

PREVENZIONE NEI LUOGHI DI VITA E DI LAVORO

74

# I programmi di screening oncologici

Emilia-Romagna  
Report al 2010



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA-ROMAGNA

**Redazione e impaginazione a cura di:**

Rossana Mignani – Federica Giovannini

Direzione Generale Sanità e Politiche sociali, Regione Emilia-Romagna

**Stampa** Centro Stampa Giunta - Regione Emilia-Romagna, Bologna - Febbraio 2013

**Il volume può essere scaricato dal sito**

<http://www.saluter.it/documentazione/rapporti/contributi/>



**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, Silvia Mancini  
*IRCCS di 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, E. Borciani, G. Gatti - Piacenza; G. M. Conti, M. Zatelli - Parma; C. A. Mori, A. Cattani, L. Paterlini, C. Campari - Reggio Emilia; E. Ceresatto, R. Negri - Modena; M. Manfredi, G. Saguatti, A. Pasquini, P. Baldazzi - Bologna; R. Nannini, L. Caprara - Imola; Aldo De Togni, G. Benea, M.C. Carpanelli; - Ferrara; P. Bravetti, M. Serafini, B. Vitali - Ravenna; F. Falcini - Forlì; M. Palazzi, M. Faedi, C. Imolesi - Cesena; D. Canuti, G. Monticelli, S. Quaranta - Rimini.*

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

*P. G. Dataro, E. Borciani, G. Gatti - Piacenza; L. Lombardozi, M. Zatelli - Parma; S. Prandi, L. Paterlini, C. Campari - Reggio Emilia; R. Andresini, C. Goldoni, A. Venturelli - Modena; P. Cristiani, M. Manfredi, A. Pasquini, P. Biavati - Bologna; R. Nannini, L. Caprara - Imola; A. De Togni, D. Beccati, M. Carpanelli - Ferrara; P. Schincaglia, M. Serafini, B. Vitali - Ravenna; F. Falcini - Forlì; M. Palazzi, M. Farneti, M. Severi - Cesena; D. Canuti, G. Monticelli, F. Desiderio, - Rimini.*

**Programma di screening per i tumori del colon-retto:**

*A. Fornari, E. Borciani, G. Gatti, F. Pennini - Piacenza; C. Zurlini, M. Zatelli, F. Maradini, C. della Flora - Parma; L. Paterlini, R. Sassatelli, C. Campari - Reggio Emilia; R. Corradini, C. Goldoni, S. Viani - Modena; A. Pasquini, M. Manfredi, V. Eusebi, F. Bazzoli, P. Landi, P. Baldazzi - Bologna; R. Nannini, L. Caprara, M. Nanni - Imola; A. De Togni, G. Zoli, M.C. Carpanelli, V. Matarrese, D. Pasquali - Ferrara; O. Triossi, M. Serafini, B. Vitali, S. Dal Re - Ravenna; E. Ricci, F. Falcini - Forlì; M. Palazzi, P. Pazzi, C. Imolesi, M. Severi, M. Gallucci - Cesena; D. Canuti, M. Giovanardi, C. Casale, D. Trombetti - Rimini.*

***Un sentito ringraziamento va anche a tutti gli operatori impegnati nel programma, a quelli dei Registri Tumori e a quelli della rete PASSI.***



## **Presentazione**

*La presenza di programmi di screening strutturati, che registrano una buona partecipazione delle persone a cui si rivolgono, contribuisce in modo significativo a diminuire il rischio di mortalità per tumore: lo dimostrano gli studi di impatto sulla popolazione generale, pubblicati ogni anno dall'Osservatorio nazionale screening, i quali evidenziano risultati particolarmente incoraggianti in Emilia-Romagna dove sono attivi i programmi di screening dei tumori della mammella, del collo dell'utero e del colon-retto.*

*Il rapporto "I programmi di screening in oncologia", giunto quest'anno alla 7° edizione, oltre a documentare i risultati degli studi di impatto e il confronto tra il livello nazionale e i livelli regionali, fornisce una accurata documentazione di tutto il lavoro svolto e dei risultati ottenuti nella nostra Regione, offrendoli alla valutazione critica degli operatori e di chi è interessato ad approfondire la conoscenza sull'argomento.*

*I dati testimoniano come l'adesione agli inviti (rivolti a tutta la popolazione interessata, sia residente, sia domiciliata) continui ad essere particolarmente elevata, superiore a quella registrata a livello nazionale; gli indicatori di attività nel loro complesso registrano buoni livelli di performance, anch'essi superiori al dato nazionale, pur presentando tuttavia ancora margini di miglioramento, in particolare per quanto riguarda i tempi dei percorsi dopo un primo test risultato positivo.*

*Mentre assicuriamo che tale miglioramento sarà obiettivo prioritario per il prossimo futuro, non possiamo non sottolineare un altro elemento di grande rilievo: il costante impegno profuso, a livello regionale e delle Aziende sanitarie, dai tanti operatori coinvolti ha permesso di organizzare percorsi diagnostico-terapeutici di elevata qualità, multidisciplinari e unitari, che rappresentano già un esempio di buona pratica in diffusione nell'insieme dei servizi oncologici, e dunque anche al di là dei programmi di screening. Inoltre, avendo ben presenti le prospettive di modernizzazione e trasformazione in atto riguardo ad alcuni screening dei tumori, siamo impegnati nella valutazione di quanto offre la ricerca per decidere se e come introdurre cambiamenti nei nostri programmi. Ad esempio, stiamo valutando, per il programma di screening per la prevenzione dei tumori del collo dell'utero, come adeguare l'organizzazione al fine di rendere efficace l'adozione del test di verifica di infezione da virus HPV (e non più il pap-test) come primo test di screening.*

*Restiamo tutti, ai diversi livelli e nei diversi ruoli, attenti e partecipi con l'obiettivo di rendere sempre migliore l'organizzazione e la qualità dei nostri programmi di screening in modo da accrescere ancora la fiducia delle persone in questi importantissimi interventi di sanità pubblica.*

**Carlo Lusenti**  
**(Assessore alle politiche per la salute)**



## INDICE

Sommario .....	9
Caratteristiche e obiettivi dei programmi di screening della Regione Emilia-Romagna.	11
I risultati dei programmi di screening.....	21
Il programma di screening mammografico in Emilia-Romagna: survey al 31/12/2010..	23
Il registro del tumore in situ ed invasivo della mammella della Regione Emilia-Romagna.....	11
I dati di sorveglianza PASSI sulla diagnosi precoce dei tumori della mammella in Emilia-Romagna e in Italia (anni 2010 e 2011) .....	40
Disuguaglianze in sanità: lo screening come strumento efficace per contrastarle?.....	46
Il trattamento chirurgico dei tumori della mammella screen detected dal file SQTm in Emilia-Romagna .....	50
Analisi dei dati aggiornati su incidenza, prevalenza e mortalità dei tumori della mammella in Emilia-Romagna e in Italia.....	62
La Survey dello screening per i tumori del collo dell'utero al 31/12/2010 .....	72
I dati della sorveglianza PASSI sulla diagnosi precoce dei tumori del collo dell'utero: confronto fra Emilia-Romagna e Italia (2010-11).....	84
Analisi dei casi di carcinoma della cervice uterina e delle lesioni pre-cancerose da Registro tumori regionale di patologia.....	90
HPV test come test primario di screening: perchè , come e quando? E i costi? .....	98
Pap-test: fine di un mito? La citologia ai tempi dell'HPV .....	105
Caratteristiche, qualità e tecnologia di un nuovo test di screening: l'HPV test .....	108
Survey al 31/12/2010 del programma di screening tumori colo-rettali in Emilia-Romagna e in Italia: analisi degli indicatori e dei trend temporali .....	125
I dati di sorveglianza PASSI sulla diagnosi precoce dei tumori del colon-retto: confronto fra Emilia-Romagna e Italia.....	120
Analisi dei casi da registro tumori di patologia dei tumori colo-rettali della regione Emilia-Romagna .....	125
Screening tumori del colon-retto e rischio familiare: i risultati aggiornati all'ultima rilevazione e una valutazione dell'esperienza dell'intervento .....	133
Valutazione dell'adesione allo screening in funzione della modalità di invio del test per la ricerca del sangue occulto nelle feci e delle performace in relazione alle temperature ambientali .....	133



## SOMMARIO

Sulla base delle indicazioni dell'Unione Europea, del Ministero della Salute, delle Società scientifiche più accreditate e delle linee guida conseguenti, nonché delle evidenze scientifiche indicate in letteratura 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 45 ed i 49 anni mediante mammografia annuale e 50-74 anni mediante mammografia biennale (fra il 1996 ed il 1998 e, per quanto riguarda l'allargamento delle fasce di età, dal gennaio 2010)
- 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 e la colonscopia offerta direttamente ai parenti di primo grado di persone portatrici di cancro del colon-retto screen-detected (dal marzo 2005)

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

### 1) Programma di screening mammografico

Al 31/12/2011 l'allineamento del programma è del 93% e il 63% delle residenti in fascia di età 50-69 anni risulta aver eseguito la mammografia di screening negli ultimi due anni. Nelle fasce 45-49 anni e 70-74 anni rispettivamente l'allineamento del programma al 31/12/2011 è stato del 75% e del 87%, mentre il 45% ed il 55% risulta aver eseguito la mammografia di screening.

L'invito è stato esteso anche all'80% delle donne con solo domicilio in Regione fra i 50 ed i 69 anni con un'adesione del 43% ed al 63% e 75% delle donne residenti fra i 45 ed i 49 anni ed i 70-74 anni; hanno aderito rispettivamente il 43% ed il 37%.

L'effettiva copertura nelle donne di 50-69 anni, che comprende anche coloro che hanno eseguito una mammografia al di fuori del programma di screening, risulta dell'82%, come rileva lo studio PASSI sulla base di un campione di donne intervistate nel 2010.

L'adesione all'invito corretta nell'anno 2010 è del 72,9% nella fascia di età 50-69 anni tra le più alte dei programmi organizzati attivi in Italia (media nazionale del 55,7%). Nella fascia 45-49 anni è del 62,7% e in quella 70-74 anni del 65,6%

Il tasso di richiamo per approfondimenti diagnostici è stato nel 2010 8,9% ai primi esami e 3,4% ai successivi nella fascia di età 50-69 anni, mentre nelle fasce di età 45-49 anni e 70-74 è stato rispettivamente del 8,2% e 9,3% e 3,7% per gli esami successivi nelle donne di 70-74 anni.

Nel 2010 sono stati diagnosticati 421 carcinomi ai primi esami e 1.078 agli esami successivi fra i 45 ed i 74 anni. Il tasso diagnostico (Detection Rate = DR) ogni mille aderenti si mantiene sostanzialmente costante da molti anni e nel 2010 è del 6,2‰ per le donne ai primi esami e 5,2‰ per quelle ad esami successivi fra i 50 ed i 69 anni mentre fra i 45 ed i 49 anni è di 4,4‰ ai primi esami e fra i 70 ed i 74 anni 12,8‰ ai primi e 11,1‰ agli esami successivi.

Dei tumori diagnosticati nel 2010 fra i 45 ed i 74 anni, 295 erano in situ, 774 in stadio I, 365 in stadio II o più e i restanti 64 con stadio ignoto o non valutabile.

I tumori invasivi  $\leq 1$  cm di diametro sono stati 442.

I trattamenti conservativi nei casi di tumore invasivo alla mammella fino a 2 cm, diagnosticati fra i 50 ed i 69 anni, sono andati aumentando, attestandosi all'attuale 91% sul totale degli interventi eseguiti. Il rapporto tra lesioni benigne e maligne all'intervento, nel corso degli anni, è passato da 0,60 a 0,20 ai primi esami e da 0,20 a 0,08 ai successivi.

I linfonodi risultati negativi all'intervento sono al 2010 rispettivamente del 66% e del 75% ai primi esami e ai successivi con uno standard consigliato rispettivamente di  $\geq 70$  e  $\geq 75$ .

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

Al 31/12/2011 l'allineamento del programma è del 97% per le residenti in fascia di età e la popolazione bersaglio risulta rispondente all'invito il 59% (media italiana il 39,8%). L'invito è stato esteso anche al 69% delle donne con solo domicilio in Regione fra i 25 ed i 64 anni con un'adesione del 45%.

Dallo studio PASSI condotto nel 2010 emerge che l'89% delle donne in fascia di età di screening dichiara di aver eseguito un pap-test da meno di tre anni.

La percentuale di richiamo per approfondimento diagnostico nel 2010 è stata del 4,6% ai primi esami e 2,6% agli esami successivi mentre la percentuale di inadeguati è stata dell'1,6%. Il tasso di lesioni CIN2 o più identificate ogni mille donne screenate risulta essere 8,4‰ ai primi esami e 3,0 ‰ agli esami successivi.

Nel corso del 2010 sono state diagnosticate 1.625 lesioni CIN1, 973 lesioni CIN 2 e 3, 17 adenocarcinomi in situ, 37 carcinomi infiltranti.

Il trattamento eseguito è stato conservativo in quasi tutte le donne trattate; in particolare la proporzione di isterectomie totali per lesioni della cervice CIN2/3 è 0,47% e 0,1% per lesioni CIN1.

Il tasso standardizzato di incidenza del carcinoma invasivo del collo dell'utero per 100.000 donne di qualsiasi età è diminuito mediamente del 6,2% all'anno tra il 1995 ed il 2008, quello per adenocarcinoma invasivo dell'1,4% all'anno. Nello stesso periodo il tasso di CIN 2/3 è invece lievemente aumentato: mediamente del 0,9% all'anno.

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

Al 31/12/2011 l'allineamento del programma è del 96% e il 54% degli invitati in fascia di età risulta aver eseguito il test per la ricerca del sangue occulto nelle feci.

L'invito è stato esteso anche al 97% delle persone con solo domicilio in Regione con un'adesione del 25%.

Dallo studio PASSI condotto nell'anno 2010 emerge che il 63% delle persone in fascia di età di screening dichiara di aver eseguito un FOBT da meno di 2 anni.

La percentuale di positività al test di screening nel 2010 è stata del 5,9% negli uomini e 4,0% nelle donne ai primi esami e 4,5% per gli uomini e 3,5% agli esami successivi per le donne.

L'incremento per classe di età da 50-54 anni a 65-69 anni ai primi esami va da 4,7 a 10,7% nei maschi e da 3,2 a 6,8% nelle femmine; l'incremento è meno marcato agli esami successivi: dal 3,4% al 5,4% nei maschi e dal 2,6% al 4,3% nelle femmine.

Va sottolineata la percentuale media regionale in miglioramento di adesione delle persone positive al test all'esame di approfondimento (colonscopia) di secondo livello (82,3%), pur persistendo una bassa adesione in alcune aziende anche se in via di miglioramento. Permane comunque il notevole rischio di perdita di lesioni sia pre-cancerose (adenomi) che di veri e propri carcinomi invasivi.

Nel 2010 le persone positive al test in cui sono state riscontrate lesioni di interesse oncologico sono state 2.792 con polipi (adenomi) ad alto rischio e 370 con carcinoma invasivo (di cui 125 pT1), con un DR del 13,3‰ per adenomi avanzati e 1,8‰ per adenocarcinomi ai primi esami e 8,5‰ e 1,1‰ rispettivamente agli esami successivi.

Il valore predittivo positivo del test FOBT alla colonscopia risulta 33,6% per gli adenomi avanzati e 4,6% per i carcinomi ai primi esami e 26,1% e 3,4% agli esami successivi.

Rimane però ancora senza una precisa stadiazione attribuita il 9,4% degli adenocarcinomi diagnosticati al primo esame ed il 3,7% agli esami successivi. Tale percentuale è venuta progressivamente e sensibilmente calando negli anni. Tra i casi stadati il 51% sono stati individuati ad uno stadio precoce (stadio I) e 26% in stadio avanzato (III+).

## **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 ad eseguire un pap-test e alle donne dai 50 ai 69 anni (560.000 circa), invitate ogni due anni ad eseguire una mammografia. Dal gennaio 2010, sulla base dell'evidenza scientifica, è stata allargata la fascia di età della popolazione femminile coinvolta nel programma di screening mammografico; in particolare l'intervento comprende le donne nella fascia di età 45-49 anni (175.000 donne circa), cui viene offerta una mammografia annuale, e 70-74 anni (131.000 donne circa) cui si continua ad offrire una mammografia biennale. Complessivamente tale modifica interessa circa 305.000 donne a livello regionale portando la popolazione bersaglio interessata dall'intervento, ora compreso fra i 45 ed i 74 anni, a circa 865.000 donne circa.

Nel marzo 2005, inoltre, 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 1.100.000) che sono invitati ogni 2 anni ad eseguire un test immunologico per la ricerca del sangue occulto nelle feci (FIT).

Il programma per la prevenzione dei tumori del colon-retto, oltre allo screening vero e proprio, ha fino ad ora previsto un intervento specifico con proposta di colonscopia, rivolto ai familiari di primo grado di persone a cui viene diagnosticato un tumore colo-rettale prima dei 70 anni. Questo intervento è stato oggetto di una specifica valutazione riportata nel presente rapporto insieme all'aggiornamento dei dati dell'intervento stesso. Infine, la colonscopia, e in alternativa il FIT in caso di rifiuto, viene proposta 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 USL e facenti capo al Centro screening, in stretta relazione con quelli dell'Azienda Ospedaliera di riferimento (in Emilia-Romagna attualmente ci sono 11 AUSL e 5 Aziende Ospedaliere); il coordinamento regionale è garantito dal Servizio di Sanità pubblica dell'Assessorato alle politiche per la salute con coinvolgimento diretto nella gestione, valutazione e controllo di qualità, dei programmi aziendali. Si tratta pertanto di un programma multicentrico facente capo alle singole Aziende USL e coordinato a livello regionale.

Il coinvolgimento attivo e diretto dei professionisti nella gestione e nel presidio dell'intero percorso diagnostico-terapeutico fa sì che esso risulti multidisciplinare e integrato al tempo stesso. Il coinvolgimento, anche con specifiche funzioni di coordinamento, di professionisti operanti presso Aziende sanitarie nei gruppi regionali di lavoro per la promozione e la verifica della qualità, caratterizza il modello come "partecipato" e basato sul confronto fra pari.

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

Il **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 d'impatto degli stessi, verifica e monitoraggio periodico;
- rilevazione degli eventi critici e sentinella, attivazione dei gruppi di lavoro dei professionisti per il miglioramento della qualità ad essi mirati;
- supporto operativo e logistico alla gestione dei programmi;
- formazione ed aggiornamento degli operatori impegnati nei programmi;
- interrelazione attiva ed operativa integrata e collaborazione con l'Osservatorio Nazionale Screening (ONS), il CCM del Ministero della Salute e l'NSIS per la predisposizione e gestione del flusso informativo regionale e nazionale mediante datawarehouse (DWH);
- promozione dell'attività di ricerca nell'ambito dei programmi di screening sia a livello locale che regionale, che nazionale.

Il Centro di riferimento e coordinamento regionale, per gli aspetti di valutazione epidemiologica e d'impatto, si avvale della struttura epidemiologica del Registro Tumori della Romagna collocato presso l'IRCCS di Meldola (FC) mediante convenzione ad hoc e fornisce periodicamente i risultati dei programmi aziendali all'ONS. Al Registro Tumori Romagna fa capo anche il Registro Tumori di Patologia regionale specificamente creato per la valutazione d'impatto dei tre programmi di screening attivi in Emilia-Romagna e per la verifica del raggiungimento degli obiettivi di salute previsti.

Per ogni programma è inoltre attivo il Gruppo regionale screening, composto dai responsabili regionali e locali dei programmi, dai referenti epidemiologi, dai responsabili dei Registri tumori di popolazione e di patologia, nonché dai responsabili dei gruppi di lavoro per il controllo di qualità, formazione e comunicazione.

Al **livello aziendale** compete la gestione delle attività sul territorio, tramite il **Centro Screening**, che è il fulcro organizzativo dell'intero intervento, unificato per tutti e tre i programmi, oppure articolato per singolo programma. In quest'ultimo caso è prevista la presenza di un coordinatore aziendale dei tre programmi. Il Centro screening comprende al suo interno la struttura di gestione degli inviti e delle risposte, il call center e il front office di riferimento del o dei programmi, l'organizzazione della presa in carico complessiva e, attraverso il responsabile del caso, la gestione integrata della rete dei servizi, la gestione dei percorsi diagnostico-terapeutici multidisciplinari, la raccolta ed elaborazione dei dati aziendali e la trasmissione degli stessi al Centro di riferimento e coordinamento regionale per i necessari controlli.

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 specialistico indicato per ogni tipo di intervento.

La Direzione dell'Azienda USL affida la gestione e la responsabilità dell'intervento ad un **Responsabile organizzativo di programma (tab. 1), cui si può affiancare un coordinatore clinico del percorso**, secondo quanto previsto anche dai documenti regionali di accreditamento funzionale dei programmi, coadiuvato/i da un gruppo di lavoro formato dai professionisti di tutte le specialità coinvolte del percorso diagnostico-terapeutico individuato.

## Tabella 1 - I Responsabili dei Programmi

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

<b>Responsabili del Programma a livello regionale:</b> Alba Carola Finarelli, Carlo Naldoni
<b>Referente epidemiologico:</b> Priscilla Sassoli de' Bianchi
<b>Responsabili del Programma nelle Aziende sanitarie:</b>

Azienda Sanitaria	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	Corrado Zurlini Mara Zatelli
Reggio-Emilia	L. Carlo Alberto Mori Luisa Paterlini	Sonia Prandi Luisa Paterlini	Romano Sassatelli Luisa Paterlini
Modena	Elisabetta Ceresatto	Raffaella Andresini	Rossella Corradini
Bologna	Adriana Pasquini Marilena Manfredi Gianni Saguatti	Adriana Pasquini Marilena Manfredi Paolo Cristiani	Adriana Pasquini Marilena Manfredi Patrizia Landi
Imola	Roberto Nannini	Roberto Nannini	Roberto Nannini
Ferrara	Giorgio Benea Aldo De Togni	Donatella Beccati Aldo De Togni	Vincenzo Matarese Giorgio Zoli Aldo De Togni
Ravenna	Patrizia Bravetti	Patrizia Schincaglia	Omero Triossi
Forlì	Fabio Falcini	Fabio Falcini	Fabio Falcini
Cesena	Marina Faedi Mauro Palazzi	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, accreditamento dei programmi**

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 e ha tuttora 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, continuativa, tesa all'aggiornamento costante degli operatori mediante corsi avanzati o iniziative altamente qualificate e specialistiche e corsi di retraining periodici dei professionisti coinvolti nei programmi;
3. una terza fase dedicata alla formazione ad hoc su temi specifici o su eventi critici o sentinella rilevati dai sistemi di monitoraggio, con il coinvolgimento dei gruppi di lavoro per il controllo e la promozione della 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, quando possibile, anche un minimo contributo economico mediante l'assegnazione di fondi specifici. Ciò rende possibile la definizione di corsi e di iniziative che coinvolgono tutte le Aziende USL e Ospedaliere della Regione.

### **I programmi di ricerca**

I programmi di screening hanno poi consentito e consentono tutt'ora a numerose realtà dell'Emilia-Romagna di partecipare a studi controllati e multicentrici tesi alla valutazione di nuove prospettive scientifiche e tecnologiche nell'ambito dei programmi di screening o a promuovere in proprio attività di ricerca e studi pilota.

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

I gruppi di lavoro, mono o multidisciplinari a seconda dei bisogni e delle criticità rilevate, sono composti da uno o più specialisti indicati da ciascuna Azienda USL e/o Azienda Ospedaliera con il compito di verificare e promuovere la qualità degli interventi tramite analisi e approfondimenti, studi ad hoc, seminari, questionari informativi, site visit, ecc.

I Gruppi monodisciplinari approfondiscono temi specifici, quelli multidisciplinari integrano diverse professionalità con il compito di rendere omogenei su tutto il territorio regionale i percorsi diagnostico-terapeutici. Quest'ultima tipologia di Gruppo ha permesso di definire e condividere linee guida e protocolli diagnostico-terapeutici regionali di riferimento e il loro periodico aggiornamento. La modalità di lavoro dei Gruppi si basa sul confronto e la verifica costante del lavoro svolto. 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 **tab.2**.

**Tabella. 2 - Coordinatori dei gruppi di lavoro regionali per la promozione della qualità**

<b>Organizzazione e valutazione degli screening</b>	Coordinatori: <i>Luisa Paterlini, Fabio Falcini</i>
<b>Aspetti comunicativi</b>	Coordinatori: <i>Gianni Saguatti, Debora Canuti, Patrizia Landi</i>

<b>Programma</b>	<b>Gruppi di lavoro</b>	<b>Coordinatori</b>
<b>Screening mammografico</b>	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 Elisabetta Ceresatto 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>
<b>Screening tumori collo dell'utero</b>	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>
<b>Screening tumori coloretali</b>	Istologia	<i>Giovanni Lanza Claudia Bertarelli Evandro Nigrisoli</i>
	Trattamento chirurgico	<i>Luigi Roncoroni Michela Piccoli</i>
	Laboratorio analisi	<i>Patrizia Menozzi Rossella Corradini</i>
	Rischio familiare e genetico e endoscopia	<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'avvio del programma di screening, ha predisposto specifici strumenti per verificare il raggiungimento degli obiettivi stabiliti e valutare la qualità nelle diverse fasi del percorso. Il sistema di monitoraggio degli interventi è basato principalmente sul Registro Tumori di Patologia regionale per le patologie oggetto dei programmi di screening (collegato in rete coi Registri Tumori di popolazione e di Patologia aziendali o di area presenti nella Regione Emilia-Romagna: Registro Tumori Romagna e Imola, di Ferrara, di Modena e Reggio Emilia, di Parma per quanto riguarda i Registri di popolazione; Registri di Piacenza e Bologna per quanto riguarda i Registri di Patologia) e su rilevazioni periodiche basate su tracciati record individuali trasmessi dalle AUSL alla Regione.

I dati relativi alle realtà aziendali, come per tutte le Regioni italiane dove sono attivi programmi di screening a valenza regionale, vengono poi trasmessi dalla Regione al livello nazionale, attraverso il flusso informativo predisposto dall'Osservatorio Nazionale Screening, incaricato del monitoraggio degli interventi regionali.

Per quanto riguarda gli interventi di screening per i tumori del collo dell'utero e della mammella i dati regionali sono raccolti in forma aggregata (utilizzando le stesse tabelle dell'ONS). Il flusso informativo regionale per lo screening dei tumori del colon-retto è basato invece dal 2010 su di un tracciato record individuale che contiene informazioni più dettagliate di quelle richieste dall'ONS; quello dello screening mammografico è stato predisposto e verrà sperimentato con i dati del 2012. Tale strumento di registrazione è in programma anche per quanto riguarda lo screening dei tumori del collo dell'utero una volta trasformato l'intervento con l'adozione del test per la ricerca dei Papillomavirus ad alto rischio (HPV test) il cui avvio è previsto per il 2014.

A livello nazionale è in corso di predisposizione l'attivazione del flusso informativo riguardante i programmi di screening basato su datawarehouse (DWH), quindi su tracciato record individuale; tale flusso entrerà a far parte del cruscotto dell'NSIS del Ministero della Salute e attualmente è nella fase di sperimentazione. Per soddisfare il debito informativo regionale e nazionale inoltre sono stati raccolti dati riguardanti il controllo di qualità del trattamento terapeutico complessivo per i tumori della mammella (file SQTm). Il nuovo tracciato predisposto per lo screening mammografico include anche le principali informazioni contenute in SQTm e quelle riguardanti anche i trattamenti radioterapici e farmacologici.

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

I *Registri Tumori di Patologia regionali* archiviano tutti i casi incidenti di tumore della mammella, e del collo dell'utero in situ ed invasivo diagnosticati in donne residenti di tutte le età e del colon- retto diagnosticati nelle donne e negli uomini della popolazione interessata dal programma. 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 ed analisi dettagliata, anche se tale raccolta, per la sua complessità, riguarda in particolare solo alcune realtà (a cominciare e sotto il coordinamento del Registri Tumori di Ferrara) anche le lesioni precancerose del collo dell'utero (CIN2/CIN3) e del colon-retto (adenomi avanzati in particolare) in quanto la loro identificazione rappresenta uno degli obiettivi primari del programma di screening.

Il Registro, che raccoglie i dati a partire dal 1997 (2004 per il colon-retto), rappresenta, come già detto, il lavoro congiunto di tutti i Registri Tumori di popolazione operanti sul territorio (Romagna, Imola, Ferrara, Modena, Reggio Emilia, Parma) e dei Centri 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 Centri screening ed in via di trasformazione in Registri Tumori di popolazione.

Accanto alle variabili raccolte routinariamente dai Registri, ve ne sono altre, introdotte allo scopo di comprendere meglio l'andamento del tumore della mammella, del collo dell'utero e del colon-retto soprattutto in relazione alla valutazione ad hoc di alcuni aspetti specifici dei programmi di screening di popolazione (come per esempio i cancri di intervallo, l'andamento epidemiologico dei cancri in stadio avanzato avanzato ecc.). A tal fine i Centri 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 aziendali. Il sistema informativo prevede la rilevazione di una serie di informazioni (dati aggregati per lo screening dei tumori della mammella e del collo dell'utero) tramite specifiche schede informatizzate. Le schede aziendali vengono periodicamente analizzate a livello regionale per costruire gli indicatori aziendali e regionali, confrontare le realtà fra loro e produrre misure medie regionali. Viene inoltre utilizzato per rispondere al debito informativo nazionale nei confronti dell'Osservatorio Nazionale Screening del CCM del Ministero della Salute e del Coordinamento sanità delle regioni.

In particolare:

- **le schede d'avanzamento puntuali**

Tali schede, attive per i programmi di screening mammografico, del collo dell'utero e dal 2010 anche per quello dei tumori del colon-retto, consentono di verificare l'invio dell'invito e la partecipazione al programma per ogni singola persona della popolazione interessata, il tutto a una certa data, potendo così avere dati molto aggiornati senza dover attendere il completamento dei percorsi. A differenza delle schede dell'ONS, queste non hanno lo scopo di rilevare l'attività nel corso di un anno, ma di fotografare la popolazione bersaglio suddividendola a seconda del regolare invio dell'invito e dell'eventuale partecipazione allo screening. 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 la scheda di rilevazione puntuale, prima in via sperimentale nel 2004 e poi stabilmente dal 2005 (per il colon-retto come già detto dal 2010).

La scheda rappresenta una descrizione della situazione delle persone comprese nella fascia di età della popolazione obiettivo per ciascun programma di screening, presenti sul territorio in un determinato momento: 30 giugno e 31 dicembre.

- **le schede di sorveglianza**

Sono compilate annualmente dai Centri screening sia per il Centro di riferimento regionale screening che per l'Osservatorio Nazionale Screening; permettono di calcolare gli indicatori di processo del programma e gli 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 collo dell'utero, anche gli accessi spontanei secondo le caratteristiche previste dai programmi stessi.

- **Il tracciato record individuale**

Consiste nella registrazione e nella conseguente storicizzazione di tutti i dati necessari a costruire gli indicatori previsti per la valutazione dei programmi per ogni singola persona compresa nella popolazione bersaglio. Attualmente è già attivo e utilizzato dal 2010 nell'ambito del programma di screening dei tumori del colon-retto. Come già detto, al momento è stato predisposto analogo strumento per quanto riguarda lo screening mammografico (il primo invio sperimentale alla Regione è previsto nel 2013) e successivamente è previsto anche per lo screening dei tumori del collo dell'utero una volta predisposto il progetto di trasformazione del programma con l'adozione come test primario del test per la ricerca dei Papillomavirus ad alto rischio (HPV test).

## **L'accreditamento**

Per ciascuno dei tre programmi è stato messo a punto da parte di un gruppo di lavoro ad hoc dell'Agenzia sanitaria regionale in collaborazione col Centro di coordinamento screening regionale, secondo quanto previsto dalle normative regionali ad hoc (Legge regionale n. 34 del 1998), un documento di accreditamento funzionale dei programmi di screening e dei percorsi ad esso collegati (attualmente rivisti ed in corso di adozione formale quelli riguardanti lo screening mammografico e del collo dell'utero cui si è aggiunto il documento di accreditamento sul programma di screening dei tumori del colon-retto). I primi documenti di accreditamento funzionale dei programmi di screening riguardanti la diagnosi precoce dei tumori del collo dell'utero e della mammella sono poi stati formalmente recepiti e resi esecutivi mediante Delibera regionale n. 1489 del 15 ottobre del 2007 e ciò ha reso il documento vincolante sia per le Aziende sanitarie regionali sedi dei Centri screening aziendali sia per l'Assessorato alle politiche per la salute sede del Centro di riferimento e coordinamento regionale screening in oncologia.

Essi contengono tutte le indicazioni necessarie per rendere funzionalmente accreditato il programma di screening non tanto per i servizi e le strutture coinvolte, che fanno riferimento ai documenti di accreditamento specifici approvati a livello regionale, quanto per la miglior funzionalità e gestione dei percorsi diagnostico-terapeutici ed organizzativi integrati e per i processi di valutazione dei programmi stessi, con l'obiettivo principale di garantirne i massimi livelli di qualità e di omogeneità su tutto il territorio regionale.

Nel 2013 è prevista l'adozione formale con delibera del documento di accreditamento per quanto riguarda lo screening dei tumori del colon-retto e la revisione dei due documenti di accreditamento per quanto riguarda lo screening mammografico e dei tumori del collo dell'utero. Tutti e tre i documenti verranno poi accorpate in un unico documento contenente una premessa comune e l'articolazione successiva specifica per ogni singolo programma.

## **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, incontri specifici con la popolazione o con gruppi di cittadini competenti o di mediatori sociali ad hoc ecc.).

Le campagne regionali si sono svolte nel 1998, nel 2001 per gli screening per i tumori del collo dell'utero e della mammella e nel 2009 solo per lo screening mammografico in occasione dell'allargamento delle fasce di età interessate; 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 nei primi anni di attività dei programmi 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 e sociali 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 delle diverse discipline coinvolte nel percorso diagnostico-terapeutico ed esperti esterni invitati in qualità di discussant che consentano di evidenziare le criticità e di identificare le azioni di miglioramento da perseguire per ogni programma.

Sono attivi due siti internet ad hoc per i programmi di screening (colon-retto: [www.saluter.it/colon](http://www.saluter.it/colon), mammella e collo dell'utero: [www.saluter.it/screening\\_femminili](http://www.saluter.it/screening_femminili)) 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 normative che di documenti scientifici, di accreditamento dei programmi, i protocolli diagnostico-terapeutici ecc.

È stato inoltre 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**

- AIRTum Working group. I tumori in Italia - Rapporto 2006: Incidenza, Mortalità e stime. *Epidemiologia & Prevenzione* 30 (1) supplemento 2, 2006
- AIRTum 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 –2007: Collana Contributi Regione Emilia-Romagna. Volume 67, 2011
- 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 – Rapporti brevi screening del tumore della mammella, screening del tumore del collo dell’utero, screening del tumore del colon-retto e Decimo Rapporto 2010
- European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis (Fourth Edition) European Commission 2006
- European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. (Second Edition) European Commission 2008
- European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening (First Edition) European Commission 2012
- 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\\_femminili](http://www.saluter.it/screening_femminili), 2007
- Agenzia Sanitaria Regionale, Assessorato alle politiche per la salute, Commissione Oncologica Regionale: Il trattamento chirurgico del carcinoma della mammella. [www.saluter.it/screening\\_femminili](http://www.saluter.it/screening_femminili), 2008
- Osservatorio Nazionale Screening, CCM Ministero della salute: Come cambia l’epidemiologia del tumore della mammella in Italia: i risultati del progetto IMPATTO dei programmi di screening mammografico. Impact Working Group; Eugenio Paci, Donella Puliti Editors. 2011
- Agenzia Sanitaria Regionale, Requisiti per l’accreditamento di programmi di screening per la prevenzione e diagnosi precoce del tumore della cervice uterina; D.R. 1489/2007
- Agenzia Sanitaria Regionale, Requisiti per l’accreditamento di programmi di screening per la diagnosi precoce del tumore della mammella; D.R. 1489/2007

## **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 2011 per gli screening femminili e a Novembre del 2011 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 anni disponibili, fino al 2010. 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 sanitaria. Per lo screening dei tumori colorettali sono presentati i dati elaborati dal tracciato record regionale.
- la descrizione della casistica desunta dal Registro Tumori di Patologia regionale per quanto riguarda i tumori maligni della mammella, del collo dell'utero e del colon-retto relativa al periodo 1997-2008: si tratta di tutti i tumori di questi organi diagnosticati nelle donne, e anche negli uomini per quanto riguarda il colon-retto, residenti in Emilia-Romagna. La presentazione mette in rilievo in particolare il confronto tra le caratteristiche dei casi screen e non screen detected.



# IL PROGRAMMA DI SCREENING MAMMOGRAFICO IN EMILIA-ROMAGNA: SURVEY AL 31/12/2010

Priscilla Sassoli de' Bianchi

In Emilia-Romagna, l'invito allo screening mammografico, fino al 2009 indirizzato alle donne di 50-69 anni, a partire dal 2010, è stato prolungato fino a 74 anni; inoltre è stato esteso alle donne di 45-49 anni con cadenza annuale.

## Inviti e adesioni allo screening al 31/12/2011

Oltre alle donne residenti, secondo le indicazioni regionali, tutti i programmi si sono attivati per invitare anche le domiciliate non residenti ad eseguire la mammografia.

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, o quelle che hanno da poco eseguito una mammografia al di fuori del programma. Tra le oltre 870 mila donne in età compresa tra i 45 e i 74 anni, la popolazione da invitare nell'anno 2011 corrisponde a tutte le donne di 45-49 anni (mammografia annuale) più metà di quelle tra i 50 e i 74 anni (mammografia biennale), pari a 527.956. Tenendo conto delle esclusioni prima dell'invito, ne sono state invitate 466.459 (100%) e il 68,9% ha aderito (**Tab.1**). L'adesione risulta molto incoraggiante anche nelle nuove fasce di età. Si è riscontrata ancora qualche difficoltà nel rispettare l'impegno di invitare tutte le donne di 45-49 anni (76,1%), ma il dato è sensibilmente migliorato rispetto al 2010 e il valore raggiunto è più che accettabile.

**Tabella 1 - Popolazione femminile di 45-74 anni da invitare nell'anno 2011, % di popolazione effettivamente invitata e aderente.**

Fascia di età	Popolazione bersaglio annuale	Esclusioni prima dell'invito	N. donne invitate	N. donne aderenti	Esclusioni dopo l'invito	Popolazione invitata (%)	Adesione all'invito (%)
45-49	178.240	12.592	126.600	79.879	14.328	76,1	71,5
50-69	284.093	39.448	284.331	174.892	27.667	115,9	68,3
70-74	65.623	10.943	55.528	33.024	5.088	101,4	65,6
<i>Totale</i>	<i>527.956</i>	<i>62.983</i>	<i>466.459</i>	<i>287.795</i>	<i>47.083</i>	<i>100,0</i>	<i>68,9</i>

L'Osservatorio Nazionale Screening (ONS) è stato individuato dal Ministero della Salute come strumento tecnico a supporto sia delle Regioni che del Ministero per la definizione delle modalità operative, monitoraggio e valutazione e attuazione 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 dell'ultimo anno disponibile: il 2010.

In Italia, al 2011, era coperta da un programma organizzato di screening mammografico il 96% della popolazione di 50-69 anni, la percentuale regolarmente invitata nel 2011 è stata del 74% e il 60% ha aderito.

## Gli indicatori di processo e di qualità fino all'anno 2010

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.

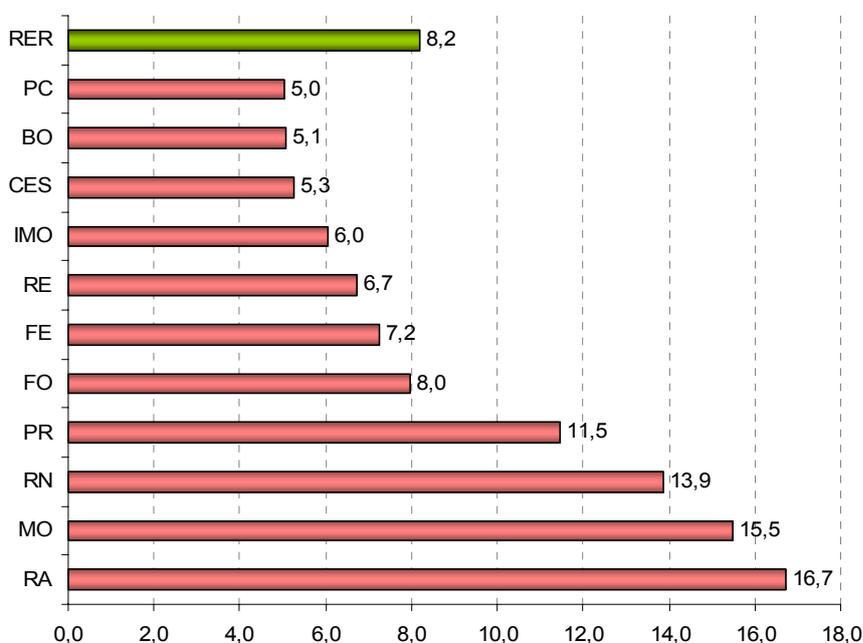
Nel 2010 le donne di 45-49 anni invitate ed esaminate per la prima volta sono state 60.240, mentre nella fascia di età 50-74 anni 23.852 sono state esaminate per la prima volta e 168.323 per la seconda volta o più.

### Gli approfondimenti diagnostici: il tasso di richiamo

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.

Il tasso di richiamo medio regionale nelle donne di 45-49 anni (**Grafico 1**) è stato abbastanza contenuto (8,2%), considerando che nelle fasce di età più giovani tende ad essere più alto per la maggior densità del seno che rende più difficile l'interpretazione della mammografia. Si osserva tuttavia una considerevole variabilità tra le AUSL.

**Grafico 1 - Fascia di età 45-49 anni, primi esami, tasso di richiamo % per AUSL**



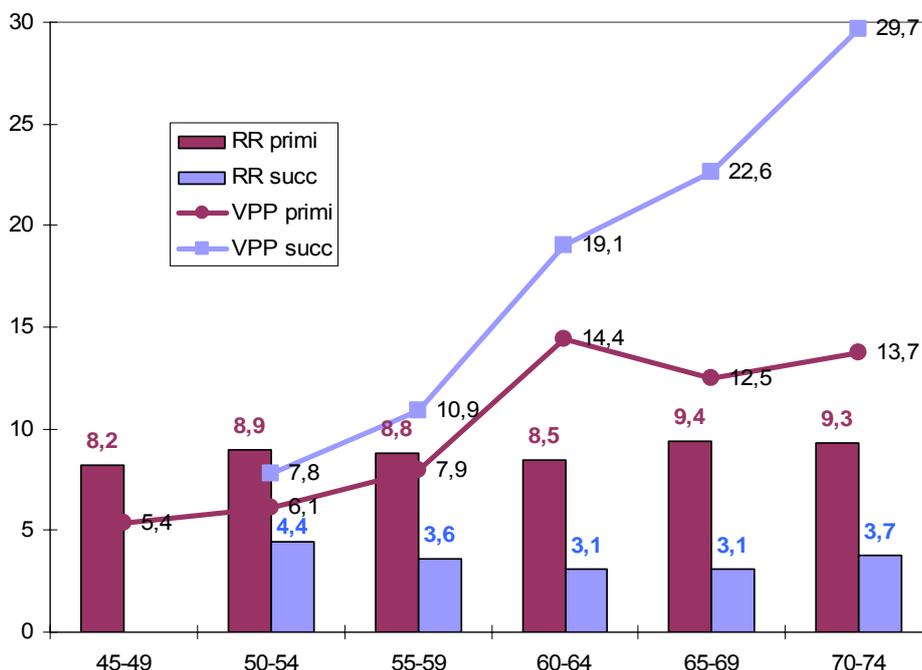
La % media regionale di donne richiamate tra quelle ai primi esami nella fascia di età 50-69, anche per il 2010 si attesta all'8,9%, valore al di sopra del limite dello standard consigliato (<7%). Anche in questo caso la variabilità interaziendale è marcata, con un range che va dal 3,1% al 17,4%; si tratta di una variabilità non casuale, infatti le stesse AUSL che richiamano molto nella fascia storica 50-69 hanno richiamato di più anche nella fascia 45-49 e viceversa.

Quando si tratta però di donne che non sono al loro primo esame in screening, le più numerose, i valori del tasso di richiamo sono più uniformi: da 1,3 a 5,4% con una media regionale del 3,4%, entro il limite consigliato ( $\leq 5\%$ ).

La variabilità registrata tra i programmi dipende da una molteplicità di fattori che includono: la soggettività nell'interpretazione del test di primo livello, la qualità tecnica della mammografia, il turnover dei radiologi e dei tecnici sanitari di radiologia medica, la rapida introduzione della tecnica digitale, oltre all'accesso spontaneo alla mammografia. La maggior parte dei programmi ha tenuto negli anni un andamento pressoché costante del tasso di richiamo tra le donne ad esami successivi, mantenendosi alcuni su livelli mediamente più alti ed altri più bassi, comunque entro gli standard indicati. Nel valutare la percentuale di mammografie positive 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.

Il trend nazionale mostra andamenti simili a quello della Regione Emilia-Romagna, la Survey nazionale ONS relativa all'anno 2010 ha rilevato un tasso medio di richiamo, standardizzato alla popolazione europea, dell' 8,5% per i primi esami e del 4,7% per gli esami ripetuti; i corrispondenti valori standardizzati per l'Emilia-Romagna sono 8,9% e 3,7%. Per quanto riguarda invece le donne di età 70-74anni, come si osserva nel **Grafico 2**, il tasso di richiamo è stato 9,3% ai primi esami e 3,7% ai successivi; occorre ricordare che per queste ultime sono passati mediamente da 2 a 4 anni dall'ultima mammografia di screening, in quanto fino al 2009 lo screening terminava con i 69 anni.

**Grafico 2 - Tasso di richiamo RR % -Valore Predittivo Positivo VPP % primi esami e successivi per fasce di età – anno 2010.**



In Emilia-Romagna oltre il 95% delle donne, in caso di richiamo, accetta di eseguire gli approfondimenti diagnostici e l'intervento chirurgico quando consigliato.

Fra le donne di età 50-69 anni, positive alla mammografia, nel 2010, il 15% è risultato affetto da un tumore maligno con conferma istologica. Questo valore, definito **valore predittivo positivo (VPP)** della mammografia, è del 7% se limitato alla sole donne ai primi esami. Il valore inferiore rilevato ai primi esami è da attribuire alla prevalenza di 50-54enni tra le screenate, infatti analizzando i valori per fasce di età si nota come essi aumentino con l'età, tuttavia si

rileva un valore maggiore nelle donne ad esami successivi, anche a parità di età. Una spiegazione può essere trovata nella disponibilità, per queste donne, di più di una mammografia degli anni precedenti, che può aiutare ad individuare le modificazioni sospette, ma forse ancor di più nell'indisponibilità di mammografie precedenti per le donne ai primi esami che induce i radiologi ad una maggior prudenza di fronte a immagini dubbie.

Tra le donne richiamate di età 50-69anni, gli accertamenti successivi a una mammografia sospetta si concludono senza necessità di esami diagnostici invasivi per il 71% delle donne ai primi esami nel 2010 e 68% per le donne agli esami successivi. Per le altre è necessario ricorrere ad esami di approfondimento invasivi quali la citologia su ago-aspirato, 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 che consente di prelevare alcuni frammenti di tessuto per l'esame istologico. Tra le donne di 45-49 anni, tutte alla loro prima mammografia nel programma, il 2% è stato sottoposto a un esame di approfondimento invasivo per chiarire un sospetto mammografico, in particolare circa la metà ha fatto un agoaspirato e l'altra metà una microbiopsia.

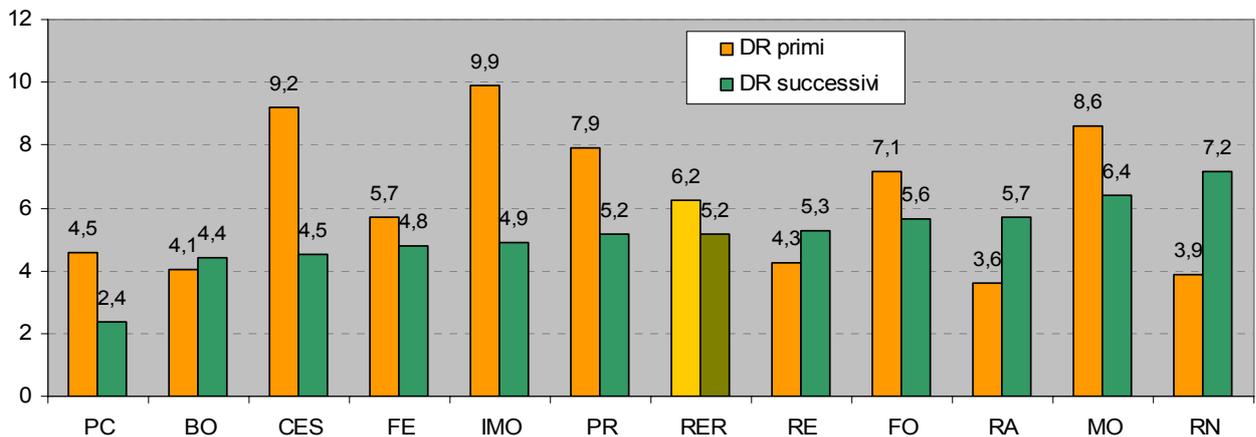
Quando l'indicazione finale è di procedere con l'intervento chirurgico la diagnosi finale di tumore maligno è confermata nel 77% delle 45-49enni e nell' 84 e 93 % delle 50-69enni ai primi esami e successivi rispettivamente e 87 e 92% per le 70-74enni.

### **Frequenza e caratteristiche delle lesioni identificate: il tasso di diagnosi (DR)**

Il programma deve identificare un appropriato numero di lesioni, misurabili con il **Detection Rate (DR) o tasso di diagnosi** di tumori maligni in situ e invasivi identificati per mille donne aderenti che hanno eseguito la mammografia nel programma di screening.

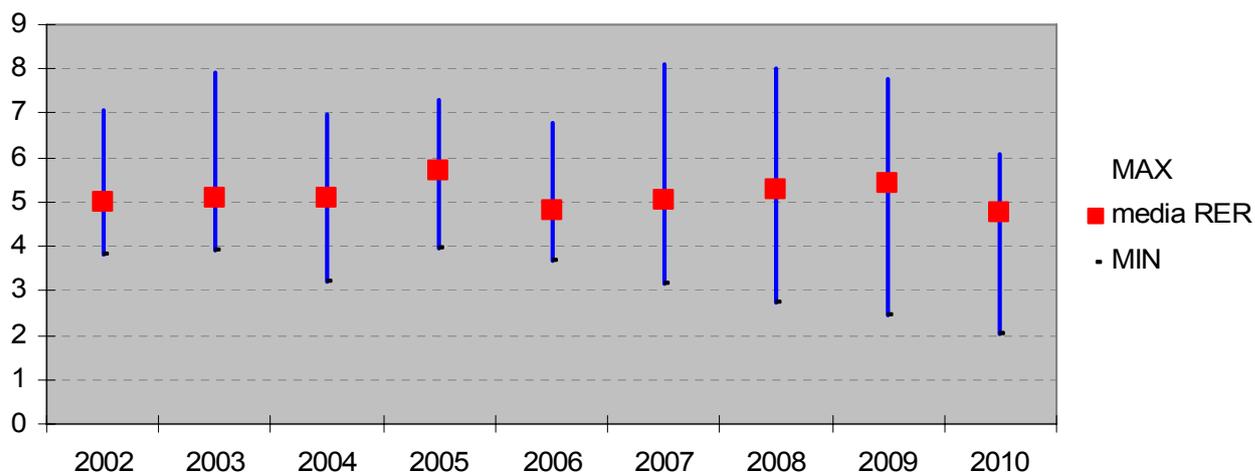
Nel **Grafico 3** è riportato il Detection Rate (DR) grezzo 2010 per AUSL suddiviso per donne ai primi esami e agli esami successivi. I tassi regionali tendono ad essere leggermente superiori alla media nazionale: il dato standardizzato alla popolazione europea è rispettivamente 8,6 e 6,4 ai primi esami e 4,8 e 4,3 ai successivi.

**Grafico 3 - Detection Rate per AUSL tra le donne di 50-69anni ai primi esami ed esami successivi – Anno 2010.**



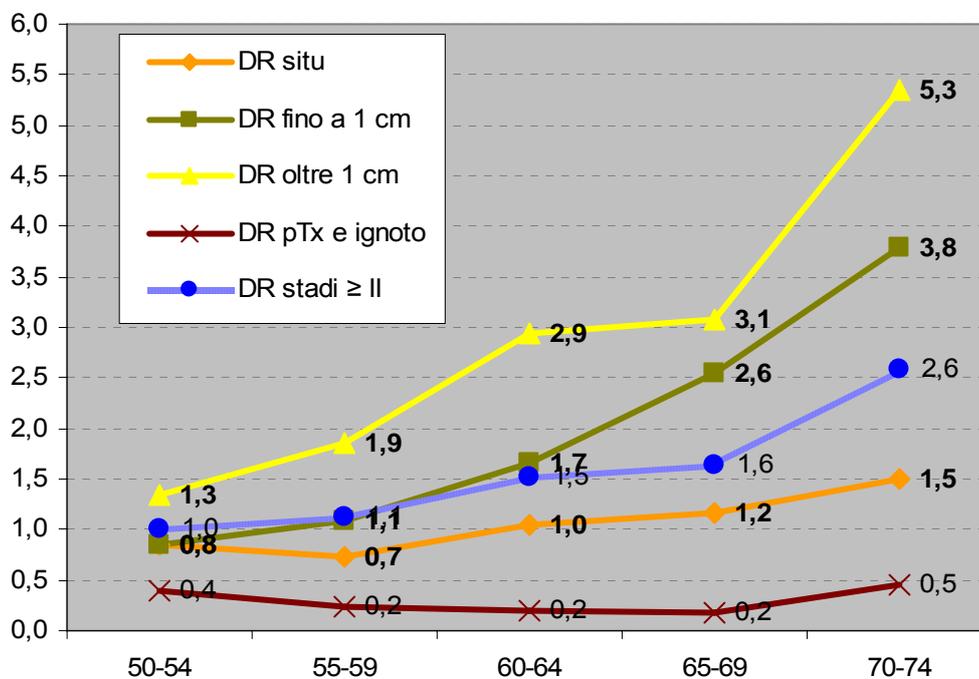
La variabilità territoriale di lesioni diagnosticate (**Grafico 3 e 4**) può dipendere da diversi fattori, come la capacità del radiologo di identificare correttamente le lesioni, il rischio di base nella popolazione esaminata, l'adesione e la lettura degli esami di approfondimento, la regolarità degli intervalli tra una mammografia e l'altra. Negli ultimi anni essa è andata aumentando, anche considerando i soli esami successivi e standardizzando per eliminare eventuali variazioni legate all'età delle donne esaminate (**Grafico 4**); la media regionale si è invece mantenuta costante nel tempo.

**Grafico 4 – Trend del Detection Rate regionale 50-69a (st. pop. Europea) tra le donne ad esami successivi e range per Ausl.**



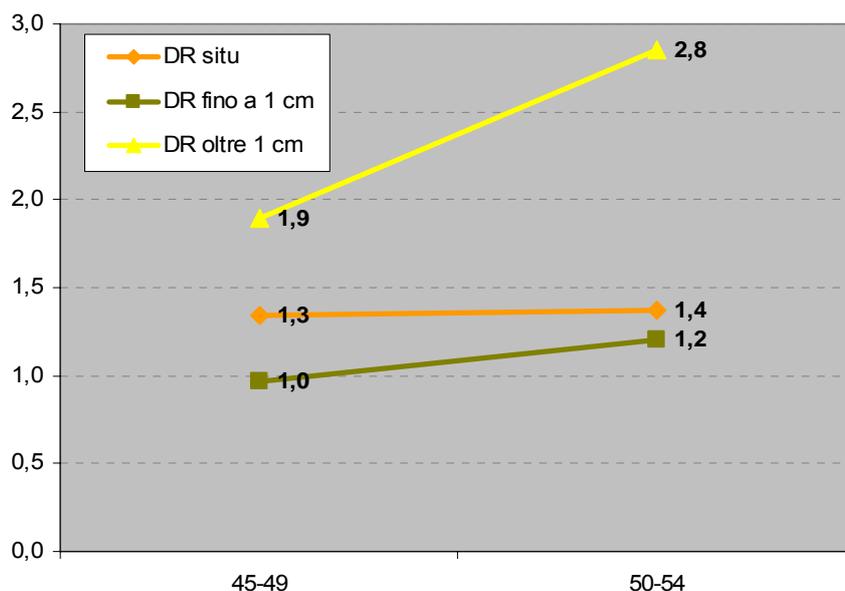
Come la storia naturale della malattia, anche il tasso di diagnosi in screening aumenta al crescere dell'età (**Grafico 5**), anche se per le donne già sottoposte a mammografia (esami successivi), questo trend è meno evidente, verosimilmente per effetto dell'anticipazione diagnostica. Tuttavia per le donne chiamate nuovamente a screening in età tra i 70 e i 74 anni si è registrato un DR elevato: 11,1%, di poco inferiore di quello ai primi esami, 12,8%. Non si tratta di tumori esclusivamente piccoli, perché l'aumento maggiore rispetto alla fascia quinquennale precedente, si registra per i tumori oltre 1 cm. L'interruzione della periodicità biennale rispetto alla precedente mammografia e l'aumentata età sono probabilmente le cause principali di questo innalzamento del detection rate.

**Grafico 5 – Detection Rate regionale per fasce di età agli esami successivi – Anno 2010**



Per quanto riguarda invece i tumori identificati nelle donne alla prima mammografia in screening, **Grafico 6**, si osservano nelle 45-49enni valori simili alla fascia di età successiva 50-54 per i tumori in situ e quelli molto piccoli fino a 1 cm, mentre si registra un valore sensibilmente inferiore per i tumori oltre 1 cm. In totale il DR nelle due fasce risulta 4,4 e 5,5% rispettivamente.

**Grafico 6 – Detection Rate regionale per fasce di età ai primi esami – Anno 2010**



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.

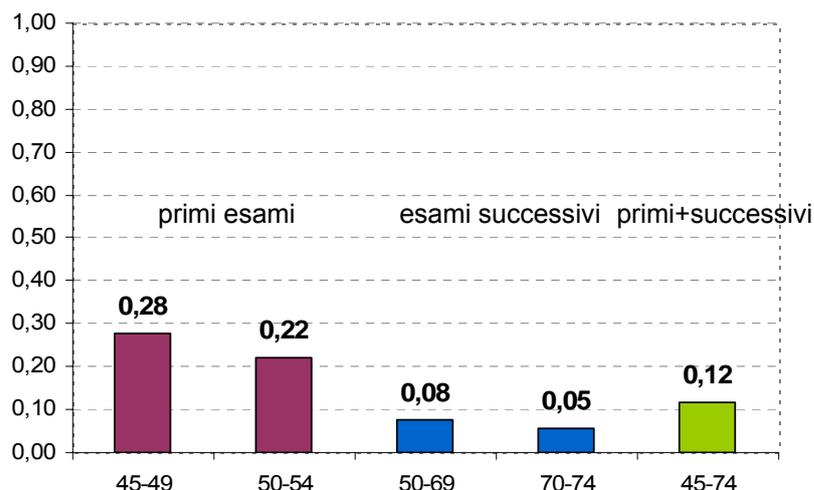
Nel 2010, in Emilia-Romagna sono stati diagnosticati in screening 1.499 tumori mammari tra le 12.969 donne richiamate per approfondimenti diagnostici dopo la mammografia (**Tabella 1**)

**Tabella 1 - Numero di donne esaminate con mammografia, richiamate per approfondimenti e con diagnosi di carcinoma mammario per fasce di età - Anno 2010**

Esami Successivi				Primi Esami			
età	esaminate	richiamate	Ca	età	esaminate	richiamate	Ca
45-49	97	11	0	45-49	60.240	4.925	265
50-54	22.354	992	77	50-54	18.248	1.632	100
55-59	36.688	1.320	144	55-59	2.436	214	17
60-64	42.177	1.291	246	60-64	1.306	111	16
65-69	32.524	1.005	227	65-69	765	72	9
70-74	34.580	1.294	384	70-74	1.097	102	14
<b>totale</b>	<b>168.420</b>	<b>5.913</b>	<b>1.078</b>	<b>totale</b>	<b>84.092</b>	<b>7.056</b>	<b>421</b>

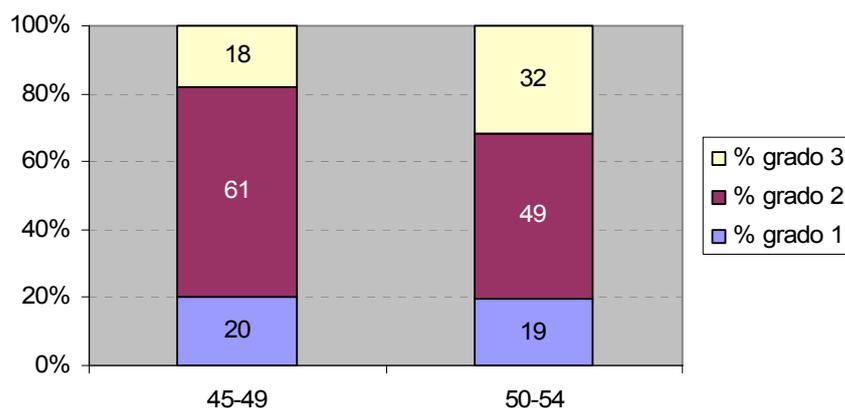
Il **Grafico 8** mostra che il rapporto tra i tumori benigni e maligni identificati con l'intervento chirurgico è favorevole: anche nelle donne di 45-49anni quasi una su 4 risulta effettivamente affetta da una patologia maligna. Agli esami successivi l'indicazione all'intervento diventa sempre più appropriata, infatti meno di una donna su 10 risulta avere una patologia benigna. Per la fascia 50-69anni l'indicatore medio nazionale risulta 0,25 ai primi esami (RER 0,20) e 0,12 ai successivi.

**Grafico 8 – Rapporto tumori benigni/maligni identificati all'intervento, tra le donne ai primi esami e successivi e per classi di età –Anno 2010.**



Il grading dei tumori identificati nelle donne ai primi esami di 45-49anni, rispetto a quello della fascia successiva 50-54anni è risultato più favorevole, con una minore percentuale di grado 3, **Grafico 9**.

**Grafico 9 – Grading dei tumori identificati ai primi esami nelle fasce di età 45-49 e 50-54 anni –Anno 2010.**



In **Tabella 2** è riportato il numero di neoplasie mammarie suddivise per diametro del tumore secondo la classificazione pT. Dei 1.499 tumori diagnosticati nel 2010, 973 erano non superiori ai 2 cm (<pT2) e 295 erano *in situ*.

**Tabella 2 - Numero di tumori maligni identificati nel 2010 tra le donne ai primi esami e successivi, suddivisi per pT.**

	2010
pTis lobulare	37
pTis duttale	258
pT1micr	32
pT1a	82
pT1b	328
pT1c	531
pT2	159
pT3	7
pT4	3
pTx	54
Ignoto	8
	1.499

La percentuale di tumori duttali in situ è del 27% ai primi esami e 17% ai successivi (**Tabella 3**), e in particolare per la fascia 50-69anni: 24 e 18%. Lo standard consigliato prevede, per questa fascia, che la quota di *in situ* sia tra il 10 e il 20%, in quanto un eccesso di identificazione di questi tumori potrebbe sottintendere un eccesso di sovradiagnosi e conseguentemente di sovratrattamento che sono comunque un'inevitabile, anche se contenuta, conseguenza dello screening.

Oltre al diametro, lo stato dei linfonodi concorre a determinare lo stadio dei tumori, in presenza di linfonodi positivi il tumore è classificato comunque come avanzato (II o più).

Lo stadio secondo la classificazione TNM dei 1.499 tumori identificati nel 2010, è riportato nella tabella sottostante, suddiviso per primi esami e successivi.

**Tabella 3 - Stadio (classificazione TNM) dei tumori maligni identificati nelle donne ai primi esami e agli esami successivi: numero e percentuale - Anno 2010.**

	primi esami	%	esami successivi	%
<i>in situ</i>	115	<b>27,3</b>	180	<b>16,7</b>
I	186	<b>44,2</b>	598	<b>55,5</b>
II o più	106	<b>25,2</b>	252	<b>23,4</b>
ignoto	14	<b>3,3</b>	48	<b>4,5</b>
	421	<b>100</b>	1078	<b>100</b>

Secondo lo standard consigliato per la fascia 50-69anni la percentuale di tumori identificati in stadio avanzato (II o più) dovrebbe rimanere al di sotto del 30% ai primi esami (RER 28,2%) e <25% per i successivi (RER 29,0%). Infatti, 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 nella popolazione screenata.

Dopo il primo esame di screening, il detection rate di questi tumori si assesta intorno a 1,5 ‰, questo significa che solo una donna ogni 666 screenate avrà una diagnosi di stadio avanzato.

E' molto difficile ridurre ulteriormente questa quota già piuttosto bassa, si tratta infatti di una diagnosi ogni 2.000 donne, sia perché vi sono tumori a crescita veloce, sia per i limiti della mammografia e dell'interpretazione della stessa, nonché perché alcune donne partecipano allo screening in modo discontinuo, potendo quindi passare anche 4 o più anni dalla precedente mammografia di screening.

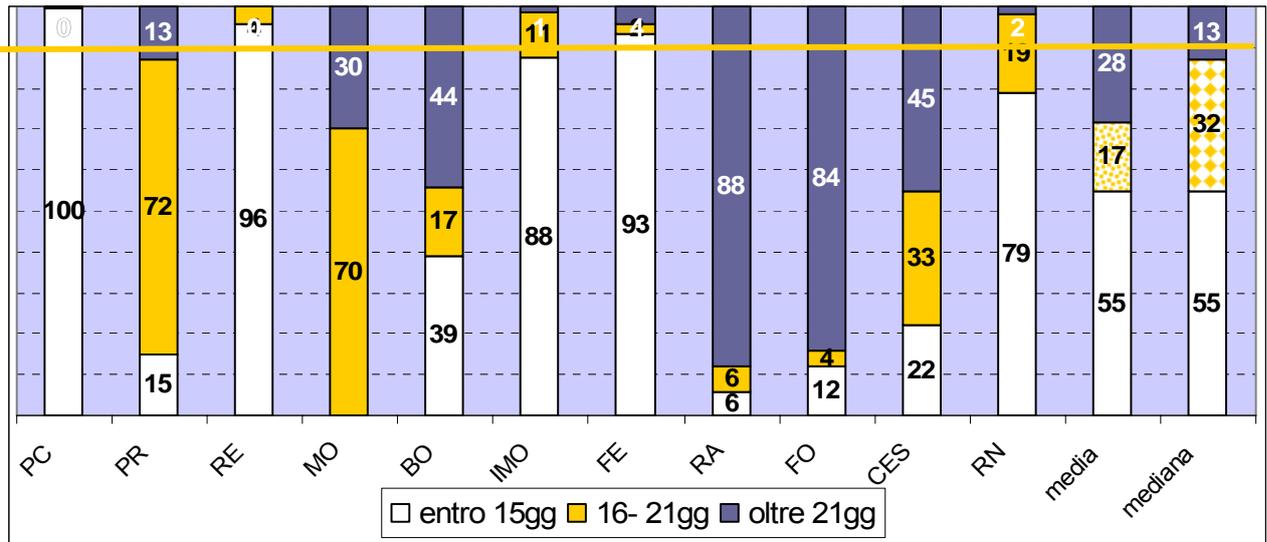
## **I trattamenti**

I trattamenti eseguiti sono prevalentemente conservativi coerentemente con l'elevata frequenza delle lesioni con stadio basso. Nel 2010 le donne sottoposte a intervento chirurgico con mastectomia totale per un carcinoma invasivo diagnosticato allo screening in età 45-49anni sono state il 23,4% e tra le donne di 50-69anni solo 15 e 12% rispettivamente ai primi esami e successivi.

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

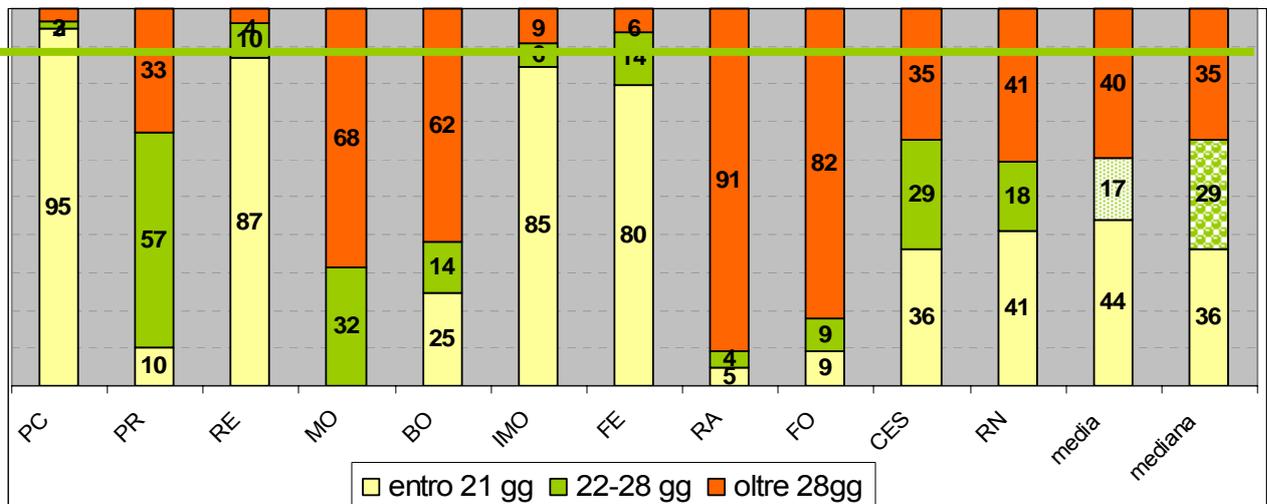
E' importante che le donne che aderiscono alla mammografia abbiano una risposta sufficientemente tempestiva anche se l'esito è normale. La percentuale di donne che riceve la risposta entro 21 giorni dall'esecuzione del test è circa il 72%, a fronte di uno standard regionale di almeno il 90%. Come si osserva nel **Grafico 10** la situazione è molto variegata tra i programmi, con 5 di essi che rispettano lo standard, e altri 6 che restano anche notevolmente al di sotto.

**Grafico 10 - Percentuale di risposte con esito negativo inviate entro 15, entro 21 giorni e oltre. Anno 2009.**



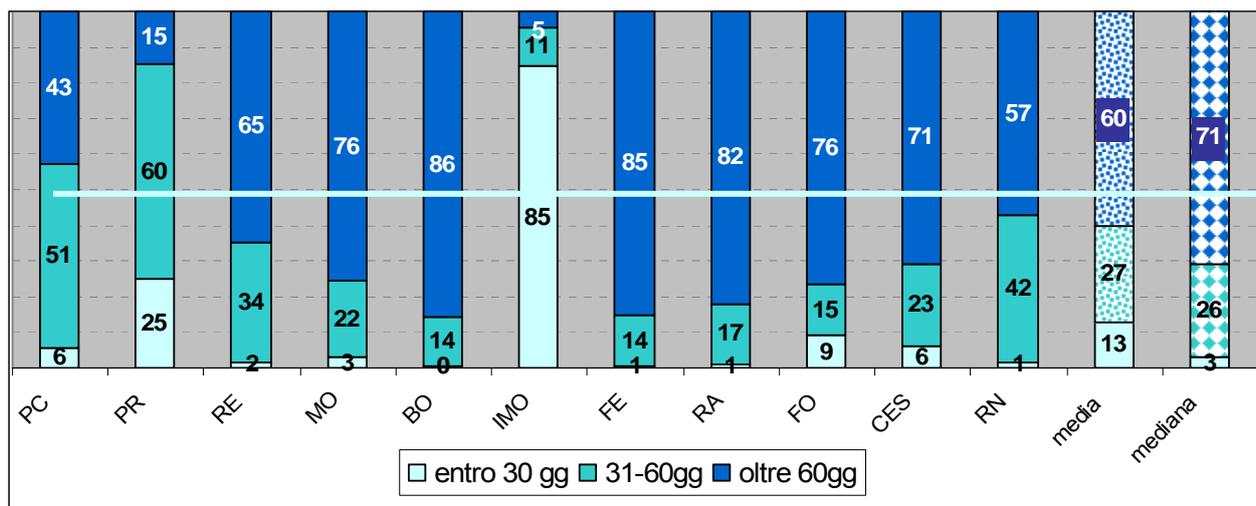
Nel caso in cui la mammografia richieda un approfondimento diagnostico, è auspicabile che questo avvenga in tempi adeguati. Come si evidenzia dal **Grafico 11**, circa il 61% degli esami di II livello iniziano entro 28 giorni dall'esecuzione della mammografia che ha evidenziato un sospetto, con uno standard accettabile del 90%.

**Grafico 11 - Percentuale di donne che eseguono gli accertamenti entro 21, 28 giorni e oltre dalla mammografia – Anno 2010**



Si osserva un forte ritardo rispetto allo standard per quanto riguarda i tempi dalla mammografia all'intervento chirurgico laddove si sia reso necessario (**Grafico 12**). 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 12- Percentuale di donne che eseguono l'intervento chirurgico entro 30 e 60 giorni dalla mammografia – Anno 2010.**



## IL REGISTRO DEL TUMORE IN SITU ED INVASIVO DELLA MAMMELLA DELLA REGIONE EMILIA-ROMAGNA

A Ravaioli, R Vattiato, S Mancini, L Bucchi, F Falcini  
*Registro Tumori della Romagna, IRCCS-IRST, Meldola (FC)*

Il Registro regionale dei carcinomi mammari archivia tutti i casi incidenti di tumore in situ ed invasivo della mammella diagnosticati in donne di tutte le età residenti in Emilia-Romagna. Attualmente dispone dei dati relativi agli anni 1997-2008 provenienti da tutte le province dell'Emilia-Romagna, fatta eccezione per le province di Piacenza, il cui registro, di più recente attivazione, copre il periodo 2003-2008, per la provincia di Bologna, la cui attività di registrazione è assente per il periodo 2006-2008 e per la provincia di Ferrara che non ha fornito i dati per l'ultimo anno richiesto, il 2008.

Il Registro, già attivo da parecchi anni, ha subito diverse modifiche sia per migliorare la qualità della casistica che per facilitare l'interpretazione dei fenomeni diagnostici e terapeutici inerenti al tumore della mammella. Le modifiche hanno riguardato diversi ambiti: dai criteri di selezione della casistica alle codifiche delle singole variabili e alle variabili stesse. Nel periodo che va dal 1° gennaio 1997 al 31 dicembre 2008 si sono registrati 52.719 casi di tumore della mammella, di cui 47,330 (88.6%) invasivi, 5,389 (11.4%) in situ. Il registro prevede l'inserimento di tutte le lesioni, non solo di quelle previste dalle regole internazionali di registrazione definite dalla International Agency for Research on Cancer (IARC). Pertanto vengono registrati tutti i tumori a prescindere dalla loro sequenza temporale di diagnosi della malattia, dalla lateralità, dalla morfologia e dalla gravità dello stadio. Si escludono le lesioni insorte su pregressa cicatrice chirurgica.

Le neoplasie vengono classificate in funzione del tipo o livello della diagnosi, variabile in grado di riassumere e identificare la più importante tipologia di diagnosi effettuata, dalla notifica effettuata dal certificato di morte (DCO) fino alla diagnosi istologica, suddividendo quest'ultima in istologia sul tumore primitivo e istologia sulle metastasi. Si registrano anche tumori con sola conferma citologica o clinica. Complessivamente la qualità diagnostica è molto elevata: infatti per il 94.7% dei casi è presente la conferma istologica sul tumore primitivo o sulle metastasi. Tale percentuale aumenta nel corso degli anni ed è più elevata per le donne di età inferiore ai 70 anni compiuti.

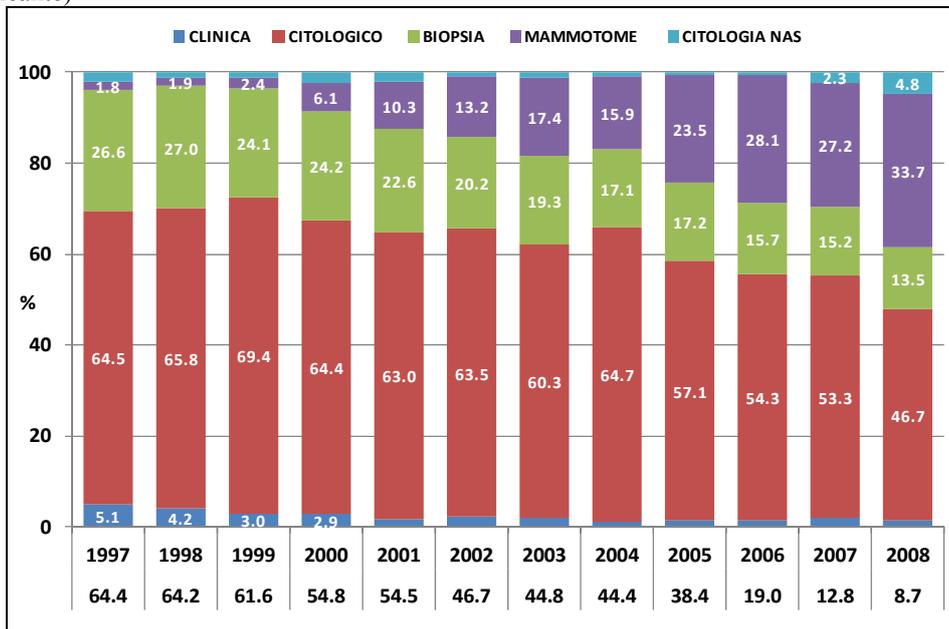
La sede di origine della neoplasia viene espressa dal codice topografico che suddivide l'organo mammario in quadranti. Nei primi anni di registrazione (1997-1999), la percentuale di dati che riportano un codice generico non altrimenti specificato (NAS) è abbastanza elevato (33.3%) ma si va riducendo fino a raggiungere valori intorno al 18.6%. I casi con diagnosi istologica di carcinoma duttale costituiscono circa il 73.9% dell'intera casistica, mentre la frequenza dell'istologia lobulare è circa il 12.4%.

A seguito della revisione è ora possibile distinguere le procedure effettuate in sede di diagnosi della malattia da quelle intraprese a scopo terapeutico. Nelle nuove variabili che sostituiscono la variabile "modalità diagnostica" si inserisce sempre la procedura o l'intervento più invasivo nel caso vi fossero più procedure o più interventi. Per quanto riguarda la diagnosi notiamo dal **grafico 1** come nel corso degli anni si siano modificate le procedure utilizzate per diagnosticare la malattia, in particolare il maggiore incremento nell'utilizzo della microbiopsia al posto della citologia, che dal 1997 al 2008 diminuisce di più di 17 punti percentuali. Inoltre dal grafico si osserva come la nuova informazione definita dalla procedura diagnostica abbia, nel corso del tempo, acquisito sempre più validità, dato che la percentuale di missing decresce quasi del 50%. Per le donne di età compresa fra i 50-69 anni, la percentuale di casi diagnosticati clinicamente

diminuisce sia per i casi screen-detected che per i casi la cui diagnosi è avvenuta fuori dal programma di screening.

**Grafico 1 – Distribuzione percentuale della procedura diagnostica per anno.**

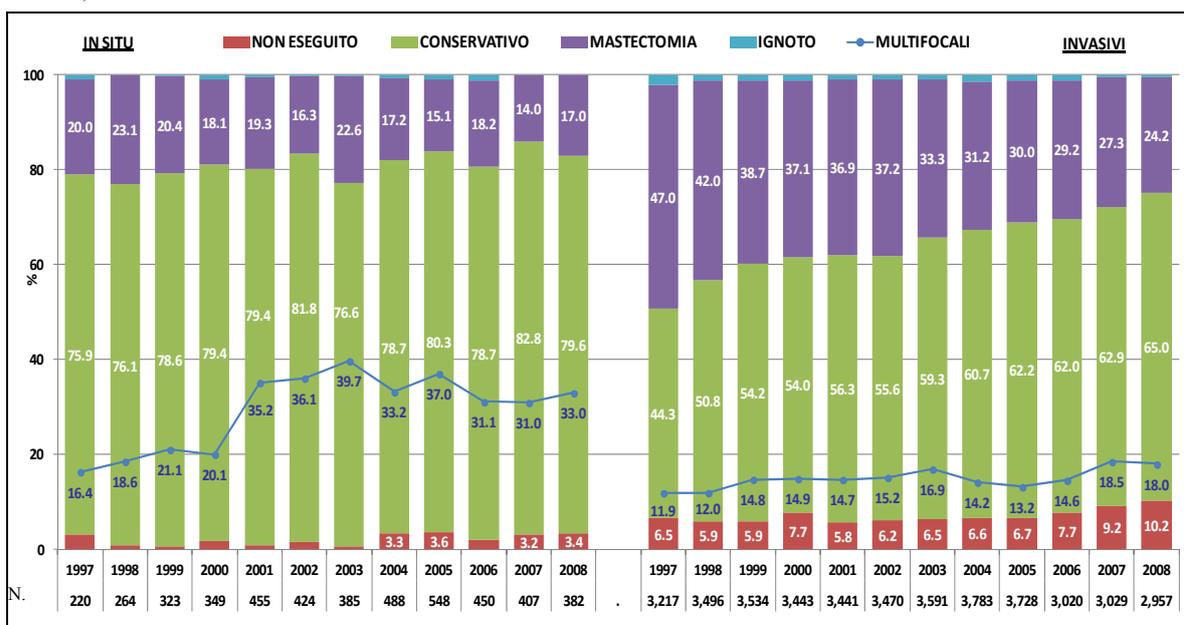
(In basso in corrispondenza dell'anno di calendario si riporta anche la percentuale di casi con procedura della diagnosi mancante)



Per quanto riguarda gli interventi chirurgici si osserva un aumento graduale, nel corso degli anni, degli interventi conservativi (**grafico 2**). Tale aumento è molto più lineare per i tumori invasivi, che da 44.3% nel 1997 raggiungono 65.0% nel 2008.

**Grafico 2 – Distribuzione percentuale del tipo di intervento chirurgico nei tumori, invasivi ed in situ, per anno di calendario.**

(In basso in corrispondenza dell'anno di calendario si riporta la numerosità complessiva dei casi diagnosticati nell'anno)



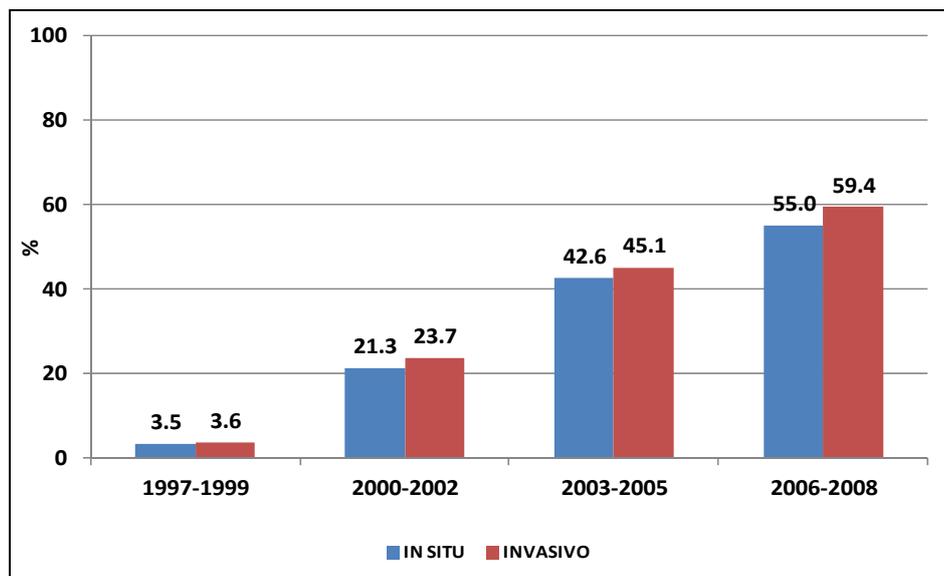
Nel **grafico 2** si riporta anche la distribuzione della percentuale dei casi definiti come multifocali e/o multicentrici. Il trend evidenzia un incremento più marcato per i tumori in situ a partire dall'anno 2001 e graduale per i tumori invasivi. Per le donne di età compresa fra i 50 e

69 anni, la percentuale di interventi conservativi eseguiti in donne con tumore invasivo è più alta per le screen-detected (2008: 86.5%) rispetto alle non screen-detected (2008: 65.9%), mentre la percentuale di tumori multifocali è simile per entrambe le categorie.

Dalle indagini in corso dal Gruppo Italiano Screening Mammografico (GISMa) ed in particolare dal gruppo SQTm (scheda computerizzata per il controllo della qualità del trattamento del cancro mammario) emergono delle criticità soprattutto per quanto riguarda i tempi che intercorrono fra la data della prescrizione chirurgica ovvero del consiglio ad eseguire un trattamento chirurgico e all'effettiva esecuzione dello stesso. Dai nostri dati, più confortanti rispetto a quelli sopra menzionati anche se non paragonabili per via dei differenti anni di calendario e dei criteri di selezione considerati, risulta che per il periodo 1997-2008 entro un mese dalla data di incidenza<sup>1</sup> circa il 69.4% dei tumori invasivi ha eseguito l'intervento; mentre per i tumori in situ tale percentuale è più bassa e si aggira intorno al 59,6%. Considerando le sole donne screen detected tali percentuali si abbassano leggermente fino a raggiungere il 64% ed il 55.2% rispettivamente per i tumori invasivi e in situ.

La variabile che rappresenta e monitora l'esecuzione della dissezione ascellare classica e/o della metodica del linfonodo sentinella è stata oggetto di revisione ed è stata scorporata in due informazioni distinte: è ora possibile sapere a quante persone sono state eseguite entrambe le procedure o almeno una delle due. La dissezione ascellare classica è una pratica sempre meno frequente negli anni: interessa infatti per i tumori invasivi il 39.8% dei casi nel periodo 2006-2008 contro l'82.4% dei casi nel triennio 1997-1999.

**Grafico 3 – Percentuale dei tumori che eseguono il linfonodo sentinella per periodo di diagnosi e per tipo istologico.**



Nel **grafico 3** si riporta l'andamento temporale della distribuzione percentuale per comportamento istologico dei casi che eseguono la ricerca dei linfonodi positivi secondo la metodica del linfonodo sentinella. Come si nota la percentuale dei casi che esegue il linfonodo sentinella è in aumento: questa pratica è infatti utilizzata nel 59.4% dei casi invasivi nell'ultimo triennio, mentre nel periodo 1997-1999 solo il 3.6% dei casi la eseguiva. Aumento analogo si registra anche per i tumori in situ.

<sup>1</sup> La data di incidenza è la data che segue i seguenti criteri di scelta e priorità: i) data della prima conferma istologica o citologica "certa" della neoplasia; ii) data del ricovero ospedaliero durante il quale viene formulata la prima diagnosi di tumore; iii) data del primo esame clinico o strumentale; iv) data di morte per i casi DCO.

Uno degli obiettivi primari del registro di patologia del tumore in situ e invasivo della mammella è quello di quantificare e valutare i cosiddetti cancri d'intervallo. Il cancro d'intervallo è un carcinoma che compare dopo un processo di screening negativo e prima del passaggio di screening successivo. È considerato un fallimento del programma di screening imputabile sia ai limiti del test (quindi alla possibilità di falsi negativi) sia all'errore umano. Il registro raccoglie, pertanto, informazioni specifiche del programma di screening, in particolare la modalità con la quale è avvenuta la diagnosi in relazione al programma di screening e alla relativa partecipazione. Sono previsti diversi codici che classificano i tumori come, ad esempio, i tumori screen-detected al primo test mammografico effettuato dalla donna oppure tumori clinici riscontrati in donne che non sono state invitate, ecc .... I codici per il presente rapporto annuale sono stati aggregati in poche categorie:

- **Screen-detected ai primi esami:** cancro diagnosticato al primo test di screening (**SD I**)
- **Screen-detected ad esami successivi:** cancro diagnosticato a test successivi (**SD II+**)
- **Cancro identificato in donne con almeno un test di screening conclusosi negativamente,** suddivisi in funzione del tempo che intercorre fra la diagnosi e la data del test negativo:
  - i) entro i 24 mesi compiuti (**CI**);
  - ii) tra i 24 e 48 mesi compiuti;
  - iii) 48 mesi compiuti e più.
- **Non Screen-detected:** qualsiasi cancro diagnosticato fuori dal programma organizzato, a prescindere dal motivo della mancata diagnosi in screening (in donne non rispondenti, in donne non invitate, ecc.....)

Dalla tabella 2 si può notare che le categorie di screening evidenziano delle distribuzioni percentuali per stadio<sup>2</sup> differenti. In particolare, la percentuale di cancri avanzati (stadio II+) è del 50.3% per i cosiddetti cancri d'intervallo (entro i 24 mesi compiuti), per i cancri in donne screen-detected la percentuale di stadio avanzato è del 27.6%, mentre per i cancri in donne mai rispondenti e in donne non invitate la percentuale di stadio avanzato è pari rispettivamente al 49.3% e 45.0%, molto simile ai cancri d'intervallo.

**Tabella 2: Distribuzione per stadio dei cancri nelle diverse categorie di screening**

	Stadio, (%)			
	0	I	II+	NS
<b>SD</b>	<b>16.1</b>	<b>52.3</b>	<b>27.6</b>	<b>4.0</b>
<i>SD I</i>	15.3	50.1	29.9	4.7
<i>SD II+</i>	16.0	54.0	26.6	3.4
<i>Early Res</i>	22.2	48.9	25.2	3.7
<i>Early Rec</i>	22.1	51.1	20.9	5.9
<b>CI</b>	<b>7.9</b>	<b>36.6</b>	<b>50.3</b>	<b>5.2</b>
<b>NSD</b>	<b>9.3</b>	<b>5.8</b>	<b>46.7</b>	<b>8.3</b>
<i>NR</i>	9.5	33.1	49.3	8.1
<i>NI</i>	8.9	37.0	45.0	9.1

Come già accennato una caratteristica saliente del registro riguarda l'archiviazione di tutte le lesioni insorte, dalle seconde neoplasie alle progressioni, definite come tumori multipli.

In occasione del seminario regionale sullo screening mammografico tenutosi a Bologna nel 2012, si è effettuata un'analisi riguardante l'incidenza di secondi tumori invasivi della

<sup>2</sup> Secondo la stadiazione del TNM – IV revisione modificata.

mammella, in particolare per le donne con pregressa diagnosi di tumore in situ. Il secondo tumore è definito dai seguenti criteri:

- iv) Tumore invasivo controlaterale
- v) Tumore insorto dopo 6 mesi dalla prima diagnosi
- vi) Tumore appartenente a tutti i gruppi morfologici ad eccezione dei linfomi e sarcomi
- vii) Tumori con conferma citologica e/o istologica

È stata condotta un'analisi attraverso il calcolo del Rapporto standardizzato di incidenza (SIR) ottenuto come rapporto fra eventi osservati ed eventi attesi assumendo che gli osservati si distribuiscano secondo una distribuzione di Poisson. Gli eventi attesi sono ottenuti dal prodotto fra gli anni-persona a rischio di insorgenza di un secondo tumore e il tasso di incidenza annuo medio regionale di tumore invasivo della mammella del periodo analizzato.

Sono stati calcolati gli intervalli di confidenza al 95% di probabilità (95% IC).

Le donne con diagnosi di tumore della mammella in situ analizzate nel presente studio ammontano a 24.820 anni-persona pari a 4.695 donne. Complessivamente il rischio di sviluppare un secondo tumore controlaterale è pari al 66% in più fra le donne con pregressa diagnosi di tumore in situ rispetto alla popolazione generale.

Il rischio risulta essere significativo (SIR:1.66 95% IC: 1.37-2.00). Tale rischio è più elevato e più rilevante nelle donne giovani, per le donne con tumore in situ ben differenziato, per le donne con tumore in situ diagnosticato entro i dieci anni e per le donne con intervento radicale effettuato alla prima diagnosi.

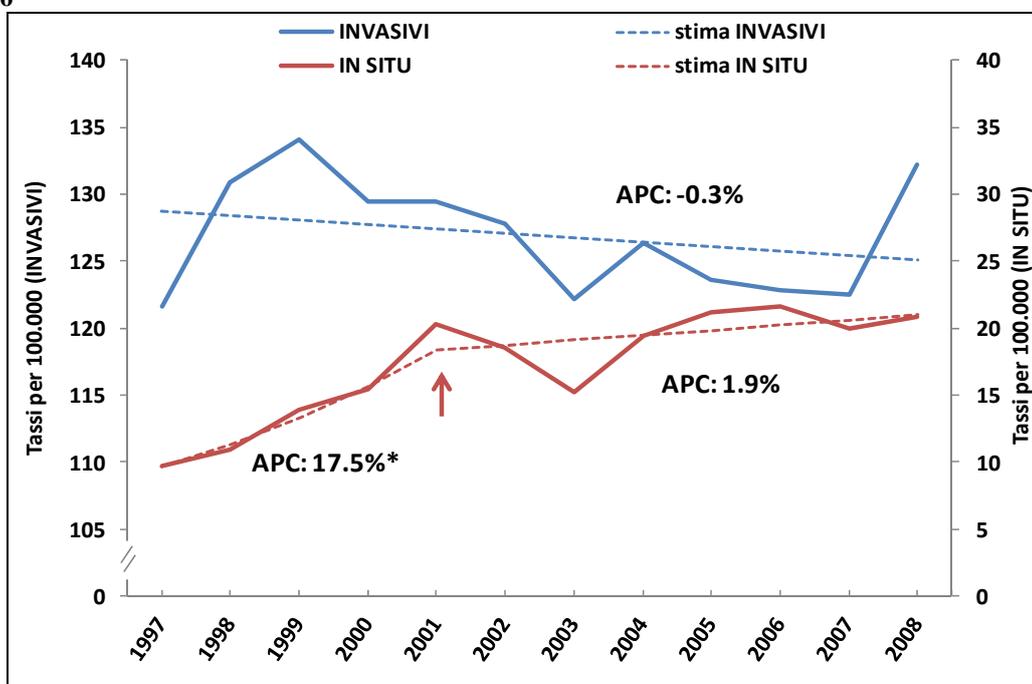
**Tabella 3: Osservati (Obs), attesi (Exp), SIR e 95% IC come stima del rischio di avere un secondo tumore invasivo contro laterale**

	Obs	Exp	SIR	95% IC	
<b>Total</b>	<b>114</b>	<b>68.56</b>	<b>1.66</b>	<b>1.37</b>	<b>2.00</b>
<b>Age at diagnosis</b>					
<=39 years	3	1.0	2.88	0.59	8.40
40-49 years	19	10.8	1.76	1.06	2.75
50-59 years	41	25.5	1.61	1.16	2.19
60-69 years	36	21.9	1.65	1.15	2.28
70-79 years	11	7.5	1.46	0.73	2.61
>=80+ years	4	1.9	2.14	0.58	5.47
<b>Time period of</b>					
1997-1999	42	23.2	1.81	1.30	2.45
2000-2002	37	24.4	1.52	1.07	2.09
2003-2005	26	16.1	1.62	1.06	2.37
2006-2008	9	4.9	1.83	0.84	3.47
<b>Tumour grade</b>					
Low	19	13.9	1.37	0.82	2.13
High	70	35.8	1.96	1.52	2.47
Missing	25	18.8	1.33	0.86	1.96
<b>Tumour morphology</b>					
Ductal	95	56.9	1.67	1.35	2.04
Lobular	16	7.8	2.05	1.17	3.33
Mixed+other	3	3.9	0.77	0.16	2.24
<b>Focality</b>					
Unifoci	73	45.2	1.61	1.26	2.03
Multifocal	31	19.1	1.62	1.10	2.30
Missing	10	4.2	2.36	1.13	4.34
<b>Synchronous tumour</b>					
absent	113	68.1	1.66	1.37	2.00
present	1	0.5	1.99	0.05	11.00
<b>Surgery</b>					
Conservative	90	56.1	1.61	1.29	1.97
Radical	24	12.5	1.92	1.23	2.86
<b>Time since diagnosis</b>					
<1 years	15	12.12	1.24	0.69	2.04
1-5 years	64	36.57	1.75	1.35	2.23
5-10 years	32	18.72	1.71	1.17	2.41
>=10 years	3	1.17	2.58	0.53	7.52

## Incidenza e sopravvivenza

Il tasso annuo standardizzato (popolazione standard europea) per il periodo in esame è pari al 127.0 per 100.000 abitanti per i tumori invasivi e 17.2 per i tumori in situ. Nel corso del periodo si osserva un incremento dell'incidenza a carico soprattutto dei tumori in situ, che registrano una variazione percentuale annua statisticamente significativa del +17.5% fino all'anno 2001 per poi registrare un aumento meno marcato e non significativo di circa il 2,0% (**grafico 4**). Mentre per i tumori invasivi si osserva un aumento nei primi due anni di osservazione e poi una diminuzione fino all'anno 2007. Per l'anno 2008 si osserva in controtendenza un aumento del tasso. Probabilmente l'aumento è dovuto ad una variazione casuale (tipica dei tassi anno-specifici) ma non è da escludere anche l'esistenza di fattori di altra natura. Il dato deve pertanto essere monitorato e studiato in futuro avendo a disposizione altri anni. Le variazioni percentuali annue sono state stimate con il metodo della Joinpoint analysis, che oltre a calcolare la variazione è in grado anche di individuare l'anno di calendario in corrispondenza di un eventuale cambiamento del trend.

**Grafico 4 – Tassi di incidenza standardizzati per 100.000 abitanti (pop. stand. europea) per anno e tipo istologico**



\* variazione percentuale annua significativa

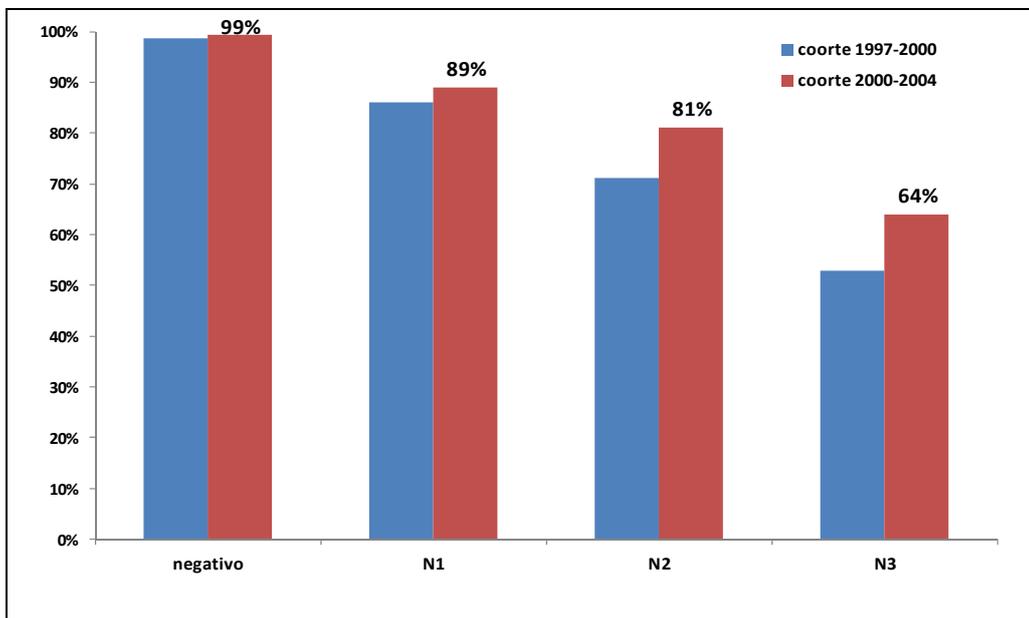
Le informazioni contenute nella banca dati permettono di effettuare il calcolo della sopravvivenza, dato che ciascun caso registrato è stato attivamente seguito e si è riportato lo stato in vita con relativa data di follow up. Calcolando<sup>3</sup> quindi la sopravvivenza relativa e standardizzata<sup>4</sup> a 5 anni dalla diagnosi (**grafico 6**) risulta che la percentuale di sopravvissuti per tumore della mammella stia migliorando dal 1997 al 2004 in ciascuna categoria di pN, in particolare però si osserva un aumento più marcato per il pN2 e pN3. Mentre per il pT, la sopravvivenza relativa evidenzia percentuali più alte per la coorte 2000-2004 solo per il pT3. Per le altre categorie del pT non emergono sostanziali differenze. Ciò dimostra l'efficacia di un approccio multidisciplinare, che unisca la professionalità dei diversi gruppi di lavoro, volti a

<sup>3</sup> Metodo di coorte per entrambi i periodi di incidenza 1997-2000 e 2001-2004 con follow up a 5 anni dalla diagnosi.

<sup>4</sup> Sopravvivenza standardizzata secondo il metodo di Corazziari.

monitorare e migliorare la qualità dei percorsi diagnostici e terapeutici ovvero in particolare dei trattamenti chirurgici, radioterapici e oncologici.

**Grafico 6 – Sopravvivenza relativa standardizzata a 1 e 5 anni dalla diagnosi per pN (escluso i tumori in situ)**



## BIBLIOGRAFIA

- Regione Emilia-Romagna (2009), Collana “Contributi” n. 68: *I programmi di screening oncologici – Emilia-Romagna*
- Osservatorio Nazionale Screening, Nono Rapporto, 2010
- National Cancer Institute *Joinpoint version 3.4 (September 2009)*  
<http://srab.cancer.gov/joinpoint>
- AIRTum Working Group. “*I tumori in Italia, Rapporto 2007 – Sopravvivenza.*” *Epidemiol Prev 2007; 31(1) suppl.1.*
- AIRTum Working Group. “*I nuovi dati di incidenza e mortalità, Periodo 2003-2005*” *Epidemiol Prev 2009; 33(1) suppl.2.*
- IMPACT Working Group “*Come cambia l’epidemiologia del tumore della mammella in Italia, I risultati del progetto IMPATTO dei programmi di screening mammografico*” Osservatorio Nazionale Screening (ONS), Centro nazionale per la prevenzione ed il controllo delle malattie (CCM).

# I DATI DI SORVEGLIANZA PASSI SULLA DIAGNOSI PRECOCE DEI TUMORI DELLA MAMMELLA IN EMILIA-ROMAGNA E IN ITALIA (ANNI 2010 E 2011)

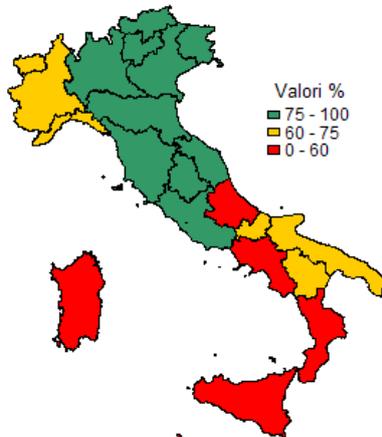
N. Bertozzi, G. Carrozzi, L. Sampaolo, L. Bolognesi, A. C. Finarelli, P. Angelini, R. Mignani, A. R. Sacchi, A. Nieddu, C. Bulla, A. M. Ferrari, P. Pandolfi, V. Perlangeli, N. Collina, S. De Lisio, G. Blundo, I. Stefanelli, A. De Togni, G. Silvi, C. Raineri, O. Mingozzi, L. Sardonini, P. Vitali, M. Morri  
*Gruppo Tecnico Regionale PASSI*

I dati della sorveglianza PASSI forniscono stime relative alla copertura complessiva della mammografia nella popolazione target, comprensiva sia della quota di test eseguita all'interno dei programmi organizzati, sia di quella spontanea.

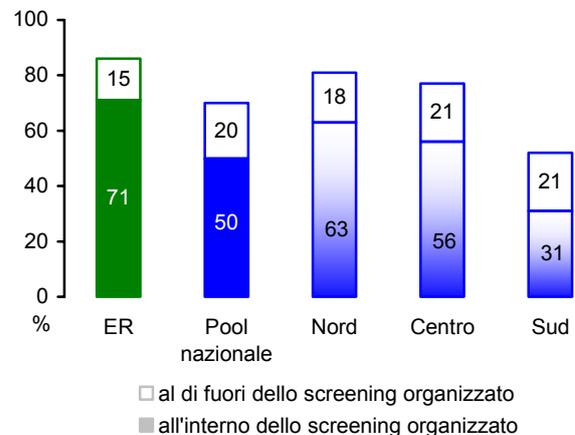
A **livello nazionale** nel biennio 2010-11 si stima che circa due donne 50-69enni su tre (70%) abbiano eseguito una mammografia preventiva nel corso degli ultimi due anni, come raccomandato (**fig. 1**); la copertura al test di screening presenta un significativo gradiente territoriale (Nord 81%, Centro 77% e Sud 53%; range: 44% Campania - 86% Emilia-Romagna). La quota di adesione spontanea al di fuori dei programmi organizzati (20%) è sensibilmente inferiore rispetto a quella osservata nello screening cervicale (**fig 2**).

Nel biennio 2010-11 in **Emilia-Romagna** circa l'86% delle donne 50-69enni intervistate ha riferito di aver eseguito una mammografia, in assenza di sintomi, negli ultimi due anni (71% all'interno dei programmi organizzati e 15% al di fuori).

**Figura 1. Mammografia negli ultimi 2 anni (%)  
 Donne 50-69enni - PASSI 2010-11**



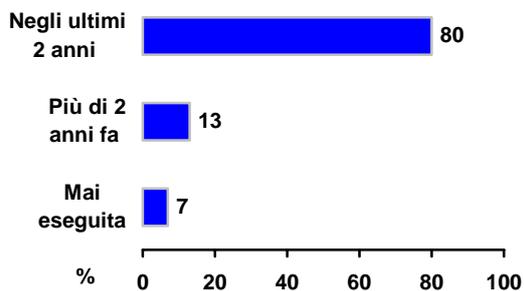
**Figura 2. Mammografia negli ultimi 2 anni^ (%)  
 Donne 50-69enni - PASSI 2010-11**



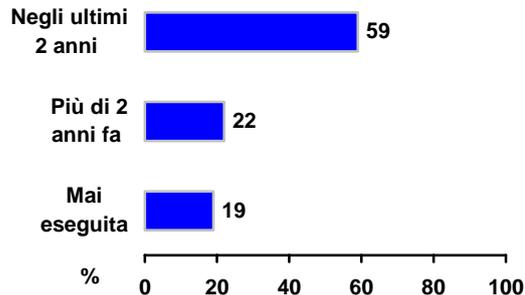
A **livello nazionale** si osserva un'associazione tra esecuzione della mammografia nei 2 anni e condizione socio-economica della donna: la prevalenza di mammografia è infatti minore nelle donne con basso titolo di studio (67% rispetto al 75% nelle donne con alto titolo di studio) e in quelle con difficoltà economiche (64% rispetto al 78% in quelle senza difficoltà economiche). Queste differenze rilevate per titolo di studio e presenza di difficoltà economiche si sono osservate in entrambe le fasce d'età (50-59 anni e 60-69 anni) e nelle tre ripartizioni geografiche.

Nelle Regioni con un'alta presenza di programmi di screening organizzati e adeguatamente funzionanti\* (tra cui l'Emilia-Romagna) l'esecuzione della mammografia preventiva è significativamente più alta (80% vs 59%) (**fig. 3a e b**).

**Figura 3a. Regioni con programmi di screening organizzati e funzionanti: esecuzione della mammografia (%)**  
PASSI 2010-11 (n. 9.494)



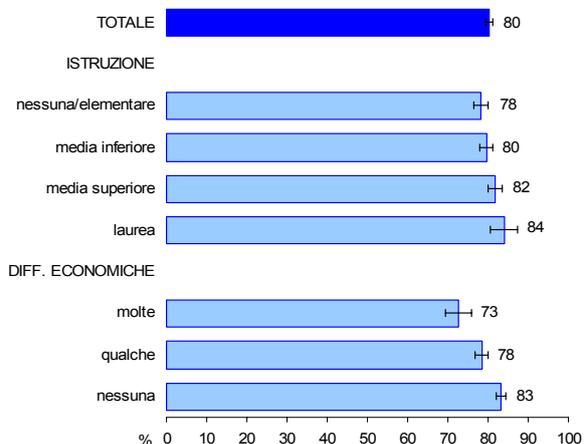
**Figura 3b. Regioni senza programmi di screening organizzati e funzionanti: esecuzione della mammografia (%)**  
PASSI 2010-11 (n. 4.641)



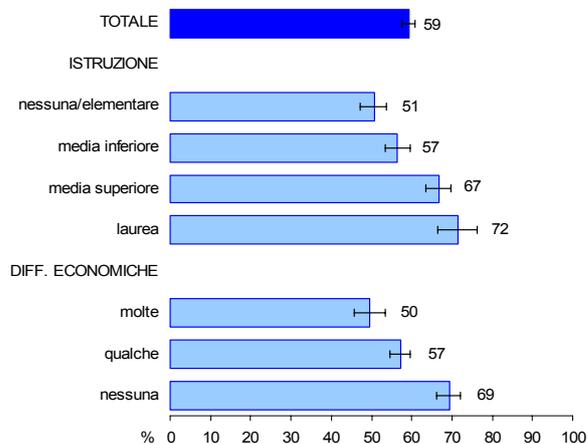
\* Le Regioni con programma di screening organizzato e adeguatamente funzionante sono quelle in cui le donne hanno dichiarato di aver ricevuto la lettera d'invito dell'ASL in percentuale maggiore del 75% (indicatore *proxy*)

La presenza dei programmi organizzati riduce inoltre in maniera significativa le disuguaglianze di accesso per titolo di studio e condizione economica. Nelle Regioni con programmi di screening organizzati e funzionanti si registra nell'esecuzione di un test preventivo nei tempi raccomandati una variazione percentuale dell'8% per livello d'istruzione e del 14% per difficoltà economiche; nelle Regioni senza programmi organizzati e funzionanti tali valori sono rispettivamente del 41% e del 38% (**fig. 4a e b**).

**Figura 4a. Esecuzione di una mammografia preventiva ultimi 2 anni in Regioni con programmi di screening organizzati e funzionanti (%)**  
PASSI 2010-11



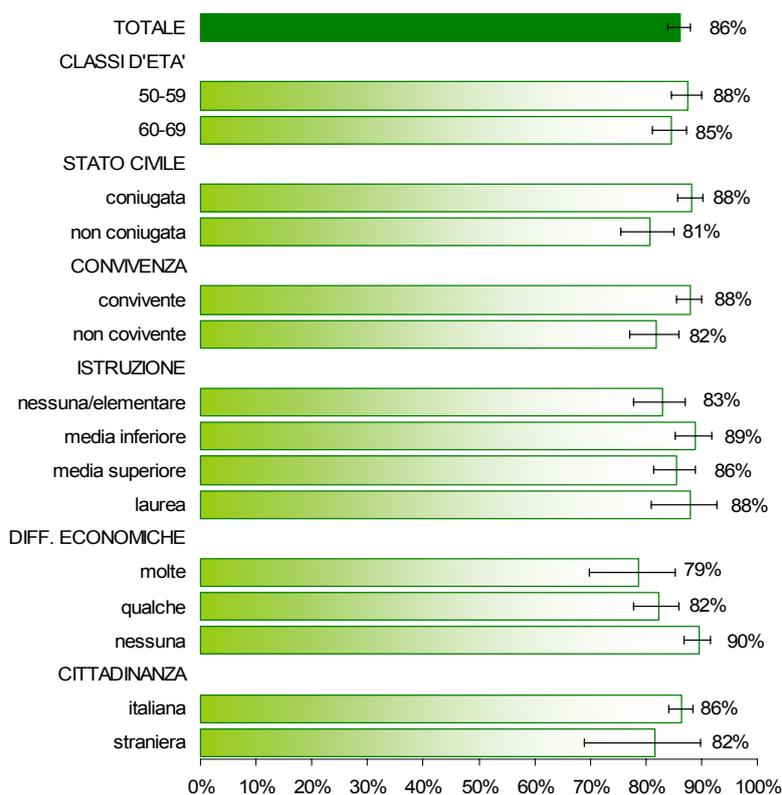
**Figura 4b. Esecuzione di una mammografia preventiva ultimi 2 anni in Regioni senza programmi di screening organizzati e funzionanti (%)**  
PASSI 2010-11



In **Emilia-Romagna** l'esecuzione della mammografia nei tempi raccomandati è risultata più bassa nelle donne non coniugate o non conviventi, in quelle con difficoltà economiche e nelle straniere; non vi sono differenze significative per livello d'istruzione (**fig. 5**).

**Figura 5. Mammografia negli ultimi 2 anni (%) - Donne 50-69enni**

Emilia-Romagna PASSI 2010-11 (n=1.264)

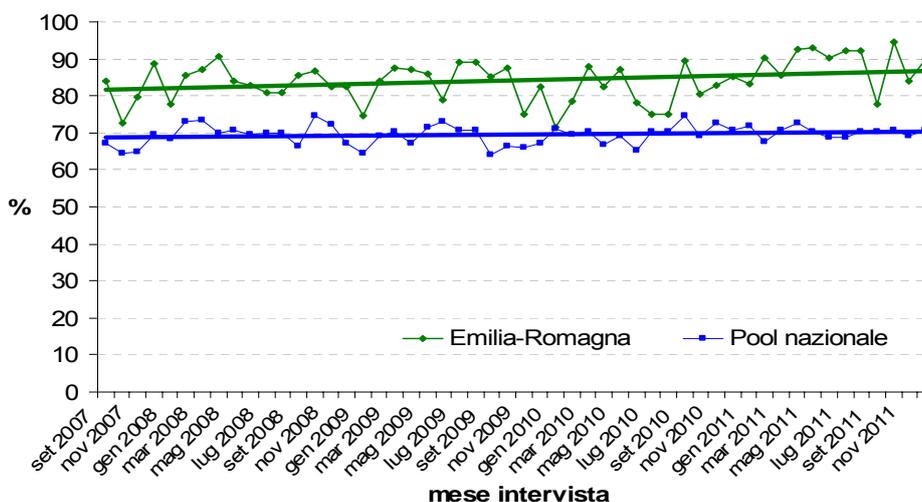


Nella fascia pre-screening 40-44 anni ha riferito di aver eseguito una mammografia almeno una volta nella vita il 57% delle donne, in quella 45-49 anni l'84%. Il 47% delle 40-44enni ha eseguito l'esame negli ultimi 2 anni, percentuale che sale tra le 45-49enni (79%).

In regione la copertura della mammografia mostra un lieve aumento nel periodo considerato e si mantiene significativamente superiore al valore del pool nazionale negli anni (**fig. 6**).

**Figura 6. Mammografia negli ultimi 2 anni - Donne 50-69enni (%)**

PASSI 2007-11

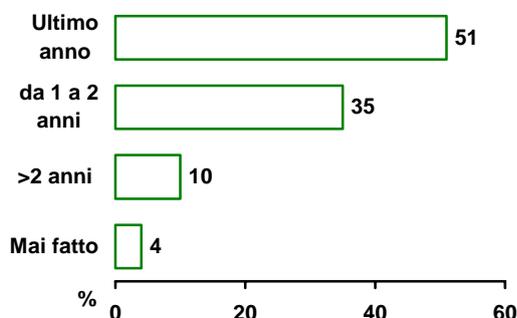


## Periodicità di esecuzione della mammografia

In Emilia-Romagna circa la metà delle donne ha riferito di aver eseguito una mammografia nel corso nell'ultimo anno, in linea con quanto atteso (fig. 7).

**Figura 7. Periodicità di esecuzione della mammografia (%)**

Emilia-Romagna PASSI 2010-11



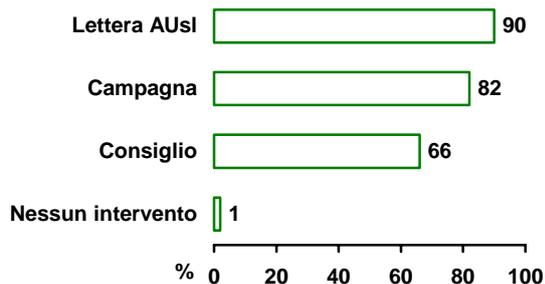
## Promozione per l'esecuzione della mammografia

La maggior parte delle donne 50-69enni intervistate ha riferito di aver ricevuto una lettera di invito dall'Ausl (90%), di aver visto o sentito una campagna informativa (81%) o di aver ricevuto il consiglio da un operatore sanitario di eseguire la mammografia (63%); solo il 2% delle donne intervistate non ha riferito alcun intervento di promozione (fig. 8).

La maggior parte delle donne intervistate è stata raggiunta dagli interventi di promozione considerati (lettera, consiglio, campagna informativa), generalmente in associazione tra loro (fig. 9).

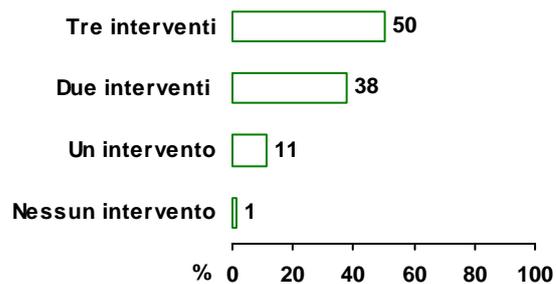
**Figura 8. Interventi di promozione della mammografia (%)**

Emilia-Romagna PASSI 2010-11



**Figura 9. Interventi di promozione della mammografia per donna (%)**

Emilia-Romagna PASSI 2010-11

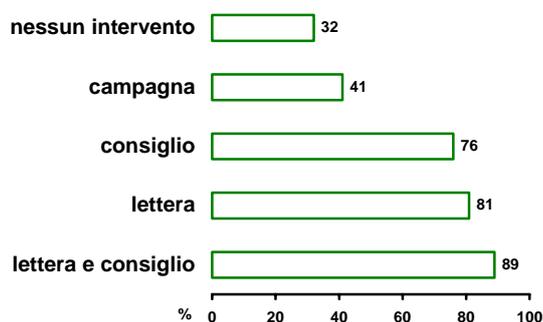


## Efficacia degli elementi di promozione

In Emilia-Romagna, come pure a livello nazionale, al crescere del numero degli interventi di promozione ricevuti, aumenta la frequenza di esecuzione nei tempi raccomandati; si conferma l'efficacia della lettera d'invito della Ausl, in particolare se rafforzata dal consiglio dell'operatore sanitario, come avviene in genere all'interno dei programmi di screening organizzati (fig. 10).

**Figura 10. Esecuzione della Mammografia negli ultimi 2 anni in rapporto agli interventi di promozione ricevuti (%)**

Emilia-Romagna PASSI 2010-11



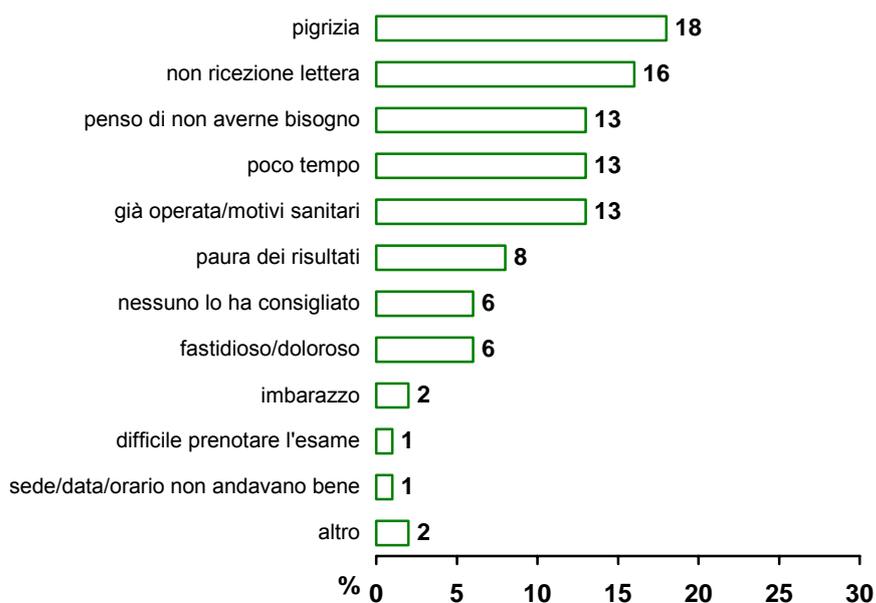
### **Perché non è stata eseguita la mammografia preventiva?**

In Emilia-Romagna solo il 14% delle donne 50-69enni non è risultata coperta per quanto riguarda la diagnosi precoce del tumore della mammella o perché non ha mai eseguito la mammografia (4%) o perché l'ha eseguita da oltre due anni (10%).

La non esecuzione dell'esame pare associata ad una molteplicità di fattori, tra cui la percezione di una esame non necessario gioca un ruolo importante: il 18% non lo ha effettuato per pigrizia, il 13% per mancanza di tempo e il 13% pensa di non averne bisogno; il 16% non ha ricevuto la lettera di convocazione (**fig. 11**).

**Figura 11. Motivi della non esecuzione della mammografia secondo le linee guida (%)**

Emilia-Romagna PASSI 2010-11 (n=182)



## **Conclusioni**

La copertura stimata nelle donne 50-69enni relativa all'esecuzione della mammografia nei tempi raccomandati in Emilia-Romagna è elevata ed è sostanzialmente rappresentata dalla quota di esami eseguiti all'interno degli screening organizzati.

Sul territorio nazionale i programmi di screening organizzati sono correlati a una maggiore esecuzione della mammografia preventiva nei tempi raccomandati e riducono le diseguaglianze nell'accesso per determinanti socio-economici rilevate.

La lettera di invito dell'AUSL e il consiglio sanitario associati si confermano gli strumenti più efficaci per aumentare l'adesione delle donne.

## **BIBLIOGRAFIA**

- Regione Emilia-Romagna. "PASSI. Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia. Emilia-Romagna. I dati del sistema di Sorveglianza nel triennio 2007-09". Bologna. Regione Emilia-Romagna. Dicembre 2010 (Contributi 65):  
<http://www.saluter.it/documentazione/rapporti/contributi/contributi-n.-65-2010>
- Istituto Superiore di Sanità. "Sistema di sorveglianza PASSI. Rapporto nazionale 2009. Settembre 2009. Roma:  
<http://www.epicentro.iss.it/passi/rapporto2011/ScreeningMammografico.asp>

## DISUGUAGLIANZE IN SANITÀ: LO SCREENING COME STRUMENTO EFFICACE PER CONTRASTARLE?

B. Pacelli<sup>1</sup>, N.Caranci<sup>1</sup>, E. Di Felice<sup>2</sup>, L. Cisbani<sup>1,3</sup>, S. Candela<sup>2</sup>, R. De Palma<sup>1</sup>, A.C. Finarelli<sup>4</sup>

1 Agenzia Sanitaria e Sociale regionale, Emilia-Romagna

2 AUSL Reggio Emilia, Unità di epidemiologia

3 Servizio sistema informativo sanità e politiche sociali, Emilia-Romagna

4 Direzione Sanità e Politiche Sociali Regione Emilia-Romagna,

Il tumore alla mammella è la neoplasia più frequente tra le donne (non considerando i carcinomi cutanei) e la principale causa di mortalità oncologica.

Nonostante negli ultimi 20 anni la mortalità per tumore alla mammella si sia stabilizzata o sia diminuita, questo beneficio non si è distribuito equamente nella popolazione.

In particolare il gradiente socio-economico risulta più marcato nei tumori a buona prognosi, come il tumore alla mammella.

Diversi studi hanno riportato differenze nella sopravvivenza in relazione allo stato socio-economico (SES).

Minimizzando il ritardo diagnostico nella popolazione aderente ed avviando i casi positivi ad un percorso diagnostico-terapeutico appropriato, i programmi di screening di popolazione hanno il potenziale di ridurre lo svantaggio legato alle differenze socioeconomiche.

In letteratura però gli studi su questo tema hanno dato risultati contrastanti.

In Emilia-Romagna lo screening organizzato del tumore al seno è stato introdotto a metà degli anni '90 offrendo su invito alle donne di età 50-69 una mammografia ogni 2 anni.

All'inizio del periodo di studio (1997-1998), il primo round di screening aveva invitato circa il 30% della popolazione bersaglio, mentre alla fine del 2000 era quasi completato con una copertura di circa il 95%. Nel 2001, il programma era pienamente implementato con oltre il 99% di copertura. Inoltre, a partire dal 2000, all'interno del programma sono state introdotte e diffuse le prime linee guida diagnostico-terapeutiche.

L'obiettivo di questo studio è stato valutare l'impatto di un programma di screening di popolazione sulla sopravvivenza per tumore alla mammella in relazione al livello d'istruzione.

### Metodi

A partire dai casi incidenti rilevati dal registro regionale di patologia del tumore alla mammella negli anni 1997-2003<sup>5</sup> è stato effettuato uno studio di coorte di popolazione.

I casi eleggibili erano: donne di età  $\leq 70$  anni e residenti nella Regione Emilia-Romagna, con un tumore infiltrante al seno o con il primo tumore (nel caso di tumori metacroni) o con il tumore più grave (nel caso di tumori sincroni).

Questi dati sono stati linkati con: 1) il registro mortalità regionale per definire lo stato in vita a 5 anni dalla diagnosi e l'eventuale causa di decesso; 2) le schede di dimissione ospedaliera per escludere i casi con un altro tumore nei due anni precedenti (la cui presenza potrebbe inficiare la sopravvivenza per tumore della mammella) 3) il censimento della popolazione 1991 e 2001 per recuperare informazioni sul livello di istruzione.

È stata valutata l'eventuale presenza di *selection bias* attraverso il confronto tra le donne linkate e non linkate in relazione a caratteristiche demografiche e cliniche (stadio alla diagnosi) e sopravvivenza.

Sono state calcolate le probabilità di sopravvivenza dal modello di Kaplan-Meier (confrontate tramite *log rank test*) e gli *hazard ratio* risultanti dai modelli di Cox aggiustati per età (classi quinquennali) e stadio. Le analisi sono state stratificate per fascia di età (30-49, 50-69) e periodo di incidenza (1997-2000, 2001-2003).

---

<sup>5</sup> escluso il registro Piacenza

## Risultati

Sono stati analizzati i 9.639 casi di tumore alla mammella per i quali è stato possibile attribuire il titolo di studio tramite linkage (62,3% dei casi eleggibili).

In entrambe le classi di età nel primo periodo (1997-2000) la percentuale di tumori avanzati (stadio II o superiore) è risultata maggiore tra le donne con basso livello di istruzione rispetto a quelle con più alto livello di istruzione. Nel secondo periodo (2001-2003), la differenza è rimasta simile nel gruppo di età più giovane mentre è nettamente diminuita nel gruppo di età target di screening

(**tab. 1**).

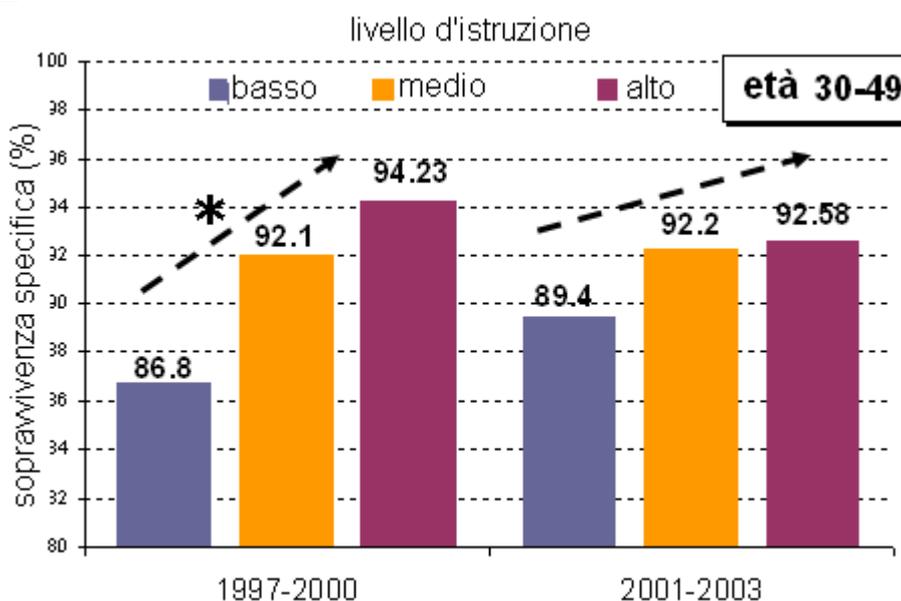
**Tabella 1: Percentuale di stadi avanzati (II+\*) per livello d'istruzione, classe d'età e periodo d'incidenza. Donne residenti in Emilia-Romagna**

Periodo di incidenza	età: 30-49			età: 50-69		
	Livello d' istruzione			Livello d' istruzione		
	basso	medio	alto	basso	medio	alto
1997-2000	61.2%	55.5%	50.8%	51.4%	48.4%	44.8%
2001-2003	62.6%	52.5%	53.4%	44.1%	48.4%	45.0%

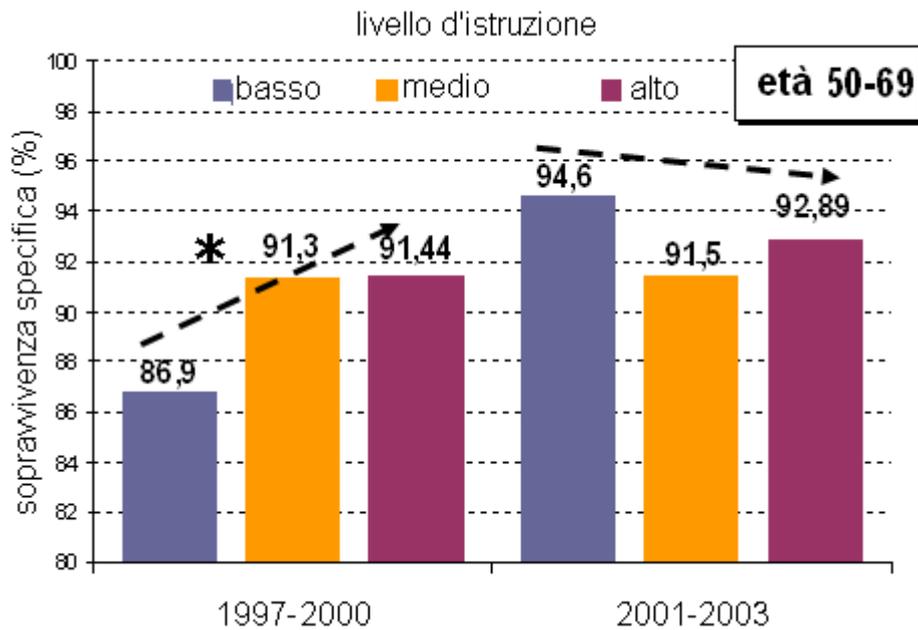
\* gli stadi avanzati sono stati calcolati come stadi II o superiori più 2/3 dei casi non stadiati

Per quanto riguarda la sopravvivenza, nel primo periodo in tutte le fasce d'età è stata riscontrata una minore sopravvivenza per le donne con basso titolo di studio rispetto a quelle con alto titolo. Nel secondo periodo, come suggerisce il grafico, si è registrato un livellamento, che è risultato maggiore nella fascia 50-69. (**fig. 1a e b**)

**Fig1 a: Sopravvivenza (%) per periodo di incidenza. Donne residenti in Emilia-Romagna di età compresa tra 30 e 49 anni**



**Fig1 b: Sopravvivenza (%) per periodo di incidenza. Donne residenti in Emilia-Romagna di età compresa tra 50 e 69 anni**



Questi risultati sono confermati anche dalle analisi multivariate, dopo aver reso ininfluenza il confondimento legato alla differente età e allo stadio alla diagnosi. (HR aggiustati delle donne più istruite vs. le meno istruite [IC 90%]: 1997-2000: età 30-49: 0.75 [0.41–1.37], età 50-49: 0.64 [0.46–0.90]. 2001-2003: età 30-49: 0.63 [0.32–1.23], età 50-69: 1.23 [0.71–2.12]).

Seppur in presenza di alcuni limiti (come l'assenza di dati del periodo pre-screening e la perdita di casi dovuta al *linkage* con il censimento), questo studio ha messo in evidenza il grande vantaggio di aver costruito un *dataset* integrato di informazioni per il *follow-up*.

I risultati di questo studio sono consistenti con altri studi di letteratura che suggeriscono la capacità dei programmi di screening organizzati di livellare le differenze sociali nella sopravvivenza. In particolare in Italia un studio precedente condotto in Toscana riporta risultati sovrapponibili.

Lo screening organizzato e funzionante a livello di popolazione riesce anche a ridurre le disuguaglianze di accesso alla mammografia per titolo di studio e condizione economica, così come evidenziato dal sistema di sorveglianza PASSI.

## Conclusioni

L'analisi condotta confermerebbe quanto supposto dalla recente letteratura scientifica: un programma organizzato di screening del tumore alla mammella, quando raggiunge un elevato livello di adesione nella popolazione a cui si rivolge, svolge anche un'azione di livellamento sulle differenze socio-economiche che si vogliono contrastare

## BIBLIOGRAFIA

- Regione Emilia-Romagna (2009), Collana “Contributi” n. 68: I programmi di screening oncologici – Emilia-Romagna
- Osservatorio Nazionale Screening, Nono Rapporto, 2011
- AIRTum Working Group. “I tumori in Italia, Rapporto 2007 – Sopravvivenza.” *Epidemiol/Prev* 2007; 31(1) suppl.1.
- AIRTum Working Group. “I nuovi dati di incidenza e mortalità, Periodo 2003-2005” *Epidemiol/Prev* 2009; 33(1) suppl. 2.
- Sistema Informativo Politiche per la Salute e Politiche Sociali, Regione Emilia-Romagna
- Halmin M, Bellocco R, Lagerlund M et al. Long-term inequalities in breast cancer survival--a ten year follow-up study of patients managed within a National Health Care System (Sweden). *Acta Oncol.* 2008; **47**(2): 216-224.
- Lagerlund M, Bellocco R, Karlsson P et al. Socio-economic factors and breast cancer survival--a population-based cohort study (Sweden). *Cancer Causes Control* 2005; **16**(4): 419-430.
- Puliti D, Miccinesi G, Manneschi G et al. Does an organised screening programme reduce the inequalities in breast cancer survival? *Ann Oncol* 2012; **23**(2): 319-323.
- Osservatorio nazionale screening, Centro Nazionale per la prevenzione e il Controllo delle Malattie (CCM), I programmi di screening in Italia (2010)
- Rapporto nazionale “Disuguaglianze sociali e salute Passi 2007-2009”  
<http://www.epicentro.iss.it/passi/pdf2012/PASSI%20Disuguaglianze%20sociali%20e%20salute.pdf>.

# IL TRATTAMENTO CHIRURGICO DEI TUMORI DELLA MAMMELLA SCREEN DETECTED DAL FILE SQTМ IN EMILIA-ROMAGNA

M. Taffurelli, F. Falcini\*, A. Ravaioli\*, D. Zattoni

Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Policlinico Sant'Orsola-Malpighi

\* Registro Tumori della Romagna, IRCCS-IRST, Meldola (FC)

L'attività di *audit* clinico è un elemento chiave per i professionisti che intendono offrire ai propri pazienti standard di cura sempre più elevati. Il confronto dei propri *outcomes* con gli standard di cura indicati come 'obiettivo-traguardo' dalle principali Società scientifiche costituisce un elemento fondamentale per la costruzione di un profilo professionale dedicato e costituisce una spinta per un continuo miglioramento.

La banca dati SQTМ (scheda computerizzata per il controllo della qualità della diagnosi e della terapia del carcinoma della mammella), nata nell'ambito del Gruppo Italiano Screening Mammografico (GISMa), è oggi divenuto lo standard europeo per la raccolta dati sul carcinoma mammario. In questo database vengono raccolti gli *outcomes* chirurgici delle unità operative in cui si eseguono interventi di chirurgia oncologica della mammella. I dati raccolti vengono classificati in base a specifici indicatori di qualità di trattamento e confrontati con gli obiettivi desunti dalle linee guida delle principali Società scientifiche (GISMa, FONCaM, EUSOMA) e dalle linee guida europee per lo screening mammografico, a cui fare riferimento per la valutazione dell'appropriatezza dello standard di cura.

Questo sistema di rilevazione consente di monitorare l'andamento nazionale, di ogni singola Regione, di ogni singolo programma di screening e di ogni singola Unità Operativa permettendo di identificare le principali criticità, gli obiettivi raggiunti e suggerire eventuali correttivi.

Da dieci anni la Regione Emilia-Romagna ha adottato questo sistema informatico per registrare tutti gli interventi chirurgici eseguiti per neoplasia della mammella diagnosticate grazie al programma di screening, raccomandando alle varie Unità Operative chirurgiche di registrare anche i casi non *screen detected*.

Nel seguente contributo si fa riferimento all'analisi dei casi screen-detected trattati chirurgicamente nella Regione Emilia-Romagna nell'anno 2010. I dati sono stati raccolti dagli undici centri operanti sul territorio regionale (Piacenza, Parma, Reggio Emilia, Modena, Bologna, Imola, Ferrara, Ravenna, Forlì, Cesena, Rimini), per un totale di 1.564 casi trattati.

Nel presente lavoro sono stati presi in esame solo alcuni tra i numerosi indicatori registrati su SQTМ. Sono stati selezionati quelli più attinenti al trattamento chirurgico ed in particolare quelli che presentavano maggiori criticità, maggiore impatto sulla qualità del trattamento oppure un andamento temporale in peggioramento.

## Indicatori considerati

### 1. Non esecuzione dell'esame istologico intraoperatorio nei tumori inferiori a 1 cm (risultato ottimale $\geq 95\%$ )

L'indicatore valuta la percentuale di lesioni che giungono all'intervento senza una diagnosi cito/istologica preoperatoria positiva e per tale ragione vengono sottoposte ad un esame istologico intraoperatorio.

Tale indicatore di diagnosi è strettamente correlato con il trattamento chirurgico. Giungere all'intervento con una caratterizzazione preoperatoria consente di informare in modo adeguato la paziente sulla sua malattia, proponendole il trattamento chirurgico più appropriato (evitando l'esecuzione di procedure intraoperatorie time-consumig, con un più efficace utilizzo dei tempi di sala operatoria).

Inoltre l'esame istologico al congelatore per le neoplasie di piccole dimensioni ha una bassa accuratezza, altera il pezzo operatorio rendendo poi problematica la determinazione del profilo biopatologico del tumore e determina un prolungamento dei tempi operatori, incidendo negativamente sui tempi delle liste d'attesa.

## **2. Radiografia del pezzo operatorio nei cancro $\leq 1$ cm. trattati con chirurgia conservativa (risultato ottimale $\geq 95\%$ )**

La radiografia del pezzo chirurgico rappresenta uno step del trattamento chirurgico delle lesioni non palpabili della mammella radiologicamente visibili (cluster di microcalcificazioni, lesioni nodulari radiopache). Dopo l'asportazione chirurgica del settore mammario (quadrantectomia), il pezzo operatorio viene sottoposto ad una radiografia intraoperatoria al fine di confermare la presenza della lesione mammaria (opacità e/o microcalcificazioni) all'interno del settore asportato. Questo indicatore considera il numero di radiografie intraoperatorie delle lesioni  $\leq 1$  cm.

## **3. Ricostruzione immediata dopo mastectomia (obiettivo ideale non definito).**

Questo indicatore analizza la percentuale di pazienti che vengono sottoposte a ricostruzione immediata dopo chirurgia mammaria demolitiva.

Sono sempre più numerose le tecniche di chirurgia ricostruttiva che possono essere offerte. Un intervento molto mutilante come la mastectomia oggi può determinare un minore impatto psicologico negativo se seguito dalla ricostruzione. Non è stato formulato un valore percentuale target in quanto l'indicazione alla chirurgia ricostruttiva non è sempre applicabile e richiede una valutazione multifattoriale.

## **4. Almeno 10 linfonodi asportati durante dissezione ascellare (risultato ottimale $\geq 95\%$ )**

Per dissezione ascellare si intende l'asportazione completa di tutti i linfonodi. Per definizione una dissezione radicale prevede l'asportazione di almeno 10 linfonodi. Questo indicatore si occupa di valutare l'accuratezza nell'esecuzione di tale procedura, in quanto uno svuotamento ascellare incompleto può comportare problemi di stadiazione della malattia.

## **5. Esecuzione della sola biopsia del linfonodo sentinella nelle pazienti che non presentano linfonodi clinicamente positivi nel cavo ascellare (N0) (risultato ottimale $\geq 95\%$ ).**

La dissezione ascellare d'emblée nei casi clinicamente N0 rappresenta un sovratrattamento, inutile da un punto di vista prognostico e potenzialmente invalidante.

Per le neoplasie cN0 vi è indicazione alla sola biopsia del linfonodo sentinella, metodica accurata ed ampiamente validata. Nelle Unità Operative che si occupano di chirurgia della mammella questa metodica deve essere eseguita in maniera puntuale, sia per quanto riguarda l'indicazione sia per quanto riguarda i prerequisiti necessari: team multidisciplinare dedicato, adeguato training chirurgico e elevato volume operatorio.

## **6. Tumori benigni, intraepiteliali e in situ (G 1, 2) senza dissezione ascellare e senza biopsia del linfonodo sentinella (SLNB) (risultato ottimale $\geq 90\%$ )**

Nei tumori benigni, intraepiteliali o in situ non vi è indicazione alla biopsia del linfonodo sentinella (né tantomeno alla dissezione ascellare) in quanto questo genere di lesioni non possiede potenziale metastatico.

L'indicazione alla biopsia del linfonodo sentinella è limitata ai casi di tumori in situ estesi (diametro superiore almeno a 3cm) e/o ad alto grado (G3) o trattati con mastectomia per il rischio di una componente microinvasiva. La dissezione ascellare e la biopsia del linfonodo sentinella in questi casi rappresenta un sicuro sovratrattamento qualitativo che espone la paziente ad un immotivato danno psico-fisico e funzionale.

- 7. Esecuzione dell'intervento entro 30 gg dalla prescrizione chirurgica (obiettivo: > 80%)
- 8. Esecuzione dell'intervento entro 60 gg dalla mammografia di screening (obiettivo: > 90%)
- 9. Esecuzione dell'intervento entro 90 gg dalla mammografia di screening (risultato ottimale  $\geq 90\%$ ).

Questi tre indicatori si riferiscono ai tempi di attesa. Il monitoraggio di questi indicatori è rilevante, perché i tempi di attesa incidono molto sullo stato psicologico della paziente e sono un test significativo del buon funzionamento dell'intero iter diagnostico-terapeutico.

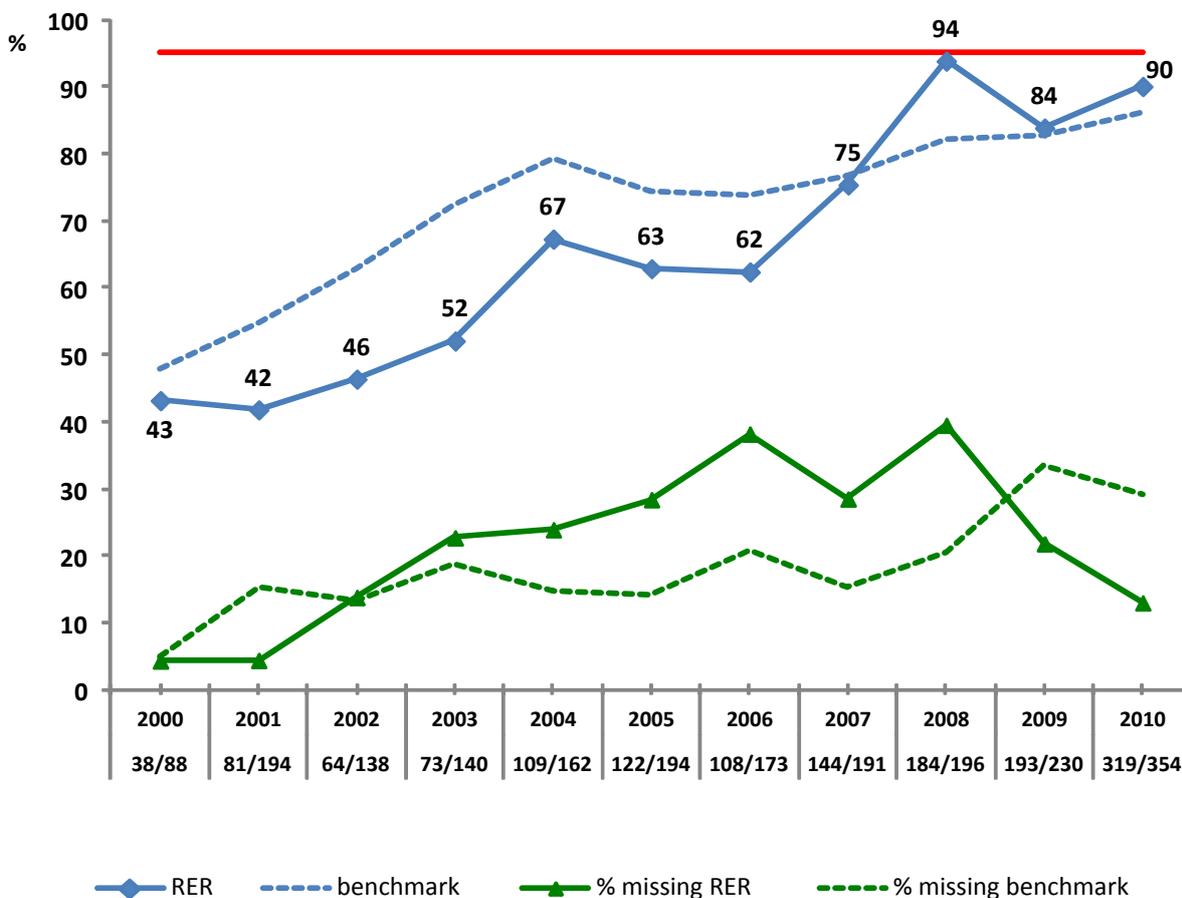
Per quanto riguarda il primo indicatore l'aspetto più critico è rappresentato dall'impatto che una lunga attesa comporta sulla sfera emozionale della paziente, più che per una motivazione di tipo oncologico.

Gli altri due indicatori (intervento a 60 e a 90 giorni dalla mammografia di screening) mirano a monitorare l'intero percorso di screening per quanto riguarda le tempistiche di esecuzione degli esami di secondo livello, i tempi di refertazione e di comunicazione dei risultati alla paziente ed infine l'esecuzione dell'intervento chirurgico.

## Risultati e discussione

### 1. Non esecuzione dell'esame istologico intraoperatorio nei tumori inferiori a 1 cm (risultato ottimale $\geq 95\%$ )

L'obiettivo ( $\geq 95\%$ ) non è ancora stato raggiunto (90%). L'andamento temporale mostra un progressivo miglioramento. Il risultato ottenuto nella nostra regione supera la media nazionale (85,6%).



Giungere all'intervento chirurgico con una diagnosi cito/istologica preoperatoria formulata consente di pianificare in maniera più accurata il trattamento, evita l'esecuzione di procedure

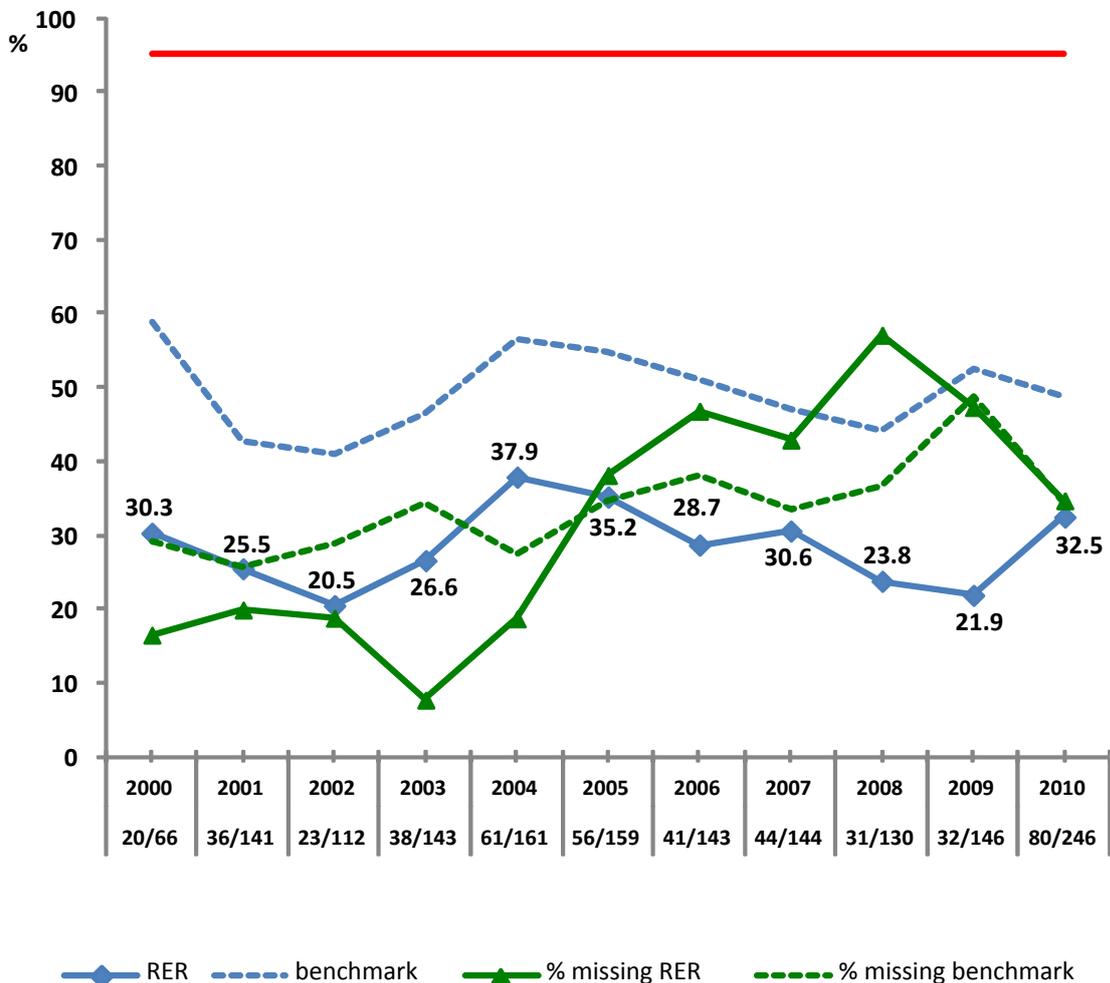
intraoperatorie time-consumig e permette di informare adeguatamente la paziente sulla sua malattia.

Occorre dunque rendere più efficace la diagnostica preoperatoria: ripetizione dell'esame cito/istologico nei casi C1-B1 (campione insufficiente alla formazione di una diagnosi) e esecuzione di ago biopsia nei casi C3 (campione citologico dubbio).

Nei casi in cui la diagnosi preoperatoria non è univocamente delineata occorre una discussione multidisciplinare, riservando l'esame istologico intraoperatorio a casi molto selezionati.

## 2. Radiografia del pezzo operatorio nei cancri <= 1 cm. trattati con chirurgia conservativa (risultato ottimale ≥ 95%)

L'Rx del pezzo operatorio per le lesioni <= 1cm. è stato eseguito nel 32.5% dei casi, ben al di sotto del target. Occorre considerare tuttavia che l'indicazione alla radiografia del pezzo operatorio non sussiste per tutte le lesioni inferiori a 1cm. , ma solo per quelle radiopache ed in particolare per le microcalcificazioni. Infatti non tutte le lesioni <= 1cm. sono non palpabili e non tutte le lesioni sono radiologicamente visibili.

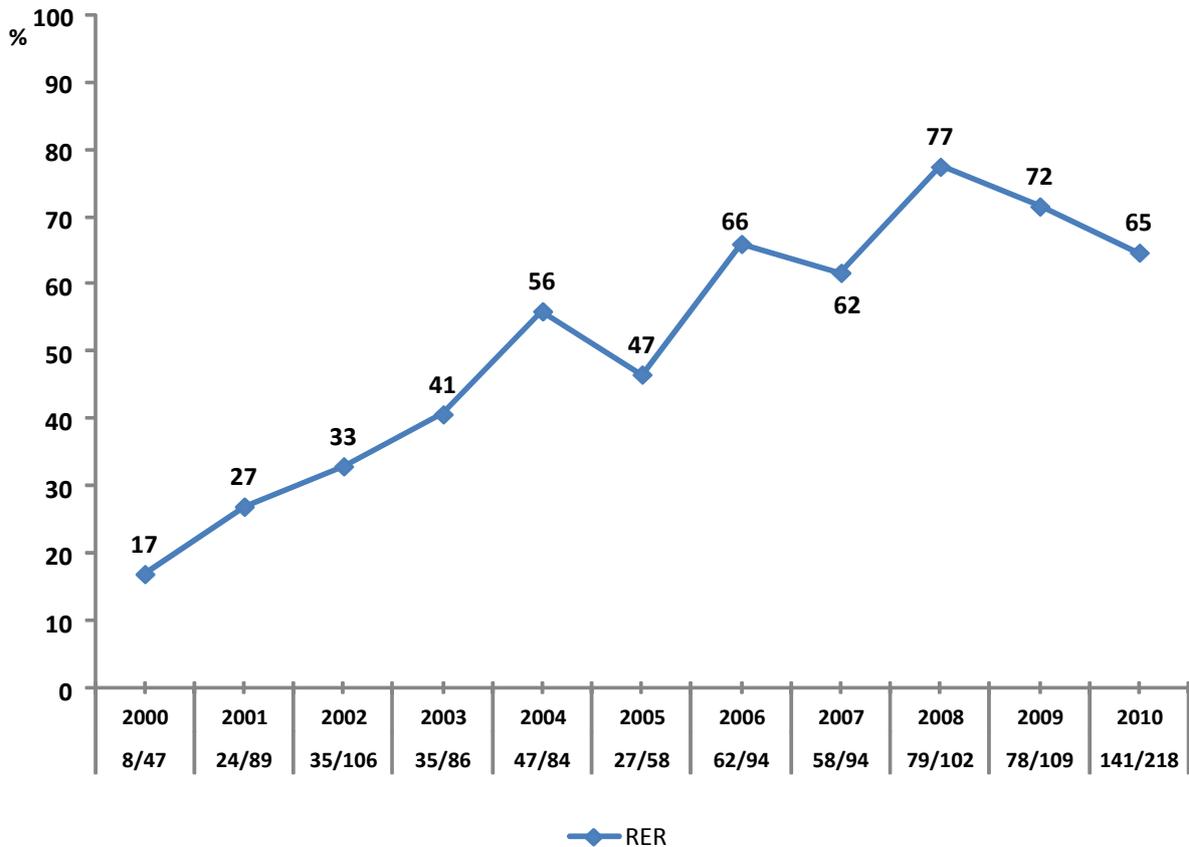


È evidente che occorre una formulazione più precisa di questo indicatore: la radiografia del pezzo operatorio trova sicura indicazione per tutti i casi operati per microcalcificazioni. Per le opacità radiologicamente evidenziabili l'indicazione all'rx del pezzo operatorio può essere limitata a quei casi che risultano non palpabili anche intraoperatoriamente, indipendentemente dal loro diametro.

## 3. Ricostruzione immediata dopo mastectomia (obiettivo ideale non definito).

Nel 2010 ha eseguito una ricostruzione dopo mastectomia il 64,7% delle pazienti. Il trend degli

ultimi due anni è in calo, dopo un andamento in crescita degli anni precedenti. Il dato della nostra regione è in controtendenza con la media nazionale (78,4%), dove però i missing rappresentano oltre il 50% del campione.

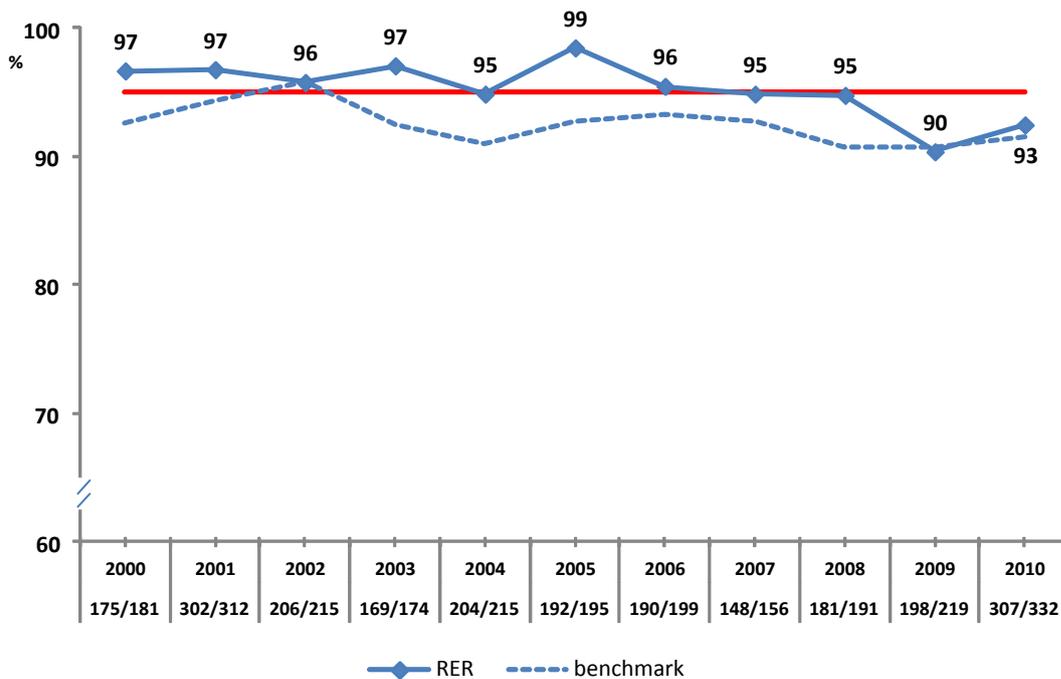


Come denota l'andamento temporale complessivo dell'indicatore vi è una crescente tendenza ad eseguire una ricostruzione immediata dopo mastectomia. Questo dato rispecchia la maggiore attenzione dei chirurghi alla compliance psicologica della paziente. A questo scopo in numerose realtà è nata o si è consolidata la cooperazione tra chirurgo oncologo e chirurgo plastico; nelle realtà ove invece non è presente una unità operativa di chirurgia plastica, i chirurghi generali hanno intrapreso un training per eseguire autonomamente le tecniche ricostruttive più utilizzate (espansori e protesi).

L'opportunità di eseguire un intervento ricostruttivo dopo mastectomia deve essere presentata alla paziente, tuttavia la chirurgia ricostruttiva non è esente da rischi, spesso richiede un trattamento di lunga durata (ricostruzione con espansore) e successivi interventi chirurgici. La paziente deve essere a conoscenza dell'intero percorso terapeutico ricostruttivo ed occorre ponderare accuratamente l'indicazione. Una certa quota di pazienti inoltre rifiuta la chirurgia ricostruttiva, in particolar modo le pazienti over 70. Per questo potrebbe essere opportuno restringere la fascia d'età considerata da questo indicatore solo alle pazienti con età inferiore a 70 anni.

#### **4. Almeno 10 linfonodi asportati durante dissezione ascellare (risultato ottimale $\geq 95\%$ )**

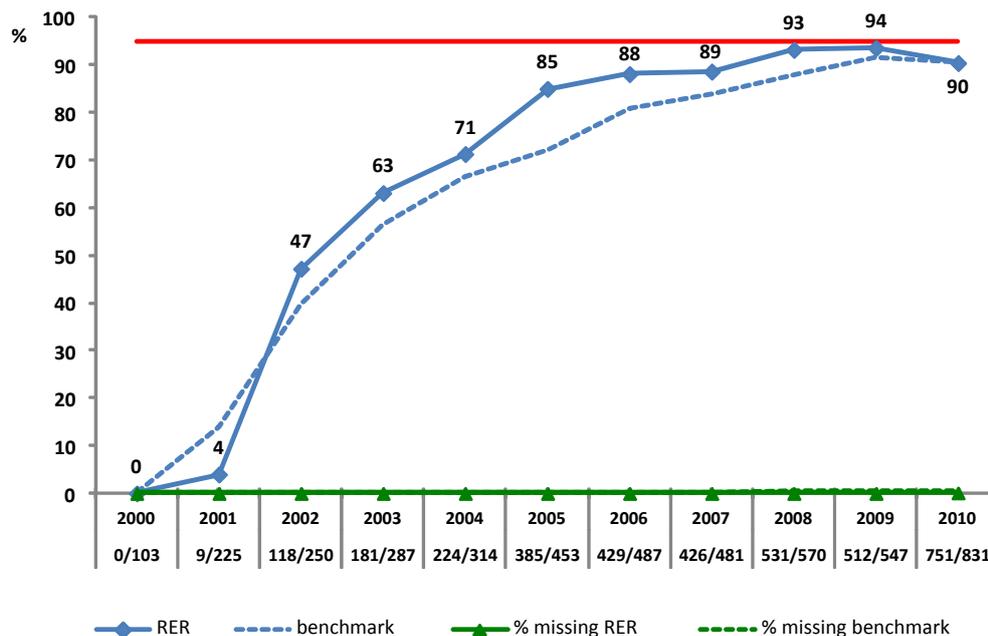
Questo indicatore di radicalità oncologica negli interventi di dissezione ascellare è risultato al di sotto dello standard di cura ottimale: 92,5%. Il dato è comunque in miglioramento rispetto allo scorso anno e migliore di un punto rispetto alla media nazionale (91.6%).



La dissezione ascellare trova indicazione nei casi in cui sia accertata la presenza di metastasi a livello linfonodale (linfonodo clinicamente e citologicamente positivo, linfonodo sentinella positivo) ed ha lo scopo di asportare tutti i linfonodi, per ottenere una corretta stadiazione della malattia. È stata accertata universalmente come indicatore cut off di accuratezza della procedura l'exeresi di almeno 10 linfonodi. Nel 7,5% dei casi la dissezione ascellare non è risultata radicale. Occorre pertanto prestare attenzione alla corretta esecuzione, che quando necessaria, deve essere eseguita secondo i criteri di radicalità.

**5. Esecuzione della sola biopsia del linfonodo sentinella nelle pazienti che non presentano linfonodi clinicamente positivi nel cavo ascellare (N0) (risultato ottimale ≥ 95%).**

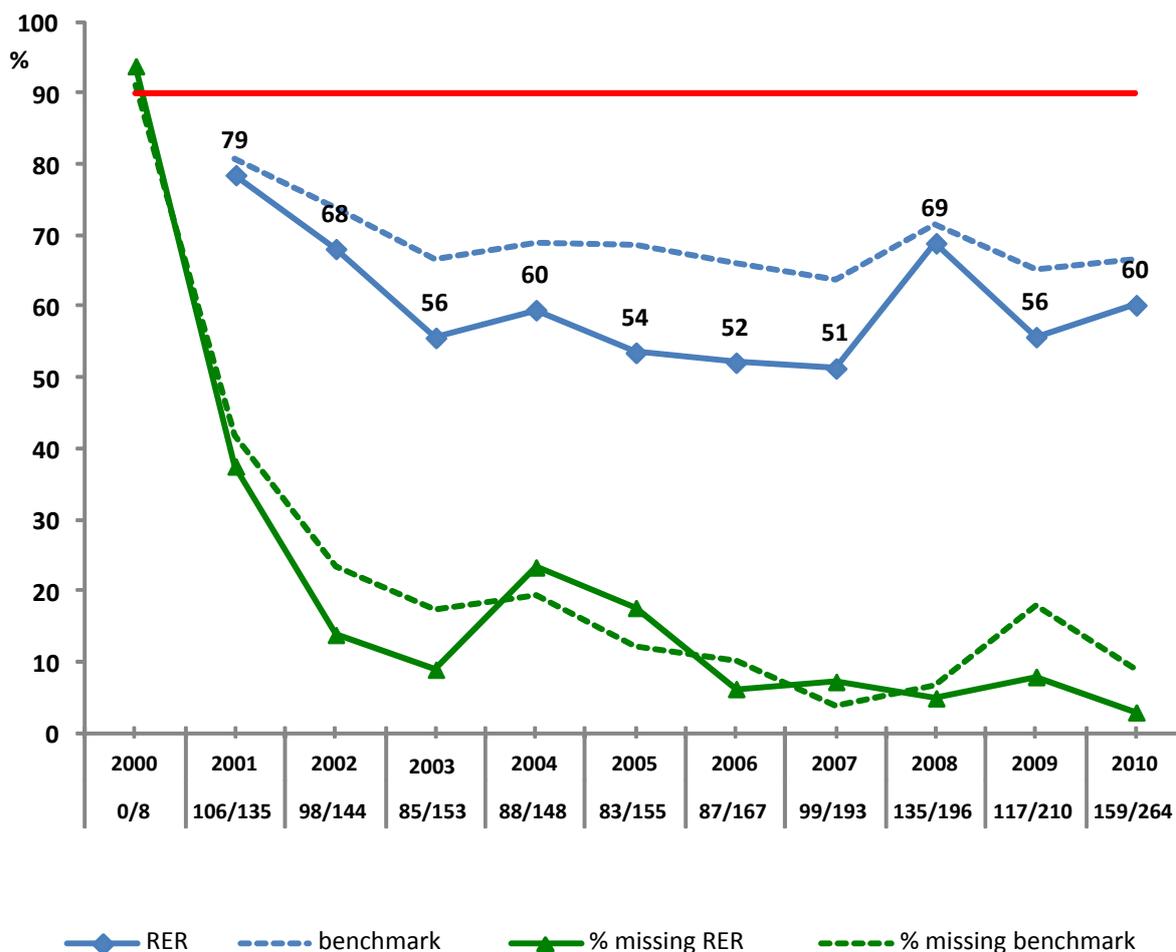
Dopo un andamento in continua ascesa degli ultimi anni, nel 2010 si è assistito ad una flessione (90,4%) rispetto al risultato del 2009. Il dato è in linea con la media nazionale (90,5%).



Anche se l'obiettivo non è stato centrato, l'andamento temporale della curva dimostra come la metodica della biopsia del linfonodo sentinella sia stata ampiamente diffusa nel decennio in tutti i centri, con sicuri vantaggi in termini di qualità della vita.

### 6. Tumori benigni, intraepiteliali e in situ (I, II) senza dissezione ascellare e senza biopsia del linfonodo sentinella (SLNB) (risultato ottimale $\geq 90\%$ )

Uno dei dati più critici dell'analisi degli outcome regionale è rappresentato dalla errata indicazione dell'esecuzione della biopsia del linfonodo sentinella (60,2%) per le lesioni senza potenziale metastatico (lesioni benigne, intraepiteliali e in situ). Il risultato è molto inferiore all'obbiettivo ottimale, anche nella media nazionale (66,5%).

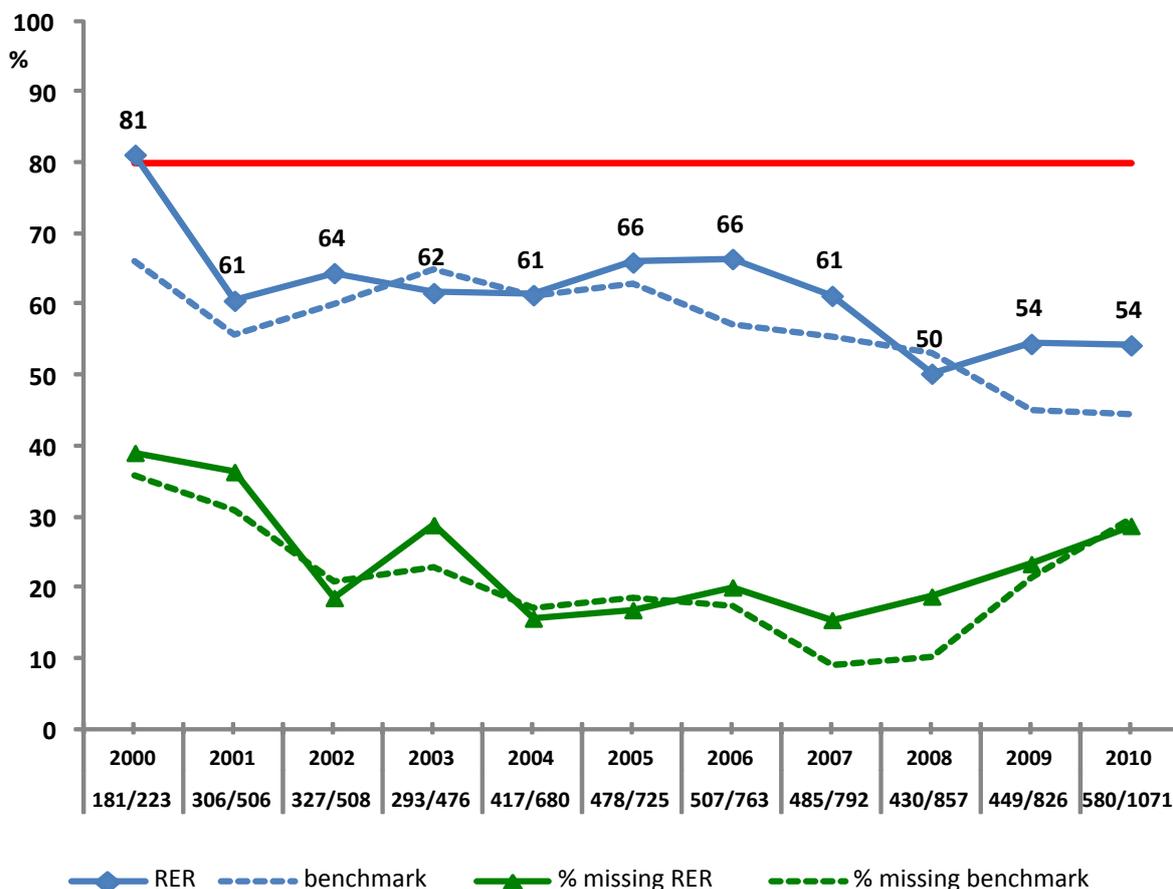


La biopsia del linfonodo sentinella associata alla chirurgia conservativa dei tumori benigni, intraepiteliali e in situ con grading basso o intermedio è certamente un *overtreatment*. Pertanto una percentuale complessiva così elevata (39,8%), non è un risultato accettabile.

Occorre prestare attenzione a questo *outcome* ed intervenire con correttivi nel trattamento di queste lesioni, in modo particolare per le neoplasie in situ, considerando che la biopsia del linfonodo sentinella nei tumori benigni o nelle lesioni intraepiteliali (B3) è da ritenersi un errore. È dunque necessario giungere all'intervento con una diagnosi preferibilmente microistologica formulata che ci consente non solo di differenziare le forme infiltranti da quelle in situ, ma di definire in quest'ultime il grading, utile per una corretta programmazione terapeutica.

## 7. Esecuzione dell'intervento entro 30 giorni dalla prescrizione chirurgica (risultato ottimale $\geq 80\%$ )

Il risultato del 2010 (54.2%) è sostanzialmente in linea con quello dell'anno precedente e superiore alla media nazionale (45.6%). Tuttavia questo indicatore resta in maniera significativa al di sotto dello standard indicato ( $>80\%$ ).



Il tempo che intercorre tra prescrizione chirurgica ed intervento è il momento psicologicamente più difficile per la donna lungo il suo percorso di diagnosi e cura. Un tempo di attesa lungo può spingere la paziente a rivolgersi a strutture non dedicate, con bassi volumi operatori, ma con minor tempo di attesa. Questo fenomeno comporta ripercussioni negative sulle indicazioni chirurgiche, sui risultati estetici, sulle successive terapie adiuvanti, e di conseguenza incide negativamente sulla prognosi. Gli sforzi per una diagnosi precoce dei programmi di screening vengono così vanificati in questa fase del percorso.

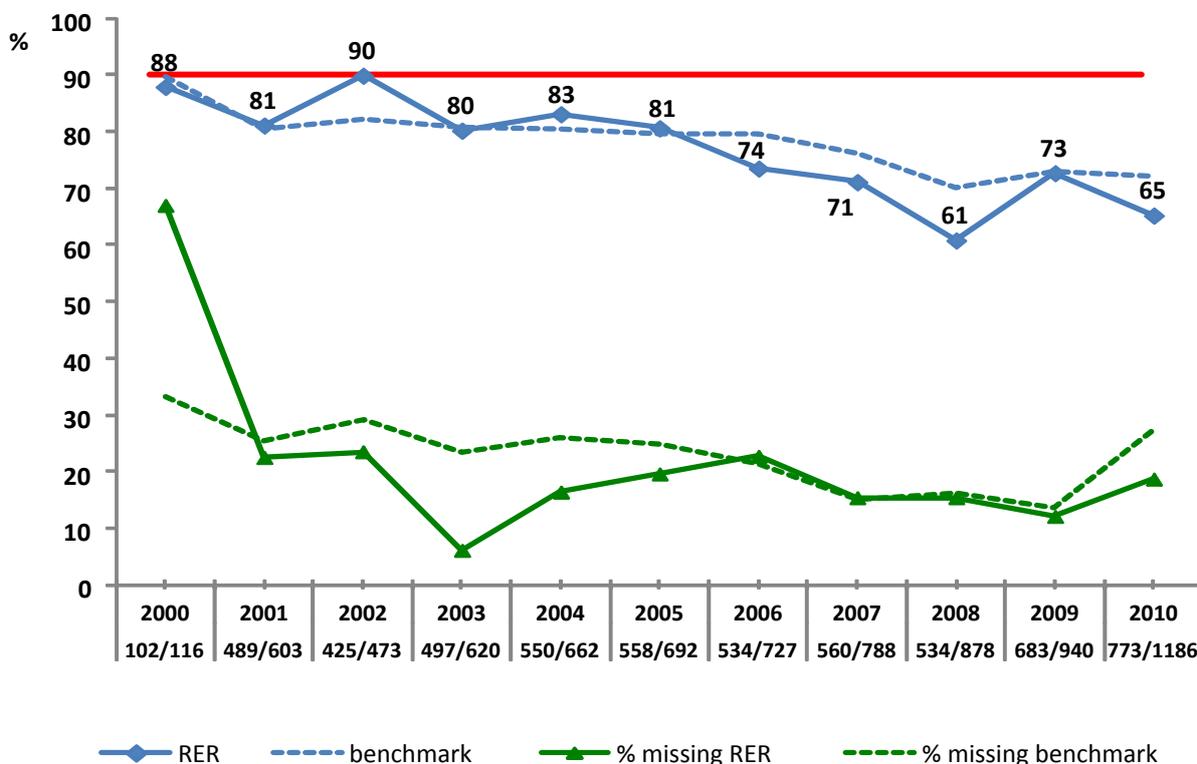
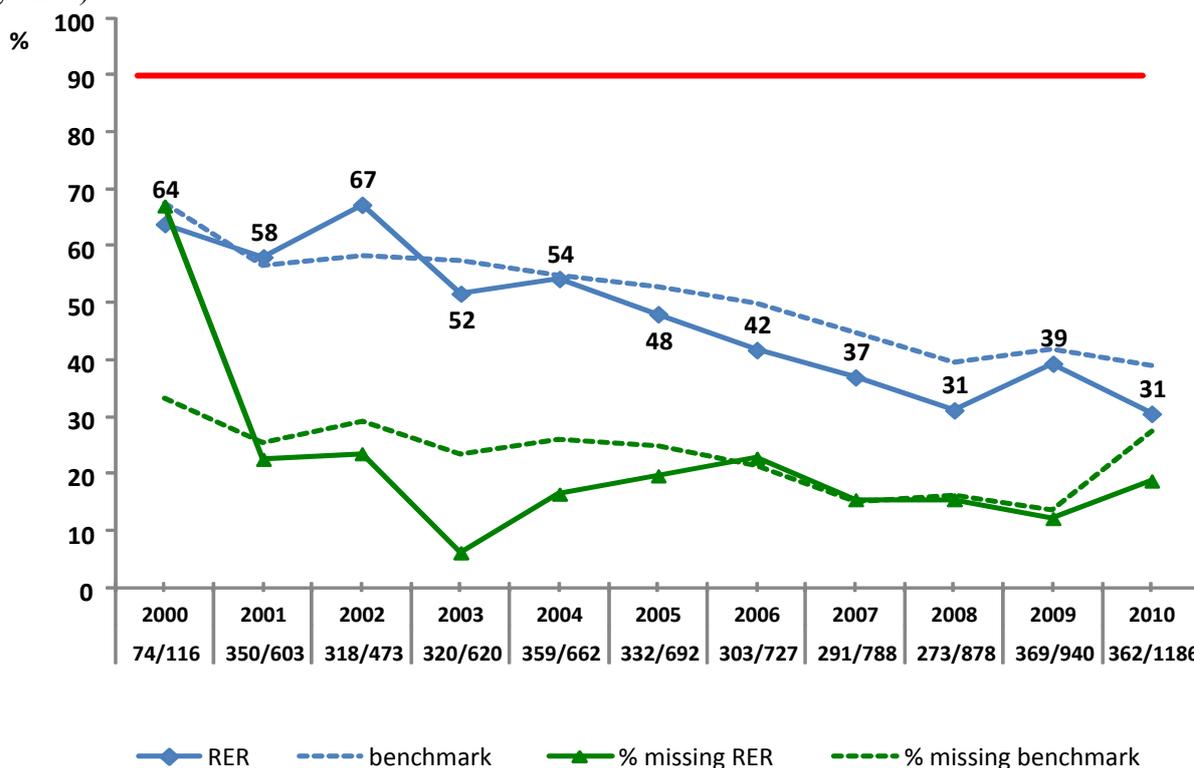
Occorre pertanto potenziare i percorsi diagnostico terapeutici organizzati, indirizzando le pazienti affette da neoplasia della mammella verso Unità Operative dedicate e certificate. Tali centri devono essere identificati e potenziati, gli outcomes chirurgici delle unità di senologia devono essere monitorati e confrontati con gli standard di trattamento. Infine, per ridurre i tempi di attesa, è necessario che ogni unità operativa dedicata abbia risorse idonee a rispondere alle necessità del proprio territorio e che tali risorse siano impegnate in maniera adeguata.

## 8. Esecuzione dell'intervento entro 60 gg dalla mammografia di screening (risultato ottimale $\geq 90\%$ ).

## 9. Esecuzione dell'intervento entro 90 gg dalla mammografia di screening (risultato ottimale $\geq 90\%$ ).

Per entrambi questi indicatori di percorso l'andamento è in calo. Per quanto riguarda

l'intervento entro 60 giorni dalla mammografia di screening la percentuale è del 30.5% (media nazionale 38.9% - I grafico), mentre entro 90 giorni è del 65.2% (media nazionale 72.1% - II grafico).



Il tempo intercorso fra mammografia positiva ed intervento, se troppo lungo, può incidere negativamente sull'efficienza e sulla credibilità di tutto il programma di screening. Per tali indicatori è necessario monitorare l'intero percorso diagnostico terapeutico ed analizzarlo criticamente in tutte le varie fasi (tempi di attesa per gli approfondimenti diagnostici - indagini di secondo livello, i tempi di lettura dell'esame citologico e/o microistologico, la decisione sul trattamento da parte del team multidisciplinare, i tempi di attesa per l'intervento chirurgico).

## Conclusioni

La banca dati SQTM si propone oggi come lo standard europeo di riferimento per la raccolta dati per il controllo di qualità dei percorsi diagnostico-terapeutici del carcinoma della mammella. Esso offre la possibilità di individuare le principali criticità a livello locale e nazionale per poter mettere in atto le misure correttive necessarie ad adeguarsi sempre di più agli obiettivi indicati come “standard ottimali di cura”. Sono numerosi infatti i meeting e seminari di studio organizzati ad hoc per analizzare in maniera congiunta e multidisciplinare le problematiche più stingenti.

I risultati di questo lavoro sono evidenti: i trend dei vari indicatori sono in crescita, salvo alcune eccezioni, e i principali indicatori di qualità sono da diversi anni raggiunti.

La sempre maggiore adesione a questo software permette di delineare in maniera più fedele il panorama regionale e nazionale; permangono in alcuni casi lacune nell’inserimento dei dati (*missing*) per la difficoltà di alcune realtà ad eseguire un *data collect* completo, ma complessivamente la perdita di dati è in diminuzione per la maggior parte degli indicatori.

La maggior parte degli indicatori ha raggiunto il risultato ottimale: le principali criticità rimangono per i tempi di attesa e in secondo luogo per l’*overtreatment*, in particolare per ciò che riguarda la chirurgia ascellare (solo linfonodo sentinella negli N0; biopsia del linfonodo sentinella nei carcinomi in situ).

Dall’analisi degli indicatori SQTM 2010 i tempi di attesa tra mammografia di screening ed intervento chirurgico e quelli tra prescrizione chirurgica ed intervento rappresentano le maggiori criticità del percorso. Il trend di quest’anno è stabile rispetto allo scorso anno per i tempi d’attesa dopo prescrizione chirurgica, ma è in peggioramento per gli indicatori dei tempi d’attesa dopo mammografia di screening. Questi indicatori sono molto importanti nella valutazione oggettiva e soggettiva dei percorsi diagnostico-terapeutici offerti alle pazienti sul nostro territorio ed incidono in maniera diretta sull’opinione pubblica ed indiretta sulla prognosi della paziente.

Lo scopo di un percorso diagnostico-terapeutico è quindi offrire alla paziente un iter ininterrotto dalla diagnosi al follow-up, in cui i professionisti coinvolti collaborino affinché la paziente possa essere presa totalmente in carico. Per questo è importante che nelle unità di senologia di riferimento il trattamento sia non solo ad elevato standard qualitativo, ma anche accessibile a tutti e in tempi contenuti, per rispondere integralmente alle necessità assistenziali che derivano dai programmi di screening senza perdere il vantaggio prognostico rappresentato dalla diagnosi precoce.

Per quanto riguarda il secondo punto, l’*overtreatment*, si può affermare che sono stati fatti considerevoli passi avanti rispetto agli anni precedenti. È evidente che l’analisi critica degli outcome riguardanti il sovratrattamento e l’invito ad una maggiore attenzione riguardo ad alcuni indicatori ha permesso di ottenere buoni risultati. Permangono alcune carenze per quanto concerne la “sola biopsia del linfonodo sentinella nei casi N0” e la “non esecuzione della biopsia del linfonodo sentinella o dissezione ascellare nei tumori benigni, intraepiteliali o in situ (G 1, 2)”.

In particolare per quanto riguarda la biopsia del linfonodo sentinella nei tumori benigni, intraepiteliali e in situ si ribadisce la necessità di giungere all’intervento con una diagnosi cito/microistologica formulata ed occorre prestare particolare attenzione all’indicazione chirurgica per i carcinomi duttali in situ operati con chirurgia conservativa, evitando un sovratrattamento nei casi a basso e medio grado (G1, 2).

Dalla nostra analisi emerge che due indicatori necessitano di una correzione nella loro formulazione ed un perfezionamento del campione in analisi. Si tratta della radiografia intraoperatoria dopo chirurgia conservativa dei tumori  $\leq 1$  cm e la ricostruzione immediata dopo mastectomia.

Per quanto riguarda il primo sarebbe opportuno restringere il campo di analisi solo per gli interventi chirurgici eseguiti per microcalcificazioni o lesioni radiologicamente evidenti non

palpabili intraoperatoriamente, indipendentemente dal loro diametro. Per quanto riguarda il secondo indicatore vale la pena restringere il campione in esame alle pazienti al di sotto dei 70 anni.

Risulta pertanto fondamentale perseverare nel monitoraggio di tutti gli indicatori, anche quelli ove l'obiettivo è già stato raggiunto e l'andamento temporale dimostra un consolidamento del risultato. Per quegli indicatori "carenti" è necessario che le singole realtà discutano collegialmente le varie criticità, mettendo in campo le modifiche necessarie attraverso un impegno multidisciplinare.

## **BIBLIOGRAFIA**

- Ponti A, Tomatis M, Baiocchi D, Barca A, Berti R, Bisanti L, Bordon R, Casella D, Cogo C, Deandrea S, Delrio D, Donati G, Falcini F, Frigerio A, Leonardo N, Mancini S, Mantellini P, Naldoni C, Pagano G, Ravaioli A, Pietribiasi F, Sedda ML, Taffurelli M, Zorzi M, Cataliotti L, Segnan N, Mano MP.  
Audit on quality of breast cancer diagnosis and treatment in Italy, 2008-2009.  
*Epidemiol prev* 2011, Sep-Dec: 35 (5-6 suppl – 5): 87-95
- Mano MP, Ponti A, Tomatis M, Baiocchi D, Barca A, Berti R, Bordon R, Casella D, Delrio D, Donati G, Falcini F, Frigerio A, Furini A, Mantellini P, Naldoni C, Pagano G, Piccini P, Ravaioli A, Rodella D, Sapino A, Sedda ML, Taffurelli M, Vettorazzi M, Zorzi M, Cataliotti L, Segnan N.  
Audit system of quality of breast cancer diagnosis and treatment (QT): results of quality indicators on screen-detected lesions in Italy, 2007.  
*Epidemiol prev* 2010, Sep-Dec: 34 (5-6 suppl – 4): 81-88.
- Cataliotti L, Costa A, Daly PA et al.  
Florence Statement of Breast Cancer, 1998. Forging the way ahead for more research on and better care in breast cancer.  
*Eur J Cancer* 1999; 35: 14-5
- Perry N, Broeders M, de Wolf C et al.  
European Guideline for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth Edition, European Communities, Luxembourg, 2006
- Distant V, Mano MP, Ponti A et al.  
Monitorino surgical treatment of screen-detected breast lesions in Italy  
*Eur J Cancer* 2004; 40(7): 1006-12
- Blamey R, Blichert-Toft M, Cataliotti L et al.  
Breast Units: future standards and minimum requirements  
*Eur J Cancer* 2000; 36: 2288-93
- Regione Emilia-Romagna-Assessorato alla Sanità: Protocollo diagnostico-terapeutico dello screening per la diagnosi precoce dei tumori della mammella, IV Edizione 2012
- Tomatis M, Mano MP, Baiocchi D et al  
Audit Sistem on qualità of breast cancer diagnosis and treatment (QT): results of quality indicators on screen-detected lesions in Italy for 2006 and preliminary results for 2007.  
*Epidemiol Prev* 2009; 33(suppl 2): 83-90
- Stefoski MJ, Haward RA, Johnston C et al  
Surgeon workload and survival from breast cancer.

Br J Cancer. 2003 ;89(3):487-91.

- Chen CS, Liu TC, Lin HC et al  
Does high surgeon and hospital surgical volume raise the five-year survival rate for breast cancer? A population-based study.  
Breast Cancer Res Treat. 2008; 110(2): 349-56
  
- Taffurelli M, Falcini F, Foca F, Mancini S, Vattiato R, Zattoni D.  
Verifica della qualità nel trattamento chirurgico dei tumori della mammella  
In: I Programmi di Screening Oncologici; collana “Contributi” n. 66  
Regione Emilia-Romagna, febbraio 2011, 34-45

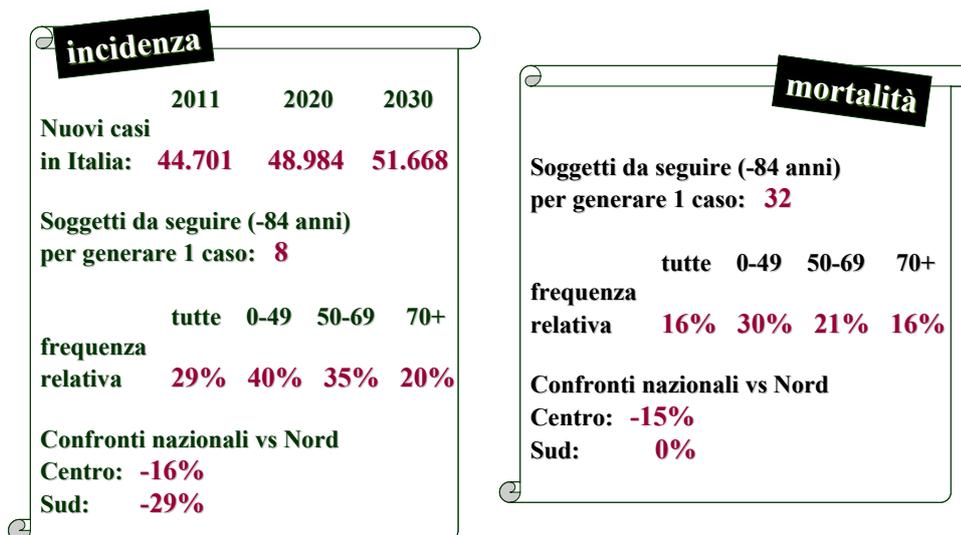
# ANALISI DEI DATI AGGIORNATI SU INCIDENZA, PREVALENZA E MORTALITÀ DEI TUMORI DELLA MAMMELLA IN EMILIA-ROMAGNA E IN ITALIA

Stefano Ferretti - AIRTUM, Registro Tumori della provincia di Ferrara  
 Carlo Alberto Goldoni - Azienda USL di Modena

## Epidemiologia dei tumori della mammella

In Italia è stato avviato nel 2011 un progetto congiunto tra Associazione Italiana Registri Tumori (AIRTUM) e Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) per aggiornare e pubblicare periodicamente i dati epidemiologici sulla diffusione dei tumori in Italia. I dati derivano dalla Rete dei Registri dell'AIRTUM e sulla base di essi sono elaborate stime per tutto il territorio nazionale. I dati salienti di incidenza e mortalità per tumori della mammella, comprendenti la stima dell'incidenza nell'anno in corso (2011) e nel medio-lungo termine (2020, 2030), il rischio cumulativo, la frequenza relativa e i confronti geografici sono indicati in **fig. 1**.

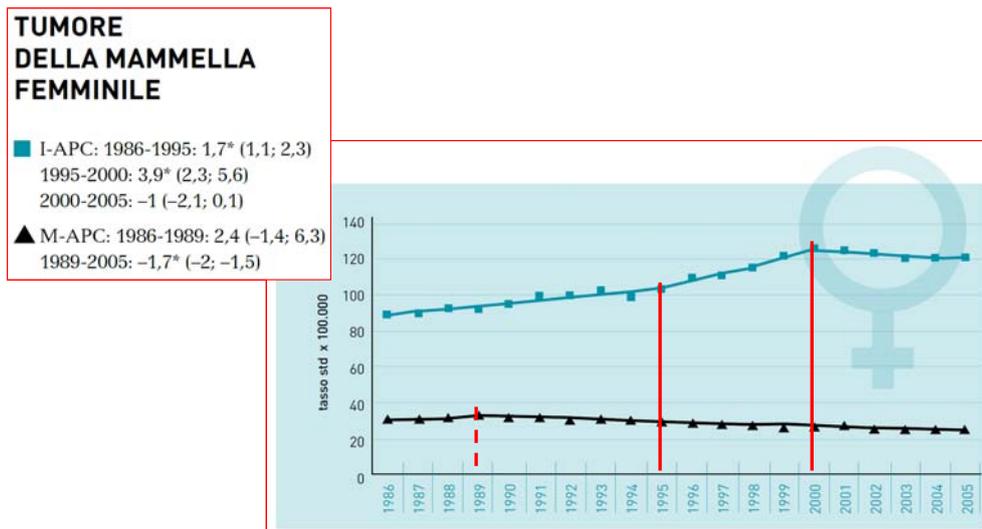
**Figura 1. Incidenza e mortalità per tumori mammari in Italia**



## Tendenze temporali

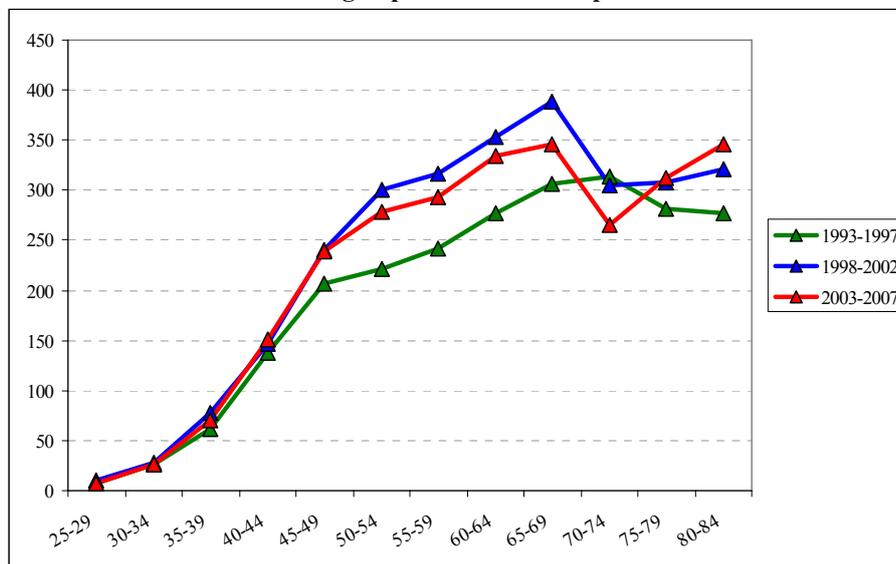
Le tendenze temporali dell'incidenza e mortalità nel pool dei Registri dell'AIRTUM sono evidenziate in **fig. 2** e mostrano un aumento dell'incidenza fino all'anno 2000 (in particolare dal 1995 al 2000, in corrispondenza dell'inizio delle attività di screening mammografico in diverse aree) seguito da un moderato decremento. La mortalità mostra invece, dal 1989, una stabile tendenza al decremento (-1,7% all'anno)

**Figura 2. Incidenza e mortalità per tumori della mammella in Italia (pool AIRTUM, fonte: I numeri del cancro in Italia 2011)**



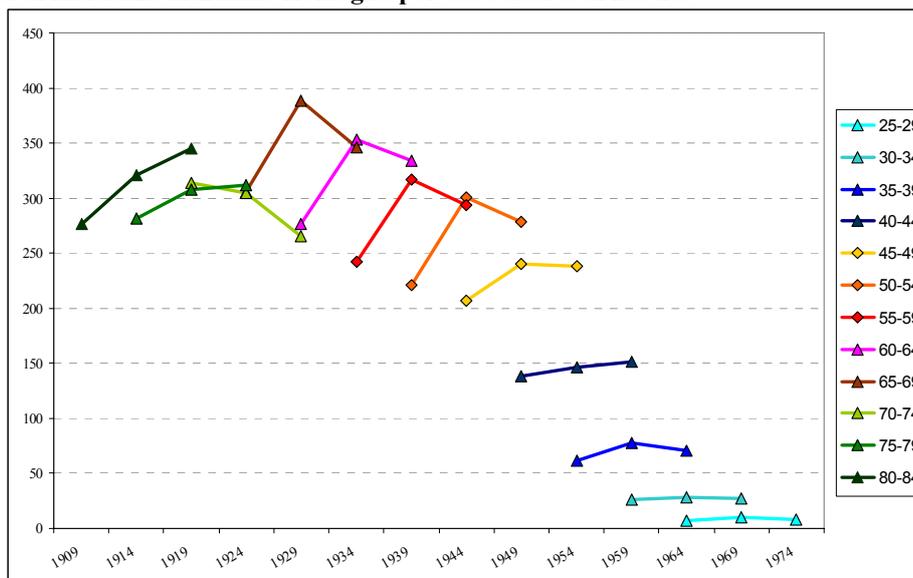
In Emilia-Romagna l'incidenza per classi di età dei tumori della mammella mostra evidenti variazioni in corrispondenza dell'inizio dei programmi di screening (metà anni '90), con un incremento, rispetto al periodo pre-screening, nelle età di arruolamento delle donne (50-69 anni) e conseguente anticipazione diagnostica delle lesioni, evidenziata anche dal calo progressivo dell'incidenza oltre i 70 anni di età (**fig. 3**)

**Figura 3. Tassi di incidenza in Emilia-Romagna per classi di età e periodo**



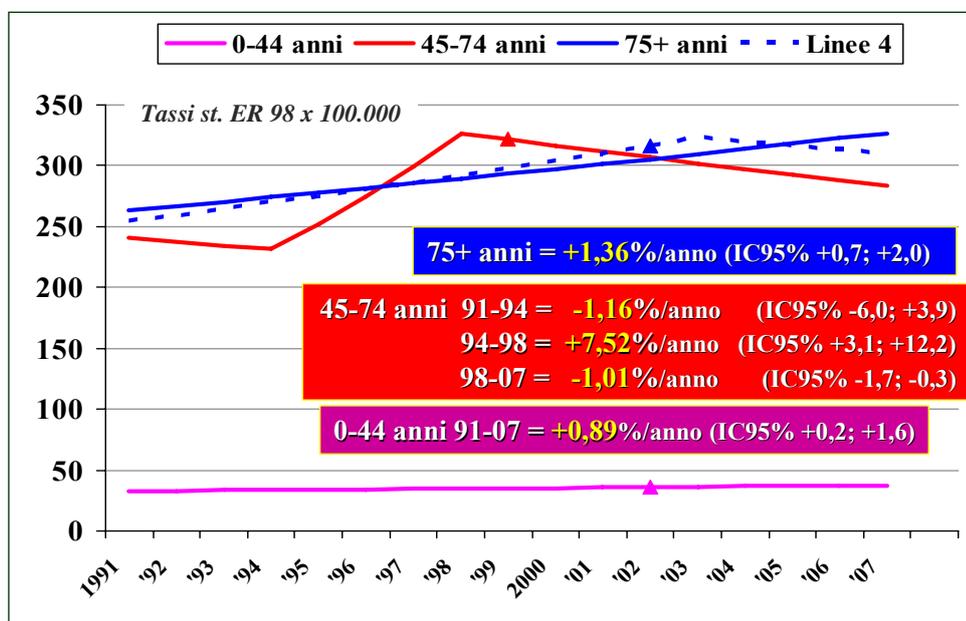
L'analisi per coorte di nascita conferma i dati dei trend di incidenza: nella fascia 45-74 anni si assiste, nelle generazioni analizzate, ad un fenomeno di crescita, seguito da decremento, con le generazioni più giovani per ogni singola classe di età che risentono del decremento successivo alla fase di prevalenza dello screening (**fig. 4**)

**Figura 4. Tassi di incidenza in Emilia-Romagna per età e coorte di nascita**



Le tendenze temporali di incidenza in Emilia-Romagna rivelano per le età comprese tra i 45 e 74 anni (interessate dallo screening mammografico) un comportamento tipico dei territori in cui si attivano programmi di prevenzione secondaria, con un deciso incremento a partire dall'inizio dello screening, fino a un culmine (in corrispondenza dell'esaurimento della fase di prevalenza) e successiva discesa. Significativamente il fenomeno non riguarda le età più giovani e più anziane (in cui si inizia comunque ad apprezzare un decremento a partire dal 2003 (fig. 5)

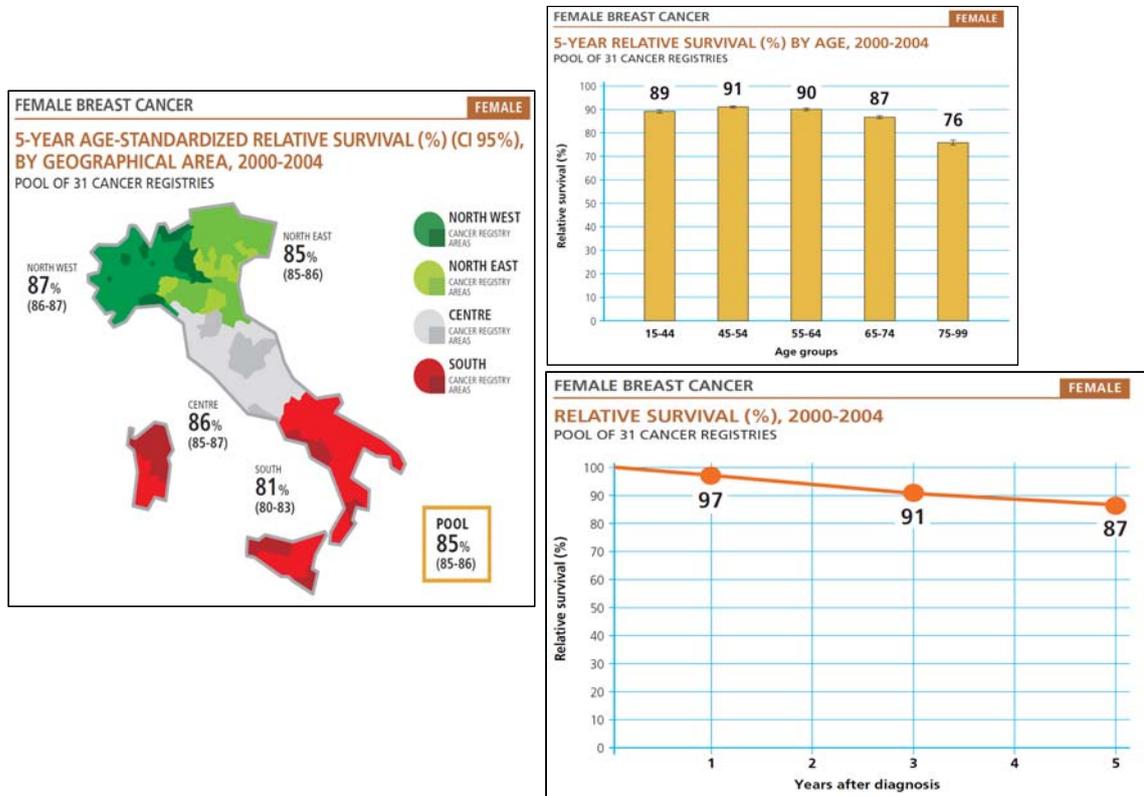
**Figura 5. Trend temporali di incidenza e mortalità in Emilia-Romagna**



## Sopravvivenza

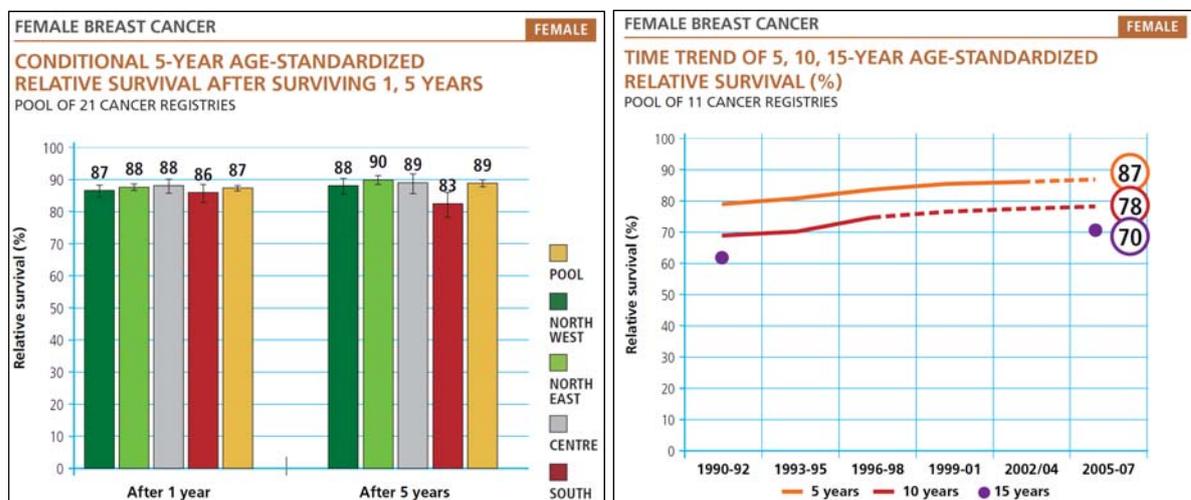
La sopravvivenza delle pazienti con tumore della mammella in Italia evidenzia differenze geografiche, con livelli inferiori al Sud e Isole, e valori attestati intorno al 90% a 5 anni per tutte le classi di età all'incidenza, con una discreta flessione soltanto nelle pazienti più anziane (fig. 6)

Figura 6. Sopravvivenza delle pazienti con tumore della mammella in Italia (fonte:AIRTUM WG. I tumori in Italia, rapporto 2011. Epidemiol Prev 2011; 5/6 suppl.3)



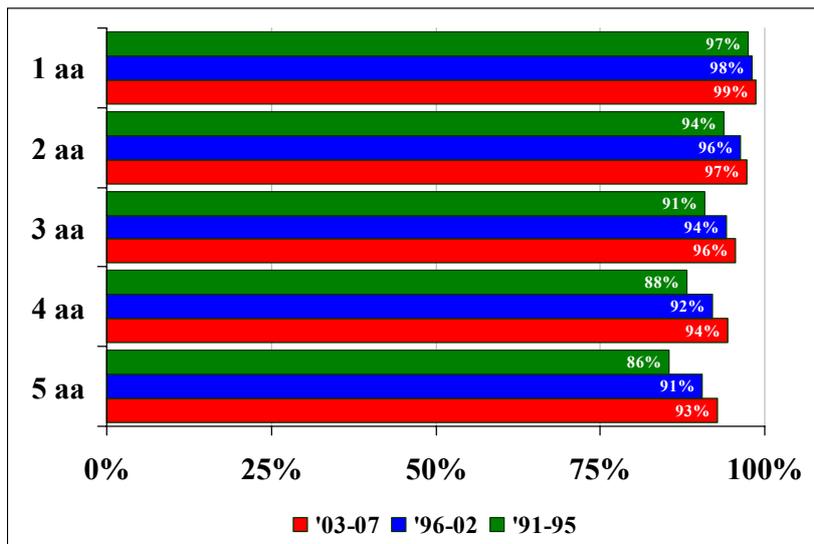
Negli anni la sopravvivenza in Italia è progressivamente aumentata e vengono conservati valori molto alti durante tutta la storia clinica (fig. 7)

Figura 7. Tendenze temporali della sopravvivenza in pazienti con tumore della mammella in Italia (fonte:AIRTUM WG. I tumori in Italia, rapporto 2011. Epidemiol Prev 2011; 5/6 suppl.3)



In Regione Emilia-Romagna si apprezzano analoghi moderati miglioramenti della sopravvivenza, nel tempo (fig. 8)

**Figura 8. Sopravvivenza in Emilia-Romagna nei diversi periodi**



**Prevalenza**

Riprendendo dati già pubblicati, la **fig. 9** evidenzia l’alto numero di donne con pregressa diagnosi di carcinoma mammario. In Italia il loro numero ammonta a poco meno di 525.000 unità, di cui il 16% nella fase iniziale del follow-up e quasi il 40% ormai a più di 10 anni dalla diagnosi (**fig. 9-10**). Questi valori, analoghi a quelli osservati in Regione Emilia-Romagna, in cui si stimano 46.000 donne in follow-up (**fig. 11**) evidenziano il carico assistenziale richiesto al Sistema Sanitario Nazionale e le diverse esigenze a cui far fronte nel corso di tutta la storia clinica delle pazienti

**Figura 9. La prevalenza del carcinoma mammario in Italia (Fonte: AIRTUM WG. I tumori in Italia; rapporto 2010. Epidemiol Prev 2010; 5-6 suppl. 2)**

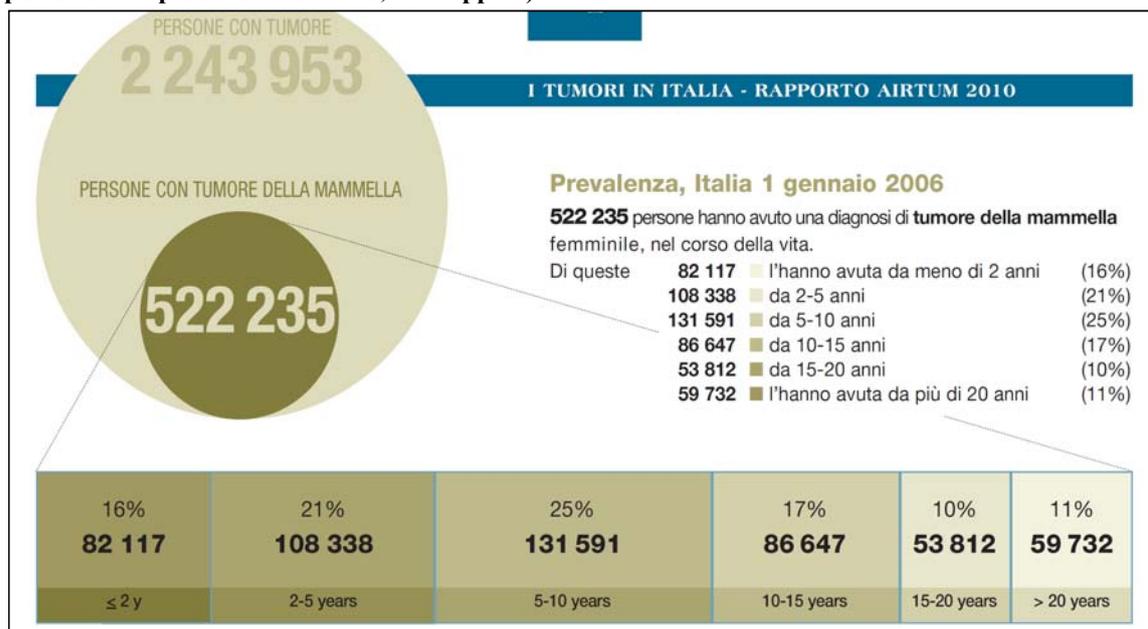
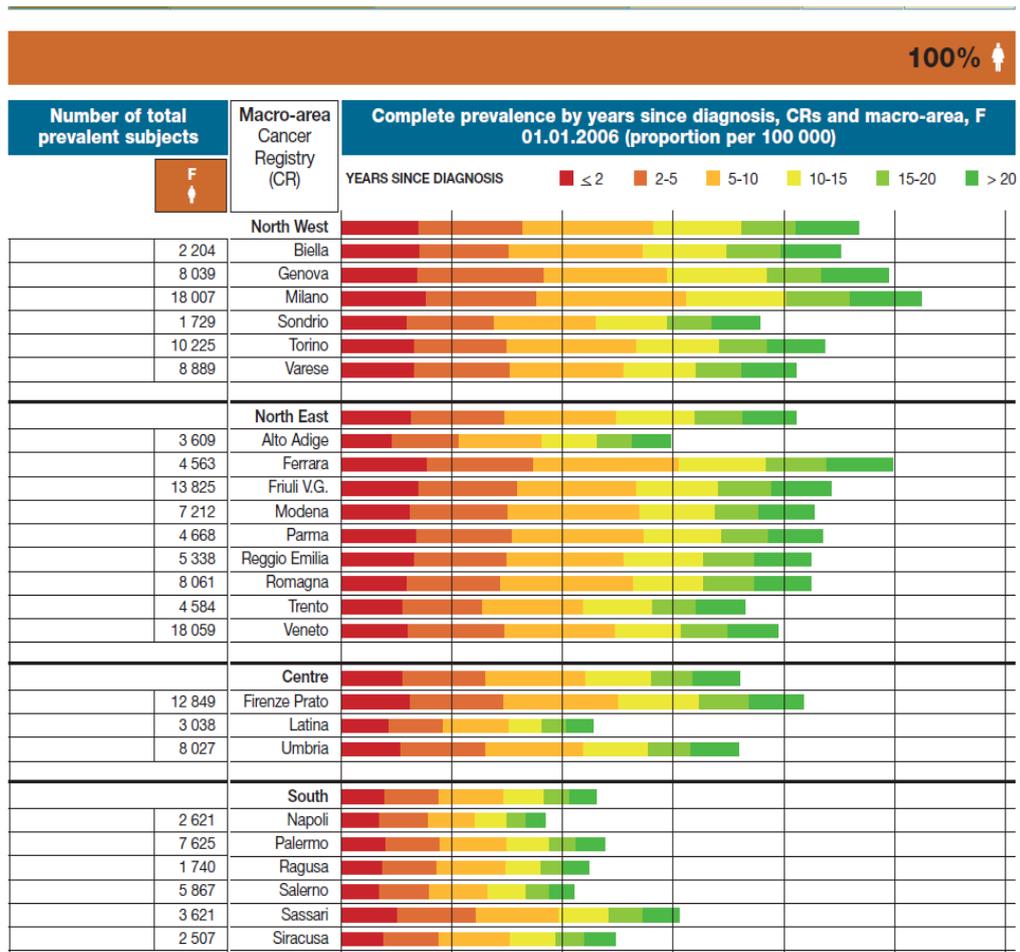
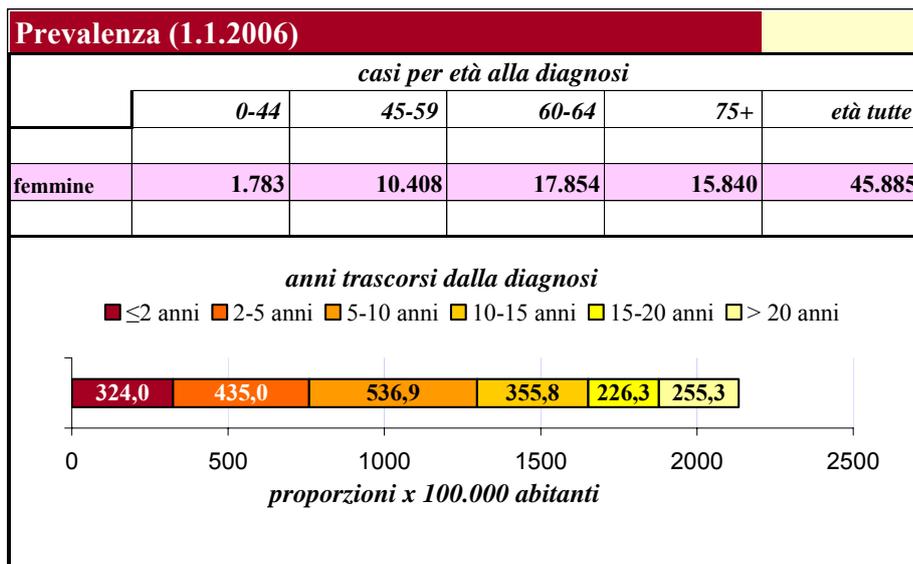


Figura 10. La prevalenza del carcinoma mammario in Italia (Fonte: AIRTUM WG. I tumori in Italia; rapporto 2010. Epidemiol Prev 2010; 5-6 suppl. 2)



Data sheet C50 Female breast cancer

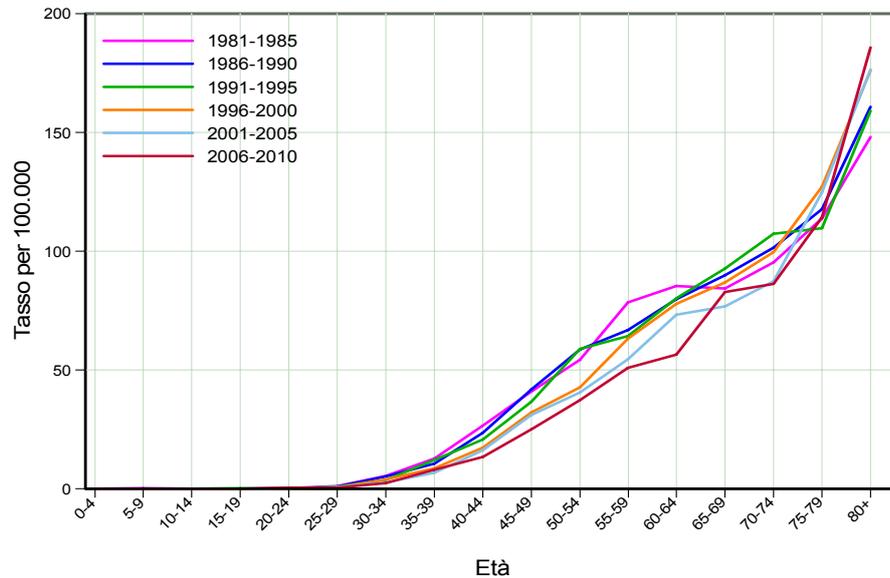
Figura 11. Prevalenza del carcinoma in Emilia-Romagna per età e anni dalla diagnosi



## Mortalità

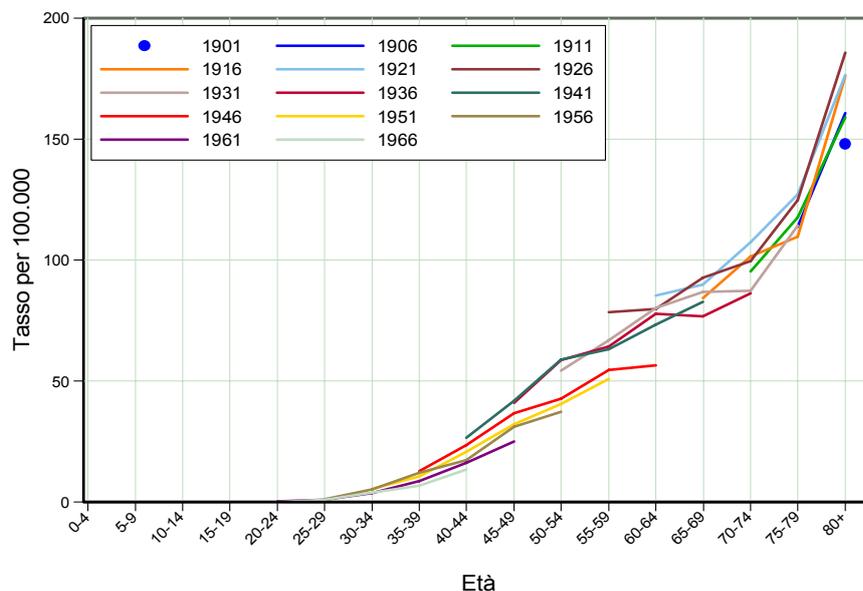
Come già osservato (**fig. 2**) si osserva una costante, lieve ma significativa (-1,7% annuo) della mortalità per tumore della mammella a partire dalla fine degli anni '80 del secolo scorso, evidentemente effetto del miglioramento dell'approccio terapeutico conseguente anche, ma non solo, allo screening. Questo andamento, apparentemente uniforme, nasconde in realtà la presenza di trend differenziati per età e periodo di nascita, come si evidenzia dalle **fig. 12-14**.

**Figura 12** Trend di mortalità per tumore maligno della mammella in Emilia-Romagna per classe di età e per periodi quinquennali dal 1981 al 2010

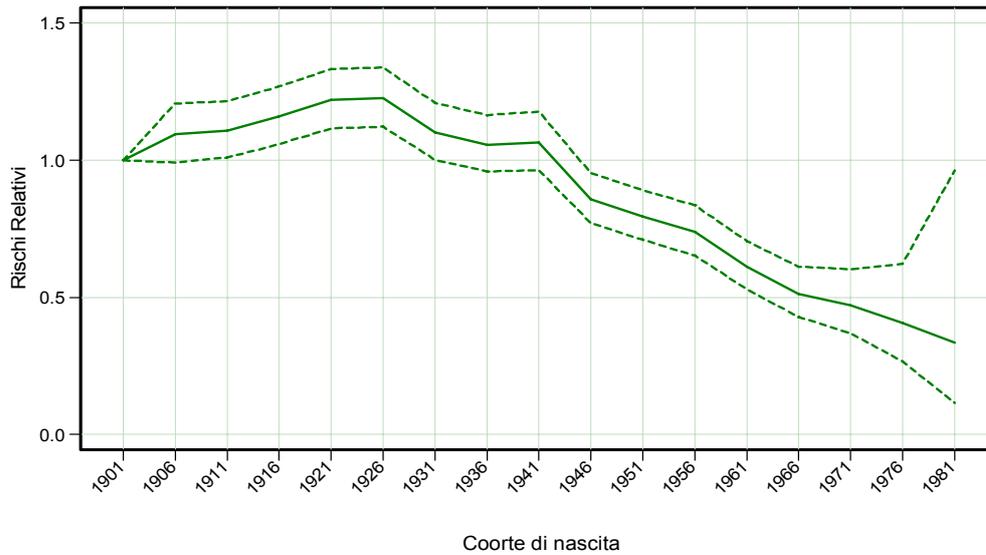


In sostanza (**fig. 12**) la mortalità nell'ultimo periodo considerato (2006-2010) è la minore fra quelle esaminate a partire dal 1981 per le classi di età da 40 a 70 anni circa, poi cresce fino ad essere la maggiore osservata fra le donne ultraottantenni: tali donne sono quelle nate negli anni intorno al 1921-1926, che, come mostrano le **fig. 13 e 14**, sono quelle che hanno sperimentato il maggior rischio di morte per questo tumore rispetto alle altre coorti, sia più anziane che più giovani.

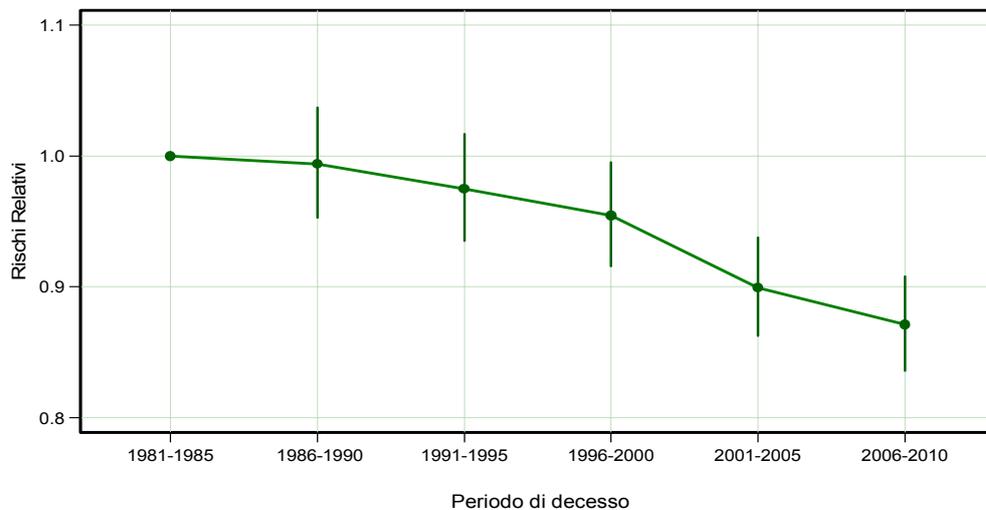
**Figura 13** Trend di mortalità per tumore maligno della mammella in Emilia-Romagna per classe di età per coorti di nascita dal 1901 al 1966. Periodo 1981-2010



**Figura 14** mortalità per tumore maligno della mammella in Emilia-Romagna Analisi APC: effetto coorte di nascita

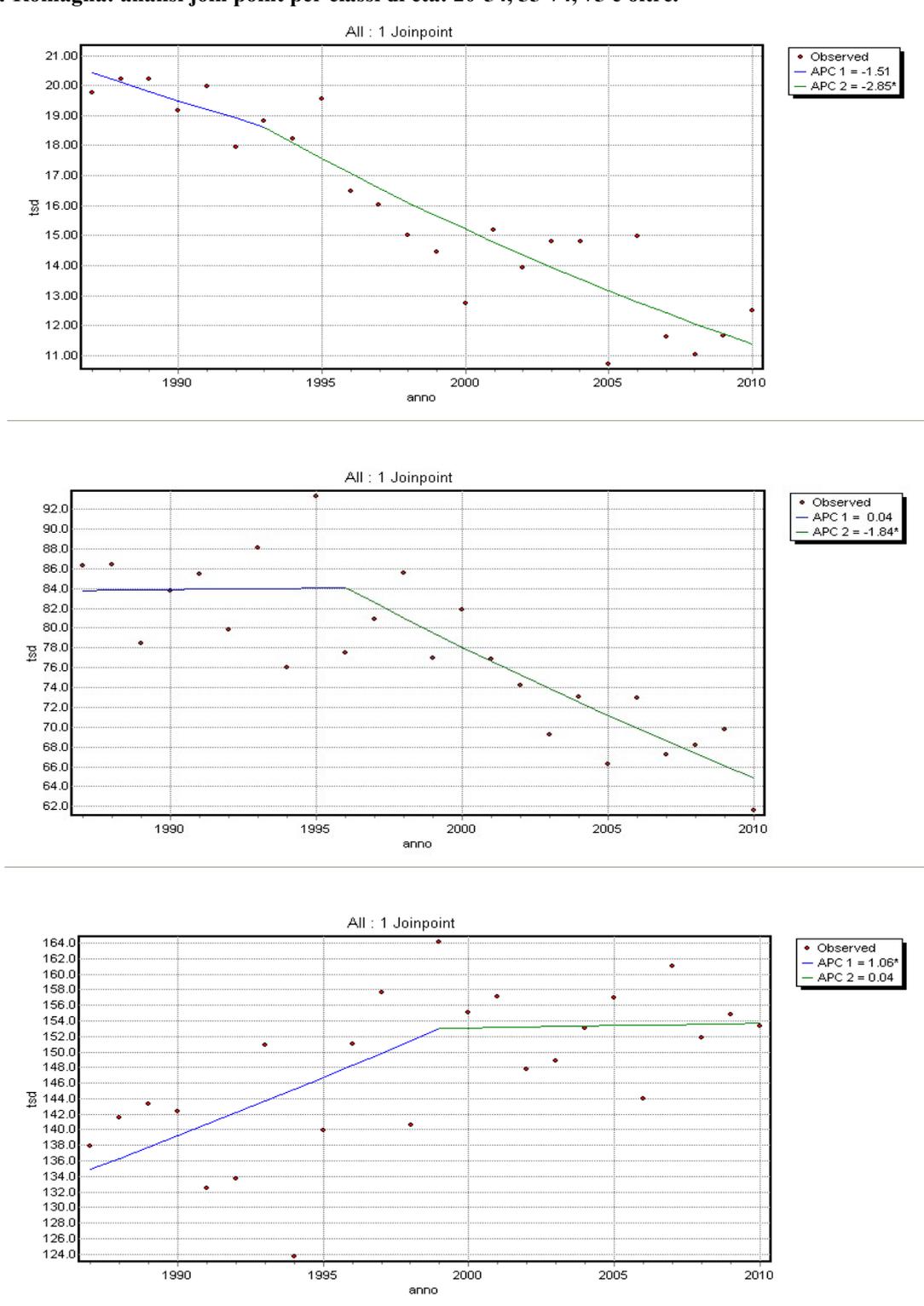


**Figura 15 mortalità per tumore maligno della mammella in Emilia-Romagna Analisi APC: effetto periodo di decesso**



Questo andamento generazionale, che possiamo ritenere almeno in parte legato alla diversa distribuzione dei fattori di rischio col passare delle generazioni e col modificarsi delle consuetudini di vita (in particolare riproduttive), è comunque associato anche ad un significativo effetto periodo che evidenzia comunque una riduzione della mortalità, depurata dall'andamento per coorti, di circa il 15% nei 20 anni compresi fra il 1986-90 ed il 2006-2010 (Fig. 15)

**Figura 16: Trend dei tassi annuali di mortalità per classi di età per tumore maligno della mammella in Emilia-Romagna: analisi join point per classi di età: 20-54, 55-74, 75 e oltre.**



La **fig. 16**, infine, rappresenta la sintesi di questi fenomeni con l'analisi dei trend per classi di età: fra le più giovani, fino a 54 anni, si è verificata una riduzione, inizialmente dell'1,5% annuo, poi accelerata a quasi il 3% a partire dal 1993, che ha portato circa ad un dimezzamento dei tassi specifici, per le età intermedie, 55-74, massimamente interessate dagli effetti dello screening, da un'iniziale stazionarietà, si osserva dal 1997 una riduzione tendenziale del 1,84% annuo, infine per le ultrasessantacinquenni l'aumento di mortalità di circa l'1% annuo fino al 2000 si è poi azzerato.

## **BIBLIOGRAFIA**

- Ferretti S, Finarelli AC. *I tumori in Emilia-Romagna 2007*. Contributi, n. 67, Regione Emilia-Romagna 2011 ([www.saluter.it](http://www.saluter.it))
- AIRTUM Working Group. I tumori in Italia, rapporto 2010: La prevalenza dei tumori in Italia: persone che convivono con un tumore, lungosopravvivenenti e guariti. *Epidemiol Prev* 2010; 5-6 suppl. 2. ([www.registri-tumori.it](http://www.registri-tumori.it))
- AIRTUM Working Group. I tumori in Italia, rapporto 2011: La sopravvivenza dei pazienti oncologici in Italia. *Epidemiol Prev* 2011; 5-6 suppl. 3. ([www.registri-tumori.it](http://www.registri-tumori.it))
- AIRTUM-AIOM Working Group. *I numeri del cancro in Italia 2011*. Intermedia Editore, Brescia 2011.

## LA SURVEY DELLO SCREENING PER I TUMORI DEL COLLO DELL'UTERO AL 31/12/2010

Alessandra Ravaioli<sup>1</sup>, Silvia Mancini<sup>1</sup>, Rosa Vattiato<sup>1</sup>, Fabio Falcini<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Registro Tumori della Romagna, IRCCS-IRST, Meldola (FC)

Il presente rapporto si propone di evidenziare, attraverso una sintesi descrittiva, l'attività dei programmi di screening dei tumori del collo dell'utero nel territorio della 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) massimizzandone l'efficacia e minimizzandone gli effetti indesiderati. Tale flusso non prevede la distinzione fra donne invitate o auto-presentatesi al programma di screening nell'ambito comunque dei criteri di reclutamento previsti dal programma stesso.

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 dai diversi centri.

Al flusso informativo nazionale, nel presente rapporto, si è ritenuto opportuno aggiungere anche una breve descrizione dei dati desunti dalla scheda regionale d'avanzamento al 31 dicembre 2011, 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**

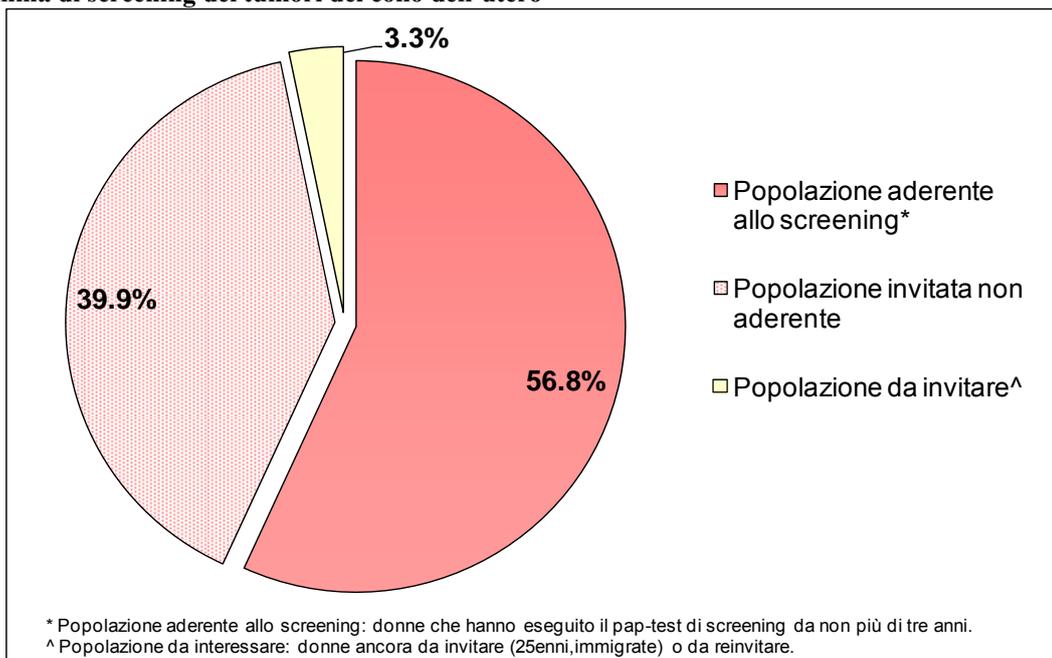
In Emilia-Romagna al 31 dicembre 2011 le donne residenti di età compresa fra i 25 e i 64 anni erano 1.250.062, tra queste il 97.1% è stata invitata negli ultimi tre anni ad eseguire il pap-test e il 58.9% l'ha eseguito aderendo all'invito. La risposta all'invito è da considerarsi molto buona, infatti il dato medio rilevato dall'Osservatorio Nazionale Screening (ONS) per i programmi attivi in Italia è del 39,3% per l'anno 2009.

Nel corso del 2011 tutte le realtà, secondo le indicazioni regionali, hanno coinvolto anche le donne domiciliate. Pur sapendo che si tratta di una popolazione particolarmente mobile e quindi più difficilmente raggiungibile, l'obiettivo è di invitarne almeno l'80%. L'adesione all'invito è del 44.9% ed è inferiore rispetto alle residenti.

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

Nel **Grafico 1** si osserva che il 3.3% di popolazione obiettivo al 31 dicembre 2011 risultava da invitare, mentre un 39.9%, pur invitata negli ultimi tre anni, non aveva eseguito un pap-test nell'ambito del programma regionale.

**Grafico 1: Popolazione femminile di 25-64 anni presente e residente al 31 dicembre 2011 - adesione al programma di screening dei tumori del collo dell'utero**



È noto che l'utilizzo spontaneo 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 2007-2009 intervistando un congruo campione di donne di 25-64 anni, permette di rilevare che l'86% delle rispondenti ha complessivamente eseguito un pap-test 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.

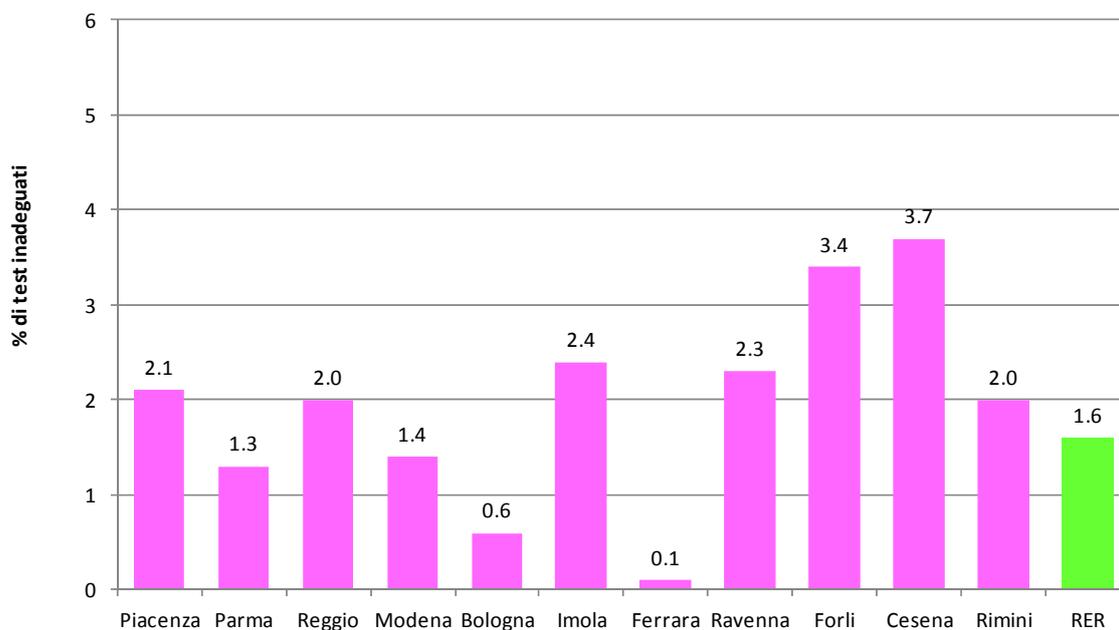
**Tabella 1: Distribuzione tra programmi di screening dei principali indicatori espressi in percentuale al 31/12/2009, 31/12/2010 e 31/12/2011 per la popolazione bersaglio residente**

	Allineamento del programma			Adesione all'invito corretta			Copertura del test		
	31/12/2009	31/12/2010	31/12/2011	31/12/2009	31/12/2010	31/12/2011	31/12/2009	31/12/2010	31/12/2011
Piacenza	95.8	95.2	97.0	52.2	52.9	53.0	59.7	61.4	63.0
Parma	93.3	93.0	93.3	64.6	64.3	65.2	64.6	64.2	65.2
Reggio E.	99.4	99.8	99.9	68.4	68.5	65.1	75.1	74.7	70.6
Modena	99.9	100.0	99.7	67.6	65.3	65.7	73.0	70.9	71.2
Bologna	86.9	88.3	93.0	51.0	49.8	47.8	48.6	48.7	47.5
Imola	95.3	96.2	96.0	69.5	69.3	67.8	68.7	69.3	67.1
Ferrara	95.5	98.0	95.7	63.4	61.1	58.1	60.6	60.7	61.5
Ravenna	93.7	97.8	99.8	63.8	63.0	63.1	66.2	69.4	70.4
Forlì	71.4	80.1	98.6	62.0	60.9	56.8	49.3	54.2	61.1
Cesena	92.8	94.5	99.4	50.9	54.6	58.8	60.2	62.4	61.9
Rimini	96.4	99.4	99.4	57.6	56.7	54.1	58.4	57.7	54.6
RER	93.5	95.1	97.1	60.9	60.1	58.9	62.1	62.5	62.1

## La qualità dei pap-test effettuati

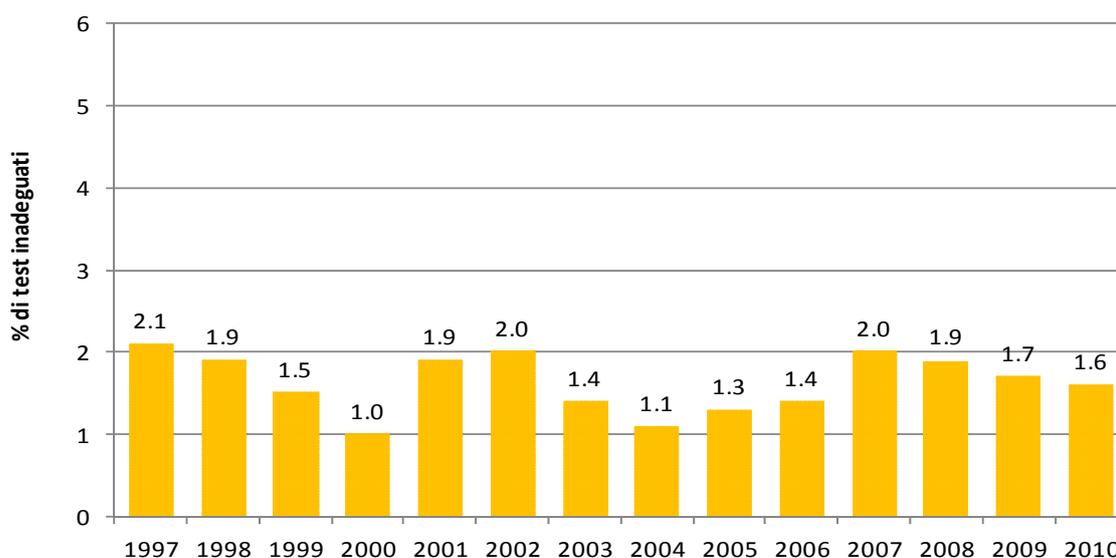
Un importante indicatore del programma è rappresentato dalla qualità del prelievo, che nel complesso risulta buona (**Grafico 2**): infatti, la proporzione di pap-test inadeguati per il 2010 è pari all'1,6%. Tutte le aziende soddisfano lo standard accettabile ( $\leq 5\%$ ) e quasi tutte quello desiderabile ( $\leq 3$ ). Si nota dal grafico una eterogeneità abbastanza rilevante tra i diversi centri.

**Grafico 2: Proporzioni di test con esito inadeguato sul totale dei test eseguiti per l'anno 2010**



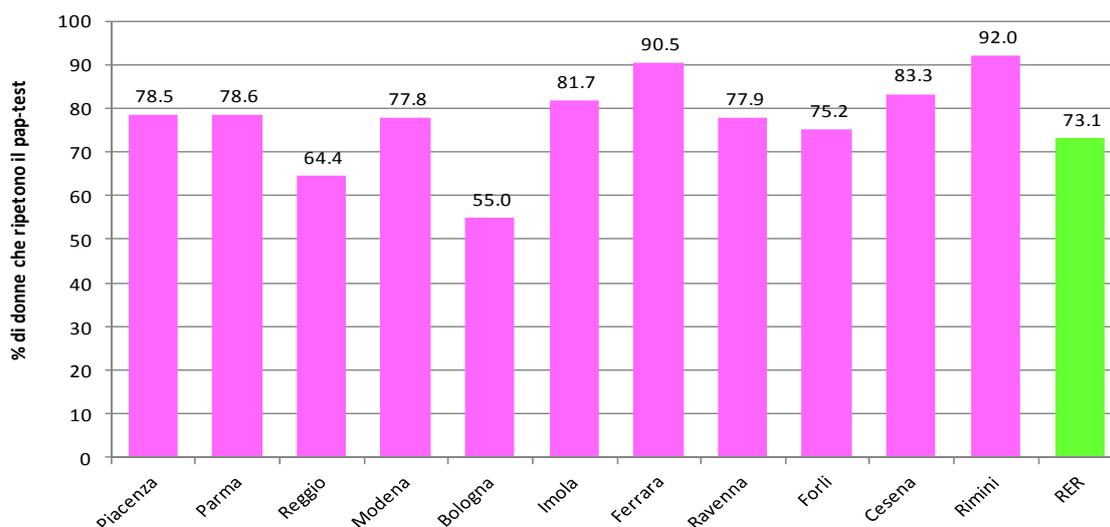
La percentuale dei test che risultano inadeguati ha un andamento altalenante (**Grafico 3**): nel corso del periodo in esame si registrano proporzioni molto basse negli anni 2000 e 2004, mentre negli ultimi anni la proporzione è quasi inalterata rispetto ai primi anni di attivazione dello screening, ma è comunque al di sotto del livello minimo di desiderabilità.

**Grafico 3: Proporzioni di test inadeguati nel periodo 1997-2010 in Emilia-Romagna**



La compliance alla ripetizione del pap-test riportata nell'anno 2010 in Regione è pari al 73.1% e supera il dato nazionale (ONS 2010: 60.8%). Nelle diverse realtà aziendali si rileva un range di variazione da 55.0% a 92.0% (**Grafico 4**).

**Grafico 4: Compliance alla ripetizione del pap-test per centro di screening nell'anno 2010**

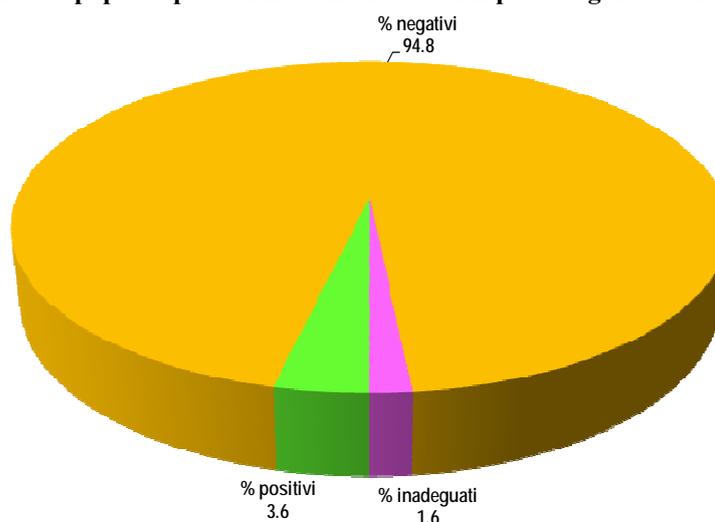


### Invio al secondo livello

Per risultato “positivo” al pap-test, si intende la segnalazione di qualunque quadro diagnostico che rappresenti indicazione per l’approfondimento (colposcopia ed eventualmente biopsia). A livello regionale nell’anno 2010 si sono registrati 9.108 (3,6%) pap-test positivi su 252.902 pap-test eseguiti in donne di età 25-64 anni. La percentuale di test positivi non si discosta molto da quella registrata negli anni precedenti.

La distribuzione dei pap-test positivi per categoria citologica (secondo la nuova classificazione Bethesda 2001 adottata a partire dalla survey 2006) evidenzia che il pap-test positivo per cellule tumorali maligne e HSIL non raggiunge il 8% del totale dei pap-test positivi, mentre le categorie ASC-H, ASC-US e AGC rappresentano il 58.6% della positività per l’anno 2010 (**Grafico 5**).

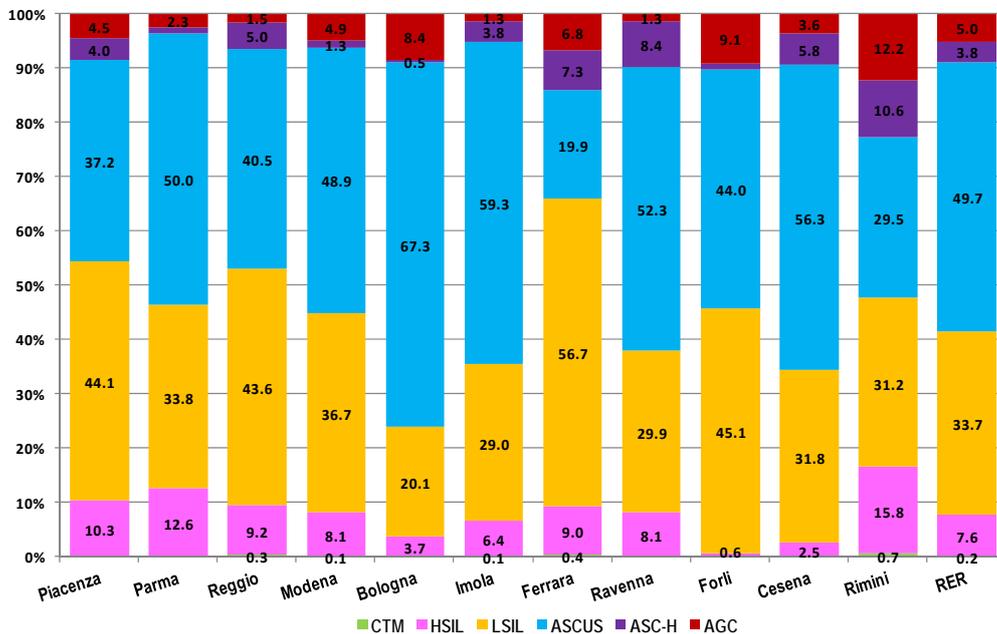
**Grafico 5: Distribuzione dei pap-test positivi in donne 25-64 anni per categoria citologica nell'anno 2010**



Diversamente da quanto ci si aspetterebbe rimane ancora una considerevole variabilità territoriale delle lesioni diagnosticate nell’anno 2010 (**Grafico 6**), che potrebbe essere causata da diversi fattori, ad esempio un differente rischio a livello territoriale, differenti criteri di definizione diagnostica delle lesioni, un’interpretazione morfologica non omogenea dei

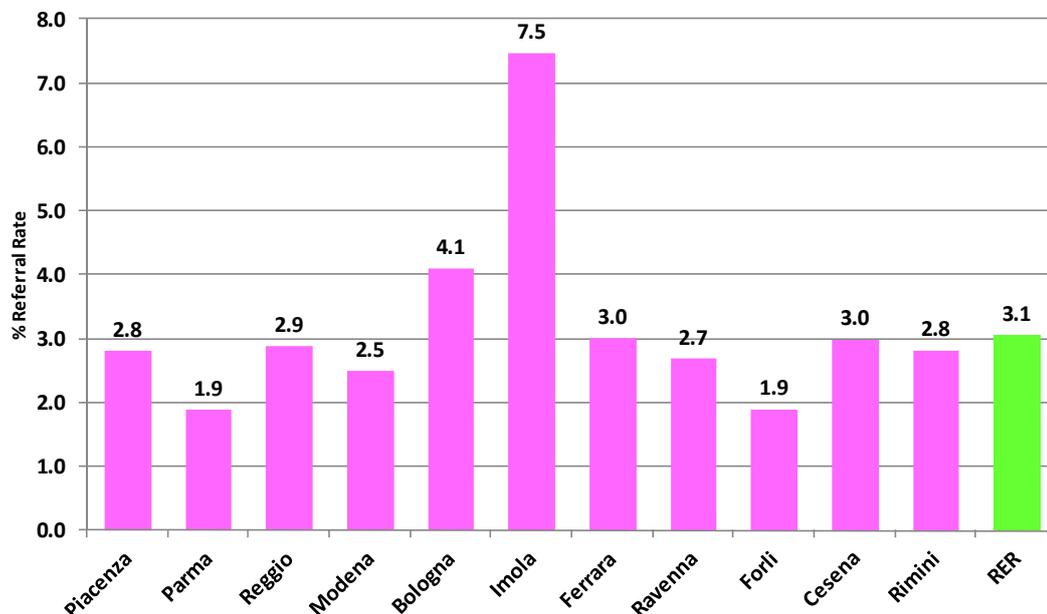
preparati, un'applicazione diversificata di nuove tecnologie e dall'introduzione non simultanea di nuove classificazioni citologiche (Sistema Bethesda 2001). Una simile variabilità si riscontra, analogamente, nella maggior parte dei programmi di screening attivi in Italia.

**Grafico 6: Distribuzione dei pap-test positivi per categoria citologica e azienda USL nell'anno 2010**



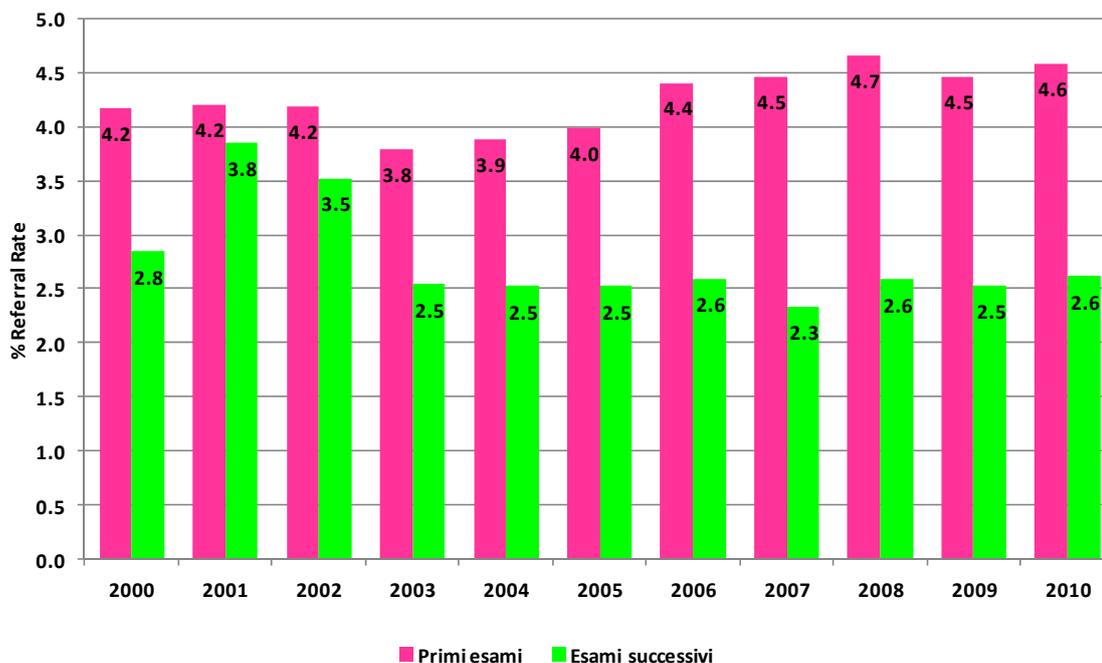
In Emilia-Romagna, il referral rate raggiunge nel 2010 un valore regionale pari a 3.1%, range: 1.9% - 7.5% (**Grafico 7**).

**Grafico 7: referral rate per totale esami e centro di screening, anno 2009**



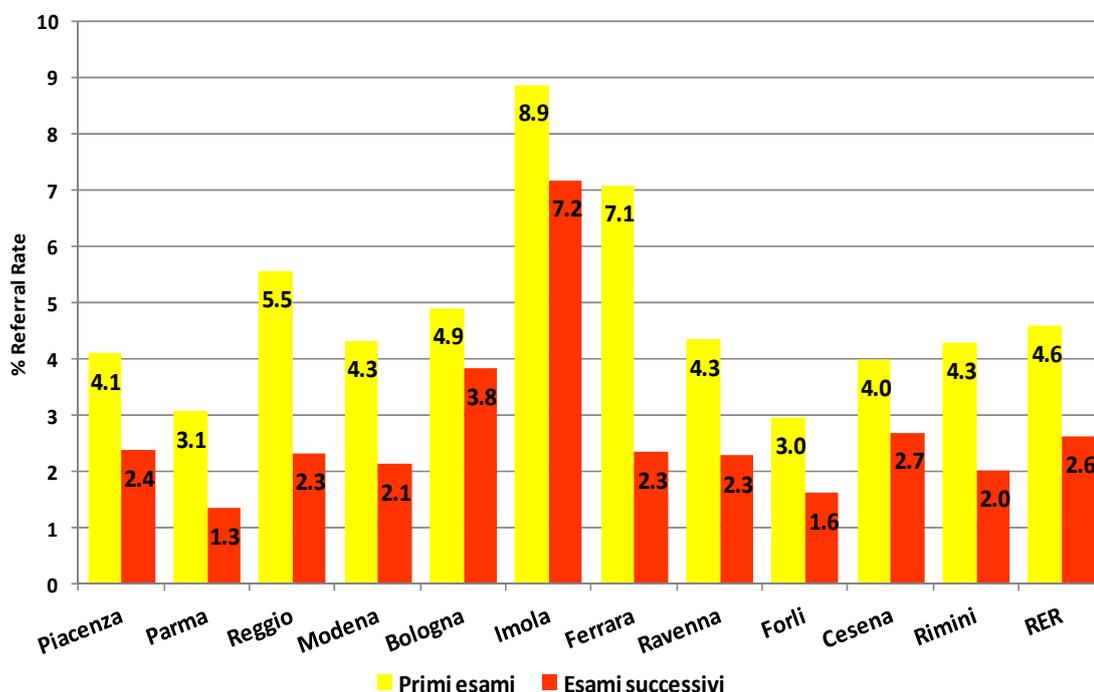
Nella Survey ONS 2010 il tasso medio nazionale di invio in colposcopia è risultato di 2,6 donne per 100 test eseguiti. In particolare, a livello regionale il referral rate per i primi esami nel 2010 è pari a 4,6%, mentre è più basso quello relativo agli esami successivi, intorno al 2,6% (**Grafico 8**).

**Grafico 8: Trend del referral rate suddiviso per primi esami ed esami successivi, anno 2009**



Suddividendo il tasso di richiamo per primi esami ed esami successivi tra i centri di screening (**Grafico 9**) si nota ancora una forte variabilità per entrambe le categorie.

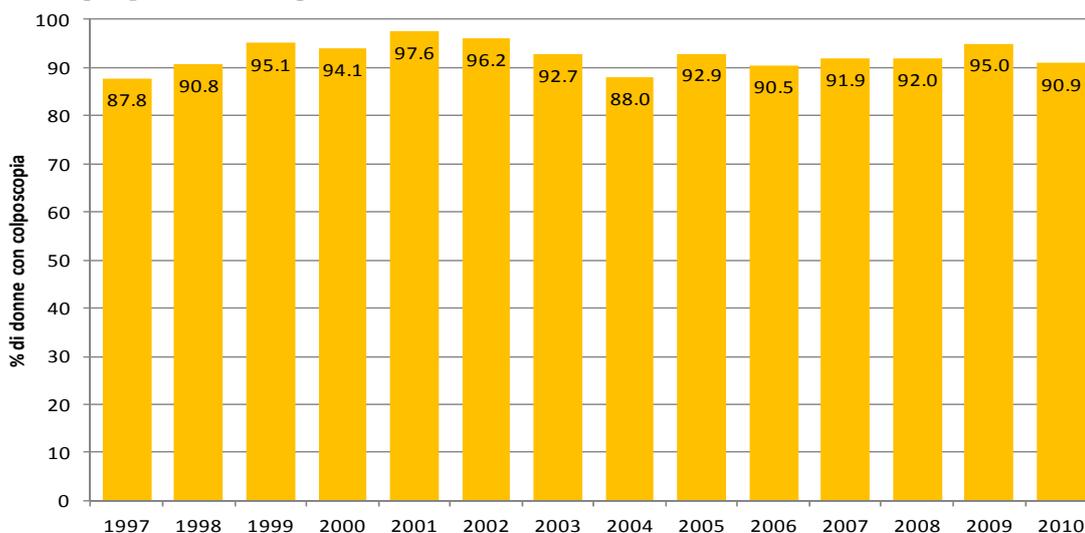
**Grafico 9: Distribuzione del referral rate per centro di screening e per tipologia di esame (primi esami, esami successivi) nel 2010**



### Adesione alla colposcopia

Nell'anno 2010 l'88.1% delle donne con pap-test positivo ha aderito alla colposcopia superando, come negli anni precedenti, il valore considerato accettabile e avvicinandosi a quello desiderabile (accettabile  $\geq 80\%$  e desiderabile  $\geq 90\%$ ). Il dato nazionale relativo al 2010 è pari all'86.0% in aumento rispetto agli anni passati (**Grafico 10**).

**Grafico 10: Trend dell'adesione corretta alla colposcopia per le donne con citologia ASC-US+ nella regione Emilia-Romagna per il totale degli esami.**



Nel **Grafico 11** si riporta il valore dell'adesione alla colposcopia per ASC-US+ riportato dai centri di screening dell'Emilia-Romagna nell'anno 2010. Si può notare una certa variabilità tra i centri, con un range che va dal 68.8% al 100.0%.

**Grafico 11: Adesione corretta alla colposcopia per le donne con citologia ASC-US+ nei centri di screening della regione per il totale degli esami nell'anno 2010**



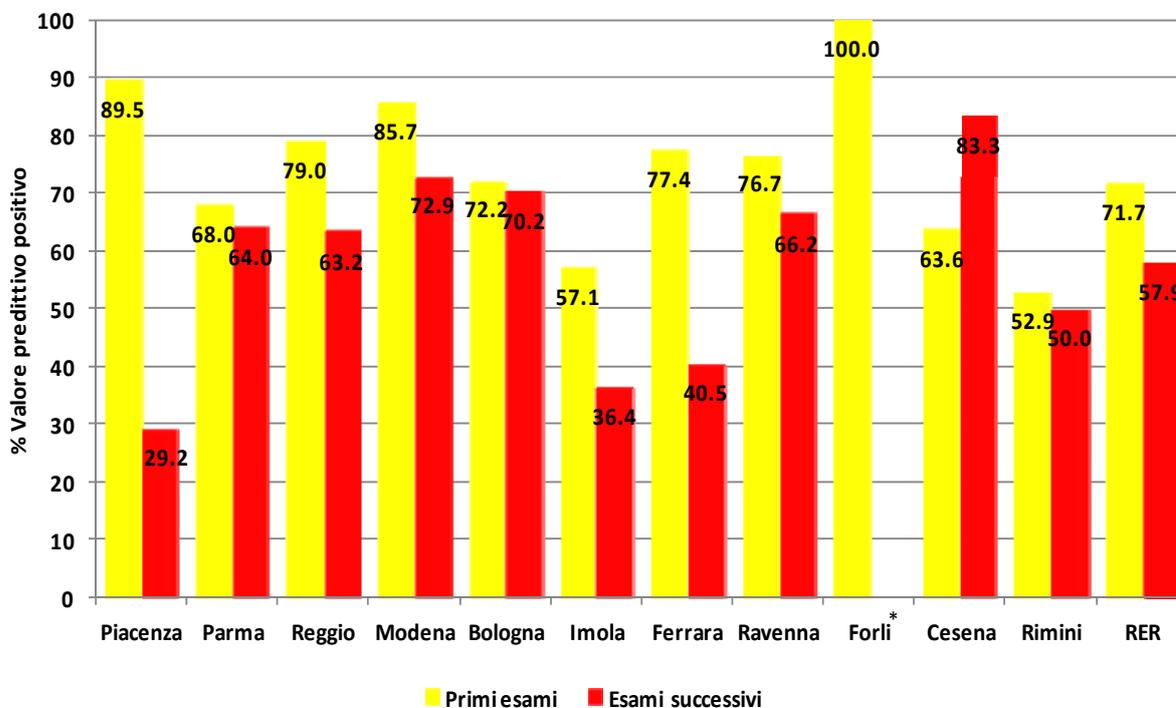
### Valore Predittivo Positivo

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 ad alto grado, cioè Cellule Tumorali Maligne, HSIL e ASC-H (**Grafico 12**) e per diagnosi citologica di ASC-US o superiore ASC-US+ per

primi esami ed esami successivi (**Grafico 13**)

Come si può notare dal **Grafico 12**, in Emilia-Romagna si registra complessivamente un VPP dell'invio in colposcopia con citologia ad alto grado per la presenza di istologia CIN2+ pari al 71.7% nei primi esami e al 57.9% negli esami successivi per l'anno 2010. Un'elevata variabilità tra i centri caratterizza la realtà regionale.

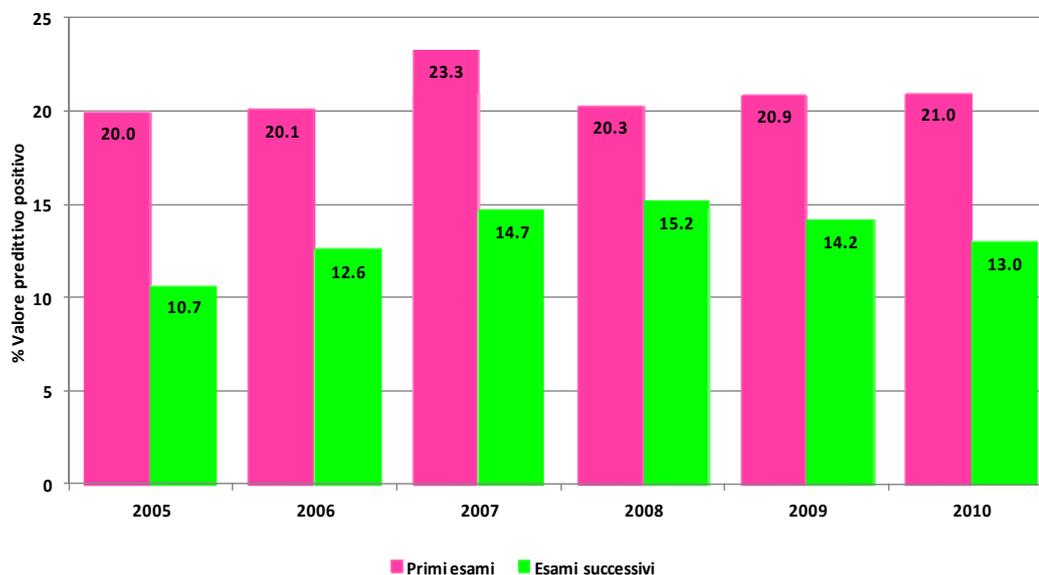
**Grafico 12: Valore Predittivo Positivo CIN2+ per donne con citologia ad alto grado (CTM/HSIL/ASC-H) per primi esami ed esami successivi e per centro di screening nell'anno 2010**



Nel **Grafico 13** si riporta il valore del VPP in presenza di istologia CIN2+ calcolato per diagnosi citologica di ASC-US+ per primi esami ed esami successivi, nel periodo 2005-2010. Negli ultimi anni lo standard accettabile consigliato a livello nazionale (>10%) viene superato anche di parecchi punti percentuali, in particolare per i primi esami.

Il dato nazionale riporta per l'anno 2010 un VPP CIN2+ per donne con citologia ASCUS+ pari al 16,1% per il totale degli esami.

**Grafico 13: Trend del Valore Predittivo Positivo CIN2+ per donne con citologia ASCUS+ (ASCUS/ASCH-H/LSIL/HSIL/CTM) per primi esami ed esami successivi**

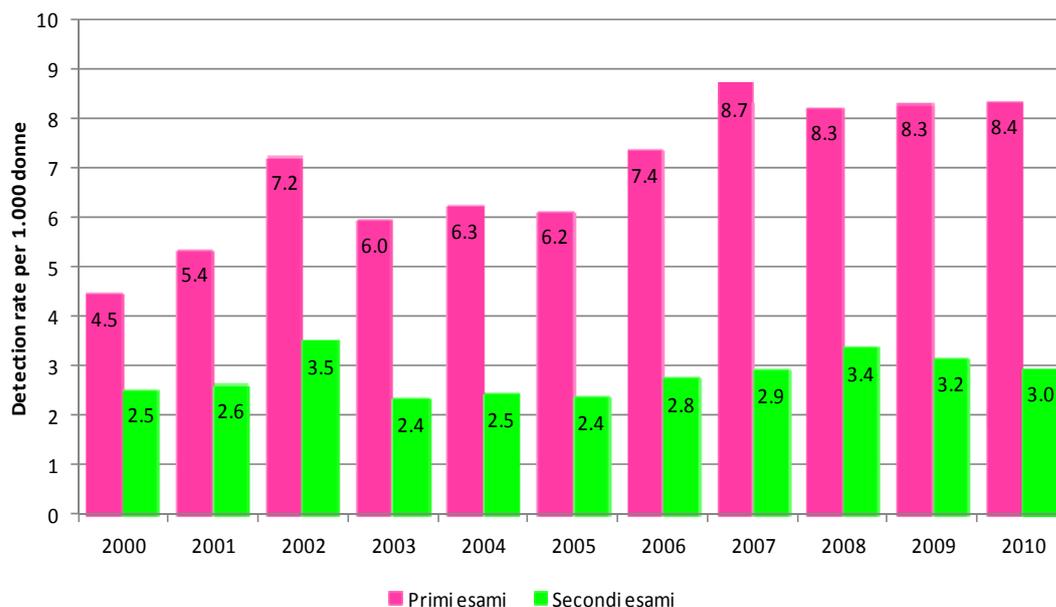


## Tasso di diagnosi

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 2010 è pari a 3,2‰ ed è soggetto a un'alta variabilità geografica, a volte anche intraregionale.

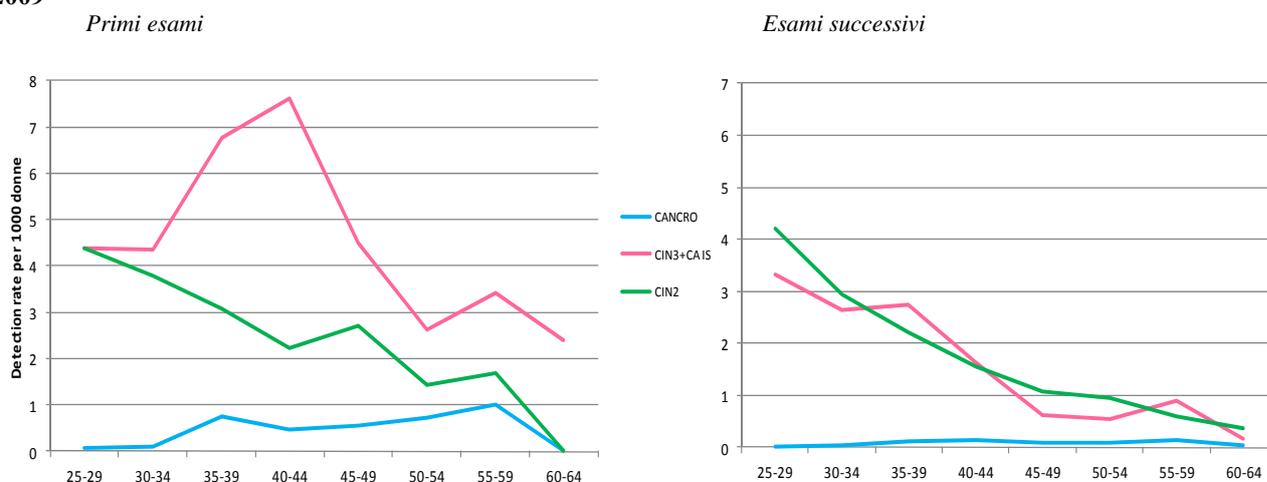
In Emilia-Romagna per l'anno in esame, tra le donne invitate ed aderenti di età 25-64 anni sono state riscontrate 1.027 lesioni di grado istologico CIN2+, registrando un tasso di diagnosi, calcolato sul totale degli esami, pari a 4,2‰. Il tasso di diagnosi medio regionale per i primi esami nel 2010 è 8,4‰, mentre per gli esami successivi è pari a 3,0‰ (**Grafico 14**).

**Grafico 14: Trend del tasso di diagnosi grezzo di CIN2+ per primi esami ed esami successivi, periodo 2000-2010**



Dal grafico del tasso di diagnosi grezzo di CIN2+ per classe di età (**Grafico 15**), si evidenzia come il maggior numero di lesioni CIN2/3 interessi le fasce più giovani. Lesioni più gravi come il cancro invasivo, sono invece più frequenti nelle donne più anziane.

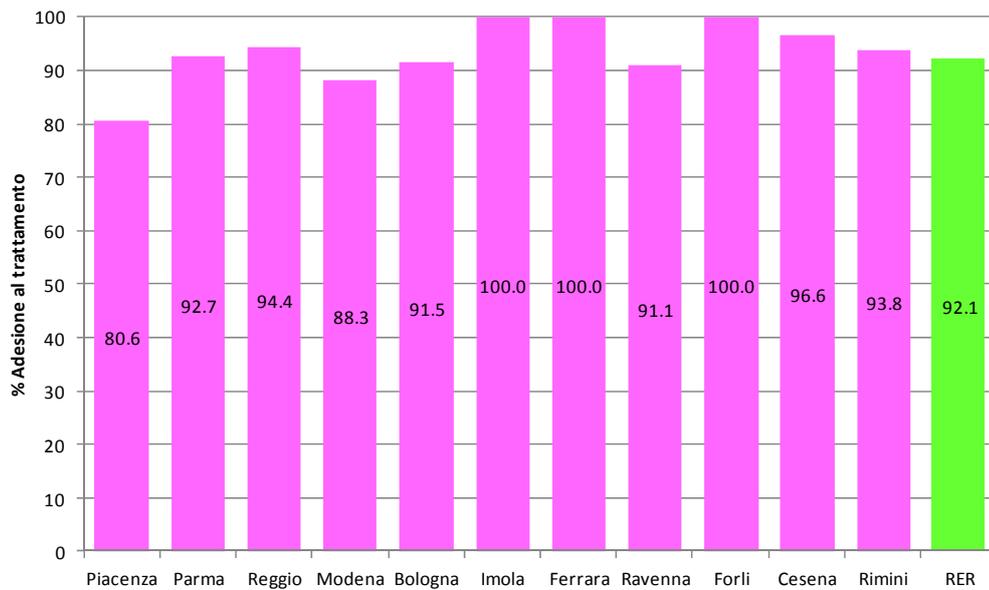
**Grafico 15: Tasso di diagnosi grezzo di CIN2+ per primi esami ed esami successivi per classe di età, anno 2009**



## I trattamenti

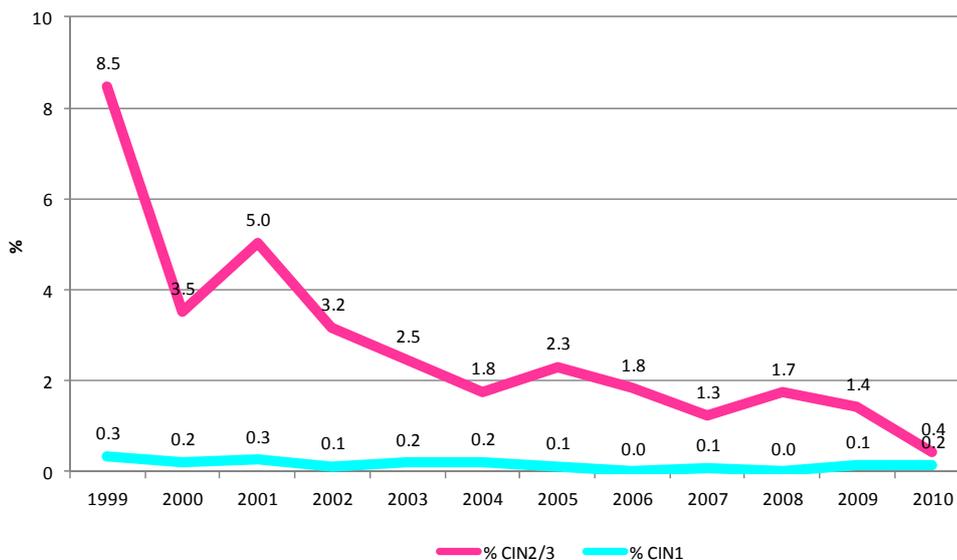
L'adesione al trattamento raggiunge percentuali elevate: infatti nell'ultimo anno la proporzione di donne alle quali è stata diagnosticata una lesione e che hanno aderito all'intervento proposto è leggermente più basso rispetto all'anno 2009 ed è pari a 92.1%. Questo valore è perfettamente in linea con quello definito dalle linee guida nazionali (accettabile  $\geq 95\%$ ). Si riscontra tra i centri di screening regionali una modesta variabilità, con un range che va dal 80.6% al 100.0% (**Grafico 16**).

**Grafico 16: Percentuale di adesione al trattamento per centro di screening nell'anno 2010**



Di notevole interesse è la verifica dell'adeguatezza del trattamento, misurata principalmente tramite la percentuale di trattamenti non conservativi nelle lesioni precancerose. Nel 2007 solo un caso con diagnosi di CIN 1 è stato trattato con intervento radicale, nel 2008 invece nessun caso, 2 casi nel 2009 e 2 nel 2010. La percentuale di isterectomie per i casi di CIN2-3 raggiunge valori accettabili se inferiore o uguale a 5 e desiderabili se minore o uguale a 2. Il valore medio regionale nel 2010 è in linea con il valore desiderabile ed è pari all'0.4%, con la maggior parte dei centri che non esegue isterectomie su questi casi. Il buon risultato raggiunto dalla Regione Emilia-Romagna si può attribuire anche al lavoro svolto dai Gruppi di lavoro sul controllo di qualità regionali specifici attivi nel programma di screening. Nel **Grafico 17** si riporta il trend della proporzione di isterectomie valutato per CIN1 e CIN2/3 nel periodo 1999-2010. Il valore relativo alla proporzione di isterectomie nei casi di CIN1 è sostanzialmente stabile negli ultimi anni. 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 i valori desiderabili.

**Grafico 17: Trend della proporzione di isterectomie riportato per le lesioni CIN1 e CIN2/3 nel periodo 1999-2010**



I trattamenti eseguiti sono prevalentemente ambulatoriali e conservativi, coerentemente con la frequenza delle lesioni precancerose di gran lunga maggiore rispetto ai tumori invasivi. Nella **Tabella 2** si riporta la tipologia di trattamento: locale (vaporizzazione laser, crioterapia, diatermia radicale e diatermocoagulazione), conservativo (conizzazione a lama fredda ed escissione con LEEP) e radicale (isterectomia) per lesione istologica. Si nota come sul totale delle lesioni CIN1 circa il 72% ha ricevuto il consiglio di non trattare.

**Tabella 2: Percentuali di trattamenti chirurgici per lesioni istologiche, anno 2010**

Trattamento	Tipo di lesione (la peggiore istologia precedente al trattamento)						
	See and Treat #	CIN1	CIN2	CIN3	Adeno Ca in situ	Ca invasivo	Totale
Locale	16	139	11	1	0	0	167
Conservativo	42	99	371	391	11	5	919
Radicale (isterectomia)	5	2	0	4	2	13	26
NT: consiglio a non trattare	0	984	14	1	0	0	999
NT: consiglio a trattare da <3 mesi*	0	6	20	8	0	0	34
NT: consiglio a trattare da >= 3mesi*	0	10	10	4	0	0	24
Trattamento ignoto	1186	121	49	31	0	3	1390
<b>Totale</b>	<b>1249</b>	<b>1361</b>	<b>475</b>	<b>440</b>	<b>13</b>	<b>21</b>	<b>3559</b>

Trattamento	Tipo di lesione (la peggiore istologia precedente al trattamento)						
	See and Treat #	CIN1	CIN2	CIN3	Adeno Ca in situ	Ca invasivo	Totale
Locale	1.3	10.2	2.3	0.2	0.0	0.0	4.7
Conservativo	3.4	7.3	78.1	88.9	84.6	23.8	25.8
Radicale (isterectomia)	0.4	0.1	0.0	0.9	15.4	61.9	0.7
NT: consiglio a non trattare	0.0	72.3	2.9	0.2	0.0	0.0	28.1
NT: consiglio a trattare da <3 mesi*	0.0	0.4	4.2	1.8	0.0	0.0	1.0
NT: consiglio a trattare da >= 3mesi*	0.0	0.7	2.1	0.9	0.0	0.0	0.7
Trattamento ignoto	95.0	8.9	10.3	7.0	0.0	14.3	39.1

# si intende che la donna è stata trattata senza biopsia precedente

\* donne che non sono state trattate chirurgicamente (NT)

## **BIBLIOGRAFIA**

- Regione Emilia-Romagna (2011), Collana “Contributi” n.68: I programmi di screening oncologici – Emilia-Romagna, Report al 2009
- Livello di attivazione ed indicatori di processo dei programmi organizzati di screening dei tumori del collo dell'utero in Italia  
a cura di: Guglielmo Ronco, Pamela Giubilato, Carlo Naldoni, Manuel Zorzi, Emanuela Anghinoni, Aurora Scalisi, Paolo Dalla Palma, Loris Zanier, Alessandra Barca, Claudio Angeloni, Maria Donata Giaimo, Rocco Maglietta, Ettore Mancini, Renato Pizzuti, Anna Iossa, Nereo Segnan, Marco Zappa  
Osservatorio Nazionale Screening, Nono Rapporto, 2010

## I DATI DELLA SORVEGLIANZA PASSI SULLA DIAGNOSI PRECOCE DEI TUMORI DEL COLLO DELL'UTERO: CONFRONTO FRA EMILIA-ROMAGNA E ITALIA (2010-11)

Nicoletta Bertozzi, Giuliano Carrozzi, Letizia Sampaolo, Lara Bolognesi, Alba Carola Finarelli, Paola Angelini, Rossana Mignani, Anna Rita Sacchi, Alma Nieddu, Cristian Bulla, Anna Maria Ferrari, Paolo Pandolfi, Vincenza Perlangeli, Natalina Collina, Sara De Lisio, Giovanni Blundo, Ivana Stefanelli, Aldo De Togni, Giuliano Silvi, Cristina Raineri, Oscar Mingozzi, Laura Sardonini, Patrizia Vitali, Michela Morri

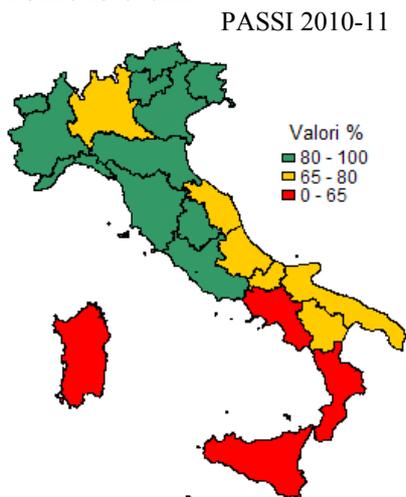
*Gruppo Tecnico Regionale PASSI*

I dati della sorveglianza PASSI forniscono stime relative alla copertura complessiva al test preventivo per la diagnosi delle neoplasie cervicali nelle donne 25-64enni, comprensiva sia della quota di test eseguita all'interno dei programmi organizzati, sia di quella spontanea.

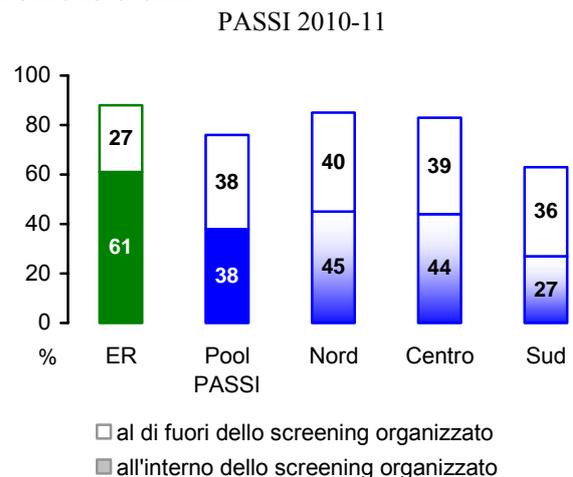
Nel biennio 2010-11 a livello nazionale il 77% delle donne 25-64enni intervistate ha riferito di aver eseguito un test preventivo per la diagnosi delle neoplasie cervicali negli ultimi tre anni, come raccomandato. La copertura al test di screening presenta un significativo gradiente territoriale (85% al Nord, 83% al Centro e 63% al Sud; range 54% Calabria - 90% P. A. Bolzano). La quota di adesione spontanea al di fuori dei programmi organizzati è rilevante: si stima infatti che una donna su due abbia eseguito il test spontaneamente (**Fig. 1 e 2**). Le differenze tra le ripartizioni geografiche appaiono legate essenzialmente all'esecuzione all'interno dei programmi organizzati di screening (Nord 45%, Centro 45% e Sud 27%), mentre sono più contenute nella quota di prevenzione spontanea (Nord 40%, Centro 39% e Sud 36%).

Nel biennio 2010-11 in Emilia-Romagna circa l'88% delle donne 25-64enni intervistate ha riferito di aver eseguito un test preventivo negli ultimi tre anni: si stima che una donna su tre lo abbia eseguito al di fuori dei programmi di screening, quota sensibilmente più bassa rispetto al valore nazionale.

**Figura 1. Test preventivo negli ultimi 3 anni (%) Donne 25-64enni**



**Figura 2. Test preventivo negli ultimi 3 anni (%) Donne 25-64enni**



A livello nazionale si osserva un'associazione tra esecuzione di un test preventivo nei tempi raccomandati e condizione socio-economica della donna: la prevalenza è infatti minore nelle donne con basso titolo di studio (71% rispetto all'80% nelle donne con alto titolo di studio) e in

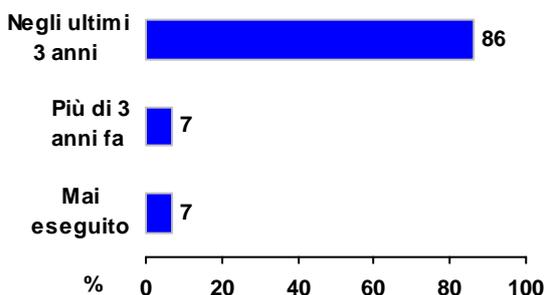
quelle con difficoltà economiche (73% rispetto all'82% nelle donne senza difficoltà).

Il gradiente socio-economico rilevato è presente in ogni ripartizione geografica e nelle tre classi d'età (25-34, 35-49 e 50-64 anni). Le differenze per livello socio-economico sono modeste tra le donne che hanno eseguito il test all'interno dello screening organizzato, mentre sono significativamente marcate tra le donne che lo hanno eseguito al di fuori del programma organizzato.

Nelle regioni con un'alta presenza di programmi di screening organizzati e adeguatamente funzionanti\* (tra cui l'Emilia-Romagna) l'esecuzione di un test preventivo per i tumori cervicali è significativamente più alta (86% rispetto al 71%) (Fig. 3a e Fig. 3b).

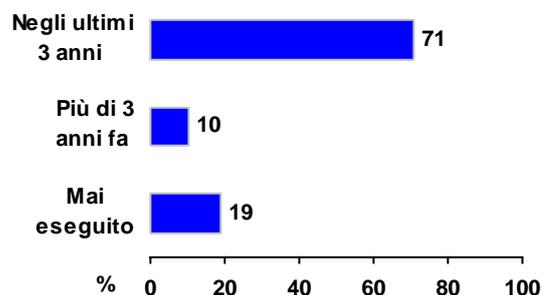
**Figura 3a. Regioni con programmi di screening organizzati e funzionanti: esecuzione di un test preventivo (%)**

PASSI 2010-11 (n. 17.514)



**Figura 3b. Regioni senza programmi di screening organizzati e funzionanti: esecuzione di un test preventivo (%)**

PASSI 2010-11 (n. 13.200)

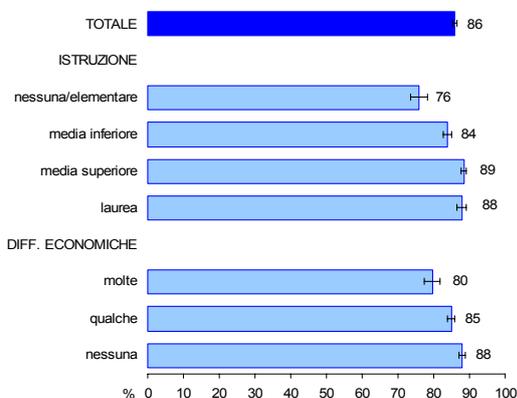


\* Le Regioni con programma di screening organizzato e adeguatamente funzionante sono quelle in cui le donne hanno dichiarato di aver ricevuto la lettera d'invito dell'ASL in percentuale maggiore del 75% (indicatore proxy)

La presenza dei programmi organizzati riduce inoltre in maniera significativa le disuguaglianze di accesso per titolo di studio e condizione economica. Nelle regioni con programmi di screening organizzati e funzionanti si registra nell'esecuzione di un test preventivo nei tempi raccomandati una variazione percentuale del 16% per livello d'istruzione e del 10% per difficoltà economiche; nelle regioni senza programmi di screening organizzati e funzionanti tali valori sono rispettivamente del 41% e del 21% (Fig. 4a e 4b).

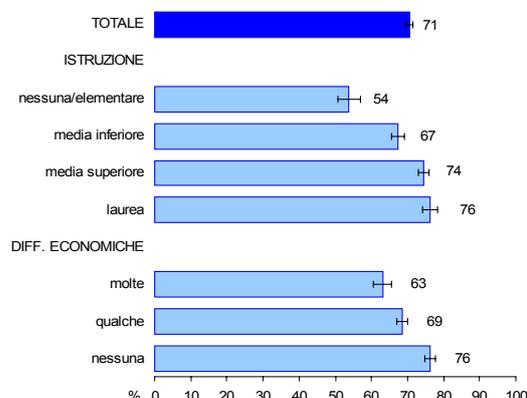
**Figura 4a. Esecuzione di un test preventivo negli ultimi 3 anni nelle Regioni con programmi di screening organizzati e funzionanti (%)**

PASSI 2010-11



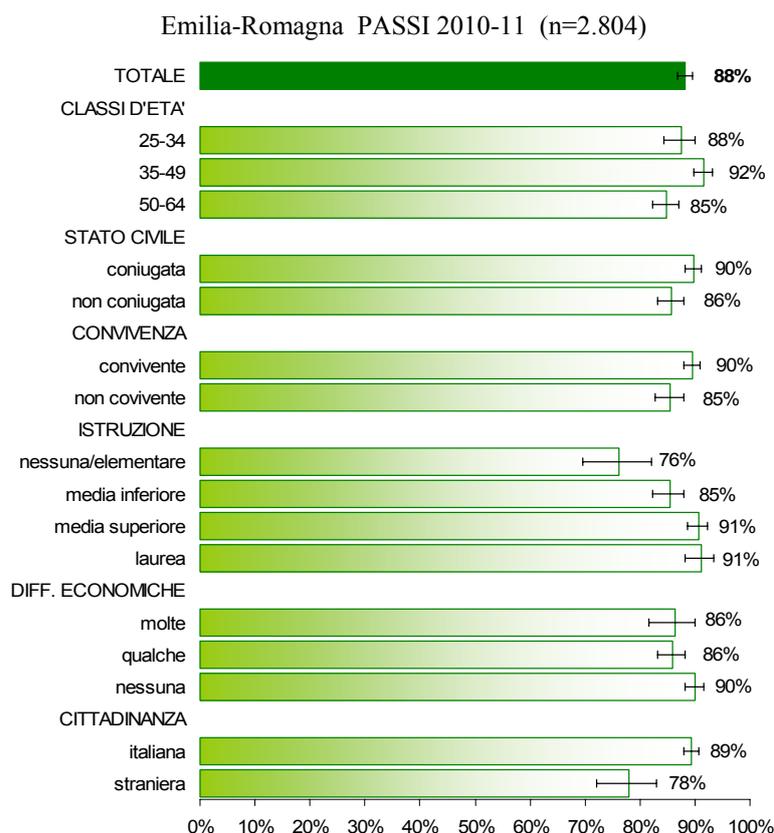
**Figura 4b. Esecuzione di un test preventivo negli ultimi 3 anni nelle Regioni senza programmi di screening organizzati e funzionanti (%)**

PASSI 2010-11



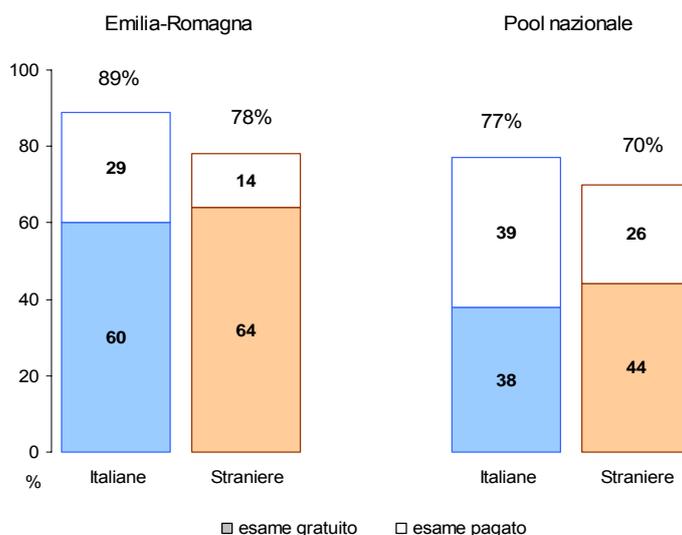
In Emilia-Romagna l'esecuzione nei tempi raccomandati del test preventivo è risultata più bassa nelle fasce 25-34 anni e 50-64 anni, nelle donne con basso livello di istruzione, in quelle con difficoltà economiche (Fig. 5).

**Figura 5. Test preventivo negli ultimi 3 anni (%) - Donne 25-64enni**



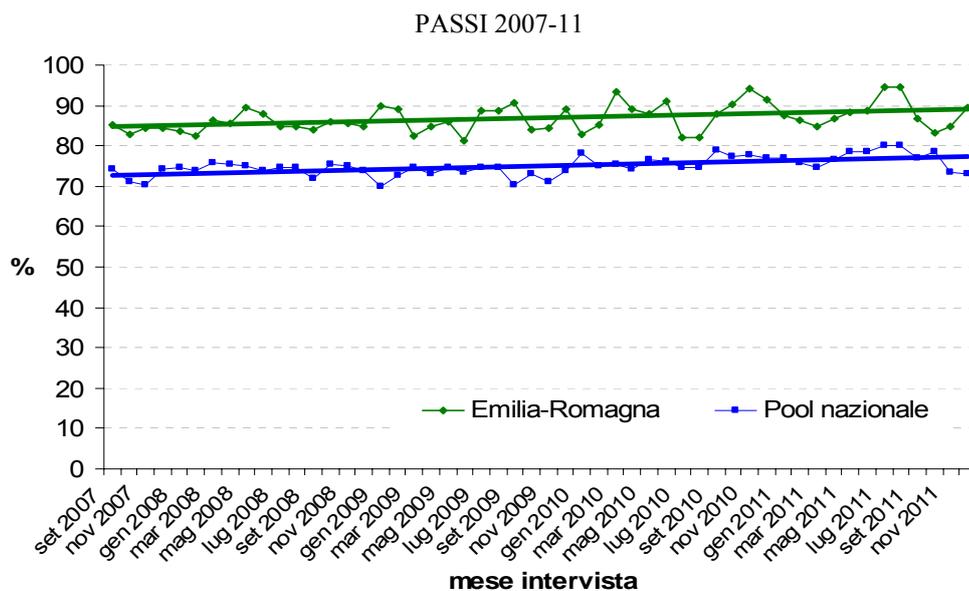
La percentuale di donne che ha riferito un test preventivo nei tempi raccomandati è maggiore tra donne con cittadinanza italiana. In Emilia-Romagna il differenziale per cittadinanza si riduce se si considera la quota fatta all'interno dei programmi di screening organizzati. La percentuale emiliano-romagnola delle donne straniere è prossima a quella delle italiane del pool nazionale.

**Figura 6. Test preventivo negli ultimi 3 anni (%) - Donne 25-64enni - PASSI 2010-11**



Nel periodo 2007-11 in regione la copertura al test preventivo è in lieve aumento ed è significativamente superiore al valore del pool nazionale (Fig. 6).

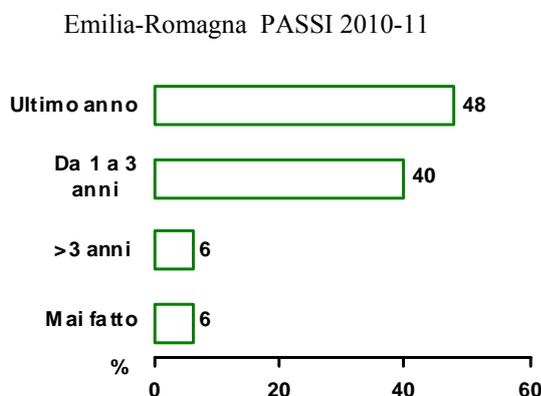
**Figura 6. Test preventivo negli ultimi 3 anni - Donne 25-64enni (%)**



### Periodicità di esecuzione di un test preventivo

In Emilia-Romagna circa la metà delle donne 25-64enni (48%) ha riferito di aver eseguito un test preventivo nel corso nell'ultimo anno; il dato è maggiore rispetto a quello atteso di un terzo ed evidenzia un possibile ricorso al test con una periodicità più frequente rispetto a quella raccomandata (Fig. 7).

**Figura 7. Periodicità di esecuzione del test preventivo (%)**

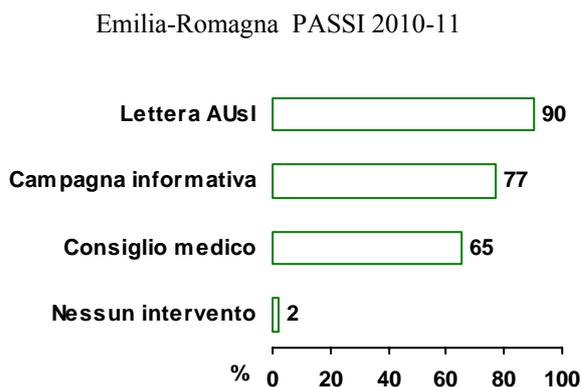


### Promozione per l'esecuzione di un test preventivo per la diagnosi precoce dei tumori cervicali

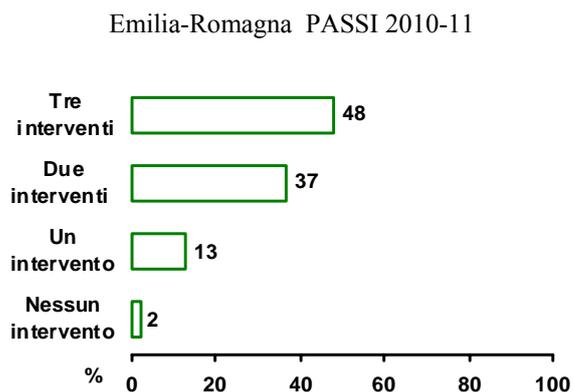
La maggior parte delle donne 25-64enni intervistate ha riferito di aver ricevuto una lettera di invito dall'AUSL (90%), di aver visto o sentito una campagna informativa (77%) o di aver ricevuto il consiglio da un operatore sanitario di eseguire un test preventivo (65%); solo il 2% delle donne intervistate non ha riferito alcun intervento di promozione (Fig. 8).

La maggior parte delle donne intervistate è stata raggiunta dagli interventi di promozione (lettera, consiglio, campagna informativa), generalmente in associazione tra loro (Fig. 9).

**Figura 8. Interventi di promozione (%)**



**Figura 9. Numero di interventi di promozione (%)**

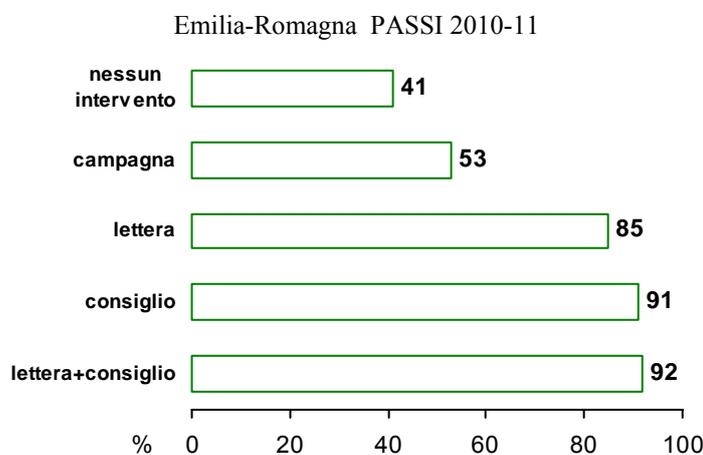


### **Efficacia degli elementi di promozione**

Al crescere del numero degli interventi di promozione ricevuti, aumenta l'esecuzione del test preventivo: infatti ha eseguito il test la maggior parte delle donne (92%) che ha ricevuto la lettera di invito associata al consiglio, mentre meno della metà (41%) di quelle non raggiunte da interventi di promozione (Fig. 10).

Anche a livello nazionale viene confermata l'efficacia della lettera d'invito, in particolare se rafforzata dal consiglio dell'operatore sanitario come avviene generalmente all'interno dei programmi di screening organizzati.

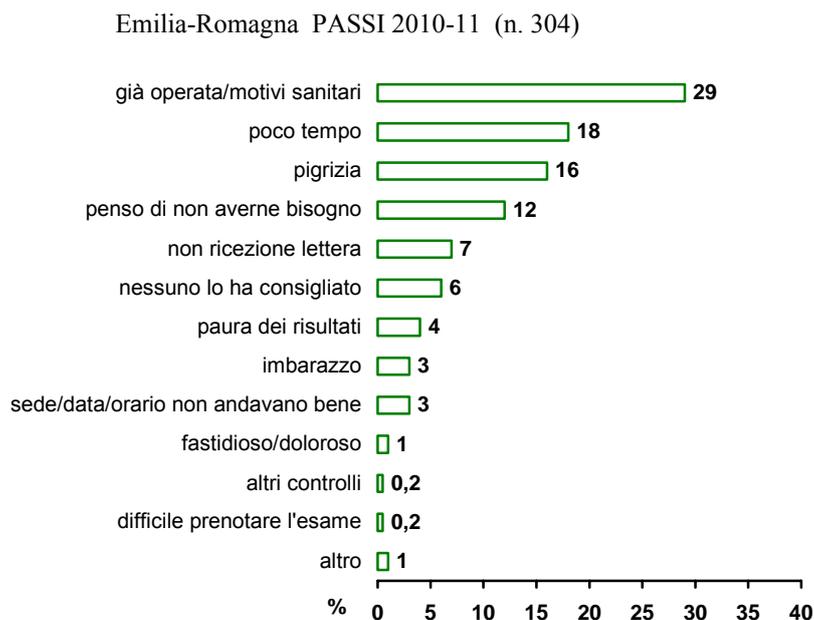
**Figura 10. Esecuzione di un test preventivo negli ultimi 3 anni in rapporto agli interventi di promozione ricevuti (%)**



### **Perché non è stato eseguito un test preventivo?**

In Emilia-Romagna solo il 12% delle donne 25-64enni non è risultata coperta per quanto riguarda la diagnosi precoce dei tumori cervicali, in quanto non ha mai eseguito un test preventivo (6%) o l'ha eseguito da oltre tre anni (6%). La non esecuzione pare associata a una molteplicità di fattori, tra cui la percezione di una proposta non necessaria gioca un ruolo importante: il 18% non lo ha eseguito per motivi di tempo, il 16% per pigrizia e il 12% ritiene di non averne bisogno (Fig. 11).

**Figura 11. Motivi della non esecuzione di un test preventivo secondo le linee guida (%)**



## Conclusioni

La copertura stimata nelle donne 25-64enni relativa all'esecuzione del test nei tempi raccomandati in Emilia-Romagna è elevata. Nello screening cervicale la quota di esecuzione spontanea rimane consistente: circa un terzo delle donne in regione e oltre la metà a livello nazionale.

I programmi di screening organizzati sono correlati a una maggiore esecuzione nei tempi raccomandati di un test per la diagnosi precoce dei tumori del collo dell'utero e riducono le disuguaglianze nell'accesso per determinanti socio-economici rilevate: basso titolo di studio e difficoltà economiche condizionano infatti la copertura al test, come pure la cittadinanza straniera.

## BIBLIOGRAFIA

- Regione Emilia-Romagna. "Passi. Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia. Emilia-Romagna. I dati del sistema di Sorveglianza nel triennio 2007-09". Bologna. Regione Emilia-Romagna. Dicembre 2010 (Contributi 65): <http://www.saluter.it/documentazione/rapporti/contributi/contributi-n.-65-2010>
- Istituto Superiore di Sanità. "Sistema di sorveglianza Passi. Rapporto nazionale 2011." Roma: <http://www.epicentro.iss.it/passi/rapporto2011/ScreeningCervicale.asp>

## **ANALISI DEI CASI DI CARCINOMA DELLA CERVICIA UTERINA E DELLE LESIONI PRE-CANCEROSE DA REGISTRO TUMORI REGIONALE DI PATOLOGIA**

Silvia Mancini, Elisa Rinaldi, Rosa Vattiato, Fabio Falcini  
*Registro Tumori della Romagna, IRCCS-IRST, Meldola (FC)*

Il Registro regionale di patologia dei tumori invasivi e delle lesioni precancerose del collo dell'utero archivia tutte le lesioni diagnosticate in donne di qualsiasi età residenti in Emilia-Romagna. Inizialmente il registro raccoglieva i casi a partire dal 1997, ossia l'anno di inizio del programma di screening cervicale. Successivamente, in seguito alla partecipazione della regione al Progetto Impatto dello screening del tumore della cervice uterina (studio collaborativo GISCi, ONS e AIRTUM), molte realtà hanno recuperato anche i casi degli ultimi due anni di prescreening. Attualmente il registro dispone dei dati relativi agli anni 1995-2008 per le seguenti Aziende USL: Modena, Imola, Ravenna, Forlì, Cesena e Rimini. Per le altre realtà della regione il periodo di registrazione varia: per Parma, dove lo screening è incominciato nel 1998, sono stati raccolti gli anni dal 1996 al 2008; per Reggio-Emilia gli anni dal 1997 al 2008; Bologna ha raccolto i casi invasivi per il periodo 1997-2007 e i casi in situ dal 1997 al 2005; Piacenza, registro di più recente attivazione, copre il periodo 2003-2007; infine Ferrara non ha contribuito per l'ultimo anno in studio, fornendo i casi diagnosticati dal 1995 al 2007.

Il registro, già attivo da parecchi anni, ha subito diverse modifiche, soprattutto negli ultimi anni, al fine di migliorare la qualità della casistica e l'interpretazione dei fenomeni diagnostici e terapeutici inerenti al tumore del collo dell'utero. Le modifiche hanno riguardato diversi ambiti: dai criteri di selezione della casistica alle codifiche delle singole variabili.

Il registro raccoglie un totale di 11.034 lesioni, di cui 8.345 sono lesioni pre-cancerose CIN2/3-CIN3 e cancro in situ del collo dell'utero e 2.687 sono casi di tumore invasivo (due di questi casi sono linfomi). Rientrano però nelle analisi presentate solo le lesioni previste dalle regole di codifica IARC (International Agency for Research on Cancer<sup>6</sup>), per un totale di 10.942 lesioni (8.257 lesioni precancerose e 2.685 cancro invasivo). Il numero di donne, incluse nel registro, è pari a 10.891 e di queste 51 presentano una seconda lesione.

Il 30% delle lesioni si sviluppa nell'esocervice, il 12% nell'endocervice e le restanti lesioni nel collo dell'utero Non Altrimenti Specificato (NAS).

Le diagnosi istologiche di carcinoma squamoso costituiscono circa il 78% di tutti i casi invasivi, mentre la frequenza dell'istologia di adenocarcinoma è circa il 16%. Nel corso del tempo, la proporzione degli adenocarcinomi sul totale dei casi invasivi è aumentata, passando dal 13% nel 1995 al 22% nel 2008.

Per quanto riguarda la distribuzione dei casi incidenti per paese di nascita nel periodo 1995-2008, circa l'80% dei casi stranieri, sia tra gli in situ che tra gli invasivi, proviene da un paese a forte pressione migratoria. Poiché si dispone della distribuzione per età della popolazione specifica per cittadinanza italiana versus straniera (senza distinzione per paese) per gli anni 2005-2008, è stato calcolato il tasso di incidenza standardizzato per età solo per questo periodo. Tra le donne straniere si è osservata un'incidenza pari a circa il doppio in confronto alle italiane, sia per le lesioni precancerose che per i tumori invasivi, rispettivamente di 54 casi per 100.000 donne straniere (28 per 100.000 tra le italiane) e 14 per 100.000 donne straniere (6 per 100.000 tra le italiane).

---

<sup>6</sup> <http://www.iarc.fr/>

## I trattamenti

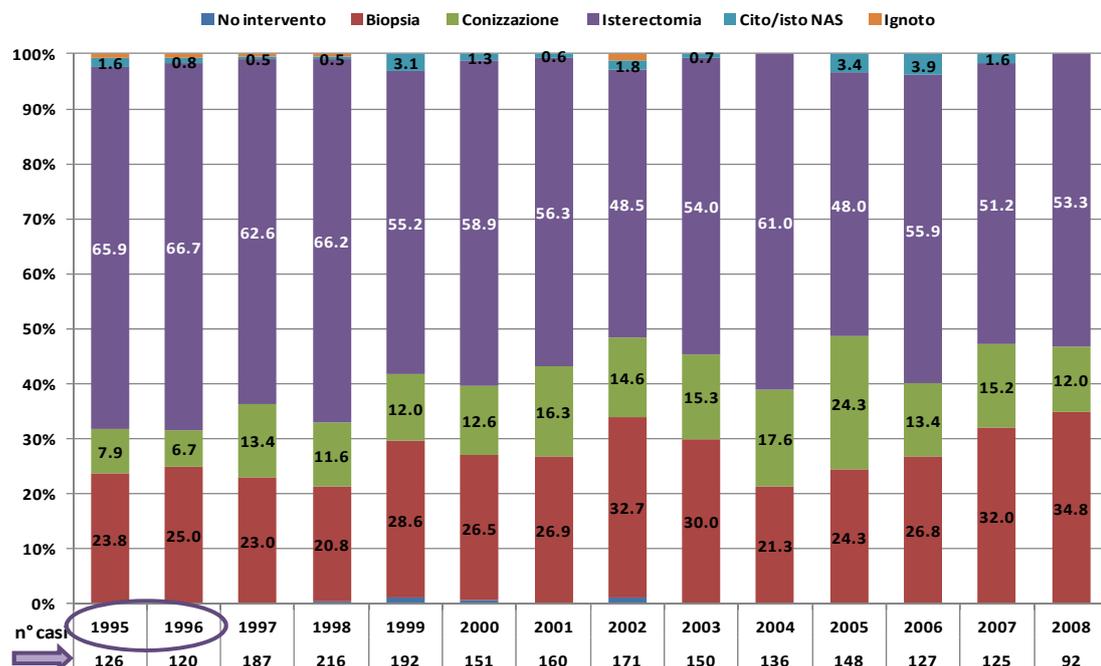
Il Registro regionale di patologia raccoglie anche informazioni riguardanti l'intervento chirurgico, in quanto uno degli obiettivi dello screening cervicale è mantenere il più possibile conservative le terapie chirurgiche. Come si osserva dal **Grafico 1**, la proporzione di isterectomie eseguite sui casi di CIN2/3, CIN3 e in situ è notevolmente diminuita dal 1995 al 2008, passando da valori intorno al 21% al 4%.

**Grafico 1: Trend del tipo di intervento eseguito (%) per i casi CIN2/3, CIN3 e in situ**



A livello regionale la percentuale di isterectomie eseguite sui tumori squamosi invasivi della cervice uterina si aggira intorno al 66% nei primi anni di registrazione (**Grafico 2**), poi scende intorno al 50-53% negli ultimi anni. I casi squamosi invasivi che eseguono solo biopsia sono tendenzialmente costanti nel periodo in studio, con valori pari a circa il 30%.

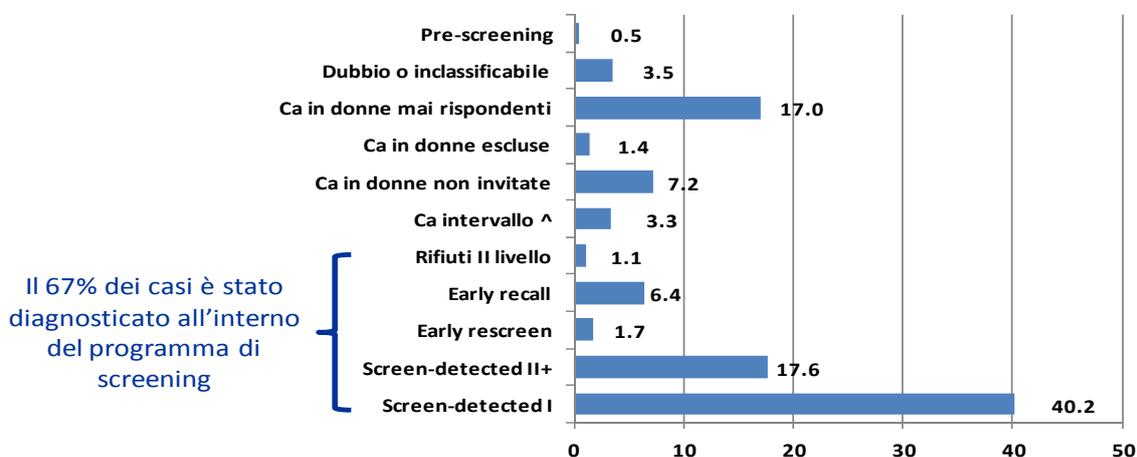
**Grafico 2: Trend del tipo di intervento eseguito (%) per i tumori squamosi invasivi**



## Stato di screening

Focalizzando l'attenzione sulla modalità diagnostica dei casi di età 25-64 anni, registrati a partire dal 1997, si nota che circa il 67% dei casi viene individuato all'interno del programma di screening organizzato (**Grafico 3**).

**Grafico 3: Distribuzione % dei casi (25-64 anni) per stato di screening – periodo 1997-2008**



La maggior parte delle lesioni invasive si concentra tra le donne aderenti al primo test di screening e tra le donne mai rispondenti (**tab. 1**). In particolare, si nota che la percentuale più elevata delle lesioni a peggior prognosi, pari al 48%, è diagnosticata nelle donne mai rispondenti allo screening. Al contrario, in corrispondenza della modalità screen-detected ai primi esami si concentra il maggior numero di tumori microinvasivi diagnosticati (41%).

**Tabella 1: Distribuzione % dei casi invasivi (25-64 anni) per stato di screening e pT – periodo 1997-2008**

Stato di screening	Microinvasivi		pT1		pT2+		Totale RER	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Screen-detected I	85	41.1	249	32.6	31	16.6	365	31.5
Screen-detected II+	29	14.0	68	8.9	7	3.7	104	9.0
Early rescreen	2	1.0	15	2.0	0	0.0	17	1.5
Early recall	16	7.7	26	3.4	1	0.5	43	3.7
Rifiuti II livello	2	1.0	16	2.1	6	3.2	24	2.1
Ca intervallo <sup>7</sup>	4	1.9	48	6.3	9	4.8	61	5.3
Ca in donne non invitate	16	7.7	85	11.1	23	12.3	124	10.7
Ca in donne escluse	5	2.4	16	2.1	3	1.6	24	2.1
Ca in donne mai rispondenti	39	18.8	204	26.7	90	48.1	333	28.8
Dubbio o inclassificabile	9	4.3	32	4.2	14	7.5	55	4.8
Pre-screening	0	0.0	4	0.5	3	1.6	7	0.6
<b>Totale RER</b>	<b>207</b>	<b>100.0</b>	<b>763</b>	<b>100.0</b>	<b>187</b>	<b>100.0</b>	<b>1.157</b>	<b>100.0</b>

La **tab. 2** mostra come la diversa distribuzione per istologia sia associata allo stato di screening, a maggior conferma del fatto che le lesioni delle donne al di fuori del programma di screening organizzato sono più gravi. Conseguentemente, le donne non screen-detected necessitano di un intervento radicale in misura maggiore rispetto alle donne screen-detected.

<sup>7</sup> Si definiscono tumori di intervallo quelli diagnosticati entro 36 mesi da un test di screening negativo.

**Tabella 2: Distribuzione % dei casi (25-64 anni) per stato di screening e istologia – periodo 1997-2008**

<i>Stato di screening</i>	<i>CIN2/3-CIN3-CA IS</i>		<i>Adenoca inv</i>		<i>Squamosi inv</i>		<i>Altro ca inv</i>		<i>Totale RER</i>	
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Screen-detected I	3029	42.8	48	18.7	353	30.5	7	13.7	3437	40.2
Screen-detected II+	1390	19.6	30	11.7	84	7.3	1	2.0	1505	17.6
Early rescreen	126	1.8	8	3.1	11	1.0	1	2.0	146	1.7
Early recall	497	7.0	16	6.2	32	2.8	1	2.0	546	6.4
Rifiuti II livello	68	1.0	5	1.9	21	1.8	0	0.0	94	1.1
Ca intervallo <sup>2</sup>	204	2.9	26	10.1	44	3.8	12	23.5	286	3.3
Ca in donne non invitate	455	6.4	23	8.9	138	11.9	3	5.9	619	7.2
Ca in donne escluse	84	1.2	5	1.9	30	2.6	4	7.8	123	1.4
Ca in donne mai rispondenti	964	13.6	83	32.3	383	33.1	20	39.2	1450	17.0
Dubbio o inclassificabile	234	3.3	13	5.1	52	4.5	2	3.9	301	3.5
Pre-screening	30	0.4	0	0.0	9	0.8	0	0.0	39	0.5
<b>Totale RER</b>	<b>7.081</b>	<b>100.0</b>	<b>257</b>	<b>100.0</b>	<b>1.157</b>	<b>100.0</b>	<b>51</b>	<b>100.0</b>	<b>8.546</b>	<b>100.0</b>

Nel periodo 1997-2008, sono stati registrate 468 lesioni in donne con almeno un test di screening conclusosi negativamente e di queste 294 sono state diagnosticate entro 36 mesi dal test negativo. Nel 71% dei casi si tratta di lesioni precancerose CIN2/3-CIN3-Ca. in situ.

## Tumori multipli

Sono presenti nel Registro regionale del cancro della cervice 134 tumori multipli, considerando anche i casi non previsti dalle regole di codifica IARC. Circa il 33% di questi tumori insorge entro i 6 mesi dalla prima diagnosi. La **tab. 3** mostra la correlazione tra l'istologia della prima lesione e quella della seconda.

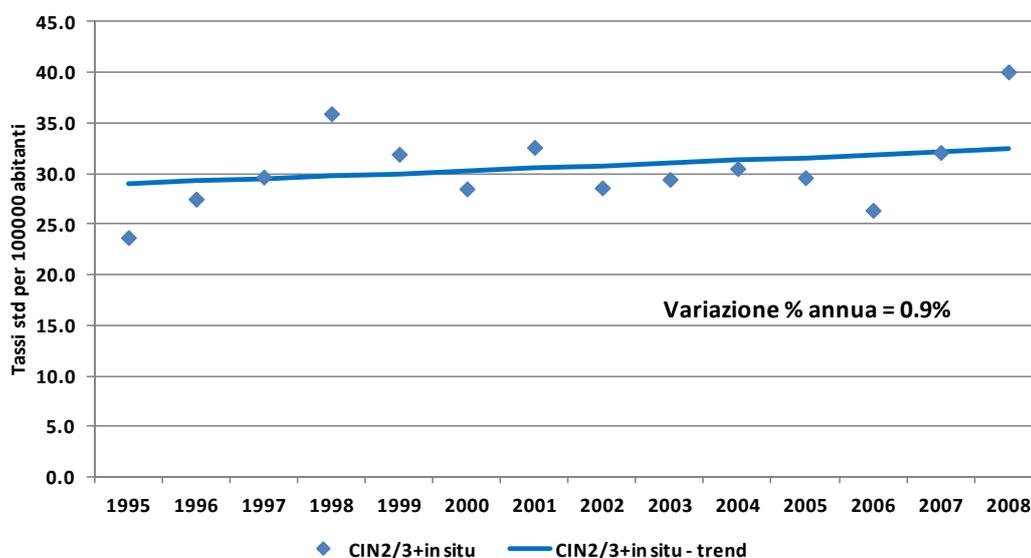
**Tabella 3: Distribuzione di frequenza dei tumori multipli per prima e seconda lesione e istologia – periodo 1995-2008**

<i>Prima lesione</i>	<i>Seconda lesione</i>			<b>Totale RER</b>
	<i>CIN2/3-CIN3-CA IS</i>	<i>Adenocarcinoma invasivo</i>	<i>Squamoso invasivo</i>	
CIN2/3-CIN3-CA IS	89	8	16	113
Adenocarcinoma invasivo	10	1	3	14
Squamoso invasivo	2	3	1	6
Altro Cancro invasivo	1	0	0	1
<b>Totale RER</b>	<b>102</b>	<b>12</b>	<b>20</b>	<b>134</b>

## Tassi di incidenza

L'incidenza delle lesioni precancerose è sostanzialmente stabile nel periodo di registrazione 1995-2008 (**Grafico 4**).

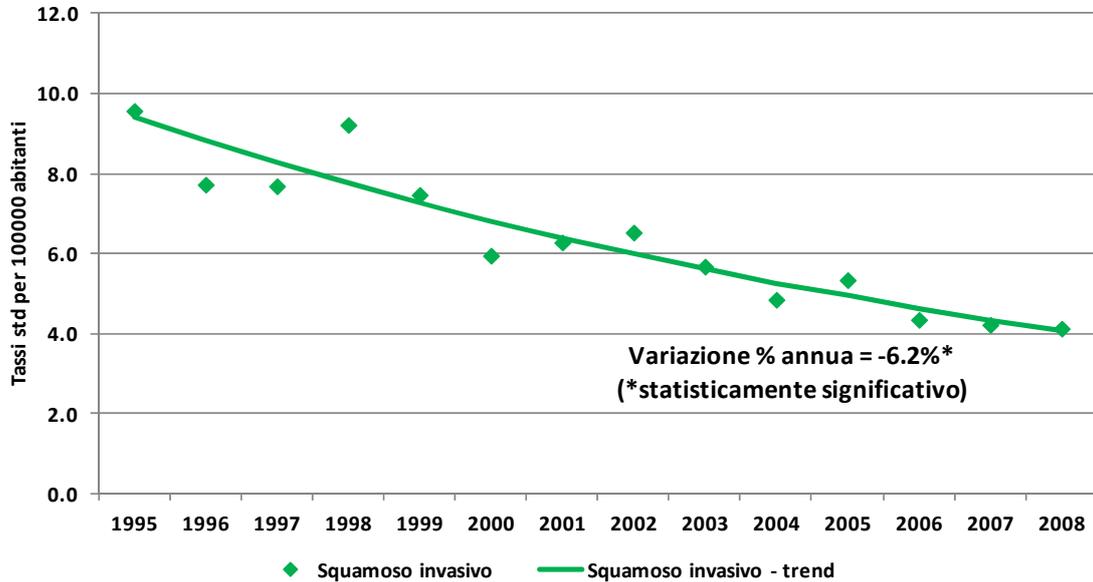
**Grafico 4: Trend dei tassi standardizzati di incidenza dei casi CIN2/3, CIN3 e in situ (popolazione standard europea) per 100.000 donne**



L'incidenza dei casi invasivi è invece in diminuzione e la variazione percentuale annua è del -1.4% per gli adenocarcinomi invasivi (grafico non mostrato), mentre per gli squamosi invasivi

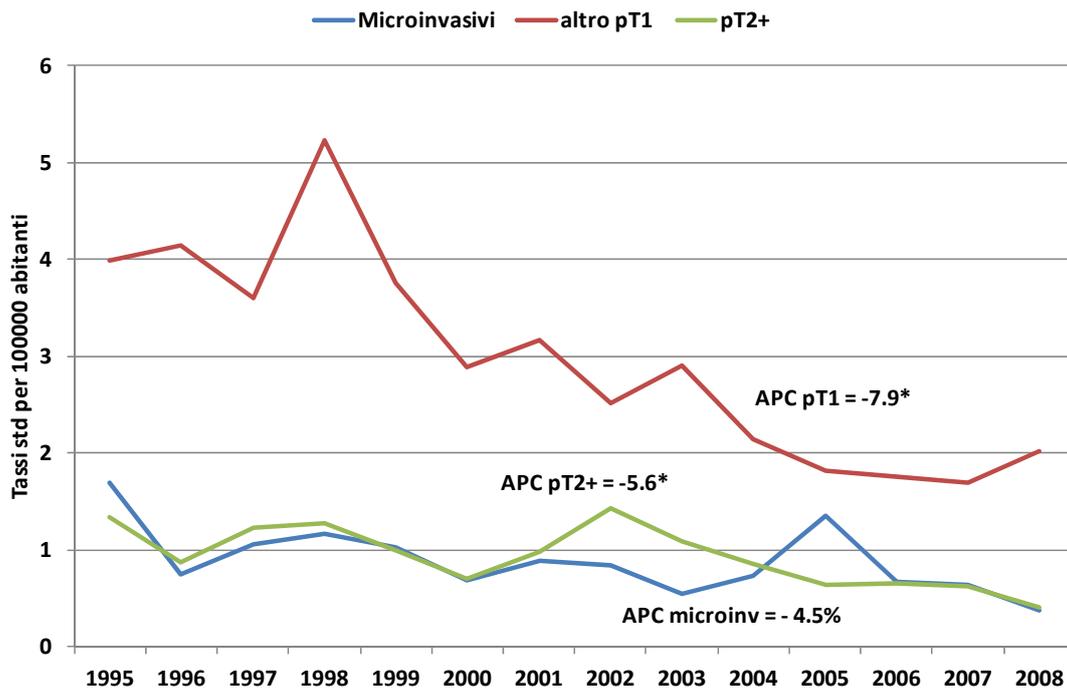
si osserva una riduzione più importante e statisticamente significativa pari al -6.2% (**Grafico 5**).

**Grafico 5:** Trend dei tassi standardizzati di incidenza dei carcinomi squamosi invasivi (popolazione standard europea) per 100.000 donne



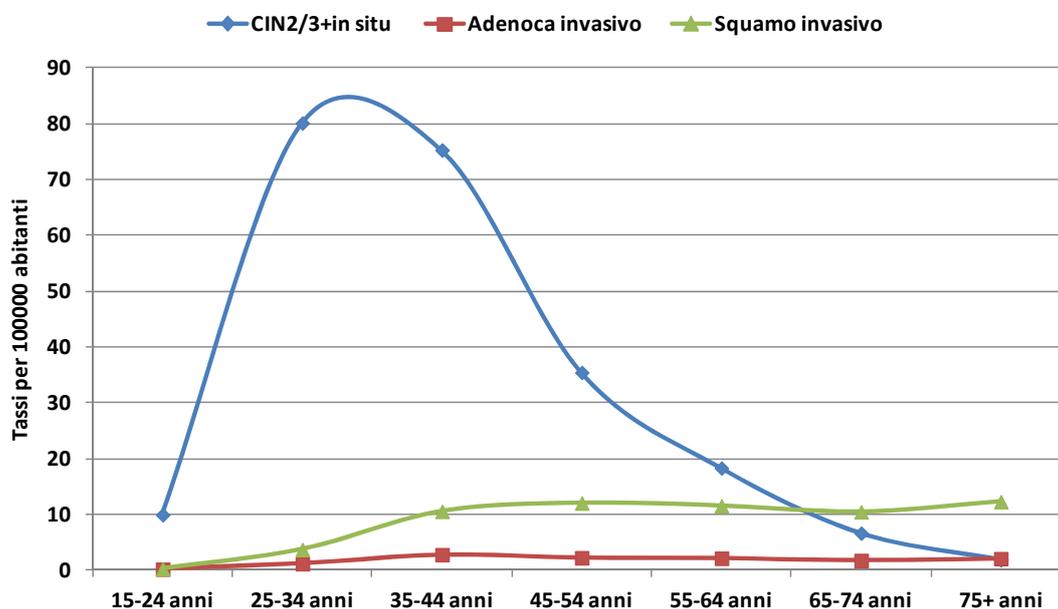
In particolare tra le lesioni invasive il decremento più importante si registra per i tumori pT1 non microinvasivi, con una variazione percentuale annua (*Annual Percent Change - APC*) statisticamente significativa e pari a -7,9% (**Grafico 6**).

**Grafico 6:** Trend dei tassi standardizzati di incidenza (popolazione standard europea) per 100.000 donne dei casi squamosi invasivi per pT



Dal **Grafico 7**, si nota come le forme pre-tumorali siano più frequenti nelle fasce di età più giovani, mentre i tumori invasivi ed in particolare quelli squamosi siano più frequenti in quelle anziane anche oltre ai 75 anni.

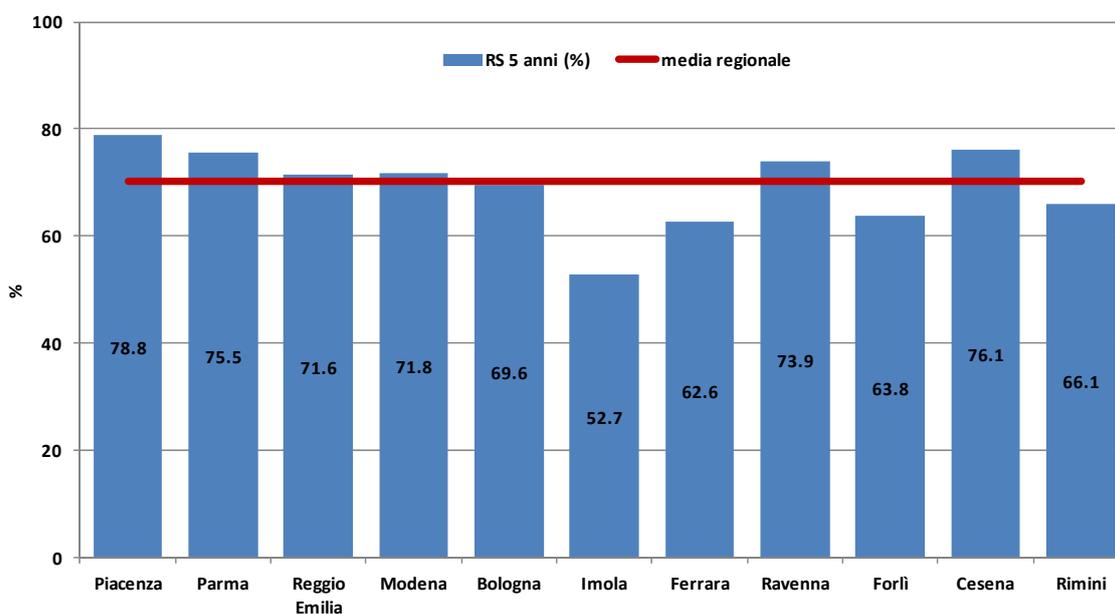
**Grafico 7: Tassi specifici per classe di età (per 100.000 donne) dei casi di tumore della cervice uterina per morfologia**



## Sopravvivenza

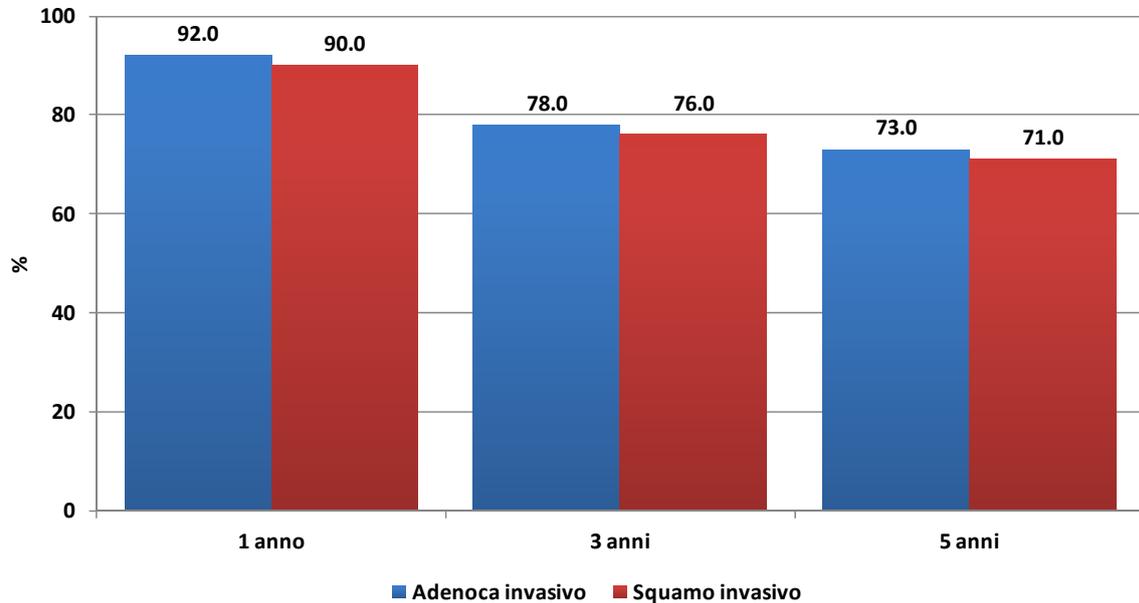
In regione Emilia-Romagna la sopravvivenza relativa a 5 anni dalla diagnosi per cancro invasivo della cervice uterina è pari a circa il 70%, con un valore minimo di 52.7% e un massimo di 78.8% (**Grafico 9**).

**Grafico 9: Sopravvivenza relativa % a 5 anni dalla diagnosi per centro di screening – casi invasivi incidenti nel periodo 2000-2004 con follow-up al 31/12/2009**



La sopravvivenza relativa % a 1, 3, 5 anni dalla diagnosi è maggiore per gli adenocarcinomi invasivi rispetto agli squamosi invasivi (**Grafico 10**).

**Grafico 10: Sopravvivenza relativa % a 1, 3, 5 anni dalla diagnosi per istologia – casi invasivi incidenti nel periodo 2000-2004 con follow-up al 31/12/2009**



## BIBLIOGRAFIA

- Regione Emilia-Romagna (2011), Collana “Contributi” n.68: *I programmi di screening oncologici – Emilia-Romagna, Report al 2009*
- Ronco G, Giubilato P, Naldoni C, Zorzi M, Anghinoni E, Scalisi A, Dalla Palma P, Zanier L, Barca A, Angeloni C, Gaimo MD, Maglietta R, Mancini E, Pizzuti R, Iossa A, Segnan N, Zappa M. *Extension of organised cervical cancer screening programmes in Italy and their process indicators, 2009 activity*. Epidemiol Prev. 2011 Sep-Dec;35(5-6 Suppl 5):39-54. English, Italian.
- Ronco G, Volante R, Giubilato P. *Cervical cancer screening in Italy: quality of colposcopy and treatment. 2009 activity*. Epidemiol Prev. 2011 Sep-Dec;35(5-6 Suppl 5):78-86. English, Italian.
- National Cancer Institute Joinpoint version 3.4 (September 2009) <http://srab.cancer.gov/joinpoint>

# HPV TEST COME TEST PRIMARIO DI SCREENING: PERCHÈ , COME E QUANDO? E I COSTI?

Paolo Giorgi Rossi

*Servizio Interaziendale di Epidemiologia, AUSL Reggio Emilia*

I progressi nella conoscenza della storia naturale del cervico-carcinoma e della sua eziopatogenesi hanno portato a una trasformazione delle strategie di prevenzione in tempi rapidissimi. L'individuazione del papillomavirus umano (HPV) come causa necessaria, ma non sufficiente, del cervico-carcinoma (IARC 2005), ha messo a disposizione due nuovi presidi di prevenzione: il vaccino e il test HPV (**fig. 1**).

Solo alcuni ceppi di HPV sono oncogeni (ceppi ad alto rischio), e fra questi due in particolare (il 16 e il 18) sono responsabili di circa il 75% dei cancri in Europa; inoltre solo l'infezione persistente può generare lesioni di alto grado e solo dopo diversi anni queste lesioni possono trasformarsi in lesioni invasive.

Queste importanti conquiste nella ricerca di base e biotecnologiche, intervengono però su di una patologia che in molti paesi industrializzati è in costante diminuzione da circa quarant'anni e ormai è molto ben controllata. In Italia il buon controllo del cervico-carcinoma, sia a livello di riduzione dell'incidenza, e ancor più a livello di riduzione della mortalità, è stato ottenuto attraverso la diffusione del Pap-test prima spontanea poi e tramite i programmi organizzati di screening citologici negli ultimi venti anni. La lunga fase pre-clinica, la capacità di identificare lesioni pre-cancerose attraverso il Pap test e la possibilità di trattare, con un intervento poco invasivo, queste lesioni provocando una remissione totale nella maggior parte dei casi, hanno permesso di sviluppare uno strumento eccezionale di prevenzione, fra i più costo-efficaci che si conoscano.

## Il test HPV nei programmi di screening

Fino ad ora il test per la ricerca DNA di ceppi di HPV ad alto rischio è entrato nei protocolli dei programmi di screening solo in alcuni passaggi marginali:

1. Follow up post-trattamento di lesioni intraepiteliali (CIN).
2. Triage dei quadri citologici di incerto significato (ASC-US).
3. Triage dei quadri citologici di basso grado (L-SIL) in donne maggiori di 35 anni.
4. Follow up post-colposcopia negativa (nelle linee guida USA e UK da alcuni anni, in quelle italiane dal 2012).

## Le nuove evidenze e le nuove raccomandazioni

Dal 2000 a oggi molti studi hanno dimostrato che il test HPV è più sensibile del Pap test nell'individuare lesioni CIN2, e CIN3, che sono il target dello screening della cervice uterina: ha una sensibilità che nei paesi industrializzati supera il 95% e del 5 - 60%, più alta rispetto alla citologia, come emerge dalla revisione sistematica della letteratura primaria e della meta-letteratura riportata nel report HTA italiano. Il dato è confermato anche dall'analisi dei trial di popolazione, dove al primo round si sono trovate più lesioni. In questi studi è stato possibile però osservare anche la riduzione di lesioni al round successivo (**tabella 1**), unica vera dimostrazione che la maggiore sensibilità dipende da una maggiore anticipazione diagnostica e porta all'individuazione e trattamento di lesioni clinicamente rilevanti. Nel complesso, le lesioni trattate in più al primo round sono quasi completamente compensate dalla riduzione di lesioni al secondo round. La riduzione al secondo round è, in proporzione, ancora maggiore

per i tumori invasivi. In questo caso la riduzione al secondo round è maggiore dell'incremento al primo round, dimostrando così che il trattamento di un maggior numero di lesioni pre-invasive al primo round nel braccio con HPV rispetto a quello con citologia ha portato a prevenire l'insorgenza di tumori invasivi. Questo è il principio su cui agisce anche il Pap test, anche se non era mai stato osservato in uno studio randomizzato; questi trial hanno così permesso di mettere in evidenza il meccanismo protettivo della prevenzione secondaria del cervico-carcinoma, ma anche che il test HPV è più efficace nel prevenire i tumori invasivi rispetto al Pap test.

I dati raccolti nei trial e negli studi di coorte europei hanno prodotto anche altre evidenze:

- La probabilità di avere una lesione CIN3 o un cancro dopo un test HPV negativo dopo cinque anni è circa la metà rispetto a tre anni dopo un Pap test negativo, in altre parole la protezione offerta dal test HPV ripetuto ogni cinque anni è circa il doppio rispetto a quella offerta dal Pap test triennale.
- La protezione ottenuta con protocolli che prevedono un triage citologico per le donne HPV positive (cioè dopo un test HPV positivo la donna esegue una citologia, se positiva è inviata immediatamente a colposcopia, se negativa a screening intensificato) è simile a quella ottenuta con l'invio diretto in colposcopia di tutte le donne HPV positive, ma ha minore tasso di accertamenti non necessari.
- L'aggiunta del Pap test in parallelo al test HPV non porta alcun vantaggio in termini di protezione.

Questa raccolta di evidenze ha portato a introdurre l'HPV come test primario in diversi documenti d'indirizzo o linee guida. In Europa le indicazioni che sono uscite fino ad ora propongono il test HPV primario e il Pap test come test di triage (raccomandazioni del 2011 dell'Health Council Olandese non ancora recepite dal governo, HTA report italiano del 2012 e le nuove linee guida europee non ancora pubblicate); in USA le raccomandazioni propongono il test HPV in parallelo al Pap test (linee guida dell'American Cancer Society, e USPSTF). Tutte le linee guida raccomandano l'uso del test HPV dai 30 o 35 anni con intervalli di almeno 5 anni (quelle olandesi di 7 anni). Per le donne più giovani i dati sono ancora poco chiari riguardo all'entità della sovradignosi e del conseguente sovratrattamento indotto dal test HPV e le linee guida raccomandano l'uso del Pap test (nel caso delle LLGG olandesi l'età di inizio è posta a 30 anni e direttamente con il test HPV).

## I costi

Sono stati pubblicati molti modelli di costo efficacia e di budget impact analysis e tutti concordano su alcuni risultati: lo screening con il test HPV costa leggermente di più dello screening con Pap test per singolo episodio, ma l'allungamento dell'intervallo a 5 anni lo rende più economico dello screening con Pap test, anche senza considerare i maggiori benefici di salute che si possono ottenere. Dal punto di vista della costo efficacia lo screening con HPV a 5 anni è dunque "dominante" rispetto allo screening con Pap triennale: maggiori benefici e minori costi. Tali risultati sono pienamente confermati dal modello messo a punto da Accetta et al (2010) (**fig. 2**) e da quelli di budget impact riportati nel report HTA italiano.

La **tabella 2** mostra il costo per donna di un programma di screening con HPV e di uno con Pap-test, nell'ipotesi reputata dagli autori come più plausibile, e in scenari di costi minimi e massimi per i due percorsi.

## Il report HTA italiano

Nel 2008, nell'ambito di un progetto sponsorizzato dal Ministero della Salute, coordinato dall'AgeNaS e da Laziosanità – Agenzia di Sanità pubblica e condotto dal CPO Piemonte, un

gruppo di lavoro di ricercatori e operatori di sanità pubblica italiani ha iniziato una valutazione del test HPV come test di screening sotto diversi aspetti: efficacia e sicurezza, costo-efficacia, impatto organizzativo, impatto etico, sociale e legale.

Il Capitolo 2 del report, su efficacia e sicurezza, include la versione provvisoria delle LLGG Europee non ancora pubblicate. Il report è stato sottoposto a peer review e a consultazione degli stakeholder (produttori, decisori e associazioni di cittadini).

Con l'ultimo Piano Nazionale della Prevenzione il Ministero ha commissionato all'Osservatorio Nazionale Screening un documento d'indirizzo per le regioni sull'uso del test HPV come test di screening primario. Con successiva comunicazione l'ONS ha fatto proprio il contenuto del report HTA che attualmente è al vaglio della conferenza Stato-Regioni per la definitiva formale adozione come documento di riferimento nazionale.

Riportiamo nel box il testo integrale dell'executive summary del report e il flow chart del protocollo di screening con HPV primario in uso nei programmi pilota italiani (fig. 3).

**Figura 1. Storia delle conquiste della ricerca scientifica su HPV e prevenzione del cancro della cervice uterina.** Sull'asse verticale il tempo dagli anni '70 ai nostri giorni, sull'asse orizzontale il continuum dalla ricerca di base (sulla sinistra) all'innovazione tecnologica (sulla destra).

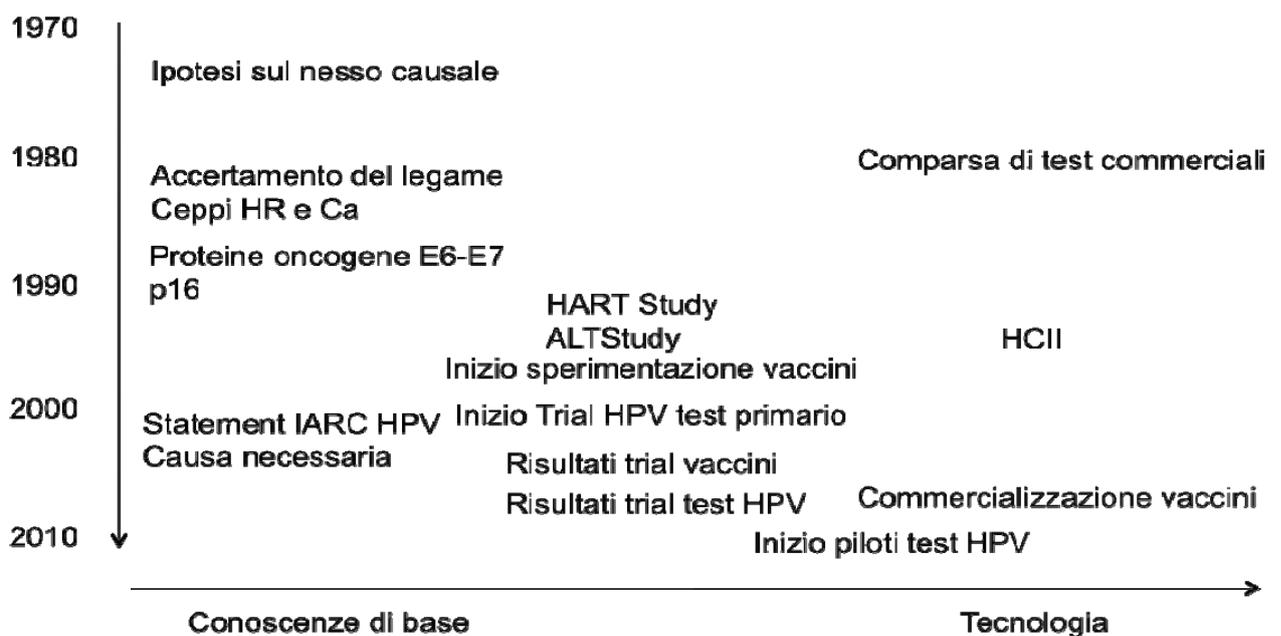
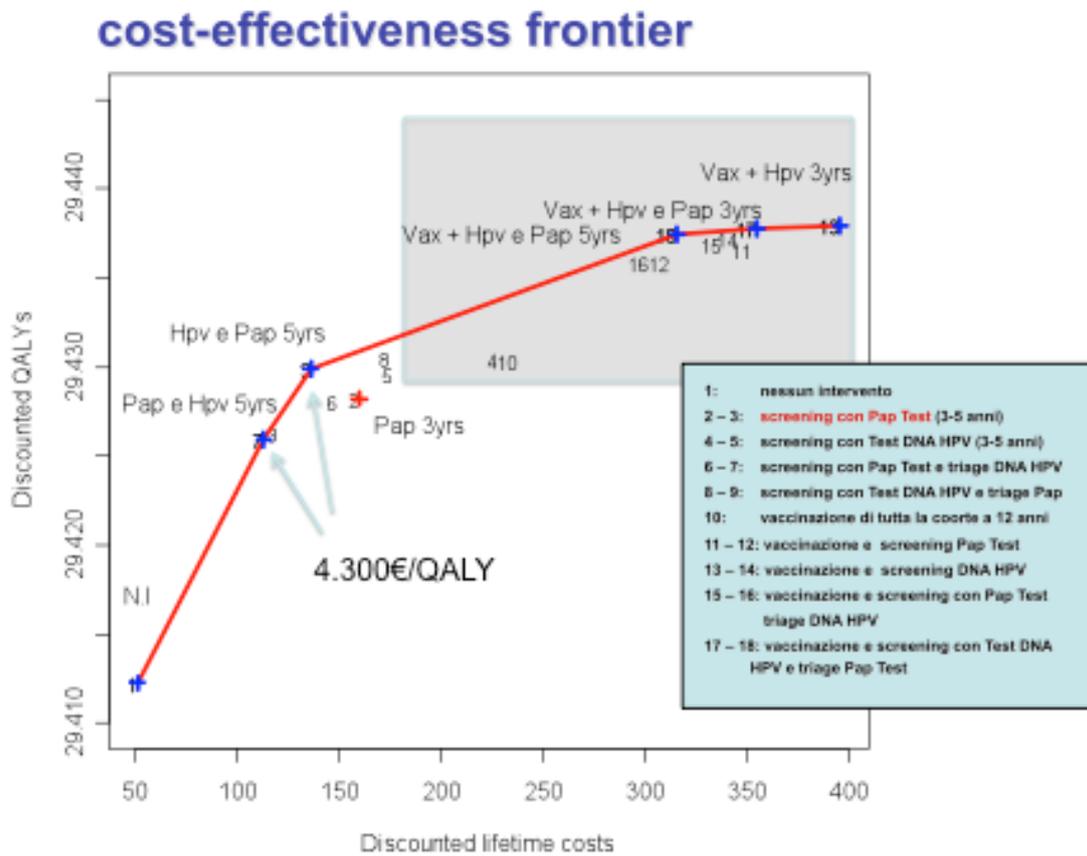
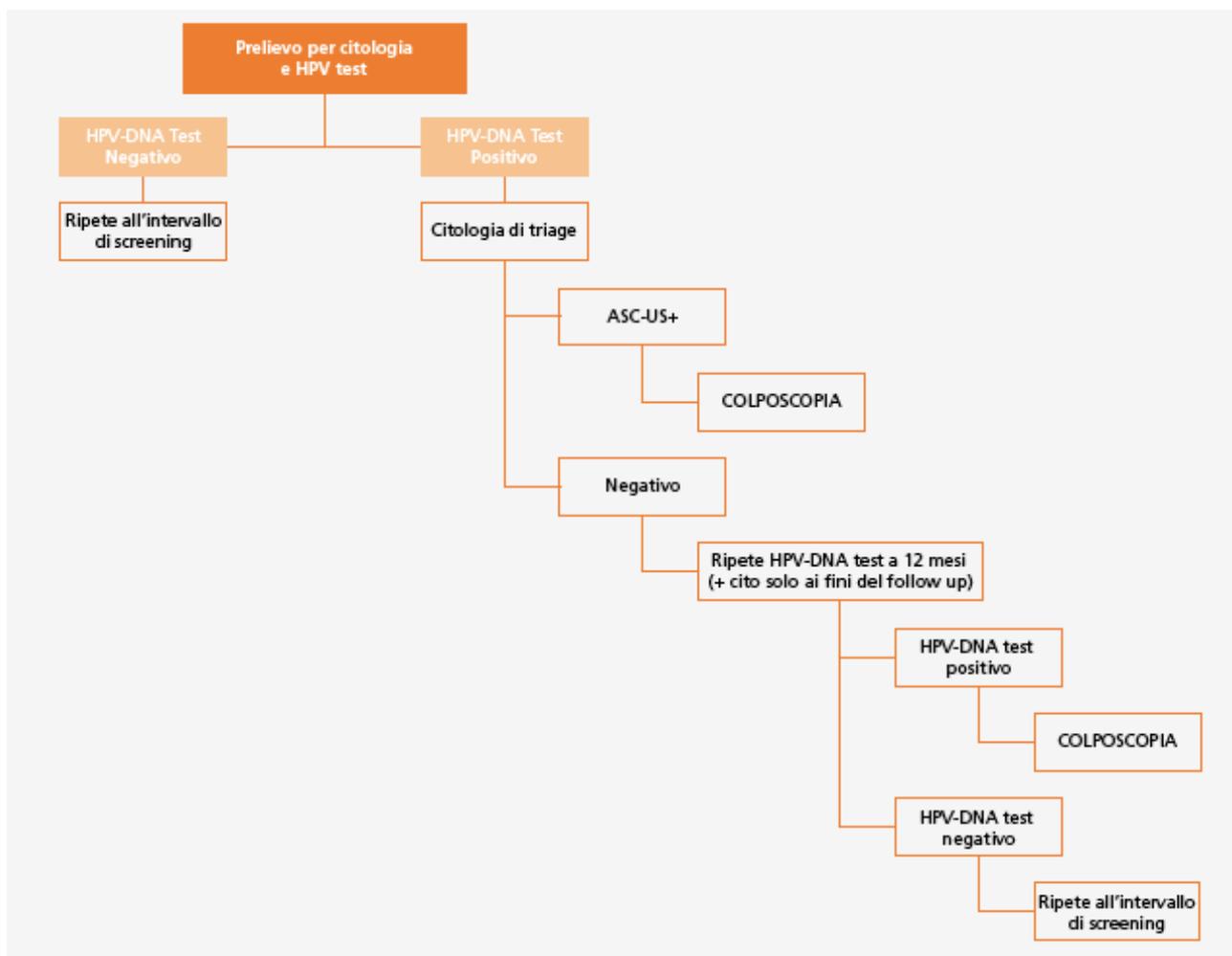


Figura 2. La frontiera della costo efficacia con diverse strategia combinate di prevenzione del cancro della cervice uterina.



**Figura 3. Flow chart dell’algoritmo di screening con HPC Dna come test primario e citologia di triage in uso nei progetti pilota in essere in Italia.**

*Dal documento GISCI “Raccomandazioni sul test HR-HPV come test di screening primario e rivisitazione del ruolo del Pap test” del 2010.*



**Tabella 1. riassunto studi europei**

		N	Screening di prevalenza		Screening di incidenza		Totale 2 round	
			CIN 3+	GR relativa	CIN 3+	GR relativa	CIN 3+	GR relativa
Naucler 2007	HPV	6257	72	1,3 (0,9-1,9)	16	0,5 (0,3-1,0)	88	1,04
	citologia	6270	55		30		85	
Bulkmans 2007	HPV	8575	68	1,7 (1,1-2,5)	24	0,5 (0,3-0,7)	92	1,02
	citologia	8580	40		54		94	
Ronco 2010	HPV	34430	105	1,9 (1,4-2,8)	8	0,2 (0,1-0,5)	113	1,23
	citologia	34405	56		36		92	

**Tabella 2. costi HTA**

	HPV		CITOLOGICO	
	Riferimento		Riferimento	
	Min	Max	Min	Max
Organizzazione	46,67		73,33	
	24,71	105,00	38,82	165
Prelievo	61,21		77,95	
	60,92	60,89	76,14	84,34
Laboratorio	111,42		138,46	
	90,82	122,45	122,45	191,13
Colposcopia	65,07		75,87	
	32,43	126,10	13,59	114,95
TOTALE	284,37		365,61	
	208,87	414,44	251,00	555,42
Trattamenti	53,55		56,94	
	33,02	82,11	7,85	111,92
TOTALE con trattamenti	337,92		422,55	
	241,89	496,55	258,86	667,34

## BIBLIOGRAFIA

- IARC Handbooks of Cancer Prevention Vol. 10 Cervix Cancer Screening. IARC, Lion, 2005
- Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 2007; 370(9590):890-907.
- Bulkman N, Berkhof J, Rozendaal L et al. Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer: 5-year follow-up of a randomised controlled implementation trial. *Lancet* 2007;370(9601):1764-72.
- Naucler P, Ryd W, Tornberg S et al. Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007; 357(16):1589-97.
- Kitchener HC, Almonte M, Thomson C et al. HPV testing in combination with liquid-based cytology in primary cervical screening (ARTISTIC): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2009;10(7):672-82.
- Ronco G, Giorgi Rossi P, Carozzi F et al. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010;11(3):249-57.
- LLGG olandesi
- Saslow D, Solomon D, Lawson HW, et al. American cancer society, american society for colposcopy and cervical pathology, and american society for clinical pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *Am J Clin Pathol* 2012; 137(4): 516-42.
- Moyer VA; on behalf of the U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Cervical Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2012 Mar 14 [Epub ahead of print]
- Ronco S, Accetta G, Angeloni C, Arbyn M, Barzon L, Biggeri A, Calvia M, Capoluongo E, Carozzi F, Cogo F, Confortini M, Cuzick J, Federici A, Frega A, Ghiringhello B, Gillio Tos A, Giordano L, Maioli P, Meijer CJLM, Naldoni C, Napoletano F, Perego D, Rabino

- V, Ribaldone R, Sapino A, Segnan N, Sideri M, Snijders PJF, Sotis C, Surico N, Zappa M, Zorzi M, Giorgi Rossi P. HTA report: Ricerca del DNA di papillomavirus umano (HPV) come test primario per lo screening dei precursori del cancro del collo uterino. *Epidemiol prev.* 2012; 36 (3/4 suppl 1):e1-e72.
- Goldhaber-Fiebert JD, Stout NK, Salomon JA, Kuntz KM, Goldie SJ. Cost-effectiveness of cervical cancer screening with human papillomavirus DNA testing and HPV-16,18 vaccination. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100(): 308-20.
  - Accetta G, Biggeri A, Carreras G et al. Is human papilloma virus screening preferable to current policies in vaccinated and unvaccinated women? A cost effectiveness analysis. *J Med Screen* 2010;17(4):181-9.
  - Confortini M, Giorgi Rossi P, Barbarino P, Passarelli AM, Orzella L, Tufi MC. Screening for cervical cancer with human papillomavirus test in an area of central Italy with no previous active cytological screening programme. *J Med Screen* 2010;17(2):79-86.
  - GISCi “Raccomandazioni sul test HR-HPV come test di screening primario e rivisitazione del ruolo del Pap test” 2010.

# **PAP-TEST: FINE DI UN MITO? LA CITOLOGIA AI TEMPI DELL'HPV**

Massimo Confortini

## **Il Pap test di screening**

Il Pap test è un esame morfologico utilizzato da oltre 60 anni per individuare le lesioni pre-tumorali che possono nel tempo portare ad un tumore invasivo della cervice uterina. Il processo si è mantenuto praticamente inalterato fino ai nostri giorni dalla pubblicazione nel 1941 di G. Papanicolaou che dimostrava la possibilità di diagnosticare precocemente lesioni pre-tumorali della cervice uterina attraverso un prelievo di cellule cervicali.

La sua sensibilità non è molto alta ma risulta comunque un test molto efficace quando è inserito in un programma di screening organizzato che garantisce un alto livello qualitativo di tutto il processo ed in particolare del test di screening. La lunga storia naturale dei precursori del cancro invasivo rende cioè un test di moderata sensibilità come il Pap test altamente protettivo all'interno di un percorso di screening ripetuto e controllato nelle diverse fasi.

## **Le ragioni di un cambiamento**

Negli ultimi anni sono stati pubblicati risultati rilevanti, basati su trial randomizzati, per la valutazione dell'uso del test HPV come test primario di screening cervicale.

Il test HPV ha una sensibilità nettamente superiore rispetto al Pap test sia nelle donne di età compresa tra i 25 ed i 34 anni che in quelle di età superiore. Gli studi hanno inoltre messo in evidenza che la maggiore sensibilità del test HPV si traduce in una maggiore prevenzione del cervicocarcinoma, ragionevolmente dovuta al trattamento di CIN2/3 non individuati dal Pap-test.

Almeno a partire dai 35 anni di età lo screening basato su test HPV implica un aumento limitato, se esistente, della sovradiagnosi di CIN spontaneamente regressive. Ci sono prove che sotto i 30 anni lo screening basato sul test HPV conduce a sovradiagnosi di CIN2 che sarebbero regredite spontaneamente, con il conseguente rischio di sovratrattamento. Qualche sovradiagnosi è plausibile anche tra 30 e 34 anni.

I risultati degli studi sperimentali di efficacia dimostrano, oltre ad una elevata sensibilità del test, una più bassa specificità che comporterebbe con l'invio diretto in colposcopia dei casi HPV positivi un aumento elevato di colposcopie ed una diminuzione del valore predittivo positivo del test di primo livello. L'introduzione di un test filtro fra HPV e colposcopia permette di riportare su valori accettabili la specificità. La logica è quella di rovesciare l'attuale algoritmo Pap Test-HPV test-Colposcopia eseguendo prima il test più sensibile (HPV test) e successivamente il test più specifico (Pap test). Allo stato attuale questa è l'ipotesi più percorribile in attesa di dati più certi su numerosi biomarcatori molecolari di specificità (genotipizzazione, proteina p16, overespressione di oncogeni). L'algoritmo utilizzabile negli studi di fattibilità permette di stratificare la popolazione di screening in tre fasce:

- popolazione a bassissimo rischio di patologia (donne con HPV test negativo),
- popolazione ad alto rischio di patologia (donne con HPV test positivo e diagnosi citologia di anormalità (ASC-US o più grave) da inviare a colposcopia,

- popolazione a medio rischio di patologia (donne con HPV test positivo e citologia negativa) da inviare a ripetizione dell'HPV test ad un anno.

### **La gestione del prelievo cervico-vaginale**

Il prelievo può essere unico nel caso in cui si utilizzi il contenitore con liquido preservante (vial) per la citologia in fase liquida in modo da permettere sia la ricerca del papillomavirus sia la lettura della citologia in strato sottile nel caso di HPV test positivo. Il prelievo deve essere doppio nel caso non si utilizzi la citologia in fase liquida: un primo prelievo da strisciare e fissare per la citologia convenzionale (da colorare e leggere solo nel caso di HPV test positivo) ed secondo prelievo per l' HPV test. I vetrini strisciati di donne HPV negative non devono essere colorati o conservati. I casi citologici di donne HPV positive devono, successivamente alla lettura, essere conservati secondo la normativa vigente.

### **La citologia come test di triage**

Dopo un HPV test positivo il campione cervico-vaginale (citologia convenzionale o citologia in fase liquida) viene colorato e letto. Il triage citologico rappresenta il punto fondamentale dell'algoritmo per riportare la specificità a livelli accettabili. In questi casi la prevalenza di citologie anormali è alta e si stima che la frequenza di anormalità si attesti intorno al 30-50% dei casi esaminati. Tenendo conto che la media nazionale di invio al secondo livello colposcopico basata sulla survey nazionale del GISCi è circa il 2,4%, la possibilità di trovare anormalità nel triage è più che decuplicata. La lettura citologica deve basarsi su sistemi di refertazione riconosciuti quali il Sistema Bethesda 2001 (TBS 2001). L'uso di questo sistema di refertazione nel triage deve partire dalla consapevolezza di limitare se non azzerare con l'esperienza le classi borderline. Il presupposto è che saranno estremamente limitate le eventuali alterazioni citologiche da infezioni da HPV LR (coinfezioni con HPV HR) ed i quadri che per scarsità di cellule indicative o per la non piena espressione dei criteri patognomici di una SIL potranno o dovranno essere indirizzati verso una chiara presenza di una lesione intraepiteliale ed in casi più rari ad un negativo con controllo HPV ad un anno

### **Il controllo di qualità**

È opportuno sottolineare che il concetto di falso negativo assume un significato limitato nel tempo in quanto le pazienti HPV positivo e citologia negativa sono controllate ad un anno ed inviate a colposcopia nel caso di persistenza dell'HPV. La possibile presenza di falsi negativi dovrebbe essere limitata e legata ad errori di interpretazione o di campionamento. Trattandosi di una casistica selezionata dal test HPV positivo l'errore di attenzione dovrebbe essere quasi completamente assente. Date le criticità di questa fase in cui il citologo si trova ad operare scelte diagnostiche in soggetti con rischio potenzialmente aumentato di patologia vi è la imperante necessità di mirare il controllo di qualità a questa nuova situazione monitorando anche l'invio al secondo livello che potrebbe rivelarsi foriero di sovradiagnosi.

Il controllo di qualità deve essere indirizzato al monitoraggio della qualità attraverso la valutazione della distribuzione delle diagnosi e la predittività delle diverse classi diagnostiche e all'implementazione di sistemi di refertazione uniformi ed utilizzo di criteri diagnostici condivisi attraverso strumenti tecnologici adeguati quali l'uso delle immagini digitali.

## **Dalla citologia di screening alla citologia di triage: governare il cambiamento**

L'introduzione dell'HPV test nello screening come test primario comporta, allo stato attuale, il mantenimento del Pap test di screening nelle fasce 25-30 o 34 ed un nuovo posizionamento come test di triage nelle pazienti HPV positive nella fascia di età 34-65. Questo nuovo algoritmo ha conseguenze importanti ed in primis una riduzione consistente del numero di citologi dedicati alla citologia di triage che rappresenterà percentualmente il 5-10 % del totale delle donne aderenti allo screening nella fascia 34-65. Governare questo cambiamento significa pianificare nell'arco di qualche anno questo passaggio in modo da rendere meno traumatica la ricollocazione del personale. L'analisi dei costi della nuova strategia di screening è basata sulla differenza fra costi cessanti (personale) e costi emergenti (reattivi per HPV) e soprattutto su una distribuzione del costo della nuova strategia in 5 anni che è l'intervallo di screening previsto con l'HPV test. I costi cessanti sono chiaramente legati ad una diminuzione del personale dedicato alla citologia e questo è un passaggio cruciale che richiede un'attenta analisi dei nuovi bisogni in considerazione di due aspetti principali:

- Il tempo di lettura di una citologia di triage è superiore alla citologia di screening per l'alto numero di citologie anormali presenti
- Il mantenimento della citologia di screening nelle fasce giovanili permette di contenere il numero di citologi da ricollocare

L'adozione della nuova strategia di screening richiede una forte centralizzazione dell'attività sia del test molecolare che morfologico a livello di macroaree o addirittura regionale. Il Pap test di triage assume le caratteristiche di un test in grado di migliorare la specificità del test primario e questo significa l'assunzione di un ruolo della citologia completamente diverso rispetto al passato. Siamo davanti ad un cambiamento epocale dove il falso negativo assume un significato temporale in quanto ad un anno tutti gli HPV persistenti con precedente citologia negativa saranno inviati in colposcopia. I nuovi indicatori della qualità della lettura saranno il numero percentuale di citologie anormali (ASC-US+) ed il Valore Predittivo Positivo del test. La nuova sfida richiede una forte condivisione del sistema di refertazione e del controllo di qualità con una rigida applicazione di criteri morfologici comuni in grado di limitare se non annullare categorie diagnostiche borderline quali le ASC-US.

## CARATTERISTICHE, QUALITÀ E TECNOLOGIA DI UN NUOVO TEST DI SCREENING: L'HPV TEST

Francesca Maria Carozzi

*ISPO Firenze - S.C. Citologia Analitica e Biomolecolare*

Nell'aprile del 2009 l'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC) ha confermato l'evidenza oncogena per 12 tipi di HPV (16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59), che vengono pertanto indicati come HPV ad alto rischio (hr-HPV). Rispetto alla precedente classificazione HPV il tipo 68 non rientra più nella categoria ad alto rischio in quanto è stato classificato come 'probabile cancerogeno per l'uomo' (Gruppo 2A) per le limitate evidenze disponibili anche se persistono forti elementi di prova di tipo meccanicistico. Altri tipi di HPV filogeneticamente correlati ai precedenti ma con poche evidenze nell'uomo (HPV-26,53,66,67,70,73,82) sono stati classificati come 'possibili carcinogeni' (gruppo 2B), mentre i tipi HPV-6 e HPV-11 non sono classificabili come carcinogeni per l'uomo (gruppo 3).

Ad ogni modo la classificazione dei gruppi in alto rischio (HR), probabile alto rischio (pHR) e basso rischio (LR) è particolarmente difficile, specialmente per i tipi debolmente carcinogenici e per tipi rari di HPV, anche perché diversi tipi di HPV spesso coesistono all'interno dell'epitelio cervicale. Come conseguenza negli ultimi 15 anni alcuni tipi di HPV sono stati spostati frequentemente da una categoria all'altra. I saggi attualmente disponibili per la rilevazione multiplex degli HPV alpha seguono ancora la classificazione tradizionale degli HPV basata sulla meta-analisi di Munoz (2003)

I test molecolari nello screening devono essere mirati alla ricerca di HPV ad alto rischio oncogeno. Nell'ambito dello screening il test HPV utilizzato dovrà avere un buon bilanciamento tra specificità e sensibilità clinica. Nello screening è di fondamentale importanza rilevare le infezioni da HPV-HR (High Risk: ad alto rischio) clinicamente rilevanti perché il test HPV non è un test virale ma un test di rischio oncogeno.

La sensibilità analitica del test HPV non è infatti direttamente legata alla sua sensibilità clinica. Sensibilità analitica è sinonimo di limite di rilevabilità.

La sensibilità clinica di un test HPV invece rappresenta la proporzione di donne con malattia (lesioni  $\geq$  CIN2) che sono correttamente identificate da un test HPV positivo e la specificità clinica la proporzione di donne senza lesioni che sono correttamente identificate da un risultato negativo. Attualmente le linee Guida del Ministero della Salute prevedono che i sistemi per la ricerca di HPV ad alto rischio oncogeno (HPV-HR) utilizzati nello screening siano i sistemi validati nei trial di grandi dimensioni che hanno dimostrato sia elevata sensibilità che specificità clinica; utilizzare sistemi con sola elevata sensibilità analitica significherebbe inviare ad approfondimenti e procedure di follow-up donne HPV positive, ma con un valore predittivo positivo per lesioni cervicali molto basso.

Se da una parte è auspicabile che l'introduzione di nuovi prodotti test possa comportare anche una diminuzione dei costi, dall'altra devono essere stabiliti i criteri con i quali i nuovi test vengono valutati prima della loro introduzione nella routine.

In accordo con le raccomandazioni della comunità scientifica nazionale ed internazionale, solamente i test validati clinicamente che abbiano ottenuto risultati solidi, riproducibili e accurati potranno essere utilizzati all'interno dei programmi di screening.

Tutti i test per HPV attualmente in uso in diagnostica si basano sulla rilevazione degli acidi nucleici degli HPV nei campioni clinici e nel contesto di protocolli di screening è ancora sufficiente testare il gruppo di HPV ad alto rischio 'in toto'.

Attualmente diversi sistemi combinano la ricerca in toto di HPV-HR con la genotipizzazione di HPV-16 e HPV-18. Questo nuovo format potrà forse consentire una maggiore stratificazione del rischio, ma il valore clinico di una parziale genotipizzazione nei programmi di screening è ancora molto controverso.

Certamente questo tipo di format dei test HPV-HR potrà essere di grande rilevanza quando arriveranno allo screening le popolazioni vaccinate, in quanto lo screening rappresenterà il sistema 'naturalE' per il monitoraggio dell'impatto della vaccinazione e il test HPV in questo contesto consentirà anche un monitoraggio a lungo termine della durata della protezione ed eventuali cambiamenti nella prevalenza dei virus oncogeni non coperti dal vaccino nella popolazione generale e nelle lesioni.

La dimostrazione dell'efficacia del test HPV-HR nei programmi di screening, ha suscitato inevitabilmente un forte interesse e questo sta determinando una continua proposta di nuovi test per la ricerca della presenza dei tipi oncogeni di HPV (HPV-HR) e della genotipizzazione tipo-specifica.

L'HPV test rappresenta una nuova tecnologia che fino adesso era stata confinata in ambiti ristretti di ricerca, ma il moltiplicarsi dei metodi disponibili e la diffusione dei laboratori che eseguono il test rende necessario da una parte una serie di considerazioni sulla sensibilità e specificità di ciascun metodo nel contesto dello screening e dall'altra lo sviluppo e l'implementazione di programmi di assicurazione di qualità.

I sistemi in grado di individuare il gruppo di HPV DNA-HR sono saggi qualitativi o semi-qualitativi nei quali il DNA dei tipi di HPV vengono evidenziati usando una mix di probes specifici per gli HPV-HR. Al momento attuale nessuno dei saggi di questo gruppo consente l'esatta determinazione di tutti i tipi di HPV presente nel campione ma piuttosto esprime la positività o negatività per il gruppo di HPV testato.

Il test hr-HC2 (Hybrid Capture 2 HPV DNA Test), è stato il saggio usato nella maggior parte dei trials randomizzati e altri trials clinici e che hanno dimostrato l'efficacia del test HPV nello screening, compreso il trial italiano NTCC. Di recente è stato quindi raccomandato che i nuovi saggi per HPV-HR, prima di poter essere utilizzati all'interno di programmi di screening, debbano passare attraverso un processo di validazione clinica in cui dovranno mostrare caratteristiche cliniche simili ad HC2 preso come test standard di riferimento (Meijer et al.).

Tutti i test di nuova introduzione hanno inserito tra gli HPV individuati il tipo 66, che non rientra, così come l'HPV 68, nei 12 tipi con evidenza oncogena individuati dallo IARC.

Al momento nessuno dei test basati sulla rilevazione di E6/E7 mRNA di hr-HPV E6/E7 è stato validato per lo screening.

Se da una parte l'incorporazione del test HPV-HR all'interno di programmi di screening può aumentarne l'efficienza per l'identificazione precoce del carcinoma e delle lesioni CIN2/3, il grande sviluppo di nuove metodologie diagnostiche basate sull'utilizzo di tecniche di biologia molecolare, rende sempre più attuale l'esigenza di una standardizzazione delle procedure e un controllo dei risultati prodotti. L'HPV-HR test rappresenta una nuova tecnologia, per adesso confinata in ambiti ristretti e controllati, ma la diffusione dei laboratori che eseguono il test rende necessario un programma di assicurazione di qualità per monitorare e confermare l'accuratezza dei risultati.

L'ingresso del test HPV-HR nei protocolli dei programmi di screening del carcinoma della cervice uterina sta determinando una sua rapida diffusione e il risultato positivo o negativo ha una ricaduta sulla gestione della donna e sull'efficacia dell'intervento di prevenzione. Pertanto uno degli obiettivi che il GISCi si propone è promuovere la partecipazione dei centri

di screening a programmi per la verifica esterna della qualità specifici per le caratteristiche che il test HPV-HR ha nel programma di screening.

In tutti i laboratori devono essere attivi Controlli di Qualità Intra-laboratorio (CQI, almeno un'esecuzione per ogni sessione analitica) (**concetto di precisione**) archiviati giornalmente. Il CQI consente di valutare e controllare le prestazioni analitiche di un sistema e di verificare la stabilità del metodo analitico nel breve, medio e lungo termine. In particolare consente di evidenziare variazioni e fornire allarmi in tempo reale così da attivare immediatamente azioni prima dell'emissione dei referti relativi ai campioni analizzati nel corso della seduta. È importante sottolineare che nessun programma di CQI può migliorare la qualità analitica del test HR-HPV utilizzato. I materiali di controllo utilizzati dovrebbero avere caratteristiche chimico-fisiche il più possibile simili ai campioni dei pazienti e comprendere l'intera fase di processazione effettuata per i vari tipi di materiali utilizzati per i pazienti. Il laboratorio deve organizzarsi in modo da usare lo stesso lotto di materiale di controllo per un arco di tempo il più lungo possibile. Il cambio di lotto dei controlli deve sempre essere pianificato prevedendo la sovrapposibilità all'ultimo lotto utilizzato.

È necessario che il laboratorio predisponga una procedura con la definizione delle regole di allarme e di rifiuto della serie analitica. Occorre in ultimo una precisa definizione delle azioni correttive da adottare in caso di mancato rispetto dei parametri di qualità.

I controlli di qualità inter-laboratorio sono poi un irrinunciabile strumento per promuovere il miglioramento della qualità delle prestazioni del laboratorio, mediante la produzione di dati che principalmente consentono al singolo laboratorio di confrontarsi con gli altri (concetto di accuratezza).

La partecipazione ad un programma di Valutazione Esterna di Qualità (VEQ) è fonte d'aiuto per la scelta del migliore metodo di indagine. Scopi fondamentali dei programmi di VEQ sono la valutazione dell'uniformità dei risultati ottenuti in laboratori differenti e la valutazione comparativa di metodi differenti.

Il problema maggiore dei programmi di VEQ è che essi forniscono una valutazione di performance analitica dei metodi applicati all'analisi dei materiali di controllo. Poiché in alcuni metodi tali materiali tendono a comportarsi in maniera diversa rispetto al materiale biologico da paziente, la performance verificata con tali materiali può talora non coincidere con la performance analitica nell'analisi dei campioni da paziente che, in definitiva, è ciò che interessa conoscere. Attualmente è possibile aderire a VEQ esterne per la rilevazione di HPV, alcune con elaborazioni dei dati in termini di sensibilità e specificità clinica, rispetto alla sola performance analitica.

È auspicabile che i laboratori collegati allo screening aderiscono a questa nuova tipologia di VEQ, contestualizzata alle performance del test HPV nello screening.

In ogni caso, i programmi di VEQ rappresentano un indispensabile complemento dei programmi di CQI, perché forniscono una valutazione comparativa della qualità analitica del singolo rispetto a quella del gruppo dei laboratori partecipanti. Tuttavia, un avveduto utilizzo dei risultati di VEQ può condurre ad una selezione di metodi che portino alla uniformazione dei risultati ottenuti da un gruppo di laboratori differenti all'interno dei programmi.

L'esecuzione di programmi di CQI e la partecipazione a programmi di VEQ è obbligatoria (linee guida ministeriali) e rappresenta anche un requisito per i procedimenti di accreditamento e di certificazione.

# **SURVEY AL 31/12/2010 DEL PROGRAMMA DI SCREENING TUMORI COLO-RETTALI IN EMILIA-ROMAGNA ED IN ITALIA: ANALISI DEGLI INDICATORI E DEI TREND TEMPORALI**

S.Mancini<sup>1</sup>, O Giuliani<sup>1</sup>, E Verdini<sup>2</sup>, F Francesconi<sup>2</sup>, R Vattiato<sup>1</sup>, A Colamartini<sup>1</sup>, C Campari<sup>3</sup>, L Paterlini<sup>3</sup>, F Falcini<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>*Registro Tumori della Romagna (IRST\_IRCCS), Meldola (FC)*

<sup>2</sup>*Servizio Sistema Informativo Sanità e Politiche Sociali, Regione Emilia-Romagna*

<sup>3</sup>*Azienda AUSL di Reggio Emilia*

In Emilia-Romagna il programma di screening dei tumori del colon-retto, iniziato su tutto il territorio il 21 marzo 2005, si rivolge a residenti e domiciliati di entrambi i sessi in età 50-69 anni, invitati mediante lettera, ad effettuare il test per la ricerca del sangue occulto fecale (FOBT).

Al fine di valutare l'organizzazione del programma di screening e garantire una buona qualità delle prestazioni ad esso collegate, l'Assessorato alle Politiche per la Salute ha istituito un flusso informativo regionale (circolare Regionale n. 21 del 2005) basato su otto tabelle che contengono dati individuali. Si eseguono per ogni scarico controlli logico formali, controlli relativi alla qualità, al contenuto dei dati e alla completezza dei percorsi. L'obiettivo è quello di ottenere archivi sempre più completi che permettano di monitorare in modo ottimale la qualità, la completezza e l'adeguatezza dei percorsi assistenziali nell'ambito dello screening del tumore del colon-retto.

Un importante contributo al monitoraggio e alla valutazione dell'attività svolta dai programmi attivi proviene dalla survey annuale promossa dall'Osservatorio Nazionale Screening (ONS), che è uno strumento tecnico a supporto del Ministero della Salute e delle Regioni per l'attuazione dei programmi di screening e la definizione delle modalità operative, monitoraggio e valutazione dei programmi. Annualmente ogni singola azienda compila la scheda GISCoR informatizzata, predisposta dall'ONS.

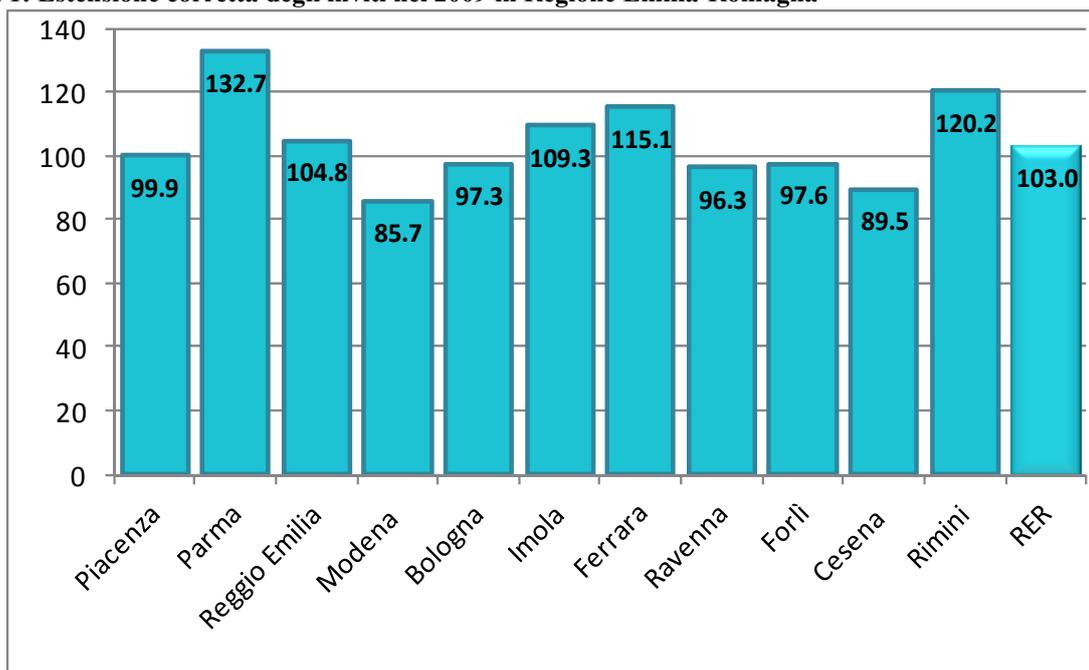
Mediante i dati del Tracciato Record individuale è stata elaborata centralmente la scheda GISCoR del 2010, che è stata inviata nelle scadenze previste all'ONS. La qualità dei dati elaborati è migliorata col tempo, grazie anche alla condivisione dei metodi di selezione della casistica da parte di tutto il gruppo di lavoro del flusso informativo. Con lo scarico del 20 dicembre 2011 (dati aggiornati al 30/11/2011) sono stati calcolati gli indicatori riportati dalla scheda GISCoR e riferiti all'anno di attività 2010.

## **I principali indicatori di attività in Emilia-Romagna**

### **Estensione corretta degli inviti**

L'estensione corretta degli inviti è data dalla percentuale di persone che hanno ricevuto l'invito allo screening sul totale di persone eleggibili nel 2010. Costituiscono metà della popolazione bersaglio alla quale vengono sottratte le persone non invitate in accordo con i criteri di esclusione del programma. L'estensione del programma di screening regionale è pari al 103% (**Fig. 1**) superiore al valore desiderabile definito per questo indicatore (>90%), con una sostanziale omogeneità tra i centri della Regione Emilia-Romagna (RER). Il dato osservato a livello nazionale nello stesso periodo è pari a 50,6%.

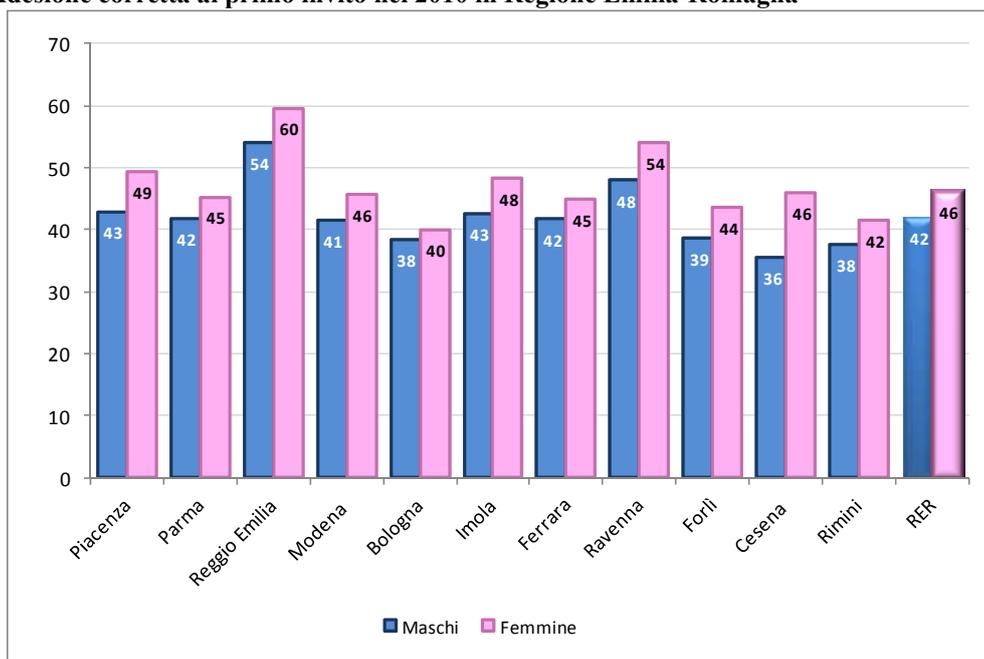
**Figura 1: Estensione corretta degli inviti nel 2009 in Regione Emilia-Romagna**



### Adesione corretta al I livello (FOBT)

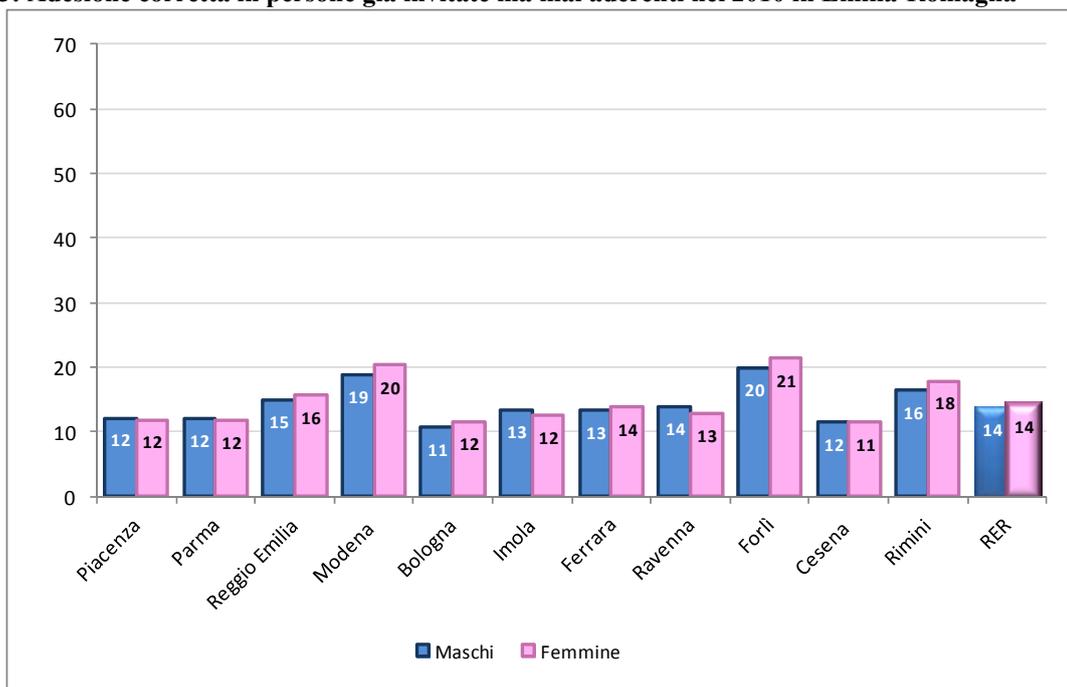
L'adesione corretta al I livello è un indicatore direttamente collegato all'obiettivo di lungo termine di un programma di screening, ovvero la riduzione di mortalità e si calcola come la proporzione di persone rispondenti sul totale della popolazione invitata, a cui sono stati sottratti gli inviti inesitati e le persone escluse dopo l'invito. L'adesione nel 2010 in RER è maggiore di quella riportata a livello italiano nello stesso anno: 53,2% rispetto a 48,0%. In linea di massima le femmine aderiscono di più, ma non in modo significativo e non ci sono differenze tra le persone a seconda dell'età. L'adesione corretta al primo invito (**Fig. 2**) si aggira su una proporzione pari a 44,1%, lievemente superiore al dato nazionale (41,9%).

**Figura 2: Adesione corretta al primo invito nel 2010 in Regione Emilia-Romagna**



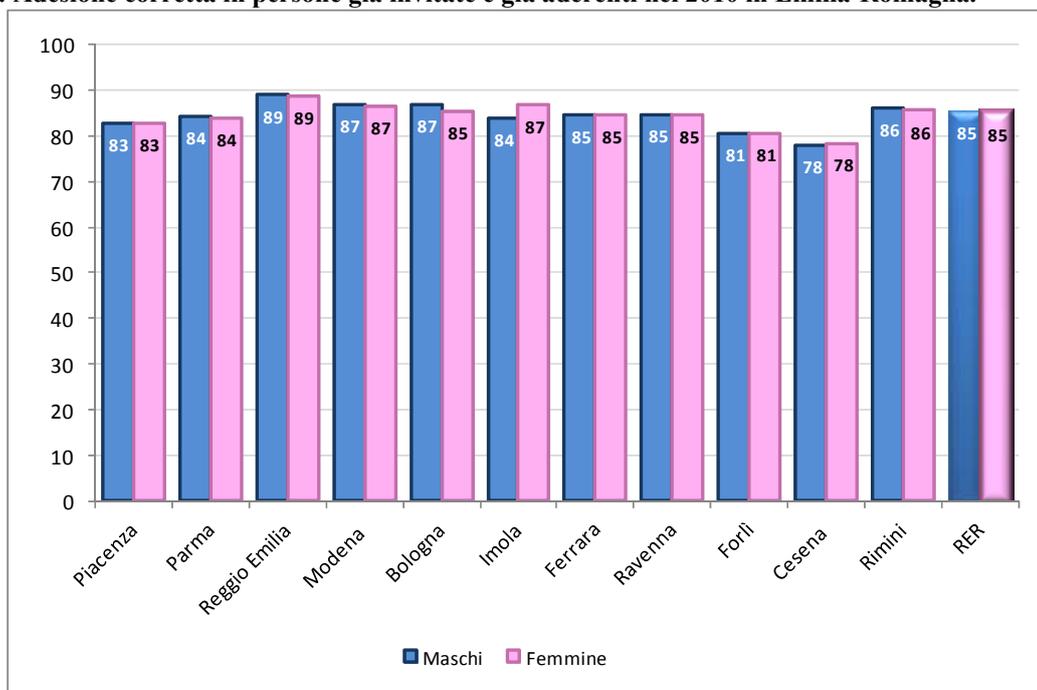
L'adesione nelle persone già invitate e mai aderenti (**Fig. 3**) continua ad essere bassa, riportando un dato regionale pari a 14,0% leggermente inferiore al dato nazionale (20,1%).

**Figura 3: Adesione corretta in persone già invitate ma mai aderenti nel 2010 in Emilia-Romagna**



L'adesione in persone già aderenti precedentemente (**Fig. 4**), come auspicabile, è più elevata (85,3% in RER e 81,6% in Italia) a conferma di una buona sensibilizzazione della popolazione al tema della prevenzione dei tumori del colon-retto.

**Figura 4: Adesione corretta in persone già invitate e già aderenti nel 2010 in Emilia-Romagna.**



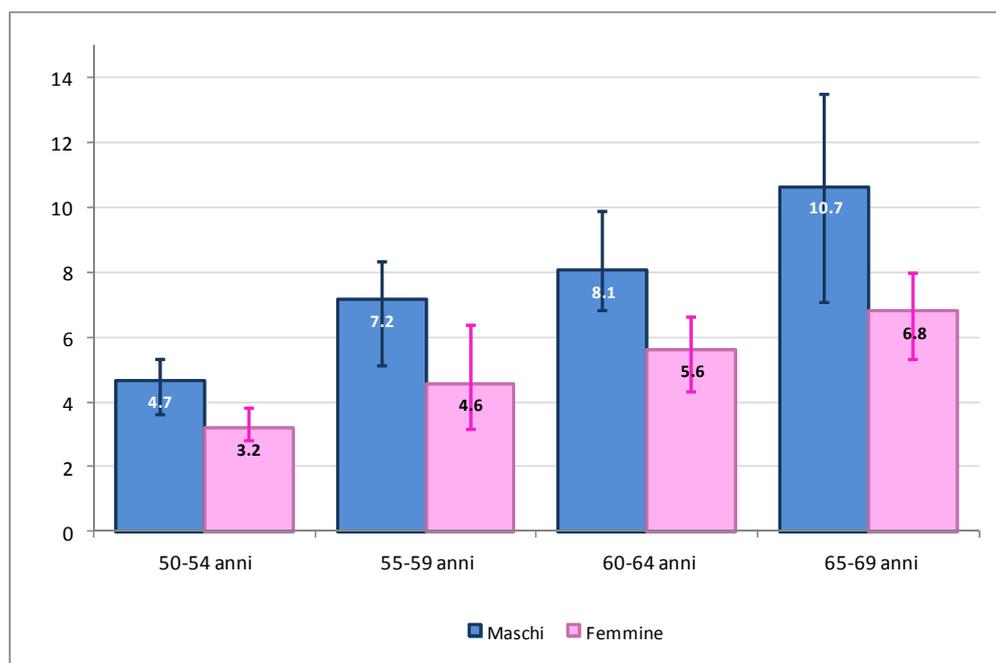
## Adesione all'invito per cittadinanza

È stata analizzata l'adesione all'invito per cittadinanza includendo nell'analisi tutte le persone residenti in Regione Emilia-Romagna e invitate nel periodo 2009-2011. Sono stati esclusi i residenti con cittadinanza in paesi a sviluppo avanzato. Nel periodo considerato circa 950.000 persone sono state invitate dal programma regionale di screening del cancro coloretale. Nelle donne invitate il 56% delle italiane ha eseguito il test entro dodici mesi dall'invito contro il 37% delle immigrate. Negli uomini osserviamo un'adesione rispettivamente degli italiani pari al 53% e degli immigrati del 29%. Rispetto alle donne italiane l'adesione risulta inferiore nelle donne provenienti dall'Asia e dall'Africa. Negli uomini invece, l'adesione è significativamente inferiore, rispetto agli italiani, in tutti i gruppi etnici.

## Positività al test per la ricerca del sangue occulto fecale positivo (FOBT+)

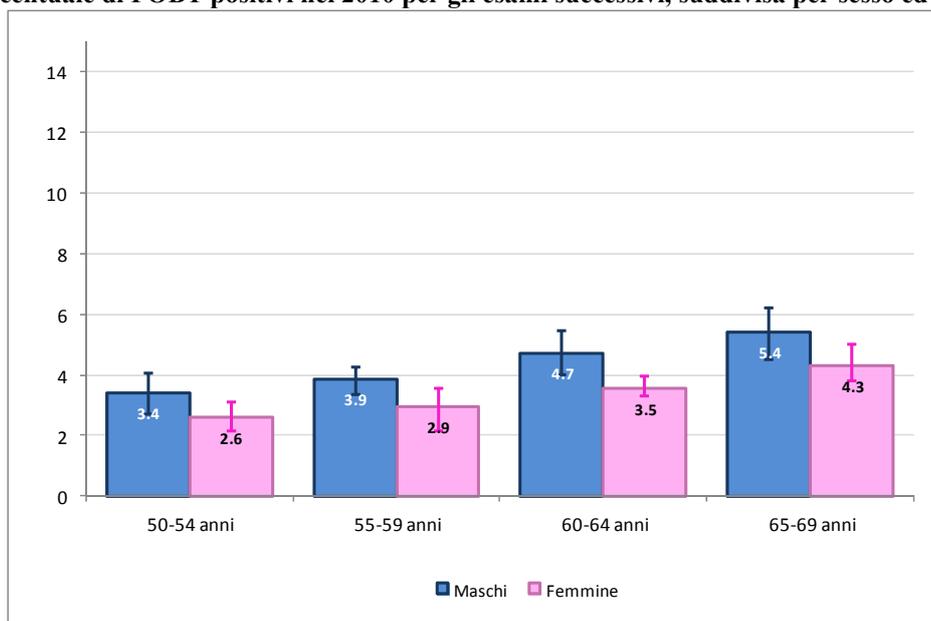
La percentuale di test positivi è calcolata come rapporto tra le persone con test positivo e il totale di persone con test di screening adeguato. La percentuale di casi positivi al FOBT nelle persone che si sottopongono per la prima volta al FOBT è pari a 4,9 % e nelle persone già aderenti in precedenza è pari a 3,9 %. È utile stratificare questo indicatore per sesso ed età, in quanto numerosi studi riportano, come, sia il carcinoma che le lesioni precancerose, siano più frequenti nei maschi rispetto alle femmine e tendono a crescere con l'età in entrambi i sessi, Queste ipotesi trovano conferma nei dati dell'Emilia-Romagna, dove si osserva nei primi esami una proporzione di positivi pari a 5,9% nei maschi e 4,0% nelle femmine, dai dati riportati in **Fig. 5** si nota come la positività aumenti a seconda del sesso e della classe di età.

**Figura 5: Percentuale di FOBT positivi nel 2010 per i primi esami, suddivisa per sesso ed età**



La proporzione di positivi agli esami successivi è più bassa rispetto ai primi esami sia per i maschi (4,5%) sia per le femmine (3,5%), e seppure a livelli più contenuti, si nota lo stesso andamento crescente per età, osservato per i primi esami (**Fig. 6**).

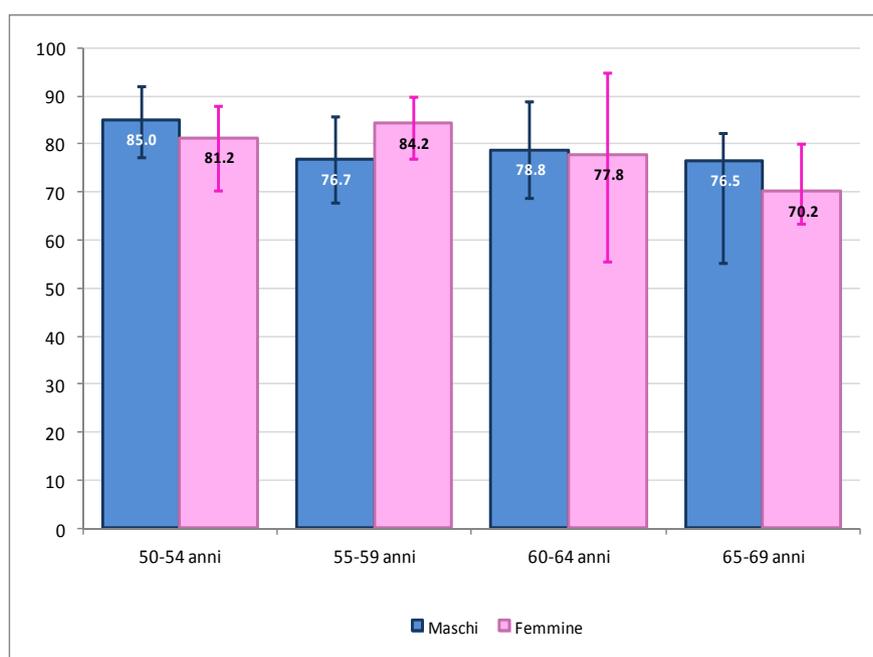
**Figura 6: Percentuale di FOBT positivi nel 2010 per gli esami successivi, suddivisa per sesso ed età**



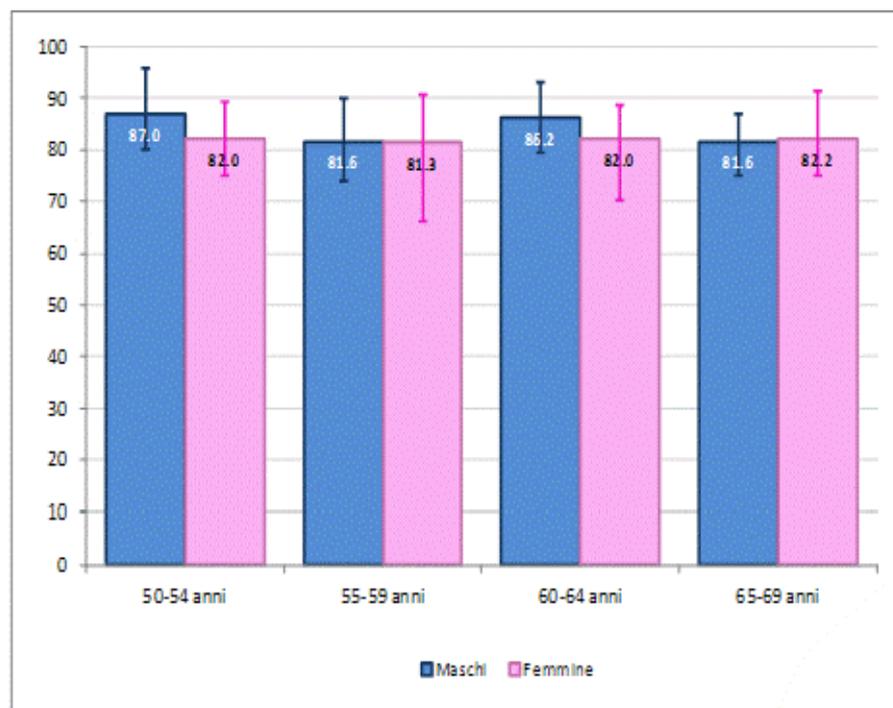
### Adesione al II livello

L'adesione all'approfondimento endoscopico, calcolato come il rapporto tra le persone che hanno eseguito l'approfondimento e le persone con FOBT positivo, è un indicatore importante per ottenere un'adeguata riduzione della mortalità per cancro coloretale. Per questo indicatore non si notano importanti differenze tra maschi e femmine o tra primi esami ed esami successivi. Pur aggirandosi intorno a livelli elevati, il dato medio regionale non raggiunge il livello accettabile definito dal Manuale Operativo GISCoR (85%). L'adesione alla Colonscopia risulta essere lievemente superiore negli esami successivi rispetto ai primi esami (**Fig. 7 e 8**).

**Figura 7: Adesione alla colonscopia nel 2010 per i primi esami, suddivisa per sesso ed età**



**Figura 8: Adesione alla colonscopia nel 2010 per gli esami successivi, suddivisa per sesso ed età**



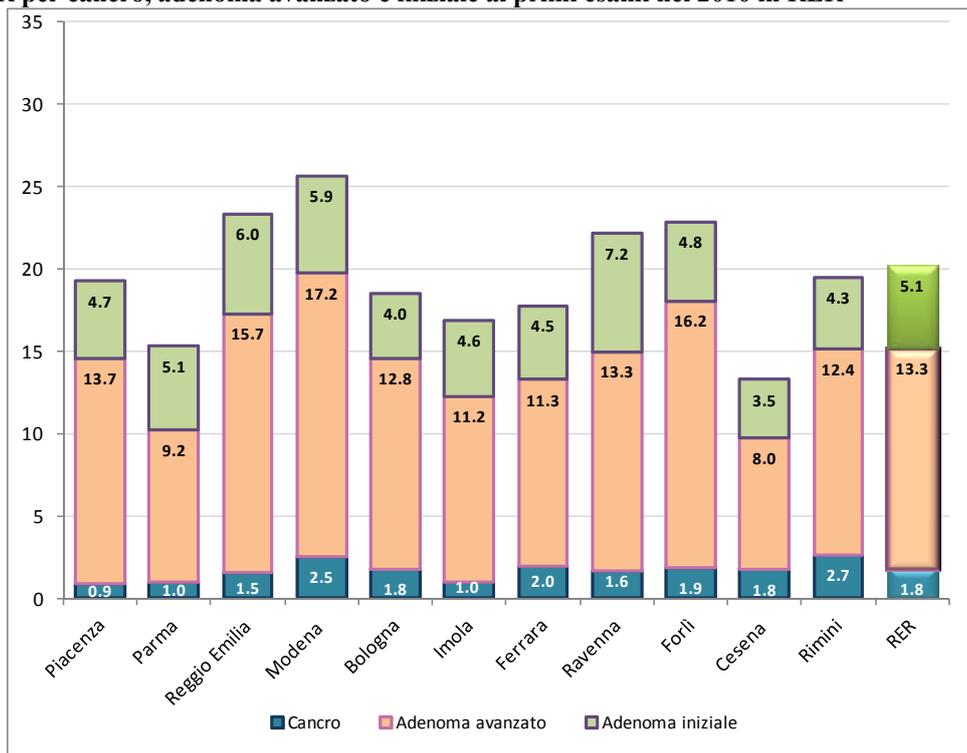
### **Percentuale di colonscopie complete**

È importante monitorare il dato sulla completezza delle colonscopie, espresso come proporzione di colonscopie in cui viene raggiunto il ceco, perché è un elemento cardine per l'efficacia di un programma di screening. La percentuale di completezza nel 2010 varia dal 94 % a 96% nei primi esami e negli esami successivi (standard GISCoR: accettabile  $\geq 85\%$ , desiderabile  $\geq 90\%$ ). Non risultano esserci differenze importanti per sesso ed età.

### **DR per carcinoma, adenoma avanzato e adenoma iniziale**

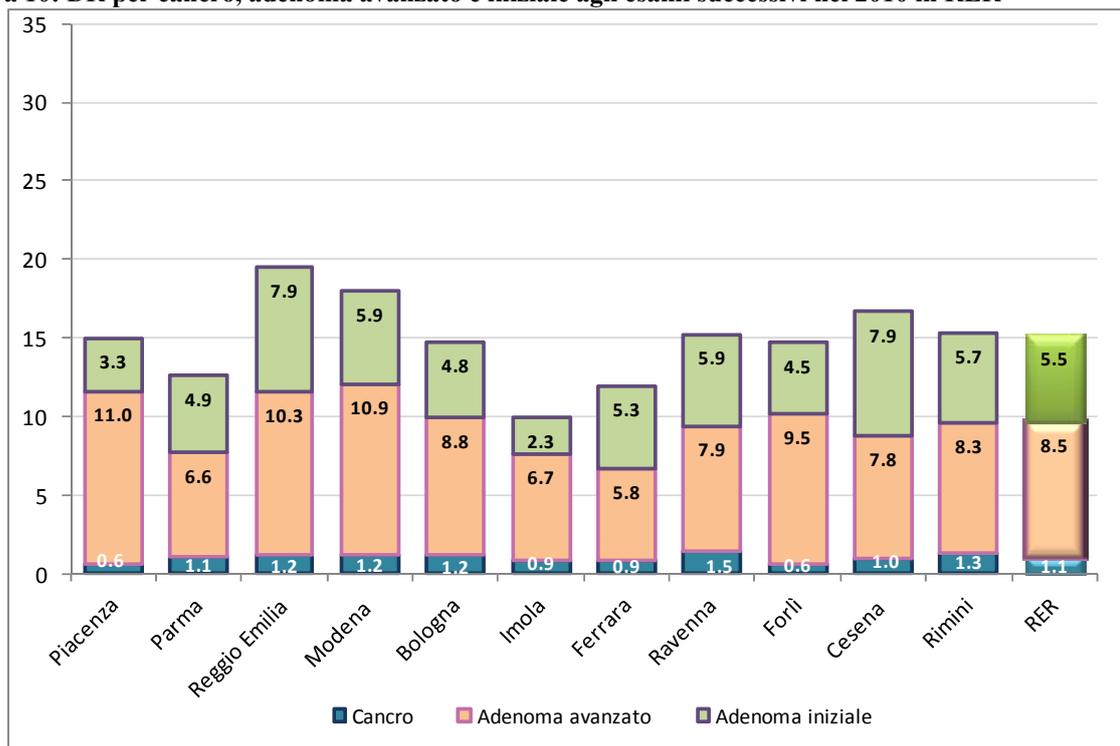
Il Detection Rate (DR) per cancro, adenoma avanzato e adenoma iniziale è definito come il numero di lesioni diagnosticate istologicamente documentate ogni 1.000 persone screenate. Sia ai primi esami che agli esami successivi il DR aumenta al crescere dell'età. C'è un'importante differenza tra i due sessi: i maschi hanno un DR più elevato rispetto alle femmine, in particolare nella classe di età 65-69 anni. Si riscontra disomogeneità tra le aziende della RER: il DR per cancro ai primi esami, infatti, varia da 0,9‰ a 2,5‰ con una media regionale pari a 1,8‰ (**Fig. 9**). Il valore di riferimento dato dal GISCoR suggerisce un DR accettabile maggiore del 2‰ e desiderabile se maggiore del 2,5‰. Il dato nazionale è pari a 2,4 ‰. Tutte le aziende della RER riportano un DR per adenoma avanzato che è almeno accettabile secondo gli standard GISCoR: riportano infatti un valore maggiore di 7,5‰. Il valore regionale è superiore allo standard desiderabile ( $>10\%$ ). Il DR per adenoma iniziale è leggermente più basso rispetto alla media nazionale del 2010 (7,6‰).

**Figura 9: DR per cancro, adenoma avanzato e iniziale ai primi esami nel 2010 in RER**



Negli esami successivi (**Fig. 10**) la variabilità dei DR tra le aziende è più contenuta. Infatti il DR medio regionale per cancro è assimilabile a quello calcolato per la realtà italiana nel suo complesso nel 2010 (1,2‰). Anche il range tra le aziende per il DR degli adenomi avanzati è più contenuto, varia infatti tra 5,8‰ e 11,0‰. Il dato medio regionale è di poco più elevato rispetto al dato nazionale riportato nel 2010 pari a 7,6‰. La stessa variabilità si osserva per il DR per adenoma iniziale.

**Figura 10: DR per cancro, adenoma avanzato e iniziale agli esami successivi nel 2010 in RER**



## VPP del FOBT alla colonscopia (Carcinoma e Adenoma Avanzato)

Il Valore Predittivo Positivo (VPP) indica la capacità del test di primo livello di identificare correttamente le persone a rischio per la patologia in esame e costituisce quindi un indicatore di performance del programma di screening. I risultati ottenuti da tutte le aziende sono al di sopra dei valori considerati accettabili dal manuale GISCoR (Primi esami: >25%; Esami successivi >15%). La maggior parte delle aziende raggiunge comunque anche lo standard desiderabile (Primi esami: >30%; Esami successivi >20%). In particolare sussiste una certa variabilità tra le aziende per il VPP per adenoma avanzato che varia da 24,5% a 40,1% ai primi esami e tra 17,5% e 34,8% agli esami successivi.

## Trattamento e stadio delle lesioni

In Regione Emilia-Romagna nel 2010 si sono rilevati complessivamente 370 casi con diagnosi di cancro. Di questi l'83,8% viene trattato chirurgicamente (**Fig. 11**). I cancri trattati solo endoscopicamente costituiscono il 11,1%. È presente una piccola quota di persone che rifiutano l'intervento chirurgico, mentre il numero di persone invitate ad intervento, ma di cui non si ha nessuna informazione – circa il 3,8% a livello regionale. Nel 2010 sono stati riscontrati 2.792 adenomi avanzati, di cui il 97,8% ha ricevuto un trattamento esclusivamente endoscopico.

**Figura 11: proporzioni del tipo di trattamento dei cancri e degli adenomi avanzati nel 2010 in RER**

Primi esami + esami successivi		N° persone che hanno eseguito trattamento chirurgico	N° persone che hanno eseguito solo trattamento endoscopico	N° persone che hanno rifiutato l'intervento chirurgico	N° persone invitate ad intervento chirurgico di cui il programma non ha ancora informazioni	Totale
RER	cancri	310 (83.8%)	41 (11.1%)	5 (1.4%)	14 (3.8%)	370
	cancri pT1	84 (67.2%)	41 (32.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	125
	adenomi avanzati	48 (1.7%)	2731 (97.8%)	1 (0.0%)	12 (0.4%)	2792

In **Fig. 12** si riportano le informazioni sul pT e sul pN dei cancri diagnosticati nel 2010: circa un terzo era un pT1, nel 6% dei casi manca l'informazione sullo stadio.

**Figura 12 : pT, pN dei casi di carcinoma ai Primi Esami e agli Esami Successivi.**

pt	TOTALE RER				Totale	%
	N-	N+	NX	M+		
pT1*	81	4	40	0	125	34%
pT2	56	12	1	1	70	19%
pT3	74	53	1	8	136	37%
pT4	8	6	0	3	17	5%
ignoto	1	1	19	1	22	6%
Totale	220	76	61	13	370	100%

Nei casi con diagnosi di cancro e pt=T1\* sono compresi sia i casi con adenoma cancerizzato sia quelli con trattamento endoscopico che quelli trattati con chirurgia. I casi con diagnosi di adenoma cancerizzato sono 31 ai primi esami e 53 agli esami successivi. La percentuale di casi con stadio noto è del 94% superiore al dato nazionale (67%). La percentuale dei casi con stadio I\* (stadio I trattati chirurgicamente e stadio I\* trattati endoscopicamente) sono il 46,6 % e il 53,0% del totale dei casi diagnosticati rispettivamente ai primi esami e agli esami successivi, tali dati sono leggermente diversi da quelli nazionali (54,2 % ai primi esami, 52% agli esami successivi).

A livello regionale si è convenuto sulla necessità di raggiungere una maggiore uniformità nella codifica anatomo-patologica delle lesioni del colon asportate per via endoscopica e/o chirurgica al fine di individuare correttamente i soggetti con adenoma cancerizzato. Il gruppo di lavoro definirà anche linee guida per il trattamento e il follow-up di tali lesioni.

### **Tempi di attesa**

Il monitoraggio dei tempi di attesa è utile per valutare l'organizzazione del programma di screening. Il tempo che intercorre tra l'esecuzione del FOBT e l'invio del referto negativo per quasi la totalità dei casi è inferiore a 21 giorni. Il tempo tra il FOBT positivo e l'esecuzione della coloscopia costituisce, invece, un problema che coinvolge tutte le aziende anche se con diversa rilevanza. Il dato regionale del numero di colonscopie eseguite entro i 30 giorni è pari a 66,3%, contro un valore accettabile pari a 90%. Anche il tempo tra la diagnosi e l'intervento risulta essere molto lungo, per tutte le aziende della Regione Emilia-Romagna.

Nonostante questo, si nota un moderato miglioramento rispetto ai dati degli anni precedenti. Il costante monitoraggio di questi indicatori, che si presentano come punti critici per la realtà regionale costituisce uno stimolo al miglioramento della realtà attuale.

### **BIBLIOGRAFIA**

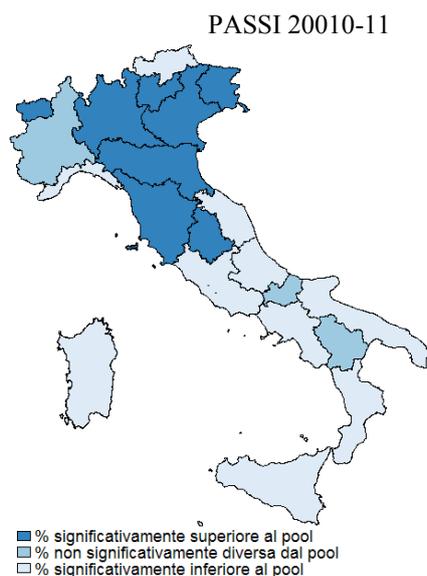
- *Indicatori di qualità per la valutazione dei programmi di screening dei tumori colorettali Manuale operativo* a cura di: Manuel Zorzi, Priscilla Sassoli de' Bianchi, Grazia Grazzini, Carlo Senore e il gruppo di lavoro sugli indicatori del GISCoR. *EpidemiolPrev.* 2007; 31 (1 Suppl): 1-56
- *Lo screening coloretale in Italia: survey 2009* a cura di: Manuel Zorzi, Susanna Baracco, Chiara Fedato, Grazia Grazzini, Priscilla Sassoli de' Bianchi, Carlo Senore, Carmen Beatriz Visioli, Carla Cogo. *Epidemiol Prev* 2011; 35 (5-6) Suppl. 5: 1-96

## I DATI DI SORVEGLIANZA PASSI SULLA DIAGNOSI PRECOCE DEI TUMORI DEL COLON-RETTO: CONFRONTO FRA EMILIA-ROMAGNA E ITALIA

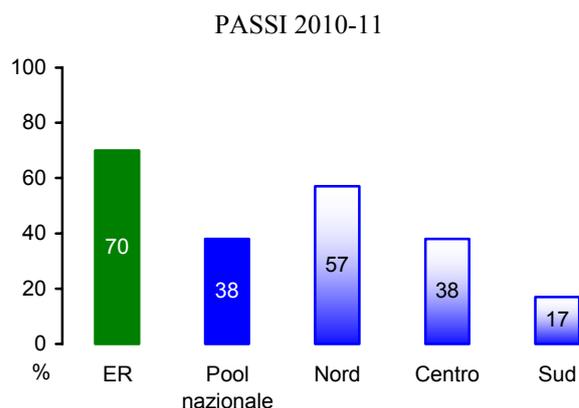
Nicoletta Bertozzi, Giuliano Carrozzi, Letizia Sampaolo, Lara Bolognesi, Alba Carola Finarelli, Paola Angelini, Rossana Mignani, Anna Rita Sacchi, Alma Nieddu, Cristian Bulla, Anna Maria Ferrari, Paolo Pandolfi, Vincenza Perlangeli, Natalina Collina, Sara De Lisio, Giovanni Blundo, Ivana Stefanelli, Aldo De Togni, Giuliano Silvi, Cristina Raineri, Oscar Mingozzi, Laura Sardonini, Patrizia Vitali, Michela Morri  
Gruppo Tecnico Regionale PASSI

Nel biennio 2010-11 a livello nazionale il 38% delle persone 50-69enni ha riferito di aver eseguito un esame di screening coloretale (sangue occulto negli ultimi 2 anni oppure colonscopia/rettosigmoidoscopia negli ultimi 5 anni); la copertura ai test di screening presenta significative differenze territoriali (Nord 46%, Centro 33% e Sud 14%, range 8% Sicilia - 62% Emilia-Romagna) (Fig. 1 e 2).

**Figura 1. Esame per la prevenzione dei tumori coloretali nei tempi raccomandati ^ (%)**  
Persone 50-69 anni



**Figura 2. Esame per la prevenzione dei tumori coloretali nei tempi raccomandati ^ (%)**  
Persone 50-69 anni



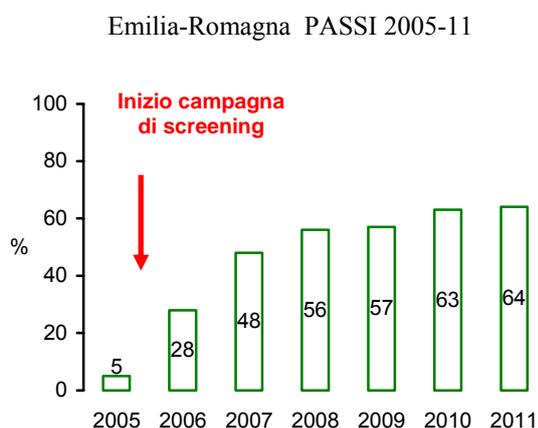
^ Aver eseguito un sangue occulto negli ultimi 2 anni oppure una colonscopia/rettosigmoidoscopia negli ultimi 5 anni; il Piemonte contribuisce al dato nazionale con un algoritmo dedicato che tiene conto del diverso protocollo di screening (rettosigmoidoscopia a 58 anni o in alternativa ricerca del sangue occulto ogni due anni nella fascia 59-69 anni).

Nel biennio 2010-11 in **Emilia-Romagna** la copertura al test di screening coloretale è sensibilmente più alta rispetto alla media nazionale: il 70% delle persone 50-69enni intervistate ha riferito di aver eseguito un esame per la diagnosi precoce dei tumori coloretali (ricerca sangue occulto e/o colonscopia/rettosigmoidoscopia) in accordo con le linee guida.

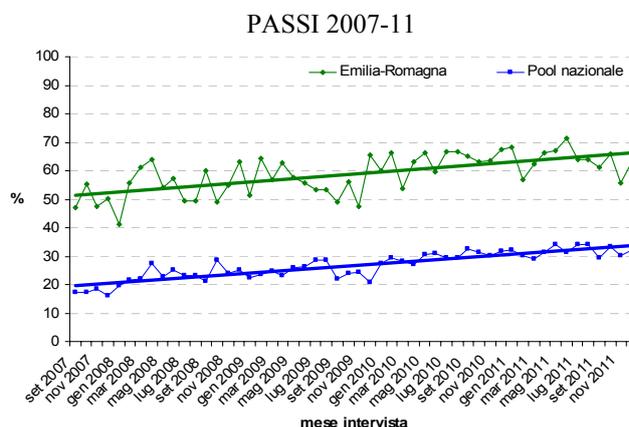
In particolare il 64% dei 50-69enni ha eseguito la ricerca del sangue occulto negli ultimi due anni e il 17% una colonscopia/rettosigmoidoscopia preventiva negli ultimi 5 anni; l'11% ha eseguito entrambi gli esami.

In Regione i programmi di screening aziendali sono partiti a fine marzo 2005: dopo una iniziale fase di avvio, già dal 2007 è stata raggiunta a livello regionale una copertura per la ricerca del sangue occulto superiore al 45% (Fig. 3a). Nel corso degli anni 2007-11 la copertura all'esame è risultata in aumento progressivo (Fig. 3b).

**Figura 3a. Ricerca di sangue occulto negli ultimi 2 anni (%) - Persone 50-69 anni**

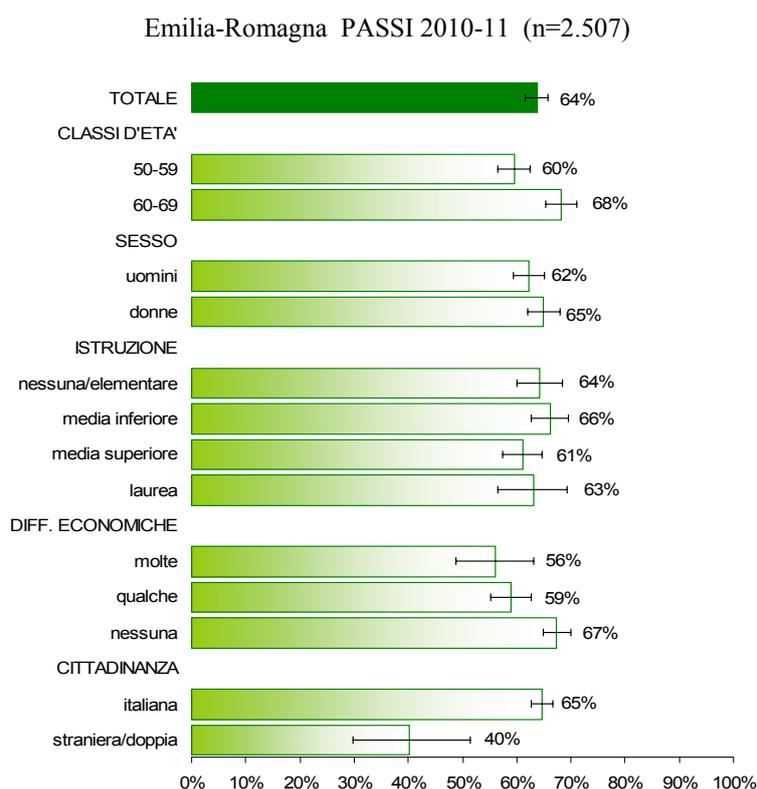


**Figura 3b. Ricerca di sangue occulto negli ultimi 2 anni (%) - Persone 50-69 anni**



L'esecuzione di una ricerca del sangue occulto preventiva negli ultimi 2 anni è risultata significativamente minore nelle persone con 50-69 anni, in quelle con molte difficoltà economiche riferite e con cittadinanza straniera (Figura 4).

**Figura 4. Esecuzione della ricerca del sangue occulto negli ultimi 2 anni(%) - Persone 50-69 anni**

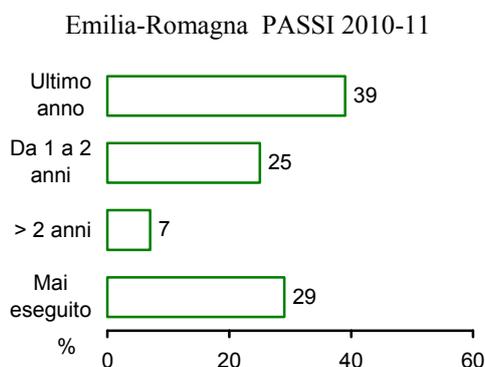


## Periodicità di esecuzione del sangue occulto

L'esecuzione del test per la ricerca di sangue occulto è raccomandata ogni 2 anni nella fascia d'età di 50-69 anni.

In Emilia-Romagna poco meno di un terzo (29%) delle persone 50-69enni ha riferito di non aver mai eseguito un esame per la ricerca di sangue occulto a scopo preventivo (Fig. 5).

Figura 5. Periodicità di esecuzione del sangue occulto (%)



## Promozione per l'esecuzione della ricerca del sangue occulto

La maggior parte delle persone 50-69enni intervistate ha riferito di aver ricevuto una lettera di invito dall'Ausl (86%) e di aver visto o sentito una campagna informativa (63%); meno della metà (40%) ha riferito il consiglio di un operatore sanitario (Fig. 6).

La maggior parte delle persone di 50-69 anni intervistate è stata raggiunta da almeno uno degli interventi di promozione considerati (lettera, consiglio, campagna informativa); solo l'8% non ha riferito alcun intervento (Fig. 7).

Figura 6. Interventi di promozione della ricerca del sangue occulto (%)

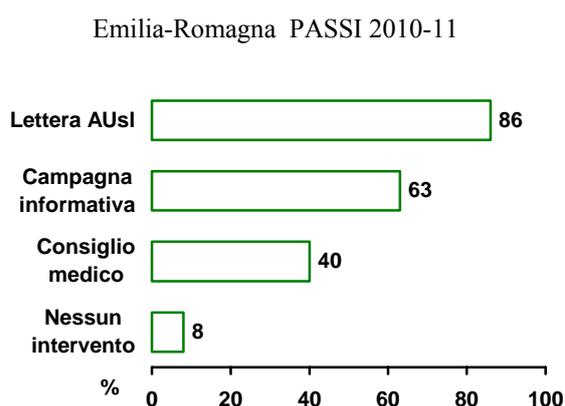
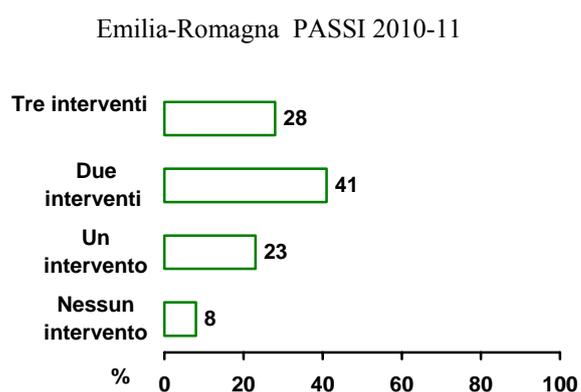


Figura 7. Interventi di promozione della ricerca del sangue occulto (%)

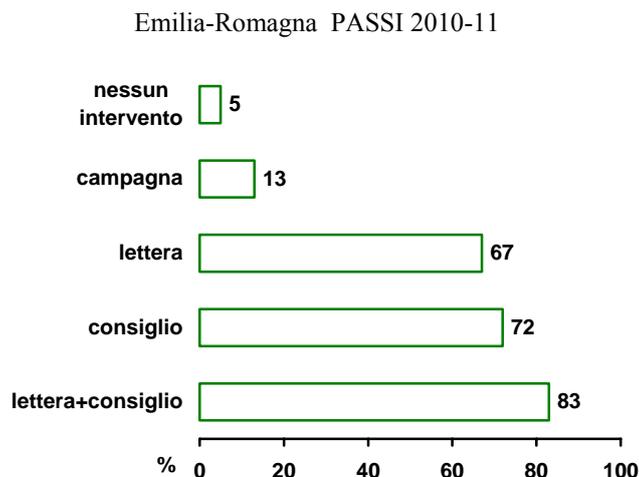


## Efficacia degli elementi di promozione

Nelle persone raggiunte da più interventi di promozione, l'adesione alla ricerca del sangue occulto è maggiore: infatti ha eseguito l'esame la maggior parte delle persone (83%) che ha ricevuto la lettera di invito associata al consiglio, mentre solo il 5% delle persone non raggiunte da alcun intervento di promozione (Fig. 8).

Anche i dati nazionali confermano l'efficacia della lettera d'invito, in particolare se rafforzata dal consiglio dell'operatore sanitario come avviene generalmente all'interno dei programmi di screening organizzati.

**Figura 8. Esecuzione della ricerca del sangue occulto in rapporto agli interventi di promozione ricevuti (%)**

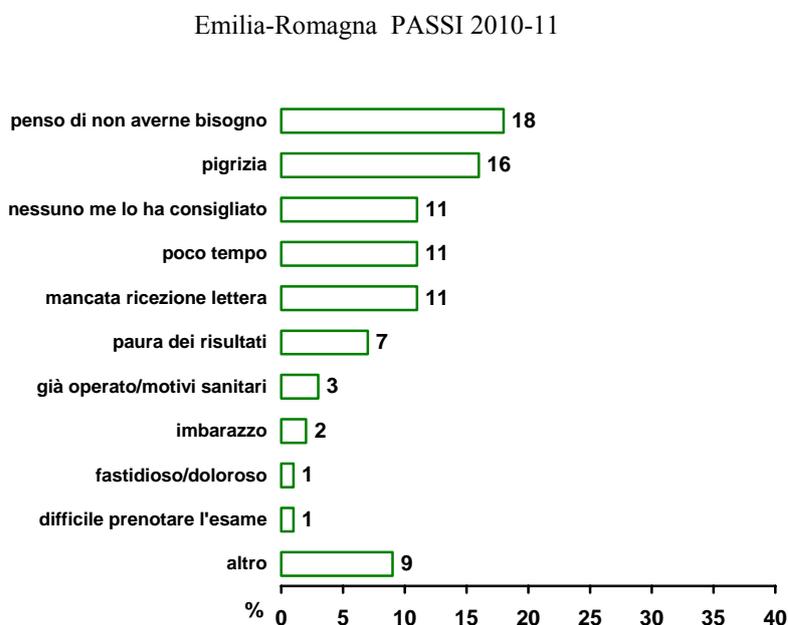


### **Perché non è stata eseguita la ricerca del sangue occulto?**

In Emilia-Romagna circa un terzo (36%) delle persone di 50-69 anni non ha eseguito una ricerca del sangue occulto preventiva.

La non esecuzione dell'esame pare associata ad una molteplicità di fattori, tra cui la percezione di un esame non necessario gioca un ruolo importante: il 18% pensa di non averne bisogno, il 16% non lo ha effettuato per pigrizia e l'11% per mancanza di tempo; l'11% non ha ricevuto la lettera di invito o non ha ricevuto il consiglio (Fig. 9).

**Figura 9. Motivi della non esecuzione della ricerca del sangue occulto (%)**



## **BIBLIOGRAFIA:**

- Regione Emilia-Romagna. “Passi. Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia. Emilia-Romagna. I dati del sistema di Sorveglianza nel triennio 2007-09”. Bologna. Regione Emilia-Romagna. Dicembre 2010 (Contributi 65);  
<http://www.saluter.it/documentazione/rapporti/contributi/contributi-n.-65-2010>
- Istituto Superiore di Sanità. “Sistema di sorveglianza Passi. Rapporto nazionale 2011”. Roma: <http://www.epicentro.iss.it/passi/rapporto2011/Colonretto.asp>;

## **ANALISI DEI CASI DA REGISTRO TUMORI DI PATOLOGIA DEI TUMORI COLON-RETTALI DELLA REGIONE EMILIA-ROMAGNA**

S Mancini<sup>1</sup>, O Giuliani<sup>1</sup>, A Ravaioli<sup>1</sup>, R Vattiato<sup>1</sup>, F Falcini<sup>1</sup>, C Naldoni<sup>2</sup>, AC Finarelli<sup>2</sup>, P Sassoli de' Bianchi<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Registro Tumori della Romagna, IRST, Meldola (FC)*

<sup>2</sup> *Servizio Sanità pubblica, Assessorato Politiche per la salute, Regione Emilia-Romagna*

In Italia nel periodo 2006-2008 il tumore del colon retto era il terzo tumore più frequente tra gli uomini e il secondo tra le donne. Il carcinoma del colon-retto è in assoluto il tumore a maggiore insorgenza nella popolazione italiana, con quasi 52.000 diagnosi stimate per il 2012. Tra i maschi si trova al terzo posto, preceduto da prostata e polmone (14% di tutti i nuovi tumori), nelle femmine al secondo posto, preceduto dalla mammella, con 14%.

Nella classifica dei tumori più frequenti per gruppi di età il carcinoma del colon-retto occupa sempre posizioni elevate, variando nelle diverse età tra l'8 e il 15% negli uomini e tra il 5 e il 17% nelle donne. Sulla base della situazione attuale si prevedono per il 2012 quasi 20.000 decessi per carcinoma del colon-retto (di cui il 55% negli uomini), neoplasia al secondo posto nella mortalità per tumore (11% nei maschi, 12% nelle femmine). La diffusione dei fattori di rischio, l'anticipazione diagnostica e l'aumento dell'età media della popolazione sono alla base della progressiva crescita dell'incidenza di questo tumore negli ultimi decenni.

Al netto dell'effetto età, questo tumore conferma il trend in crescita nei maschi (solo però nelle localizzazioni coliche), mentre nelle femmine appaiono stabili sia le forme coliche che quelle rettali. L'impatto sociale ed economico di questa malattia è tale da giustificare le scelte di governo nell'implementare il ruolo dello screening come prevenzione. Infatti l'introduzione del programma di screening nella Regione Emilia-Romagna (RER) a partire da marzo 2005 ha come obiettivo di lungo termine, quello di ridurre la mortalità per tumore del colon-retto, grazie alla diagnosi dei tumori in fase precoce e alla conseguente programmazione di cure meno aggressive e prognosi più favorevoli e l'incidenza attraverso l'identificazione e la cura delle lesioni precancerose quali gli adenomi avanzati.

Dal gennaio 2007 la RER ha implementato per ogni provincia un Registro di Patologia dei tumori colo-rettali (RTP). Tale struttura epidemiologica è in grado di garantire la registrazione continua ed esaustiva della patologia in oggetto con l'obiettivo generale di migliorare le conoscenze. Le funzioni di un registro di patologia, possono dare un contributo rilevante, in termini sia di efficacia che di efficienza.

Il RTP del colon-retto archivia tutti i casi incidenti dall'1/01/2004 attraverso i Registri di popolazione già esistenti (Provincia di Parma, Reggio Emilia, Modena, Ferrara e Romagna) e attraverso l'istituzione di Registri di Patologia nelle aree sprovviste di Registro di popolazione (Piacenza e Bologna), coprendo un'area geografica con una popolazione residente totale di 4.337.966 abitanti al 1 gennaio 2009.

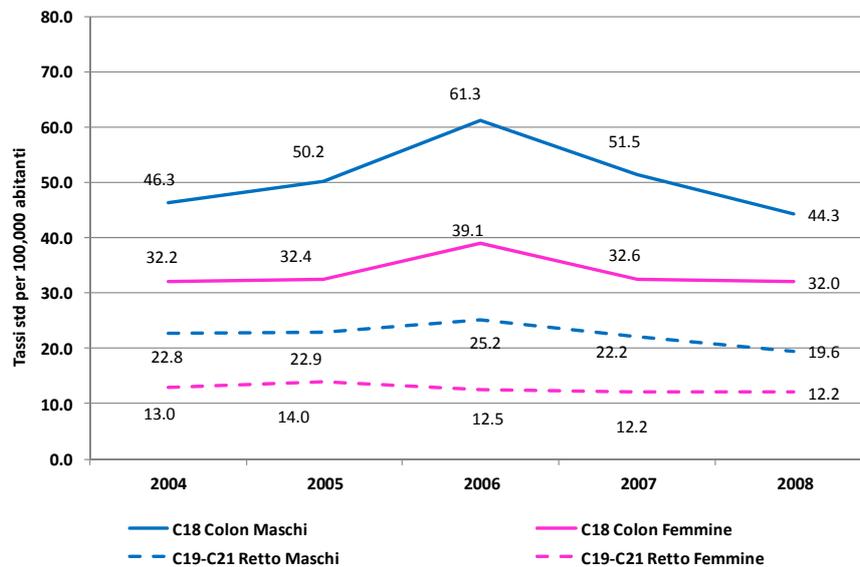
Il periodo analizzato nel seguente rapporto è il 2004-2008. Il Registro di patologia di Bologna e il registro Tumori di Ferrara concorrono con i dati del periodo 2004-2007.

Dall'analisi dei dati risultano 19.802 tumori infiltranti, 1.073 in situ. Tra i casi infiltranti abbiamo 79 casi di linfomi, esclusi dalle successive analisi. Il 94,9% dei casi registrati ha una diagnosi verificata istologicamente a conferma di una buona qualità dei dati presenti nell'archivio. Gli adenocarcinomi costituiscono il tipo istologico più frequente per i tumori del colon, del giunto retto-sigma e del retto, mentre i tumori squamosi a cellule transizionali sono l'istotipo più frequente nel canale anale.

I tassi standardizzati di incidenza sulla popolazione europea calcolati per il periodo 2004-2008 per le sedi colon (C18) e retto (C19-21) mettono in evidenza un aumento dell'incidenza

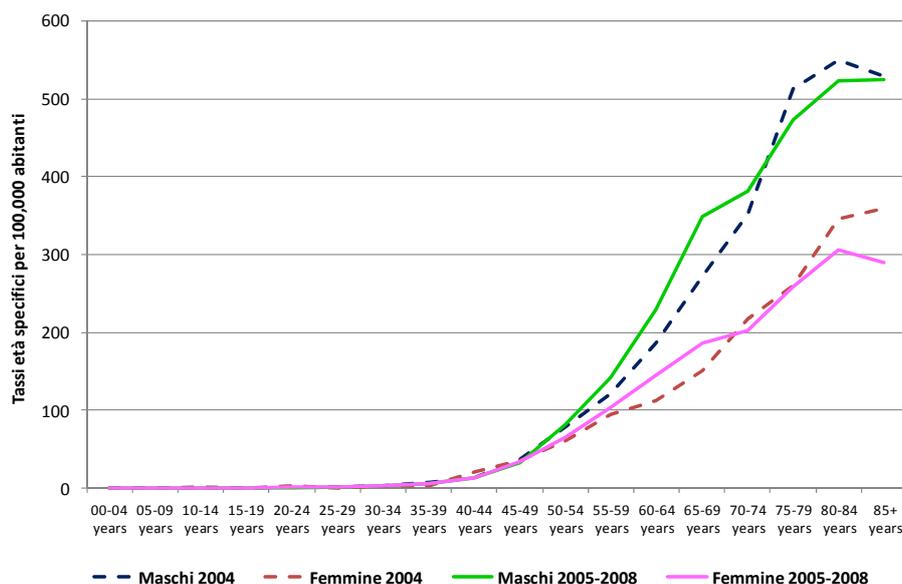
in accordo con l'attivazione del programma di screening (Grafico 1). L'aumento del tasso di incidenza nel 2006 si è osservato in quasi tutte le AUSL, fatta eccezione per alcune realtà, dove il programma di screening ha risentito di problemi organizzativi che hanno rallentato l'estensione a tutta la popolazione bersaglio. Dal 2006 al 2008 si osserva un decremento costante dei tassi negli uomini, il decremento nelle donne è meno evidente.

**Grafico 1: Tassi di incidenza standardizzati per età (popolazione europea) specifici per anno e sesso, nel periodo 2004-2008**



Nel Grafico 2 sono riportati, i tassi specifici dei tumori invasivi per età per 100.000 residenti suddivisi per l'anno 2004 e il periodo 2005-2008. Dal grafico si osserva l'effetto evidente dell'anticipazione diagnostica dovuta al programma di screening in entrambi i sessi.

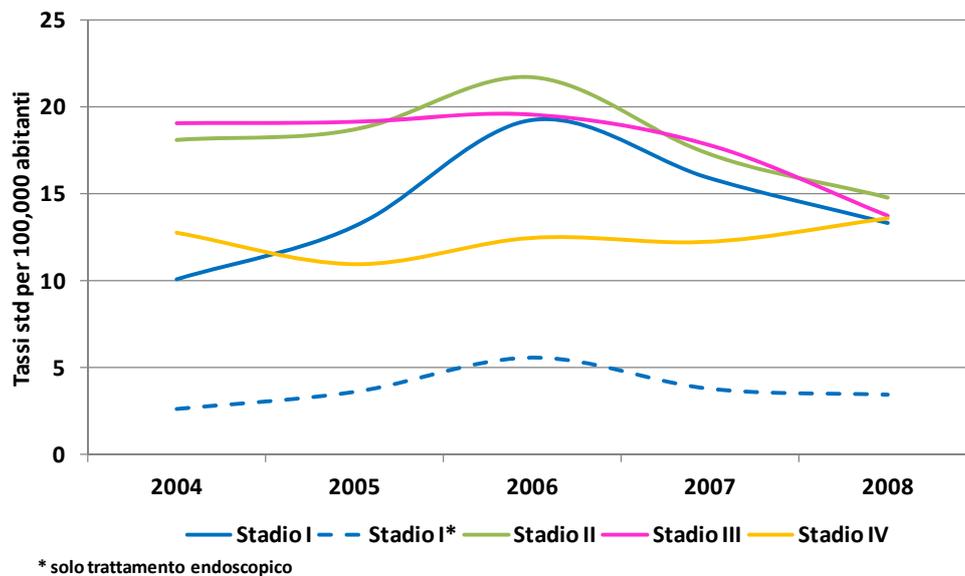
**Grafico 2: Tassi di incidenza specifici per età e sesso, per tumore del colon nel periodo 2004-2008**



## Stadio/TNM

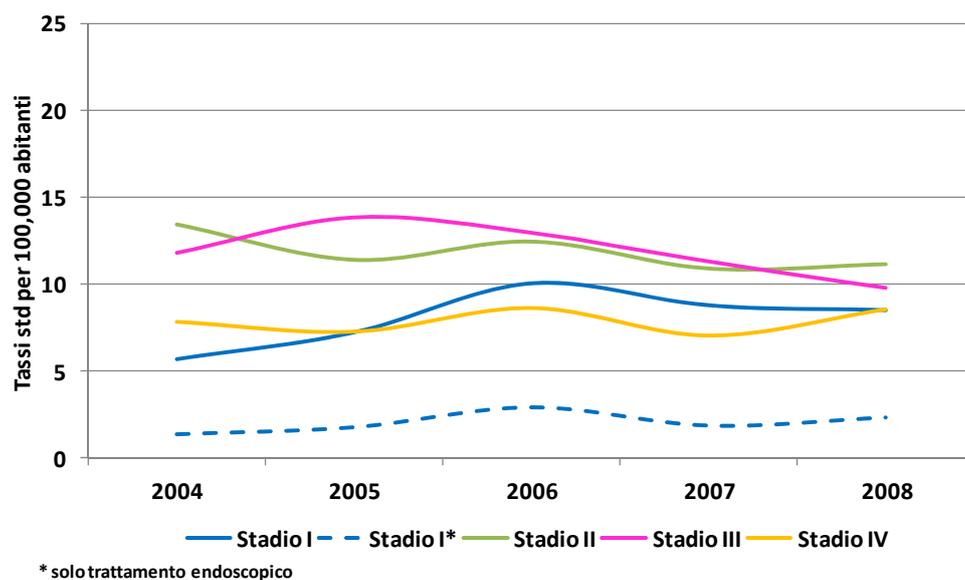
Esaminando negli uomini i tassi d'incidenza dei casi infiltranti di tumore del colon-retto (C18-C20), con stadio noto, nel periodo 2004-2008 si osserva come gli stadi avanzati abbiano un trend decrescente, mentre gli stadi I e I\* (casi con trattamento prevalentemente endoscopico) presentino invece un trend crescente con un picco nel 2006, in accordo con l'introduzione di un programma di screening organizzato (Grafico 3).

**Grafico 3: Tassi standardizzati per età specifici per stadio e anno negli uomini (C18-C20) nel periodo 2004-2008**



Lo stesso andamento lo osserviamo nelle donne con tassi d'incidenza inferiori (Grafico 4).

**Grafico 4: Tassi standardizzati per età specifici per stadio e anno nelle donne (C18-C20) nel periodo 2004-2008**

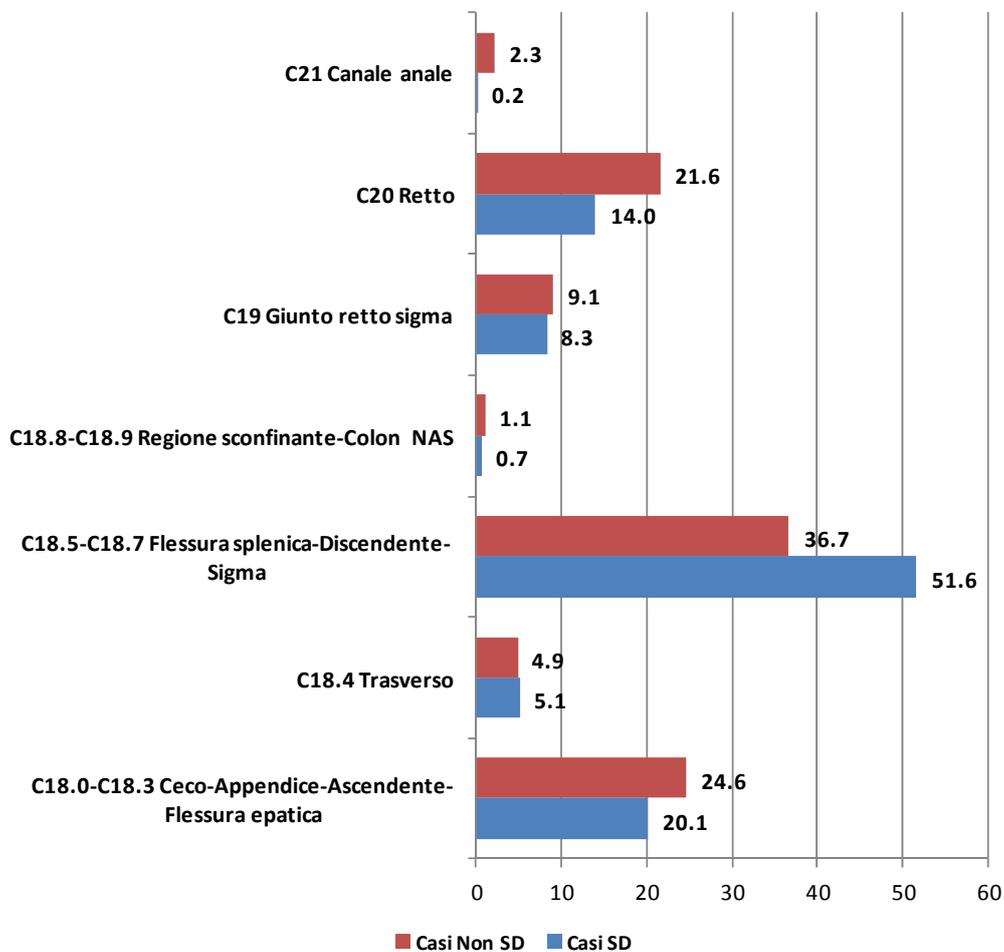


## Stato di screening

Se si considerano i casi in età 50-69 anni, negli anni di attività del programma di screening (2005-2007) l'analisi si restringe a 6.852 casi di tumore in situ o invasivo, di cui il 40% è stato diagnosticato all'interno del programma (SD) e il rimanente 60% ha ricevuto la diagnosi al di fuori del programma di screening (NSD). Se confrontiamo i casi invasivi SD (2.441) con i casi invasivi NSD (3.920) sono presenti alcune differenze:

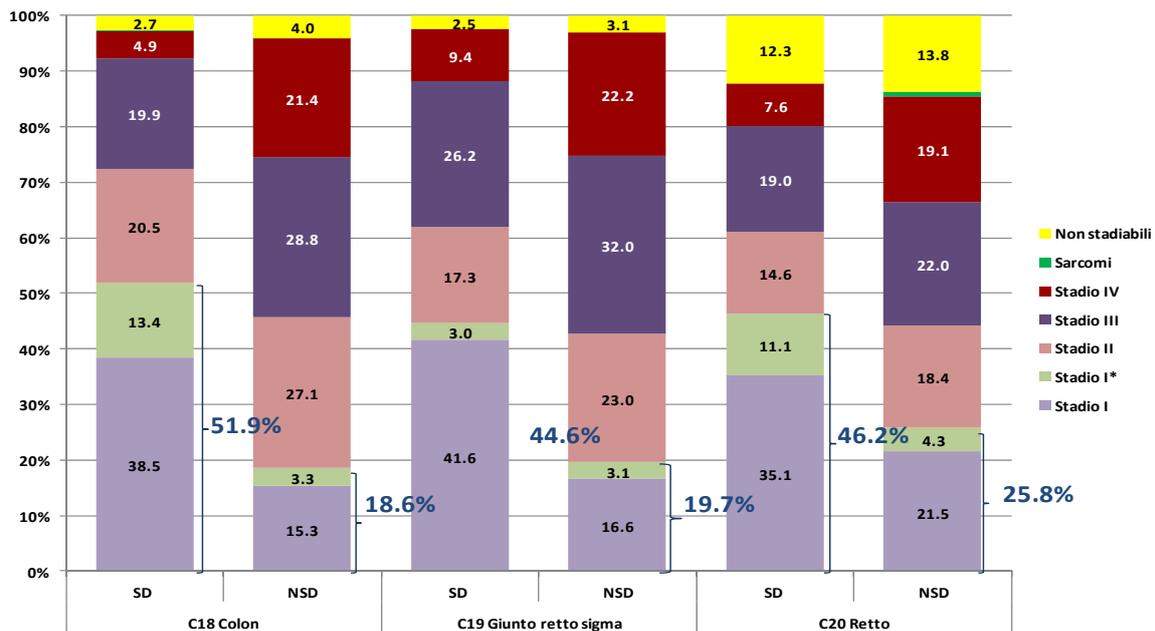
I casi SD riportano più frequentemente una sottosede compresa tra il sigma e la flessura splenica. Mentre per le altre sottosedi si registrano percentuali più elevate nei casi NSD (Grafico 5).

**Grafico 5: Distribuzione % dei casi per stato di screening e sottosede, nel periodo 2005-2008**



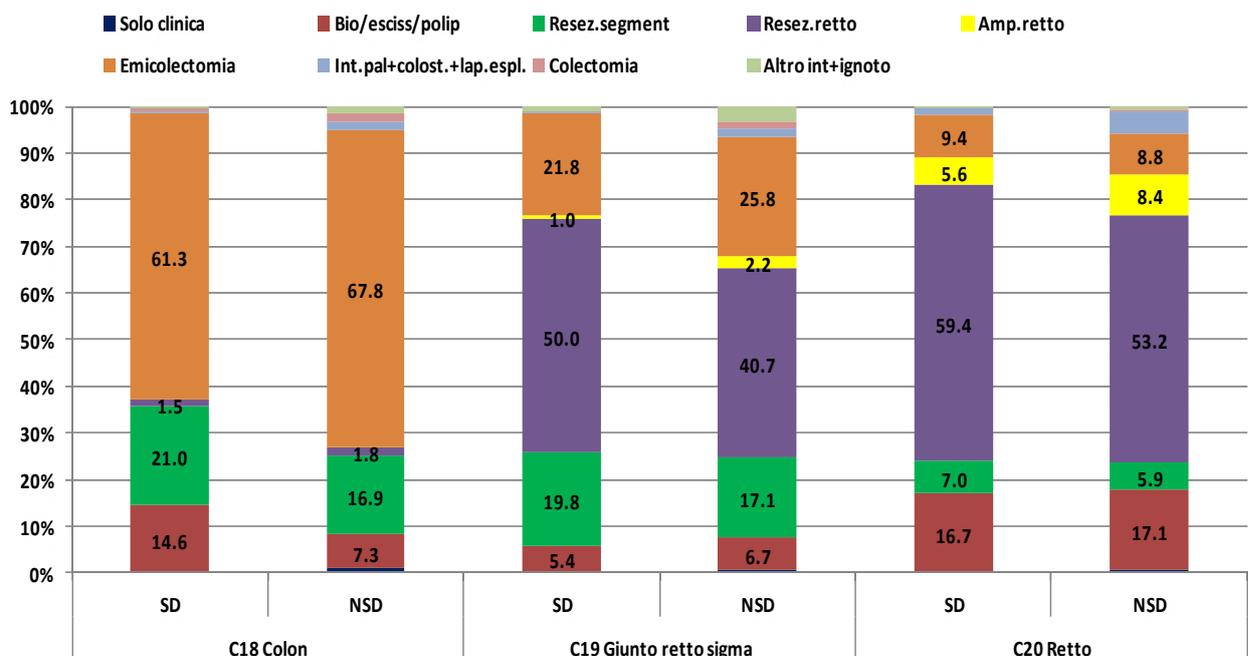
Suddividendo i casi per sede, stato di screening e stadio si nota come la percentuale di stadi precoci: stadio I e stadio I\* - polipi cancerizzati con solo trattamento endoscopico- sia più elevata nei casi SD per tutte e tre le sedi considerate: la percentuale dei casi SD nel colon con stadio precoce è pari a 51,9% nel il colon, 44,6% nel giunto retto-sigma e 46,2% nel retto. Le percentuali di casi NSD sono rispettivamente 18,6%, 19,7% e 25,8%. (Grafico 6).

**Grafico 6: Distribuzione % dei casi per stato di screening e stadio TNM, nel periodo 2005-2008**



L'anticipazione diagnostica evidenziata per i casi SD comporta anche una differenza nel tipo di intervento. Nel colon il tipo di intervento più frequentemente eseguito è l'emicolectomia, ma tra i casi SD rispetto ai casi NSD, si nota una maggior frequenza di resezioni segmentarie. Anche per il giunto retto-sigma e il retto, dove l'intervento più frequente è la resezione del retto, i casi SD riportano più spesso un intervento più conservativo rispetto ai casi NSD che presentano una percentuale maggiore di amputazione del retto. (Grafico 7).

**Grafico 7: Distribuzione % dei casi per stato di screening, tipo di intervento e sede**



## Cancri di intervallo

I cancri di intervallo sono definiti come i tumori primitivi del colon-retto insorti successivamente a un episodio di screening (sia di primo livello sia in seguito ad approfondimento) con risultato negativo per cancro e prima del successivo invito al programma, oppure, per le persone che hanno raggiunto il limite superiore di età, entro un periodo di tempo uguale al periodismo di invito (24 mesi per i programmi SOF).

L'episodio di screening è considerato negativo anche se ha portato all'identificazione di lesioni purché non definite come cancro.

Come già precedentemente osservato, documentare e classificare in modo opportuno la storia di screening di ogni caso incidente permette di identificare i cancri di intervallo.

Nel periodo in studio si sono verificati in regione 292 cancri di intervallo, di cui 271 invasivi e 21 in situ. I casi sono principalmente concentrati nei soggetti di età 65-69 e si distribuiscono equamente nei due anni di intervallo. Si riscontra una forte eterogeneità tra i centri, mentre la distribuzione per stadio di questi casi riporta una percentuale di casi in stadio IV pari al 19,2%.

## Tumori multipli

Registrando tutti i tumori insorti in una stessa persona, è possibile studiare la storia della malattia e la tecnica diagnostica adottata. Nel periodo in studio si sono registrati 252 tumori multipli (Tabella 1), di cui 94 casi non corrispondenti ai criteri IARC e non valutati in incidenza.

**Tabella 1: Numero di persone con una o più lesioni (inclusi i multipli non IARC)**

N° lesioni	Totale	%
Persone con una lesione	20,450	98.8
Persone con due lesioni	248	1.2
Persone con tre lesioni	4	0.0
<b>Totale</b>	<b>20,702</b>	<b>100.0</b>

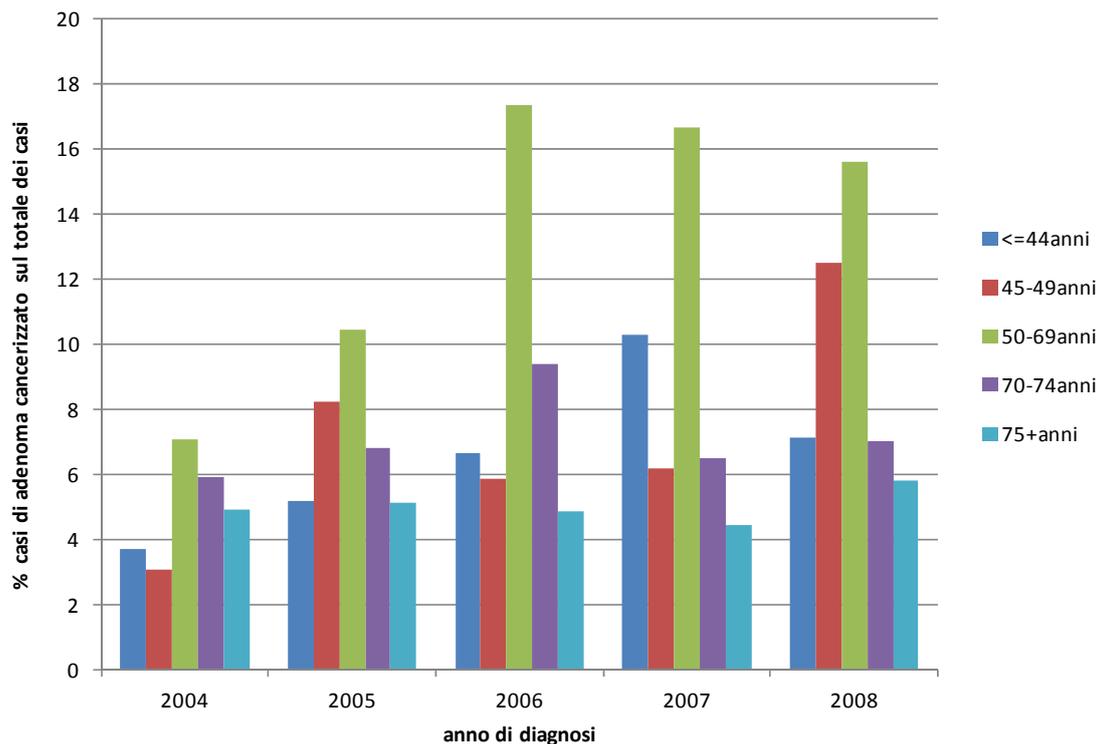
## Adenomi cancerizzati

Uno degli obiettivi del programma di screening è diagnosticare casi in stadio precoce; a tale proposito molta attenzione è rivolta alla diagnosi degli adenomi cancerizzati. Gli adenomi cancerizzati sono casi con diagnosi di adenocarcinoma in adenoma con infiltrazione neoplastica della sottomucosa attraverso il superamento della muscolaris mucosae, pT1, con trattamento endoscopico o chirurgico.

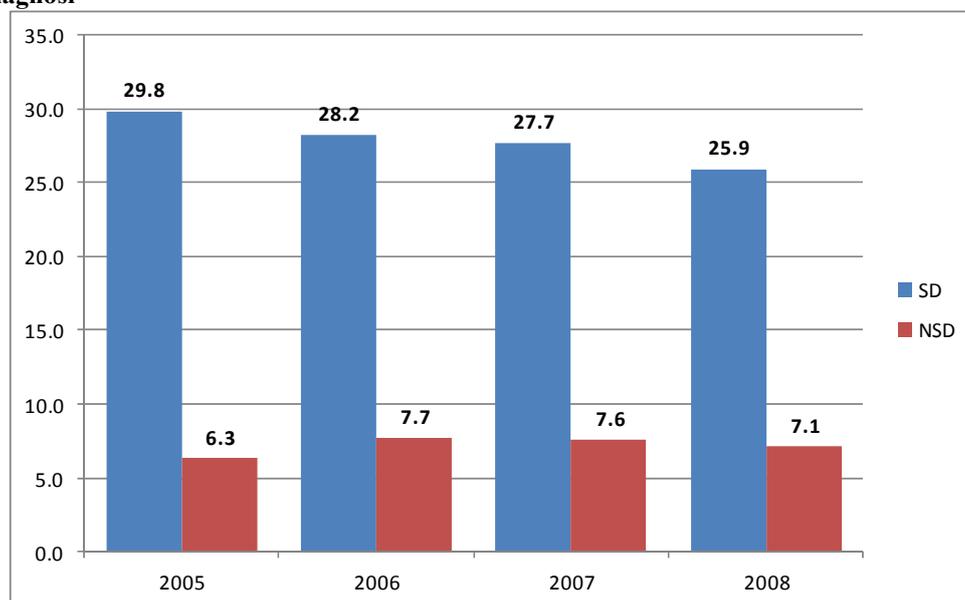
Nel periodo 2004-2008 sono stati diagnosticati 1.687 casi di adenoma cancerizzato. Dall'analisi della distribuzione percentuale degli adenomi cancerizzati sul totale dei casi, per anno di diagnosi e classe di età, si osserva un trend crescente nella classe di età oggetto dello screening con un massimo pari al 17% nel 2006 (**Grafico 7**).

La percentuale degli adenomi cancerizzati diagnosticati all'interno del programma (SD) va dal 29,8% nel 2005 al 22,9% nel 2008. Nei casi diagnosticati al di fuori del programma di screening la percentuale varia dal 6,3% nel 2005 al 7,1% nel 2008 (**Grafico 8**).

**Grafico 7: Distribuzione percentuale degli adenomi cancerizzati sul totale dei casi per anno e classe di età**



**Grafico 8: Distribuzione percentuale degli adenomi cancerizzati sul totale dei casi per stato di screening e anno di diagnosi**



## **Considerazioni conclusive**

L'Emilia-Romagna, presenta una popolazione con età media e percentuale anziana superiore al dato medio italiano. Ha in corso inoltre una campagna di screening che copre tutte le AUSL e l'incidenza della malattia è superiore alla media nazionale.

L'aumento dei tassi d'incidenza osservato nella casistica è coerente con la recente attivazione del programma di screening in Regione.

I tassi di incidenza del tumore del colon-retto sono aumentati dal 2004 al 2006, per entrambi i sessi. Dopo il 2006, quando a un anno dall'attivazione del programma di screening l'incidenza ha raggiunto il picco, si è assistito a una diminuzione dei tassi fino ad un ritorno dell'incidenza agli stessi livelli del pre-screening, se non addirittura inferiori. Sebbene per entrambi i sessi si sia osservato lo stesso andamento, le variazioni di incidenza sono state più accentuate per gli uomini.

La casistica ha mostrato un aumento dei casi in stadio I nei casi screen-detected che fa ben sperare per il prosieguo dell'intervento.

I dati sono molto interessanti ed incoraggianti per la valutazione d'impatto del programma di screening della Regione.

## **BIBLIOGRAFIA**

- I numeri del cancro in Italia 2012 - AIOM-AIRTUM; Intermedia editore
- I trend dei tumori in Italia negli anni duemila (1998-2005) Epidemiol. Prev. anno 33 (4-5) luglio-ottobre 2009 supplemento 1
- Indicatori di qualità per la valutazione dei programmi di screening dei tumori coloretali. Manuale operativo a cura di: Manuel Zorzi, Priscilla Sassoli de' Bianchi, Grazia Grazzini, Carlo Senore e il gruppo di lavoro sugli indicatori del GISCoR EpidemiolPrev. 2007; 31 (1 Suppl): 1-56
- Lo screening coloretale in Italia: survey 2008 a cura di: Manuel Zorzi, Susanna Baracco, Chiara Fedato, Grazia Grazzini, Carlo Naldoni, Priscilla Sassoli de' Bianchi, Carlo Senore, Marcello Vettorazzi, Carmen Beatriz Visioli Osservatorio Nazionale Screening, Ottavo Rapporto, 2009. International Agency for Research on Cancer (IARC) <http://www.iacr.com.fr/multprim.pdf>

# **SCREENING TUMORI DEL COLON-RETTO E RISCHIO FAMILIARE: I RISULTATI AGGIORNATI ALL'ULTIMA RILEVAZIONE E UNA VALUTAZIONE DELL'ESPERIENZA DELL'INTERVENTO.**

L. Bucchi, P. Sassoli de' Bianchi, Cinzia Campari, Silvia Mancini, Orietta Giuliani, Patrizia Landi, Luisa Paterlini, Carlo Naldoni, Alba C. Finarelli, Fabio Falcini, Maurizio Ponz de Leon, Romano Sassatelli, Elisabetta Borciani, Fabio Fornari, Giorgio Gatti, Marella Zatelli, Corrado Zurlini, Federica Rossi, Rossella Corradini, Rossella Olivetti, Marilena Manfredi, Paola Baldazzi, Roberto Nannini, Stefano Zanarini, Vincenzo G. Matarese, Caterina Palmonari, Omero Triossi, Sonia Gordini, Rosa Vattiato, Americo Colamartini, Mauro Palazzi, Mirna Severi, Laura Briganti, Mauro Giovanardi, Coralba Casale

## **Introduzione**

Per le persone che hanno una storia familiare di cancro coloretale (CCR) sporadico, cioè indipendente dalle sindromi genetiche note (CCR ereditario non associato a poliposi, o HNPCC, Sindrome di Lynch, e poliposi adenomatosa familiare, o FAP o FAP attenuata), il rischio di contrarre la malattia è 2-2.5 volte più alto che per la popolazione generale.

Presentiamo i risultati di un'analisi sull'attività di sorveglianza colonscopica dei FPG (Familiari di Primo Grado) di pazienti con CCR nell'ambito del programma di screening del sangue occulto fecale della Regione Emilia-Romagna. Sono stati utilizzati i dati aggiornati che comprendono i casi screen detected dell'anno 2010 e i loro familiari, essi includono l'attività svolta fino a tutto il 2011.

L'analisi aveva i seguenti scopi:

- 1) ottenere dati di servizio e descrittivi sull'identificazione e sulla selezione dei FPG dei pazienti con CCR;
- 2) stabilire i tassi di prevalenza diagnosticata (o tassi di diagnosi) di adenoma iniziale, adenoma avanzato, e CCR tra i FPG;
- 3) confrontare questi tassi con quelli riportati nel trial colonscopico SCORE3, tra i soggetti con FIT (ricerca immunologica del sangue occulto fecale) positivo nel programma regionale di screening coloretale, e in un programma di sorveglianza clinica colonscopica dei FPG, indipendente dallo screening, presso l'Azienda Ospedaliera di Ferrara derivata da una casistica ospedaliera.

## **Metodi**

### **Disegno generale del programma di prevenzione e diagnosi precoce per i tumori del colon-retto**

In Emilia-Romagna, il programma è stato avviato il 21 marzo 2005. Esso si articola in tre interventi:

- A) offerta attiva a tutte le persone di 50-69 anni del FIT su un unico prelievo, ogni 2 anni;
- B) proposta di una colonscopia alle persone di 70-74 anni attraverso l'intervento dei MMG, con priorità per coloro che non l'hanno mai eseguita;
- C) offerta attiva di una colonscopia ogni 5 anni ai FPG di pazienti con CCR insorto prima dei 70 anni.

La realizzazione di questi tre interventi è affidata al Centro screening delle 11 Aziende Unità Sanitarie Locali (AUSL) della Regione. Nella realizzazione dell'intervento C, le procedure per l'identificazione e la selezione dei FPG sono affidate ad un operatore dedicato (generalmente una figura infermieristica o epidemiologica qualificata) operante nell'ambito del Centro screening.

### **Piano originale dell'intervento sui FPG di pazienti con CCR**

Il piano originale del braccio C prevedeva, indicativamente, tre fasi:

- (C1) arruolamento dei FPG di 40-74 anni d'età dei pazienti di 50-69 anni d'età con CCR diagnosticato nel primo round dello stesso programma di screening coloretale e anche di quelli che hanno avuto una diagnosi prima dei 50 anni d'età;
- (C2) estensione ai FPG di tutti i pazienti con CCR diagnosticato fino a 69 anni dopo l'avvio dello screening nell'attività clinica ordinaria;
- (C3) in un momento successivo, e a condizione che le fasi C1 e C2 fossero realizzate, estensione dell'intervento ai FPG dei pazienti trattati per polipi ad alto rischio e ai casi prevalenti di CCR (diagnosticati prima di essere invitati al programma di screening).

Le modalità per l'identificazione e la selezione dei FPG, sono schematizzate nel diagramma di flusso in **Figura 1**.

### **Analisi dei dati**

Il Servizio di Sanità pubblica della Regione, dove ha sede il coordinamento regionale dei programmi di screening in oncologia, ha monitorato l'intervento mediante la raccolta di dati aggregati ottenuti dai centri di screening delle AUSL. L'ultima rilevazione, sulla quale si basa la presente analisi, è stata fatta nella primavera del 2012. I dati analizzati si riferiscono solo alla fase C1 con partenza dai casi screen detected, in quanto è l'unica che è stata attivata in tutte le Aziende USL. La fase rivolta ai FPG dei pazienti di CCR diagnosticati sotto i 50 anni d'età è stata iniziata dalle AUSL di Parma, Bologna, Imola, Ravenna, Cesena, e Rimini. La fase C2 (FPG dei pazienti con CCR di 50-69 anni diagnosticati fuori screening) è stata iniziata solo dall'AUSL di Ravenna e Cesena, quest'ultima è la sola ad aver proseguito fino al 2011.

I centri di screening hanno inviato al Servizio di Sanità pubblica regionale due set di dati aggregati:

- dati sull'intervento di sorveglianza basati sulla compilazione del diagramma di flusso in **Figura 2**;
- dati sulle diagnosi eseguite nei FPG sottoposti a colonscopia.

Il primo set di dati comprendeva tutti i pazienti con CCR screen-detected ed i rispettivi FPG introdotti nella procedura nel periodo 2005-2010, con qualunque stadio d'avanzamento. I pazienti-indice e i FPG con valutazione ancora incompleta dovevano essere inclusi nella rilevazione. Per verificarne la coerenza, il numero dei pazienti con CCR indicato da ogni AUSL è stato confrontato con i dati riportati nelle corrispettive schede annuali di sorveglianza utilizzate per il flusso informativo verso l'Osservatorio Nazionale Screening. Per 1 centro di screening su 11, il numero è stato aggiustato.

Il secondo set di dati si riferiva ai FPG sottoposti a colonscopia e riportati come tali nel diagramma di flusso. I dati erano specifici per sesso e gruppi d'età di 5 anni.

Per identificare i FPG con precedente FIT negativo, il personale dei Centri screening ha comunicato al Servizio di Sanità pubblica regionale il numero di identificazione dei FPG all'interno dell'archivio regionale del programma di screening mediante FIT, reso anonimo.

Il diagramma di flusso già riportato in **Figura 1** è stato ottenuto attraverso una semplificazione di quello di servizio (**Figura 2**). Ad ogni passo della procedura, è stata calcolata la proporzione di pazienti valutabili che sono stati ammessi al passo successivo. La proporzione cumulativa di soggetti ammessi è stata calcolata moltiplicando le proporzioni passo-specifiche.

I tassi di prevalenza (o di diagnosi) di adenoma iniziale, adenoma avanzato, e CCR tra i FPG sono stati confrontati con i tassi riportati nel trial SCORE3 (popolazione generale sottoposta a colonscopia), tra i soggetti con FIT positivo nel programma regionale di screening coloretale (popolazione generale) e nel programma di sorveglianza colonscopica dei FPG dell'Azienda

Ospedaliera di Ferrara. A questo scopo, sono stati calcolati dei rapporti di prevalenza standardizzati per età (gruppi di 5 anni) e sesso. I confronti sono stati stabiliti all'interno delle specifiche fasce d'età in cui gli studi di riferimento furono eseguiti. I tassi di diagnosi riportati nello studio SCORE3 e nel programma realizzato a Ferrara sono stati calcolati usando dati forniti dai rispettivi autori secondo specifiche da noi indicate.

La prevalenza completa di CCR alla data 01.01.2005 è stata stimata usando dati dell'Associazione Italiana Registri Tumori (AIRTum). I numeri dei cancri incidenti per gli anni 2005-2008 sono stati basati su dati originali. I numeri per gli anni 2009-2010 (non ancora disponibili) sono stati stimati usando i tassi osservati nel 2008.

## **Risultati**

### **Identificazione e selezione dei FPG**

La **Figura 1** mostra la distribuzione dei FPG nel diagramma di flusso che rappresenta schematicamente la procedura. La colonna di destra mostra, ad ogni passo della procedura, la proporzione di pazienti selezionati per il passo successivo. La proporzione di pazienti valutabili che hanno accettato di partecipare (passi 1 e 2) era 0.91 ( $0.96 \times 0.95$ ). In totale, 9.319 soggetti sono stati registrati come FPG dei 2.437 pazienti con CCR che hanno accettato di partecipare (3.8 per paziente).

Ai passi successivi, la probabilità per i FPG identificati di rimanere nel programma fino alla somministrazione della colonscopia è diminuita rapidamente. La caduta più forte è stata al passo 4, dove 2/3 dei FPG identificati sono stati esclusi perché privi dei requisiti demografici di eleggibilità.

Al passo 5, si è eseguita una ulteriore verifica dei requisiti di eleggibilità, basata su un contatto telefonico con il FPG e su un controllo incrociato con il Registro di patologia regionale. Complessivamente, dopo le verifiche di eleggibilità dei passi 4 e 5, la proporzione di FPG registrati che erano ancora eleggibili era 0.19 ( $0.33 \times 0.59$ ).

Tra i FPG invitati al colloquio, eventualmente anche telefonico, (passo 6), l'89% ha accettato (passo 7). Una piccola parte di questi ha riferito una colonscopia nelle ultimissime settimane o condizioni che costituivano controindicazioni alla stessa (passo 8).

Al passo 9, ai FPG ancora eleggibili, è stata offerta la colonscopia, e il 30% di loro l'ha rifiutata. La probabilità cumulativa per un FPG registrato (passo 3) di essere sottoposto a colonscopia è stata 0.11 ( $0.33 \times 0.59 \times 0.89 \times 0.96 \times 0.70$ ).

Dodici dei 938 FPG che hanno avuto la colonscopia avevano meno di 40 anni. Essi sono stati esclusi dalle analisi successive, per le quali vi erano 926 soggetti disponibili.

La prevalenza di FPG con precedente FIT negativo, eseguito nel programma, è stata accertata per 705 di questi 926 soggetti (in quanto i soggetti con età <50 e >70 non sono popolazione bersaglio dello screening e inoltre un centro screening non ha fornito il dato). Come è mostrato in **Tabella 1**, il 63% dei FPG che hanno avuto la colonscopia erano stati testati in precedenza per il FIT con esito negativo. Più del 50% di loro aveva avuto il test negli ultimi 2 anni. La proporzione era particolarmente alta sopra i 60 anni d'età.

### **Prevalenza di malattia**

La **Tabella 2** mostra i tassi di prevalenza di CCR e di adenoma. Tutti i tassi di prevalenza erano più alti tra i maschi. Il rapporto maschi:femmine, aggiustato per età, è stato 5.22 (IC = 95%, 2.39-9.92) per il CCR, 2.35 (1.83-2.97) per l'adenoma avanzato, e 1.50 (1.24-1.81) per l'adenoma iniziale.

Dopo aggiustamento per il rischio di base, tuttavia, l'eccesso di prevalenza di CCR tra i maschi non era significativamente più alto. Il rapporto maschi:femmine, aggiustato per età, tra il tasso diagnosticato e l'incidenza di base era 2.71 (IC 95% 0.56-25.7).

Nel braccio di sorveglianza colonscopica ogni FPG registrato ha una probabilità di avere una diagnosi di CCR e adenoma avanzato rispettivamente di 1.36 per 1000 e 12.3 per 1000.

### **Rapporto tra la prevalenza di malattia osservata e quella attesa**

La **Tabella 3** mostra il rapporto standardizzato per età e sesso tra la prevalenza di malattia diagnosticata nei FPG sottoposti a colonscopia e quella attesa sulla base dei diversi dati di riferimento.

La prevalenza di cancro e adenoma avanzato era più bassa tra i FPG che tra i soggetti sottoposti a colonscopia per un risultato positivo nello screening coloretale. Se si considerano i test successivi al primo, la differenza si riduce. In pratica, la prevalenza di malattie severe tra i FPG era il 40-50% di quella diagnosticata tra i soggetti al secondo screening o successivi.

Il confronto con lo studio SCORE3 ha dimostrato che la prevalenza di CCR era simile, mentre quella di adenoma avanzato era più alta del 40-50% nei FPG.

Rispetto allo studio di Ferrara, i FPG che hanno avuto la colonscopia all'interno dell'intervento avevano un eccesso di prevalenza di CCR non significativo e un eccesso di adenoma di circa 2/3.

### **Impatto epidemiologico**

Questo è mostrato in **Tabella 4**. Il numero di pazienti con CCR screen-detected registrati nel Registro regionale di patologia del CCR (n=3.790) era maggiore del numero di pazienti preso in carico dall'intervento (3.486) (**Figura 1**).

Il numero dei pazienti con CCR notificati al Registro regionale di patologia nel periodo 2005-2010 (n=3790) era 2.45 volte più basso del numero di pazienti d'età <70 anni con cancro prevalente che dovevano essere il target della fase C3 (n=9283).

Inoltre, il numero dei pazienti con CCR notificati al Registro regionale di patologia era 1.85 volte più basso del numero dei pazienti con CCR d'età <70 anni diagnosticati nel contesto dell'assistenza ordinaria nello stesso periodo (n=6.997), solo in parte presi in carico nella fase C2.

I 9 casi di CCR diagnosticati tra i FPG dei pazienti screen-detected di 50-69 anni erano solo lo 0.1% del numero totale di pazienti di 50-69 anni registrati nel Registro regionale di patologia del CCR nello stesso periodo (n=9.672).

### **Discussione**

Il razionale dell'intervento attuato in Emilia-Romagna consisteva nell'idea che, in occasione del programma di screening del sangue occulto fecale, l'offerta preventiva poteva essere diversificata e potenziata associando un'attività di screening selettivo per FPG, nella prospettiva di massimizzare l'impatto sulla popolazione. La presente analisi suggerisce che i risultati sono stati largamente inferiori alle aspettative, verosimilmente anche a causa della concomitanza con il programma di screening mediante FIT, e che l'intervento deve essere riconsiderato.

### **Identificazione e selezione dei FPG**

Oltre che una sostanziale scarsità di prove a sostegno della sua efficacia, questo specifico modello di screening selettivo presenta due evidenti punti di debolezza procedurale.

Il primo punto di debolezza è che, all'inizio dell'intervento, la popolazione bersaglio dei FPG dalla quale saranno selezionati i soggetti eleggibili non è nota. Essa può essere identificata solo dopo il preliminare arruolamento dei casi-indice. La popolazione dei casi-indice, a sua volta, è praticamente impossibile da identificare nella sua interezza. Per conseguenza, i FPG dei pazienti con CCR screen-detected sono sembrati l'ideale popolazione bersaglio per un intervento di sorveglianza condotto all'interno di un programma di screening coloretale. In realtà, essi sono solo una minoranza dei pazienti di CCR nella popolazione. Nei primi 6 anni, il numero di pazienti con CCR diagnosticati nel contesto dell'assistenza ordinaria è stato 1.85 volte più alto dei cancri screen-detected, e il numero di pazienti con CCR prevalente che dovevano essere la popolazione bersaglio della fase C3 è stato 2.45 volte più alto dei cancri

screen-detected. Tutto ciò ha indebolito ab initio il razionale dell'intervento ed il suo impatto di sanità pubblica.

Le modalità indirette con cui i FPG sono stati identificati spiegano la bassa produttività della selezione di quelli eleggibili. Ottenuta la lista dei FPG dai pazienti-indice aderenti, l'80% di loro si rivela ineleggibile ai primi passi della procedura, i genitori dei casi indice infatti, hanno facilmente età superiore ai 75 anni o sono deceduti, i figli generalmente non hanno ancora raggiunto l'età per il primo controllo e pertanto gli eleggibili sono in larga parte solo fratelli e sorelle. Ulteriori perdite si manifestano ai passi successivi. Al termine del laborioso processo di identificazione e selezione, solo un FPG su 10 registrati approda all'ultimo passo del programma di sorveglianza, cioè all'esecuzione della colonscopia. La procedura risulta pertanto inefficiente e dispendiosa in termini di tempo e ciò ha contribuito all'attivazione solo parziale della fase C2 poi quasi ovunque sospesa – e la fase C3 è stata rinviata. L'altro importante motivo che ha contrastato il completamento delle fasi inizialmente previste è stata la difficoltà, per motivi di privacy, sia nel reperire i nominativi dei pazienti non screen-detected che nel contattarli, non avendo i servizi di screening avuto contatti diretti in precedenza.

### **Prevalenza di malattia**

La prevalenza di malattia diagnosticata tra i FPG che hanno avuto la colonscopia è stata più bassa di quanto atteso, soprattutto rispetto al principale gruppo di riferimento. Questo era costituito dalla popolazione del trial di screening colonscopico SCORE3, che è stato in parte condotto nella stessa Emilia-Romagna (AUSL di Rimini). Per le persone che hanno una storia familiare di CCR sporadico, il rischio di contrarre la malattia è 2-2.5 volte più alto, mentre nei nostri dati la prevalenza di CCR era simile a quella riportata nella popolazione generale (a medio rischio) di SCORE3. La ragione consiste quasi certamente nell'alta prevalenza di recenti FIT negativi, somministrati nello stesso programma di screening regionale a coloro che poi sono stati reclutati come FPG. Un tasso medio di test negativi del 63% potrebbe essere una ragione sufficiente per spiegare la modesta prevalenza di malattia.

Questo è stato il secondo punto di debolezza di questo modello di sorveglianza: esso non aveva preso in considerazione l'alta probabilità di reclutare come eleggibili FPG in età 50-70anni che avevano già fatto un recente FIT negativo, evento che contrasta palesemente con il razionale dell'intervento, perché abbassa il rischio di CCR di 6.5 volte durante il primo anno e 2.5-3.2 volte durante il secondo, cioè in misura più ampia di quanto la familiarità lo aumenti.

Si potrebbe concludere che i FPG che sono candidati alla sorveglianza colonscopica non dovevano fare il FIT, o che quelli con risultato negativo dovevano essere esclusi dalla colonscopia nel breve periodo. Quest'ultima precauzione, in realtà, avrebbe sortito un effetto paradossalmente svantaggioso, perché avrebbe ulteriormente ridotto la già piccolissima popolazione dei FPG eleggibili, dall'11% a meno del 5%, rendendo l'intervento pressoché inconsistente dal punto di vista degli obiettivi di salute che si proponeva. E' evidente che un programma di screening coloretale è un contesto assolutamente non appropriato ad un intervento di sorveglianza colonscopica sui FPG in quanto già altamente protettivo nei confronti degli stessi (che probabilmente rispondono all'invito in percentuale più elevata, perché verosimilmente maggiormente sensibilizzati).

Si deve inoltre considerare che un recente FIT negativo estende i suoi effetti anche alle colonscopie di sorveglianza erogate in ambito clinico come attività spontanea. A causa della diffusione dei programmi di screening colo-rettali, i FPG dei nuovi casi di CCR sono sempre più spesso invitati ad eseguire una colonscopia di sorveglianza dopo essere stati invitati ed aver eseguito il FIT previsto dallo screening. Ciò rende necessaria una maggior integrazione fra gli interventi di sorveglianza individuale ed i programmi di screening per evitare inutili sovrapposizioni. E' inoltre importante, specialmente in assenza di linee guida accettate, che le

autorità sanitarie ed i programmi di screening assieme alle società scientifiche adottino raccomandazioni condivise su questa materia.

### **Impatto epidemiologico**

In questo intervento di sorveglianza colonscopica, sono stati reclutati quasi esclusivamente i FPG di pazienti screen-detected, la proporzione di soggetti eleggibili per la colonscopia è stata marginale, e la prevalenza di malattia è stata più bassa dell'atteso. I dati in **Tabella 4** mostrano l'effetto combinato di questi 3 fattori. Il numero dei CCR diagnosticati tra i FPG dei pazienti screen-detected di 50-69 anni era solo lo 0.1% del numero totale di pazienti della stessa età registrati nel Registro regionale di patologia del CCR nello stesso periodo. L'impatto di sanità pubblica sugli obiettivi di salute previsti dall'intervento è stato pressoché nullo. Questo sarebbe vero persino se si assumesse che tutti i casi di adenoma avanzato che sono stati diagnosticati sarebbero progrediti a cancro invasivo.

### **Conclusione**

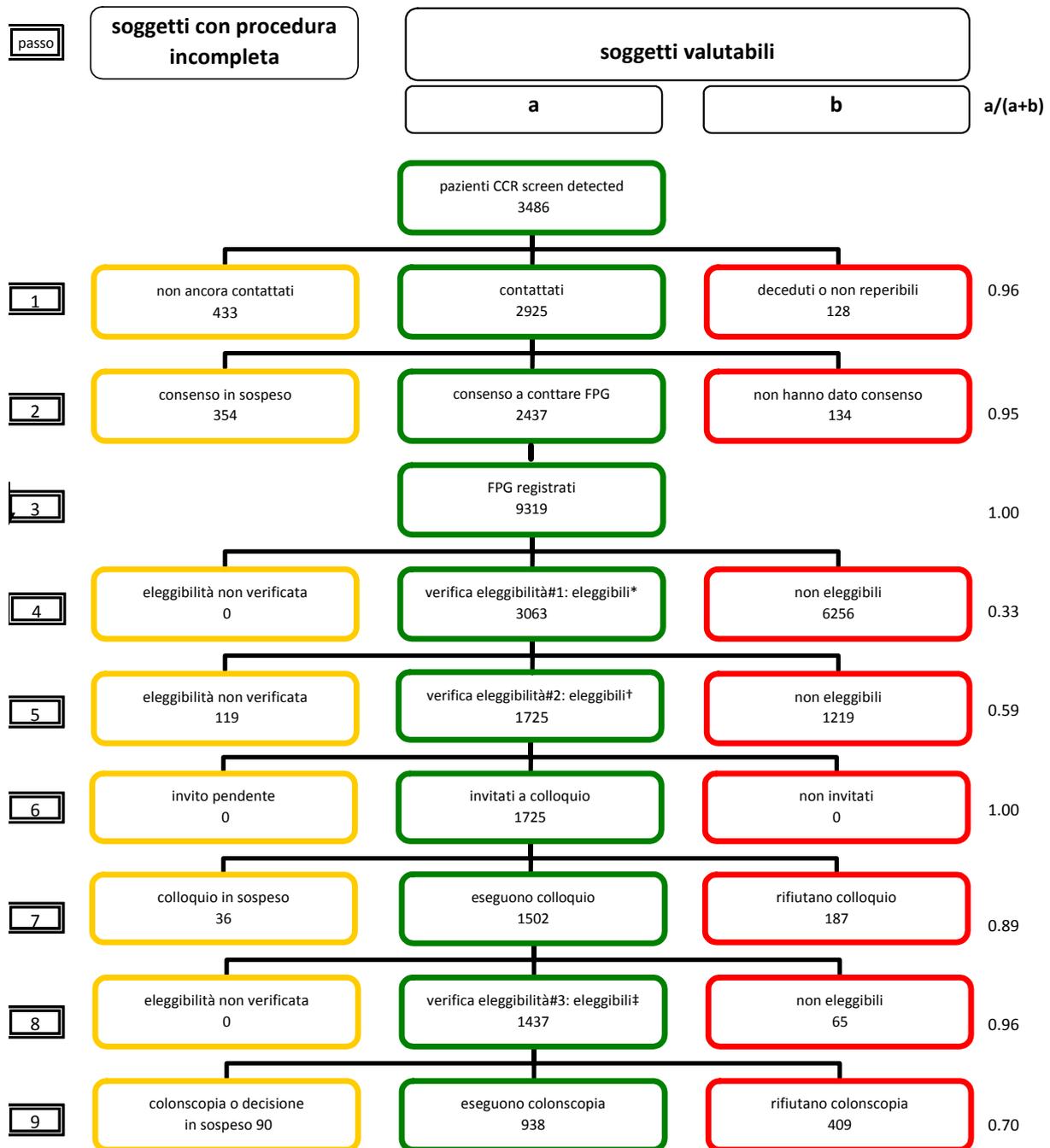
L'intervento di sorveglianza colonscopica dei FPG di pazienti con CCR ha mostrato degli evidenti limiti di efficienza, in gran parte connessi al suo stesso disegno, ed è più che opportuno considerare la possibilità di sospenderlo o eventualmente riconvertirlo. Va tenuto presente che tutta la popolazione tra i 50 e i 69 anni è invitata allo screening con FIT e che molti dei FPG sono compresi in questa fascia di età. Nello stesso tempo, l'identificazione attiva dei FPG mediante contatto con i casi indice non è una strada perseguibile, sia per i limiti di privacy attualmente vigenti, sia per il rapporto costo efficacia evidentemente insufficiente.

### **Proposte operative**

A seguito di queste considerazioni conclusive si propone pertanto quanto segue:

- Interruzione dell'intervento rivolto ai familiari di primo grado del programma di prevenzione dei tumori coloretali in atto in Regione Emilia-Romagna.
- Individuazione di struttura/e di riferimento di genetica a livello regionale (hub) che sia/siano in grado di identificare le persone e/o le famiglie con rischio genetico e indirizzarle alle strutture predisposte alla sorveglianza periodica.
- Indicazione della modalità di gestione del rischio ereditario con presa in carico della persona e dei suoi familiari e inserimento in un percorso diagnostico-terapeutico ad hoc, che faccia capo a strutture di gastroenterologia ed endoscopia digestiva ben identificate (spoke).
- Per le persone a rischio familiare già prese in carico dai Centri Screening, mantenimento degli impegni di follow-up attivo già proposti (a cura dei Servizi di Endoscopia) ed invito ad aderire al programma di screening biennale mediante FIT da parte dei servizi indicati, salvo diversa indicazione motivata da parte del gastroenterologo.

Figura 1 - Disegno e risultati dell'intervento. La Figura mostra tutti i passi della procedura per l'identificazione e la selezione dei FPG di pazienti con CCR screen-detected. Ad ogni passo, sono mostrati 3 numeri: Il numero dei soggetti con procedura incompleta (non valutabili), il numero dei soggetti selezionati con successo per il passo successivo, e il numero dei soggetti non selezionati. Nella colonna di destra è mostrata la proporzione dei soggetti valutabili che sono stati selezionati per il passo successivo.



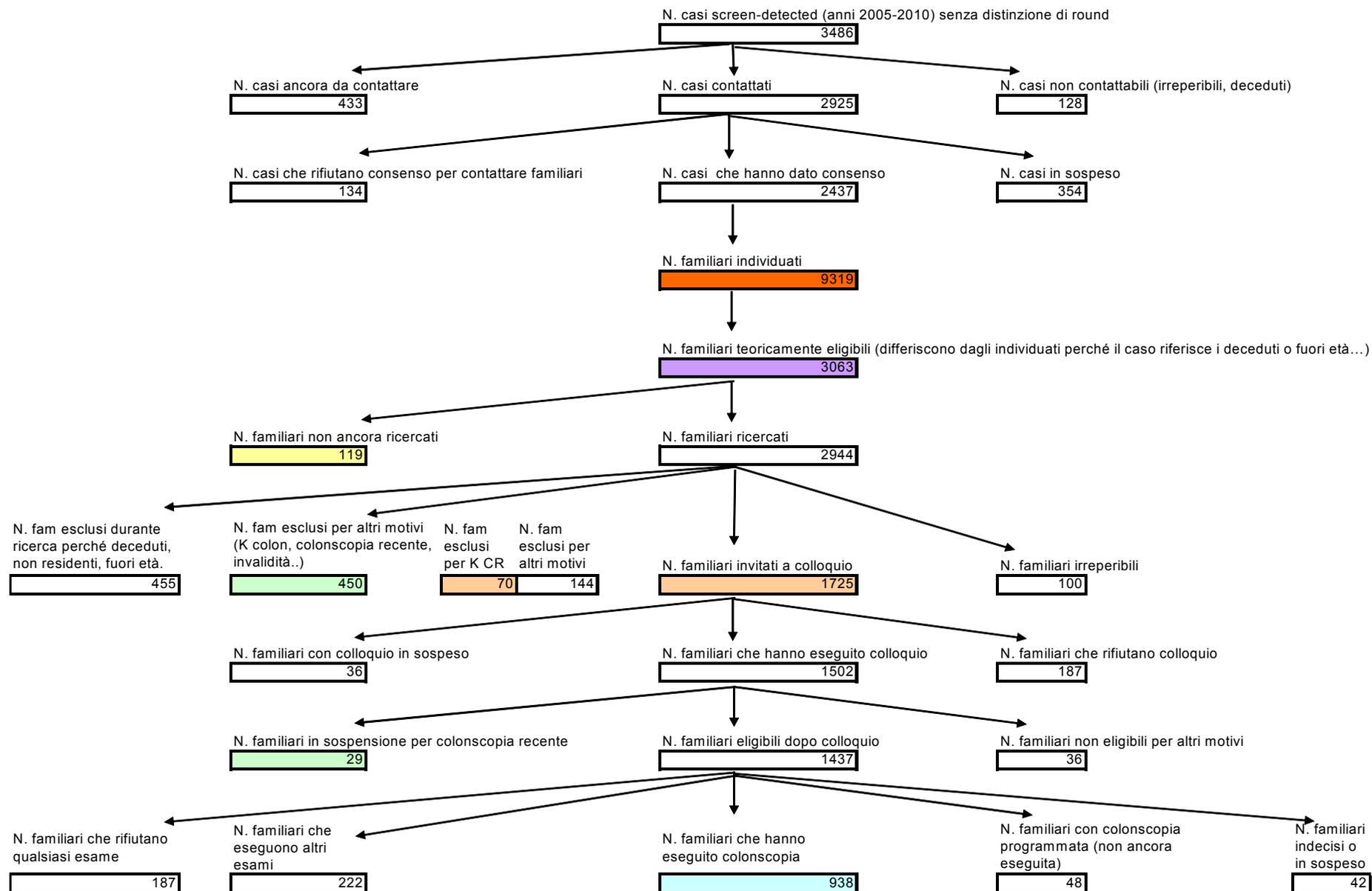
CCR, cancro coloretale; FPG, familiari di primo grado.

\* Sulla base dei dati forniti dai pazienti con CCR. Criteri di esclusione: decesso, età < 40 anni o >=75 anni, residenza non in Emilia-Romagna.

† Sulla base dei dati forniti dai FPG dei casi con CCR e dal Registro Regionale dei tumori del colon retto. Criteri di esclusione: decesso, età < 40 anni o >=75 anni, residenza non in Emilia-Romagna, precedente diagnosi di CCR, precedente diagnosi di polipo del colon retto in follow-up, malattia severa con controindicazione alla colonscopia, colonscopia recente (<5 anni), altro.

‡ Criteri di esclusione: colonscopia recente (dopo contatto al passo 5).

Figura 2 - Il diagramma di flusso di servizio che è stato usato per ottenere i dati in Figura 1



**Tabella 1 - Numero e prevalenza % di test del sangue occulto fecale negative tra i familiari di primo grado di pazienti con cancro colo-rettale sottoposti a sorveglianza colonscopica.**

Sesso ed età	Totale FPG	Mesi dall'ultimo test del sangue occulto fecale negativo				
		<12	12-23	24-35	≥36	Totale
<b>Maschi</b>						
40-49	26	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)
50-59	128	31 (24.2)	34 (26.6)	8 (6.3)	0 (0.0)	73 (57.0)
60-69	152	42 (27.6)	50 (32.9)	10 (6.6)	4 (2.6)	106 (69.7)
≥70	27	9 (33.3)	5 (18.5)	7 (25.9)	2 (7.4)	23 (85.2)
<b>Totale</b>	<b>333</b>	<b>83 (24.9)</b>	<b>89 (26.7)</b>	<b>25 (7.5)</b>	<b>6 (1.8)</b>	<b>203 (61.0)</b>
<b>Femmine</b>						
40-49	34	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.9)
50-59	121	46 (38.0)	24 (19.8)	3 (2.5)	0 (0.0)	73 (60.3)
60-69	192	65 (33.9)	57 (29.7)	15 (7.8)	6 (3.1)	143 (74.5)
≥70	25	7 (28.8)	3 (12.0)	5 (20.0)	5 (20.0)	20 (80.0)
<b>Totale</b>	<b>372</b>	<b>119 (32.0)</b>	<b>85 (22.8)</b>	<b>23 (6.2)</b>	<b>11 (3.0)</b>	<b>238 (64.0)</b>
<b>Total</b>						
40-49	60	2 (3.3)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.0)
50-59	249	77 (30.9)	58 (23.3)	11 (4.4)	0 (0.0)	146 (58.6)
60-69	344	107 (31.1)	107 (31.1)	25 (7.3)	10 (2.9)	249 (72.4)
≥70	52	16 (30.8)	8 (15.4)	12 (23.1)	7 (13.5)	43 (82.7)
<b>Totale</b>	<b>705</b>	<b>202 (28.7)</b>	<b>174 (24.7)</b>	<b>48 (6.8)</b>	<b>17 (2.4)</b>	<b>441 (62.6)</b>

FPG: familiari di primo grado.

Tabella 2 - Numero e prevalenza % di adenoma e cancro colo-rettali tra i familiari di primo grado di pazienti con cancro colo-rettale sottoposti a colonscopia di sorveglianza colonscopica.

Sesso ed età	Totale FPG	CCR	Adenoma avanzato	Adenoma non avanzato
<b>Maschi</b>				
40-49	42	0 (0.0)	4 (9.5)	8 (19.0)
50-59	165	2 (1.2)	21 (12.7)	37 (22.4)
60-69	218	5 (2.3)	42 (19.3)	54 (24.8)
≥70	42	2 (4.8)	3 (7.1)	14 (33.3)
<b>Totale</b>	<b>467</b>	<b>9 (1.9)</b>	<b>70 (15.0)</b>	<b>113 (24.2)</b>
<b>Femmine</b>				
40-49	56	0 (0.0)	2 (3.6)	6 (10.7)
50-59	138	0 (0.0)	8 (5.8)	23 (16.7)
60-69	228	2 (0.9)	16 (7.0)	35 (15.4)
≥70	37	0 (0.0)	4 (10.8)	9 (24.3)
<b>Totale</b>	<b>459</b>	<b>2 (0.4)</b>	<b>30 (6.5)</b>	<b>73 (15.9)</b>
<b>Totale</b>				
40-49	98	0 (0.0)	6 (6.1)	14 (14.3)
50-59	303	2 (0.7)	29 (9.6)	60 (19.8)
60-69	446	7 (1.6)	58 (13.0)	89 (20.0)
≥70	79	2 (2.5)	7 (8.9)	23 (29.1)
<b>Totale*</b>	<b>926</b>	<b>11 (1.2)</b>	<b>100 (10.8)</b>	<b>186 (20.1)</b>

FPG: familiari di primno grado; CCR: cancro colo-rettale.

\* 12 dei 938 pazienti indicati in Figura 1 sono stati esclusi perché avevano <40 anni d'età.

**Tabella 3 - Rapporto tra la prevalenza di adenoma e cancro colo-rettali diagnosticata tra i familiari di primo grado di pazienti con cancro colo-rettale sottoposti a colonscopia e quella attesa sulla base di diversi dati di riferimento**

Riferimento		Età	CCR	Adenoma avanzato	Adenoma non avanzato
Fonte	Pazienti				
Regione Emilia-Romagna*	With positive FOBT (s1)	50-74	0.19 (0.10-0.35)	0.35 (0.28-0.42)	1.46 (1.25-1.70)
Regione Emilia-Romagna†	With positive FOBT (s2+)	50-74	0.42 (0.21-0.75)	0.48 (0.39-0.59)	0.99 (0.85-1.16)
Trial SCORE3‡	General population	55-64	0.91 (0.19-2.66)	1.48 (1.04-2.05)	1.41 (1.09-1.79)
Studio Ferrara§	FPG di patient con CCR	≥40	1.19 (0.59-2.12)	1.75 (1.43-2.13)	1.62 (1.40-1.87)

CCR: cancro coloretale; FOBT: faecal occult blood test (test per il sangue occulto fecale); s1: primo screen; s2+: secondo screen e successivi. FPG: familiari di primo grado.

I tassi di prevalenza sono aggiustati per età (gruppi di 5 anni) e sesso. Tra parentesi: intervalli di confidenza al 95%.

\* 2005-2009 (dati non pubblicati).

† 2007-2009 (dati non pubblicati).

‡ Trial di screening randomizzato italiano (braccio colonscopia), 2002-2004.

§ Studio ospedaliero di sorveglianza colonoscopica dei FPG, 2000-2005.

**Tabella 4 - Prevalenza complete di cancro coloretale alla data 01.01.2005 e distribuzione dell'incidenza 2005-2010 per modalità di diagnosi.**

Modalità di diagnosi	Età (anni)		
	<50	50-69	Totale
Prevalente alla data 01.01.2005*	862	8421	9283
Incidente 2005-2010			
Diagnosticato nello screening FOBT†	0	3790	3790
Diagnosticato nell'assistenza ordinaria†	1124	5873	6997
Diagnosticato tra i FPG dei pazienti con CCR	0	9	9
Totale	1124	9672	10796

CCR: cancro coloretale; FOBT: faecal occult blood test (test per il sangue occulto fecale);

FPG: familiari di primo grado.

\* Anno d'inizio dello screening FOBT. La prevalenza completa di CCR è stata stimata usando dati dell'Associazione Italiana Registri Tumori.

† I numeri dei cancri incidenti per gli anni 2005-2008 sono stati basati su dati originali. I numeri per gli anni 2009-2010 (non ancora disponibili) sono stati stimati usando i tassi osservati nel 2008.

## BIBLIOGRAFIA

1. Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2992-3003.
2. Butterworth AS, Higgins JP, Pharoah P. Relative and absolute risk of colorectal cancer for individuals with a family history: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2006;42:216-27.
3. Niv Y, Dickman R, Figer A, et al. Case-control study of screening colonoscopy in relatives of patients with colorectal cancer. *Am J Gastroenterol* 2003;98:486-9.
4. Bonis PA, Trikalinos TA, Chung M, et al. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer: diagnostic strategies and their implications. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 2007;150:1-180.
5. Wilschut JA, Steyerberg EW, van Leerdam ME, et al. How much colonoscopy screening should be recommended to individuals with various degrees of family history of colorectal cancer? *Cancer* 2011;117:4166-74.
6. Vasen HF, Möslein G, Alonso A, et al. Recommendations to improve identification of hereditary and familial colorectal cancer in Europe. *Fam Cancer* 2010;9:109-15.
7. Bradshaw N, Holloway S, Penman I, et al. Colonoscopy surveillance of individuals at risk of familial colorectal cancer. *Gut* 2003;52:1748-51.
8. Hunt LM, Rooney PS, Hardcastle JD, et al. Endoscopic screening of relatives of patients with colorectal cancer. *Gut* 1998;42:71-5.
9. Dove-Edwin I, Sasieni P, Adams J, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic surveillance in individuals with a family history of colorectal cancer: 16 year, prospective, follow-up study. *BMJ* 2005;331:1047-9.
10. Puente Gutiérrez JJ, Marín Moreno MA, Domínguez Jiménez JL, et al. Effectiveness of a colonoscopic screening programme in first-degree relatives of patients with colorectal cancer. *Colorectal Dis* 2011;13:145-53.
11. van der Meulen-de Jong AE, Morreau H, Bex MC, et al. High detection rate of adenomas in familial colorectal cancer. *Gut* 2011;60:73-6.
12. Malila N, Senore C, Armaroli P. Organisation. In: Segnan N, Patnick J, von Karsa L, eds. *European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis, First Edition*. Luxembourg: Publications Office of the European Union, 2010.
13. Segnan N, Senore C, Andreoni B, et al. Comparing attendance and detection rate of colonoscopy with sigmoidoscopy and FIT for colorectal cancer screening. *Gastroenterology* 2007;132:2304-12.
14. Matarese VG, Feo CV, Pezzoli A, et al. Colonoscopy surveillance in asymptomatic subjects with increased risk for colorectal cancer: clinical evaluation and cost analysis of an Italian experience. *Eur J Cancer Prev* 2007;16:292-7.
15. Colombo L, Corti G, Magri F, et al. Results of a pilot study of endoscopic screening of first degree relatives of colorectal cancer patients in Italy. *J Epidemiol Community Health* 1997;51:453-8.
16. Taouqi M, Ingrand I, Beauchant M, et al. Determinants of participation in colonoscopic screening by siblings of colorectal cancer patients in France. *BMC Cancer* 2010;10:355.
17. Ruthotto F, Papendorf F, Wegener G, et al. Participation in screening colonoscopy in first-degree relatives from patients with colorectal cancer. *Ann Oncol* 2007;18:1518-22.
18. Mack LA, Cook LS, Temple WJ, et al. Colorectal cancer screening among first-degree relatives of colorectal cancer patients: benefits and barriers. *Ann Surg Oncol* 2009;16:2092-100.
19. Campari C, Sassatelli R, Paterlini L, et al. Test and programme sensitivities of screening for colorectal cancer in Reggio Emilia. *Epidemiol Prev* 2011;35:118-24.
20. Zorzi M, Fedato C, Grazzini G, et al. High sensitivity of five colorectal screening programmes with faecal immunochemical test in the Veneto Region, Italy. *Gut* 2011;60:944-9.

# VALUTAZIONE DELL'ADESIONE ALLO SCREENING IN FUNZIONE DELLA MODALITÀ DI INVIO DEL TEST PER LA RICERCA DEL SANGUE OCCULTO NELLE FECI E DELLE PERFORMACE IN RELAZIONE ALLE TEMPERATURE AMBIENTALI

R. Corradini, G. De Girolamo

Nei programmi di screening oncologici la componente "organizzativa" non è marginale ai fini del raggiungimento della maggiore efficacia possibile.

In un assetto fortemente integrato come quello della Regione Emilia-Romagna che si basa sulla raccolta delle informazioni derivanti dal flusso regionale con tracciato record individuale è possibile valutare criticamente alcuni indicatori per confermare o rivedere le impostazioni organizzative locali.

Grazie a questo strumento si è deciso, a distanza di 7 anni dall'attivazione del programma di prevenzione e diagnosi precoce dei tumori del colon-retto, di studiare due aspetti importanti evidenziati dalla letteratura recente :

- Modalità di consegna al cittadino del test per la ricerca del sangue occulto nelle feci
- Stabilità del campione fecale così raccolto

## Modalità di consegna del kit e adesione

Il requisito primario perché un programma di screening sia efficace è un'elevata adesione all'invito da parte della popolazione.

I fattori che influenzano l'adesione ad un programma di screening possono essere diversi. Innanzitutto vi sono le preferenze del singolo individuo, legate a molteplici fattori quali il carattere, il sistema di valori e le esperienze vissute. A questi si aggiunge la sfera sociale, 'comunitaria' dentro la quale si muovono le persone, che può influenzare le scelte dei singoli tramite, per esempio, i messaggi diffusi dai mass media. I margini di influenza dei programmi di screening su questi fattori sono estremamente limitati. Poi ci sono da considerare le caratteristiche proprie dei programmi di screening, che invece possono essere controllate, monitorate e, se necessario, modificate. Non è noto quanta parte dell'adesione sia correlata a questa componente, ma sicuramente vale la pena approfondire quali sono le caratteristiche dei programmi di screening che possono essere associate ad alti livelli di adesione.

Le modalità di consegna del kit a livello nazionale sono estremamente eterogenee, alcune sicuramente sempre più diffuse come la farmacia, altre come quella dell'invio postale rappresentano la risposta a situazioni locali particolari. La scelta della modalità dipende spesso dal contesto quale estensione geografica, organizzazione locale, disponibilità di risorse umane e tecnologiche etc..

Secondo le stesse linee guida europee è molto importante, per aumentare l'adesione, facilitare l'accesso al kit :

### **"2.5.1.1 Delivery of kits and collection of stool samples (see also Chapter 4)**

Several test providers close to the target population should be available when the subject is required to reach health or community facilities to get the kit."

"A recent study (Federici et al. 2006) showed that **the time required to reach the test provider was the strongest determinant of compliance:** OR (<15 minutes versus 15–30 or >30 minutes): 0.8 (0.5–1.3) and 0.3 (0.2–0.7) respectively."

Da questo punto di vista l'invio del kit a domicilio del cittadino tramite posta (postalizzazione del kit) rappresenterebbe, almeno sulla carta, sicuramente la modalità più idonea.

La maggior parte degli studi sull'adesione allo screening coloretale con FOBT hanno indagato diversi fattori legati alla popolazione invitata (età, sesso, etnia, atteggiamento verso le strutture sanitarie, ecc.). Altri studi invece si sono concentrati sull'organizzazione dei programmi di screening, limitandosi però ad esplorare un numero limitato di variabili relative a invio per posta del FOBT, invio del sollecito ai non rispondenti, effetto della firma del MMG sulla lettera di invito, diffusione nel territorio dei punti di distribuzione e raccolta del FOBT etc.. Uno di questi è lo studio multicentrico italiano che ha confrontato diverse strategie di screening, tra le quali il FOBT con modalità di consegna del kit tramite posta ha dimostrato una adesione con un OR di 1.11 (I.C. 1.00-1.22) .

Le 11 AUSL della Regione Emilia-Romagna hanno modalità di distribuzione dei kit diverse:

- 1) nelle farmacie nelle AUSL di Piacenza, Imola, Ravenna, Forlì e Cesena e nelle AUSL di Bologna e Ferrara rispettivamente dal 2008 e 2009;
- 2) nei poliambulatori dei distretti nell'AUSL di Parma, Reggio Emilia, Bologna (fino al 2008) e Ferrara (fino al 2009);
- 3) tramite posta nel solo caso dell'AUSL di Modena.

In questo studio si è pertanto voluto verificare la presenza di una associazione tra l'adesione e la modalità di consegna del test e l'eventuale diversa efficacia in termini di adesione al test.

Lo studio, di tipo osservazionale, è rivolto a tutti i programmi di screening coloretale tramite FOBT della regione Emilia-Romagna. La popolazione oggetto di indagine è rappresentata dai residenti (sono stati esclusi i domiciliati perché la zona altimetrica di residenza non è attribuibile e non si dispone del comune di domicilio) nel territorio regionale, di entrambi i sessi, con un'età compresa tra i 50 e i 69 anni.

I dati sono raccolti in un database regionale, con struttura a tracciato record individuale, e sono relativi al periodo 2005-2009.

#### **Criteri di inclusione nello studio:**

- Residenza in Emilia-Romagna;
- Età 50-69 anni;
- Invito allo screening nel periodo 2005-2009

#### **Criteri di Esclusione:**

- Ingresso in screening per familiarità o patologia;
- Invito inesitato;
- Invito con esclusione dopo l'invito

#### **Obiettivo Principale :**

Valutare l'associazione tra adesione e modalità di consegna tramite modelli di regressione log-binomiale aggiustati per i fattori legati alla popolazione invitata di seguito elencati:

- età
- sesso
- anno di invito
- cittadinanza (Italiana/Paesi a Sviluppo Avanzato -PSA-/Paesi a Forte Pressione Migratoria -PFPM-)
- zona altimetrica di residenza (pianura/collina/montagna)

È stato costruito un modello per tutti gli inviti complessivamente e modelli specifici per tipologia di invito: primi inviti e inviti successivi. Inoltre, per gli inviti successivi è stata condotta un'analisi ulteriore distinguendo tra inviti successivi non aderenti e aderenti a un precedente invito.

### Obiettivo secondario:

Valutare l'associazione tra adesione e singoli programmi di screening coloretale in Regione Emilia-Romagna tramite modelli di regressione log-binomiale aggiustati per i seguenti fattori:

- età
- sesso
- anno di invito
- cittadinanza (Italiana/PSA/PFPM)
- zona altimetrica di residenza (montagna interna o collina/pianura)
- adesione precedente (analizzabile solo per gli inviti successivi)

È stato costruito un modello per tutti gli inviti complessivamente e modelli specifici per tipologia di invito: primi inviti e inviti successivi. Inoltre, per gli inviti successivi è stata condotta un'analisi ulteriore distinguendo tra inviti successivi non aderenti e aderenti a un precedente invito.

Gli inviti totali esaminati sono stati 2.234.276 di cui :

- consegna farmacia 994.487 (44,5%);
- consegna distretto 966.513 (43,3%);
- consegna postale 273.276 (12,2%).

Da una valutazione dei dati ottenuti non emergono differenze sostanziali tra le diverse modalità utilizzate se non una moderata riduzione di efficacia del modello postale sulla adesione della popolazione invitata per la prima volta o invitata precedentemente ma non aderente .

Un lieve effetto positivo dell'invio postale invece si riscontra a carico degli inviti successivi rivolti ad una popolazione già aderente (**Tabella 1**)

**Tabella 1. Adjusted risk-ratio according to invitation procedure in different category of people**

Invitation category	Invitation screening procedure	Adjusted Risk-Ratio** (RR)	95% IC		P value*
First invitations	Pharmacy	1.00 (reference)			
	Primary care clinics	1.01	1.00	1.01	0.000
	Mailing	0.98	0.98	0.99	0.000
Repetated invitations - non responders	Pharmacy	1.00 (reference)			
	Primary care clinics	0.98	0.97	0.99	0.005
	Mailing	0.91	0.89	0.93	0.000
Repetated invitations previous responders	Pharmacy	1.00 (reference)			
	Primary care clinics	1.02	1.02	1.02	0.000
	Mailing	1.03	1.02	1.03	0.000

\*\* Risk ratio was calculated by log-binomial regression and simultaneously adjusted for age, sex, year of invitation, citizenship, geographic area and number of invitation (limited only to repeated invitations)

Queste osservazioni al momento sono preliminari e non sono sufficienti per suggerire eventuali modifiche organizzative e dei modelli utilizzati .Lo dimostra un diverso approccio di valutazione che confronta i RR delle singole aziende in relazione alle diverse modalità .

Si rileva che per i "primi inviti" il modello postale è sovrapponibile al modello "farmacia" di Piacenza e Cesena che presentano un RR indicativo di minore efficacia rispetto a Reggio Emilia e Forlì che utilizzano lo stesso presidio.

Negli inviti successivi (non aderenti) viene confermato un diverso comportamento tra le aziende che hanno adottato la stessa opzione.

Negli inviti successivi (già aderenti) il modello postale presenta efficacia sovrapponibile a RE che risulta a sua volta superiore a realtà analoghe per modello.

Si può ipotizzare che sia estremamente difficile rapportare l'adesione esclusivamente alle differenti modalità di consegna ma che le differenze osservate possano essere attribuite ad altre variabili legate alle organizzazioni locali quali diverse modalità di riconsegna del campione (punti di accesso), forme di comunicazione utilizzate, coinvolgimento dei MMG, etc.

Potrebbe inoltre essere utile riproporre lo studio sugli anni successivi al 2009 (anno di intervento con modifiche per alcune aziende) e ad una certa distanza di tempo dal periodo di start-up del programma. **(Tabella 2)**

**Tabella 2.**

Primi inviti	RR	Intervalli di confidenza 95%		p-value
<b>AUSL</b>				
Piacenza (F)	0.76	0.76	0.77	0.000
Parma (D)	0.81	0.80	0.81	0.000
Reggio Emilia (D)	<b>1.00</b>	<b>(reference)</b>		
Modena (P)	0.74	0.74	0.75	0.000
Bologna (D-F)	0.63	0.63	0.63	0.000
Imola (F)	0.83	0.82	0.84	0.000
Ferrara (D-F)	0.74	0.74	0.75	0.000
Ravenna (F)	0.87	0.87	0.88	0.000
Forlì (F)	0.58	0.57	0.59	0.000
Cesena (F)	0.74	0.73	0.75	0.000
Rimini (F)	0.70	0.70	0.71	0.000

Rischio Relativo stimato con il modello della log binomiale

Rischio Relativo di aderire all'invito per Ausl, aggiustato per classi di età, sesso, anno di invito, cittadinanza e zona altimetrica

in persone mai rispondenti	RR	Intervalli di confidenza 95%		p-value
<b>AUSL</b>				
Piacenza (F)	0.77	0.74	0.79	0.000
Parma (D)	0.83	0.80	0.85	0.000
Reggio Emilia (D)	<b>1.00</b>	<b>(reference)</b>		
Modena (P)	0.79	0.77	0.81	0.000
Bologna (D-F)	0.97	0.95	0.99	0.004
Imola (F)	0.78	0.76	0.81	0.000
Ferrara (D-F)	0.75	0.73	0.77	0.000
Ravenna (F)	0.87	0.85	0.89	0.000
Forlì (F)	0.59	0.57	0.62	0.000
Cesena (F)	0.91	0.88	0.94	0.000
Rimini (F)	0.74	0.72	0.76	0.000
<hr/>				
in persone precedentemente aderenti	RR	Intervalli di confidenza 95%		p-value
<b>AUSL</b>				
Piacenza (F)	0.95	0.94	0.95	0.000
Parma (D)	0.95	0.95	0.96	0.000
Reggio Emilia (D)	<b>1.00</b>	<b>(reference)</b>		
Modena (P)	0.98	0.98	0.99	0.000
Bologna (D-F)	0.99	0.99	0.99	0.000
Imola (F)	0.96	0.96	0.97	0.000
Ferrara (D-F)	0.95	0.94	0.95	0.000
Ravenna (F)	0.97	0.97	0.98	0.000
Forlì (F)	0.77	0.76	0.78	0.000
Cesena (F)	0.92	0.92	0.93	0.000
Rimini (F)	0.88	0.87	0.88	0.000
<hr/>				
Rischio Relativo stimato con il modello della log binomiale				

Rischio Relativo di aderire all'invito per Ausl, aggiustato per classi di età, sesso, anno di invito, cittadinanza, zona altimetrica e numero di invito

## Valutazione degli esiti in funzione delle temperature stagionale e delle nostre organizzazioni e conclusioni

Già da diversi anni l'assunto della possibile instabilità del campione è stato fatto proprio da parte della Regione Emilia-Romagna che già nella prima stesura del protocollo diagnostico terapeutico del 2009 ha raccomandato di salvaguardare la affidabilità del test di primo livello a partire dalla raccolta del materiale fecale nel dispositivo fino all'esecuzione dell'esame con la sua conservazione secondo i parametri noti e cioè :

Condizioni di conservazione per garantire la stabilità del campione:

- 3 giorni a temperatura ambiente
- 7 giorni a 4-8 °C

“Si raccomanda pertanto di prevedere la refrigerazione ogni qualvolta sia previsto un intervallo superiore al tempo indicato tra il ritiro del campione ed esecuzione dell'esame“(PDT 2009).

Negli ultimi anni alcuni studi hanno dimostrato la effettiva influenza che questa instabilità può rivestire sugli esiti successivi alla esecuzione del test: concentrazione della emoglobina , % di positività dei campioni, VPP del test , DR per cancro e adenoma avanzato .

Una ricognizione eseguita attraverso l'uso di un questionario sulle procedure adottate dalle organizzazioni aziendali della Regione ha prima di tutto fotografato il reale rispetto delle raccomandazioni del PDT e ha potuto attestare che, pur con le specifiche peculiarità organizzative, è presente una buona adesione a quanto indicato (**Tabella 3**).

**Tabella 3.- Procedure adottate in Regione**

Laboratorio	Giorni riconsegna	Ritiro Kit	Tempi Invio centri/lab	Contenitori refrigerati	Tmax cons/esec
Lab 1	2	strutture sul territorio	1-2 giorni	si	3
Lab 2	2	punti prelievo sul territorio	1 giorno	Si – trasporto no	2
Lab 3	2	punti prelievo sul territorio	in giornata	no invio gironaliero al lab	4 ore
Lab 4	2	strutture sul territorio	Max 3 giorni	si	3
Lab 5	1	strutture sul territorio	in giornata – max 2 giorni	no	2
Lab 6	2	punti prelievo sul territorio	in giornata	alcuni	2
Lab 7	3	punti prelievo sul territorio	in giornata	alcuni	2
Lab 8	3	strutture sul territorio	in giornata	Si	1
Lab 9	3	punti prelievo sul territorio	1-2 giorni	Si	3
Lab 10	3	punti prelievo sul territorio	in giornata	no esecuzione in giornata	6 ore
Lab 11	3	associazioni di volontariato	1 giorno	no	20 ore

Se da un punto di vista organizzativo, quindi, ci possiamo considerare aderenti agli standard richiesti possiamo accontentarci?

O forse, in linea con un processo di miglioramento della qualità, è giusto tentare di misurare e certificare la qualità di questo processo?

Uno studio sovrapponibile a quello prodotto da Grazzini et al applicato sulle singole realtà aziendali della Regione potrebbe rappresentare un indicatore di qualità dell'organizzazione stessa?

Una integrazione delle informazioni sulla organizzazione e sulle temperature ambientali in cui avviene potrebbe rappresentare uno strumento per validare "un adeguata tenuta"?

Per tentare di rispondere a queste domande si propone il seguente progetto:

- 1 fase - Valutazione delle performance I Fobt e temperatura ambiente nello screening della Regione Emilia-Romagna
- 2 fase - Valutazione di possibile correlazione tra eventuale disomogeneità di performance IFOBT tra aziende e modalità di gestione e trattamento dei campioni biologici in fase preanalitica .
- 3 fase - audit

## BIBLIOGRAFIA

- Chiu L F. Inequalities of access to cancer screening: a literature review. NHS Cancer Screening Programmes. Cancer Screening Series No 1. December 2003.
- European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis – European Commission,03/02/2011
- Giorgi Rossi P, Federici A, Bartolozzi F, Farchi S, Borgia P, Guasticchi G. Understanding non-compliance to colorectal cancer screening: a case control study, nested in a randomized trial. *BMC Public Health*. 2005 Dec 22;5:139.
- Segnan N, Senore C, Andreoni B, Arrigoni A, Bisanti L, Cardelli A, Castiglione G, Crosta C, DiPlacido R, Ferrari A, Ferraris R, Ferrero F, Fracchia M, Gasperoni S, Malfitana G, Recchia S,
- Risio M, Rizzetto M, Saracco G, Spandre M, Turco D, Turco P, Zappa M; SCORE2 Working Group-Italy. Randomized trial of different screening strategies for colorectal cancer: patient response and detection rates. *J Natl Cancer Inst*. 2005 Mar 2;97(5):347-57.
- Vernon SW. Participation in Colorectal Cancer Screening: a Review. *J Nat Cancer Inst*. 1997;89:1406–1422. Jepson R, Clegg A, Forbes C, Lewis R, Sowden A, Kleijnen J. The determinants of screening uptake and interventions for increasing uptake: a systematic review. *Health Technol Assess*. 2000;4:1–133.
- Segnan N, Senore C, Andreoni B, Arrigoni A, Bisanti L, Cardelli A, Castiglione G, Crosta C, DiPlacido R, Ferrari A, Ferraris R, Ferrero F, Fracchia M, Gasperoni S, Malfitana G, Recchia S, Risio M, Rizzetto M, Saracco G, Spandre M, Turco D, Turco P, Zappa M; SCORE2 Working Group-Italy. Randomized trial of different screening strategies for colorectal cancer: patient response and detection rates. *J Natl Cancer Inst*. 2005 Mar 2;97(5):347-57
- Grazzini G, Ventura L, Zappa M, Ciatto S, Confortini M, Rapi S, Rubeca T, Visioli CB, Halloran SP. Influence of seasonal variations in ambient temperatures on performance of immunochemical faecal occult blood test for colorectal cancer screening: observational study from the Florence district. *Gut*. 2010 Nov;59(11):1511-5. doi: 10.1136/gut.2009.200873. Epub 2010 Jul 5.
- van Rossum LG, van Rijn AF, van Oijen MG, Fockens P, Laheij RJ, Verbeek AL, Jansen JB, Dekker E.False negative fecal occult blood tests due to delayed sample return in colorectal cancer screening. *Int J Cancer*. 2009 Aug 15;125(4):746-50. doi: 10.1002/ijc.24458.
- Protocollo Diagnostico Terapeutico - Programma di screening colon retto Regione Emilia-Romagna. Edizione 2009





*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 (\*)
53. *I programmi di screening oncologici – Emilia-Romagna. Report al 2006*, Ravenna 2008 (\*)
54. *PASSI – Progressi delle aziende Sanitarie per la Salute in Italia – Emilia-Romagna, Indagine 2007*, Bologna 2008 (\*)
55. *I tumori in Emilia-Romagna - 2004*, (disponibile solo on-line) Bologna 2009 (\*)
56. *Linee strategiche per la ristorazione scolastica in Emilia-Romagna - Bologna*, 2009
57. *PASSI – Progressi delle aziende Sanitarie per la Salute in Italia – Emilia-Romagna, I risultati del sistema di sorveglianza 2008*, Bologna 2009 (\*)
58. *Sorveglianza nutrizionale – Determinanti e indicatori di rischio obesità nella popolazione adolescenziale* , Bologna 2009 (\*)
59. *Passi d'Argento - La qualità della vita percepita dalle persone con 65 anni e più - Indagine 2009*, Bologna 2009 (\*)
60. *I programmi di screening oncologici – Emilia-Romagna. Report al 2007*, Bologna 2010 (\*)
61. *Incidenti stradali in Emilia-Romagna - Anni 1995 - 2007* Bologna 2010 (\*)
62. *Linee guida per migliorare il comfort estivo delle strutture socio-sanitarie e socio-residenziali in Emilia-Romagna* Bologna 2010
63. *Il Profilo di Salute per il Piano della Prevenzione della Regione Emilia-Romagna* Bologna 2010 (\*)
64. *Il Piano della Prevenzione della Regione Emilia-Romagna*, Bologna 2010 (\*)
65. *PASSI – Progressi delle aziende Sanitarie per la Salute in Italia – Emilia-Romagna, I risultati del sistema di sorveglianza nel triennio 2007 - 2009*, Bologna 2011 (\*)
66. *I programmi di screening oncologici – Emilia-Romagna. Report al 2008*, Bologna 2011 (\*)
67. *I tumori in Emilia-Romagna - 2007*, (disponibile solo on-line) Bologna 2011 (\*)
68. *I programmi di screening oncologici – Emilia-Romagna. Report al 2009*, Bologna 2012 (\*)
69. *Il Protocollo diagnostico terapeutico dello screening per la diagnosi precoce dei tumori della mammella – Bologna* 2012 (\*)

70. *Casa salvi tutti: pratiche di prevenzione degli incidenti domestici in Emilia-Romagna - Bologna 2012 (\*)*
71. *Il Protocollo diagnostico terapeutico dello screening per la diagnosi precoce del tumore del colon-retto – Bologna 2012 (\*)*
72. *Il Protocollo diagnostico terapeutico dello screening per la diagnosi precoce dei tumori del collo dell'utero – Bologna 2012 (\*)*
73. *Controllo della zanzara-Tigre: analisi dei costi sostenuti dagli Enti Locali – Bologna 2013*