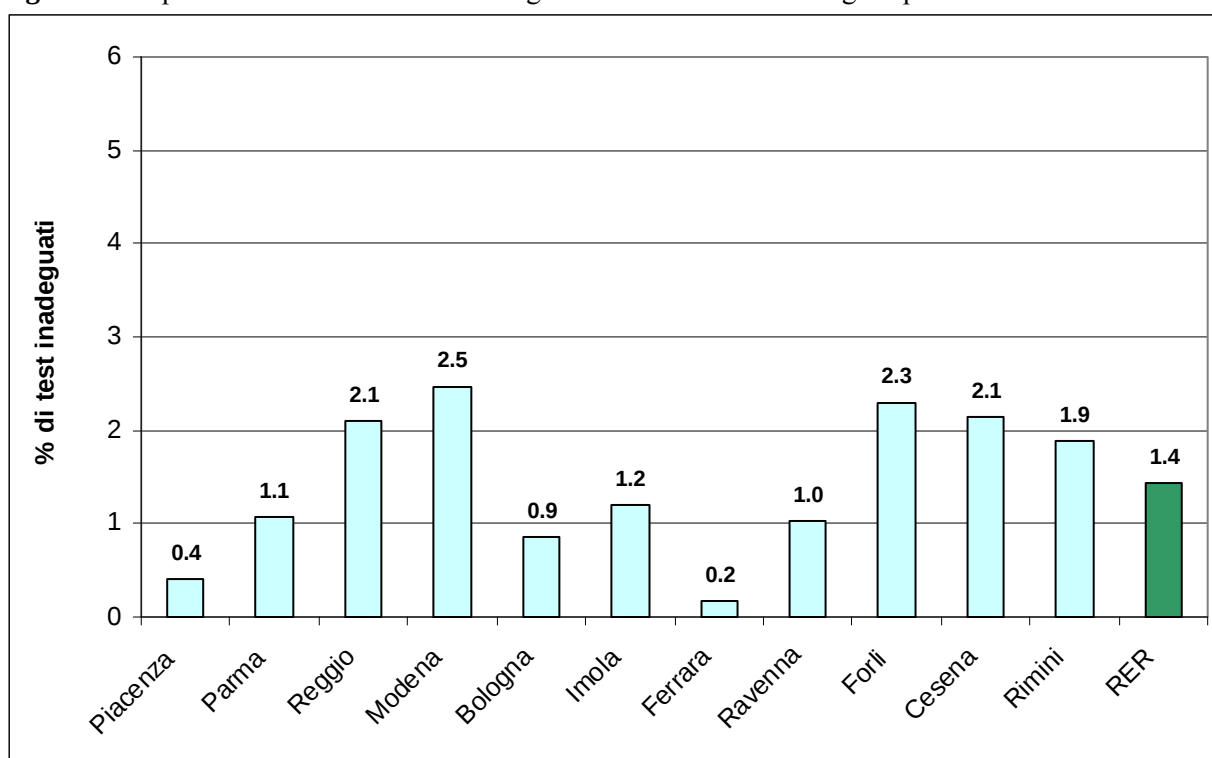
	Invitate	Aderenti	Aderenti all'invito
Piacenza	94,2	46,5	49,4
Parma	76,8	49,3	65,1
Reggio Emilia	99,3	65,7	66,2
Modena	99,8	62,4	62,5
Bologna	92,3	47,5	51,7
Imola	94,1	66,2	70,5
Ferrara	95,1	59,6	62,9
Ravenna	98,8	59,3	60,0
Forlì	87,6	42,7	49,1
Cesena	91,7	47,2	52,0
Rimini	95,9	54,0	56,5
RER	93,8	54,9	58,8

Il trend riferito all'adesione all'invito, che si evince dalla raccolta nazionale per quanto riguarda l'Emilia-Romagna in riferimento ai dati di attività dal 1997 al 2005 evidenzia un aumento fino al 2001 per poi stabilizzarsi intorno al 57% con alcune piccole oscillazioni.

La qualità dei pap-test effettuati

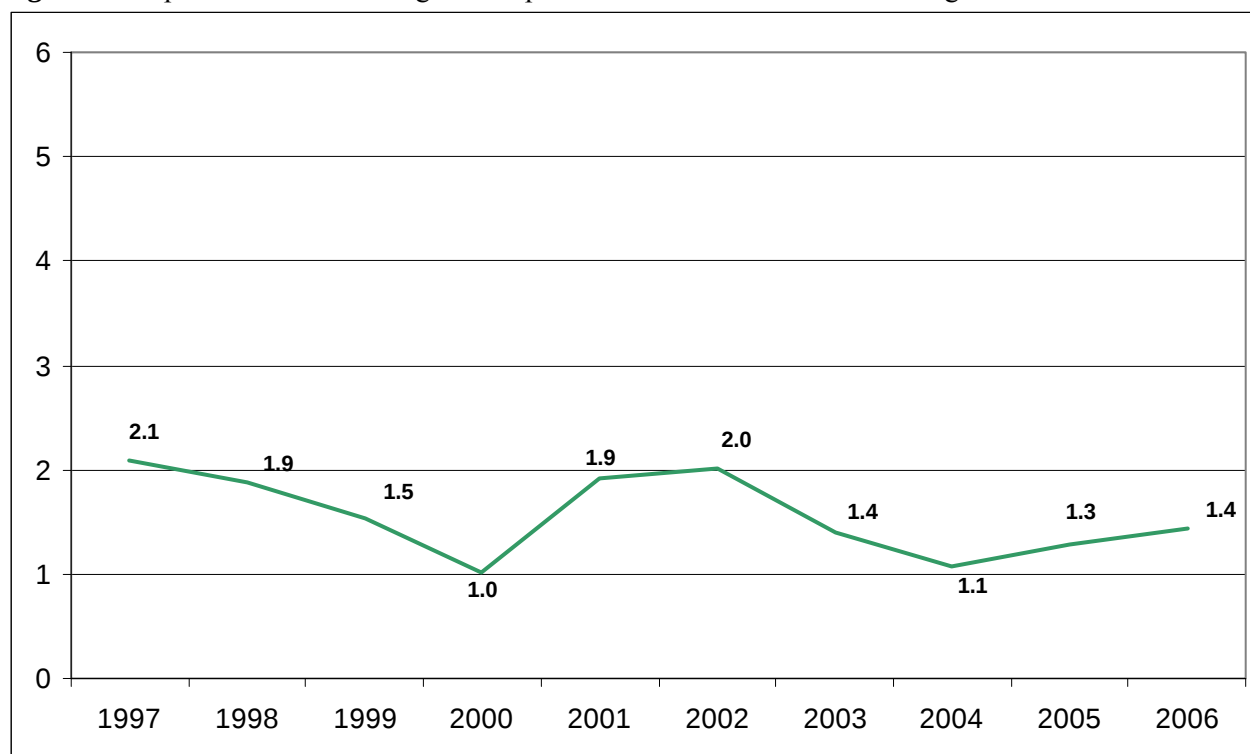
Un importante indicatore del programma è rappresentato dalla qualità del prelievo, che nel complesso risulta ottimale (**Figura 3**): infatti, la proporzione di pap-test inadeguati per il 2006 è pari all'1,4%. Tutte le aziende soddisfano lo standard desiderabile ($\leq 5\%$ accettabile e $\leq 3\%$ desiderabile), anche se come si nota dal grafico c'è una disomogeneità abbastanza rilevante tra i diversi centri.

Figura 3: Proporzione di test con esito inadeguato sul totale dei test eseguiti per l'anno 2006



Rispetto ai primi anni di attivazione dello screening, comunque, la percentuale dei test che sono risultati inadeguati è notevolmente diminuita, infatti come si nota dalla **Figura 4**, la percentuale media dei pap-test inadeguati nei primi anni era intorno al 2%, e alcuni centri raggiungevano livelli anche più elevati.

Figura 4: Proporzione di test inadeguati nel periodo 1997-2006 in Emilia-Romagna



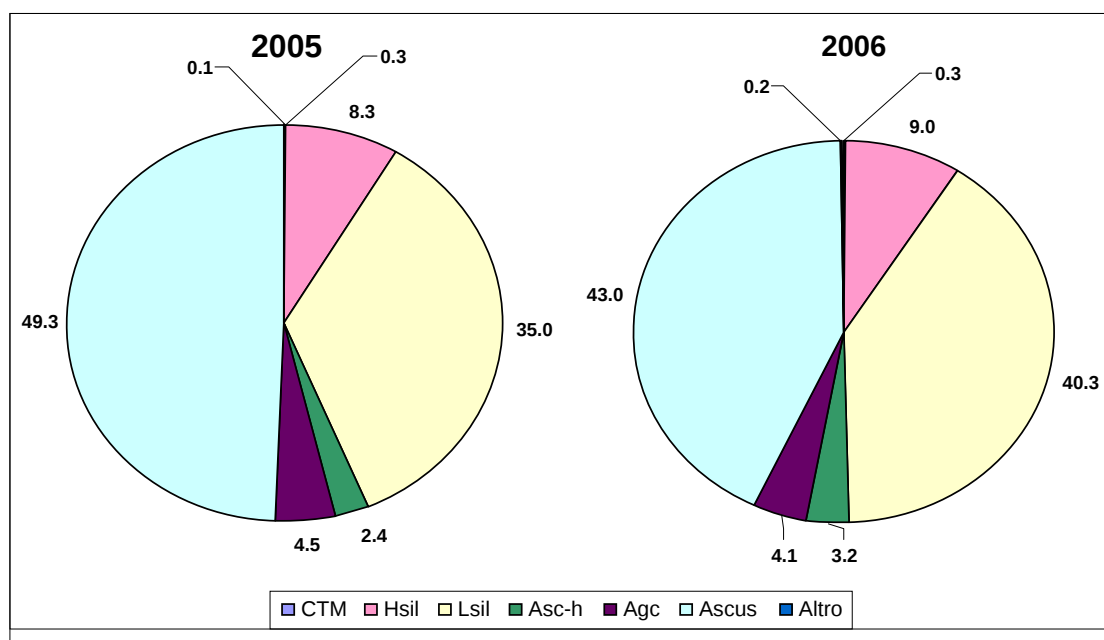
La compliance alla ripetizione del pap-test per test inadeguato riportata nell'anno 2006 è 67.9% e supera il dato nazionale (ONS 2006: 61.7%) nella maggior parte delle realtà aziendali regionali con un range di variazione da 48% a 100%.

Invio al secondo livello

Per risultato "positivo" al pap-test, si intende la segnalazione delle alterazioni cellulari previste dal protocollo (ASC-US, AGC, ASC-H, LSIL, HSIL, CTM, come da classificazione Bethesda 2001) per il richiamo all'approfondimento diagnostico (colposcopia ed eventualmente biopsia). A livello regionale negli anni 2005 e 2006 si sono registrati rispettivamente 6.108 (2.81%) e 6.279 (2.87%) pap-test positivi. La percentuale di test positivi non si discosta molto da quelle registrate negli anni precedenti. Il valore minimo (2,7%) si è registrato nel 1997 e nel 2000 mentre il valore massimo (3,5%) nel 2002.

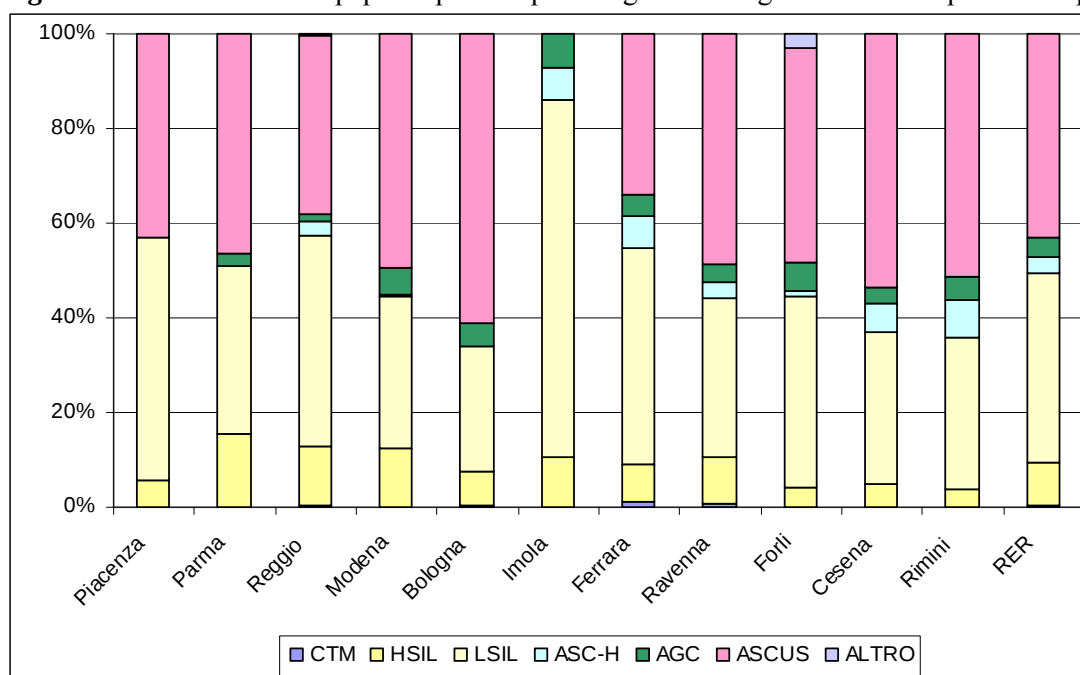
La distribuzione dei pap-test positivi per categoria citologica (secondo la nuova classificazione Bethesda 2001) evidenzia che il pap-test positivo per cellule tumorali maligne e HSIL non raggiunge il 10% del totale dei pap-test positivi in entrambi gli anni, mentre le categorie ASC-H, ASC-US e AGC rappresentano il 51.4%, per l'anno 2006, e il 56.3%, per l'anno precedente, della positività (**Figura 5**). Si osserva nell'ultimo anno, un aumento importante della categoria ASC-H.

Figura 5: Distribuzione dei pap-test positivi per categoria citologica negli anni 2005 e 2006



Il numero di lesioni identificate dal pap-test dovrebbe avere una modesta variabilità territoriale: non ci si aspetterebbe infatti che la frequenza delle lesioni del collo dell'utero nelle donne residenti nelle diverse parti del territorio regionale differisca molto. Invece rimane ancora una considerevole variabilità territoriale nell'anno 2006 (**Figura 6**), che potrebbe essere causata da diversi fattori, ad esempio da un differente rischio a livello territoriale, dai differenti criteri di definizione diagnostica delle lesioni, da una interpretazione morfologica non omogenea dei preparati, dall'applicazione diversificata di nuove tecnologie e dall'introduzione non simultanea di nuove classificazioni citologiche (p. es. TBS Bethesda 2001). Una simile variabilità si riscontra, analogamente, nella maggior parte dei programmi di screening attivi in Italia.

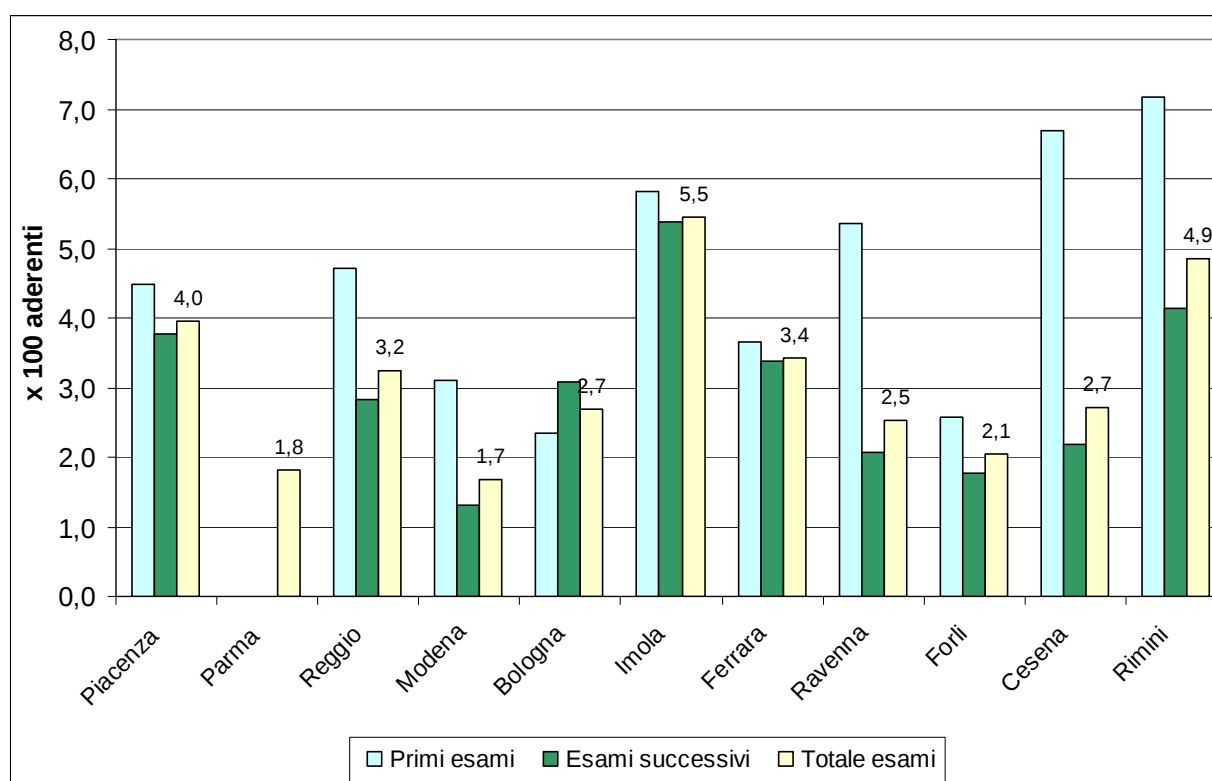
Figura 6: Distribuzione dei pap-test positivi per categoria citologica e suddivisi per AUSL per l'anno 2006.



Tra le donne screenate (n=219.017) nel 2006, 6.279 (2.87%) ricevono indicazione di approfondimento.

In particolare, negli anni 2005 e 2006, il referral rate per i primi esami a livello regionale è pari a 3.7%, mentre è più basso quello relativo agli esami successivi, intorno al 3.0%. Suddividendo il tasso di richiamo per AUSL nel 2006 tra primi esami ed esami successivi (**Figura 7**) si nota ancora una forte variabilità per entrambe le categorie.

Figura 7: Distribuzione del referral rate per azienda USL e per tipologia di esame (primi esami, esami successivi e totale esami) nel 2006.

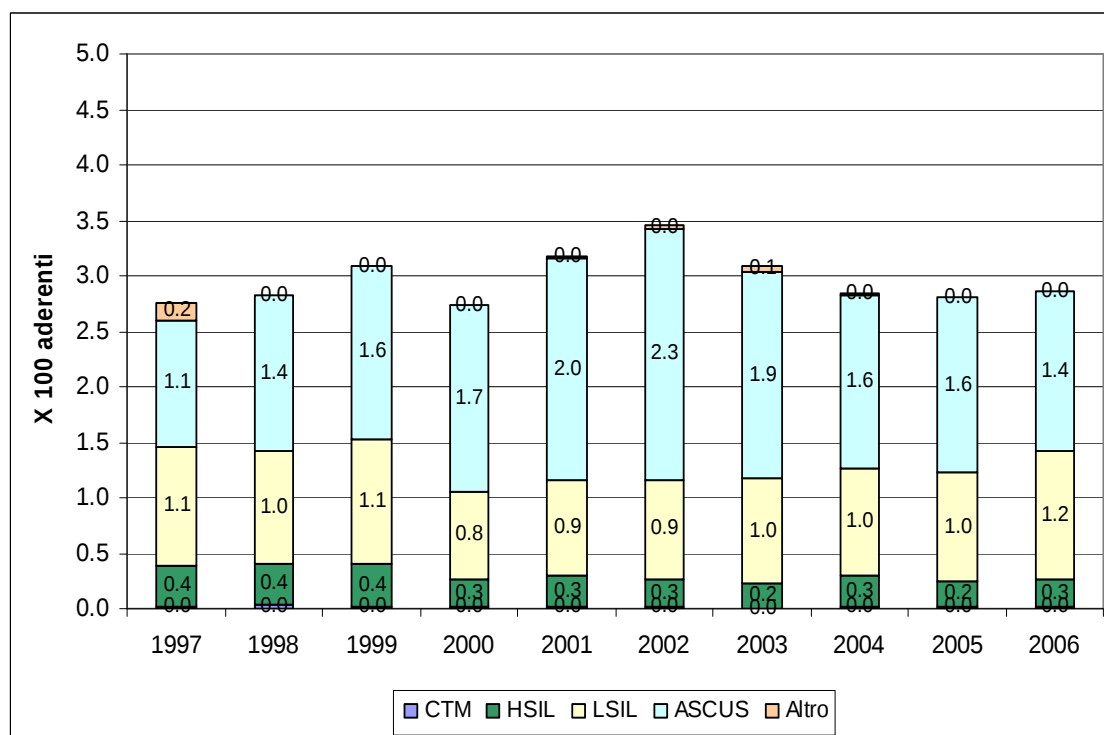


Il tasso di richiamo, quindi, varia da zona a zona, ma resta pressoché invariato nel corso degli anni, registrando percentuali più elevate (3.2% e 3.5%) rispettivamente negli anni 2001 e 2002.

In particolare nella Survey ONS 2006 il tasso medio di invio in colposcopia è risultato di 2.3 donne per 100 test eseguiti con un range da 1.0 a 3.9 togliendo gli estremi.

In **Figura 8** si riporta il trend del referral rate per il totale degli esami suddiviso per categoria citologica. Si evidenzia un trend costante nel tempo all'interno di ciascuna categoria.

Figura 8: Trend referral rate suddiviso per categoria citologica sul totale degli esami



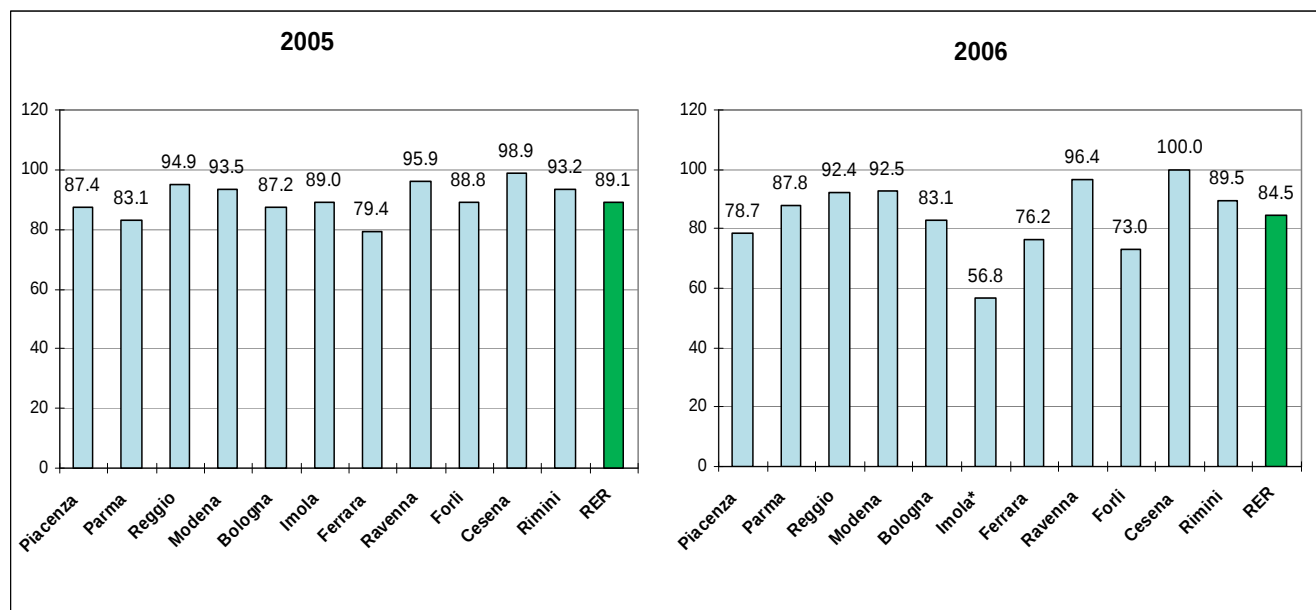
Adesione alla colposcopia

Delle donne con pap-test positivo negli anni 2005 e 2006, rispettivamente l'89.1% e l'84.5% hanno aderito alla colposcopia sul totale degli esami risultati alterati superando, anche in questo caso, il valore considerato accettabile (accettabile ≥ 80 e desiderabile ≥ 90). Anche il dato nazionale nel passaggio dall'anno 2005 al 2006 subisce un lieve calo: da 84.8% a 81.6%.

In particolare, la percentuale di donne che hanno eseguito la colposcopia avendo avuto una diagnosi di HSIL o CTM è 92.1% nel 2005 e 90.4% nel 2006, raggiungendo, quindi valori accettabili (accettabile ≥ 90 e desiderabile ≥ 95). Il dato nazionale relativo all'adesione alla colposcopia per citologia HSIL+ passa dal 90.0% nel 2005 a 87.1 nel 2006.

In **Figura 9** si riporta il valore dell'adesione alla colposcopia per ASC-US+ riportato dai centri di screening dell'Emilia-Romagna negli anni 2005 e 2006.

Figura 9: Adesione alla colposcopia per le donne con citologia ASC-US+ in Emilia-Romagna sul totale degli esami risultati alterati negli anni 2005 e 2006.



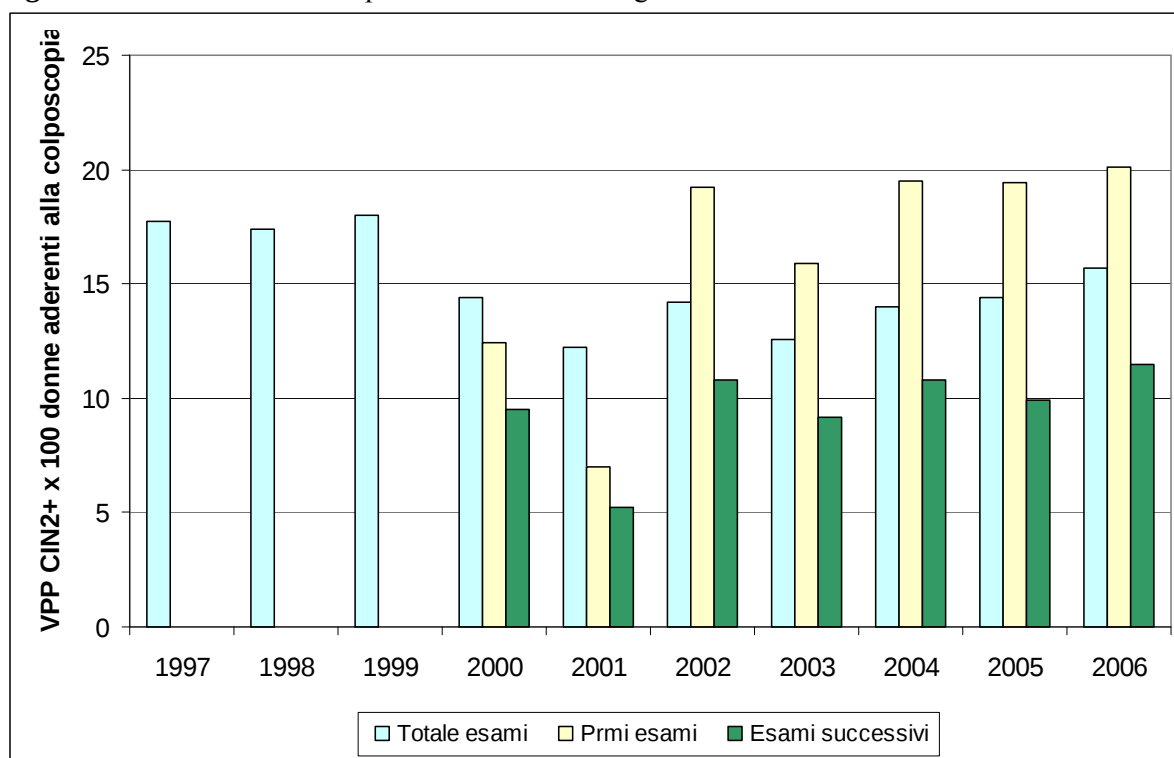
Valore predittivo positivo

Il valore predittivo positivo (VPP) dà informazione sulla conferma istologica ottenuta dopo il sospetto diagnostico verificatosi al test di screening di I livello. Nel presente rapporto il VPP viene calcolato per le lesioni CIN 2 o superiori (CIN2+) in rapporto al numero di donne sottoposte a colposcopia per diagnosi citologica di ASC-US o superiore (ASC-US+) per il totale degli esami. Questo indicatore è presentato anche suddiviso in funzione del numero di esami eseguiti dalla donna per gli anni dal 2000 in poi.

Come si può notare dalla **Figura 10**, in Emilia-Romagna si registra complessivamente un valore predittivo positivo per conferma istologica CIN2+ del 14.4% per l'anno 2005, mentre secondo i dati dell'ultima survey il valore cresce fino a 15.7%; l'aumento si registra sia per la predittività dei primi esami che dei successivi anche se i valori più elevati registrati per questo indicatore sono quelli relativi ai primi anni di attività e dovuti alla prevalenza della malattia.

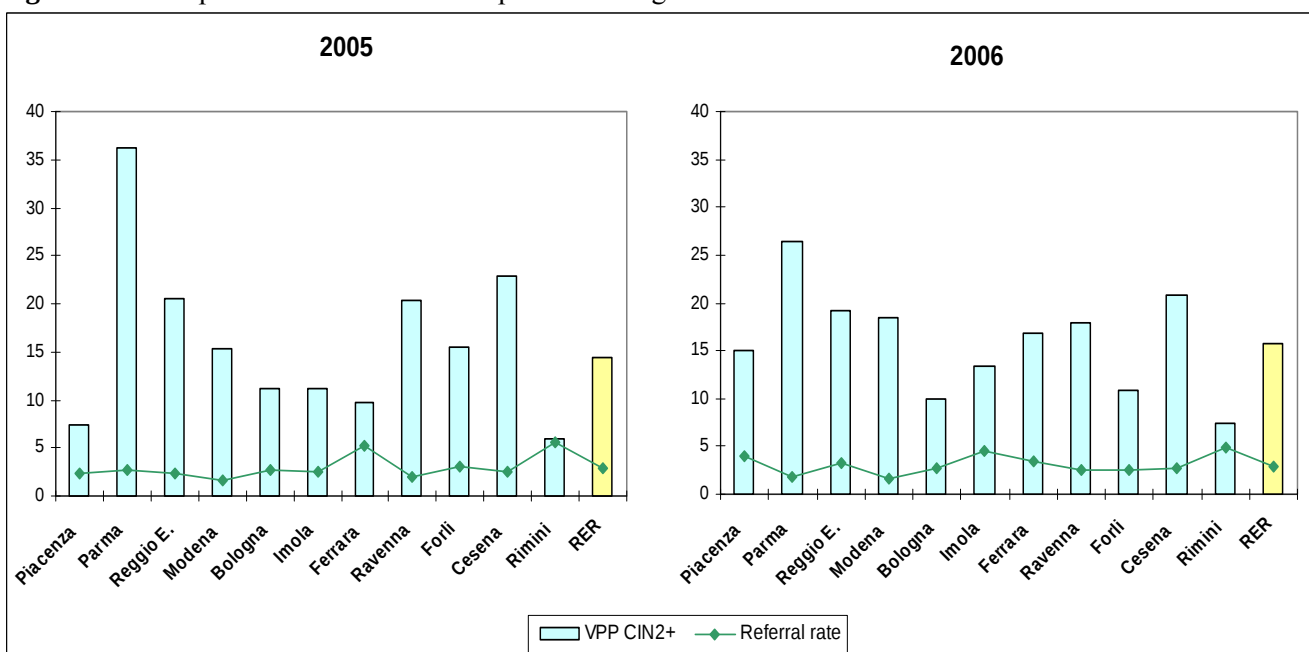
Negli ultimi 3 anni infatti il VPP per i primi esami si aggira intorno al 19-20% mentre quello registrato per gli esami successivi, è circa del 10-11%. Il dato nazionale medio riporta per l'anno 2006 un VPP pari a 16.1%.

Figura 10: Trend VPP CIN2+ per le donne con citologia ASC-US+.



Nella **Figura 11** si riporta il valore di questo indicatore suddiviso per realtà aziendale con il relativo valore del referral rate sia per l'anno 2005 che per il 2006. Come si può notare e come ci si poteva attendere in questa fase dell'intervento, il tasso di richiamo maggiore spesso non comporta una maggiore predittività del test. Per quanto riguarda il VPP soltanto 3 centri non superano lo standard accettabile consigliato a livello nazionale ($\geq 10\%$), mentre 6 superano lo standard desiderabile ($\geq 15\%$), alcuni anche di parecchi punti percentuali.

Figura 11: VPP per CIN2+ e referral rate per centro negli anni 2005 e 2006.



Tasso di diagnosi

Il tasso di diagnosi (o detection rate, DR) è definito come la proporzione dei casi CIN2+ istologicamente accertati su 1000 donne che hanno accettato l'invito ad eseguire un pap-test. Il DR grezzo nazionale riportato per l'anno 2005 è pari a 2.7%, e per l'anno 2006 è pari a 2.8%, tenendo conto dell'esistenza di un'alta variabilità, a volte all'interno di una stessa regione.

In **Tab. 2** sono presentati i valori assoluti delle lesioni identificate grazie al programma, nelle donne che hanno partecipato allo screening negli ultimi due anni suddivisi per categoria di lesione. La diagnosi istologica che definisce la lesione è la più severa fra quella derivata dall'esame della biopsia e quella effettuata sull'eventuale pezzo operatorio.

Tab. 2: Frequenze assolute delle lesioni diagnosticate per anno.

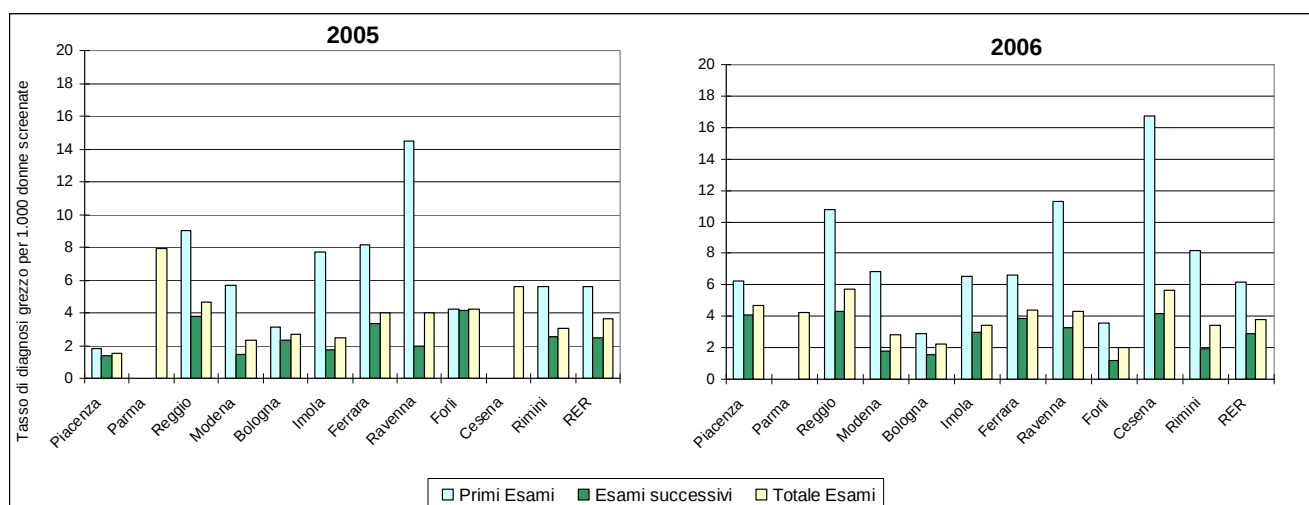
	CIN1	CIN 2-3	Carcinoma squamoso invasivo	Carcinoma squamoso microinvasivo	Carcinoma squamoso non stadiato	Adenocarcinoma in situ	Adenocarcinoma invasivo
Anno 2005	1062	717	10	17	3	29	9
Anno 2006	1186	795	11	10	0	7	8

In particolare per l'anno 2005, tra le donne invitate ed aderenti sono state riscontrate 785 lesioni di grado istologico CIN2+, con un tasso di diagnosi, calcolato sul totale degli inviti, pari a 3.6%.

Tale valore riassume una forte variabilità geografica (1.5-7.9%), come si può notare dalla **Figura 12**, in cui vengono rappresentati per realtà geografica i tassi di diagnosi per entrambi gli anni. La survey effettuata sull'anno 2006 in RER, evidenzia un numero assoluto di lesioni almeno CIN2 e un tasso grezzo leggermente più elevato rispettivamente pari a 831 casi cioè 3.8 per 1.000 donne screenate. Quest'ultimo dato è accompagnato da una variabilità più modesta da 2.0 a 5.7%. Il tasso di diagnosi medio regionale per i primi esami nel 2005 è 5.6%, con un dato che varia da 1.8% a 14.5%, mentre nel 2006 è 6.2% con una variabilità per centro compresa tra 2.9% e 16.7%.

Il tasso di diagnosi medio regionale per gli esami successivi, invece, nel 2005 è 2.5% con una variabilità per centro compresa tra 1.4% e 4.2%, mentre per l'anno 2006 il dato regionale è pari a 2.9% con un dato che varia da 1.2% a 4.3% a seconda del centro.

Figura 12: Tasso grezzo di diagnosi per centro suddiviso per primi esami, esami successivi e totale esami negli anni 2005 e 2006

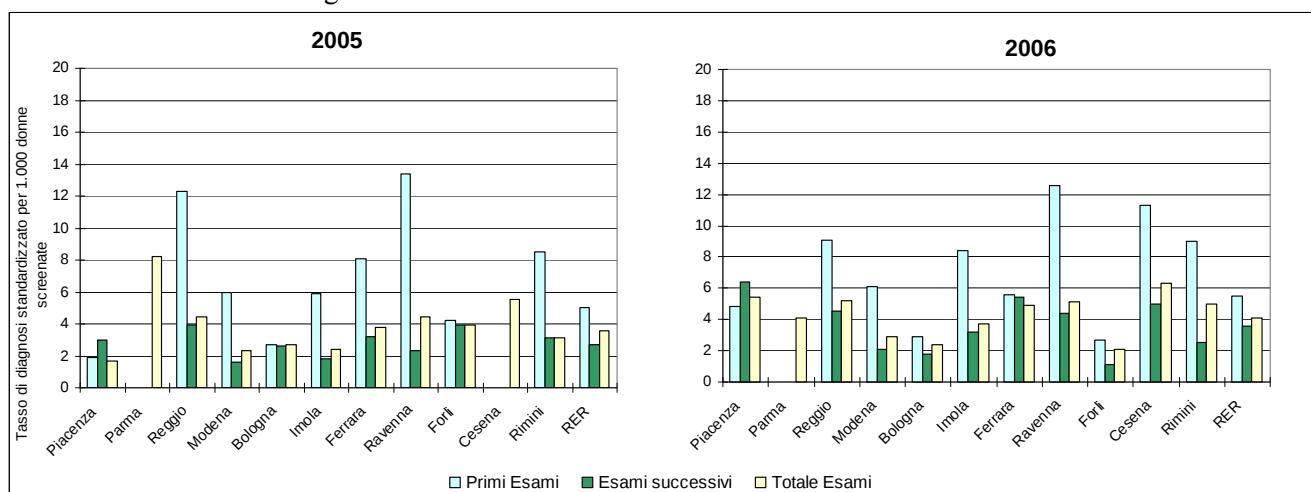


La variabilità geografica osservata sia per il 2005 sia per il 2006 è evidente anche considerando

tassi di diagnosi standardizzati per età (popolazione standard di riferimento ITA '91): quindi al netto del rischio espresso dalla diversa struttura per età della popolazione screenata (**Figura 13**), si notano ancora delle differenze. E' pertanto probabile che la variabilità del tasso tra le diverse aziende, sia legata ad una diversa prevalenza della patologia nella popolazione in esame e a criteri e protocolli diagnostici differenti.

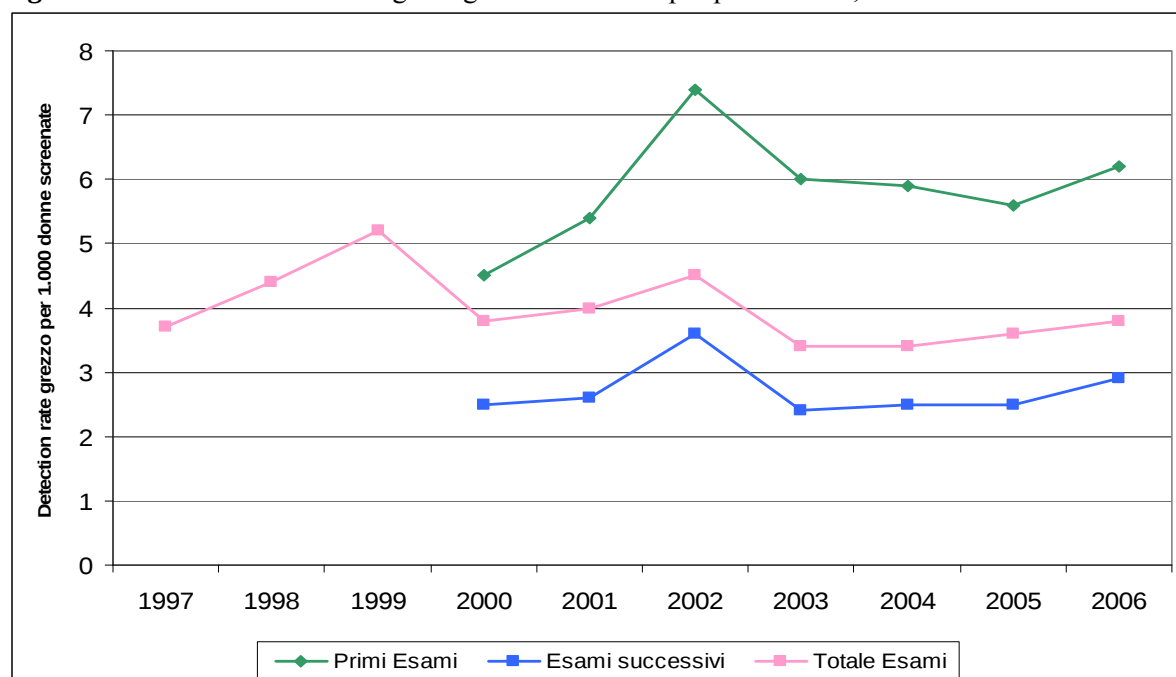
La variabilità del tasso di diagnosi è maggiormente concentrata, in entrambi gli anni, nei test di I livello eseguiti in donne che aderiscono per la prima volta al programma di screening; negli esami successivi il tasso di diagnosi, che risulta comunque più basso, è abbastanza omogeneo su tutto il territorio regionale.

Figura 13: Tasso di diagnosi standardizzato (ITA '91) per centro suddiviso per primi esami, esami successivi e totale esami negli anni 2005 e 2006.



Nella **Figura 14** si osserva l'andamento del tasso grezzo di diagnosi negli anni dal 1997 al 2006 fra i primi esami e gli esami successivi.

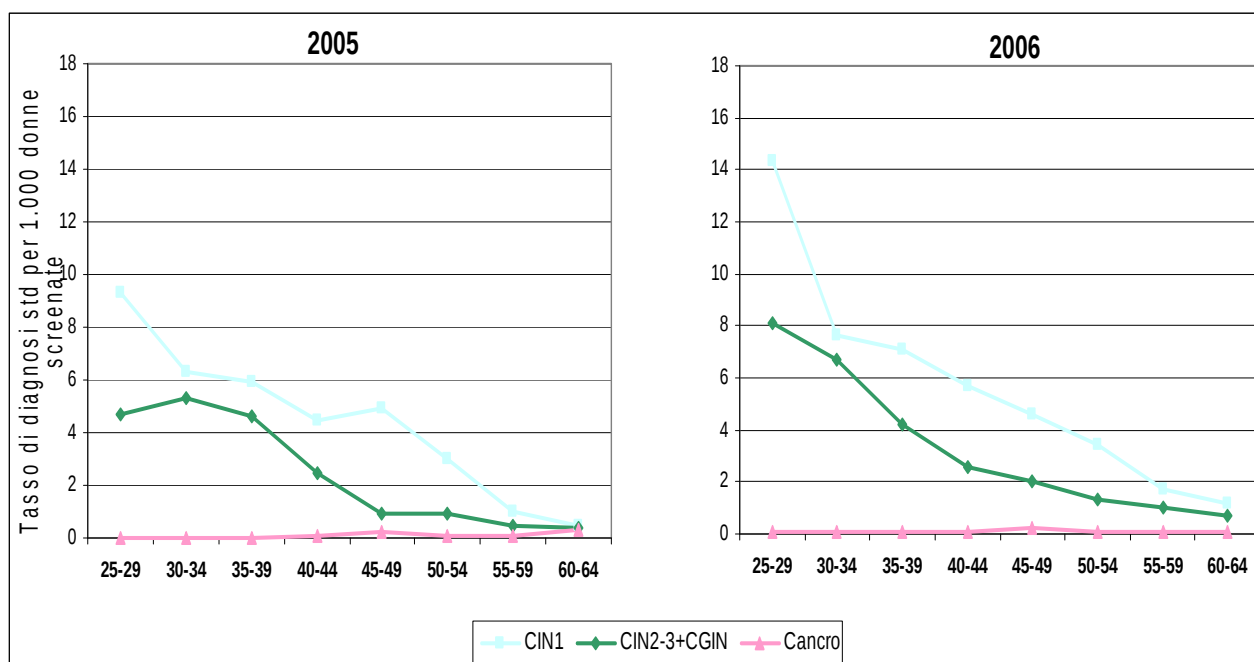
Figura 14: Trend del tasso di diagnosi grezzo suddiviso per primi esami, esami successivi e totale esami.



Se si analizza il tasso di diagnosi per classe di età e categoria diagnostica negli anni più recenti a disposizione (**Figura 15**), si può notare, coerentemente con la storia naturale della malattia, che le lesioni a basso grado risultano più frequenti nelle donne giovani (CIN 1).

L'andamento per età delle lesioni riscontrate è simile nei due anni, con una tendenza all'aumento delle lesioni più lievi nel 2006 a discapito di quelle a prognosi peggiore. In tutte le classi di età si osserva che il trend delle lesioni precancerose moderato/gravi è in diminuzione, presumibilmente in quanto sono già state individuate e trattate nei round precedenti.

Figura 15: Tassi specifici per età delle lesioni riscontrate (%) tra le donne che hanno eseguito il pap-test.

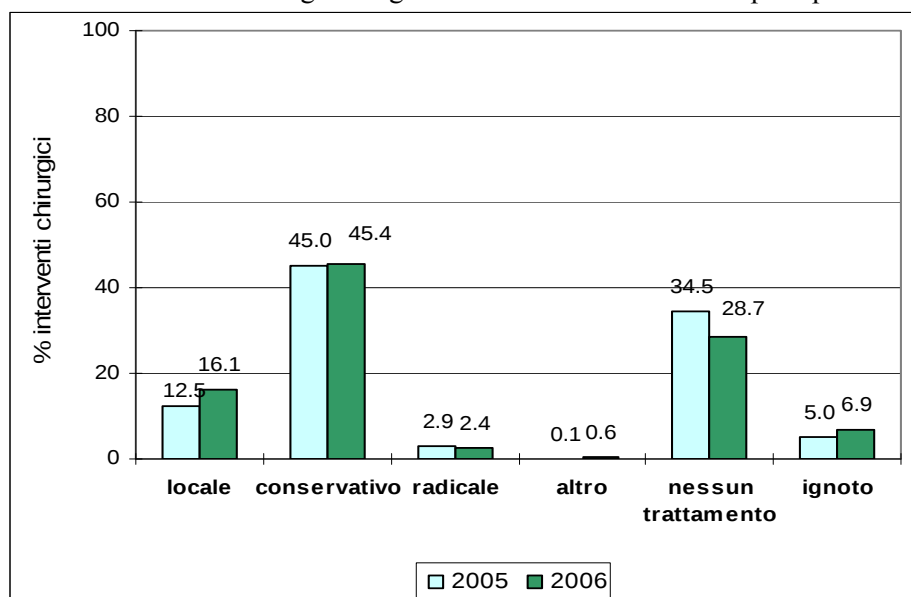


I trattamenti

L'adesione al trattamento raggiunge percentuali elevate: infatti negli ultimi due anni la proporzione di donne alle quali è stata diagnosticata una lesione ed è stato suggerito un trattamento, ha aderito all'intervento proposto nell' 88% dei casi, che non supera però il valore accettabile proposto dalle linee guida nazionali ($\geq 95\%$). Questa percentuale raggiunge livelli elevati se la lesione riscontrata è un tumore invasivo o in situ, per i quali nel 2006 si riporta un'adesione del 100%, mentre per i CIN2-3 scende al 93.3 e per i CIN1 al 76.6%.

I trattamenti eseguiti sono prevalentemente ambulatoriali e conservativi (**Figura 16**), coerentemente con la frequenza delle lesioni precancerose di gran lunga maggiore rispetto ai tumori invasivi. In **Figura 16** i trattamenti locali comprendono la vaporizzazione laser, la crioterapia e la diatermocoagulazione, mentre i trattamenti conservativi comprendono la conizzazione a lama fredda e l'escissione con LEEP.

Figura 16: Percentuale di trattamenti eseguiti negli anni 2005 e 2006 suddivisi per tipo



Di notevole interesse è la verifica dell'adeguatezza del trattamento, misurata principalmente attraverso la percentuale dei trattamenti non conservativi nelle lesioni precancerose. Nel 2006 tutti i centri hanno raggiunto un tasso di isterectomie sui casi di CIN1 pari a zero, rispettando il suggerimento delle linee guida nazionali.

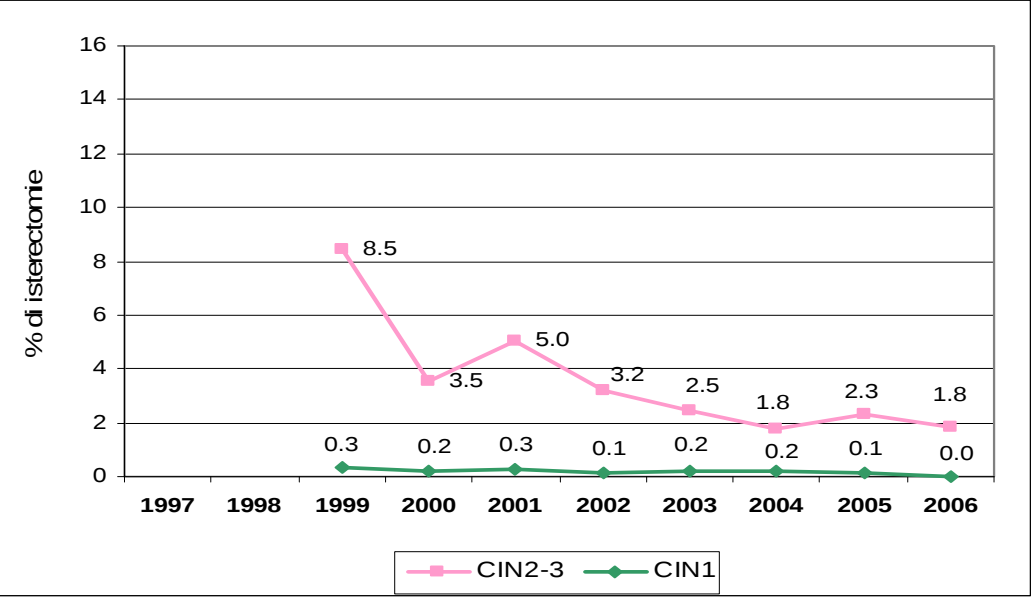
La percentuale di isterectomie per i casi di CIN2-3 dovrebbe essere contenuta fra il valore accettabile inferiore o uguale a 5 e desiderabile minore o uguale a 2. Il valore medio regionale nel 2006 è 1.83%, con la maggior parte dei centri che si attesta sullo 0%. Solo 2 centri superano il valore considerato accettabile.

Il buon risultato raggiunto dalla Regione Emilia-Romagna si può attribuire anche al lavoro svolto dai Gruppi di lavoro per il controllo di qualità. Questo dato, rilevato nella Survey nazionale ONS, per l'anno 2005, è pari a 3,6%; nell'anno 2006 è pari all'1.5% dei casi per i CIN2 e al 5.5% dei casi per i CIN3.

In **Figura 17** si riporta il trend della proporzione di isterectomie sempre valutato per CIN1 e CIN2-3 nel periodo 1997-2006. Il valore relativo alla proporzione di isterectomie nei casi di CIN1 ha riportato una lieve flessione da 0.34% a 0.00% nel periodo 1999-2006.

Si è osservata una riduzione più importante, invece, per i casi di CIN2/3 trattati con isterectomia la cui percentuale nei primi anni dell'avvio del programma di screening si aggirava intorno all'8.5%, mentre negli ultimi anni ha raggiunto valori accettabili.

Figura 17: Trend della proporzione di isterectomie riportato per le lesioni CIN1 e CIN2/3 nel periodo 1999-2006.



IL PROGRAMMA DI SCREENING DEI TUMORI DEL COLON-RETTO

Il programma di screening per la prevenzione e la diagnosi precoce dei tumori del colon-retto invita uomini e donne di età compresa tra i 50 e i 69 anni ad eseguire, con cadenza biennale, il test per la ricerca del sangue occulto nelle feci (FOBT). I primi inviti a eseguire il test sono stati spediti in tutta la regione a partire dal 21 marzo 2005, data di inizio del programma regionale.

Se il test risulta negativo la risposta viene inviata tramite lettera; le persone che risultano positive vengono contattate telefonicamente e invitate ad eseguire una colonscopia di approfondimento per accertare la natura del sanguinamento.

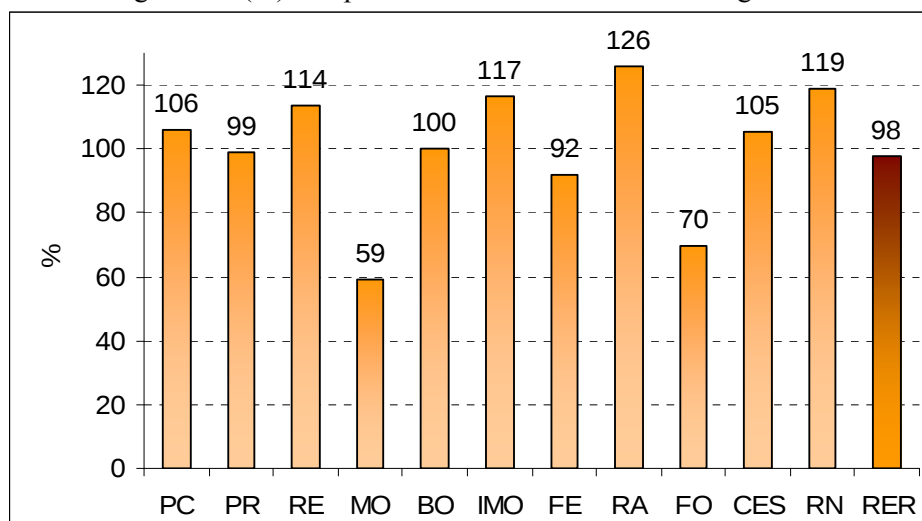
I dati descritti sono riferiti all'anno 2005 e 2006, rilevati tramite una scheda informatizzata, compilata annualmente e predisposta dall'Osservatorio Nazionale Screening (ONS). Poiché la maggior parte dei programmi ha iniziato invitando le classi di età più anziane, gli indicatori diagnostici dei primi nove mesi del 2005 risultano fortemente influenzati da questa scelta, come è noto, infatti, sia i carcinomi che le lesioni precancerose crescono progressivamente con l'età. E' per questo che molte differenze tra 2005 e 2006 non sono dovute a un trend temporale ma piuttosto alla diversa composizione per età delle persone esaminate. Per questo motivo e anche in considerazione del fatto che si tratta di dati appartenenti tutti al primo round di screening si è scelto di considerarli prevalentemente nel loro complesso e solo per alcuni indicatori per anno.

Estensione degli inviti e partecipazione

Al termine del 2006 mancavano 3 mesi per completare il primo invito a screening rivolto a tutta la popolazione di 50-69 anni, complessivamente pari a 1.055.930 persone. Di queste, l'85% era già stato invitato, pertanto sui 21 mesi di attività del programma si traduce in una estensione degli inviti del 98%. Nel corso dei due anni il ritmo degli inviti è andato crescendo: al termine del 2005 l'estensione era del 61,4% ma in molte AUSL nel 2006 c'è stato un forte incremento che ha permesso di recuperare il ritardo legato alle difficoltà organizzative e di assestamento dell'avvio dello screening, invitando più della popolazione prevista annualmente (estensione 124%).

Il **grafico1** mostra, per ogni AUSL, la percentuale di popolazione invitata al termine del 2006 rispetto a quella teoricamente da invitare nei 21 mesi di attività. A fronte di alcune AUSL che avevano già anticipato alcuni inviti previsti per l'anno 2007 ve ne sono due che invece risultano in ritardo coi tempi.

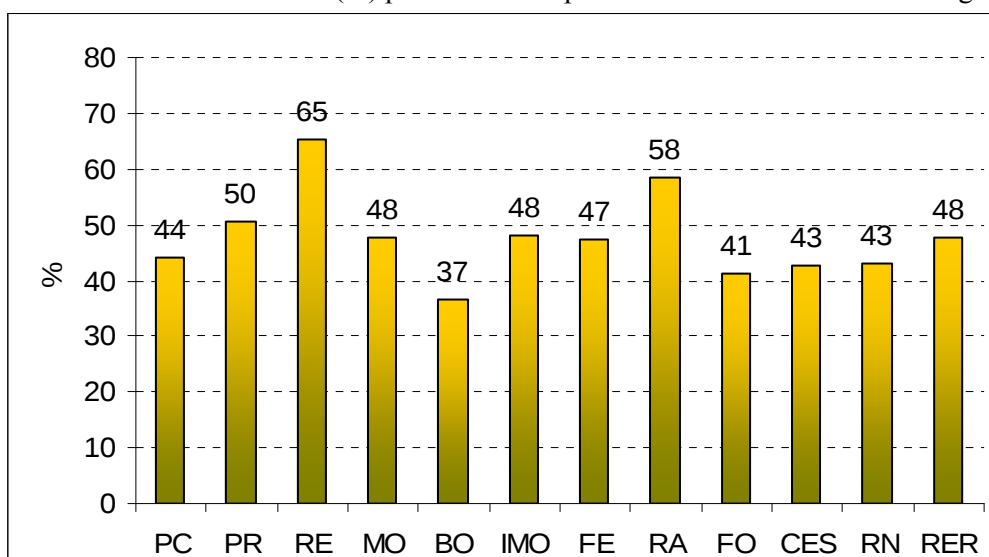
Grafico 1 – Estensione degli inviti (%) complessiva dall'inizio dello screening a tutto il 2006



In Italia nel 2005 i programmi di screening per tumore del colon-retto attivi erano in tutto 52, nel 2006 sono arrivati a 69 coprendo così il 44,3% della popolazione di 50-69anni. L'estensione degli inviti nel 2006 raggiungeva il 74,7% e l'adesione all'invito era del 46,5% nel 2005 e 44,6% nel 2006 con valori un po' più elevati nelle femmine che nei maschi.

Anche in Regione Emilia-Romagna l'adesione all'invito è superiore nelle femmine che nei maschi: rispettivamente in percentuale 48,1 e 44,1 nel 2005 e 50,1 e 46,5 nel 2006. Complessivamente dall'inizio dello screening la risposta all'invito risulta del 45,8% che è un valore migliorabile ma già sufficiente per lo standard accettabili di almeno il 45% proposto dal Gruppo Italiano Screening Colorettale (GISCoR). Tenendo conto che l'1,2% degli inviti è risultato inesitato, quindi non ha raggiunto il destinatario, e che alcune persone invitate sono poi risultate non eleggibili perché avevano eseguito una colonscopia in tempi recenti o per altri motivi, l'adesione corretta all'invito è del 47,8%.

Grafico 2 – Adesione corretta all'invito (%) per AUSL complessiva dall'inizio dello screening al 2006



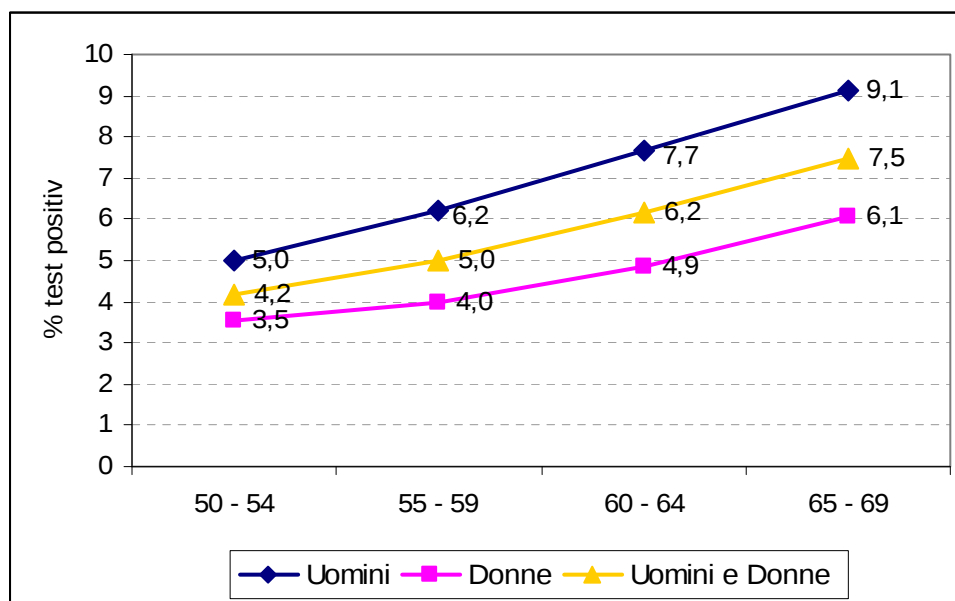
Scomponendo il dato regionale fra i singoli programmi si osservano alcune differenze che potrebbero affievolirsi con il graduale consolidarsi dei programmi stessi, sebbene una certa variabilità sia ancor oggi osservabile anche nei due programmi di screening femminili attivi da numerosi anni. Anche l'adozione del sollecito in tutte le AUSL potrebbe spingere in questa direzione.

Indicatori di processo e di qualità

Percentuale di positività al test

Le persone che hanno eseguito il test sono state 396.568, tra queste, l'approfondimento diagnostico tramite colonscopia è stato necessario per il 5,9% (7,3% degli uomini e 4,7% delle donne). I dati dimostrano che la percentuale di positività al test aumenta con l'età, conformemente alle aspettative, in quanto la prevalenza delle lesioni intestinali di interesse oncologico cresce con l'età. Anche la più alta positività negli uomini rispetto alle donne non stupisce, in considerazione della maggior incidenza di lesioni del colon-retto nel sesso maschile.

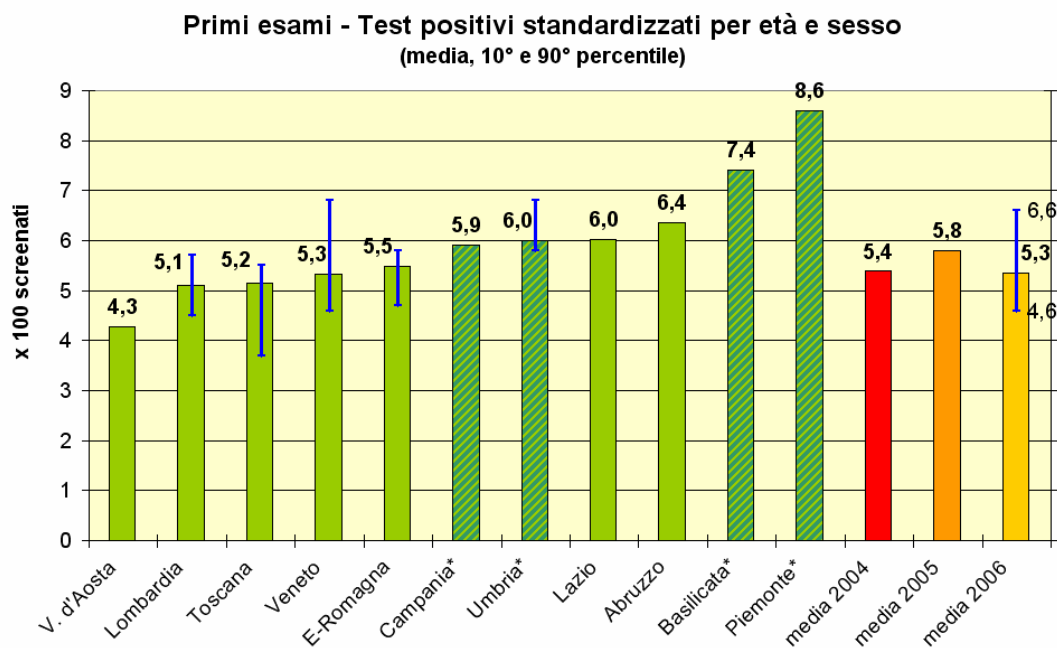
Grafico 3 - Percentuale di positività al test per classi di età e sesso



La percentuale di positività al test non varia molto tra le AUSL: da 5,0 a 6,8 inoltre parte dei valori sopra lo standard (<6%) sono ancora legati all'età mediamente più elevata delle persone che si sono sottoposte al test nel periodo considerato.

La survey dell'ONS sui dati dell'anno 2006 mostra una buona omogeneità anche tra le regioni e questo depone per una buona affidabilità e qualità del test diagnostico. La **figura 1** mostra la percentuale di test positivi per regioni per l'anno 2006 e le medie degli ultimi tre anni. Occorre osservare che Umbria e Piemonte hanno screenato solo persone di 60 anni o più e per Campania e Basilicata non erano disponibili i dati per età.

Figura 1- Percentuali di test positivi survey ONS anno 2006



I test che sono risultati inadeguati alla lettura sono molto contenuti, rappresentando lo 0,3% di tutti i test eseguiti. In questi pochi casi, le persone sono invitate a ritirare un nuovo kit per ripetere l'esame. Anche la media nazionale è molto contenuta e non supera 0,4%.

L'approfondimento e le lesioni identificate

E' importante che le persone che hanno avuto un test positivo si sottopongano agli approfondimenti necessari: mediamente in regione l'adesione è risultata del 79,6%. Per l'anno 2006 sono disponibili maggiori dettagli sull'approfondimento e si può notare che come riportato nella letteratura internazionale anche in Emilia-Romagna la percentuale di uomini che ha accettato di eseguire la colonscopia - 80,1 - è maggiore rispetto alle donne 75,2 e superiore è anche la completezza della stessa che risulta rispettivamente 93,4% e 89,8%. Occorre però aggiungere che la differenza si riduce fino quasi ad annullarsi quando si considera il completamento tramite successiva colonscopia o con Rx a doppio contrasto.

Lo standard di adesione all'approfondimento è di almeno 85%, la media regionale per il 2006 è 78,9% e varia tra le AUSL da 70 a 93. Si tratta di un valore ancora insufficiente anche se sconta il fatto che alcuni programmi per motivi organizzativi non sono riusciti a inserire tutte le colonscopie eseguite per tempo. Solo 4 programmi raggiungono lo standard, ma di questi solo tre superano il livello desiderabile del 90% a dimostrazione che esiste un margine di miglioramento possibile.

A livello nazionale l'adesione alla colonscopia era 81,9% nel 2005 e 81,2% nel 2006, la percentuale di colonscopie complete rispettivamente 91,2 e 89,0.

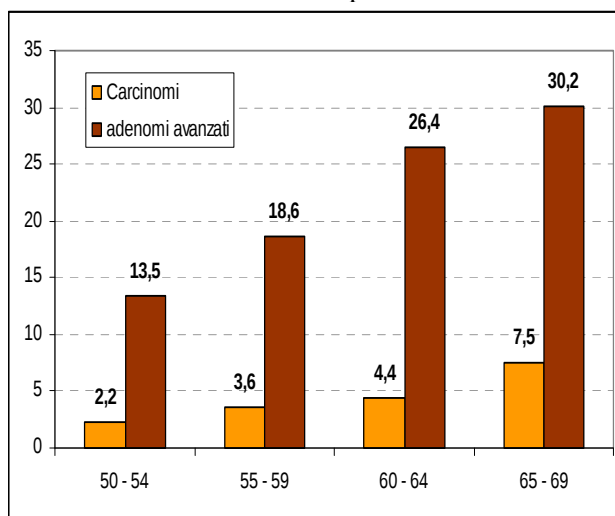
Il tasso di diagnosi delle lesioni o Detection Rate (DR) esprime il numero di persone a cui è stata identificata un certo tipo di lesione del colon-retto ogni mille che si sottopongono a screening.

In particolare nel periodo che include il 2005 e il 2006 il tasso di identificazione di carcinomi è risultato 3,5 ogni 1.000 che hanno aderito allo screening mentre in 16 persone ogni mille è stato riscontrato almeno un adenoma avanzato. Si tratta, in questo caso, di lesione benigne che hanno però un rischio maggiore di degenerare verso forme maligne chiamate pertanto anche lesioni precancerose; la rimozione, prevalentemente per via endoscopica di questi polipi è un passaggio fondamentale per la prevenzione dei tumori del colon-retto. Vengono definiti adenomi avanzati quelli con diametro ≥ 10 mm o con componente villosa $>20\%$ o con displasia di alto grado e si differenziano dagli adenomi iniziali che non presentano tali caratteristiche e sono a minor rischio di degenerazione.

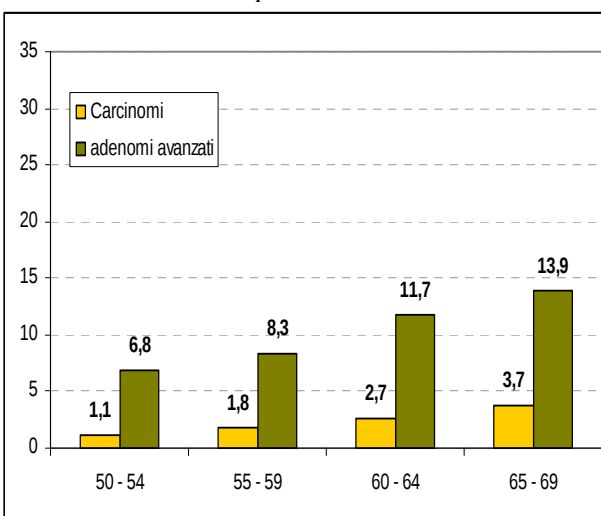
E' da notare che il DR per adenomi iniziali, che è pari a 6,5 ‰, è 2,5 volte inferiore al tasso di diagnosi di adenomi avanzati; questo è da sottolineare perché invece la frequenza di adenomi iniziali è di gran lunga superiore nella popolazione a rischio generico. Ciò depone a favore di una buona selettività del test di ricerca del sangue occulto, che seleziona le persone a maggior rischio di essere portatrici di lesioni rilevanti.

Conformemente alle aspettative i tassi di diagnosi crescono con l'aumentare dell'età, e sono superiori nei maschi rispetto alle femmine. In particolare i maschi hanno un tasso di identificazione dei carcinomi di 1,9 volte superiore alle femmine e 2,2 per gli adenomi avanzati.

Grafico 4 – MASCHI DR % per classi di età



FEMMINE DR % per classi di età

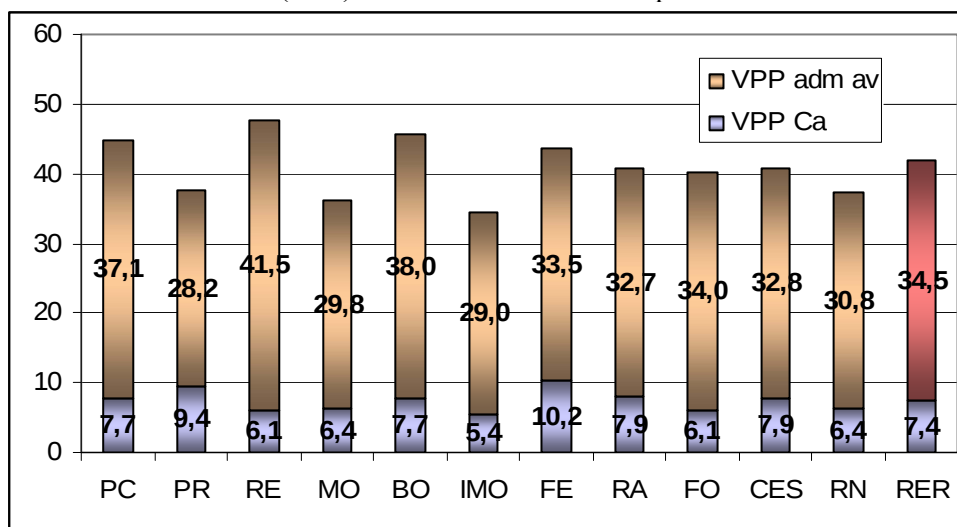


I DR per classi di età e genere dell'Emilia-Romagna sono molto omogenei con quelli rilevati a livello nazionale. Nel 2005 e 2006 il tasso di identificazione dei carcinomi risultava rispettivamente 3,7 % e 3,1% e per gli adenomi avanzati 16,8 % e 14,6 %. I valori registrati sono superiori allo standard desiderabile fissato dal GISCoR (Gruppo Italiano Screening Colorettale): >2,5 per i carcinomi e >10 per gli adenomi avanzati.

Per quanto riguarda la variabilità tra i singoli programmi delle AUSL della Regione, i DR dei carcinomi variano da un minimo di 2,0 a 4,1 e da 10,6 a 24,6 per gli adenomi avanzati. La variabilità osservata, peraltro abbastanza limitata, può essere spiegata da numerosi fattori tra i quali numeri piccoli (casualità), differenze nella adesione alla colonscopia, una diversa prevalenza della patologia in esame, una diversa completezza dei dati e composizione per età degli esaminati, criteri di classificazione istologica degli adenomi, accuratezza del test di I livello e della colonscopia. Con il tempo e grazie anche al database a record individuale predisposto fin dall'inizio per la raccolta dei dati e in fase di messa a punto sarà possibile approfondire alcune di queste tematiche.

Tra le 18.338 persone che hanno aderito all'approfondimento è stata riscontrata una lesione neoplastica del colon-retto (lesione benigna a basso rischio, lesione benigna ad alto rischio, lesione maligna) nel 56,0%. Tuttavia è obiettivo principale dello screening individuare la presenza di adenocarcinomi e di adenomi avanzati, che sono stati riscontrati nel 47% dei maschi e nel 35% delle femmine. L'alta predittività per queste lesioni nelle persone che si sono sottoposte ad accertamento tramite colonscopia giustifica pienamente il ricorso ad essa e richiede un attento impegno per favorire il più possibile l'adesione delle persone risultate positive al test per la ricerca del sangue occulto. Il **grafico 5** mostra i valori predittivi positivi per AUSL suddivisi in carcinomi e adenomi avanzati.

Grafico 5 – Valori Predittivi Positivi (VPP) del FOBT+ alla colonscopia



I valori medi regionali si avvicinano molto alla media rilevata dall'ONS: 6,8% per i carcinomi e 32,1 per gli adenomi avanzati.

La presenza di adenomi ad alto rischio è stata riscontrata in 6.333 persone (il 34,5% di tutte le persone che hanno eseguito la colonscopia, nel 39% degli uomini e il 28% delle donne). E' da sottolineare che la quasi totalità di queste lesioni, in regione il 97,8%, può essere asportata per via endoscopica (anche durante lo stesso esame colonscopico di approfondimento) e non richiede intervento chirurgico.

La diagnosi di carcinoma ha interessato 1.365 persone (il 7,4% di coloro che hanno effettuato la colonscopia, 8,0% per i maschi e 6,7% per le femmine). Il programma ha quindi finora permesso di identificare 849 uomini e 516 donne con tumori maligni. Nel 30% dei casi si trattava di adenomi cancerizzati per i quali il trattamento è molto efficace ed è stato esclusivamente endoscopico in più della metà. Fino ad ora non risulta stadiato il 17% dei tumori; su quelli per i quali è noto lo stadio si può dire che circa la metà sono stati individuati ad uno stadio precoce di evoluzione (stadio 0-I o stadio Dukes A), tale da permettere di intervenire con cure meno invasive e con verosimile miglior prognosi. Invece i tumori in stadio III o più, che sono quelli a peggior prognosi, sono risultati il 23% di quelli classificabili rimanendo entro lo standard previsto (<30%). Non vi sono differenze tra maschi e femmine per quanto riguarda la stadiazione dei tumori.

I dati delle serie storiche dei tumori coloretali nella popolazione di 50-69 anni nella nostra regione, in epoca pre-screening, mostrano che solo il 22% dei tumori invasivi era diagnosticato in uno stadio iniziale e che il 51% era in stadio III o più. Lo spostamento verso forme tumorali precoci conferma l'anticipazione diagnostica indotta dallo screening che è una condizione necessaria al raggiungimento dell'obiettivo.

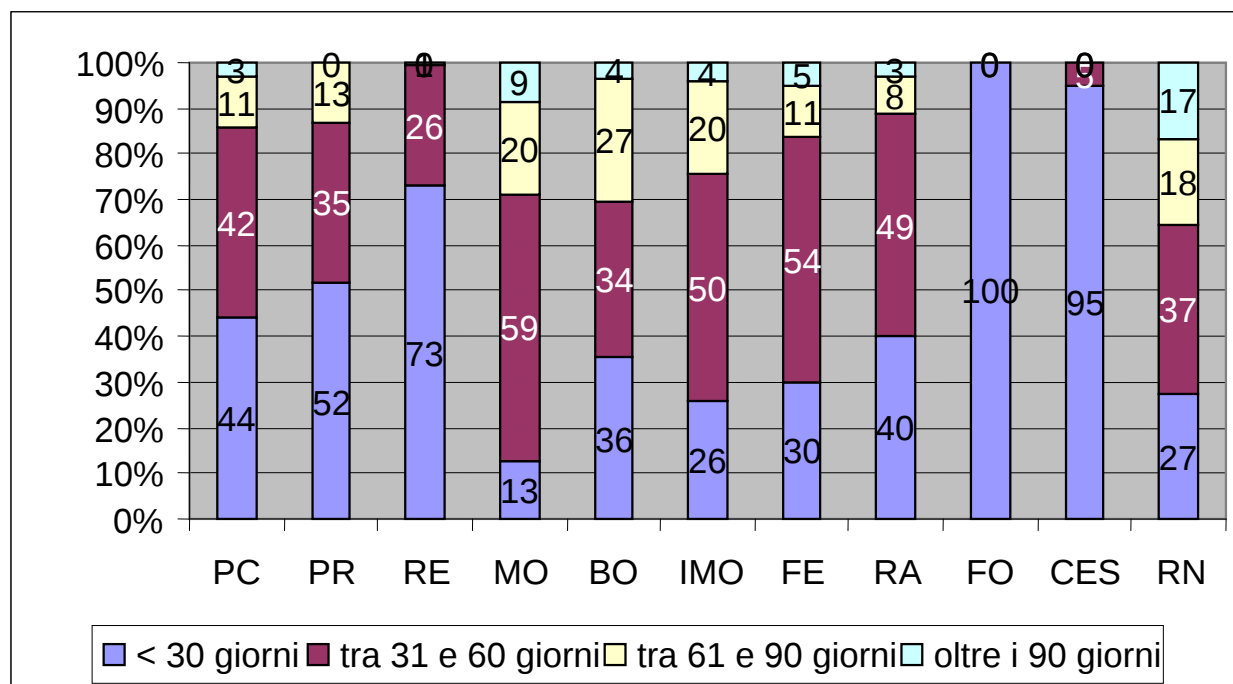
Tra gli indicatori di qualità del programma costantemente monitorati vi sono i tempi di attesa: l'intervallo tra il risultato negativo del test FOBT e la spedizione del referto dovrebbe essere contenuto entro 21 giorni per almeno il 90% delle risposte. Tutte le AUSL della regione tranne una, raggiungono lo standard previsto.

Per quanto riguarda invece l'intervallo tra il test positivo e la colonscopia di approfondimento (**Grafico 6**) solo 2 programmi rispettano lo standard del 90% di colonscopie entro 30 giorni, la maggior parte non lo raggiunge neppure in 60 giorni. Anche a livello nazionale la tempistica per l'esecuzione dell'approfondimento appare problematica praticamente per tutte le regioni.

Infine viene monitorato il tempo trascorso tra la diagnosi di cancro coloretale e l'esecuzione dell'intervento chirurgico consigliato: lo standard accettabile è del 90% entro 30 giorni, ma solo tre

programmi riescono a rispettarlo mentre per gli altri occorrono 60 giorni. A livello nazionale il 59% degli interventi viene eseguito entro 30 giorni e si arriva a 86% entro i 60.

Grafico 6 – Intervallo tra test positivo e colonscopia di approfondimento



Conclusioni

Per la verifica e il monitoraggio della qualità dei programmi è importante l'accurata raccolta e trasmissione dei dati e la loro completezza. Evidenti carenze in questo senso rendono difficile il confronto e la corretta interpretazione degli indicatori. A livello dei singoli programmi locali si sono osservate alcune difficoltà nella registrazione delle esclusioni prima e dopo l'invito e limitatamente a due AUSL per quanto riguarda la completezza dei dati di II livello. La ricostruzione dello stadio dei tumori identificati deve essere maggiormente curata per limitare il più possibile la percentuale di casi con stadio ignoto. Tenendo comunque conto del recente avvio dello screening la qualità della raccolta dati si può considerare mediamente più che buona e ottima per la maggior parte dei programmi.

A livello regionale l'avanzamento degli inviti è regolare e l'adesione sufficiente; occorre invece porre attenzione all'allungamento dei tempi per eseguire gli approfondimenti richiesti e l'intervento chirurgico quando necessario.

Gli indicatori del processo clinico diagnostico rientrano tutti negli standard accettabili o desiderabili, con l'eccezione dell'adesione alla colonscopia le cui motivazioni vanno ricercate e approfondite a livello locale. Gli indicatori precoci di impatto quali i tassi di identificazione delle lesioni e gli stadi dei tumori sono molto buoni quando confrontati con gli standard proposti e in generale tutti gli indicatori risultano molto omogenei con la media nazionale dei programmi finora attivati. Si può dunque concludere che il programma regionale stia andando nella direzione giusta per ottenere i benefici fissati.

OBIETTIVI E AZIONI DA REALIZZARE

A seguito dell'Intesa Stato-Regioni del 23 marzo 2005 e della conseguente elaborazione dei Piani regionali della Prevenzione 2005-2007, i programmi di screening di popolazione per la prevenzione dei tumori della mammella, del collo dell'utero e del colon-retto, già attivi in Regione Emilia-Romagna, hanno assunto rilevanza prioritaria nell'ambito dei programmi di sanità pubblica anche a livello nazionale.

L'esperienza maturata e la lettura dei dati di sorveglianza epidemiologica permettono di indicare le principali azioni su cui occorre concentrare l'attenzione:

A) Comuni a tutti i programmi di screening

- 1) mantenere la progressione delle chiamate e il rispetto degli intervalli fra un test e l'altro;
- 2) monitorare i tempi di consegna della risposta al test negativo e dell'iter diagnostico-terapeutico per verificare le cause degli eventuali ritardi e individuare gli interventi correttivi più idonei;
- 3) valutare le caratteristiche complessive dei casi screen-detected rispetto a quelli non screen detected e analizzarne la storia di screening;
- 4) migliorare l'adesione, in particolare per quanto riguarda i gruppi socialmente svantaggiati, a cominciare dalle persone straniere;
- 5) gestire attivamente il follow-up delle persone trattate;
- 6) uniformare e integrare i flussi informativi regionali con quelli nazionali per permettere la valutazione di impatto dei programmi e la risposta ai debiti informativi

B) Screening dei tumori del colon-retto:

- 1) sostenere i programmi di controllo di qualità promuovendo:
 - l'appropriata lettura del test per la ricerca del sangue occulto nelle feci,
 - la corretta applicazione dei criteri di esecuzione della colonscopia,
 - l'uniformità nella caratterizzazione istologica, e nella stadiazione delle lesioni identificate;
- 2) implementare il tracciato record individuale definito a livello regionale;
- 3) predisporre e attivare il flusso informativo regionale per l'identificazione dei casi incidenti nel periodo pre e post programma di screening, con il coinvolgimento dei Registri tumori di popolazione operanti sul territorio della Regione Emilia-Romagna e la realizzazione di Registri di patologia ad hoc nelle aree geografiche che ne sono prive, al fine di valutare l'impatto e i cancri di intervallo.

PROGETTI E ATTIVITÀ SVOLTI DAI GRUPPI DI LAVORO PER IL CONTROLLO DI QUALITÀ

ANDAMENTO DELLA MORTALITÀ PER TUMORE DELLA MAMMELLA IN EMILIA-ROMAGNA IN RIFERIMENTO ALL'ATTIVAZIONE DEL PROGRAMMA DI SCREENING MAMMOGRAFICO: ANALISI ETÀ-PERODO-COORTE

Carlo Alberto Goldoni, Priscilla Sassoli de' Bianchi, Karin Bonora, Gianfranco De Girolamo,

Nell'ambito dell'attività di verifica dei risultati e del raggiungimento degli obiettivi principali del programma di screening mammografico che fa capo al Centro di riferimento e coordinamento regionale screening dell'Assessorato alle politiche per la salute della Regione Emilia-Romagna, è stato attivato questo studio, il cui scopo è quello di analizzare l'influenza dello screening mammografico sulla mortalità causa-specifica nella popolazione interessata dallo stesso.

L'efficacia sperimentale (efficacy) di questo screening è stata studiata e discussa in modo approfondito, ma resta da valutare cosa accade nei programmi di screening nella popolazione generale (effectiveness) come quello che in Regione Emilia-Romagna è stato messo in atto fin dal 1998: per quanto tali programmi siano controllati con una numerosa serie di indicatori di processo e risultato a breve termine, la valutazione più attendibile non può essere che quella relativa alla riduzione della mortalità.

In letteratura sono riportati diversi studi che evidenziano un calo nel tempo della mortalità per tumore della mammella in popolazioni coinvolte dal programma di screening.

Altri studi, con un diverso approccio, hanno confrontato gruppi di donne sottoposte e non a screening evidenziando che la mortalità si riduce maggiormente nel gruppo sottoposto a screening. In questa analisi abbiamo deciso di confrontare l'andamento nel tempo della mortalità prima e dopo l'inizio del programma di screening organizzato.

Per lo studio dell'andamento temporale di un fenomeno è necessario tener conto di tre fattori che possono influenzarlo: l'Età (al decesso), l'anno di nascita (Coorte) e l'anno del decesso (Periodo). L'effetto età rappresenta il diverso rischio associato ai differenti gruppi d'età. L'effetto periodo rappresenta il cambiamento del fenomeno per tutti i gruppi di età simultaneamente: per esempio può essere il risultato di un cambiamento nel tempo delle tipologie di trattamento di una malattia o l'inizio di una campagna di prevenzione quale appunto quella dello screening del tumore della mammella. L'effetto coorte rappresenta la diversa esposizione a fattori di rischio o fattori protettivi (ad esempio diversi stili di vita) di diverse generazioni. Naturalmente va tenuto conto che le tre variabili temporali sono strettamente legate tra loro dalla relazione:

Periodo – Età = Coorte

La tecnica statistica utilizzata a questo scopo è l'analisi Età-Periodo-Coorte (Age-Period-Cohort: APC). Due essenzialmente sono gli approcci utilizzati: la rappresentazione tabellare e grafica dei tassi specifici e la stima degli effetti di età, periodo e coorte tramite modelli multivariabili. L'obiettivo dell'analisi APC è stimare l'effetto netto di ognuna delle tre variabili in gioco, aggiustato per le altre due.

Dati utilizzati

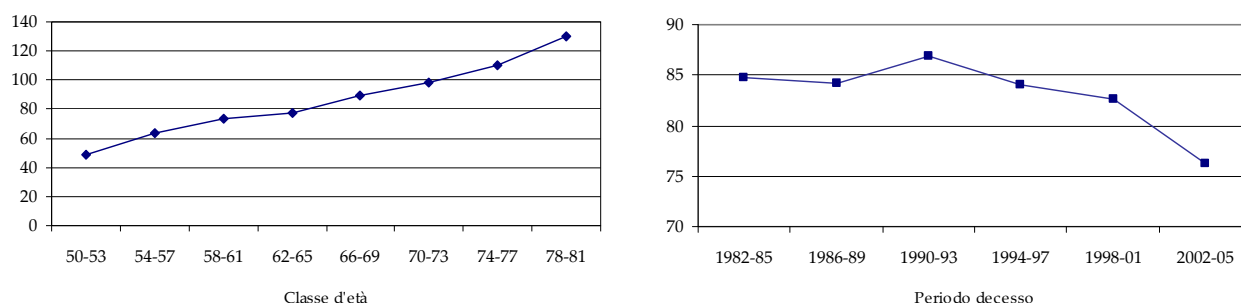
Per il numero di decessi sono stati utilizzati i dati ISTAT per gli anni 1982-1994 e i dati del registro di mortalità regionale (REM) per gli anni dal 1995 al 2005. Per i dati di popolazione si è utilizzata la ricostruzione ISTAT gli anni 1982-90, per gli anni 1991-2005 sono state utilizzate le banche dati

regionali. In Emilia-Romagna nel periodo 1982-2005 si sono verificati 15.542 decessi per tumore alla mammella nelle donne di età 50-81 anni (popolazione media di periodo 779.399).

Risultati

La **Figura 1** mostra l'andamento della mortalità per tumore alla mammella nelle donne di età compresa fra 50-81 anni. Nel primo grafico è chiaro l'andamento in crescita in relazione all'età; il tasso specifico passa da 48,6 nella classe 50-53 anni a 130,3 nella classe 78-81 anni. Nel secondo grafico il tasso grezzo mostra prima un andamento più o meno stabile con un calo evidente nell'ultimo periodo. Successivamente si cercherà, con il metodo APC, di analizzare tale trend "correggendo" per le componenti età e coorte.

Figura 1. Andamento dei tassi specifici per età e periodo per 100.000 ab. nel periodo 1982-2005 in Emilia-Romagna



Al fine di una migliore rappresentazione dell'andamento del fenomeno non si analizzano i dati per anni puntuali ma i decessi vengono raggruppati in 8 classi di età quadriennali (50-53; ...; 78-81 anni) e in 6 periodi quadriennali di decesso (1982-1985; ...; 2002-2005). Definite le classi d'età e periodo si determinano di conseguenza 13 coorti di nascita di otto anni (1900-1907; 1904-1911; 1908-1915; ...; 1948-1955), che per semplicità nei grafici vengono rappresentate dall'anno di mezzo. Come chiaramente si evince le coorti adiacenti si sovrappongono: donne nate nello stesso anno, possono rientrare in due coorti attigue a seconda del periodo in cui muoiono. Nella **Tab. 1** vengono presentati i tassi specifici di mortalità per classe di età (colonne) per l'anno del decesso (righe) e per coorte di nascita (in diagonale). Si comprende bene per esempio che una donna nata nel 1930 e deceduta nel 1982 quindi a 52 anni (classe di età 50-53) farà parte della coorte 1928-35; invece se muore nel 1988 quindi a 58 anni (classe di età 58-61 anni) farà parte della coorte 1924-31.

Tabella 1. Tassi di mortalità specifici per età per tumore alla mammella per 100.000 abitanti

Periodo	Classe d'età								Coorte
	50-53	54-57	58-61	62-65	66-69	70-73	74-77	78-81	
1982	52,43	70,77	83,57	84,98	90,18	95,86	111,15	119,75	1900-07
1986	51,23	71,25	77,10	75,08	90,59	107,93	106,34	125,78	1904-11
1990	60,83	64,12	75,07	81,69	95,48	103,35	106,06	133,57	1908-15
1994	49,96	61,31	73,04	78,82	91,13	105,46	100,74	140,48	1912-19
1998	41,92	60,75	62,80	79,67	89,31	97,50	123,23	126,09	1916-23
2002	34,94	52,15	69,40	66,40	78,75	80,07	111,51	133,50	
Coorte	1948-55	1944-51	1940-47	1936-43	1932-39	1928-35	1924-31	1920-27	

Rappresentazione grafica

La rappresentazione grafica offre un primo approccio per l'analisi degli effetti Età-Periodo-Coorte. Le **Figure 2 e 3** presentano i tassi calcolati per classi d'età della **Tab. 1**, messi in relazione da linee che rappresentano rispettivamente i periodi e le coorti. L'andamento mostrato nella **Figura 2** evidenzia tassi specifici per periodo più bassi nel 2002-2005 soprattutto nelle classi di età centrali (62-65, 66-69, 70-73). Osservando il grafico successivo si nota che questa diminuzione è dovuta al cambiamento di tendenza delle coorti 1928-1935, 1932-1939 e 1936-1943, quelle maggiormente interessate dallo screening: in queste il tasso specifico per età sembra crescere meno o addirittura stabilizzarsi. Per meglio evidenziare questo fenomeno, nella **Figura 3** è stato evidenziato anche, con una linea continua, l'andamento dei tassi per il periodo 2002-2005.

Figura 2. Tassi di mortalità specifici per classi d'età e periodo

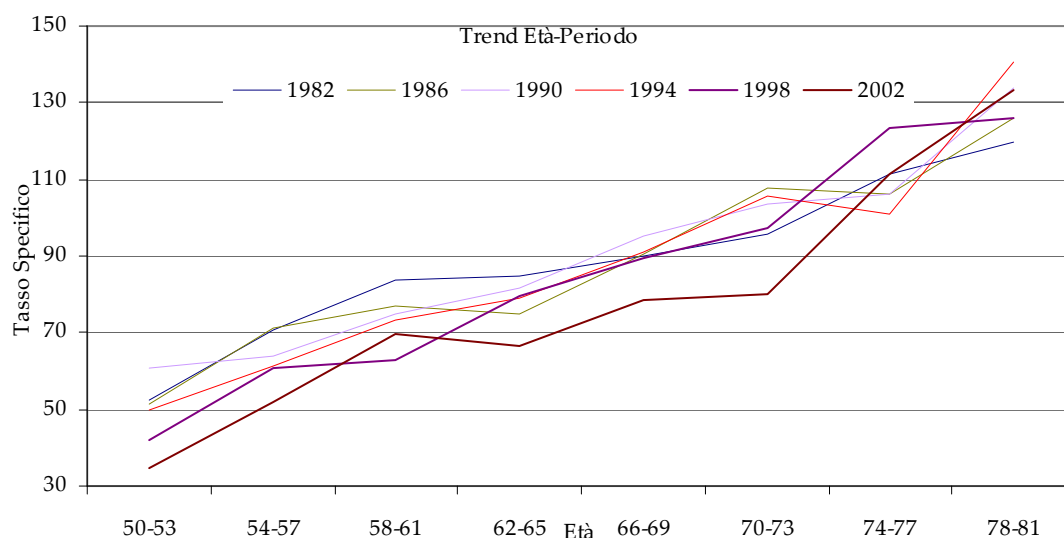
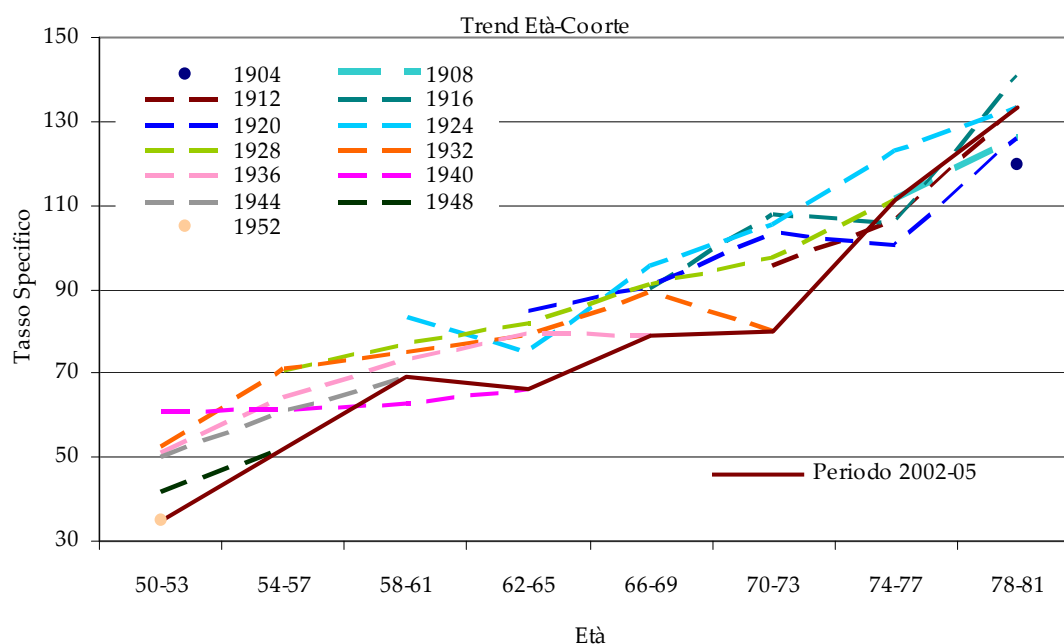


Figura 3. Tassi di mortalità specifici per classi d'età e coorte



Stima del modello

Molto più recente, rispetto ai metodi grafici, è l'utilizzo di modelli statistici per la stima degli effetti Età-Periodo-Coorte.

Il modello Età-Periodo-Coorte fa parte della classe dei modelli lineari generalizzati e può essere espresso nel modo seguente:

$$y_{ijk} = \mu + a_i + \beta_j + \theta_k + \varepsilon_{ijk} \quad (1)$$

dove y_{ijk} è una funzione del tasso di mortalità osservato all'età i l'anno j e per la coorte k ($k=j-i$); i parametri a_i, β_j, θ_k rappresentano rispettivamente l'Età, il Periodo e la Coorte. Data l'equazione (1) si assume che il numero di decessi si distribuisca come una variabile poissoniana.

Per la stima del modello a tre variabili bisogna tener presente che esiste una perfetta relazione lineare tra Età, Periodo, e Coorte. Questa collinearità "perfetta" comporta seri problemi di "identificazione" dei parametri.

Una semplificazione del modello Età-Periodo-Coorte è stimare il modello a due variabili. Questo approccio evita il problema di "identificazione" ma non permette una "correzione" simultanea delle tre variabili in gioco.

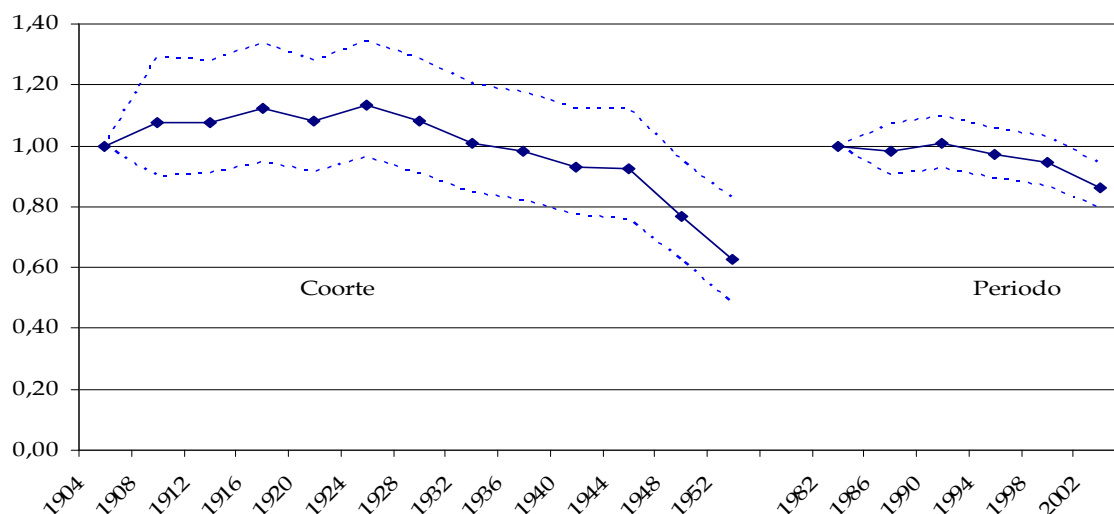
Si sono proposte nel tempo svariate soluzioni al problema del modello a tre variabili tutte basate sulla teoria di porre dei vincoli all'equazione (1) (ad es. l'uguaglianza dei tassi in due diverse classi di età). A seconda dei vincoli posti possono però cambiare le stime dei parametri. Il principale problema di questo approccio è che la scelta, pur così di cruciale importanza, è soggettiva per quanto operata sulla base di una buona conoscenza a priori del fenomeno.

Gli sviluppi metodologici di questa branca della biostatistica puntano attualmente all'utilizzo di funzioni di stima che siano "insensibili" alla scelta del vincolo utilizzato.

Poisson – a due variabili

Nella **Figura 4** sono rappresentate le stime degli effetti coorte e periodo corrette per età. I rischi relativi tendono a calare a partire dalla coorte 1940 che è tra le prime coorti interessate dallo screening. Per quanto riguarda il periodo sembra esserci un calo a partire dal periodo 1998, più evidente nel 2002.

Figura 4. Stima dei rischi relativi e intervalli di confidenza al 95%- Effetto Coorte e Periodo



Intrinsic estimator - a tre variabili

In questo lavoro si è deciso di utilizzare l'approccio proposto da Yang, Fu e Land (2004) basato sul modello chiamato "intrinsic estimator". Viene utilizzato il software statistico STATA per il quale lo stesso Yang (2006) ha creato un programma apposito

(<http://ideas.repec.org/c/boc/bocode/s456754.html>).

La **Figura 5** riporta l'andamento per classi di età dei rischi relativi stimati dal modello. Come ovvio l'effetto età rimane rilevante anche una volta "depurato" delle altre due componenti.

La **Figura 6** mostra con la stessa scala temporale gli effetti coorte e periodo. L'effetto coorte rispecchia quello fornito dal modello di Poisson accentuando significativamente il calo della mortalità nelle ultime due coorti. L'effetto periodo invece si differenzia da quello della **Figura 5** mostrandosi più costante sino al periodo 1998-2001 e con un certo calo solo nell'ultimo periodo. Probabilmente una parte del calo mostrato nel modello di Poisson era dovuto all'effetto coorte di cui invece tiene conto il modello a tre variabili. Questo andamento è coerente con la necessità di avere un ragionevole lasso di tempo prima di poter evidenziare i primi effetti protettivi dello screening.

Figura 5. Stima dei rischi relativi e intervalli di confidenza al 95%- Effetto Età

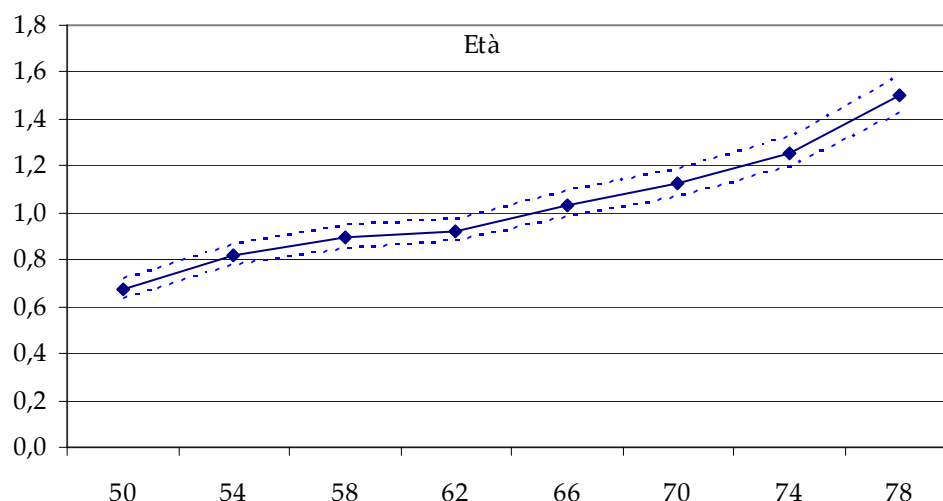
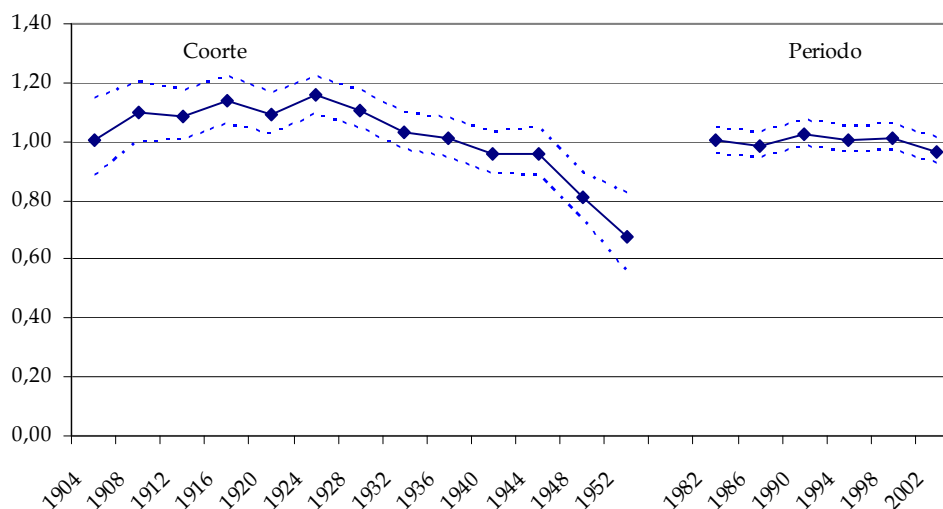


Figura 6. Stima dei rischi relativi e intervalli di confidenza al 95%- Effetto Coorte e Periodo



Conclusioni

Dai risultati di questo studio sembra di poter cogliere i primi benefici effetti dello screening sulla mortalità causa specifica. Si ipotizza che l'effetto non sia ancora pienamente evidente poiché la campagna di screening è attiva solo da sette anni (1998-2005). Un netto effetto periodo potrebbe essere manifesto qualora tutte le coorti fossero state coinvolte pienamente. Finora in realtà lo screening regionale ha coinvolto solo alcune coorti e anche in maniera parziale. In tale situazione si manifesta anche e prevalentemente un effetto coorte ed è quanto sembra supportato dalle nostre analisi. Attendiamo di vedere se nei prossimi anni verrà confermato il calo legato all'effetto periodo.

BIBLIOGRAFIA

- Gotzsche PC, Olsen M. (2006) *Screening for breast cancer with mammography*. Cochrane Database Syst Rev Oct 18; (4): CD001877.
- Regione Emilia-Romagna (2006) Collana "Contributi" *I programmi di screening oncologici – Emilia Romagna* n. 48.
- Ascunce EN, Moreno-Iribas C, Barcos Urtiaga A, Ardanz E, Ederria Sanz M, Castilla J, Egues N (2007) *Change in breast cancer mortality in Navarre (Spain) after introduction of a screening programme*. J Med Screen 14(1):14-20 .
- Plevritis SK, Sigal BM, Salzamn P, Rosenberg J, Glynn P (2006) *A Stochastic simulation model of U.S. breast cancer mortality trend from 1975 to 2000*. J Natl Cancer Inst Monogr. (36):86-95.
- Clèries, Ribes, Esteban, Martinez, Borràs (2006) *Time trends of breast cancer mortality in Spain during the period 1977-2001 and Bayesian approach for projection during 2002-2016*. Annals of Oncology 17:1783-1791.
- Tarone RE.(2006) *Breast cancer trends among young women in the United State*. Epidemiology(17):588-590.
- Botha J.L., Bray F, Sankila R, Parkin D.M.(2003) *Breast cancer incidence and mortality trends in 16 European Countries*. European J. Cancer 39 1718-1729.
- Cayuela, Rodriguez-Dominguez, Ruiz-Borrego, Gili (2003) *Age-period-cohort analysis of breast cancer mortality rates in Andalusia (Spain)*. Annals of Oncology 15: 686-688.
- Sarkeala T, Heinavaara S, Anttila A (2007) *Organised mammography screening reduces breast cancer mortality: A Cohort study from Finland*. Int J Cancer Sep 10.
- Gorini, Zappa M, Miccinesi, Paci E, Seniori Costantini R(2004) *Breast cancer mortality trends in two areas of Florence, Italy, where screening programmes started in the 1970s and 1990s*. British Journal of Cancer (90): 1780-1783.

- Paci E, Giorgi D, Bianchi S, Vezzosi V, Zappa M, Crocetti E, Rosselli del Turco M (2002) *Assessment of the early impact of the population-based breast cancer screening programme in Florence (Italy) using mortality and surrogate measures*. Eur J Cancer 38(4):568-73.
- Rothman K., Greenland S. (1998) *Modern Epidemiology*, 481-497, Lippincott Williams e Wilkins.
- Gail MH., Benichov J. (2000) *Encyclopedia of Epidemiologic methods*, 17-35, Wiley.
- Ahrens W., Pigeot I. (2005) *Handbook of epidemiology*, 201-206, Springer.
- Robertson C., Gandini S., Boyle P. (1999) *Age –Period-Cohort model: A comparative study of available methodologies*. J Clin. Epidemiol Vol 52, No. 6, pp. 569-583.
- Osmond C., Gardenr MJ. (1982) *Age, period and cohort model applied to cancer mortality*. Stat Med 1: 245-259.
- Decarli A., La Vecchia C. (1987) *Age, period and cohort models: A review of knowledge and implementation GLIM*. Riv Stat Applic 20: 397-410.
- Fienberg SE., Mason WM. (1978) “*Identification and estimation of age-period-cohort models*”. Pp. 45-88 in *Cohort Analysis in social research*, edited by Mason and Fienberg: New York Springer-Verlag.
- Clayton D., Schifflers E. (1987) *Model for temporal variation in cancer rates II: Age-Period-Cohort models*. Statistics in Medicine, 6: 469-81.
- Holford TR (1983) *The Estimation of age, period and cohort effects for vital rates*. Biometrics 39:311-24. (1991)
- *Understanding the effects of age, period and cohort on incidence and mortality rates*. Annual Review of Public Health 12:425-57, 1992..
- *Analysing the temporal effect of age, period and cohort*. Statistical Methods in Medical Research 1:317-37.
- Kupper et al. (1985) *Statistical age-period-cohort analysis: A review and critique*. Journal of Chronic Disease 38:811-30.
- Robertson C., Gandini S., Boyle P., (1999) *Age-Period-Cohort models: A comparative study of available methodologies*. J. Clinical Epidemiology 52:569-83.
- Tarone R., Chu K., (1992) *Implications of birth cohort patterns in interpreting trend in breast cancer rates*. Journal of National Cancer Institute 140:2-10. 2000
- *Age-Period-Cohort Analysis of Breast- Ovarian- Endometrial and Cervical Cancer mortality rates for Caucasian women in the USA*. J. Epidemiology and biostatistics 5:221-31.
- Yang, Y., Fu, W., and Land, K. (2004). *A Methodological Comparison of Age-Period-Cohort Models: The Intrinsic Estimator and Conventional Generalized Linear Models*. Sociological Methodology 34(1), 75-110.

INCIDENZA PROPORZIONALE DEI CANCRI D'INTERVALLO PER LA STIMA DELLA SENSIBILITÀ NEL PROGRAMMA DI SCREENING MAMMOGRAFICO

Lauro Bucchi, Alessandra Ravaioli, Flavia Foca

Introduzione

Nello screening per il cancro della mammella, la stima dell'incidenza proporzionale dei cancri d'intervallo è il metodo di scelta per stimare la sensibilità della mammografia. L'incidenza proporzionale dei cancri d'intervallo è il rapporto tra il numero dei cancri osservati nell'intervallo tra una mammografia di screening negativa e la data virtuale della successiva ed il numero di cancri che ci si aspetterebbe di osservare in assenza di screening, cioè sulla base dell'incidenza "naturale". Questo rapporto esprime il tasso degli errori della mammografia nel ridurre l'incidenza durante l'intervallo. In altre parole, esso è il complemento a 1 della sensibilità (per esempio: se esso è 0,20, la sensibilità mammografica è 0,80 ovvero 80%).

Per quanto di semplice definizione, la stima dell'incidenza proporzionale è complicata da problemi metodologici (per esempio: la definizione di mammografia 'negativa', la definizione di cancro d'intervallo, e la stima dell'incidenza naturale) e da limitazioni materiali. Il metodo richiede la disponibilità dei record elettronici delle mammografie di screening – completi ed interpretabili – e di un sistema per la registrazione del cancro. Il decentramento esecutivo dello screening amplifica i problemi di fattibilità. Nei programmi di sanità pubblica, in Italia ed altrove, gli studi sull'incidenza proporzionale dei cancri d'intervallo nello screening mammografico sono stati relativamente rari e generalmente di piccole dimensioni.

Lo studio portato a termine in Emilia-Romagna, che descriviamo qui in forma sintetica, è uno dei più vasti mai condotti a livello internazionale ed ha utilizzato i record mammografici di 13 diversi servizi di screening. Al di là dello scopo primario, esso si proponeva anche di testare la fattibilità di questo modello di valutazione in un contesto così impegnativo.

Metodi

Dataset mammografico

Lo studio è stato progettato dal Registro Tumori della Romagna.

Sulla base di un protocollo dettagliato, ad ognuno dei 13 servizi di screening della Regione Emilia-Romagna è stato chiesto di estrarre dal suo sistema informatico un dataset immutato (senza decodifiche né transcodifiche) contenente tutti i record nominativi delle donne sottoposte a screening, su invito o a seguito di presentazione spontanea, nel periodo 1997-2002. Le variabili d'estrazione ($n=11$) sono state limitate alle informazioni anagrafiche e mammografiche essenziali. I dataset estratti sono stati formattati secondo le indicazioni del protocollo, criptati, e inviati al Registro Tumori della Romagna tramite la rete intranet della Regione Emilia-Romagna. Qui, essi sono stati importati nel software statistico Stata (StataCorp LD, College Station, Texas), e riuniti in un dataset unico.

Due soli campi sono stati editati: l'indicazione della mammografia (cioè la causa d'accesso al servizio) ed il suo risultato. Le informazioni sono state decodificate usando delle tavole di conversione fornite dagli stessi servizi di screening. Per circa il 30% delle definizioni contenute in queste tavole sono stati chiesti chiarimenti. Ottenute le decodifiche, le indicazioni per la mammografia ed i loro risultati sono stati riclassificati sulla base di assunti univoci.

Il dataset iniziale comprendeva 919.538 record. A seconda del centro d'origine, il numero di record

per mammografia variava da 1 a 6. I record ridondanti sono stati esclusi per ricondurre ogni mammografia ad un unico record rappresentativo. In seguito, sono stati selezionati i record in linea con i seguenti requisiti: (1) data 1997-2002, (2) residenza della donna in Emilia-Romagna alla data della mammografia, (3) età della donna 50-69 anni alla stessa data, (4) invito allo screening o presentazione spontanea come causa d'accesso al servizio, (5) risultato negativo, e (6) almeno un giorno di follow-up. I record eleggibili erano 655.175 e provenivano da 379.318 donne, per una media di 1,7 mammografie per donna.

Cancri d'intervallo

Un cancro invasivo diagnosticato clinicamente entro 4 anni da una delle anzidette 655.175 mammografie è stato definito cancro d'intervallo. La nostra definizione comprendeva anche i cancri diagnosticati (1) in donne di 70 anni compiuti e non più eleggibili per lo screening, e (2) in donne che dopo una mammografia di screening negativa avevano rifiutato i successivi inviti, e (3) in donne che avevano superato i due anni d'intervallo a causa di un ritardo nell'invito alla ripetizione dello screening.

Per identificare i cancri d'intervallo, è stato eseguito un record linkage tra il dataset mammografico ed il registro regionale del cancro della mammella, che è stato costituito nel 1997 da 5 registri tumori generali e da 3 registri di patologia. Il periodo d'osservazione era 1997-2002. Sono stati usati per il linkage il nome ed il cognome della donna, la sua data di nascita, la data dell'ultima mammografia, e multiple combinazioni parziali di queste. Ai servizi di screening è stato chiesto di eseguire controlli manuali dei loro archivi originali per i record con linkage fallito o parziale, e per quelli in cui vi era incoerenza tra la modalità di diagnosi riportata nel registro e quella suggerita dai dati mammografici.

Metodi statistici

L'incidenza dei cancri d'intervallo è stata stimata separatamente per 4 anni d'intervallo. L'incidenza nel terzo e quarto anno in un contesto di screening formalmente biennale è alterata dal rischio competitivo della diagnosi di rescreeing. Tuttavia, essa è stata considerata d'interesse da un punto di vista di sanità pubblica in quanto alcuni servizi di screening hanno accusato vari gradi di ritardo nella ripetizione biennale della procedura. Le comparazioni con i risultati di altri studi, tuttavia, sono state limitate ai primi due anni d'intervallo.

Le donne-anno a rischio sono state calcolate dalla data d'inizio di ogni anno d'intervallo (la data di ciascuna mammografia per il primo anno, il 366° giorno d'intervallo per il secondo anno, e così via) alla data più vicina tra le seguenti: data di completamento dello specifico anno d'intervallo, data di diagnosi di cancro d'intervallo, data della successiva mammografia, e 31 dicembre 2002.

I record di registrazione originali dei 4 registri tumori generali in Emilia-Romagna (geograficamente ben distribuiti e con copertura del 50% della popolazione) sono stati ottenuti dal database centralizzato dell'Associazione Italiana Registri Tumori. Sono stati calcolati i tassi d'incidenza del cancro della mammella per gruppi di 5 anni dai 50 ai 75 anni d'età nel periodo 1991-1995, ovvero negli ultimi anni prima dell'avvio del programma di screening. Per determinare il numero di cancri atteso in assenza di screening, questi tassi d'incidenza sono stati moltiplicati per le donne-anno appropriate nella coorte. Tutti i numeri di donne-anno calcolati sono stati aggiustati per i decessi da ogni causa usando i tassi di mortalità nella popolazione femminile generale della Regione. Per ottenere l'incidenza proporzionale dei cancri d'intervallo, il numero dei cancri osservati è stato diviso per il numero atteso. L'intervallo di confidenza al 95% è stato stimato assumendo una distribuzione poissoniana dei casi osservati.

Risultati

La **Tab. 1** mostra l'incidenza proporzionale dei tumori d'intervallo dal primo al quarto anno d'intervallo. Il numero totale di donne-anno accumulate è stato 1.201.916,5. I tumori d'intervallo osservati sono stati 966 rispetto ad un numero atteso di 2877. Le donne-anno a rischio sono diminuite rapidamente negli ultimi due anni di follow-up.

Sulla base dell'incidenza proporzionale stimata, la sensibilità mammografica è stata 0,82 per i tumori che, al momento dell'esame, si trovavano negli ultimi 12 mesi della loro fase preclinica, e 0,57 per i tumori nel penultimo anno della loro fase preclinica.

L'incidenza proporzionale è aumentata di anno in anno d'intervallo, benché la differenza tra il secondo ed il terzo anno sia stata modesta e non significativa. Nel quarto anno d'osservazione, l'incidenza osservata si è approssimata a quella attesa, con una protezione del 20% di significatività marginale.

Discussione

L'elemento di maggior interesse generale (extraregionale) di questo studio è la dimostrazione che l'incidenza proporzionale dei tumori d'intervallo nello screening mammografico può essere stimata su scala relativamente vasta e coinvolgendo strutture di servizio. La chiave del successo di questo studio risiede, senza dubbio, nelle modalità realistiche ed empiriche con cui il dataset mammografico è stato costruito. I record estratti dai sistemi informatici di gestione dello screening erano limitati a 11 variabili, contenevano solo informazioni la cui disponibilità era sicura (trattandosi di informazioni indispensabili alle attività di servizio), e non ne è stata chiesta alcuna decodifica o manipolazione. Il lavoro di *editing* è stato centralizzato, è stato ristretto a due sole variabili, ed è stato affrontato con un approccio analitico (cioè: senza presumere che cosa contenessero gli archivi ma prendendo atto del loro contenuto).

Questo "studio" dei dati originali è stato molto interessante. Per la prima volta nella Regione Emilia-Romagna, si è potuto gettare uno sguardo sulle procedure reali dello screening, cioè sui criteri effettivamente usati per classificare i risultati delle mammografie, per stabilire i controlli successivi, per gestire il follow-up delle donne con risultato anormale. Le differenze tra questi criteri e quelli nominali sono limitate nella frequenza ma non nell'originalità. Esse avrebbero meritato di essere considerate e valutate, pur non essendo pertinenti allo scopo ultimo di uno studio sull'incidenza dei tumori d'intervallo.

La seconda base informativa per questo studio, cioè il registro del cancro della mammella della Regione Emilia-Romagna, ha posto due problemi, entrambi prevedibili: (1) le difficoltà del record linkage in assenza di un identificatore universale, e (2) un moderato grado di incoerenza tra la modalità di diagnosi registrata dai servizi di screening e la storia mammografica emergente dai record mammografici originali. Questi problemi, che hanno causato un notevole supplemento di controlli manuali, dovranno essere affrontati a margine dello studio.

In qualche misura, la plausibilità dei risultati ottenuti indica la validità dei metodi. La **Tab. 2** mostra alcuni valori di riferimento per i primi due anni d'intervallo. L'incidenza proporzionale nel primo e nel secondo anno in Emilia-Romagna, rispettivamente 0,18 e 0,43, è assolutamente simile a quella ottenuta in tre recenti studi Italiani, sia pure di dimensioni contenute. I limiti raccomandati dalle Linee guida Europee sono 0,30 e 0,50. Per il primo anno d'intervallo, uno studio di meta-analisi ha stimato un valore 0,19 nei trials di screening e di 0,27 nei programmi di sanità pubblica. Per il secondo anno d'intervallo, i valori ottenuti in studi precedenti variano da 0,40 a 0,60. Sia pure con la necessaria prudenza, i risultati di questo studio sono compatibili con un accettabile livello di sensibilità mammografica per un programma di sanità pubblica.

I buoni risultati – almeno in termini comparativi – riportati dagli studi italiani sono stati notati. Non esiste, ad oggi, un'interpretazione oggettiva di questa performance. E' possibile che essa dipenda dalla somma di più fattori: l'uso di mammografie in due proiezioni, la diffusione della doppia

lettura indipendente, l'età media relativamente elevata delle donne partecipanti (dovuto ad un tasso di partecipazione uniforme per età), un tasso di richiamo medio-alto, l'esperienza professionale e la stabilità di lunga data del personale dei servizi di radiologia, e – in via ipotetica – una prevalenza relativamente bassa di donne in trattamento ormonale sostitutivo.

Riguardo il terzo e quarto anno d'intervallo, i risultati ottenuti nel contesto di un programma di screening biennale sono certamente soggetti a fattori distorsivi e selettivi. Nondimeno, essi sono interessanti. L'aumento dell'incidenza proporzionale tra il secondo e il terzo anno d'intervallo è stato modesto. Degli studi che hanno considerato anche il terzo anno d'intervallo, molti hanno riportato un andamento simile. Esso non è chiaramente spiegabile, perché la sensibilità della mammografia dovrebbe diminuire gradualmente con l'aumento del *lead time* potenzialmente guadagnato. Nel quarto anno d'intervallo, l'incidenza dei cancri d'intervallo è stata prossima a quella attesa.

Le nostre conclusioni sono le seguenti:

1. uno studio dell'incidenza proporzionale dei cancri d'intervallo nello screening mammografico è fattibile su scala relativamente vasta;
2. la sensibilità mammografica in Emilia-Romagna è in linea con i dati italiani disponibili ed è compatibile con gli standard europei.

Tab 1. Incidenza proporzionale dei cancri d'intervallo

	Anno d'intervallo			
	1	2	3	4
Donne-anno	587.035	435.660	136.119	43.103
Cancri d'intervallo				
Osservati, n	243	452	181	90
Osservati, x100.000 donne-anno	41,4	103,8	133,0	208,8
Attesi, n	1383,2	1045,1	336,7	112,1
Rapporto osservati:attesi	0,18	0,43	0,54	0,80
Intervallo di confidenza al 95%	0,15-0,20	0,39-0,47	0,46-0,62	0,65-0,99

Tab 2. Studi sull'incidenza proporzionale dei cancri d'intervallo per anno d'intervallo

Autori	Referenza	Luogo	Anno	Incidenza proporzionale per anno d'intervallo	
				1	2
Bucchi <i>et al</i>	-	Emilia-Romagna	2007	0,18	0,43
Zappa <i>et al</i>	1	Firenze	2002	0,16	0,44
Vettorazzi <i>et al</i>	2	Veneto	2006	0,21	0,46
Mariotto <i>et al</i>	3	Veneto	2007	0,14	0,38
Exbrayat <i>et al</i>	6	Francia	1999	0,18	0,60
Fracheboud <i>et al</i>	7	Olanda	1999	0,27	0,52
Schouten <i>et al</i>	8	Olanda	1998	0,31	0,60
Lynge <i>et al</i>	9	Danimarca	1998	0,21	0,48
Day <i>et al</i>	10	Regno Unito	1995	0,24	0,59
Kavanagh <i>et al</i>	11	Australia	1999	0,27	0,54
Broeders <i>et al</i>	4	Unione Europea*	2006	0,30	0,50
Taylor <i>et al</i>	5	Vari†	Vari	0,19	NR
Taylor <i>et al</i>	5	Vari‡	Vari	0,27	NR

NR, non riportato.

* Linee Guida Europee. Sono indicati i valori d'incidenza proporzionale che le Linee Guida Europee considerano i limiti massimi accettabili.

† Studio di meta-analisi dei risultati riportati negli studi di screening controllati.

‡ Studio di meta-analisi dei risultati riportati nei programmi di sanità pubblica.

BIBLIOGRAFIA

- Zappa M, Falini P, Monari R, *et al*. Monitoring interval cancers in mammographic screening: the Florence District programme experience. *Breast* 2002; 11:301-5
- Vettorazzi M, Stocco C, Chirico A, *et al*. Quality control of mammography screening in the Veneto Region. Evaluation of four programs at a local health unit level: analysis of the frequency and diagnostic pattern of interval cancers. *Tumori* 2006; 92:1-5
- Mariotto R, Brancato B, Bonetti F, *et al*. Real-time reading in mammography breast screening. *Radiol Med (Torino)* 2007; 112:287-303
- Broeders M, Nyström L, Asuncion N, *et al*. Epidemiological guidelines for quality assurance in breast cancer screening. In: Perry N, Broeders M, de Wolf C, *et al*, eds. *European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis*. Fourth edition. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 2006
- Taylor R, Supramaniam R, Rickard M, *et al*. Interval breast cancers in New South Wales, Australia, and comparisons with trials and other mammographic screening programmes. *J Med Screen* 2002; 9:20-5
- Exbrayat C, Garnier A, Colonna M, *et al*. Analysis and classification of interval cancers in a French breast cancer screening programme (departement of Isere). *Eur J Cancer Prev* 1999; 8:255-60
- Fracheboud J, de Koning HJ, Beemsterboer PM, *et al*. Interval cancers in the Dutch breast cancer

screening programme. *Br J Cancer* 1999; 81:912-7

- Schouten LJ, de Rijke JM, Schlangen JT, *et al.* Evaluation of the effect of breast cancer screening by record linkage with the cancer registry, The Netherlands. *J Med Screen* 1998; 5:37-41
- Lynge E. Mammography screening for breast cancer in Copenhagen April 1991-March 1997. *APMIS* (Suppl) 1998; 83:1-44
- Day N, McCann J, Camilleri-Ferrante C, *et al.* Monitoring interval cancers in breast screening programmes: the east Anglian experience. *J Med Screen* 1995; 2:180-5
- Kavanagh AM, Mitchell H, Farrugia H, *et al.* Monitoring interval cancers in an Australian mammographic screening programme. *J Med Screen* 1999;6:139-43

REVISIONE MAMMOGRAFICA DEI CARCINOMI DI INTERVALLO NELL'AMBITO DEL PROGRAMMA DI SCREENING MAMMOGRAFICO

Dolores Santini, Ennio Gallo

L'intervento di screening è complesso e risulta efficace solo se rigorosamente condotto e costantemente monitorato.

La ricerca del miglioramento degli standard deve essere continua. Da qui la necessità di stabilire dei criteri di qualità perché l'efficacia di ogni programma di screening è strettamente dipendente dalla qualità delle singole fasi che riguardano, oltre gli aspetti organizzativi e valutativi, anche quelli diagnostici, terapeutici e di follow-up.

Indicatori di qualità

- *Tasso di richiamo*
- *Detection rate x 1000* (misurato per singolo radiologo-lettore)
- *Valore predittivo positivo di Mammografia*
- *Tasso di accertamento di tumori invasivi di piccole dimensioni* (valuta la capacità di diagnosticare i tumori di più difficile accertamento ≤ 10 mm):
- *Rapporto biopsie chirurgiche benigne/maligne* (indica il valore predittivo dell'indicazione alla biopsia):
- *Citologie da agoaspirato inadeguate*
- *Revisione e classificazione dei carcinomi di intervallo*
- *Percentuale di tumori in situ*

Carcinomi di intervallo

Si definiscono carcinomi di intervallo quelle lesioni tumorali maligne che vengono rilevate dopo un test di screening negativo e prima del successivo controllo programmato.

L'incidenza dei cancri di intervallo è determinata:

- dalla storia naturale della malattia;
- dalla frequenza dello screening (intervallo di tempo tra i due test che solitamente corrisponde a 2 anni);
- dalla sensibilità del test di screening stesso.

Il beneficio dato dallo screening mammografico è largamente dipendente dal basso tasso di cancri di intervallo che risulta quindi essere un importante indicatore dell'efficacia del programma; il tasso dei carcinomi di intervallo rientra per questo tra gli indicatori di qualità di un programma di screening.

Secondo le "European guidelines for quality assurance in mammography screening - Third Edition" gli indicatori per la valutazione dei cancri di intervallo sono i seguenti:

Incidenza proporzionale di carcinomi di intervallo rispetto all'incidenza attesa

Intervallo	Livello accettabile	Livello desiderabile
0 - 11 mesi	30 %	< 30 %
12 - 23 mesi	50 %	< 50 %

La revisione e la verifica dei carcinomi di intervallo dovrebbe quindi essere una parte essenziale dell'attività routinaria del radiologo di screening e riveste un ruolo chiave nell'educazione continua, sebbene non si riescano mai ad eliminare del tutto.

Un carcinoma di intervallo viene classificato confrontando la mammografia fatta al momento della diagnosi con quella negativa fatta al momento dello screening.

Classificazione

- falsi negativi (errore diagnostico; errore tecnico)
- segni minimi
- vero cancro di intervallo
- occulto

Falsi negativi: sono cancri già presenti al momento dello screening ma non vengono riconosciuti dal radiologo.

Segni minimi: molto subdoli perché sono segni non percepiti dall'occhio umano o non considerati sufficientemente evidenti per richiamare la donna per gli approfondimenti diagnostici del caso.

Veri cancri di intervallo: non sono visibili alla mammografia di screening ma divengono visibili al momento della diagnosi; vengono considerati come un nuovo evento alla mammografia anche se ciò potrebbe non corrispondere ad un nuovo evento biologico; non sono in relazione con l'abilità e con l'esperienza del radiologo.

Occulti: né la mammografia fatta al momento dello screening né quella fatta al momento della diagnosi dimostrano qualche anormalità che potrebbe essere interpretata come maligna.

In questi casi la lesione si riesce ad evidenziare solo palpatariamente, con galattografia, con ecografia e/o proiezioni mammografiche aggiuntive o con Risonanza Magnetica.

Esistono in letteratura diverse modalità di revisione dei carcinomi di intervallo:

- cieca (o non informata), in cui i carcinomi di intervallo sono mescolati con casi negativi in ratio di almeno 4-5:1 o 9:1;
- semi-informata, in cui sono disponibili solo i radiogrammi di screening precedenti al carcinoma di intervallo;
- informata, sono disponibili anche i radiogrammi diagnostici.

Materiali e metodi

Il primo obiettivo individuato è stato la necessità di trovare un metodo idoneo per la valutazione dei carcinomi di intervallo nell'ambito del programma di screening mammografico della Regione Emilia-Romagna. Si è quindi allestito un primo intervento pilota partendo dalla revisione radiologica della casistica del 2001.

La classificazione che ne è derivata è stata fatta in base alla lettura dei radiogrammi da parte di tre radiologi sorteggiati tra i lettori esperti operanti nel programma di screening della Regione.

Il Coordinamento Regionale dello Screening mammografico ha provveduto a consegnare ai singoli Centri screening aziendali gli elenchi dei carcinomi di intervallo dell'anno 2001, secondo modalità che garantissero l'osservanza delle normative sulla privacy (consegna diretta ai referenti radiologi di ogni programma aziendale).

Il responsabile di ogni programma aziendale ha cercato il materiale riguardante ogni caso, completo di mammografia diagnostica, escludendo quelli occulti alla diagnosi; ha messo a disposizione le pellicole che si riferivano all'ultima mammografia di screening con esito negativo e gli eventuali precedenti disponibili. Ha poi provveduto a recapitare direttamente al Centro di Screening mammografico di Modena, che ha coordinato l'intervento, tutti i radiogrammi e le notizie diagnostico-anamnestiche richieste e raccolte su apposita scheda.

Casi consegnati totali 123:

Modena	15
Reggio Emilia	28
Imola	3
Rimini	5
Ferrara	5
Ravenna	38
Parma	9
Bologna Nord	6
Bologna Città	9
Piacenza	5
Forlì	0
Cesena	0
Bologna Sud	0

Sono stati esclusi alcuni casi per mancanza della mammografia diagnostica (mammografie non disponibili o perché la diagnosi è stata solo ecografica, galattografica e/o clinica), per dati non completi sulla scheda di accompagnamento, per mancanza di identificativo sulla mammografia, per controtipi non leggibili, infine alcuni casi occulti alla diagnosi.

Casi totali usati per il test: 101

Modena	11
Reggio Emilia	28
Imola	3
Rimini	5
Ferrara	5
Ravenna	23
Parma	8
Bologna Nord	5
Bologna Città	9
Piacenza	4
Forlì	0
Cesena	0
Bologna Sud	0

Il test è stato allestito presso il Centro screening di Modena. Le mammografie di screening sono state caricate, insieme ai precedenti, quando disponibili, su un review-panel rotante con magazzino.

Ciascun responsabile dei programmi di screening di ognuno dei 12 Centri ha proposto un

radiologo tra quelli dedicati alla lettura di screening.

Tra questi ne sono stati sorteggiati tre, che hanno letto le mammografie a turno, in modo indipendente, avendo a disposizione ciascuno mezza giornata.

Ciascuno di loro ha indicato su un'apposita scheda la possibile posizione di insorgenza del carcinoma di intervallo (quadrante e lato) ed il tipo di lesione (microcalcificazioni, nodulo, addensamento, distorsione), e si è assegnato un numero identificativo casuale per distinguere le letture.

La valutazione è stata fatta confrontando le schede compilate dai tre radiologi sorteggiati con quelle compilate dai responsabili dei singoli centri, avendo in visione la mammografia diagnostica.

La casistica è stata inoltre sottoposta alla revisione di un radiologo esperto "super partes" proveniente da un centro fuori Regione.

Per la revisione dei carcinomi di intervallo abbiamo considerato:

- **Falsi negativi** o errore diagnostico se 3 revisori su 3 hanno visto la lesione.
- **Segni minimi** se 2 lettori su 3 o 1 lettore su 3 hanno visto la lesione.
- **Veri cancro di intervallo** se nessuno dei 3 revisori ha visto la lesione.

Risultati

Veri intervallo	52	51,5%
Segni minimi	35	34,7%
Falsi negativi	14	13,9%

I dati sono molto simili a quelli di un precedente studio di revisione condotto presso il CSPO di Firenze, effettuato però con un altro metodo:

carcinomi screen detected	235
carcinomi intervallo (29 mesi)	51
casi di intervallo valutabili	41

Revisione in cieco indipendente (+ revisione informata)

Negativi 61%; errori 12%; segni minimi 24%

Le stesse mammografie sono state fatte valutare anche da un radiologo esperto super partes proveniente da fuori Regione. I risultati sono stati i seguenti:

veri intervallo	45%
segni minimi	15%
falsi negativi	40%

Dal nostro studio pilota è emerso che la quota di falsi negativi della Regione Emilia-Romagna nell'anno 2001 è risultata essere solo del 14%.

Questo risultato indica la buona qualità dei nostri centri di screening e dei lettori radiologi.

Nella revisione effettuata invece dal radiologo proveniente da fuori Regione la quota di falsi

negativi è stata del 40%.

La discordanza di questi è dati dovuta principalmente al fatto che il revisore esterno ha fatto la lettura prima in cieco, indicando però più possibili segni di lesioni sospette nella stessa mammografia (ai radiologi della Regione si era invece chiesto di segnare solo un segno sospetto), poi informata con la mammografia diagnostica.

Ovviamente una revisione informata altera i risultati ottenendo un numero maggiore di errori diagnostici (40%).

La lettura cieca appare quella che più verosimilmente si avvicina alla realtà del programma, ma è sostanzialmente impossibile realizzare una revisione di questo tipo in un programma di dimensioni regionali.

A ciò si unisce il fatto che i lettori sono consapevoli di eseguire la revisione di una casistica nella quale vi sono i casi di intervallo e ciò li induce ad abbassare la soglia del sospetto nel tentativo di aumentare al massimo la loro sensibilità.

L'utilità di elaborare un test con i radiogrammi dei carcinomi di intervallo viene dalla necessità di trovare dei criteri di classificazione degli stessi per una più adeguata valutazione della performance di un radiologo e/o di un servizio di screening.

Il maggior interesse della revisione dei carcinomi di intervallo, dal punto di vista radiologico, consiste nel riconoscimento dei cosiddetti errori o falsi negativi.

In conclusione riteniamo che analizzare i carcinomi di intervallo, sebbene sia un lavoro complesso e difficile, sia fondamentale per monitorare la performance di un programma.

Il loro riesame serve non solo per identificare tutti i carcinomi insorti in una popolazione ma anche per allestire un test di valutazione di qualità per i singoli radiologi e fornire quindi uno strumento di formazione continua.

LE SITE VISIT NEL PROGRAMMA DI SCREENING MAMMOGRAFICO PER LA FORMAZIONE CONTINUA DEI TECNICI SANITARI DI RADIOLOGIA MEDICA

Vania Galli, Silvana Salimbeni, Priscilla Sassoli de' Bianchi

Introduzione

La cultura professionale dei Tecnici Sanitari di Radiologia Medica (TSRM), il loro specifico impegno, contribuiscono fattivamente e costantemente alla progressione, al monitoraggio ed al mantenimento della qualità dei programmi di screening mammografico.

In particolare, ottimizzazione ed omogeneizzazione dell'indagine mammografica costituiscono l'ambito più proprio di applicazione che deve necessariamente essere preceduto da interventi formativi specifici, mirati e continui per i TSRM operanti negli screening mammografici.

In regione Emilia-Romagna (RER) la proposta di attivare un programma di site visit nelle aziende AUSL della regione nasce nel 2000 sulla base delle positive esperienze acquisite da altri centri a livello nazionale in analogo contesto. Nell'ambito del programma stesso viene identificato un tecnico di radiologia esperto e dedicato, a cui è affidato il compito di effettuare le site visits, affiancato da un gruppo di TSRM referenti dei vari programmi al fine di monitorare l'andamento delle site visits nelle sedi di screening, il grado di professionalità dei TSRM coinvolti, la loro collaborazione, le modalità e le tipologie di interventi formativi necessari alla progressione e al mantenimento della qualità professionale nell'ambito del programma.

L'intervento del Tecnico esperto è a carattere certamente non ispettivo, ma ha piuttosto caratteristiche di tipo collaborativo per individuare insieme ai colleghi TSRM, sul posto di lavoro abituale, eventuali difficoltà operative che siano di impedimento al raggiungimento di risultati ottimali.

Il progetto così concepito presenta indubbi vantaggi: efficacia, efficienza organizzativa, flessibilità e specificità sono aspetti facilmente comprensibili se si considera che il tecnico esperto si reca in ogni sede per cogliere incertezze, dubbi di natura formativa o semplicemente meglio comprendere lacune derivate da mancanza di adeguatezza di ambienti, strumenti, apparecchiature, senza peraltro interferire sulla programmazione dell'attività.

Punto di fulcro del progetto diventa quindi la formazione continua dei TSRM operanti nei programmi di screening mammografico.

Strumenti e metodi

A seguito di una preventiva programmazione con i responsabili Aziendali dei programmi di screening, il tecnico esperto, ha svolto diverse site visits, in giornate di normale programmazione lavorativa, per collaborare con i colleghi TSRM e identificare esigenze e criticità relative ad una serie di parametri, estrapolati dalle Linee Guida Europee, quali tecnologia, qualificazione dei TSRM, controlli di qualità (CQ) di pertinenza tecnica, nel 2000 in forma sperimentale e dal 2001 al 2006 seguendo una scheda di rilevazione prestabilita. In particolare in RER al 2006 i Centri visitati sono stati 11, le sedi di erogazione della mammografia 64 per un totale di 65 unità mammografiche e 130 TSRM coinvolti.

Ad ogni visita ne sono seguite altre, con periodicità semestrale per ogni centro aziendale ed annuale per le sedi periferiche, con interventi tecnici mirati alla risoluzione delle criticità rilevate e chiamando a intervenire di volta in volta i professionisti esperti del problema analizzato (TSRM, radiologi, fisici sanitari, esperti delle ditte fornitrici di apparecchiature ecc.) con momenti formativi per i TSRM, riunioni di confronto fra gli operatori del centro con la partecipazione del referente tecnico e del responsabile del Servizio.

Dopo la prima serie di site visits (2000-2001) si è costituito il Gruppo di lavoro dei referenti TSRM dei centri screening della RER con lo scopo di affiancare il tecnico esperto nell'identificazione delle criticità, nella ricerca delle soluzioni, nella predisposizione di strumenti formativi quali ad esempio corsi di formazione di base, corsi avanzati e corsi specifici di CQ.

La raccolta dei dati in forma computerizzata ha permesso al tecnico esperto di elaborarli e riassumerli in una relazione finale per ogni singolo programma che ha espresso lo stato dell'arte a quel momento. Le serie di site visits, e relativi report finali, si sono sviluppate con cadenza biennale dopo il 2002 con le rilevazioni relative a 2003-2004 e 2005-2006.

L'elaborazione è avvenuta su tutte le criticità raccolte pesandole secondo una scala di valori identificati tra 0 (nessuna carenza) e 3 (massima carenza e criticità) per le tre variabili considerate: tecnologia, TSRM (formazione - motivazione - specificità), CQ.

Si è potuto così valutare una prima qualità complessiva per unità mammografica calcolata sulla base del complemento a cento delle carenze rilevate nelle tre componenti considerate ed una qualità complessiva per programma calcolata come media aritmetica della qualità complessiva precedente.

Da ogni valutazione di qualità complessiva (sia per unità mammografica che per programma) sono scaturite le criticità relative e sono stati estrapolati i possibili modi di miglioramento della qualità stessa. Per discutere dei risultati ottenuti dalle site sono state organizzate, a cadenza semestrale e annuale, riunioni del Gruppo dei Referenti TSRM con lo scopo anche di stabilire la formazione generale, mirata e specifica, necessaria e utile alla risoluzione delle criticità ed al miglioramento di qualità possibile.

In ultimo le relazioni dei programmi regionali sono state raccolte in un'unica relazione conclusiva presentata a tutti i responsabili, agli operatori, nonché ai referenti del Centro di Coordinamento Regionale, in una riunione seminariale di confronto fra tutti i professionisti che partecipano al programma sia per gli anni 2000-2002 che per il 2003-2004 e 2005-2006. Questo ha creato momenti di scambio fra i singoli programmi aziendali di indubbio valore sia organizzativo che qualitativo ed il feedback che ne è scaturito è servito da ulteriore guida alle successive site visits che sono state eseguite con le stesse modalità organizzative, ma mirate alle nuove criticità evidenziate.

Il prossimo obiettivo è la verifica della variabilità di rilevamento dei parametri tecnologici in funzione dell'acquisizione di nuove tecnologie digitali che sul nostro territorio sta avendo una forte e veloce evoluzione.

Il gruppo di lavoro dei referenti TSRM ed il tecnico esperto hanno già messo a punto e iniziato ad applicare dal 2005 una nuova serie di site visits modellate sulle esigenze di miglioramento evidenziate nelle site visits precedenti, finalizzate a censire gli impianti digitali e ad applicare i nuovi protocolli.

Risultati e commenti

L'organizzazione delle site visits sviluppata come descritto ha creato una vasta rete di interrelazioni coinvolgendo numerosi professionisti quali TSRM, radiologi, operatori di front-office, tecnici delle ditte, responsabili dei servizi e dei programmi di screening, fisici sanitari, responsabili aziendali, inserendosi nel percorso previsto dal documento regionale specifico per l'accreditamento dei programmi di screening. Questa rete di collaborazione, attiva sin dall'inizio, ha delineato distintamente i ruoli assunti da ognuno al suo interno.

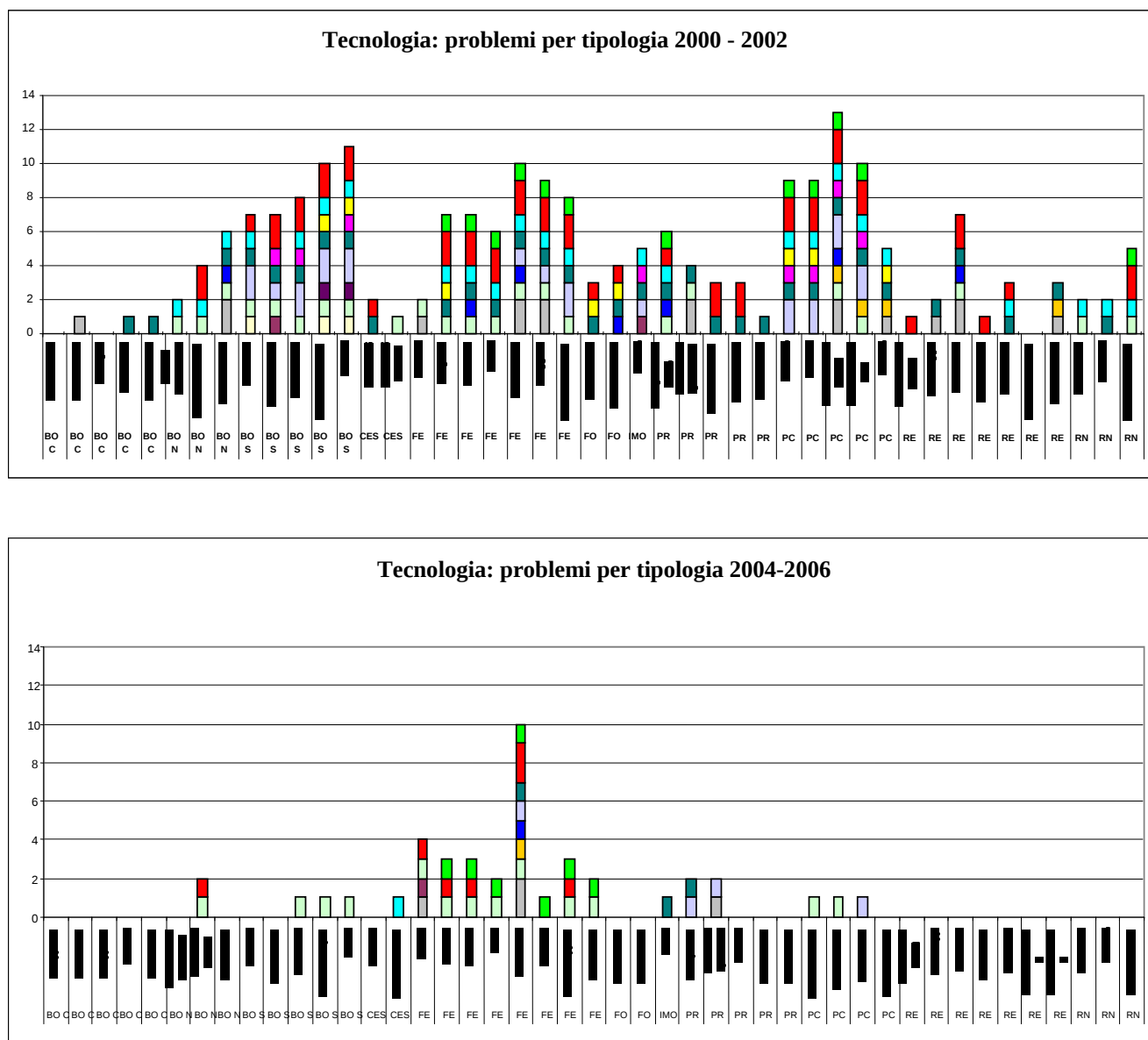
Il gruppo di coordinamento regionale TSRM è stato ed è un organo importante per la verifica dei bisogni e l'orientamento dei momenti formativi e tutti i TSRM coinvolti negli screening sono stati valido strumento nel monitoraggio della qualità e della prestazione professionale, capaci di identificare carenze e necessità, confermate dai rilevamenti strumentali eseguiti e confrontati con gli indicatori di qualità previsti dalle Linee Guida Europee.

Tutto ciò ha contribuito ad aumentare notevolmente il livello qualitativo dei successivi interventi che sono risultati ancor più mirati, specifici ed efficaci.

Infatti dalle **Figure 1 e 2** è evidente come le criticità considerate siano diminuite nel tempo. In

Figura 1 le criticità sono di tipo tecnologico (mammografi e loro accessori, sviluppatrici, sistemi schermo-film, negatoscopi, apparecchiature per controlli di qualità, camere oscure e loro condizioni di ventilazione, magazzini inadeguati allo stoccaggio etc.). In **Figura 3** invece le criticità di tipo tecnologico presenti in ogni sede di screening vengono sommate in un'unica colonna (in blu) e confrontate con le altre criticità: assenza o cattiva esecuzione dei controlli di qualità (in giallo) e carenza di formazione e/o mancata motivazione e specificità dei tecnici di radiologia (in marrone).

Figura 1. Tecnologia: n. criticità per tipologia rilevate nel 2000-2002 e confrontate al 2006 per sede di mammografia di screening



Strumenti e metodi

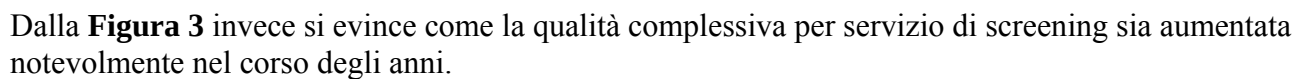
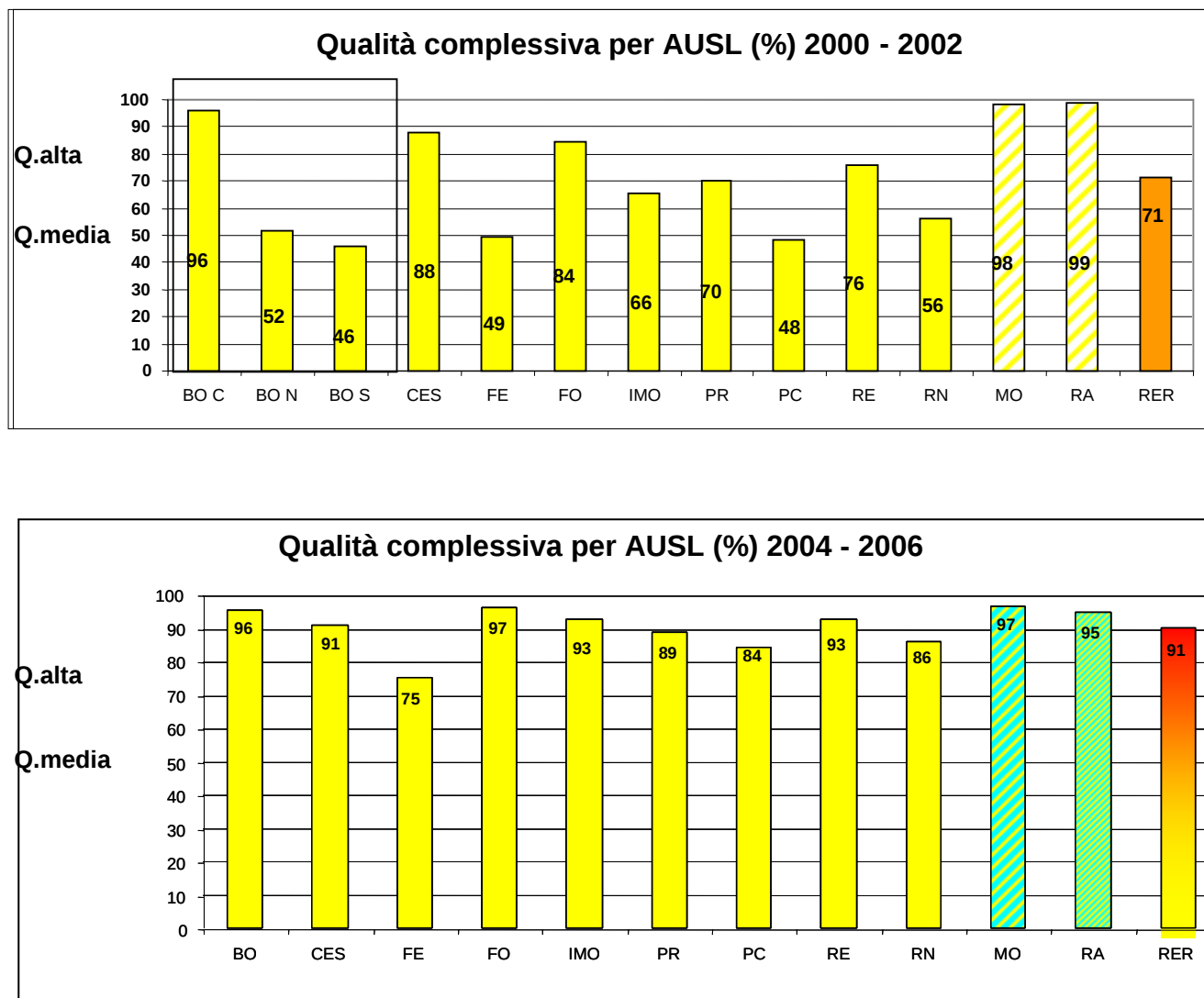


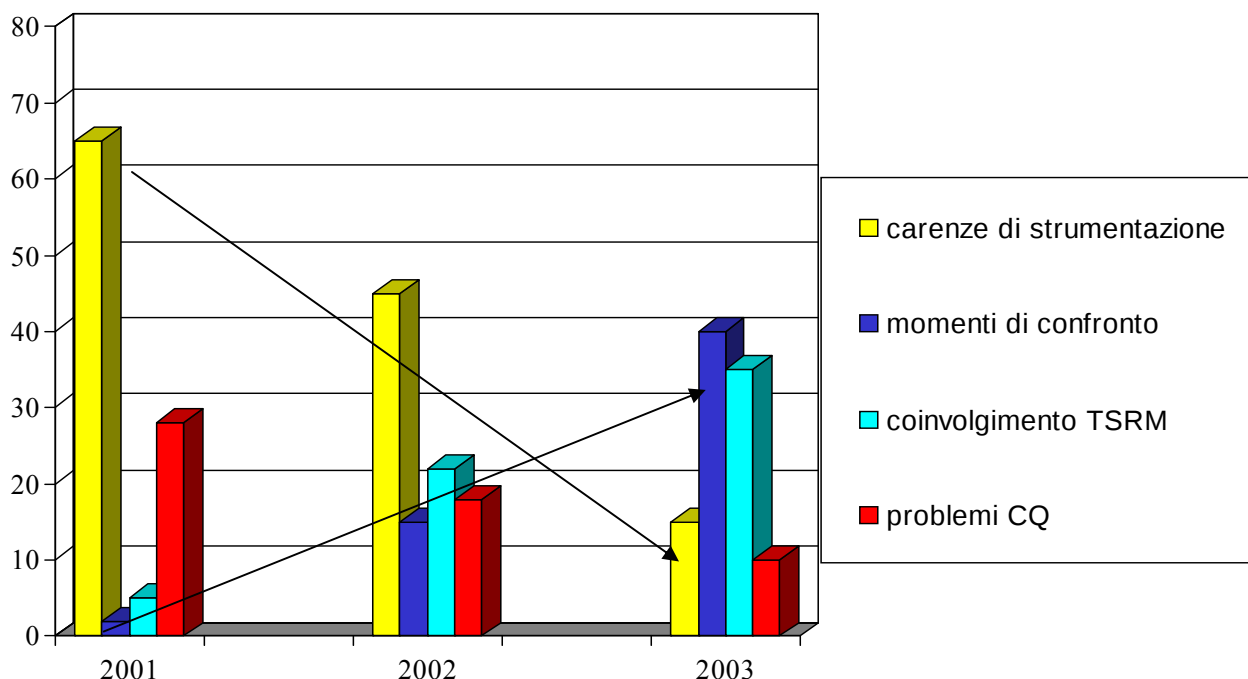
Figura 3. Qualità complessiva per programma di screening aziendale (percentuale, in giallo) anni 2000-2002 e 2004-2006 confrontata con la media RER (in arancio) ed i centri di riferimento regionale di Modena e Ravenna (a righe trasversali)



Le site visits organizzate e svolte come descritto sono divenute uno strumento raffinato e potente per il monitoraggio della qualità, del trend temporale della qualità stessa, ma anche un efficace stimolo alla formazione continua dei TSRM coinvolti e un valido strumento per la valutazione stessa del metodo utilizzato.

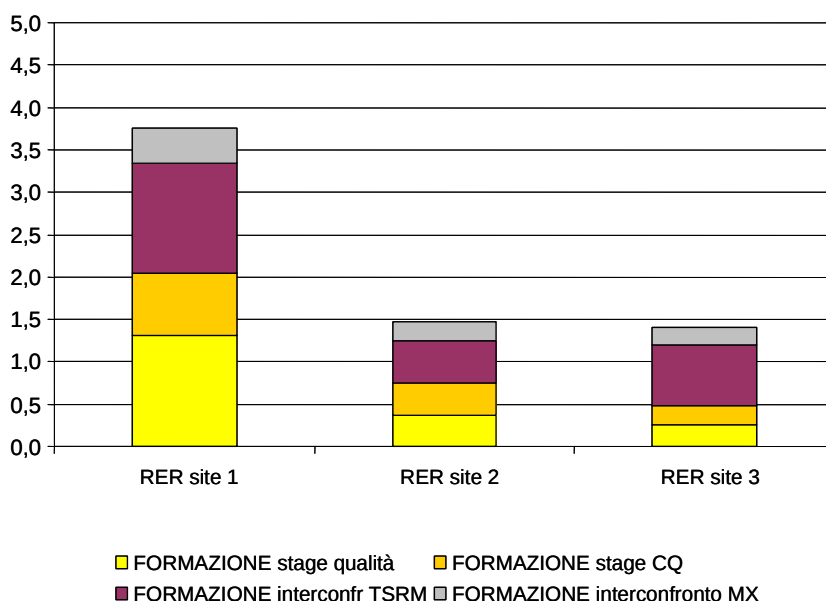
Come infatti si può notare dall'esempio su tre anni a confronto in **Figura 4 e 5**, siamo riusciti a monitorare in dettaglio e annualmente l'andamento delle criticità e/o delle positività per il territorio regionale: ad esempio le riunioni fra operatori per confrontare il lavoro di ognuno (colore blu e freccia in rialzo) sono aumentate provocando un maggior coinvolgimento (colore azzurro e freccia in rialzo) ed una conseguente maggior responsabilizzazione rispetto al proprio ruolo. I problemi relativi alla mancata o parziale applicazione dei CQ (colore rosso e freccia in ribasso) sono stati in parte risolti con corsi di formazione e/o con acquisizioni di apparecchiature adibite a misurazioni dettagliate (colore giallo e freccia in ribasso) che hanno permesso di applicarli in modo più efficace.

Figura 4. Site visit come strumento di monitoraggio della qualità



In **Figura 5** è sinteticamente dimostrata la capacità delle site di stimolare eventi formativi sempre più specifici, a confronto 2000-2002 (site 1) 2003-2004 (site 2) e 2005-2006 (site 3): le colonne a settori sono relative alle richieste TSRM di formazione a vario livello: dai bisogni formativi generici realizzati a completamento di carenze generiche rilevate, alla richiesta di formazione che si è fatta sempre più specifica e mirata fino a diventare, a volte, evento su singole problematiche e quindi altamente efficace in termini di qualità.

Figura 5. Bisogni di Formazione a confronto



Per quel che riguarda la valutazione del metodo sono esplicite le **Figure 6 e 7**

Siamo riusciti ad identificare su quali variabili di quelle considerate abbiamo applicato meno modifiche per il loro miglioramento così da poter mirare in modo più efficace e specifico le site visits successive e la formazione TSRM conseguente.

Si noti in particolare in **Figura 7** il confronto fra le riduzioni dei problemi rilevati relativi alle tre componenti considerate tra gli anni 2000-2002-2004-2006 (in ordinata la % di presenza di problemi riferita al massimo n° di problemi possibili-100%) fa emergere un calo minore dei problemi relativi ai CQ rispetto alle altre due.

Figura 6. Media regionale delle criticità per componenti analizzate rispetto al valore ottimale (%)

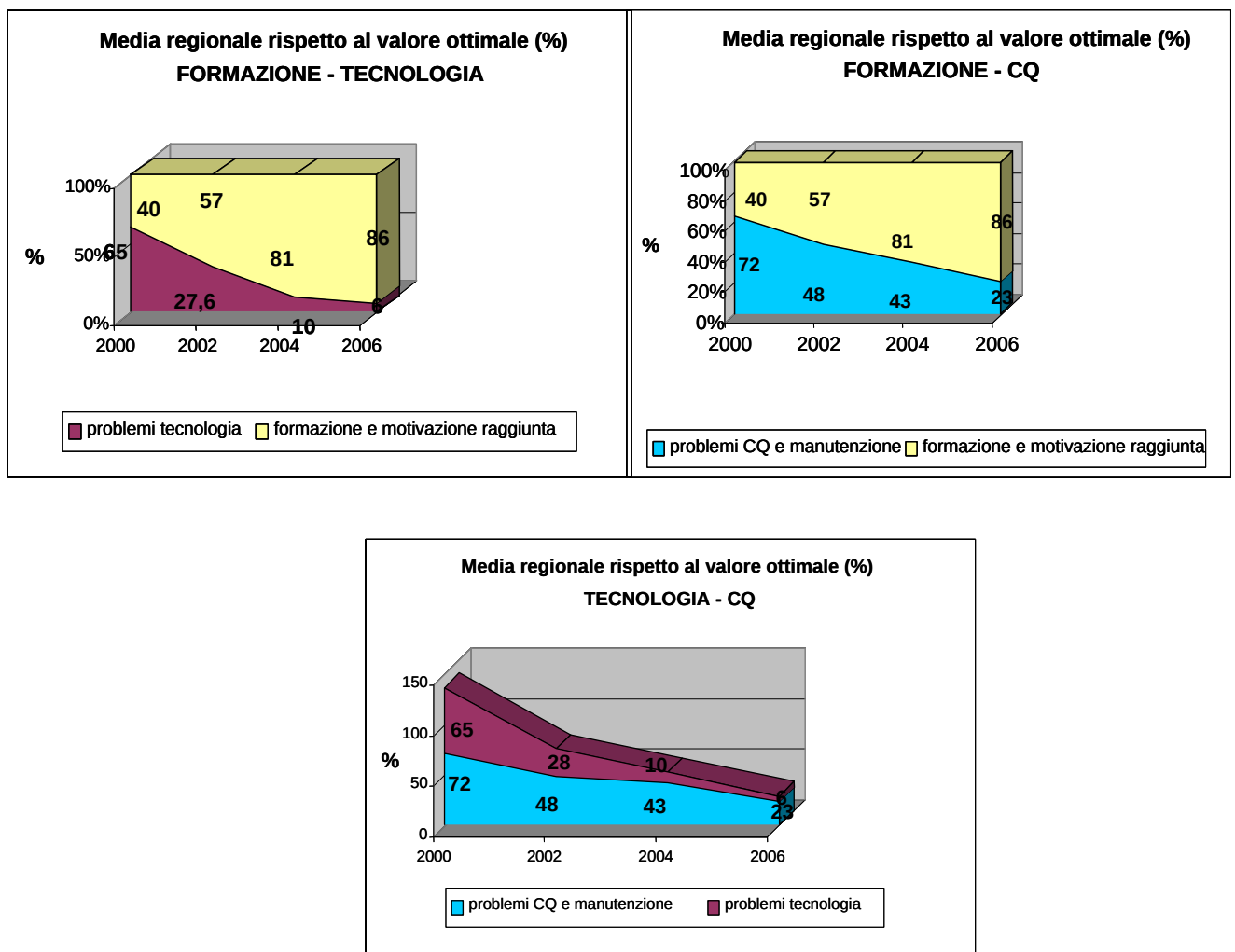
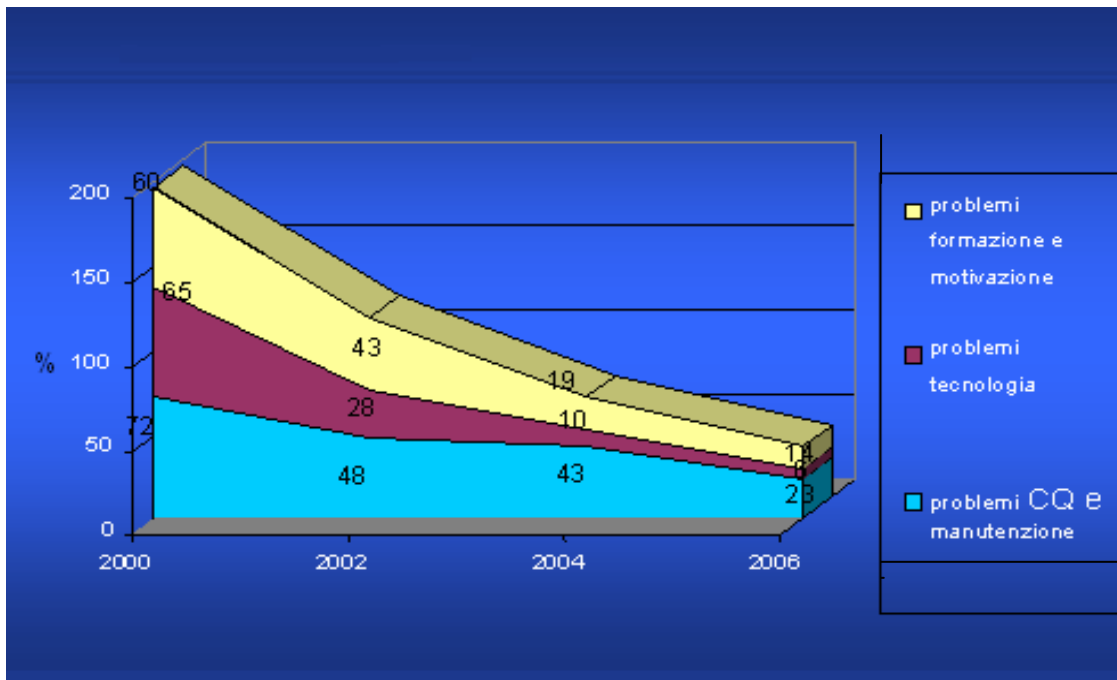
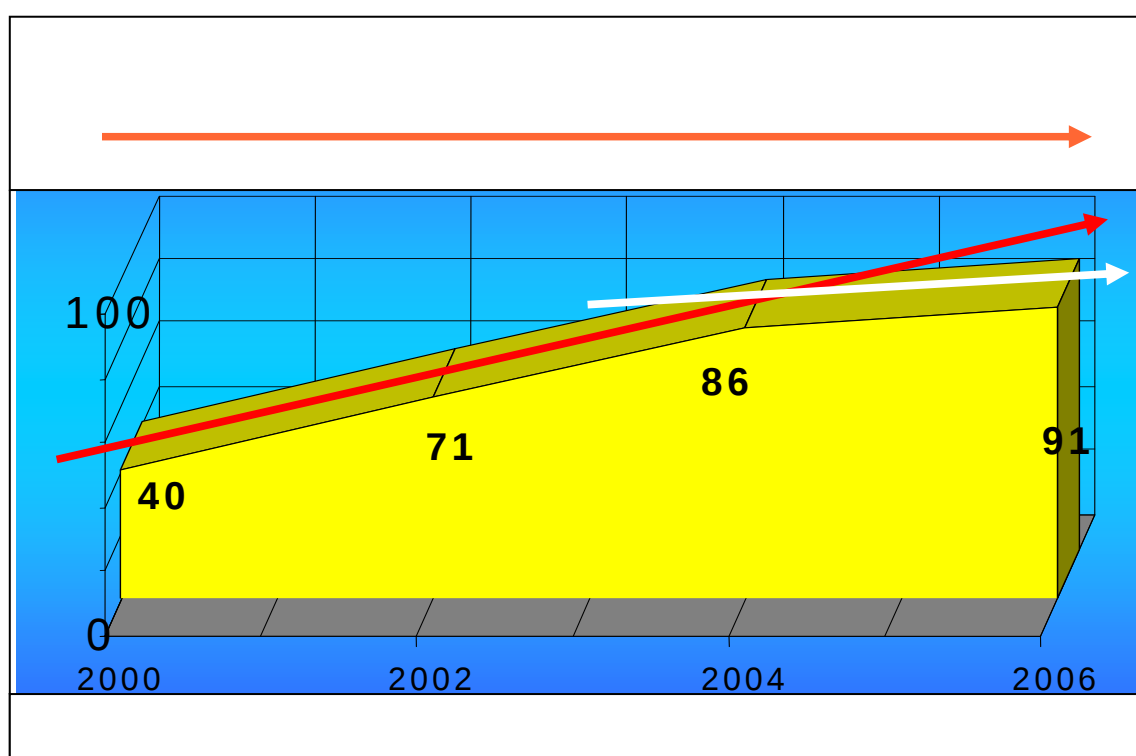


Figura 7. Site visits come strumento di valutazione del metodo: confronto temporale della media regionale delle criticità rilevate nelle tre componenti considerate rispetto al valore ottimale (0%)



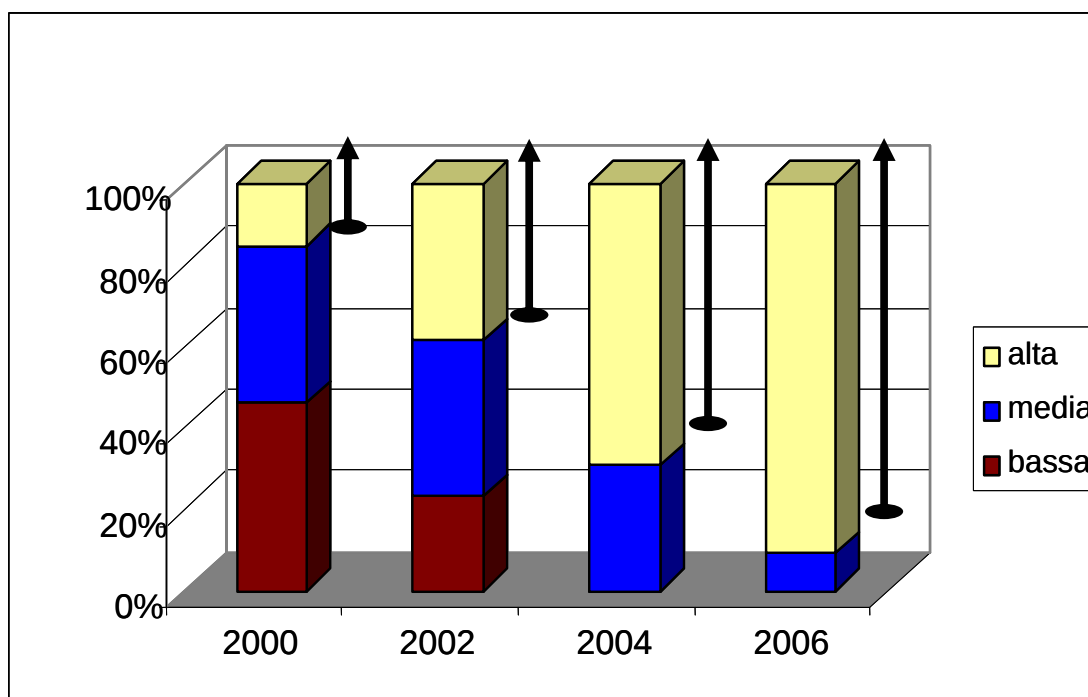
Per la valutazione del trend temporale si consideri la **Figura 8**, calcolando e confrontando le medie della qualità raggiunta e rilevata ad ogni passaggio abbiamo ottenuto la tendenza dell'andamento della qualità espressa in percentile.

Figura 8. Trend temporale della qualità complessiva in Emilia-Romagna dal 2000 al 2006. I valori numerici sono i valori medi regionali raggiunti, calcolati in percentuale rispetto alla qualità perfetta (100%)



Nella **Figura 9** si può notare l'evolvere della qualità complessiva in Regione Emilia-Romagna, dal 2000 al 2006, nei 13 (attualmente 11) servizi di screening ciascuno dei quali contribuisce al totale regionale (100%). In particolare le frecce evidenziano come nel tempo sia aumentata la percentuale di servizi che hanno raggiunto una qualità alta. Tale qualità è calcolata in modo direttamente proporzionale rispetto alla diminuzione e soluzione delle criticità sui parametri e le componenti considerate.

Figura 9. Percentuale regionale di servizi di screening con qualità bassa - media - alta dal 2000 al 2006 in Emilia-Romagna



Conclusioni

L'esperienza delle site visits così condotte, affiancate a programmi di formazione, ha contribuito notevolmente a creare una cultura del miglioramento continuo della qualità in tutti gli operatori coinvolti, per garantire la qualità tecnica dell'atto radiologico in mammografia.

Un importante valore assume l'enorme quantità di informazioni raccolte che consente di mettere a disposizione una banca dati consultabile in ogni momento che assume valore di aggiornamento e formazione continua per i TSRM.

La maggior criticità rilevata è quella relativa al turn-over del personale operante negli screening che impone di mantenere un monitoraggio continuo in termini di formazione.

Questa esperienza ha inoltre sensibilizzato gli organi responsabili dei programmi a rendere disponibili le risorse necessarie per realizzare i percorsi di qualità indicati nei protocolli di screening.

L'accoglienza riservata alle site visits ha superato ogni aspettativa, evidentemente per l'esperienza straordinariamente positiva percepita già al termine della prima fase di lavoro.

Con lo stesso entusiasmo i TSRM continuano a rispondere alle fasi successive degli interventi.

VALUTAZIONE E CONTROLLO DELLA QUALITÀ TECNICA DEI SERVIZI MAMMOGRAFICI NEI PROGRAMMI DI SCREENING

Paola Golinelli, Domenico Acchiappati

La valutazione e il controllo della qualità tecnica all'interno dei centri di screening mammografici costituisce una delle attività dell'esperto in Fisica Medica così come stabilito dal D.Lgs 187/00. Essa riguarda nello specifico il controllo di qualità di tutte le attrezzature radiologiche utilizzate per produrre, visualizzare e refertare immagini mammografiche, in modo da mantenere una qualità iconografica adeguata assicurando la minor dose di radiazioni possibile alla donna.

In Regione Emilia-Romagna il Centro di riferimento e coordinamento regionale per lo screening mammografico prevede al suo interno un gruppo di lavoro di esperti in Fisica Medica che ha definito un protocollo condiviso per i Controlli di Qualità dei parametri fisici in mammografia analogica utilizzando come documenti di riferimento la normativa italiana (D.Lgs 187/00) e le Linee Guida Europee della Commissione Europea della UE.

Il principale obiettivo che il Gruppo intende conseguire nel prossimo futuro è la definizione di un analogo protocollo per i controlli di qualità in mammografia digitale. Infatti a partire dal 2004 si è iniziato a introdurre nei centri di screening regionali attrezzature quali mammografi con rivelatori digitali, sistemi di Computed Radiography, Work Station, PACS, ecc. Attualmente, essendo il panorama della mammografia digitale costituito da una notevole pluralità di soluzioni tecnologiche, non si è ancora raggiunta una completa comprensione delle procedure che riguardano i controlli di qualità di tutti i parametri fisici, perciò nelle Linee Guida Europee (IV Edizione) alcuni di essi fanno riferimento attualmente a valori limite e tolleranze provvisorie che richiederanno un migliore fondamento. Per questo è stata attivata una stretta collaborazione tra questo gruppo e quello sui controlli di qualità in mammografia digitale istituito dall'Associazione Italiana di Fisica Medica (AIFM).

Dal censimento effettuato alla fine del 2006, è risultato che in Regione Emilia-Romagna il 30% dei 62 centri di screening mammografico impiega sistemi digitali ed è già in programma la digitalizzazione di molti altri centri.

L'attività di valutazione e controllo della qualità tecnica nei centri di screening mammografici è quindi differenziata se in esso si impiegano sistemi analogici o digitali.

Nei centri che impiegano attrezzature analogiche, annualmente il gruppo effettua un monitoraggio delle performance delle singole attrezzature radiologiche attraverso una raccolta ed elaborazione centralizzata dei dati relativi ad alcuni parametri, misurati presso i singoli impianti durante i controlli di qualità semestrali, che rappresentano i *target* essenziali di qualità conformemente con quanto è indicato nell'ultima versione delle Linee Guida Europee (Cap.5 Linee Guida IV Edizione-par.5.4.1.1).

Le misure di questi parametri vengono effettuate secondo le indicazioni contenute nel protocollo adottato dal gruppo per la mammografia analogica. Il protocollo prevede controlli con periodicità semestrale e annuale che riguardano tutte le attrezzature radiologiche coinvolte nella produzione e visualizzazione delle immagini, quali: il generatore a raggi X, il sistema automatico di esposizione, il ricettore d'immagine, la griglia, il compressore, il sistema di sviluppo del radiogramma (sviluppatrice) e il negatoscopio.

I parametri che rappresentano in mammografia analogica i *target* essenziali di qualità sono:

1) la risoluzione spaziale ad alto contrasto del radiogramma,

- 2) il valore di densità ottica clinica,
- 3) il controllo giornaliero del sistema di produzione del radiogramma
- 4) la dose assorbita dalla paziente rappresentata dalla misura della dose ghiandolare media per la proiezione cranio-caudale per una mammella standard (la mammella standard è definita tramite un modello matematico corrispondente ad un oggetto di spessore 40 mm di materiale di composizione 50% ghiandolare e 50% adiposa avvolto da un guscio uniforme di 5 mm di spessore corrispondente alla cute, per uno spessore totale di 50 mm, essa viene simulata durante i controlli di qualità con un parallelepipedo di plexiglass di dimensioni 15cmx20cm e spessore 45mm).

Le Linee Guida Europee indicano per questi parametri valori limite e tolleranze tali da garantire la produzione di immagini mammografiche adeguatamente contrastate, con una risoluzione >12 lp/mm contestualmente alla minor dose possibile alla paziente (dose ghiandolare media per un seno standard e proiezione cranio-caudale inferiore a 2.5 mGy). E' inoltre necessario un annerimento del radiogramma rappresentato da una densità ottica clinica sufficiente (range ottimale 1.4 -1.9 D.O.) in quanto ciò è in relazione con la possibilità di raggiungere un'adeguata *detection rate* dei cancri di piccole dimensioni.

Per mantenere questi parametri fisici entro le loro tolleranze occorre poi che quotidianamente la sviluppatrice sia mantenuta ad un livello qualitativo ottimale: ciò si traduce nell'assicurare che i due parametri fisici che la caratterizzano, ovvero il valore di base+velo e il gradiente medio, rispettino i limiti e le tolleranze indicate nelle Linee Guida (range ottimali per base+velo e gradiente medio: 0.15-0.25 e 3-4 rispettivamente).

I dati raccolti dal gruppo di lavoro nel biennio 2005-2006 indicano che complessivamente tutti i centri di screening della Regione Emilia-Romagna che utilizzano attrezzature per mammografia analogica soddisfano i *target* essenziali di qualità specifici.

Infatti per quanto riguarda la risoluzione spaziale ad alto contrasto tutti i centri utilizzano accoppiamenti schermo-film che permettono di ottenere una risoluzione adeguata.

Per quanto riguarda la densità ottica clinica i valori misurati sono distribuiti secondo una funzione gaussiana, con valor medio 1.66 D.O e deviazione standard 0.17 D.O., inoltre solo una percentuale non significativa di essi risultano al di fuori del range consigliato dalle Linee Guida Europee, a causa probabilmente di un momentaneo malfunzionamento di qualche attrezzatura coinvolta nella produzione delle immagini mammografiche.

Anche il valore di dose ghiandolare media per una mammella standard e proiezione cranio-caudale risulta per tutti i centri inferiore a 2.5 mGy con valore medio pari a 1.32 mGy e deviazione standard di 0.40 mGy.

Per quanto riguarda infine i valori dei parametri di trattamento del radiogramma, base+velo e gradiente medio, essi sono all'interno dei range consigliati per tutti i centri.

Questi risultati indicano che in Regione Emilia-Romagna è stata raggiunta una buona omogeneità nell'acquisizione e produzione dell'immagine mammografica nei centri che impiegano sistemi analogici: ciò rivela un trattamento uniforme dal punto di vista tecnologico e tecnico delle donne che si sottopongono all'indagine di screening mammografico.

L'attività di valutazione e controllo della qualità tecnica nei centri di screening mammografici che impiegano attrezzature digitali attualmente è costituita dai controlli di qualità che si basano su alcuni test indicati nelle Linee Guida Europee IV Edizione ma anche sui test di qualità che ogni costruttore ha prodotto per la propria apparecchiatura, non essendoci ancora un protocollo condiviso dal gruppo.

I *target essenziali di qualità* indicati nelle Linee Guida Europee IV Edizione per la mammografia digitale riguardano il monitoraggio del sistema di rilevazione e del sistema di visualizzazione dell'immagine.

Essi sono:

1. un adeguato rapporto contrasto-rumore (CNR), parametro che indica la capacità di un sistema di *imaging* di evidenziare strutture diverse a basso contrasto (in letteratura è stato mostrato che lo si può valutare misurando la differenza di segnale tra diversi materiali quali il plexiglas e l'alluminio (spessore 0.1-0.2 mm)),
2. un'adeguata omogeneità del rivelatore d'immagine,
3. la verifica periodica della calibrazione dei dispositivi di visualizzazione delle immagini (monitor e stampanti)
4. e infine la dose ghiandolare media per una mammella standard e proiezione cranio caudale.

Nelle Linee Guida Europee IV Edizione i valori limite e le tolleranze di molti di questi parametri sono ancora definiti come "provvisori", tranne nel caso della dose ghiandolare media dove viene ovviamente richiesto che non superi il limite indicato per la mammografia analogica (< 2.5mGy).

Nel corso del biennio 2005-2006 è stata eseguita nei centri che impiegano la mammografia digitale una raccolta di dati riguardante nello specifico la dose ghiandolare media per proiezione cranio caudale al variare dello spessore della mammella per verificare che questi valori rispettassero i limiti indicati dalle Linee Guida Europee.

I dati raccolti hanno evidenziato come tutti i mammografi digitali, sia quelli che utilizzano rivelatori che quelli che utilizzano sistemi di computed radiography, rispettano ampiamente i valori limiti di dose, inoltre essendo impiegati fasci radiogeni ad elevata filtrazione vi è una reale possibilità di ridurre in modo significativo l'esposizione della paziente e di conseguenza il rischio di tumori radioindotti rispetto alla mammografia analogica.

Un'altra attività del gruppo, che rientra nell'ambito della valutazione e del controllo della qualità tecnica nei centri di screening, riguarda il monitoraggio della dose *in vivo* tramite la raccolta dei parametri espositivi delle proiezioni cranio-caudali per le pazienti aventi una mammella compressa di dimensione standard ($50\text{mm} \pm 5\text{mm}$), in collaborazione con i Tecnici Sanitari di Radiologia Medica.

Nel biennio 2005-2006 è stata effettuata una raccolta di questi parametri espositivi in 17 centri che operano con mammografia analogica e 3 centri che operano con mammografia digitale per un totale di 415 proiezioni. Per ciascuna proiezione è stata misurata la dose in ingresso ed è stato valutato il 75° percentile della distribuzione di tali valori. Esso è risultato essere pari a 8.81 mGy, inferiore al valore di Livello di Riferimento (LDR) per la mammografia pari a 10 mGy pubblicato nel D.Lgs 187/00.

L'attività di dosimetria *in vivo* proseguirà nei prossimi anni per verificare che anche tutti gli altri centri di screening che impiegheranno attrezzature digitali rispettino sia il valore di LDR indicato nel D.Lgs187/00 per la dose in ingresso, sia i limiti di dose ghiandolare media indicati dalle Linee Guida Europee.

In conclusione la valutazione e il controllo della qualità tecnica nei centri di screening mammografici da parte del gruppo di esperti in Fisica Medica attraverso una raccolta dati centralizzata ha dimostrato di essere un valido strumento per il raggiungimento e il mantenimento di una uniformità di trattamento delle paziente che si sottopongono all'indagine di screening mammografico in Regione Emilia-Romagna.

VERIFICA DELLA QUALITÀ NEL TRATTAMENTO CHIRURGICO DEI TUMORI MAMMARI

Mario Taffurelli

Introduzione

La qualità del trattamento chirurgico è di primaria importanza per il successo di un qualsiasi percorso oncologico ove la chirurgia rappresenti parte fondamentale della cura.

Il trattamento del carcinoma della mammella è ormai ampiamente codificato ed è regolato da provvedimenti chirurgici che dipendono fondamentalmente dallo stadio della malattia, ma anche dalle caratteristiche e dalle volontà della paziente. Numerose sono le linee guida, molte delle quali sovrapponibili, che dettano i tipi di trattamento: discostarsi da tali modelli significa non assicurare alla paziente un adeguato trattamento, con chiare ripercussioni sulla prognosi e sulla qualità della vita. La regione Emilia-Romagna, analizzando le linee guida più accreditate, ha prodotto un “Protocollo diagnostico terapeutico dello screening per la diagnosi precoce del tumore della mammella nella Regione Emilia-Romagna” (2° Edizione-Novembre 2004) che prevede indicazioni di trattamento chirurgico per lesioni screen-detected utilizzabili ovviamente anche per neoplasie diagnosticate al di fuori dello screening mammografico.

Tutti i servizi clinici che operano sul carcinoma mammario, oltre ad attenersi alle linee guida, dovrebbero applicare programmi di verifica, assicurazione e controllo della qualità come emerge dal documento finale della prima Joint Breast Cancer Conference (Firenze, 29 Settembre-3 Ottobre 1998). Questa verifica dovrebbe entrare a fare parte dell’attività routinaria di ogni Centro che tratta sistematicamente la patologia neoplastica mammaria tanto che l’EUSOMA (European Society of Mastology) raccomanda che i risultati di una serie di indicatori di qualità siano prodotti annualmente.

Il controllo di qualità del trattamento chirurgico è importante per tutte le lesioni neoplastiche della mammella operate: lo diventa ancora di più per quelle diagnosticate in corso di screening mammografico: lo screening infatti è regolato da un delicato equilibrio fra benefici e costi (anche umani) e pertanto risulta particolarmente sensibile alla qualità sia del percorso diagnostico che della fase terapeutica.

Nel processo di verifica della qualità è necessario identificare degli indicatori, porre sulla base delle linee guida, degli obiettivi di riferimento, valutare i risultati ottenuti, quindi calcolare lo scostamento del risultato ottenuto dall’obiettivo.

Numerosi sono gli strumenti per la verifica della qualità: dal 1997, all’interno del Gruppo Italiano Screening Mammografico (GISMa) il Centro Prevenzione Oncologica del Piemonte ha prodotto un sistema informativo specifico basato sul file denominato SQTM (Scheda computerizzata sulla Qualità della diagnosi e della terapia per il Tumore della Mammella), finanziato dal progetto “Europa Contro il Cancro” della Commissione Europea, che consente di calcolare gli indicatori proposti dal GISMa, dalla FONCaM (Forza Operativa Nazionale sul Carcinoma Mammario), dall’EUSOMA e dalle Linee Guida Europee per lo Screening Mammografico. In tale modo è possibile, per ogni realtà che utilizza il software, verificare gli eventuali scostamenti dei risultati ottenuti rispetto agli obiettivi.

Oltre a calcolare gli indicatori SQTM consente alcune funzioni utilizzabili nella pratica clinica quotidiana come l’emissione di referti clinici e la descrizione degli interventi chirurgici; consente inoltre la compilazione della scheda di raccolta dati della Survey del GISMa per calcolare gli indicatori di performance dello screening ed è utilizzato nell’ambito di un programma dell’EUSOMA sull’accreditamento volontario delle Breast Units.

La Regione Emilia-Romagna ha adottato, dal 2000, SQTM per registrare tutti i casi operati nell’ambito dello screening mammografico e per verificare così la qualità del trattamento

chirurgico. Dal 2000 al 2005 sono stati registrati oltre 5.000 casi provenienti dalle varie realtà chirurgiche della Regione e di questi 4.048 per lesioni maligne.

Indicatori ed obiettivi

Il software SQTM è in grado di calcolare una serie molto cospicua di indicatori che si riferiscono alla qualità del trattamento chirurgico. A livello regionale sono stati selezionati e monitorati negli anni quelli che risultavano più significativi e che potevano fornire i dati più consistenti proprio per le neoplasie diagnosticate in ambito screening.

Sono quindi stati considerati e monitorati i seguenti indicatori nel corso degli anni anche per valutare l'andamento temporale dei dati:

- 1) Diagnosi cito-istologica preoperatoria delle lesioni con diagnosi definitiva di carcinoma: tale indicatore indica la percentuale di lesioni mammarie sottoposte prima dell'intervento ad ago-aspirato o a biopsia percutanea con diagnosi preoperatoria positiva per carcinoma (C5-B5) sul totale delle lesioni mammarie operate con diagnosi istologica definitiva di carcinoma in situ o infiltrante. Tale indicatore prevede un obiettivo desiderabile superiore o uguale al 90% ed uno accettabile al 70%. L'importanza di tale indicatore deriva dal fatto che la disponibilità della diagnosi di carcinoma prima dell'intervento nei casi positivi consente una buona pianificazione dell'atto chirurgico con una chiara ed esaustiva informazione alla paziente, minimizza il ricorso all'esame istologico intraoperatorio, con una migliore gestione dei tempi di sala operatoria e consente la più idonea programmazione del linfonodo sentinella.
- 2) Unico intervento dopo diagnosi preoperatoria positiva per carcinoma: indica la percentuale di pazienti nelle quali il primo intervento non è stato seguito da successivi, per escissione incompleta, su tutte le pazienti operate per carcinoma in situ o infiltrante in presenza di diagnosi cito-istologica preoperatoria positiva. L'obiettivo di tale indicatore è superiore o uguale al 90% e tende a fare evitare il più possibile biopsie escissionali. L'alto numero di carcinomi in situ diagnosticati dallo screening e la loro caratteristica multifocalità possono determinare scostamenti dall'obiettivo ed in termini pratici la necessità di un reintervento che comunque è previsto dall'indicatore nel 10% dei casi.
- 3) Evitare la dissezione ascellare nei carcinomi duttali in situ: indica la percentuale di pazienti con carcinoma duttale in situ ove è stata eseguita la dissezione ascellare radicale o sampling. L'obiettivo è uguale o superiore al 95% in considerazione del fatto che non vi è nessuna indicazione, per motivi biologici, allo svuotamento ascellare in tale tipo di neoplasia. Oggi, con la tecnica del linfonodo sentinella, casi con possibile o sospetta diagnosi sottostimata (carcinomi microinvasivi) possono avvalersi di questa metodica senza ricorrere ad una dissezione con la nota morbidità correlata.
- 4) Intervento conservativo nei casi pT1: indica la percentuale di pazienti con carcinoma invasivo di diametro patologico fino a 2 cm., non clinicamente multicentrico o multifocale operate con chirurgia conservativa sul totale di pazienti operate con la medesima diagnosi. L'obiettivo è fissato a valori superiori o uguali all'85%. Tale indicatore è particolarmente importante da monitorare nelle pazienti screen-detected poiché lo screening ha proprio la finalità di conseguire una diagnosi precoce per consentire nella maggior parte dei casi un intervento oncologicamente radicale che incida però il meno possibile sulla immagine corporea della donna.
- 5) Margini indenni ($\geq$ a 1mm.) all'intervento definitivo: indica la percentuale di interventi conservativi per carcinoma in situ o infiltrante con margini istologicamente negativi sul totale di pazienti operate con tecnica conservativa. L'obiettivo è fissato a valori superiori o uguali al 95%. Anche questo è un indicatore di chiara importanza e di sicura rilevanza per valutare la qualità del trattamento chirurgico e sottolinea come questa chirurgia sia da affidare a chirurghi dedicati con un bagaglio tecnico specifico: infatti tale indicatore esprime

la necessità di una exeresi “corretta” che salvaguardi la radicalità oncologica con un buon risultato estetico, il giusto compromesso fra una exeresi troppo estesa o troppo imitata. Nelle lesioni non palpabili la tecnica radioguidata conosciuta come ROLL (Radioguided Occult Lesion Localisation) aiuta considerevolmente a questo scopo sottolineando oltremodo la necessità di un approccio multidisciplinare nella chirurgia mammaria.

- 6) Non esecuzione dell'esame istologico intraoperatorio nelle lesioni di diametro inferiore o uguale ad 1 cm.: indica la percentuale di pazienti operate per carcinoma mammario infiltrante (esclusi i microinvasivi) di diametro patologico massimo di 1 cm. per le quali non è stato eseguito l'esame istologico intraoperatorio sul totale di tutte le pazienti operate per carcinoma con le stesse caratteristiche. L'obiettivo in questo caso è fissato a valori uguali o superiori al 95%. Questo indicatore sottolinea la necessità di utilizzare il più possibile la diagnostica preoperatoria (citologia e/o microbiopsia) limitando al massimo l'impiego dell'esame istologico al congelatore. In particolare, per le lesioni di piccole dimensioni, la metodica ha una bassa accuratezza, deteriora il pezzo operatorio rendendo poi problematica la diagnosi definitiva soprattutto per i parametri biopatologici, prolunga l'intervento chirurgico con un consumo ingiustificato dei tempi di sala operatoria assegnati a quella Unità Operativa con conseguente prolungamento dei tempi delle liste di attesa.
- 7) Numero linfonodi asportati maggiore o uguale a 10: indica la percentuale di pazienti operate per carcinoma infiltrante sottoposte a dissezione ascellare in cui siano stati asportati almeno 10 linfonodi sul totale di pazienti operate con dissezione. L'obiettivo è fissato a valori superiori o uguali al 95%. Una dissezione ascellare con meno di 10 linfonodi infatti non può essere considerata radicale e pertanto inficia la stadiazione del caso.
- 8) Intervento eseguito entro 30 giorni dalla prescrizione chirurgica: è questo un indicatore di processo dell'Unità Operativa che si correla comunque con la qualità del trattamento per garantire l'intervento chirurgico in tempi “psicologici” accettabili ed indica la percentuale di pazienti con lesione sospetta operate entro tale periodo dalla indicazione chirurgica sul totale di pazienti operate. L'obiettivo è fissato a valori uguali o superiori all'80%.
La Regione Emilia-Romagna ha stabilito, come obiettivo fondamentale, il trattamento di tutti i tumori entro i 30 giorni dall'indicazione chirurgica: per il carcinoma della mammella tale indicatore sottolinea la necessità di creare percorsi dedicati multidisciplinari, con personale dedicato, per facilitare, anche nei tempi, l'iter diagnostico e terapeutico e l'istituzione di strutture dedicate, con risorse opportune, per il trattamento di tale patologia. Anche la razionalizzazione dei tempi operatori (evitando ad esempio l'esame istologico intraoperatorio, se non opportuno) è uno strumento fondamentale per raggiungere tale obiettivo. E' indispensabile che ogni Unità Operativa analizzi il problema di eventuali sforamenti identificando a livello locale i correttivi.
- 9) Tasso di identificazione del linfonodo sentinella: dal 2004, con l'implementazione della tecnica della biopsia del linfonodo sentinella su tutto il territorio nazionale, si è iniziato il monitoraggio anche di questo indicatore che indica la percentuale di linfonodi sentinella identificati sul totale dei casi inoculati con il tracciante. L'obiettivo è su valori superiori o uguali al 90%. Anche questo indicatore sottolinea la necessità di un team multidisciplinare per il trattamento del carcinoma della mammella in quanto il raggiungimento di tale obiettivo rappresenta l'ottima interconnessione fra varie figure professionali fra cui il chirurgo, il medico nucleare, il radiologo, l'anatomo-patologo, l'oncologo.

Risultati della verifica della qualità del trattamento chirurgico in Emilia-Romagna e trends temporali

I risultati della verifica della qualità del trattamento chirurgico in Emilia-Romagna delle pazienti operate dal 2000 al 2005 per lesioni riscontrate nel corso dello screening mammografico e i trends temporali sono riportati nella **Tab. 1**.

Per il primo indicatore (Diagnosi cito-istologica positiva preoperatoria) nel corso della rilevazione

dell'anno 2005, l'obiettivo accettabile è stato ampiamente raggiunto (82,6%) rispetto agli anni precedenti con un trend temporale costantemente in miglioramento a partire dall'anno 2000 (39%), anche se con valori sempre inferiori, fino al 2003, all'obiettivo. Confrontando il dato con la media Nazionale 2005 (72,7%) si è osservato un andamento temporale simile dei nostri dati con un superamento di circa 10 punti percentuali per l'ultimo anno.

Per il secondo indicatore (Unico intervento dopo diagnosi preoperatoria positiva) l'obiettivo è sempre stato raggiunto e superato nelle varie valutazioni annuali (con un minimo scostamento solo nella verifica del 2002: 87.9%).

Per il terzo indicatore (Carcinomi duttali in situ senza dissezione ascellare) l'obiettivo è invece stato raggiunto solo nell'ultima valutazione del 2005 (96,7%): un impiego ancora superiore al 5% di dissezioni ascellari nei DCIS si nota anche valutando i dati nazionali. Il risultato dell'Emilia-Romagna si attesta su valori superiori rispetto alla media nazionale (92, 6%) con un trend temporale costante in progressivo aumento.

L'obiettivo del quarto indicatore (Intervento conservativo nei pT1) è stato sempre raggiunto in tutte le valutazioni annuali a sottolineare l'attenzione che pongono tutte le Unità Operative chirurgiche nell'applicazione delle linee guida, in particolare in queste pazienti che provengono tutte dallo screening mammografico, dove la chirurgia conservativa rappresenta il gold standard. I risultati ed il trend temporale rispetto ai dati nazionali sono risultati del tutto sovrapponibili.

Per il quinto indicatore (margini indenni al termine dell'intervento definitivo) l'obiettivo è stato raggiunto e mantenuto a partire dal 2004 mentre i risultati si discostavano negli anni precedenti. I risultati ottenuti sono del tutto sovrapponibili a quelli nazionali.

I risultati del sesto indicatore (Non utilizzo dell'esame istologico intraoperatorio nelle lesioni di dimensioni inferiori o uguali a 1cm) non raggiungono ancora l'obiettivo nonostante si sia riscontrato un consistente trend di miglioramento (dal 49% del 2000 al 89% del 2005). Tale dato si può riscontrare anche valutando i dati nazionali che mostrano la stessa tendenza al miglioramento, pur discostandosi ancora dall'obiettivo.

Per il settimo indicatore (Numero di linfonodi asportati ≥ 10) l'obiettivo è stato sempre raggiunto se si escludono piccole variazioni percentuali negli anni 2002 e 2003 (93.9% e 94.2% rispettivamente) a sottolineare la buona qualità nella tecnica della dissezione ascellare.

L'ottavo indicatore valuta i tempi di attesa fra la prescrizione chirurgica e l'intervento (entro 30 giorni) ed è quello ove il risultato si è costantemente mantenuto al di sotto di circa 15 punti percentuali rispetto all'obiettivo, tranne nell'anno 2000 ove però solo poche realtà regionali che trattano chirurgicamente i casi provenienti dallo screening avevano compilato questo campo di SQTm. Tale dato si allinea del tutto alla media nazionale con un andamento assolutamente sovrapponibile ad indicare come tale problematica non riguardi solo la Regione Emilia-Romagna e che quindi debbano essere intraprese azioni e correttivi a livello nazionale con l'identificazione e la realizzazione di percorsi dedicati alla patologia mammaria.

Il nono indicatore monitorato dal 2004 riguarda la tecnica del linfonodo sentinella e si riferisce al tasso di identificazione. Il messaggio ubiquitariamente accettato da affrontare in maniera multidisciplinare ha consentito di superare ampiamente l'obiettivo.

Considerazioni conclusive

L'impiego del software SQTm consente una verifica costante dei dati di attività per ciò che riguarda la qualità del trattamento chirurgico del carcinoma della mammella. Dall'analisi dei risultati ottenuti nei vari indicatori è infatti possibile analizzare costantemente l'operato di ogni Unità Operativa sulla base degli scostamenti dall'obiettivo.

La Regione Emilia-Romagna ha organizzato, in questi ultimi anni, una serie di seminari di studio e convegni coinvolgendo non solo i chirurghi, ma anche altre professionalità (oncologi, radiologi, anatomo-patologi, medici nucleari, ecc. che compongono il team multidisciplinare che attualmente rappresenta il modello ottimale per il trattamento del carcinoma della mammella) per definire e discutere le linee guida di trattamento, valutare i dati SQTm delle varie realtà e discutere i correttivi

necessari per migliorare i risultati. In particolare l'analisi delle motivazioni che hanno portato agli scostamenti dagli obiettivi ha permesso di individuare ed adottare quei correttivi necessari per il miglioramento della qualità.

Ciò ha permesso nel corso degli anni di migliorare significativamente i risultati sul trattamento chirurgico per le lesioni diagnosticate nell'ambito dello screening mammografico, portando la maggior parte degli indicatori monitorati a valori uguali o superiori agli obiettivi.

I trends temporali infatti evidenziano questo progressivo, costante miglioramento (**Tab. 1**).

Esistono comunque ancora alcune criticità, che proprio grazie alla registrazione e all'analisi dei dati possono essere evidenziate e per le quali occorre lavorare per arrivare in tempi brevi ad una risoluzione: in particolare per i due indicatori, non esecuzione dell' esame istologico intraoperatorio nelle lesioni inferiori a 1 cm. e per i tempi di attesa fra prescrizione chirurgica ed intervento entro i 30 giorni, nella nostra Regione, i risultati, in linea anche con la tendenza Nazionale, presentano ancora uno scostamento significativo, anche se, per il primo, il trend temporale mostra un sensibile miglioramento.

La linea da adottare è perseverare sul monitoraggio continuo dei dati e sul coinvolgimento di tutte le figure che si occupano del trattamento del carcinoma della mammella con l'individuazione, per le singole realtà chirurgiche, di percorsi dedicati per la patologia mammaria e, in ambito regionale, incontri multidisciplinari sul tema. Solo dalla discussione collegiale delle criticità sarà possibile, infatti, trovare la risoluzione, anche per le singole realtà e più in generale a livello regionale, per migliorare ancora di più la qualità del trattamento chirurgico del carcinoma della mammella.

Tab. 1. Indicatori e risultati SQTM 2000-2005 delle lesioni diagnosticate nell'ambito dello screening mammografico della Regione Emilia-Romagna.

(I risultati sono in percentuale e, tra parentesi, è indicato l'obiettivo dell' indicatore)

	2000	2001	2002	2003	2004	2005
Diagnosi cito/istologica pre-operatoria positiva (≥ 70% accettabile ≥ 90% desiderabile)	39	51	61,4	63	71,9	82,6
Unico intervento dopo diagnosi pre-operatoria positiva (≥ 90 %)	94	91	87,9	93,4	90,8	89,7
DCIS senza dissezione ascellare (≥ 95%)	79	82	91,5	87,6	90,6	96,7
Intervento conservativo nei casi pT1 (≥ 85%)	88	89	86	88,4	92,7	93,1
Margini indenni, ≥ 1mm, al termine dell'intervento (≥ 95%)	91	89	86,7	94,1	97,1	96,5
No congelatore se diametro tumore ≤ 10mm (≥ 95%)	49	42	44	53,9	66	89
Numero linfonodi asportati ≥ 10 (≥ 95%)	95	96	93,9	94,2	96,3	95,8
Intervento chirurgico entro 30 gg dalla prescrizione chirurgica (≥ 80%)	85	61	63,5	63,2	69,1	65,3
Tasso d' identificazione linfonodo sentinella (≥ 90%)	-	-	-	-	99,6	99,4

BIBLIOGRAFIA

- The Breast Surgeons Group of the British Association of Surgical Oncology. Guidelines for Surgeons in the Management of Symptomatic Breast Disease in the United Kingdom. *Eur J Surg Oncology* 1995, 21 (Supplement A), 1-13.
- National Co-ordination Group for Surgeons working in Breast Cancer Screening. Quality Assurance Guidelines for Surgeons in Breast Cancer Screening. NHSBSP, Publication no. 20, 1996
- O'Higgins N., Linos D.A., Blichert-Toft M. et al. European Guidelines for Quality Assurance in the Surgical Management of Mammographically Detected Lesions. *Eur J Surg Oncology* 1998, 24, 96-98.
- Cataliotti L., Costa A., Daly P.A. et al. Florence Statement on Breast Cancer, 1998. Forging the way ahead for more research on and better care in breast cancer. *Eur J Cancer* 1999, 35, 14-15.
- Blamey R., Blichert-Toft M., Cataliotti L. et al. Breast Units: Future Standards and Minimum Requirements. *Eur J Cancer*, 2000, 36, 2288-2293.
- Blamey R., Blichert-Toft M., Cataliotti L. et al. Breast Units: Future Standards and Minimum Requirements. *Eur J Cancer*, 2000, 36, 2288-2293.
- Rutgers E.J.T., Bartelink H., Blamey R. et al. Quality Control in Locoregional Treatment for Breast Cancer. *Eur J Cancer*, 2001, 37, 447-453.
- Mano M.P., Distante V., Ponti A. et al e il Gruppo GISMa sul Trattamento. Monitoraggio e Promozione della Qualità del Trattamento del carcinoma mammario nelle Unità di Senologia e nei programmi di screening in Italia. *Attualità di Senologia*, Supplemento 1, 2001.
- Kollias J., Bochner M. A., Gill P. G.; Malicha P., Coventry B. J.
- Quality assurance in a multidisciplinary symptomatic breast assessment clinic *ANZ Journal of Surgery* 2001 May; 71 (5) : 271-273.
- Forza Operativa Nazionale sul Carcinoma Mammario. I Tumori della Mammella, Linee Guida sulla diagnosi, il trattamento e la riabilitazione, 2003
- Regione Emilia-Romagna – Assessorato alla Sanità: Protocollo diagnostico-terapeutico dello screening per la diagnosi precoce del tumore della mammella. II Edizione, Novembre 2004
- Ponti A., Mano M.P., Distante V. et al. Il "progetto SQTm" sulla qualità della diagnosi e della terapia entro i programmi di screening in Italia: risultati degli indicatori 2003. In: Rosselli del Turco M., Zappa M. (a cura di), Osservatorio Nazionale Screening, Quarto Rapporto, 2005.
- Ponti A., Mano M.P., Rosselli del Turco M. et al. Data Collection and monitoring in breast cancer screening and care. In Perry N., Broeders M., de Wolf C., Tornberg S., Holland R., von Karsa L., eds. *European Guidelines for Quality Assurance in Breast Cancer Screening and Diagnosis*, 4th Edition. European Commission, Luxembourg, 2006, 335-341.
- Ponti A., Mano M.P., Distante V et al. Audit system on Quality of breast cancer diagnosis and Treatment (QT): results from the survey on screen-detected lesions in Italy, 2004. *Epidemiol Prev* 2007; 31 (2-3 Suppl 2), 69-75

AUDIT DELLA DIAGNOSTICA CITOLOGICA PRE-OPERATORIA NEL PROGRAMMA DI SCREENING DEL CARCINOMA MAMMARIO

Donatella Beccati

La diagnosi pre-operatoria rappresenta la prassi nel percorso di accertamento della lesione mammaria osservata in ambito di screening. Nonostante l'affermarsi di procedure più invasive di accertamento microistologico, la diagnosi citologica preoperatoria costituisce ancora una procedura da tener presente nel governo dell'iter multidisciplinare.

Per rafforzare il proprio contributo alla diagnosi, la citologia deve essere conforme a comprovati criteri di accuratezza diagnostica. La accuratezza diagnostica è valutata in *audit* annuali dall'organo istituzionale della Regione Emilia-Romagna. Tale istituzione ha adottato le modalità di valutazione della citologia mammaria, che viene misurata seguendo parametri espressi nel Protocollo Regionale Emilia Romagna (in corso la III revisione) che recepisce Linee Guida sovranazionali.

Materiali, metodi e risultati

Il metodo di *audit* consiste nel misurare la qualità della diagnostica citologica dei programmi locali e complessiva dell'intera Regione e nel confrontarla con i valori suggeriti dal Protocollo RER.

Una recente survey complessiva è stata condotta per i round III e IV del programma di screening; questa survey è basata sull'analisi di 4.323 agoaspirati della mammella, dei quali 2.301 sottoposti a chirurgia, confrontati con la diagnosi istologica corrispondente.

I risultati sono contenuti nelle **Tabelle 1, 2 e 3**

Tab. 1. Definizione e frequenza delle categorie diagnostiche citologiche in 4.323 agoaspirati della mammella.

C categories	Descrizione	III round %	IV round %
C1	Inadeguato/non rappresentativo	20.7	19.5
C2	Benigno	30.5	27.7
C3	Atipia in lesione probabilmente benigna	12.1	10.8
C4	Sospetto di malignità; carcinoma probabile	11.3	12.5
C5	Carcinoma. Altre neoplasie maligne	25.4	29.5
TOTALE		100	100

La differenza tra III e IV round dimostra una tendenza verso l'aumento percentuale delle classi C4 e C5, ovvero la tendenza verso una più precisa definizione della lesione ago-aspirata.

Tab. 2. Parametri di performance dei rounds III e IV.

Di ogni parametro sono espressi i valori minimi e preferibili (*Min*, *Pref.*) secondo il protocollo vigente, i valori complessivi osservati nell'intera Regione, il numero dei programmi (*N.*) che non rispettano il parametro.

Parametro	III round	N.	IV round	N.	<i>Min.</i>	<i>Pref.</i>
Sensibilità assoluta (AS)	57.0	6	59.3	5	>60%	>70%
Sensibilità completa (CS)	90.0	1	89.1	2	>80%	>90%
Specificità (full) (SPEC) (inclusi i casi non biopsiati)	54.3	8	54.2	6	>55%	>65%
Valore Predittivo Positivo (+PV)	99.4	2	100	0	>98%	>99%
Tasso di falso-negativi (F-)	1.5	0	1.4	2	<6%	<4%
Tasso di falso-positivi (F+)	0.4	2	0.0	0	<1%	<0.5%
Tasso di inadeguati (INAD)	20.7	4	19.5	3	<25%	<15%
Tasso di inadeguati da Carcinoma	8.9	5	9.6	5	<10%	<5%
Tasso di sospetti	23.4	7	23.3	7	<20%	<15%

Tab. 3. Tassi di frequenza rispetto ai principali parametri di accuratezza, complessivi della regione nel III e IV round, ed i *range* osservati nei diversi programmi.

	III round %	<i>range</i>	IV round %	<i>range</i>
C1	20,7	6.3-51.7	19,5	9.1-51.4
C1/ca	8.9	2.4-36.0	9.6	0-28.6
PPV C3	37.9	27.4-69.2	34.5	16.7-63.6
PPV C4	89.5	20.0-100	89.8	81.6-100
PPV C5	99.4	93.1-100	100	-
C3+C4	23.4	10.0-38.1	23.3	9.1-27.7

Commento

L'agoaspirazione per citologia è una tecnica operatore-dipendente. Tuttavia non vi è corrispondenza tra tasso di C1 e capacità dell'aspiratore. Infatti, l'expertise dell'operatore è

meglio riflessa dalla percentuale di C1 quando la diagnosi è di carcinoma (C1/Ca) mentre il tasso residuo di C1 ($C1 - C1/Ca = 11.8\%$) può rispecchiare l'inclinazione dell'operatore a ri-assicurare sé e la paziente.

I Valori Predittivi Positivi (PPV) sono perlopiù buoni. In particolare si noti che la diagnosi di carcinoma C5 ha PPV di 100 nel IV round. Sulla base di tali valori predittivi è giustificata la chirurgia terapeutica “one-step” senza esame intraoperatorio, eventualmente con linfonodo sentinella. Per le categorie C4 e C3 si riscontra una disomogeneità che rispecchia la cautela dell'operatore, spesso generata dall'aggressività del protocollo di trattamento e dalle sue differenze locali.

Le opzioni per correggere gli scostamenti più evidenti dai valori ottimali di performance sono varie e non possono prescindere da una puntuale analisi dell'organizzazione e delle procedure.

Un metodo efficace è rappresentato dalla formazione continua dei professionisti impegnati nella diagnostica citopatologica.

Solo con affidabilità stabilmente parametrata e monitorata, la citologia mammaria conserva la propria importanza in fase preoperatoria, in un percorso diagnostico integrato alle altre tecniche diagnostiche ed in rapporto alla rispettiva predittività per carcinoma.

BIBLIOGRAFIA

- Protocollo diagnostico-terapeutico dello screening per la diagnosi precoce del tumore della mammella nella Regione Emilia-Romagna, II Ed. Nov.2004.
- D. Beccati, P. Sassoli de' Bianchi, A.C. Finarelli, C. Naldoni: Accuracy of Cytology in the assessment of screening detected breast lesions. Audit of Emilia-Romagna (Italy) mammography screening programme based on 4323 FNA cytology, 2301 with histology. 32° European Congress of Cytology, Venezia, ottobre 2006. Pathologica, 2006,98,309-311
- European Commission, EBCN, European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis, Fourth edition, Lyon, 2006.

Attività di formazione specialistica: riunioni organizzative, meeting, tutorial

- Diagnostica citopatologica e screenings del carcinoma della cervice e della mammella. Ferrara, 19-20-21 ottobre 2000.
- Diagnostica citopatologica per lo screening del carcinoma mammario. Bologna, 11 marzo 2002.
- Riunione Gruppo Regionale di lavoro per la promozione della qualità in citologia mammaria. Ferrara 21 marzo 2003.
- Raccomandazioni diagnostiche per gli screenings dei carcinomi cervicale e mammario. Stato dell'arte. Ferrara 8 giugno 2004.
- Analisi e confronto degli indicatori di qualità citologici nella Regione Emilia-Romagna.
- Il percorso diagnostico nello screening della mammella e la diagnosi citologica. Ravenna, 10 giugno 2005.
- Il carcinoma della mammella oggi. Corso integrato Ferrara 12-16 dicembre 2005
- La citologia mammaria secondo Dorothy Rosenthal. Tutorial di diagnostica citopatologica per lo screening mammografico del carcinoma mammario. Ferrara 23-24 Marzo 2007.

CONTROLLO DI QUALITÀ IN PATOLOGIA MAMMARIA: INIZIATIVE DELLA REGIONE EMILIA-ROMAGNA

Maria Grazia Cattani, Vincenzo Eusebi

Il controllo di qualità in istopatologia è una necessità sempre più diffusa per migliorare l'accuratezza e la riproducibilità della diagnosi. Si tratta di un'esigenza particolarmente rilevante nei programmi di screening dove è indispensabile assicurare ai pazienti l'accesso a servizi di alta qualità.

In particolare è dimostrato che il successo di un programma di screening mammario dipende grandemente dalla qualità del servizio di anatomia patologica. La diagnosi patologica deve essere accurata e fornire i principali parametri prognostici necessari al corretto inquadramento clinico e al successivo trattamento della paziente. È importante l'adozione per la refertazione di specifici "data form" condivisi tra i patologi e i clinici, nonché l'adesione a controlli di qualità interni ed esterni. Allo scopo di assicurare un'elevata qualità diagnostica è quindi fondamentale l'acquisizione da parte dei patologi di competenze specifiche, la condivisione dei criteri diagnostici tra patologi di centri diversi e la stretta collaborazione multidisciplinare tra i diversi professionisti coinvolti: radiologo, patologo, chirurgo, medico nucleare ed oncologo.

Le biopsie e i pezzi operatori provenienti dallo screening spesso pongono al patologo particolari problematiche d'interpretazione macroscopica ed istopatologica. Lo screening mammografico ha infatti portato all'aumentata identificazione di piccole lesioni mammarie non palpabili solo radiologicamente individuabili che frequentemente corrispondono istologicamente a lesioni di complessa interpretazione. Come affermava nel 2001 F. Tavassoli "una stessa lesione può essere interpretata come carcinoma duttale in situ da un patologo e come iperplasia duttale atipica da un altro. La paziente può quindi andare incontro ad intervento chirurgico, radioterapia o anche mastectomia o può semplicemente entrare in un regime di follow-up".

Allo scopo di migliorare l'accuratezza diagnostica e di uniformare i criteri diagnostici da qualche anno a livello regionale sono state attuate alcune iniziative tra cui in particolare il Controllo di qualità in patologia mammaria da screening e l'adesione allo Studio nazionale di concordanza diagnostica su core biopsy.

1) Il Controllo di qualità in patologia mammaria da screening, coordinato da Vincenzo Eusebi, con l'assistenza tecnica di A. Farnedi, consiste in incontri periodici di discussione casistica presso l'Ospedale Bellaria dell'AUSL di Bologna. Nato il 5 aprile 2000, ha visto a tutt'oggi la realizzazione di 19 incontri. I centri partecipanti sono di provenienza regionale (13 centri: Bologna, Modena, Reggio Emilia, Piacenza, Parma, Forlì, Cesena, Rimini, Faenza, Lugo, Ravenna, Ferrara) ma sono stati anche aperti a realtà extra regionali (Castelfranco Veneto, Roma e Cuneo) nell'ambito dell'incarico di tutoring di affiancamento della Regione Emilia-Romagna a 5 altre regioni italiane per quanto riguarda i programmi di screening.

Gli incontri hanno periodicità semestrale e la media di casi discussi per incontro è stata sinora di 7.5. L'iniziativa prevede il conseguimento degli ECM, crediti riconosciuti dall' "Educazione Continua in Medicina".

Gli obiettivi formativi dei suddetti incontri sono stati sinora quelli di confrontare diagnosi complesse in patologia mammaria allo scopo di cercare di uniformare i criteri diagnostici tra i patologi, condividere le modalità di comunicazione della diagnosi ai clinici e facilitare la standardizzazione delle diagnosi attraverso la discussione collegiale dei casi. Periodicamente è stato

deciso collegialmente se confrontare casi con diagnosi particolarmente complesse o concentrarsi su singoli temi (ad esempio la diagnosi di epiteliosi) o, ancora, su problematiche specifiche come la diagnostica preoperatoria delle lesioni “borderline”. Gli incontri hanno previsto una fase di preparazione in cui ogni centro partecipante ha inviato all’Anatomia Patologica dell’Ospedale Bellaria dell’AUSL di Bologna 20 sezioni seriate in ematossilina-eosina relative ad un caso ritenuto utile ai fini della discussione. Raccolti tutti i casi provenienti dai diversi centri partecipanti, le sezioni sono state inviate ai singoli centri corredate da notizie cliniche. Quindi, posta una dead-line, i singoli centri hanno restituito le diagnosi relative a ciascun caso compilando apposite schede contenenti tutte le possibilità diagnostiche relative alla patologia in esame. Al termine della raccolta dati, alla data prefissata, si è tenuta la riunione collegiale in cui sono stati rivisti i casi in discussione, presentati dal rappresentante del centro che li ha inviati. Il caso e la relativa diagnosi sono stati discussi con l’ausilio delle schede riassuntive delle diagnosi precedentemente inviate. Con la discussione collegiale e i periodici confronti si è ottenuto un progressivo miglioramento nella concordanza diagnostica tra i diversi centri partecipanti.

2) Lo Studio di concordanza diagnostica su core biopsy è nato da una specifica proposta del GISMa (Gruppo Italiano Screening Mammografico) a cui hanno aderito come patologi coordinatori Simonetta Bianchi dell’Università di Firenze, M. Biancalani di Empoli e Maria Grazia Cattani dell’Ospedale Maggiore dell’AUSL di Bologna.

Lo studio, partito a gennaio 2006 e conclusosi nell’ottobre 2007, ha visto la partecipazione di 31 centri: sette della Regione Emilia-Romagna (Ospedale Maggiore e Ospedale Bellaria dell’AUSL di Bologna, Ospedali dell’AUSL di Reggio Emilia, di Forlì, di Modena, di Cesena e di Rimini), uno del Veneto (di Castelfranco Veneto), 14 centri della regione Toscana e 9 centri della regione Piemonte.

Lo scopo dello studio è stato quello di valutare la concordanza diagnostica tra i diversi centri di anatomia patologica utilizzando le categorie diagnostiche B1-B5 proposte dalle Linee Guida Inglesi (NHSBSP 2005). Particolare attenzione è stata rivolta alla categoria diagnostica B3 (lesioni ad incerto potenziale di malignità) dato che proprio in queste lesioni è più accentuata la variabilità interosservatore e quindi ridotta la riproducibilità diagnostica. Si tratta delle lesioni cosiddette borderline, di frequente riscontro nella diagnostica mammaria da screening mammografico, la cui diagnosi incide notevolmente nel successivo iter terapeutico della paziente. Particolare attenzione è stata rivolta alla “proliferazione epiteliale atipica duttale” o iperplasia duttale atipica, entità controversa che secondo alcuni autori comporta sempre il ricorso all’intervento chirurgico, secondo altri può significare in determinate situazioni cliniche adozione di un follow-up clinico-strumentale. Modalità di studio: i centri partecipanti hanno esaminato al microscopio 50 casi selezionati dai due coordinatori dello studio (Bianchi e Cattani) e compilato un’apposita scheda preformata (in formato elettronico Excel) ricavata dalle linee guida inglesi, riportando accanto ad ogni caso la categoria diagnostica di appartenenza. Nella categoria B3 sono stati distinti cinque sottogruppi: iperplasia duttale atipica, lesione a cellule colonnari, papilloma, lesione focale scleroelastotica e neoplasia lobulare (LN). I risultati sono stati valutati statisticamente da due epidemiologi della regione Toscana (Caini e Palli del CSPO di Firenze). E’ stata valutata la riproducibilità individuale e per gruppo regionale in termini di sensibilità (capacità di classificare correttamente i positivi) e specificità (capacità di classificare correttamente i negativi) confrontando il kappa statistico come misura di concordanza fra osservatori.

I risultati ottenuti, presentati al Convegno Nazionale GisMa di Peschiera del Garda dell’Ottobre 2007, hanno rivelato che l’Emilia-Romagna ha un elevato kappa statistico ($K=0,71$; sensibilità = $0,91$, specificità = $0,79$) rispetto al Piemonte e alla Toscana che sono circa sullo stesso livello (rispettivamente $K = 0,58$ e $K=0,57$, sensibilità= $0,86$ e $0,84$ e specificità= $0,71$ e $0,73$). La situazione più incerta persiste nella diagnosi d’iperplasia duttale atipica, dove il completo accordo tra i 31 centri lettori si è raggiunto solo nel 58 % dei casi.

Sono in corso incontri tra i centri partecipanti ed i coordinatori allo scopo di discutere i risultati ottenuti ed arrivare alla maggiore condivisione dei criteri diagnostici.

Eventi formativi:

- Seminario regionale di aggiornamento sulle nuove classificazioni dei tumori mammari: “Advanced course in senology after the screening era” – Bologna - Novembre 2005.
- Workshop regionale sulla tecnica del linfonodo Sentinella riservato agli Anatomico-patologi con la partecipazione di G. Cserni, coordinatore dell’ European Working Group for Breast Screening Pathology – Bologna Maggio 2006.

BIBLIOGRAFIA

- Guidelines for Pathology Reporting in Breast Cancer Screening, NHSBSP, 58, 2005.
- European Commission, EBCN, European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis, Fourth edition, Lyon, 2006.
- Tavassoli FA. Ductal intraepithelial neoplasia of the breast.: Virchows Arch. 2001 Mar; 438(3):221-7.
- G. Cserni et al. Discrepancies in current practice of pathological evaluation of sentinel lymph nodes in breast cancer. J Clin Pathol 2004 ,43: 457-465.

VALUTAZIONE E CONTROLLO DELLA QUALITÀ CITO-ISTOLOGICA NELLO SCREENING DEI TUMORI DEL COLLO DELL'UTERO

Arrigo Bondi, Sonia Prandi

Lo screening di prevenzione dei tumori del collo dell'utero, iniziato nel 1996 ed attualmente in corso nella Regione Emilia-Romagna ha la caratteristica di essere basato, dal punto di vista operativo, diagnostico e terapeutico, su un insieme di realtà locali aziendali che operano in autonomia, ma in modo concorde sulla base di protocolli comuni. Questa scelta differenzia la situazione regionale da altre esperienze italiane ed internazionali, il cui modello organizzativo è invece centralizzato. Questa tipologia organizzativa, che ha dato ampi spazio alle responsabilità aziendali, ha permesso di intervenire in modo sistematico ed esaustivo su tutto il territorio regionale, superando le difficoltà che sarebbero potute derivare dalle differenze locali. Per possedere adeguate caratteristiche di appropriatezza, i programmi di screening organizzati necessitano però di un intenso lavoro di coordinamento, con condivisione dei comportamenti e controllo della omogeneità degli stessi: è per questo che fin dall'inizio dei programmi, novembre 1996, è stato individuato nell'ambito degli screening oncologici regionali, un gruppo di lavoro per i controlli di qualità in cito-istologia con il mandato di attuare interventi omogenei di verifica della qualità nell'ambito della diagnostica citologica ed istologica cervicale.

Con la prima valutazione delle schede di sorveglianza regionale, documento che racchiude l'attività delle singole Aziende, sono stati individuati temi di particolare rilevanza che hanno portato negli anni successivi ad un approfondimento collegiale sul quale è stato opportuno insistere, con diverse modalità di coinvolgimento, per uniformare criteri e comportamenti. La scelta di un coinvolgimento attivo dei referenti provinciali dei centri di lettura citologica e delle Anatomie Patologiche ha portato ad una presenza costante, produttiva e propositiva degli operatori con un effettivo miglioramento negli anni nella diagnostica, sia per quanto riguarda le categorie diagnostiche citologiche che istologiche, sia come singole definizioni, che come valori percentuali.

L'attività di confronto citologico ha richiesto molto più impegno nel sottogruppo di citopatologia sia per la composizione non omogenea degli operatori nel territorio regionale, in quanto costituita da patologi, da biologi e da citotecnici, sia per il differente percorso formativo dei singoli lettori provenienti da scuole d'apprendimento diverse. Per quanto riguarda l'istopatologia l'impegno è risultato molto più semplice in quanto il numero dei patologi regionali è minore, la maggior parte ha avuto le stesse scuole di specializzazione e la variabilità diagnostica istologica è minore e più semplice dal punto di vista terminologico.

I controlli di qualità promossi dal sottogruppo regionale sono stati pianificati secondo le seguenti modalità:

- 1) promozione alla qualità interna - cioè intra-laboratorio: il gruppo di lavoro riunito in assemblea ha individuato, fin dall'inizio nell'attività diagnostica quotidiana, metodi migliorativi che portavano ad una riduzione degli errori quali il confronto cito-istologico, la lettura collegiale ed il monitoraggio statistico periodico con valutazione delle categorie diagnostiche individuali e di tutta l'Unità Operativa.
- 2) promozione della qualità, controlli esterni- interlaboratorio, per cui sono stati assegnate risorse economiche dedicate ed il gruppo di lavoro ha preso la seguente denominazione: *gruppo regionale per la promozione della qualità in citologia ed istologia nello screening del cervicocarcinoma*.

I controlli di qualità esterni interlaboratorio hanno coinvolto attivamente tutti i centri che hanno

partecipato in modo programmatico:

- Con iniziative professionali in citologia ed in istologia con formazione pratica sul campo con l'utilizzo di preparati citologici ed istologici a tema predefinito (set di vetrini e in seguito con immagini digitali) che hanno circolato fra tutti i centri di lettura e di Anatomia Patologica della Regione. Questa tipologia d'intervento si è proposta un valore formativo/educativo per superare le aree critiche nella diagnostica aumentando la sensibilità diagnostica di tutti gli Operatori, ma soprattutto per coloro con limitata lettura numerica e quindi portando ad un miglioramento della concordanza diagnostica interlaboratorio. Per ogni set diagnostico è stato organizzato un seminario di confronto con valutazione ed elaborazione dei risultati statistici di lettura. Ampio spazio è stato dato alla proiezione delle immagini morfologiche sia citologiche che istologiche da parte dei singoli operatori con ampia discussione sui singoli casi.
- Con iniziative monotematiche nell'ambito di temi specifici di particolare complessità come ad esempio sulle lesioni ghiandolari o, di meno frequente riscontro, come i carcinomi infiltranti. Iniziative pianificate sono state effettuate su tutto il percorso diagnostico, sia per il migliore utilizzo delle metodiche standard di laboratorio, ma anche per una valutazione dei nuovi strumenti a disposizione nella diagnostica.
- Con incontri periodici per l'utilizzo degli stessi sistemi classificativi citologici prima con il Sistema di Bethesda 1991 poi con l'applicazione del Sistema di Bethesda 2001 a partire dal 2004: questa catalogazione omogenea della diagnostica dei pap-test ha permesso un confronto attivo fra gli operatori ed una raccolta omogenea dei dati. Anche per i patologi si è lavorato sia per un omogeneo sistema classificativo biptico, sia per l'allestimento dei prelievi chirurgici effettuati.

ELENCO DELLE INIZIATIVE EFFETTUATE

ANNO 2001

- Controlli di qualità nella Regione Emilia-Romagna in cito-istologia. Bologna, Gennaio 2001.
- Bethesda 2001 e screening per il cancro della cervice. Bologna, 26 Novembre 2001.

ANNO 2002

- Il laboratorio di citologia di screening: organizzazione ed integrazioni: U.O. Anatomie Patologiche di Ravenna, Lugo, Faenza e Bologna Nord.
- Neoplasie infiltranti squamose e ghiandolari: organizzato dalle U.O. Anatomie Patologiche di Reggio Emilia e Modena.
- Lesioni ghiandolari e adenocarcinoma in situ: citologia ed istologia, organizzato dalle U.O. Anatomie Patologiche di Rimini e Cesena -
- Istologia di screening, refertazione di secondo livello: allestimento del materiale, metodologie complementari di esame, Bethesda in istologia, problematiche medico-legali: organizzato dalle U.O. Anatomie Patologiche di Parma e Piacenza .
- SIL di basso e di alto grado: definizioni, applicabilità, correlazioni: organizzato dalle U.O. Anatomie Patologiche di Ferrara e Forlì.

ANNO 2003

- Automazione ed informatica nella diagnostica citologica ed istologica nello screening cervicale : strato sottile e determinazione dell'infezione da HPV. Bologna 25 gennaio 2003.
- Seminario di chiusura della lettura dei set di vetrini di citologia. Bologna Giugno 2003.
- Citologia cervico-vaginale. Le problematiche nella diagnostica cervico-vaginale. Reggio Emilia, Ottobre 2003.

ANNI 2004 – 2005

- Seminario di consenso diagnostico istologico nello screening dei tumori del collo dell'utero.

Giugno 2004

- Corso regionale per ostetriche ed operatori professionali dedicati al primo ed al secondo livello dello screening di prevenzione del collo dell'utero. Sede Reggio Emilia 15-16 Febbraio 2005.
- Citologia ed istologia su immagini digitali. Progetto circolazione immagini digitali con test eseguito in ogni provincia. Marzo 2005.
- Seminario di consenso diagnostico. Cesena 2005.
- Corso di citologia cervico- vaginale: introduzione alla lettura citologica in strato sottile e look-alikes in citologia cervicovaginale. Parma Dicembre 2005.

ANNO 2006

- Studio per l'applicazione della classificazione di Bethesda 2001 nella Regione Emilia-Romagna e valutazione della sua applicabilità nello screening regionale. Bologna Febbraio 2006 .
- Corso di formazione per il personale sanitario addetto al programma di screening dei tumori del collo dell'utero. Reggio Emilia, Ottobre 2006.
- Correlazioni citoistologiche delle lesioni borderline: citologia convenzionale e strato sottile verso istologia. Modena, Dicembre 2006.

In conclusione i risultati raggiunti sono i seguenti:

- Miglioramento della qualità del prelievo citologico
- Controllo % dei pap-test inadeguati/insoddisfacenti entro limiti desiderabili.
- Diminuzione della percentuale 'invio al II livello diagnostico.
- diminuzione della percentuale di ASCUS secondo gli indicatori nazionali GISCi.
- Applicazione di nuove metodiche nei programmi di screening.
- Omogeneità di allestimento dei campioni istologici e omogeneità di refertazione.

VALUTAZIONE, CONTROLLO DI QUALITÀ E FORMAZIONE NEL PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO DELLO SCREENING DEI TUMORI DEL COLLO DELL'UTERO

**Silvano Costa, Paolo Cristiani, Patrizia Schincaglia, Paola Garutti, Lauro
Bucchi, Priscilla Sassoli de' Bianchi**

Introduzione

Gli screening di popolazione costituiscono un importante modello di medicina preventiva e di integrazione tra molteplici figure professionali e consentono di raccogliere dati di assoluta rilevanza dalla cui analisi possono derivare nuove soluzioni per risolvere le problematiche emergenti.

Il percorso per la prevenzione e la diagnosi precoce del carcinoma del collo dell'utero si basa sull'interpretazione di tre dati: citologia, colposcopia e referto istologico da biopsia mirata, per cui la rigorosa e sistematica applicazione di protocolli codificati ed un controllo di qualità ad ogni livello del percorso consentono di individuare le criticità delle varie fasi e risolvere i problemi diagnostico-terapeutici e strutturali.

Controllo di qualità in colposcopia

Il *management* di un Pap-test anormale prevede l'invio alla colposcopia con eventuale biopsia mirata.

Tali approfondimenti diagnostici determinano le scelte successive:

1. sorveglianza attiva e protratta
2. provvedimenti terapeutici volti ad eliminare la lesione individuata

Un ottimale coordinamento di tutte e tre le indagini (Pap-test, colposcopia e istologia) e una correlazione lineare dei loro risultati, assicurano il successo dell'iter diagnostico-terapeutico.

L'esame colposcopico

L'esame colposcopico rappresenta una tappa fondamentale nell'inquadramento diagnostico fornendo dati precisi sull'estensione, sede e grading della lesione, nozioni queste indispensabili per una adeguata scelta terapeutica.

Infatti la colposcopia consente di :

- i) localizzare i confini dell'epitelio anormale,
- ii) valutare l'estensione e l'eventuale coinvolgimento dei fornici o delle pareti vaginali,
- iii) mirare la biopsia nelle aree a gradiente più elevato
- iv) indirizzare il prelievo in altri settori quali l'endocervice o l'endometrio

Tuttavia, come già ampiamente evidenziato da studi clinici non sempre esiste una correlazione stretta tra diagnosi citologica, valutazione colposcopica e risultato istologico

Come altre metodologie di diagnostica per immagini, la colposcopia è infatti gravata da un certo grado di soggettività. Inoltre, essendo l'esame colposcopico e la biopsia atti unici e non ripetibili, non possono essere rivalutati da differenti operatori in momenti diversi.

Per tali motivi, e per la mancanza di criteri di standardizzazione, pochi sono gli studi che hanno affrontato su ampia base multicentrica il problema della riproducibilità della diagnostica colposcopica. I principali lavori sull'argomento si sono basati sulla valutazione di immagini della cervice uterina, ottenute mediante dispositivi molteplici e ad ingrandimenti diversi, con la finalità di correlare il giudizio colposcopico con l'esame istologico. Tale approccio metodologico è tuttavia gravato da distorsioni legate alle differenti e non standardizzate modalità di registrazione delle immagini ed al sito del prelievo biotico, anch'esso oggetto di variabilità.

Le conoscenze di base, l'esperienza ed il training continuo sono quindi indispensabili per il mantenimento di un alto livello operativo. L'uso di classificazioni internazionali, la revisione dei

propri dati, il continuo confronto con i colleghi in particolare con i cito-patologi sono fattori indispensabili che contribuiscono in modo fondamentale al miglioramento del livello dei singoli operatori.

Programmi di valutazione, controllo di qualità e formazione.

Prima fase: organizzazione di corsi di valutazione delle immagini

Nell'ambito del programma di controllo di qualità (CQ) dello screening dei tumori del collo dell'utero della RER, sono stati organizzati, in una prima fase, corsi di valutazione di immagini colposcopiche volte alla standardizzazione dei criteri diagnostici colposcopici, seguendo un percorso prima collettivo e poi individuale di valutazione di oltre 500 immagini colposcopiche, al fine di distinguere i quadri negativi da quelli atipici ed individuare successivamente le aree a gradiente più severo ove eseguire il prelievo biotipico mirato.

Seconda fase: test diagnostico

Come seconda fase ci si è proposti di valutare, all'interno del programma di formazione dedicato ai colposcopisti, la concordanza diagnostica inter-operatore sottoponendo periodicamente tutti i colposcopisti dedicati all'attività di screening della Regione Emilia-Romagna, a un test mediante analisi computerizzata di 50 immagini colposcopiche rappresentative di quadri a) negativi, b) anormali grado 1-AnTZ1-, c) anormali grado 2-AnTZ2-, d) carcinoma invasivo, e successiva discussione dei casi controversi.

Ogni operatore indicava per ogni immagine:

- i) la diagnosi colposcopica (quadro negativo, AnTZ1, AnTZ2, evidenza di carcinoma invasivo),
- ii) la visibilità della giunzione squamo-colonnare,
- iii) l'opportunità di eseguire la biopsia mirata.

Le immagini sono state ottenute mediante dispositivi standardizzati, con distanza focale fissa e lunga profondità di campo, che consente di ottenere immagini standard dell'intera portio. (Figura1).

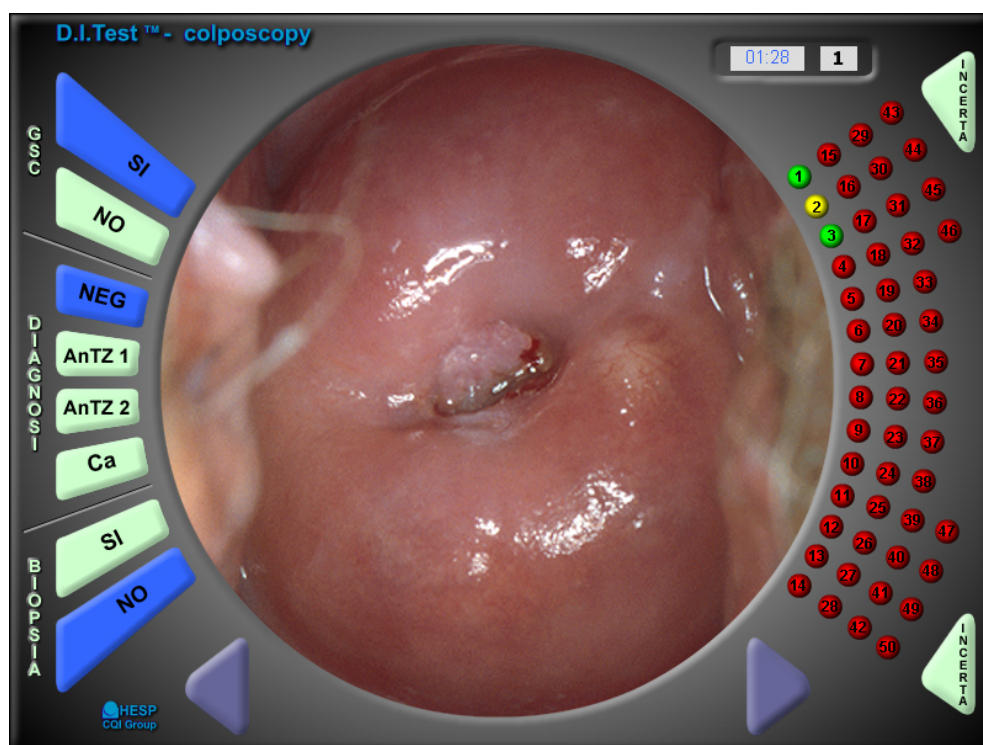


Figura1. Immagine del CD impiegato come controllo di qualità computerizzato per i colposcopisti

del secondo livello dello screening della Regione Emilia-Romagna. Nel disco sono presenti 50 diverse immagini colposcopiche rappresentative di quadri a) negativi, b) anormali grado 1, c) anormali grado 2 e d) carcinoma invasivo. Sulla sinistra dello schermo sono indicate le domande che riguardano 1) la visibilità della giunzione squamo-colonnare, 2) la sintesi del giudizio diagnostico, 3) l'opportunità di effettuare la biopsia mirata e la sede dove eventualmente eseguirla. Sulla destra sono presenti i 50 numeri corrispondenti alle immagini: il colore verde indica il completamento del test sulla singola immagine, mentre il colore giallo sta ad indicare una incompleta risposta.

Dal Volume: Gestione delle pazienti con Pap test anormale, di S. Costa, K. Syrjanen., Athena Editore, Modena, 2005, pag. 30-92

La concordanza di gruppo osservata considerando quattro classi diagnostiche (Neg./AnTZ1/AnTZ2/Ca) è stata del 70% con $K = 0.57$. Raggruppando poi le diagnosi in due sole categorie, il K è risultato pari a 0.68. Come atteso, la concordanza di gruppo è stata minore per quanto riguarda la visibilità della giunzione, con $K = 0.37$.

La **Tab. 1** mostra la distribuzione delle diagnosi accoppiate (diagnosi di riferimento vs. ciascuno dei partecipanti). Sono stati esclusi gli accoppiamenti in cui il colposcopista non ha espresso un giudizio diagnostico.

La **Tab. 2**, basata sulla precedente, mostra la distribuzione percentuale delle diagnosi di riferimento in confronto a quelle dei colposcopisti.

Nelle colposcopie con quadro negativo il 74% dei colposcopisti partecipanti ha espresso una diagnosi concordante con quella di riferimento. Nei quadri con diagnosi AnTZ1 è stato concordante il 69% dei colposcopisti, la stessa percentuale si è avuta anche per i quadri AnTZ2. Le immagini con diagnosi di carcinoma invasivo, hanno ottenuto la stessa diagnosi da parte del 48% degli operatori.

Per quanto riguarda la concordanza individuale, il 45% degli operatori ha ottenuto un K compreso tra 0.61 e 0.80, il 42% tra 0.41 e 0.60, l'8% tra 0.21 e 0.40 e infine il 5% ha ottenuto un K inferiore a 0.21. Il valore del K di concordanza nel sottogruppo composto dai soli operatori che avevano partecipato al corso di formazione tenutosi nel precedente anno è stato di 0.61. Calcolando la stessa statistica all'interno del restante sottogruppo degli operatori che non avevano partecipato al corso, il valore di K risultava pari a 0.54, significativamente inferiore rispetto a quello ottenuto dai partecipanti al corso.

La concordanza dei colposcopisti rispetto alla diagnosi di riferimento è risultata tra moderata e sostanziale, molto buona confrontando i quadri negativi vs. tutti i quadri positivi. La valutazione dei K individuali e dei K calcolati all'interno dei due distinti gruppi, rispettivamente composti dai partecipanti e dai non partecipanti al corso, è stata utile per valutare l'efficacia dell'intervento formativo attuato ed individuare gli operatori che potrebbero maggiormente beneficiare in un prossimo futuro di corsi di formazione.

La minore concordanza nel riconoscimento del carcinoma potrebbe essere attribuita ai limiti del test per immagini, mancando elementi utili per la diagnosi di carcinoma forniti dalla visione in vivo (esito citologico, sensazione di friabilità, storia clinica). I risultati indicano comunque la necessità di focalizzare la formazione sul riconoscimento del carcinoma attraverso scambi di immagini, audit clinici, corsi, per recuperare una esperienza sicuramente ridotta poiché i casi di carcinoma infiltrante sono in netta diminuzione.

Tabella 1.**Diagnosi colposcopica di riferimento**

		Neg	ANTZ1	ANTZ2	Ca	
Colposcopisti	neg	1255	108	23	36	1422
	ANTZ1	324	804	232	16	1376
	ANTZ2	109	237	680	74	1100
	Ca	15	9	54	116	194
		1703	1158	989	242	4092

Tabella 2.

		Neg	ANTZ1	ANTZ2	Ca
Concordanza %	neg	74	9	2	15
	ANTZ1	19	69	23	7
	ANTZ2	6	20	69	31
	Ca	1	1	5	48
		100	100	100	100

Valutazione e controllo di qualità nel percorso terapeutico e sulle modalità del trattamento nelle pazienti con CIN di alto grado

L'applicazione su larga scala dei programmi di screening e l'affinamento delle tecniche diagnostiche, hanno consentito il progredire delle conoscenze fisio-patologiche in tema di oncogenesi cervicale.

I rapidi progressi in tal senso compiuti a partire dagli anni '80, gli studi sulla dinamica degli epiteli cervicali e le recenti indagini di biologia molecolare hanno consentito di delineare la storia naturale del carcinoma cervicale e dei suoi precursori e di individuare con maggiore attendibilità la neoplasia nelle fasi iniziali. Ciò ha determinato, soprattutto negli ultimi anni, un sostanziale mutamento dell'atteggiamento terapeutico.

L'orientamento attuale, in considerazione anche della diffusione di tale patologia in giovani donne spesso nullipare, è sempre più rivolto a terapie conservative e mini-invasive, eseguibili in regime di *day-surgery* ed in strutture decentrate, e che soddisfano l'esigenza di eliminare la malattia salvaguardando l'integrità anatomica e funzionale della cervice.

Terapia escissionale della CIN

Le terapie escissionali rappresentano un ulteriore progresso nel trattamento delle CIN in regime ambulatoriale. Il vantaggio maggiore risiede nel fatto che la rimozione del tessuto anormale permette una valutazione istologica completa della zona di trasformazione e quindi consente di

escludere una patologia microinvasiva, di valutare lo stato dei margini e infine di riconoscere un sovratrattamento nel caso in cui l'esame istologico risulti negativo. La duttilità del metodo consente di trattare sia le lesioni esclusivamente esocervicali sia quelle che si estendono nel canale cervicale, e la tecnica può essere modificata a seconda della distribuzione topografica della lesione e delle modificazioni anatomiche della cervice.

Alla luce di ciò e sulla base delle indicazioni discusse e formulate dal gruppo regionale "Controllo di qualità in colposcopia" è stato effettuato uno studio che ha coinvolto tutti i centri regionali operanti nel secondo livello dello screening, al fine di valutare le indicazioni, l'adesione, l'adeguatezza del trattamento ed il relativo follow-up nelle pazienti affette da patologia cervicale neoplastica intraepiteliale (CIN) e di uniformare a livello regionale le procedure operative e la raccolta dati.

Il progetto, che prevedeva la collaborazione di molteplici figure professionali (epidemiologi, anatomopatologi, ginecologi) si è articolato in diverse fasi:

- a) predisposizione di una *scheda regionale clinico-patologica* relativa alla registrazione delle pazienti con CIN, al fine di uniformare le procedure, l'analisi, la refertazione anatomo-patologica ed il follow-up dei casi sottoposti a trattamento per CIN;
- b) *indagine sulle metodiche distruttive cervicali*, raccogliendo a tale scopo i casi sottoposti a terapia ablativa cervicale con la registrazione relativa al grading (citologia di invio, colposcopia, esame istologico della biopsia), estensione eso-endo cervicale della lesione e follow-up delle pazienti;
- c) *indagine sulle metodiche escissionali*, registrando i casi sottoposti a terapia escissionale con la registrazione relativa al grading (citologia di invio, colposcopia, esame istologico della biopsia e del pezzo chirurgico), all'estensione eso-endocervicale della lesione, alla metodica usata (elettro-conizzazione, LEEP, LLETZ) ed al follow-up delle pazienti. Questa indagine si proponeva come prosecuzione di un precedente studio condotto su 1.000 pazienti provenienti per la maggior parte dallo screening regionale per il carcinoma cervicale, e volto a focalizzare il problema della positività dei margini in caso di conizzazioni ambulatoriali in anestesia locale.

Tabella 3. Caratteristiche delle pazienti ($n = 1.560$)

	<i>n</i>	(%)
Grado		
CIN2	516	(33)
CIN3	1.044	(67)
Età al trattamento		
25-34	643	(41)
35-44	590	(38)
45-64	327	(21)
ASL di residenza		
Non urbana >100,000 donne	1.050	(67)
Non urbana <100,000 donne	311	(20)
Urbana	199	(13)
Sede del trattamento		
Centro di screening	433	(28)
Altra sede pubblica	893	(57)
Sede privata	234	(15)

Giunzione SC

Visibile	1.128	(72)
Non visibile, non riportato	432	(28)

Tipo di trattamento

Escissione con ansa	1.002	(64)
Escissione con lama fredda	404	(26)
Escissione laser	54	(3)
Trattamento ablativo	100	(6)

Stato dei margini

Negativo	646	(41)
Positivo	250	(16)
Non pertinente, non riportato	664	(43)

Sono stati raccolti i dati relativi a 1.763 donne, con CIN 2-3 all'esame biotipico mirato, successivo ad un Pap-test anormale eseguito nell'ambito dello screening per il cervico carcinoma della RER, di cui 1.560 eligibili per lo studio, ed i dati sono stati oggetto di una recente pubblicazione.

Come evidenziato dall'analisi del follow-up condotto per circa 3 anni, il 21% delle pazienti non ha eseguito i controlli consigliati dopo l'intervento, mentre il 43% ha eseguito solo parzialmente i controlli proposti e solo il 23% ha completato gli accertamenti proposti. Nel 13% è stata riscontrata una persistenza/recidiva di malattia.

L'adesione incompleta al follow-up è stata osservata nelle donne residenti in distretti urbani rispetto a quelle residenti in ambiti decentrati ed in quelle trattate presso centri privati rispetto a quelle curate nei centri afferenti allo screening regionale (**Tab. 3**).

Un follow-up incompleto era inoltre più frequente nelle donne trattate con conizzazione chirurgica rispetto a quelle trattate con elettrodiatermia e quelle con margini del cono non completamente liberi da lesione.

Questo studio, che è il primo che ha affrontato le problematiche della terapia delle lesione intraepiteliali della cervice ad alto rischio di progressione neoplastica nell'ambito degli screening organizzati, ha evidenziato come, in Italia e altrove, il follow-up post-trattamento sia finora stato trascurato e sottovalutato, mentre necessita di una attenzione sicuramente maggiore rispetto a quella finora ricevuta.

In conclusione promuovere ricerche e studi prospettici mirati sarà di grande aiuto nel migliorare gli attuali protocolli di sorveglianza post-trattamento. L'introduzione di nuovi metodi diagnostici come ad esempio il test per il DNA dell'HPV, l'estrapolazione dei fattori di rischio per recidiva di malattia e la focalizzazione su questi di maggiori attenzioni potranno in un prossimo futuro essere di grande aiuto per rendere sempre più efficace lo screening per il cervico-carcinoma.

BIBLIOGRAFIA

- Buxton E. , Luesley D., Shafi M. Colposcopically directed punch biopsy: a potentially misleading investigation. *Br J Obstet Gynaecol* 1991;98:1273-76.
- Hellberg D., Nilsson S., Valentin J. Positive cervical smear with subsequent normal colposcopy and histology-Frequency of CIN in a long-term follow-up.*Gynecol Oncol* 1994;53:148-51.
- Ang M., Kaufman R., Adam E., Riddle G., Irwin J., Reeves K., Simon T. Colposcopically directed biopsy and loop excision of the transformation zone. *JRM* 1995;40:167-70.
- Costa S., Nuzzo M.D., Rubino A., Rambelli V., Marinelli M., Santini D., Cristiani P., Bucchi L. Independent determinants of inaccuracy of colposcopically directed punch biopsy of the cervix. *Gynecol Oncol.* 2003;90:57-63.
- Costa S., Bucchi L., De Nuzzo M., Santini D., Vendra C., Terzano P., De Simone., Bovicelli A., Zamparelli A., Bovicelli L. Predictive value of colposcopy in the presurgical assessment of CIN. *World Congress of Colposcopy and Cervico-Vaginal Pathology*, Buenos Aires, 7-11 November, 1999, Ed. Monduzzi, pag. 85-90.
- Sideri M., Schettino F., Spinaci L., Spolti N., Crosignani P. Operator variability in disease detection and grading by colposcopy in patients with mild dysplastic smears. *Cancer* 1995;76:1601-5.
- Baldauf J., Dreyfus M., Ritter J., Philippe E. An analysis of the factor involved in the diagnostic accuracy of colposcopically directed biopsy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;76 :468-73.
- Massad L., Halperin C., Bitterman P. Correlation between colposcopically directed biopsy and cervical loop excision . *Gynecol Oncol.* 1997;64:180-81,.
- Massad L.S., Collins Y.C. Strength of correlations between colposcopic impression and biopsy histology. *Gynecol Oncol* 2003;89:424-8.
- Jeronimo J., Schiffman M. Colposcopy at a crossroads. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:349-53.
- Ferris D.G., Litaker M.S. Prediction of cervical histologic results using an abbreviated Reid colposcopic index during ALTS. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:704-10.
- Gage J.C., Hanson V.W., Abbey K., et al. Number of cervical biopsies and sensitivity of colposcopy. *Obstet Gynecol* 2006;108:264-72.
- Jeronimo J., Stewart Massad L., Schiffman M., for the National Institutes of Health/American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (NIH/ASCCP) Research Group. Visual appearance of the uterine cervix: correlation with human papillomavirus detection and type. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:47.
- Milne D., Wadehra V., Mennim D., Wagstaff T. A prospective followup study of women with colposcopically unconfirmed positive cervical smears. *Br J Obst Gynecol* 1999;106: 38-41.
- Williams D., Dietrich C., McBroom J. Endocervical curettage when colposcopic ezamination is satisfactory and normal. *Obstet Gynecol* 2000;95:801-3.
- Hopman E., Voorhorst F., Kenemans P., Meyer C., Helmerhorst T. Observer agreement on interpreting colposcopic images of CIN. *Gynecol Oncol* 1995;58:206-9.
- Stoler M., Schiffman M. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations:realistic estimates from the ASCUS-LSIL Triage Study. *JAMA* 2001;285:1506-8.
- Costa S., De Nuzzo M., Terzano P., Santini D., De Simone P., Bovicelli A., Bovicelli L., Bucchi L. Factor associated with cone margin involvement in CIN patients undergoing conization-equivalent electrosurgical procedure. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79:586-592.

- Costa S., De Simone P., Venturoli S., Cricca M., Zerbini M.L., Musiani M., Terzano P., Santini D., Cristiani P., Syrjanen S., Syrjanen K. Factors predicting human papillomavirus clearance in cervical intraepithelial neoplasia lesions treated by conization. *Gynecol Oncol.* 2003 ;90:358-65.
- Costa S., De Nuzzo M., Infante F.E., Bonavita B., Marinelli M., Rubino A., Rambelli V., Santini D., Cristiani P., Bucchi L. Disease persistence in patients with cervical intraepithelial neoplasia undergoing electrosurgical conization. *Gynecol Oncol.* 2002;85:119-24.
- Cristiani P., De Nuzzo M., Costa S., Prandi S, Davi D., Turci M., Naldoni N., Schincaglia P., Caparra L., Desiderio D., Manfredi M., Farneti M., Collina N., Falcini F., Dataro P.G., Sassoli de' Bianchi P., Bucchi L., for the Workgroup on Treatment of the Emilia-Romagna Region Committee for Clinical Quality Assurance in Cervical Screening¹ Follow-up of screening patients conservatively treated for cervical intraepithelial neoplasia grade 2–3. *EJOGRB*, 2007;13:227-231

STUDIO NTCC: TRIAL ITALIANO PER LE NUOVE TECNOLOGIE NELLO SCREENING CERVICALE

Patrizia Schincaglia

Lo screening del cancro cervicale con la citologia convenzionale, utilizzato da molti anni, è tuttora riconosciuto come molto efficace. In Italia sono raccomandati programmi organizzati con intervalli di screening triennali. Attualmente i programmi includono circa il 66,9% della popolazione femminile italiana tra i 25 e 64 anni.

Negli ultimi anni si sono rese disponibili nuove tecnologie per lo screening cervicale. Tra queste l'utilizzo della ricerca molecolare del Papillomavirus umano (HPV) è risultata particolarmente promettente. L'HPV è riconosciuto come agente eziologico di tutti i tumori cervicali.

Diversi studi mostrano un aumento della sensibilità del test HPV rispetto alla citologia convenzionale. Inoltre alcuni studi suggeriscono che siano necessari molti anni tra l'infezione da HPV e la comparsa di una lesione intraepiteliale di alto grado, che è ciò che lo screening mira ad individuare.

Ciò suggerisce che uno screening cervicale ad intervalli più prolungati (5-6 anni) nelle donne negative e più ravvicinati nelle positive al test potrebbe essere più protettivo che la citologia convenzionale a intervalli triennali.

Tale ipotesi deve tuttavia essere direttamente confermata da studi randomizzati a lungo termine. Ad esempio l'aumento della sensibilità del test HPV potrebbe non tradursi direttamente in un aumento della protezione se una parte rilevante delle lesioni trovate in eccesso fosse destinata a regredire spontaneamente. Anche lo IARC Lione di nel suo "Handbook on cervical cancer screening" indica come prioritaria la conduzione di studi randomizzati per valutare l'efficacia a lungo termine dello screening con le nuove tecnologie e la possibilità poi di introdurre intervalli più prolungati.

Nel 2001 è stato avviato uno studio randomizzato, multicentrico, denominato NTCC (Nuove Tecnologie nel Cancro Cervicale) coordinato dal Centro Prevenzione Oncologica Piemonte di Torino, che ha coinvolto 6 Regioni Italiane con 9 programmi di screening organizzato tra cui 3 dell'Emilia-Romagna.

Tabella 1.

Centri Partecipanti
Programmi organizzati di screening:
• Piemonte: Torino
• Trentino: Trento
• Veneto:
- Verona e Padova
• Emilia Romagna:
- Imola, Ravenna e Bologna
• Toscana: Firenze
• Lazio: Viterbo

Lo studio è stato finanziato come programma speciale di ricerca finalizzata dal Ministero della Salute, dall'U.E. e dalle Regioni partecipanti. Il progetto si è svolto all'interno di programmi organizzati già attivi da molti anni e quindi in condizioni di applicazione corrispondenti alla realtà pratica. Tutti i programmi partecipanti hanno sistemi di reclutamento, raccolta dati e quality assurance consolidati ed hanno prodotto già da molto tempo dati per la valutazione in forma standardizzata. Attualmente lo studio NTCC ha, a livello internazionale, il maggior numero di donne reclutate ed è l'unico, insieme a quello finlandese, in cui sia stato utilizzato il test HPV da solo senza l'aggiunta della citologia.

Lo studio prevedeva il reclutamento di circa 100.000 donne randomizzate in due bracci di studio ed in due fasi. I criteri di selezione erano l'età di 25-60 anni, e l'assenza di precedente patologia cervicale.

Una prima fase in cui il braccio sperimentale utilizza come test di screening il test HPV per la ricerca molecolare di ceppi virali di alto-medio rischio, associato alla citologia in fase liquida e viene messo a confronto con la citologia convenzionale del braccio di controllo.

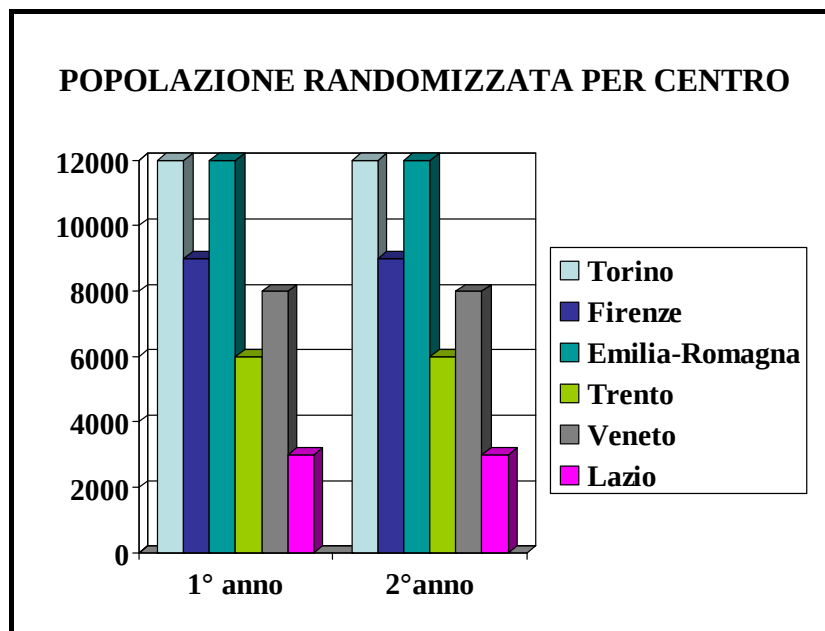
Una seconda fase in cui si è utilizzato nel braccio sperimentale solamente il test HC2 versus la citologia convenzionale.

Il test HPV era considerato positivo se si raggiungeva un valore di cut off di 1 pg /ml.

Per entrambe le due fasi il reclutamento è stato concluso. Nella Fase 1 le donne randomizzate sono state 45.307, mentre nella Fase 2 sono state 49.196 per un totale di **94.503 donne reclutate**.

Oltre l'80% delle donne invitate ad eseguire lo screening hanno aderito allo studio, per il quale era previsto un consenso informato e l'assegnazione casuale dell'appartenenza al braccio.

Tabella 2.



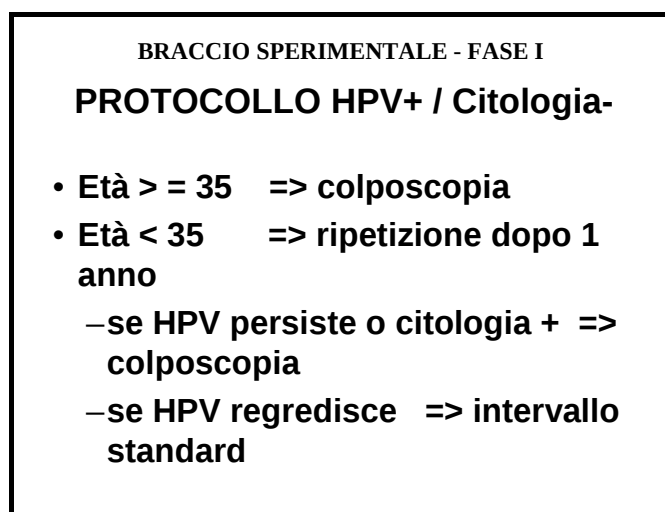
Nel braccio di controllo con citologia convenzionale il protocollo era uguale in entrambe le fasi, con colposcopia prevista per diagnosi citologica uguale o maggiore di ASCUS.

Nel braccio sperimentale invece i protocolli sono stati diversificati a seconda delle fasi.

Nella Fase 1 l'età fungeva da separatore: donna di età $\Rightarrow$ 35 anni invio in colposcopia sempre se HPV positivo e citologia più o meno positiva, mentre per le donne più giovani la colposcopia era prevista solamente se oltre all'HPV positivo anche la citologia risultava anormale. Se la citologia

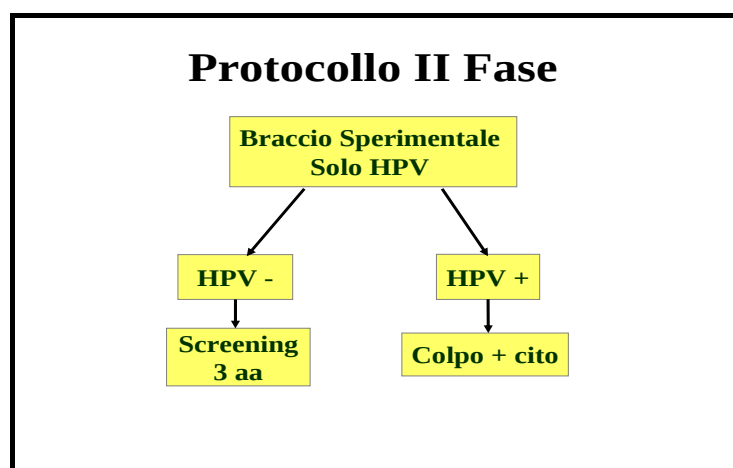
risultava negativa era prevista la ripetizione dei test dopo 1 anno.

Tabella 3.



Nella Fase 2 Tutte le donne con HPV test positivo erano inviate in colposcopia indipendentemente dalla loro età.

Tabella 4.



La distribuzione per età e per braccio di randomizzazione è risultata omogenea in entrambe le due fasi.

Il primo end-point dello studio era quello di mettere a confronto il numero di lesioni di alto grado confermate istologicamente e trovate nei due bracci .

I risultati preliminari di entrambe le due fasi mostrano un aumento di sensibilità del test HPV del 50-60%, statisticamente significativo sia per le neoplasie intraepiteliali (Cin) di grado 2 e 3 aggregate che per le sole Cin 3. L'aggiunta della citologia in fase liquida ha causato un aumento trascurabile della sensibilità (6%) a fronte di un cospicuo peggioramento del Valore Predittivo Positivo (VPP).

I risultati in termini di DR, sensibilità relativa e VPP sono riassunti nelle **Tabelle 5 e 6**.

Tabella 5.

NTCC - DONNE 35-60 anni			
Detection rate, sensibilità relativa del Test HPV vs. la citologia convenzionale per CIN2+			
TEST	FASE 2		FASE 1
	DetectionRate per 1000	Sensibilità Relativa (95%CI)	Sensibilità Relativa (95%CI)
Braccio Sperimentale HPV ≥ 1 pg/ml	3.89	+ 92%	+ 43%
Braccio Sperimentale HPV ≥ 2 pg/ml	3.67	+ 81%	+ 41%
Citologia Convenzionale $\geq$ ASCUS	2.03	1.00	1.00

Baseline results from a randomised controlled trial comparing Human Papilloma testing alone to conventional cytology as the primary cervical cancer screening test.
Ronco et al. Jama, report in progress

Tabella 6.

NTCC - DONNE 35-60 anni			
Valore Predittivo Positivo relativo del Test HPV vs. la citologia convenzionale per CIN2+			
TEST	FASE 2		FASE 1
	PPV %	PPV % Relativo (95%CI)	PPV % Relativo (95%CI)
Braccio Sperimentale HPV ≥ 1 pg/ml	7.2	LBC FASE 1 Sensibilità 1.06 → + 6% VPP 0.57 → - 43%	
Braccio Sperimentale HPV ≥ 2 pg/ml	8.8		
Citologia Convenzionale $\geq$ ASCUS	8.9	1.00	1.00

Baseline results from a randomised controlled trial comparing Human Papilloma testing alone to conventional cytology as the primary cervical cancer screening test.
Ronco et al. Jama, report in progress

In entrambe le fasi si è evidenziato un buon contenimento della perdita di VPP se si utilizzava per la positività dell'HPV test il cut-off di 2 pg/ml .

Nella Fase 2 la sensibilità del test HPV è risultata molto elevata, con il riscontro di un altissimo numero di lesioni Cin di alto grado rispetto alla Fase 1.

Tabella 7.

NTCC - DONNE 25-34 anni			
Detection rate, sensibilità relativa del Test HPV vs. la citologia convenzionale per CIN2+			
TEST	FASE 2		FASE 1
	DetectionRate per 1000	Sensibilità Relativa (95%CI)	Sensibilità Relativa (95%CI)
Braccio Sperimentale HPV ≥ 1 pg/ml	9.80	+250%	+58%
Braccio Sperimentale HPV ≥ 2 pg/ml	9.66	+250%	+58%
Citologia Convenzionale $\geq$ ASCUS	2.80	1.00	1.00

*Baseline results from a randomised controlled trial comparing Human Papilloma testing alone to conventional cytology as the primary cervical cancer screening test.
Ronco et al. Jama, report in progress*

Infatti nella Fase 2, nelle donne più giovani, la sensibilità relativa del test HPV è risultata molto più elevata rispetto alla prima Fase (+ 150%) ed è molto verosimile che tale aumento sia da imputarsi all'invio in colposcopia. E' possibile perciò che sia stata effettuata una overdiagnosis di lesioni destinate a regredire, pertanto nella fascia di età 25-34 anni è mandatario il triage con la citologia. In entrambe le Fasi un cut-off di positività del test HPV a 2 pg/ml migliora notevolmente il Valore Predittivo Positivo (VPP).

Ad oggi non c'è l'evidenza che le lesioni trovate in numero maggiore nel braccio sperimentale siano clinicamente rilevanti. Momento di verifica determinante sarà il completamento del re-screening dopo 3 anni. Tutte le donne risultate negative al test di reclutamento di entrambe le Fasi 1 e 2 saranno reinvitate per il successivo round e testate tutte con la citologia convenzionale consueta.

La Detection Rate (DR) nelle donne che al reclutamento erano negative al test HPV nel braccio sperimentale verrà paragonata alla DR nelle donne che al reclutamento erano citologicamente negative nel braccio convenzionale. Le donne dei due bracci sono paragonabili in quanto assegnate casualmente e l'unica differenza tra i due gruppi dipende dal risultato del test in studio.

Il rapporto tra DR fornirà una indicazione della capacità relativa dei due test di selezionare come negative donne che nei 3 anni successivi non svilupperanno lesioni intraepiteliali di alto grado. Questo risultato costituirà l'end-point principale dell'intero studio.

Una forte riduzione della DR nelle donne HPV negative al reclutamento di 3 anni prima indicherebbe che tra queste donne il rischio di tali lesioni è fortemente ridotto rispetto a quello ritenuto accettabile per le linee guida vigenti: questo potrebbe consentire di prolungare l'intervallo tra i round di screening.

Si ritiene che i risultati del progetto, insieme a quelli di altri studi simili condotti a livello internazionale (Svezia, Olanda, Regno Unito, Canada e Finlandia) possano essere tradotti in raccomandazioni nazionali per i programmi di screening organizzati sull'adozione di nuove tecnologie e sulle modalità più appropriate di utilizzo, quali età di inizio e fine screening, maggiore intervallo nelle donne negative e gestione più mirata delle donne positive.

BIBLIOGRAFIA

- G.Ronco et NTCC Working Group: Human Pappillomavirus Testing and Liquid-Based Cytology. Results at recruitment from the new technologies for Cervical Cancer Randomized Controlled Trial, Journal of the Cancer Institute, Vol.98,No.11, June 2006
- G.Ronco et NTCC Working Group : Human Pappillomavirus Testing and Liquid-Based Cytology in Primary Screening of Women Younger than 35 years: Results at recruitment for a randomised Controlled Trial. Lancet Oncology 2006; 7: 547-55
- G.Ronco et NTCC Working Group : Baseline results from a randomised controlled trial comparing Human Papillomavirus testing alone to conventional cytology as the primary cervical cancer screening test.
- G.Ronco et NTCC Working Group: Accuracy of liquid based versus conventional cytology : overall results of new technologies for cervical cancer screening randomised controlled trial BMJ 21 maggio 2007

LA VALUTAZIONE DELLO SCREENING MAMMOGRAFICO: LO STUDIO IMPATTO

Fabio Falcini per il Gruppo IMPATTO Regione Emilia-Romagna

Premessa

Il Gruppo Italiano Screening Mammografico (GISMa) e l'Associazione Italiana Registri Tumori (AIRTum) hanno avviato uno studio collaborativo denominato studio Impatto, volto a valutare l'impatto dello screening mammografico sulla popolazione. Tale studio, partito nell'anno 2003, prevede la partecipazione dei Registri (Tumori o di Patologia) attivi nel territorio italiano che siano in grado di fornire informazioni di popolazione sia sulle caratteristiche del tumore alla diagnosi che sulla modalità di identificazione della neoplasia della mammella. Si è attuata pertanto una stretta collaborazione fra i Registri e i servizi di screening per la creazione di un dataset di casi con diagnosi di tumore della mammella.

Lo studio si propone diversi obiettivi, ma l'obiettivo principale, nello specifico, è la valutazione del contributo che i programmi di screening organizzati possono dare alla riduzione della mortalità specifica per causa. Mentre questo obiettivo è ancora in corso di valutazione, lo studio già oggi offre una importante rappresentazione di come i programmi di screening abbiano modificato la presentazione alla diagnosi del tumore della mammella e i relativi trattamenti chirurgici adottati. In questo contributo presentiamo alcuni dei risultati attualmente disponibili, fornendo anche alcune considerazioni per le realtà dell'Emilia-Romagna, e i risultati relativi agli interventi chirurgici.

Una volta ultimata l'analisi per la valutazione dell'obiettivo primario, lo studio andrà avanti progressivamente con nuovi obiettivi aggiunti, coinvolgendo sempre più professionisti ed esperti nel settore. E' previsto anche un ampliamento della casistica sia in termini di aree coperte che di anni registrati.

Metodi

Lo studio coinvolge i Registri Tumori e di Patologia di aree dove i programmi di screening sono già stati attivati o che sono tuttora in corso di fattibilità. In **Tab. 1** è presentato il quadro, suddiviso per regione, dei registri che hanno partecipato allo studio, con indicazione del periodo coperto e dell'anno di inizio del programma di screening. In tabella si riporta anche il numero dei casi infiltranti e in situ. Infatti nel database, il cui tracciato record è stato concordato dai diversi centri, vengono considerati anche i tumori in situ. Per ogni caso vengono registrate informazioni dettagliate relativamente alle caratteristiche dei tumori (pTNM secondo classificazione TNM UICC - V edizione, dimensione in millimetri, grading, numero linfonodi asportati e positivi, tipo di intervento chirurgico ecc.), ma anche informazioni relative alla storia di screening. Ciascun caso è stato classificato grazie alla disponibilità offerta dai servizi di screening sulla storia di invito e partecipazione al programma di screening mammografico. Pertanto la modalità diagnostica per ciascun caso può assumere diversi valori:

- Cancro identificato in donne al I test di screening (Screen Detected – SD)
- Cancro identificato in donne ad un test di screening ripetuto (SD)
- Cancro identificato in donne che hanno effettuato almeno un test di screening negativo (No Screen Detected – NSD invitate)
- Cancro in donne invitate al programma e mai rispondenti all'invito (NSD invitate)
- Cancro in donne non invitate (NSD non invitate)

Tutti i casi sono stati seguiti per la valutazione dello stato in vita al 31/12/2002 e poi aggiornata al 31/12/2003.

Per maggiori dettagli e per una esauriente descrizione del protocollo adottato dallo studio Impatto si rimanda all'articolo pubblicato nel IV rapporto dell'Osservatorio Nazionale Screening.

Risultati

Come si può notare dalla **Tab. 1**, dei 41.796 casi registrati complessivamente nella banca dati dello studio Impatto, 22.208 sono casi diagnosticati in donne residenti in Emilia-Romagna, che risulta quasi tutta coperta, fatta eccezione per la provincia di Piacenza ed alcuni distretti (Imola, Bologna sud). I tumori in situ ammontano circa all'8% del totale.

In **Figura 1** è presentata la distribuzione dei tassi annui per modalità di identificazione diagnostica nell'insieme dei dati pooled dell'area centro-nord per la classe di età 50-69. In particolare si può notare il progressivo avanzamento del programma, che determina a partire dall'attivazione del programma un aumento dei tumori diagnosticati nell'ambito dello screening accompagnato da una diminuzione dei casi diagnosticati nelle donne non ancora invitate.

In **Tab. 2** sono presentati i tassi standardizzati (per 1.000 abitanti, popolazione europea adottata come standard) per stadio del tumore, ovvero precoce, avanzato ed ignoto (0-I, II+, ignoto) suddiviso per realtà regionale e disaggregato per ogni singolo Centro dell'Emilia-Romagna.

Sempre per la fascia di età 50-69 si riporta in **Tab. 3** la percentuale di casi diagnosticati ad uno stadio II+ per regione e per centro di screening dell'Emilia-Romagna nelle tre categorie individuate della modalità diagnostica.

Sia per quanto riguarda i tassi che per la proporzione di tumori a stadio avanzato, il dato emiliano-romagnolo non si discosta da quello osservato per le regioni dell'area centro-nord. Mentre possiamo osservare una certa variabilità all'interno dell'Emilia-Romagna.

Brevemente si illustrano i principali risultati dello studio relativo agli interventi chirurgici, oggetto di pubblicazione su riviste internazionali e nazionali a cui si rimanda per maggiori dettagli. L'obiettivo dello studio ha riguardato la valutazione dell'appropriatezza dell'approccio chirurgico nei casi in cui sia stata raccomandata la chirurgia conservativa secondo le linee guida nazionali ed europee. L'esigenza di condurre un simile studio nasce dall'acceso dibattito condotto a livello internazionale e scaturito dalla revisione sistematica della Cochrane Collaboration che sosteneva che l'aumento dei tassi di mastectomie fosse associato alla pratica dei programmi di screening. Tale studio smentisce quanto osservato dalla revisione come si può notare dalla **Figura 2**, evidenziando un trend in riduzione dei tassi di mastectomia a seguito dell'introduzione dello screening e un miglioramento del trattamento dei tumori in situ e invasivi di piccole dimensioni, che si traduce con un aumento dell'appropriatezza del trattamento.

Conclusioni

Lo studio Impatto nasce con obiettivi precisi e finalizzati, ma nel corso del tempo è diventata una importante banca-dati, che oltre alla valutazione dei programmi di screening mammografico, offre anche suggerimenti per lo studio e l'interpretazione del tumore della mammella nella realtà italiana, nazionale e regionale.

Tabella 1. Programmi partecipanti e casistica per Regione

Regione Registro	Stadio 0 - I	Stadio II+	Stadio Ignoto	Totale
Piemonte	1.48	1.32	0.49	3.30
Veneto	1.93	1.47	0.29	3.69
E. Romagna	1.98	1.51	0.22	3.71
<i>PARMA</i>	1.96	1.65	0.24	3.85
<i>REGGIO E.</i>	1.89	1.55	0.15	3.59
<i>MODENA</i>	2.40	1.45	0.05	3.90
<i>BOLOGNA</i>	1.47	1.12	0.15	2.74
<i>FERRARA</i>	1.74	1.46	0.42	3.61
<i>RAVENNA</i>	2.25	1.39	0.25	3.89
<i>FORLI</i>	2.02	1.23	0.11	3.36
<i>CESENA</i>	1.77	1.07	0.54	3.39
<i>RIMINI</i>	1.68	1.21	0.18	3.08
Toscana	1.58	1.28	0.27	3.13
Umbria	1.52	1.20	0.31	3.03
Sicilia	0.59	1.16	0.20	1.94

Tabella 2. Tassi standardizzati d'incidenza relativi al periodo 1997-2001 per la classe di età 50-69 (popolazione standard: Europa). I tassi per 1.000 abitanti sono suddivisi per stadio del tumore, per regione e per registro

Regione	Centro	Periodo in studio	Attivazione Screening	Casi (n°)	
				Totale	In situ
Emilia Romagna	Bologna	1997 - 2001	1997	2733	238
	Ferrara	1991 - 2001	1997	3162	195
	Modena	1992 - 2001	1995	4592	476
	Parma	1992 - 2001	1997	3049	254
	Reggio Emilia	1997 - 2001	1994	1746	185
	Romagna	1989 - 2001	1996	6926	560
Piemonte	Torino	1988 - 2000	1992	8165	507
Sicilia	Palermo	1999 - 2002	-	2053	68
	Ragusa	1990 - 2001	1994	1246	17
Toscana	Firenze	1990 - 2001	1990	5246	341
Umbria	Perugia	1997 - 2001	1997	1130	87
Veneto	Verona	1997 - 2001	1999	1748	232
Totale				41796	3160

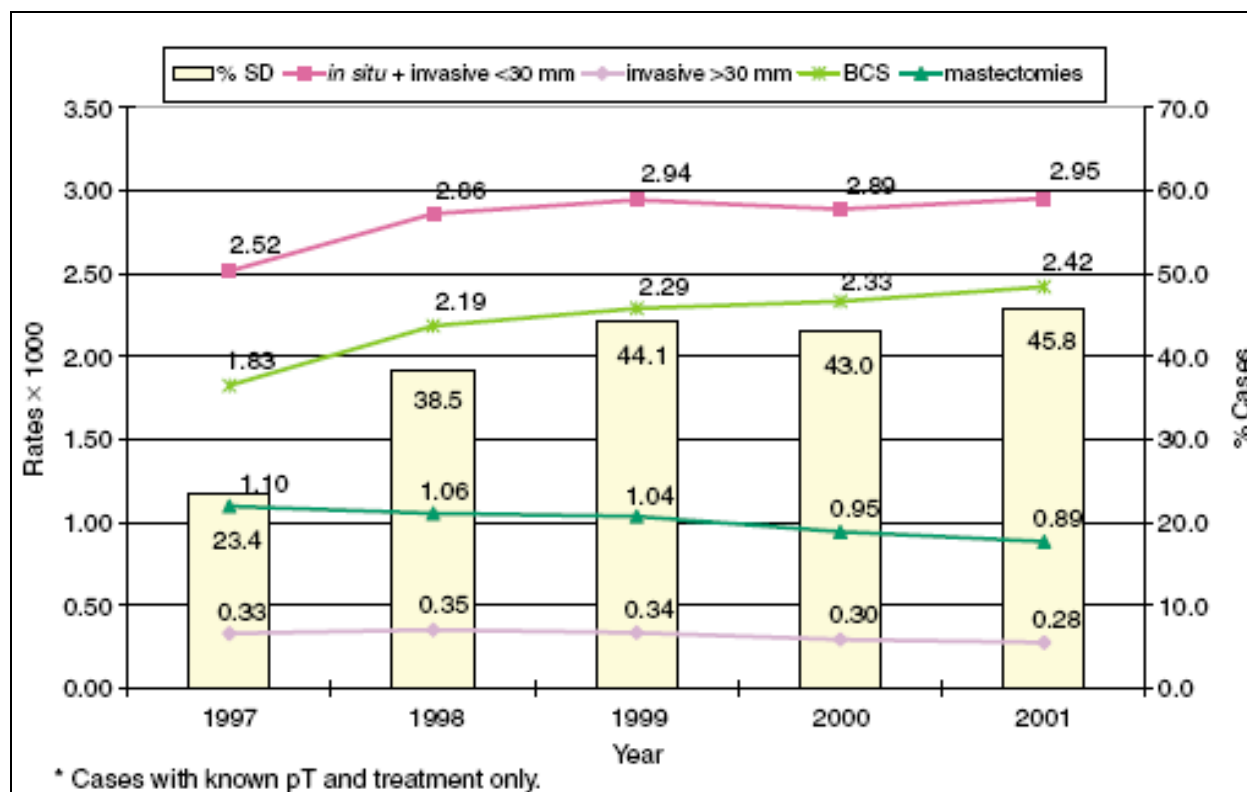
Tab.1 Programmi partecipanti e casistica per Regione

Regione	Centro	Periodo in studio	Attivazione Screening	Casi (n°)	
				Totale	In situ
Emilia Romagna	Bologna	1997 - 2001	1997	2733	238
	Ferrara	1991 - 2001	1997	3162	195
	Modena	1992 - 2001	1995	4592	476
	Parma	1992 - 2001	1997	3049	254
	Reggio Emilia	1997 - 2001	1994	1746	185
	Romagna	1989 - 2001	1996	6926	560
Piemonte	Torino	1988 - 2000	1992	8165	507
Sicilia	Palermo	1999 - 2002	-	2053	68
	Ragusa	1990 - 2001	1994	1246	17
Toscana	Firenze	1990 - 2001	1990	5246	341
Umbria	Perugia	1997 - 2001	1997	1130	87
Veneto	Verona	1997 - 2001	1999	1748	232
Totale				41796	3160

Tab.2 Tassi standardizzati d'incidenza relativi al periodo 1997-2001 per la classe di età 50-69 (popolazione standard: Europa). I tassi per 1.000 abitanti sono suddivisi per stadio del tumore, per regione e per registro

Regione Registro	Stadio 0 - I	Stadio II+	Stadio Ignoto	Totale
Piemonte	1.48	1.32	0.49	3.30
Veneto	1.93	1.47	0.29	3.69
E. Romagna	1.98	1.51	0.22	3.71
PARMA	1.96	1.65	0.24	3.85
REGGIO E.	1.89	1.55	0.15	3.59
MODENA	2.40	1.45	0.05	3.90
BOLOGNA	1.47	1.12	0.15	2.74
FERRARA	1.74	1.46	0.42	3.61
RAVENNA	2.25	1.39	0.25	3.89
FORLI	2.02	1.23	0.11	3.36
CESENA	1.77	1.07	0.54	3.39
RIMINI	1.68	1.21	0.18	3.08
Toscana	1.58	1.28	0.27	3.13
Umbria	1.52	1.20	0.31	3.03
Sicilia	0.59	1.16	0.20	1.94

Figura 2. Proporzione dei casi Screen detected e trend dei tassi di incidenza (per 1.000 abitanti) e trattamento chirurgico nelle donne della fascia di età 50-69 anni dal 1998 al 2001. (da “Mastectomy rates are decreasing in the era of service screening: a population-based study in Italy (1997-2001)” – M Zorzi et al, BJC 2006)



BIBLIOGRAFIA

- Gruppo IMPATTO. La presentazione del tumore della mammella alla diagnosi e il trattamento chirurgico. Risultati preliminari del Progetto IMPATTO. *Osservatorio Nazionale Screening. Quarto Rapporto*. Firenze, 2005: 140-5.
- Zorzi M, Puliti D, Vettorazzi M for the IMPACT Working Group. Mastectomy rates are decreasing in the era of service screening: a population-based study in Italy (1997-2001). *BJC* 2006 95(9): 1265-8.
- Zorzi M, Puliti D, Paci E per il gruppo IMPATTO. Screening mammografico e riduzione dei tassi di mastectomie. I risultati del progetto IMPATTO. *Osservatorio Nazionale Screening. Quarto Rapporto*. Firenze, 2006: 148-53.
- Forza Operativa Nazionale sul Carcinoma Mammario (FONCaM). I tumori della mammella. Linee guida sulla diagnosi, il trattamento e la riabilitazione. Firenze, *Scientific Press*, 2001.
- European Commission. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis - Fourth Edition (Vol. n. 1324).
- Olsen O, Gotzsche PC. Screening for breast cancer with mammography (Cochrane Review). *The Cochrane Library, Issue 4*. Oxford: Update Software, 2001.

Pubblicazioni a cura della Regione Emilia-Romagna nel settore della prevenzione nei luoghi di vita e di lavoro

Collana "CONTRIBUTI" Fondata da Alessandro Martignani

I volumi disponibili sono contrassegnati con ()*

1. *I nuovi insediamenti produttivi. Prevenzione e controllo nella progettazione e ristrutturazione degli ambienti di lavoro*, Parma, 1982.
2. *La prevenzione dei danni da rumore. Indicazioni metodologiche ed organizzative*, Reggio Emilia, 1983.
3. *Il sistema informativo regionale per la prevenzione dei danni da lavoro. Orientamenti per la formazione e l'aggiornamento degli operatori*, Ravenna, 1983.
4. *La prevenzione nel settore delle calzature*, Lugo, 1983.
5. *Le lavorazioni ceramiche di decoro a mano e terzo fuoco. Indagine conoscitiva nelle province di Modena e Reggio Emilia*, Vignola, 1983.
6. *La prevenzione nel settore delle calzature. II*, Lugo, 1984.
7. *Indagini sanitarie per la prevenzione nei luoghi di lavoro. Una proposta operativa*, Bologna, 1984.
8. *Tossicologia industriale. Indicazioni metodologiche ed organizzative per i Servizi di prevenzione*, Montecchio Emilia, 1984.
9. *Presidi multizonali di prevenzione. Orientamenti per l'organizzazione dei Settori impiantistico e fisico-ambientale*, Modena, 1985.
10. *I rischi professionali in agricoltura. Contributi per l'attuazione di un "piano mirato" di prevenzione*, San Giorgio di Piano, 1985.
11. *I rischi da lavoro in gravidanza*, Scandiano, 1985.
12. *Esposizione professionale a Stirene. Esperienze di prevenzione e ricerche in Emilia-Romagna*, Correggio, 1985.
13. *Radiazioni non ionizzanti. Rischi da radiofrequenze e microonde*, Rimini, 1985.
14. *Comparto ospedaliero: Prevenzione dei rischi elettrici e da anestetici nelle sale operatorie*, Ferrara, 1985.
15. *Rischi da radiazioni ionizzanti. L'esposizione del paziente in radiodiagnostica*, Piacenza, 1986.
16. *Prevenzione degli infortuni in ceramica*, Scandiano, 1986.
17. *La soglia uditiva di soggetti non esposti a rumore professionale*, Imola, 1987.
18. *Il lavoro, la sua organizzazione, la sua qualità oggi*, Lugo (RA), 1987.
19. *Le attività sanitarie nei Servizi di medicina preventiva ed igiene del lavoro*, Ferrara, 1987.
20. *Il monitoraggio biologico nei Presidi multizonali di prevenzione*, Bologna, 1988.
21. *Introduzione all'analisi organizzativa dei Servizi di prevenzione*, Bologna, 1989.
22. *Educazione sanitaria: esperienze - metodologia - organizzazione in Emilia-Romagna*, Modena, 1989.
23. *Produzione, lavoro, ambiente. Seminario nazionale SNOP, Parma giugno 1989*, Langhirano, 1990.
24. *Promozione della qualità dei dati nel monitoraggio biologico*, Bologna, 1990.
25. *Impieghi medici delle radiazioni non ionizzanti*, Modena, 1990.
26. *I Servizi di Igiene pubblica. Corso di formazione per i nuovi operatori*, Forlì, 1991.

27. *Il comparto delle resine poliestere rinforzate con fibre di vetro. Manuale di prevenzione*, Correggio, 1992.
28. *Infortuni in edilizia. Immagini di danno e di prevenzione*, Bologna, 1992.
29. *Dalle soluzioni verso le soluzioni*, Modena, 1992.
30. *Monitoraggio aerobiologico in Emilia-Romagna*, Ferrara, 1993.
31. *Salute e sicurezza nella scuola*, San Lazzaro di Savena (BO), 1993.
32. *L'educazione alla salute nelle USL. Problemi e prospettive*, San Lazzaro di Savena (BO), 1993.
33. *Il dipartimento di prevenzione*, San Lazzaro di Savena (BO), 1993.
34. *Valori di riferimento per il calcolo della soglia uditiva attesa di maschi e femmine per anno di età*, Carpi (MO), 1993.
35. *Metodi di valutazione del rischio chimico. Il piano dipartimentale galvaniche a Bologna*, Bologna, 1993.
36. *Salute e ambiente*, San Lazzaro di Savena (BO), 1993.
37. *Dalle soluzioni verso le soluzioni 2*, Bologna, 1994.
38. *Obiettivo qualità in sanità pubblica. Una esperienza regionale*, Fidenza, 1994.
39. *La prevenzione AIDS in ambito scolastico nella regione Emilia-Romagna*, Rimini, 1994.
40. *Il Dipartimento di Prevenzione. Ipotesi e proposte operative*, Ravenna, 1994.
41. *La formazione degli alimentaristi. Progettazione interventi educativi*, Parma, 1995.
42. *I tumori in Emilia-Romagna*, Modena, 1997.
43. *I tumori in Emilia-Romagna - 2*, Ferrara, 2002
44. *Piano regionale della prevenzione dell'Emilia-Romagna– Intesa Stato-Regioni e Province Autonome - 23 marzo 2005*, Bologna 2006 (*)
45. *PASSI – Progressi delle aziende Sanitarie per la Salute in Italia – Emilia-Romagna, Indagine 2005*, Bologna 2006 (*)
46. *I tumori in Emilia-Romagna - 3*, Ferrara 2006 (*)
47. *Valutazione dell'efficacia della formazione alla sicurezza nei lavoratori della Variante Autostradale di Valico (VAV)*. Bologna 2006 (*)
48. *I programmi di screening oncologici – Emilia-Romagna. Report al 2005*, Ravenna 2006 (*)
49. *Sorveglianza nutrizionale – Determinanti e indicatori di rischio obesità nella popolazione infantile*, Bologna 2006 (*)
50. *Verso una strategia di lotta integrata alla Zanzara Tigre – Atti del convegno*, Bologna 2007 (*)
51. *Il radon ambientale in Emilia-Romagna – Piacenza 2007* (*)
52. *PASSI – Progressi delle aziende Sanitarie per la Salute in Italia – Emilia-Romagna, Indagine 2006*, Bologna 2007 (*)