

PREVENZIONE NEI LUOGHI DI VITA E DI LAVORO

contributi

92

I Programmi
di screening oncologici

Emilia-Romagna
I dati dei seminari regionali 2016



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA

ISSN 2464 - 9252

N° 92 - 2016

PREVENZIONE NEI LUOGHI DI VITA E DI LAVORO

Redazione e impaginazione a cura di:

Priscilla Sassoli de' Bianchi, Enza Di Felice, Rossana Mignani - Direzione Generale Sanità e Politiche sociali e per l'integrazione,

Regione Emilia-Romagna

Bologna – Ottobre 2016

Il volume può essere scaricato dal sito

<http://salute.regione.emilia-romagna.it/documentazione/rapporti/contributi/>

A cura di

Priscilla Sassoli de' Bianchi, Enza Di Felice, Nicoletta Bertozzi, Carlo Naldoni, Alba Carola Finarelli, Patrizia Landi, Stefano Ferretti

Servizio Prevenzione collettiva e Sanità pubblica Regione Emilia-Romagna

Fabio Falcini, Alessandra Ravaioli, Orietta Giuliani, Silvia Mancini, Rosa Vattiato, Americo Colamartini, Lauro Bucchi

Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori (IRST) Srl – IRCCS, Meldola (FC)

Giuliano Carrozzi, Nicoletta Bertozzi, Letizia Sampaolo, Lara Bolognesi, Laura Sardonini

Gruppo Tecnico REGIONALE PASSI

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

G. Celoni, E. Borciani, G. Gatti, R. Schianchi - Piacenza; N. Piazza, M. Zatelli – Parma; C.A. Mori, R. Vacondio, L. Paterlini, C. Campari A. Cattani – Reggio Emilia; V. Bellelli, C. Mauri, R. Negri, R. Corradini – Modena; F. Mezzetti, C. Bazzani, G. Saguatti, M. Manfredi, A. Pasquini – Bologna; R. Nannini, L. Caprara, S. Cortecchia – Imola; A. De Togni, G. Benea, R. Pasqualini, C. Palmonari – Ferrara; F. Falcini, P. Bravetti, M. Serafini, B. Vitali – Ravenna; F. Falcini – Forlì; M. Palazzi, C. Imolesi, A. Bagni – Cesena; D. Canuti, G. Monticelli, L. Menghini – Rimini.

Programma di screening per i tumori del collo dell'utero

A. Lauri, P.G. Dataro, E. Borciani, G. Gatti – Piacenza; L. Lombardozzi, – Parma; S. Prandi, L. Paterlini, C. Campari – Reggio Emilia; M.D. Vezzani, R. Andresini, C. Goldoni, A. Venturelli, R. Corradini – Modena; F. Mezzetti, C. Bazzani, P. Cristiani, M. Manfredi, A. Pasquini, P. Biavati – Bologna; R. Nannini, L. Caprara, M. De Lillo – Imola; A. De Togni, M. Carpanelli, C. Palmonari, P. Garutti – Ferrara; P. Bravetti, P. Schincaglia, M. Serafini, B. Vitali, N. Morini – Ravenna; F. Falcini – Forlì; M. Palazzi, M. Farneti, C. Imolesi – 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; P. Orsi, C. Fattibene, F. Maradini, C. Zurlini, C. Dalla Fiora, M. Zatelli – Parma; L. Paterlini, R. Sassatelli, C. Campari – Reggio Emilia; R. Corradini, F. Rossi – Modena; F. Mezzetti, C. Bazzani, V. Cennamo, F. Bazzoli, A. Pasquini, M. Manfredi, P. Landi – Bologna; R. Nannini, L. Caprara, M. Nanni – Imola; A. De Togni, G. Zoli, M.C. Carpanelli, V. Matarese, C. Palmonari, D. Pasquali – Ferrara; O. Triossi, C. Petrini, M. Serafini, B. Vitali, S. Dal Re – Ravenna; E. Ricci, F. Falcini – Forlì; M. Palazzi, P. Pazzi, M. Severi, E. Strocchi – Cesena; D. Canuti, M. Giovanardi, C. Casale, D. Trombetti – Rimini.

Presentazione

Ogni anno in Emilia-Romagna vengono recapitati alla popolazione circa 1.600.000 inviti a sottoporsi ad un test di screening per la prevenzione e diagnosi precoce del carcinoma mammario, cervicale e colo-rettale e a circa 900.000 di essi segue un'adesione. Questi semplici numeri, prima ancora delle centinaia di indicatori che monitorano i programmi, danno già l'idea dell'enorme sforzo sostenuto dal Servizio sanitario regionale nella promozione e realizzazione di programmi di screening che continuano a ricevere, anno dopo anno, sempre più qualificate evidenze di efficacia dalla letteratura scientifica. Si tratta di uno sforzo in continua evoluzione per offrire alla popolazione il miglior livello di prestazioni, con criteri di universalità ed equità, che prosegue su diversi fronti e che ha nel tempo segnato tappe di eccellenza rispetto al panorama nazionale, con l'estensione degli inviti anche alla popolazione domiciliata, l'allargamento delle fasce di età per lo screening mammografico, l'avvio di un protocollo assistenziale per le donne a rischio eredo-familiare di tumori alla mammella e all'ovaio, l'implementazione dell'HPV test primario nello screening cervicale.

Anche quest'anno i dati presentati dimostrano l'eccezionale impatto di questa strategia di prevenzione che, attraverso i presupposti specifici di ogni singolo programma, ha nel tempo migliorato radicalmente la storia clinica di un numero enorme di cittadini della nostra Regione. Si tratta di un risultato che comunque rappresenta solo la punta visibile di un iceberg, la base del quale è costituita da un capillare, generoso e competente lavoro di comunicazione, formazione, controllo di qualità e monitoraggio degli indicatori di processo e di esito da parte di moltissimi professionisti e con il contributo del volontariato sociale e delle associazioni di pazienti.

In Italia e in Emilia-Romagna è in corso una importante attività di organizzazione e integrazione di tutto il percorso di prevenzione, diagnosi, terapia e accompagnamento per diversi tipi di tumori, perché a tutti sia garantito l'accesso alle strutture e alle terapie più efficaci e aggiornate e percorsi assistenziali dove la centralità del paziente sia davvero rispettata e praticata. Il Servizio sanitario regionale è impegnato a coinvolgersi e coinvolgere in questa evoluzione culturale: anche in questa prospettiva i programmi di screening debbono continuare a promuovere quella cultura di sanità pubblica e di interdisciplinarietà virtuosa che li ha caratterizzati fin dalla loro origine.

Adriana Giannini

(Responsabile Servizio Prevenzione Collettiva e Sanità Pubblica)

Indice

Introduzione	p. 6
I numeri dello screening	8
Screening mammografico	9
Dati di attività	9
Esiti del programma e indicatori di qualità.....	11
La qualità del percorso assistenziale	14
Dati epidemiologici	15
Lo screening mammografico visto da PASSI	17
<i>Focus on:</i> Effetto dello screening mammografico sul rischio di cancro alla mammella con caratteristiche recettoriali e biomolecolari sfavorevoli	20
<i>Focus on:</i> Impatto prognostico della diagnosi di intervallo nei carcinomi della mammella pT1a, N0, M0 HER 2 positivi	21
Lo screening cervicale	22
Dati di attività	22
Esiti del programma e indicatori di qualità.....	24
Dati epidemiologici	27
Lo screening cervicale visto da PASSI	29
<i>Focus on:</i> La definizione del percorso di screening nelle donne vaccinate contro l'HPV: risultati della Consensus Conference nazionale	31
Lo screening colo-rettale	33
Dati di attività	33
Esiti del programma e indicatori di qualità.....	34
Dati epidemiologici	38
Lo screening colo-rettale visto da PASSI	40
<i>Focus on:</i> Impatto del programma di screening colo-rettale sull'incidenza: studio di coorte nella regione Emilia-Romagna	42
Sintesi	43
Glossario	45
Indicatori strutturali, logico-organizzativi, funzionali	45
Acronimi e terminologia	47

Introduzione

In Regione Emilia-Romagna (RER) sono attivi su tutto il territorio i tre programmi di screening oncologici di popolazione, secondo le modalità raccomandate dalle più recenti linee guida europee:

- screening per la diagnosi precoce dei tumori della mammella mediante mammografia annuale nelle donne fra i 45 ed i 49 anni e con mammografia biennale fra i 50 e i 74 anni¹;
- screening per la prevenzione e la diagnosi precoce dei tumori del collo dell'utero con Pap test triennale nelle donne fra i 25 ed i 29 anni e con test HPV quinquennale fra i 30 e i 64 anni (con completamento della transizione da Pap test a test HPV previsto entro il 2018)²;
- 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 (FIT) biennale.

Per garantire equità di offerta a tutta la popolazione che vive sul territorio regionale, gli screening sono rivolti non solo alla popolazione residente, ma anche alla popolazione domiciliata.

I numeri assoluti sono imponenti: ogni anno vengono invitate quasi 1.600.000 persone (555.000 allo screening mammografico, 440.000 allo screening cervicale e 582.000 allo screening colo-rettale) e circa 900.000 eseguono il test proposto a seguito dell'invito.

Nel 2014³ l'avanzamento, o estensione effettiva degli inviti, che esprime la capacità del programma di invitare la popolazione secondo le tempistiche previste, mostra in Emilia-Romagna valori del 100% o più, vs. medie nazionali rispettivamente pari a 74% per lo screening mammografico, 72% per lo screening cervicale e 66% per lo screening colo-rettale.

L'effettuazione del test di screening in risposta all'invito, dopo aver escluso le persone che hanno eseguito recentemente il test al di fuori del programma organizzato, è chiamata adesione corretta. I valori regionali per questo indicatore si attestano al di sopra delle medie nazionali rispettivamente 75% vs. 61% per lo screening mammografico, 60% vs. 43% per lo screening cervicale e 51% vs. 44% per lo screening colo-rettale⁴.

Per l'Emilia-Romagna sono disponibili per i tre screening anche i dati di estensione effettiva e adesione corretta all'invito relativi al 2015, riportati in Figura 1.

Un altro importante indicatore nazionale, che rientra tra quelli individuati per verificare il rispetto dei livelli essenziali di assistenza (LEA), è la quota di popolazione in fascia di età di screening che risulta aver eseguito il test nel programma organizzato, secondo l'intervallo

¹ L'Emilia-Romagna è finora l'unica Regione che ha esteso l'invito alle fasce di età 45-49 e 70-74 su tutto il territorio regionale con le stesse modalità organizzative adottate per le donne di 50-69 anni. Per i confronti nazionali perciò si fa riferimento solo alla classe di età 50-69.

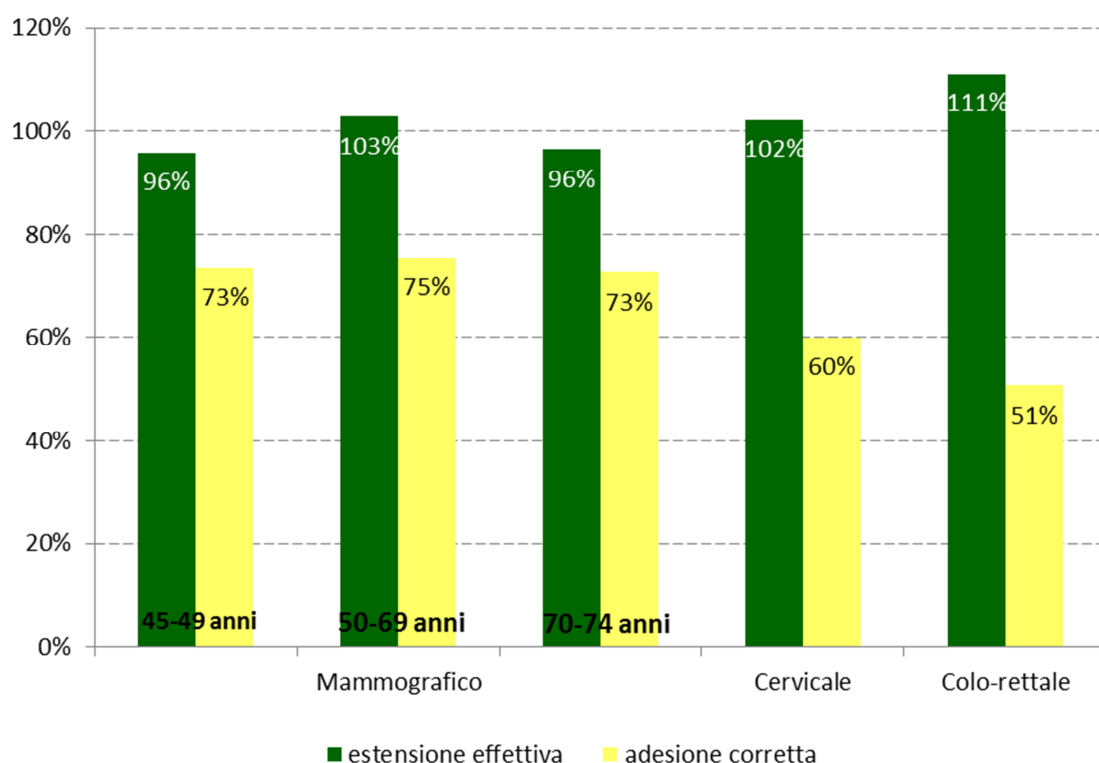
² le analisi presentate in questo Report sono riferite al Pap test come test primario anche nella classe di età 30-64 anni

³ Anno più recente in cui sono disponibili dati nazionali di confronto.

⁴ Fonte dati: Osservatorio Nazionale Screening (ONS), survey 2014 (www.osservatorionazionale screening.it/)

raccomandato (copertura di screening). I valori dell'Emilia-Romagna superano lo standard richiesto per tutti e tre i programmi: • 60% per lo screening mammografico (RER 74% e 75% rispettivamente nel 2014 e 2015), • 50% per lo screening cervicale (RER 63% e 59%) e • 50% per lo screening colo-rettale (RER 63% e 57%).

Figura 1. Estensione effettiva e adesione corretta all'invito per i tre screening oncologici. Regione Emilia-Romagna, anno 2015 (Fonte Survey ONS)



Modello organizzativo

Il modello organizzativo degli screening oncologici in Emilia-Romagna è basato su una rete integrata di servizi collocati all'interno di ciascuna delle 8 Aziende USL che operano in stretta collaborazione con quelli delle Aziende Ospedaliere di riferimento (ove presenti) e sul coordinamento regionale svolto dal Servizio di Sanità pubblica e Prevenzione collettiva dell'Assessorato alle politiche per la salute, con compiti di monitoraggio, valutazione e controllo di qualità dei programmi aziendali e di formazione, informazione, comunicazione e relazioni con enti esterni (Osservatorio Nazionale Screening –ONS, Ministero della Salute e Centro nazionale per la prevenzione e il controllo delle malattie –CCM e il Nuovo Sistema Informativo Sanitario - NSIS). In vista della formalizzazione dei Centri di Senologia (Breast Unit) secondo quanto previsto dall'accordo Stato-Regioni del dicembre 2014, il percorso screening può essere un modello di riferimento in particolare per quanto riguarda l'organizzazione, l'equità, l'appropriatezza e il monitoraggio.

Per valutare l'impatto dei programmi di screening a livello di popolazione, sono stati istituiti i Registri di patologia regionali che raccolgono tutti i tumori infiltranti e in situ della mammella,

della cervice e del colon-retto nella popolazione residente. Tali registri, rappresentano il lavoro congiunto tra i Registri Tumori e i Centri screening regionali.

Il presente lavoro si propone di offrire un quadro aggiornato dell'attività dei programmi di screening regionali con il livello minimo di intervallo necessario alla raccolta e all'analisi dei diversi indicatori di processo e di impatto. A questo scopo è utilizzata una modalità di analisi "puntuale" dell'attività dei programmi di screening, inaugurata in Regione dall'anno 2004. Questa modalità consente una valutazione "istantanea" al 30 giugno e al 31 dicembre di ogni anno, fotografando lo stato di "copertura" della popolazione bersaglio (popolazione che ha effettivamente ricevuto l'invito ed effettuato il test primario) e offrendo una immagine critica più immediata, rispetto alle valutazioni istituzionali riguardanti un intero periodo di attività di screening, richieste annualmente dall'Osservatorio Nazionale Screening per conto del Ministero della Salute. L'utilizzazione della tecnica "puntuale" nelle sezioni seguenti di approfondimento dei programmi spiega le differenze di copertura osservate in questo studio rispetto agli indicatori canonici nazionali.

I numeri degli screening

In questa breve pubblicazione è riportata una sintesi degli indicatori utili al monitoraggio degli screening oncologici e dei tumori oggetto di questi importanti interventi di prevenzione.

Rimandiamo alla consultazione delle presentazioni effettuate nel corso dei seminari di studio 2016, specifici per sede, disponibili ai seguenti link, per avere dati maggiormente dettagliati.

Screening mammografico: <http://salute.regione.emilia-romagna.it/screening/tumori-femminili/documentazione/atti-relativi-a-convegni-e-seminari-regionali/la-sorveglianza-epidemiologica-dello-screening-dei-tumori-della-mammella-nella-regione-emilia-romagna-9-marzo-2016>

Screening cervicale: <http://salute.regione.emilia-romagna.it/screening/tumori-femminili/documentazione/atti-relativi-a-convegni-e-seminari-regionali/la-sorveglianza-epidemiologica-dello-screening-dei-tumori-del-collo-dellutero-nella-regione-emilia-romagna-1>

Screening colo-rettale: <http://salute.regione.emilia-romagna.it/screening/colon/la-documentazione/atti-di-convegni-e-giornate-seminari/La%20sorveglianza%20epidemiologica%20dei%20tumori%20del%20colon-retto%20-%202016>

Screening mammografico⁵

Dati di attività⁶

Al 31/12/2015 le donne interessate dallo screening mammografico residenti in regione erano 181.271 in età 45-49, 610.659 in età 50-69 e 120.306 in età 70-74, mentre le domiciliate erano rispettivamente 3.090, 9.305 e 1.418. Gli indicatori di estensione, adesione e copertura del programma nelle tre fasce di età sono riportati in Tabella 1.

Tabella 1. Indicatori di estensione, adesione e copertura del programma (%). Donne residenti e domiciliate. Regione Emilia-Romagna, 31 dicembre 2015

Età	residenti			domiciliate		
	Estensione inviti	Adesione corretta	Copertura di screening	Estensione inviti	Adesione corretta	Copertura di screening
45-49	98,2	69,4	67,6	91,1	47,9	43,1
50-69	96,9	72,5	69,3	87,8	44,7	38,7
70-74	94,1	72,5	67,1	84,8	42,9	35,6
Totale	96,8	71,9	68,7	88,3	45,3	39,3

Nella classe 50-69 anni, la copertura dello screening (percentuale della popolazione target che ha effettuato una mammografia di screening negli ultimi due anni) presenta un andamento in lieve aumento per le residenti (da 63,9% nel 2006 al 69,7% nel 2015), più marcato per le domiciliate, con valori più che raddoppiati negli ultimi dieci anni (da 14,8% a 38,7%) (Figura 1).

All'interno dei singoli programmi, la copertura è abbastanza omogenea per le tre fasce di età, esiste tuttavia una certa variabilità tra programmi: in particolare, nella popolazione residente, la copertura varia dal 58% al 75% nella fascia 45-49, dal 58% al 79% nella fascia 50-69 e dal 54% al 77% nella fascia 70-74 (Figura 2).

⁵ Per maggiori informazioni: <http://salute.regione.emilia-romagna.it/screening/tumori-femminili/documentazione/atti-relativi-a-convegni-e-seminari-regionali/la-sorveglianza-epidemiologica-dello-screening-dei-tumori-della-mammella-nella-regione-emilia-romagna-9-marzo-2016>

⁶ Fonte: Schede di rilevazione puntuale dello screening mammografico al 31/12/2015

Figura 1. Trend della copertura dello screening per residenti e domiciliate, età 50-69 anni (%). Regione Emilia-Romagna, anni 2006-2015.

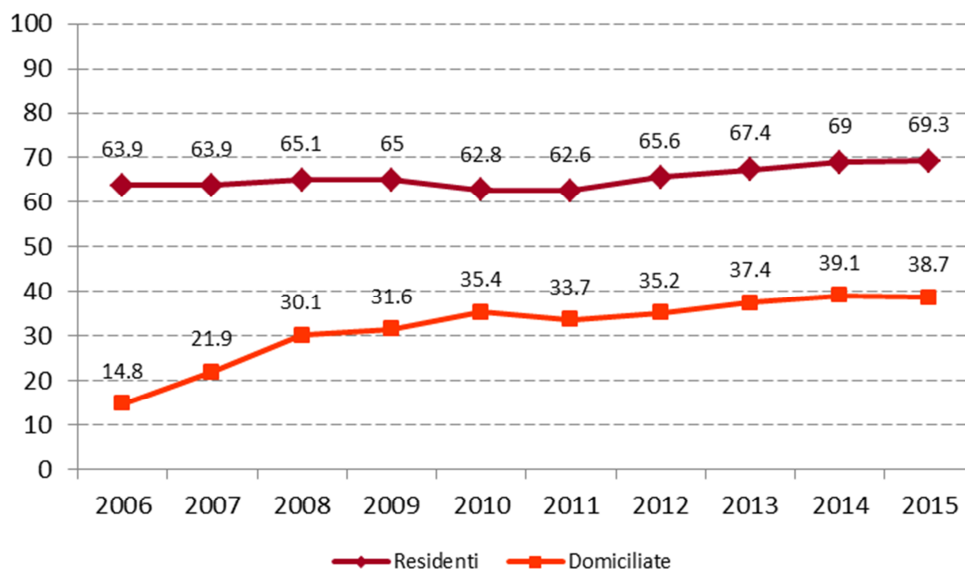
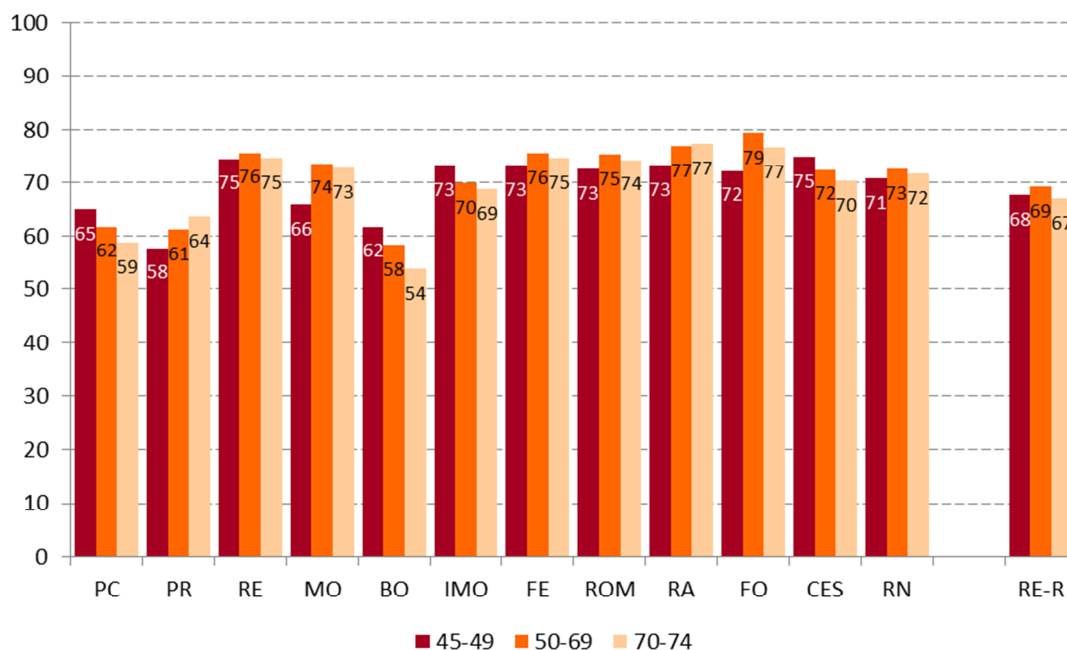


Figura 2. Copertura dello screening per Azienda USL (%). Donne residenti. Regione Emilia-Romagna, 31 dicembre 2015.



Tenendo conto anche delle mammografie effettuate al di fuori del programma di screening e riferite dalle donne invitate ai rispettivi centri screening, la copertura complessiva del test, a livello regionale, sale nella popolazione residente di circa 5 punti percentuali: al 74,2% in età 50-69, al 73% in età 45-49 e al 71,5% in età 70-74, mentre nella popolazione domiciliata sale rispettivamente al 43,2%, al 48% e al 39,7% nelle tre fasce di età.

Esiti del programma e indicatori di qualità⁷

Nel 2014, nell'ambito del programma di screening, sono state esaminate con mammografia 348.144 donne in età 45-74 anni, di queste 18.682 sono state richiamate per approfondimenti, durante i quali sono stati rilevati 1.861 carcinomi mammari infiltranti e in situ (Tabella 2).

Tabella 2. Numeri assoluti del programma di screening mammografico nell'anno 2014

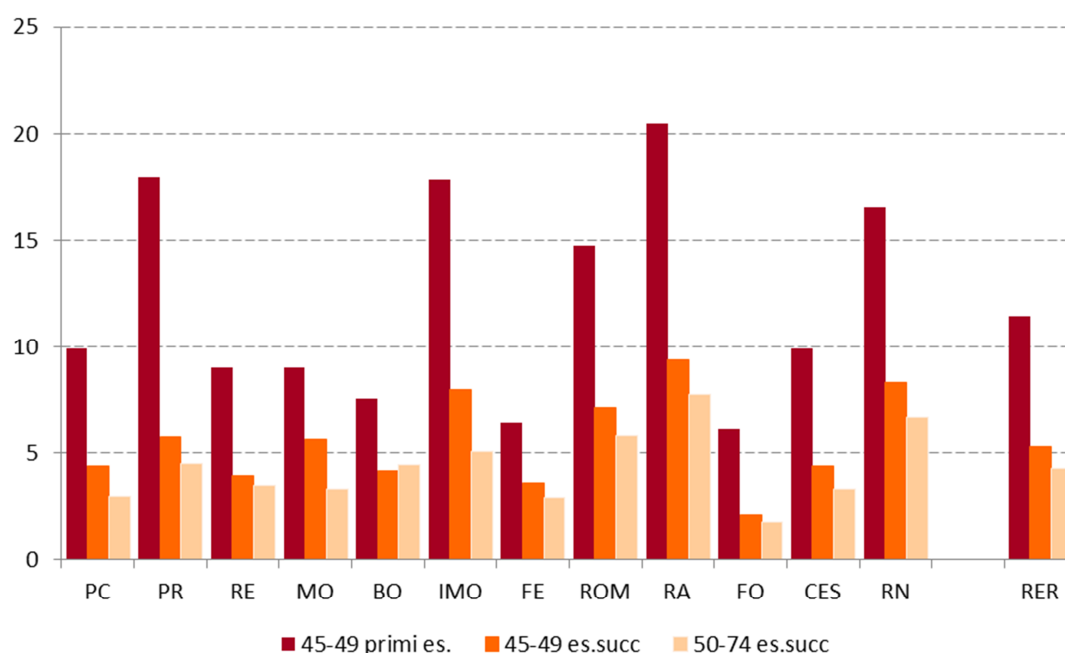
Età	primi esami			esami successivi		
	aderenti	richiamate	carcinomi	aderenti	richiamate	carcinomi
45-49	32.033	3.656	166	82.814	4.387	194
50-54	4.372	505	45	55.604	2.915	191
55-59	2.181	261	28	44.492	1.740	197
60-64	1.191	152	24	43.726	1.502	231
65-69	755	116	19	44.294	1.777	368
50-69	8.499	1.034	116	188.116	7.934	987
70-74	521	73	17	36.161	1.598	381
Totale	41.053	4.763	299	307.091	13.919	1562

Poiché l'ampliamento dello screening alla fascia di età 45-49 anni è attivo dal 2010, la quota di donne ai primi esami, cioè alla prima mammografia di screening, è rimasta rilevante solo nelle donne <50 anni, per cui i dati relativi ai primi esami sono mostrati solo per questa fascia di età, mentre per le donne di 50-74 anni riguardano solo gli esami successivi.

Le differenze tra i tassi di richiamo (Referral Rate, RR) tra i singoli programmi sono abbastanza rilevanti, soprattutto per i primi esami nella fascia di età 45-49 anni (Figura 3). La più frequente densità del seno nelle donne di 45-49 anni comporta una maggiore difficoltà di lettura della mammografia con conseguente aumento del tasso di richiamo per sospetto mammografico, nonostante una minore prevalenza di malattia. Tuttavia, anche nelle donne di 45-49 anni, dopo il primo esame, il richiamo per approfondimenti si mantiene entro una soglia accettabile e molto simile alla fascia quinquennale successiva, grazie al confronto con la mammografia precedente.

⁷ Fonte: Survey ONS-Gruppo Italiano Screening Mammografico (GISMa) 2014 (www.gisma.it)

Figura 3. Tasso di richiamo per AUSL. Anno 2014.



In Tabella 3 sono presentati i valori regionali e la variazione tra i programmi per i principali indicatori di qualità dello screening mammografico, confrontati con gli standard GISMa (Gruppo Italiano Screening Mammografico) o le medie nazionali, entrambi riferiti alla fascia di età 50-69 anni.

La probabilità che un richiamo per approfondimento esiti in una diagnosi finale di carcinoma (Valore predittivo positivo-VPP) dipende sia dal tasso di richiamo che dalla prevalenza di malattia, che aumenta all'aumentare dell'età. Gli indicatori sul tasso di identificazione dei tumori (DR) indicano uno spostamento verso tumori piccoli e in situ rispetto a quelli identificati nella diagnostica clinica. La netta riduzione del tasso totale nelle donne di 45-49 anni dopo il primo esame, è coerente con l'intervallo annuale. La quota di tumori avanzati identificati in donne ad esami successivi è contenuta e ciò dipende sia dalla buona qualità del programma che dalla regolarità negli inviti e nell'adesione delle donne.

La proporzione di esami invasivi nelle donne richiamate, come anche l'invio a intervento chirurgico, deve essere letta, oltre che in funzione della quota di richiami, anche dell'età e del sospetto: infatti è più contenuta nelle fasce più giovani e negli esami successivi. Il rapporto tra tumori benigni e maligni identificati all'intervento evidenzia una buona qualità del percorso diagnostico, anche nella fascia più giovane, dove tuttavia è più sfavorevole. Più di 7 tumori invasivi su 10 nelle donne di 45-49 anni ai primi esami vengono rimossi con chirurgia conservativa e la proporzione aumenta agli esami successivi e all'aumentare dell'età.

I tempi di attesa per la risposta, in caso di esito negativo della mammografia, sono complessivamente accettabili, nonostante non raggiungano lo standard di riferimento, ed esistano marcate differenze tra programmi, che si riflettono ovviamente sulle tempistiche dei passaggi successivi (approfondimenti e intervento chirurgico). Questi ultimi risultano inadeguati, anche

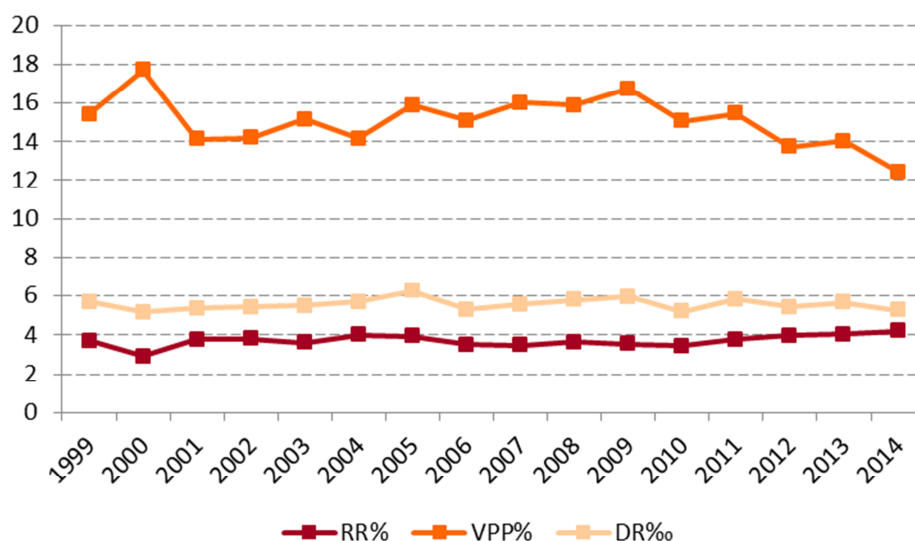
per l'allungamento dei tempi dovuto, a volte, alla richiesta di un secondo parere diagnostico da parte delle donne.

Tabella 3. Principali indicatori di qualità per fasce di età. Regione Emilia-Romagna, anno 2014

Indicatore	45-49 (variazione tra programmi)		50-69 (variazione tra programmi) esami successivi	70-74 (variazione tra programmi) esami successivi
	primi esami	esami successivi		
Tasso di richiamo (RR, %) <i>Standard GISMA accettabile primi esami <7%, esami succ. >5%</i>	11,4 (6,1-20,4)	5,3 (2,1-9,4)	4,2 (1,6-7,9)	4,4 (2,2-7,1)
Valore Predittivo positivo della mammografia (VPP, %) <i>media nazionale 2014: 9,6%</i>	4,5 (1,3-8,9)	4,4 (2,1-11,5)	12,4 (6,3-31,2)	23,8 (17,6-35,6)
Tasso grezzo di identificazione dei tumori (DR, ‰) <i>media nazionale 2014: 4,5‰</i>	5,2 (1,3-8)	2,3 (1,1-4,4)	5,2 (3,3-6,7)	10,5 (6,5-12,5)
Tasso aggiustato di identificazione dei tumori (DR, ‰)	5,5 (2,2-8,3)	2,5 (1,5-4,5)	5,7 (4,4-6,9)	11,3 (6,5-14)
Tasso di tumori in situ (DR, ‰)	1,6 (0,0-2,9)	0,7 (0,1-1,0)	1,1 (0,2-1,8)	1,7 (0,0-2,9)
Tasso di tumori invasivi (DR, ‰)	3,6 (0,7-5,9)	1,6 (0,8-3,4)	4,2 (2,8-5,3)	8,8 (4,9-11)
Tasso di identificazione di tumori invasivi • 10 mm (DR, ‰) <i>media nazionale 2014: 1,4‰</i>	1,1 (0-2,1)	0,7 (0,2-1,7)	1,7 (0,8-2,6)	3,8 (0-6,5)
Tasso identificazione di tumori in stadio avanzato • II (DR, ‰)	1,4 (0,5-2,0)	0,6 (0-1,7)	1,3 (0,7-1,8)	1,9 (0,3-3,4)
% di esami invasivi nelle richiamate	12,4 (3,8-24,2)	8,8 (3,8-19,2)	13,5 (4,4-33)	18,3 (4,3-37,8)
% invio a intervento su esaminate	0,7 (0,3-1,2)	0,3 (0,2-0,5)	0,6 (0,5-0,8)	1,2 (0,7-1,5)
% tumori duttali in situ <i>Standard GISMA accettabile 10%, desiderabile 10-20%</i>	25,3 (0-60)	23,7 (8,3-36,4)	18,9 (6,3-25)	15,7 (0-37,5)
% tumori in stadio avanzato • II <i>Standard GISMA primi esami • 30%, esami successivi • 25%</i>	27,2 (14,3-60)	23,6 (0-38,2)	24,4 (16,5-43,8)	18,5 (4,4-31,6)
% trattamenti chirurgici conservativi nei tumori invasivi	70,3 (50-100)	77,5 (25-100)	80,8 (64,5-89,2)	91,8 (78,9-100)
Rapporto benigni/maligni <i>Standard GISMA primi esami • 0,5, esami successivi • 0,25</i>	0,21 (0-0,8)	0,24 (0-0,8)	0,09 (0-0,3)	0,02 (0-0,1)
% invio delle risposte negative entro 21 giorni dalla mammografia <i>Standard GISMA accettabile 90%</i>	69,7 (0,3; 99,9)			
% approfondimenti effettuati entro 28 giorni dalla mammografia <i>Standard GISMA accettabile 90% entro 20 giorni</i>	53,1 (0,1; 97,0)			

°esami successivi

Figura 4. Trend dei principali indicatori dello screening (RR, VPP, DR), esami successivi. Età 50-69, Regione Emilia-Romagna, anni 1999-2014



La stabilità nel tempo dei tassi di richiamo (RR) e di identificazione dei carcinomi (DR) è tipica di un programma avviato da tempo, in cui si mantiene la capacità di individuare i nuovi tumori in fase precoce. La riduzione del valore predittivo positivo (VPP) è probabilmente influenzata dal lieve aumento del tasso di richiamo (Figura 4).

La qualità del percorso assistenziale⁸

Dal 1997 è attiva la survey SQTm, che consente di calcolare gli indicatori di qualità della diagnosi, degli interventi su lesioni mammarie benigne, del trattamento e del follow-up del carcinoma mammario e altri indicatori di efficacia dello screening mammografico. Il progetto è condotto da un gruppo multidisciplinare del Gruppo Italiano per lo Screening Mammografico (GISMa) coordinato dal Centro per l'Epidemiologia e la Prevenzione Oncologica (Torino). Per L'Emilia-Romagna le lesioni inserite e studiate nel 2014 sono state 1.915, corrispondenti a 1.866 donne, quasi tutte provenienti dallo screening.

In tabella 4 sono riportati i valori regionali, la variazione tra i programmi e il valore italiano (media dei dati della survey): quasi tutti gli indicatori relativi al percorso diagnostico e al trattamento chirurgico, generalmente in miglioramento nel corso degli anni, rientrano negli standard accettabili o desiderabili. Presentano invece degli scostamenti, più o meno generalizzati tra programmi, la chirurgia conservativa per i tumori in situ entro 2 cm e la pratica, ancora troppo diffusa, dell'asportazione linfonodale (sentinella o dissezione) nei tumori benigni e in situ. Forti margini di miglioramento esistono per i tempi di attesa, in cui il raggiungimento degli

⁸ Fonte: survey Scheda sulla qualità della diagnosi e della terapia del carcinoma mammario (SQTm)2014 (<http://www.qtweb.it/>)

obiettivi è ancora lontano e per i quali negli ultimi anni si è assistito a un peggioramento dei valori sia a livello regionale che nazionale.

Tabella 4. Principali indicatori SQTm del percorso assistenziale generato dallo screening. Regione Emilia-Romagna, anno 2014

Indicatore	valore 2014 (variazione tra programmi)	valore italiano
Disponibilità diagnosi pre-operatoria <i>Standard GISMA: desiderabile • 90%, accettabile • 80%</i>	87,9% (77,1-96,9)	82,8%
Unico intervento dopo diagnosi pre-operatoria di cancro <i>Valore ottimale • 90%</i>	95,5% (91,9-100)	96,7%
Chirurgia conservativa nei tumori pT1 <i>Valore ottimale • 80%</i>	91,5% (81,8-97,8)	92,5%
Chirurgia conservativa nei tumori in situ <2 cm <i>Valore ottimale • 80%</i>	92,5% (58,3-100)	91,7%
Solo linfonodo sentinella nei carcinomi invasivi con linfonodi negativi <i>Standard GISMA: desiderabile • 90%, accettabile • 80%</i>	98,4% (94,2-100)	97,0%
Lesioni benigne/in situ senza dissezione ascellare né linfonodo sentinella <i>Valore ottimale • 90%,</i>	78,5% (48,1-88,6)	74,9%
Intervento entro 30 giorni dalla prescrizione [°] <i>Valore ottimale • 80%</i>	34,2% (13,4-84,2*)	37,0%*
Intervento entro 60gg dalla mammografia di screening [°]	28,8% (9,7-57,2)	22,9%*
Intervento entro 90gg dalla mammografia di screening [°]	50,4% (29,0-86,8)	53,9%*

[°] solo tumori maligni (in situ e infiltranti); * percentuale di dati mancanti superiore al 30%

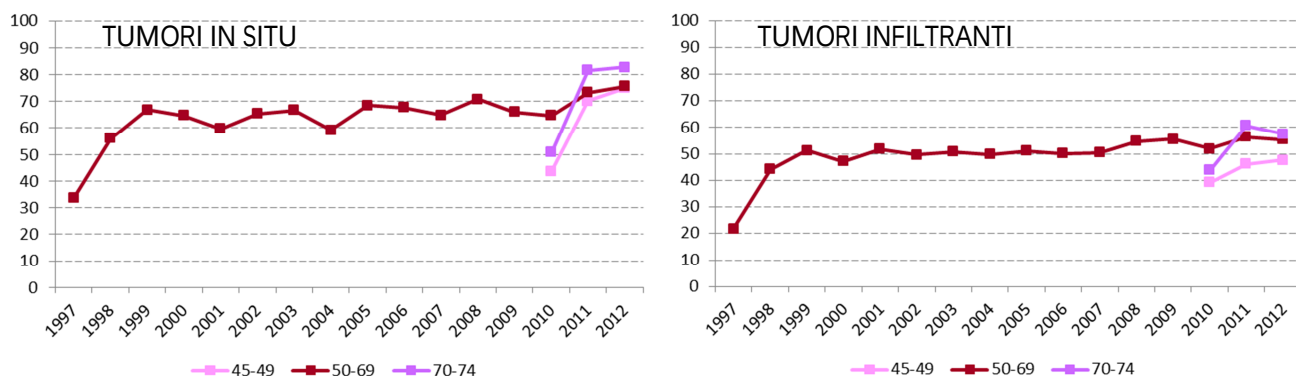
Dati epidemiologici⁹

Nel periodo 1997-2012¹⁰ sono stati registrati in Regione Emilia-Romagna 7.912 tumori in situ e 58.265 tumori invasivi della mammella (compresi i tumori controlaterali), con tassi di incidenza standardizzati per 100.000 abitanti nell'ultimo quinquennio (2008-2012) pari a 22,1 per gli in situ e 128,2 per i tumori invasivi. La quota di casi, sia in situ che infiltranti, individuati nell'ambito del programma di screening nella classe 50-69 è in lieve aumento negli ultimi anni; la percentuale di casi screen-detected nelle fasce di età oggetto dell'ampliamento dello screening ha raggiunto, in soli 3 anni, valori simili a quelli della popolazione storicamente oggetto dello screening (Figura 5).

⁹ Fonte: Registro regionale di patologia della mammella (aggiornato a febbraio 2016)

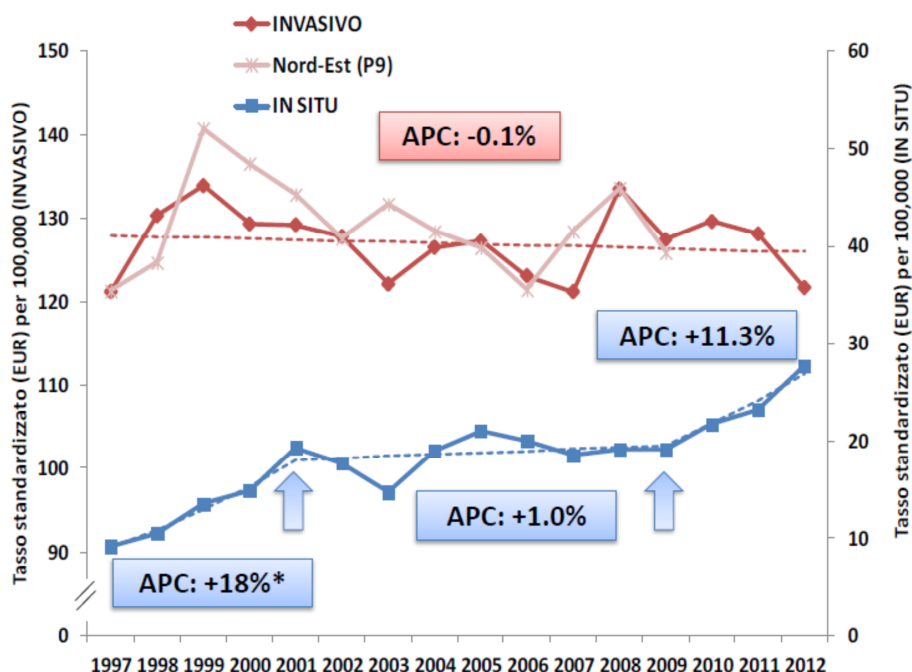
¹⁰ L'Azienda USL di Bologna ha fornito i dati fino al 2007, la provincia di Ferrara fino al 2011

Figura 5. Percentuale di casi screen-detected per anno di diagnosi e fasce di età. Tumori invasivi e in situ. Regione Emilia-Romagna



A livello di popolazione, il tasso di incidenza standardizzato per i tumori invasivi è stabile nel periodo 1997-2012, mentre l'aumento verificato per i tumori in situ negli ultimi anni è compatibile con fluttuazioni casuali (Figura 6). Analizzando i trend per le fasce di età interessate dallo screening si osserva, per i tumori invasivi, una diminuzione significativa dell'incidenza nella classe di età 50-69 anni (Variazione Percentuale Annua-APC 1999-2012=-2,0%) e un aumento nella classe di età 70-74 anni (APC 1997-2012=+6,8%), mentre, per i tumori in situ, un aumento significativo in tutte le fasce di età, tranne che per la classe 50-59 anni.

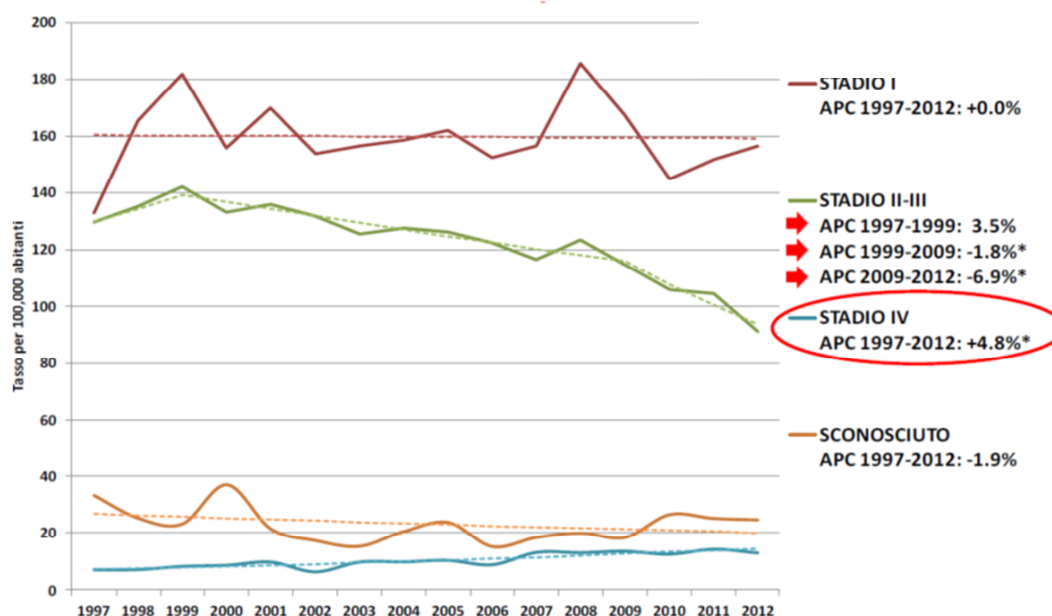
Figura 6. Tassi di incidenza standardizzati per comportamento. Regione Emilia-Romagna, 1997-2012



Nella classe 50-69 anni si osserva una riduzione significativa di tumori in stadio II-III (Figura 7), riduzione che non si verifica nella classe <45 anni (non compresa nella figura), mai sottoposta a screening e che quindi può essere interpretata come indicativa dell'effetto del programma di

screening. L'aumento di tumori in stadio IV invece deve essere considerato parallelamente alla diminuzione degli stadi ignoti, generalmente non trattati perché più avanzati.

Figura 7. Trend dei tassi standardizzati per stadio, età 50-69. Regione Emilia-Romagna, anni 1997-2012



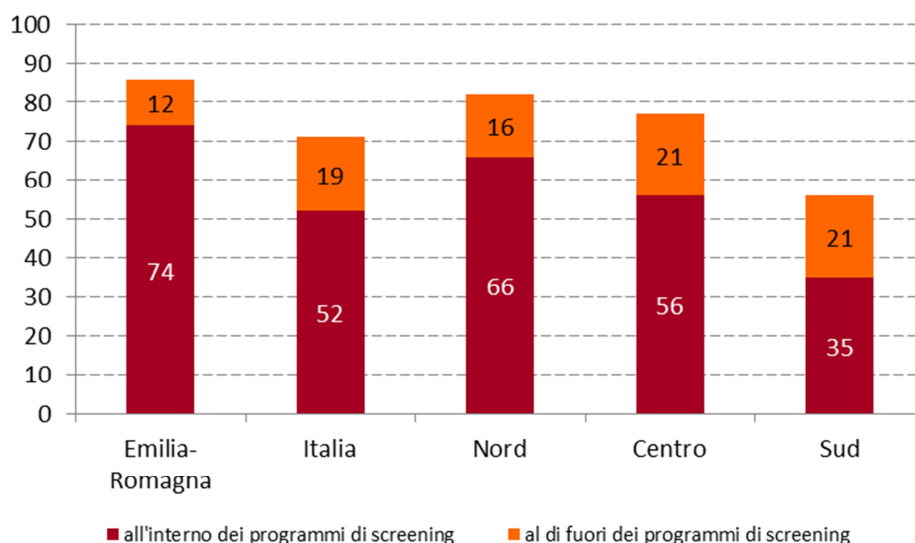
Lo screening mammografico visto da PASSI¹¹

Sulla base del sistema di sorveglianza PASSI, si stima che in Emilia-Romagna nel 2012-2014, l'86% delle donne in età 50-69 anni abbia eseguito una mammografia per la diagnosi precoce del tumore della mammella negli ultimi due anni (sia all'interno dei programmi di screening organizzati che al di fuori di essi)¹². La copertura complessiva del test, in particolar modo da parte dello screening organizzato (o di altre offerte gratuite) è maggiore rispetto alla media nazionale (Figura 1).

¹¹ Sorveglianza PASSI – EpiCentro – Istituto Superiore di Sanità (monitoraggio dello stato di salute della popolazione adulta italiana - www.epicentro.iss.it/passi/)

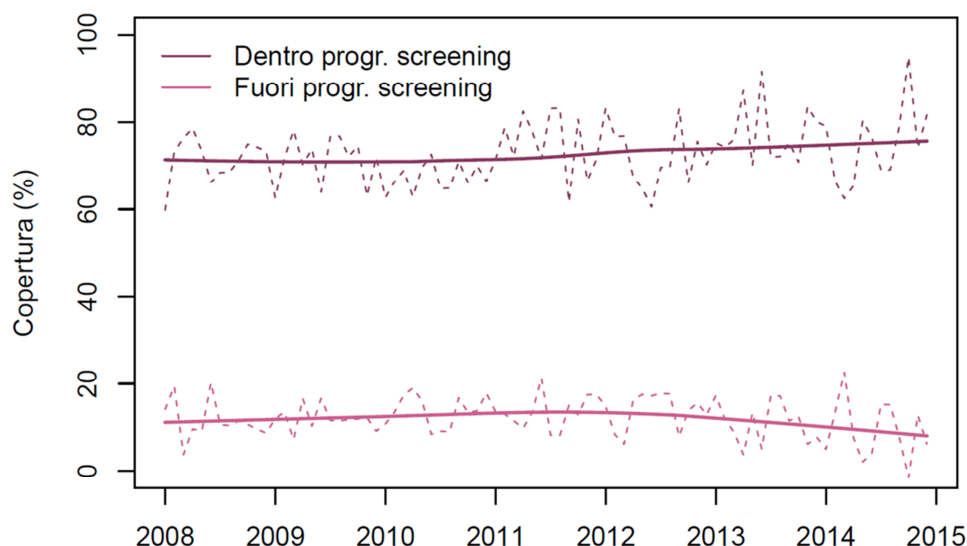
¹² La stima della copertura al di fuori e all'interno dei programmi di screening organizzati è stata effettuata mediante un indicatore proxy basato sul pagamento o meno dell'esame. Per pagamento si intende sia quello relativo al costo completo dell'esame che quello del solo ticket.

Figura 8. Copertura della mammografia nei tempi raccomandati: confronti geografici (%), 2012-2014. Donne 50-69 anni



Nel periodo 2008-2015, la copertura della mammografia è risultata stabile a livello nazionale e lievemente in aumento in Emilia-Romagna: l'incremento è dovuto all'aumento nell'ambito dello screening organizzato, a fronte di una diminuzione dello screening spontaneo (Figura 9).

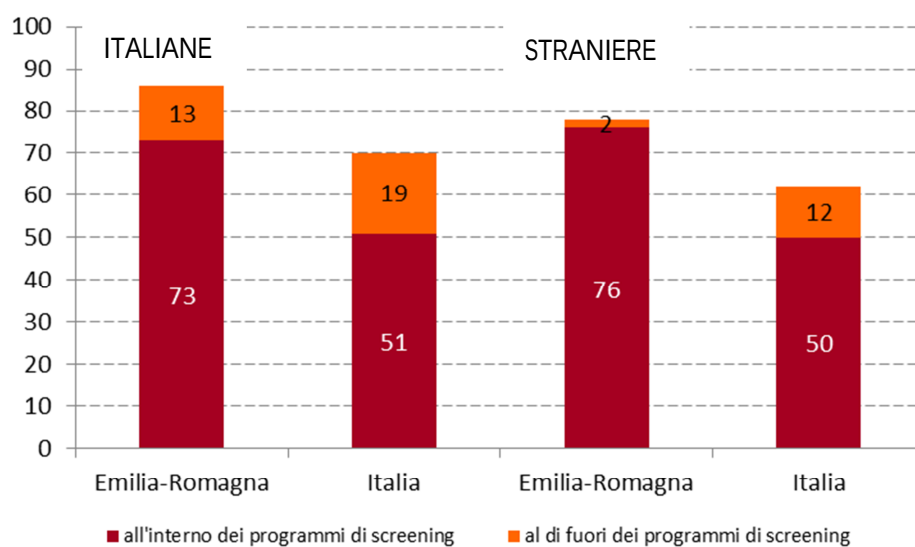
Figura 9. Trend di copertura della mammografia in Emilia-Romagna (%). Donne 50-69 anni



In Emilia-Romagna la quota di donne straniere che ha effettuato il test di screening nei tempi raccomandati, soprattutto nell'ambito dei programmi organizzati, è maggiore rispetto alla media

nazionale e supera la copertura della mammografia osservata nelle italiane del pool nazionale (Figura 10).

Figura 10. Copertura della mammografia per cittadinanza (%), 2012-2014. Donne 50-69 anni



Focus on:

Effetto dello screening mammografico sul rischio di cancro alla mammella con caratteristiche recettoriali e biomolecolari sfavorevoli

Lauro Bucchi, Fabio Falcini e Registro Tumori della Romagna

Introduzione Diversi studi basati sui programmi organizzati di screening mammografico hanno dimostrato che l'anticipazione diagnostica previene durante la fase preclinica la progressione dei tumori verso forme biologicamente più aggressive, in particolare verso lesioni di alto grado e con interessamento linfonodale. L'obiettivo dello studio è valutare se l'anticipazione diagnostica previene anche la progressione del tumore verso forme con assetto recettoriale e biomolecolare sfavorevoli, in particolare verso l'acquisizione di: negatività dei recettori per gli estrogeni (ER-), negatività dei recettori per il progesterone (PR-), amplificazione di HER2 (HER2+).

Materiali e metodi Lo studio, condotto su 3.707 tumori della mammella incidenti nel periodo 2003-2011 in donne in età 50-69 (Fonte: Registro Tumori della Romagna), si basa sui seguenti assunti: 1) il rischio di avere un profilo recettoriale e biomolecolare sfavorevole è minore per i tumori SD rispetto a quelli sintomatici, 2) per ogni cancro, il diametro è un indicatore dell'età cronologica e 3) per i casi screen detected (SD), esso rappresenta un indicatore della durata della fase preclinica (indicatore inverso dell'anticipazione diagnostica o *lead time*). L'ipotesi in studio è che la protezione relativa dal rischio di ER-, PR- e HER2+ nei casi SD diminuisca al crescere del diametro, cioè all'aumentare della durata della fase preclinica, fino ad annullarsi completamente nel caso in cui sia il tumore sia diagnosticato virtualmente al termine di tale fase. L'odds ratio (OR) per il rischio di ER-, PR-, Her2+ è stato ottenuto con un modello di regressione logistica con un termine di interazione tra diametro del tumore e stato di screening.

Risultati La proporzione di ER-, PR- e HER2+ è minore nei casi SD rispetto a quelli sintomatici (9,7% vs. 16,3%; 19,3% vs. 25,9% e 12,7% vs. 16,9% rispettivamente). Valutando il rischio di recettori per estrogeni e progesterone negativi, si osserva che i casi SD hanno un profilo recettoriale migliore rispetto ai NSD indipendentemente dal diametro (OR per ER- pari a 0,63 per tumori con diametro tra 1 e 12 mm, 0,41 per diametro tra 13 e 17 mm, 0,68 per diametro tra 18 e 27 mm, 0,69 per diametro maggiore di 28 mm; OR per PR- pari a 0,78, 0,69, 0,75, 0,84 rispettivamente nelle 4 classi di diametro), ossia gli SD sembrano essere stabilmente meno aggressivi rispetto ai casi sintomatici. Il rischio di amplificazione dell'oncogene HER2 invece sembra confermare l'ipotesi di studio: il rischio relativo è molto basso per i tumori SD piccoli (OR=0,68 per diametro tra 1 e 12 mm e 0,56 per diametro tra 13 e 17 mm) e aumenta all'aumentare del diametro (età cronologica del tumore); al raggiungimento dei 2 cm circa, il rischio di avere l'HER2+ per i casi SD è lo stesso dei casi NSD (OR=1,02 per diametro tra 18 e 27 mm e 1,14 per diametro superiore a 28 mm).

Conclusioni Mentre non sembrano esserci evidenze che la diagnosi di screening prevenga la progressione verso l'acquisizione della negatività dei recettori ER e PR, esistono indizi, da confermare con studi più ampi, che la diagnosi del tumore nella fase pre-clinica, anticipando la diagnosi, previene la progressione verso l'amplificazione dell'oncogene HER2.

Focus on:

Impatto prognostico della diagnosi di intervallo nei carcinomi della mammella pT1a, N0, M0 HER 2 positivi: descrizione del razionale di tale studio

Antonio Musolino e Registri Tumori della Regione Emilia-Romagna

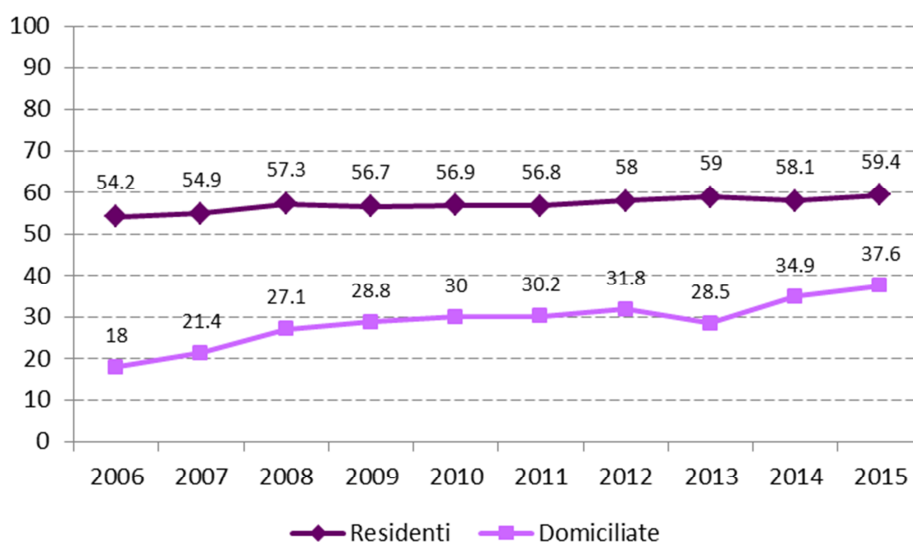
Sebbene la prognosi per le donne con carcinoma mammario possa variare a seconda del sottotipo biologico, le pazienti con tumore T1a,bN0M0 hanno generalmente una prognosi eccellente in tutti i sottogruppi. Tuttavia l'amplificazione dell'oncogene HER2, che si verifica nel 15-20% dei tumori al seno, è associata ad una diminuzione di sopravvivenza libera da malattia e globale. Il trastuzumab, anticorpo monoclonale anti-HER2, in combinazione con la chemioterapia è un trattamento efficace per tutti gli stadi del tumore al seno, HER2 positivo. Tuttavia, il beneficio assoluto diminuisce al diminuire del rischio di recidiva e nessuno studio randomizzato ha valutato il ruolo di trastuzumab nella terapia adiuvante in donne con tumore mammario pT1a, b N0M0, HER2-positivo. Per questi motivi è in corso un dibattito sull'opportunità o meno di utilizzare la chemioterapia adiuvante con trastuzumab in questo gruppo di pazienti. È importante perciò descrivere i fattori di rischio prognostici, noti e nuovi, da utilizzare per la decisione di trattamento su misura nei tumori pT1a, b N0M0 HER2-positivi. Sebbene le pazienti con tumore mammario piccolo HER2-positivo possano essere eleggibili per strategie di riduzione della (chemio)terapia, dai dati attualmente disponibili non si può escludere l'efficacia di un trattamento più aggressivo in un loro piccolo sottoinsieme. Alcuni fattori prognostici, come l'identificazione tra due round successivi di screening ("cancro intervallo"), possono aiutare a dirimere questa importante controversia clinica. Uno studio multicentrico basato sui registri tumore di popolazione nella Regione Emilia-Romagna sta attualmente valutando se il cancro intervallo può identificare le pazienti con tumori pT1a N0M0 HER2-positivi, in cui il maggior tasso di recidiva giustifica l'uso dei tradizionali regimi chemioterapici basati sul trastuzumab.

Screening cervicale¹³

Dati di attività¹⁴

Al 31/12/2015 le donne in età 25-64 anni residenti in regione erano 1.223.582: di queste, il 99% ha ricevuto l'invito allo screening nei tre anni precedenti (con variazioni tra i singoli programmi comprese tra 97,7% e 99,9%) e il 60,1% ha aderito. L'estensione degli inviti alla popolazione domiciliata (28.845 donne) è risultata del 94,9%, con valori di adesione inferiori (39,9%). La copertura dello screening come percentuale della popolazione target che ha effettuato il test nell'ambito dello screening organizzato è risultata pari al 59,4% per le residenti, con valori stabili nel tempo, e al 37,6% per le domiciliate, con un trend in aumento (Figura 1).

Figura 1. Trend della copertura dello screening per residenti e domiciliate (%). Regione Emilia-Romagna, anni 2006-2015

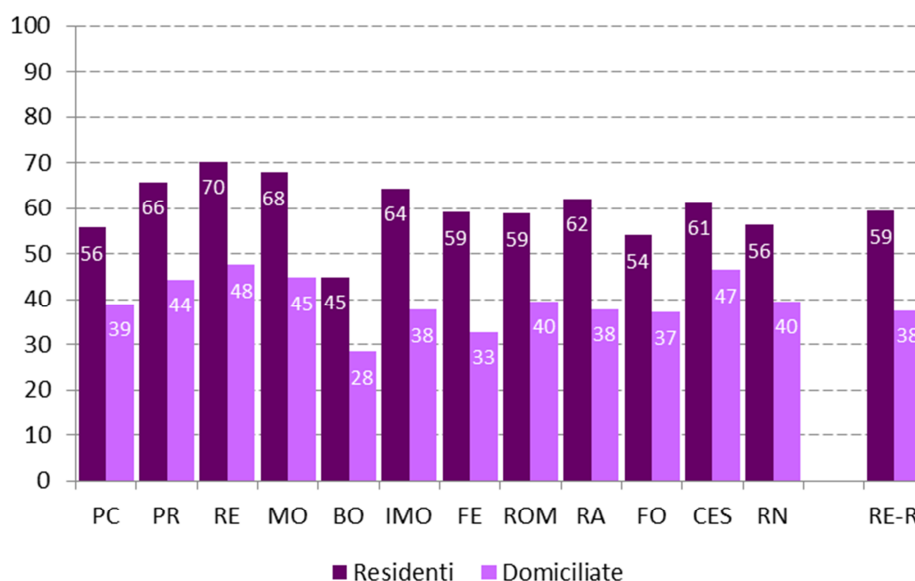


La copertura dello screening cervicale per entrambe le popolazioni bersaglio è illustrata in figura 2.

¹³ Per maggiori informazioni: <http://salute.regione.emilia-romagna.it/screening/tumori-femminili/documentazione/atti-relativi-a-convegni-e-seminari-regionali/la-sorveglianza-epidemiologica-dello-screening-dei-tumori-del-collo-dellutero-nella-regione-emilia-romagna-1>

¹⁴ Fonte: Schede di rilevazione puntuale dello screening cervicale al 31/12/2015

Figura 2. Copertura dello screening per Azienda USL (%). Regione Emilia-Romagna, 31 dicembre 2015



Tenendo conto anche dei Pap test effettuati al di fuori del programma di screening e riferiti dalle donne invitate ai rispettivi centri screening, la copertura complessiva del test, a livello regionale, sale al 63,4% nella popolazione residente e al 40,2% nella popolazione domiciliata, con differenze sovrapponibili a quelle riscontrate per l'adesione.

Avvio dello screening con test HPV (stato dell'arte)

Nello screening cervicale la ricerca di DNA di ceppi oncogeni di HPV, attraverso test validati, ha dimostrato, come test primario, una maggiore efficacia rispetto al Pap test tradizionale nel prevenire il carcinoma cervicale. Ad evitare sovradiagnosi di infezioni e lesioni con più marcata tendenza alla regressione spontanea, più frequenti in giovane età, l'impiego dell'HPV test primario è consigliato a partire dai 30 anni, con intervalli di screening adeguati e con triage citologico dei casi HPV positivi al test primario prima dell'invio in colposcopia. Soddisfatti questi criteri, l'HPV test primario consente di poter contare su una maggiore sensibilità, non gravata da una riduzione del valore predittivo positivo (VPP). Le evidenze di letteratura documentate nella fase di valutazione preliminare al suo impiego¹⁵ hanno suggerito un aumento dell'intervallo di screening (5 anni contro i 3 del Pap test primario) e hanno dimostrato l'inutilità del doppio test (citologia + HPV test) rispetto al solo test HPV. Effettuando il co-testing infatti, il modesto aumento di sensibilità viene pagato con diminuzione di VPP e inappropriato invio delle donne in colposcopia.

¹⁵ Ronco G, Biggeri A, Confortini M, Giorgi Rossi P, Naldoni C, Segnan N, Sideri M, Zappa M, Zorzi M. Health technology assessment: ricerca del DNA di papillomavirus umano (HPV) come test primario per lo screening dei precursori del cancro del collo uterino. Epidemiol Prev 2012; 34 suppl.1: e1-72.

L'HPV test negli ultimi anni era in verità già utilizzato nello screening, come test di triage in donne con Pap test positivo con diagnosi ASCUS (cellule squamose atipiche di significato indeterminato), per migliorare l'appropriatezza di invio in colposcopia. Di fatto il "nuovo" screening con HPV test primario e triage con Pap test nei casi HPV-positivi ha confermato l'efficacia nel prevenire il carcinoma cervicale, offrendo migliori garanzie di appropriatezza. Diversi studi-pilota con HPV test primario sono stati condotti in Italia in questi anni e in Emilia-Romagna hanno coinvolto l'Azienda USL di Reggio Emilia, la cui copertura HPV tra il 2012 e il 2014 è stata dell'11%.

Dal giugno 2015 l'HPV-test primario ha iniziato a sostituire il tradizionale Pap test in tutte le Aziende sanitarie regionali, secondo un piano di riconversione graduale che entro la fine del 2018 coprirà tutta la popolazione regionale dai 30 ai 64 anni.

Esiti del programma e indicatori di qualità¹⁶

Nel 2014, tra le 247.512 donne che hanno eseguito il Pap test nell'ambito dello screening organizzato, questo è risultato positivo nel 3,1% (con valori all'interno dei singoli programmi compresi tra 1,8% e 4,9%). Le categorie citologiche maggiormente rilevate sono state l'ASCUS (53%), l'LSIL (34%), l'HSIL (8%). Le donne richiamate per eseguire la colposcopia di approfondimento sono state 6.179, con un referral rate (RR) di 2,5%, poiché alcune donne con ASCUS hanno eseguito HPV test di triage con esito negativo. L'identificazione delle lesioni premaligne CIN2 e CIN3 e IS (carcinomi in situ), costituisce una peculiarità di questo screening che permette di intervenire prima della eventuale trasformazione maligna.

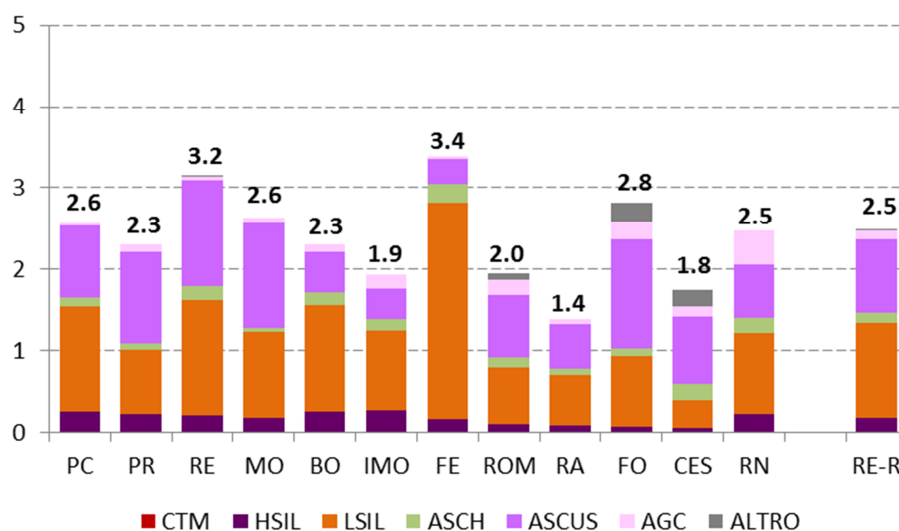
Tabella 1. Numeri assoluti del programma di screening con Pap test nell'anno 2014

Età	primi esami				esami successivi			
	aderenti	richiamate	CIN2-3-IS	carcinomi	aderenti	richiamate	CIN2-3-IS	carcinomi
25-29	14.926	805	124	2	11.252	492	69	1
30-34	6.385	281	58	1	20.686	696	143	1
35-39	5.354	187	37	1	27.111	705	118	6
40-44	4.661	140	35	2	33.533	806	110	2
45-49	3.921	128	19	2	33.333	735	76	2
50-54	3.045	102	13	3	29.957	531	47	1
55-59	2.404	43	4	2	25.877	299	32	3
60-64	1.688	30	2	3	23.379	199	21	1
Totale	42.384	1.716	292	16	205.128	4.463	616	17

¹⁶ Fonte: Survey Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma (GISCi) 2014 (www.gisci.it). Sono escluse le donne invitate a test HPV come test primario.

Le differenze complessive e per motivi di invio in colposcopia tra i programmi sono mostrate in Figura 3. In tutto sono state individuate 942 donne con lesioni CIN2+ (di cui 33 carcinomi invasivi) tra le 5.675 donne con una citologia positiva che si sono sottoposte alla colposcopia.

Figura 3. Referral rate per motivo di invio in colposcopia e Azienda USL. Totale esami, anno 2014



In Tabella 2 sono presentati i valori regionali e la variazione tra i programmi per i principali indicatori di qualità: tutti rientrano negli standard, accettabili o desiderabili, individuati dal GISCi (Gruppo Italiano per lo Screening Citologico). Esistono però dei margini di miglioramento, in particolare per alcuni programmi sulla % di Pap test inadeguati e sulle adesioni al II livello per le donne con ASCUS+ e HSIL+.

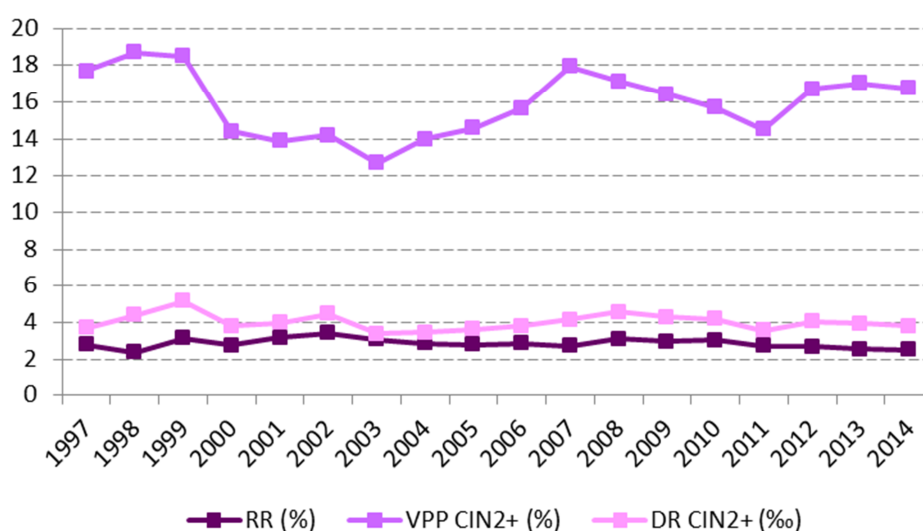
Per quanto riguarda i tempi di attesa tra l'esecuzione del test e la refertazione, alcuni programmi non riescono a garantire lo standard accettabile proposto dal GISCi (>80% di referti entro 3 settimane), rimanendo al di sotto di questa soglia anche a 1 mese.

Tabella 2. Principali indicatori di qualità. Regione Emilia-Romagna, anno 2014

Indicatore	valore (variazione tra programmi)
% test inadeguati <i>Standard GISCi: desiderabile <5%, accettabile <7%</i>	2,0 (0,1-9,8)
% donne inviate a colposcopia (Referral rate, RR) <i>media nazionale 2014: 2,6%</i>	2,5 (1,4-3,4)
% donne con ASCUS+ aderenti alla colposcopia <i>Standard GISCi: desiderabile • 90%, accettabile • 80%</i>	92 (72-100)
% donne con HSIL+ aderenti alla colposcopia <i>Standard GISCi: desiderabile • 95%, accettabile • 90%</i>	92 (73-100)
Probabilità di avere una lesione CIN2+ tra le donne con citologia ASCUS+ (valore predittivo positivo, VPP) <i>media nazionale 2010-12: 16,4%</i>	16,7 (11,4-27,7)
Lesioni CIN2+ ogni 1000 donne screenate (Detection Rate, DR) <i>media nazionale 2010-12: 3,3‰</i>	3,8 (2,6-6,0)
% CIN2-3 trattate con chirurgia radicale <i>Standard GISCi: accettabile <2%</i>	0,4
% refertazioni entro 21 / 30 giorni dal Pap test	50 (6-99) / 76 (7,5-100)
% colposcopie entro 28 / 56 giorni dalla refertazione	60 (9-90) / 73 (33-97)

Negli ultimi anni l'andamento temporale degli indicatori di richiamo (RR), valore predittivo positivo (VPP) e lesioni individuate dallo screening (DR) non mostra variazioni di rilievo, come di consuetudine accade nei programmi attivi da tempo, caratterizzati da stabili *performance*. Il lieve incremento del VPP a partire dal 2012 appare coerente con il progressivo impiego del triage HPV delle lesioni ASC-US.

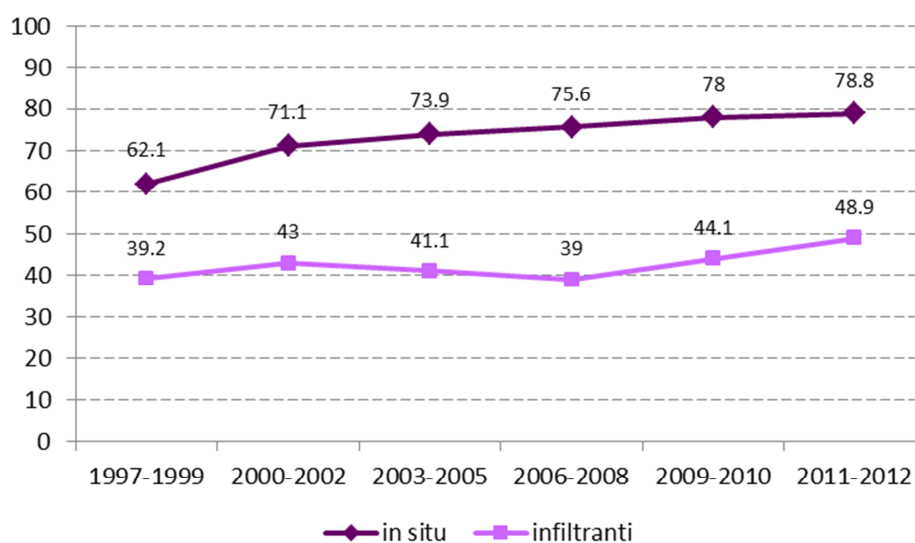
Figura 4. Trend dei principali indicatori dello screening (RR, VPP, DR). Regione Emilia-Romagna, anni 1997-2014



Dati epidemiologici¹⁷

Nel periodo 1997-2012¹⁸ sono stati registrati in Regione Emilia-Romagna 10.261 CIN2-3 e tumori in situ e 2.977 tumori invasivi della cervice uterina. La quota di casi, in età 25-64 anni, individuati nell'ambito del programma di screening è in aumento (Figura 5).

Figura 5. Percentuale di casi screen-detected per periodo di diagnosi, età 25-64 anni. Lesioni in situ (CIN2-CIN3) e carcinomi invasivi, Regione Emilia-Romagna

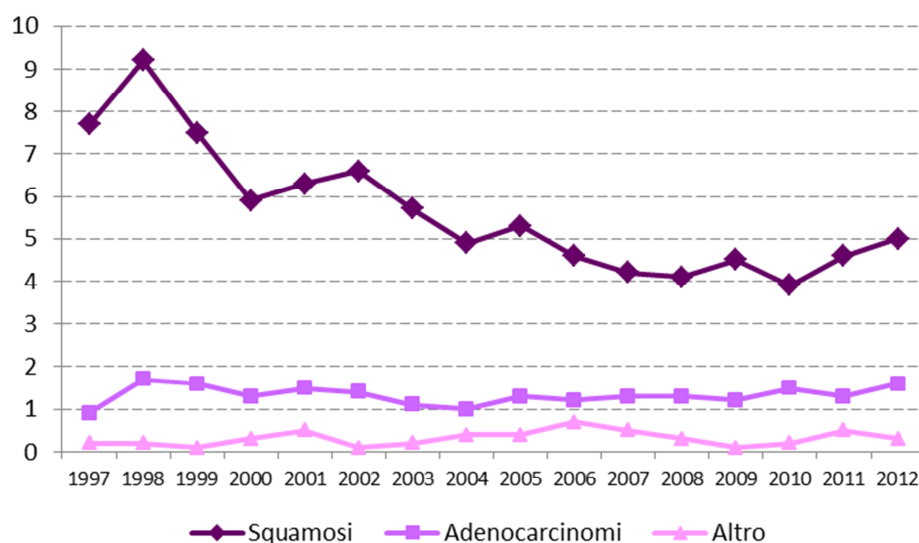


Il tasso di incidenza standardizzato del carcinoma cervicale è diminuito da 8,8/100.000 donne nel 1997 a 6,9/100.000 donne nel 2012, con una diminuzione percentuale annua (APC), statisticamente significativa, pari a -3,6%. Questo decremento è dovuto, principalmente, alla diminuzione dei carcinomi squamosi (APC=-4,8%), mentre per gli adenocarcinomi, si osserva una sostanziale stabilità nel tempo (Figura 6). La categoria “Altro”, stabile nel tempo, comprende in tutto il periodo 154 casi che rientrano nelle seguenti categorie morfologiche (neoplasie NAS, neoplasie epiteliali NAS, sarcomi, neoplasie miomatose).

¹⁷ Fonte: Registro regionale di patologia della cervice (aggiornato a febbraio 2016)

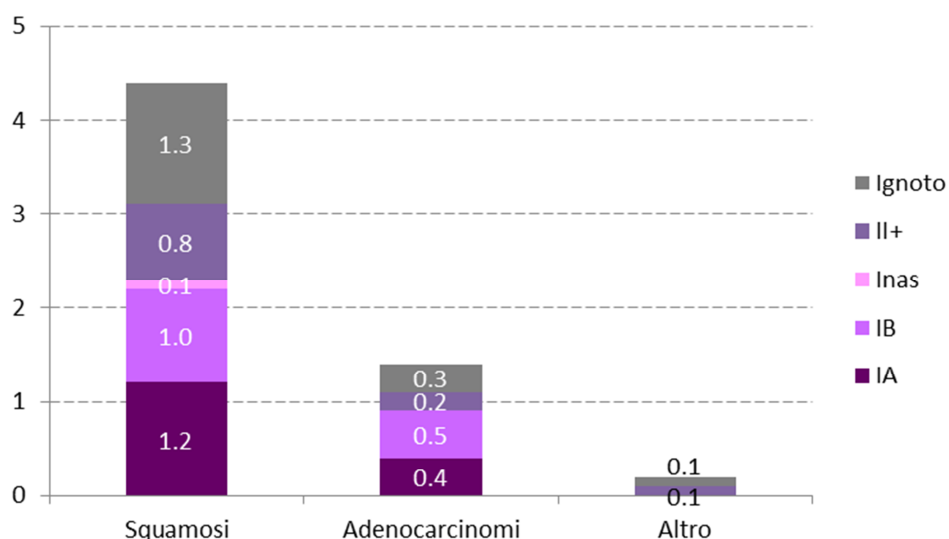
¹⁸ l'Azienda USL di Bologna ha fornito i dati fino al 2007, la provincia di Ferrara fino al 2011

Figura 6. Tassi di incidenza standardizzati (pop. europea) per morfologia. Regione Emilia-Romagna, 1996-2012



Circa la metà dei tumori invasivi è diagnosticato in fase precoce (stadio I per 46% degli squamosi e 59% degli adenocarcinomi). Esiste tuttavia una quota rilevante di stadi ignoti (35% degli squamosi e 23% degli adenocarcinomi), riscontrati soprattutto nelle persone anziane che effettuano solo una biopsia e/o in persone che seguono un percorso terapeutico nelle strutture private (Figura 7).

Figura 7. Tassi di incidenza standardizzati (pop. europea) per stadio (FIGO¹⁹) e morfologia. Regione Emilia-Romagna, anni 2008-2012

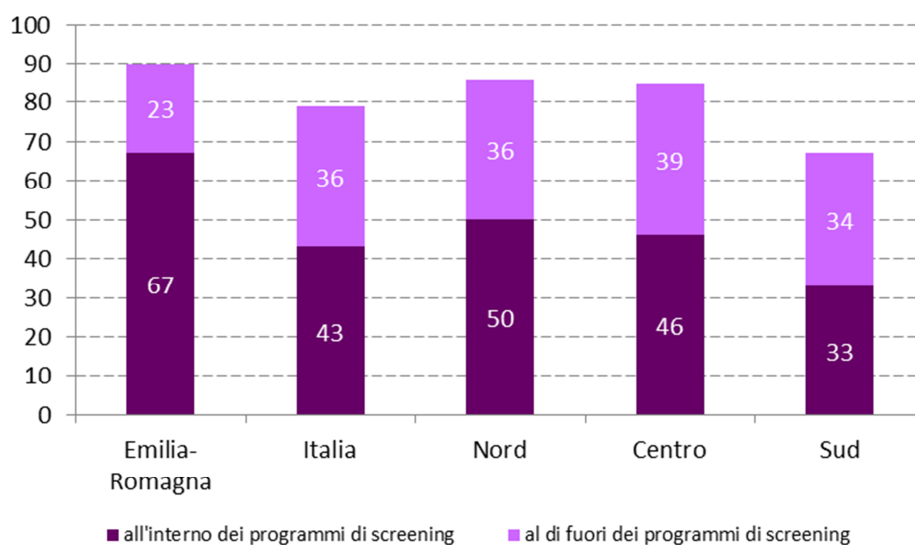


¹⁹ www.uicc.org/resources/tnm

Lo screening cervicale visto da PASSI¹¹

Sulla base del sistema di sorveglianza PASSI, si stima che in Emilia-Romagna nel 2012-2014, 9 donne su 10, in età 25-64 anni, abbiano eseguito un test preventivo (Pap test o test HPV) per la prevenzione e la diagnosi precoce delle neoplasie cervicali nei tempi raccomandati (sia all'interno dei programmi di screening organizzati che al di fuori di essi)²⁰. La copertura complessiva del test e in particolar modo quella dello screening organizzato (o di altre offerte gratuite) è maggiore rispetto alla media nazionale (Figura 8).

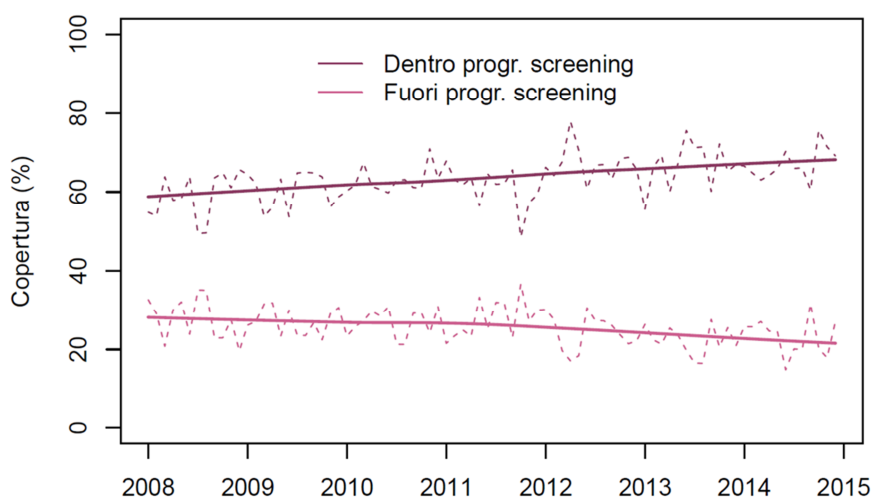
Figura 8. Copertura del test preventivo nei tempi raccomandati: confronti geografici (%), 2012-2014. Donne 25-64 anni



Nel periodo 2008-2015, la copertura del test preventivo di screening è aumentata sia a livello regionale che nazionale; in Emilia-Romagna, tale incremento è dovuto esclusivamente allo screening organizzato in quanto la copertura dello screening spontaneo è risultata in diminuzione (Figura 9).

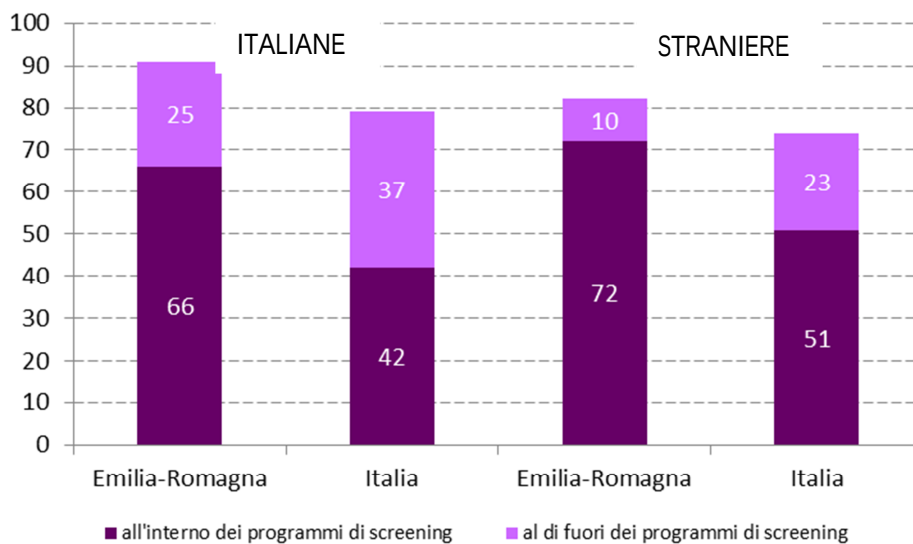
²⁰ La stima della copertura al di fuori e all'interno dei programmi di screening organizzati è stata effettuata mediante un indicatore proxy basato sul pagamento o meno dell'esame. Per pagamento si intende sia quello relativo al costo completo dell'esame che quello del solo ticket.

Figura 9. Trend di copertura del test preventivo in Emilia-Romagna (%). Donne 25-64 anni



In Emilia-Romagna la quota di donne straniere che ha effettuato il test di screening nei tempi raccomandati, soprattutto nell'ambito dei programmi organizzati, è maggiore rispetto alla media nazionale (Figura 10).

Figura 10. Copertura del test preventivo per cittadinanza (%), 2012-2014. Donne 25-64 anni



Focus on:

La definizione del percorso di screening nelle donne vaccinate contro l'HPV: risultati della Consensus Conference nazionale

Comitato promotore della Consensus Conference: Francesca Carozzi , Guglielmo Ronco, Paolo Giorgi Rossi e Marco Zappa.

L'Osservatorio Nazionale Screening (ONS) e il Gruppo Italiano Screening per il Cervicocarcinoma (GISCi), congiuntamente ad altre società scientifiche del settore (AOGOI, SICPCV, SIAPEC, SIGO, SICI, SIV, SITI) hanno recentemente promosso una Conferenza di Consenso per definire, a livello nazionale, il percorso di screening del carcinoma cervicale più appropriato per le donne vaccinate contro l'HPV.

In attesa che le prime ragazze vaccinate nel dodicesimo anno di vita secondo le linee guida nazionali arrivino allo screening nel 2021, si è reso necessario sin da ora un documento di consenso per dare una risposta alla Sanità pubblica di quelle Regioni che, avendo esteso l'invito anche alle quindicenni e alle sedicenni, dovranno invitare da quest'anno allo screening le prime ragazze vaccinate. La necessità di ottimizzare l'integrazione dei programmi di prevenzione primaria con quelli di prevenzione secondaria pone la questione di rivedere le strategie dei programmi di screening organizzati nelle donne vaccinate, considerando anche il fatto che in tutta Italia è in atto il passaggio dal Pap test all'HPV test come test di screening primario.

L'iter completo della conferenza di consenso, dall'avvio delle attività del comitato promotore fino all'approvazione del documento definitivo di consenso, basato sulle migliori evidenze scientifiche, poi sottoposto a una giuria indipendente, ha richiesto circa un anno di lavoro.

La giuria era composta da 15 membri individuati sulla base di criteri di autonomia intellettuale, rappresentatività, autorità in campo scientifico e in modo da garantire la necessaria multidisciplinarietà e multi-professionalità, inclusi rappresentanti dei cittadini e 3 esperti nominati dal Ministero. Il presidente della giuria era Silvia Franceschi della IARC di Lione.

In sintesi, i quesiti della Consensus Conference e le relative decisioni della Giuria:

1. Devono essere modificati i protocolli dei programmi di screening all'arrivo delle coorti di donne vaccinate? Se sì, quale politica appare la più efficace e operativamente gestibile?

a) una strategia *tailored* (screening personalizzato)

b) una strategia *one size one fit* (unica modalità di screening)

La giuria risponde affermativamente e ritiene che protocolli di screening personalizzati ("tailored") basati sullo stato vaccinale possano essere sostituiti da protocolli di screening uniformi ("one size one fit") solo quando la copertura vaccinale abbia raggiunto livelli giudicati

tali da considerare la circolazione nelle donne delle infezioni da HPV16/18 praticamente trascurabile. La giuria ritiene che i test di screening debbano continuare ad essere eseguiti nel contesto di programmi di screening organizzati anche nelle donne vaccinate. La giuria approva la proposta che invita le Regioni a realizzare in tempi brevi e nel rispetto della regolamentazione sulla privacy procedure di linkage di dati individuali tra liste di donne vaccinate e liste di donne che sono invitate e/o hanno partecipato allo screening. La giuria raccomanda che protocolli personalizzati per stato vaccinale siano progressivamente estesi a tutte le Regioni italiane e concorda nel considerare la strategia uniforme come obiettivo finale del processo.

2. A quale età iniziare lo screening? Con quale test? Con quale intervallo?

Per quanto riguarda l'età di esordio dello screening per le ragazze vaccinate nel dodicesimo anno di vita (+/- 1 anno), età in cui la probabilità di avere già avuto rapporti sessuali è molto bassa, la giuria accetta la proposta di innalzamento dell'età di inizio dello screening a 30 anni. Per quanto riguarda il test di screening delle donne vaccinate, la giuria accetta la scelta del test HPV.

Per le non vaccinate, in accordo con una strategia personalizzata, si deve prevedere il mantenimento dell'attuale protocollo con citologia di screening nella fascia 25-29 anni e test HPV con citologia di triage da 30 a 64 anni.

Per l'intervallo tra test di screening, la giuria riconosce l'assenza di evidenze sull'intervallo ottimale tra screening ripetuti nelle donne vaccinate, pur riconoscendo il forte razionale a favore di un intervallo maggiore di 5 anni, cioè di quello attualmente raccomandato per il test HPV nella popolazione femminile in generale. Aderisce alla proposta di incominciare tempestivamente studi sull'argomento.

3. La strategia dovrà essere diversificata per le coorti vaccinate nel quindicesimo anno (o dopo) rispetto alle coorti vaccinate nel dodicesimo anno?

La giuria è favorevole alla raccomandazione di non modificare gli attuali protocolli di screening citologico nelle donne vaccinate nel quindicesimo anno di vita o successivamente.

4. Quali azioni da programmare da qui al 2021 per acquisire le evidenze mancanti e rendere operativamente possibile l'integrazione tra prevenzione primaria e prevenzione secondaria?

La giuria sostiene la necessità di avviare a livello regionale azioni programmatiche di monitoraggio e studio e, l'integrazione tra registri vaccinali, registri di screening e registri tumori, per i quali servono interventi centrali di programmazione e supporto.

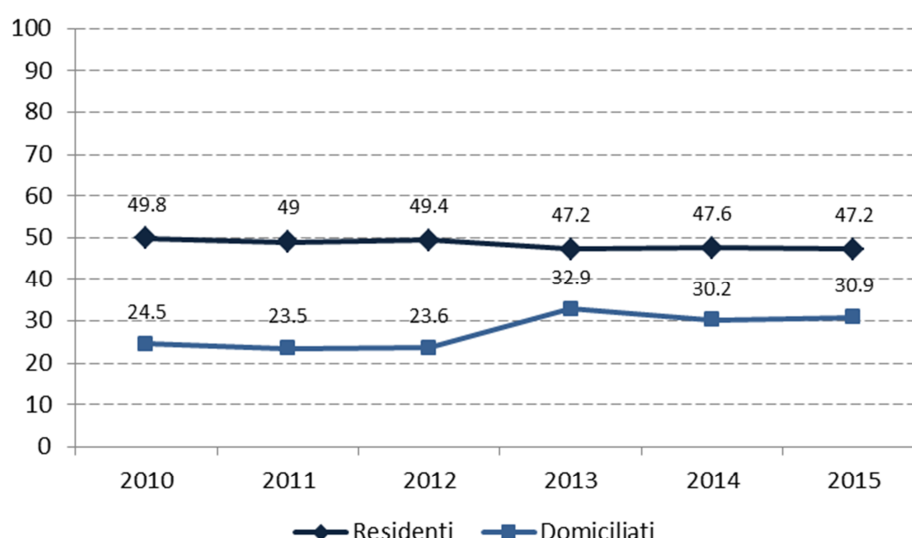
Il documento finale della Consensus Conference è disponibile al seguente link:
http://www.gisci.it/documenti/documenti_gisci/consensus-conference.pdf

Screening colo-rettale²¹

Dati di attività²²

Alla data della rilevazione le persone in età 50-69 anni residenti in regione erano 1.166.962: di queste, il 93,6% aveva ricevuto l'invito nei due anni precedenti (con variazioni tra i singoli programmi comprese tra 79,5% e 98,4%) e il 54,5% aveva aderito. L'estensione degli inviti alla popolazione domiciliata (41.226 soggetti) è risultata pari all'81,3%, con valori di adesione del 41,3%. La copertura dello screening (percentuale della popolazione target che ha effettuato il test nell'ambito dello screening organizzato negli ultimi due anni) è risultata pari al 47,2% per i residenti, e al 30,9% per i domiciliati, con un trend per questi ultimi in aumento (Figura 1). È da sottolineare che la copertura è riferita al solo test del sangue occulto e non comprende la quota di persone che in seguito a test positivo ha eseguito la colonscopia e pertanto non viene invitata a screening almeno per cinque anni; a questo si deve il lieve trend in calo della copertura nei residenti, considerando esclusivamente il FIT.

Figura 1. Trend della copertura dello screening (solo sangue occulto) per residenti e domiciliati (%). Regione Emilia-Romagna, anni 2010-2015

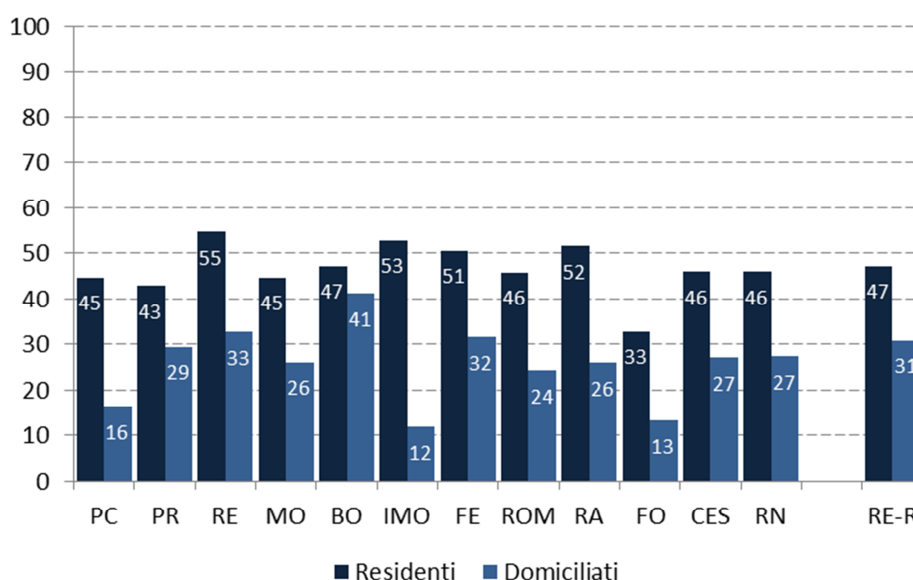


²¹ per maggiori informazioni: <http://salute.regione.emilia-romagna.it/screening/colon/la-documentazione/atti-di-convegni-e-giornate-seminariali/La%20sorveglianza%20epidemiologica%20dei%20tumori%20del%20colon-retto%20-%202016>

²² Fonte: Schede di rilevazione puntuale dello screening colo-rettale con inviti al 30 giugno 2015 e adesione fino a novembre 2015

La copertura dello screening mostra per i residenti valori abbastanza omogenei (tra il 43% e il 55%), per Azienda USL. Tra i domiciliati, la copertura è inferiore, con variazioni piuttosto marcate (Figura 2).

Figura 2. Copertura dello screening con sangue occulto per Azienda USL (%). Regione Emilia-Romagna, anno 2015



Tenendo conto anche dei test preventivi effettuati al di fuori del programma di screening e documentati dalle persone invitate dai centri screening, la copertura complessiva al test nella popolazione residente sale, a livello regionale, al 53,4%.

Esiti del programma e indicatori di qualità²³

In Emilia-Romagna nel 2014 sono state invitate al programma di screening colo-rettale oltre 582.000 persone, con un'adesione corretta del 52,4% (maschi 50,4%, femmine 54,2%). Sono stati diagnosticati 86 carcinomi invasivi alle persone al primo esame (0,14%) e 221 agli aderenti agli esami successivi (0,09%). Nella tabella 1 sono indicate le persone che hanno aderito al test del sangue occulto (Fecal Immunochemical Test, FIT), le persone richiamate per eseguire la colonscopia di approfondimento e quelle in cui sono state riscontrate lesioni significative. L'identificazione e il trattamento degli adenomi avanzati consente di interromperne la possibile evoluzione verso forme invasive.

²³ Fonte: survey Gruppo Italiano Screening Colo-rettale (GISCoR) 2014 (www.giscor.it).

Tabella 1. Numeri assoluti del programma di screening colo-rettale nell'anno 2014

Età	primi esami				esami successivi			
	aderenti	richiamati	ad.avanzati	carcinomi	aderenti	richiamati	ad.avanzati	carcinomi
50-54	50.008	2.128	467	47	50.929	1.761	311	24
55-59	5.785	363	89	13	61.933	2.341	407	50
60-64	3.629	278	79	13	56.334	2.463	439	57
65-69	3.381	336	71	13	70.582	3.834	670	90
Totale	62.803	3.105	706	86	239.778	10.399	1.827	221

Nella tabella 2 sono presentati i principali indicatori per l'anno 2014 riferiti alle 302.581 persone che hanno eseguito il FIT nell'ambito dello screening organizzato.

Tabella 2. Principali indicatori di qualità. Regione Emilia-Romagna, anno 2014

Indicatore	valore (variazione tra programmi)	
	primi esami	esami successivi
% positivi al sangue occulto (FIT+), referral rate (RR) <i>Standard GISCoR</i>	4,9 (4,2-5,7)	4,3 (4,1-4,8)
<i>I esami: accettabile <6%, desiderabile <5%; esami successivi: accettabile <4,5%, desiderabile <3,5%</i>		
% aderenti alla colonscopia <i>Standard GISCoR: accettabile >85%, desiderabile >90%</i>	81,2 (67,3-90,8)	
% colonscopie complete <i>Standard GISCoR: accettabile >85%, desiderabile >90%</i>	96,3 (89,5-99,7)	
Probabilità di avere un adenoma avanzato o un carcinoma tra i soggetti FIT+ con colonscopia eseguita (valore predittivo positivo, VPP) <i>Standard GISCoR</i>	31,6 (22,9-37,8)	24,2 (14,5-34)
<i>I esami: accettabile >25%, desiderabile >30%; esami successivi: accettabile >15%, desiderabile >20%</i>		
Carcinomi invasivi ogni 1000 screenati (Detection Rate, DR) <i>Standard GISCoR</i>	1,4 (0,2-2,2)	0,9 (0,5-2,3)
<i>I esami: accettabile >2‰, desiderabile >2,5‰; esami successivi: accettabile >1‰, desiderabile >1,5‰</i>		
Adenomi avanzati ogni 1000 screenati (Detection rate, DR) <i>Standard GISCoR</i>	11,2 (7,9-13,9)	7,6 (4,2-10,4)
<i>I esami: accettabile >7.5‰, desiderabile >10‰, esami successivi: accettabile >5‰, desiderabile >7.5‰</i>		
% carcinomi pT1 trattati solo endoscopicamente	25,7	
% adenomi avanzati trattati solo endoscopicamente	98,3	
% colonscopie effettuate entro 30 giorni dalla processazione del test <i>Standard GISCoR: accettabile >90%, desiderabile >95%</i>	61,1 (13,7-88,3)	
% interventi chirurgici entro 30 giorni dall'indicazione* <i>Standard GISCoR accettabile >90%</i>	43,7 (8,3-80)	

* esclusi casi con chemioterapia e/o radioterapia preoperatorie

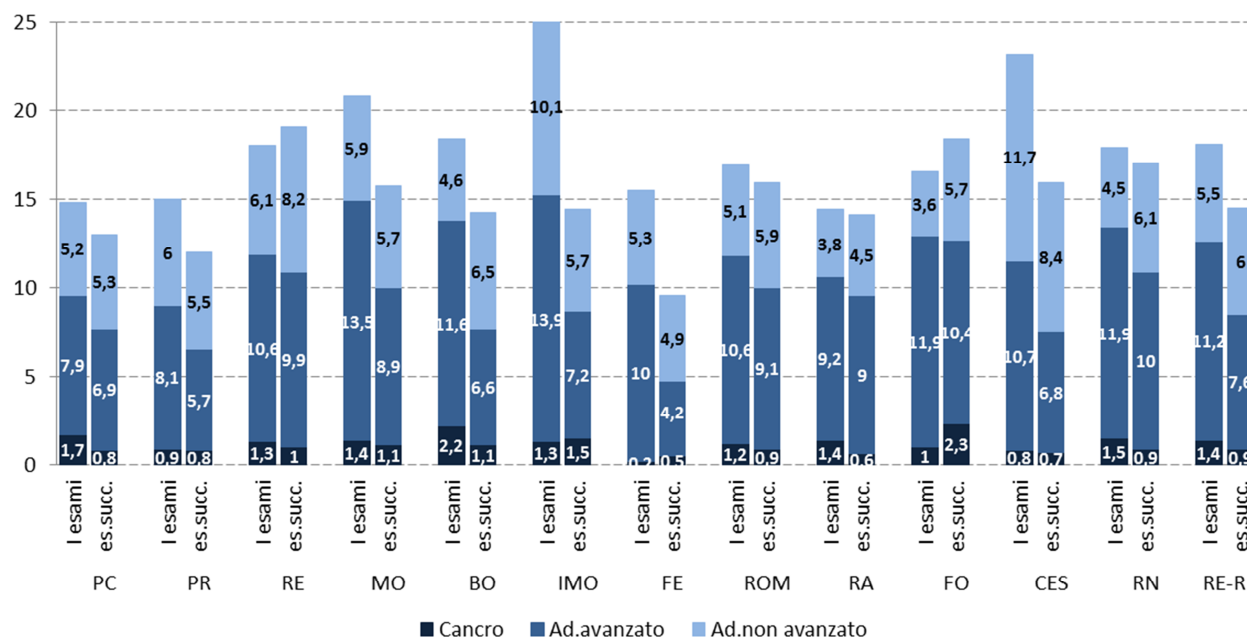
Il test è risultato positivo nel 4,9% dei soggetti al primo esame (con valori nei singoli programmi compresi tra 4,2% e 5,7%) e nel 4,3% dei soggetti agli esami successivi (con valori tra il 4,1% e il 4,8%). Solo l'81,2% delle persone con FIT positivo ha aderito alla colonscopia nell'ambito del programma, facendo registrare valori inferiori allo standard accettabile in 7 programmi su 11.

Tra le persone che hanno aderito all'approfondimento colonscopico in seguito al primo esame di screening, è stata formulata una diagnosi di tumore nel 3,4% dei casi (corrispondenti a 86 carcinomi) e di adenoma avanzato nel 28,2% dei casi. Agli esami successivi, il VPP (valore predittivo positivo) è stato rispettivamente pari a 2,6% per i carcinomi (221 casi) e 21,6% per gli adenomi avanzati.

Complessivamente su 1.000 screenati al primo esame, le diagnosi di carcinoma, adenoma avanzato e adenoma non avanzato sono state rispettivamente 1,4, 11,2 e 5,5, mentre ai test successivi 0,9, 7,6, 6. Le variazioni tra i programmi del detection rate (DR) per tipologia di lesione sono mostrate in Figura 3. Occorre ricordare che poiché il programma di screening è ormai alla quinta chiamata per la popolazione, molti carcinomi presenti sono già stati individuati ai precedenti passaggi: il tasso (DR) si è quindi ridotto, scendendo anche al di sotto dello standard proposto. Questi risultati non vanno dunque interpretati negativamente: valori leggermente al di sotto dell'1 per mille possono essere indice di un buon funzionamento del programma con capacità anche di ridurre l'incidenza dei nuovi tumori grazie al trattamento di adenomi avanzati. L'individuazione di questi ultimi si mantiene invece abbastanza stabile.

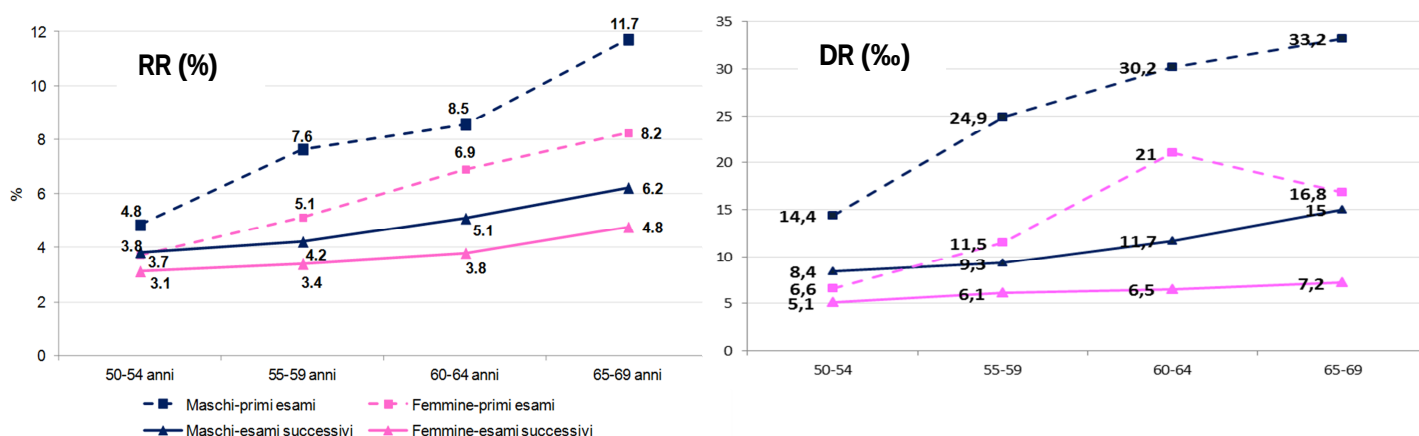
Tutti i programmi riescono a garantire tempi brevi tra l'esecuzione del test e l'invio della risposta negativa, complessivamente il 99% delle lettere di risposta negativa viene spedito entro 15 giorni. Diversamente, esistono evidenti difficoltà nel garantire la colonscopia ai soggetti con test positivo in tempi brevi, seppure non sempre per motivi organizzativi legati al programma. A livello regionale, la colonscopia è stata eseguita entro 30 giorni dall'esito del test solo nel 61% e nel 14% è stata eseguita dopo più di due mesi, con un'ampia variabilità tra programmi locali. Per quanto riguarda l'intervento chirurgico, è stato eseguito entro 30 giorni dall'indicazione in circa il 44% dei casi ed entro 60 giorni in un ulteriore 40%. Anche in questo caso, la variabilità intra-regionale è elevata.

Figura 3. Detection rate per tipologia di lesione e Azienda USL. Primi esami ed esami successivi, anno 2014.



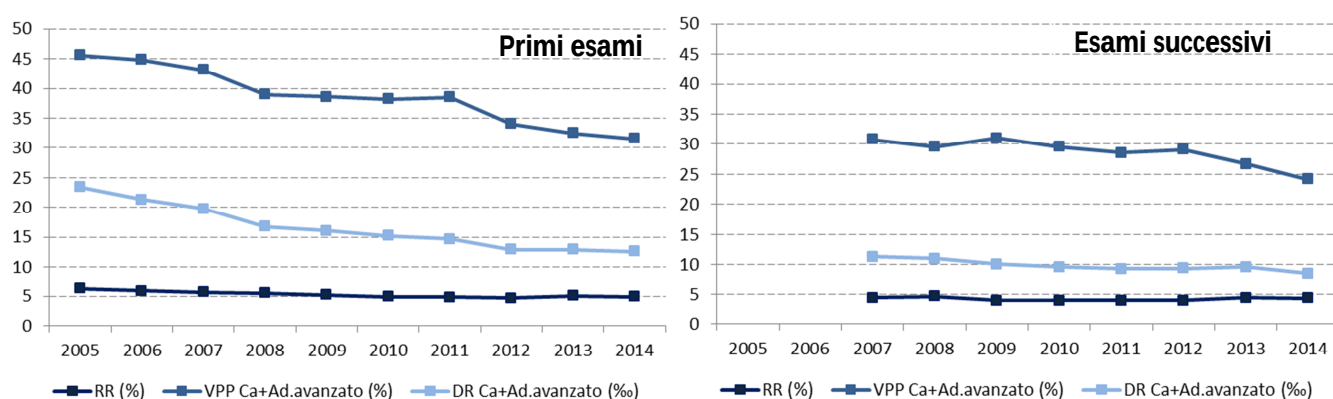
I tumori del colon-retto mostrano una maggiore frequenza negli uomini rispetto alle donne. Coerentemente, anche nel programma di screening si osservano differenze, con valori superiori negli uomini già dalla positività al test, che riflettono la maggiore prevalenza di lesioni. Agli screening successivi, grazie alla rimozione delle lesioni prevalenti, si riducono le differenze sia tra uomini e donne che per fasce di età (Figura 4).

Figura 4. Tasso di positività al FIT (RR, %) e detection rate (DR, %) per adenoma avanzato e cancro (DR, %) per sesso e classe di età. Anno 2014



A fronte di una positività (RR) al test sostanzialmente stabile nel corso del tempo sia per i primi esami che successivi, il tasso di lesioni significative mostra ai primi esami un calo legato soprattutto all'età degli esaminati che si sposta sempre di più verso la fascia iniziale (50-52 anni), mentre la lieve riduzione agli esami successivi è legata alla diminuzione dei carcinomi e, in maniera più contenuta, degli adenomi avanzati. L'effetto di queste due variabili (RR e DR) si evidenzia in figura 5 con una tendenza alla riduzione dei valori predittivi positivi (VPP).

Figura 5. Trend dei principali indicatori dello screening (RR, VPP, DR) ai primi esami e agli esami successivi. Regione Emilia-Romagna, anni 2005-2014



Dati epidemiologici²⁴

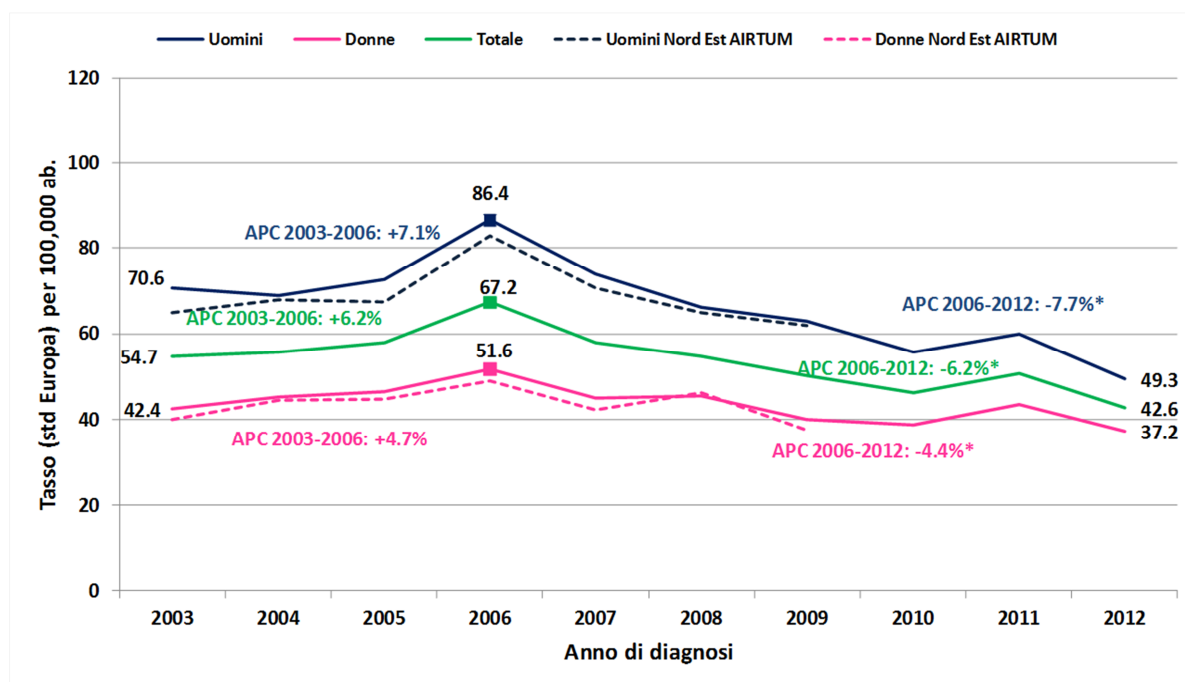
Nel periodo 2003-2012 sono stati registrati in Regione Emilia-Romagna²⁵ 1.455 carcinomi in situ e 33.337 tumori invasivi del colon-retto, con un tasso standardizzato di incidenza complessivo pari a 43,9 ogni 100.000 donne e 67,3 ogni 100.000 uomini.

Analizzando l'andamento per anno dei tassi standardizzati, si è osservato un aumento, in entrambi i sessi, dal 2003 al 2006, in corrispondenza del I round di screening (APC=+6,2%), e poi una diminuzione negli anni successivi fino a raggiungere valori di incidenza uguali o, addirittura inferiori, rispetto al periodo pre-screening (APC=-6,2%, statisticamente significativo). L'andamento dei tassi è stato simile nei due sessi, tuttavia negli uomini si sono osservate variazioni più accentuate (Figura 6).

²⁴ Fonte: Registro regionale di patologia del colon-retto (aggiornato a febbraio 2016)

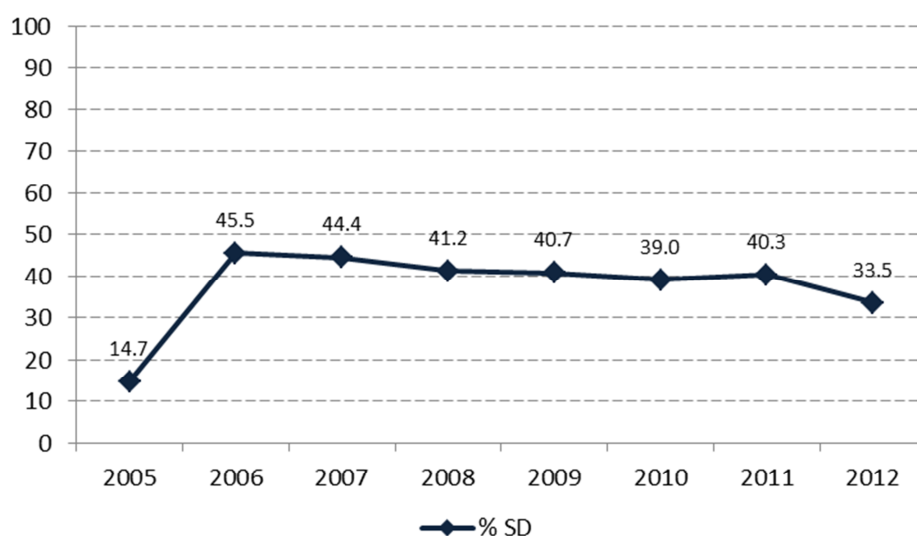
²⁵ L'Azienda USL di Bologna ha fornito i dati per il periodo 2004-2007, la provincia di Ferrara fino al 2011

Figura 6. Tassi di incidenza standardizzati per sesso. Regione Emilia-Romagna, 2003-2012



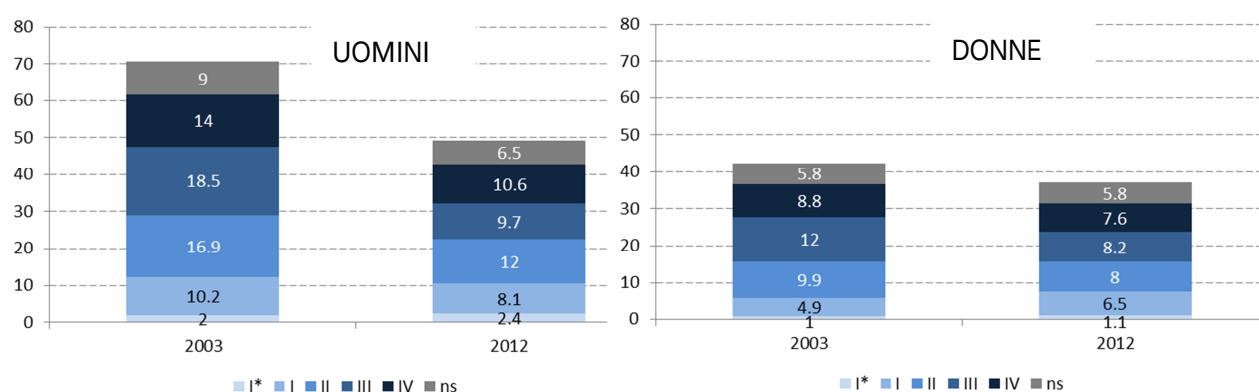
La diminuzione dei tassi dopo l'avvio dello screening è ancor più evidente nella classe di età 50-69 anni (APC=-9,4%, statisticamente significativo). La quota di tumori invasivi individuati nell'ambito del programma ha fatto registrare, negli ultimi anni, una lieve flessione (Figura 7), coerentemente con l'effetto di protezione, grazie alla rimozione degli adenomi avanzati, nella popolazione che partecipa regolarmente allo screening.

Figura 7. Percentuale di casi screen-detected per periodo di diagnosi. Tumori invasivi, Regione Emilia-Romagna



Confrontando i tassi di incidenza per stadio nel 2003 e nel 2012, notiamo nella popolazione maschile una diminuzione di stadi avanzati (III e IV) da 32,5 a 20,3 ogni 100.000 uomini, meno evidente nella popolazione femminile (da 20,8 a 15,8 ogni 100.000 donne) (Figura 8).

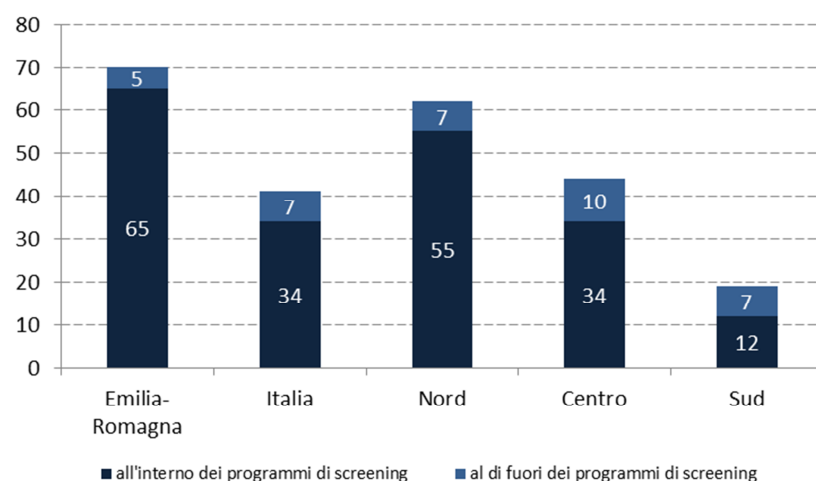
Figura 8. Tassi di incidenza standardizzati per stadio nel 2003 e nel 2012. Regione Emilia-Romagna



Lo screening colo-rettale visto da PASSI¹¹

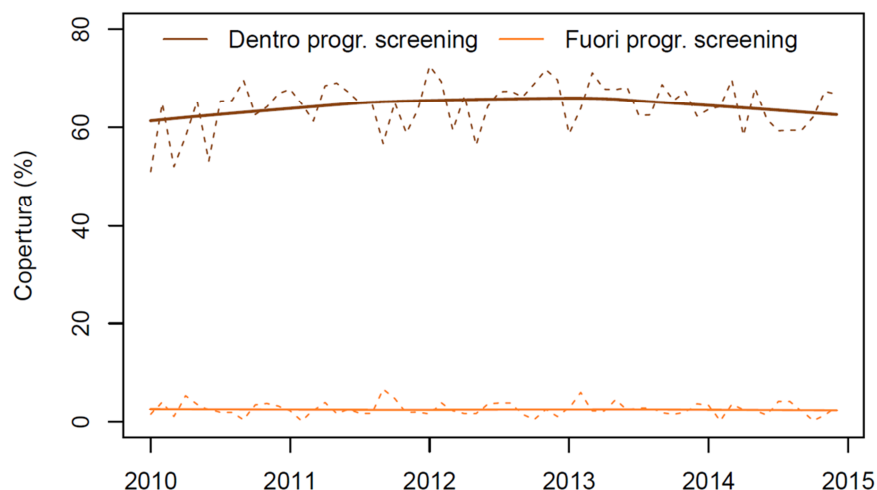
Sulla base del sistema di sorveglianza PASSI, si stima che in Emilia-Romagna dal 2012 al 2014, 7 persone su 10 in età 50-69 anni, abbiano eseguito un test preventivo (FIT o colonscopia) per la prevenzione e la diagnosi precoce delle neoplasie colo-rettali nei tempi raccomandati (sia all'interno dei programmi di screening organizzati che al di fuori di essi). La copertura complessiva del test e in particolar modo quella dello screening organizzato (o di altre offerte gratuite) si mantiene assai più elevata rispetto alla media nazionale (Figura 9), nonostante si assista in Italia a un aumento di copertura nel periodo 2010-2015.

Figura 9. Copertura del test preventivo nei tempi raccomandati: confronti geografici (%), 2012-2014. Persone di 50-69 anni.



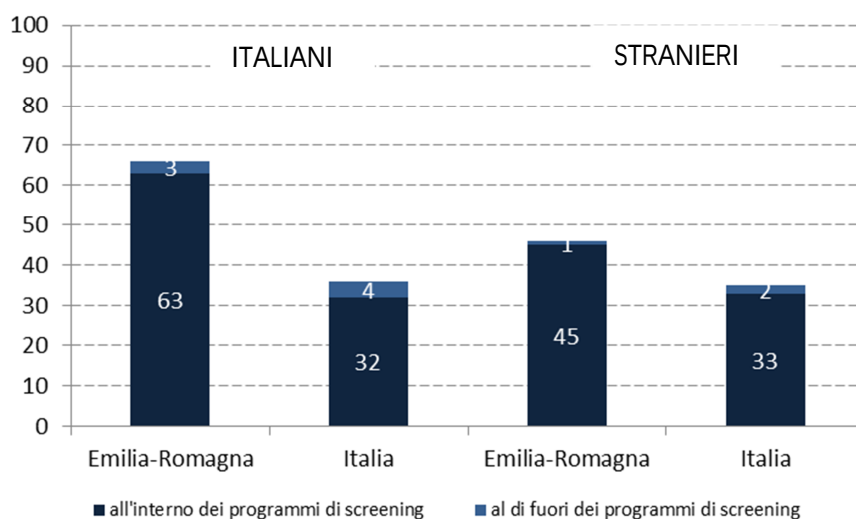
In Emilia Romagna la copertura del solo FIT è aumentata dal 5% nel 2005 al 63% nel 2010, mantenendo da allora valori piuttosto stabili, compresi tra il 63% e il 66%: tale copertura è riferita soprattutto allo screening organizzato in quanto la copertura dello screening spontaneo è piuttosto bassa (Figura 10).

Figura 10. Trend di copertura del FIT in Emilia-Romagna (%). Persone di 50-69 anni.



In Emilia-Romagna la quota di stranieri che ha effettuato il test di screening nei tempi raccomandati, soprattutto nell'ambito dei programmi organizzati, è maggiore rispetto alla media nazionale e supera la copertura del test preventivo osservata negli italiani del pool nazionale (Figura 11).

Figura 11. Copertura del test preventivo per cittadinanza (%), 2012-2014. Persone di 50-69 anni



Copertura della colonscopia-rettosigmoidoscopia

Il 18% dei soggetti in Emilia Romagna ha riferito di aver eseguito una colonscopia (esame di II livello) o rettosigmoidoscopia negli ultimi 5 anni (9% nell'ambito dello screening organizzato e 9% al di fuori), mentre la copertura media nazionale è del 13% (6% nell'ambito dello screening organizzato e 7% al di fuori).

Focus on:

Impatto del programma di screening colo-rettale sull'incidenza: studio di coorte nella regione Emilia-Romagna

Silvia Mancini, Paolo Giorgi Rossi e Working Group screening colo-rettale Emilia-Romagna

Introduzione Diversi studi randomizzati hanno dimostrato l'efficacia dello screening del cancro del colon-retto (CCR) con test del sangue occulto fecale al guaiaco, nel ridurre la mortalità, ma l'effetto sull'incidenza non è mai stato dimostrato. Il test immunochimico (FIT) è più specifico e più sensibile di quello al guaiaco, e perciò è stato introdotto come test di screening, ma non ci sono prove sperimentali che il FIT riduca l'incidenza di cancro invasivo, ma solo pochi studi osservazionali: uno toscano ha documentato una riduzione del 22% dopo 7 anni negli aderenti confrontati con i non-aderenti al test, mentre uno studio a Reggio Emilia, ha mostrato una riduzione del 10% nell'intera popolazione bersaglio dopo 8 anni.

L'obiettivo dello studio è valutare l'impatto dello screening del CCR in Regione Emilia-Romagna sull'incidenza e la mortalità per cancro del colon retto sull'intera popolazione invitata, indipendentemente dall'adesione.

Materiali e metodi L'incidenza (1997-2012) è stata studiata attraverso i dati dei registri tumori. I soggetti con CCR nati fra il 1923 e il 1947 e in età 50-74 anni, sono stati divisi in base all'esposizione a screening, indipendentemente dall'aver effettuato il test, sulla base dell'attivazione del programma (tumore diagnosticato nel periodo pre-screening, screening, distinto in round di prevalenza, round successivi, e post-screening, cioè dopo i 70 anni in persone che hanno ricevuto almeno un invito). Gli incidence rate-ratio (IRR) sono stati calcolati con un modello di Poisson aggiustando per sesso ed età. Due coorti aperte, una di controllo mai screenata (50-69 anni nel 1997) e l'altra di screening (50-69 anni nel 2005), sono state seguite per 8 anni per calcolare l'incidenza cumulata e l'incidence-based mortality.

Risultati Nel round di prevalenza l'incidenza è aumentata del 43%, mentre è significativamente diminuita del 10% nei round successivi e del 24% nel post screening. Nella coorte di screening l'incidenza cumulativa è diminuita dell'1% [95%IC, -2%; 4%], mentre la diminuzione della mortalità basata sull'incidenza si attesta tra il 28% [95%IC, 23%; 31%] considerando tutte le cause e il 31% [95% CI, 35%-27%] considerando solo la mortalità per CCR.

Conclusioni Dopo 8 anni di screening l'iniziale aumento di incidenza di CCR è stato completamente compensato da una minore incidenza nei round successivi e nel post-screening. La mortalità è diminuita nella coorte di screening. L'incidenza cumulata nella coorte screenata si differenzia meno marcatamente, sia per l'aumento iniziale, sia per il calo successivo, da quella della coorte di controllo rispetto a quanto osservato a Reggio Emilia, dove però l'estensione del programma è stata più rapida rispetto al resto della regione (100% in 20 mesi vs. 24-36 mesi) e l'adesione maggiore (64% vs. 55%).

Sintesi

Tutti e tre i programmi mostrano complessivamente ritmi di invito regolare e valori di adesione superiori alle medie nazionali. L'Emilia-Romagna è l'unica Regione che invita anche le persone domiciliate, tra le quali vi è una maggiore proporzione di stranieri. Gli indicatori di estensione degli inviti mostrano a volte valori inferiori rispetto ai residenti non sempre spiegabili, pur considerando che si tratta di una popolazione ad alta mobilità, la cui registrazione anagrafica è ancora imperfetta e non sempre aggiornata. I valori di adesione sono inferiori rispetto ai residenti di circa 20 punti nello screening cervicale e mammografico in fascia 45-49anni, di circa 25 nella fascia 50-74 anni e di circa 15 nello screening colo-rettale. Su questo indicatore, oltre alla già citata alta mobilità di questa popolazione, influisce anche la difficoltà a reperire informazioni su eventuali motivi di esclusione e la possibilità che le persone abbiano già eseguito il test nell'Azienda USL di residenza. I dati PASSI confermano una buona partecipazione anche tra gli stranieri residenti, con valori superiori alle medie nazionali degli italiani.

Screening mammografico:

Punti di forza: a parte alcune criticità locali spesso solo transitorie il programma riesce a invitare con adeguata regolarità ad eseguire la mammografia circa 350.000 donne l'anno e all'approfondimento quasi 20.000; l'adesione all'invito è buona e in lieve aumento. L'estensione alle nuove fasce di età dal 2010, nonostante comporti un enorme aumento del carico di lavoro, è sostenibile, sia come gestione sia come individuato dagli indicatori di performance, seppure con i limiti già noti. Gli indicatori di performance mostrano una buona qualità e la riduzione di tumori in stadio avanzato e della mortalità per tumore mammario documentano l'efficacia del programma. Il percorso per la rilevazione del rischio eredo-familiare individuale, attivo dal 2012 e integrato con il programma di screening, permette di andare nella direzione di una personalizzazione dello screening.

Punti di debolezza: sebbene la maggior parte degli indicatori rilevati rientri negli standard o registri valori anche migliori, si rilevano tuttavia grosse e persistenti difficoltà nel rispetto dei tempi di attesa, in particolare per quanto riguarda l'intervento chirurgico, ma localmente anche per la lettura della mammografia e l'esecuzione del primo approfondimento. In alcune realtà si registrano inoltre tassi di richiamo molto alti, soprattutto nella fascia di età 45-49 anni, non legati a tassi di identificazione più elevati. Un'altra criticità di questo programma riguarda la comunicazione alle donne di concetti complessi quali i limiti derivanti dal rischio di esami falsi negativi e falsi positivi, intrinseci in ogni test di screening, ma di particolare impatto in senologia, così come i rischi di sovradiagnosi e sovratrattamento che sono peraltro aggravati da proposte di screening più intensive, rispetto ai programmi organizzati.

Screening cervicale:

Punti di forza: il programma tramite Pap test procede regolarmente e gli indicatori di performance evidenziano la capacità del programma di individuare le lesioni premaligne mantenendo un buon valore predittivo, in particolare dove è attivo il triage HPV per ASCUS. I

dati epidemiologici evidenziano un trend in diminuzione per l'incidenza dei tumori, soprattutto a carico delle forme squamose.

Punti di debolezza: la partecipazione a questo programma, seppure mostri un trend in lieve aumento, rimane intorno al 60%, permanendo una quota consistente di attività spontanea con ripetizione del test di screening più frequente rispetto all'intervallo raccomandato. L'introduzione del test HPV come test primario, non prescrivibile al di fuori del programma organizzato, auspicabilmente ridurrà il ricorso a esami spontanei, fenomeno comunque da verificare nel breve-medio periodo. L'efficacia del trattamento delle lesioni precancerose nel prevenire l'evoluzione verso forme maligne è indubbia, particolarmente in corso di infezione persistente, anche se gran parte di esse è destinata a non evolvere o a regredire spontaneamente.

Screening colo-rettale:

Punti di forza: la possibilità di intervenire in modo efficace e relativamente semplice sulle lesioni a rischio di trasformazione e il netto spostamento verso stadi più precoci delle neoplasie identificate in screening, associate alla ridotta attività spontanea di prevenzione verso queste forme tumorali, sono alla base del forte impatto sull'epidemiologia dei tumori colorettali che le evidenze ormai sembrano confermare. I primi studi sull'efficacia del programma infatti sono molto promettenti: si registra un calo della mortalità, ascrivibile al miglioramento dei trattamenti e la progressiva estensione dello screening e un calo dell'incidenza, per la tempestiva ablazione delle lesioni premaligne. Gli indicatori di performance del programma sono complessivamente molto buoni.

Punti di debolezza: a dispetto delle buone notizie sull'efficacia di questo screening, perfino superiori all'atteso, l'adesione a questo programma non ha ancora raggiunto un livello desiderabile e si registrano importanti differenze tra le Aziende USL. Tra i motivi principali di non adesione il sistema di sorveglianza "PASSI" registra una bassa percezione del rischio, la pigrizia e la non ricezione della lettera di invito. A livello di singoli indicatori si rilevano in alcuni programmi percentuali non sufficienti di adesione alla colonscopia e forti variazioni fra i programmi per i tempi di attesa per la colonscopia e l'intervento chirurgico.

Glossario

Riportiamo di seguito le definizioni degli indicatori presentati nel report utili a monitorare e valutare le attività degli screening organizzati. Nel testo vengono spesso presentati separatamente per:

- **Primi esami:** test effettuati in persone che si sottopongono per la prima volta al test nel programma di screening, indipendentemente dal fatto che siano state già invitate altre volte.
- **Esami successivi:** test effettuati in persone che si sono già sottoposte al test nel programma di screening in precedenza, indipendentemente dall'intervallo di tempo trascorso.

Le **lesioni obiettivo** sono le lesioni che si vuole individuare e trattare: sono i carcinomi in situ o infiltranti per lo screening mammografico, le neoplasie intraepiteliali (CIN) di grado 2-3, gli adenocarcinomi in situ (AIS) e i carcinomi infiltranti del collo dell'utero per lo screening cervicale, gli adenomi avanzati e i carcinomi infiltranti per lo screening colo-rettale.

Indicatori organizzativi e di funzionamento

Scheda di rilevazione ONS: gli indicatori rilevati da queste schede sono quelli utilizzati per i confronti con le altre Regioni e riguardano l'attività di un anno.

Schede di rilevazione puntuale: sono ad uso solo regionale, rilevano indicatori di avanzamento, adesione e copertura del programma a una certa data, quindi rilevano l'attività di un periodo temporale nel contesto della fase di screening in corso. A differenza delle schede ONS sono aggiornabili rapidamente e permettono di calcolare l'effettiva copertura del programma di screening.

Estensione effettiva: % di popolazione che ha ricevuto effettivamente l'invito di screening nell'anno in esame sul totale di persone eleggibili nel periodo (popolazione bersaglio, a cui vengono sottratte le persone non invitate in coerenza con i criteri di esclusione del programma).

Popolazione bersaglio o target: persone invitabili a effettuare il test sulla base dei criteri anagrafici (sesso, età) e di residenza geografica. Tra i possibili criteri di esclusione, che permettono ad ogni programma di individuare la popolazione effettivamente "eleggibile" possono essere riconosciuti i seguenti motivi:

- persona già in follow up per cancro;
- test di screening recente;
- persona in controllo periodico per familiarità;
- test di secondo livello recente;
- malato terminale o incapace di sottoporsi allo screening.

Adesione grezza: rapporto tra i test di screening eseguiti in un periodo e le persone invitate nello stesso periodo escludendo gli inviti inesitati (se il programma è in grado di riconoscerli).

Adesione corretta: % di persone rispondenti sul totale della popolazione invitata escludendo gli inviti inesitati (se il programma è in grado di riconoscerli) e le persone che dopo l'invito hanno segnalato un test recente che determina l'esclusione dall'invito secondo i tempi e i criteri del programma (mammografia nei due anni precedenti per lo screening mammografico, Pap test nei tre anni precedenti o HPV test nei 5 anni precedenti per lo screening cervicale, FIT nei due anni precedenti o sigmoidoscopia-colonscopia nei 5 anni precedenti). Questo indicatore è più rappresentativo della reale risposta della popolazione bersaglio allo screening.

Copertura: % di soggetti appartenenti alla popolazione target che hanno effettuato almeno un test nel programma di screening in un lasso di tempo corrispondente all'intervallo stabilito. La copertura differisce dall'adesione all'invito, che è calcolata solo sulla popolazione invitata. Può essere calcolata anche la copertura totale, che comprende i test eseguiti spontaneamente al di fuori del programma di screening.

Tempo tra la data di esecuzione (o processazione) del test di screening e l'esito (o refertazione) per i casi negativi: differenza in giorni tra la data di esecuzione del test (o processazione nello screening colo-rettale) e la data di refertazione per i casi negativi.

Tempo tra la data di esecuzione/processazione/refertazione del test di screening e la data di effettuazione dell'approfondimento: differenza in giorni tra la data di esecuzione della mammografia (processazione nello screening colo-rettale o refertazione nello screening cervicale) e la data di effettuazione dell'approfondimento.

Incidenza: nuove diagnosi di tumore in un determinato periodo nella popolazione residente

Indicatori di processo

Proporzione di test inadeguati: % di test inadeguati sul totale dei test eseguiti (in questo caso le persone saranno poi invitate a ripetere il test; in tal caso va monitorato il dato dell'adesione alla ripetizione)

Referral Rate, RR (Tasso di invio al II livello): % di persone positive al test, richiamate per ulteriori approfondimenti sul totale di persone che hanno effettuato il test

Proporzione di aderenti all'approfondimento (al II livello): Numero di persone che hanno effettuato l'esame di approfondimento sul totale di persone positive al primo livello, invitate a eseguirlo.

Proporzione di colonscopie complete (solo screening colo-rettale): Proporzione di colonscopie di secondo livello in cui viene raggiunto il cieco.

Valore Predittivo Positivo, VPP: % di persone con una diagnosi istologicamente confermata di tumore o lesione considerata sul totale delle persone che hanno eseguito l'esame di approfondimento (dopo test di primo livello positivo). Tenendo costante il denominatore, questo

indicatore si può costruire sia complessivamente che separatamente per lesioni pre-invasive e invasive.

Rapporto benigni/maligni (*solo screening mammografico*): Rapporto tra diagnosi istologica benigna e maligna nelle donne sottoposte a biopsia chirurgica o intervento (indipendentemente dal fatto che abbiano avuto una diagnosi preoperatoria attraverso agoaspirato o altre procedure invasive).

Detection Rate (o tasso di identificazione), DR: Rapporto fra il numero di persone con diagnosi di tumore o lesione considerata, identificata allo screening, e il numero di persone sottoposte a screening. Per le persone con più lesioni si considera quella peggiore. Tenendo costante il denominatore, questo indicatore si può costruire sia complessivamente che separatamente per lesioni pre-invasive e invasive; inoltre per lo screening mammografico, si può calcolare anche per dimensione del tumore ($\leq 10\text{mm}$) e per gli stadi avanzati.

Percentuale di tumori in situ (*solo screening mammografico*): Rapporto tra i tumori in situ diagnosticati allo screening sul totale dei tumori diagnosticati allo screening.

Percentuale tumori in stadio avanzato (*solo screening mammografico*): Rapporto tra i tumori in stadio avanzato (II+) diagnosticati allo screening sul totale dei tumori diagnosticati allo screening.

Acronimi e terminologia

Screening cervicale

- **Esiti Pap test**

ASC-US (Atypical squamous cells of undetermined significance): Cellule squamose atipiche di significato indeterminato. Il termine indica la presenza di lievi modificazioni delle cellule squamose spesso dovute a semplici infiammazioni o a particolari situazioni ormonali come la menopausa. Raramente queste modificazioni sono attribuibili a lesioni importanti del collo dell'utero.

ASC-H (Atypical squamous cells - cannot exclude HSIL): Cellule squamose atipiche - non si può escludere HSIL. L'ASC-H indica la presenza di modificazioni più rilevanti delle cellule squamose rispetto alle ASC-US e si possono associare a lesioni istologiche di alto grado

LG -SIL o LSIL o SIL di basso grado (Low-grade squamous intraepithelial lesion): Lesioni di basso grado delle cellule squamose. Le lesioni di basso grado sono le modificazioni cellulari più frequenti e sono caratterizzate dalla presenza di variazioni nella forma e nella dimensione delle cellule squamose. In molti casi tali modificazioni sono dovute all'infezione da Papilloma Virus (HPV).

HGSIL o HSIL o SIL di alto grado (High grade squamous intraepithelial lesion): Lesioni squamose intraepiteliali di alto grado. Lesioni squamose intraepiteliali di alto grado sono modificazioni più rilevanti delle cellule squamose che suggeriscono la presenza di CIN2 e CIN3*.

cellule squamose: cellule che rivestono il collo dell'utero e sono chiamate così perché nella parte più superficiale sono appiattite e disposte l'una sull'altra come le squame dei pesci.

cellule ghiandolari: cellule che rivestono la parte interna dell'utero (il canale cervicale e il corpo dell'utero)

Carcinoma delle cellule squamose (carcinoma squamocellulare): le modificazioni delle cellule squamose indicano la possibile presenza di un tumore.

AGC (Atypical Glandular Cells): Cellule ghiandolari atipiche, in cui rientrano tutte le modificazioni delle cellule ghiandolari: endometriali (cambiamenti delle cellule ghiandolari che rivestono l'endometrio, cioè il tessuto che ricopre l'interno del corpo dell'utero), endocervicali (cambiamenti delle cellule ghiandolari che rivestono il canale cervicale) e non specificate (Cellule ghiandolari di cui non è possibile individuare la sede)

AIS: Adenocarcinoma in situ. Le cellule ghiandolari che rivestono il canale cervicale presentano modificazioni che suggeriscono la presenza di un tumore di origine ghiandolare non invasivo perché non ha raggiunto i tessuti sottostanti.

Adenocarcinoma (endocervicale, endometriale, nos). Le modificazioni delle cellule ghiandolari suggeriscono la presenza di un tumore invasivo del collo dell'utero (adenocarcinoma endocervicale) o della cavità uterina (adenocarcinoma endometriale). A volte invece non è possibile individuare con precisione la sede (adenocarcinoma nos o non altrimenti specificato).

- **Esiti esami istologici delle biopsie**

CIN (Cervical Intraepithelial Neoplasia): neoplasia cervicale intraepiteliale. Lesioni istologiche, cioè riscontrate su di un pezzo di tessuto e non su singole cellule. Lesioni che per definizione sono limitate all'epitelio, cioè al solo rivestimento più esterno del collo dell'utero, e sono dunque benigne. Si distingue in vari gradi:

CIN1: modificazioni di una piccola parte di cellule (solo lo strato profondo); nella maggior parte dei casi scompaiono spontaneamente.

CIN2 e CIN3: sono modificate anche le cellule degli strati più superficiali. Queste lesioni possono anche regredire, rimanere invariate oppure, più raramente, progredire a tumore. Occorrono però molti anni perché una lesione di questo tipo si trasformi in tumore.

Non tutte le CIN devono essere trattate. Le CIN1, che hanno un'altissima probabilità di regredire spontaneamente, in genere sono seguite nel tempo con controlli periodici. Le CIN 2/CIN3 nella maggior parte dei casi vanno trattate perché non si può prevedere quali di queste guariranno da sole e quali no.

La nuova classificazione WHO, a differenze della classificazione CIN, in analogia alla classificazione citologica, suddivide le lesioni in due sole classi, **le lesioni di basso grado** e le **lesioni di alto grado**. Le CIN1 sono incluse nelle lesioni di basso grado, le CIN3 sono incluse invece in quelle di alto grado. Le CIN2 che hanno caratteristiche biologiche intermedie possono comportarsi come la categoria di basso grado o come quella di alto grado, saranno quindi inserite nell'una o nell'altra categoria a seconda delle modificazioni presenti nella lesione.

Screening colo-rettale

- **Lesioni**

Adenoma: neoplasia ghiandolare non invasiva (premaligna): costituisce un precursore non obbligato, in circa l'80% dei carcinomi insorgenti nel grosso intestino

Adenoma avanzato: adenoma con presenza di displasia ghiandolare, indice di una possibile ulteriore progressione verso il carcinoma.

Carcinoma, adenocarcinoma: neoplasia maligna epiteliale ad abito ghiandolare, infiltrante il colon-retto, con possibilità di estensione oltre l'organo (metastasi).

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 contrassegnati con (*) sono disponibili esclusivamente on line all'indirizzo:

<http://salute.regione.emilia-romagna.it/documentazione/rapporti/contributi>

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 fisicoambientale, 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, 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, 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 colonretto – 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 – Report 2008 – 2001, Bologna 2012 (*)
74. I programmi di screening oncologici – Emilia-Romagna. Report al 2010, Bologna 2013 (*)
75. I Piani della Prevenzione: indicazioni per il 2013 e risultati delle valutazioni annuali, Bologna 2013 (*)
76. Modello regionale di presa in carico del bambino sovrappeso e obeso, Bologna 2013 (*)
77. I programmi di screening oncologici – Emilia-Romagna. Report al 2011, Bologna 2014 (*)
78. L'esercizio fisico come strumento di prevenzione e trattamento delle malattie croniche: l'esperienza dell'Emilia-Romagna nella prescrizione dell'attività fisica - Bologna 2014 (*)
79. Migranti e salute: le risorse della comunità. L'esempio dei progetti di prevenzione degli incidenti domestici Bologna 2014 (*)
80. Le persone con patologie croniche in Emilia-Romagna: i fattori di rischio, la salute, le diseguità e le aree di intervento - Sorveglianza PASSI 2008-2012 - Bologna 2014
81. Salute e invecchiamento attivo in Regione Emilia-Romagna: cosa ci dice la sorveglianza PASSI d'Argento 2012-2013 Bologna 2014 (*)
82. Protocollo diagnostico terapeutico dello screening per la prevenzione dei tumori del collo dell'utero - V edizione Bologna 2014 (*)
83. Protocollo assistenziale nelle donne a rischio ereditario di tumore della mammella e/o ovaio – I edizione Bologna 2014 (*)
84. I programmi di screening oncologici - Emilia-Romagna, report al 2012 - Bologna 2015 (*)
85. Il profilo di Salute per il nuovo Piano della Prevenzione della Regione Emilia-Romagna 2014-2018 - Bologna 2014
86. Prevenzione delle cadute e promozione del benessere generale degli ospiti delle strutture per anziani Bologna 2015 (*)
87. Il Piano della Prevenzione 2015-2018 della Regione Emilia-Romagna, Bologna 2015 (*)
88. I tumori in Emilia-Romagna - 2015, Bologna 2015 (*)
89. Interventi per alimentazione e attività fisica: cosa funziona - Bologna 2015 (*)
90. I programmi di screening oncologici – Emilia-Romagna, al 2013 - Bologna 2016 (*)
91. Protocollo assistenziale nelle donne a rischio ereditario di tumore della mammella e/o ovaio – Emilia-Romagna, Bologna 2016 (*)

