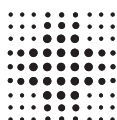


PREVENZIONE NEI LUOGHI DI VITA E DI LAVORO

68

I programmi di screening oncologici

Emilia-Romagna
Report al 2009



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA

Redazione e impaginazione a cura di:

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

Stampa Centro Stampa Giunta - Regione Emilia-Romagna, Bologna - Gennaio 2012

Il volume può essere scaricato dal sito

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



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

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

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

Programma di screening mammografico:

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

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

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

Programma di screening per i tumori del colon-retto:

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

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

Prosegue regolarmente l'attività dei tre programmi di screening per la prevenzione e la diagnosi precoce dei tumori del collo dell'utero, della mammella, del colon-retto, programmi che coinvolgono complessivamente oltre 2 milioni di persone.

Con questa pubblicazione, giunta alla quinta edizione, vogliamo documentare il lavoro svolto e metterlo a disposizione di tutti gli operatori impegnati negli screening e di chiunque voglia approfondire il tema della prevenzione e della diagnosi precoce in campo oncologico nell'ambito dei programmi di sanità pubblica.

I dati che presentiamo, messi a confronto con i dati nazionali, mostrano un andamento consolidato su livelli molto elevati.

Le risposte agli inviti, rivolti alla popolazione in fascia di età interessata dagli screening residente e domiciliata, si mantengono a buoni livelli, superiori alla media nazionale. Anche con l'allargamento dello screening mammografico alle donne in fascia di età 45-49 anni e 70-74 anni i risultati di adesione sono positivi (rispettivamente 62,7% e 65,6% rispetto al 73% della fascia storica 50-69 anni), considerando che tale allargamento è partito solo dal gennaio 2010.

Assieme ai dati puntuali sulle adesioni e sullo stato di avanzamento dei programmi al 31 dicembre 2010, questa pubblicazione fornisce anche interessanti valutazioni sulla verifica della qualità di ogni fase dei percorsi di screening, con dati al 31 dicembre 2009.

Nel loro complesso, gli indicatori di attività, anche nel confronto con gli standard fissati dall'Osservatorio Nazionale Screening e con gli standard indicati dall'Unione Europea, sono davvero buoni, pur presentando ancora alcuni margini di miglioramento, in particolare negli indici di adesione agli inviti per la mammografia nelle donne con età compresa nelle nuove fasce interessate e nei tempi del percorso diagnostico-terapeutico che si avvia dopo un test di screening che comporta la necessità di ulteriori approfondimenti.

Nelle pagine che seguono, queste valutazioni sono illustrate nel dettaglio, così come le valutazioni che emergono dagli studi di impatto di questi tumori sulla popolazione generale, effettuati dall'Osservatorio Nazionale Screening a seguito dell'avvio degli screening a livello nazionale, i quali indicano significative diminuzioni del rischio di mortalità, legate proprio alla regolare partecipazione ai programmi ed all'esecuzione dei test proposti.

Il costante impegno, a livello regionale e delle Aziende sanitarie, degli operatori, che colgo l'occasione per ringraziare, ha permesso di adottare percorsi diagnostico-terapeutici multidisciplinari, unitari e integrati che stanno producendo positivi riflessi nell'organizzazione dei servizi anche al di fuori dei programmi di screening.

Sono certo che continueremo tutti, ognuno nel proprio ruolo, in questo impegno per migliorare ancora i risultati raggiunti e per testimoniare la validità dei programmi di screening per la tutela della salute.

*Carlo Lusenti
(Assessore Politiche per la salute)*

INDICE

Sommario	- 9 -
Premessa epidemiologica.....	- 12 -
Caratteristiche e obiettivi dei programmi di screening della regione emilia-romagna	- 14 -
I risultati dei programmi di screening.....	- 24 -
Andamento della mortalità, dell'incidenza e della prevalenza dei tumori della mammella in Emilia-Romagna ed in Italia: trend e confronti possibili.....	- 25 -
Il programma di screening mammografico in Emilia-Romagna: survey al 31/12/2009	- 31 -
Analisi dei dati riguardanti le lesioni tumorali della mammella del registro tumori di patologia della regione Emilia-Romagna.....	- 41 -
Il trattamento chirurgico dei tumori mammari screening detected dal file sqtm in Emilia-Romagna	- 49 -
L'incidenza dei cancri della mammella in stadio avanzato dopo l'avvio dei programmi di screening in Italia e in Emilia-Romagna.....	- 62 -
Diagnosi precoce delle neoplasie della mammella: i dati del sistema di sorveglianza PASSI* (2007-2009).....	- 69 -
La survey del programma di screening per i tumori del collo dell'utero al 31/12/2009	- 75 -
Analisi dei dati riguardanti le lesioni tumorali e pre-tumorali del collo dell'utero del registro tumori di patologia della regione Emilia-Romagna	- 86 -
Diagnosi precoce delle neoplasie del collo dell'utero: i dati del sistema di sorveglianza PASSI* (2007-2009).....	- 94 -
I risultati dello studio pilota del HPV – DNA test come test di screening nella provincia di Reggio Emilia	100
Risultati degli studi pilota sull'utilizzo dell'HPV-DNA come test di screening	108
Triage con HPV– DNA test nel pap – test positivo e nel follow-up delle cin 2 e 3 trattate: evidenze scientifiche ed esperienze in Italia ed in Emilia – Romagna.....	111
Uso dei biomarkers nei programmi di screening della cervice uterina: tra ricerca e pratica	123
La survey del programma di screening dei tumori colo-rettali al 31/12/2009	134
Analisi dei dati riguardanti le lesioni tumorali e pre-tumorali del colon-retto del registro tumori di patologia della regione Emilia-Romagna	144
Diagnosi precoce delle neoplasie del colon-retto: i dati del sistema di sorveglianza PASSI* (2009).....	154
Sorveglianza endoscopica, rivolta ai familiari di primo grado di persone con carcinoma del colon-retto nel programma di screening della regione Emilia-Romagna.....	160
La gestione del rischio familiare nei tumori del colon-retto: esperienza italiana.....	164
Il modello di screening dei tumori coloretali con rettosigmoidoscopia nella regione Piemonte	167
L'esperienza delle iniziative di retraining per endoscopisti e patologi nel programma di screening coloretale della regione Emilia-Romagna	171
Valutazione dell'incidenza proporzionale dei cancri di intervallo: l'esperienza di Reggio Emilia	174

SOMMARIO

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

- screening per la diagnosi precoce dei tumori della mammella nelle donne fra i 45 ed i 49 anni mediante mammografia annuale e 50-74 anni mediante mammografia biennale (fra il 1996 ed il 1998 e, per quanto riguarda l'allargamento delle fasce di età, dal gennaio 2010)
- screening per la diagnosi precoce dei tumori del collo dell'utero nelle donne fra i 25 ed i 64 anni mediante pap-test triennale (fra il 1996 ed il 1998)
- screening per la diagnosi precoce dei tumori del colon-retto nelle persone (donne e uomini) fra i 50 ed i 69 anni mediante test per la ricerca del sangue occulto nelle feci (FOBT) biennale e la colonscopia offerta direttamente ai parenti di primo grado di persone portatrici di cancro del colon-retto screen-detected (dal marzo 2005)

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

1) Programma di screening mammografico

Nel 2010 l'intervento è stato allargato alle fasce di età 45-49 e 70-74. Quindi al 30/06/2011 l'allineamento del programma è del 90,1% e il 67,8% delle residenti in fascia di età 50-69 anni risulta aver eseguito la mammografia di screening negli ultimi due anni. Nelle fascia 45-49 anni e 70-74 anni rispettivamente l'allineamento del programma al 31/12/2010 è stato del 69,3% e del 79,0% ed il 57,1% e 66,4% risulta aver eseguito la mammografia di screening.

L'invito è stato esteso anche all'84,7% di 9.975 donne con solo domicilio in Regione fra i 50 ed i 69 anni con un'adesione del 44,6% ha aderito mentre del 71,0% e 69,6% di donne domiciliate invitate fra i 45 ed i 49 anni (popolazione di 3.586 donne) ed i 70-74 anni (popolazione di 1.366 donne) hanno aderito rispettivamente il 47,4% ed il 35,3%.

L'effettiva copertura, che comprende anche le donne di 50-69 anni che hanno eseguito una mammografia al di fuori del programma di screening risulta dell'83%, come rileva lo studio PASSI sulla base di un campione di donne intervistate nel 2009.

L'adesione all'invito corretta al 31/12/2010 è del 73,1 tra le più alte dei programmi organizzati attivi in Italia (media nazionale del 62,3%).

Il tasso di richiamo standardizzato sulla popolazione europea per approfondimenti diagnostici è stato nel 2009 il 6,8% ai primi esami ed il 3,8% ai successivi.

Nel 2009 sono stati diagnosticati 187 carcinomi in situ fra lobulari (20) e duttali (167) e 858 carcinomi invasivi. Il tasso diagnostico (Detection Rate = DR) ogni mille aderenti si mantiene sostanzialmente costante da molti anni e nel 2009 è del 6,4‰ per le donne ai primi esami e 5,9‰ per quelle ad esami successivi.

I tumori invasivi ≤ 1 cm di diametro hanno un DR che è circa 1,8‰ ai primi esami e 2,0‰ ai successivi.

Degli 858 tumori invasivi identificati nel 2009, 610 erano in stadio I, 109 in stadio II o più e 39 erano con stadio non determinabile o sconosciuto. Il DR dei tumori avanzati è circa 2,3‰ ai primi esami e 1,4‰ ai successivi.

I trattamenti conservativi nei casi di tumore alla mammella classificati come pT1 sono andati aumentando, attestandosi all'attuale 93% sul totale degli interventi eseguiti nei casi pT1, con un rapporto lesioni benigne/lesioni maligne che, nel corso degli anni, è passato da 0,60 a 0,20 ai primi esami e da 0,30 a 0,07 ai successivi.

I linfonodi risultati negativi all'intervento sono al 2009 rispettivamente del 66% e del 75% ai primi esami e ai successivi con uno standard consigliato rispettivamente di ≥ 70 e ≥ 75 .

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

Al 30/06/2011 l'allineamento del programma è del 94,5% e il 61,4% delle residenti in fascia di età risulta coperto con un pap-test.

L'invito è stato esteso anche al 73,1% di 33.010 donne con solo domicilio in Regione fra i 25 ed i 64 anni con un'adesione del 41,7%

Dallo studio PASSI condotto nel 2009 emerge che l'86% delle donne in fascia di età di screening dichiara di aver eseguito un pap-test da meno di tre anni.

L'adesione all'invito corretta è stata nel 2009 del 60,1%, tra le più alte dei programmi organizzati attivi in Italia (media nazionale del 39,3%).

La percentuale di richiamo per approfondimento diagnostico nel 2009 è stata del 3,3% mentre quella per esami inadeguati è stata dell'1,7%. Il tasso di lesioni CIN2 o più identificate ogni mille donne screenate risulta essere 8,3‰ ai primi esami e 3,2 ‰ agli esami successivi.

Nel corso del 2009 sono state diagnosticate 1448 lesioni CIN1, 973 lesioni CIN 2 e 3, 14 adenocarcinomi in situ, 40 carcinomi infiltranti, di cui 9 adenocarcinomi e 18 squamosi microinvasivi. Il trattamento eseguito è stato conservativo in quasi tutte le donne trattate; in particolare la proporzione di isterectomie totali per lesioni della cervice CIN2/3 è 1,4% e 0,1% per lesioni CIN1.

Il tasso standardizzato di carcinoma invasivo del collo dell'utero per 100.000 abitanti nelle donne dai 25 ai 64 anni è passato dal 14,6 del triennio 1997/99 all'8,6 del quadriennio 2003/06. (dal 13,2 al 8,3 nella popolazione femminile totale).

Confrontando i due stessi periodi, il tasso standardizzato di carcinoma in situ è passato dal 55,0 per 100.000 abitanti al 48,9 nella popolazione femminile in screening (dal 32,1 al 29,0 nella popolazione femminile totale).

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

Al 30/06/2011 l'allineamento del programma è del 93,5% e il 54,7% delle invitate in fascia di età risulta aver eseguito il test per la ricerca del sangue occulto nelle feci.

L'invito è stato esteso anche al 96,2% di 18.035 persone con solo domicilio in Regione con un'adesione del 25,1%.

Dallo studio PASSI condotto nel 2009 emerge che il 63% delle persone in fascia di età di screening dichiara di aver eseguito un pap-test da meno di tre anni.

Nel corso del 2009 è stato invitato il 91,4% della popolazione bersaglio di periodo; l'adesione complessiva all'invito è stata del 51,5% (49,8% nei maschi e 53,2% nelle femmine, in notevole crescita rispetto agli anni precedenti).

La percentuale di positività al test nel 2009 è stata del 5,2% ai primi esami (6,3% negli uomini e 4,2% nelle donne) e 3,9% agli esami successivi (4,6% per gli uomini e 3,4% per le donne) con

naturale incremento per classe di età (dal 3,6 al 5,9 nei maschi e dal 2,7% al 4,4% nelle femmine della classe 50-54 anni e della classe 65-69 anni rispettivamente negli esami successivi, dal 5,1% al 9,5% nei maschi e dal 3,3% al 6,3% nelle femmine rispettivamente ai primi esami).

Va sottolineata la percentuale media regionale in miglioramento di adesione delle persone positive al test all'esame di approfondimento (colonscopia) di secondo livello (81,9%), pur persistendo una bassa adesione in alcune aziende anche se in via di miglioramento. Permane comunque il notevole rischio di perdita di lesioni sia pre-cancerose (adenomi) che di veri e propri carcinomi invasivi.

Nel 2009 le persone positive al test in cui sono state riscontrate lesioni di interesse oncologico sono state 2.446 con polipi (adenomi) ad alto rischio e 380 con carcinoma invasivo (158 cancri al primo esame e 222 agli esami successivi di cui 36 adenomi cancerizzati al primo esame e 47 ai successivi), con un DR del 13,1‰ per adenomi avanzati e 5,7‰ per adenocarcinomi ai primi esami e 8,8‰ e 5,1‰ rispettivamente agli esami successivi.

Il valore predittivo positivo del test FOBT alla colonscopia risulta 31,5% per gli adenomi avanzati e 5,7% per i carcinomi ai primi esami e 27,1% e 3,8% agli esami successivi.

In oltre la metà dei casi stadiati (48% ai primi esami e 55% agli esami successivi, compresi gli adenomi cancerizzati) il tumore è risultato in stadio precoce (Dukes A). Rimane però ancora senza una precisa stadiazione attribuita l'8,6% degli adenocarcinomi diagnosticati al primo esame ed il 7,9% agli esami successivi. Tale percentuale è comunque venuta sensibilmente calando negli anni ed anche rispetto al dato del 2007 che era di oltre il 13%.

PREMESSA EPIDEMIOLOGICA

I tumori della mammella

In Italia i tumori della mammella rappresentano la neoplasia più frequente nel sesso femminile. Nel periodo 1998-2002, all'interno dell'area coperta dai Registri Tumori italiani (Pool AIRTum – Associazione Italiana Registri Tumori), il tumore della mammella ha rappresentato il 24,9% di tutti i tumori diagnosticati tra le donne. Anche in termini di mortalità è risultata la prima fra le cause tumorali con il 17,1% del totale dei decessi neoplastici. In Italia, il rischio di avere una diagnosi di tale patologia nel corso della vita (0-74 anni) è di 90,2‰ (1 caso ogni 11 donne), mentre il rischio di morire per tumore della mammella è di 19,8‰ (1 decesso ogni 50)¹. In Emilia-Romagna i rischi cumulativi per l'incidenza e la mortalità al 2007 sono 95,1‰ e 17,6‰.

Per quanto riguarda il dato riferito alla Regione Emilia-Romagna, l'incidenza proporzionale riferita al 2007, per quanto riguarda il tumore della mammella nel sesso femminile, si attesta al 27,6%, mentre per quanto riguarda la mortalità proporzionale al 16,2%.

Il tasso standardizzato di incidenza stimato dell'Emilia-Romagna per l'anno 2007 è di 121,5 per 100.000 abitanti (pop. europea), in Italia l'incidenza annua standardizzata per il periodo 1998-2002 è di poco inferiore: 114,4 per 100.000. Per quanto riguarda la mortalità il tasso standardizzato (pop. europea) per l'Emilia-Romagna ammonta a 23,9 per 100.000 abitanti, mentre a livello nazionale si osserva, per l'anno 2002, un tasso pari a 24,8 per 100.000 abitanti.

Gli ultimi dati inerenti alla sopravvivenza relativa mostrano che in Emilia-Romagna l'89,1% delle donne con tumore della mammella sono vive dopo 5 anni. Questo risultato è tra i migliori a livello italiano ed europeo.

I tumori del collo dell'utero

Nel periodo 1998-2002, di tutti i tumori diagnosticati tra le donne nell'area del pool AIRTum, il tumore della cervice uterina ha rappresentato l'1,6%, mentre in termini di mortalità ha costituito lo 0,6% di tutti i decessi neoplastici. In Italia, il rischio di avere una diagnosi di tumore della cervice uterina nel corso della vita (0-74 anni) è di 6,2‰ (1 caso ogni 163 donne), mentre il rischio di morire per tale neoplasia è 0,8‰. Gli analoghi rischi in Emilia-Romagna al 2007 sono 4,2‰ e 0,4‰ rispettivamente per l'incidenza e la mortalità.

Per quanto riguarda il dato riferito alla Regione Emilia-Romagna, l'incidenza proporzionale riferita al 2007, per quanto riguarda il tumore della cervice uterina, si attesta all'1,3%, mentre per quanto riguarda la mortalità proporzionale allo 0,7%.

Il tasso standardizzato di incidenza stimato dell'Emilia-Romagna per l'anno 2002 è di 5,6 per 100.000 abitanti (pop. europea); in Italia per il periodo 1998-2002 si osserva un'incidenza standardizzata annua pari a 7,8 per 100.000. Analizzando la mortalità, è opportuno precisare che sono stati considerati tutti i tumori dell'utero, ovvero corpo e collo, perchè la loro separazione nelle schede di morte è molto aleatoria e pertanto poco attendibile; in particolare, in Emilia-Romagna si registra un tasso standardizzato di mortalità (pop. europea) pari a 2,0 per 100.000 abitanti nel 2007, mentre è di 5,5 per 100.000 abitanti a livello nazionale per l'anno 2002⁴.

I dati sulla sopravvivenza relativa indicano che in Emilia-Romagna 72,3 donne con tumore del collo dell'utero su 100 sono vive dopo cinque anni; l'analogo dato nazionale è di 64 donne.

I tumori del colon-retto

I tumori del colon-retto, nel periodo 1998-2002 sono risultati al 4° posto in termini di frequenza fra le neoplasie diagnosticate negli uomini (M) e al 3° posto nelle donne (F), rispettivamente con l'11,3% e l'11,5%. Fra le cause di morte neoplastiche il colon-retto è stata la seconda in entrambi i sessi¹

Per quanto riguarda il dato riferito alla Regione Emilia-Romagna, l'incidenza proporzionale riferita al 2007, per quanto riguarda i tumori del colon-retto, si attesta al 14,4% nei maschi e al 13,3% nelle femmine (al terzo posto nei maschi, al secondo posto nelle femmine), mentre per quanto riguarda la mortalità proporzionale al 10,7% nei maschi ed all'11,7% nelle femmine (al secondo posto nei maschi, al terzo nelle femmine).

In Italia il rischio di avere una diagnosi di tumore del colon-retto al 2002 nel corso della vita (0-74 anni) è di 50,9‰ (1 caso ogni 20 uomini) e 31,3‰ (1 caso ogni 32 donne), mentre il rischio di morire è di 17,3‰ fra i maschi e di 10,00‰ fra le femmine. In Emilia-Romagna, i rischi cumulativi per incidenza e mortalità sono, nel 2007, 57,2‰ (M), 34,5‰ (F) e 15,9 (M), 8,3‰ (F).

Il tasso standardizzato di incidenza stimato dell'Emilia-Romagna per l'anno 2007 è di 73,3 nei maschi e 44,6 nelle femmine per 100.000 abitanti (pop. europea), mentre in Italia per il periodo 1998-2002 l'incidenza standardizzata annua è pari a circa 68 nei maschi e a circa 38 nelle femmine per 100.000. Per la mortalità il tasso standardizzato per l'Emilia-Romagna (pop. europea) ammonta nel 2007 a 23,1 per i maschi e 14,0 per le femmine per 100.000 abitanti; l'analogo dato a livello nazionale è 27,2 nei maschi e 16,4 nelle femmine per 100.000 abitanti.

La sopravvivenza relativa a cinque anni in Italia è attualmente del 59% per i maschi e 61% per le femmine mentre in Emilia-Romagna è del 64,0% nei maschi e di 61,5 nelle femmine².

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

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

In Emilia-Romagna sono attivi fin dal 1996 i programmi di screening per la prevenzione e la diagnosi precoce dei tumori del collo dell'utero e dei tumori della mammella, rivolti rispettivamente alle donne dai 25 ai 64 anni (1.250.000 circa), invitate ogni tre anni ad eseguire un pap-test e alle donne dai 50 ai 69 anni (560.000 circa), invitate ogni due anni ad eseguire una mammografia. Nel marzo 2005 è partito il terzo programma di screening finalizzato alla prevenzione e alla diagnosi precoce dei tumori del colon-retto: si rivolge a uomini e donne dai 50 ai 69 anni (oltre 1.100.000) che sono invitati ogni 2 anni ad eseguire un test per la ricerca del sangue occulto nelle feci.

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

Per quanto riguarda il programma di screening mammografico, dal Gennaio 2010, sulla base dell'evidenza scientifica e delle indicazioni del GISMa, è stata allargata la fascia di età della popolazione femminile coinvolta nel programma. In particolare l'intervento attualmente comprende le donne nella fascia di età 45-49 anni (175.000 donne circa), cui viene offerta una mammografia annuale, e 70-74 anni (131.000 donne circa) cui si continua ad offrire una mammografia biennale. Complessivamente tale modifica interessa circa 305.000 donne a livello regionale portando la popolazione bersaglio interessata dall'intervento, ora compreso fra i 45 ed i 74 anni, a circa 865.000 donne circa.

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

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

Il modello organizzativo

Il modello organizzativo è basato su una rete integrata di servizi collocati all'interno di ciascuna Azienda Sanitaria e facenti capo al Centro screening, in stretta relazione con quelli dell'Azienda Ospedaliera di riferimento (in Emilia-Romagna attualmente ci sono 11 AUSL e 5 Az. Osp.) là dove presente, coordinata a livello regionale dal Centro di riferimento e coordinamento regionale degli screening in oncologia, e dal coinvolgimento attivo e diretto nella gestione, valutazione e controllo di qualità, dei programmi aziendali e degli interventi di controllo di qualità. Si tratta pertanto di un programma multicentrico facente capo alle singole Aziende sanitarie ma opportunamente ed attivamente coordinato a livello regionale.

Il coinvolgimento attivo e diretto dei professionisti nella gestione e nel presidio dell'intero percorso diagnostico-terapeutico - affinché pur multidisciplinare risulti integrato, unico e continuativo - e dei gruppi regionali di lavoro per la promozione e la verifica della qualità caratterizzano il modello come "partecipato" e si basano sul confronto fra pari.

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

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

- indirizzo, predisposizione di linee guida e protocolli;
- indicazione degli obiettivi da raggiungere;
- predisposizione di campagne e materiale informativo e di iniziative comunicative;
- reportistica periodica sugli interventi regionali a vari livelli istituzionali, professionali e dei cittadini;
- identificazione di indicatori e standard di riferimento per la verifica di qualità e d'impatto degli stessi, verifica e monitoraggio periodico;
- rilevazione degli eventi critici e sentinella, attivazione dei gruppi di lavoro dei professionisti per il miglioramento della qualità ad essi mirati;
- supporto operativo e logistico alla gestione dei programmi;
- formazione ed aggiornamento degli operatori impegnati nei programmi;
- interrelazione attiva ed operativa integrata e collaborazione con l'Osservatorio Nazionale Screening (ONS), il CCM del Ministero della Salute e l'NSIS per la predisposizione e gestione del flusso informativo regionale e nazionale mediante Data warehouse (DWH);
- Promozione dell'attività di ricerca nell'ambito dei programmi di screening sia a livello locale che regionale che nazionale.

Il Centro di riferimento e coordinamento regionale, per gli aspetti di valutazione epidemiologico-scientifica e d'impatto, si avvale della struttura epidemiologica del Registro Tumori della Romagna mediante convenzione ad hoc e fornisce periodicamente i risultati dei suoi programmi all'ONS. Ad esso fa capo anche il Registro Tumori di Patologia regionale specificamente creato per la valutazione d'impatto dei tre programmi di screening attivi in Emilia-Romagna e la verifica del raggiungimento degli obiettivi di salute previsti per la popolazione interessata.

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

Al **livello aziendale** compete la gestione dell'intervento sul territorio, tramite il **Centro Screening** unificato per tutti i programmi, che è la soluzione indicata a tutte le realtà ed ora in via di completa realizzazione a livello regionale, oppure anche articolato per singolo programma, che è il fulcro organizzativo dell'intero intervento, anche se si ritiene necessaria almeno la presenza di un coordinatore aziendale per tutti e tre i programmi di screening. Il Centro screening comprende al suo interno la struttura di gestione degli inviti e delle risposte, il call center ed il front office di riferimento del o dei programmi, l'organizzazione della presa in carico complessiva e, attraverso il responsabile del caso, della gestione integrata della rete dei servizi, la gestione dei percorsi diagnostico-terapeutici multidisciplinari, la raccolta ed elaborazione dei dati aziendali e la trasmissione degli stessi al Centro di riferimento e coordinamento regionale per i necessari controlli di merito che consenta la corretta e completa trasmissione degli stessi all'Osservatorio Nazionale Screening.

Là dove presenti (Parma, Reggio Emilia, Modena, Bologna, Ferrara), le Aziende Ospedaliere sono chiamate a partecipare attivamente all'intervento mettendo a disposizione i servizi necessari a

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

Tabella 1 - I Responsabili dei Programmi

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

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

Referente epidemiologico: Priscilla Sassoli de' Bianchi

Responsabili del Programma nelle Aziende sanitarie:

	Screening mammografico	Screening tumori collo dell'utero	Screening tumori del colon-retto
Piacenza	Renato Silva Elisabetta Borciani	Pier Giorgio Dataro Elisabetta Borciani	Antonella Camoni Elisabetta Borciani
Parma	Giovanni Maria Conti Marella Zatelli	Luigi Lombardozzi Marella Zatelli	Angelo Franzè Corrado Zurlini Anna Bertelè Mara Zatelli
Reggio-Emilia	L. Carlo Alberto Mori Luisa Paterlini	Sonia Prandi Luisa Paterlini	Romano Sassatelli Luisa Paterlini
Modena	Elisabetta Ceresatto	Raffaella Andresini	Rossella Corradini
Bologna	Adriana Pasquini Marilena Manfredi Gianni Saguatti	Adriana Pasquini Marilena Manfredi Paolo Cristiani	Adriana Pasquini Marilena Manfredi Patrizia Landi Nicola D'Imperio Franco Bazzoli Vincenzo Eusebi
Imola	Roberto Nannini	Roberto Nannini	Roberto Nannini
Ferrara	Giorgio Benea Orazio Buriani	Donatella Beccati Orazio Buriani	Vincenzo Matarese Giorgio Zoli Orazio Buriani
Ravenna	Patrizia Bravetti	Patrizia Schincaglia	Omero Triossi
Forlì	Fabio Falcini	Fabio Falcini	Fabio Falcini
Cesena	Marina Faedi Mauro Palazzi	Massimo Farneti Mauro Palazzi	Paolo Pazzi Mauro Palazzi
Rimini	Sandro Quaranta Debora Canuti	Franco Desiderio Debora Canuti	Mauro Giovanardi Debora Canuti

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

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

I programmi di formazione

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

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

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

I programmi di ricerca

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

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

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

Alcuni Gruppi (monodisciplinari) vedono la presenza di professionisti della stessa disciplina per approfondire temi specifici, altri (multidisciplinari) integrano diverse professionalità con il compito di rendere omogenei su tutto il territorio regionale i percorsi diagnostico-terapeutici. Quest'ultima tipologia di Gruppo ha permesso di definire e condividere linee guida e protocolli diagnostico-terapeutici regionali di riferimento ed il loro periodico aggiornamento.

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

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

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

Organizzazione e valutazione degli screening

Coordinatori: *Luisa Paterlini, Fabio Falcini*

Aspetti comunicativi

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

	Gruppi di lavoro	Coordinatori
Screening mammografico	Trattamento	<i>Mario Taffurelli (Chirurgia) Giovanni Frezza (Radioterapia) Antonio Frassoldati (Oncologia) Claudio Zamagni (Oncologia)</i>
	Formazione T.S.R.M. e Radiologi	<i>Patrizia Bravetti Gianni Saguatti Silvia Salimbeni Vania Galli</i>
	Nuove tecnologie e controlli di qualità	<i>Domenico Acchiappati Luciano Feggi Elisabetta Ceresatto Gianni Saguatti Fabio Falcini Silvia Salimbeni Vania Galli</i>
	Citologia e istologia	<i>Vincenzo Eusebi (Istologia) M.Grazia Cattani (micro Ist.) Donatella Beccati (Citologia)</i>
Screening tumori collo dell'utero	Citologia e istologia	<i>Arrigo Bondi Sonia Prandi</i>
	Approfondimento diagnostico e trattamento	<i>Silvano Costa Silvana Borsari Paolo Cristiani Fausto Boselli Patrizia Schincaglia Paola Garutti Marilena Manfredi</i>
Screening tumori coloretali	Istologia	<i>Giovanni Lanza Claudia Bertarelli Evandro Nigrisoli</i>
	Trattamento chirurgico	<i>Luigi Roncoroni Michela Piccoli</i>
	Laboratorio analisi	<i>Patrizia Menozzi Roberta Corradini</i>
	Programma rischio familiare e genetico e endoscopia	<i>Maurizio Ponz de Leon Romano Sassatelli Omero Triossi</i>

Il monitoraggio dei risultati e della qualità del programma

La Regione Emilia-Romagna, fin dall'inizio del programma di screening, ha attivato specifici strumenti atti a verificare il raggiungimento degli obiettivi stabiliti e valutare la qualità delle diverse fasi del percorso di screening. Il sistema di monitoraggio degli interventi è basato principalmente sulla costituzione di un Registro Tumori di Patologia regionale per le patologie oggetto dei programmi di screening (collegato in rete coi Registri Tumori di popolazione e di Patologia aziendali o di area presenti nella Regione Emilia-Romagna: Registro Tumori Romagna, di Ferrara, di Modena e Reggio Emilia, di Parma per quanto riguarda i Registri di popolazione; Registri di Piacenza e Bologna per quanto riguarda i Registri di Patologia) e su schede di rilevazione dei dati ad hoc, periodicamente proposte alle AUSL da parte del Centro di coordinamento e riferimento regionale.

Il Centro regionale invia inoltre i dati così raccolti dalle realtà aziendali, come tutte le altre Regioni italiane dove sono attivi programmi di screening a valenza regionale, attraverso il flusso informativo nazionale all'Osservatorio Nazionale Screening strumento tecnico-scientifico del Centro per il controllo delle malattie (CCM) del Ministero della Salute e del Coordinamento sanità delle regioni incaricato del monitoraggio degli interventi regionali a livello nazionale.

Per quanto riguarda gli interventi di screening per i tumori del collo dell'utero e della mammella i dati sono raccolti in forma aggregata (come pure previsto da parte dell'ONS). Il flusso informativo regionale per lo screening dei tumori del colon-retto è basato invece dal 2010 su di un tracciato record individuale. Tale strumento di registrazione e di trasmissione dei dati è in via di predisposizione anche per quanto riguarda lo screening mammografico con previsione di attivazione nel 2012 ed è in programma anche per quanto riguarda lo screening del collo dell'utero. A livello nazionale è in corso di predisposizione l'attivazione del flusso informativo riguardante i programmi di screening basato su Data Warehouse (DWH), quindi su tracciato record individuale, flusso che entrerà a far parte del cruscotto dell'NSIS del Ministero della Salute.

Per soddisfare il debito informativo regionale e nazionale inoltre vengono raccolti dati riguardanti il controllo di qualità del trattamento terapeutico complessivo per i tumori della mammella (attraverso il file SQTM).

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

I Registri Tumori di Patologia regionali archiviano tutti i casi incidenti di tumore della mammella, del collo dell'utero in situ ed invasivo diagnosticati in donne residenti di tutte le età e del colon-retto diagnosticati nelle donne e negli uomini della popolazione interessata dal programma. I tumori possono essere registrati anche in base alla sola conferma citologica o clinica. Per i tumori mammari bilaterali è prevista la doppia registrazione. Sono oggetto della raccolta ed analisi dettagliata, anche se tale raccolta, per la sua complessità, riguarda in particolare solo alcune realtà (a cominciare e sotto il coordinamento dei Registri Tumori di Ferrara) anche le lesioni precancerose del collo dell'utero (CIN2/CIN3) e del colon-retto (adenomi avanzati in particolare) in quanto la loro identificazione rappresenta uno degli obiettivi primari del programma di screening.

Il Registro, che raccoglie i dati a partire dal 1997 (2003 per il colon-retto), rappresenta, come già detto, il lavoro congiunto di tutti i Registri Tumori di popolazione operanti sul territorio (Romagna, Imola, Ferrara, Modena, Reggio Emilia, Parma) e dei Centri screening. Per le aree non coperte dai Registri Tumori sono stati attivati dei Registri specifici di Patologia (Bologna e Piacenza), in gran parte gestiti direttamente dai Centri screening ed in via di trasformazione in Registri Tumori di popolazione.

Accanto alle variabili raccolte routinariamente dai Registri, ve ne sono altre, introdotte allo scopo di

comprendere meglio l'andamento del tumore della mammella, del collo dell'utero e del colon-retto soprattutto in relazione alla valutazione ad hoc di alcuni aspetti specifici dei programmi di screening di popolazione. A tal fine i Centri screening hanno il compito di classificare ciascun nuovo caso in funzione della relativa storia di screening.

Le schede di rilevazione dati

Il programma regionale è dotato di un sistema informativo al quale aderiscono tutti i Centri screening aziendali. Il sistema informativo prevede la rilevazione di una serie di informazioni (dati aggregati per lo screening dei tumori della mammella e del collo dell'utero) tramite specifiche schede informatizzate. Le schede aziendali vengono periodicamente analizzate a livello regionale per costruire gli indicatori aziendali e regionali, confrontare le realtà fra loro e produrre misure medie regionali. Viene inoltre utilizzato per rispondere al debito informativo nazionale nei confronti dell'Osservatorio Nazionale Screening del CCM del Ministero della Salute e del Coordinamento sanità delle regioni.

In particolare:

- **le schede d'avanzamento puntuali**

Tali schede, attive per i programmi di screening mammografico, del collo dell'utero e dal 2010 anche per quello dei tumori del colon-retto, consentono di verificare l'avanzamento del programma di screening e la partecipazione della popolazione femminile. Fino al 2004 i dati di adesione e estensione sono stati raccolti sia per round che su base annuale. La rilevazione per round, a causa della diversa attivazione e gestione dei singoli programmi, rendeva difficile l'interpretazione dell'effettiva estensione del programma stesso. Pertanto è stata predisposta una nuova scheda di rilevazione puntuale, prima in via sperimentale nel 2004 e poi stabilmente dal 2005.

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

- **le schede di sorveglianza**

Sono compilate annualmente dai Centri screening sia per il Centro di riferimento regionale screening che per l'Osservatorio Nazionale Screening; permettono di calcolare gli indicatori di processo del programma e gli indicatori precoci di esito.

L'attuale modello di rilevazione consente la raccolta dei dati suddivisa per primi esami ed esami successivi e comprende, per gli screening mammografico e dei tumori del collo dell'utero, anche gli accessi spontanei secondo le caratteristiche previste dai programmi stessi.

- **Il tracciato record individuale**

Consiste nella registrazione e nella conseguente storicizzazione di tutti i dati necessari a costruire gli indicatori previsti per la valutazione dei programmi per ogni singola persona compresa nella popolazione bersaglio inclusa nei programmi di screening identificata individualmente. Attualmente è già attivo ed utilizzato dal 2010 nell'ambito del programma di screening dei tumori del colon-retto. Come già detto prima, al momento è in via di predisposizione analogo strumento per quanto riguarda lo screening mammografico (adozione prevista nel 2012) e successivamente è previsto anche per lo screening dei tumori del collo dell'utero.

L'accreditamento

Per ciascuno dei tre programmi è stato messo a punto da parte di un gruppo di lavoro ad hoc dell'Agenzia sanitaria regionale in collaborazione col Centro di coordinamento screening regionale, secondo quanto previsto dalle normative regionali ad hoc (Legge regionale n. 34 del 1998), un documento di accreditamento funzionale dei programmi di screening e dei percorsi ad esso collegati (per lo screening dei tumori del colon-retto è in corso di completamento). I documenti riguardanti i programmi di screening dei tumori del collo dell'utero e della mammella sono poi stati formalmente recepiti e resi esecutivi mediante Delibera regionale n. 1489 del 15 Ottobre del 2007 e ciò ha reso il documento vincolante sia per le Aziende sanitarie regionali sedi dei Centri screening aziendali sia per l'Assessorato alle politiche per la salute sede del Centro di riferimento e coordinamento regionale screening in oncologia. Essi contengono tutte le indicazioni necessarie per rendere funzionalmente accreditato il programma di screening non tanto per i servizi e le strutture coinvolte, che fanno riferimento ai documenti di accreditamento specifici approvati a livello regionale, quanto per la miglior funzionalità e gestione dei percorsi diagnostico-terapeutici ed organizzativi integrati e per i processi di valutazione dei programmi stessi, con l'obiettivo principale di garantirne i massimi livelli di qualità e di omogeneità su tutto il territorio regionale.

Nel 2012 è prevista l'adozione formale con delibera del documento di accreditamento per quanto riguarda lo screening dei tumori del colon-retto e la revisione dei due documenti di accreditamento per quanto riguarda lo screening mammografico e dei tumori del collo dell'utero. Tutti e tre i documenti verranno poi accorpati in un unico documento contenente una premessa comune e l'articolazione successiva specifica per ogni singolo programma

L'informazione e la comunicazione

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

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

Le campagne regionali si sono svolte nel 1998, nel 2001 per gli screening per i tumori del collo dell'utero e della mammella e nel 2009 solo per lo screening mammografico in occasione dell'allargamento delle fasce di età interessate e per lo screening dei tumori del colon-retto in due tempi: a marzo 2005 e fra la fine del 2005 e l'inizio del 2006.

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

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

Gli stessi risultati vengono discussi annualmente in appositi seminari regionali con i responsabili dei programmi, i referenti epidemiologi, i responsabili dei gruppi di lavoro per il controllo di

qualità, i principali operatori interessati e discussants esterni invitati che consentano di evidenziare le criticità e di identificare le azioni di miglioramento da perseguire per ogni programma.

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

È stato inoltre prodotto materiale informativo per le donne richiamate ad eseguire approfondimenti diagnostici a seguito del test di screening positivo nell'ambito dello screening mammografico e per i tumori del collo dell'utero; è stato predisposto materiale informativo e di lavoro per gli operatori di front-office e che si occupano della segreteria organizzativa di screening in termini di comunicazione e di predisposizione del materiale necessario alla gestione dell'intervento.

Il Centro di riferimento e coordinamento regionale dei programmi di screening cura la realizzazione del materiale informativo che annualmente viene prodotto dall'Assessorato sull'attività svolta relativa a questi programmi di sanità pubblica.

BIBLIOGRAFIA

- AIRT Working group. I tumori in Italia - Rapporto 2006: Incidenza, Mortalità e stime. Epidemiologia & Prevenzione 30 (1) supplemento 2, 2006
- AIRT Working group. I tumori in Italia, Rapporto 2007: Sopravvivenza. Epidemiologia & Prevenzione 31 (1) supplemento 1, 2007
- Ferretti S., Finarelli A.C. I tumori in Emilia-Romagna –2007: Collana Contributi Regione Emilia-Romagna. Volume 67, 2011
- Registro di mortalità regionale – REM - 2008 <http://www.regione.emilia-Romagna.it/sas/rem/index.htm>.
- Verdecchia A. et al. Survival of cancer patients in Italy. The Itacare Study. Tumori 1997; 83: 1-507
- Rosso S. et al. Sopravvivenza dei casi di tumore in Italia negli anni novanta: i dati dei Registri Tumori. Epidemiologia & Prevenzione 25 (3) supplemento, 2001
- Berrino F. et al Survival of Cancer Patients in Europe the EUROCARE-2 Study. IARC Scientific Publications No. 151. Lyon, International Agency for research on Cancer, 1999
- Osservatorio Nazionale Screening – Rapporti brevi screening del tumore della mammella, screening del tumore del collo dell’utero, screening del tumore del colon-retto e Ottavo Rapporto 2009
- European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis (Fourth Edition) European Commission 2006
- European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. (Second Edition) European Commission 2008
- European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening (First Edition) European Commission 2010
- Agenzia Sanitaria Regionale, Assessorato alle politiche per la salute, Commissione Oncologica Regionale Raccomandazioni su alcuni aspetti riguardanti le procedure di Anatomia Patologica, chirurgiche e la Terapia medica adiuvante nella tecnica del Linfonodo sentinella nel carcinoma della mammella www.saluter.it/screening_femminili, 2007
- Agenzia Sanitaria Regionale, Assessorato alle politiche per la salute, Commissione Oncologica Regionale Il trattamento chirurgico del carcinoma della mammella www.saluter.it/screening_femminili, 2008
- Osservatorio Nazionale Screening, CCM Ministero della salute: Come cambia l’epidemiologia del tumore della mammella in Italia: i risultati del progetto IMPATTO dei programmi di screening mammografico. Impact Working Group; Eugenio Paci, Donella Puliti Editors. 2011
- Agenzia Sanitaria Regionale, Requisiti per l’accreditamento di programmi di screening per la prevenzione e diagnosi precoce del tumore della cervice uterina; D.R. 1489/2007
- Agenzia Sanitaria Regionale, Requisiti per l’accreditamento di programmi di screening per la diagnosi precoce del tumore della mammella; D.R. 1489/2007

I RISULTATI DEI PROGRAMMI DI SCREENING

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

Per ciascun programma vengono presentati:

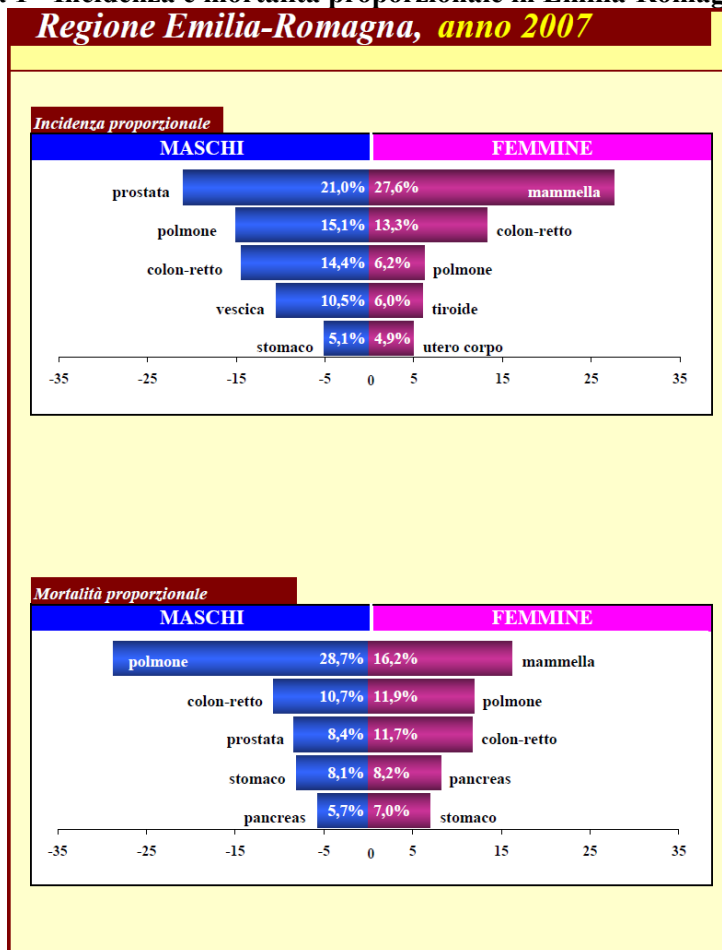
- i dati relativi all'adesione ed estensione aggiornati al 30 Giugno 2011 per gli screening femminili e a Novembre del 2010 per lo screening dei tumori del colon-retto
- i risultati dei principali indicatori di processo derivanti dai dati rilevati a livello regionale e trasmessi all'Osservatorio Nazionale Screening; si tratta di dati annuali suddivisi tra popolazione rispondente per la prima volta allo screening organizzato (primi esami) e popolazione che ha già precedentemente aderito almeno una volta (esami successivi). Sono illustrati i trend temporali per anno con particolare attenzione agli ultimi anni disponibili, fino al 2008. Nella presentazione è indicato il valore medio regionale, confrontato con quello nazionale e accompagnato dal confronto con lo standard di qualità consigliato. Per gli indicatori principali, inoltre, è riportato il dato a livello di Azienda sanitaria. Per lo screening dei tumori colorettali sono presentati i dati complessivi dall'inizio dello screening nel 2005 fino a tutto il 2008.
- la descrizione della casistica desunta dal Registro Tumori di Patologia regionale per quanto riguarda i tumori maligni della mammella e del collo dell'utero e del colon-retto relativa al periodo 1997-2007: si tratta di tutti i tumori di questi organi diagnosticati nelle donne e negli uomini per quanto riguarda il colon-retto residenti in Emilia-Romagna. La presentazione mette in rilievo in particolare il confronto tra le caratteristiche dei casi screen e non screen detected.

ANDAMENTO DELLA MORTALITÀ, DELL'INCIDENZA E DELLA PREVALENZA DEI TUMORI DELLA MAMMELLA IN EMILIA-ROMAGNA ED IN ITALIA: TREND E CONFRONTI POSSIBILI

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

In Emilia-Romagna, come in Italia, il carcinoma della mammella rappresenta il tumore più frequente nelle donne (non considerando i carcinomi cutanei) e la prima causa di morte per tumore nel sesso femminile, in tutte le fasce di età (**tab. 1**). Incidenza e prognosi di questa patologia sono state negli anni caratterizzate da notevoli variazioni, legate alle abitudini di vita e ai cambiamenti demografici nella popolazione, ma specialmente prodotte dalla diffusione dei programmi di screening mammografico, che hanno rappresentato un fattore di profondo cambiamento nella cultura della prevenzione e nell'evoluzione dei trattamenti e della storia clinica della malattia.

Tabella 1 - Incidenza e mortalità proporzionale in Emilia-Romagna, 2007

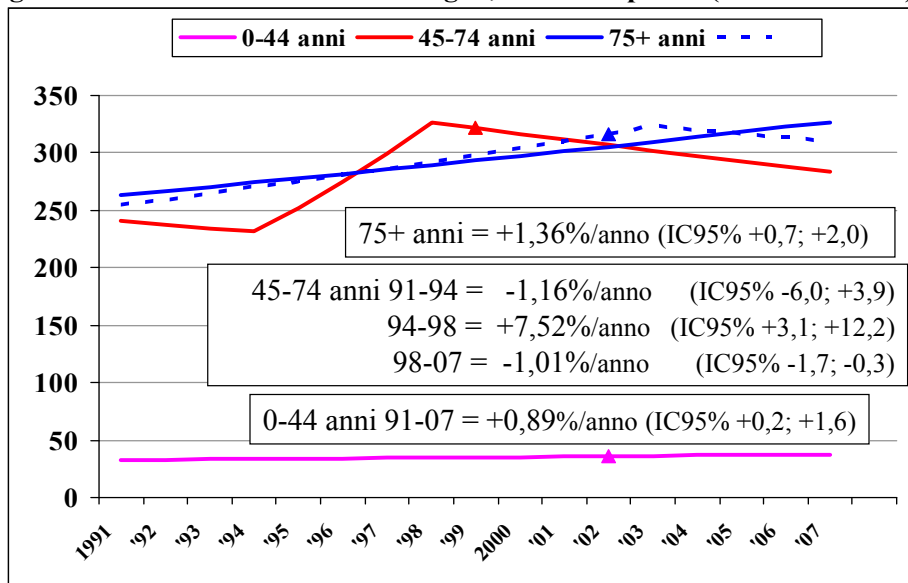


Incidenza

Il programma regionale di screening mammografico ha notevolmente influenzato l'andamento temporale dell'incidenza in Regione: il suo inizio nella seconda metà degli anni '90 ha determinato nella fascia di età 45-74 anni un deciso incremento della stessa, seguito da una stabilizzazione con

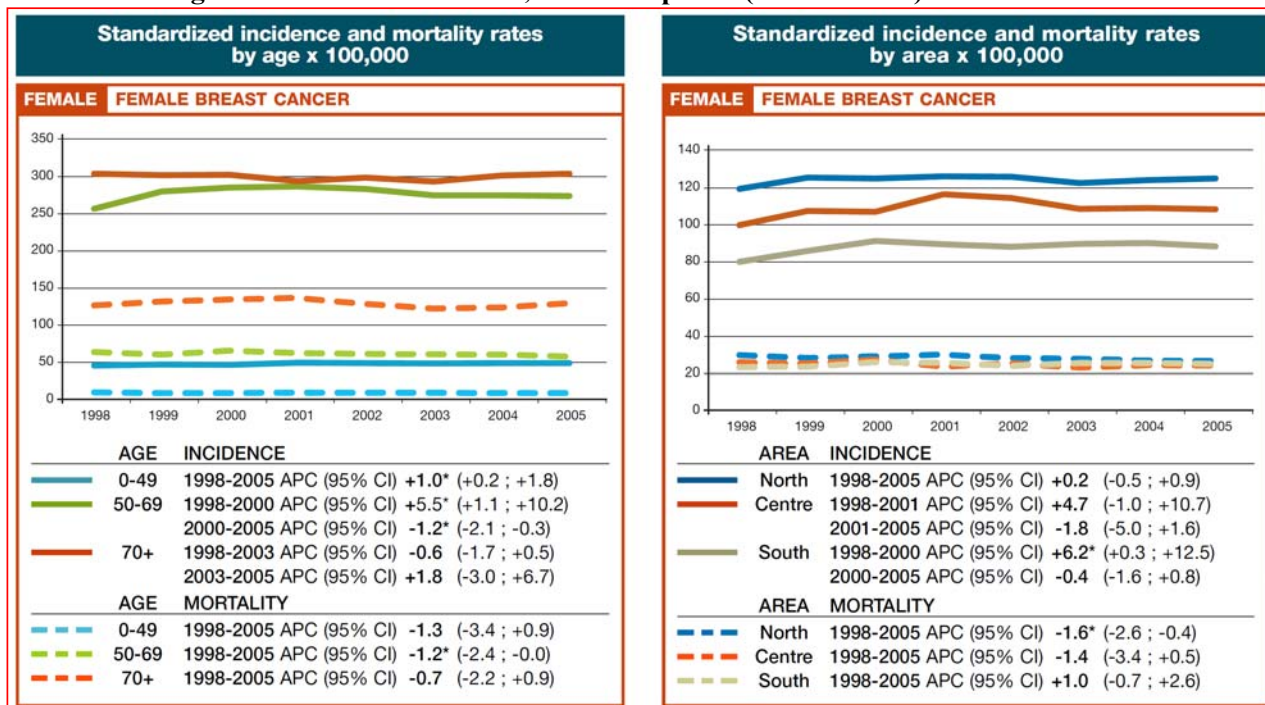
moderato decremento a partire dall'anno 2000, con effetti indiretti anche a carico delle età più giovani e più anziane (fig. 1).

Figura 1 - Incidenza in Emilia-Romagna, trend temporali (tassi st. ER '98)



Il dato nazionale appare in questo senso più sfumato, per la disomogenea diffusione dello screening sia in senso geografico che temporale, pur mantenendo analoghe caratteristiche nel decennio a cavaliere del 2000; interessante è notare il più marcato aumento nelle Regioni centrali e meridionali del Paese, anch'esso verosimilmente in relazione all'impatto dei programmi di diagnosi precoce (fig. 2).

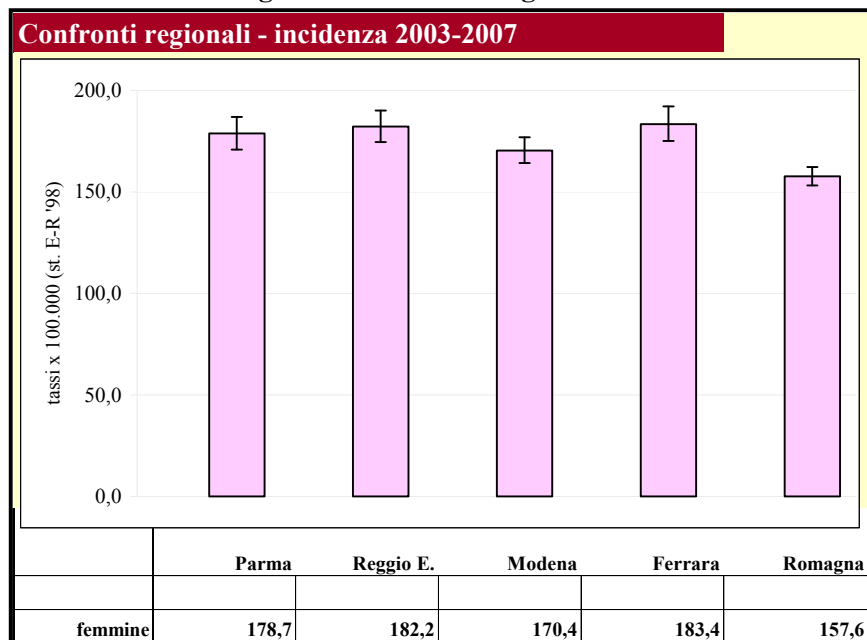
Figura 2 - Incidenza in Italia, trend temporali (tassi st. EUR)



Fonte: AIRTUM WG. I tumori in Italia, rapporto 2009. Ed. inferenze scarl.

Una moderata differenza territoriale di incidenza in Regione è evidenziata da livelli moderatamente più bassi in Romagna, rispetto alle altre Province emiliane coperte da un Registro Tumori (**fig. 3**).

Figura 3 - Confronti regionali di incidenza

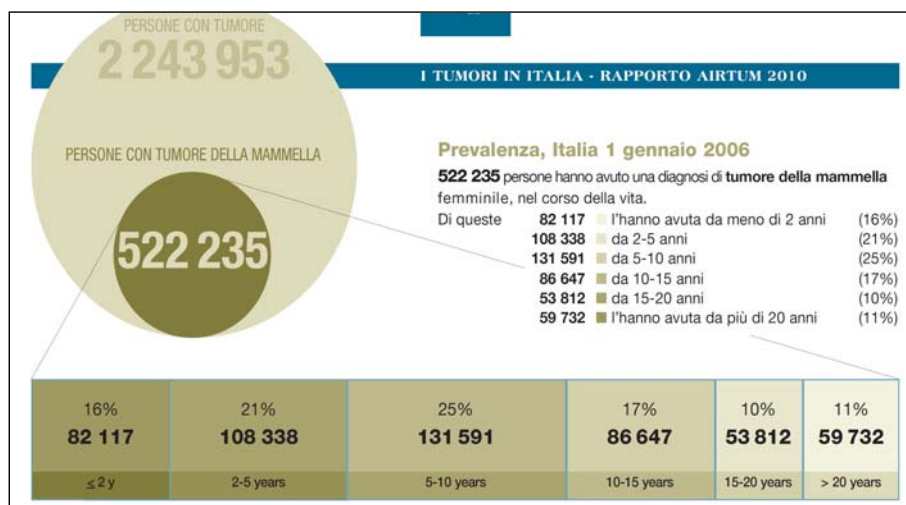


Prevalenza

Il numero dei malati presenti in una popolazione (prevalenza) è direttamente proporzionale alla quantità di nuovi casi nel tempo (incidenza) e alla sopravvivenza dei malati. Nel carcinoma della mammella, gli elevati livelli di entrambi i parametri determinano un alto numero di donne in varie fasi del percorso terapeutico e di follow-up.

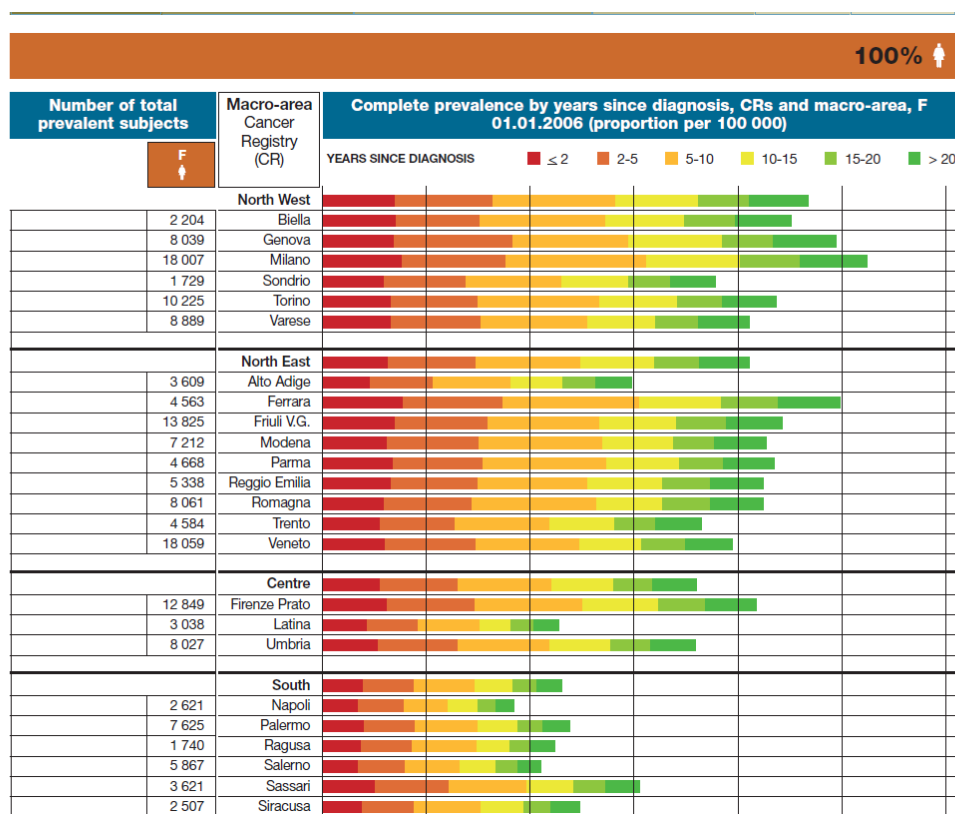
In Italia attualmente oltre 500.000 donne convivono con una pregressa diagnosi di carcinoma mammario. In Emilia-Romagna sono quasi 46.000 le donne che vivono questa situazione, con proporzioni nella popolazione superiori alle circostanti aree del nord-est del Paese (**figg. 4 e 5**): la maggior parte di loro si trova nella fascia di età tra i 60 e i 74 anni e a differente distanza di tempo dalla diagnosi, con conseguenti diverse esigenze sul piano terapeutico, personale e sociale (**fig. 6**). La sopravvivenza regionale a 5 anni dalla diagnosi ha mostrato nel tempo valori crescenti e attualmente attestati oltre il 90% (**fig. 7**).

Figura 4 - La prevalenza del carcinoma mammario in Italia



Fonte: AIRTUM WG. I tumori in Italia; rapporto 2010. Ed. Inferenze scarl

Figura 5 - Prevalenza del carcinoma mammario in aree coperte da Registri Tumori.



Fonte: AIRTUM WG. I tumori in Italia; rapporto 2010. Ed. Inferenze scarl

Figura 6 - Prevalenza del carcinoma in Emilia-Romagna per età e anni dalla diagnosi

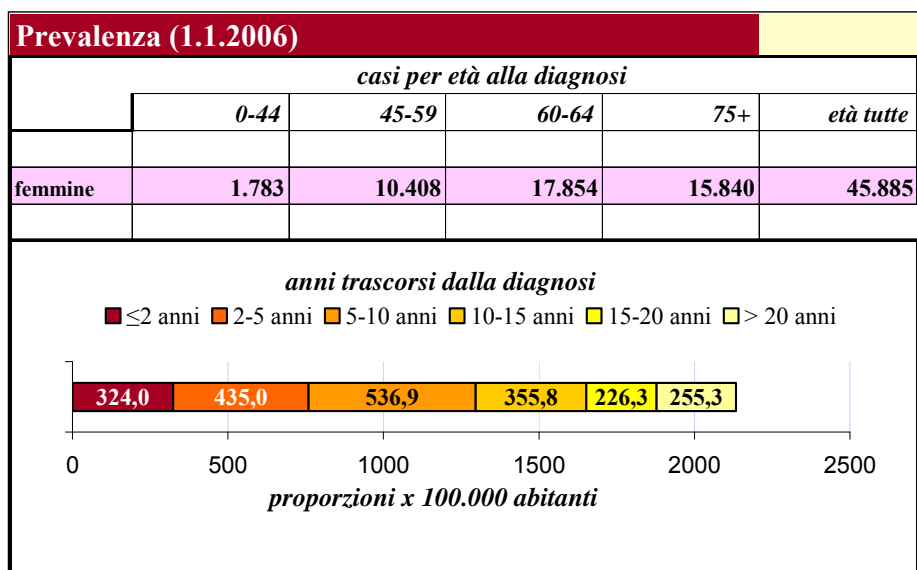


Figura 7 - Sopravvivenza in Emilia-Romagna

		femmine			
		osservata	relativa	relativa	
casi		2001-2005		1996-2000	1991-1995
1 anno		91,6	93,3	93,5	92,9
3 anni		82,1	86,9	83,5	83
5 anni		75,9	83,5	79,2	79,9
	(IC 95%)	(73,9-77,8)	(81,3-85,5)	(76,7-81,4)	(77,1-82,3)
10 anni		-	-	76,0	77,9

Mortalità

Come già discusso (Goldoni e coll. 2011), l'Emilia-Romagna presenta un livello di mortalità medio per il tumore della mammella, situandosi al confine di una fascia ad elevata mortalità che attraversa tutto il continente da nord-ovest a sud-est.

All'interno della Regione, non si osservano differenze statisticamente significative, anche se si conferma un trend est-ovest, i tassi standardizzati maggiori si osservano a Piacenza e Parma (**fig. 9**). Per quanto riguarda il trend temporale, è importante notare la generale tendenza alla riduzione, costante nel periodo 1995-2008, di poco più dell'1% annuo. Se però si suddivide per classi di età, si osserva al contrario un lieve aumento fra le più anziane (0,36%), mentre la riduzione è del 2% nella età interessata dallo screening (45-74) e del 3% al di sotto dei 44 anni (**fig. 10**): pare quindi evidenziarsi sia un effetto dell'attività di screening, sia anche un trend in riduzione, legato essenzialmente, dato il lieve aumento dell'incidenza nello stesso periodo, ad un mix fra aumento/miglioramento diagnostico e miglioramento delle terapie, che interessa le donne più

giovani.

Figura 9 - Mortalità in Emilia-Romagna

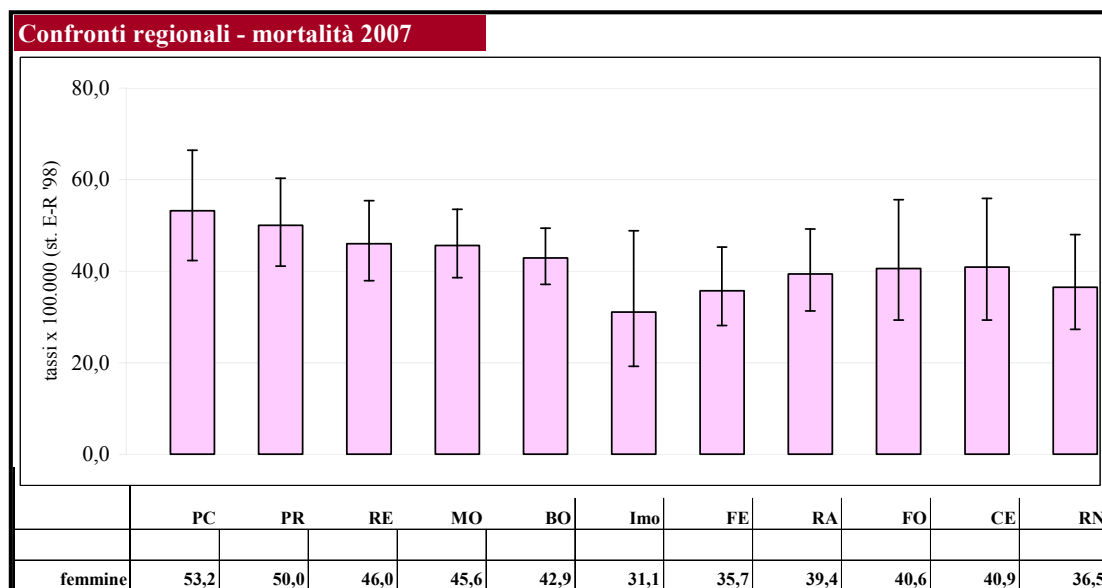
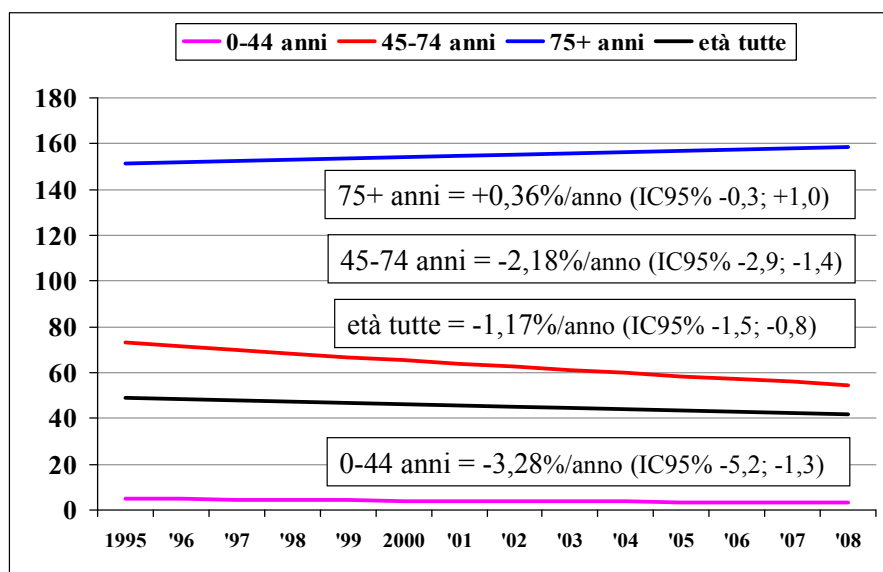


Figura 10 - Mortalità in Emilia-Romagna, trend temporali per età (tassi st. ER '98)



BIBLIOGRAFIA

- Ferretti S, Finarelli AC. I tumori in Emilia-Romagna 2007. Contributi, n. 67, Regione Emilia-Romagna 2011 (www.saluter.it)
- AIRTUM Working Group. I tumori in Italia, rapporto 2009: i trend dei tumori negli anni duemila (1998-2005). Epidemiol Prev 2009; 4-5 suppl. 1. (www.registri-tumori.it)
- AIRTUM Working Group. I tumori in Italia, rapporto 2010: La prevalenza dei tumori in Italia: persone che convivono con un tumore, lungosopravvivenenti e guariti. Epidemiol Prev 2010; 5-6 suppl. 2. (www.registri-tumori.it)
- Goldoni C.A., Bonora K., Barbieri G., De Girolamo G. La mortalità dei tumori della mammella in Emilia-Romagna ed in Italia: trend e confronti possibili. Contributi, n. 66, Regione Emilia-Romagna 2011 (www.saluter.it)

IL PROGRAMMA DI SCREENING MAMMOGRAFICO IN EMILIA-ROMAGNA: SURVEY AL 31/12/2009

Priscilla Sassoli de' Bianchi - *Direzione Generale Sanità e Politiche sociali*

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

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

Occorre considerare che non tutte le donne appartenenti alla popolazione bersaglio sono eleggibili per le procedure di invito, come ad esempio le donne già seguite per la patologia oncologica oggetto dello screening, o quelle che hanno da poco eseguito una mammografia al di fuori del programma. Tra le oltre 870.000 donne in età compresa tra i 45 e i 74 anni, la popolazione da invitare nell'anno 2010 corrisponde a tutte le donne di 45-49 anni (mammografia annuale) più metà di quelle tra i 50 e i 74 anni (mammografia biennale), pari a 528.763. Tenendo conto delle esclusioni prima dell'invito, ne sono state invitate 404.518 (83,8%) e il 69,3% ha aderito (**tab.1**). L'adesione risulta inferiore nelle due nuove fasce di età, ma raggiunge comunque livelli molti buoni. Qualche difficoltà si è riscontrata nel rispettare l'impegno di invitare tutte le donne di 45-49 anni (66,5%), ma occorre considerare che è stato il primo anno dell'allargamento dello screening e si tratta di un numero considerevole di persone in più da invitare, che ha richiesto alle AUSL uno sforzo organizzativo molto impegnativo.

Tabella 1 - Popolazione femminile di 45-74 anni da invitare nell'anno 2010, proporzione di popolazione effettivamente invitata e aderente.

Fascia di età	Popolazione bersaglio annuale	Esclusioni prima dell'invito	N. donne invitate	N. donne aderenti	Esclusioni dopo l'invito	Popolazione invitata (%)	Adesione all'invito (%)
45-49	182.449	13.830	112.198	60.453	15.992	66,5	62,8
50-69	281.548	23.753	232.981	156.902	18.431	90,4	73,1
70-74	64.766	8.520	59.339	35.736	4.958	105,5	65,7
<i>Totale</i>	<i>528.763</i>	<i>46.102</i>	<i>404.518</i>	<i>253.091</i>	<i>39.381</i>	<i>83,8</i>	<i>69,3</i>

L'Osservatorio Nazionale Screening (ONS) è stato individuato dal Ministero della Salute come strumento tecnico a supporto sia delle Regioni per l'attuazione dei programmi di screening che del Ministero per la definizione delle modalità operative, monitoraggio e valutazione dei programmi. All'ONS affluiscono, ogni anno, i dati relativi all'attività svolta dai programmi di screening attivi in Italia, compresi quelli della Regione Emilia-Romagna che saranno di seguito presentati, con particolare attenzione ai risultati dell'ultimo anno disponibile: il 2009.

In Italia, al 2009, era coperta da un programma organizzato di screening mammografico il 93% della popolazione di 50-69 anni, la percentuale regolarmente invitata nel 2009 è stata del 71% e il 56% ha aderito.

Gli indicatori di processo e di qualità fino all'anno 2009 (fascia 50-69 anni)

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

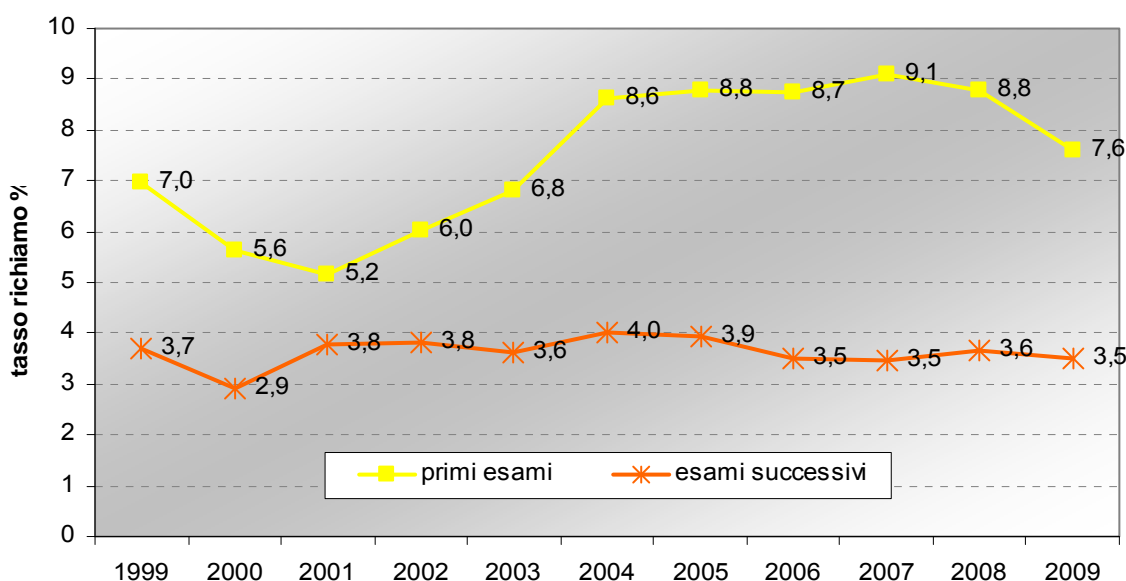
Nel 2009 sono state esaminate 26.861 donne per la prima volta e 146.622 per la seconda volta o più.

Gli approfondimenti diagnostici: il tasso di richiamo

Si intende per risultato “positivo” della mammografia la segnalazione di qualunque lesione che rappresenti indicazione per l'approfondimento diagnostico (visita, ecografia, accertamento citologico o istologico su materiale da agoaspirato o su biopsia preoperatoria). Per questo motivo si parla di tasso di richiamo per 100 donne che eseguono la mammografia di screening; è importante che questo tasso sia costantemente monitorato, l'obiettivo infatti è quello di selezionare le donne a maggior rischio di avere un tumore ma contenendo il più possibile i falsi positivi (nel 2009 6,9% primi esami, 3,0% esami successivi) che inducono ansia nelle donne richiamate per gli approfondimenti diagnostici.

La proporzione media regionale di donne richiamate tra quelle agli esami successivi è rimasta negli anni piuttosto costante (**grafico 1**), e sempre inferiore allo standard consigliato ($\leq 5\%$); molto simile è anche il trend nazionale. Il tasso di richiamo al primo test di screening invece, mostra un aumento negli ultimi anni, con superamento del limite dello standard consigliato ($<7\%$), tranne l'ultimo dato del 2009. I motivi di questo innalzamento sono dovuti, in parte, alla più giovane età delle donne che eseguono la prima mammografia di screening, che sono sempre più 50-54enni, fascia in cui il tasso di richiamo tende ad essere più alto per la maggior densità del seno che rende più difficile l'interpretazione della mammografia, in parte alla verosimile immissione fra i lettori di radiologi giovani quindi con meno esperienza nella valutazione delle mammografie. In particolare dal 2000 al 2002 questa classe di età costituiva circa la metà delle donne ai primi esami, mentre dal 2004 esse rappresentano il 75% circa. Per quanto riguarda la diminuzione registrata nell'ultimo anno, essa è dovuta ad una generale flessione in molti programmi e in particolare ad una popolosa AUSL con tasso di richiamo (3,0%), nettamente inferiore alla media regionale.

Grafico 1 - Tasso di richiamo % - primi esami e successivi - trend annuale.

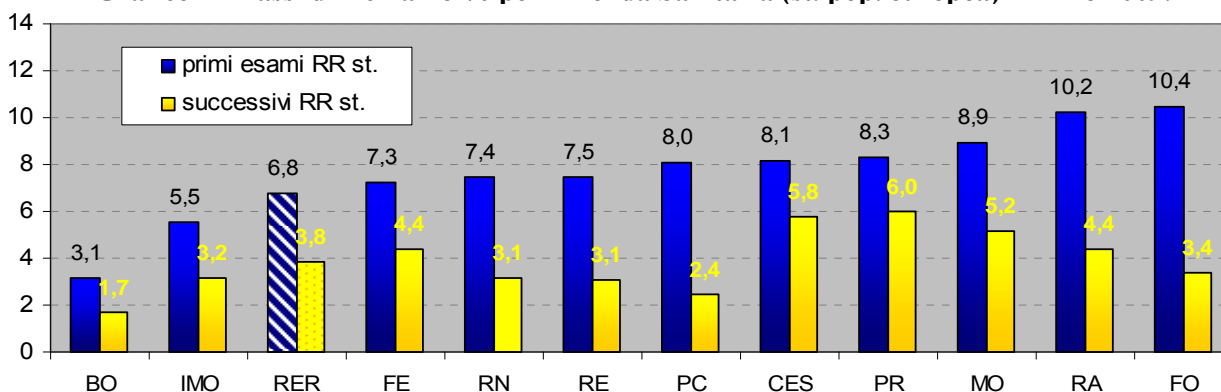


La Survey nazionale ONS relativa all'anno 2008 ha rilevato un tasso medio di richiamo,

standardizzato alla popolazione europea, del 7,3% per i primi esami e del 4,5% per gli esami ripetuti; i corrispondenti valori standardizzati per l'Emilia-Romagna (2009) sono 6,8% e 3,8%.

Il **Grafico 2** mostra i valori, standardizzati alla popolazione europea, del tasso di richiamo per AUSL: la variabilità è maggiore per i tassi di richiamo ai primi esami che vanno nell'ultimo anno da 3,1 a 10,4%, questo può dipendere anche dall'abitudine alla mammografia come test per la diagnosi precoce prima dei 50 anni, mentre per gli esami successivi il range va da 1,7 a 6,0 con tre AUSL con valore al di sopra dello standard consigliato (<5%).

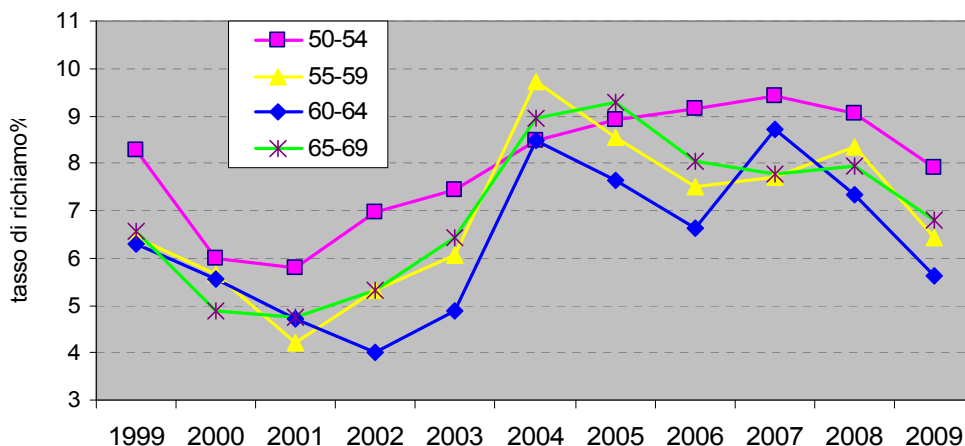
Grafico 2 - Tassi di richiamo % per Azienda Sanitaria (st. pop. europea) – Anno 2009.



La variabilità registrata tra i programmi dipende da una molteplicità di fattori che includono: la soggettività nell'interpretazione del test di primo livello, la qualità tecnica della mammografia, il turn-over dei radiologi e dei tecnici sanitari di radiologia medica, la rapida introduzione della tecnica digitale, oltre all'accesso spontaneo alla mammografia. Differenze di età nelle donne che aderiscono nei singoli programmi non sono invece rilevanti, il tasso di richiamo standardizzato infatti, si discosta di poco dai valori grezzi (dato non mostrato). La maggior parte dei programmi ha tenuto negli anni un andamento pressoché costante nel tasso di richiamo tra le donne ad esami successivi, mantenendosi alcuni su livelli mediamente più alti ed altri più bassi, comunque entro gli standard indicati. Nel valutare la percentuale di mammografie positive occorre tenere conto che un tasso di richiamo un po' più alto può essere giustificato anche da un detection rate (tasso di tumori maligni identificati ogni 1.000 donne) proporzionalmente superiore alla media.

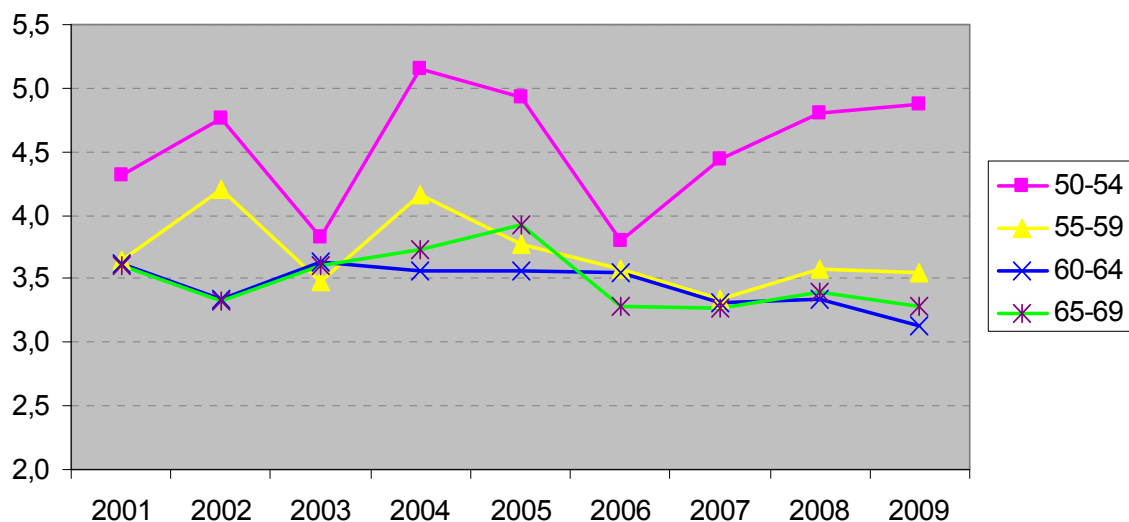
Come si può osservare nel **grafico 3** la riduzione del tasso di richiamo ai primi esami osservata nel 2009 è a carico di tutte le quattro fasce di età; occorrerà vedere se questa tendenza verrà confermata nelle prossime rilevazioni o se invece risulterà episodica.

Grafico 3 – Trend temporale per fasce di età del tasso di richiamo regionale ai primi esami.



Nel **grafico 4**, invece, si può notare come il tasso di richiamo agli esami successivi mostri un aumento negli ultimi anni nella classe di età 50-54, compensato da un trend in lieve calo per le classi di età 55-69.

Grafico 4 – Trend temporale per fasce di età del tasso di richiamo regionale agli esami successivi.



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

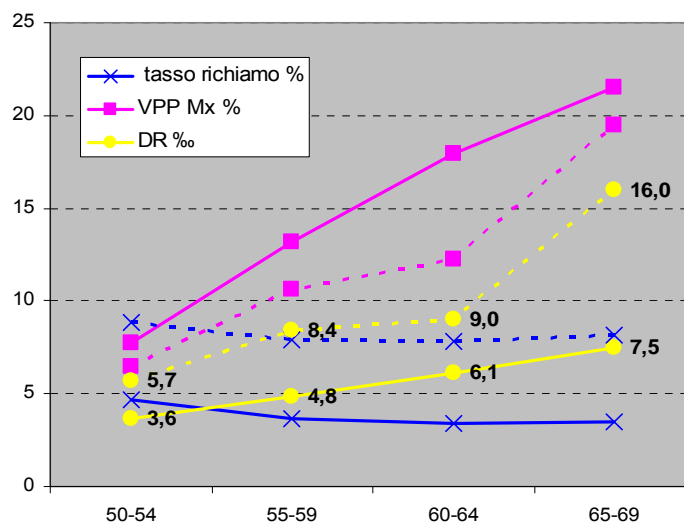
Fra le donne positive alla mammografia, nel 2009, il 14,4% è risultata affetta da un tumore maligno con conferma istologica. Questo valore, definito valore predittivo positivo (VPP) della mammografia, è dell'8,5% se limitato alla sole donne ai primi esami. Il valore inferiore rilevato ai primi esami è da attribuire alla prevalenza di 50-54enni tra le screenate, infatti analizzando i valori per fasce di età si nota come essi aumentino con l'età (**grafico 5**).

Il **grafico 5**, illustra i valori medi del periodo 2004-2009 per fasce di età dei principali indicatori. Per quanto riguarda il VPP, in particolare per le due fasce centrali (55-64 anni), si rileva un valore maggiore nelle donne ad esami successivi, pur a parità di età. Una spiegazione può essere trovata nella disponibilità, per queste donne, di più di una mammografia degli anni precedenti, che può aiutare ad individuare le modificazioni sospette, ma forse ancor di più nell'indisponibilità di mammografie precedenti per le donne ai primi esami che induce i radiologi ad una maggior prudenza di fronte a immagini dubbie.

Tra le donne richiamate, gli accertamenti successivi a una mammografia sospetta si concludono senza necessità di esami diagnostici invasivi per il 72% delle donne ai primi esami nel 2009 e 67% per le donne agli esami successivi.

Per le altre è necessario ricorrere ad esami di approfondimento invasivi quali la citologia su agoaspirato, che è sufficiente a dirimere la diagnosi in oltre il 60% dei casi, mentre meno del 40% è sottoposto ad altre indagini invasive, in particolare alla microbiopsia, una tecnica che consente di prelevare alcuni frammenti di tessuto per l'esame istologico.

Grafico 5 - Valori medi regionali periodo 2004- 2009 per classi di età del tasso di richiamo %, VPP % e DR %. Primi esami e successivi.



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

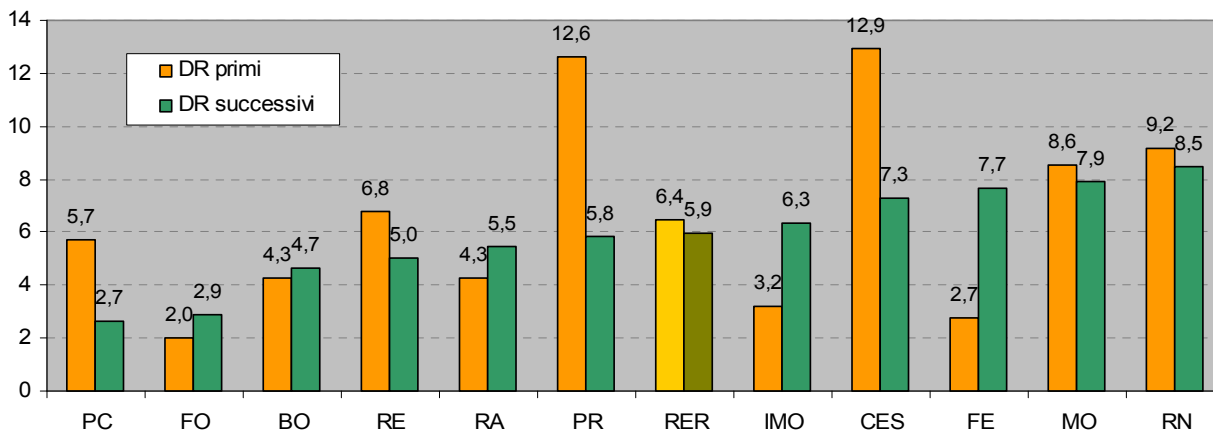
Quando l'indicazione finale è di procedere con l'intervento chirurgico la diagnosi finale di tumore maligno è confermata nell' 82 e 93 % delle donne ai primi esami e successivi (rispettivamente e 80 e 89% a livello nazionale).

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

Il programma deve identificare un appropriato numero di lesioni, misurabili con il Detection Rate (DR) o tasso di diagnosi di tumori maligni in situ e invasivi identificati per mille donne aderenti che hanno eseguito la mammografia nel programma di screening. Come la storia naturale della malattia, anche il tasso di diagnosi in screening aumenta al crescere dell'età (**grafico 5**), tuttavia per le donne già sottoposte a mammografia (esami successivi), questo trend è meno evidente, verosimilmente per effetto dell'anticipazione diagnostica.

Nel **grafico 6** è riportato il DR grezzo 2009 per AUSL suddiviso per donne ai primi esami e agli esami successivi. I tassi regionali tendono ad essere leggermente superiori alla media nazionale: il dato standardizzato alla popolazione europea è rispettivamente 9,7 e 6,2 ai primi esami e 5,4 e 4,4 ai successivi.

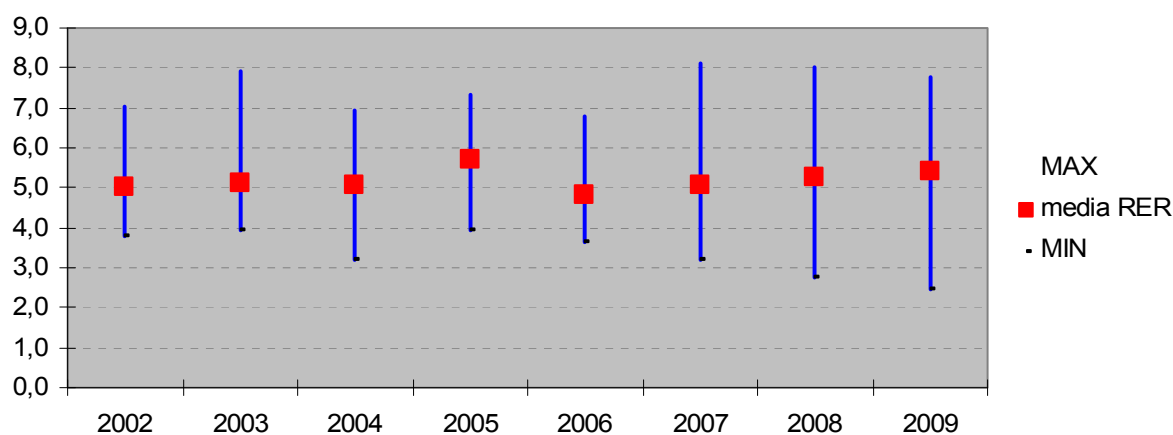
Grafico 6 - Detection Rate per AUSL tra le donne ai primi esami ed esami successivi – Anno 2009.



La variabilità territoriale di lesioni diagnosticate (**grafici 6 e 7**) può dipendere da diversi fattori, come la capacità del radiologo di identificare correttamente le lesioni, il rischio di base nella

popolazione esaminata, l'adesione e la lettura degli esami di approfondimento, la regolarità degli intervalli tra una mammografia e l'altra. Negli ultimi anni essa è andata aumentando, anche considerando i soli esami successivi e standardizzando per eliminare eventuali variazioni legate all'età delle donne esaminate (**grafico7**); la media regionale si è invece mantenuta costante nel tempo.

Grafico 7 – Trend del DR regionale (st. pop Europea) tra le donne ad esami successivi e range per AUSL.



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

Nel 2009, in Emilia- Romagna sono stati diagnosticati in screening 1.045 tumori mammari tra le 7.235 donne richiamate per approfondimenti diagnostici dopo la mammografia (**tabella 1**)

Tabella 1 - Numero di donne invitate, esaminate con mammografia, richiamate per approfondimenti e con diagnosi di carcinoma mammario per AUSL - Anno 2009

	invitate	esaminate	richiamate	Ca
PC	19.775	11.466	405	37
PR	25.228	14.757	940	99
RE	29.468	23.169	872	123
MO	39.362	26.363	1.368	211
BO	54.334	30.170	577	138
IMO	7.126	5.535	189	33
FE	24.080	17.334	773	122
RA	22.054	15.349	824	81
FO	8.536	7.488	261	21
CES	13.634	9.395	528	73
RN	17.846	12.457	498	107
Regione	261.443	173.483	7.235	1.045

In **tabella 2** è riportato il numero di neoplasie mammarie suddivise per diametro del tumore secondo la classificazione pT . Dei 1.045 tumori diagnosticati nel 2009, 897 erano ≤ 2 cm ($\leq pT2$)

e 187 erano *in situ*.

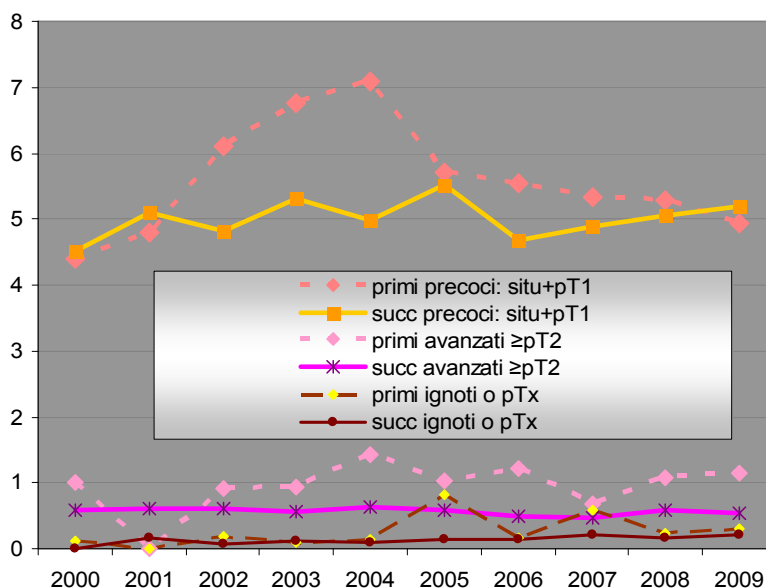
Tabella 2 - Numero di tumori maligni identificati nel 2009 tra le donne ai primi esami e successivi, suddivisi per pT.

pTis lobulare	20
pTis duttale	167
pT1micr	21
pT1a	60
pT1b	254
pT1c	375
pT2	102
pT3	7
pT4	0
pTx	35
Ignoto	4

1.045

Il **grafico 8** mostra l'andamento negli anni del tasso di diagnosi per pT nelle donne al primo esame in screening e in quelle agli esami successivi. I tumori più frequentemente riscontrati sono tumori piccoli, di diametro ≤ 2 cm ($< pT2$), per i quali si osserva un aumento del DR ai primi esami dal 2000 al 2004, che può essere messo in relazione all'aumento di donne di 50-54 anni nella proporzione delle esaminate, negli ultimi anni invece, i valori sono simili a quelli riscontrati nelle donne già screenate. Questo trend potrebbe essere compatibile con il sempre maggior ricorso alla mammografia nelle donne di età inferiore ai 50 anni, e in particolare nella fascia 45-49. Il minore riscontro totale di tumori agli esami successivi, già osservato nel **grafico 5**, è ascrivibile in larga parte a un minore DR di tumori superiori a 1 cm. e di tumori *in situ*.

Grafico 8 - Trend temporale del DR (%) per dimensione del tumore (pT) tra le donne ai primi esami e successivi.



In particolare il tasso di diagnosi di tumori superiori ai 2 cm ($\geq pT2$) è costantemente inferiore nelle donne che hanno già partecipato allo screening, nonostante l'età mediamente superiore rispetto alle donne al primo esame; il trend temporale è costante con una lieve flessione negli ultimi anni. È molto difficile ridurre ulteriormente questa quota già piuttosto bassa, si tratta infatti di una diagnosi

ogni 2.000 donne, sia perché vi sono tumori a crescita veloce, sia per i limiti della mammografia e dell'interpretazione della stessa, nonché perché alcune donne partecipano allo screening in modo discontinuo, potendo quindi passare anche 4 o più anni dalla precedente mammografia di screening. Un altro importante indicatore è il tasso di tumori invasivi piccoli identificati, ≤ 1 cm, che in Emilia-Romagna è lievemente superiore alla media nazionale, attestandosi su 1,8 e 2,0‰ nel 2009 ai primi esami e successivi, la media italiana è di 1,4 e 1,5 rispettivamente.

La percentuale di tumori duttali *in situ* tra quelli con stadio noto del 2009 è del 19% ai primi esami e 18% ai successivi (**tabella 3**), lo standard consigliato prevede che la quota di *in situ* sia tra il 10 e il 20%, dato che un eccesso di identificazione di questi tumori potrebbe sottintendere una sovradiagnosi e sovratrattamento che sono comunque un'inevitabile conseguenza dello screening. Vi sono infatti alcuni tumori *in situ* che hanno una lunghissima latenza prima di diventare invasivi e quindi potenzialmente metastatici, (è difficile stabilire quali sarebbero evoluti e quali no).

Oltre al diametro, lo stato dei linfonodi concorre a determinare lo stadio dei tumori. Nel 2009 la percentuale di carcinomi identificati al primo esame in screening con linfonodi negativi è del 66% con standard di almeno 70%, mentre agli esami successivi è pari al 75% con uno standard $\geq 75\%$. Lo stadio secondo la classificazione TNM dei 1.045 tumori identificati nel 2009, è riportato nella tabella sottostante.

Tabella 3 - Stadio (classificazione TNM) dei tumori maligni identificati nelle donne ai primi esami e agli esami successivi: numero e percentuale - Anno 2008.

	primi esami	%	esami successivi	%
<i>in situ</i>	33	19,1	154	17,7
I	73	42,2	484	55,5
II o più	59	34,1	199	22,8
ignoto	8	4,6	35	4,0
	173	100	872	100

Secondo lo standard consigliato la percentuale di tumori identificati in stadio avanzato (II o più) dovrebbe rimanere al di sotto del 30% ai primi esami e $< 25\%$ per i successivi. Infatti, se l'identificazione dei tumori in una fase precoce e quindi guaribile è una condizione necessaria per l'efficacia dello screening, il più importante indicatore precoce di esito è però sicuramente la riduzione dell'incidenza delle forme avanzate nella popolazione screenata.

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

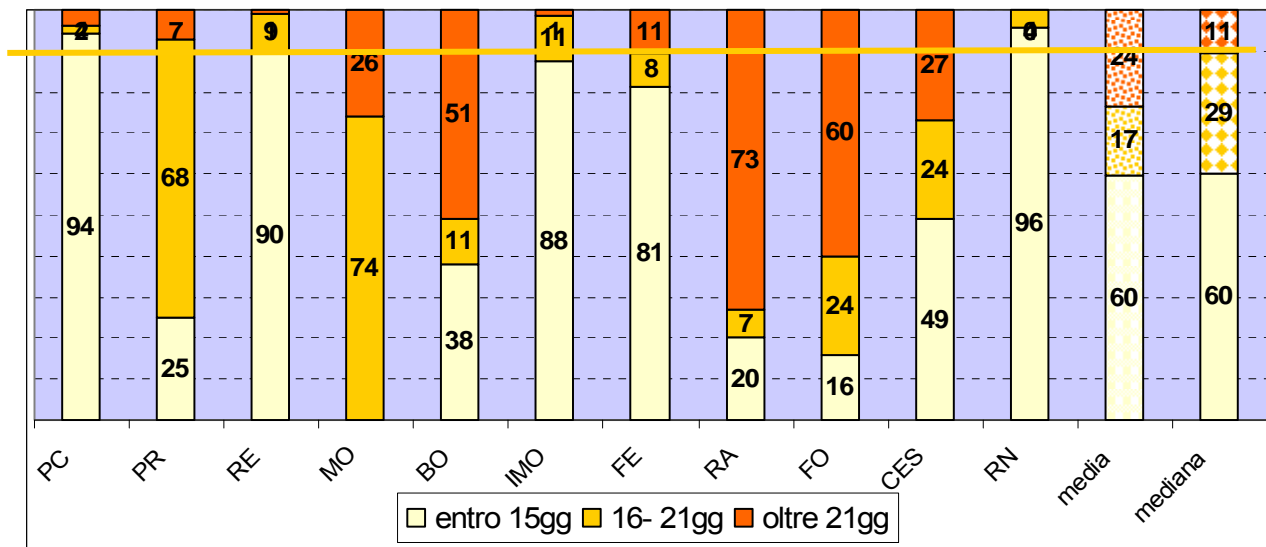
I trattamenti

I trattamenti eseguiti sono prevalentemente conservativi coerentemente con l'elevata frequenza delle lesioni con stadio basso. Nel 2009 le donne sottoposte a intervento chirurgico radicale per un carcinoma invasivo diagnosticato allo screening sono state solo il 13,8%.

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

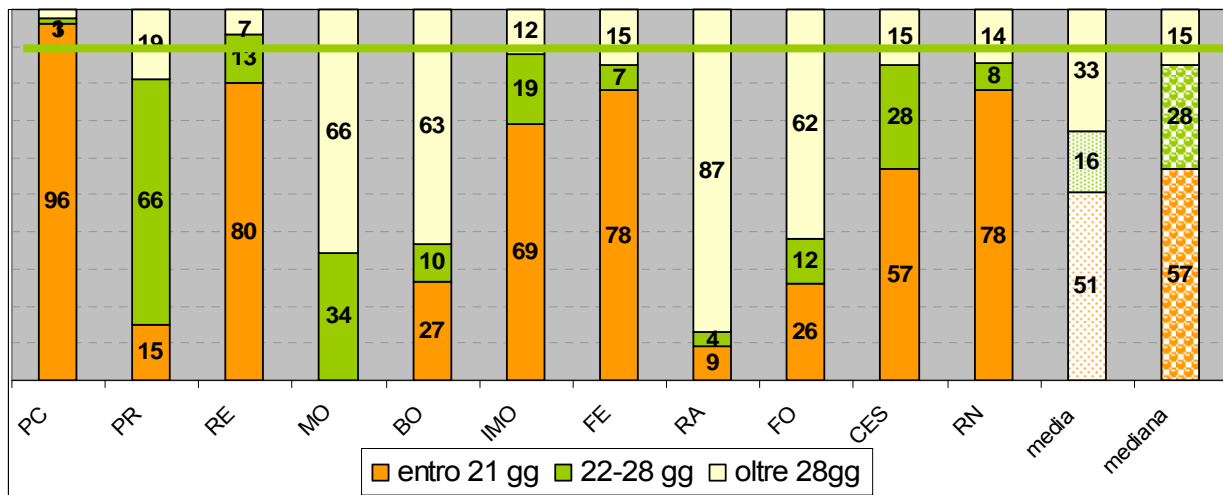
È importante che le donne che aderiscono alla mammografia abbiano una risposta sufficientemente tempestiva anche se l'esito è normale. La percentuale di donne che riceve la risposta entro 21 giorni dall'esecuzione del test è circa il 77%, a fronte di uno standard regionale di almeno il 90%. Come si osserva nel **grafico 9** la situazione è molto variegata tra i programmi, con 6 di essi che rispettano lo standard, e altri 5 che restano anche notevolmente al di sotto.

Grafico 9 - % di risposte con esito negativo inviate entro 15, entro 21 giorni e oltre - Anno 2009.



Nel caso in cui la mammografia richieda un approfondimento diagnostico, è auspicabile che questo avvenga in tempi adeguati. Come si evidenzia dal **grafico 10**, circa il 67% degli esami di II livello iniziano entro 28 giorni dall'esecuzione della mammografia che ha evidenziato un sospetto, con uno standard accettabile del 90%.

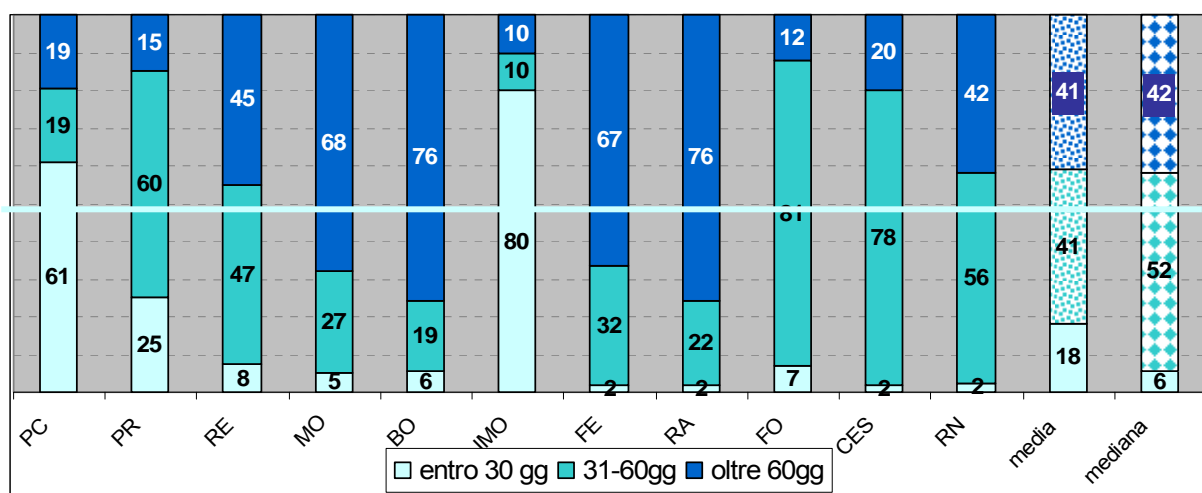
Grafico 10 - Percentuale di donne che eseguono gli accertamenti entro 21, 28 giorni e oltre dalla mammografia – Anno 2009



È evidente che un ritardo nella lettura delle mammografie genera a sua volta un allungamento del periodo successivo, quello appunto che intercorre tra la prima mammografia e l'esame di approfondimento.

Si osserva un forte ritardo rispetto allo standard per quanto riguarda i tempi dalla mammografia all'intervento chirurgico laddove si sia reso necessario (**grafico 11**). Pur tenendo conto che a volte è la donna stessa ad allungare i tempi per avere maggiori informazioni e che l'aumento di tecnologie pre-intervento, quali la microbiopsia, richiede più tempo per la diagnosi, questo dato deve essere migliorato (lo standard proposto considera accettabili valori $\geq 50\%$ entro 30gg e $\geq 80\%$ entro 45gg), soprattutto in considerazione dell'alta variabilità territoriale.

Grafico 11 - Percentuale di donne che eseguono l'intervento chirurgico entro 30 e 60 giorni dalla mammografia – Anno 2009.



ANALISI DEI DATI RIGUARDANTI LE LESIONI TUMORALI DELLA MAMMELLA DEL REGISTRO TUMORI DI PATOLOGIA DELLA REGIONE EMILIA-ROMAGNA

A. Ravaioli¹, E. Rinaldi¹, R. Vattiato¹, S. Ferretti²

¹Registro Tumori della Romagna, IRST, Meldola (FC)

²Registro Tumori della provincia di Ferrara, Ferrara (FE)

Il Registro regionale dei carcinomi mammari archivia tutti i casi incidenti di tumore in situ ed invasivo della mammella diagnosticati in donne di tutte le età residenti in Emilia-Romagna. Attualmente dispone dei dati relativi agli anni 1997-2007 provenienti da tutte le province dell'Emilia-Romagna, fatta eccezione per le province di Piacenza, il cui registro, di più recente attivazione, copre il periodo 2003-2007 e Bologna, la cui attività di registrazione è assente per il periodo 2006-2007.

Il Registro, già attivo da parecchi anni, ha subito diverse modifiche per migliorare la qualità della casistica, l'interpretazione dei fenomeni diagnostici e terapeutici inerenti al tumore della mammella. Le modifiche hanno riguardato diversi ambiti: dai criteri di selezione della casistica alle codifiche delle singole variabili e alle variabili stesse. Nel periodo che va dal 1° gennaio 1997 al 31 dicembre 2007 si sono registrati 43.680 casi di tumore della mammella, di cui 38.753 (88,7%) invasivi, 4.627 (11,3%) in situ. Il Registro prevede l'inserimento di tutte le lesioni (non solo quelle previste dalle regole definite dalla IARC¹). Vengono registrati tutti i tumori a prescindere dalla loro sequenza temporale di malattia, dalla lateralità, dalla morfologia e dalla gravità dello stadio, identificandoli come due o più lesioni. Si escludono le lesioni insorte su pregressa cicatrice chirurgica.

Le neoplasie vengono classificate in funzione del tipo o livello della diagnosi, variabile in grado di riassumere e identificare la più importante tipologia di diagnosi effettuata, dalla notifica effettuata dal certificato di morte (DCO) fino alla diagnosi istologica, suddividendo quest'ultima in istologia sul tumore primitivo e istologia sulle metastasi. Si registrano anche tumori con sola conferma citologica o clinica.

Per il presente registro la qualità diagnostica è molto elevata: infatti per il 94,7% dei casi è presente la conferma istologica sul tumore primitivo o sulle metastasi. Tale percentuale aumenta nel corso degli anni ed è più elevata per le donne di età inferiore ai 74 anni compiuti.

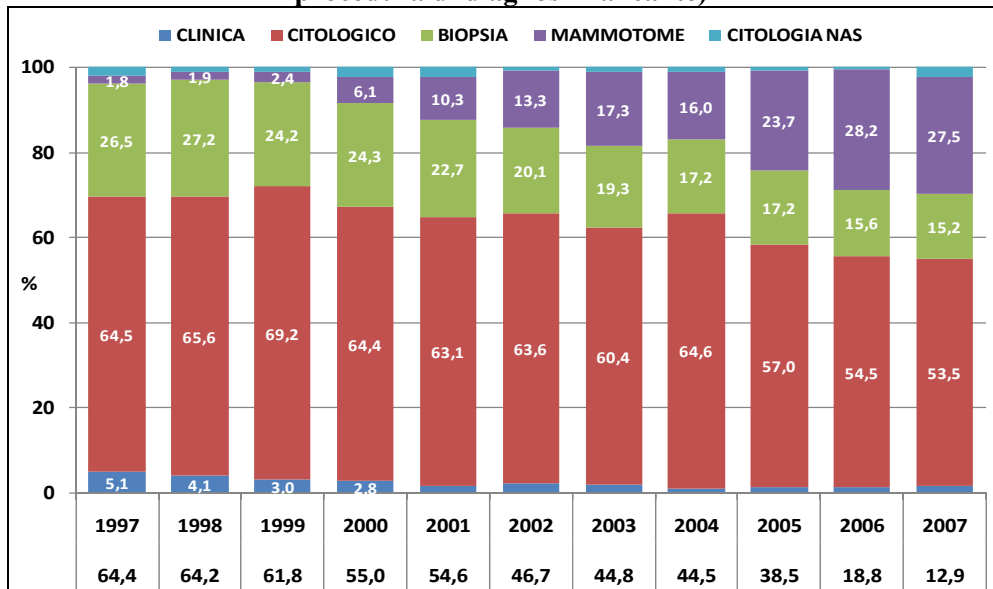
La sede di origine della neoplasia viene espressa dal codice topografico che suddivide l'organo mammario in quadranti. Nei primi anni di registrazione la percentuale di dati che riportano un codice generico non altrimenti specificato (NAS) è abbastanza elevata (33,4%) ma si va riducendo fino a raggiungere valori intorno al 20,0%. I casi con diagnosi istologica di carcinoma duttale costituiscono circa il 73,8% dell'intera casistica, mentre la frequenza dell'istologia lobulare è circa il 12,5%.

A seguito della revisione è ora possibile distinguere le procedure effettuate in sede di diagnosi della malattia da quelle intraprese a scopo terapeutico. Nelle nuove variabili che sostituiscono la variabile "modalità diagnostica" si inserisce sempre la procedura o l'intervento più invasivo nel caso vi fossero più procedure o più interventi. Per quanto riguarda la diagnosi notiamo dal **grafico 1** come nel corso degli anni si siano modificate le procedure utilizzate per diagnosticare la malattia, in particolare per il maggiore incremento dell'utilizzo della microbiopsia al posto della biopsia chirurgica ed anche della citologia, che diminuisce dal 1997 al 2007 di più di 11 punti percentuali. Inoltre dal grafico si osserva come la nuova variabile procedura diagnostica abbia, nel corso del

¹ IARC International Agency for Research on Cancer

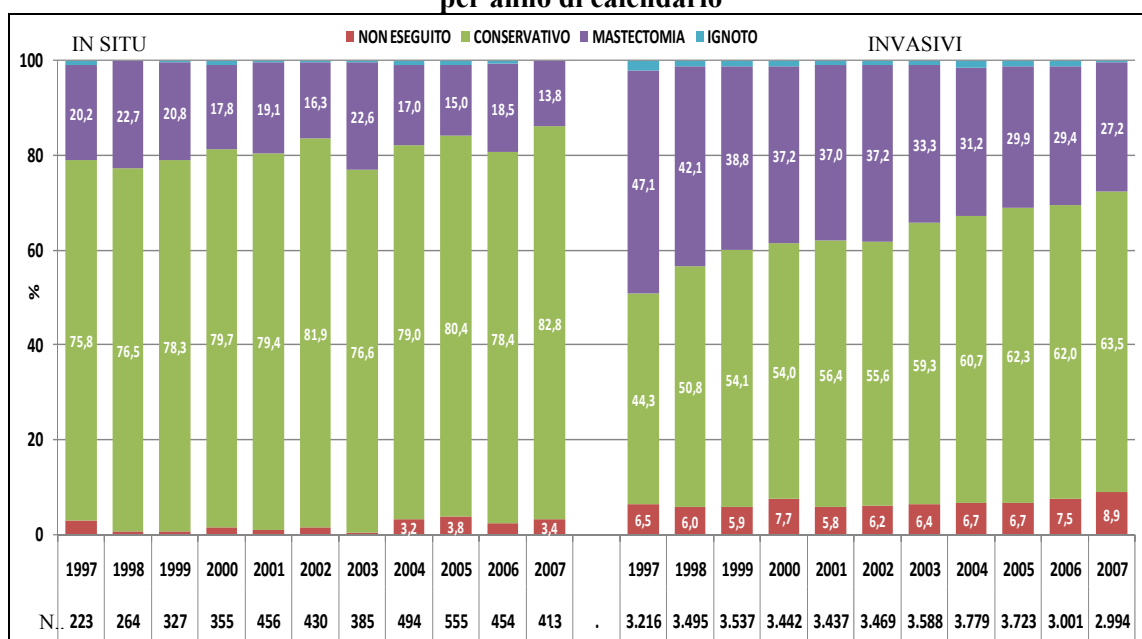
tempo, acquisito sempre più validità, dato che la percentuale di missing decresce quasi del 50%. Per le donne di età compresa fra i 50-69 anni, la percentuale di casi diagnosticati clinicamente diminuisce sia per i casi screen-detected che per i casi la cui diagnosi è avvenuta fuori dal programma di screening.

Grafico 1 – Distribuzione percentuale della procedura diagnostica per anno.
(In basso in corrispondenza dell'anno di calendario si riporta anche la percentuale di casi con procedura di diagnosi mancante)



Per quanto riguarda gli interventi chirurgici si osserva un aumento graduale, nel corso degli anni, degli interventi conservativi (**grafico 2**). Tale aumento è molto più marcato per i tumori in situ, che raggiungono nel 2007 l'82.8%.

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



Per le donne di età compresa fra i 50 e 69 anni, la percentuale di interventi conservativi eseguiti in donne con tumore invasivo è più alta per le screen-detected (2007: 86,0%) rispetto alle non screen-detected (2007: 63,4%). Tale differenza si osserva anche per gli anni precedenti.

Lo studio relativo agli interventi chirurgici sulla mammella effettuato da Zorzi et al. per lo studio IMPATTO mette in evidenza come su scala nazionale vi sia una diminuzione del rischio di eseguire una mastectomia per le donne screen-detected, contrariamente a quanto affermato da voci autorevoli a livello internazionale, corretto per i principali determinanti clinici della scelta di eseguire una mastectomia.

Un'analisi simile è stata effettuata sulla nostra casistica in particolare su donne di età compresa fra i 50-69 anni con diagnosi confermata istologicamente di tumore della mammella ed avvenuta durante il periodo 1997-2007. I risultati sono del tutto sovrapponibili a quelli pubblicati. Ovvero anche correggendo la probabilità di avere un intervento radicale per i diversi fattori che influenzano tale scelta, ad esempio la dimensione del tumore ed il grado istopatologico, notiamo dalla **tab. 1** come vi sia una diversa probabilità a secondo di come è avvenuta la diagnosi, fuori e dentro lo screening.

A differenza dello studio IMPATTO si è introdotto nel modello anche l'informazione relativa alla focalità patologica (unifocale vs multifocale/multicentrico). Le donne screen-detected hanno un rischio di eseguire la mastectomia più basso delle donne non screen-detected in maniera statisticamente significativa (OR: 0,53 IC95% 0,49-0,57).

Tabella 1 - Rischio di ricevere un intervento radicale (mastectomia) fra le donne di 50-69 anni di età operate per diagnosi di tumore della mammella.

	Totale casi (n=19.791)	Conservativo (n=14.018)	Mastectomia (n=5.773)	OR (95% CI) *
Età mediana (anni)	60	60	60	1,02 (1,01-1,02)
Modalità diagnosi				
Non-Screen-detected	9797	5964	3833 (39,1%)	1,00
Screen-detected	9994	8054	1940 (19,4%)	0,53 (0,49-0,57) *
Periodo				
1997-1999	5417	3391	2026 (37,4%)	1,00
2000-2003	7411	5202	2209 (29,8%)	0,73 (0,67-0,80) *
2004-2007	6963	5425	1538 (22,1%)	0,46 (0,41-0,50) *
Procedura diagnostica				
Clinica	9246	6285	2961 (32,0%)	0,96 (0,87-1,06)
Citologica	6476	4807	1669 (25,8%)	1,00
Microistologica	4069	2926	1143 (28,1%)	1,44 (1,28-1,61)
Tipo istologico				
Duttale	15423	11136	4287 (27,8%)	1,00
Lobulare	2695	1774	921 (34,2%)	1,26 (1,13-1,40)
Misto e altro	1673	1108	565 (33,8%)	1,18 (1,03-1,34)
pT				
is	2538	2116	422 (16,6%)	0,78 (0,68-0,90) *
1m-a-b	5581	4645	936 (16,8%)	1,00
1c,nas	7037	5315	1722 (24,5%)	1,55 (1,40-1,71) *
2+	3890	1572	2318 (59,6%)	6,42 (5,76-7,15) *
Focalità				
Unifocale	15844	11828	4016 (25,4%)	1,00
Multifocale/Multicentrico	3424	1802	1622 (47,4%)	3,35 (3,06-3,67) *
Ignoto	523	388	135 (25,8%)	1,21 (0,90-1,63)
Grading				
GI	3276	2794	482 (14,7%)	1,00
GII	8920	6456	2464 (27,6%)	1,50 (1,33-1,70) *
GIII	5797	3538	2259 (39,0%)	2,00 (1,76-2,28) *
Ignoto	1798	1230	568 (31,6%)	2,03 (1,72-2,39) *

*

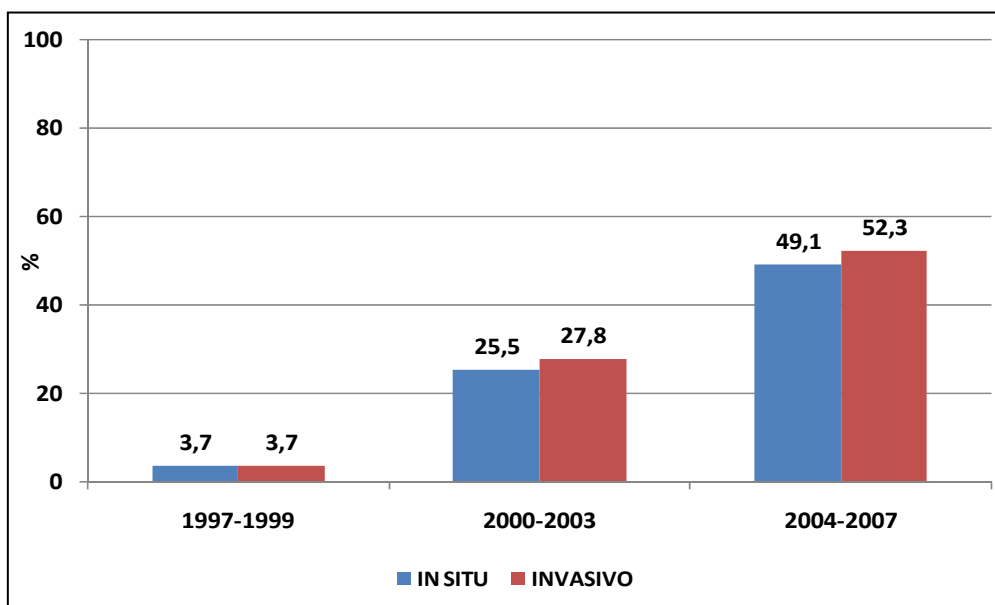
Dalle indagini in corso da parte del Gruppo Italiano Screening Mammografico (GISMa) ed in particolare utilizzando i dati raccolti col file SQTm (scheda computerizzata per il controllo della qualità del trattamento del cancro mammario) emergono delle criticità soprattutto per quanto riguarda i tempi che intercorrono fra la data della prescrizione chirurgica ovvero del consiglio ad eseguire un trattamento chirurgico e l'effettiva esecuzione dello stesso.

Dai nostri dati, più confortanti rispetto a quelli sopra menzionati, anche se non paragonabili per via dei differenti anni di calendario e dei criteri di selezione considerati, risulta che per il periodo 1997-2007 entro un mese dalla data di incidenza², circa il 71,2% dei tumori invasivi ha eseguito l'intervento; mentre per i tumori in situ tale percentuale è più bassa e si aggira intorno al 61%.

La variabile che rappresenta e monitora l'esecuzione della dissezione ascellare classica e/o della metodica del linfonodo sentinella è stata oggetto di revisione ed è stata scorporata in due informazioni distinte: è ora possibile sapere a quante persone sono state eseguite entrambe le procedure o almeno una delle due.

La dissezione ascellare classica è una pratica sempre meno frequente negli anni: interessa infatti per i tumori invasivi il 45,5% dei casi nel periodo 2004-2007 contro l'82,4% dei casi nel triennio 1997-1999. Nel **grafico 3** si riporta l'andamento temporale della distribuzione percentuale per comportamento istologico dei casi che eseguono la ricerca dei linfonodi positivi secondo la metodica del linfonodo sentinella. Come si nota la percentuale dei casi che esegue il linfonodo sentinella è in aumento: questa pratica è infatti utilizzata nel 52,3% dei casi invasivi nell'ultimo quadriennio, mentre nel periodo 1997-1999 solo il 3,7% dei casi la eseguiva. Aumento analogo si registra anche per i tumori in situ.

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



Per l'intero periodo di riferimento 1997-2007, la percentuale di donne con linfonodo sentinella eseguito e risultato negativo a cui viene effettuato la dissezione ascellare risulta pari all'8%. La

² La data di incidenza è la data che segue i seguenti criteri di scelta e priorità: i) data della prima conferma istologica o citologica "certa" della neoplasia; ii) data del ricovero ospedaliero durante il quale viene formulata la prima diagnosi di tumore; iii) data del primo esame clinico o strumentale; iv) data di morte per i casi DCO.

percentuale varia considerando i sottoperiodi: nel triennio iniziale 1997-1999 supera il 40%, successivamente si registra un dato di poco superiore al 10% fino a scendere sotto al 5% nell'ultimo quadriennio. La pratica del linfonodo sentinella con esito negativo accompagnato alla dissezione ascellare va a diminuire nel corso degli anni grazie all'acquisizione di una maggior confidenza ed esperienza della nuova metodica.

Uno degli obiettivi primari del Registro di patologia del tumore in situ e invasivo della mammella è quello di quantificare e valutare i cosiddetti **cancri d'intervallo (CI)**. Il CI è un carcinoma che compare dopo un processo di screening negativo e prima del passaggio di screening successivo. È considerato un fallimento del programma di screening imputabile sia ai limiti del test (quindi alla possibilità di falsi negativi) sia all'errore umano. Il Registro raccoglie, pertanto, informazioni specifiche del programma di screening, in particolare la modalità con la quale è avvenuta la diagnosi in relazione al programma di screening e alla relativa partecipazione. Sono previsti diversi codici che classificano i tumori da questo punto di vista. I codici per il presente rapporto sono stati aggregati in poche categorie:

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

Ponendo l'attenzione sui cancri identificati in donne con almeno un test di screening conclusosi negativamente, si può notare dalla **tab. 2** che la distribuzione per stadio³ fra le prime due categorie di CI è molto simile. In particolare la percentuale di cancri avanzati (stadio II+) è del 50,6% e del 45,1% rispettivamente per quelli entro i 24 mesi e per quelli che superano i 24 mesi e che rientrano fra coloro che non rispondono all'esame o che non hanno ancora ricevuto il successivo invito. Questi ultimi, confrontati con le donne che invece eseguono il test di screening in maniera regolare (SD a test successivi), evidenziano una percentuale di cancri con stadio II+ statisticamente molto più alta.

Tabella 2 - Distribuzione per stadio dei CI identificati in donne (50-71 anni) dopo almeno un test di screening negativo suddivisi in funzione del tempo fra la diagnosi e il test di screening precedente e dei cancri screen-detected a test successivi al primo (50-69 anni)

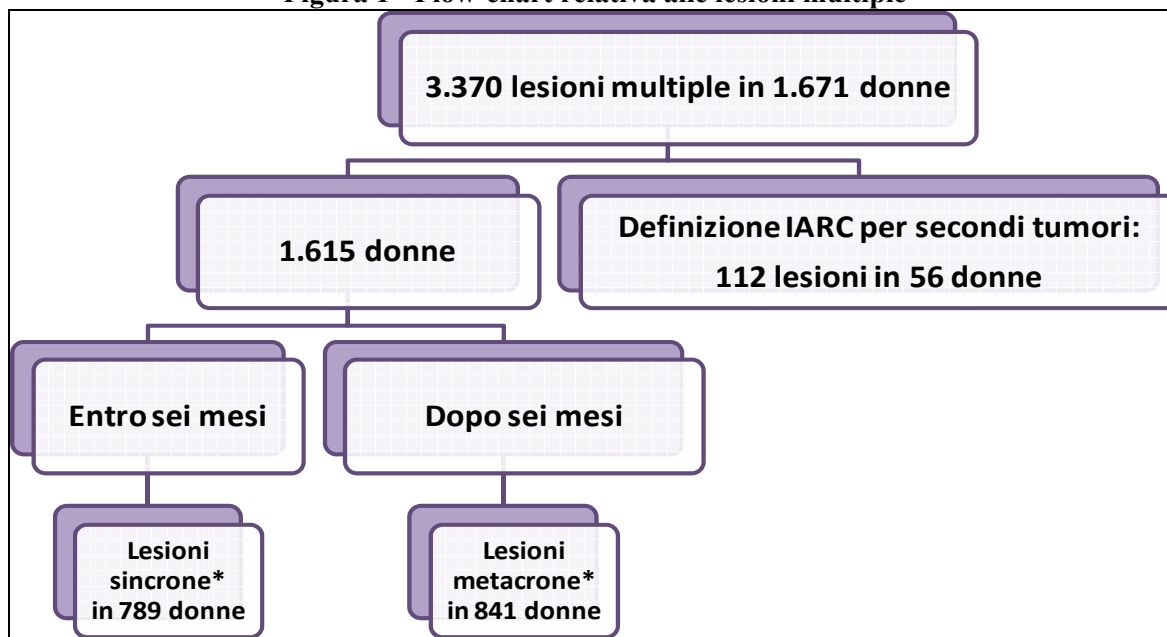
	Cancro identificati in donne dopo un test di screening negativo			Cancro Screen-detected a test successivi al primo
	Totale (n=3.287)	≤24 mesi (n=2.160)	25-48 mesi (n=779)	Totale (n=6.083)
Stadio				
0	299 (9,1)	177 (8,2)	86 (11,0)	1015 (16,7)
I	1223 (37,2)	773 (35,8)	306 (39,3)	3248 (53,4)
II+	1591 (48,4)	1093 (50,6)	351 (45,1)	1587 (26,1)
NS	174 (5,3)	119 (5,5)	36 (4,6)	225 (3,7)

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

³ Secondo la stadiazione del TNM – IV revisione modificata.

insorte nella stessa donna sono distinguibili in sincrone (entro i 6 mesi) e metacrone (successive ai primi 6 mesi dalla diagnosi), come riportato nella **fig. 1**.

Figura 1 - Flow-chart relativa alle lesioni multiple



* 15 donne hanno entrambe le lesioni, sia sincrone che metacrone

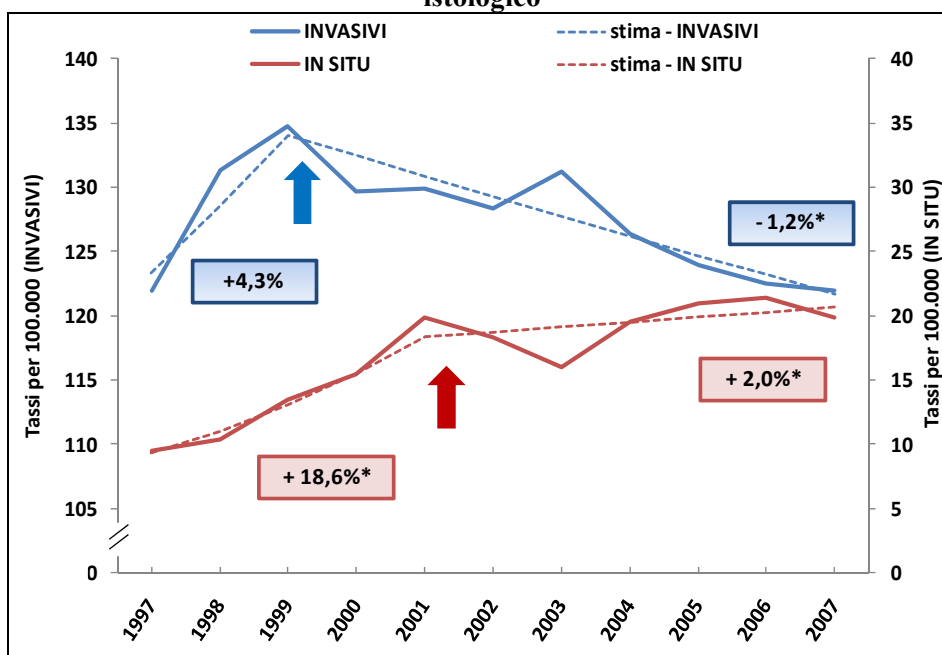
Le lesioni sincrone vengono diagnosticate entro il primo mese nell' 86,1% dei casi, di cui il 69,0% nello stesso giorno. Sono tutti tumori bilaterali, ovvero che coinvolgono entrambe le mammelle; nel 79,0% dei casi vengono sottoposte ad intervento chirurgico in un'unica seduta. La maggior parte di queste lesioni vengono trattate radicalmente.

Per quanto riguarda invece le lesioni metacrone che coinvolgono anche la mammella precedentemente trattata (25%), la diagnosi avviene nel 70% dei casi entro i quattro anni successivi alla prima diagnosi, i restanti oltre il quinto anno.

Incidenza e sopravvivenza

Il tasso annuo standardizzato d'incidenza (popolazione standard europea) per il periodo in esame è pari al 127,6 per 100.000 abitanti per i tumori invasivi e 16,8 per i tumori in situ. Nel corso del periodo si osserva un incremento dell'incidenza a carico soprattutto dei tumori in situ, che registrano una variazione percentuale annua statisticamente significativa del +18,6% fino all'anno 2001 per poi registrare un aumento meno marcato ma sempre significativo del +2,0% (**grafico 4**). Per i tumori invasivi si osserva un aumento meno evidente rispetto agli in situ e non significativo (+4,3%) nei primi anni tre anni in studio per poi mostrare un'inversione di tendenza e registrare una diminuzione annua dello -1,2% (significativa a livello statistico). Le variazioni percentuali annue sono state stimate con il metodo della Joinpoint analysis, che oltre a calcolare la variazione è in grado anche di individuare l'anno di calendario in corrispondenza di un eventuale cambiamento del trend.

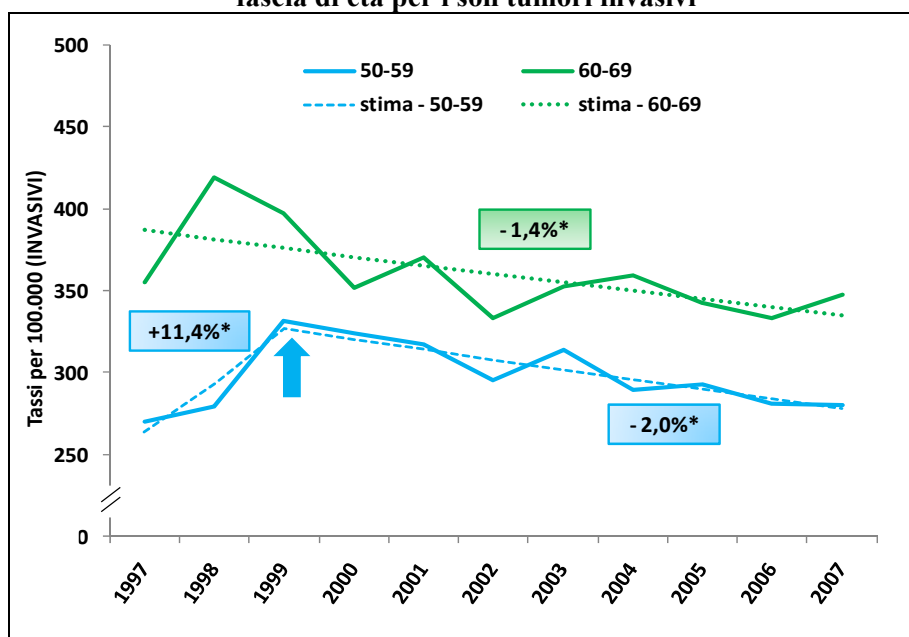
Grafico 4 – Tassi di incidenza standardizzati per 100.000 abitanti (pop. stand. europea) per anno e tipo istologico



* variazione percentuale annua significativa

Considerando la fascia di età interessata dal programma di screening ovvero i 50-69 anni, si osserva (**grafico 5**) per i tumori invasivi una diminuzione significativa (nonostante il picco in corrispondenza del 1998) del tasso di incidenza per i casi diagnosticati dopo i 60 anni, mentre per le donne più giovani (50-59) il tasso ricalca l'andamento dei tumori invasivi osservato precedentemente, ovvero un aumento spiccato fino al 1999 (+11,4% significativo) e una lieve diminuzione del -2,0% egualmente significativa. Per i tumori in situ in entrambe le età si registra un aumento costante e significativo del +5,9% (per le 50-59enni) e del +6,7% (per le 60-69enni).

Grafico 5 – Tassi di incidenza standardizzati per 100.000 abitanti (pop. stand. europea) per anno e fascia di età per i soli tumori invasivi

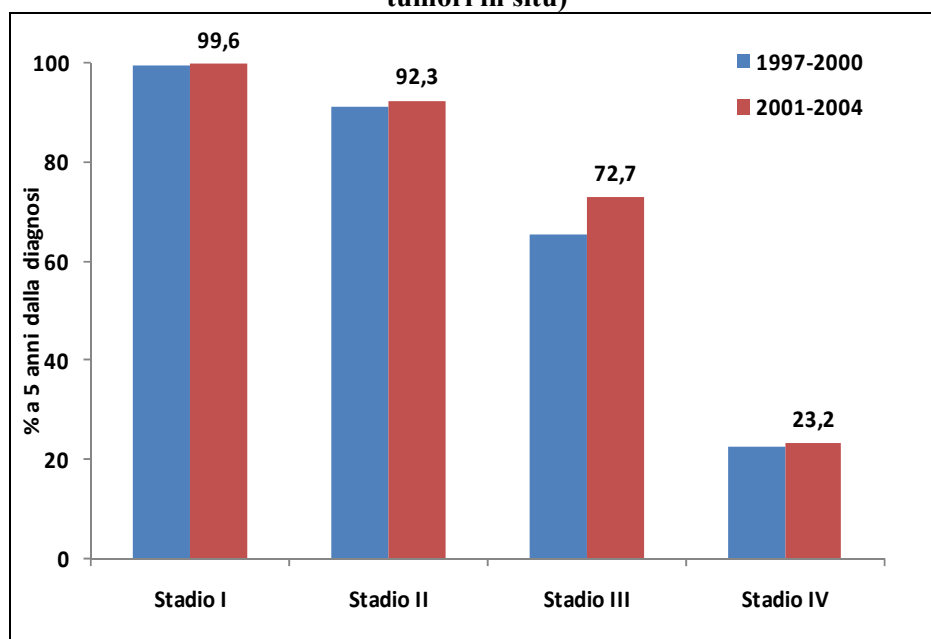


* variazione percentuale annua significativa

Le informazioni contenute nella banca dati permettono di effettuare il calcolo della sopravvivenza, dato che ciascun caso registrato è stato attivamente seguito e si è riportato lo stato in vita con relativa data di follow up. Calcolando⁴ quindi la sopravvivenza relativa e standardizzata⁵ a 5 anni dalla diagnosi (**grafico 6**) risulta che la percentuale di donne sopravvissute per tumore della mammella stia migliorando dal 1997 al 2004 in ciascuna categoria di stadio, in particolare però si osserva un aumento più marcato per lo stadio III.

Ciò dimostra l'efficacia della diagnosi precoce, dei trattamenti clinici, della radioterapia e dell'oncologia.

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



BIBLIOGRAFIA

- Regione Emilia-Romagna (2008), Collana "Contributi" n. 66: I programmi di screening oncologici – Emilia-Romagna
- Osservatorio Nazionale Screening, Ottavo Rapporto, 2009
- National Cancer Institute Joinpoint version 3.4 (September 2009) <http://srab.cancer.gov/joinpoint>
- AIRTum Working Group. "I tumori in Italia, Rapporto 2007 – Sopravvivenza." Epidemiol/Prev 2007; 31(1) suppl.1.
- AIRTum Working Group. "I nuovi dati di incidenza e mortalità, Periodo 2003-2005" Epidemiol/Prev 2009; 33(1) suppl.2.
- Zorzi M et al. "Mastectomy rates are decreasing in the era of screening: a population-based study in Italy (1997-2007)" British Journal of Cancer 2006, 95: 1265-1268
- IMPACT Working Group "Come cambia l'epidemiologia del tumore della mammella in Italia, I risultati del progetto IMPATTO dei programmi di screening mammografico" Osservatorio Nazionale Screening (ONS), Centro nazionale per la prevenzione ed il controllo delle malattie (CCM).

⁴ Metodo di coorte per entrambi i periodi di incidenza 1997-2000 e 2001-2004 con follow up a 5 anni dalla diagnosi.

⁵ Sopravvivenza standardizzata secondo il metodo di Corazziari.

IL TRATTAMENTO CHIRURGICO DEI TUMORI MAMMARI SCREENING DETECTED DAL FILE SQTm IN EMILIA-ROMAGNA

Mario Taffurelli*, Fabio Falcini**, Alessandra Ravaioli**, Davide Zattoni*

* Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Policlinico S. Orsola-Malpighi

** Azienda USL Forlì - IRST - IOR

L'analisi degli *outcomes* chirurgici ed un continuo confronto con gli standard di cura indicati come 'obiettivo-traguardo' dalle principali società scientifiche sono elementi fondamentali per professionisti dedicati alla chirurgia oncologica della mammella, che intendano offrire ai propri pazienti standard di cura sempre più elevati.

È principalmente per questo scopo che nel '97 nasce, nell'ambito del Gruppo Italiano Screening Mammografico (GISMa), la banca dati SQTm (scheda computerizzata per il controllo della qualità della diagnosi e della terapia del carcinoma della mammella - realizzato dal Centro Prevenzione Oncologica di Torino), oggi divenuto lo standard europeo per la raccolta dati sul carcinoma mammario.

In questo database vengono raccolti gli *outcomes* chirurgici delle unità operative in cui si eseguono interventi per neoplasia della mammella. I dati raccolti vengono classificati in base a specifici indicatori di qualità di trattamento e confrontati con gli obiettivi desunti dalle linee guida delle principali società scientifiche (GISMa, FONCaM, EUSOMA) e dalle linee guida europee per lo screening mammografico a cui fare riferimento per la valutazione dell'appropriatezza dello standard di cura.

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

La Regione Emilia-Romagna, dall'anno 2000, ha adottato questo sistema informatico per registrare tutti i casi di carcinoma della mammella operati nell'ambito del programma organizzato di screening mammografico, auspicando, nelle varie Unità Operative chirurgiche, la registrazione dei casi anche non screen-detected.

Nel seguente contributo si fa riferimento all'analisi dei casi osservati ed operati nella Regione Emilia-Romagna nell'anno 2009.

Sono stati presi in esame solo alcuni tra i numerosi indicatori analizzati da SQTm. Sono stati selezionati quelli più attinenti al trattamento chirurgico, ed in particolare quelli che presentano maggiori criticità o che hanno maggiore impatto sulla qualità del trattamento oppure con un andamento temporale critico.

Indicatori considerati

1. **Diagnosi cito-istologica preoperatoria positiva** (obiettivo desiderabile $\geq 90\%$; obiettivo accettabile $\geq 70\%$).

L'indicatore valuta la percentuale di carcinomi che giungono all'intervento con una diagnosi preoperatoria formulata di tumore maligno (C5-B5). Tale indicatore di diagnosi è strettamente

correlato con il trattamento chirurgico. Infatti giungere all'intervento con una diagnosi positiva per cancro consente di informare in modo adeguato la paziente sulla sua malattia, proponendogli il trattamento chirurgico più appropriato (evitando l'esecuzione di un esame istologico intraoperatorio time-consuming, con un più efficace utilizzo dei tempi di sala operatoria).

2. Unico intervento dopo diagnosi preoperatoria positiva per carcinoma infiltrante o in situ (obiettivo $\geq 90\%$) e 3. Margini indenni ($\geq 1\text{mm}$) dopo intervento conservativo per carcinoma infiltrante o in situ (obiettivo: $\geq 90\%$).

La radicalità oncologica è l'obiettivo principale del trattamento chirurgico di una neoplasia. È auspicabile che tale obiettivo possa essere raggiunto attraverso una *one-step surgery*.

A questo proposito un aspetto particolarmente rilevante è rappresentato dalle lesioni diagnosticate in stadio preclinico (lesioni nodulari non palpabili, cluster di microcalcificazioni) e dalle neoplasie in situ multifocali, la cui incidenza è grandemente aumentata con la sempre più capillare diffusione dello screening. Questo genere di lesioni richiede percorsi terapeutici specifici ed articolati per poter eseguire con una *one-step surgery* un intervento oncologicamente corretto (chirurgia radioguidata, radiografia intraoperatoria del pezzo chirurgico, ecc...).

Appare chiaro che per ottenere efficacemente questo triplice scopo (radicalità - buon risultato estetico - *one-step surgery*) la chirurgia del cancro della mammella deve essere affrontata da chirurghi dedicati, con ampi volumi operatori, appartenenti a team multidisciplinari all'interno dei quali professionisti dedicati possano cooperare sinergicamente per offrire alla paziente percorsi di cura specifici e personalizzati.

4. Chirurgia conservativa nei carcinomi infiltranti pT1 (obiettivo $\geq 80\%$) e 5. Chirurgia conservativa nei carcinomi duttali in situ $< 2\text{ cm}$ (obiettivo $\geq 80\%$)

La diffusione dei programmi di screening per il tumore della mammella, unitamente allo sviluppo di strumenti diagnostici sempre più sensibili, ha portato ad un incremento di lesioni mammarie diagnosticate in stadio clinico precoce. Per le pazienti che partecipano ai programmi di screening mammografici la finalità di giungere ad una diagnosi precoce è coniugata alla possibilità di eseguire un intervento oncologicamente radicale senza incidere pesantemente e inopportuno sulla immagine corporea della donna. La comunicazione dell'opportunità di trattare queste lesioni con un intervento conservativo e con buon risultato estetico, in caso di positività del test, avvicina la paziente alla diagnosi precoce e consente un incremento dei tassi di adesione allo screening.

6. Tumori benigni, intraepiteliali e in situ senza dissezione ascellare e senza biopsia del linfonodo sentinella (SLNB) (obiettivo $\geq 90\%$) e 7. Non esecuzione della dissezione ascellare nei carcinomi duttali in situ (DCIS) (obiettivo $\geq 95\%$)

Questi due indicatori sono un prezioso aiuto nell'analisi retrospettiva degli outcome chirurgici perché mettono in luce un aspetto particolarmente critico: l'*overtreatment*.

Il sovratrattamento rappresenta una problematica particolarmente rilevante nella pratica chirurgica in modo particolare per quanto riguarda l'indicazione alla biopsia del linfonodo sentinella per le lesioni non infiltranti.

Come dimostrato dalla letteratura per i carcinomi duttali in situ non vi è indicazione ad eseguire la biopsia del linfonodo sentinella in quanto essi non possiedono un potenziale metastatico. L'indicazione ad eseguire la biopsia del linfonodo sentinella rimane per i DCIS estesi ($\geq 3\text{cm}$), ad alto grado (G3) o nei casi trattati con mastectomia per il rischio di reperire all'esame istologico definitivo focolai di microinvasione. La paziente deve essere a conoscenza di questo rischio.

Il chirurgo pertanto deve prestare particolare attenzione al sovratrattamento qualitativo che può rappresentare un serio danno psico-fisico e funzionale per la paziente ed una critica per i programmi di screening.

8. Esecuzione della sola biopsia del linfonodo sentinella nelle pazienti che non presentano

linfonodi clinicamente positivi nel cavo ascellare (N0) (obiettivo $\geq 95\%$).

La biopsia del linfonodo sentinella è una metodica accurata e validata con una sensibilità superiore al 90% all'esame istologico definitivo. Pertanto occorre che nelle Unità Operative che svolgono chirurgia oncologica della mammella i chirurghi siano in grado di eseguire la metodica in maniera puntuale, sia per quanto riguarda l'indicazione sia per quanto riguarda i prerequisiti necessari: team multidisciplinare dedicato, adeguato training chirurgico ed elevato volume operatorio.

Eseguire una dissezione ascellare d'emblée nelle pazienti N0 oggi non trova più indicazione e rappresenta sicuramente un sovratrattamento, inutile da un punto di vista prognostico, potenzialmente invalidante per le sequele che una dissezione ascellare può arrecare.

9. Non esecuzione dell'esame istologico intraoperatorio nelle lesioni inferiori a 1 cm (obiettivo $\geq 95\%$)

Questo indicatore sottolinea ancora l'importanza di giungere all'intervento chirurgico con una diagnosi cito/istologica formulata di carcinoma. Questo consente una adeguata informazione alla donna sul tipo di intervento ed una corretta pianificazione dello stesso.

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

10. Ricostruzione immediata dopo mastectomia (obiettivo ideale non ancora definito).

Questo indicatore fotografa la situazione attuale sulla percentuale di pazienti che vengono sottoposte a ricostruzione immediata dopo chirurgia mammaria demolitiva.

Sono sempre più numerose le tecniche di chirurgia ricostruttiva che possono essere offerte alla paziente. Un intervento molto mutilante come la mastectomia oggi può avere un impatto psicologico molto inferiore se alla parte demolitiva si fa seguire quella ricostruttiva. Per questa ragione è opportuno informare la paziente su questa opportunità, in particolare se appartenente alla fascia d'età dello screening (45-74 anni).

11. Esecuzione dell'intervento entro 30 giorni dalla prescrizione chirurgica (obiettivo: $\geq 80\%$),

12. Esecuzione dell'intervento entro 60 giorni dalla mammografia di screening (obiettivo: $> 90\%$) e **13. Esecuzione dell'intervento entro 90 giorni dalla mammografia di screening** (obiettivo: $\geq 90\%$).

Questi tre indicatori si riferiscono ai tempi di attesa. Sono indicatori di processo, ma direttamente collegati al trattamento chirurgico.

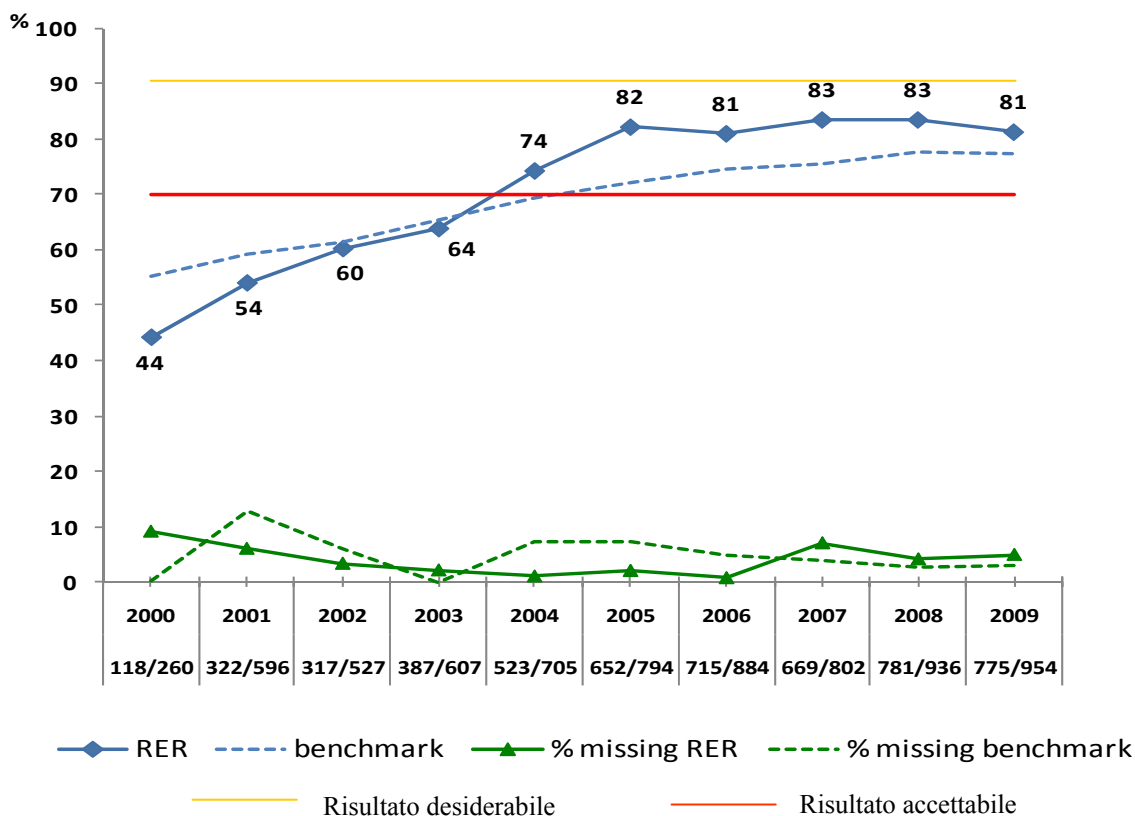
Il monitoraggio di questi indicatori è basilare perché i tempi di attesa impattano molto sullo stato psicologico della paziente. Più che per motivi di tipo oncologico, per il primo indicatore, (quando già una diagnosi è stata posta ed una prescrizione chirurgica eseguita) il vero problema dell'attesa incide sull'emozionalità della paziente e coinvolge pesantemente la sua sfera psichica inducendola magari a rivolgersi a strutture non particolarmente dedicate, con bassi volumi operatori (ove le liste d'attesa sono più brevi) pur di risolvere al più presto la malattia e dominare la forte ansia che un carcinoma, in particolare della mammella, provoca. Ciò va a scapito della qualità del trattamento. Non solo da un punto di vista estetico funzionale, ma anche prognostico, perché è dimostrato che gli alti volumi operatori e l'affidarsi a chirurghi dedicati impatta positivamente anche sulla sopravvivenza.

Gli altri due indicatori mirano a monitorare tutto il percorso screening per quanto riguarda le tempistiche fra primo e secondo livello, le tempistiche di esecuzione degli esami del secondo livello, i tempi di refertazione e di comunicazione dei risultati alla paziente.

Risultati

1. Diagnosi cito-istologica positiva all'intervento chirurgico per carcinoma.

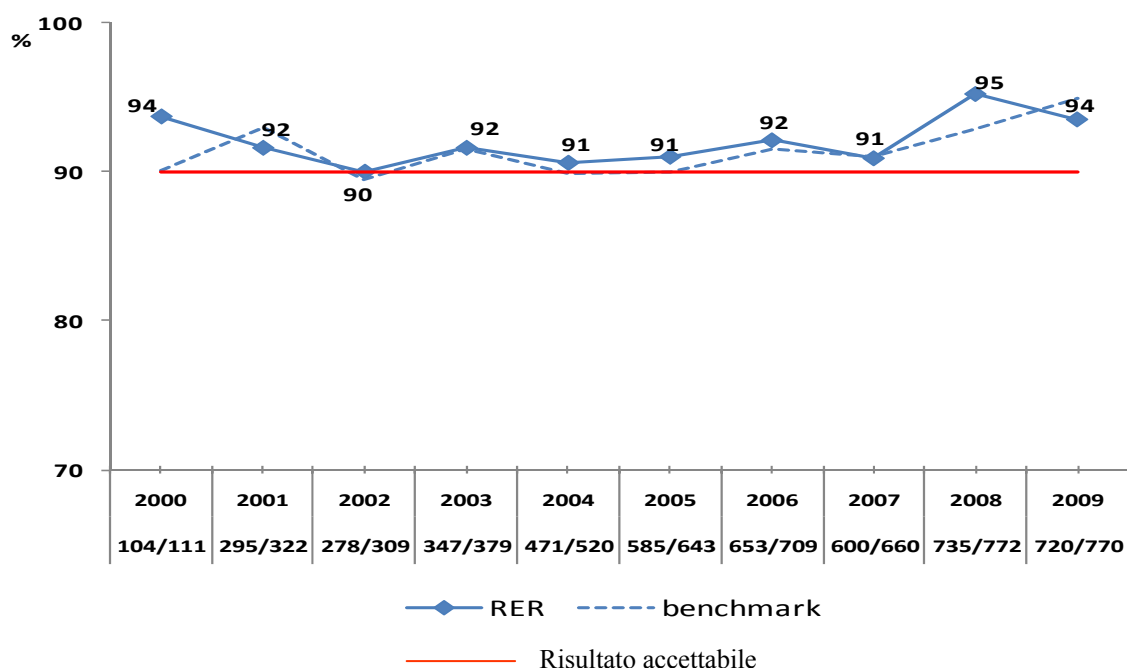
(Risultato accettabile $\geq 70\%$, Obiettivo $\geq 90\%$)



Negli ultimi cinque anni nella nostra Regione la diagnosi di cancro della mammella viene eseguita preoperatoria in oltre l'80% dei casi, nell'anno 2009 nell'81,2% ben al di sopra dello standard accettabile ($>70\%$). L'obiettivo desiderabile non è ancora stato raggiunto ($\geq 90\%$), ma si sta procedendo nella direzione giusta. La media nazionale è del 74,9%.

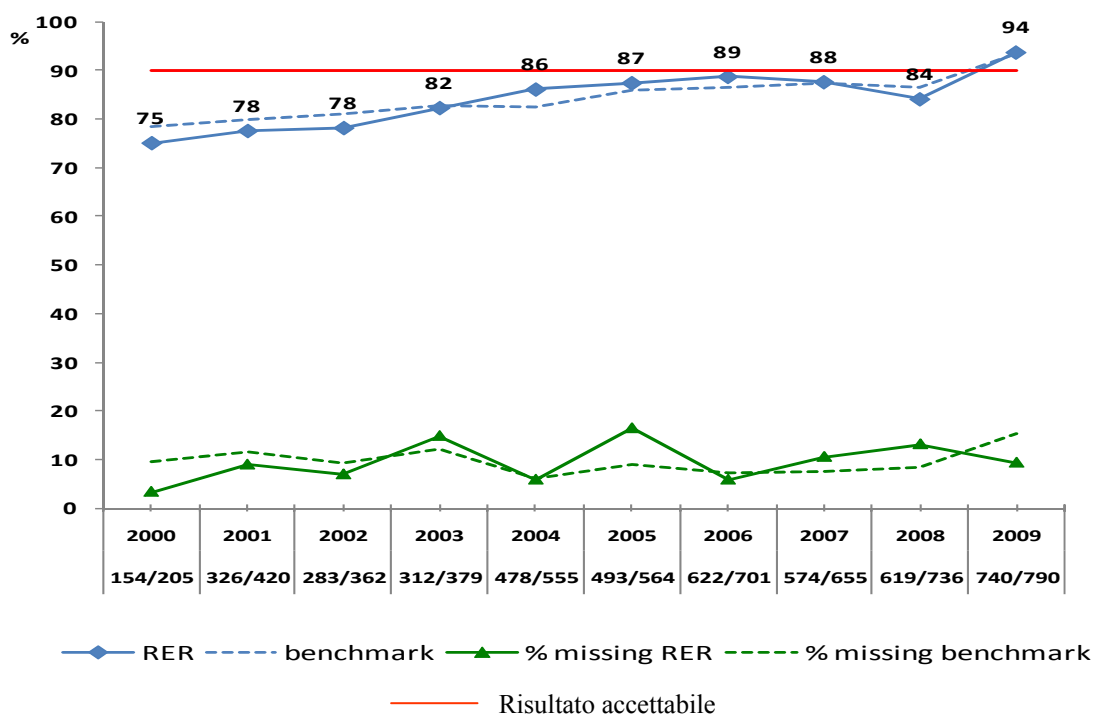
La stazionarietà del dato negli ultimi anni, senza particolari miglioramenti, pone l'accento sull'attenzione che si deve porre nell'ambito dei percorsi dedicati per arrivare ad una diagnosi di carcinoma prima dell'intervento chirurgico.

2. Unico intervento dopo diagnosi preoperatoria positiva per carcinoma infiltrante o in situ (obiettivo $\geq 90\%$)



Per il secondo indicatore (unico intervento dopo diagnosi preoperatoria positiva), l'obiettivo ($\geq 90\%$) è sempre stato raggiunto e mantenuto nel corso degli anni con un risultato per il 2009 del 93.6%, leggermente al di sotto della media nazionale (94,9%).

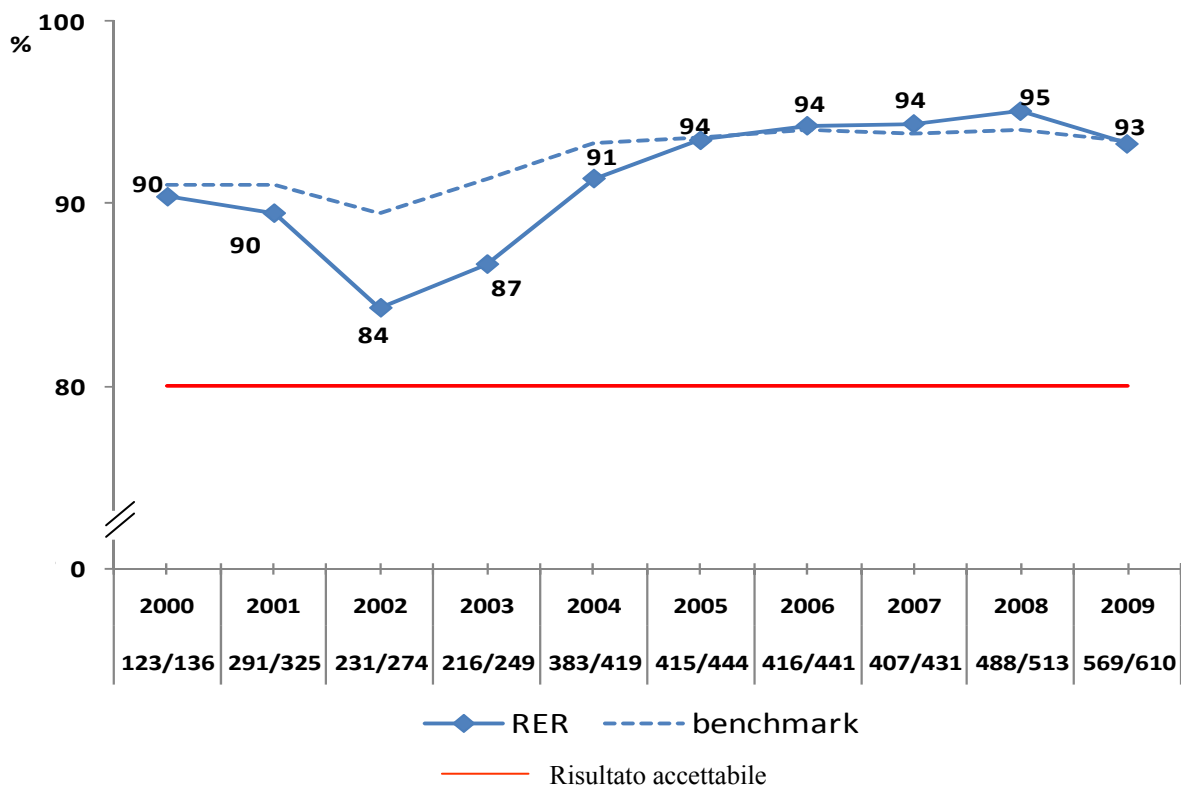
3. Margini indenni ($\geq 1\text{mm}$) dopo intervento conservativo per carcinoma infiltrante o in situ (obiettivo: $\geq 90\%$).



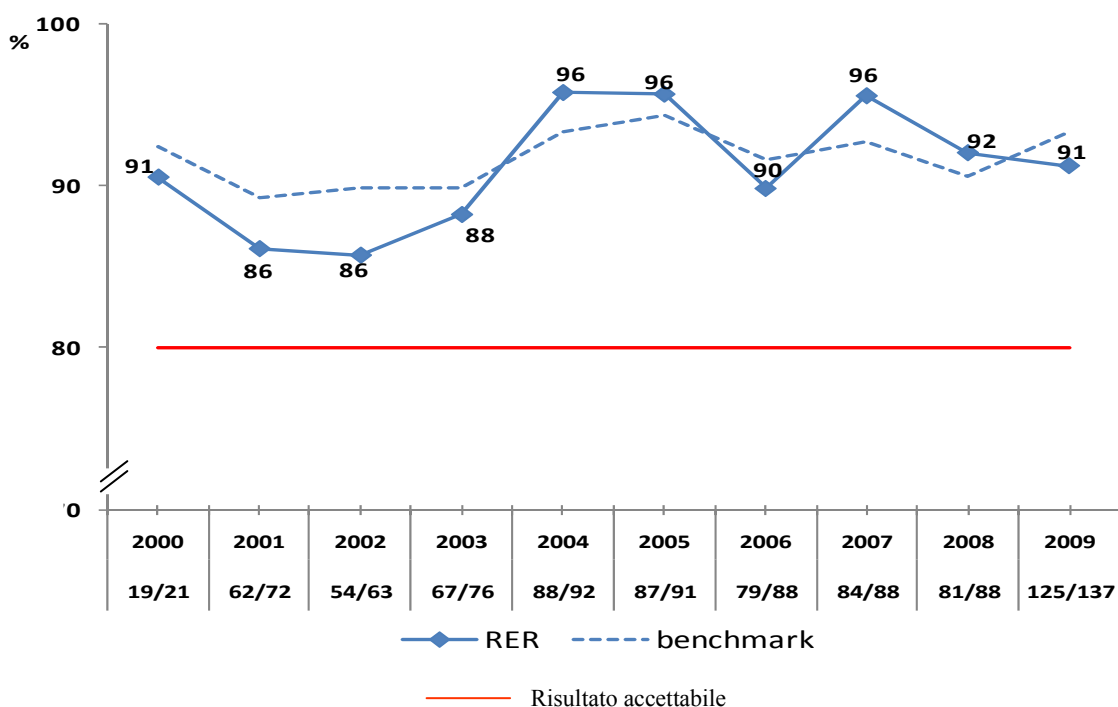
Per quanto riguarda la radicalità oncologica (marginari liberi $>1\text{mm}$ dopo BCS) da un trend in

continuo aumento si è finalmente raggiunto e superato l'obiettivo (93.7%). Il dato è in linea con la media nazionale (93,4%). Si tratta senza dubbio di uno dei frutti maturati dalla crescente esperienza dei chirurghi dedicati alla chirurgia oncologica della mammella e alla sempre più efficace sinergia e organicità dei team multidisciplinari nelle Breast Unit, oltre all'applicazione delle tecniche di oncoplastica nella chirurgia conservativa.

4. Chirurgia conservativa nei carcinomi infiltranti pT1 (obiettivo $\geq 80\%$)

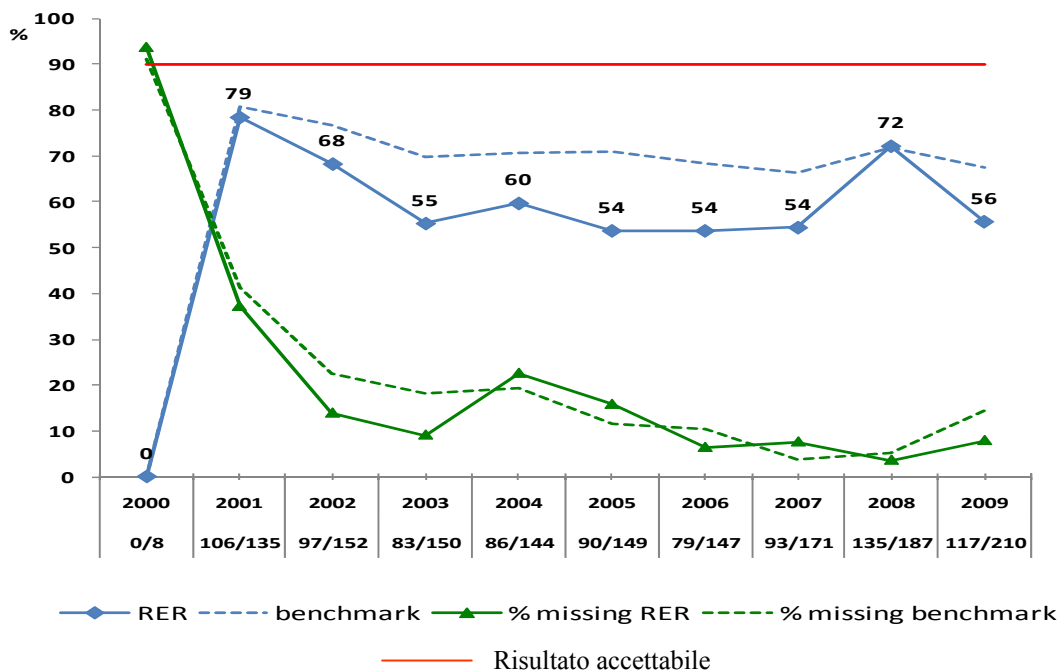


5. Chirurgia conservativa nei carcinomi duttali in situ < 2 cm (obiettivo $\geq 80\%$)



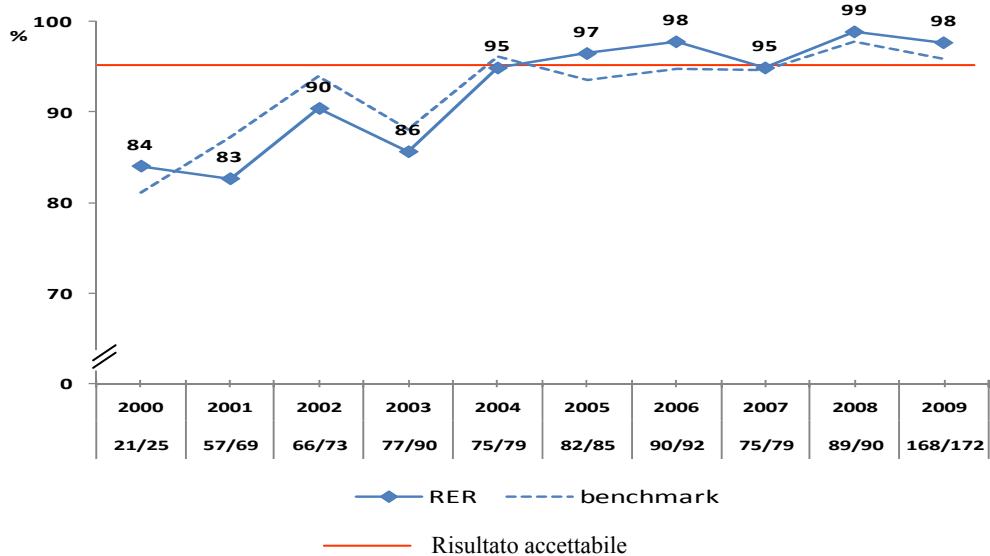
Il trattamento chirurgico dei carcinomi della mammella pT1 e CDIS < 2 cm è consistito in un intervento conservativo rispettivamente nel 93,3% e 91,2% dei casi. Questo denota la particolare attenzione nell'evitare il sovratrattamento qualitativo di queste lesioni. Il dato è in linea con la media nazionale (93,4% e 93,3% rispettivamente), da anni ben al di sopra dell'obiettivo indicato.

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



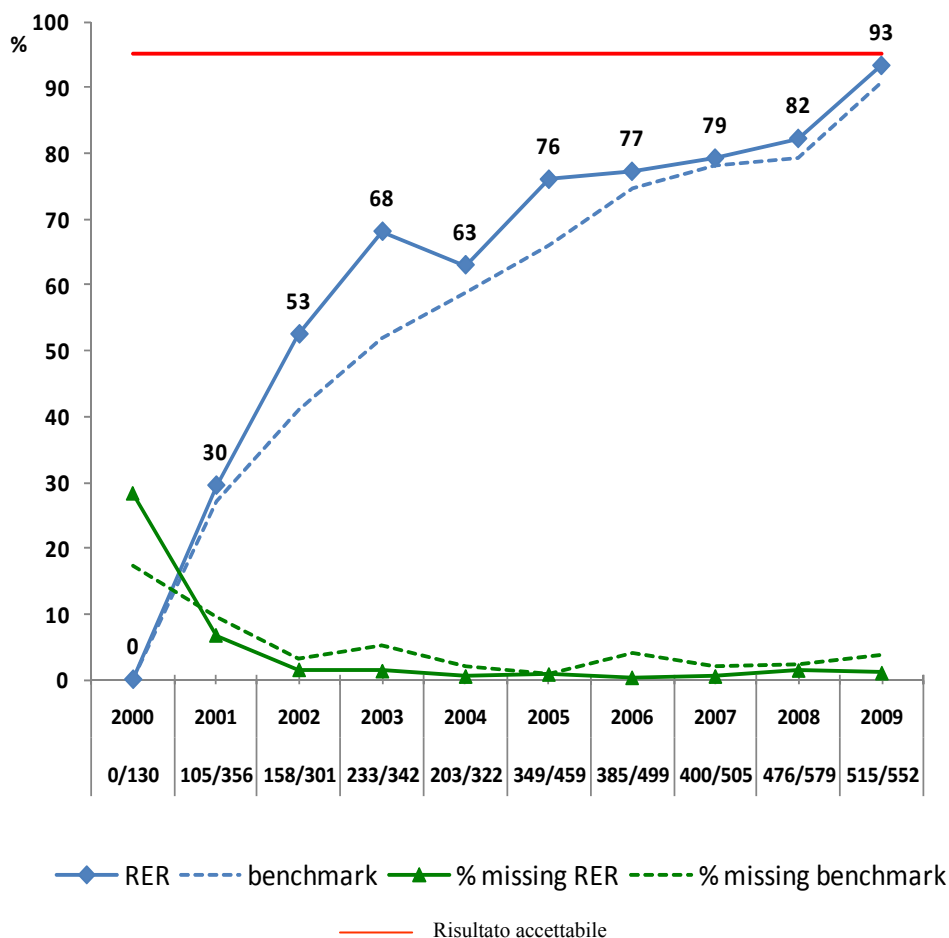
Questo indicatore mostra i casi in cui è stata posta indicazione alla biopsia del linfonodo sentinella (SLNB) in maniera inappropriata. Nelle lesioni che non possiedono un potenziale metastatico infatti eseguire SLNB è un *overtreatment*. Nella nostra regione (55,7%), come nella media nazionale (67,5%) siamo ancora distanti dall'obiettivo ($\geq 90\%$). Occorre prestare attenzione a questo outcome ed intervenire con correttivi nel trattamento di queste lesioni (in modo particolare i CDIS), che avranno un'incidenza sempre maggiore con la diffusione dello screening. I casi di biopsia del linfonodo sentinella nei tumori benigni sono dovuti chiaramente ad un difetto di percorso, ciò sottolinea la necessità di un esame citologico o microistologico positivo prima dell'esecuzione della biopsia del linfonodo sentinella. Nei casi non conclusivi prima dell'intervento, che devono però essere in numero estremamente limitato, bisogna ricorrere all'esame istologico intraoperatorio.

7. Non esecuzione della dissezione ascellare nei carcinomi duttali in situ (DCIS) (obiettivo $\geq 95\%$)



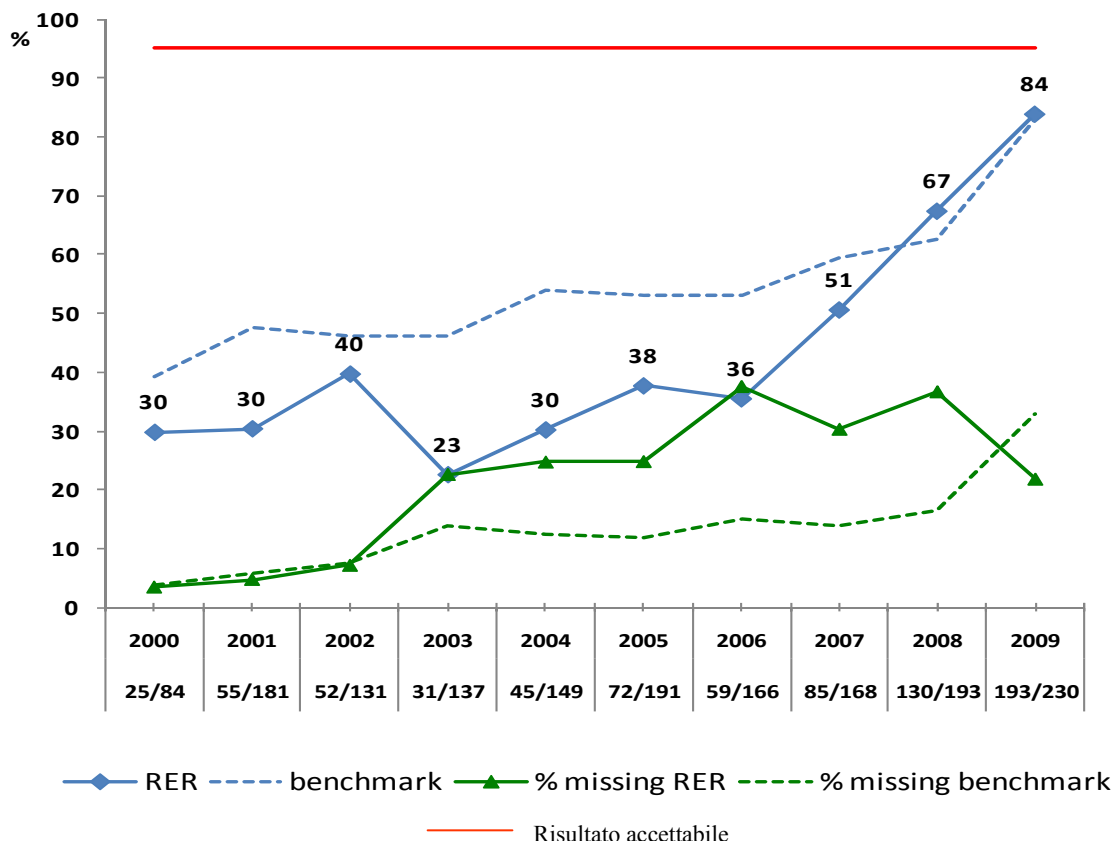
Sono rari i casi in cui nella nostra Regione viene eseguita una dissezione ascellare per DCIS (2,3%). Tale risultato superiore anche alla pure ottima media nazionale (95,9%) è frutto di una proficua politica che ha mirato, in diverse occasioni, nel corso di Seminari multidisciplinari ad analizzare le criticità e a trovare i correttivi, come emerge dall'andamento temporale dell'indicatore.

8. Esecuzione della sola biopsia del linfonodo sentinella nelle pazienti che non presentano linfonodi metastatici nel cavo ascellare (N0) (obiettivo $\geq 95\%$).



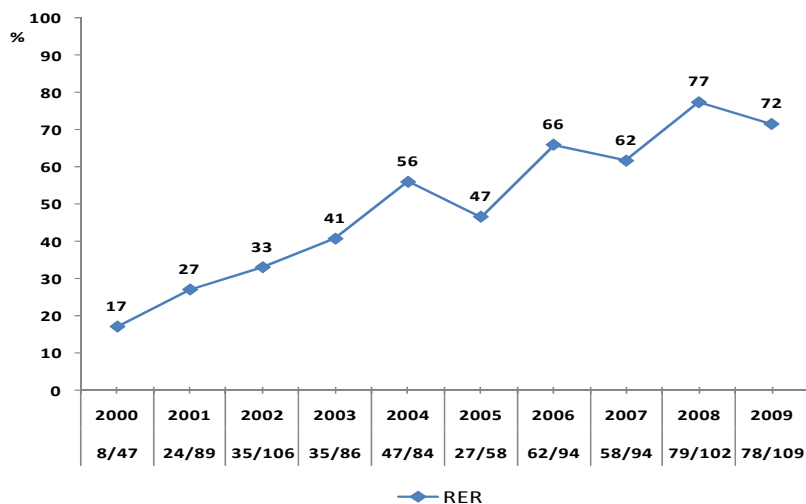
Percorrendo un trend in continua ascesa si è ormai quasi giunti all'obiettivo ($\geq 95\%$): la sola biopsia del linfonodo sentinella nei casi N0 è entrata a far parte della pratica chirurgica negli ospedali della nostra regione(93,3%). Il dato risulta superiore anche alla media nazionale (90,7%).

9. Non esecuzione dell'esame istologico intraoperatorio nelle lesioni inferiori a 1 cm (obiettivo $\geq 95\%$)



Il nono indicatore (non esecuzione dell'esame istologico intraoperatorio nelle lesioni <1 cm) rappresenta quello dove si è avuto il maggior miglioramento. L'obiettivo ($\geq 95\%$) non è ancora stato raggiunto (83,9%), ma l'andamento temporale mostra un netto e progressivo miglioramento, con una lieve differenza rispetto alla media nazionale (82,9%).

10. Ricostruzione immediata dopo mastectomia (obiettivo ideale non ancora definito).

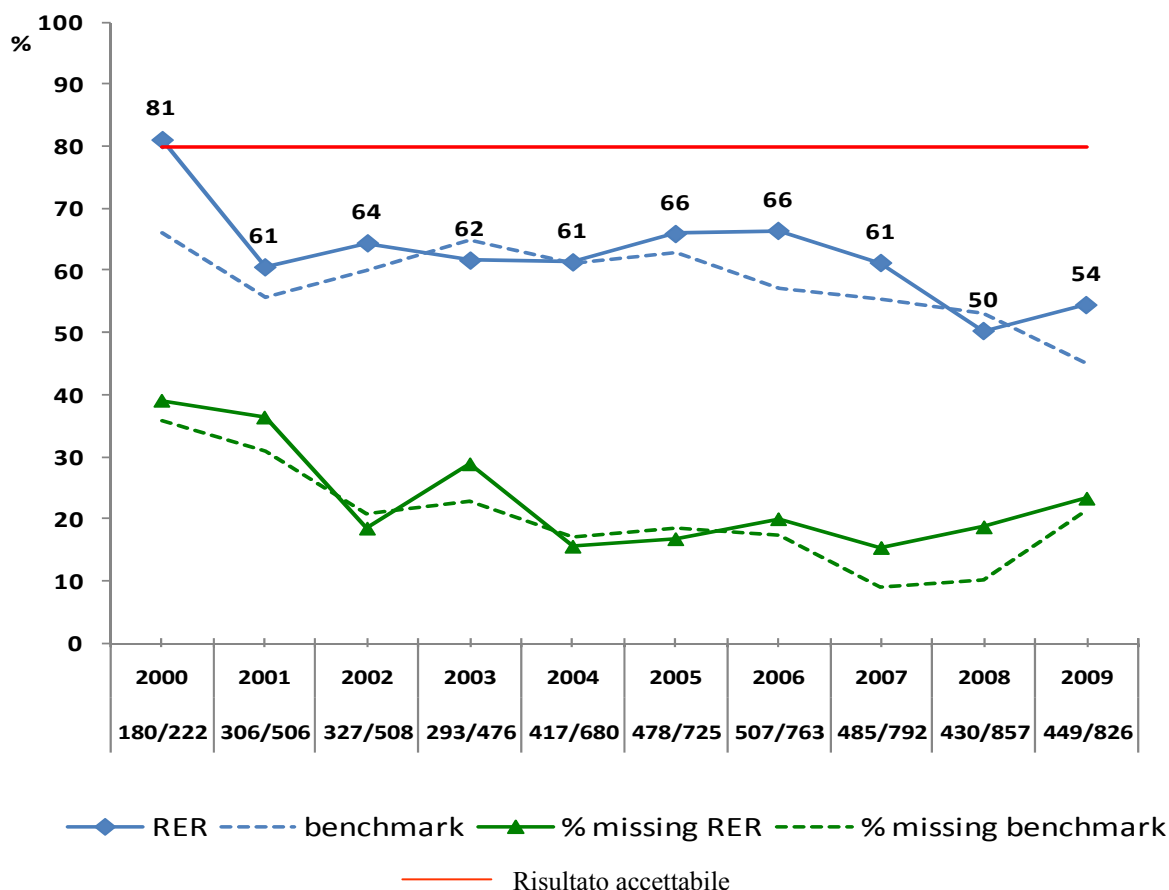


Sempre più frequentemente viene eseguita la ricostruzione immediata dopo mastectomia (71,6% in linea con il risultato dello scorso anno).

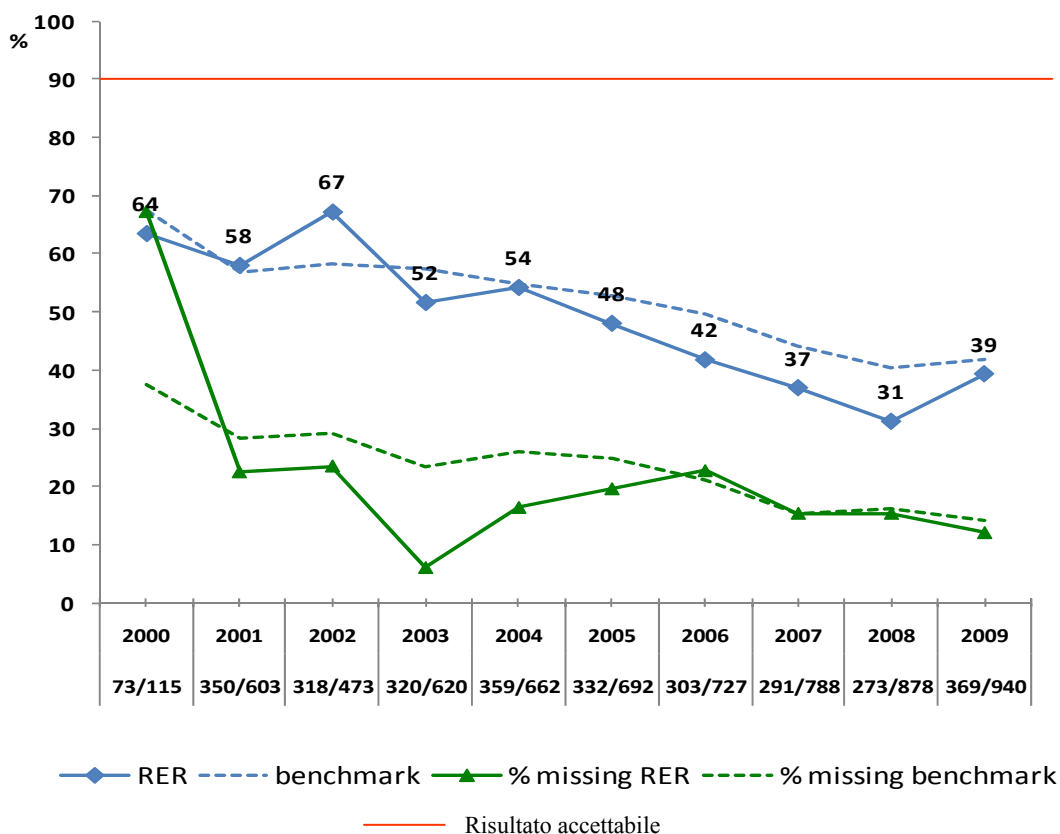
Questo dato rispecchia la maggiore attenzione dei chirurghi alla compliance psicologica della paziente. In numerose realtà inoltre è nata o si è consolidata la cooperazione tra chirurgo oncologo e chirurgo plastico. E nelle realtà ove non è presente un servizio di chirurgia plastica, i chirurghi generali si sono attrezzati, applicandosi alle tecniche ricostruttive più usate (espansori e protesi), per eseguire autonomamente, con buoni risultati estetici, il tempo ricostruttivo.

Come denota l'andamento temporale dell'indicatore c'è forte tendenza ad eseguire una ricostruzione immediata associata alla mastectomia. Va comunque sottolineato come questa possibilità debba essere il più delle volte proposta, ma che in un cospicuo numero di casi, soprattutto dopo i 65 anni, l'iter ricostruttivo nella sua interezza e complessità non venga accettato dalla donna.

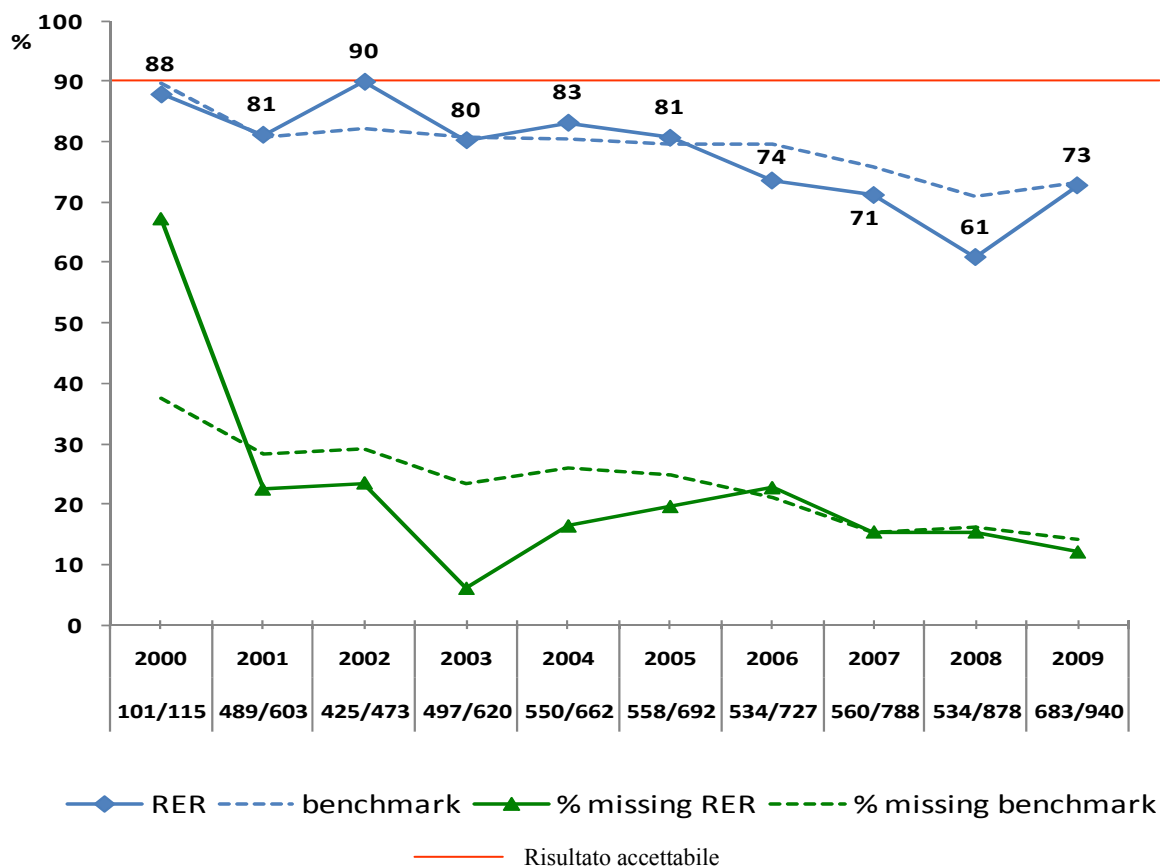
11. Esecuzione dell'intervento entro 30 giorni dalla prescrizione chirurgica (obiettivo: $\geq 80\%$),



12. Esecuzione dell'intervento entro 60 giorni dalla mammografia di screening (obiettivo: $\geq 90\%$)



13. Esecuzione dell'intervento entro 90 giorni dalla mammografia di screening (obiettivo: $\geq 90\%$).



Gli ultimi tre indicatori che riguardano i tempi di attesa fra prescrizione chirurgica ed esecuzione dell'intervento entro 30 giorni e fra mammografia di screening ed intervento chirurgico inferiore a 60 e 90 giorni. Per tutti e tre si è assistito nell'anno 2009 ad una ripresa, dopo il preoccupante progressivo calo degli ultimi anni. I risultati di questi indicatori rimangono comunque molto negativi e si attende un miglioramento molto più consistente di quello ottenuto. La via da perseguire è quella di certificare ancora di più i percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali dedicati alla patologia mammaria, che possano prendere completamente in carico la paziente dalla diagnosi al follow-up, assegnando risorse specifiche con il monitoraggio continuo di tutto il processo, sia dal punto di vista assistenziale che organizzativo. Solo così potremo ridurre i tempi di attesa fra le varie fasi del processo, che porteranno sicuramente ad un miglioramento dei risultati di questi indicatori.

Conclusioni

La banca dati SQTM si propone oggi come lo standard europeo per la raccolta dati per il controllo della qualità, della diagnosi e della terapia del carcinoma della mammella. La sempre maggiore adesione a questo software permette di disegnare un profilo sempre più fedele del panorama nazionale per quanto riguarda lo standard di cura offerto alla paziente con neoplasia della mammella.

La nostra regione vi ha aderito a partire dall'anno 2000.

Il database SQTM offre la possibilità di individuare e monitorare le principali criticità sia a livello nazionale sia locale e di effettuare un'autocritica costruttiva, attraverso un costante confronto con gli obiettivi prefissati.

Sono numerosi infatti i meeting e le tavole rotonde organizzate ad hoc per analizzare in maniera congiunta e multidisciplinare le problematiche più stingenti.

I risultati di questo lavoro sono evidenti: i trend dei vari indicatori sono costantemente in crescita, salvo rare eccezioni, e "l'obiettivo accettabile" è raggiunto nella quasi totalità degli score.

È ormai consolidato il concetto che la chirurgia della mammella debba essere eseguita in Centri dedicati ad alti volumi operatori. A differenza del passato ormai le varie tecniche chirurgiche sia demolitive che conservative devono garantire alla donna oltre alla radicalità oncologica anche il miglior risultato estetico, evitando anche il più possibile reinterventi e sovratrattamenti non giustificati

Le pazienti screen detected, per lo più, sono particolarmente sensibili a tale problema perché lo screening mammografico a differenza della mammografia clinica, riguarda una fascia di popolazione asintomatica, ove una diagnosi positiva e la necessità di un intervento chirurgico sono percepiti in molti casi con particolare stupore e costernazione, talvolta con incredulità. Garantire una chirurgia conservativa in tutti quei casi dove è indicata, una chirurgia one step (margini negativi e quindi non necessità di reintervento), la massima conservazione della funzionalità dell'arto superiore eseguendo solo la tecnica del linfonodo sentinella quando è indicata, provvedere ad una ricostruzione immediata dopo mastectomia, evitare l'overtreatment nei carcinomi duttali in situ, sono tutti compiti imprescindibili per un chirurgo dedicato che tratta casi di neoplasia mammaria sia screen che non screen detected.

Il file SQTM, con i suoi indicatori, è in grado di monitorare tutti questi elementi e valutare la qualità del trattamento chirurgico per ogni Unità Operativa: diventa pertanto un utilissimo strumento di valutazione per lo stesso operatore che può misurare le sue performance ed un fondamentale metodo per chi è deputato in ambito regionale al controllo dei risultati in termini di appropriatezza. Si potranno pertanto destinare più risorse a quelle realtà che dimostrano di

raggiungere gli obiettivi degli indicatori e valutare le criticità in quelle nelle quali questo non avviene.

Concentrando il trattamento del carcinoma della mammella in strutture dedicate, che operino nell'ambito di percorsi diagnostico terapeutici assistenziali in grado di prendere totalmente in carico la donna, anche quegli indicatori che attualmente risultano non soddisfacenti potrebbero nel tempo medio certamente migliorare e raggiungere gli standard di riferimento.

Anche le risorse già in essere, sia organizzative che assistenziali, convogliate verso questa direzione risulterebbero forse sufficienti per la risoluzione dei principali problemi, in particolare quelli che riguardano i tempi di attesa delle varie fasi di processo che, se anche in leggero miglioramento nell'ultimo anno, rimangono il problema maggiore. Il monitoraggio dei tempi di attesa diventa pertanto fondamentale perché il fallimento di questo specifico indicatore è quello più avvertito dalla donna e rischia di compromettere la credibilità di tutto il programma di screening, anche se perfettamente organizzato nella fase di invito, diagnostica, clinica e terapeutica. L'impatto negativo che la paziente ha nei confronti di una lunga attesa, sia per la comunicazione di referto mammografico di negatività, ma soprattutto di positività, e nei confronti dell'attesa fra prescrizione chirurgica ed esecuzione dell'intervento è sicuramente più forte e percepito rispetto a qualsiasi altro indicatore clinico.

BIBLIOGRAFIA

- Cataliotti L, Costa A, Daly PA et al - Florence Statement of Breast Cancer, 1998. Forging the way ahead for more research on and better care in breast cancer - Eur J Cancer 1999; 35: 14-5
- Perry N, Broeders M, de Wolf C et al - European Guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth Edition, European Communities, Luxembourg, 2006
- Distante V, Mano MP, Ponti A et al - Monitoring surgical treatment of screen-detected breast lesions in Italy - Eur J Cancer 2004; 40(7): 1006-12
- Blamey R, Blichert-Toft M, Cataliotti L et al - Breast Units: future standards and minimum requirements - Eur J Cancer 2000; 36: 2288-93
- Regione Emilia-Romagna, Assessorato alle politiche per la salute: Protocollo diagnostico-terapeutico dello screening per la diagnosi precoce dei tumori della mammella, III Edizione 2008
- Intra M, Rotmensz N, Veronesi P, Colleoni M, Iodice S, Paganelli G, Viale G, Veronesi U. - Sentinel node biopsy is not a standard procedure in ductal carcinoma in situ of the breast: the experience of the European institute of oncology on 854 patients in 10 years. - Ann Surg. 2008 Feb;247(2):315-9.
- Tomatis M, Mano MP, Baiocchi D et al - Audit System on quality of breast cancer diagnosis and treatment (QT): results of quality indicators on screen-detected lesions in Italy for 2006 and preliminary results for 2007. - Epidemiol/Prev 2009; 33(suppl 2): 83-90
- Stefoski MJ, Haward RA, Johnston C et al - Surgeon workload and survival from breast cancer. - Br J Cancer. 2003 ;89(3):487-91.
- Chen CS, Liu TC, Lin HC et al - Does high surgeon and hospital surgical volume raise the five-year survival rate for breast cancer? A population-based study. - Breast Cancer Res Treat. 2008; 110(2): 349-56
- Falcini F, Taffurelli M, Foca F et al - Verifica della qualità nel trattamento chirurgico dei tumori della mammella - I Programmi di Screening Oncologici; collana "Contributi" n. 60 - Regione Emilia-Romagna, febbraio 2010
- Taffurelli M, Falcini F, Foca F, Mancini S, Vattiato R, Zattoni D. - Il trattamento chirurgico dei tumori della mammella screen-detected dal file SQTm in Emilia-Romagna e in Italia - I programmi di screening oncologici in Emilia-Romagna Report al 2008

L'INCIDENZA DEI CANCRI DELLA MAMMELLA IN STADIO AVANZATO DOPO L'AVVIO DEI PROGRAMMI DI SCREENING IN ITALIA E IN EMILIA-ROMAGNA

Lauro Bucchi,* Flavia Foca,* Silvia Mancini* e il Gruppo di lavoro del progetto 'IMPATTO'

*IRST, Meldola, Forlì

Approssimativamente tra 5 e 7 anni dopo l'attivazione di un programma di screening mammografico, ci si aspetta di osservare una significativa riduzione dell'incidenza dei cancri della mammella in stadio avanzato nella popolazione bersaglio. Questa riduzione, infatti, sarebbe la prova che i cancri (o almeno una parte significativa dei cancri) diagnosticati dalla mammografia nei loro stadi precoci erano malattie che, lasciate a sé e alla loro storia naturale, sarebbero andate incontro ad una progressione. Anche se non si può pensare che una data riduzione percentuale dei cancri in stadio avanzato si traduca necessariamente in un'equivalente riduzione dei decessi, essa preannuncerebbe certamente un impatto sulla mortalità specifica. Perciò, è considerata un indicatore surrogato precoce dell'efficacia dello screening [1].

Purtroppo, valutare gli effetti dello screening sull'incidenza dei cancri in stadio avanzato nelle condizioni epidemiologiche reali dei programmi di screening di sanità pubblica è molto difficile, spesso impossibile. In primo luogo, vi sono problemi relativi alla disponibilità e alla qualità dei dati d'incidenza:

- i registri tumori non sono presenti ovunque e coprono periodi di registrazione diversi;
- a volte, quando sono di recente avvio, essi non offrono dati sull'incidenza storica o pre-screening da utilizzare come incidenza "naturale" o di riferimento;
- i registri di patologia, creati appositamente per lo screening, soffrono di questo stesso limite;
- l'incidenza pre-screening – quando è disponibile e completa – è alterata dalle pratiche di screening spontaneo, che sono diffuse da decenni nel mondo occidentale;
- lo stadio patologico dei cancri incidenti resta ignoto per molti casi, soprattutto quando le informazioni sono recuperate retrospettivamente.

Altri problemi sono collegati alle modalità organizzative dei programmi di screening. In pratica, identificare una data (un anno) d'avvio per tutta la popolazione e dividere il tempo in 'prima' e 'dopo' è problematico, se non impossibile. Le ragioni sono soprattutto due:

- l'introduzione dello screening organizzato, soprattutto su aree molto estese, richiede molti anni [2-4] e perfino decenni, come in Italia;
- la popolazione bersaglio è dinamica, perché ogni anno una nuova generazione di donne entra nel programma.

La conseguenza di queste due condizioni è che, anche dopo l'avvio "ufficiale" dello screening, ci sono sempre aree geografiche e/o gruppi di donne che, in realtà, non sono ancora entrati nel programma o vi sono entrati da pochissimi anni, e che non possono ancora mostrare i benefici dello screening. Ciò vale anche per la riduzione del rischio di cancro in stadio avanzato. Nell'insieme della popolazione, la possibilità di dimostrare gli effetti potenziali dello screening sullo stadio dei cancri incidenti è attenuata e diluita.

Tutti questi problemi spiegano perché gli studi sulle variazioni dell'incidenza dei cancri in stadio avanzato a seguito dello screening mammografico, in Europa e altrove, siano stati pochissimi e

abbiano prodotto risultati deludenti [2-8]. Gli studi sulle tendenze della mortalità per cancro della mammella, che presentano un'evidente analogia, hanno subito la stessa penalizzazione. Un gruppo di epidemiologi scandinavi, concludendo uno studio con risultati negativi, ha definito le tendenze dei tassi di mortalità “ ... una misura troppo grezza per documentare l'effetto dello screening ...” [9].

Nel quadro del progetto 'IMPATTO', è stata condotta un'analisi approfondita sull'incidenza dei cancri della mammella in stadio avanzato in Italia [10]. Lo studio è stato disegnato con l'intento di compensare i problemi indicati sopra, per aumentare la sensibilità dei dati d'incidenza nei confronti degli effetti dello screening.

Metodi

Il progetto 'IMPATTO'

Il progetto 'IMPATTO' è uno studio multicentrico e multi-obiettivo sui programmi di screening mammografico in Italia [11], promosso dall'Associazione Italiana Registri Tumori e coordinata dall'Istituto per lo Studio e la Prevenzione Oncologica della Regione Toscana. Esso interessa i territori italiani (singole ASL o intere Regioni) nei quali sono contemporaneamente presenti un registro tumori (o di patologia) e un programma organizzato di screening mammografico. Oltre il 40% della base di dati dello studio proviene dalla Regione Emilia-Romagna.

L'analisi che presentiamo è stata basata sull'archivio aggiornato nel 2009, che conteneva 82.680 casi di cancro della mammella registrati in 1306 comuni e in periodi diversi compresi tra il 1988 e il 2006. Un archivio separato conteneva le popolazioni femminili dei 1306 comuni per gruppi di 5 anni d'età e per ogni anno di registrazione.

Disegno

Le aree geografiche coperte dallo studio sono state scomposte e ricomposte allo scopo di creare e selezionare una popolazione virtuale e “ideale”. Questa popolazione era la somma di molte unità di popolazione che vivevano in comuni di regioni diverse e in epoche diverse e che, apparentemente o virtualmente, erano state investite dallo screening nello stesso anno.

Per ottenere questa popolazione, lo studio è stato disegnato come segue:

- tutte le aree partecipanti (Regioni, ASL), con le rispettive popolazioni e i rispettivi casi di cancro, sono state divise in comuni – la più piccola unità di territorio disponibile;
- anziché utilizzare gli anni forniti dalle Regioni per indicare l'inizio ufficiale dei programmi di screening, è stato individuato un anno d'inizio a livello comunale, corrispondente all'anno di registrazione del primo caso di cancro in una donna invitata allo screening (compreso un cancro d'intervallo o diagnosticato dopo rifiuto);
- gli anni di registrazione del cancro a livello comunale sono stati sincronizzati sull'anno d'inizio dello screening, indicato come anno 1; e
- lo studio è stato limitato ai comuni in cui l'introduzione dello screening è stata rapida, cioè dove i cancri screen-detected hanno toccato o superato il 30% del totale dei cancri incidenti già entro l'anno 2.

L'incidenza di riferimento a livello comunale è stata basata sull'ultimo anno di calendario prima dell'anno 1 e, come in altri studi [3,4,6,7], si è assunto che fosse stabile. Sono stati valutati gli effetti sull'incidenza per stadio in ciascun anno da 1 a 8. Sono stati inclusi nello studio i comuni che avevano un anno di registrazione pre-screening e almeno un anno pieno di screening, cioè l'anno 2. S'intende che i comuni con 3, 4, 5, 6, 7, e 8 anni di registrazione erano via via sempre meno numerosi.

Popolazione e casi

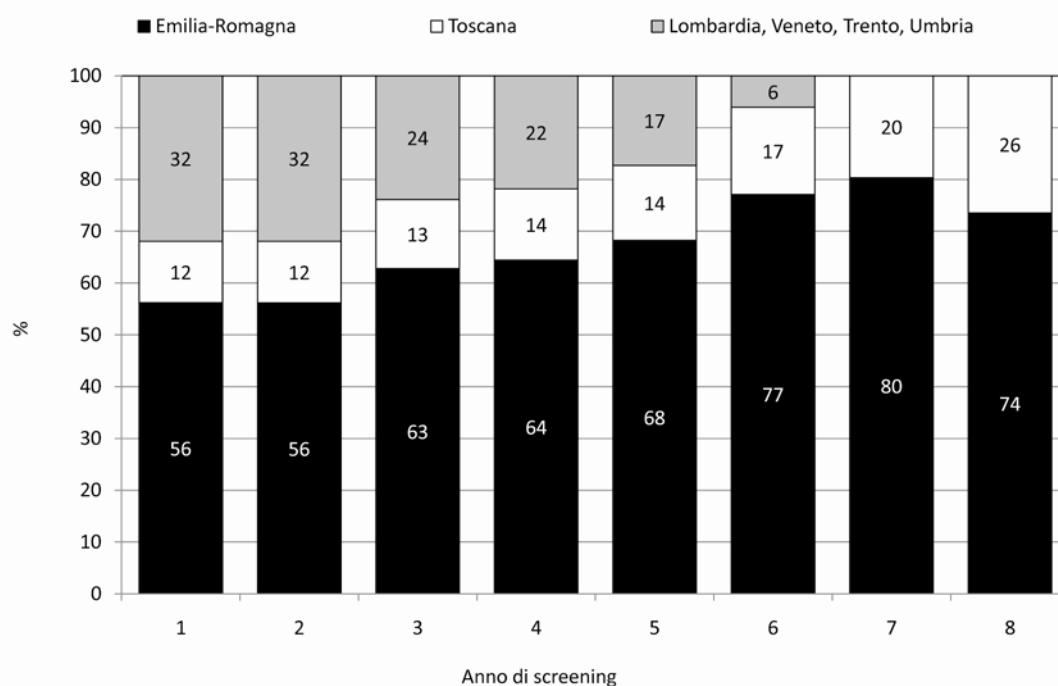
Nei comuni che avevano i requisiti indicati sopra, è stata valutata l'incidenza di cancro invasivo (incluso il cancro microinvasivo) nella popolazione di 50-74 anni.

Nell'anno 1, la popolazione eleggibile totale era di 881.835 donne residenti in 700 comuni delle regioni Emilia-Romagna, Lombardia, Veneto, Toscana e Umbria e della provincia autonoma di Trento. I diversi periodi di registrazione erano compresi tra il 1990 e il 2006. L'anno di calendario corrispondente all'anno 1 variava dal 1991 al 2005 (anno mediano: 1999).

A partire dall'anno 3, la popolazione è diminuita progressivamente. Delle 881.835 donne in studio nell'anno 1, 378.602 vi sono rimaste fino all'anno 8. Il numero totale di tumori eleggibili negli anni da 1 a 8 era 17.821.

La Figura 1 mostra la composizione regionale della popolazione in studio per ogni anno di screening. La componente dell'Emilia-Romagna è sempre stata largamente maggioritaria. Nella parte destra della Figura 1 si osserva che solo in Emilia-Romagna e Toscana c'erano comuni coperti da 7 o 8 anni di screening e di registrazione.

Figura 1. Distribuzione (%) regionale della popolazione femminile in studio per anno di screening



Classificazione di stadio

Per definire lo stadio, è stata utilizzata la classificazione pT. Essa è stata preferita alla stadiazione pTpN per la sua elevata disponibilità e in quanto virtualmente esente da migrazione di stadio – il fenomeno che si verifica quando i miglioramenti tecnologici della stadiazione causano uno spostamento di tumori verso stadi più avanzati di quelli in cui sono stati classificati in precedenza. Lo stadio pT è stato classificato nelle categorie pT1mic-a-b, pT1c, pT2-4, e pTX. I tumori pT2-4 sono stati considerati in stadio avanzato.

Analisi dei dati

Per ogni categoria di stadio e per ogni anno di screening da 1 a 8, la variazione dell'incidenza è

stata calcolata come rapporto tra il tasso d'incidenza osservato e il tasso atteso, entrambi standardizzati per età (popolazione standard Europea), con intervallo di confidenza (IC) al 95%.

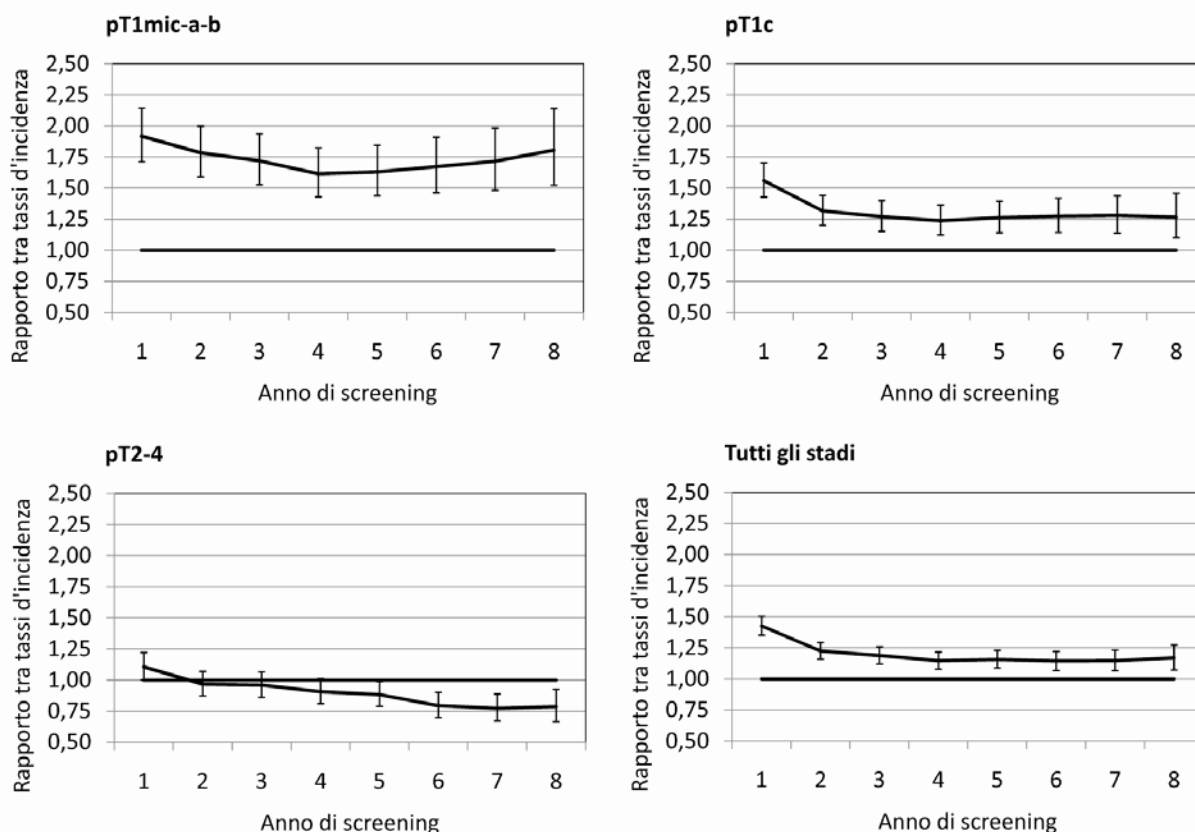
Poiché ogni successivo anno di screening dopo l'anno 2 aveva una sua specifica base di popolazione a causa della progressiva riduzione dei comuni con dati disponibili, i tassi d'incidenza attesi sono stati calcolati usando l'incidenza pre-screening osservata esclusivamente nello specifico sottogruppo di comuni.

Prima di procedere all'analisi dell'incidenza, è stata verificata l'efficienza del disegno, cioè dei criteri di selezione e di riallineamento temporale dei comuni. La proporzione dei tumori screen-detected è stata usata come un indicatore sensibile della rapidità con cui lo screening è stato introdotto. Questa proporzione ha toccato il 41% nell'anno 2, cioè nel primo anno pieno di screening, e si è mantenuta costantemente tra il 40% e il 45% negli anni successivi. Questi dati indicavano che, nella popolazione virtuale di questo studio, lo screening era stato introdotto simultaneamente ed era stato portato a regime immediatamente. Queste condizioni sono state ritenute adeguate per valutare l'impatto sull'incidenza.

Risultati

La Figura 2 mostra le variazioni dell'incidenza come rapporti tra i tassi d'incidenza osservati e quelli attesi. L'introduzione dello screening ha determinato un immediato aumento dell'incidenza dei tumori in stadio pT1mic-a-b. L'eccesso si è mantenuto tra il 60% e il 90%.

Figura 2. Variazioni dell'incidenza espresse come rapporto, con intervallo di confidenza al 95%, tra tasso d'incidenza osservato e atteso (standardizzati Europa), per stadio pT e per anno di screening.



L'incidenza dei tumori in stadio pT1c, dopo un iniziale aumento del 50% circa, si è stabilizzata a partire dall'anno 3 ad un livello che era dal 25% al 30% più alto di quello atteso.

L'incidenza dei tumori in stadio pT2-4 è aumentata debolmente nell'anno 1 (rapporto d'incidenza 1,11; IC al 95% 1,00-1,22), ed è tornata a valori prossimi a quello atteso negli anni 2 e 3. Una riduzione del 10% circa si è manifestata nell'anno 4 (rapporto d'incidenza 0,91; IC al 95% 0,81-1,01) e nell'anno 5 (rapporto d'incidenza 0,88; IC al 95% 0,79-0,99). Una riduzione di oltre il 20%, significativa e stabile, è stata osservata nell'anno 6 (rapporto d'incidenza 0,79; IC al 95% 0,70-0,90), nell'anno 7 (rapporto d'incidenza 0,77; IC al 95% 0,67-0,89) e nell'anno 8 (rapporto d'incidenza 0,79; IC al 95% 0,67-0,93).

L'incidenza totale è aumentata di oltre il 40% nell'anno 1 (rapporto d'incidenza 1,43; IC al 95% 1,35-1,50). Dall'anno 3, il rapporto con l'incidenza attesa è rimasto stabilmente sotto 1,20.

La proporzione annua dei tumori pTX non ha mai superato il 10%. Tuttavia, essa è diminuita dopo l'introduzione dello screening. In termini di incidenza, a partire dall'anno 3, il rapporto tra il tasso osservato e quello atteso si è mantenuto tra 0,55 (IC al 95% 0,44-0,68) e 0,71 (IC al 95% 0,52-0,97).

Discussione

Le variazioni dell'incidenza stadio-specifica stimate in questo studio sono effetti plausibili, anzi attesi, dello screening. Una riduzione significativa e stabile dell'incidenza dei tumori in stadio pT2-4 dopo 6 anni, essendo una semplice correlazione temporale, non ha il valore di una prova assoluta d'efficacia. Tuttavia, essa rappresenta un indizio fortemente suggestivo, tanto più perché è in accordo con una quantità ormai notevole di dati e analisi. In Italia, soprattutto nell'Italia centro-settentrionale, la partecipazione allo screening è a livelli accettabili [12], la sensibilità della mammografia è relativamente elevata [13-15], e una riduzione della mortalità è già stata dimostrata da uno studio caso-controllo realizzato per il progetto 'IMPATTO' [11].

Questo studio si qualifica soprattutto per la sua originalità. Esso è stato disegnato con il preciso intento di aumentare la sensibilità dei dati d'incidenza verso i cambiamenti impressi dallo screening alla storia naturale del cancro della mammella. I risultati hanno indicato una riduzione dell'incidenza dei tumori in stadio pT2-4 maggiore del 20% dopo 6 anni. Gli studi precedenti, in cui erano considerati avanzati i tumori in stadio II-IV [4-6] o pT2-4 [7] o pN+ [8] o con diametro ≥ 30 mm [3], hanno riportato una riduzione compresa tra il 10% e il 20% dopo periodi di osservazione compresi tra 5 e 11 anni.

Non abbiamo ritenuto di eseguire una sub-analisi specifica per la Regione Emilia-Romagna perché si sarebbe trattato di un'analisi sostanzialmente ripetitiva. La maggior parte dei dati in questo studio proveniva dalla nostra regione. In particolare, la popolazione in cui si è osservato l'effetto dello screening negli anni 6, 7 e 8 era costituita per il 75-80% da donne dell'Emilia-Romagna.

Se si può concludere che il programma di screening mammografico dell'Emilia-Romagna ha contribuito in larga misura a ridurre l'incidenza dei tumori avanzati in questo studio, si deve notare che questo risultato è stato ottenuto in tempi ormai lontani. Con una certa approssimazione, dovuta al complicato disegno temporale che abbiamo usato, gli effetti osservati negli anni 6, 7 e 8 possono essere attribuiti ai primi 2-3 round di screening che, nella nostra regione, si sono svolti prevalentemente 10 o più anni fa. Lo studio suggerisce di considerare con attenzione se vi sono state, da allora, delle variazioni significative nei più importanti fattori dell'impatto dello screening: personale radiologico, qualità dei mammografi, assetto epidemiologico della popolazione, e livelli di partecipazione.

Quella che abbiamo rapidamente presentato qui è solo una prima fase dello studio. Il supplemento d'analisi che il Gruppo di lavoro del progetto 'IMPATTO' ha completato recentemente ha ulteriormente sviluppato il disegno. Sono stati presi in considerazione altri 2 problemi, che possono essere citati come i principali limiti di questa prima valutazione: (1) la possibilità che l'incidenza pre-screening non fosse stabile, e (2) la presenza delle donne di 50-54 anni.

Sul primo di questi problemi, si può dire che l'esistenza di una modesta tendenza crescente dell'incidenza di cancro della mammella è stata suggerita da una stima contenuta in un precedente studio del progetto 'IMPATTO' [16].

Il secondo problema, quello delle donne di 50-54 anni, consiste nel fatto che esse non possono mostrare tutti i benefici dello screening in termini di incidenza dei tumori in stadio avanzato. Come si vede nella Figura 2, i benefici si manifestano pienamente dopo più di 5 anni di partecipazione. Per definizione, le donne di 50-54 anni (popolazione e casi di cancro) non possono mai avere più di 5 anni di screening e, perciò, ne attenuano e ne diluiscono l'effetto. Come è stato detto nell'Introduzione, le modalità organizzative dei programmi di screening comportano una forte gradualità dell'avvio e un continuo ingresso di nuove generazioni. Nell'analisi che abbiamo presentato qui, solo il primo di questi due fattori è stato compensato.

Nonostante limiti e problemi, i dati presentati qui sono un risultato importante.

BIBLIOGRAFIA

- Day NE, Williams DRR, Khaw KT. Breast cancer screening programmes: the development of a monitoring and evaluation system. *Br J Cancer* 1989; 59: 954-8.
- Quinn M, Allen E. Changes in incidence of and mortality from breast cancer in England and Wales since introduction of screening. *BMJ* 1995; 311: 1391-5.
- Kricke A, Farac K, Smith D, et al. Breast cancer in New South Wales in 1972-1995: tumor size and the impact of mammographic screening. *Int J Cancer* 1999; 81: 877-80.
- Fracheboud J, Otto SJ, van Dijk JA, et al. Decreased rates of advanced breast cancer due to mammography screening in The Netherlands. *Br J Cancer* 2004; 91: 861-7.
- McCann J, Stockton D, Day N. Breast cancer in East Anglia: the impact of the breast screening programme on stage at diagnosis. *J Med Screen* 1998; 5: 42-8.
- Schouten LJ, de Rijke JM, Schlangen JT, et al. Evaluation of the effect of breast cancer screening by record linkage with the cancer registry, The Netherlands. *J Med Screen* 1998; 5: 37-41.
- Schouten LJ, de Rijke JM, Huvencers JA, et al. Rising incidence of breast cancer after completion of the first prevalent round of the breast cancer screening programme. *J Med Screen* 2002; 9: 120-4.
- Anttila A, Sarkeala T, Hakulinen T, et al. Impacts of the Finnish service screening programme on breast cancer rates. *BMC Public Health* 2008; 8: 38.
- Törnberg S, Kemetli L, Lyng E, et al. Breast cancer incidence and mortality in the Nordic capitals, 1970-1998: trends related to mammography screening programmes. *Acta Oncol* 2006; 45: 528-35.
- Bucchi L. L'incidenza dei tumori in stadio avanzato dopo l'introduzione dello screening. In: Paci E, Puliti D, editors. *Come cambia l'epidemiologia del tumore della mammella in Italia: i risultati del progetto IMPATTO dei programmi di screening mammografico*. Pisa: Pacini Editore S.p.A. 2011, pp. 73-9.
- Puliti D, Miccinesi G, Collina N, et al. Effectiveness of service screening: a case-control study to assess breast cancer mortality reduction. *Br J Cancer* 2008; 99: 423-7.
- Giordano L, Giorgi D, Piccini P, et al. Trend temporali di alcuni indicatori dei programmi di screening mammografico in Italia: 1996-2005. In: Rosselli Del Turco M, Zappa M, editors. *Osservatorio Nazionale Screening. Sesto Rapporto*. Milano: Edizioni Inferenze 2007, pp. 36-50.
- Zappa M, Falini P, Bonardi R, et al. Monitoring interval cancers in mammographic screening: the Florence District programme experience. *Breast* 2002; 11: 301-5.
- Vettorazzi M, Stocco C, Chirico A, et al. Quality control of mammography screening in the Veneto Region. Evaluation of four programs at a local health unit level: analysis of the frequency and diagnostic pattern of interval cancers. *Tumori* 2006; 92: 1-5.
- Bucchi L, Ravaioli A, Foca F, et al. Incidence of interval breast cancers after 650,000 negative mammographies in 13 Italian health districts. *J Med Screen* 2008; 15: 30-5.
- Paci E, Miccinesi G, Puliti D, et al. Estimate of overdiagnosis of breast cancer due to mammography after adjustment for lead time: a service screening study in Italy. *Breast Cancer Res* 2006; 8: R68.

Appendice

Il Gruppo di lavoro del progetto 'IMPATTO' è formato da:

E. Paci (ricercatore responsabile), D. Puliti, M. Zappa, G. Miccinesi, P. Falini, E. Crocetti, G. Manneschi (Firenze); N. Segnan, A. Ponti, L. Giordano, C. Senore, A. Frigerio, S. Pitarella, M.P. Mano, R. Zanetti, S. Patriarca, S. Rosso, A. Sapino (Torino); S. Pisani, M.L. Gambino, L. Balconi (Varese); P. Contiero, G. Tagliabue, L. Preto (Milano); R. Tessandori, M.L. Annulli, S. Maspero, E. Moroni, M.E. Sanoja Gonzalez (Sondrio); S. Piffer, S. Franchini, M.A. Gentilini, M. Cappelletti, L. Battisti, M. Pellegrini, E. Galligioni (Trento); M. Zorzi, S. Baracco, C. Fedato, S. Guzzinati, A.R. Fiore, M. Baracco, A. Dal Cin, D. Monetti, A. Rosano, S. Ciatto (Padova); A. Molino, F. Caumo (Verona); M. Pieno, M. Bovo (Treviso); L. Gallo, A. Stomeo (Rovigo); D. Serraino, L. Dal Maso, M. de Dottori, A. De Paoli, A. Zucchetto, O. Forgiarini, E. De Santis, L. Zanier (Aviano, Pordenone); C. Naldoni, A.C. Finarelli, P. Sassoli de Bianchi, N. Collina, C. Petrucci, V. Perlangeli, A. Pasquini, P. Baldazzi, M. Manfredi, G. Saguatti (Bologna); S. Ferretti, G.P. Baraldi, G. Benea (Ferrara); M. Federico, C. Cirilli, E. Gallo, R. Negri (Modena); V. De Lisi, P. Sgargi, M. Michiara, G.M. Conti (Parma); L. Mangone, N. Borciani, C.A. Mori, A. Cattani, L. Paterlini, C. Campari (Reggio Emilia); F. Falcini, A. Ravaioli, R. Vattiato, A. Colamartini, P. Sanna (Forlì); M. Serafini, B. Vitali, P. Bravetti (Ravenna); D. Canuti, C. Fabbri, G. Monticelli (Rimini); C. Imolesi, M. Palazzi, N. Bertozzi, M. Faedi (Cesena); F. Stracci, F. La Rosa, M. Petrella, I. Fusco Moffa (Perugia); M. Fusco, C. Maione (Napoli); M. Castaing, G. Benedetto, M. Fidelbo, G. Sciacchitano, E. Vasquez, S. Cordio, S. Sciacca (Catania); A. Traina, M. Zarcone (Palermo); R. Tumino, A. Sigona, C. Iacono, G. La Perna (Ragusa); A. Madeddu, M.L. Contrino, F. Tisano (Siracusa); P. Candela, T. Scuderi (Trapani).

Il progetto 'IMPATTO' è finanziato dalla Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori (Decr. C.S. n. 477 del 16/10/2003, e Decr. C.S. n. 142 dello 02/03/2005) e dal Ministero della Salute (Decr. C.S. n. 134 del 26/02/2007).

DIAGNOSI PRECOCE DELLE NEOPLASIE DELLA MAMMELLA: I DATI DEL SISTEMA DI SORVEGLIANZA PASSI* (2007-2009)

Nicoletta Bertozzi, Giuliano Carrozzi, Giorgia Vallicelli, Letizia Sampaolo, Lara Bolognesi, Alba Carola Finarelli, Paola Angelini, Rossana Mignani, Anna Rita Sacchi, Alma Nieddu, Cristian Bolla, Anna Maria Ferrari, Paolo Pandolfi, Vincenza Perlangeli, Sara De Lisio, Giovanni Blundo, Ivana Stefanelli, Aldo De Togni, Giuliano Silvi, Oscar Mingozzi, Fausto Fabbri, Michela Morri
Gruppo Tecnico Regionale PASSI

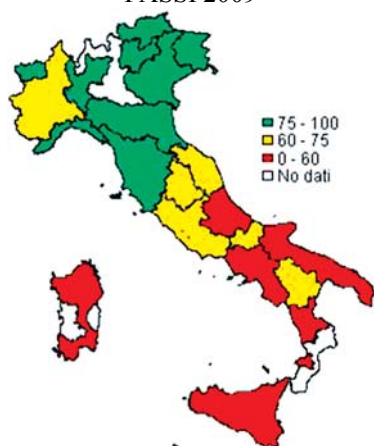
* per un approfondimento su PASSI: Epicentro <http://www.epicentro.iss.it/passi/>
e Saluter <http://www.saluter.it/documentazione/rapporti/contributi/contributi-n.-65-2010>

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

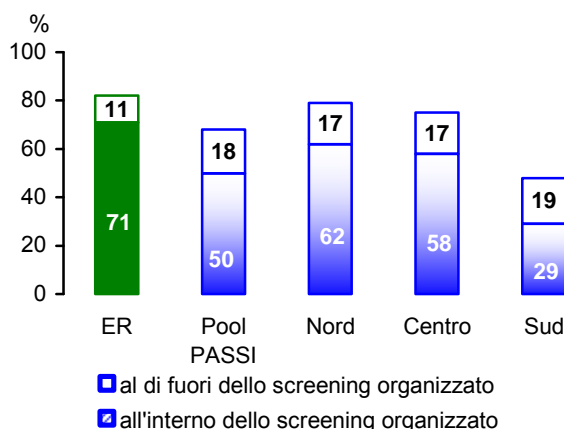
A livello nazionale nel 2009 si stima che circa due donne 50-69enni su tre (68%) abbiano eseguito una mammografia preventiva nel corso degli ultimi due anni, come raccomandato; la copertura al test di screening presenta un significativo gradiente territoriale (Nord 80%, Centro 75% e Sud 48%, range: 39% Campania - 86% Lombardia). La quota di adesione spontanea al di fuori dei programmi organizzati (18%) è sensibilmente inferiore rispetto a quella osservata nello screening cervicale (fig. 1 e 2).

Nel triennio 2007-09 in Emilia-Romagna circa l'82% delle donne 50-69enni intervistate ha riferito di aver eseguito una mammografia, in assenza di sintomi, negli ultimi due anni (71% all'interno dei programmi organizzati e 11% al di fuori).

**Figura 1 - Mammografia negli ultimi 2 anni (%)
donne 50-69enni
PASSI 2009**



**Figura 2 - Mammografia negli ultimi 2 anni (%)
donne 50-69enni
PASSI 2009**



A livello nazionale si osserva un'associazione tra esecuzione della mammografia nei 2 anni e condizione socio-economica della donna: la prevalenza di mammografia è infatti minore nelle donne con basso titolo di studio (66% rispetto al 74% nelle donne con alto titolo di studio) e in quelle con difficoltà economiche (64% rispetto al 77% in quelle senza difficoltà economiche). Queste differenze rilevate per titolo di studio e presenza di difficoltà economiche si sono osservate in ogni classe d'età (50-59 anni e 60-69 anni) e nelle tre ripartizioni geografiche (Nord, Centro e Sud). Nelle Regioni con un'alta presenza di programmi di screening organizzati e adeguatamente

funzionanti* (tra cui l'Emilia-Romagna) l'esecuzione della mammografia preventiva è significativamente più alta (79% vs 51%, $p < 0.01$) (fig. 3a e fig. 3b); si riducono inoltre le differenze nell'accesso per il livello di istruzione (-4% vs -26%, $p < 0.01$) e livello economico (-7% vs -15%, $p < 0.01$).

Figura 3a - Regioni con programmi di screening estesi e funzionanti: esecuzione della mammografia (%)
PASSI 2009 (n. 5.400)

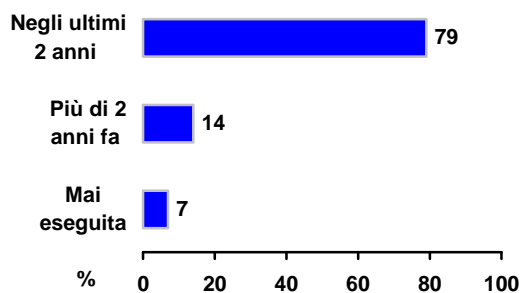
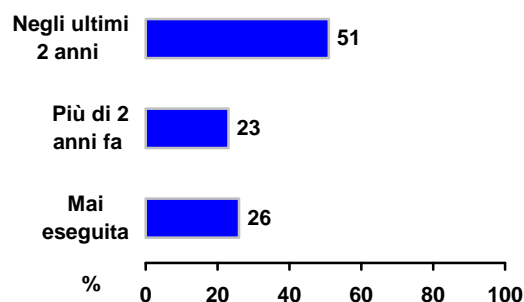
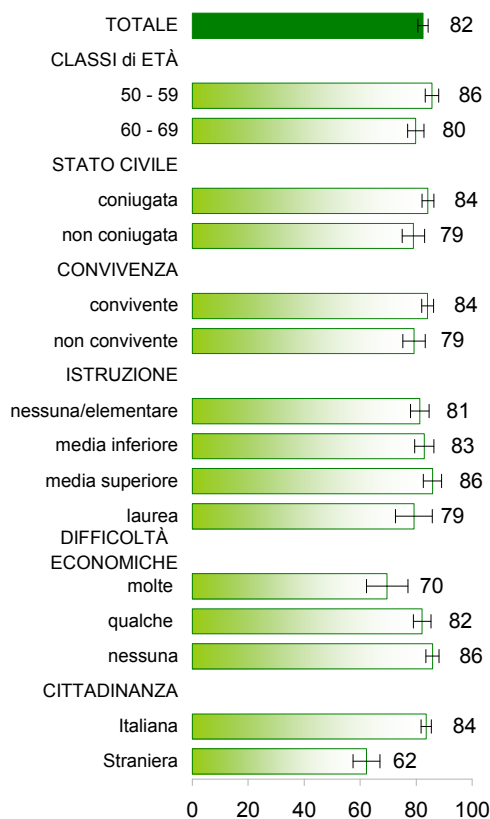


Figura 3b - Regioni senza programmi di screening estesi e funzionanti: esecuzione della mammografia (%)
PASSI 2009 (n. 1.839)



In Emilia-Romagna l'esecuzione della mammografia nei tempi raccomandati è risultata significativamente inferiore nella fascia 60-69 anni, nelle donne con difficoltà economiche e in quelle con cittadinanza straniera; non vi sono differenze significative per livello d'istruzione (fig. 4).

Figura 4 - Mammografia negli ultimi 2 anni (%) donne 50-69enni
Emilia-Romagna PASSI 2007-09 (n= 1.918)

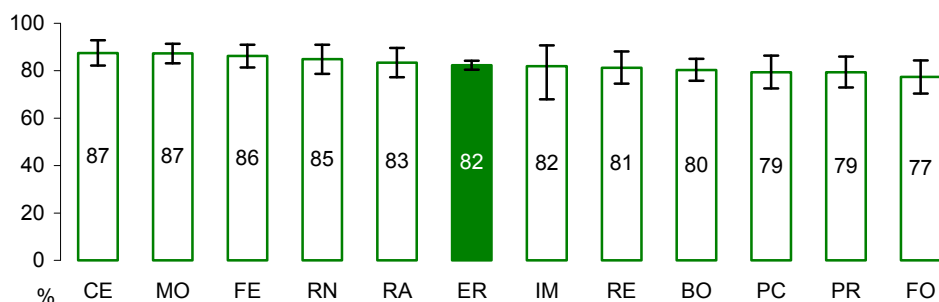


* Le Regioni con programma di screening organizzato e adeguatamente funzionante sono quelle in cui le donne hanno dichiarato di aver ricevuto la lettera d'invito dell'ASL in percentuale maggiore del 50% (indicatore *proxy*)

Nella fascia pre-screening 40-44 anni ha riferito di aver eseguito una mammografia almeno una volta nella vita il 52% delle donne, in quella 45-49 il 75%.

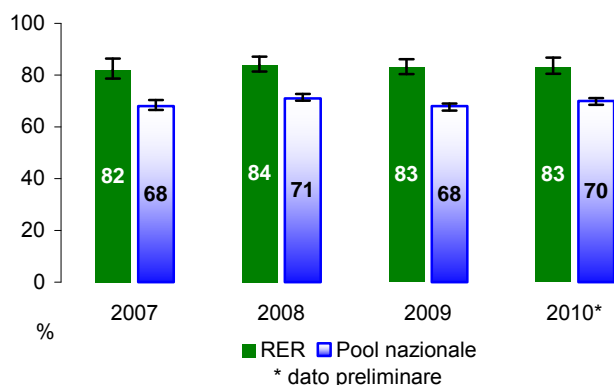
La percentuale di esecuzione della mammografia preventiva negli ultimi due anni raggiunge valori elevati in tutte le AUSL regionali (range: 77% Forlì - 87% Modena e Cesena) (**fig. 5**).

**Figura 5 - Mammografia negli ultimi 2 anni
donne 50-69enni (%) per AUSL
Emilia-Romagna PASSI 2007-09**



In Regione la copertura della mammografia mostra un andamento pressoché costante nei quattro anni considerati ed è sempre significativamente superiore al valore del Pool nazionale (**fig. 6**).

**Figura 6 - Mammografia negli ultimi 2 anni
donne 50-69enni (%)
PASSI 2007-10**

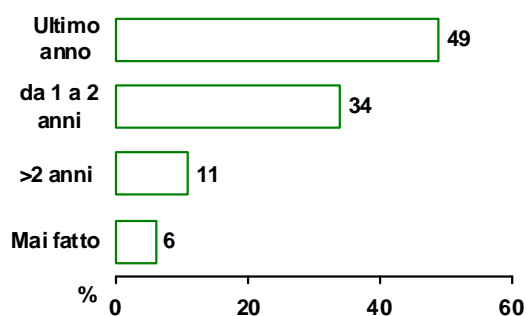


Periodicità di esecuzione della mammografia

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

Figura 7 - Periodicità di esecuzione della mammografia (%)

Emilia-Romagna PASSI 2007-09



Promozione per l'esecuzione della mammografia

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

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

Figura 8 - Interventi di promozione della mammografia (%)

Emilia-Romagna PASSI 2007-09

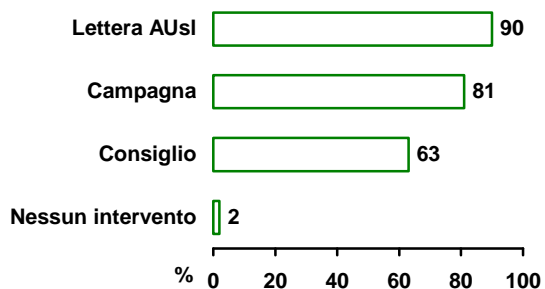
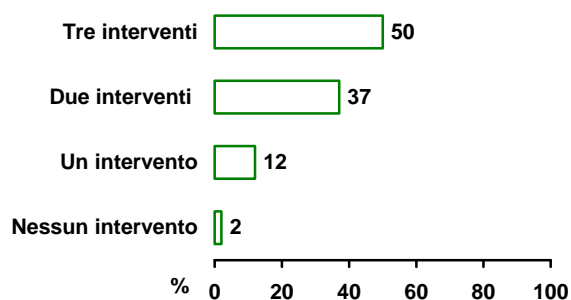


Figura 9 - Interventi di promozione della mammografia per donna (%)

Emilia-Romagna PASSI 2007-09



Efficacia degli elementi di promozione

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

Percezione dell'influenza degli interventi di promozione ricevuti

Gli interventi di promozione sono in genere ritenuti importanti per l'esecuzione della mammografia, in particolare il consiglio dell'operatore sanitario (83%) e l'aver ricevuto la lettera d'invito dell'AUSL (81%) (**fig. 11**).

Figura 10 - Esecuzione della Mammografia negli ultimi 2 anni in rapporto agli interventi di promozione ricevuti (%)
Emilia-Romagna PASSI 2009

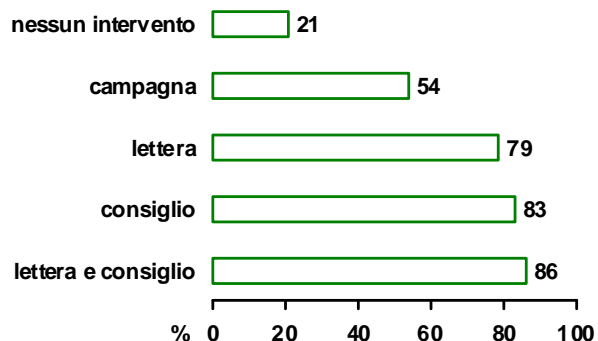
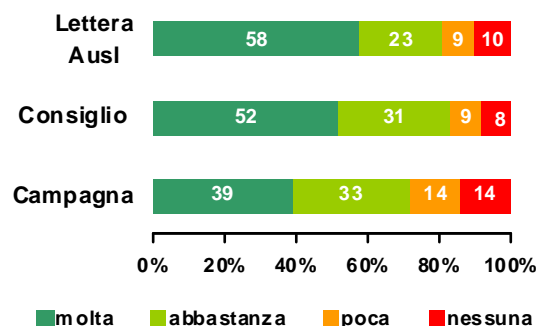


Figura 11 - Percezione dell'influenza degli interventi di promozione della mammografia (%)
Emilia-Romagna PASSI 2007-09

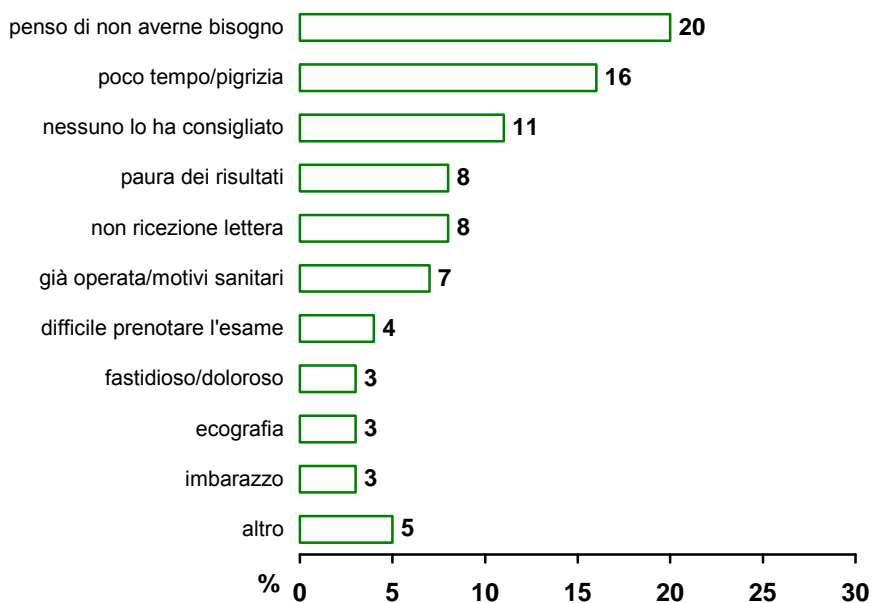


Perché non è stata eseguita la mammografia preventiva?

In Emilia-Romagna il 17% delle donne 50-69enni non è risultata coperta per quanto riguarda la diagnosi precoce del tumore della mammella o perché non ha mai eseguito la mammografia (6%) o perché l'ha eseguita da oltre due anni (11%).

La non esecuzione dell'esame pare associata ad una molteplicità di fattori, tra cui la percezione di una proposta non necessaria gioca un ruolo importante: il 20% ritiene infatti di non averne bisogno; l'11% delle donne ha inoltre riferito di non aver ricevuto il consiglio di eseguire l'esame (fig. 12).

Figura 12 - Motivi della non esecuzione della mammografia secondo le linee guida (%)
Emilia-Romagna PASSI 2007-09 (n=257)



Conclusioni

In Emilia-Romagna la copertura stimata nelle donne 50-69enni relativa all'esecuzione della mammografia nei tempi raccomandati è elevata in ciascuna AUSL. Il sistema PASSI informa sulla copertura complessiva, comprensiva sia delle donne che hanno eseguito l'esame all'interno dei programmi di screening organizzati (71%) sia della quota di adesione spontanea (11%), in questo screening piuttosto limitata.

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

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

BIBLIOGRAFIA

- Regione Emilia-Romagna. "Passi. Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia. Emilia-Romagna. I dati del sistema di Sorveglianza nel triennio 2007-09". Bologna. Regione Emilia-Romagna. Dicembre 2010 (Contributi 65): <http://www.saluter.it/documentazione/rapporti/contributi/contributi-n.-65-2010>
- Istituto Superiore di Sanità. "Sistema di sorveglianza Passi. Rapporto nazionale 2009. Settembre 2009. Roma: http://www.epicentro.iss.it/passi/mammografia/mammografia_Passi09.pdf
- Osservatorio Nazionale screening: <http://www.osservatorionazionale screening.it>

LA SURVEY DEL PROGRAMMA DI SCREENING PER I TUMORI DEL COLLO DELL'UTERO AL 31/12/2009

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

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

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

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

Al flusso informativo nazionale, nel presente rapporto si è ritenuto opportuno aggiungere anche una breve descrizione dei dati desunti dalla scheda regionale d'avanzamento al 31 dicembre 2010, in grado di evidenziare in maniera corretta e tempestiva l'estensione e l'adesione al programma di screening.

Estensione, adesione e copertura del programma di screening

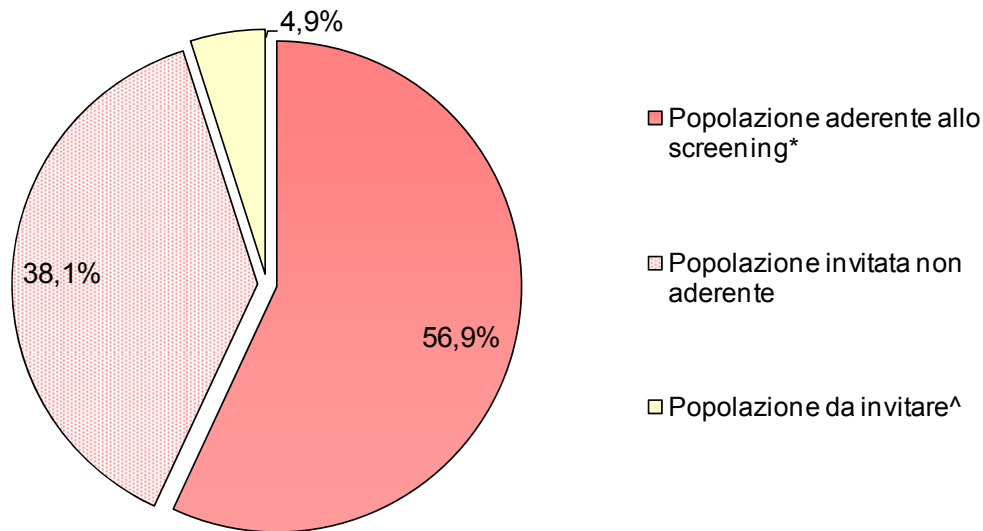
In Emilia-Romagna al 31 dicembre 2010 le donne residenti di età compresa fra i 25 e i 64 anni erano 1.242.388, tra queste il 95,1% è stata invitata negli ultimi tre anni ad eseguire il pap-test e il 60,1% l'ha eseguito aderendo all'invito. La risposta all'invito è da considerarsi molto buona, infatti il dato medio rilevato dall'Osservatorio Nazionale Screening (ONS) per i programmi attivi in Italia è del 39,3% per l'anno 2009.

Nel corso del 2010 tutte le realtà, secondo le indicazioni regionali, hanno allargato l'invito alle circa 34.000 donne domiciliate. Pur sapendo che si tratta di una popolazione particolarmente mobile e quindi più difficilmente raggiungibile, l'obiettivo è di invitarne l'80%. L'adesione all'invito è del 43,4% ed è inferiore rispetto alle residenti.

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

Nel **grafico 1** si osserva che il 4,9% di popolazione obiettivo al 31 dicembre 2010 risultava da invitare, mentre un 38,1%, pur invitata negli ultimi tre anni, non aveva eseguito un pap-test nell'ambito del programma regionale.

Grafico 1 - Popolazione femminile di 25-64 anni presente e residente al 31 dicembre 2010 - adesione al programma di screening dei tumori del collo dell'utero



* Popolazione aderente allo screening: donne che hanno eseguito il pap-test di screening da non più di tre anni

^ Popolazione da interessare: donne ancora da invitare (25enni, immigrate) o da reinvitare

È noto che l'utilizzo del pap-test come esame preventivo è una pratica molto diffusa in Emilia-Romagna e la copertura della popolazione obiettivo è più ampia di quella registrata dal solo programma di screening regionale. Lo studio PASSI condotto nel 2007-2009 intervistando un congruo campione di donne di 25-64 anni, permette di rilevare che l'86% delle rispondenti ha eseguito un pap-test negli ultimi tre anni.

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

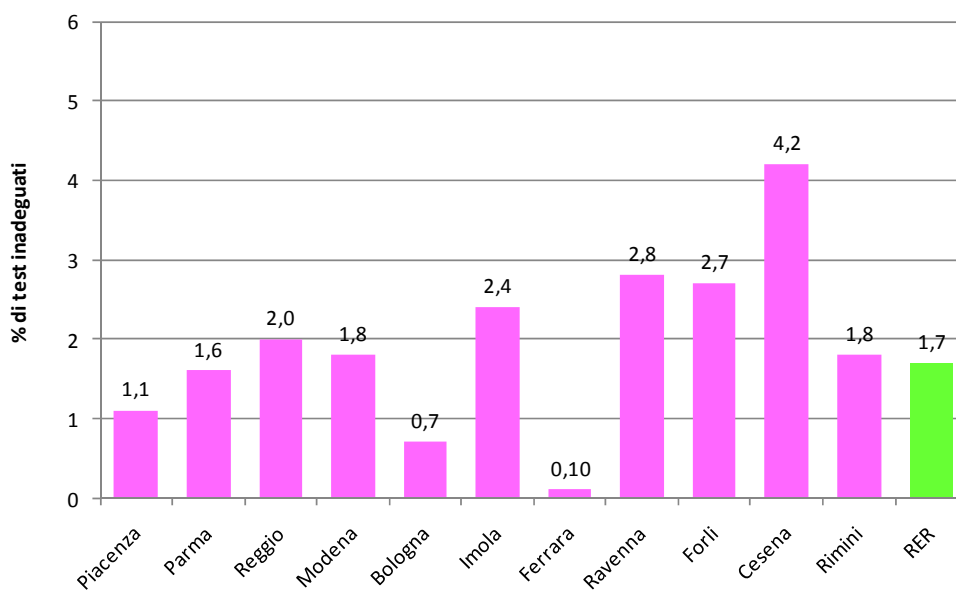
Tabella 1 - Distribuzione tra programmi di screening dei principali indicatori espressi in percentuale al 31/12/2009 e 31/12/2010 per la popolazione bersaglio residente

	Allineamento del programma		Adesione all'invito corretta		Copertura del test	
	31/12/2009	31/12/2010	31/12/2009	31/12/2010	31/12/2009	31/12/2010
Piacenza	95,8	95,2	52,2	52,9	59,7	61,4
Parma	93,3	93,0	64,6	64,3	64,6	64,2
Reggio E.	99,4	99,8	68,4	68,5	75,1	74,7
Modena	99,9	100,0	67,6	65,3	73,0	70,9
Bologna	86,9	88,3	51,0	49,8	48,6	48,7
Imola	95,3	96,2	69,5	69,3	68,7	69,3
Ferrara	95,5	98,0	63,4	61,1	60,6	60,7
Ravenna	93,7	97,8	63,8	63,0	66,2	69,4
Forlì	71,4	80,1	62,0	60,9	49,3	54,2
Cesena	92,8	94,5	50,9	54,6	60,2	62,4
Rimini	96,4	99,4	57,6	56,7	58,4	57,7
RER	93,5	95,1	60,9	60,1	62,1	62,5

La qualità dei pap-test effettuati

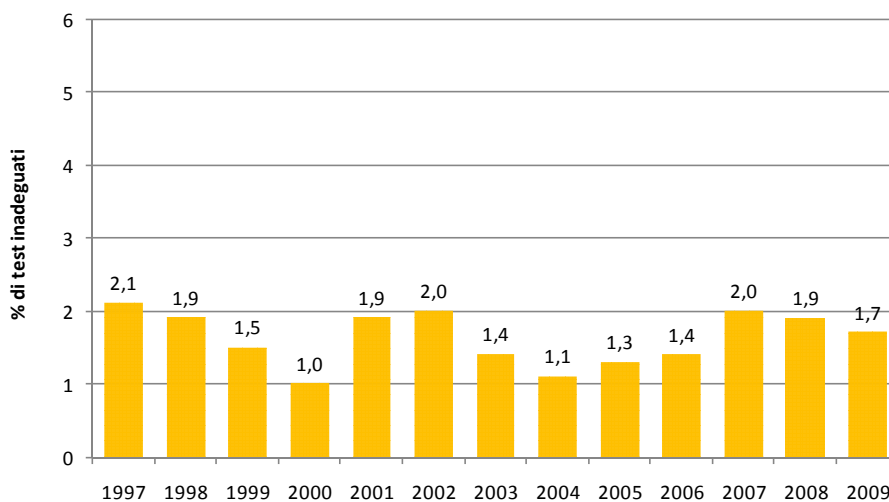
Un importante indicatore del programma è rappresentato dalla qualità del prelievo, che nel complesso risulta buona (**grafico 2**): infatti, la proporzione di pap-test inadeguati per il 2009 è pari all'1,7%. Tutte le aziende soddisfano lo standard accettabile ($\leq 5\%$) e quasi tutte quello desiderabile ($\leq 3\%$), il valore più elevato si verifica nell'AUSL di Cesena (4,2%). Si nota dal grafico una eterogeneità abbastanza rilevante tra i diversi centri.

Grafico 2 - Proporzioni di test con esito inadeguato sul totale dei test eseguiti per l'anno 2009



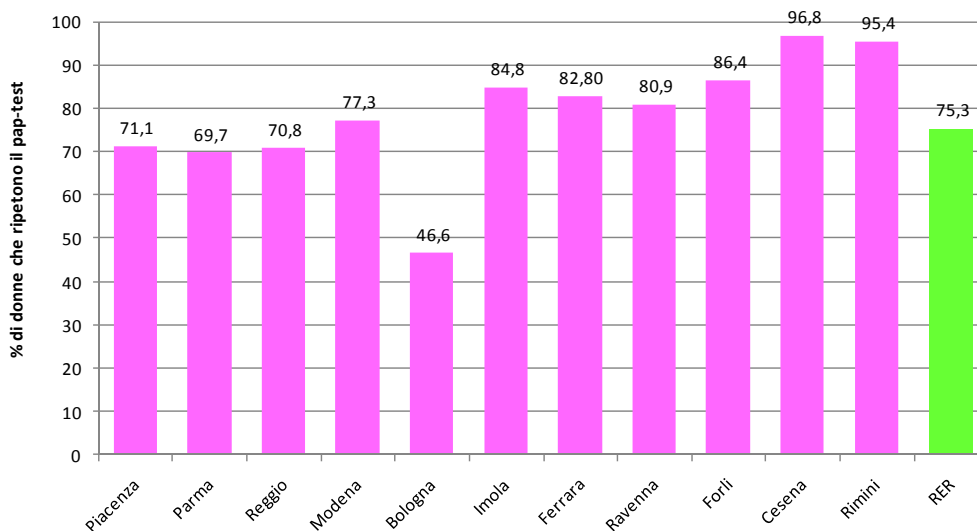
La percentuale dei test che risultano inadeguati ha un andamento altalenante (**grafico 3**): nel corso del periodo in esame si registrano proporzioni molto basse negli anni 2000 e 2004, mentre negli ultimi anni la proporzione è quasi inalterata rispetto ai primi anni di attivazione dello screening,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

Grafico 3 - Proporzioni di test inadeguati nel periodo 1997-2009 in Emilia-Romagna



La compliance alla ripetizione del pap-test riportata nell'anno 2009 in Regione è pari al 75,3% e supera il dato nazionale (ONS 2009: 66,5%). Nelle diverse realtà aziendali si rileva un range di variazione da 46,6% a 96,8% (**grafico 4**).

Grafico 4 - Compliance alla ripetizione del pap-test per centro di screening nell'anno 2009

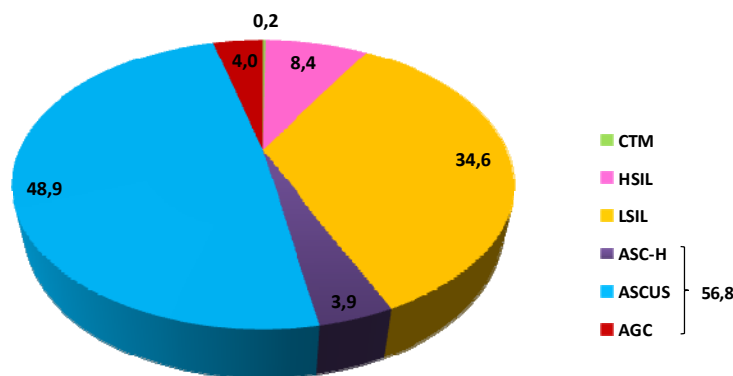


Invio al secondo livello

Per risultato “positivo” al pap-test, si intende la segnalazione di qualunque quadro diagnostico che rappresenti indicazione per l'approfondimento (colposcopia ed eventualmente biopsia). A livello regionale nell'anno 2009 si sono registrati 8.209 (3,3%) pap-test positivi su 248.641 pap-test eseguiti in donne di età 25-64 anni. La percentuale di test positivi non si discosta molto da quella registrata negli anni precedenti.

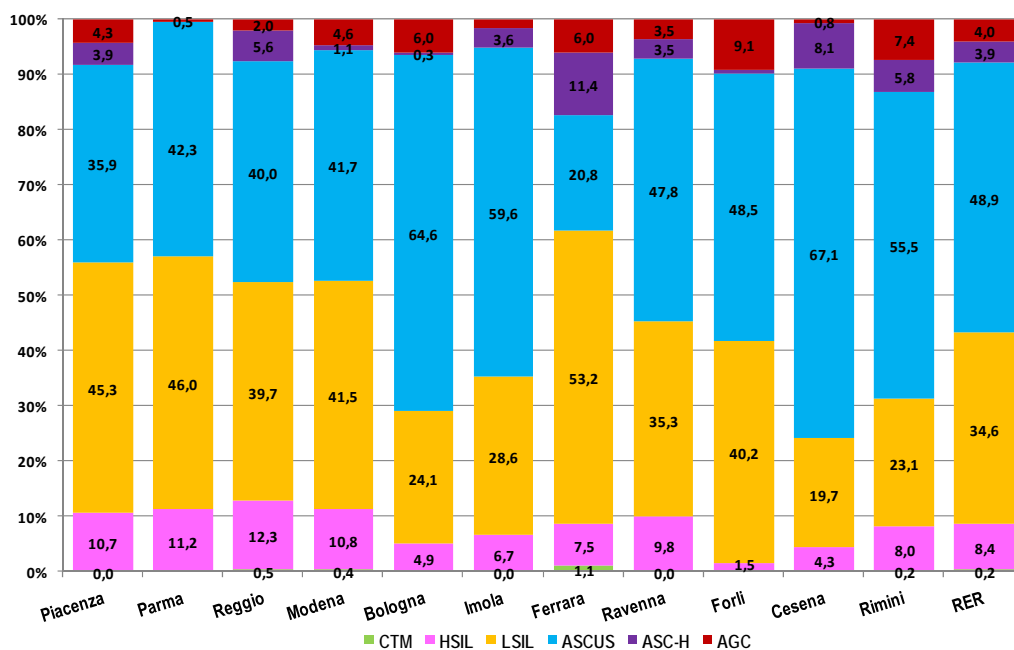
La distribuzione dei pap-test positivi per categoria citologica (secondo la classificazione Bethesda 2001 modificata adottata a partire dalla survey 2006) evidenzia che il pap-test positivo per cellule tumorali maligne e HSIL non raggiunge il 9% del totale dei pap-test positivi, mentre le categorie ASC-H, ASC-US e AGC rappresentano il 56,8% della positività per l'anno 2009 (**grafico 5**).

Grafico 5 - Distribuzione dei pap-test positivi in donne 25-64 anni per categoria citologica, anno 2009



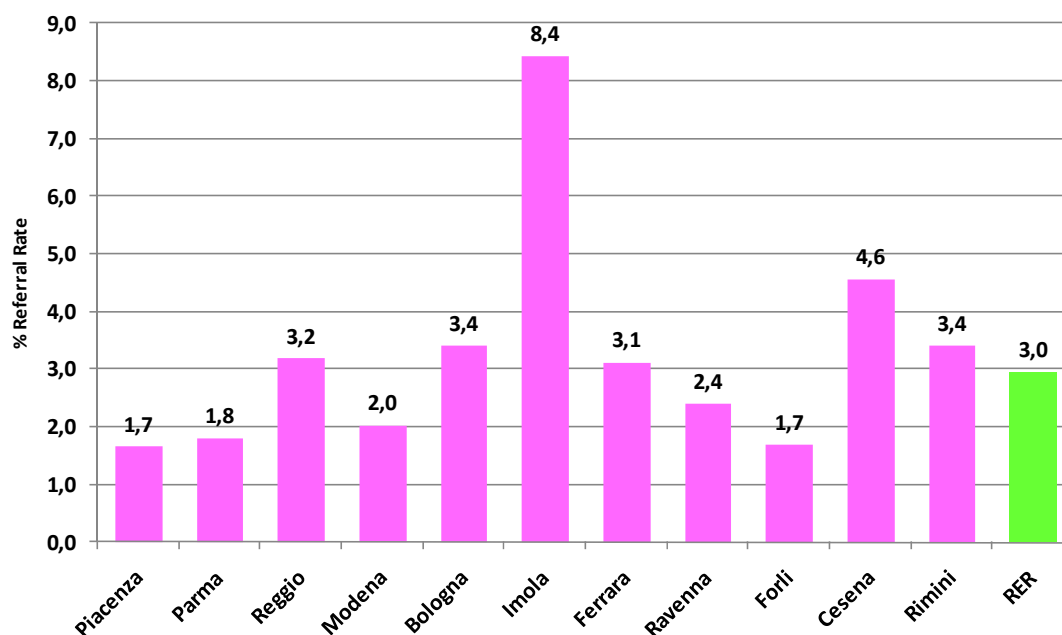
Diversamente da quanto ci si aspetterebbe rimane ancora una considerevole variabilità territoriale delle lesioni diagnosticate nell'anno 2009 (**grafico 6**), che potrebbe essere causata da diversi fattori, ad esempio un differente rischio a livello territoriale, differenti criteri di definizione diagnostica delle lesioni, un'interpretazione morfologica non omogenea dei preparati, un'applicazione diversificata di nuove tecnologie e dall'introduzione non simultanea di nuove classificazioni citologiche (Sistema Bethesda 2001). Una simile variabilità si riscontra, analogamente, nella maggior parte dei programmi di screening attivi in Italia.

Grafico 6 - Distribuzione dei pap-test positivi per categoria citologica e azienda USL nell'anno 2009



In Emilia-Romagna il Referral Rate raggiunge nel 2009 un valore regionale pari a 3%, range: 1,7% - 8,4% (**grafico 7**).

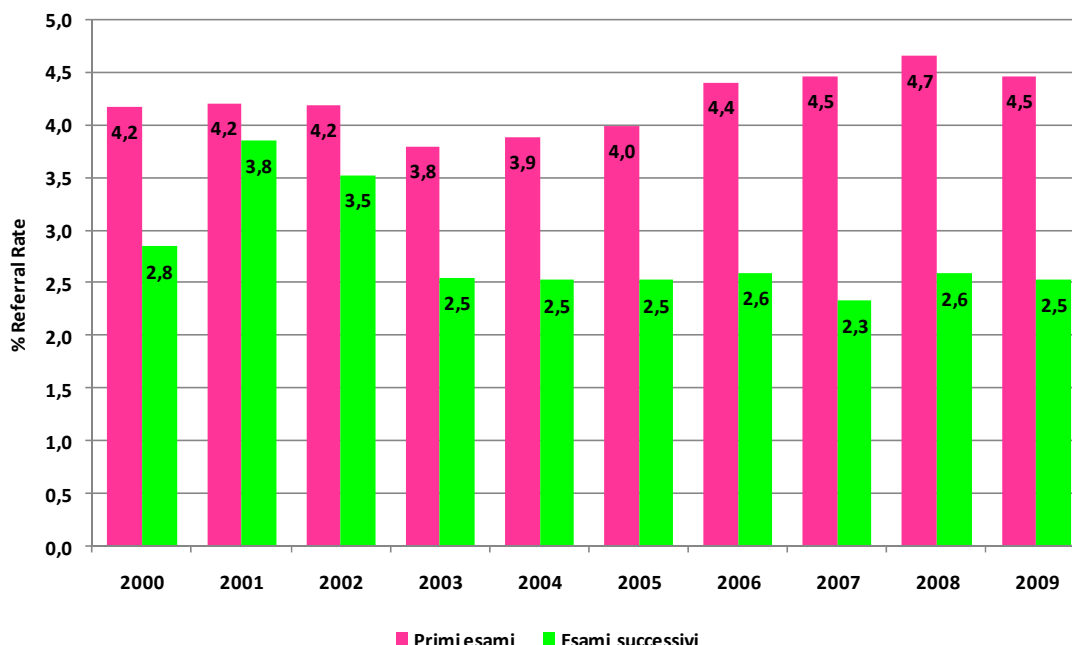
Grafico 7 - Referral Rate per totale esami e centro di screening, anno 2009



Nella Survey ONS 2009 il tasso medio nazionale di invio in colposcopia è risultato di 2,4 donne per 100 test eseguiti.

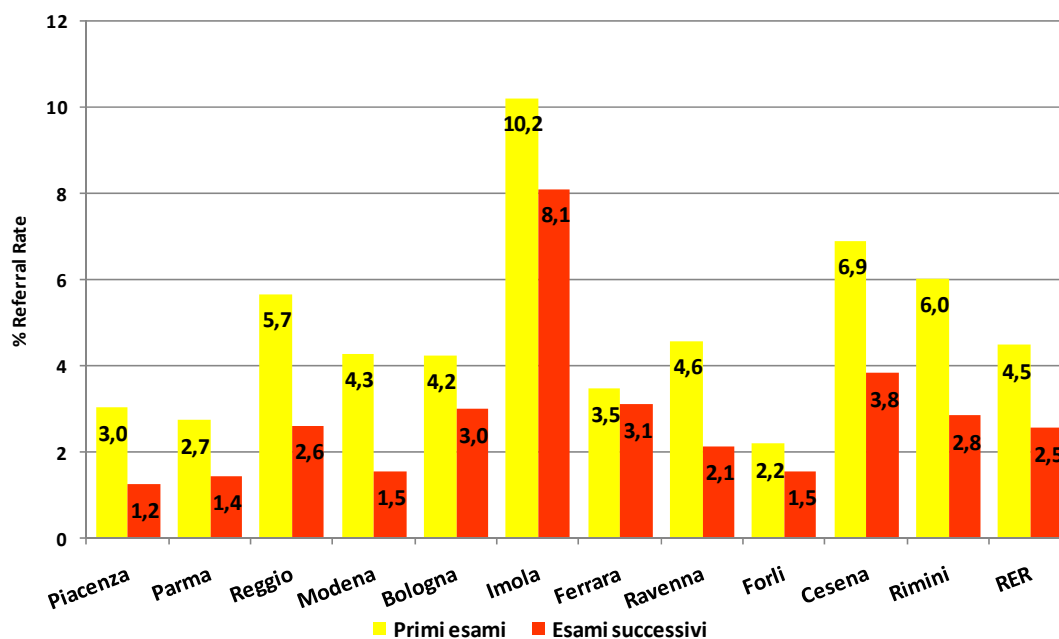
In particolare, a livello regionale il Referral Rate per i primi esami nel 2009 è pari a 4,5%, mentre è più basso quello relativo agli esami successivi, intorno al 2,5%.

Grafico 8 - Trend del Referral Rate suddiviso per primi esami ed esami successivi, anno 2009



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

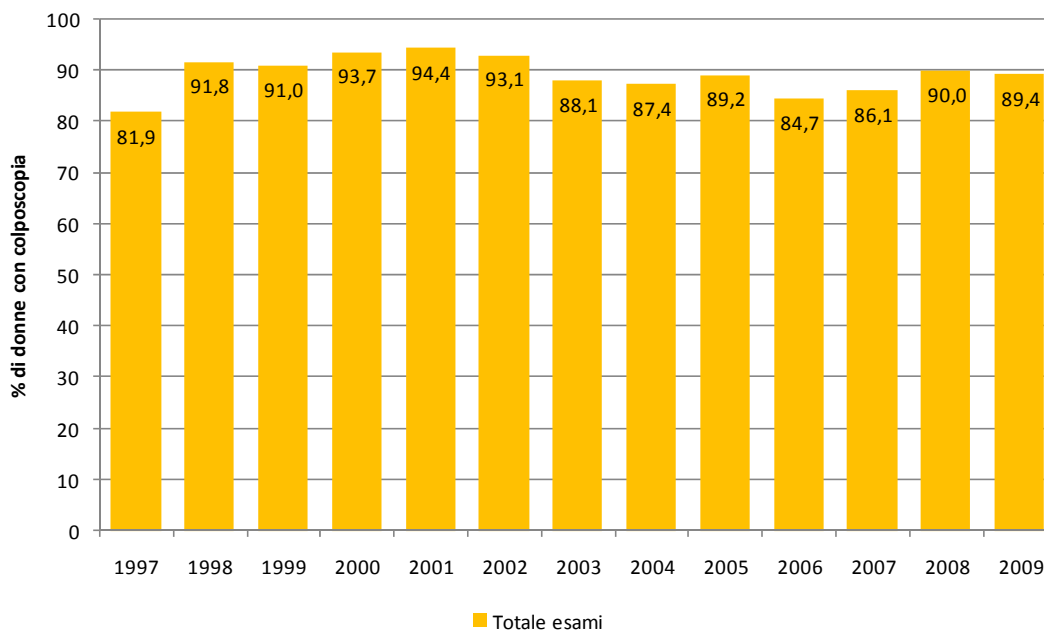
Grafico 9 - Distribuzione del Referral Rate per centro di screening e per tipologia di esame (primi esami, esami successivi) nel 2009



Adesione alla colposcopia

Nell'anno 2009 l'89,4% delle donne con pap-test positivo considerando il totale degli esami ha aderito alla colposcopia superando, come negli anni precedenti (**grafico 10**) il valore considerato accettabile e avvicinandosi a quello desiderabile (accettabile $\geq 80\%$ e desiderabile $\geq 90\%$). Il dato nazionale relativo al 2009 è pari all'84,7% ed è in leggero aumento rispetto agli anni passati.

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



Nel **grafico 11** si riporta il valore dell'adesione alla colposcopia per ASC-US+ riportato dai centri di screening dell'Emilia-Romagna nell'anno 2009. Si può notare una certa variabilità tra i centri, con un range che va dal 75,6% al 100%.

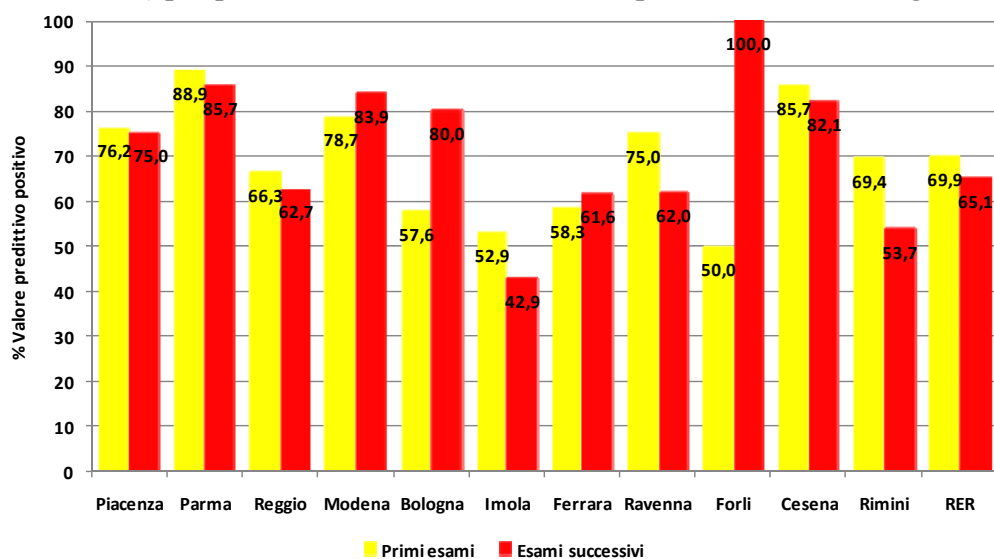
Grafico 11 - Adesione corretta alla colposcopia per le donne con citologia ASC-US+ nei centri di screening della regione per il totale degli esami nell'anno 2009



Valore Predittivo Positivo

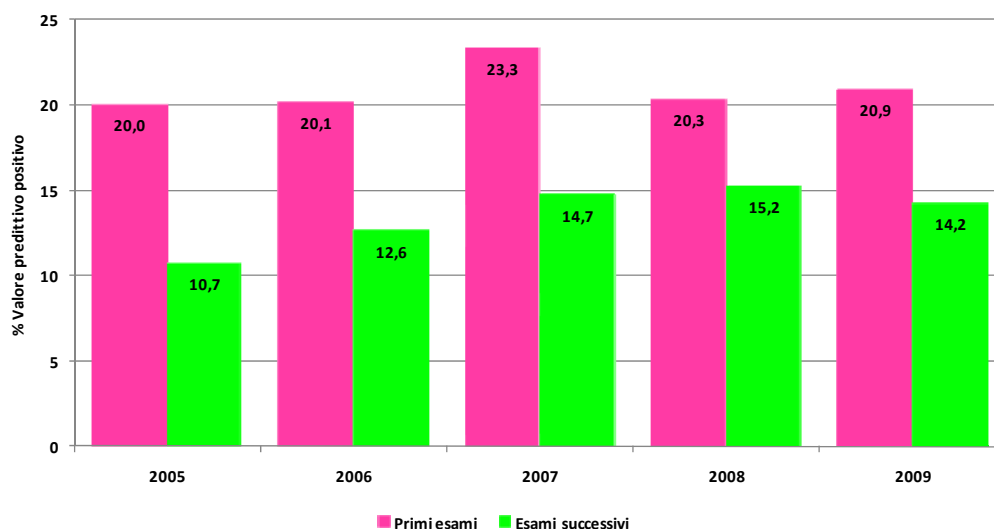
Il Valore Predittivo Positivo (VPP) dà informazione sulla conferma istologica ottenuta dopo il sospetto diagnostico verificatosi al test di screening di I livello. Nel presente rapporto il VPP viene calcolato per le lesioni CIN 2 o superiori (CIN2+) in rapporto al numero di donne sottoposte a colposcopia per diagnosi citologica ad alto grado, cioè Cellule Tumorali Maligne, HSIL e ASC-H (**grafico 12**) e per diagnosi citologica di ASC-US o superiore ASC-US+ per primi esami ed esami successivi (**grafico 13**). Come si può notare dal grafico 12, in Emilia-Romagna si registra complessivamente un VPP dell'invio in colposcopia con citologia ad alto grado per la presenza di istologia CIN2+ pari al 69,9% nei primi esami e al 65,1% negli esami successivi per l'anno 2009. Un'elevata variabilità tra i centri caratterizza la realtà regionale.

Grafico 12 - Valore Predittivo Positivo CIN2+ per donne con citologia ad alto grado (CTM/HSIL/ASC-H) per primi esami ed esami successivi e per centro di screening nell'anno 2009



Nel grafico 13 si riporta il valore del VPP in presenza di istologia CIN2+ calcolato per diagnosi citologica di ASC-US+ per primi esami ed esami successivi, nel periodo 2005-2009. Negli ultimi anni lo standard accettabile consigliato a livello nazionale (>10%) viene superato anche di parecchi punti percentuali, in particolare per i primi esami. Il dato nazionale riporta per l'anno 2009 un VPP CIN2+ per donne con citologia ASCUS+ pari al 16,1% per il totale degli esami.

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



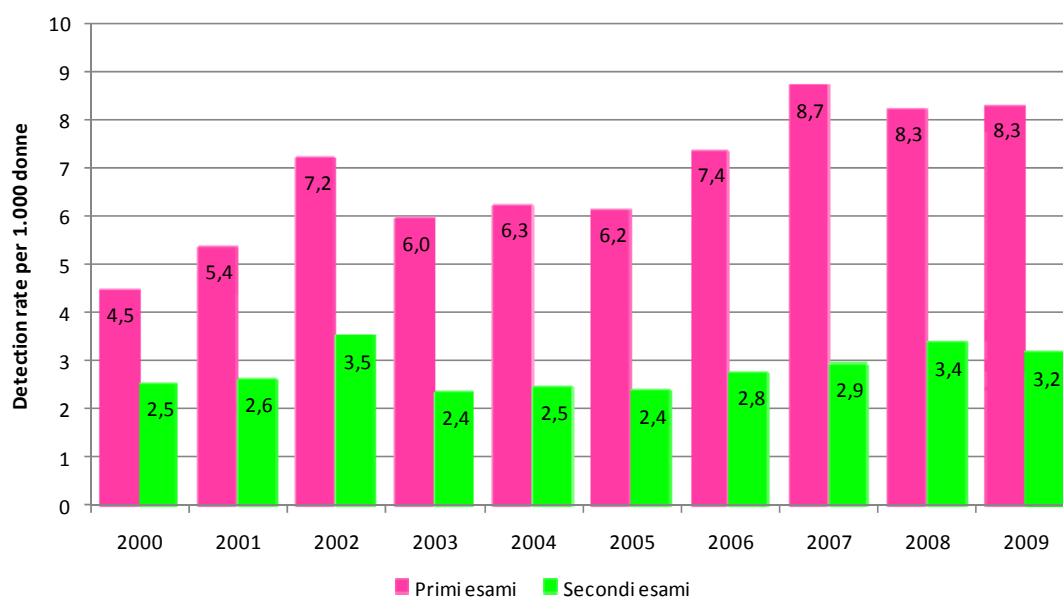
Tasso di diagnosi

Il tasso di diagnosi (o Detection Rate, DR) è definito come la proporzione dei casi CIN2+ istologicamente accertati su 1000 donne che hanno accettato l'invito ad eseguire un pap-test. Il DR grezzo nazionale riportato per l'anno 2009 è pari a 3,1% ed è soggetto a un'alta variabilità geografica, a volte anche intraregionale.

In Emilia-Romagna per l'anno in esame, tra le donne invitate ed aderenti di età 25-64 anni sono state riscontrate 1.028 lesioni di grado istologico CIN2+, registrando un tasso di diagnosi, calcolato sul totale degli esami, pari a 4,3%.

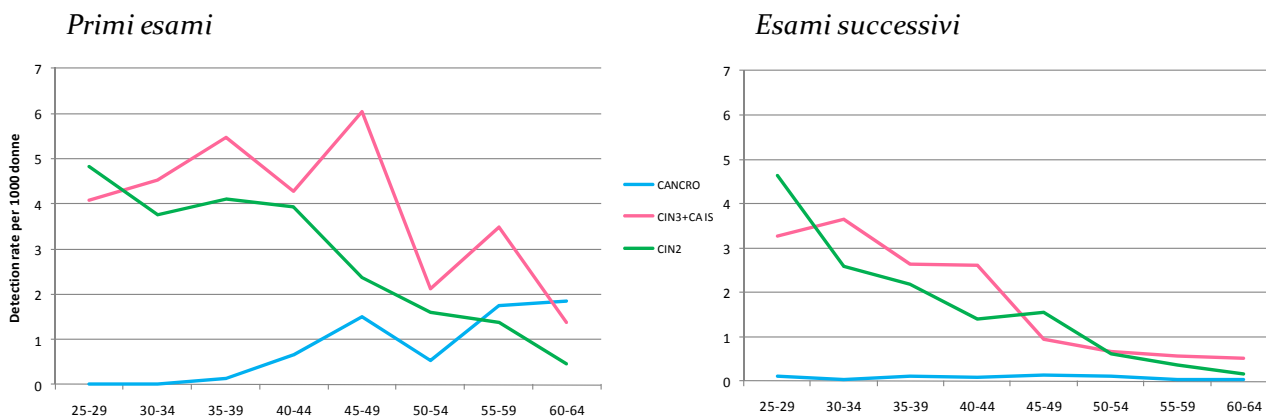
Il tasso di diagnosi medio regionale per i primi esami nel 2009 è 8,3%, mentre per gli esami successivi è pari a 3,2% (**grafico 14**).

Grafico 14 - Trend del tasso di diagnosi grezzo di CIN2+ per primi esami ed esami successivi, periodo 2000-2009



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

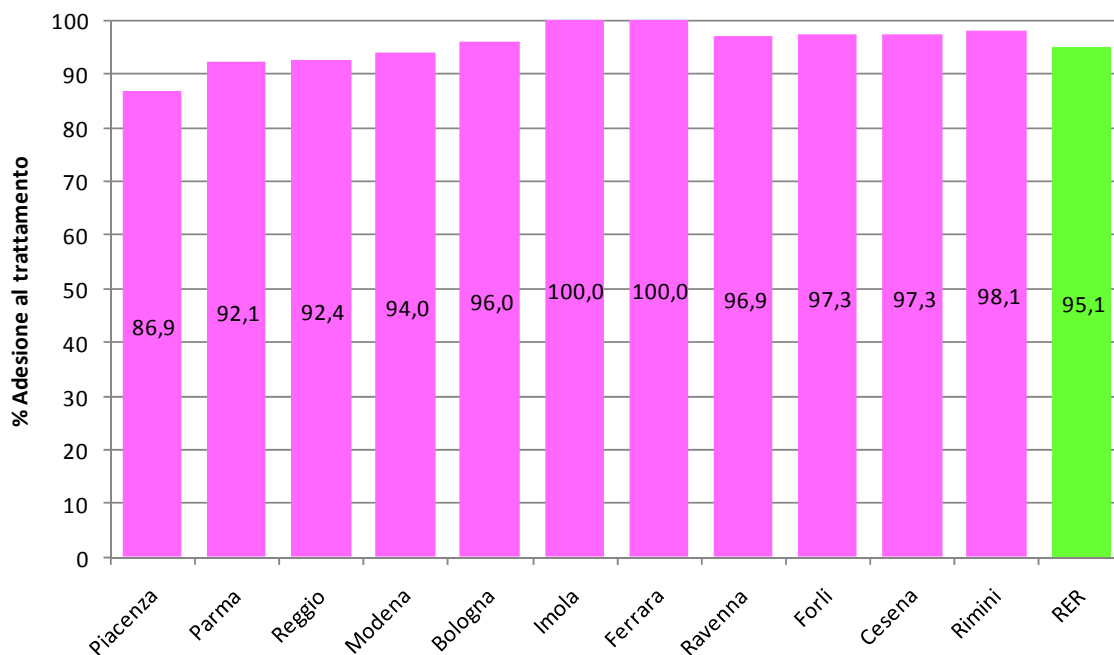
Grafico 15 - Tasso di diagnosi grezzo di CIN2+ per primi esami ed esami successivi per classe di età, nell'anno 2009



I trattamenti

L'adesione al trattamento raggiunge percentuali elevate: infatti nell'ultimo anno la proporzione di donne alle quali è stata diagnosticata una lesione e che hanno aderito all'intervento proposto è pari a 95,1%. Questo valore è perfettamente in linea con quello definito dalle linee guida nazionali (accettabile $\geq 95\%$). Si riscontra tra i centri di screening regionali una modesta variabilità, con un range che va dal 86,9% al 100% (**grafico 16**).

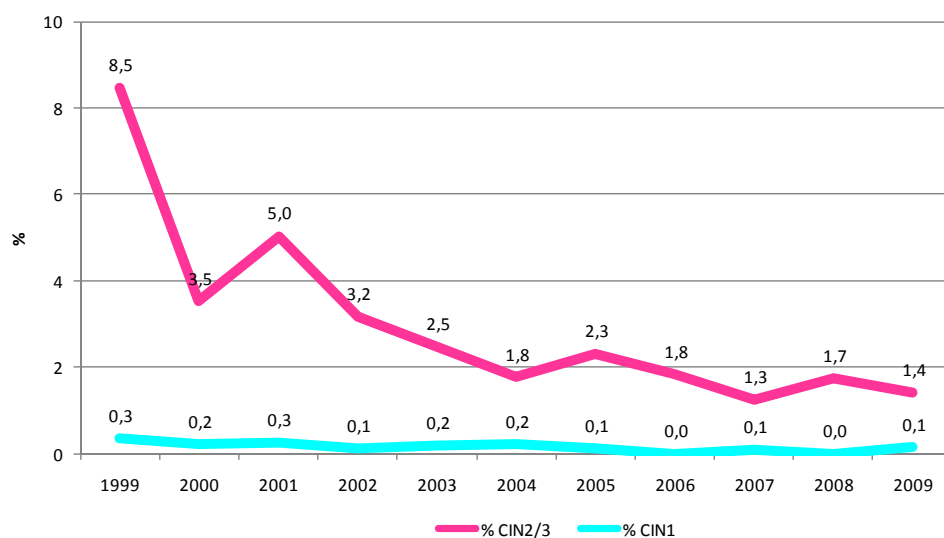
Grafico 16 - Percentuale di adesione al trattamento per centro di screening nell'anno 2009



Di notevole interesse è la verifica dell'adeguatezza del trattamento, misurata principalmente tramite la percentuale di trattamenti non conservativi nelle lesioni precancerose. Nel 2007 solo un caso con diagnosi di CIN 1 è stato trattato con intervento radicale, nel 2008 invece nessun caso e 2 casi nel 2009. La percentuale di isterectomie per i casi di CIN2-3 raggiunge valori accettabili se inferiore o uguale a 5 e desiderabili se minore o uguale a 2. Il valore medio regionale nel 2009 è in linea con il valore desiderabile ed è pari all'1,4%, con la maggior parte dei centri che non esegue isterectomie su questi casi. Il buon risultato raggiunto dalla Regione Emilia-Romagna si può attribuire anche al lavoro svolto dai Gruppi regionali per il controllo e la promozione della qualità.

Nel **grafico 17** si riporta il trend della proporzione di isterectomie valutato per CIN1 e CIN2/3 nel periodo 1999-2009. Il valore relativo alla proporzione di isterectomie nei casi di CIN1 è sostanzialmente stabile negli ultimi anni. Si è osservata una riduzione più importante, invece, per i casi di CIN2/3 trattati con isterectomia la cui percentuale nei primi anni dell'avvio del programma di screening si aggirava intorno all'8,5%, mentre negli ultimi anni ha raggiunto i valori desiderabili.

Grafico 17 - Trend della proporzione di isterectomie riportato per le lesioni CIN1 e CIN2/3 nel periodo 1999-2009



I trattamenti eseguiti sono prevalentemente ambulatoriali e conservativi, coerentemente con la frequenza delle lesioni precancerose di gran lunga maggiore rispetto ai tumori invasivi. Nella **tab. 2** si riporta la tipologia di trattamento: locale (vaporizzazione laser, crioterapia, diatermia radicale e diatermocoagulazione), conservativo (conizzazione a lama fredda ed escissione con LEEP) e radicale (isterectomia) per lesione istologica. Si nota come sul totale delle lesioni CIN1 circa il 78% ha ricevuto il consiglio di non trattare.

Tabella 2 - Percentuali di trattamenti chirurgici per lesioni istologiche, anno 2009

Trattamento	Tipo di lesione						Totale
	See and Treat #	CIN1	CIN2	CIN3	Adeno Ca in situ	Ca invasivo	
Locale	3,9	10,6	3,4	0,7	0,0	0,0	7,1
Conservativo	88,2	8,1	88,0	91,6	68,8	25,0	41,3
Radicale (isterectomia)	5,3	0,1	0,4	2,5	25,0	50,0	1,3
NT: consiglio a non trattare	0,0	78,2	1,1	0,5	0,0	0,0	46,0
NT: consiglio a trattare da <3 mesi	0,0	1,0	1,3	1,6	0,0	0,0	1,1
NT: consiglio a trattare da >= 3mesi	0,0	0,1	1,1	0,5	0,0	0,0	0,4
Trattamento ignoto	2,6	1,9	4,9	2,7	6,3	25,0	2,8

si intende che la donna è stata trattata senza biopsia precedente

BIBLIOGRAFIA

- Regione Emilia-Romagna (2011), Collana "Contributi" n.66: I programmi di screening oncologici – Emilia-Romagna, Report al 2008
- Livello di attivazione ed indicatori di processo dei programmi organizzati di screening dei tumori del collo dell'utero in Italia
A cura di: Guglielmo Ronco, Pamela Giubilato, Carlo Naldoni, Manuel Zorzi, Emanuela Anghinoni, Aurora Scalisi, Paolo Dalla Palma, Loris Zanier, Alessandra Barca, Claudio Angeloni, Maria Donata Giaimo, Rocco Maglietta, Ettore Mancini, Renato Pizzuti, Anna Iossa, Nereo Segnan, Marco Zappa - Osservatorio Nazionale Screening, Ottavo Rapporto, 2009

ANALISI DEI DATI RIGUARDANTI LE LESIONI TUMORALI E PRE-TUMORALI DEL COLLO DELL'UTERO DEL REGISTRO TUMORI DI PATOLOGIA DELLA REGIONE EMILIA-ROMAGNA

Silvia Mancini, Elisa Rinaldi, Rosa Vattiato, Fabio Falcini

Registro Tumori della Romagna, IRST, Meldola (FC)

Il Registro regionale di patologia dei tumori invasivi e delle lesioni precancerose del collo dell'utero archivia tutte le lesioni diagnosticate in donne di qualsiasi età residenti in Emilia-Romagna. Inizialmente il Registro raccoglieva i casi a partire dal 1997, ossia l'anno di inizio del programma di screening cervicale. Da quest'anno, invece, molte realtà hanno recuperato anche i casi degli ultimi due anni del periodo prescreening. Attualmente il Registro dispone dei dati relativi agli anni 1995-2007 per le seguenti Aziende USL: Modena, Ferrara, Imola, Ravenna, Forlì, Cesena e Rimini. Per le altre realtà della regione il periodo di registrazione varia: per Parma, dove lo screening è incominciato nel 1998, sono stati raccolti gli anni dal 1996 al 2007; per Reggio-Emilia gli anni dal 1997 al 2007; Bologna ha raccolto i casi invasivi per il periodo 1997-2006 e i casi in situ dal 1997 al 2005; infine Piacenza, Registro di più recente attivazione, copre il periodo 2003-2007.

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

Il Registro raccoglie un totale di 10.006 lesioni, di cui 7.499 sono lesioni pre-cancerose CIN2/3-CIN3 e in situ del collo dell'utero e 2.507 sono casi di tumore invasivo (uno di questi casi è un linfoma). Rientrano però nelle analisi presentate solo le lesioni previste dalle regole di codifica IARC (International Agency for Research on Cancer⁶), per un totale di 9.937 lesioni (7.434 lesioni precancerose e 2.503 cancro invasivi). Il numero di donne, incluse nel registro, è pari a 9.891 e di queste 46 presentano una seconda lesione.

Il 30% delle lesioni si sviluppa nell'esocervice, il 12% nell'endocervice e le restanti lesioni nel collo dell'utero Non Altrimenti Specificato (NAS). Dal confronto tra la proporzione di cervice NAS nel periodo prescreening (1995-1996) e nell'ultimo biennio disponibile (2006-2007), emerge una riduzione di un punto percentuale. I tumori insorti vengono registrati anche in base alla conferma citologica o clinica e per il presente Registro la qualità diagnostica è molto elevata; infatti per circa il 99% dei casi è presente la conferma istologica sul tumore primitivo. Tale percentuale è stabile nel corso degli anni di registrazione. Le diagnosi cliniche e i DCO (casi diagnosticati solo sulla base del certificato di morte) sono più frequenti tra le donne ultra 65enni, dove rappresentano, rispettivamente, l'1% e l'1,5% dei casi in questa fascia di età.

I casi invasivi con diagnosi istologica di carcinoma squamoso costituiscono circa il 79% dell'intera casistica, mentre la frequenza dell'istologia di adenocarcinoma è circa il 16%. Nel corso del tempo, la proporzione degli adenocarcinomi sul totale dei casi invasivi è aumentata, passando dal 13% nel 1995 al 19% nel 2007.

⁶ <http://www.iarc.fr/>

I trattamenti

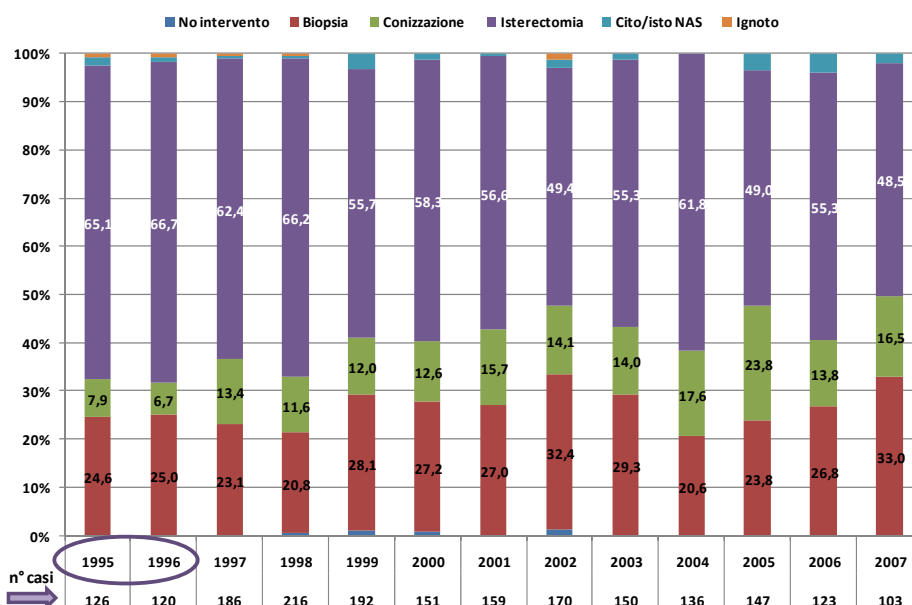
Il Registro regionale di patologia raccoglie anche informazioni riguardanti l'intervento chirurgico, in quanto uno degli obiettivi dello screening cervicale è mantenere il più possibile conservative le terapie chirurgiche. Come si osserva dal **grafico 1**, la proporzione di isterectomie eseguite sui casi di CIN2/3, CIN3 e in situ è notevolmente diminuita dal 1995 al 2007, passando da valori intorno al 21% al 4,6%.

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



A livello regionale la percentuale di isterectomie eseguite sui tumori squamosi invasivi della cervice uterina si aggira intorno al 65% nei primi anni di registrazione (**grafico 2**), poi scende intorno al 50% negli ultimi anni. I casi squamosi invasivi che eseguono solo biopsia sono tendenzialmente costanti nel periodo in studio, con valori pari a circa il 30%.

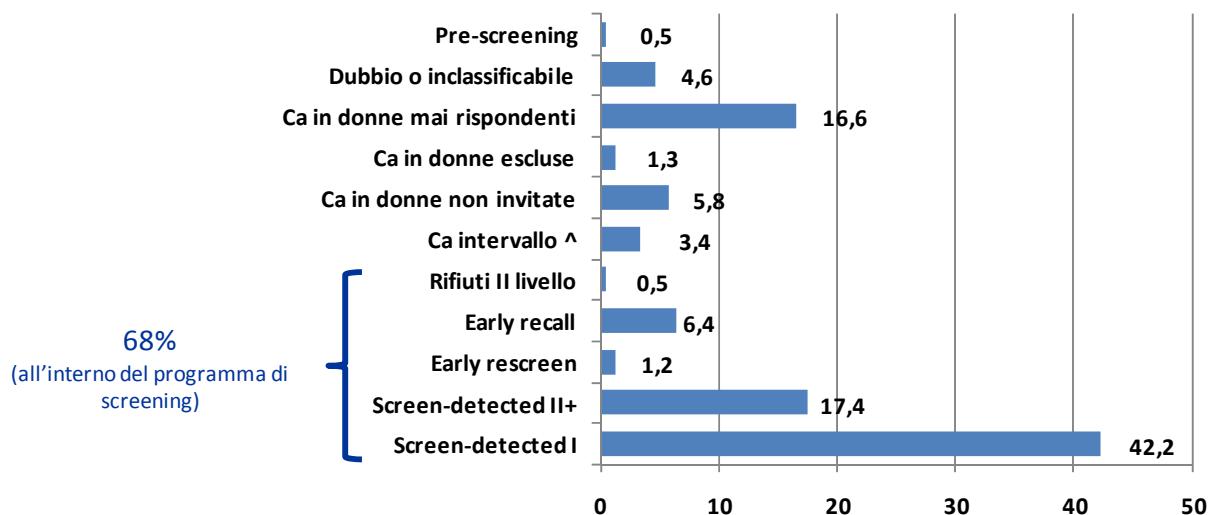
Grafico 2 - Trend del tipo di intervento eseguito (%) per i tumori squamosi invasivi



Stato di screening

Focalizzando l'attenzione sulla modalità diagnostica dei casi di età 25-64 anni, registrati a partire dal 1997, si nota che circa il 68% dei casi viene individuato all'interno del programma di screening organizzato (**grafico 3**).

Grafico 3 - Distribuzione % dei casi (25-64 anni) per stato di screening – periodo 1997-2007



La maggior parte delle lesioni invasive si concentra tra le donne aderenti al primo test di screening e tra le donne mai rispondenti (**tab. 1**). In particolare, si nota che la percentuale più elevata delle lesioni a peggior prognosi, pari al 43,6%, è diagnosticata nelle donne mai rispondenti allo screening. Al contrario, in corrispondenza della modalità screen-detected ai primi esami si concentra il maggior numero di tumori microinvasivi diagnosticati (43,5%).

Tabella 1 - Distribuzione % dei casi invasivi (25-64 anni) per stato di screening e pT – periodo 1997-2007

<i>Stato di screening</i>	<i>Microinvasivi</i>	<i>pT1</i>	<i>pT2+</i>	<i>Totale RER</i>
Screen-detected I	43,5	35,9	20,3	34,8
Screen-detected II+	15,5	9,1	4,1	9,5
Early rescreen	0,5	1,1	0,0	0,8
Early recall	8,5	3,4	1,2	4,0
Rifiuti II livello	0,0	0,4	2,3	0,7
Ca intervallo ⁷	2,5	6,1	4,7	5,2
Ca in donne non invitate	6,0	8,3	12,2	8,5
Ca in donne escluse	2,0	2,3	0,6	2,0
Ca in donne mai rispondenti	16,0	26,5	43,6	27,3
Dubbio o inclassificabile	5,5	6,3	9,3	6,6
Prescreening	0,0	0,6	1,7	0,7
Totale RER	100,0	100,0	100,0	100,0

⁷ I tumori di intervallo sono diagnosticati entro 36 mesi da un test di screening negativo.

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

Tabella 2 - Distribuzione % dei casi (25-64 anni) per stato di screening e istologia – periodo 1997-2007

Stato di screening	CIN2/3- CIN3-CA IS	Adenoca inv	Squamosi inv	Altro ca inv	Totale RER
Screen-detected I	44,6	22	33,4	14,6	42,2
Screen-detected II+	19,4	12,5	7,7	2,4	17,4
Early rescreen	1,3	1,3	0,7	2,4	1,2
Early recall	7,1	5,6	3	2,4	6,4
Rifiuti II livello	0,4	0,9	0,6	0,0	0,5
Ca intervallo ⁸	3,0	11,2	3,7	24,4	3,4
Ca in donne non invitate	5,1	6,5	9,8	4,9	5,8
Ca in donne escluse	1,1	2,2	2,1	2,4	1,3
Ca in donne mai rispondenti	13,3	29,7	31,6	39,0	16,6
Dubbio o inclassificabile	4,2	8,2	6,4	7,3	4,6
Prescreening	0,5	0,0	0,8	0,0	0,5
Totale RER	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Nel periodo 1997-2007, sono registrati 401 cancro in donne con almeno un test di screening conclusosi negativamente e di questi 272 sono cancro di intervallo, ossia diagnosticati entro 36 mesi dal test negativo. Nel 71% dei casi si tratta di lesioni CIN2/3-CIN3-CA IS.

Tumori multipli

Sono presenti nel Registro regionale del cancro della cervice 110 tumori multipli, considerando anche i casi non previsti dalle regole di codifica IARC. Il 37,3% di questi tumori insorge entro i 6 mesi dalla prima diagnosi. La **tab. 3** mostra la correlazione tra l'istologia della prima lesione e quella della seconda.

Tabella 3 - Distribuzione di frequenza dei tumori multipli per prima e seconda lesione e istologia – periodo 1995-2007

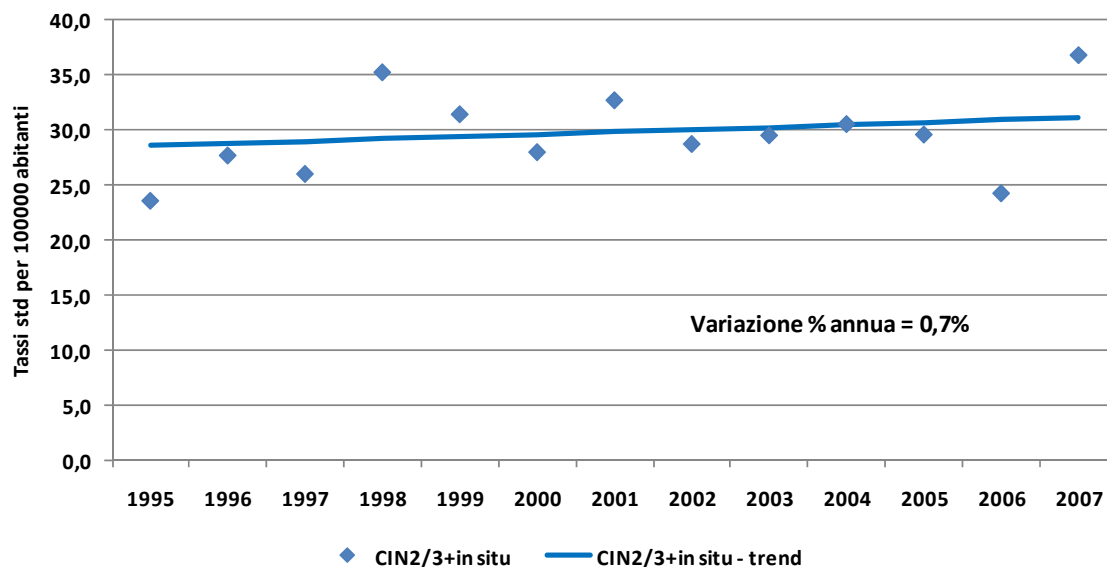
Prima lesione		Seconda lesione			Totale RER
		CIN2/3 - CIN3 e is	ADK inv.	Ca. Squamo inv.	
	CIN2/3 CIN3 e is	73	5	12	90
	ADK inv.	9	1	3	13
	Ca. Squamo inv.	2	3	1	6
	Altri Ca. inv.	1	0	0	1
	Totale RER	85	9	16	110

⁸ I cancro di intervallo sono diagnosticati entro 36 mesi da un test di screening negativo.

Tassi di incidenza

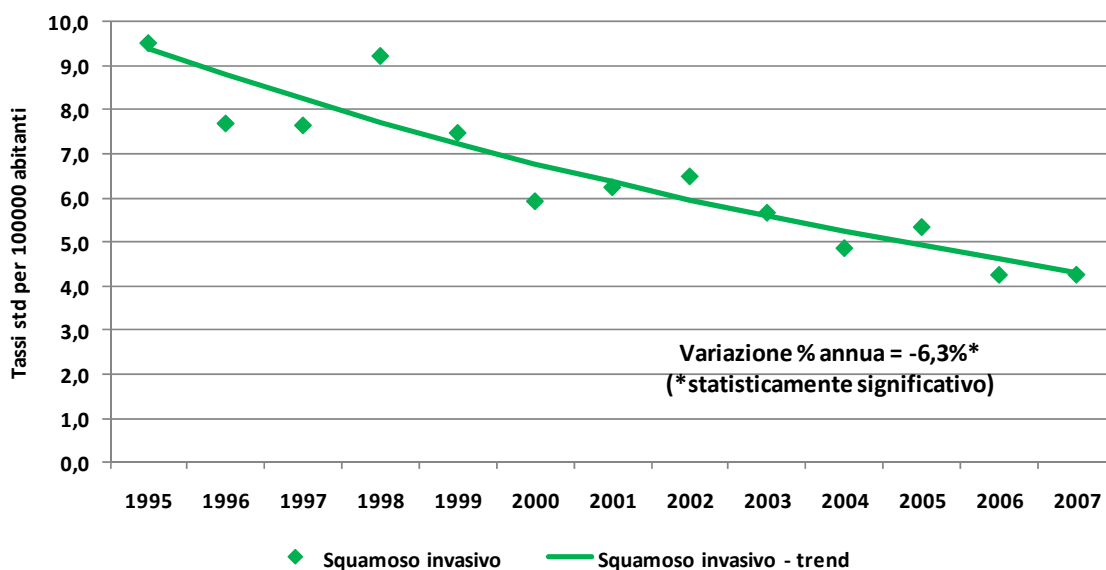
L'incidenza delle lesioni precancerose è sostanzialmente stabile nel periodo di registrazione 1995-2007 (**grafico 4**).

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



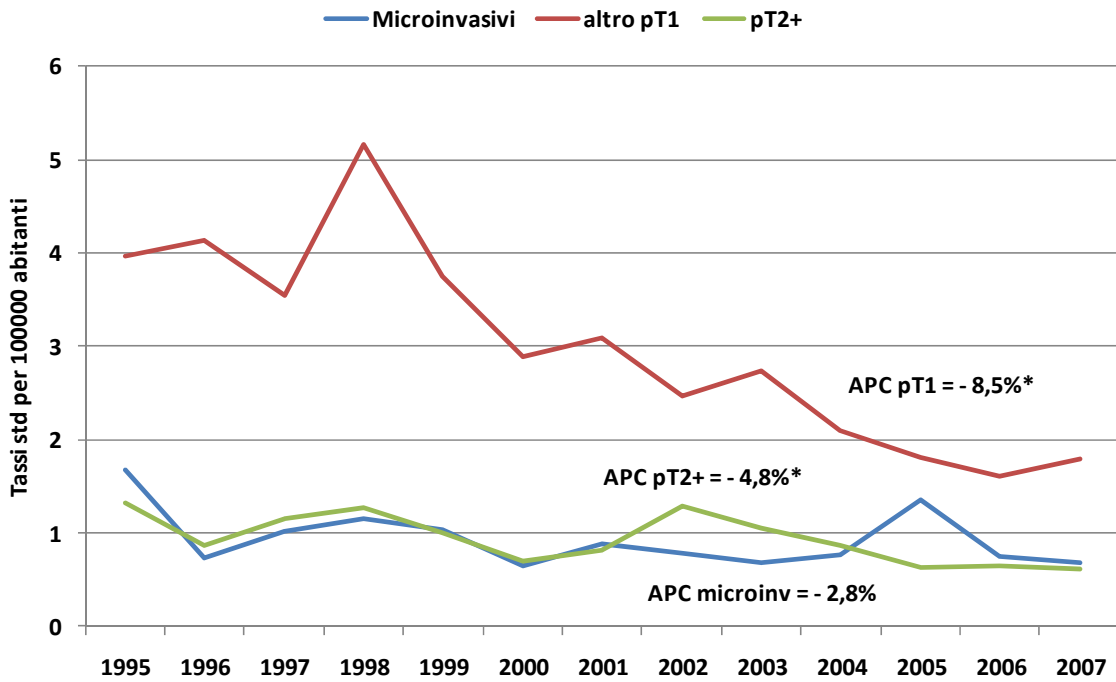
L'incidenza dei casi invasivi è invece in diminuzione e la variazione percentuale annua è del -2,4% per gli adenocarcinomi invasivi (grafico non mostrato), mentre per gli squamosi invasivi si osserva una riduzione più importante e statisticamente significativa pari al -6,3% (**grafico 5**).

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



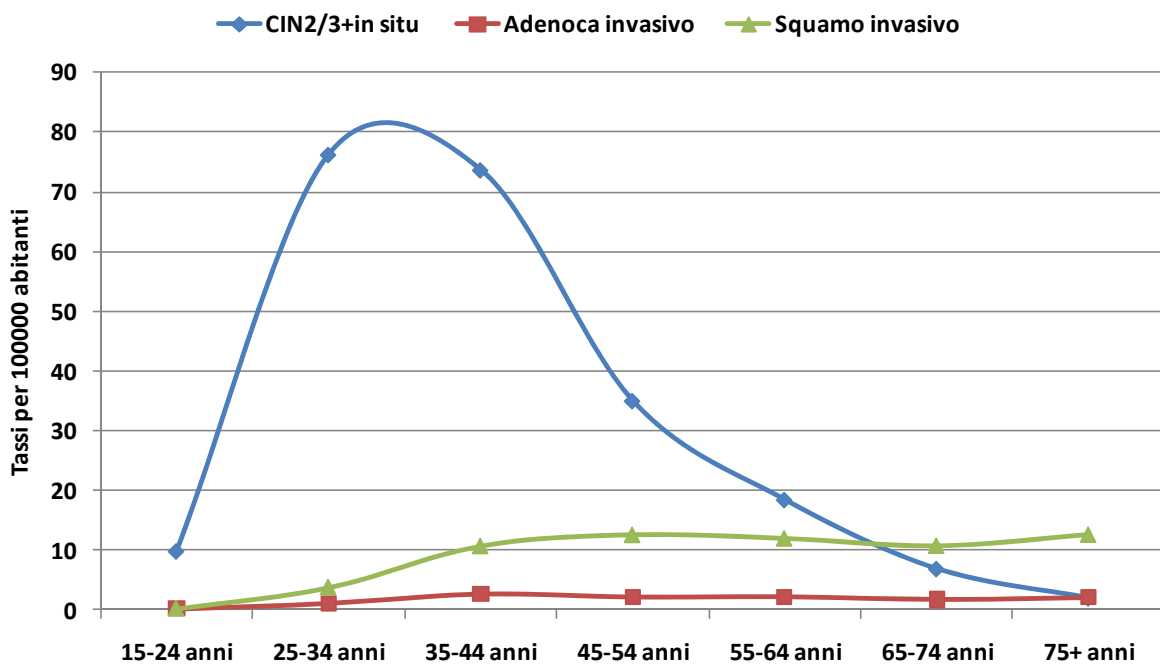
In particolare tra le lesioni invasive il decremento più importante si registra per i tumori pT1 non microinvasivi, con una variazione percentuale annua (*Annual Percent Change - APC*) statisticamente significativa e pari a -8,5% (**grafico 6**).

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



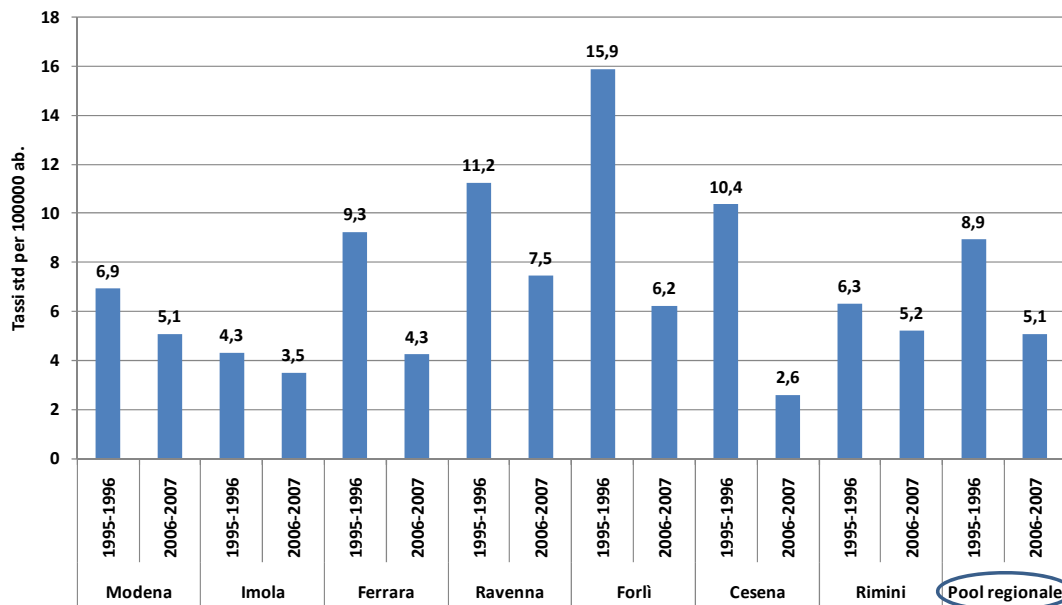
Dal **grafico 7**, si nota come le forme pre-tumorali siano più frequenti nelle fasce di età più giovani, mentre i tumori invasivi ed in particolare quelli squamosi siano più frequenti in quelle anziane anche oltre ai 75 anni.

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



Per i centri che hanno fornito il periodo prescreening, è stata confrontata l'incidenza dei carcinomi squamosi invasivi nel primo e nell'ultimo biennio disponibile. Si nota dal **grafico 8**, una notevole riduzione dell'incidenza, più forte in alcuni centri screening rispetto ad altri, ma con un valore complessivo regionale che passa da circa 9 casi per 100.000 donne nel prescreening a 5 casi per 100.000 donne nel biennio 2006-2007.

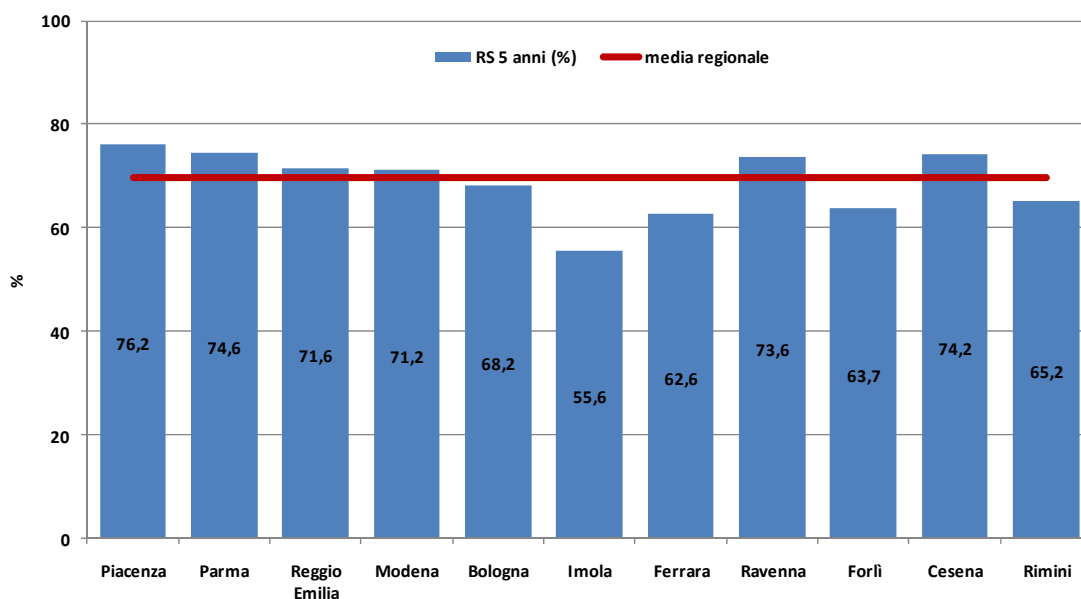
Grafico 8 - Tassi di incidenza squamosi invasivi standardizzati per età (per 100.000 donne) per centro di screening – confronto 1995-1996 (prescreening) versus 2006-2007



Sopravvivenza

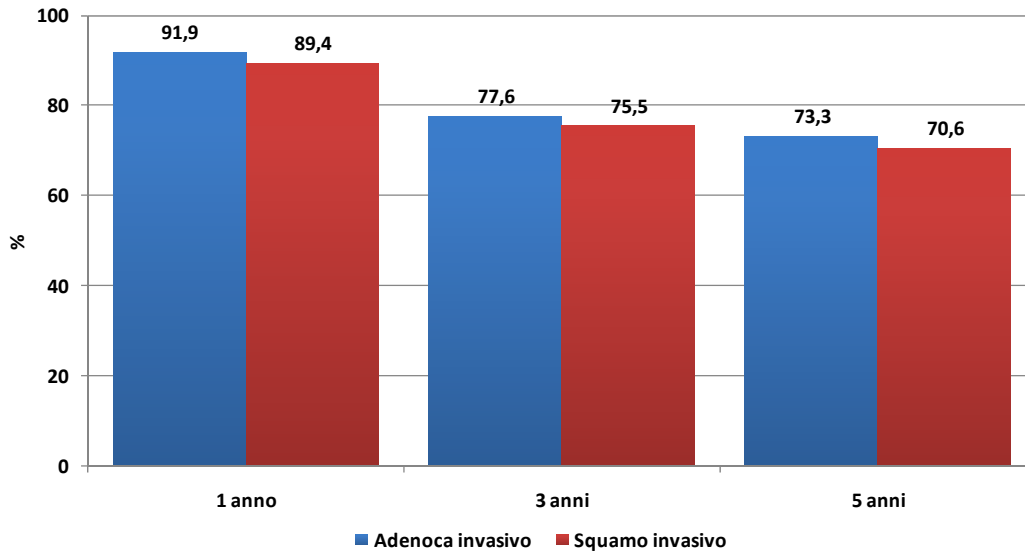
In Regione Emilia-Romagna la sopravvivenza relativa a 5 anni dalla diagnosi per cancro invasivo della cervice uterina è pari a circa il 70%, con un valore minimo di 55,6% e un massimo di 76,2% (**grafico 9**).

Grafico 9 - Sopravvivenza relativa % a 5 anni dalla diagnosi per centro di screening – casi invasivi incidenti nel periodo 2000-2004 con follow-up al 31/12/2008



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

Grafico 10 - Sopravvivenza relativa % a 1, 3, 5 anni dalla diagnosi per istologia – casi invasivi incidenti nel periodo 2000-2004 con follow-up al 31/12/2008



BIBLIOGRAFIA

- Regione Emilia-Romagna (2011), Collana “Contributi” n.66: I programmi di screening oncologici – Emilia-Romagna, Report al 2008
- Livello di attivazione ed indicatori di processo dei programmi organizzati di screening dei tumori del collo dell'utero in Italia
A cura di: Guglielmo Ronco, Pamela Giubilato, Carlo Naldoni, Manuel Zorzi, Emanuela Anghinoni, Aurora Scalisi, Paolo Dalla Palma, Loris Zanier, Alessandra Barca, Claudio Angeloni, Maria Donata Giaimo, Rocco Maglietta, Ettore Mancini, Renato Pizzuti, Anna Iossa, Nereo Segnan, Marco Zappa - Osservatorio Nazionale Screening, Ottavo Rapporto, 2009
- National Cancer Institute Joinpoint version 3.4 (September 2009) <http://srab.cancer.gov/joinpoint>

DIAGNOSI PRECOCE DELLE NEOPLASIE DEL COLLO ELL'UTERO: I DATI DEL SISTEMA DI SORVEGLIANZA PASSI* (2007-2009)

Nicoletta Bertozzi, Giuliano Carrozzi, Giorgia Vallicelli, Letizia Sampaolo, Lara Bolognesi, Alba Carola Finarelli, Paola Angelini, Rossana Mignani, Anna Rita Sacchi, Alma Nieddu, Cristian Bolla, Anna Maria Ferrari, Paolo Pandolfi, Vincenza Perlangeli, Sara De Lisio, Giovanni Blundo, Ivana Stefanelli, Aldo De Togni, Giuliano Silvi, Oscar Mingozzi, Fausto Fabbri, Michela Morri
Gruppo Tecnico Regionale PASSI

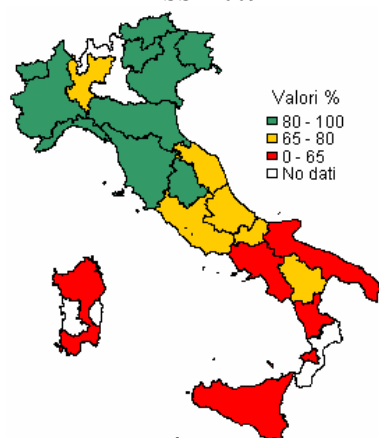
* per un approfondimento su PASSI: Epicentro <http://www.epicentro.iss.it/passi/>
e Saluter <http://www.saluter.it/documentazione/rapporti/contributi/contributi-n.-65-2010>

I dati della sorveglianza PASSI forniscono stime relative alla copertura complessiva al Pap-test nella popolazione target (donne 25-64enni), comprensiva sia della quota di test eseguita all'interno dei programmi organizzati, sia di quella spontanea.

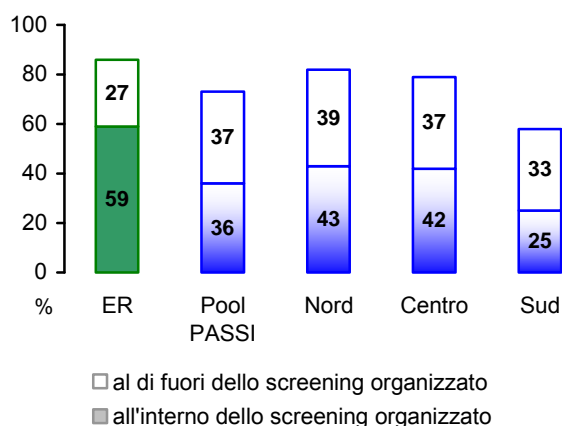
Nel 2009 a livello nazionale il 73% delle donne 25-64enni ha riferito di aver eseguito un Pap-test preventivo negli ultimi tre anni, come raccomandato; la copertura al test di screening presenta un significativo gradiente territoriale (Nord 82%, Centro 79% e Sud 58%, range 50% Sardegna - 89% Valle d'Aosta). La quota di adesione spontanea al di fuori dei programmi organizzati è rilevante: si stima infatti che una donna su due abbia eseguito il Pap-test spontaneamente (**fig. 1 e 2**). Le differenze tra le ripartizioni geografiche appaiono legate essenzialmente all'esecuzione del Pap-test all'interno dei programmi organizzati di screening (Nord 43%, Centro 42% e Sud 25%), mentre sono più contenute nella quota di prevenzione spontanea (Nord 39%, Centro 37% e Sud 33%).

Nel triennio 2007-09 in Emilia-Romagna circa l'86% delle donne 25-64enni intervistate ha riferito di aver eseguito un Pap-test, in assenza di sintomi, negli ultimi tre anni: si stima che una donna su tre abbia eseguito il test al di fuori dei programmi di screening, quota più bassa rispetto al valore nazionale.

**Figura 1 - Pap-test negli ultimi 3 anni (%)
donne 25-64enni: distribuzione per Regione
PASSI 2009**



**Figura 2 - Pap-test negli ultimi 3 anni (%)
donne 25-64enni
PASSI 2009**



A livello nazionale si osserva un'associazione tra esecuzione del Pap-test nei 3 anni e condizione socio-economica della donna: la prevalenza del Pap-test è infatti minore nelle donne con basso titolo di studio (68% rispetto al 77% nelle donne con alto titolo di studio) e in quelle con difficoltà economiche (70% rispetto all'80% nelle donne senza difficoltà).

Il gradiente socio-economico rilevato è presente in ogni ripartizione geografica e nelle tre classi d'età (25-34, 35-49 e 50-64 anni). Le differenze per livello socio-economico sono modeste tra le donne che hanno eseguito il Pap-test all'interno dello screening organizzato, mentre sono significativamente marcate tra le donne che hanno eseguito l'esame al di fuori del programma organizzato in ogni classe d'età (-13% nelle donne con livello socio-economico basso rispetto a quelle con livello alto nelle fascia 25-34 anni e 35-49 anni e -15% in quella 50-69 anni).

Nelle Regioni con un'alta presenza di programmi di screening organizzati e adeguatamente funzionanti (tra cui l'Emilia-Romagna) l'esecuzione del Pap-test preventivo è significativamente più alta (81% vs 66%, $p < 0.01$) (**fig. 3a e 3b**); si riducono inoltre le differenze nell'accesso per livello di istruzione (-7% vs -12%, $p < 0.01$) e livello economico (-7% vs -14%, $p < 0.01$).

Figura 3a - Regioni con programmi di screening estesi e funzionanti: esecuzione della Pap-test (%)
PASSI 2009 (n. 10.591)

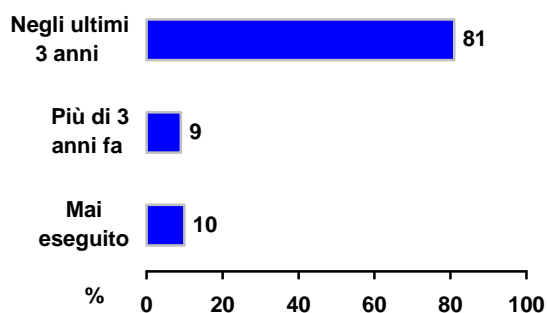
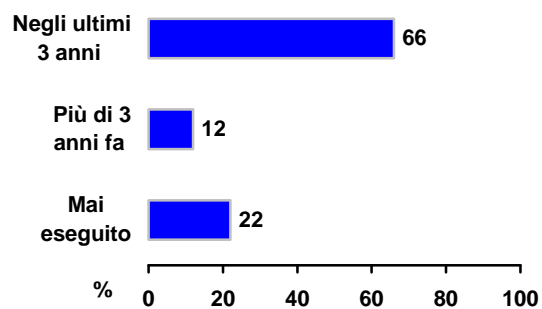


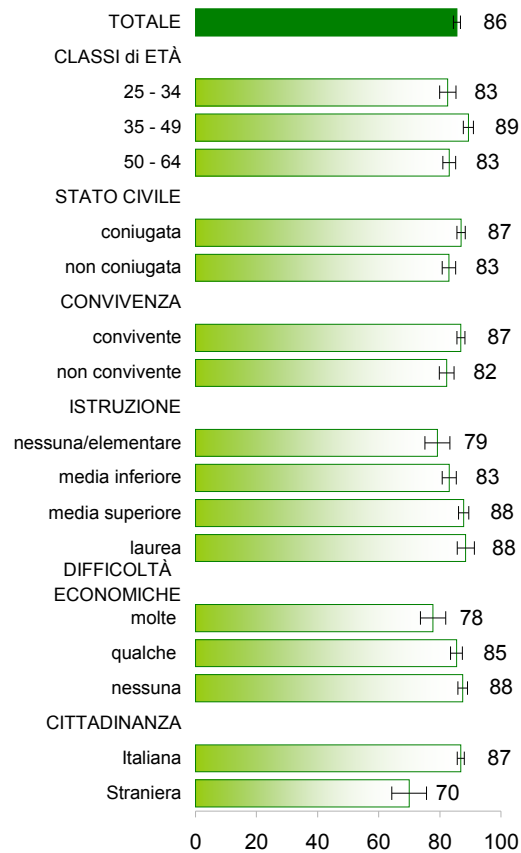
Figura 3b - Regioni senza programmi di screening estesi e funzionanti: esecuzione della Pap-test (%)
PASSI 2009 (n. 5.473)



In Emilia-Romagna l'esecuzione del Pap-test nei tempi raccomandati è risultata significativamente inferiore nelle fasce 25-34 anni e 50-64 anni, nelle donne con basso livello di istruzione e in quelle con molte difficoltà economiche; anche la cittadinanza straniera è correlata con una minore adesione (**fig. 4**).

**Figura 4 - Pap-test negli ultimi 3 anni (%)
donne 25-64enni**

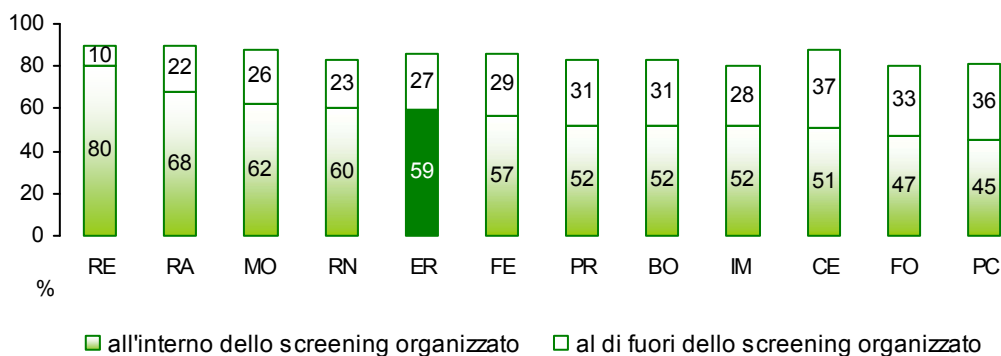
Emilia-Romagna PASSI 2007-09 (n=4.192)



La percentuale di esecuzione del Pap-test preventivo negli ultimi tre anni raggiunge valori elevati in tutte le AUSL regionali, senza differenze statisticamente significative (range: 80% Forlì - 90% Reggio Emilia); è presente una certa eterogeneità a livello aziendale per quanto concerne la quota di adesione spontanea (range: 10% Reggio Emilia - 37% Cesena) (**fig. 5**).

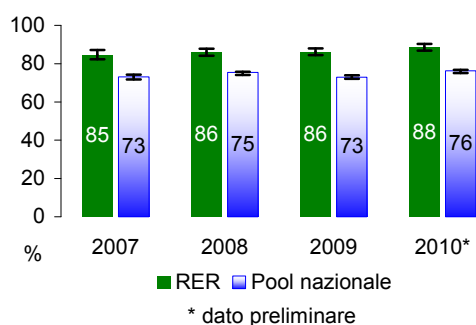
**Figura 5 - Pap-test negli ultimi 3 anni (%)
donne 25-64enni per AUSL**

Emilia-Romagna PASSI 2007-09



In Regione la copertura del Pap-test mostra un andamento pressoché costante nei quattro anni considerati ed è sempre significativamente superiore al valore del Pool nazionale (**Fig.6**).

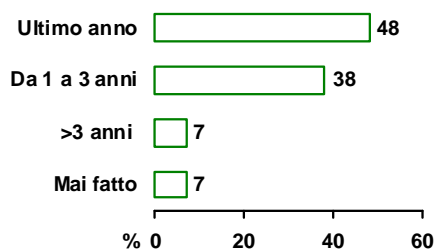
**Figura 6 - Pap-test negli ultimi 3 anni
donne 35-64enni (%)**
PASSI 2007-10



Periodicità di esecuzione del Pap-test

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

Figura 7 - Periodicità di esecuzione del Pap-test (%)
Emilia-Romagna PASSI 2007-09



Promozione per l'esecuzione del Pap-test

La maggior parte delle donne 25-64enni intervistate ha riferito di aver ricevuto una lettera di invito dall'AUSL (90%), di aver visto o sentito una campagna informativa (70%) o di aver ricevuto il consiglio da un operatore sanitario di eseguire il Pap-test (64%); solo il 3% delle donne intervistate non ha riferito alcun intervento di promozione. (**fig. 8**). La maggior parte delle donne intervistate è stata raggiunta dagli interventi di promozione considerati (lettera, consiglio, campagna informativa), generalmente in associazione tra loro (**fig. 9**).

Figura 8 - Interventi di promozione del Pap-test (%)

Emilia-Romagna PASSI 2007-09

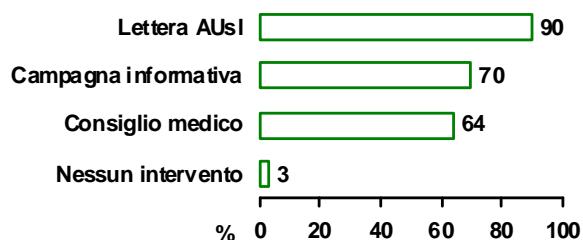
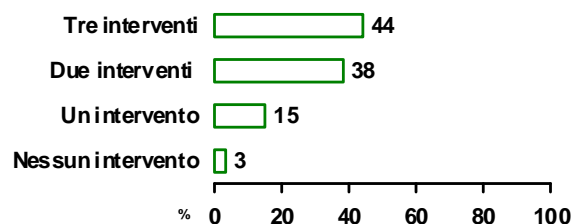


Figura 9 - Interventi di promozione del Pap-test per donna (%)

Emilia-Romagna PASSI 2007-09



Efficacia degli elementi di promozione

Al crescere del numero degli interventi di promozione ricevuti, aumenta l'esecuzione del Pap-test: infatti ha eseguito il test la maggior parte delle donne (92%) che ha ricevuto la lettera di invito associata al consiglio, mentre solo un terzo (34%) di quelle non raggiunte da interventi di promozione (fig. 10). Anche a livello nazionale viene confermata l'efficacia della lettera d'invito, in particolare se rafforzata dal consiglio dell'operatore sanitario come avviene generalmente all'interno dei programmi di screening organizzati.

Percezione dell'influenza degli interventi di promozione ricevuti

Gli interventi di promozione sono ritenuti importanti per l'esecuzione del Pap-test, in particolare il consiglio dell'operatore sanitario (81%) e l'aver ricevuto la lettera d'invito dell'AUSL (72%) (fig. 11).

Figura 10 - Esecuzione del Pap-test negli ultimi 3 anni in rapporto agli interventi di promozione ricevuti (%)

Emilia-Romagna PASSI 2009

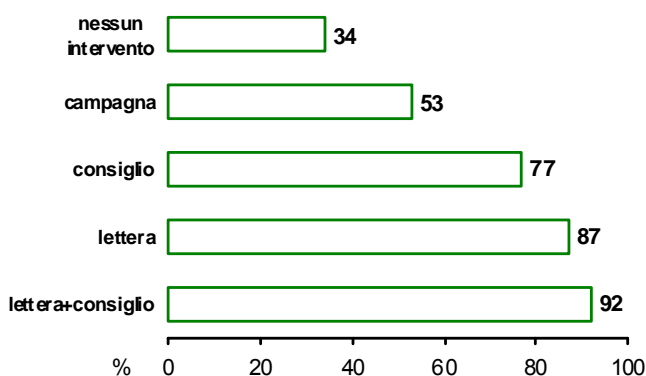
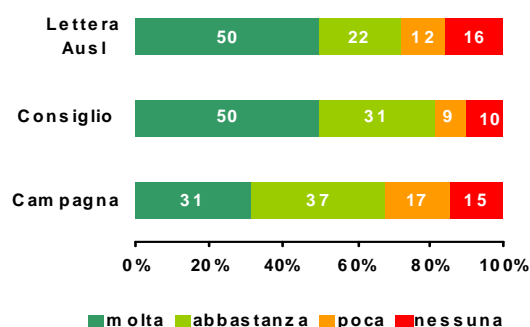


Figura 11 - Percezione dell'influenza degli interventi di promozione del Pap-test (%)

Emilia-Romagna PASSI 2007-09



Perché non è stato eseguito il Pap-test preventivo?

In Emilia-Romagna il 14% delle donne 25-64enni non è risultata coperta per quanto riguarda la diagnosi precoce del tumore del collo dell'utero in quanto non ha mai eseguito il Pap-test (7%) o l'ha eseguito da oltre tre anni (7%). La non esecuzione del test pare associata ad una molteplicità di fattori, tra cui la percezione di una proposta non necessaria gioca un ruolo importante: il 21% ritiene infatti di non averne bisogno; il 13% delle donne ha inoltre riferito di non aver ricevuto il consiglio di eseguire l'esame (fig. 12).

Figura 12 - Motivi della non esecuzione del Pap-test secondo le linee guida (%)

Emilia-Romagna PASSI 2007-09 (n. 580)



Conclusioni

In Emilia-Romagna la copertura stimata nelle donne 25-64enni relativa all'esecuzione del Pap-test nei tempi raccomandati è elevata in ciascuna AUSL. La quota di esecuzione spontanea del Pap-test è elevata: circa un terzo delle donne in Regione e oltre la metà a livello nazionale.

I programmi di screening organizzati sono correlati a una maggiore esecuzione del Pap-test preventivo nei tempi raccomandati e riducono le disuguaglianze nell'accesso per determinanti socio-economici rilevate. Tra i tre programmi di screening, questo è quello in cui più rilevanti possono essere le disuguaglianze rispetto alla partecipazione all'invito: basso titolo di studio e difficoltà economiche condizionano infatti la copertura al test, come pure la cittadinanza straniera; una particolare attenzione va posta nel mantenere le iniziative specifiche per favorire l'adesione nei diversi gruppi etnici.

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

Circa una donna su due infine ha riferito di aver eseguito il Pap-test nel corso dell'ultimo anno rispetto a quanto atteso in base alla periodicità triennale dell'esame (una su tre); esiste pertanto una quota di donne non trascurabile che esegue l'esame con una frequenza maggiore a quella raccomandata.

BIBLIOGRAFIA

- Regione Emilia-Romagna. "Passi. Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia. Emilia-Romagna. I dati del sistema di Sorveglianza nel triennio 2007-09". Bologna. Regione Emilia-Romagna. Dicembre 2010 (Contributi 65): <http://www.saluter.it/documentazione/rapporti/contributi/contributi-n.-65-3010>
- Istituto Superiore di Sanità. "Sistema di sorveglianza Passi. Rapporto nazionale 2009. Settembre 2009. Roma: http://www.epicentro.iss.it/passi/Pap-test/Pap-test_Passi09.pdf
- Osservatorio Nazionale screening: <http://www.osservatorionazionale screening.it>

I RISULTATI DELLO STUDIO PILOTA DEL HPV – DNA TEST COME TEST DI SCREENING NELLA PROVINCIA DI REGGIO EMILIA

Sonia Prandi**, Cinzia Campari*, Luisa Paterlini*, Teresa Rubino, Cristina Fodero

* AUSL Reggio Emilia

** Az. Ospedaliera Reggio Emilia

I dati scientifici disponibili mostrano che il test per il DNA del papilloma virus umano (HPV) è più sensibile della citologia nell'individuare le lesioni cervicali intraepiteliali di alto grado nello screening cervicale. L'Handbook dell'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro nel 2005 riteneva già che lo screening con l'HPV sia almeno altrettanto efficace di quello citologico. Studi randomizzati, tra cui uno italiano, NTCC, recentemente hanno dimostrato che l'utilizzo del test per la presenza di DNA di tipi oncogeni di papilloma virus umano (HPV) come test primario per lo screening del cervicocarcinoma è più protettivo della citologia.

I risultati dello studio NTCC indicano una forte riduzione delle lesioni di alto grado e dei tumori invasivi al secondo round nel braccio sperimentale, suggerendo l'effettiva possibilità di utilizzare intervalli prolungati. Gli stessi risultati indicano inoltre un'importante sovradiagnosi di CIN2 con rischi di sovratrattamento nelle donne con meno di 35 anni, rendendo consigliabile per ora l'introduzione generalizzata del test HPV come test primario solo a partire dai 35 anni. Sulla base di questi risultati viene ritenuto che l'efficacia e la sicurezza del test HPV come test primario di screening seguito da triage citologico nelle donne di almeno 35 anni sia da considerare dimostrata. In questa situazione il progetto pilota che viene presentato, finanziato dal Ministero della Salute, consente di valutare in modo preciso l'impatto nella pratica routinaria sui costi e sulla partecipazione, analisi non effettuate nei precedenti studi randomizzati.

Il titolo del progetto Ministeriale è: "Progetto pilota di utilizzo del test per il DNA di papillomavirus umano come test primario di screening per i precursori del cancro cervicale".

Obiettivi generali

Sono valutare l'impatto nella pratica routinaria sui costi e sulla partecipazione e quindi di preparare la transizione verso l'adozione all'interno dei programmi di screening organizzati di popolazione.

Obiettivi dettagliati

Sono valutare l'applicabilità pratica e la sostenibilità dello screening cervicale basato sul test DNA HPV nella pratica routinaria:

- valutare l'impatto organizzativo del test HPV come test primario utilizzato nella pratica routinaria;
- valutare l'adesione allo screening con HPV rispetto a quello citologico;
- misurare direttamente il tasso d'identificazione di lesioni CIN di alto grado tra le donne invitate per modalità di screening assegnata;
- valutare il numero necessario di ripetizioni e colposcopie e l'adesione alle stesse;
- testare in una situazione routinaria i sistemi di controllo di qualità già sperimentati entro lo studio NTCC;

- definire gli indicatori di processo e i valori di riferimento con il nuovo sistema;
- mettere a punto sistemi informativi adeguati alla gestione e a produrre gli indicatori suddetti;
- mettere a punto gli strumenti di comunicazione con le donne;
- mettere a punto strumenti per la formazione del personale dei professionisti e del personale, sia direttamente coinvolti nel programma di screening che indirettamente interessati.

La popolazione-obiettivo è costituita dalle donne di età 35-64 anni:

- dei programmi organizzati di screening di Torino in Piemonte (“Prevenzione Serena”)
- del programma organizzato di screening di Reggio Emilia in Emilia-Romagna
- di alcuni distretti del programma organizzato di screening della Provincia Autonoma di Trento.

Il numero di donne del progetto è indicato nella **tab. 1**

Tabella 1 - Numero donne del progetto pilota

Regione	Donne con screening citologico	Donne con screening primario mediante test HPV	Totale
Piemonte	48.750	48.750	97.500
Emilia-Romagna	8.125	8.125	16.250
Prov. Autonoma di Trento	8.125	8.125	16.250
Totale	65.000	65.000	130.000

Tipo d'intervento

È uno studio multicentrico randomizzato in donne di 35-64 anni comprendente due bracci:

- un braccio di controllo in cui viene effettuato il pap-test convenzionale
- un braccio sperimentale in cui viene offerto il test contenente DNA HPV dei ceppi virali ad alto rischio come test di 1° livello con effettuazione contemporanea del pap-test convenzionale.

Se il test DNA HPV risulta negativo, il pap-test non viene letto dal laboratorio, se test DNA HPV è positivo il pap-test è letto e funge da triage per l'invio o meno alla colposcopia.

L'assegnazione alle diverse modalità di screening di entrambi i gruppi avviene sulla base dell'anno di nascita. Le donne assegnate alla citologia convenzionale non possono effettuare il test HPV e seguono i normali percorsi di screening.

Le donne assegnate al braccio HPV seguono il seguente percorso:

- I prelievi sono effettuati negli usuali Centri che per Reggio Emilia corrispondono ai Consultori Familiari. Alle donne che aderiscono vengono effettuati due prelievi: uno per il pap-test convenzionale come primo prelievo e come secondo un prelievo per il test DNA HPV.

- In laboratorio viene eseguito per primo il solo test DNA HPV:
 - se la donna risulta negativa al test DNA HPV viene inviata per un nuovo test di screening dopo tre anni;
 - se la donna risulta positiva al test DNA HPV viene valutato anche lo striscio citologico.

Coloro che hanno un pap-test con ASC-US o più grave vanno direttamente in colposcopia. Quelle con pap-test normale verranno reinviate ad un anno di distanza per ripetere il test DNA HPV e inviate in colposcopia solo se esso permane positivo.

È utilizzato il test Hybrid Capture 2 (HC2). In Piemonte l'esecuzione del test HPV è effettuato con apparecchiature automatizzate e concentrato in un unico laboratorio, gli esami citologici eseguiti contemporaneamente, sono letti in un unico laboratorio centralizzato. Per Trento i test HPV sono inviati a Torino per l'esecuzione mentre la lettura della citologia rimane a Trento. A Reggio Emilia, l'esecuzione del test e la lettura dei pap-test sono effettuati presso il Centro di Citologia Cervico-Vaginale dell'Arcispedale S. Maria Nuova dove già vengono effettuati i test DNA HPV di triage nel programma screening mediante pap-test attualmente in corso.

Risultati preliminari della Provincia di Reggio Emilia (a fine 2010)

Lo studio nella Provincia di Reggio Emilia è iniziato il 31 maggio 2010.

Il numero di donne invitate al 15 dicembre 2010 è stato di 15.465 di cui 8.522 assegnate al braccio HPV, 6.943 al braccio convenzionale.

Si allega la **tab. 2** relativa a tutti i Centri coinvolti.

Tabella 2 - Risultati al 15 dicembre 2010 tre Centri

Centro	Braccio HPV	Braccio Citologia	Totale
Torino(1)	18.327	16.451	34.778
Reggio Emilia(2)	8.522	6.943	15.465
Trento(3)	7.710	5.672	13.382
Totale	34.559	29.066	63.625

Il numero di donne aderenti al 31 ottobre 2010 a Reggio Emilia per il braccio HPV è stato di 3005 donne pari al 61,3%, per il braccio citologia sono state 2448 pari al 58,9%, con un RR (95%CI) di 1.04 (**tab. 3**).

Tabella 3 - Risultati dei tre Centri coinvolti

Centro	Inviata HPV	Aderenti HPV	Inviata Citologia	Aderenti Citologia	RR(95%CI)
Torino(1)	15.226	7.517(49,4%)	13.605	5.573(41,0%)	1.21(1.17-1.24)
Reggio Emilia(2)	4.899	3.005(61,3%)	4.160	2.448(58,9%)	1.04(1.08-1.08)
Trento(3)	7.710	3.257(42,2%)	5.672	2.786(49,10%)	0.86(0.83-0.89)
Totale	27.835	13.779(49,5%)	23.437	10.807(46,10%)	1,7(1.05-1.09)

Alle donne che si presentano all' invito per il test HPV, è richiesta la firma di un consenso informato. Coloro che non accettano il test HPV, eseguono solo la citologia.

A Reggio Emilia è stato chiesto un consenso informato per entrambi i bracci dello studio.

Le donne aderenti al 31/12/ 2010 che hanno accettato il test HPV sono state il 92,6%, mentre quelle che non lo hanno accettato il 7,4%. Di fatto coloro che rifiutano di aderire al test DNA HPV sono in quantità minore perché nel conteggio riportato sono comprese quelle situazioni in cui il test non è stato proposto.

La **tab. 4** mostra i dati relativi ai risultati dell'accettazione o no al test DNA HPV.

Tabella 4 - Risultati dell'accettazione del test HPV

Centro	Aderenti HPV	Accettano Test HPV	Non accettano Test HPV (eseguono citologia)
Torino(1)	7.517	6.367 (84,7%)	1.150(15,3%)
Reggio Emilia(2)	3.005	2.782 (92,6)	223 (7,4%)
Trento(3)	3.257	3.013 (92,5%)	244 (7,5%)
Totale	13.779	12.162 (88.30%)	1.617 (11,7%)

Per capire meglio i motivi del rifiuto al test HPV a Reggio Emilia sono state intervistate le donne che hanno aderito all'invito del test HPV, ma lo hanno rifiutato ed hanno preferito effettuare solo il pap test. I risultati sono riportati nella **tab. 5**.

Tabella 5 - Motivi del rifiuto

Motivo rifiuto HPV	n° %
Non interessata la test HPV	51 (33%)
Non comprende il consenso/non si fida	29 (19%)
Non fornisce consenso	32 (21% ⁹)
Motivi personali	18 (16%)
Vergine	1 (1%)
Altro	25 (16%)
Totale	156(100%)

Dall'analisi dei dati, risulta che una minoranza dei rifiuti non è dovuta a non voler effettuare il test, ma è legata al consenso informato. Infatti anche il 4,5% delle donne inviate nel braccio della citologia ha rifiutato di aderire allo studio per il consenso informato stesso. Pertanto i rifiuti reali al test HPV sono stati del 2,9%.

Le diagnosi citologiche hanno avuto le seguenti distribuzioni nel braccio citologia a Reggio Emilia (**tab. 6**).

Tabella 6 - Distribuzione delle classi citologiche nel braccio citologia

Diagnosi citologica	Reggio Emilia n. e %
Normale/BBC	2261 (96,5%)
Insoddisfacente	38 (1,6%)
AGC	0
ASC-US	20 (0,9%)
ASC-H	1 (0,0% ⁹)
LSIL	19 (0,8%)
HSIL	4 (0,2%)
CTM	0
TOTALE	2.343 (100%)

Nella **tab. 7** vengono illustrati i dati relativi alla positività del test DNA HPV nelle donne che l'hanno eseguito a Reggio Emilia.

Tabella 7 - Numero di donne positive al test HPV nel braccio HPV

Centro	Donne screenate con HPV	Donne positive HPV(%)
Torino	4.645	260 (5,6%)
Reggio Emilia	2.759	156 (6,4%)
Trento	3.013	124 (4,1%)
Totale	10.417	560 (5,40)

La distribuzione delle classi citologiche nel braccio HPV fra coloro risultate positive al test DNA HPV a Reggio Emilia è illustrata nella **tab. 8**.

Tabella 8 - Distribuzione delle classi citologiche nelle donne nel braccio DNA HPV positivo

Diagnosi citologica	Reggio Emilia n. (%)
Normale	108 (61,3%)
Insoddisfacente	3 (1,7%)
AGC	0
ASC-US	30 (17 %)
ASC-H	1 (0,6%)
LSIL	30 (17 %)
HSIL	4 (2,3 %)
CTM	0
TOTALE	176 (100%)

Nella **tab. 9** viene illustrata la distribuzione delle classi diagnostiche citologiche su 2.759 donne screenate con test DNA HPV risultato positivo.

Tabella 9 - Distribuzione delle classi citologiche nelle donne nel braccio DNA HPV positivo

Diagnosi citologiche	Diagnosi HPV+	% HPV + diverse diagnosi
<i>NORM +BBC+INSOD.</i>	108 + 3	4,02 %
<i>ASCUS +ASC H</i>	30 + 1	1,12 %
<i>LSIL</i>	30	1,08 %
<i>HSIL</i>	4	0,14 %
<i>TOTALE</i>	176	6,4 %

Al 31/12/2010 le donne inviate dal Centro Screening di Reggio Emilia in colposcopia nel braccio HPV sono state 68 su 2.773 pari al 2,5%, mentre le donne inviate in colposcopia nel braccio convenzionale sono state 45 su 2.329 pari all'1,9%. I dati di Reggio Emilia sono molto simili alla realtà di Torino, rispetto a quella di Trento.

Nella **tab. 10** si definiscono i risultati riguardanti l'invio alla colposcopia nei tre centri al 31/12/2010.

Tabella 10 - Colposcopie nei tre centri

	Torino	Reggio Emilia	Trento	Totale
Braccio Citologia				
Donne screenate	4.295	2.329	2.786	9.410
Inviare in colposcopia	72	45	11	128
%	1,7%	1,9%	0,4%	1,4%
Braccio HPV				
Donne screenate	5.949	2.773	3.013	11.735
Inviare in colposcopia	133	68	25	226
%	2,2%	2,5%	0,8%	1,4%

Conclusioni

Lo studio pilota a Reggio Emilia terminerà probabilmente fra Agosto/Settembre 2011. Dati interessanti e più completi saranno quelli che verranno rilevati ad un anno di distanza dal primo test DNA-HPV positivo sia per la valutazione del comportamento delle donne ad un nuovo test di screening, sia nei risultati dei test effettuati, sia nel confronto con la lettura citologica.

È stato chiesto al Ministero della Salute un nuovo finanziamento per proseguire lo studio pilota per il terzo anno.

BIBLIOGRAFIA

- IARC Working Group on the Evaluation of Cancer Preventive Strategies. Cervix Cancer Screening. (2005) IARC Handbooks of Cancer Prevention No10. Lyon, IARC.
- Naucler P, Ryd W, Törnberg S, Strand A, Wadell G, Elfgrén K, Rådberg T, Strander B, Forslund O, Hansson BG, Rylander E, Dillner J. Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer. *N Engl J Med.* 2007; 357:1589-97.
- Bulkman NW, Berkhof J, Rozendaal L, van Kemenade FJ, Boeke AJ, Bulk S, Voorhorst FJ, Verheijen RH, van Groningen K, Boon ME, Ruitinga W, van Ballegooijen M, Snijders PJ, Meijer CJ. Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer: 5-year follow-up of a randomised controlled implementation trial. *Lancet.* 2007; 370:1764-72.
- Kitchener HC, Almonte M, Thomson C, et al. HPV testing in combination with liquid-based cytology in primary cervical screening (ARTISTIC): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; 25:374:301-14.
- Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS, et al. HPV screening for cervical cancer in rural India. *N Engl J Med.* 2009;360:1385-94.
- Ronco G, Segnan N, Giorgi-Rossi P, Zappa M, Casadei GP, Carozzi F, Dalla Palma P, Del Mistro AR, Folicaldi S, Gillio-Tos A, Nardo G, Naldoni C, Schincaglia P, Zorzi P, Confortini M, Cuzick J for the New Technologies for Cervical Cancer Working Group. Human Papillomavirus testing and liquid-based cytology: results at recruitment from the New Technologies for Cervical Cancer randomized controlled trial. *J Natl. Cancer Inst.* 2006;98:765-74.
- Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Dalla Palma P, Del Mistro A, De Marco L, De Lillo M, Naldoni C, Pierotti P, Rizzolo R, Segnan N, Schincaglia P, Zorzi M, Confortini M, Cuzick J, and the New Technologies for Cervical Cancer screening (NTCC) Working Group. Human papillomavirus testing and liquid-based cytology in primary screening of women younger than 35 years: results at recruitment for a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2006;7:547-55.
- Ronco G, Cuzick J, Pierotti P, Cariaggi MP, Dalla Palma P, Naldoni C, Ghiringhello B, Giorgi-Rossi P, Minucci D, Parisio F, Pojer A, Schiboni ML, Sintoni C, Zorzi M, Segnan N, Confortini M and the New Technologies for Cervical Cancer screening (NTCC) Working Group. Accuracy of liquid-based versus conventional cytology: overall results of the new technologies for cervical cancer screening randomised controlled trial. *BMJ* 2007; 335:28-31.
- Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A, Gillio-Tos A, Minucci D, Naldoni C, Rizzolo R, Schincaglia P, Volante R, Zappa M, Zorzi M, Cuzick J, Segnan N and the New Technologies for Cervical Cancer screening (NTCC) Working Group. Results at Recruitment from a Randomized Controlled Trial Comparing Human Papillomavirus Testing Alone to Conventional Cytology as the Primary Cervical Cancer Screening. *Test. J. Natl Cancer Inst.* 2008;100:492-501.
- Cuzick J, Clavel C, Petry C-H, et al. Overview of the European and north American studies on HPV testing in primary cervical screening. *Int J Cancer* 2006; 119: 1095-101.
- Ministero della Salute. Screening Oncologici. Raccomandazioni per la pianificazione e l'esecuzione degli screening di popolazione per la prevenzione del cancro della mammella, del cancro della cervice uterina e del cancro del colon-retto. Roma 2006.
- Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N, Wiener H, eds. European guidelines for quality assurance on cervical cancer screening. 2nd edition. Office for Official Publications of the European Communities. Luxembourg, 2008.
- Carozzi F, Del Mistro A, Confortini M, Sani C, Puliti D, Trevisan R, De Marco L, Gillio Tos A, Girlando S, Dalla Palma P, Pellegrini A, Schiboni ML, Crucitti P, Pierotti P, Vignato A, Ronco G. Reproducibility of HPV DNA testing by Hybrid Capture 2 in a screening setting: Intralaboratory and Interlaboratory quality control in seven laboratories participating in the same Clinical Trial. *Am.J.Clin.Pathol.* 2005;124:1-6.
- Meijer CJ, Berkhof J, Castle PE, Hesselink AT, Franco EL, Ronco G, Arbyn M, Bosch FX, Cuzick J, Dillner J, Heideman DA, Snijders PJ. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Int J. Cancer* 2008 Sep 19.

RISULTATI DEGLI STUDI PILOTA SULL'UTILIZZO DELL'HPV-DNA COME TEST DI SCREENING

Maria Donatella Beccati

Diagnostica citopatologia Azienda Ospedaliero Universitaria Ferrara e Programma di screening Ferrara

Nel 2009 viene lanciato lo “Studio multicentrico di fattibilità dell'utilizzo del test HPV in aree del Centro-Nord con caratteristiche diverse di densità di popolazione (aree montane, metropolitane, città di medie e piccole dimensioni) e di accesso ai programmi di screening”, Responsabile scientifico Sergio Pecorelli dell'Università di Brescia. Collaborano allo studio multicentrico i programmi : Azienda Spedali Civili di Brescia, Firenze ASL 10, ASL Roma G, ASL Vallecamonica, programmi di screening di Este, Monselice ed Alta Padovana. Vi partecipa anche il programma di screening dell'Azienda USL di Ferrara.

Razionale del Progetto

L'evidenza scientifica che l'infezione da Papilloma Virus Umano (HPV) sia la causa principale del carcinoma cervicale ha aperto nuovi scenari in termini di prevenzione primaria, con la vaccinazione, e di prevenzione secondaria con l'implementazione di nuove metodologie di screening. Nel 2007 sono stati pubblicati i risultati di due trials randomizzati controllati che hanno paragonato la performance del test per l'HPV con quella del pap-test tradizionale nell'ambito dello screening del cervicocarcinoma.

In Italia si è concluso un trial multicentrico di grandi dimensioni, con circa 100.000 donne arruolate, sulla performance del test HPV, New Technology in Cervical Cancer (NTCC). Il progetto NTCC è stato condotto entro programmi di screening organizzati attivi da molti anni in alcune regioni italiane. I dati relativi all'arruolamento di NTCC hanno prodotto risultati sovrapponibili a quelli dei trial citati: il test HPV ha una sensibilità nettamente superiore rispetto al pap-test sia nelle donne di età compresa tra i 25 ed i 34 anni che in quelle di età superiore.

Lo studio ha inoltre messo in evidenza che con l'utilizzo del triage citologico dopo test HPV+ si mantiene il guadagno in sensibilità riportando la specificità a valori sostanzialmente simili al braccio convenzionale. I risultati relativi al rescreeing mostrano che le donne con HPV negativo all'arruolamento sono protette dalla malattia per un tempo più lungo rispetto ai tre anni previsti per il pap-test. La protezione fornita alla donna con un'ipotesi di test HPV ogni tre anni è superiore a quella fornita dalla citologia convenzionale. Conseguentemente risulta etico uno studio di non inferiorità, multicentrico, di applicazione routinaria del test HPV rispetto al pap-test. Il test per l'HPV è stato utilizzato come test di screening quasi esclusivamente in studi randomizzati. Pertanto ci sono le premesse per lo studio della sua performance in programmi di screening di popolazione. Complessivamente si prevede l'arruolamento di circa 60.000 donne.

Risultati preliminari del Progetto

I risultati preliminari al 2010 dello studio sono relativi a 22.101 donne. La **tab. 1** riassume i risultati dell'intervento fino a qui disponibili e documenta al momento una certa eterogeneità nei parametri diagnostici di prevalenza di HPV (range 5.6-9.89), del triage citologico ASC+ % (range 28.2-54), del tasso di invio ad accertamento di secondo livello (RR range 1.8-4.4) e del

tasso di identificazione CIN2+ (range 2.7-5.6). Come garanzia della qualità del test virale, ciascuna unità di ricerca dello studio multicentrico partecipa al primo progetto italiano di controllo di qualità interlaboratorio organizzato e gestito dall' ISPO di Firenze.

Tabella 1 - Risultati per sede

SEDI	N test HPV	Prevalenza HPV %	Citologia ASC+ %	RR %	Tasso di identificazione CIN2+
Ferrara	1001	9,89	44,5	4,4	5.0
Firenze	1.073	9,23	28,2	2,6	5.6
Roma G	5.079	Guidonia 5,6	Guidonia 33	1,8	2.7
	7.649	Tivoli 6,8	Tivoli 38	2,6	4.5
Vallecamonica	2.903	8,6	47	4	5.5
Veneto ULSS17	4396	5,9	54	3,2	2.7
Totale	22.101				

Le ragioni della eterogeneità dei parametri diagnostici, comunque proporzionale quindi coerente con la prevalenza dell'HPV per quanto riguarda per esempio il tasso di identificazione delle lesioni riscontrate, saranno meglio valutate ed interpretate a fronte del raggiungimento di una casistica più numerosa.

Uno dei pregi dello studio rimane quello di tradurre i risultati raggiunti dai trials in corso o conclusi (come NTCC - Ronco 2009) in modo tale da modificare l'impostazione dei programmi di screening attualmente attivi nel nostro paese con l'adozione del DNA-HPV test come test di screening per comprendere e realizzare il composito ed oramai irreversibile progetto di trasformazione e reingegnerizzazione del sistema di prevenzione del cervico-carcinoma.

BIBLIOGRAFIA

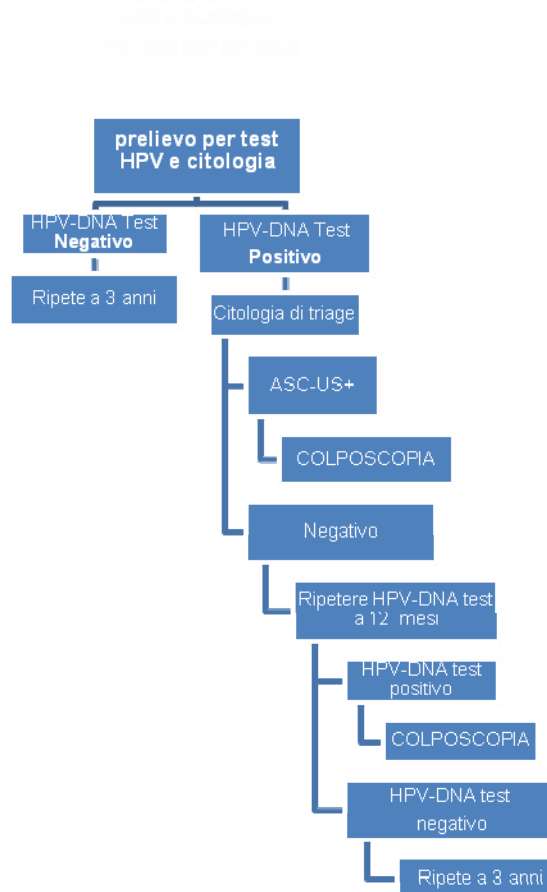
- Bulkman N, Berkhof J, Rozendaal L, van Kemenade F, Boeke A, Bulk S, Voorhorst F, Verheijen R, van Groningen K, Boon M, Ruitinga W, van Ballegooijen M, Snijders P, Meijer C. Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer: 5-year follow-up of a randomised controlled implementation trial. *Lancet*. 2007 Oct 3;
- Naucler P, Ryd W, Törnberg S, et al. Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007;357:1589-1597.
- Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Dalla Palma P, Del Mistro A, De Marco L, De Lillo M, Naldoni C, Pierotti P, Rizzolo R, Segnan N, Schincaglia P, Zorzi M, Confortini M, Cuzick J and the New Technologies for Cervical Cancer screening (NTCC) Working Group. Human papillomavirus testing and liquid-based cytology in primary screening of women younger than 35 years: results at recruitment for a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006;7:545-53.
- Ronco G, Segnan N, Giorgi-Rossi P, Zappa M, Casadei GP, Carozzi F, Dalla Palma P, Del Mistro A, Folicaldi S, Gillio-Tos A, Nardo G, Naldoni C, Schincaglia P, Zorzi M, Confortini M, Cuzick J and the NTCC Working Group. Human Papillomavirus testing and liquid-based cytology in primary cervical screening:

results at recruitment from the New Technologies for Cervical Cancer randomized controlled trial. JNCI 2006;98:765-74.

- Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, et al. Results at Recruitment from a Randomized Controlled Trial Comparing Human Papillomavirus Testing Alone to Conventional Cytology as the Primary Cervical Cancer Screening Test. J Natl Cancer Inst 2008;100:492-501.
- Ronco G, Cuzick J, Segnan N, Brezzi S, Carozzi F, Folicaldi S, Dalla Palma P, Del Mistro A, Gillio-Tos A, Giubilato P, Naldoni C, Polla E, Iossa A, Zorzi M, Confortini M, Giorgi-Rossi P, and the NTCC Working Group. HPV triage for low grade (L-SIL) cytology is appropriate for women over 35 in mass cervical cancer screening using liquid based cytology. Eur J Cancer 2007; 43:476-80.
- Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A, Gillio-Tos A, Minucci D, Naldoni C, Rizzolo R, Schincaglia P, Volante R, Zappa M, Zorzi M, Cuzick J, Segnan N; New Technologies for Cervical Cancer Screening Working Group Results at recruitment from a randomized controlled trial comparing human papillomavirus testing alone with conventional cytology as the primary cervical cancer screening test. J Natl Cancer Inst. 2008 Apr 2;100(7):492-501.

Appendice

Algoritmo per il primo e secondo livello del programma pilota di screening basato su test HPV.



TRIAGE CON HPV- DNA TEST NEL PAP – TEST POSITIVO E NEL FOLLOW-UP DELLE CIN 2 E 3 TRATTATE: EVIDENZE SCIENTIFICHE ED ESPERIENZE IN ITALIA ED IN EMILIA – ROMAGNA

Silvano Costa*, Paola Garutti**

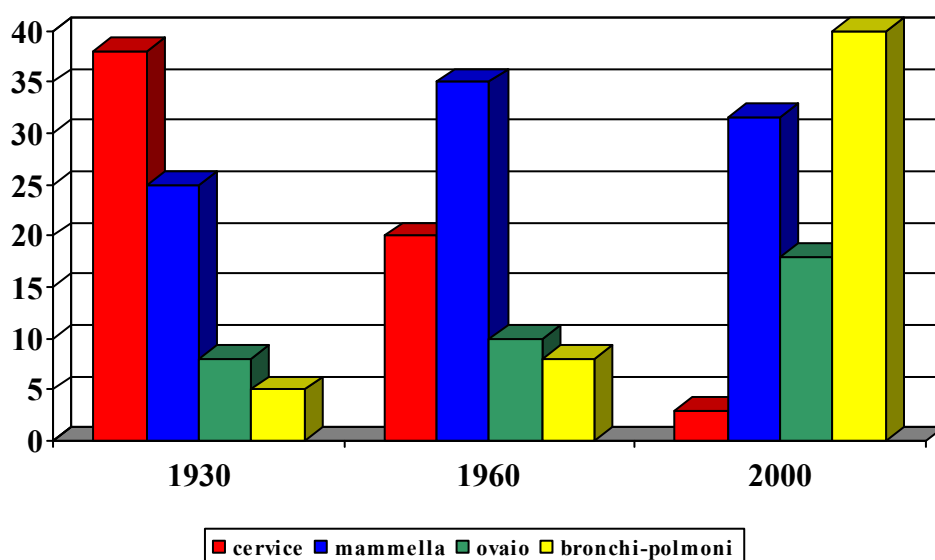
*Policlinico S. Orsola.Malpighi, Bologna

**Policlinico S.Anna, Ferrara.

Gestione del Pap-Test ASC-US

Lo screening organizzato contro il carcinoma del collo dell'utero, laddove attuato con rigore e continuità, si è rilevato un formidabile presidio di prevenzione, traducendosi in riduzione dell'incidenza e della mortalità di oltre il 70% (fig. 1).

Figura 1 - Indici di Mortalità nella donna, dal 1930 al 2000



La categoria diagnostica ASC-US rappresenta il più comune risultato di un Pap-test anomalo, costituendo il 4-5% di tutti gli strisci cervicali eseguiti ed il 50% circa di quelli classificati come anormali o positivi. Infatti nella categoria ASC-US (acronimo di Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance secondo il corrente sistema classificativo Bethesda) sono incluse tutte le anomalie cellulari di incerto e non ben definibile significato patologico.

In altre parole, ASC-US non descrive una vera entità diagnostica, ma comprende uno spettro ampio di alterazioni cellulari che nella maggior parte dei casi (circa il 90-95%), includono modificazioni reattive, riparative, secondarie a banali processi flogistici o a condizioni atrofiche dell'epitelio cervico-vaginale, ma che necessitano comunque di ulteriori accertamenti. Infatti il rischio di un carcinoma invasivo nelle pazienti con citologia ASC-US è assai ridotto, variando tra lo 0,1% e lo 0,2%, mentre nel 5-15% è presente una lesione pre-neoplastica di alto grado, cioè CIN2-3.

Elevata frequenza e bassa predittività generano costi umani (ansia, etc.) ed economici

(colposcopie ed esami di follow-up) rilevanti e gravemente improduttivi in termini di numero di lesioni pre-neoplastiche o neoplastiche diagnosticate (**tab. 1**).

Tabella 1 - Valore Predittivo Positivo (VPP) delle categorie diagnostiche secondo “The Bethesda System” o TBS

Diagnosi citologica	VPP per CIN 2+
ASC-US	5-15%
ASC-US HPV positivo	15-30%
ASC-H	25-45%
LSIL	7,5-27%
HSIL	55-76%

D’altro canto, occorre ricordare come circa la metà delle lesioni di alto-grado derivano da una iniziale diagnosi citologica di ASC-US. In altre parole ASC-US è una categoria dalla composizione molto eterogenea, dal significato diagnostico incerto, con una bassa riproducibilità e che, tuttavia, nasconde una non trascurabile quota di patologia di alto grado o carcinoma.

Per tali motivi, mentre esiste un consenso generale per la gestione delle lesioni intraepiteliali di alto grado (HSIL), che vengono indirizzate alla valutazione colposcopica e istologica, per lungo tempo non è stato disponibile un altrettanto condiviso management dei Pap-test che presentano anomalie citologiche *borderline*, e che peraltro costituiscono la più frequente causa di anormalità in ambito di screening per il cervico-carcinoma.

Esistono a tutt’oggi due strategie “tradizionali” per la gestione delle citologie ASC-US: 1) il *follow-up citologico* ad intervalli brevi o 2) *l’invio immediato alla colposcopia*.

Follow-up citologico.

Chi suggerisce il follow-up citologico sottolinea l’alta probabilità che un secondo o un terzo Pap- test possa identificare le vere lesioni displastiche, mentre la maggior parte dei casi si normalizzerà senza alcun intervento (**tab. 2**). Tale opzione presenta tuttavia due non trascurabili problemi: 1) il rischio di una sottovalutazione diagnostica e 2) il *default* del 20-25% delle donne che non si ripresentano ad un secondo richiamo.

Tabella 2 - Modello di probabilità di falsi negativi citologici dopo uno, due o tre Pap-test

Esame citologico	Probabilità di falsi negativi
I Pap-test	1/5
II Pap-test	1/25
III Pap-test	1/125

Invio alla colposcopia.

Valutando tuttavia l'alto tasso di non rispondenza soprattutto nelle donne a più alto rischio di carcinoma invasivo, altri Autori consigliano invece la colposcopia immediata, considerando troppo rischiosa la probabilità di neoplasia intraepiteliale o addirittura invasiva in donne che spesso non mostrano una adeguata osservanza dei protocolli di follow-up, anche se ciò comporta maggiori costi gestionali.

Triage mediante test intermedi.

Al fine di superare il tradizionale dualismo colposcopia/ripetizione del Pap-test, è stata da più parti suggerita l'adozione di test "intermedi", in grado di selezionare le pazienti a rischio per CIN 2+ da inviare alla colposcopia. In questo modo, evitando ansie ingiustificate ed inutili biopsie, si otterrebbe un considerevole risparmio in termini di costi economici e sociali, uno snellimento delle procedure diagnostiche, evitando il sovraffollamento dei centri di colposcopia. Come è ormai noto, il carcinoma della cervice uterina è la prima neoplasia riconducibile ad un'infezione virale, la cui insorgenza necessita della persistenza di ceppi di papilloma-virus umano ad alto rischio oncogeno (HR-HPV). È in questo contesto che si inseriscono le nuove tecnologie biomolecolari volte ad identificare *markers tumorali*, cioè segnali biologici correlati al processo displastico cellulare e con potenziale valore predittivo dell'*outcome* della malattia.

Le nuove tecnologie nello Screening: dalla morfologia ad un modello preventivo biomolecolare.

Il ruolo di HR-HPV nella genesi dei tumori cervicali ha portato allo sviluppo di tests molecolari per la ricerca del DNA di HPV ad alto rischio oncogeno che hanno aperto nuovi scenari nello screening e nella gestione delle donne con Pap-test anormale. Si tratta di un importante salto concettuale e strutturale, il passaggio cioè da un percorso puramente morfologico (citologia-colposcopia-istologia), a un modello preventivo biomolecolare, mirato alla valutazione degli aspetti della cancerogenesi cervicale. Un altro valore aggiunto dell'HPV DNA test è l'elevata riproducibilità, superiore se confrontata con quella del Pap-test. Infatti il test per HPV DNA, essendo un esame di laboratorio/quantitativo e non morfologico/qualitativo, è molto più facile da sottoporre a controllo di qualità, fornisce un risultato obiettivo ed è facilmente automatizzabile.

L'adozione di test "intermedi", come il test HPV, in grado di selezionare le pazienti a rischio per lesioni di alto grado da inviare alla colposcopia, offrirebbe notevoli benefici clinici, organizzativi ed economici connessi alla considerevole riduzione dei costi di gestione della citologia borderline.

Un recente studio condotto sulla popolazione di screening della città di Bologna (studio *PATER*) ha analizzato con test HPV HC2, seguito dalla genotipizzazione, più di 1.000 donne a cui era stato rilevato un Pap-test ASC-US. Il test HPV nel gruppo delle pazienti con CIN3+, la cui età media era di circa 37 anni ha dimostrato un'ottima sensibilità (98,3%) e una buona specificità (75%), con positività al test HPV in circa il 33% dei casi. Si tratterebbe quindi di inviare a colposcopia ed eventuale biopsia mirata solo le donne che risultano HPV positive, cioè 1/3 circa di tutte le ASCUS.

Lo studio *PATER* riprende le fila dello studio americano *ALTS* (ASC-US/LSIL Triage Study), riconfermando ed estendendo tali risultati e soprattutto introducendo alcune novità di rilievo.

Lo studio *ALTS*, concluso alla fine del 2000 e organizzato dall'autorevole National Cancer Institute, si proponeva di trovare il miglior modo di gestire le anomalie citologiche borderline rilevate dal Pap-test (ASC-US). Le conclusioni evidenziarono che il test HPV, essendo molto sensibile nell'identificare le lesioni pre-cancerose, era un valido strumento diagnostico per la migliore gestione di questi risultati dubbi e per selezionare le pazienti da inviare in colposcopia. Tuttavia, mentre nello studio americano *ALTS* l'età media delle donne sottoposte a indagine era di 26 anni, popolazione quindi non di screening, con positività al test HPV del 56%, nello studio *PATER* l'età media è di 37 anni con range 23-65 anni (**tab. 3**).

Tabella 3 - Confronto fra lo studio ALTS (braccio colposcopia) e PATER

	<i>ALTS</i>	<i>PATER</i>
Età Media	26	37
HPV pos.	56%	33%
CIN 2+	11,5%	7,5%

Le donne coinvolte nello studio *PATER* fanno quindi parte di una popolazione di screening, aderente pertanto alla realtà non solo italiana, ma anche europea. Anche la prevalenza dei casi di CIN 2+ risulta maggiore nell'*ALTS* (11,5%) rispetto al *PATER* (7,5%) rispecchiando le diverse popolazioni dei due studi (**tab. 3**). Infatti mentre nelle più giovani si possono riscontrare lesioni di alto grado spesso destinate alla regressione spontanea, nelle donne di età superiore ai 35 anni le lesioni HSIL diagnosticate sono quelle che più probabilmente evolvono verso la neoplasia. Tali risultati sono peraltro sovrapponibili a quelli di un altro studio (studio *ATHENA*) pubblicato anch'esso nel 2011 e condotto su di una popolazione sovrapponibile a quella del *PATER*, avvalorando così i risultati ottenuti.

La disponibilità della citologia su strato sottile ha inoltre permesso di introdurre l' HPV-DNA test agevolmente e senza dovere richiamare le pazienti evitando così il *default* delle donne che non si ripresentano ad un secondo richiamo. Questa tecnologia, presente nello screening della provincia di Ferrara già dal 2005, ha consentito di ridurre gli invii al secondo livello di oltre il 60% delle ASC-US (**tab. 4**)

Tabella 4 - Performance dell'HPV-DNA test per CIN2+ nelle citologia ASC-US su strato sottile

SENSIBILITA'	SPECIFICITA'	VPP	VPN
91%	64%	12,4%	99,2%

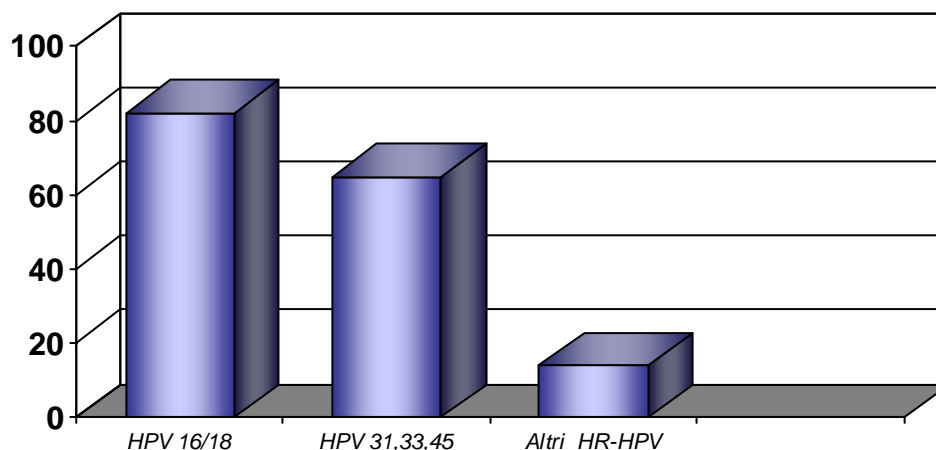
In conclusione, il triage con test HPV, inviando alla colposcopia ed eventuale biopsia mirata solo le donne che risultano HPV positive, cioè 1/3 circa di tutte le ASC-US, produrrebbe uno snellimento delle procedure diagnostiche e porrebbe quindi parziale rimedio al sovraffollamento dei centri di colposcopia, consentendo un evidente risparmio di lavoro e costi non necessari.

HPV Test nel Follow-up delle Pazienti Trattate per CIN2-3 e per Adenocarcinoma in situ (AIS).

Anche nel follow-up delle donne trattate per CIN 2-3 l'impiego dell'HPV DNA test si è dimostrato di indubbia utilità. Infatti, poiché il rischio di persistenza, recidiva o progressione verso il carcinoma invasivo rimane elevato (5-15%) nel medio-lungo termine, si rende necessaria una continua sorveglianza mediante adeguati protocolli di follow-up.

Uno studio condotto in Emilia-Romagna sulle pazienti conizzate ha inoltre osservato che la malattia residua o recidivante è di gran lunga più frequente nei casi in cui persiste l'infezione da HPV 16/18 dopo terapia, suggerendo diversi livelli di rischio a seconda del genotipo virale individuato (**fig. 2**).

Figura 2 - Infezione persistente di genotipi virali ad alto rischio dopo terapia conservativa per CIN 2-3 e frequenza di malattia residua, recidiva o progressione.



È quindi evidente che rilevare un'infezione persistente da HR-HPV consente una più adeguata gestione delle pazienti, focalizzando un'assidua sorveglianza sui casi maggiormente a rischio e dilazionando invece i controlli sugli altri, aumentando così l'aderenza ai protocolli di follow-up previsti con indubbio risparmio sui costi gestionali. Una indagine condotta su 1.560 donne sottoposte a conizzazione cervicale per lesione di alto grado nell'ambito dello screening regionale, ha infatti evidenziato che solo il 23% ha eseguito i controlli post-intervento previsti dal protocollo della RER, il 40% ha avuto un follow-up incompleto e più del 20% non ha eseguito gli accertamenti consigliati. La limitata aderenza al follow-up consiglia quindi strategie

che consentano da un lato un adeguato controllo della malattia preservando dal rischio di recidive (13% nello studio in esame) e dall'altro permettano una maggiore compliance della popolazione.

HPV test nelle pazienti trattate per CIN2-3.

In questo ambito un test dotato di una elevata sensibilità ed elevato valore predittivo negativo (VPN) consentirebbe di migliorare la performance del Pap-test diminuendo nel contempo il numero delle visite di follow-up per le pazienti a basso rischio di persistenza/ recidiva.

Per identificare i fattori che possono predire i risultati della clearance sia virale che della lesione, è stata condotta una prima analisi su di una serie di oltre 250 donne con lesioni CIN 2-3, mediante un rilevamento sequenziale di HPV DNA test, Pap-test e colposcopia nel post-trattamento. Nel corso del follow-up si è osservato un notevole decremento della positività all'HPV DNA test, che è passata dal 90% al 20% ($p < 0,01$) già alla seconda visita dopo la terapia, essendo la persistenza virale strettamente correlata alla persistenza/recidiva della lesione. I fattori indipendenti correlati alla persistenza dell'HPV nel modello multivariato di Cox sono indicati nella **tab. 5**.

Tabella 5 - Fattori indipendenti correlati alla persistenza di HR HPV dopo terapia.

-
1. margine endocervicale coinvolto ($P=0.001$),
 2. grado della lesione nel cono ($P=0.004$),
 3. lesione di alto grado nella biopsia colposcopica ($P=0.023$),
 4. età superiore ai 35 anni ($P=0.029$),
 5. H-SIL nello striscio cervicale ($P=0.029$)
-

L'HPV DNA test ha mostrato una sensibilità significativamente maggiore nel diagnosticare la CIN residua/ricorrente (ratio 1,27; IC 1,06-1,51) a fronte di una specificità solo lievemente, e non significativamente, inferiore al follow-up convenzionale (ratio 0,94; IC 0,87-1,01). HPV DNA test ha inoltre mostrato maggiori sensibilità e specificità rispetto allo stato dei margini, solitamente considerato il parametro di riferimento per il risultato della terapia, con una sensibilità e una specificità relativa rispettivamente di 1,31 (IC al 95% 1,11-1,55) e di 1,05 (IC al 95% 0,96-1,15) (27-35,39) (**tab. 6**).

Tabella 6. Sensibilità, specificità, valore predittivo positivo e valore predittivo negativo della combinazione di HR HPV DNA test e Pap-test nel follow-up delle pazienti conizzate.

-
- SE =96% (IC al 95% 89-99%)
 - SP=81% (IC al 95% 77-84%)
 - VPP=46% (IC al 95% 38-54%)
 - VPN=99% (IC al 95% 98-100%)
-

Inoltre la combinazione HPV DNA test + Pap-test ha mostrato la performance ottimale. Ulteriori

studi hanno ribadito i risultati iniziali confermando l'utilità del test virale abbinato al Pap-test, come sottolineato dai dati dello screening di Ferrara che mostrano come già a 6 mesi dal trattamento il 50% della popolazione risulta HPV negativa con un valore predittivo negativo del test virale prossimo al 100%.

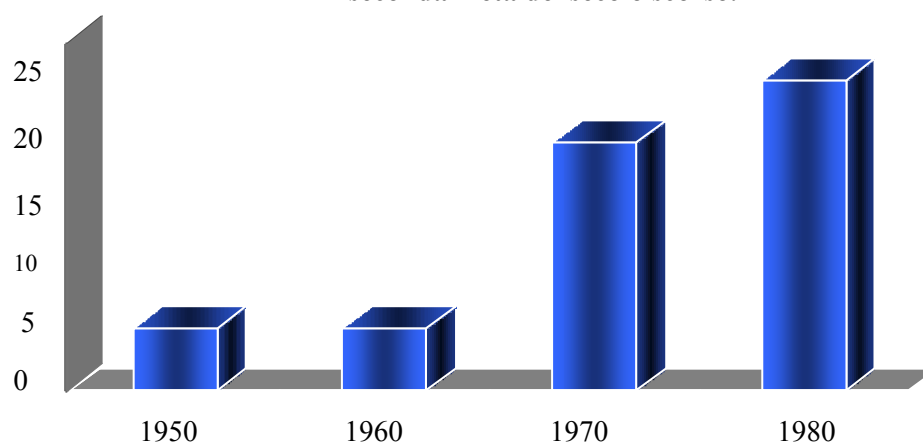
Si è quindi concluso che il follow-up post-trattamento dovrebbe includere sia il Pap-test che HPV DNA test per identificare le pazienti ad elevato rischio di lesione persistente o recidivante.

Tali evidenze potrebbero avere importanti risvolti clinici, suggerendo sostanziali modifiche nei protocolli seguiti a tutt'oggi. Infatti, data l'elevata sensibilità e l'altrettanto elevato (VPN) dell'HPV DNA test, si potrebbe, nei casi negativi sia al Pap-test sia all'HPV DNA test a 6 mesi dal trattamento, posporre il controllo successivo a 12 mesi, con notevoli risparmi sociali (ansia e disagio per la paziente, perdita di ore lavorative ecc.), sanitari ed una maggiore *compliance* della popolazione.

HPV test nelle pazienti trattate per Adenocarcinoma in situ.

L'efficacia dello screening citologico nel ridurre l'incidenza e la mortalità per il carcinoma squamoso della cervice uterina è ormai ampiamente riconosciuta. Tuttavia a fronte di tali successi, negli ultimi 20-30 anni si è registrato nei paesi occidentali un incremento della proporzione dell'adenocarcinoma cervicale (AdCa), che è passato dal 5% degli anni '50-'60 al 20-25% degli anni '90 del secolo scorso sul totale delle lesioni istologiche del collo dell'utero (fig. 3).

Figura 3 - Andamento della percentuale di Adenocarcinoma in situ (AIS) ed invasivo (AdCa) nella seconda metà del secolo scorso.



In Svezia, ad esempio, l'incidenza è aumentata da 1.59/100,000 (1950-1960) a 2.36/100,000 nei primi anni '90. Tale fenomeno interessa in particolare le fasce più giovani di popolazione. Infatti dal 1970-72 al 1994-96, il rischio di adenocarcinoma invasivo è raddoppiato nel gruppo d'età 35-49 anni, e triplicato nelle donne di età compresa tra 20-34 anni.

L'incremento assoluto e relativo dell'incidenza dell'adenocarcinoma può essere imputato a diversi fattori. Innanzitutto, la diffusione sempre più capillare degli screening citologici se da un lato ha consentito la precoce identificazione delle lesioni cervicali squamose, dall'altro non ha mostrato, pur confermando un maggior livello di protezione rispetto alla popolazione non coperta dallo screening, altrettanta efficacia nel prevenire l'adenocarcinoma in situ ed invasivo. Infatti la diagnosi citologica dell'adenocarcinoma è gravata da una percentuale di falsi negativi del 30-50%, dovuta a limiti nel campionamento, per la localizzazione e la topografia delle lesioni ghiandolari nel canale endocervicale, o interpretativi per l'effettiva difficoltà diagnostica

di tali lesioni. Oltre a ciò l'incremento dell'adenocarcinoma è dovuto all'aumentata possibilità di riscontro dell'infezione da HPV, rilevato nell'88-94% delle forme invasive e nell'86.6-100% nelle forme pre-invasive.

Oltre alle problematiche diagnostiche, l'AIS pone non poche difficoltà di ordine terapeutico. La relativa rarità di tale lesione non consente l'acquisizione di una vasta esperienza clinica per poter stabilire un adeguato management dell'AIS, pertanto i principi terapeutici applicati nelle lesioni squamose intraepiteliali non possono essere appropriati per l'AIS.

L'isterectomia extra-fasciale/radicale è stata considerata il trattamento standard delle lesioni ghiandolari in situ, per la possibilità di persistenza della patologia in biopsie escissionali a margini negativi conseguente a malattia multifocale, e alla possibilità di un adenocarcinoma (AdCa) invasivo occulto nelle cripte delle ghiandole endocervicali. Negli ultimi anni tuttavia è emersa sempre più evidente la necessità di una chirurgia conservativa mirante a preservare la fertilità, in quanto ci si trova sempre più frequentemente di fronte a giovani donne, spesso nullipare, con desiderio di mantener la capacità riproduttiva. La gestione dell'AIS rimane quindi un tema dibattuto e controverso.

In una rassegna di 14 studi su 157 pazienti affette da AIS con margini negativi alla conizzazione, il 26% presentava AIS residuo e nel 2% dei casi era dimostrato un carcinoma invasivo non precedentemente diagnosticato.

Un altro fattore che aumenta la complessità della gestione è rappresentato dall'evidenza, da più parti segnalata, di isterectomie inappropriate, nei casi in cui il trattamento radicale sia stato suggerito esclusivamente sulla base dello stato dei margini del cono. L'alternativa conservativa all'isterectomia è allora la conizzazione, seguita convenzionalmente da frequenti controlli citologici, colposcopici ed eventualmente istologici da campioni esocervicali o da curettage endocervicale, pur riconoscendo a tali indagini un alto tasso di falsi negativi.

Come visto precedentemente, la positività al Test HPV DNA può indicare lesioni CIN persistenti di alto grado, non riscontrate dalla citologia durante il follow-up delle pazienti trattate per CIN3.

Seguendo tali indicazioni è stata recentemente condotto uno studio sull'uso combinato della citologia cervicale e del test HPV DNA volto alla precoce identificazione di malattia residua, ricorrente o AdCa. I risultati hanno dimostrato che HPV test un VPP significativamente superiore alla citologia nel diagnosticare la persistenza di malattia. La combinazione del test virale e della citologia raggiunge il 90% di sensibilità nel rilevare lesioni persistenti alla prima visita di follow-up ed addirittura superiore alle successive (**tab. 7**).

Inoltre l'elevato VPN sembra essere molto utile nel prevenire isterectomie non necessarie. Ulteriori studi su casistiche più ampie sono necessari per convalidare i risultati preliminari, che sembrano tuttavia aprire nuove possibilità terapeutiche per questa sempre più frequente e controversa patologia.

Tabella 7 - Performance della citologia e dell'HC2 nel follow-up di pazienti trattate conservativamente per AIS.

	HPV test	Pap-test	Pap - HPV
Prima visita di FU			
Sensibilità	90%	60%	90%
Specificità	58%	69%	50%
VPP	64%	55%	52%
VPN	88%	73%	89%
Seconda visita di FU			
Sensibilità	84%	66%	100%
Specificità	59%	73%	52%
VPP	42%	44%	40%
VPN	91%	87%	100%

VPP* = valore predittivo positivo
 VPN**= valore predittivo negativo

BIBLIOGRAFIA

- Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Global Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin* 1999; 49:33-64A
- Nanda K, McCrory DC, Myers ER. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. *Ann Intern Med* 2000; 132:810-9
- S. Costa S, Syrjanen K. Gestione delle pazienti con Pap-test anormale. Athena, Modena, 2005, pag. 30.
- Arbyn M, Autiere P, Ferlay J. Burden of cervical cancer in the 27 member states of the European Union: estimates for 2004. *Ann Oncol* 2007;18:1425-1431
- Marquardt K, Büttner HH, Broschewitz U, Barten M, Schneider V. Persistent carcinoma in cervical cancer screening: non-participation is the most significant cause. *Acta Cytol.* 2011;55:433-7.
- Arbyn M, Ronco G, Meijer CJ. Trials comparing cytology with human papillomavirus screening. *Lancet Oncol* 2009;10:935-6.
- Bulkman N, Berkhof J, Rozendaal L. Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer: 5-year follow-up of a randomised controlled implementation trial. *Lancet.* 2007; ;370:1764-72.
- Naucler P, Ryd W, Törnberg S. Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007;357:1589-1597.
- Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A, Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2010; 11:249-57.
- Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F,. Results at Recruitment from a Randomized Controlled Trial Comparing Human Papillomavirus Testing Alone to Conventional Cytology as the Primary Cervical Cancer Screening Test. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:492-501.
- Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human Papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189:12-9.
- Carozzi F, Confortini M, Palma PD, Del Mistro A, Gillio-Tos A, De Marco L, Giorgi-Rossi P, Pontenani G, Rosso S, Sani C, Sintoni C, Segnan N, Zorzi M, Cuzick J, Rizzolo R, Ronco G; the New Technologies for Cervical Cancer screening (NTCC) working group. Use of p16-INK4A overexpression to increase the specificity of human papillomavirus testing: a nested substudy of the NTCC randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2008;9:937-45.
- Meijer CJ, Berkhof J, Castle PE., Hesselink AT., Franco EL, G, Arbyn M, Bosch X, Cuzick J, Dillner J, Danielle A.M. Heideman DA, Snijders PJ. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Int. J. Cancer:* 2009;124, 516–520
- Sawaya GF. Adding human papillomavirus testing to cytology for primary cervical cancer screening: shooting first and asking questions later. *Ann Intern Med* 2008;148:557-9.
- Castle PE. HPV testing for cervical cancer: the good, the bad, and the ugly. *Nature Rev. Clin Oncol* 2010;7:364-5.
- Kjaer S, Høgdall E, Frederiksen K. The absolute risk of cervical abnormalities in high-risk human papillomavirus-positive, cytologically normal women over a 10-year 335 period. *Cancer Res* 2006;66:10630-6.
- American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP) Guidelines, October., 2011
- Castle PE, Stoler MH, Wright TC Jr, Sharma A, Wright TL, Behrens CM. Performance of carcinogenic human papillomavirus (HPV) testing and HPV16 or HPV18 genotyping for cervical cancer screening of women aged 25 years and older: a subanalysis of the ATHENA study. *Lancet Oncol.* 2011;12:880-890.
- Costa S, Venturoli S, Mennini FS, Marcellusi A, Pesaresi M, Leo E, Falasca A, Marra E, Cricca M, Santini D, Zerbini M, Pelusi G. Population-based frequency assessment of HPV-induced lesions in patients with borderline Pap-tests in the Emilia-Romagna Region: the PATER study. *Curr Med Res Opin.* 2011;27:569-78.
- Human papillomavirus testing for triage of women with cytologic evidence of low-grade squamous intraepithelial lesions: baseline data from a randomized trial. The Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance/Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesions Triage Study (ALTS) Group. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92:397-402

- Stoler MH, Wright TC Jr, Sharma A, Apple R, Gutekunst K, Wright TL, ATHENA (Addressing THE Need for Advanced HPV Diagnostics) HPV Study Group. High-risk human papillomavirus testing in women with ASC-US cytology: results from the ATHENA HPV study. *Am J Clin Pathol.* 2011; 35:468-75
- Arbyn M, Buntinx F, Van Ranst M, et al. Virologic versus cytologic triage of women with equivocal Pap-smear: a meta-analysis of the accuracy to detect high-grade intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:280-93
- Garutti P, Bedoni C, Mossuto E, Graziano A, Zavatta C, Patella A. Indicazioni attuali all'utilizzo dell'HPV-DNA test nello screening del carcinoma del collo dell'utero: gestione del Pap-test anormale con esito ASC-US (Atipie delle Cellule Squamose di Significato Indeterminato). [www.bollettino-emiliaromagna.it/ AOGOI 2011](http://www.bollettino-emiliaromagna.it/AOGOI2011)
- Arbyn M, Paraskevaidis E, Martin-Hirsch P, Prendiville W, Dillner J. Clinical utility of HPV-DNA detection: triage of minor cervical lesions, follow-up of women treated for high grade CIN: an update of pooled evidence. *Gynecol Oncol* 2005; 99:7-11.
- Arbyn M, Sasieni P, Meijer CJ, Clavel C, Koliopoulos G, Dillner J. Clinical applications of HPV testing: a summary of meta-analyses. *Vaccine* 2006; 24(suppl3): S78-89.
- Brismar S, Johansson B, Borjesson M, Arbyn M, Anderson S. Follow-up after treatment of cervical intraepithelial neoplasia by human papillomavirus genotyping. *Am J Obstet Gynecol* 2009;1, 171-78
- Costa S, De Nuzzo M, Infante FE, Bonavita B, Marinelli M, Rubino A, Rambelli V, Santini D, Cristiani P, Bucchi L. Disease persistence in patients with cervical intraepithelial neoplasia undergoing electrosurgical conization. *Gynecol Oncol.* 2002;85:119-24
- Costa S, De Simone P, Venturoli S, Cricca M, Zerbini ML, Musiani M, Terzano P, Santini D, Cristiani P, Syrjänen S, Syrjänen K. Factors predicting human papillomavirus clearance in cervical intraepithelial neoplasia lesions treated by conization. *Gynecol Oncol.* 2003 ;90:358-65
- Cristiani P, De Nuzzo M, Costa S, Prandi S, Davi D, Turci M, Naldoni C, Schincaglia P, Caprara L, Desiderio F, Manfredi M, Farneti M, Collina N, Falcini F, Dataro PG, de Bianchi PS, Bucchi L and Workgroup on Treatment of Emilia-Romagna Region Committee for Clinical Quality Assurance in Cervical Screening. Follow-up of screening patients conservatively treated for cervical intraepithelial neoplasia grade 2-3. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2007;133:227-31
- Arbyn M, Paraskevaidis E, Martin-Hirsch P, Prendiville W, Dillner J. Clinical utility of HPV-DNA detection: triage of minor cervical lesions, follow-up of women treated for high-grade CIN: an update of pooled evidence. *Gynecol Oncol* 2005;99:S7-11.
- Melnikow J, McGahan C., Sawaya GF, Ehlen T, Coldman A. Cervical Intraepithelial Neoplasia Outcomes After Treatment: Long-term Follow-up From the British Columbia Cohort Study. *J Natl Cancer Inst* 2009;101: 721 – 728
- Sarian LO, Derchain SF, Pitta Dda R, Morais SS, Rabelo-Santos SH. Factors associated with HPV persistence after treatment for high-grade cervical intra-epithelial neoplasia with large loop excision of the transformation zone (LLETZ). *J Clin Virol* 2004;31:270-274.
- Zielinski GD, Bais AG, Helmerhorst TJ, Verheijen RH, de Schipper FA, Snijders PJ et al. HPV testing and monitoring of women after treatment of CIN 3: review of the literature and meta-analysis. *Obstet Gynecol Surv.* 2004;59:543-53.
- Arbyn M, Paraskevaidis E, Martin-Hirsch P, Prendiville W, Dillner J. Clinical utility of HPV-DNA detection: triage of minor cervical lesions, follow-up of women treated for high-grade CIN: an update of pooled evidence. *Gynecol Oncol* 2005;99:S7-11.
- Arbyn M, Sasieni P, Meijer CJ, Clavel C, Koliopoulos G, Dillner J. Chapter 9: Clinical applications of HPV testing: A summary of meta-analyses. *Vaccine* 2006;24 Suppl 3:S78-S89.
- Venturoli S, Ambretti S, Cricca M, Leo E, Costa S, Musiani M, Zerbini M. Correlation of high-risk human papillomavirus genotypes persistence and risk of residual or recurrent cervical disease after surgical treatment. *J Med Virol.* 2008;80:1434-40
- Cricca M, Morselli-Labate AM, Venturoli S, Ambretti S, Gentilomi GA, Gallinella G, Costa S, Musiani M, Zerbini M. Viral DNA load, physical status and E2/E6 ratio as markers to grade HPV16 positive women for high-grade cervical lesions. *Gynecol Oncol.* 2007;106:549-57
- Cricca M, Venturoli S, Morselli-Labate AM, Costa S, Santini D, Ambretti S, Musiani M, Zerbini M. HPV DNA patterns and disease implications in the follow-up of patients treated for HPV16 high-grade carcinoma in situ. *J Med Virol.* 2006;78:494-500.

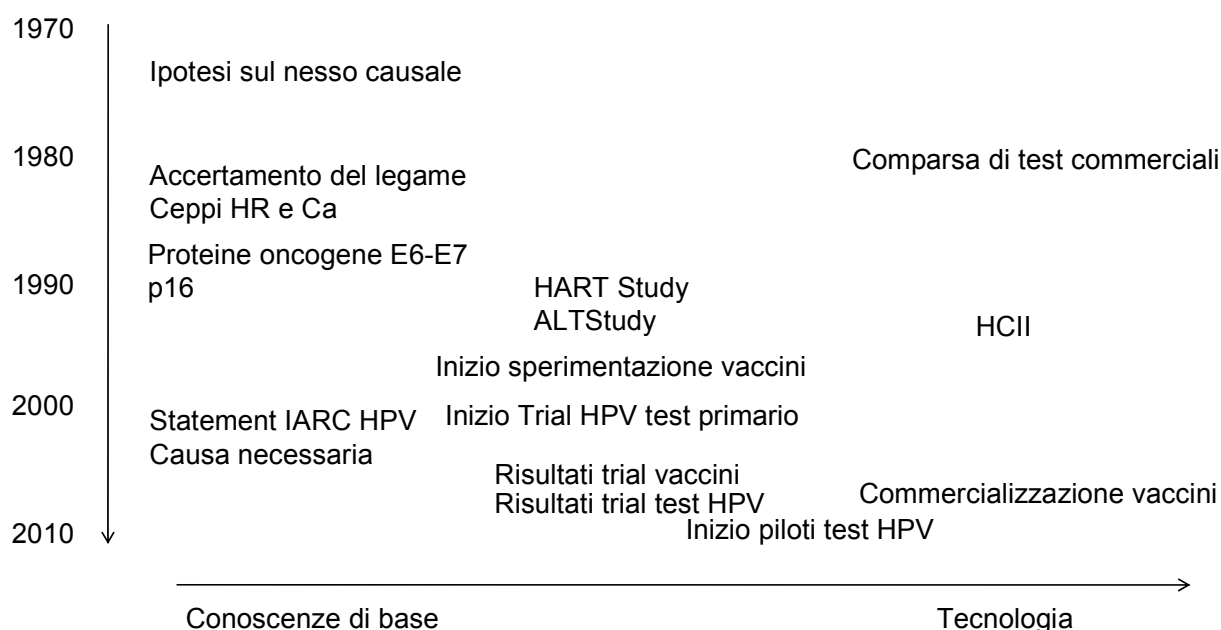
- Arbyn M, Sasieni P, Meijer CJ, Clavel C, Koliopoulos G, Dillner J. Chapter 9: Clinical applications of HPV testing: A summary of meta-analyses. *Vaccine* 2006;24 Suppl 3:S78-S89.
- Garutti P, Bedoni C, Mossuto E, Graziano A, Zavatta C, Patella A .Hpv DNA-test (HC2®) nel follow-up delle lesioni ad alto grado (CIN2-3) trattate con escissione in radiofrequenza. www.bollettino-emiliaromagna.it/AOGOI2011
- Sasieni P, Castanon A, Cuzick J., Screening and Adenocarcinoma of the cervix. *Int J Cancer*. 2009;125:525-9
- Costa S, Negri G, Sideri M et al. Human papillomavirus (HPV) test and PAP-smear as predictors of outcome in conservatively treated adenocarcinoma in situ (AIS) of the uterine cervix. *Gynecol. Oncol.* 2007;106: 170–176.
- Hemminki K, Li X, Vaittinen P Time trends in the incidence of cervical and other genital squamous cell carcinomas and adenocarcinomas in Sweden, 1958-1996.*Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002 Feb 10;101:64-9.
- Cohn DE, Morrison CD, Zanagnolo VL, Goist M, Copeland LJ. Invasive cervical adenocarcinoma immediately following a cone biopsy for adenocarcinoma in situ with negative margins. *Gynecol Oncol* 2005;98:158-160.
- Bryson Ryson P, Stulberg R, Shepherd L, McLelland K, Jeffrey J. Is Electrosurgical Loop Excision with negative margins sufficient treatment for cervical ACIS?. *Gynecol Oncol*, 3004;93:464-468
- ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynaecologist. Management of abnormal cervical cytology and histology *Obstet Gynecol* 2005;106:645-663

USO DEI BIOMARKERS NEI PROGRAMMI DI SCREENING DELLA CERVICЕ UTERINA: TRA RICERCA E PRATICA

Paolo Giorgi Rossi - *Laziosanità – Agenzia di Sanità Pubblica, Roma*

Il percorso che ha portato dall'acquisizione di conoscenze di base sull'eziologia del cancro della cervicе uterina, in particolare l'individuazione dell'HPV come causa necessaria, ma non sufficiente, alla disponibilità sul mercato di presidi di prevenzione rivoluzionari è stato estremamente rapido (**fig. 1**).

Figura 1 - Sviluppo delle conoscenze di base e tecnologiche nella patogenesi del cancro della cervicе uterina



In questa breve presentazione ci concentreremo sui possibili usi dei biomarkers legati all'infezione da HPV nello screening del cervicocarcinoma sia esso con Pap-test o con HPV DNA come test primario. I due modelli di screening, basati sul Pap-test o sull'HPV (**fig. 2**) vengono considerati, in questa presentazione come un contesto consolidato. Non ci occupiamo inoltre dell'altro importante presidio di prevenzione introdotto da questo cambiamento di paradigma: il vaccino profilattico.

I biomarkers per i quali sono disponibili dei test commerciali sono in continuo aumento; in questa presentazione ci concentreremo sulla tipizzazione del DNA virale, solo per i ceppi ad alto rischio, l'over espressione della proteina p16 e l'over-espressione dell'mRNA degli oncogeni E6-E7, distinguendo fra i test che hanno come target 5 o 14 tipi di HPV ad alto rischio.

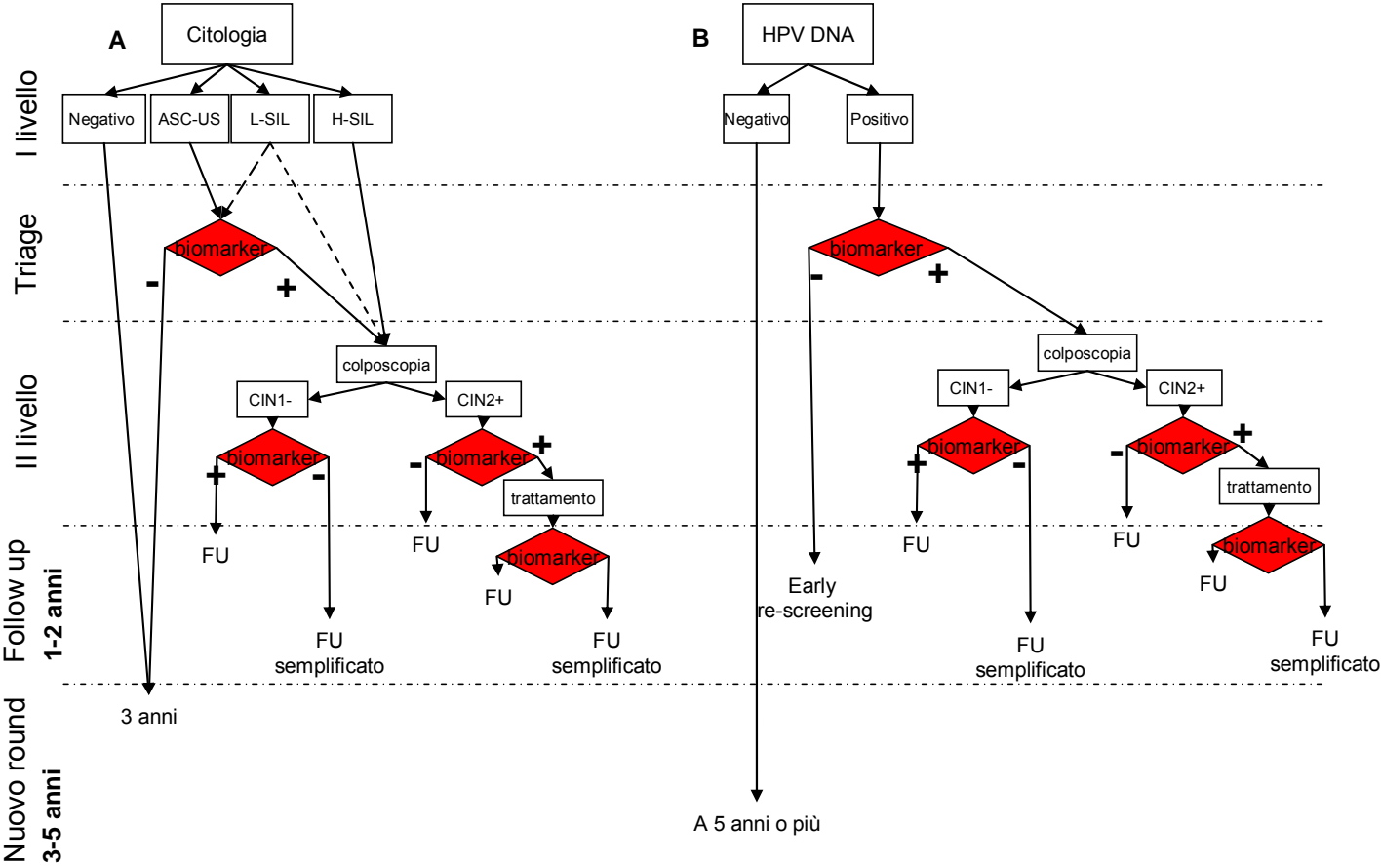
Cerchiamo ora brevemente di situare questi biomarkers nella storia naturale della malattia. L'infezione del virus HPV ad alto rischio (un gruppo di 13 o 15 tipi sulla base della classificazione della IARC), rilevabile con diversi metodi per l'identificazione del DNA, è il primissimo passo nella trasformazione neoplastica e permane durante tutto il processo patogenetico fino al cancro invasivo. Sono però distinguibili due forme di infezione, una principalmente sostenuta da un ciclo litico del virus non integrato nel DNA ospite, e una sostenuta principalmente dal virus integrato nel DNA ospite e che porta a una più profonda trasformazione del tessuto infetto. Il primo tipo di infezione è generalmente transeunte e regredisce spontaneamente in qualche mese, mentre se avviene l'integrazione, l'infezione può facilmente persistere per molti anni e in alcuni casi portare al cancro invasivo. La prima fase dell'infezione è caratterizzata a livello citologico dalla coilocitosi, ma anche dalle modificazioni nucleari caratteristiche dell'L-SIL e, a livello istologico, può corrispondere a un epitelio normale o CIN1; mentre la seconda fase corrisponde a modificazioni cellulari caratteristiche dell'H-SIL e istologiche del CIN2-3. Le due fasi dell'infezione possono ovviamente convivere sia dal punto di vista molecolare sia dal punto di vista delle modificazioni morfologiche connesse.

I geni virali E6-E7 regolano la replicazione virale, ma quelli dei ceppi ad alto rischio sono noti oncogeni che vanno a neutralizzare i geni oncosoppressori p53 e Rb. La deregolazione della trascrizione di questi oncogeni sembra essere un passaggio necessario per la trasformazione verso una lesione maligna. Questa deregolazione è correlata con l'integrazione del DNA virale nel DNA ospite, altera la quasi totalità dei meccanismi di regolazione della riproduzione cellulare e promuove una instabilità del DNA. L'over-espressione degli oncogeni E6-E7 può essere rilevata direttamente attraverso gli mRNA o indirettamente attraverso l'accumulo citoplasmatico della proteina p16, che ne è una conseguenza. La positività a questi biomarkers correla bene con la severità della lesione e ciò è stato confermato in molti studi. Ciò che manca ancora è un'attenta valutazione dell'utilità clinica di questi biomarkers. Per fare ciò è necessario però ipotizzarne e testarne l'utilizzo in un protocollo diagnostico terapeutico ben definito.

Attualmente esistono indicazioni chiare per l'utilizzo del test HPV nel triage dell'ASC-US e dell'L-SIL (donne ≥ 35 anni) e nel follow-up post-trattamento e in parte anche per il follow-up post-colposcopia negativa o CIN1. Inoltre sono stati implementati diversi progetti pilota che, forti delle evidenze derivate dai trial sull'uso del test HPV come test primario di screening, stanno mettendo in atto un protocollo per l'utilizzo dell'HPV (**fig. 2**).

In questa relazione ci occuperemo dei possibili ruoli dei test molecolari all'interno dei protocolli di screening che abbiano come test primario o l'HPV o il Pap-test.

Figura 2. Possibili usi dei biomarker el percorso diagnostico terapeutico dello screening del cervicocarcinoma. A con Pap test come test primario; B con HPV DNA come test primario



La p16

Questo test può essere applicato su preparati istologici e su preparati citologici.

Nel caso dell'istologia possiamo identificare 4 differenti ruoli:

- Ausilio diagnostico nella diagnosi differenziale fra CIN di alto grado e metaplasia squamosa atipica immatura
- Ausilio diagnostico nella definizione-distinzione fra CIN2 e CIN3 e fra CIN1 e CIN2.
- Marcatore prognostico del CIN1
- Marcatore prognostico del CIN2

Vi sono diversi lavori in cui si dimostra che l'uso della p16 in istologia aumenta la concordanza fra osservatori e in particolare permette di ridurre drasticamente la missclassificazione della metaplasia squamosa atipica immatura riducendo i trattamenti inutili in questi casi.

Mentre le prime due applicazioni sono più cliniche e non influenzano il protocollo diagnostico terapeutico, ma solo la qualità della diagnosi, l'utilizzo di un biomarker come marcatore prognostico ha senso solo se adottiamo protocolli di follow-up differenti in caso di positività e negatività al test.

Lo studio di Hariri (2007) mostra come la negatività alla p16 sia in grado di predire una scarsa probabilità di progressione del CIN1 verso CIN2-3 (solo un caso sui 26) e dunque può essere un motivo per rivedere i protocolli di follow-up verso una minore intensità, mentre la positività alla p16 non implica una probabilità di progressione tale da giustificare in nessun modo un trattamento anticipato rispetto agli attuali protocolli (solo 23 su 65 progrediscono a CIN2-3).

Il suo utilizzo per identificare i CIN2 a scarsa probabilità di progressione non è ancora stato testato da nessuno studio prospettico; bisogna considerare che un simile studio è di difficile conduzione e può mettere a rischio l'incolumità delle pazienti. Questa potrebbe essere un'applicazione interessante soprattutto nelle donne giovani e in programmi che adottano l'HPV come test primario, che può indurre una certa sovradignosi di CIN2 regressivi. I margini di beneficio ottenibili con la p16 sono però ristretti, in quanto la stragrande maggioranza dei CIN2 sono istologicamente positivi alla p16.

In citologia la p16, e in particolare la versione del test in associazione con Ki67, può essere utilizzata con quattro differenti ruoli:

- Test di screening primario in sostituzione del Pap-test tradizionale
- Ausilio diagnostico nella definizione dei quadri border-line
- Triage dell'ASC-US e dell'L-SIL
- Triage del test HPV

In generale il test mostra un'ottima specificità, simile a quella della citologia, e una buona sensibilità, di poco inferiore a quella della dell'HPV.

Per l'utilizzo in sostituzione del Pap-test non sono disponibili ancora dati da trial con un sufficiente follow-up, sebbene il test si sia dimostrato più sensibile del Pap-test senza perdere specificità e dunque abbia potenzialmente una migliore performance del Pap-test stesso. Questo utilizzo però al momento renderebbe il programma molto più costoso.

Un utilizzo come ausilio diagnostico nei casi di difficile interpretazione può essere pensato soprattutto in programmi che faticano ad ottenere un basso recall rate. Vi sono infatti evidenze che l'uso della p16 aumenti la concordanza fra lettori e che possa ridurre il carico di ASC-US.

L'uso della p16 nel triage dell'ASC-US e dell'L-SIL ha dato ottimi risultati in termini di efficienza (riduzione delle colposcopie) dovuti alla maggiore specificità del test rispetto al test al momento raccomandato per il triage, cioè l'HPV DNA. Ciò rende molto utile il triage anche nelle L-SIL, categoria diagnostica per la quale il triage con HPV DNA ha una bassa utilità, dove si ha una consistente riduzione delle colposcopie in tutte le età. È però da definire l'intervallo di screening

per le donne negative, che nel caso dell'HPV può essere tranquillamente di tre anni, mentre per le p16 negative si devono aspettare studi di follow-up a lungo termine. Dati preliminari di NTCC (non pubblicati) mostrano comunque un rischio di CIN3 nelle donne p16 negative molto basso ancora dopo tre anni.

Infine, l'uso della p16 è stato pensato e sperimentato come triage delle donne positive all'HPV DNA primario. I risultati del trial NTCC in questo caso sono molto promettenti, con una perdita di sensibilità minima rispetto all'invio diretto di tutte le donne HPV positive in colposcopia, ma con una riduzione di due terzi delle colposcopie da effettuare. Da notare che la sensibilità della p16 usata come triage del test HPV DNA è molto alta in tutte le età, tanto da non lasciare pensare che questo test possa ridurre in modo rilevante il sovratrattamento indotto dallo screening con HPV nelle donne giovani.

E6-E7 mRNA

A differenza del test per la p16, il test mRNA si effettua in vitro e non necessita dell'allestimento di un vetrino, né quindi di una interpretazione soggettiva.

I due test attualmente in commercio per cui sono disponibili studi pubblicati differiscono molto fra loro, sia come target (uno è diretto solo a 5 tipi, l'altro a 14 tipi di virus), sia come accuratezza.

Il test diretto a soli 5 tipi mostra valori di accuratezza simili a quelli della p16, cioè una sensibilità inferiore a quella del DNA, ma una specificità più alta, simile a quella della citologia. È evidente che questo test possa avere un utilizzo simile a quello della p16, seppure vi siano un numero minore di studi ed i valori di sensibilità mostrino una certa incoerenza fra studi. Inoltre il fatto che copra solo 5 ceppi virali implica che i carcinomi invasivi dovuti a ceppi meno frequenti e con minore capacità di trasformazione neoplastica, ma pur sempre in grado di causare circa il 10% delle lesioni invasive, non possano essere individuati e dunque, se non li si vuole ignorare, si deve prevedere un passaggio in colposcopia anche per le donne che presentino ripetutamente una positività all'HPV DNA e negatività all'mRNA. La bassa capacità di trasformazione neoplastica dei ceppi non inclusi nel test si traduce però anche in una maggiore lentezza del processo di trasformazione e dunque i cancri dovuti a questi ceppi sono molto rari, se non proprio assenti, nelle donne più giovani; questo autorizza a pensare che possa essere utilizzato con maggior vantaggio in questa fascia di età, dove il problema dei ceppi non inclusi sarebbe meno rilevante e al contempo altri test non riescono comunque a controllare il problema del sovratrattamento.

Al contrario il test con target di 14 tipi ha valori di accuratezza più vicini a quelli del test per il DNA virale con una altissima sensibilità e una bassa specificità. Queste caratteristiche lo rendono più adatto come test di primo livello e poco efficiente come test di triage: infatti la bassa specificità comporta che una buona parte dei L-SIL, se lo si applica come triage della citologia, e delle donne HPV+, se lo si applica come triage dell'HPV, sarà positivo anche al test mRNA e ciò si traduce in una modesta riduzione delle colposcopie.

Tipizzazione del virus

In molti hanno ipotizzato di utilizzare l'informazione sul tipo virale come test di triage nello screening con HPV: solo le donne con HPV 16 e 18 (o combinazioni che includano anche altri i ceppi con più alta capacità di trasformazione neoplastica, 31, 33, 45) vanno direttamente in colposcopia, mentre le altre vengono inviate a controllo ravvicinato. I dati del trial NTCC (non ancora pubblicati) hanno mostrato che un triage basato sulla tipizzazione non è né sensibile né particolarmente efficiente. Rimane invece interessante il valore prognostico della tipizzazione, cioè, dopo una colposcopia negativa o un test di triage negativo, l'informazione sul tipo virale può essere utilizzata per modulare il follow-up, vi sono infatti molte evidenze che la probabilità di sviluppare un CIN3 negli anni successivi al primo controllo è molto più alta in donne con infezione da HPV 16 rispetto agli altri virus.

Conclusioni

I test che abbiamo preso qui in considerazione possono avere diversi usi nello screening del cervicocarcinoma (fig. 2). Solo poche cose sono da considerarsi già evidence based, e fra queste alcune sono comunque da applicarsi solo in studi pilota e alcune possono già essere applicate come routine. La maggior parte degli usi dei biomarkers presi in considerazione sono ancora in fase di studio.

HPV DNA:

- Follow-up post trattamento, per ridurre intensità dei controlli (secondo linee guida)
- Triage dell'ASC-US e dell'L-SIL (<35 aa) (secondo linee guida)
- Follow-up post colposcopia negativa o CIN1, per ridurre intensità dei controlli e aumentare il valore predittivo negativo (vi sono forti evidenze, non ancora inserito in linee guida italiane)
- Test di primo livello, seguito da citologia di triage (evidence based, da applicarsi solo in studi pilota)

Typing:

- Non adatto per il triage? (dati non pubblicati di NTCC)
- Per decidere l'intensità del follow-up post colposcopia negativa o CIN1 (ci sono alcune evidenze, non raccomandato dalle linee guida)

P16:

In istologia

- Come ausilio diagnostico (evidence based, non pertinente per le linee guida dello screening, ma piuttosto dell'anatomia patologica)
- Per ridurre intensità del follow-up delle CIN 1 negative al test (devono essere raccolte ancora ulteriori evidenze)
- Per il non trattamento delle CIN2 negative al test (devono essere ancora disegnati e condotti studi sperimentali, in ogni caso l'impatto sulla riduzione del sovratrattamento non può essere molto rilevante)

In citologia:

- Come ausilio diagnostico (vi sono evidenze, non raccomandato da linee guida)
- Per il triage dell'ASC-US e dell'L-SIL (vi sono evidenze, non raccomandato dalle linee guida)
- Per il triage dell'HPV (vi sono alcune evidenze, l'intero protocollo non è ancora raccomandato dalle linee guida)

E6/E7 mRNA:

test 14 tipi:

- Come test primario di screening (devono essere ancora condotti studi sperimentali)
- Per il triage dell'ASC-US e dell'L-SIL (vi sono alcuni studi, non raccomandato da linee guida)

test 5 tipi:

- Per il triage dell'ASC-US e dell'L-SIL (vi sono alcuni studi, non raccomandato da linee guida)

- Per il triage dell'HPV (devono ancora essere condotti studi)
- Per il non trattamento delle CIN2 negative al test (devono essere ancora disegnati e condotti studi sperimentali)

BIBLIOGRAFIA

- Agoff SN, Lin P, Morihara J, Mao C, Kiviat NB, Koutsky LA. p16(INK4a) expression correlates with degree of cervical neoplasia: a comparison with Ki-67 expression and detection of high-risk HPV types. *Mod Pathol*. 2003 Jul;16(7):665-73.
- Andersson S, Wangsa D, Flores-Staino C, Safari H, Mints M, Hjerpe A, Hagmar B, Johansson B. Expression of p16(INK4a) in relation to histopathology and viral load of 'high-risk' HPV types in cervical neoplastic lesions. *Eur J Cancer*. 2006 Nov;42(16):2815-20. Epub 2006 Sep 14.
- Baak JP, Kruse AJ, Garland SM, Skaland I, Janssen EA, Tabrizi S, Fagerheim S, Robboy S, Nilsen ST. Combined p53 and retinoblastoma protein detection identifies persistent and regressive cervical high-grade squamous intraepithelial lesions. *Am J Surg Pathol*. 2005 Aug;29(8):1062-6.
- Benevolo M, Mottolise M, Marandino F, Vocaturo G, Sindico R, Piperno G, Mariani L, Sperduti I, Canalini P, Donnorso RP, Vocaturo A. Immunohistochemical expression of p16(INK4a) is predictive of HR-HPV infection in cervical low-grade lesions. *Mod Pathol*. 2006 Mar;19(3):384-91.
- Benevolo M, Vocaturo A, Caraceni D, French D, Rosini S, Zappacosta R, Terrenato I, Ciccocioppo L, Frega A, Giorgi Rossi P. Sensitivity, specificity and clinical value of HPV E6/E7 mRNA assay as a triage test for cervical cytology and HPV DNA test. *J Clin Microbiol*, 2011; 49(7):2643-50.
- Branca M, Ciotti M, Santini D, Di Bonito L, Giorgi C, Benedetto A, Paba P, Favalli C, Costa S, Agarossi A, Alderisio M, Syrjänen K. p16(INK4A) expression is related to grade of cin and high-risk human papillomavirus but does not predict virus clearance after conization or disease outcome. *Int J Gynecol Pathol*. 2004 Oct;23(4):354-65.
- Bulkman, N. W., J. Berkhof, L. Rozendaal, F. J. van Kemenade, A. J. Boeke, S. Bulk, F. J. Voorhorst, R. H. Verheijen, K. van Groningen, M. E. Boon, W. Ruitinga, M. van Ballegooijen, P. J. Snijders, and C. J. Meijer. Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer: 5-year follow-up of a randomised controlled implementation trial. *Lancet* 2007; 370:1764-72.
- Carozzi, F., M. Confortini, P. Dalla Palma, A. Del Mistro, A. Gillio-Tos, L. De Marco, P. Giorgi-Rossi, G. Pontenani, S. Rosso, C. Sani, C. Sintoni, N. Segnan, M. Zorzi, J. Cuzick, R. Rizzolo, and G. Ronco. Use of p16-INK4A overexpression to increase the specificity of human papillomavirus testing: a nested substudy of the NTCC randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2008 ; 9:937-45.
- Castle, P. E., J. Dockter, C. Giachetti, F. A. Garcia, M. K. McCormick, A. L. Mitchell, E. B. Holladay, and D. P. Kolk. A cross-sectional study of a prototype carcinogenic human papillomavirus E6/E7 messenger RNA assay for detection of cervical precancer and cancer. *Clin Cancer Res* 2007 ; 13:2599-605.
- Cuschieri, K., and N. Wentzensen. Human papillomavirus mRNA and p16 detection as biomarkers for the improved diagnosis of cervical neoplasia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008 ; 17:2536-45.
- Cuzick, J., M. Arbyn, R. Sankaranarayanan, V. Tsu, G. Ronco, M. H. Mayrand, J. Dillner, and C. J. Meijer. Overview of human papillomavirus-based and other novel options for cervical cancer screening in developed and developing countries. *Vaccine* 2008 ; 26 Suppl 10:K29-41.
- de Sanjose, S., W. G. Quint, L. Alemany, D. T. et al.. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol* 2010 ; 11:1048-1056.
- Dockter, J., A. Schroder, C. Hill, L. Guzinski, J. Monsonego, and C. Giachetti. Clinical performance of the APTIMA HPV Assay for the detection of high-risk HPV and high-grade cervical lesions. *J Clin Virol* 2009 ; 45 Suppl 1:S55-61.
- Eleutério J Jr, Giraldo PC, Gonçalves AK, Cavalcante DI, de Almeida Ferreira FV, Mesquita SM, Morais SS. Prognostic markers of high-grade squamous intraepithelial lesions: the role of p16INK4a and high-risk human papillomavirus. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007;86(1):94-8.
- Fehrmann F, Laimins LA. Human papillomaviruses: targeting differentiating epithelial cells for malignant transformation. *Oncogene* 2003 ; 22:5201-7.
- Focchi GR, Silva ID, Nogueira-de-Souza NC, Dobo C, Oshima CT, Stavale JN. Immunohistochemical expression of p16(INK4A) in normal uterine cervix, nonneoplastic epithelial lesions, and low-grade squamous intraepithelial lesions. *J Low Genit Tract Dis*. 2007 Apr;11(2):98-104.
- Fortune D, Scurry J. The use of p16INK4a as an adjunct to the interpretation of cervical biopsies. *Pathology*. 2006 Apr;38(2):190-1; author reply191-2.
- Franco, E. L., J. Cuzick, A. Hildesheim, and S. de Sanjose. Chapter 20: Issues in planning cervical cancer screening in the era of HPV vaccination. *Vaccine* 2006 ; 24 Suppl 3:S3/171-7.

- Giarrè M, Caldeira S, Malanchi I, Ciccolini F, Leão MJ, Tommasino M. Induction of pRb degradation by the human papillomavirus type 16 E7 protein is essential to efficiently overcome p16INK4a-imposed G1 cell cycle Arrest. *J Virol*. 2001 May;75(10):4705-12.
- Guedes AC, Brenna SM, Coelho SA, Martinez EZ, Syrjänen KJ, Zeferino LC. p16(INK4a) Expression does not predict the outcome of cervical intraepithelial neoplasia grade 2. *Int J Gynecol Cancer*. 2007 Sep-Oct;17(5):1099-103. Epub 2007 Mar 15.
- Guimarães MC, Gonçalves MA, Soares CP, Bettini JS, Duarte RA, Soares EG. Immunohistochemical expression of p16INK4a and bcl-2 according to HPV type and to the progression of cervical squamous intraepithelial lesions. *J Histochem Cytochem*. 2005 Apr;53(4):509-16.
- Halfon, P., D. Benmoura, A. Agostini, H. Khiri, A. Martineau, G. Penaranda, and B. Blanc. Relevance of HPV mRNA detection in a population of ASCUS plus women using the NucliSENS EasyQ HPV assay. *J Clin Virol* 2010 ; 47:177-81.
- Hariri J, Øster A. The negative predictive value of p16INK4a to assess the outcome of cervical intraepithelial neoplasia 1 in the uterine cervix. *Int J Gynecol Pathol*. 2007 Jul;26(3):223-8.
- Holladay EB, Logan S, Arnold J, Knesel B, Smith GD. A comparison of the clinical utility of p16(INK4a) immunolocalization with the presence of human papillomavirus by hybrid capture 2 for the detection of cervical dysplasia/neoplasia. *Cancer*. 2006 Dec 25;108(6):451-61.
- Horn LC, Reichert A, Oster A, Arndal SF, Trunk MJ, Ridder R, Rassmussen OF, Bjelkenkrantz K, Christiansen P, Eck M, Lorey T, Skovlund VR, Ruediger T, Schneider V, Schmidt D. Immunostaining for p16INK4a Used as a Conjunctive Tool Improves Interobserver Agreement of the Histologic Diagnosis of Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Am J Surg Pathol*. 2008 Jan 24.
- Kalof AN, Evans MF, Simmons-Arnold L, Beatty BG, Cooper K. p16INK4A immunoexpression and HPV in situ hybridization signal patterns: potential markers of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Surg Pathol*. 2005 May;29(5):674-9.
- Kjaer, S. K., K. Frederiksen, C. Munk, and T. Iftner.. Long-term absolute risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse following human papillomavirus infection: role of persistence. *J Natl Cancer Inst* 2010 ; 102:1478-88.
- Klaes R, Benner A, Friedrich T, Ridder R, Herrington S, Jenkins D, Kurman RJ, Schmidt D, Stoler M, von Knebel Doeberitz M. p16INK4a immunohistochemistry improves interobserver agreement in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Surg Pathol*. 2002 Nov;26(11):1389-99.
- Klaes R, Friedrich T, Spitkovsky D, Ridder R, Rudy W, Petry U, Dallenbach-Hellweg G, Schmidt D, von Knebel Doeberitz M. Overexpression of p16(INK4A) as a specific marker for dysplastic and neoplastic epithelial cells of the cervix uteri. *Int J Cancer*. 2001 Apr 15;92(2):276-84.
- Kong CS, Balzer BL, Troxell ML, Patterson BK, Longacre TA. p16INK4A immunohistochemistry is superior to HPV in situ hybridization for the detection of high-risk HPV in atypical squamous metaplasia. *Am J Surg Pathol*. 2007 Jan;31(1):33-43.
- Kruse AJ, Skaland I, Janssen EA, Buhr-Wildhagen S, Klos J, Arends MJ, Baak JP. Quantitative molecular parameters to identify low-risk and high-risk early CIN lesions: role of markers of proliferative activity and differentiation and Rb availability. *Int J Gynecol Pathol*. 2004 Apr;23(2):100-9.
- Liang J, Mittal KR, Wei JJ, Yee H, Chiriboga L, Shukla P. Utility of p16INK4a, CEA, Ki67, P53 and ER/PR in the differential diagnosis of benign, premalignant, and malignant glandular lesions of the uterine cervix and their relationship with Silverberg scoring system for endocervical glandular lesions. *Int J Gynecol Pathol*. 2007 Jan;26(1):71-5.
- Lie, A. K., and G. Kristensen. Human papillomavirus E6/E7 mRNA testing as a predictive marker for cervical carcinoma. *Expert Rev Mol Diagn* 2008 ;8:405-15.
- Lie, A. K., B. Risberg, B. Borge, B. Sandstad, J. Delabie, R. Rimala, M. Onsrud, and S. Thoresen.. DNA- versus RNA-based methods for human papillomavirus detection in cervical neoplasia. *Gynecol Oncol* 2005 ; 97:908-15.
- McCluggage WG. Immunohistochemistry as a diagnostic aid in cervical pathology. *Pathology*. 2007 Feb;39(1):97-111.
- McCredie, M. R., K. J. Sharples, C. Paul, J. Baranyai, G. Medley, R. W. Jones, and D. C. Skegg. 2008. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 9:425-34.

- Molden, T., J. F. Nygard, I. Kraus, F. Karlsen, M. Nygard, G. B. Skare, H. Skomedal, S. O. Thoresen, and B. Hagmar. Predicting CIN2+ when detecting HPV mRNA and DNA by PreTect HPV-proofer and consensus PCR: A 2-year follow-up of women with ASCUS or LSIL Pap smear. *Int J Cancer* 2005 ; 114:973-6.
- Mulvany NJ, Allen DG, Wilson SM. Diagnostic utility of p16(INK4a): a reappraisal of its use in cervical biopsies. *Pathology*. 2008 Jun;40(4):335-44.
- Murphy N, Heffron CC, King B, Ganuguapati UG, Ring M, McGuinness E, Sheils O, O'Leary JJ. p16INK4A positivity in benign, premalignant and malignant cervical glandular lesions: a potential diagnostic problem. *Virchows Arch*. 2004 Dec;445(6):610-5. Epub 2004 Sep 18.
- Murphy N, Ring M, Heffron CC, King B, Killalea AG, Hughes C, Martin CM, McGuinness E, Sheils O, O'Leary JJ. p16INK4A, CDC6, and MCM5: predictive biomarkers in cervical preinvasive neoplasia and cervical cancer. *J Clin Pathol*. 2005 May;58(5):525-34.
- Naucler, P., W. Ryd, S. Tornberg, A. Strand, G. Wadell, K. Elfgren, T. Radberg, B. Strander, B. Johansson, O. Forslund, B. G. Hansson, E. Rylander, and J. Dillner.. Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007 ; 357:1589-97.
- Negri G, Egarter-Vigl E, Kasal A, Romano F, Haitel A, Mian C. p16INK4a is a useful marker for the diagnosis of adenocarcinoma of the cervix uteri and its precursors: an immunohistochemical study with immunocytochemical correlations. *Am J Surg Pathol*. 2003 Feb;27(2):187-93.
- Negri G, Vittadello F, Romano F, Kasal A, Rivasi F, Girlando S, Mian C, Egarter-Vigl E. p16INK4a expression and progression risk of low-grade intraepithelial neoplasia of the cervix uteri. *Virchows Arch*. 2004 Dec;445(6):616-20. Epub 2004 Oct 9.
- Qiao X, Bhuiya TA, Spitzer M. Differentiating high-grade cervical intraepithelial lesion from atrophy in postmenopausal women using Ki-67, cyclin E, and p16 immunohistochemical analysis. *J Low Genit Tract Dis*. 2005 Apr;9(2):100-7.
- Queiroz C, Silva TC, Alves VA, Villa LL, Costa MC, Travassos AG, Filho JB, Studart E, Cheto T, de Freitas LA. P16(INK4a) expression as a potential prognostic marker in cervical pre-neoplastic and neoplastic lesions. *Pathol Res Pract*. 2006;202(2):77-83. Epub 2005 Dec 22.
- Ratnam, S., F. Coutlee, D. Fontaine, J. Bentley, N. Escott, P. Ghatage, V. Gadag, G. Holloway, E. Bartellas, N. Kum, C. Giede, and A. Lear.. Clinical performance of the PreTect HPV-Proofer E6/E7 mRNA assay in comparison with that of the Hybrid Capture 2 test for identification of women at risk of cervical cancer. *J Clin Microbiol* 2010 ; 48:2779-85.
- Regauer S, Reich O. CK17 and p16 expression patterns distinguish (atypical) immature squamous metaplasia from high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN III). *Histopathology*. 2007 Apr;50(5):629-35.
- Ronco, G., P. Giorgi-Rossi, F. Carozzi, M. Confortini, P. Dalla Palma, A. Del Mistro, B. Ghiringhello, S. Girlando, A. Gillio-Tos, L. De Marco, C. Naldoni, P. Pierotti, R. Rizzolo, P. Schincaglia, M. Zorzi, M. Zappa, N. Segnan, and J. Cuzick.. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010 ; 11:249-57.
- Ronco, G., P. Giorgi-Rossi, F. Carozzi, M. Confortini, P. Dalla Palma, A. Del Mistro, A. Gillio-Tos, D. Minucci, C. Naldoni, R. Rizzolo, P. Schincaglia, R. Volante, M. Zappa, M. Zorzi, J. Cuzick, and N. Segnan.. Results at recruitment from a randomized controlled trial comparing human papillomavirus testing alone with conventional cytology as the primary cervical cancer screening test. *J Natl Cancer Inst* 2008 ; 100:492-501.
- Rosini, S., R. Zappacosta, G. Di Bonaventura, D. Caraceni, D. Pilla, G. Di Girolamo, A. Esposito, T. Orsini, S. Setta, M. Vizzino, M. Piccolomini, and R. Piccolomini.. Management and triage of women with human papillomavirus infection in follow-up for low-grade cervical disease: association of HPV-DNA and RNA-based methods. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2007 ; 20:341-7.
- Sayed K, Korourian S, Ellison DA, Kozlowski K, Talley L, Horn HV, Simpson P, Parham DM. Diagnosing cervical biopsies in adolescents: the use of p16 immunohistochemistry to improve reliability and reproducibility. *J Low Genit Tract Dis*. 2007 Jul;11(3):141-6.
- Schorge JO, Lea JS, Elias KJ, Rajanbabu R, Coleman RL, Miller DS, Ashfaq R. P16 as a molecular biomarker of cervical adenocarcinoma. *Am J Obstet Gynecol*. 2004 Mar;190(3):668-73.
- Sotlar, K., A. Stubner, D. Diemer, S. Menton, M. Menton, K. Dietz, D. Wallwiener, R. Kandolf, and B. Bultmann.. Detection of high-risk human papillomavirus E6 and E7 oncogene transcripts in cervical scrapes by nested RT-polymerase chain reaction. *J Med Virol* 2004 ; 74:107-16.
- Szarewski, A., L. Ambroisine, L. Cadman, J. Austin, L. Ho, G. Terry, S. Liddle, R. Dina, J. McCarthy, H. Buckley, C. Bergeron, P. Soutter, D. Lyons, and J. Cuzick.. Comparison of predictors for high-grade cervical intraepithelial neoplasia in women with abnormal smears. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008 ; 17:3033-42.

- Tringler B, Gup CJ, Singh M, Groshong S, Shroyer AL, Heinz DE, Shroyer KR. Evaluation of p16INK4a and pRb expression in cervical squamous and glandular neoplasia. *Hum Pathol.* 2004 Jun;35(6):689-96.
- Trope, A., K. Sjoborg, A. Eskild, K. Cuschieri, T. Eriksen, S. Thoresen, M. Steinbakk, V. Laurak, C. M. Jonassen, U. Westerhagen, M. B. Jacobsen, and A. K. Lie.. Performance of human papillomavirus DNA and mRNA testing strategies for women with and without cervical neoplasia. *J Clin Microbiol* 2009 ; 47:2458-64.
- Vinokurova S, Wentzensen N, von Knebel Doeberitz M. Analysis of p16INK4a and integrated HPV genomes as progression markers. *Methods Mol Med.* 2005;119:73-83.
- Volgareva G, Zavalishina L, Andreeva Y, Frank G, Krutikova E, Golovina D, Bliev A, Spitkovsky D, Ermilova V, Kissel'jov F. Protein p16 as a marker of dysplastic and neoplastic alterations in cervical epithelial cells. *BMC Cancer.* 2004 Aug 31;4:58.
- von Knebel Doeberitz M. New molecular tools for efficient screening of cervical cancer. *Dis Markers.* 2001;17(3):123-8.
- von Knebel Doeberitz, M.. New markers for cervical dysplasia to visualise the genomic chaos created by aberrant oncogenic papillomavirus infections. *Eur J Cancer* 2002 ; 38:2229-42.
- Walker, J. L., S. S. Wang, M. Schiffman, and D. Solomon. Predicting absolute risk of CIN3 during post-colposcopic follow-up: results from the ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS). *Am J Obstet Gynecol* 2006 ; 195:341-8.
- Wang JL, Zheng BY, Li XD, Angström T, Lindström MS, Wallin KL. Predictive significance of the alterations of p16INK4A, p14ARF, p53, and proliferating cell nuclear antigen expression in the progression of cervical cancer. *Clin Cancer Res.* 2004 Apr 1;10(7):2407-14.
- Wang JL, Zheng BY, Li XD, Nokelainen K, Angström T, Lindström MS, Wallin KL. p16INK4A and p14ARF expression pattern by immunohistochemistry in human papillomavirus-related cervical neoplasia. *Mod Pathol.* 2005 May;18(5):629-37.
- Wentzensen N., Bergeron Ch. et al, Triage of women with ASCS and LSIL cytology. Use of quantitative assessment of p16INK4a positive cells to identify patients with high grade cervicale intraepithelial neoplasia. *Cancer Cytopathol* 2007;111:58-66
- Zhang Q, Kuhn L, Denny LA, De Souza M, Taylor S, Wright TC Jr. Impact of utilizing p16INK4A immunohistochemistry on estimated performance of three cervical cancer screening tests. *Int J Cancer.* 2007 Jan 15;120(2):351-6.
- zur Hausen, H.. Immortalization of human cells and their malignant conversion by high risk human papillomavirus genotypes. *Semin Cancer Biol* 1999 ; 9:405-11.

LA SURVEY DEL PROGRAMMA DI SCREENING DEI TUMORI COLO-RETTALI AL 31/12/2009

F Foca¹, O Giuliani¹, E Verdini², F Francesconi², R Vattiato¹, A Colamartini¹, C Campari³, L Paterlini³, F Falcini¹.

¹Registro Tumori della Romagna (IRST), Meldola (FC)

²Servizio Sistema Informativo Sanità e Politiche Sociali, Regione Emilia-Romagna

³Azienda AUSL di Reggio Emilia

In Regione Emilia-Romagna (RER) il programma di screening dei tumori del colon-retto, iniziato su tutto il territorio il 21 marzo 2005, si rivolge a residenti e domiciliati di entrambi i sessi in età 50-69 anni, invitati ogni 2 anni mediante lettera, ad effettuare il test per la ricerca del sangue occulto fecale (FOBT).

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

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

Mediante i dati del tracciato record individuale è stata elaborata centralmente la scheda GISCoR del 2009, è stata confrontata con il dato aggregato fornito da ogni singola azienda e sono stati successivamente eseguiti controlli di qualità inviati alle aziende al fine di migliorare il dato elaborato. Inoltre è stato organizzato un seminario per gli operatori di tutti i Centri screening al fine di standardizzare e uniformare a livello regionale la raccolta e l'inserimento dei dati del tracciato record regionale dello screening dei tumori coloretali. La qualità dei dati elaborati è migliorata col tempo, grazie anche alla condivisione dei metodi di selezione della casistica da parte di tutto il gruppo di lavoro del flusso informativo. Con lo scarico del 20 dicembre 2010 (dati aggiornati al 30/11/2010) sono stati calcolati gli indicatori riportati dalla scheda GISCoR e riferiti all'anno di attività 2009.

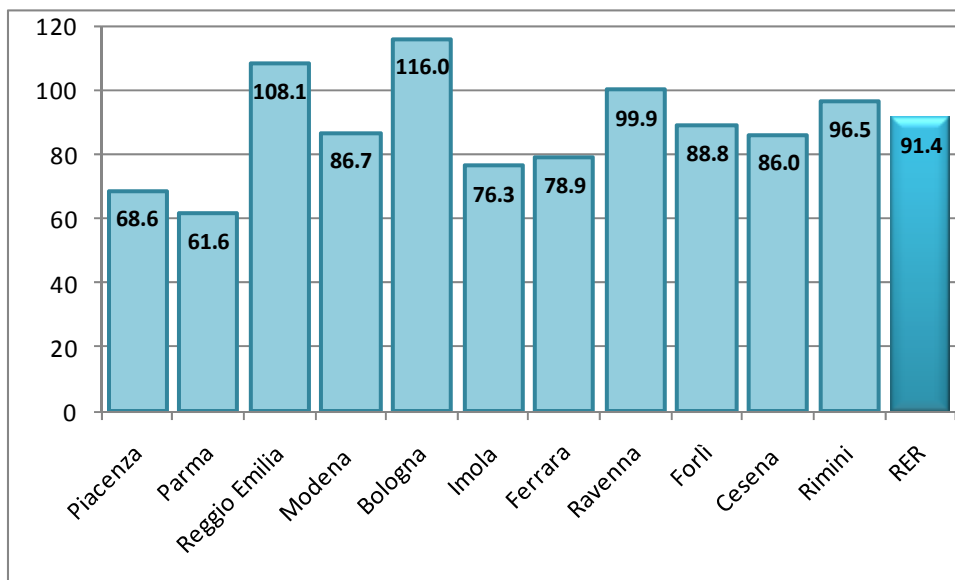
I principali indicatori di attività in Emilia-Romagna

Estensione corretta degli inviti

L'estensione corretta degli inviti è data dalla percentuale di persone che hanno ricevuto l'invito allo screening sul totale di persone eleggibili nel 2009. Costituiscono metà della popolazione bersaglio alla quale vengono sottratte le persone non invitate in accordo con i criteri di esclusione del programma. L'estensione del programma di screening regionale è pari al 91,4% (**fig. 1**) superiore al valore desiderabile definito per questo indicatore (>90%), con una sostanziale

omogeneità tra i centri della RER. Il dato osservato a livello nazionale nello stesso periodo è pari a 39,8%.

Figura 1 - Estensione corretta degli inviti nel 2009 in RER



Adesione corretta al I livello (FOBT)

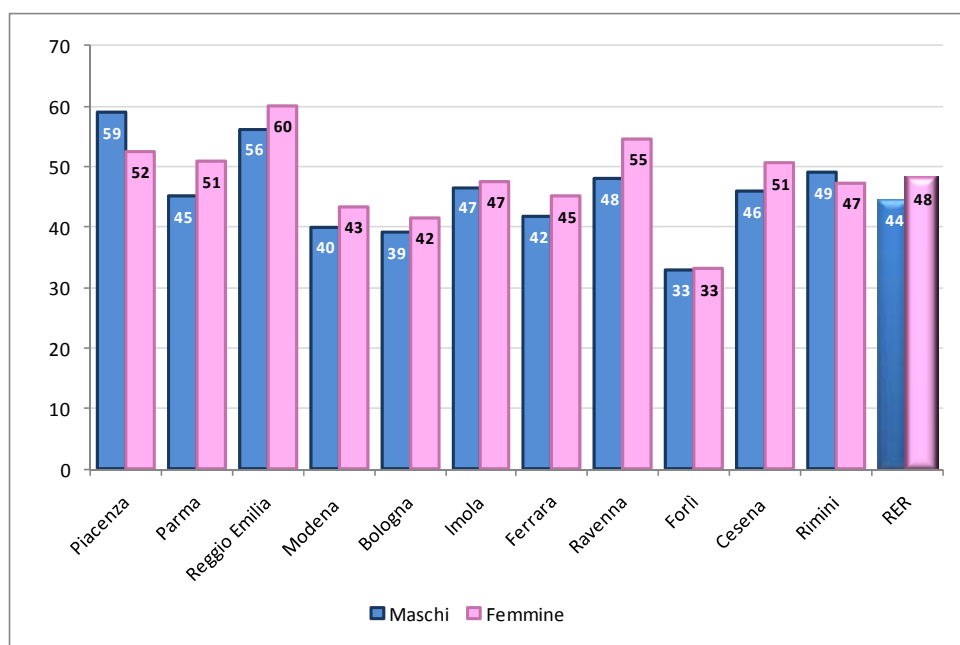
L'adesione corretta al I livello è un indicatore direttamente collegato all'obiettivo di lungo termine di un programma di screening, ovvero la riduzione di mortalità e si calcola come la proporzione di persone rispondenti sul totale della popolazione invitata, a cui sono stati sottratti gli inviti inesitati e le persone escluse dopo l'invito. Rispetto agli altri programmi di screening attivi sul territorio regionale è più complesso valutare l'adesione nel tempo in quanto, fatta eccezione per alcuni casi, non esiste una data di appuntamento che permetta di discriminare in modo netto gli aderenti dai non aderenti.

Da un'analisi sul tempo che intercorre tra la data di invito e la data del referto del test di I livello, comunque, si nota che oltre il 90% degli aderenti esegue il FOBT a meno di 6 mesi dall'invito, e, in particolare nel 2009, l'87% di chi ha aderito lo ha fatto entro tre mesi.

Considerando che abbiamo valutato l'adesione in persone invitate nel 2009 il dato ottenuto è reale. L'adesione nel 2009 in RER è sovrapponibile a quella riportata a livello italiano nello stesso anno: 51,3% rispetto a 50,0%. In linea di massima le femmine aderiscono di più, ma non in modo significativo e non ci sono differenze tra le persone a seconda dell'età.

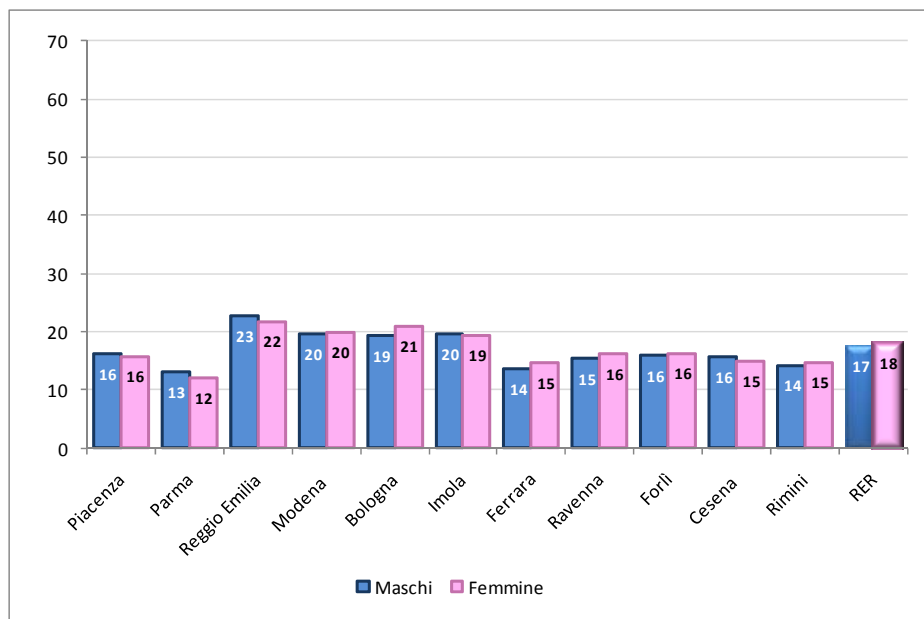
L'adesione corretta al primo invito (**fig. 2**) si aggira su una proporzione pari a 46,3%, lievemente superiore al dato nazionale (43,0%)

Figura 2 - Adesione corretta al primo invito nel 2009 in RER



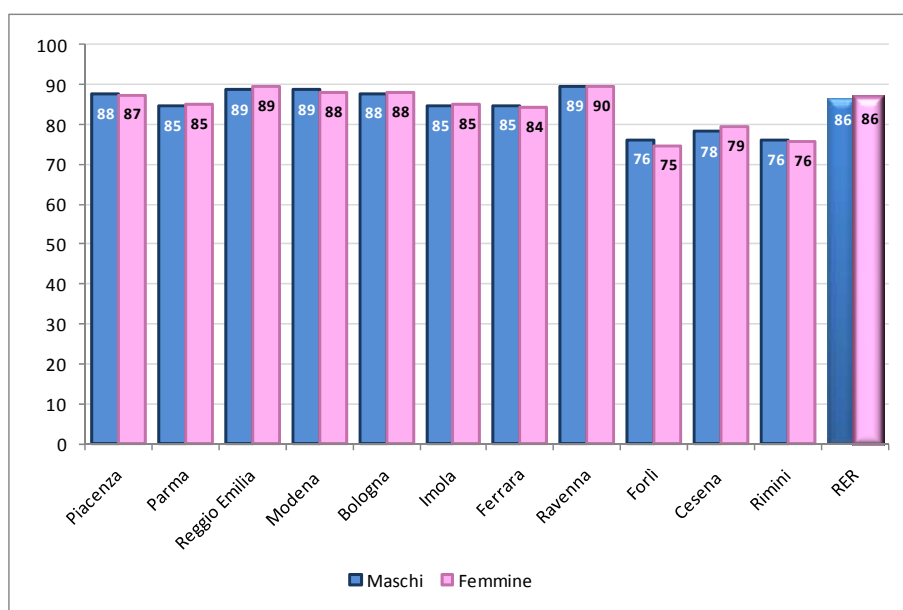
L'adesione nelle persone già invitate e mai aderenti (**fig. 3**) continua ad essere bassa, riportando un dato regionale pari a 17,7% leggermente inferiore al dato nazionale (20,6%).

Figura 3 - Adesione corretta in persone già invitate ma mai aderenti nel 2009 in RER



L'adesione in persone già aderenti precedentemente (**fig. 4**), come auspicabile, è più elevata (86,1% in RER e 84,0% in Italia) a conferma di una buona sensibilizzazione della popolazione al tema della prevenzione dei tumori del colon-retto.

Figura 4 - Adesione corretta in persone già invitate e già aderenti nel 2009 in RER

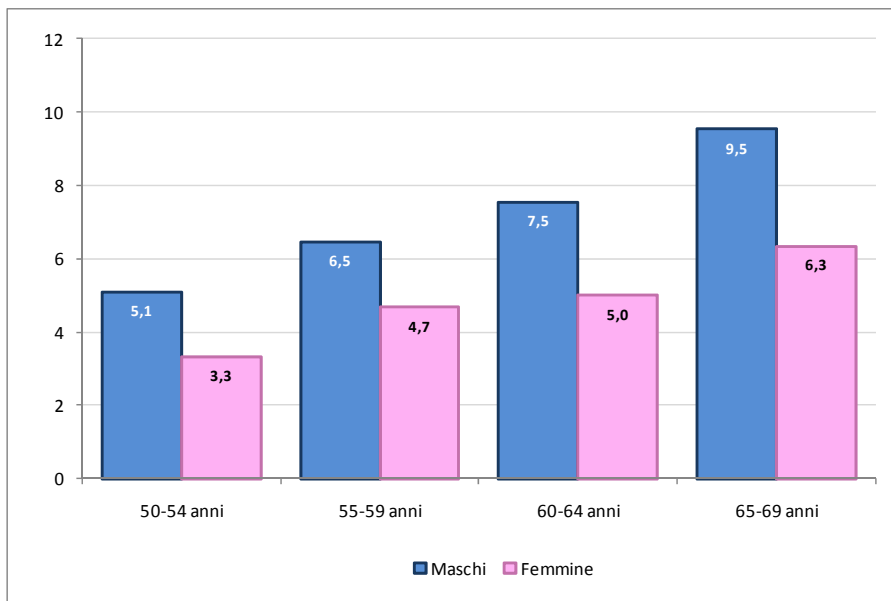


Positività al test per la ricerca del sangue occulto fecale (FOBT+)

La percentuale di test positivi è calcolata come rapporto tra le persone con test positivo e il totale di persone con test di screening adeguato. La percentuale di casi positivi al FOBT nelle persone

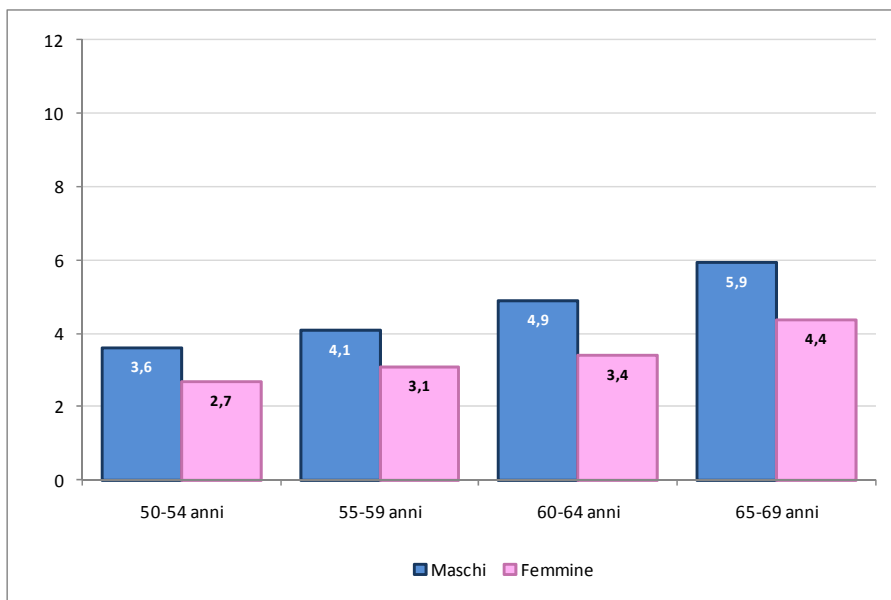
che si sottopongono per la prima volta al FOBT è pari a 5,2% e nelle persone già aderenti in precedenza è pari a 3,9%. È utile stratificare questo indicatore per sesso ed età, in quanto numerosi studi riportano, come sia il carcinoma che le lesioni precancerose, siano più frequenti nei maschi rispetto alle femmine e tendono a crescere con l'età in entrambi i sessi. Queste ipotesi trovano conferma nei dati della RER, dove si osserva nei primi esami una proporzione di positivi pari a 4,6% nei maschi e 3,4% nelle femmine, mentre dai dati riportati in **fig. 5** si nota come la positività aumenti a seconda del sesso e della classe di età.

Figura 5 - Percentuale di FOBT positivi nel 2009 per i primi esami, suddivisa per sesso ed età



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

Figura 6 - Percentuale di FOBT positivi nel 2009 per gli esami successivi, suddivisa per sesso ed età

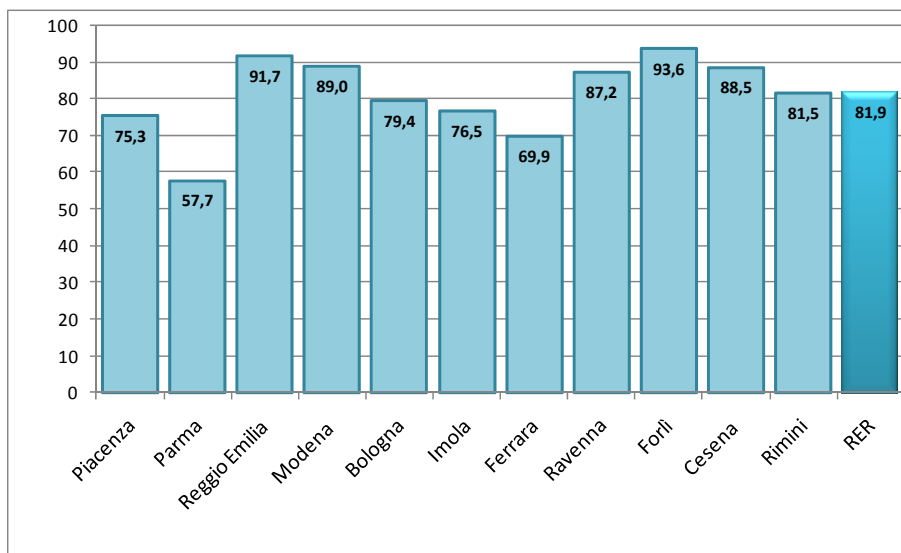


Adesione al II livello

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

Per le realtà che hanno un'adesione al test di II livello inferiore alla media regionale il problema potrebbe essere dovuto al mancato inserimento o scarto del test di II livello eseguito nel tracciato record individuale.

Figura 7 - Adesione alla colonscopia nel 2009.



Percentuale di colonscopie complete

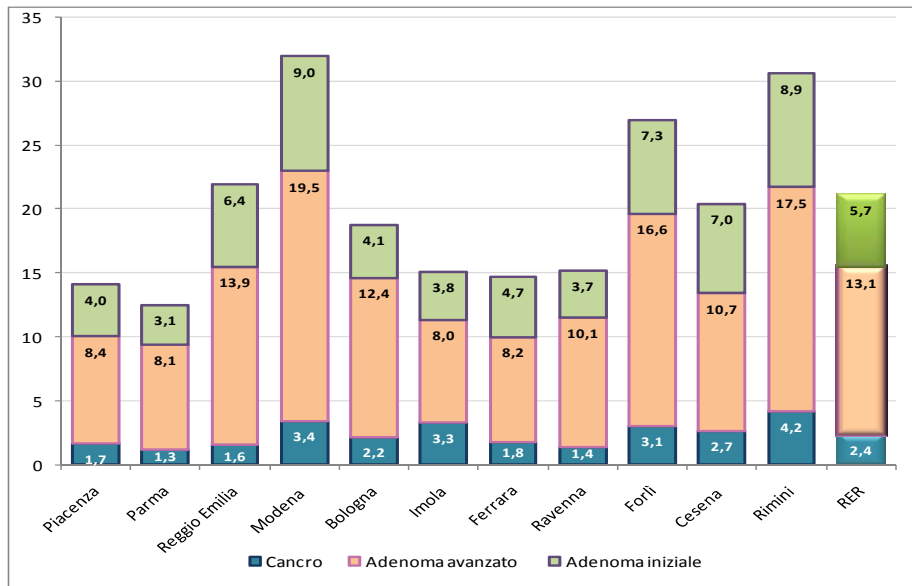
È importante monitorare il dato sulla completezza delle colonscopie, espresso come proporzione di colonscopie in cui viene raggiunto il cieco, perché è un elemento cardine per l'efficacia di un programma di screening. La percentuale di completezza nel 2009 varia dal 84,0 % a 98,9% a seconda dell'azienda e costituisce un risultato soddisfacente (standard GISCoR: accettabile $\geq 85\%$, desiderabile $\geq 90\%$). Non risultano esserci differenze importanti per sesso ed età.

DR per carcinoma, adenoma avanzato e adenoma iniziale

Il Detection Rate (DR) per cancro, adenoma avanzato e adenoma iniziale è definito come il numero di lesioni diagnosticate istologicamente documentate ogni 1.000 persone screenate. Sia ai primi esami che agli esami successivi il DR aumenta al crescere dell'età. C'è un'importante differenza tra i due sessi: i maschi hanno un DR più elevato rispetto alle femmine, in particolare nella classe di età 65-69 anni. Come per l'anno 2008, anche per il 2009 si riscontra disomogeneità tra le aziende della RER: il DR per cancro ai primi esami, infatti, varia da 1,3‰ a 4,2‰ con una media regionale pari a 2,4‰ (**fig. 8**). Il valore di riferimento dato dal GISCoR suggerisce un DR accettabile maggiore del 2‰ e desiderabile se maggiore del 2,5‰. Il dato medio regionale è comunque in linea con la percentuale nazionale del 2009 (2,7‰). Tutte le aziende della RER riportano un DR per adenoma avanzato che è almeno accettabile secondo gli standard GISCoR:

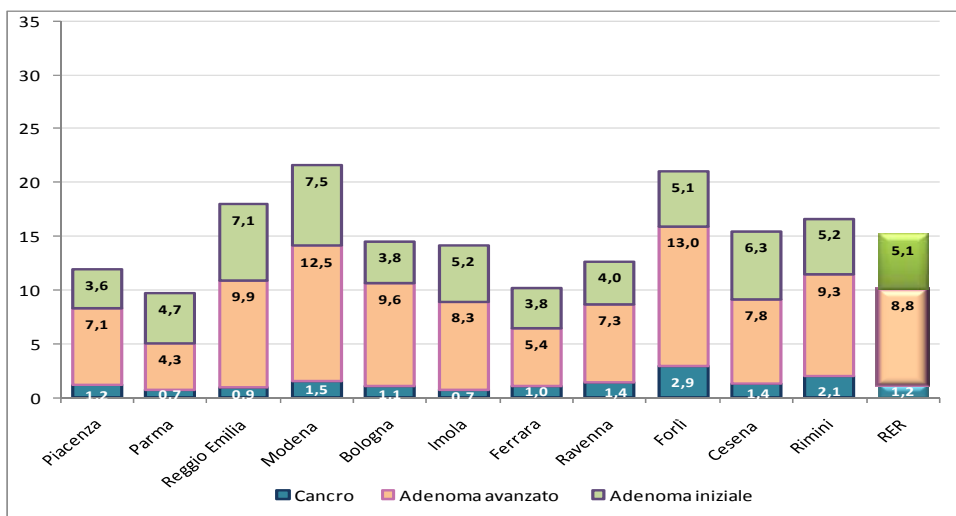
riportano infatti un valore maggiore di 7,5%. Il valore regionale è superiore allo standard desiderabile (>10%). Il DR per adenoma iniziale è leggermente più basso rispetto alla media nazionale del 2009 (8,2%).

Figura 8 - DR per cancro, adenoma avanzato e iniziale ai primi esami nel 2009 in RER



Negli esami successivi (**fig. 9**) la variabilità dei DR tra le aziende è più contenuta. Infatti il DR medio regionale per cancro è assimilabile a quello calcolato per la realtà italiana nel suo complesso nel 2009 (1,3%). Anche il range tra le aziende per il DR degli adenomi avanzati è più basso: varia infatti tra 4,3% e 13,0%. Il dato medio regionale è di poco più elevato rispetto al dato nazionale riportato nel 2009 pari a 7,6%. Una minore variabilità si osserva per il DR per adenoma iniziale.

Figura 9 - DR per cancro, adenoma avanzato e iniziale agli esami successivi nel 2009 in RER



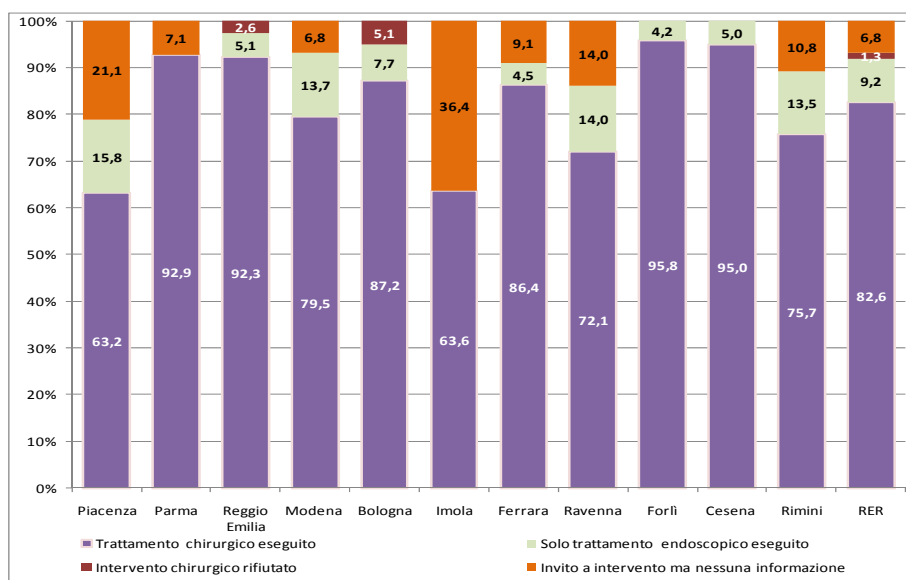
VPP del FOBT alla colonscopia (Carcinoma e Adenoma Avanzato)

Il Valore Predittivo Positivo (VPP) indica la capacità del test di primo livello di identificare correttamente le persone a rischio per la patologia in esame e costituisce quindi un indicatore di performance del programma di screening. I risultati ottenuti da tutte le aziende sono al di sopra dei valori considerati accettabili dal manuale GISCoR (Primi esami: >25%; Esami successivi >15%). La maggior parte delle aziende raggiunge anche lo standard desiderabile (Primi esami: >30%; Esami successivi >20%). Sussiste una certa variabilità tra le aziende per il VPP per adenoma avanzato che varia da 20,7% a 37,1% ai primi esami e tra 18,0% e 34,0% agli esami successivi.

Trattamento e stadio delle lesioni

In RER nel 2009 si sono rilevati complessivamente 380 casi con diagnosi di cancro. Di questi l'82,6% viene trattato chirurgicamente (**fig. 10**). Tra le aziende questa percentuale varia da 63,2% a 95,8%. I cancri trattati solo endoscopicamente costituiscono il 9,1%. È presente una piccola quota di persone che rifiutano l'intervento chirurgico, mentre il numero di persone invitate ad intervento, ma di cui non si ha nessuna informazione – circa il 6,8% a livello regionale, con valori molto diversi a seconda dell'azienda - costituisce uno stimolo per migliorare la qualità dei dati, pur essendo migliorata notevolmente rispetto a quanto rilevato nel 2008.

Figura 10 - proporzioni del tipo di trattamento dei cancri nel 2009 in RER



In **fig. 11** si riportano le informazioni sul pT e sul pN dei canceri diagnosticati nel 2009: circa un terzo era un pT1, il 2,1% riporta pT ignoto, mentre rimane una bassa percentuale (circa 6,1%) di canceri ai quali manca l'informazione sullo stadio.

Figura 11 - pT, pN dei casi di carcinoma ai primi esami e agli esami successivi.

Primi esami

	TOTALE RER						
pt	missing	N-	N+	NX	M+	Totale	%
missing	11	0	0	0	0	11	19,6
pT1*	0	34	2	20	0	56	35,4
pT2	0	21	5	0	0	26	16,5
pT3	0	28	27	0	2	57	36,1
pT4	0	2	1	0	1	4	2,5
ignoto	2	0	0	2	0	4	2,5
Totale	13	85	35	22	3	158	100,0

Esami successivi

	TOTALE RER						
pt	missing	N-	N+	NX	M+	Totale	%
missing	9	1	0	1	1	12	5,4
pT1*	0	47	5	19	0	71	32,0
pT2	1	42	6	0	1	50	22,5
pT3	1	36	34	0	2	73	32,9
pT4	0	3	7	0	2	12	5,4
ignoto	1	2	0	0	1	4	1,8
Totale	12	131	52	20	7	222	100,0

Nei casi con diagnosi di cancro e pT=T1* sono compresi sia i casi con adenoma cancerizzato sia quelli con trattamento endoscopico che quelli trattati con chirurgia. I casi con diagnosi di adenoma cancerizzato sono 36 ai primi esami e 47 agli esami successivi.

A livello regionale si è convenuto sulla necessità di raggiungere una maggiore uniformità nella codifica anatomico-patologica delle lesioni del colon asportate per via endoscopica e/o chirurgica al

fine di individuare correttamente i soggetti con adenoma cancerizzato. Il gruppo di lavoro definirà anche linee guida per il trattamento e il follow-up di tali lesioni.

In generale nell'anno 2009 sono stati riscontrati 2.446 adenomi avanzati, di cui il 96,1% ha ricevuto un trattamento esclusivamente endoscopico.

Tempi di attesa

Il monitoraggio dei tempi di attesa è utile per valutare l'organizzazione del programma di screening. Il tempo che intercorre tra l'esecuzione del FOBT e l'invio del referto negativo per quasi la totalità dei casi è inferiore a 21 giorni, standard raggiunto anche nel 2008. Il tempo tra il FOBT positivo e l'esecuzione della coloscopia costituisce, invece, un problema che coinvolge tutte le aziende anche se con diversa rilevanza. Il dato regionale del numero di colonscopie eseguite entro i 30 giorni è pari a 55,3%, contro un valore accettabile pari a 90%. Anche il tempo tra la diagnosi e l'intervento risulta essere molto lungo, per tutte le aziende della RER.

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

BIBLIOGRAFIA

- Indicatori di qualità per la valutazione dei programmi di screening dei tumori colorettali. - Manuale operativo a cura di: Manuel Zorzi, Priscilla Sassoli de' Bianchi, Grazia Grazzini, Carlo Senore e il gruppo di lavoro sugli indicatori del GISCoR - Epidemiol/Prev. 2007; 31 (1 Suppl): 1-56
- Lo screening coloretale in Italia: survey 2008 - a cura di: Manuel Zorzi, Susanna Baracco, Chiara Fedato, Grazia Grazzini, Carlo Naldoni, Priscilla Sassoli de' Bianchi, Carlo Senore, Marcello Vettorazzi, Carmen Beatriz Visioli - Osservatorio Nazionale Screening, Ottavo Rapporto, 2009

ANALISI DEI DATI RIGUARDANTI LE LESIONI TUMORALI E PRE-TUMORALI DEL COLON-RETTO DEL REGISTRO TUMORI DI PATOLOGIA DELLA REGIONE EMILIA-ROMAGNA

O Giuliani¹, F Foca¹, A Ravaioli¹, S Mancini¹, R Vattiato¹, F Falcini¹, C Naldoni², AC Finarelli², P Sassoli de' Bianchi²

¹ *Registro Tumori della Romagna, IRST, Meldola (FC)*

² *Servizio Sanità Pubblica, Assessorato Politiche per la salute, Regione Emilia-Romagna*

In Italia nel periodo 2003-2005 il tumore del colon-retto era il quarto tumore più frequente tra gli uomini e il terzo tra le donne. In termini di mortalità, nello stesso periodo era il secondo tumore più frequente sia per i maschi che per le femmine. L'impatto sociale ed economico di questa malattia è tale da giustificare le scelte di governo nell'implementare il ruolo dello screening come prevenzione. Infatti l'introduzione del programma di screening nella Regione Emilia-Romagna (RER) a partire da marzo 2005 ha, come obiettivo di lungo termine, quello di ridurre la mortalità per tumore del colon-retto, grazie alla diagnosi dei tumori in fase precoce e alla conseguente programmazione di cure meno aggressive e prognosi più favorevoli e l'incidenza attraverso l'identificazione e la cura delle lesioni precancerose quali gli adenomi avanzati.

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

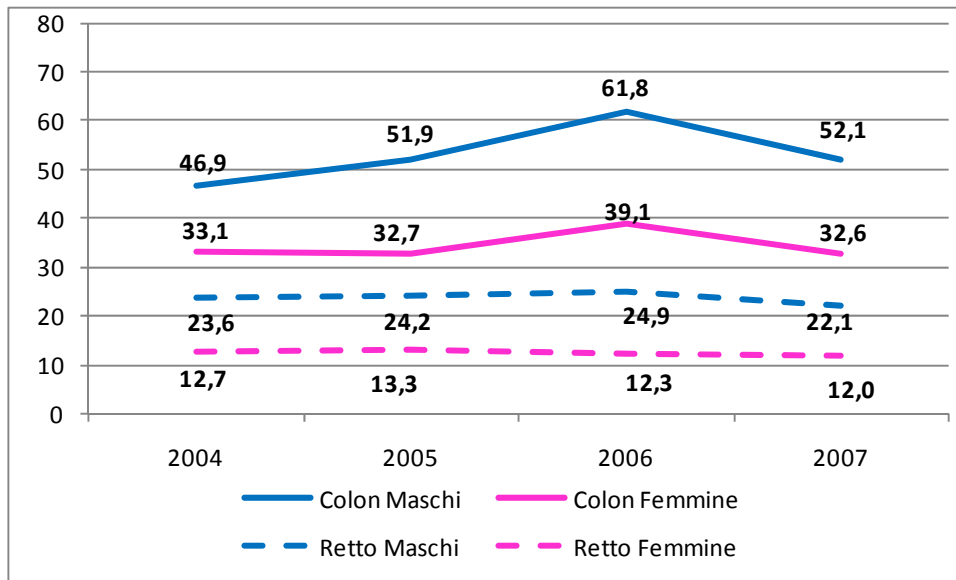
Il Registro Tumori di Patologia (RTP) del colon-retto della RER che raccoglie tutti i casi incidenti dall'1/01/2004 attraverso i Registri di popolazione già esistenti (Provincia di Parma, Reggio Emilia, Modena, Ferrara e Romagna) e attraverso l'istituzione di Registri di Patologia nelle aree sprovviste di Registro di popolazione (Piacenza e Bologna), coprendo un'area geografica con una popolazione residente totale di 4.275.843 abitanti al 1 gennaio 2008.

Il periodo analizzato nel seguente rapporto è il 2004-2007. Il Registro di Patologia di Bologna partecipa solo per il 2004-2005 e viene conteggiato nel calcolo dei numeri assoluti, ma non nelle analisi relative a tassi di incidenza, stadio TNM, stato di screening, cancri di intervallo e tumori multipli.

Dall'analisi dei dati risultano 15.153 tumori infiltranti e 941 in situ. Tra i casi infiltranti hanno come sede: 14.839 il colon-retto, 276 il canale anale (C18, C19, C20 e C21), 38 casi sono linfomi. I linfomi sono esclusi dalle successive analisi in cui si riporta la sede ICD10, in quanto hanno sede propria. Il 95,1% dei casi registrati ha una diagnosi verificata istologicamente a conferma di una buona qualità dei dati presenti nell'archivio. Gli adenocarcinomi costituiscono il tipo istologico più frequente per i tumori del colon, del giunto retto-sigma e del retto, mentre i tumori squamosi a cellule transizionali sono l'istotipo più frequente nel canale anale.

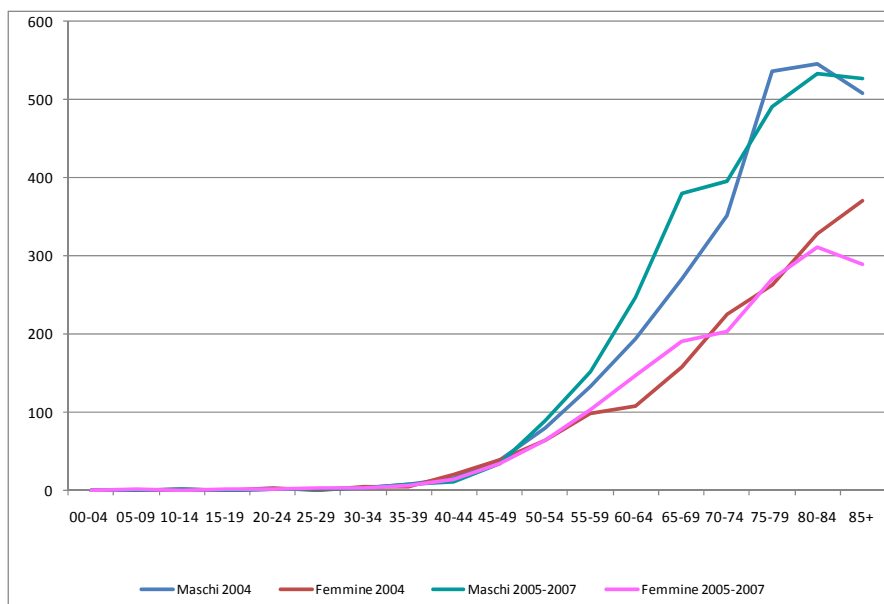
I tassi standardizzati di incidenza sulla popolazione europea calcolati per il periodo 2004-2007 per le sedi colon (C18) e retto (C19-21) mettono in evidenza un aumento dell'incidenza in accordo con l'attivazione del programma di screening (**grafico 1**). L'aumento del tasso di incidenza nel 2006 si è osservato in quasi tutte le AUSL, fatta eccezione per alcune realtà, dove il programma di screening ha risentito di problemi organizzativi che hanno rallentato l'estensione a tutta la popolazione bersaglio.

Grafico 1 - Tassi di incidenza standardizzati per età (popolazione europea) specifici per anno e sesso, nel periodo 2004-2007



Nel **grafico 2** sono riportati, i tassi specifici dei tumori invasivi per età per 100.000 residenti suddivisi per l'anno 2004 e il periodo 2005-2007. Dal grafico si nota l'effetto evidente dell'anticipazione diagnostica dovuta al programma di screening, in particolare per i maschi.

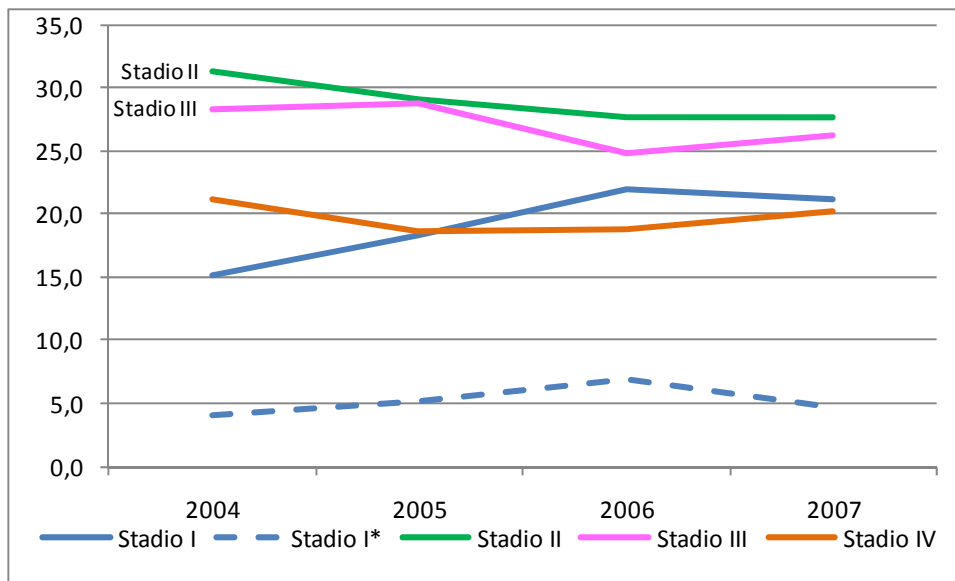
Grafico 2 - Tassi di incidenza specifici per età e sesso, per tumore del colon-retto nel periodo 2004-2007



Stadio TNM

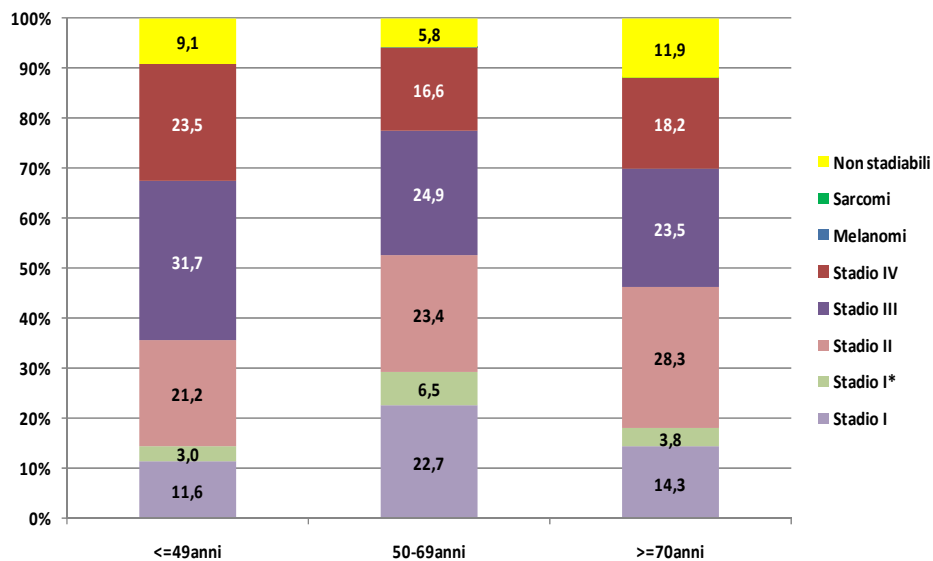
Esaminando i casi infiltranti di tumore del colon-retto (C18-C20), con stadio noto, nel periodo 2004-2007 si nota come gli stadi avanzati abbiano un leggero trend decrescente, mentre gli stadi I e I* (casi con trattamento endoscopico) presentino invece un trend crescente, in accordo con l'introduzione di un programma di screening organizzato (**grafico 3**).

Grafico 3 - Distribuzione percentuale dei casi per stadio TNM e anno di diagnosi per i tumori invasivi del colon-retto (C18-C20) nel periodo 2004-2007



Gli stadi I e I* per i tumori invasivi del colon-retto, sono più frequenti nella fascia di età interessata dal programma di screening, raggiungendo una percentuale del 29,2% (**grafico 4**).

Grafico 4 - Distribuzione percentuale dei casi per stadio TNM e classe di età per i tumori invasivi del colon-retto (C18-C20) nel periodo 2004-2007

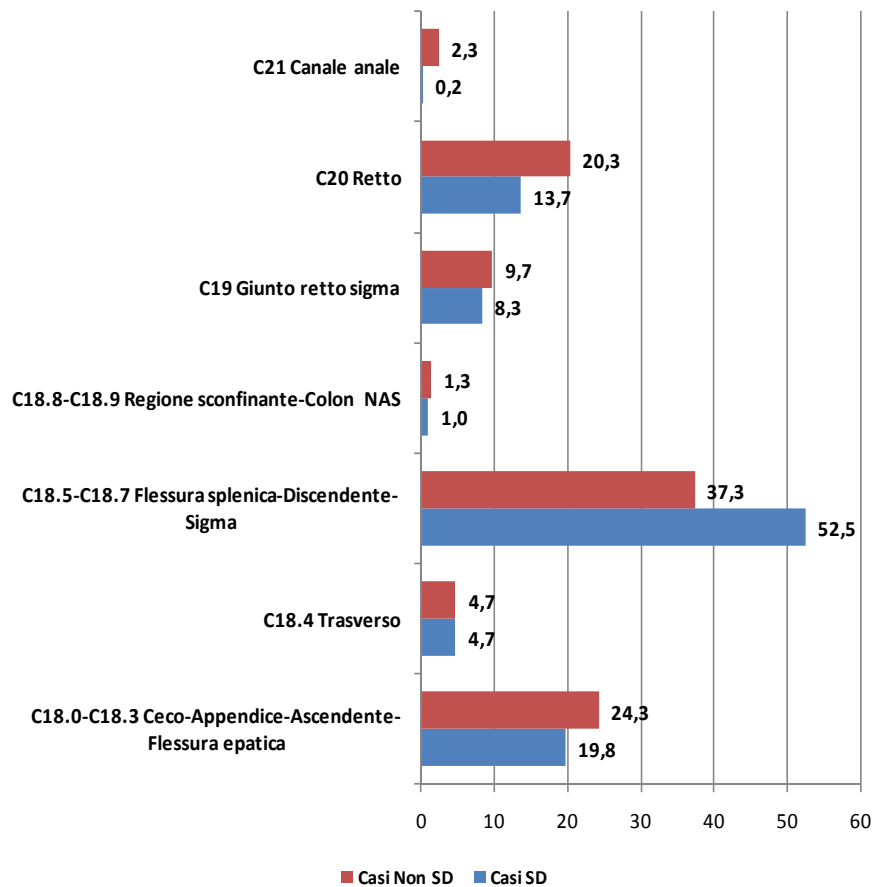


Stato di screening

Se si considerano i casi in età 50-69 anni, negli anni di attività del programma di screening (2005-2007) l'analisi si restringe a 4.714 casi di tumore in situ o invasivo, di cui il 41% è stato diagnosticato all'interno del programma (SD) e il rimanente 59% ha ricevuto la diagnosi al di fuori del programma di screening (NSD). Se confrontiamo i casi invasivi SD (1.682) con i casi invasivi NSD (2.610) sono presenti alcune differenze:

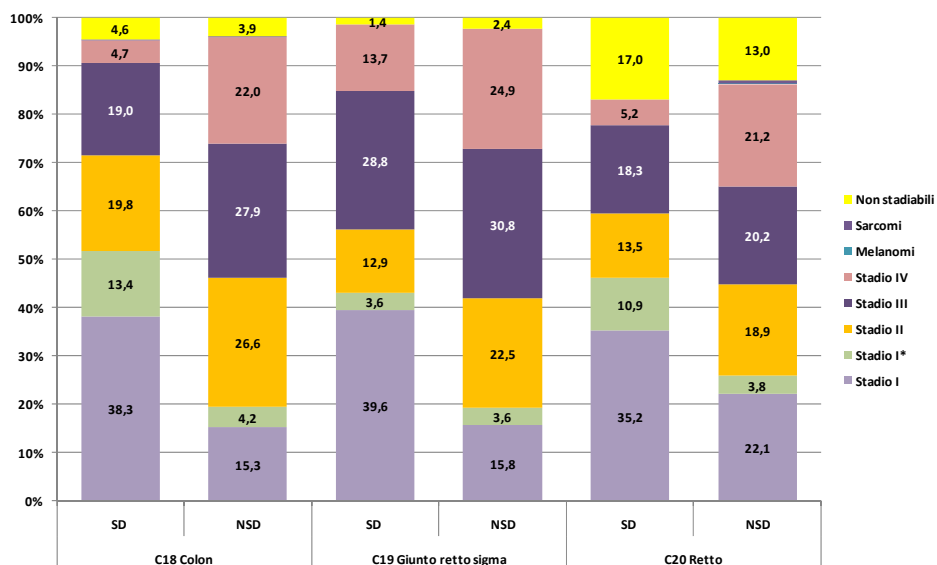
- I casi SD riportano più frequentemente una sottosede compresa tra il sigma e la flessura splenica. Mentre per le altre sottosedi si registrano percentuali più elevate nei casi NSD (**grafico 5**).

Grafico 5 - Distribuzione % dei casi per stato di screening e sottosede, nel periodo 2005-2007



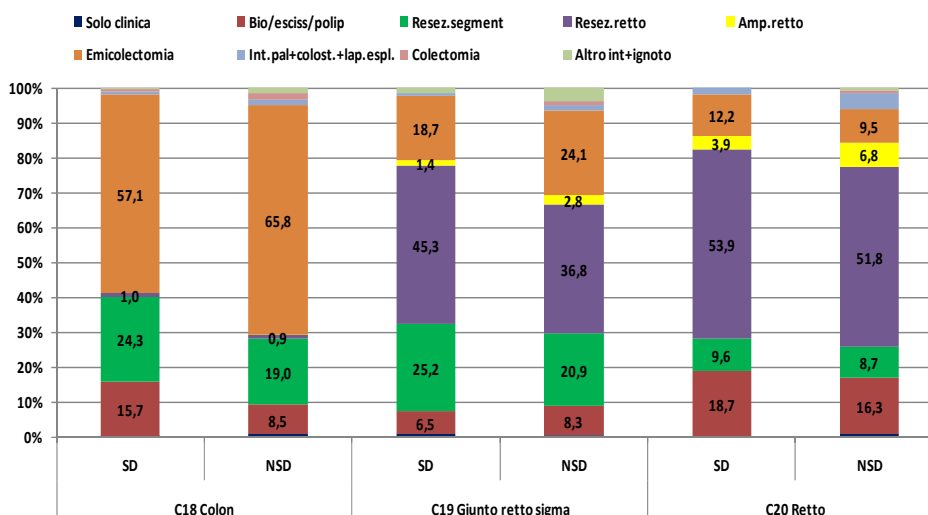
- Suddividendo i casi per sede, stato di screening e stadio si nota come la percentuale di stadi precoci: stadio I e stadio I* - polipi cancerizzati con solo trattamento endoscopico - sia più elevata nei casi SD per tutte e tre le sedi considerate: la percentuale dei casi SD nel colon con stadio precoce è pari a 51,7% nel il colon, 43,2% nel il giunto retto-sigma e 46,1% nel retto. Le percentuali di casi NSD sono rispettivamente 19,5%, 19,4% e 25,9%. (**grafico 6**).

Grafico 6 - Distribuzione % dei casi per stato di screening e stadio TNM, nel periodo 2005-2007



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

Grafico 7 - Distribuzione % dei casi per stato di screening, tipo di intervento e sede nel periodo 2005-2007



Cancri di intervallo

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

L'episodio di screening è considerato negativo anche se ha portato all'identificazione di lesioni purché non definite come cancro secondo quanto definito nella pubblicazione "Indicatori di qualità per la valutazione dei programmi di screening dei tumori coloretali. Manuale operativo Giscor 2007"

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

Nel periodo in studio (2005-2007) si sono verificati in regione 140 CI, di cui 128 invasivi e 12 in situ. I casi sono principalmente concentrati nei soggetti di età 65-69 e si distribuiscono equamente nei due anni di intervallo. Si riscontra una forte eterogeneità tra i centri, mentre la distribuzione per stadio di questi casi riporta una percentuale di casi in stadio IV pari al 21,4%.

Tumori multipli

Registrando tutti i tumori insorti in una stessa persona, è possibile studiare la storia della malattia e la tecnica diagnostica adottata. Nel periodo in studio si sono registrati 183 tumori multipli, di cui 33 casi non corrispondenti ai criteri IARC e non valutati in incidenza.

Nel 69,4% dei casi il secondo tumore si manifesta entro sei mesi dalla prima diagnosi. Tra le lesioni in situ 15 sviluppano un cancro invasivo.

Adenomi cancerizzati

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

Nel periodo 2004-2007 sono stati diagnosticati 1.147 casi di adenoma cancerizzato. Dall'analisi della distribuzione percentuale degli adenomi cancerizzati sul totale dei casi, per anno di diagnosi e classe di età, si osserva un trend crescente nella classe di età oggetto dello screening con un massimo pari al 26,3% nel 2006 (**grafico 7**).

La percentuale degli adenomi cancerizzati diagnosticati all'interno del programma (SD) va dal 29,4% nel 2005 al 26,3% nel 2007. Nei casi diagnosticati al di fuori del programma di screening la percentuale varia dal 6,3% nel 2005 al 7,9% nel 2006 (**grafico 8**).

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

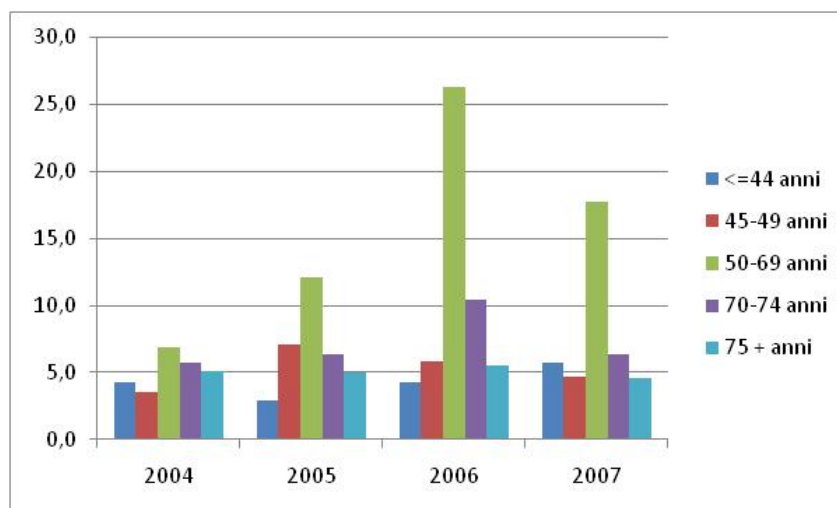
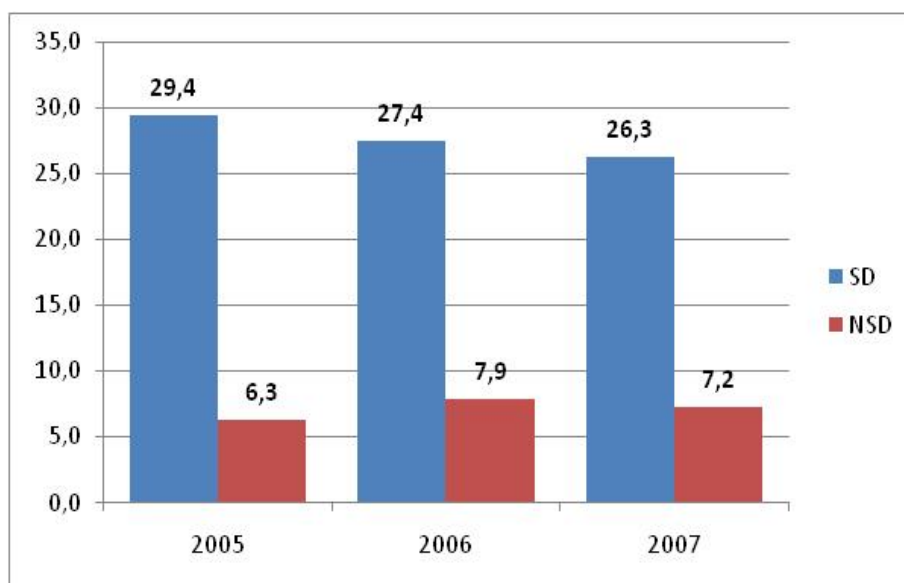


Grafico 8 - Distribuzione percentuale degli adenomi cancerizzati sul totale dei casi per stato di screening e anno di diagnosi



Considerazioni conclusive

La RER, presentando struttura per età della popolazione più anziana rispetto al dato medio italiano, ha anche un'incidenza della malattia superiore alla media nazionale.

L'aumento dei tassi d'incidenza osservato nella casistica è coerente con la recente attivazione del programma di screening. Questo aumento è a carico soprattutto dei casi in stadio I SD, fattore importante per l'efficacia dell'intervento di screening programmato.

BIBLIOGRAFIA

- I nuovi dati di incidenza e mortalità. Periodo 2003-2005 -a cura di: AIRTUM Working group - Epidemiol/Prev. 2009;33 (2 Suppl):1-26
- Indicatori di qualità per la valutazione dei programmi di screening dei tumori colorettali. Manuale operativo , a cura di: Manuel Zorzi, Priscilla Sassoli de' Bianchi, Grazia Grazzini, Carlo Senore e il gruppo di lavoro sugli indicatori del GISCoR - Epidemiol/Prev. 2007; 31 (1 Suppl): 1-56
- Lo screening coloretale in Italia: survey 2008, a cura di: Manuel Zorzi, Susanna Baracco, Chiara Fedato, Grazia Grazzini, Carlo Naldoni, Priscilla Sassoli de' Bianchi, Carlo Senore, Marcello Vettorazzi, Carmen Beatriz Visioli - Osservatorio Nazionale Screening, Ottavo Rapporto, 2009
- International Agency for Research on Cancer (*IARC*) <http://www.iacr.com.fr/multprim.pdf>

DIAGNOSI PRECOCE DELLE NEOPLASIE DEL COLON-RETTO: I DATI DEL SISTEMA DI SORVEGLIANZA PASSI (2009)

Nicoletta Bertozzi, Giuliano Carrozzi, Giorgia Vallicelli, Letizia Sampaolo, Lara Bolognesi, Alba Carola Finarelli, Paola Angelini, Rossana Mignani, Anna Rita Sacchi, Alma Nieddu, Cristian Bolla, Anna Maria Ferrari, Paolo Pandolfi, Vincenza Perlangeli, Sara De Lisio, Giovanni Blundo, Ivana Stefanelli, Aldo De Togni, Giuliano Silvi, Oscar Mingozzi, Fausto Fabbri, Michela Morri - Gruppo Tecnico Regionale PASSI

per un approfondimento su PASSI: Epicentro <http://www.epicentro.iss.it/passi/>
e Saluter <http://www.saluter.it/documentazione/rapporti/contributi/contributi-n.-65-2010>

A livello nazionale nel 2009 solo il 32% delle persone 50-69enni ha riferito di aver eseguito un esame di screening coloretale (sangue occulto negli ultimi 2 anni o colonscopia negli ultimi 5 anni); la copertura ai test di screening presenta significative differenze territoriali (Nord 46%, Centro 33% e Sud 14%, range 8% Sicilia - 62% Emilia-Romagna) (fig. 1 e 2).

Figura 1 - Screening coloretale* (%)
50-69 anni
PASSI 2009

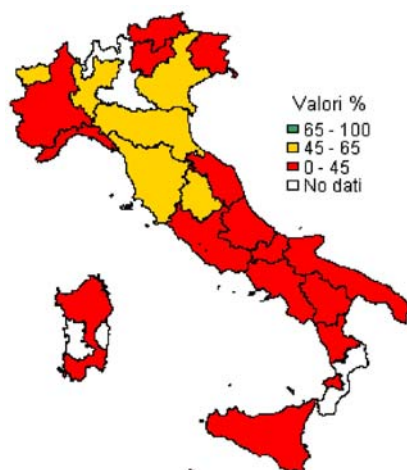
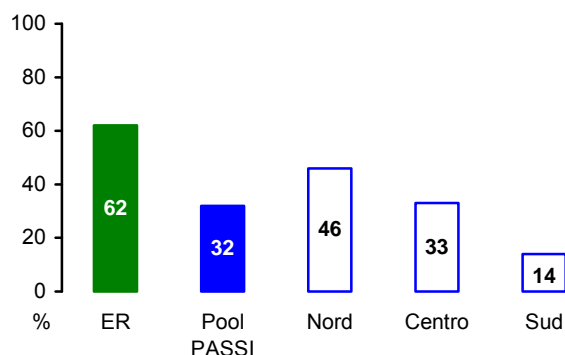


Figura 2 - Screening coloretale* (%)
50-69 anni
PASSI 2009

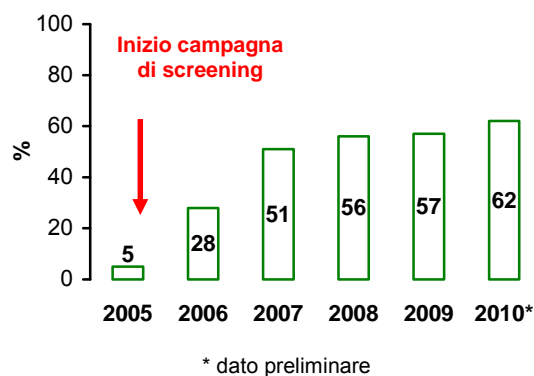


*aver eseguito un sangue occulto negli ultimi due anni o una colonscopia negli ultimi 5 anni

In Emilia-Romagna nel 2009 il 62% delle persone 50-69enni intervistate ha riferito di aver eseguito un esame per la diagnosi precoce dei tumori coloretali (ricerca sangue occulto e/o colonscopia) in accordo con le linee guida. In particolare il 57% dei 50-69enni ha eseguito la ricerca del sangue occulto negli ultimi due anni e il 9% una colonscopia preventiva negli ultimi 5 anni; il 4% ha eseguito entrambi gli esami.

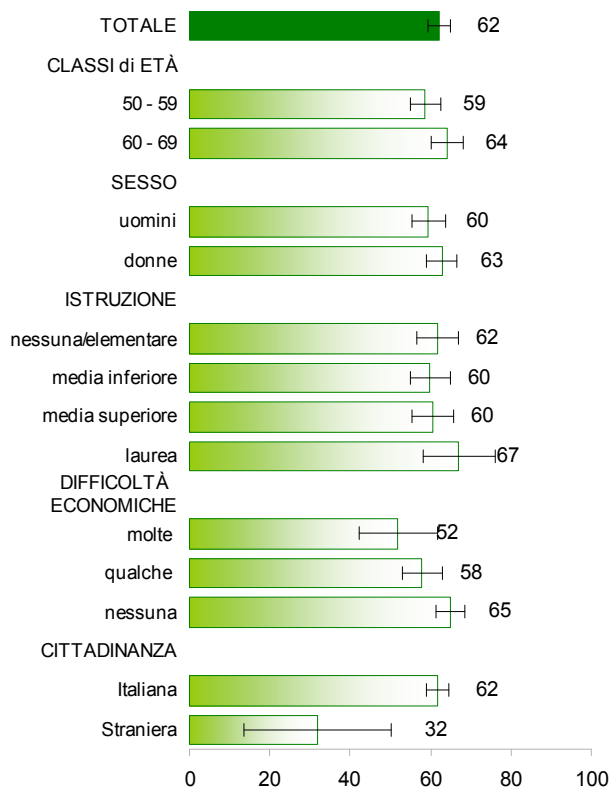
In Regione i programmi di screening aziendali sono partiti a fine marzo 2005: dopo una prima fase di avvio, già dal 2007 è stata raggiunta a livello regionale una copertura per la ricerca del sangue occulto superiore al 50% (fig. 3 e 4).

Figura 3 - Ricerca di Sangue occulto negli ultimi 2 anni (%)
50-69 anni
 Emilia-Romagna 2005-10



L'esecuzione degli esami di screening nei tempi raccomandati è risultata significativamente minore nelle persone con cittadinanza straniera.

Figura 4 - Esecuzione della diagnosi precoce* dei tumori coloretali (50-69 anni)
 Emilia-Romagna PASSI 2009 (n=1.391)



**aver eseguito un sangue occulto negli ultimi due anni o una colonscopia negli ultimi 5 anni*

Nel 2009 la percentuale di persone 50-69enni che ha eseguito la ricerca del sangue occulto preventiva negli ultimi 2 anni è pari al 57%, con differenze significative nel confronto tra le AUSL (range: 30% Forlì - 79% Reggio Emilia) (**fig. 5**).

La percentuale di persone 50-69enni che ha eseguito una colonscopia negli ultimi 5 anni è risultata pari al 9% (range: 2% Parma e Reggio Emilia - 13% Modena) (**fig. 6**).

Figura 5 - Ricerca di Sangue occulto negli ultimi 2 anni (%)
50-69 anni
Emilia-Romagna PASSI 2009

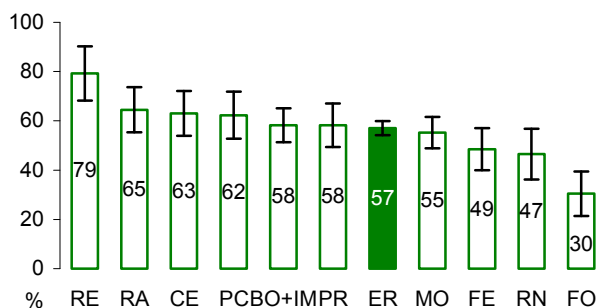
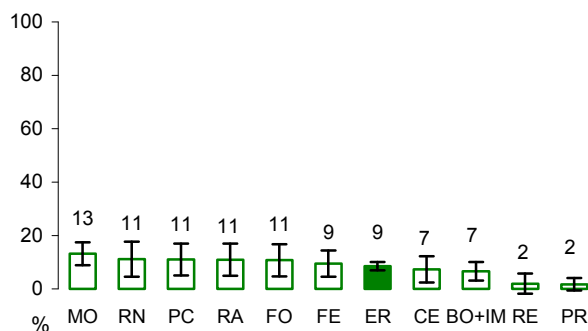


Figura 6 - Colonscopia negli ultimi 5 anni (%)
50-69 anni
Emilia-Romagna PASSI 2009

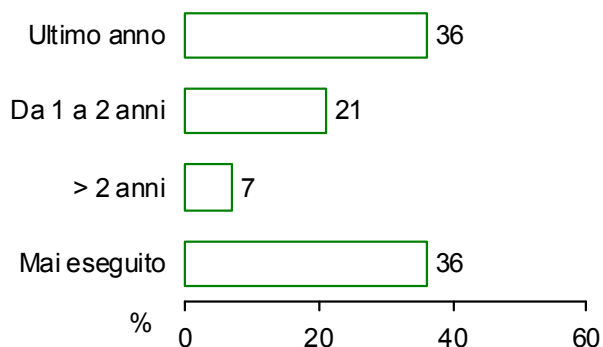


Periodicità di esecuzione del sangue occulto

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

In Emilia-Romagna nel 2009 più di un terzo (36%) delle persone 50-69enni ha riferito di non aver mai eseguito un test per la ricerca di sangue occulto a scopo preventivo (**fig. 7**).

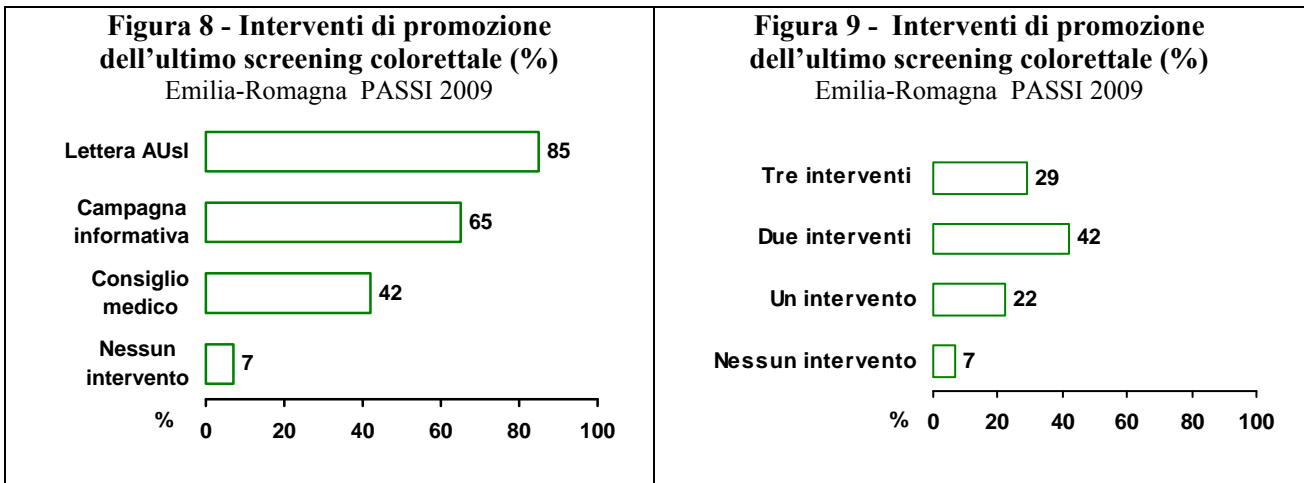
Figura 7 - Periodicità di esecuzione del sangue occulto (%)
Emilia-Romagna PASSI 2009



Promozione per l'esecuzione del Pap-test

La maggior parte delle persone 50-69enni intervistate ha riferito di aver ricevuto una lettera di invito dall'AUSL (85%) e di aver visto o sentito una campagna informativa (65%); meno della metà (42%) ha riferito il consiglio di un operatore sanitario (**fig. 8**).

La maggior parte delle persone di 50-69 anni intervistate è stata raggiunta da almeno uno degli interventi di promozione considerati (lettera, consiglio, campagna informativa); solo il 7% non ha riferito alcun intervento (**fig. 9**).

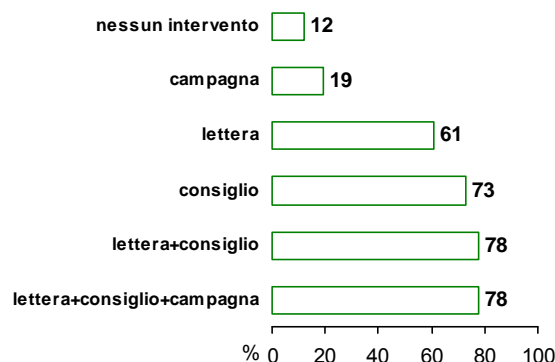


Efficacia degli elementi di promozione

Nelle persone raggiunte da più interventi di promozione, l'adesione allo screening coloretale è maggiore: infatti ha eseguito il test la maggior parte delle persone (78%) che ha ricevuto la lettera di invito associata al consiglio, mentre solo il 12% delle persone non raggiunte da alcun intervento di promozione (**fig. 10**).

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

Figura 10 - Esecuzione dello screening coloretale in rapporto agli interventi di promozione ricevuti (%)
Emilia-Romagna PASSI 2009

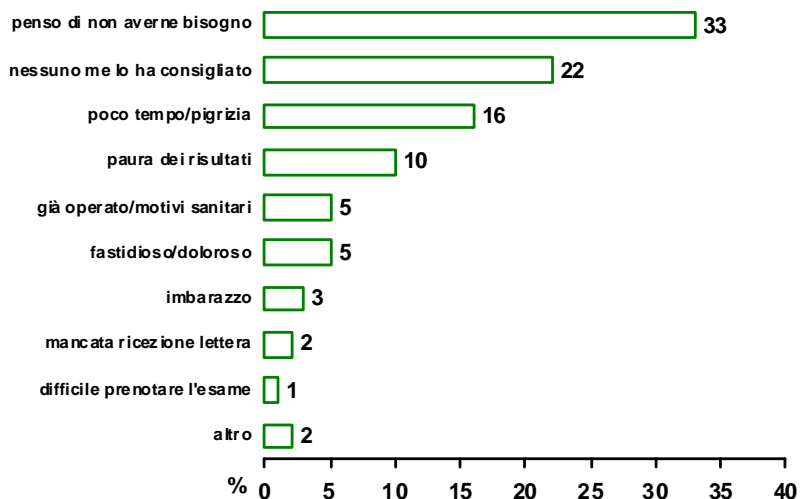


Perché non è stato eseguito lo screening coloretale?

In Emilia-Romagna più di un terzo (38%) delle persone di 50-69 anni non è risultata “coperta” per quanto riguarda la diagnosi precoce del tumore coloretale.

La non esecuzione del test di screening pare associata ad una molteplicità di fattori, tra cui giocano un ruolo principale il pensare di non averne bisogno (33%) e il non aver ricevuto un consiglio (22%) (**fig. 11**).

Figura 11 - Motivi della non esecuzione dello screening coloretale
Emilia-Romagna PASSI 2009



Conclusioni

In questi primi anni di attivazione dello screening coloretale in Regione si è già raggiunto un buon livello di copertura nella popolazione target; anche se rimane ancora un ampio margine di miglioramento, i programmi di screening organizzati si confermano essenziali nel promuovere interventi di prevenzione e diagnosi precoce riconosciuti efficaci.

BIBLIOGRAFIA

- Regione Emilia-Romagna. “Passi. Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia. Emilia-Romagna. I dati del sistema di Sorveglianza nel triennio 2007-09”. Bologna. Regione Emilia-Romagna. Dicembre 3010 (Contributi 65): <http://www.saluter.it/documentazione/rapporti/contributi/contributi-n.-65-3010>
- Istituto Superiore di Sanità. “Sistema di sorveglianza Passi. Rapporto nazionale 2009. Settembre 2009. Roma: http://www.epicentro.iss.it/passi/Pap-test/Pap-test_Passi09.pdf
- Osservatorio Nazionale screening: <http://www.osservatorionazionale screening.it>

SORVEGLIANZA ENDOSCOPICA, RIVOLTA AI FAMILIARI DI PRIMO GRADO DI PERSONE CON CARCINOMA DEL COLON-RETTO NEL PROGRAMMA DI SCREENING DELLA REGIONE EMILIA-ROMAGNA

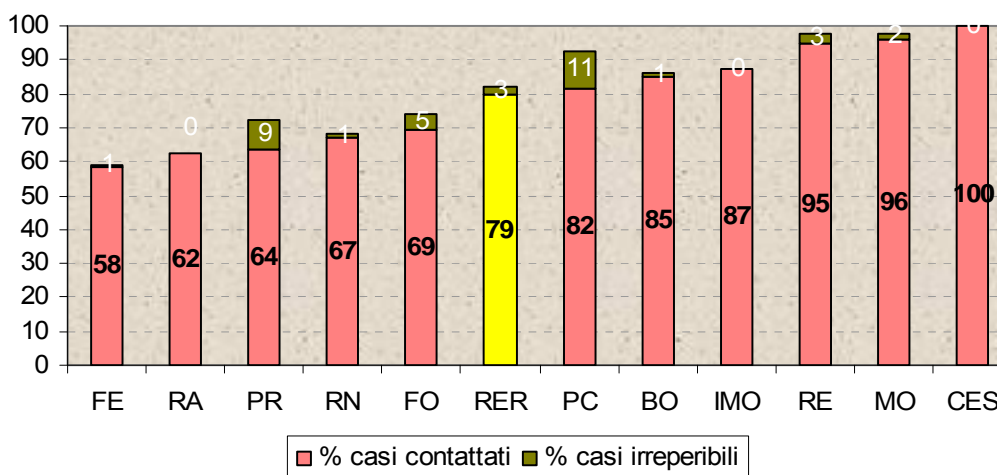
Priscilla Sassoli de' Bianchi

Il programma di screening per la diagnosi dei tumori coloretali mediante ricerca del sangue occulto fecale (FOBT), ha permesso, dall'inizio fino a tutto il 2009 di identificare 3.056 persone portatrici di tumore. Esse costituiscono i probandi da cui è partito il braccio rivolto ai familiari di I grado, cui viene proposta una colonscopia di screening.

Il primo passo consiste infatti nel contattare i probandi e ottenere, dopo aver ricostruito l'albero genealogico dei familiari di I grado, il consenso a contattarli per proporre loro la sorveglianza endoscopica. Dai dati dell'ultima rilevazione ne sono stati contattati 2.429 e 2.004 (82%) hanno acconsentito al contatto dei familiari.

Il **grafico 1** prefigura la percentuale dei probandi già contattati per AUSL:

Grafico 1 - Probandi per Azienda USL



e

Escludendo il 17,3% di probandi il cui consenso a contattare i familiari risultava ancora in sospeso, la percentuale di rifiuto è stata del 4,8%.

In totale i familiari individuati sono risultati 7.457, la gran parte dei quali non erano però eligibili per la proposta di colonscopia. L'intervento infatti è rivolto ai familiari residenti in Regione Emilia-Romagna e di età compresa tra i 40 e i 75 anni (partendo da un'età inferiore di 10 anni rispetto all'età di incidenza nel caso indice).

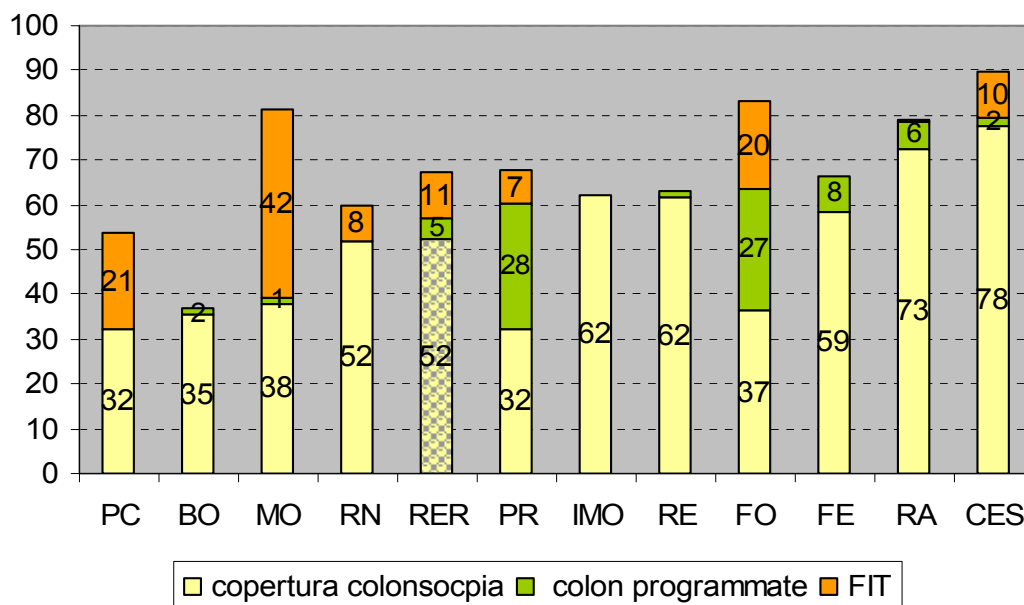
I familiari così distinti erano 1.888, dei quali 112 al momento della rilevazione non erano ancora stati contattati, mentre altri 95 risultavano irreperibili. Ulteriori esclusioni riguardano i familiari che avevano già recentemente eseguito una colonscopia (402), quelli per i quali la colonscopia è controindicata (25) o quelli seguiti per una precedente diagnosi di carcinoma colo-rettale (59).

Dei 1.195 familiari restanti, (n.75 - 6.3%) hanno rifiutato il colloquio nel quale veniva loro proposta la sorveglianza endoscopica, mentre per altri 41 erano ancora in sospeso. Al termine delle indagini e dei colloqui risultavano pertanto 1.027 familiari realmente eligibili, tra questi:

	N.	%
Ha eseguito la colonscopia	646	(62.9)
Ha programmato la colonscopia	57	(5.6)
Indeciso	35	(3.4)
FOBT in alternativa	134	(13.0)
Ha rifiutato la colonscopia	155	(15.1)

Poiché si tratta della rilevazione di un intervento in itinere - quindi con fasi del programma ancora non concluse e in cui i criteri di esclusione possono verificarsi nei diversi livelli - è difficile stabilire qual è effettivamente l'adesione al programma. Comunque, restringendo le analisi ai familiari che si è cercato di contattare (familiari ricercati) e che non presentavano criteri di esclusione, si può dire che il programma ha raggiunto lo scopo di offrire una copertura endoscopica al 57% di loro, includendo coloro che avevano accettato di programmare la colonscopia, pur non avendola ancora eseguita al momento della rilevazione dei dati. Inoltre, il programma ha offerto copertura mediante test del sangue occulto fecale in un altro 7%, come illustrato nel **grafico 2**.

Grafico 2 - Adesione per AUSL alla colonscopia proposta (eseguita + programmata) tra i familiari risultati eligibili, e adesione al solo FOBT.



Come accennato, alcuni familiari avevano già eseguito una colonscopia di controllo prima dell'invito al programma, o erano già seguiti per un precedente carcinoma colo-rettale: la copertura dei familiari di I grado, tenendo conto di questa attività spontanea extrascreening, raggiunge il 68% a livello regionale, con un range compreso tra 39 e 84%.

Tuttavia, se si considera che non tutti i probandi sono già stati contattati, che una parte non acconsente a rivolgersi ai propri familiari, che non tutti i familiari individuati sono stati ricercati, che alcuni colloqui sono rimasti in sospeso e che ovviamente non tutti aderiscono alla proposta di colonscopia, al momento si può dire che abbiano eseguito la colonscopia, o l'abbiamo almeno programmata, solo il 38% dei familiari eligibili stimabili dei 3.056 probandi.

La colonscopia nei 646 familiari che l'hanno eseguita nel programma di screening ha permesso di individuare 10 persone con carcinoma (1.5%) e 58 con adenoma avanzato (9.0%). Inoltre polipi iniziali e altre lesioni minori sono stati diagnosticati in 208 persone (32.2%) (**tab. 1**).

Tabella 1 - Esito della colonscopia nelle 646 persone esaminate nel programma di screening

	N .	%
Carcinoma	10	1.5
Adenoma avanzato	58	9.0
Adenoma iniziale	143	22.1
Altro(polipi iperplasitici...)	65	10.1
Esito negativo	370	57.3
Totale	646	100

Interpretare questi risultati non è facile, innanzitutto perché molti familiari eligibili erano compresi tra i 50 e i 69 anni e quindi potevano aver già effettuato lo screening mediante FOBT; inoltre un confronto con esperienze simili in un periodo analogo è molto limitato: in uno studio condotto nella realtà trentina, su 1.495 esaminati sono stati diagnosticati 20 carcinomi (1.3%) e 146 (9.8%) adenomi avanzati. Un altro confronto possibile riguarda i risultati in persone esaminate tramite rettosigmoidoscopia nei programmi di screening che utilizzano questo test (alcune realtà di Piemonte e Veneto), in assenza di indagini sull'eventuale familiarità, e quindi in una popolazione che si può considerare a rischio base. I dati del 2007 riportano 0.4% di carcinomi e 5.6% di adenomi avanzati su 8.678 esaminati; l'anno successivo i risultati sono simili (0.5% carcinomi e 4.8% adenomi avanzati). Occorre tenere conto che questi programmi invitano persone di 58-60 anni di età e che la rettosigmoidoscopia, limitandosi ad indagare il retto e sigma, trova mediamente 2/3 delle lesioni diagnosticabili con una colonscopia totale.

Un ultimo possibile confronto, sempre basato su una popolazione senza particolari rischi noti, invitata a rettosigmoidoscopia in età compresa tra 55 e 64 anni, lo studio SCORE 3, individua 0,8% di carcinomi e 6.3% di adenomi avanzati. I dati sono riassunti nella **tab. 2**:

Tabella 2 - Esiti da SCORE3

	% carcinomi	% adenomi avanzati
Screening familiari Emilia-Romagna con colonscopia	1.5	9.0
Studio Trento con colonscopia su familiari	1.3	9.8
Programmi Screening con rettosigmoidoscopia '07	0.4	5.6
Programmi Screening con rettosigmoidoscopia '08	0.5	4.8
Studio SCORE 3 con rettosigmoidoscopia	0.8	6.3

Per quanto riguarda lo screening rivolto ai familiari di I grado di persone che hanno avuto una diagnosi di carcinoma colo-rettale prima dei 50 anni, sono 5 le AUSL che hanno contattato dei probandi che hanno acconsentito di rivolgersi ai propri familiari: Parma, Imola, Ravenna, Cesena e Rimini. In totale dai 138 casi, sono stati individuati 498 familiari di primo grado e 113 sono risultati anagraficamente eligibili, di questi 28 sono stati esclusi successivamente e 21 hanno rifiutato il colloquio. I familiari che hanno eseguito la colonscopia sono stati 49 e tra questi vi è stata 1 diagnosi di adenoma avanzato (2%), mentre in 14 persone (28%) sono stati riscontrati adenomi iniziali o altri polipi.

Infine in 2 AUSL sono stati contattati anche i probandi tra i 50 e i 70 anni con diagnosi al di fuori del programma di screening: 254 casi a Ravenna e 147 a Cesena. Sono disponibili i dati completi solo per Cesena: il 12% ha rifiutato il consenso, 71 familiari sono stati invitati a colloquio e tra i 65 risultati eligibili 51 hanno eseguito la colonscopia. I familiari che hanno avuto diagnosi di adenoma avanzato sono 6 (11.5%).

BIBLIOGRAFIA

- Lo screening coloretale in Italia: survey 2007 - a cura di: Manuel Zorzi, Chiara Fedato, Carlo Naldoni, Romano Sassatelli, Priscilla Sassoli de' Bianchi, Carlo Senore, Marcello Vettorazzi, Carmen Beatriz Visioli - Osservatorio Nazionale Screening, Settimo Rapporto, 2008
- Baseline findings of the Italian multicenter randomized controlled trial of "once-only sigmoidoscopy"--SCORE. Segnan N, Senore C, Andreoni B, Aste H, Bonelli L, Crosta C, Ferraris R, Gasperoni S, Penna A, Risio M, Rossini FP, Sciallero S, Zappa M, Atkin WS; SCORE Working Group--Italy. *J Natl Cancer Inst.* 2002 Dec 4;94(23):1763-72
- Lo screening coloretale in Italia: survey 2008 a cura di: Manuel Zorzi, Susanna Baracco, Chiara Fedato, Grazia Grazzini, Carlo Naldoni, Priscilla Sassoli de' Bianchi, Carlo Senore, Marcello Vettorazzi, Carmen Beatriz Visioli - Osservatorio Nazionale Screening, Ottavo Rapporto, 2008

LA GESTIONE DEL RISCHIO FAMILIARE NEI TUMORI DEL COLON-RETTO: ESPERIENZA ITALIANA

Carlo Senore – CPO Piemonte

È noto che le persone con anamnesi familiare positiva per Cancro coloretale (CCR) presentano un aumentato rischio di malattia. Non vi sono però raccomandazioni condivise e supportate da chiare evidenze relativamente alla gestione di questi soggetti, in particolare nell'ambito dei programmi di screening.

Nella prospettiva della pianificazione di interventi di sanità pubblica, vale la pena di ricordare che secondo diverse stime la quota di tumori coloretali attribuibile alla storia familiare varia tra il 4 e il 9%, a fronte di un 9% dei casi attribuibili all'abitudine al fumo e al 15% attribuibile al soprappeso e/o ridotta attività fisica. La consapevolezza del rischio legato alla storia familiare rappresenta un fattore di limitato impatto sulla decisione di un soggetto di aderire allo screening: è stato stimato che la quota di adesione attribuibile alla presenza di familiarità è pari all'8%, a fronte di un 36% attribuibile all'azione di counseling del medico di famiglia.

Per quanto concerne la dimensione del rischio associato ad una storia familiare positiva, le evidenze disponibili indicano che il rischio nelle persone con familiarità positiva tende ad aumentare con l'età, come per le persone con anamnesi familiare negativa, anche se questo aumento mostra una anticipazione di 5-10 anni nelle persone con parenti affetti da CCR (**fig. 1**). Il rischio è poi associato al grado di parentela, al numero dei parenti affetti ed all'età di insorgenza della malattia (**fig. 2**).

Per i soggetti con parenti di I grado affetti – escluse sindromi genetiche - non ci sono però evidenze di una diversa storia naturale del cancro coloretale o di una differente performance diagnostica dei test di screening. Il rischio è funzione dell'età di insorgenza del caso nel parente affetto, ma per il parente sano il rischio di ammalarsi diminuisce con l'aumentare dell'età e, secondo dati derivati dai registri di popolazione, tende a diventare uguale a quello della popolazione generale dopo i 60 anni. Non ci sono evidenze significative riguardo al beneficio della sorveglianza nelle persone con una storia familiare di CCR (sempre escludendo le sindromi genetiche) e non è chiaro in chi, a che età e con che frequenza eseguire la colonscopia. Nelle famiglie a rischio moderato il riscontro di neoplasia avanzata è raro in età ≤ 45 anni e se non è presente alla colonscopia iniziale rimane un riscontro raro fino ai 65 anni.

L'esperienza italiana

In vari programmi di screening italiani sono stati attivati interventi miranti ad identificare e a inserire, in programmi di sorveglianza specifici, persone con rischio familiare. I criteri adottati per selezionare il caso indice e i familiari a rischio mostrano una ampia variabilità.

- per il caso indice:
 - paziente con cancro ≤ 60 anni o ≥ 60 anni con almeno 1 parente di I grado con cancro (Toscana, Verona);
 - paziente con cancro ogni età (Trento, Pavia); paziente screen-detected (SD) con cancro ≤ 70 anni (Emilia-Romagna);
 - paziente con cancro o adenomi avanzati SD età ≤ 60 anni (Feltre).
- per il familiare su cui condurre l'intervento:
 - residenti in età compresa tra 45 e 75 anni oppure 10 anni in meno del probando (Toscana, Verona);
 - residenti nella stessa AUSL di età 45-75 anni (Toscana, Trento);

- età compresa tra 25 e 70 anni (Feltre);
- età compresa tra 50 e 74 anni oppure 10 anni in meno del probando fino a 74 anni (Emilia-Romagna).

In tutti questi progetti, comunque, ai familiari identificati veniva proposto un esame con colonscopia totale.

Una prima valutazione di questa attività, presentata al convegno GISCoR di Rovereto ha mostrato che a partire da circa 3.500 casi indice, sono stati individuati 3.600 familiari eleggibili dopo valutazione di eventuali criteri di esclusione, di cui un terzo ha aderito all'invito alla colonscopia. La prevalenza di adenomi avanzati e CCR non è risultata molto diversa da quella riscontrata nella popolazione di screening della stessa età.

La conclusione è che l'impegno organizzativo richiesto è probabilmente sproporzionato rispetto al beneficio che si può raggiungere. Con lo stesso impiego di risorse si potrebbero probabilmente ottenere benefici certi e più sostanziali, riducendo ad esempio la quota di non aderenti al secondo livello dopo ricerca del sangue occulto nelle feci (FOBT) positivo. Inoltre la scelta di adottare protocolli disomogenei rende comunque difficile derivare da queste esperienze informazioni utili a colmare le aree di incertezza su questo specifico problema.

Sarebbe auspicabile che le iniziative avviate sul problema della gestione del rischio familiare nei programmi di screening fossero maggiormente coordinate e possibilmente inserite in un programma di ricerca ben disegnato, con obiettivi precisi e condivisi.

Figura 1: Rischio familiare, studi prospettici

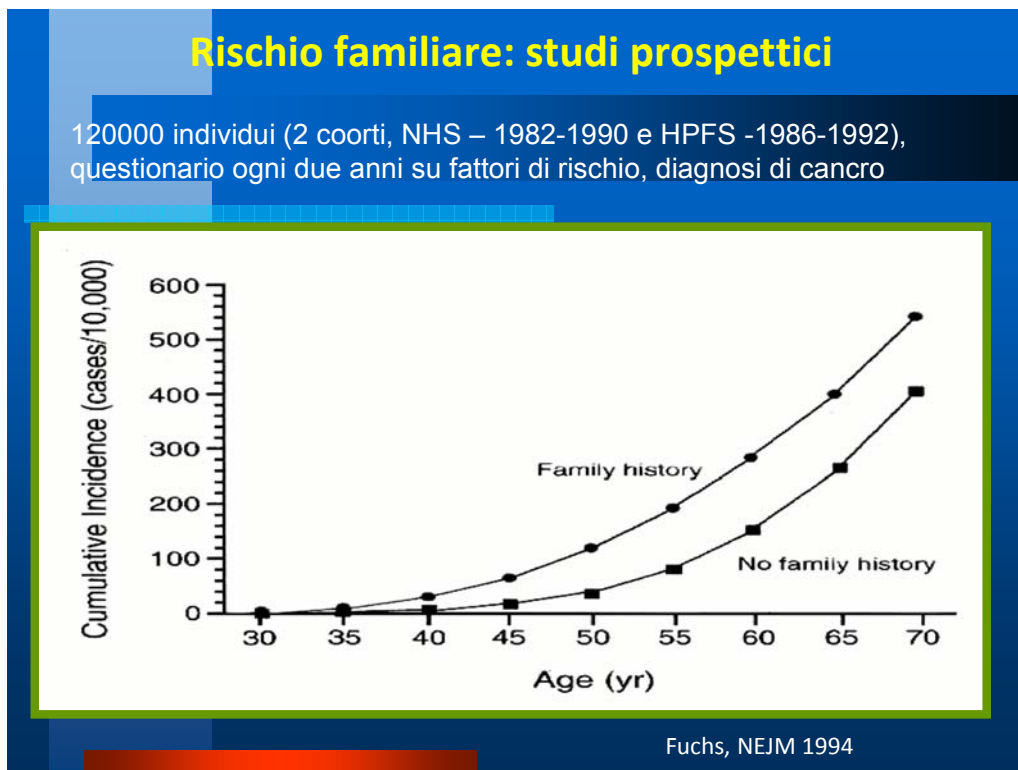
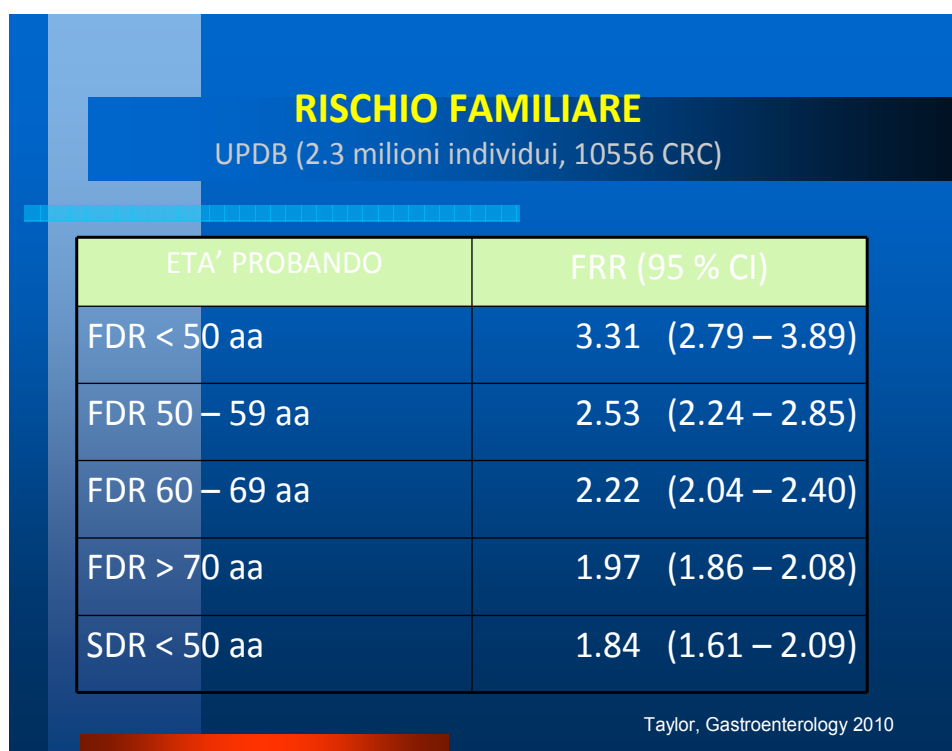


Figura 2: Rischio familiare: associazione a diversi fattori



BIBLIOGRAFIA

- Hoffmeister M, Schmitz S, Karmrodt E, Stegmaier C, Haug U, Arndt V, Brenner H. Male sex and smoking have a larger impact on the prevalence of colorectal neoplasia than family history of colorectal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8(10):870-6.
- de Vries E, Soerjomataram I, Lemmens VE, Coebergh JW, Barendregt JJ, Oenema A, Møller H, Brenner H, Renehan AG. Lifestyle changes and reduction of colon cancer incidence in Europe: A scenario study of physical activity promotion and weight reduction. *Eur J Cancer* 2010;46(14):2605-16.
- Senore C, Armaroli P, Silvani M, et al. Comparing different strategies for colorectal cancer screening in Italy: predictors of patients' participation. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(1):188-98.
- Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, Hunter DJ, Speizer FE, Willett WC. A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med.* 1994;331(25):1669-74.
- Taylor DP, Burt RW, Williams MS, Haug PJ, Cannon-Albright LA. Population-based family history-specific risks for colorectal cancer: a constellation approach. *Gastroenterology.* 2010;138(3):877-85.
- Castells A, Castellví-Bel S, Balaguer F. Concepts in familial colorectal cancer: where do we stand and what is the future? *Gastroenterology.* 2009 Aug;137(2):404-9.
- Sondergaard JO, Bulow S & Lynge E. Cancer incidence among parents of patients with colorectal cancer. *Int.J.Cancer,* 1991;47(2): 202-206.
- Dove-Edwin I, Sasieni P, Adams J, Thomas HJ. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic surveillance in individuals with a family history of colorectal cancer: 16 year, prospective, follow-up study. *BMJ* 2005; 331(7524):1047.

IL MODELLO DI SCREENING DEI TUMORI COLORETTALI CON RETTOSIGMOIDOSCOPIA NELLA REGIONE PIEMONTE

Carlo Senore – CPO Piemonte

In Piemonte è stato avviato dal 2004 un programma di screening per i tumori coloretali che prevede **(fig. 1)**:

- l'offerta dalla rettosigmoidoscopia (RS) una tantum a tutti i soggetti che compiono i 58 anni con possibilità, per i soggetti che la rifiutano di effettuare il test per la ricerca del sangue occulto fecale (FOBT);
- l'offerta del FOBT con cadenza biennale a tutta la popolazione di età compresa tra 59 e 69 anni al momento dell'inizio del programma.

La scelta di una strategia di screening basata sulla RS offerta a 58 anni di età è derivata dalle stime sulla frequenza di adenomi e sull'incidenza attesa di carcinoma colo rettale (CCR).

Il 90% dei CCR si manifesta dopo i 55 anni di età e fino ai 70 anni circa 2 tumori su 3 vengono diagnosticati nel sigma e nel retto. Si stima che più dell'80% dei tumori che si sviluppano in questi segmenti distali del colon derivi da polipi adenomatosi. L'incidenza di adenomi mostra una tendenza all'aumento con l'età, ma è stato osservato che nel retto-sigma la prevalenza di adenomi raggiunge un picco intorno ai 60 anni per restare poi stabile negli anni successivi. L'offerta di una RS a 58 anni permetterebbe quindi di massimizzare il beneficio ottenibile in termini di prevenzione di futuri tumori derivati da lesioni adenomatose che hanno iniziato a svilupparsi prima dei 60 anni, contenendo entro valori molto bassi la proporzione di casi in cui un tumore si manifesta prima dell'effettuazione del test di screening. Questa ipotesi è stata confermata da due trial di valutazione dell'effetto protettivo dello screening con RS offerta una sola volta nella vita.

La riduzione di incidenza di CCR è risultata del 33% a 12 anni nello studio inglese e del 31% a 11 anni nello studio italiano tra le persone sottoposte a screening. La riduzione di mortalità specifica è del 43% nello studio inglese e del 38% nello studio italiano sempre tra le persone aderenti.

La RS ha un limite nella ridotta sensibilità per i tumori prossimali. Secondo i dati di uno studio condotto per valutare la prevalenza e la distribuzione per sede delle lesioni del colon-retto in adulti asintomatici, circa il 70% delle neoplasie avanzate verrebbe identificato dalla RS flessibile. Si stima quindi che solo il 25% dei tumori ad insorgenza nel colon prossimale può essere prevenuto effettuando una colonscopia totale in soggetti con polipi distali ad alto rischio, come attualmente previsto dal protocollo del programma di screening.

D'altra parte nella fascia di età di screening la prevalenza di lesioni prossimali è bassa e il beneficio di una eventuale colonscopia per la prevenzione delle lesioni prossimali non è dimostrato se non forse per le persone al di sopra dei 60 anni di età.

La scelta dello screening con RS rispetto al FOBT risulta anche sostenuta da una simulazione dell'impatto di ciascuna strategia su un periodo di 10 anni con un programma di screening esteso a tutto il Piemonte: 5 round di screening con FOBT biennale offerti a tutti i residenti di età compresa fra i 50-69 anni (1.127.359) e lo screening con RS offerto una tantum a tutti i residenti che ogni anno compiono 58 anni (58.096).

Assumendo un'adesione del 25% e del 30% rispettivamente alla RS e al FOBT è stato calcolato il numero di test da effettuare ogni anno, i costi associati ed il numero di decessi evitati e di casi prevenibili **(tab. 1)**.

Inoltre si può stimare che il carico di lavoro endoscopico derivante dall'adozione del programma RS sia inferiore a quello che si avrebbe con l'adozione del programma FOBT **(tab. 2)**.

L'adesione alla RS risulta generalmente inferiore all'adesione raggiunta al primo round con il FOBT, ma occorre considerare che l'effetto protettivo di questo ultimo test dipende dalla sua regolare ripetizione. I dati disponibili sembrano indicare che dopo alcuni round di screening la proporzione di popolazione invitata al FOBT che risulta regolarmente aderente è inferiore al 50% e confrontabile con la proporzione di aderenti ad un singolo invito con RS. Occorre considerare peraltro che un singolo esame RS garantisce una protezione prolungata a tutti coloro che vi si sottopongono (**tab. 3**).

La scelta di utilizzare anche il FOBT, offerto con cadenza biennale fino ai 69 anni, consente di estendere il programma anche a fasce di popolazione che non potrebbero essere coperte con lo screening endoscopico, ma garantisce anche il rispetto delle preferenze dei pazienti. L'offerta sequenziale del FOBT offre la possibilità alle persone di 58 anni che rifiutano la RS di accedere comunque ad un test di provata efficacia e riduce le differenze di genere nell'adesione (**fig. 2**)

Tabella 1 - simulazione costi e benefici

Piemonte Adesione: FS 25%; FOBT 30%	N test/anno	Costo € /anno	Morti evitate	Casi prevenuti
FOBT 50-69 aa ogni 2 anni	165383 + CT: 4408	4.134.583	395 + 223	446
FOBT 50-57 aa + FS "once only" 58 aa	68942 + CT: 2022	1.723.549	90	Dato non quantificabile
FS "once only" 58 aa	14617 + CT: 1023	1.388.623	58 + 575	1150
FS "once only" 58 aa + FOBT 50-69	47328 (87928-7697) CT:1168 (2179-189)	1.183.193 (2.198.209 - 192.342)	190 + 94	188
FS 54 e 64 aa	28513 + CT: 1996	2.708.745	114 + 845	1690

Tabella 2 - Carico di lavoro endoscopico con FOBT e RS : simulazione sul programma di Torino

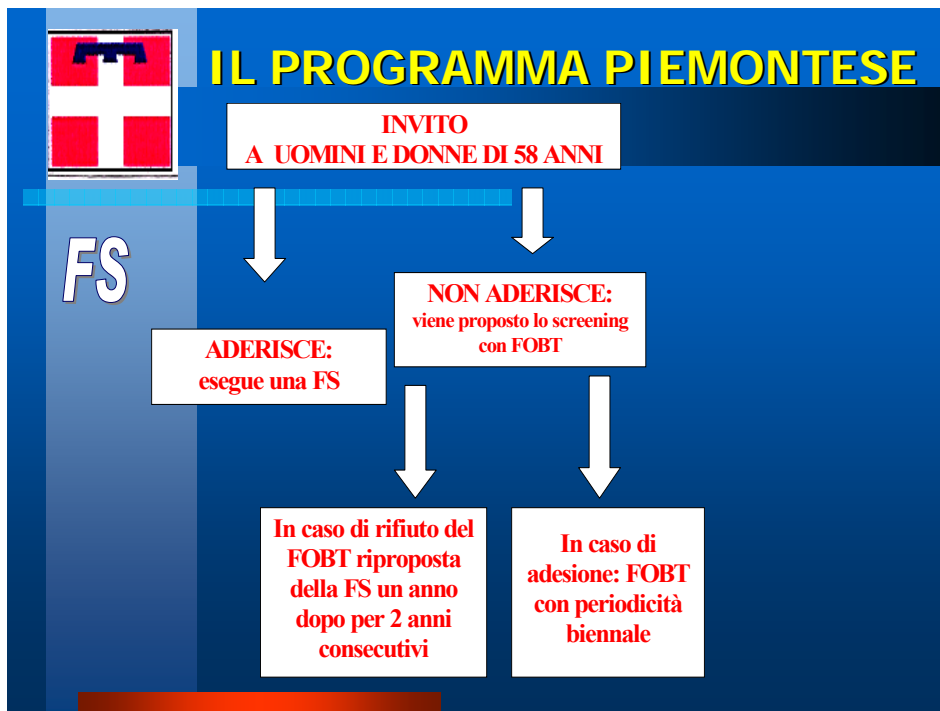
FOBT		
120,000 PERSONE DI ETA' 50 - 69		
PARTECIPAZIONE	50%	Carico di lavoro endoscopico: 3000 CT (= 9000 RS)
POSITIVITA'	5%	

RS		
12,000 PERSONE DI 58 ANNI		
PARTECIPAZIONE	50%	Carico di lavoro endoscopico: 6000 RS + 450 CT
INVII IN TC	7.5%	

Tabella 3 - Stima adesione cumulativa FOBT versus RS

		I ROUND	7 ANNI / 4 ROUND
RS	VERONA	39.3%	39.3%
	TORINO	29.6%	29.6%
RS – SCAMBIO	VERONA	55.2%	49.9%
	TORINO	38.8%	35.7%
FOBT	EMILIA-ROMAGNA	59.5%	39.9%
	ITALIA	50.0%	33.5%

Su 4 round il 67% degli aderenti al I passaggio esegue 4 test



COPERTURA RAGGIUNTA CON L'OFFERTA DEL SOF AI NON ADERENTI ALLA RS 2009



BIBLIOGRAFIA

- Atkin WS, Edwards R, Kralj-Hans I et al. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 375(9726):1624-33
- Segnan N, Armaroli P, Bonelli L, et al. Once-Only Sigmoidoscopy in Colorectal Cancer Screening: Follow-up Findings of the Italian Randomized Controlled Trial—SCORE. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1-13
- Segnan N, Senore C, Andreoni B, et al. . Comparing attendance and detection rate of colonoscopy with sigmoidoscopy and FIT for colorectal cancer screening. *Gastroenterology*. 2007; 132(7):2304-12.
- Baxter NN, Goldwasser MA, Paszat LF, Saskin R, Urbach DR, Rabeneck L. Association of Colonoscopy and Death From Colorectal Cancer
- Brenner H, Hoffmeister M, Arndt V, Stegmaier C, Altenhofen L, Haug U. Protection From Right- and Left-Sided Colorectal Neoplasms After Colonoscopy: Population-Based Study *J Natl Cancer Inst* 2010;102:89-95
- Brenner H, Chang-Claude J, Seiler CM, Rickert A, Hoffmeister M. Protection from colorectal cancer after colonoscopy: a population-based, case-control study. *Ann Intern Med*. 2011;154(1):22-30.

L'ESPERIENZA DELLE INIZIATIVE DI RETRAINING PER ENDOSCOPISTI E PATOLOGI NEL PROGRAMMA DI SCREENING COLORETTALE DELLA REGIONE EMILIA-ROMAGNA

Patrizia Landi*, Evandro Nigrisoli**

* *U.O. Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva - AUSL Bologna*

** *U.O. Anatomia Patologica – AUSL Cesena*

Dal 21 marzo 2005 è attivo in Emilia-Romagna un programma di screening per la prevenzione e la diagnosi precoce delle neoplasie del colon-retto. Tale programma è stato promosso e organizzato a livello regionale dove, presso l'Assessorato alle Politiche per la Salute, si concentrano anche le attività di coordinamento, monitoraggio e promozione della qualità, aggiornamento, comunicazione ed accreditamento.

Come per gli altri due screening organizzati anche in questo caso il modello organizzativo prevede una forte partecipazione dei professionisti attraverso la formazione di gruppi di lavoro per la stesura di protocolli e linee guida che favoriscano il raggiungimento di elevati e uniformi standard di qualità a tutti i livelli dell'intervento e su tutto il territorio regionale. Il raggiungimento di elevati livelli qualitativi è particolarmente importante in un programma di screening che si rivolge a persone asintomatiche proponendo indagini, come la colonscopia, che possono indurre complicanze anche gravi.

Il programma di screening, come è noto, si rivolge alle persone comprese fra i 50 ed i 69 anni ed è basato sul test per la ricerca del sangue occulto nelle feci offerto attivamente una volta ogni due anni e l'esecuzione di colonscopia in caso di positività del test. La colonscopia viene invece proposta come esame di primo livello nei familiari di primo grado delle persone con carcinoma colo-rettale.

Le persone che si sottopongono ad endoscopia dovrebbero vivere quindi un'esperienza la più positiva possibile in modo da incoraggiare a partecipare allo screening amici, parenti e colleghi.

La qualità degli esami endoscopici è quindi essenziale nel programma di screening ed è oggetto di un monitoraggio particolarmente accurato attraverso la rilevazione e misurazione di indicatori identificati dal Centro di riferimento screening regionale in collaborazione col gruppo di lavoro degli endoscopisti impegnati nello screening, dal GISCoR e dall'Osservatorio Nazionale Screening (ONS).

Accanto al monitoraggio si è ritenuta fondamentale la formazione in particolare con un intervento rivolto ad endoscopisti esperti partecipanti allo screening che tenesse conto dei limiti dimostrati dai tradizionali modelli frontali e privilegiasse un modello di apprendimento basato sull'esperienza e sul confronto fra pari.

Nel progetto del corso regionale di retraining si è parzialmente riproposto il modello adottato nel 2007 dal corso nazionale "Train the trainers" (avente come tutor principale Williams), che aveva lo scopo a sua volta di formare i trainers (almeno uno per ciascuna regione) incaricati poi di riportare a livello locale la loro esperienza formativa.

Tale corso era stato promosso dal CCM del Ministero della salute, dall'Osservatorio Nazionale Screening e dalla SIED (Società Italiana di Endoscopia Digestiva) ed in collaborazione con GISCoR e AIGO e si era svolto in due moduli (Roma e Campobasso) formando 22 tutors. Nella progettazione del corso regionale emiliano-romagnolo, promosso dal Centro di coordinamento e riferimento regionale screening in oncologia operante presso l'Assessorato alle politiche per la salute, si è in più tenuto conto della stretta collaborazione medico-infermieristica necessaria

all'esecuzione della colonscopia per cui si è esteso l'invito ai tecnici di endoscopia e si sono identificati tutors infermieristici, prevedendo anche sessioni teoriche dedicate accanto a quella pratica.

Tino Casetti del Servizio di gastroenterologia ed Endoscopia digestiva dell'AUSL di Ravenna è il trainer formato per la regione Emilia-Romagna ed ha seguito attivamente tutte le giornate di retraining oltre ad aver partecipato alla progettazione dell'intervento.

Per la componente infermieristica i tutor sono stati Anna Rosa Dalle Vacche dello stesso servizio e Ivan Salardi del Servizio di Gastroenterologia ed Endoscopia digestiva dell'Az. Ospedaliera di Reggio Emilia.

Per favorire la partecipazione degli operatori il corso si è svolto presso varie sedi di Gastroenterologia ed Endoscopia digestiva di Aziende Sanitarie della regione e prevedeva, per ogni giornata, la partecipazione di un numero massimo di 10 medici e 10 infermieri di Endoscopia in modo di consentire ad ogni equipe di effettuare almeno una colonscopia con la supervisione del trainer e dei tutors locali.

Nel corso delle sedute endoscopiche l'attività dei partecipanti è stata valutata utilizzando schede desunte dal programma inglese per il retraining degli endoscopisti e modificate per le competenze infermieristiche.

Per i medici la valutazione della prestazione è stata data valutando 22 voci complessive che riguardavano la valutazione del Paziente, il consenso informato e la comunicazione, la sedazione e sicurezza del Paziente, la capacità tecnica e diagnostica durante l'indagine e l'abilità tecnica in corso di polipectomia.

Per gli infermieri venivano valutate 19 voci riguardanti l'accoglienza e la presa in carico del Paziente, la sedazione, la capacità tecnica e l'abilità terapeutica in collaborazione con il medico. La valutazione prevedeva una scala da 1 a 4 che andava da "standard non raggiunto" a "necessità di alcuni miglioramenti" a "competente" a "esperto".

La segreteria organizzativa è stata fornita dall'AUSL di Ravenna che si è fatta carico di tutti gli aspetti logistici ed organizzativi: dalla fatturazione delle spese di catering, alla raccolta delle adesioni e delle pratiche ECM ecc.

Nel 2009 sono stati svolti tre moduli nelle sedi endoscopiche delle AUSL di Ravenna e Reggio Emilia e dell'Az. Ospedaliero-Universitaria S. Orsola di Bologna. Nel 2010 il corso è poi stato riproposto nelle AUSL di Forlì e Bologna e nelle Az. Ospedaliero-Universitarie di Ferrara e Parma. Complessivamente hanno partecipato 36 medici e 51 infermieri nel 2009 e 25 medici e 35 infermieri nel 2010.

Il gradimento è stato molto elevato e il 95% dei partecipanti ha giudicato molto rilevante l'argomento trattato, eccellente la qualità educativa e molto efficace l'evento sulla propria formazione continua. Nel 5% dei casi i discenti hanno giudicato rilevante l'argomento, buona la qualità educativa ed efficace l'intervento.

Anche la qualità dei partecipanti è stata buona e le valutazioni dei discenti hanno visto un solo medico con punteggio fra 1 e 2 mentre tutti gli altri si sono attestati fra il 3 e il 4. Fra gli infermieri due hanno ottenuto un punteggio fra il 2 e il 3, mentre fra gli altri 5 hanno ottenuto 3 e 19 fra il 3 e il 4 o 4.

Il buon risultato raggiunto dal retraining degli endoscopisti ci ha incoraggiato a proseguire con interventi formativi nei confronti di altri professionisti coinvolti nello screening.

Nel 2008-2009 il CCM del Ministero della Salute, l'ONS, il GISCoR e SIAPEC-IAP hanno organizzato un "Corso nazionale per patologi referenti dei programmi di screening dei tumori coloretali" in due moduli (Torino e Napoli) con lo scopo di formare i "trainers" regionali; è stato così possibile riproporre anche per questi professionisti un evento formativo a carattere partecipato e di confronto fra pari secondo quanto già sperimentato con gli endoscopisti.

Questo primo corso regionale di retraining degli anatomico-patologi, promosso dal Centro di

riferimento e coordinamento screening in oncologia operante presso l'Assessorato alle politiche per la salute, si è svolto a Bologna il 16 novembre 2010; la segreteria organizzativa è stata fornita dalla AUSL di Bologna che si è fatta carico della raccolta delle adesioni, delle pratiche ECM, e di tutti gli aspetti logistici ed organizzativi, mentre la segreteria scientifica è stata gestita dai trainers regionali formati al corso nazionale Claudia Bertarelli (AUSL di Bologna), Giovanni Lanza (Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara) e Evandro Nigrisoli (AUSL di Cesena). L'iniziativa ha visto la partecipazione di 16 anatomo-patologi referenti per il programma di screening, provenienti da tutte le aziende della regione ad eccezione dell'AUSL di Piacenza e dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna.

Il corso, nella logica del confronto tra pari, si proponeva l'obiettivo di promuovere l'adozione di criteri diagnostici omogenei, condivisi e riproducibili, alla luce del Protocollo diagnostico-terapeutico edito dalla Regione Emilia-Romagna e della recentissima pubblicazione delle Linee Guida Europee 2010, promuovendo nel contempo l'integrazione e il confronto multidisciplinare.

Per favorire la partecipazione, le attività sono state concentrate in una sola giornata con una parte teorica che prevedeva gli interventi di professionisti delle varie discipline impegnate nel percorso organizzativo e diagnostico-terapeutico dello screening (endoscopista, patologo, chirurgo, epidemiologo) con momenti di confronto multidisciplinare su problematiche particolari, seguita poi da una parte pratica che consisteva nella visione e diagnosi istopatologia di 27 casi di patologia coloretale di screening.

La visione e la diagnosi dei casi sono state effettuate interamente con supporto informatico, utilizzando la tecnologia del cosiddetto "vetrino virtuale"; ogni patologo poteva visualizzare il vetrino, precedentemente scannerizzato (da parte del Servizio di Anatomia patologica dell'AUSL di Bologna presso l'Ospedale Maggiore incaricato a livello regionale di mettere a punto il sistema così da rendere sistematica la valutazione dei preparati istopatologici e citologici nell'ambito dei programmi di screening e non solo) direttamente sullo schermo del proprio computer, ed inserire la diagnosi e i parametri morfologici richiesti in una griglia preformata a scelte multiple.

Al termine della prova pratica lo statistico-epidemiologo ha calcolato, per ogni partecipante al test, la concordanza con la diagnosi di riferimento e la concordanza totale per singolo partecipante mediante il metodo statistico della K di Cohen. I risultati del test sono stati eccellenti, con una accuratezza diagnostica del 69,4% e una "consistenza" diagnostica (cioè quante volte la diagnosi ha indirizzato verso un trattamento terapeutico corretto) dell'88,9%. La valutazione statistica ha confermato anche per questa esperienza, analogamente a quanto descritto in letteratura, la tendenza alla sovradiagnosi di architettura villosa negli adenomi e alla sovragradazione della displasia. Successivamente i casi più complessi sono stati discussi collegialmente, in modo da favorire lo scambio di esperienze tra i partecipanti.

In conclusione, ci sembra che le iniziative di re training descritte, innovative nel loro genere, siano da considerarsi efficaci anche in considerazione dei pareri più che favorevoli espressi dai partecipanti, abbiano consentito ai patologi di familiarizzare con la diagnostica digitale e possano preludere ad un utilizzo sistematico di questa tecnologia nell'ambito dei programmi di controllo di qualità e dei piani di formazione previsti per i professionisti operanti negli screening regionali.

VALUTAZIONE DELL'INCIDENZA PROPORZIONALE DEI CANCRI DI INTERVALLO: L'ESPERIENZA DI REGGIO EMILIA

Cinzia Campari, Luisa Paterlini

L'efficacia di un programma di screening si misura nella sua capacità di migliorare la storia naturale della malattia, in termini di riduzione della mortalità causa-specifica, dell'incidenza o degli effetti morbosi associati.

Il successo di uno screening di popolazione dipenderà, quindi, sia dall'accuratezza dei test clinici proposti, sia dalla accettabilità nella popolazione bersaglio.

Lo screening del cancro del colon-retto tramite test per la ricerca del sangue occulto nelle feci (FOBT) si è dimostrato efficace nel ridurre la mortalità specifica in numerosi studi randomizzati; questa riduzione varia tra il 13 e il 33% , in relazione alla frequenza di ripetizione del test (annuale o biennale), alla reidratazione o meno delle slide del test al guaiaco (Hemoccult), all'età dei soggetti arruolati nello screening e alla durata del follow-up . Una metanalisi del 2008, combinando i dati provenienti dai trials del Minnesota, Funen (Danimarca), Nottingham (UK) e Svezia ha stimato una riduzione della mortalità per CCR del 15 %, che sale al 25% quando aggiustata per la compliance.

La misura degli outcome di incidenza e mortalità esige tempistiche piuttosto lunghe; per questo motivo, vengono monitorati alcuni indicatori precoci di impatto, per i quali il rispetto degli standard previsti dovrebbero ragionevolmente garantire la riduzione della mortalità in popolazione.

I principali indicatori sono l'adesione al 1° e 2° livello di screening, il tasso di identificazione per carcinoma o adenoma avanzato e il tasso di cancri di intervallo (CI); la stima della sensibilità del test di 1° livello, nonché del programma stesso, è quindi fondamentale per consentire un'attenta riflessione sull'impatto dello screening in popolazione.

Nei programmi di screening la sensibilità del test (test sensitivity) misura la capacità del test di primo livello di individuare i veri malati tra le persone screenate. La sensibilità del programma (episode sensitivity) fa riferimento alla capacità diagnostica congiunta del test di screening di 1° livello e degli approfondimenti di 2° livello, nella popolazione screenata. Infine, l'impatto dello screening sulla popolazione (programme sensitivity) è da intendersi come la proporzione dei tumori diagnosticati dallo screening rispetto a tutti i tumori insorti nella popolazione target; questo indicatore rappresenta uno stimatore non distorto del reale impatto in popolazione.

Il presente studio ha focalizzato la propria attenzione sulla sensibilità del test e del programma.

La popolazione oggetto dello studio comprende le persone di ambo i sessi, di età 50-69 anni, residenti e domiciliati nell'AUSL di Reggio Emilia, aderenti al programma di screening coloretale, che hanno eseguito un test valido per la ricerca del sangue occulto fecale nel periodo Aprile 2005-Dicembre 2007 e al loro primo passaggio di screening.

La sensibilità è stata stimata con il metodo dell'incidenza proporzionale, che raffronta l'incidenza osservata di CI, in un dato intervallo di tempo, all'incidenza attesa in assenza di screening:

- **incidenza proporzionale = $I(t) / I$**
- **sensibilità = $1 - (I(t) / I)$**
- **$I(t)$ = CI osservati nel periodo t**
- **I = incidenza attesa in assenza di screening**

Se il rapporto di incidenza proporzionale tende all'unità, cioè se il numero di CI osservati tende al numero di cancri attesi nella popolazione, allora minore sarà la sensibilità del test o del programma; di converso, se il rapporto di incidenza proporzionale tende a zero, lo screening avrà identificato la

quasi totalità delle lesioni nella popolazione screenata e quindi la sensibilità tenderà a 1.

Rispetto al metodo tradizionale di stima della sensibilità, che rapporta il numero di tumori screen-detected al numero totale dei tumori diagnosticati negli aderenti al programma in un determinato periodo dopo il test, il metodo dell'incidenza proporzionale esige il calcolo degli anni-persona a rischio a partire dalla data di referto del test.

Per il calcolo della sensibilità sono, quindi, necessari i seguenti dati:

- il numero dei CI,
- il tempo-persona di follow-up nella coorte degli screenati,
- i tassi di incidenza basale (in assenza di screening) per sesso, classe di età e sede.

La gestione organizzativa del programma di screening prevede l'aggiornamento costante dei dati clinici, con registrazione degli esiti istologici sia da endoscopia che da intervento chirurgico, attraverso l'utilizzo, anche con linkage tra basi dati, dell'archivio di Anatomia Patologica (unica sul territorio provinciale), del Registro Tumori Provinciale e delle Schede di Dimissione Ospedaliera. Questo ha consentito la verifica dei casi di tumore incidenti nel periodo 2005-2008 nelle persone aderenti al percorso di screening.

Sono stati considerati CI i casi occorsi entro i due anni successivi ad un test FOBT negativo (CINT -), nonché in seguito a test positivo e colonscopia negativa con indicazione a successivo follow-up tramite FOBT a 5 anni (CINT +).

I tumori incidenti in seguito a FOBT positivo ma con rifiuto ad eseguire la colonscopia di approfondimento all'interno del percorso di screening, sono stati considerati screen-detected, se incidenti entro 6 mesi dall'esito FOBT positivo, mentre sono stati considerati CI (CINT +) se incidenti successivamente, comunque entro 2 anni dall'esito positivo del FOBT. Per il calcolo della sensibilità del test si sono considerati solo i CI dopo test negativo (CINT -), mentre per la sensibilità del programma sono stati considerati tutti i CI sopra elencati (CINT - e CINT +).

Il termine del periodo di osservazione è stato la data di due anni successiva la data di referto, o la data di incidenza del CI o la data di decesso per qualsiasi causa o il termine dello studio (30/03/2009) o la data di effettuazione del test successivo, qualora antecedente ai due anni. Per i soggetti il cui follow-up non ha raggiunto 2 anni al termine dello studio, il tempo di osservazione, al fine del calcolo degli anni-persona, è stato troncato al 1° anno. Per la sensibilità del test, la coorte considerata ai fini del calcolo degli anni-persona è la popolazione negativa al FOBT, mentre nel caso della sensibilità del programma è la popolazione che non avuto diagnosi di carcinoma in screening.

L'incidenza attesa è stata calcolata a partire dai tassi di incidenza età e sesso specifici pubblicati dal Registro Tumori reggiano per il periodo pre-screening 1996-2003.

Sia la sensibilità del test che quella del programma sono state stimate nel complesso e stratificando per sesso, fascia di età (50-59 vs 60-69) e anno di intervallo (1° o 2° anno di intervallo dalla data del FOBT).

L'intervallo di confidenza (95%CI) della sensibilità è stato calcolato sulla base della distribuzione esatta di Poisson. Sono state calcolate le stime dei Rischi Relativi specifiche per strato (sesso, età, anno di intervallo, sede) e la significatività statistica è stata valutata basandosi sull'approssimazione gaussiana della log-verosimiglianza.

Risultati

Da Aprile 2005 a Dicembre 2007, il programma di screening ha inviato 150.395 inviti, con un'adesione grezza complessiva del 64,4% al 30/03/2009. Per il 16,4% delle persone si trattava del 2° invito, poiché il secondo round organizzativo ha preso avvio nei mesi di aprile-maggio del 2007. Nel presente studio si è considerata la coorte degli aderenti al 31/12/2007, al 1° passaggio di screening, cioè al primo FOBT di screening eseguito. Si tratta di 80.357 test con una percentuale di positività complessiva del 6,1 % (**tab. 1**). La positività al test per il sangue occulto aumenta con l'età in entrambi i sessi ed è sempre maggiore nel genere maschile. La proposta di approfondimento

in seguito a FOBT positivo è stata accettata nel 92,8% dei casi. Nel 96% degli aderenti al 2° livello è stato raggiunto il cieco nel 1° esame e nel 100% degli esami successivi; il protocollo di screening prevede infatti la ripetizione della colonscopia entro 3 mesi qualora l'esame non sia stato adeguato e completo.

La coorte complessiva è stata osservata sino al 30/03/2009, con una mediana di 24 mesi.

I cancri screen-detected sono stati 262 (**tab. 2**), pari ad un tasso di identificazione complessivo del 3,26‰ ed un valore predittivo positivo del FOBT alla colonscopia del 5,8%; tra questi, tre casi sono stati identificati nel corso dei controlli di follow-up endoscopici di screening, programmati ed eseguiti a 36 mesi, mentre sono stati quattro i casi che hanno eseguito la colonscopia al di fuori del percorso di screening, tutti entro 2 mesi dal FOBT positivo.

Il 76% delle lesioni sono in stadio A e B, secondo la classificazione di Dukes (**tab. 3**); gli stadi ignoti sono 2.

I CI sono stati 49, di cui 42 da FOBT negativo (CINT -), 5 casi da FOBT positivo ma con rifiuto all'approfondimento e i rimanenti 2 casi insorti entro i 2 anni dal FOBT positivo in pazienti negativi alla colonscopia di screening (**tab. 2**). Il 47% delle lesioni sono in stadio A e B; 7 casi sono attualmente a stadio ignoto.

Tabella 1

Popolazione oggetto di studio, per età, sesso ed esito del test del sangue occulto fecale

Classi di età	FOBT-	FOBT+	totale	% positività
<i>Maschi</i>				
50-54	9.417	515	9.932	5,2%
55-59	9.313	687	10.000	6,9%
60-64	7.783	747	8.530	8,8%
65-64	8.219	882	9.101	9,7%
<i>totale</i>	<i>34.732</i>	<i>2.831</i>	<i>37.563</i>	<i>7,5%</i>
<i>Femmine</i>				
50-54	11.398	404	11.802	3,4%
55-59	11.156	479	11.635	4,1%
60-64	8.822	497	9.319	5,3%
65-69	9.373	665	10.038	6,6%
<i>totale</i>	<i>40.749</i>	<i>2.045</i>	<i>42.794</i>	<i>4,8%</i>

Tabella 2

Lesioni complessivamente riscontrate

	Numero	
Test eseguiti	80.357	
Test positivi	4.876	6,07%
Test positivi con rifiuto 2° liv	352	7,22%
Ca Screen detected	262	3,26‰
Ca SD	259	
Ca SD al follow up	3	
<i>Cancri di intervallo</i>		
1) dopo test negativo (CINT-)	42	
2) dopo test positivo e colonscopia negativa (CINT+)	2	
3) dopo test positivo e rifiuto alla colonscopia (CINT+)	5	
CINT-	42	
CINT+ e CINT-	49	

Tabella 3
Stadio di Dukes dei cancri identificati

	Casi SD		Cancro di intervallo	
	Numero	%	Numero	%
<i>Stadio di Dukes</i>				
A	145	55,3%	10	20,4%
B1	48	18,3%	10	20,4%
B2	7	2,7%	3	6,1%
C1	40	15,3%	7	14,3%
C2	14	5,3%	7	14,3%
D	6	2,3%	5	10,2%
ignoto	2	0,8%	7	14,3%
Totale	262		49	

Ai fini del calcolo della sensibilità del test, sono stati considerati i 42 CINT -.

La **tab. 4** mostra la sensibilità del test, gli anni-persona, i casi osservati ed attesi per genere, fascia di età, anno di intervallo e sede.

La sensibilità complessiva del test per le persone che hanno aderito allo screening per la 1° volta è del 73,2% (95%IC=63,8-80,7).

Nessuna differenza statisticamente significativa è stata evidenziata nel confronto tra generi, tra le due fasce di età considerate o tra sedi. La sensibilità del test risulta inferiore nel genere femminile (70,5% vs 75,1%), ma questa forbice tra i generi è causata soprattutto dall'ampio divario registrato nel 2° anno di intervallo (56,8% vs 63,1%). La sensibilità è aumentata nella fascia 50-59 (78,6% vs 70,2%) e nel colon rispetto al retto (75,1% vs 68,9%).

Come atteso, il test ha una sensibilità maggiore nel 1° anno di intervallo rispetto al 2° (84,4% vs 60,5%); tale differenza si mantiene anche stratificando per sesso, (Femmine: 82,5% vs 56,8%; RR=0,41, 95%IC=0,18-0,94, p=0,0248. Maschi: 85,7% vs 63,1%; RR=0,38, 95%IC=0,17-0,84, p=0,0113).

L'incidenza di cancro del colon-retto nei pazienti sottoposti a colonscopia con esito negativo è risultata essere di 1,1 per 1.000 anni persona.

Per calcolare la sensibilità del programma, sono stati considerati i 49 CINT +.

La **tab. 5** mostra la sensibilità del programma, gli anni-persona, i casi osservati ed attesi per genere, fascia di età, anno di intervallo e sede.

La sensibilità complessiva del programma è del 70,9% (95%IC=61,5-78,5). Nessuna differenza statisticamente significativa è emersa nel confronto tra i generi, tra fasce di età o tra sedi, mentre la sensibilità nel 1° anno è risultata significativamente maggiore rispetto al 2° anno di intervallo (83,2% vs 57,0%; RR=0,41, 95%IC=0,24-0,69). Stratificando per sesso, la differenza tra 1° e 2° anno di intervallo permane (Femmine: 82,4% vs 55,9%; RR=0,40, 95%IC=0,18-0,92, p=0,0222. Maschi: 83,1% vs 57,7%; RR=0,41, 95%IC=0,21-0,81, p=0,0062).

Tabella 4*Sensibilità del test del sangue occulto fecale*

	<i>aa-persona</i>	<i>casi osservati</i>	<i>casi attesi</i>	<i>sensibilità</i>	<i>95% IC</i>
<i>Donne</i>					
1° Anno di intervallo	40.664	6	34,38	82,5%	(62,0-93,6)
2° Anno di intervallo	35.379	13	30,10	56,8%	(26,1-77,0)
<i>Uomini</i>					
1° Anno di intervallo	34.630	7	48,99	85,7%	(70,6-94,3)
2° Anno di intervallo	29.928	16	43,35	63,1%	(40,1-78,9)
<i>Complessivo per anno</i>					
1° Anno di intervallo	75.294	13	83,37	84,4%	(73,3-91,7)
2° Anno di intervallo	65.307	29	73,45	60,5%	(43,3-73,6)
<i>Complessivo per sesso</i>					
Donne	76.043	19	64,48	70,5%	(54,0-82,3)
Uomini	64.558	23	92,34	75,1%	(62,6-84,2)
<i>Complessivo per fasce di età</i>					
50-59	76.251	12	55,99	78,6%	(62,6-88,9)
60-69	64.350	30	100,83	70,2%	(57,5-79,9)
<i>Sede</i>					
Colon	140.601	27	108,55	75,1%	(55,3-86,8)
Retto	140.601	15	48,27	68,9%	(84,1-18,0)
Complessivo	140.601	42	156,82	73,2%	(63,8-80,7)

Tabella 5*Sensibilità del programma*

	<i>aa-persona</i>	<i>casi osservati</i>	<i>casi attesi</i>	<i>sensibilità</i>	<i>95% IC</i>
<i>Donne</i>					
1° Anno di intervallo	42.607	6	36,15	83,4%	(63,9-93,9)
2° Anno di intervallo	37.177	14	31,75	55,9%	(26,0-75,9)
<i>Uomini</i>					
1° Anno di intervallo	37.300	9	53,22	83,1%	(67,9-92,3)
2° Anno di intervallo	32.365	20	47,31	57,7%	(34,7-74,2)
<i>Complessivo per anno</i>					
1° Anno di intervallo	79.907	15	89,37	83,2%	(72,3-90,6)
2° Anno di intervallo	69.542	34	79,06	57,0%	(39,9-70,2)
<i>Complessivo per sesso</i>					
Donne	79.784	20	67,90	70,5%	(54,5-82,0)
Uomini	69.665	29	100,53	71,2%	(58,6-80,7)
<i>Complessivo per fasce di età</i>					
50-59	79.989	14	58,89	74,7%	(60,1-87,0)
60-69	69.460	35	109,53	65,9%	(55,6-77,7)
<i>Sede</i>					
Colon	149.449	32	116,48	72,5%	(86,0-55,0)
Retto	149.449	17	51,94	67,3%	(84,9-22,2)
Complessivo	149.449	49	168,43	70,9%	(61,5-78,5)

Discussione

Il programma di screening dell'AUSL di Reggio Emilia copre una realtà di medie dimensioni (popolazione target nel 2008 di 117.991), ad alta adesione nel panorama nazionale (adesione nazionale 2008: 45%, adesione Reggio Emilia 2008: 64,7%).

Il presente studio è stato sviluppato al fine di stimare la sensibilità del test e del programma nel primo periodo di attività. La coorte di riferimento è data dall'insieme dei test per la ricerca del sangue occulto fecale effettuati dall'inizio dello screening (marzo 2005) al 31/12/2007, al 1° passaggio di screening.

Le stime di sensibilità sono state calcolate con il metodo dell'incidenza proporzionale, preferibile al metodo tradizionale ($\text{sensibilità} = \frac{\text{casi SD}}{\text{casi SD} + \text{cancro di intervallo}}$) che tende a sovrastimare la vera sensibilità soprattutto nel round di prevalenza, a causa lead time bias. Nel presente studio, se applicato, il metodo tradizionale avrebbe fornito valori di sensibilità del 86,5% e 84,2% rispettivamente per il test e per il programma.

Nel contempo, nel metodo dell'incidenza proporzionale, si sottende all'ipotesi che l'incidenza di lesioni maligne sia simile nel gruppo degli aderenti e dei non aderenti, ipotesi che qualora non verificata potrebbe indurre ad una distorsione della stima stessa. Data l'alta adesione al programma di screening, è possibile ipotizzare che tale eventualità avrebbe comunque un impatto limitato sulle stime finali.

La sensibilità del test del 73,2% rilevata nel presente studio per il test immunochimico è simile a quella (73,8%) riportata in uno studio del gruppo fiorentino. Anche in questo studio la sensibilità era calcolata con il metodo dell'incidenza proporzionale, ma erano compresi sia gli aderenti al primo passaggio, sia ai successivi.

La sensibilità è significativamente maggiore nel 1° anno di intervallo rispetto al 2° anno, differenza che permane stratificando anche per sesso. Questo risultato complessivo trova conferma nello studio del gruppo fiorentino, con un valore di RR sovrapponibile al nostro ($\text{RR}=0,45$, $95\% \text{IC}=0,16-1,23$).

La differenza rilevata nella sensibilità del test per fascia di età, minore nella fascia 60-69 rispetto alla fascia 50-59 anni, e per sede, maggiore nel colon piuttosto che nel retto, non trova riscontri in altri studi.

Nella nostra casistica l'incidenza di cancro del colon-retto nei pazienti sottoposti a colonscopia con esito negativo è risultata essere di 1,05 per 1.000 anni persona. In studi di follow-up di pazienti precedentemente sottoposti a colonscopia con esito negativo è riportata un'incidenza di cancro coloretale compresa tra 0 e 1,1 per 1000 anni persona. Occorre sottolineare che, nel nostro caso, il periodo di osservazione dei 1.453 pazienti con colonscopia negativa è stato limitato al massimo ai primi 24 mesi successivi l'esame; trascorsi i 5 anni di follow-up previsti solitamente in questi casi, potrà essere condotto un ulteriore ed opportuno approfondimento.

L'alta adesione alla colonscopia nei nostri pazienti FOBT + e l'incidenza di solo 2 cancri nei 4.262 pazienti con colonscopia di secondo livello negativa per cancro colo-rettale, fanno sì che la sensibilità del programma sia molto vicina a quella del test immunochimico.

Il nostro studio ha alcuni limiti. In primo luogo non abbiamo indagato l'incidenza di cancro coloretale nei soggetti che non hanno risposto all'invito ad eseguire il FOBT. Il metodo di calcolo da noi impiegato per valutare la sensibilità presuppone che gli aderenti abbiano la stessa incidenza di neoplasia della popolazione generale. Ci proponiamo di verificare questa assunzione in uno studio futuro. Inoltre il follow-up dei nostri pazienti è limitato e non abbiamo valutato la sensibilità del test e del programma nei passaggi successivi al primo. Infine, occorre rammentare che la sensibilità del test nei confronti dei cancri è solo uno degli elementi che concorrono all'efficacia clinica del test stesso.

Pur con questi limiti, il nostro studio conferma, su una ampia casistica, i valori di sensibilità del test immunochimico già stimati da altri e ne incoraggia ulteriormente l'impiego clinico negli interventi di screening.

Sebbene la valutazione dei CI e della stima di sensibilità siano da tempo auspiccate come indicatori per i programmi di screening, vi è ancora una limitata diffusione del loro utilizzo probabilmente per la difficoltà di reperire, in tempi brevi, tutti i dati necessari. Il successo di un programma di screening dipende anche dalla sua capacità di individuare i casi di malattia in fase asintomatica o in stadi precoci per garantire la tempestività del trattamento; riteniamo importante inserire questi indicatori tra le metodologie di controllo di qualità, anche allo scopo di riuscire a costruire degli standard per i programmi stessi.

Nota bibliografica: questa relazione è stata tratta dall'articolo: Campari C, Sassatelli R, Paterlini L, Camellini L, Menozzi P, Cattani A. Sensibilità del test immunochimico e del programma nello screening del cancro del colon retto nella provincia di Reggio Emilia. *Epidemiol Prev.* 2011 Mar-Apr;35(2):118-24

BIBLIOGRAFIA

- Towler BP, Irwing L, Glasziou P, Weller D, Kewemter J. Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, hemoccult. *Cochrane Database System Rev* 2000; 2; CD001216.
- Kerr J, Day P, Broadstock M, Weir R, Bidwell S. Systematic review of the effectiveness of population screening for colorectal cancer. *N Z Med J* 2007; 120 (1258): 57-64.
- Hewitson P, Glasziou P, Watson E, Towler B, Irwig L. Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (hemoccult): an update. *Am J Gastroenterol* 2008; 103 (6): 1541-9.
- Hakama M, Auvinen A, Day NE, Miller AB. Sensitivity in cancer screening. *J Med Screen.* 2007;14(4):174-7.
- Day NE. Estimating the sensitivity of a screening test. *J Epidemiol Community Health* 1985; 39: 364-66.
- Chamberlain J, Clifford RD, Nathan BE, Price JL, Burn I. Error rates in screening for breast cancer. *Clin Oncol* 1979; 5: 135-46.
- Osservatorio Nazionale Screening. I programmi di screening in Italia, 2009. Screening del tumore del colon retto. Zadig Editore; 2009.
- Castiglione G, Visioli GB, Ciatto S, Grazzini G, Bonanomi AG, Rubeca T, Mantellini P, Zappa M. Sensitivity of latex agglutination faecal occult blood test in Florence District population-based colorectal cancer screening programme. *Br J Cancer* 2007; 96: 1750-54.
- Singh H, Turner D, Xue L, et al. Risk of developing colorectal cancer following a negative colonoscopy examination: evidence for a 10-year interval between colonoscopies. *JAMA* 2006; 295: 2366-73.
- Imperiale TF, Glowinski EA, Lin-Cooper C, et al. Five-year risk of colorectal neoplasia after negative screening colonoscopy. *N Engl J Med* 2008; 359: 1218-24.

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

Collana "CONTRIBUTI" Fondata da Alessandro Martignani

I volumi disponibili sono contrassegnati con (*)

1. *I nuovi insediamenti produttivi. Prevenzione e controllo nella progettazione e ristrutturazione degli ambienti di lavoro*, Parma, 1982.
2. *La prevenzione dei danni da rumore. Indicazioni metodologiche ed organizzative*, Reggio Emilia, 1983.
3. *Il sistema informativo regionale per la prevenzione dei danni da lavoro. Orientamenti per la formazione e l'aggiornamento degli operatori*, Ravenna, 1983.
4. *La prevenzione nel settore delle calzature*, Lugo, 1983.
5. *Le lavorazioni ceramiche di decoro a mano e terzo fuoco. Indagine conoscitiva nelle province di Modena e Reggio Emilia*, Vignola, 1983.
6. *La prevenzione nel settore delle calzature. II*, Lugo, 1984.
7. *Indagini sanitarie per la prevenzione nei luoghi di lavoro. Una proposta operativa*, Bologna, 1984.
8. *Tossicologia industriale. Indicazioni metodologiche ed organizzative per i Servizi di prevenzione*, Montecchio Emilia, 1984.
9. *Presidi multizonali di prevenzione. Orientamenti per l'organizzazione dei Settori impiantistico e fisico-ambientale*, Modena, 1985.
10. *I rischi professionali in agricoltura. Contributi per l'attuazione di un "piano mirato" di prevenzione*, San Giorgio di Piano, 1985.
11. *I rischi da lavoro in gravidanza*, Scandiano, 1985.
12. *Esposizione professionale a Stirene. Esperienze di prevenzione e ricerche in Emilia-Romagna*, Correggio, 1985.
13. *Radiazioni non ionizzanti. Rischi da radiofrequenze e microonde*, Rimini, 1985.
14. *Comparto ospedaliero: Prevenzione dei rischi elettrici e da anestetici nelle sale operatorie*, Ferrara, 1985.
15. *Rischi da radiazioni ionizzanti. L'esposizione del paziente in radiodiagnostica*, Piacenza, 1986.
16. *Prevenzione degli infortuni in ceramica*, Scandiano, 1986.
17. *La soglia uditiva di soggetti non esposti a rumore professionale*, Imola, 1987.
18. *Il lavoro, la sua organizzazione, la sua qualità oggi*, Lugo (RA), 1987.
19. *Le attività sanitarie nei Servizi di medicina preventiva ed igiene del lavoro*, Ferrara, 1987.
20. *Il monitoraggio biologico nei Presidi multizonali di prevenzione*, Bologna, 1988.
21. *Introduzione all'analisi organizzativa dei Servizi di prevenzione*, Bologna, 1989.
22. *Educazione sanitaria: esperienze - metodologia - organizzazione in Emilia-Romagna*, Modena, 1989.
23. *Produzione, lavoro, ambiente. Seminario nazionale SNOP*, Parma giugno 1989, Langhirano, 1990.
24. *Promozione della qualità dei dati nel monitoraggio biologico*, Bologna, 1990.
25. *Impieghi medici delle radiazioni non ionizzanti*, Modena, 1990.
26. *I Servizi di Igiene pubblica. Corso di formazione per i nuovi operatori*, Forlì, 1991.
27. *Il comparto delle resine poliestere rinforzate con fibre di vetro. Manuale di prevenzione*, Correggio, 1992.
28. *Infortuni in edilizia. Immagini di danno e di prevenzione*, Bologna, 1992.
29. *Dalle soluzioni verso le soluzioni*, Modena, 1992.
30. *Monitoraggio aerobiologico in Emilia-Romagna*, Ferrara, 1993.
31. *Salute e sicurezza nella scuola*, San Lazzaro di Savena (BO), 1993.
32. *L'educazione alla salute nelle USL. Problemi e prospettive*, San Lazzaro di Savena (BO), 1993.

33. *Il dipartimento di prevenzione*, San Lazzaro di Savena (BO), 1993.
34. *Valori di riferimento per il calcolo della soglia uditiva attesa di maschi e femmine per anno di età*, Carpi (MO), 1993.
35. *Metodi di valutazione del rischio chimico. Il piano dipartimentale galvaniche a Bologna*, Bologna, 1993.
36. *Salute e ambiente*, San Lazzaro di Savena (BO), 1993.
37. *Dalle soluzioni verso le soluzioni 2*, Bologna, 1994.
38. *Obiettivo qualità in sanità pubblica. Una esperienza regionale*, Fidenza, 1994.
39. *La prevenzione AIDS in ambito scolastico nella regione Emilia-Romagna*, Rimini, 1994.
40. *Il Dipartimento di Prevenzione. Ipotesi e proposte operative*, Ravenna, 1994.
41. *La formazione degli alimentaristi. Progettazione interventi educativi*, Parma, 1995.
42. *I tumori in Emilia-Romagna*, Modena, 1997.
43. *I tumori in Emilia-Romagna - 2*, Ferrara, 2002
44. *Piano regionale della prevenzione dell'Emilia-Romagna – Intesa Stato-Regioni e Province Autonome - 23 marzo 2005*, Bologna 2006
45. *PASSI – Progressi delle aziende Sanitarie per la Salute in Italia – Emilia-Romagna, Indagine 2005*, Bologna 2006 (*)
46. *I tumori in Emilia-Romagna - 3*, Ferrara 2006
47. *Valutazione dell'efficacia della formazione alla sicurezza nei lavoratori della Variante Autostradale di Valico (VAV)*. Bologna 2006 (*)
48. *I programmi di screening oncologici – Emilia-Romagna. Report al 2005*, Ravenna 2006 (*)
49. *Sorveglianza nutrizionale – Determinanti e indicatori di rischio obesità nella popolazione infantile*, Bologna 2006 (*)
50. *Verso una strategia di lotta integrata alla Zanzara Tigre – Atti del convegno*, Bologna 2007 (*)
51. *Il radon ambientale in Emilia-Romagna – Piacenza 2007*
52. *PASSI – Progressi delle aziende Sanitarie per la Salute in Italia – Emilia-Romagna, Indagine 2006*, Bologna 2007 (*)
53. *I programmi di screening oncologici – Emilia-Romagna. Report al 2006*, Ravenna 2008 (*)
54. *PASSI – Progressi delle aziende Sanitarie per la Salute in Italia – Emilia-Romagna, Indagine 2007*, Bologna 2008 (*)
55. *I tumori in Emilia-Romagna - 2004*, (disponibile solo on-line) Bologna 2009 (*)
56. *Linee strategiche per la ristorazione scolastica in Emilia-Romagna* - Bologna, 2009
57. *PASSI – Progressi delle aziende Sanitarie per la Salute in Italia – Emilia-Romagna, I risultati del sistema di sorveglianza 2008*, Bologna 2009 (*)
58. *Sorveglianza nutrizionale – Determinanti e indicatori di rischio obesità nella popolazione adolescenziale* , Bologna 2009 (*)
59. *Passi d'Argento - La qualità della vita percepita dalle persone con 65 anni e più - Indagine 2009*, Bologna 2009 (*)
60. *I programmi di screening oncologici – Emilia-Romagna. Report al 2007*, Bologna 2010 (*)
61. *Incidenti stradali in Emilia-Romagna - Anni 1995 - 2007* Bologna 2010 (*)
62. *Linee guida per migliorare il comfort estivo delle strutture socio-sanitarie e socio-residenziali in Emilia-Romagna* Bologna 2010
63. *Il Profilo di Salute per il Piano della Prevenzione della Regione Emilia-Romagna* Bologna 2010 (*)
64. *Il Piano della Prevenzione della Regione Emilia-Romagna*, Bologna 2010 (*)
65. *PASSI – Progressi delle aziende Sanitarie per la Salute in Italia – Emilia-Romagna, I risultati del sistema di sorveglianza nel triennio 2007 - 2009*, Bologna 2011 (*)
66. *I programmi di screening oncologici – Emilia-Romagna. Report al 2008*, Bologna 2011 (*)
67. *I tumori in Emilia-Romagna - 2007*, (disponibile solo on-line) Bologna 2011