

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 49anni 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.

Programma di screening mammografico

Nel 2013 sono state regolarmente invitate allo screening il 100% delle donne tra i 50 e i 74 anni da invitare nell'anno e 89% tra i 45 e i 49 anni. L'adesione è molto buona: 74% (45-49a), 76% (50-69a) e 71% (70-74a).

Sulla base del sistema di sorveglianza PASSI, che ha intervistato un campione di donne nel periodo tra il 2011 e il 2013, l'Emilia-Romagna risulta la regione maggiormente coperta a livello nazionale, con 87% delle donne tra i 50 e i 69 anni che hanno eseguito una mammografia negli ultimi due anni nel programma di screening o al di fuori di esso (media nazionale 70%).

In Emilia-Romagna il tasso di richiamo per approfondimenti diagnostici è stato nel 2012 9,7% ai primi esami e 4,0% ai successivi nella fascia di età 50-69 anni, mentre nella fascia di età 45-49 anni è stato rispettivamente 11% e 5,7%, infine 3,9% il richiamo per gli esami successivi nelle donne di 70-74 anni. Nel 2012 sono stati diagnosticati 312 carcinomi ai primi esami e 1.347 agli esami successivi fra i 45 ed i 74 anni. Il tasso diagnostico (Detection Rate = DR) ogni mille aderenti si mantiene sostanzialmente costante da molti anni e nel 2012 è dell'8,6‰ per le donne ai primi esami e 5,4‰ per quelle ad esami successivi fra i 50 ed i 69 anni mentre fra i 45 ed i 49 anni è di 4,2‰ ai primi esami e 2,3‰ ai successivi; fra i 70 ed i 74 anni 21‰ ai primi e 8,7‰ agli esami successivi. Di tutti i tumori diagnosticati nel 2012, 361 erano in situ, 905 in stadio I, 334 in stadio II o più e i restanti 59 con stadio ignoto o non valutabile. I tumori invasivi ≤ 1 cm di diametro sono stati 517.

I trattamenti conservativi nei casi di tumore invasivo alla mammella fino a 2 cm, diagnosticati fra i 50 ed i 69 anni, sono andati aumentando, attestandosi all'attuale 92% sul totale degli interventi eseguiti. Il rapporto tra lesioni benigne e maligne all'intervento è ancora migliorato per la fascia 50-69 anni: 0,14 ai primi esami e 0,07 ai successivi; i valori nella fascia 45-49anni sono 0.30 e 0.23.

Il DR per tumori identificati in stadio avanzato è 0,9‰ nella fascia 45-49 e 1,4‰ in età 50-69 ai primi esami, per gli esami successivi i valori sono rispettivamente di 0,5‰ e 0,9‰. In totale nella fascia storica tra i 50 e i 69 anni viene diagnosticato un tumore avanzato ogni 770 donne esaminate.

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

La scheda di rilevazione puntuale regionale al 30/06/2014 dice che l'allineamento del programma è stato del 97,7% per le donne residenti in fascia di età; la popolazione bersaglio risulta rispondente

all'invito al 60,1%. L'invito è stato esteso anche al 96,1% delle donne con solo domicilio in Regione fra i 25 ed i 64 anni con un'adesione del 38,2%.

Dallo studio PASSI condotto nel periodo 2011-2013 emerge che l'89% delle donne in fascia di età di screening dichiara di aver eseguito un pap-test da meno di tre anni.

La percentuale di positività al pap-test nel 2012 è stata del 3,0% complessivamente 4,1% ai primi esami e 2,3% agli esami successivi mentre la percentuale di invio alla colposcopia per approfondimento diagnostico è stata del 2,6%. La percentuale di ripetizione del pap-test per inadeguatezza o altre cause è stata del 1,8%. Il tasso di lesioni CIN2 o più identificate ogni mille donne screenate risulta essere 8,3‰ ai primi esami e 3,0‰ agli esami successivi.

Nel corso del 2012 sono state diagnosticate in corso di screening 1.017 lesioni CIN1, 863 lesioni CIN 2 e 3, 12 adenocarcinomi in situ, 17 carcinomi squamosi infiltranti.

Il trattamento eseguito è stato conservativo in quasi tutte le donne trattate; in particolare la proporzione di isterectomie totali per lesioni della cervice CIN2/3 è 0,5% e 0,0% per lesioni CIN1.

Il tasso standardizzato di incidenza del carcinoma invasivo del collo dell'utero per 100.000 donne di qualsiasi età è diminuito mediamente del 6,1% all'anno tra il 1995 ed il 2010, quello per adenocarcinoma invasivo del 0,6% all'anno. Nello stesso periodo il tasso di CIN 2/3 è aumentato per via dell'attivazione del programma di screening del 15% all'anno fra il 1995 ed il 1998, si è stabilizzato ed è poi diminuito del 4,8% all'anno fra il 1999 ed il 2003 è invece francamente aumentato fra il 2004 ed il 2010 del 6,4% all'anno. Questo fenomeno è da attribuire, prevalentemente, anche se non esclusivamente, al forte incremento della diagnosi di lesioni CIN2 e 3 nelle donne straniere.

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

La scheda di rilevazione puntuale regionale al 30/06/2014 dice che l'allineamento del programma è del 93,6% e il 55,0% delle persone invitate residenti in fascia di età risulta aver eseguito il test per la ricerca del sangue occulto nelle feci.

L'invito è stato esteso anche al 76,7% delle persone con solo domicilio in Regione con un'adesione del 32,1%.

Dallo studio PASSI condotto nel periodo 2011-2013 emerge che il 71% delle persone in fascia di età di screening dichiara di aver eseguito un FOBT da meno di 2 anni.

La percentuale di positività al test di screening nel 2012 è stata del 4,7% complessivamente, negli uomini fra il 4,6% ed il 9,8% con percentuali progressivamente crescenti per fasce di età crescenti e dal 3,5% al 18,0% nelle donne ai primi esami, dal 3,5% al 5,5% per gli uomini e dal 2,8% al 4,2% per le donne agli esami successivi.

La percentuale media regionale di adesione delle persone positive al test all'esame di approfondimento (colonscopia o clisma opaco con doppio contrasto o colonscopia virtuale) di secondo livello è stata nel 2012 pari all'81,4%, persistendo una minore adesione solo in alcune aziende. Permane comunque il notevole rischio di perdita di lesioni sia pre-cancerose (adenomi) che di veri e propri carcinomi invasivi. Da notare però che solo poco meno del 50% di mancata adesione è da attribuire a veri e propri rifiuti mentre il restante 50% è dovuto al momento di rilevazione del dato, quindi è potenzialmente recuperabile nei tempi successivi.

La percentuale di colonscopie complete nel 2012 è stata del 97,0%.

Nel 2012 le persone positive al test in cui sono state riscontrate lesioni di interesse oncologico sono state 2.577 con polipi (adenomi) ad alto rischio e 303 con carcinoma invasivo (di cui 70 pT1), con un DR dell'11,1‰ per adenomi avanzati e 1,4‰ per adenocarcinomi ai primi esami e 8,2‰ agli per gli adenomi avanzati e 0,9‰ agli esami successivi per gli adenocarcinomi.

Il valore predittivo positivo del test FOBT alla colonscopia risulta 29,6% per gli adenomi avanzati e 3,7% per i carcinomi ai primi esami e 25,5% e 2,9% agli esami successivi.

Rimane però ancora senza una precisa stadiazione attribuita l'10,7% degli adenocarcinomi diagnosticati al primo esame ed il 6,4% agli esami successivi. Tale percentuale è venuta progressivamente e sensibilmente calando negli anni ma si mantiene sostanzialmente costante nel 2012. Tra i casi stadiati nel 2012 il 41,7% sono stati individuati ad uno stadio precoce (stadio I) e 32,2% in stadio avanzato (III+) ai primi esami, 44,9% e 30,0% agli esami successivi rispettivamente.

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 (residenti + domiciliate), 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 (1.260.758, dato 2014), invitate ogni tre anni ad eseguire un pap-test e alle donne dai 50 ai 69 anni (601.865, dato 2014), invitate ogni due anni ad eseguire una mammografia. Dal gennaio 2010, sulla base dell'evidenza scientifica, è stata allargata la fascia di età della popolazione femminile coinvolta nel programma di screening mammografico; in particolare l'intervento comprende le donne nella fascia di età 45-49 anni (185.269 donne, dato 2014), cui viene offerta una mammografia annuale, e 70-74 anni (124.229 donne, dato 2014) cui si continua ad offrire una mammografia biennale. Complessivamente tale modifica interessa circa 309.498 donne a livello regionale portando la popolazione bersaglio interessata dall'intervento, ora compreso fra i 45 ed i 74 anni, a 911.363 donne (dato 2014).

Nel marzo 2005, inoltre, è partito il terzo programma di screening finalizzato alla prevenzione e alla diagnosi precoce dei tumori del colon-retto: si rivolge a uomini e donne dai 50 ai 69 anni (oltre 1.159.089, dato 2014) che sono invitati ogni 2 anni ad eseguire un test immunologico per la ricerca del sangue occulto nelle feci (FIT).

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 e nel percorso diagnostico-terapeutico conseguente sono completamente gratuiti.

Il modello organizzativo

Il modello organizzativo è basato su una rete integrata di servizi collocati all'interno di ciascuna Azienda USL e facenti capo al Centro screening, in stretta relazione con quelli dell'Azienda Ospedaliera di riferimento (in Emilia-Romagna fino al 2013 c'erano 11 AUSL e 5 Aziende Ospedaliere; dal 1 Gennaio 2014 le 4 AUSL di Ravenna, Forlì, Cesena e Rimini si sono fuse in un'unica AUSL della Romagna); il coordinamento regionale è garantito dal Servizio di Sanità pubblica dell'Assessorato alle politiche per la salute con coinvolgimento diretto nella gestione, valutazione e controllo di qualità, dei programmi aziendali. Si tratta pertanto di un programma multicentrico facente capo alle singole Aziende USL e coordinato a livello regionale.

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

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

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

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

Il Centro di riferimento e coordinamento regionale, per gli aspetti di valutazione epidemiologica e d'impatto, si avvale della struttura epidemiologica del Registro Tumori della Romagna collocato presso l'IRCCS di Meldola (FC) mediante convenzione ad hoc e fornisce periodicamente i risultati dei programmi aziendali all'ONS. Al Registro Tumori Romagna fa capo anche il Registro Tumori di Patologia regionale (che copre il 100% del territorio regionale) specificamente creato per la valutazione d'impatto dei tre programmi di screening attivi in Emilia-Romagna e per la verifica del raggiungimento degli obiettivi di salute previsti.

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

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

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

La Direzione dell'Azienda USL affida la gestione e la responsabilità dell'intervento ad un Responsabile organizzativo di programma (i cui nomi sono riportati in **tab. 1**), cui si può affiancare un coordinatore clinico del percorso, secondo quanto previsto anche dai documenti

regionali di accreditamento funzionale dei programmi, coadiuvato/i da un gruppo di lavoro formato dai professionisti di tutte le specialità coinvolte del percorso diagnostico-terapeutico individuato.

Tabella 1

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

Referente epidemiologico, data manager: *Priscilla Sassoli de' Bianchi*

Responsabili del Programma nelle Aziende sanitarie:

Azienda Sanitaria	Screening mammografico	Screening tumori collo dell'utero	Screening tumori del colon-retto
Piacenza	<i>Rosella Schianchi Elisabetta Borciani</i>	<i>Pier Giorgio Dataro Elisabetta Borciani</i>	<i>Fabio Fornari Elisabetta Borciani</i>
Parma	<i>Giovanni Maria Conti Marella Zatelli</i>	<i>Luigi Lombardozzi Marella Zatelli</i>	<i>Paolo Orsi Claudio Fattibene Marella Zatelli</i>
Reggio-Emilia	<i>L. Carlo Alberto Mori Luisa Paterlini</i>	<i>Sonia Prandi Luisa Paterlini</i>	<i>Romano Sassatelli Luisa Paterlini</i>
Modena	<i>Claudia Mauri Rossella Negri Rossella Corradini</i>	<i>Raffaella Andresini Rossella Corradini</i>	<i>Rossella Corradini</i>
Bologna	<i>Adriana Pasquini Marilena Manfredi Gianni Saguatti</i>	<i>Adriana Pasquini Marilena Manfredi Paolo Cristiani</i>	<i>Adriana Pasquini Marilena Manfredi Patrizia Landi</i>
Imola	<i>Roberto Nannini</i>	<i>Roberto Nannini</i>	<i>Roberto Nannini</i>
Ferrara	<i>Giorgio Benea Aldo De Togni Caterina Palmonari</i>	<i>Caterina Palmonari Paola Garutti Aldo De Togni</i>	<i>Vincenzo Matarese Giorgio Zoli Aldo De Togni Caterina Palmonari</i>
AUSL Romagna: Ravenna	<i>Fabio Falcini Patrizia Bravetti Monica Serafini</i>	<i>Fabio Falcini Nori Morini</i>	<i>Fabio Falcini Omero Triossi Monica Serafini</i>
AUSL Romagna: Forlì	<i>Fabio Falcini</i>	<i>Fabio Falcini</i>	<i>Fabio Falcini</i>
AUSL Romagna: Cesena	<i>Rossella Bagni Mauro Palazzi</i>	<i>Massimo Farneti Mauro Palazzi</i>	<i>Paolo Pazzi Mauro Palazzi</i>
AUSL Romagna: Rimini	<i>Lorenzo Menghini Debora Canuti</i>	<i>Franco Desiderio Debora Canuti</i>	<i>Mauro Giovanardi Debora Canuti</i>

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

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

I programmi di formazione

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

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

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

I programmi di ricerca

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

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

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

I Gruppi monodisciplinari approfondiscono temi specifici, quelli multidisciplinari integrano diverse professionalità con il compito di rendere omogenei su tutto il territorio regionale i percorsi diagnostico-terapeutici. Quest'ultima tipologia di Gruppo ha permesso di definire e condividere linee guida e protocolli diagnostico-terapeutici regionali di riferimento e il loro periodico aggiornamento. La modalità di lavoro dei Gruppi si basa sul confronto e la verifica costante del lavoro svolto. I gruppi di lavoro individuati per il programma di screening dei tumori della mammella e del collo dell'utero sono indicati, con i rispettivi coordinatori, alla **tab.2**.

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

Organizzazione e valutazione degli screening Coordinatori: <i>Luisa Paterlini, Fabio Falcini</i>		
Aspetti comunicativi Coordinatori: <i>Gianni Saguatti, Debora Canuti, Patrizia Landi, Marilena Manfredi</i>		
Programma	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>Dolores Santini Gianni Saguatti Silvia Salimbeni Vania Galli</i>
	Nuove tecnologie e controlli di qualità	<i>Domenico Acchiappati Luciano Feggi Claudia Mauri Gianni Saguatti Fabio Falcini Silvia Salimbeni Vania Galli</i>
	Citologia e istologia	<i>Arrigo Bondi Donatella Santini</i>
Screening tumori collo dell'utero	Citologia e istologia	<i>Arrigo Bondi Sonia Prandi</i>
	Approfondimento diagnostico e trattamento	<i>Paolo Cristiani Fausto Boselli 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 Rossella Corradini</i>

Il monitoraggio dei risultati e della qualità del programma

La Regione Emilia-Romagna, fin dall'avvio del programma di screening, ha predisposto specifici strumenti per verificare il raggiungimento degli obiettivi stabiliti e valutare la qualità nelle diverse fasi del percorso. Il sistema di monitoraggio degli interventi è basato principalmente sul Registro Tumori di Patologia regionale per le patologie oggetto dei programmi di screening (collegato in rete coi Registri Tumori di popolazione e di Patologia aziendali o di area presenti nella Regione Emilia-Romagna: Registro Tumori Romagna e Imola, di Ferrara, di Modena e Reggio Emilia, di Parma, di Piacenza per quanto riguarda i Registri di popolazione; Registro di Bologna per quanto riguarda il Registro di Patologia) e su rilevazioni periodiche basate su tracciati record individuali trasmessi dalle AUSL alla Regione.

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

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

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

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

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

Il Registro, che raccoglie i dati a partire dal 1997 (2004 per il colon-retto), rappresenta, come già detto, il lavoro congiunto di tutti i Registri Tumori di popolazione operanti sul territorio (Romagna, Imola, Ferrara, Modena, Reggio Emilia, Parma, Piacenza) e dei Centri screening. Per le aree non coperte dai Registri Tumori è ancora attivo un Registro specifico di Patologia (Bologna), in gran parte gestito direttamente dai Centri screening ed in via di trasformazione in Registro Tumori di popolazione.

Accanto alle variabili raccolte routinariamente dai Registri, ve ne sono altre, introdotte allo scopo di comprendere meglio l'andamento del tumore della mammella, del collo dell'utero e del colon-retto soprattutto in relazione alla valutazione ad hoc di alcuni aspetti specifici dei

programmi di screening di popolazione (come per esempio i tumori di intervallo, l'andamento epidemiologico dei tumori in stadio avanzato ecc.). A tal fine i Centri screening hanno il compito di classificare ciascun nuovo caso in funzione della relativa storia di screening.

Le schede di rilevazione dati

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

In particolare:

• le schede d'avanzamento puntuali

Tali schede, attive per i programmi di screening mammografico, del collo dell'utero e dal 2010 anche per quello dei tumori del colon-retto, consentono di verificare l'invio dell'invito e la partecipazione al programma per ogni singola persona della popolazione interessata, il tutto a una certa data, potendo così avere dati molto aggiornati senza dover attendere il completamento dei percorsi. A differenza delle schede dell'ONS, queste non hanno lo scopo di rilevare l'attività nel corso di un anno, ma di fotografare la popolazione bersaglio suddividendola a seconda del regolare invio dell'invito e dell'eventuale partecipazione allo screening. Fino al 2004 i dati di adesione e estensione sono stati raccolti sia per round che su base annuale. La rilevazione per round, a causa della diversa attivazione e gestione dei singoli programmi, rendeva difficile l'interpretazione dell'effettiva estensione del programma stesso.

Pertanto è stata predisposta la scheda di rilevazione puntuale, prima in via sperimentale nel 2004 e poi stabilmente dal 2005 (per il colon-retto come già detto dal 2010).

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

• le schede di sorveglianza

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

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

• Il tracciato record individuale

Consiste nella registrazione e nella conseguente storicizzazione di tutti i dati necessari a costruire gli indicatori previsti per la valutazione dei programmi per ogni singola persona compresa nella popolazione bersaglio. Attualmente è già attivo e utilizzato dal 2010 nell'ambito del programma di screening dei tumori del colon-retto. Come già detto è stato predisposto analogo strumento per quanto riguarda lo screening mammografico già utilizzato, in parallelo con la rilevazione di dati aggregati, nel 2013 e 2014. La sua adozione esclusiva verrà comunque fatta solo quando si avrà la certezza dell'affidabilità dello strumento in tutti i momenti dell'intervento e del percorso diagnostico-terapeutico.

E' in corso di preparazione di analogo strumento anche per lo screening dei tumori del collo dell'utero una volta attivato il progetto di trasformazione del programma con l'adozione come test primario del test per la ricerca dei Papillomavirus ad alto rischio (HPV test) prevista per il 2015.

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. I primi documenti di accreditamento funzionale dei programmi di screening riguardanti la diagnosi precoce dei tumori del collo dell'utero e della mammella sono poi stati formalmente recepiti e resi esecutivi mediante Delibera regionale n. 1489 del 15 ottobre del 2007 e ciò ha reso il documento vincolante sia per le Aziende sanitarie regionali sedi dei Centri screening aziendali sia per l'Assessorato alle politiche per la salute sede del Centro di riferimento e coordinamento regionale screening in oncologia.

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

Nel 2013 è stata adottata e deliberata formalmente (DGR n. 582/2013) il documento di accreditamento funzionale dei tre programmi di screening accorpato in un unico documento contenente una premessa comune e l'articolazione successiva specifica per ogni singolo programma. A questo atto ha fatto seguito, nel 2014, l'avvio delle procedure per l'accreditamento funzionale dei programmi delle AUSL della Regione che verrà attuato progressivamente nel giro dei prossimi anni.

L'informazione e la comunicazione

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

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

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

Per i MMG e gli operatori impegnati negli interventi nei primi anni di attività dei programmi sono stati prodotti tre opuscoli informativi con i risultati aggiornati dei programmi di screening dei tumori della mammella e del collo dell'utero e uno per lo screening dei tumori del colon-retto. Viene predisposto e inviato annualmente alle Direzioni delle Aziende sanitarie, ai Responsabili dei programmi, un report con l'aggiornamento dei dati di avanzamento, degli indicatori e standard di riferimento e del controllo di qualità degli interventi.

Gli stessi risultati vengono discussi annualmente in appositi seminari regionali con i responsabili dei programmi, i referenti epidemiologi, i responsabili dei gruppi di lavoro per il controllo di qualità, i principali operatori interessati delle diverse discipline coinvolte nel percorso diagnostico-terapeutico ed esperti esterni invitati in qualità di discussant che consentano di

evidenziare le criticità e di identificare le azioni di miglioramento da perseguire per ogni programma.

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

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

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

Bibliografia

- AIRTum Working group. I tumori in Italia, Rapporto 2007: Sopravvivenza. *Epidemiologia&Prevenzione* 31 (1) supplemento 1
- AIRTum Working group. I tumori in Italia, Rapporto 2009: I trend dei tumori negli anni 2000 (1998.2005). *Epidemiologia&Prevenzione*, 33 (4-5) luglio-ottobre 2009, Supplemento 1
- AIRTum Working group. I tumori in Italia - Rapporto 2009: I nuovi dati di Incidenza e di Mortalità. Periodo 2003-2005. *Epidemiologia&Prevenzione* 33 (1-2), gennaio-aprile 2009, supplemento 2
- AIRTum Working group. I tumori in Italia, Rapporto 2010: La prevalenza dei tumori in Italia. *Epidemiologia&Prevenzione* 34 (5-6), settembre-dicembre 2010, Supplemento 2.
- 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.emiliaromagna.it/sas/rem/index.htm>
- Verdecchia A. et al. Survival of cancer patients in Italy. The Itacare Study. *Tumori* 1997; 83:1-507
- Berrino F. et al Survival of Cancer Patients in Europe the EURO CARE-2 Study. IARC Scientific Publications No. 151. Lyon, International Agency for research on Cancer, 1999
- Osservatorio Nazionale Screening CCM Ministero della Salute – Come cambia l'epidemiologia del tumore della mammella in Italia – I risultati dello studio IMPATTO dei programmi di screening mammografico – Impact working group – Editors Eugenio Paci, Donella Puliti, 2011
- I numeri del cancro in Italia 2014 – AIOM, CCM Ministero della Salute, AIRTum
- Osservatorio Nazionale Screening, CCM Ministero della Salute – 10 anni di programmi di screening in Italia, 2012
- European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis (Fourth Edition) European Commission 2006

- European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. (Second Edition) European Commission 2008
- European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening (First Edition) European Commission 2012
- HTA report – Rapporti HTA su screening del cervicocarcinoma – Ricerca del Papillomavirus umano (HPV) come test primario per lo screening dei precursori del cancro del collo dell’utero. E&P raccolta 1, n. 5, anno 36, settembre-ottobre 2012
- Mantellini P., Lippi G. – I costi dello screening – un’analisi in logica activity based – ISPO Toscana; Zadig Editore, 2011
- 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, 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
- Regione Emilia-Romagna: Requisiti specifici per l’accreditamento del programma di screening per la prevenzione e diagnosi precoce del tumore della cervice uterina, del programma di screening per la diagnosi precoce del tumore della mammella e del programma di screening per la prevenzione/diagnosi precoce dei tumori del colon-retto
- <http://www.saluter.it/documentazione/rapporti/contributi/contributi> 69_PDT_mammella.pdf
- <http://www.saluter.it/documentazione/rapporti/contributi/Contributi> 72
- <http://www.saluter.it/documentazione/rapporti/contributi/contributi>: 71_colonretto_2012.pdf

I RISULTATI DEI PROGRAMMI DI SCREENING

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

Per ciascun programma vengono presentati:

- i dati relativi all'adesione ed estensione aggiornati al 31 dicembre 2012 per gli screening femminili e a Novembre del 2012 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 2011. Nella presentazione è indicato il valore medio regionale, confrontato con quello nazionale e accompagnato dal confronto con lo standard di qualità consigliato. Per gli indicatori principali, inoltre, è riportato il dato a livello di Azienda sanitaria. Per lo screening dei tumori colorettali sono presentati i dati elaborati dal tracciato record regionale. la descrizione della casistica desunta dal Registro Tumori di Patologia regionale per quanto riguarda i tumori maligni della mammella, del collo dell'utero e del colon-retto relativa al periodo 1997-2008: si tratta di tutti i tumori di questi organi diagnosticati nelle donne, e anche negli uomini per quanto riguarda il colon-retto, residenti in Emilia-Romagna. La presentazione mette in rilievo in particolare il confronto tra le caratteristiche dei casi screen e non screen detected.
- a questi dati, che costituiscono la base informativa e di restituzione dei dati e della qualità (ma anche delle criticità) del lavoro svolto per gli operatori impegnati nei programmi a livello regionale ed aziendale, si aggiungono alcune relazioni più strettamente scientifiche, di studio e ricerca su alcuni aspetti particolari o di attualità legati ai programmi di screening, verificati in esperienze di programmi regionali o multicentriche della RER o provenienti da esperienze nazionali o di realtà analoghe regionali o di istituzioni particolarmente qualificate e che possono interessare l'evoluzione o il miglioramento qualitativo dei programmi stessi.

IL PROGRAMMA DI SCREENING MAMMOGRAFICO NELLA REGIONE EMILIA-ROMAGNA

Priscilla Sassoli de'Bianchi

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

Inviti e adesioni allo screening al 31/12/2013

Sono invitate le donne residenti e domiciliate in regione.

Tra le oltre 900 mila donne in età compresa tra i 45 e i 74 anni, la popolazione da invitare nell'anno 2013 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 546.736. Tenendo conto delle esclusioni prima dell'invito, è stata regolarmente invitata il 97% della popolazione e il 75% ha aderito (**Tab.1**). L'adesione risulta ulteriormente migliorata rispetto all'anno precedente (72%). Si è riscontrata ancora qualche problematicità nel rispettare l'impegno di invitare tutte le donne di 45-49 anni (89%), ma la difficoltà è relativa a una sola Azienda USL ed è in progressivo miglioramento.

Tabella 1 - Popolazione femminile di 45-74 anni da invitare nell'anno 2013, % 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	188.613	11800	160.093	111.686	8.554	89,37	74,73
50-69	294.111	31.012	267.004	191.831	12.942	100,26	76,48
70-74	64.013	6.919	61.502	41.479	2.885	107,02	71,25
Totale	546.736	49.731	488.599	344.996	24.381	97,16	75,24

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 2012.

In Italia, al 2012, era coperta da un programma organizzato di screening mammografico il 93% della popolazione di 50-69 anni, la percentuale regolarmente invitata nel 2012 è stata del 73% e il 62% ha aderito.

Gli indicatori di processo e di qualità fino all'anno 2012

Gli indicatori del processo clinico-diagnostico sono suddivisi in "primi esami" e "successivi" a seconda che riguardino le donne alla loro prima mammografia nel programma di screening o quelle che hanno già precedentemente aderito. E' intuitivo, infatti, che, alla prima mammografia,

vengano individuate le lesioni preesistenti (prevalenti), mentre ai passaggi successivi i tumori identificati sono per la maggior parte nuovi tumori (incidenti) che si sono sviluppati dopo il primo controllo.

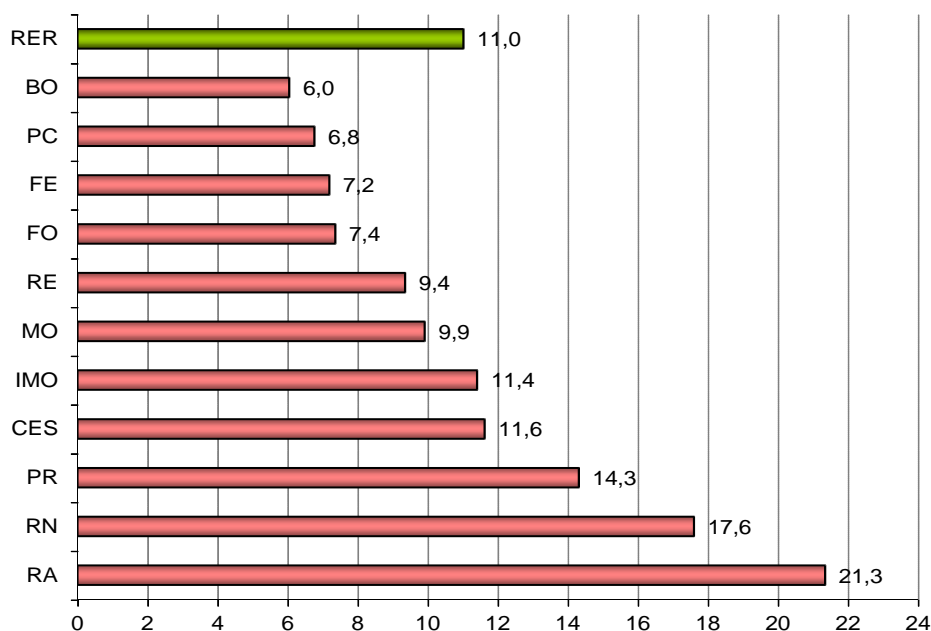
Nel 2012 le donne di 45-49 anni esaminate per la prima volta sono state 35.634 più 60.439 ad esami successivi, mentre nella fascia di età 50-74 anni 17.707 sono state esaminate per la prima volta e 198.870 per la seconda volta o più.

Gli approfondimenti diagnostici: il tasso di richiamo

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

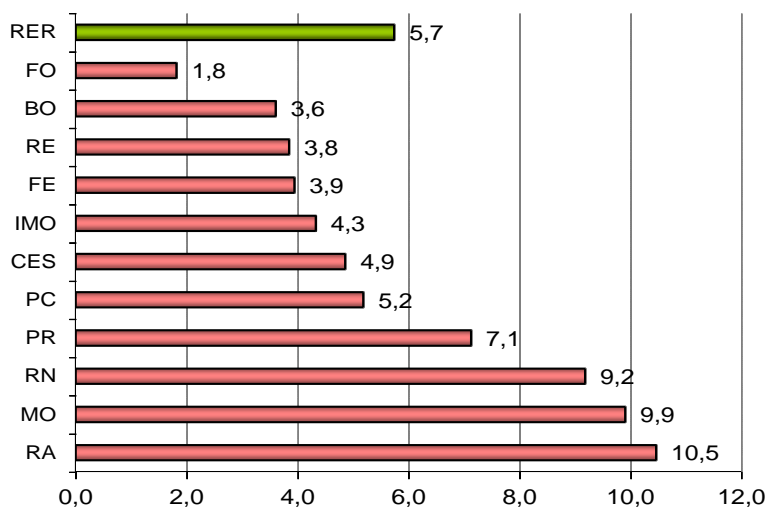
Il tasso di richiamo medio regionale nelle donne **di 45-49 anni (Grafico 1)** è stato 11%, superiore a quello del 2010 (9,5%), tuttavia entro valori attesi considerando che in questa fascia di età tende ad essere più alto per la maggior densità del seno che rende più difficile l’interpretazione della mammografia. Si osserva ancora una spiccata variabilità tra le AUSL.

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



Anche per le donne di questa fascia di età, all’esame successivo i tassi di richiamo si riducono molto, nella maggior parte delle AUSL sono più che dimezzati (**Grafico2**). Permane tuttavia la variabilità, con le AUSL che hanno richiamato di più ai primi esami che mantengono valori mediamente più alti anche agli esami successivi. Il valore regionale del 5,7% è superiore al 4,4% del 2102, ma ancora abbastanza contenuto, grazie alla disponibilità della mammografia precedente e all’intervallo annuale previsto tra un esame e l’altro.

Grafico 2 - Fascia di età 45-49 anni, esami successivi, tasso di richiamo % per AUSL



Per le donne comprese nella fascia di età **50-69 anni**, la % media regionale di donne richiamate tra quelle ai primi esami per il 2012 si attesta al 9,7%, valore leggermente superiore a quello registrato negli anni precedenti. Per le donne ad un esame successivo, che sono numericamente quasi 7 volte di più, il valore regionale è del 4,0%, entro il limite consigliato ($\leq 5\%$). Anche in questo caso la variabilità interaziendale è presente, con un range che va da 1,9% a 9,4%; si tratta di una variabilità non casuale, infatti le stesse AUSL che richiamano molto nella fascia storica 50-69 hanno richiamato di più anche nella fascia 45-49 e viceversa.

La variabilità registrata tra i programmi dipende da una molteplicità di fattori che includono: la soggettività nell'interpretazione del test di primo livello, la qualità tecnica della mammografia, il turnover dei radiologi e dei tecnici sanitari di radiologia medica, la rapida introduzione della tecnica digitale, oltre all'accesso spontaneo alla mammografia, anche se questo non giustifica l'alto tasso di richiamo di alcune realtà. La maggior parte dei programmi ha tenuto negli anni un andamento pressoché costante del tasso di richiamo tra le donne ad esami successivi, mantenendosi alcuni su livelli mediamente più alti ed altri più bassi. Per le AUSL di Parma e Piacenza si registra un trend in discesa, mentre nel programma di Rimini il tasso di richiamo è aumentato negli ultimi quattro anni, superando nel 2012 lo standard indicato; è ancora oltre il limite anche il valore dell'AUSL di Ravenna.

Nel 2012 il tasso di richiamo nella fascia di età **70-74 anni** è stato 9,3% ai primi esami e 3,9% agli esami successivi, con valori più uniformi tra i programmi rispetto alle altre fasce di età.

Il trend nazionale mostra andamenti simili a quello della Regione Emilia-Romagna, la survey nazionale ONS relativa all'anno 2012 ha rilevato un tasso medio di richiamo, standardizzato alla popolazione europea, del 9% per i primi esami e del 5% per gli esami ripetuti; i corrispondenti valori standardizzati per l'Emilia-Romagna sono 9,5% e 4,1%.

Nel valutare la percentuale di mammografie positive occorre tenere conto che ad un tasso di richiamo più alto corrisponderà una detection rate (tasso di tumori maligni identificati ogni 1.000 donne) proporzionalmente superiore alla media ma esporrà anche a un rischio maggiore di sovradiagnosi e conseguentemente di sovratrattamento.

Nel 2012, in Emilia-Romagna sono stati diagnosticati in screening 1.659 tumori mammari tra le 16.943 donne richiamate per approfondimenti diagnostici dopo la mammografia (**Tab. 2**)

Tabella 2 - Numero di donne esaminate con mammografia, richiamate per approfondimenti e con diagnosi di carcinoma mammario per fasce di età - Anno 2012

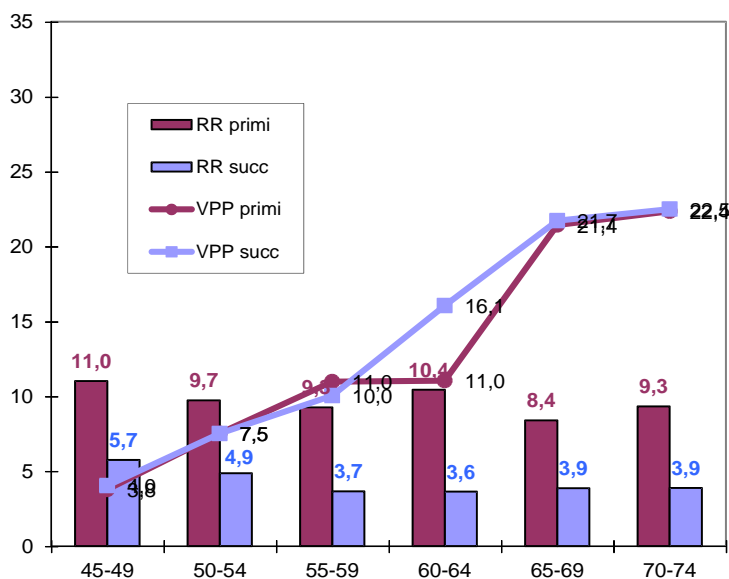
età	Primi Esami		
	esaminate	richiamate	Ca
45-49	35.634	3.927	148
50-54	12.012	1.169	88
55-59	2.560	237	26
60-64	1.389	145	16
65-69	835	70	15
70-74	911	85	19
totale	53.341	5.633	312

età	Esami Successivi		
	esaminate	richiamate	Ca
45-49	60.439	3.472	140
50-54	34.181	1.663	125
55-59	41.718	1.525	153
60-64	44.974	1.632	262
65-69	39.648	1.533	333
70-74	38.349	1.485	334
totale	259.309	11.310	1347

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

Fra le donne di età 50-69 anni, positive alla mammografia, nel 2012, il 13% è risultato affetto da un tumore maligno con conferma istologica. Questo valore, definito valore predittivo positivo (VPP) della mammografia, è del 9% se limitato alle 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 (**Grafico 3**) si nota come essi aumentino con l'età, tuttavia nel 2012, a differenza degli altri anni, non si rileva un valore maggiore nelle donne ad esami successivi, anche a parità di età, con l'eccezione della fascia 60-64 anni.

Grafico 3 - Tasso di richiamo RR % -Valore Predittivo Positivo VPP % primi esami e successivi per fasce di età – anno 2012.



Tra le donne richiamate di età 50-69 anni, gli accertamenti successivi a una mammografia sospetta si concludono senza necessità di esami diagnostici invasivi per il 70% delle donne. Per le altre è necessario ricorrere ad esami di approfondimento invasivi quali la citologia su ago-aspirato, che è sufficiente a dirimere la diagnosi in circa il 53% dei casi, mentre il 47% è sottoposto ad altre indagini invasive, in particolare alla microbiopsia, una tecnica che consente di prelevare alcuni frammenti di tessuto per l'esame istologico. Tra le donne di 45-49 anni, alla loro prima mammografia nel programma, il 2,2% è stato sottoposto a un esame di approfondimento invasivo per chiarire un sospetto mammografico; 1% per quelle al secondo esame, in particolare circa la metà ha fatto un agoaspirato e l'altra metà una microbiopsia.

Per alcune donne, poco meno di un terzo delle richiamate di età 50-74 anni, anche se l'approfondimento non induce esami invasivi, viene programmata una successiva mammografia a un intervallo più breve rispetto a quello standard. Tra le persone di 45-49 anni richiamate, sono circa un quarto ai primi esami e un sesto agli esami successivi, quelle a cui viene programmata una mammografia con intervallo inferiore a un anno.

Quando l'indicazione finale è di procedere con l'intervento chirurgico la diagnosi finale di tumore maligno è confermata nel 78% delle 45-49enni (75% al primo esame e 81% ai successivi), nel 92% e 97% rispettivamente delle 50-69enni e 70-74enni. E' da notare che i valori sono più alti nelle donne che non sono alla prima mammografia nel programma di screening, la differenza si assottiglia nelle fasce di età più alte.

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.

In **Tab. 3** è riportato il Detection Rate (DR) grezzo 2012 per AUSL suddiviso per donne ai primi esami e agli esami successivi, nelle tre fasce di età considerate, eccetto la classe 70-74 primi esami in quanto sono poche le donne di questa età che eseguono la mammografia in screening per la prima volta e pertanto gli indicatori sono instabili.

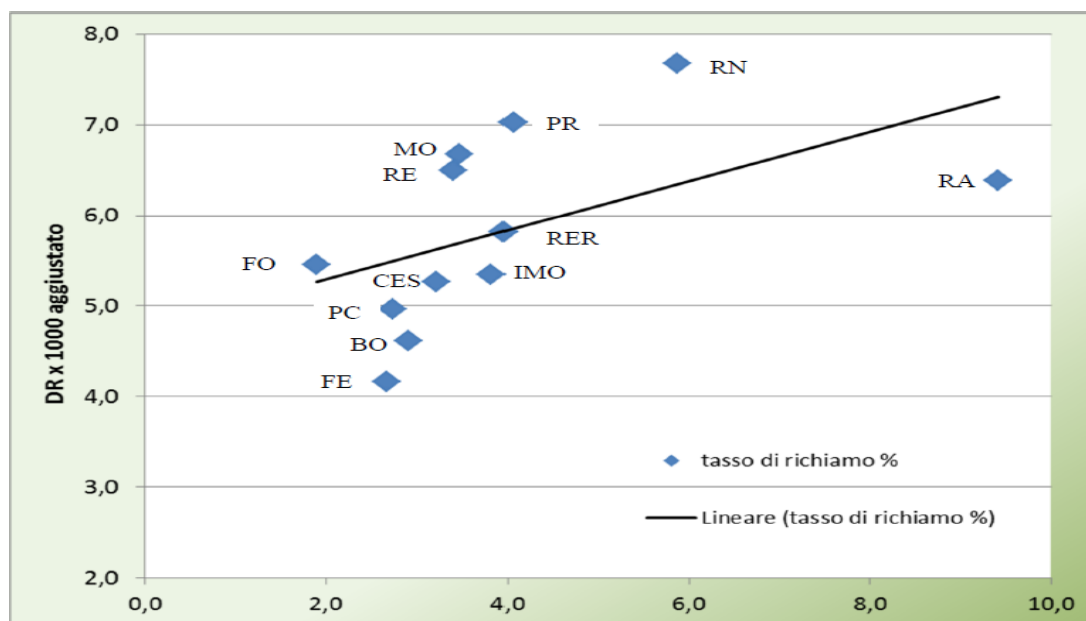
Tabella 3 – Tassi di diagnosi x 1.000 donne esaminate (DR), per AUSL e fasce di età - Anno 2012

	primi esami		esami successivi		
	45-49	50-69	45-49	50-69	70-74
PC	2,5	7,9	1,6	4,1	4,6
PR	11,2	61,9	3,0	6,9	11,2
RE	3,6	9,6	1,8	5,9	10,8
MO	9,1	12,6	1,8	6,5	10,1
BO	2,3	5,3	3,3	3,9	8,1
IMO	4,1	1,9	1,3	4,3	8,6
FE	2,6	6,7	2,0	4,0	5,4
RA	3,7	6,5	3,3	6,3	10,0
FO	3,2	1,7	2,1	5,2	13,3
CES	3,7	3,6	1,2	5,2	6,8
RN	5,3	4,5	2,5	7,3	6,9
RER	4,2	8,6	2,3	5,4	8,7

I tassi regionali tendono ad essere leggermente superiori alla media nazionale: il dato nazionale per la fascia di età 50-69 anni, infatti, è 5,8‰ ai primi esami e 4,2‰ ai successivi (tasso standardizzato alla popolazione europea). Affinché il programma di screening sia efficace nel ridurre la mortalità per il tumore al seno è essenziale che i tumori siano diagnosticati in una fase precoce rispetto alla loro manifestazione clinica. Il Detection Rate dovrebbe pertanto essere almeno 3 volte superiore all'incidenza attesa in assenza di screening ai primi esami e almeno 1,5 volte superiore per gli esami ripetuti. Indicativamente tali valori, per la fascia 50-69 anni, corrispondono a un DR superiore a 6‰ ai primi esami e superiore a 3‰ per le donne agli esami successivi.

In generale a tassi di richiamo superiori corrispondono DR superiori (**Grafico 4**), tuttavia vi è una variabilità territoriale nel tasso di lesioni diagnosticate agli esami successivi anche con valori simili del tasso di richiamo. Questa variabilità, più spiccata nell'anno 2012, 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. La media regionale si è invece mantenuta piuttosto costante nel tempo.

Grafico 4– Tassi di richiamo e Detection Rate per AUSL aggiustato per adesione al II e III livello, tra le donne di 50-69anni esami successivi – Anno 2012.

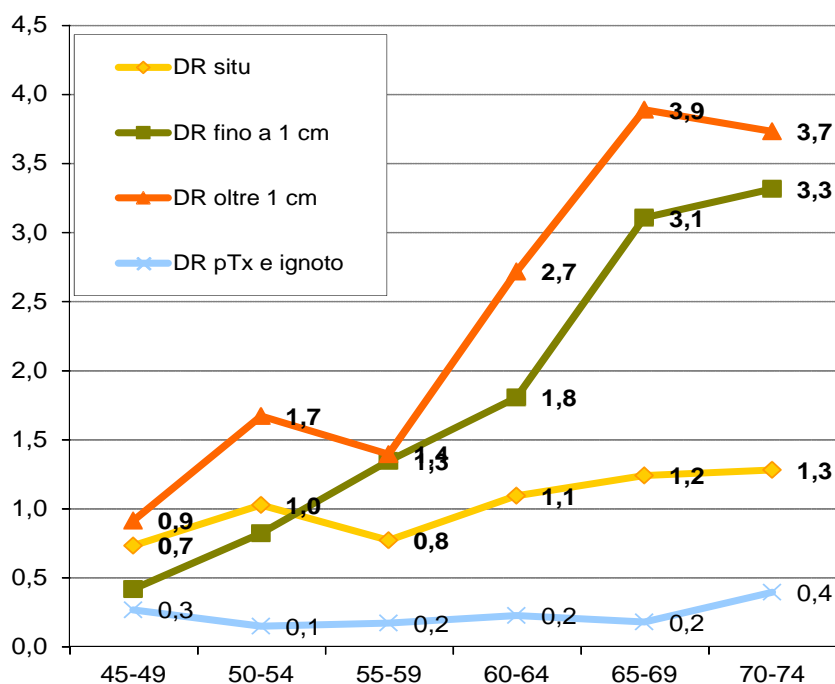


Come la storia naturale della malattia, anche il tasso di diagnosi in screening aumenta al crescere dell'età (**Grafico 5**), anche se per le donne già sottoposte a mammografia (esami successivi), questo trend è meno evidente, verosimilmente per effetto dell'anticipazione diagnostica. Il DR molto elevato (11,4‰), registrato nel 2011 per le donne tra i 70 e i 74 anni, nel 2012 è sceso a livelli simili alla fascia di età precedente, confermando che una buona componente era dovuta all'aver saltato una mammografia prima dell'allargamento delle fasce di età.

Tra le donne di 45-49 anni, che hanno risposto all'invito ad eseguire la successiva mammografia, i tassi di diagnosi dei tumori oltre 1 cm sono circa la metà rispetto alla fascia successiva di 50-54 anni, complessivamente tre ogni mille donne esaminate. E' da notare che, rispetto al 2011, il DR esami successivi è passato da 1,9‰ a 2,3‰, un aumento in qualche modo non inaspettato, in quanto al terzo anno di inviti in questa fascia di età, le adesioni possono

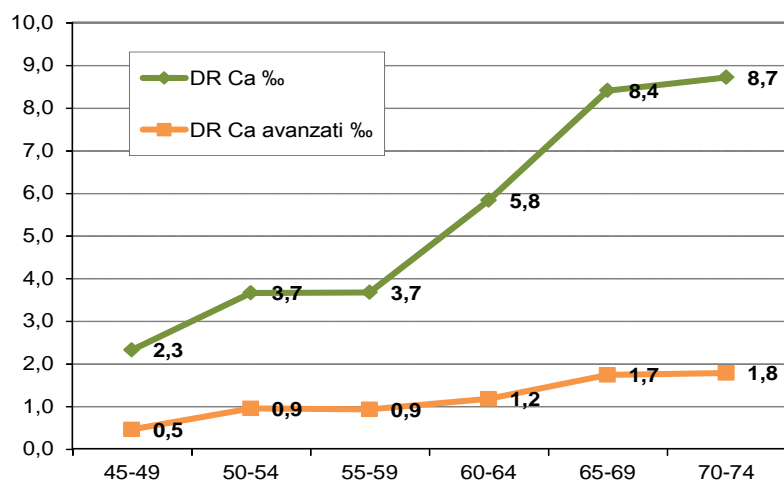
comprendere anche donne che hanno eseguito lo screening nel 2010 e poi nel 2012, saltando un anno.

Grafico 5 – Detection Rate regionale per fasce di età agli esami successivi – Anno 2012



Nel **Grafico 6** sono messi a confronto il DR complessivo per ciascuna fascia di età e quello relativo ai soli casi diagnosticati in stadio avanzato (\geq II): si può osservare come in questi ultimi l'effetto età è ridotto, probabilmente grazie all'anticipazione diagnostica degli screening precedenti. La riduzione dei casi diagnosticati in fase avanzata è infatti obiettivo fondamentale del programma di screening. Fin dai primi anni dopo la prima mammografia eseguita nel programma il tasso di diagnosi dei tumori avanzati si mantiene su livelli contenuti.

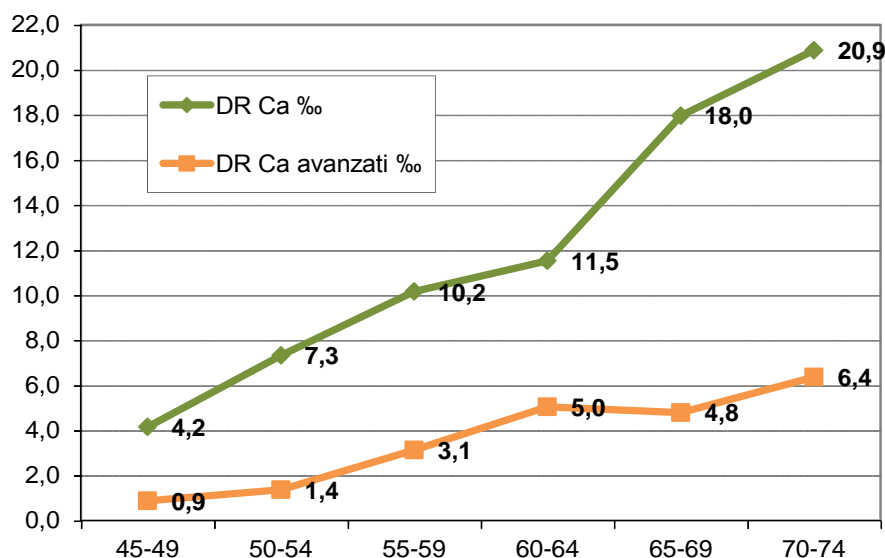
Grafico 6– Detection Rate totale e per stadi avanzati, per fasce di età agli esami successivi – 2012 2



Per quanto riguarda invece i tumori identificati nelle donne alla prima mammografia in screening, **Grafico 7**, si osserva un netto aumento delle diagnosi all'aumentare dell'età e un livellamento invece per i casi identificati in stadio avanzato, ma non così evidente come per le donne che partecipano regolarmente allo screening (esami successivi). Occorre ricordare che le

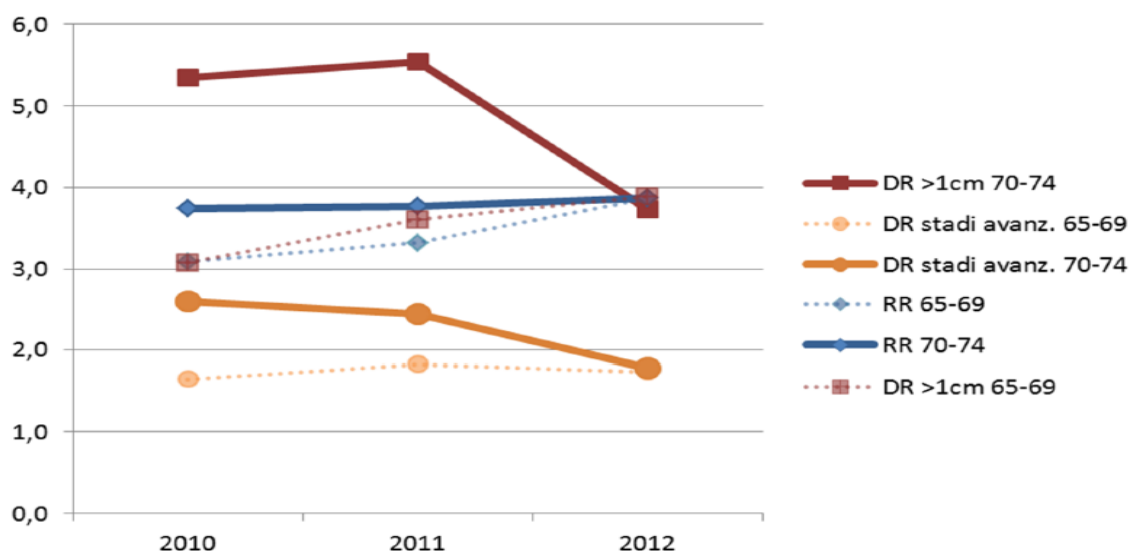
donne al primo esame in screening tra i 55 e i 74 anni sono ormai numericamente molto ridotte e pertanto gli indicatori sono suscettibili di maggiori oscillazioni tra un anno e l'altro.

Grafico 7 – Detection Rate totale e per stadi avanzati, per fasce di età, primi esami – Anno 2012



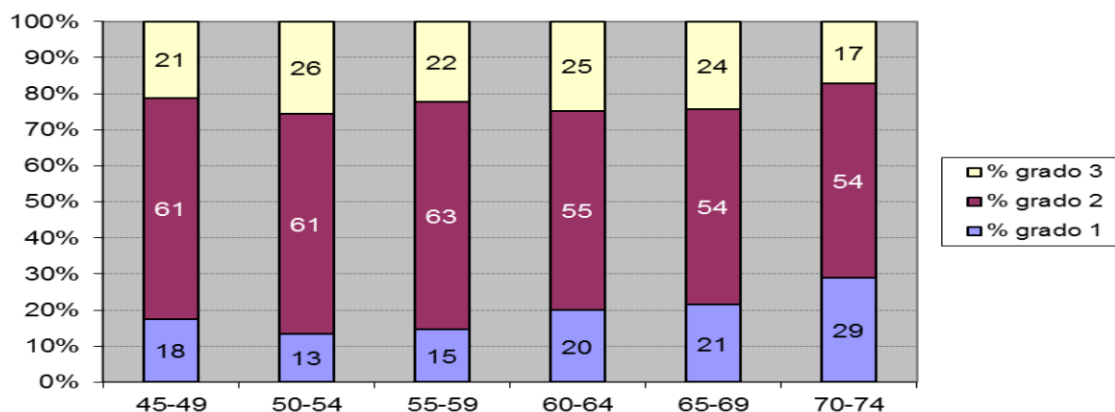
E' interessante notare che il 2012 ha registrato una riduzione delle diagnosi di tumore nelle donne di 70-74 anni, rispetto ai primi due anni, 2010 e 2011, in cui lo screening è stato esteso a questa fascia di età. La ripresa della regolarità nell'esecuzione biennale della mammografia di screening, ha riportato i tassi di diagnosi a valori simili a quelli della fascia precedente (65-69 anni). In particolare nel **Grafico 8** si osserva che la riduzione del 2012 è proprio a carico dei tumori oltre 1 cm e quelli avanzati, mentre il tasso di richiamo (RR) si mantiene stabile.

Grafico 8 – Detection Rate > 1cm e per stadi avanzati, e tasso di richiamo per le fasce di età 70-74 e 65-69 (linee tratteggiate), esami successivi – Anno 2012



Il grading dei tumori identificati nelle donne a esami successivi presenta una maggior proporzione di grado 1 nelle ultime fasce di età e piccole differenze nella proporzione dei grado 3. (Grafico 9).

Grafico 9 – Grading dei tumori identificati a esami e successivi per fasce di età-Anno 2012.



In **Tab. 4** è riportato il numero di neoplasie mammarie suddivise per diametro del tumore secondo la classificazione pT. Dei 1.659 tumori diagnosticati nel 2012, 361 (22%) erano *in situ* e altri 1.045 (63%) erano non superiori ai 2 cm (<pT2).

Tabella 4 - Numero di tumori maligni identificati nel 2012 tra le donne ai primi esami e successivi, suddivisi per pT.

pTis lobulare	58
pTis duttale	303
pT1micr	26
pT1a	103
pT1b	388
pT1c	528
pT2	168
pT3	9
pT4	2
pTx	39
Ignoto	35
Totale	1.659

La percentuale di tumori *in situ* è, nel 2012, del 33% ai primi esami e 19% ai successivi (**Tab. 5**), in particolare la quota di duttali *in situ* (DCIS) per la fascia 50-69 anni è: 23% e 16%. Lo standard consigliato prevede, per questa fascia, che sia tra il 10% e il 20%, in quanto un eccesso

di identificazione di questi tumori potrebbe sottintendere un eccesso di sovradiagnosi con conseguente sovratrattamento (quindi un possibile danno), che è comunque un'inevitabile, anche se va contenuta, conseguenza dello screening. Viceversa una percentuale troppo bassa potrebbe significare una scarsa anticipazione diagnostica. I corrispondenti valori nazionali sono 12% ai primi esami e 13% ai successivi.

Tabella 5 - Stadio (classificazione TNM) dei tumori maligni identificati nelle donne ai primi esami e agli esami successivi: numero e percentuale - Anno 2012.

	primi esami	%	esami successivi	%
<i>in situ</i>	103	33	258	19,2
I	133	42,6	772	57,3
II o più	69	22,1	265	19,7
ignoto	7	2,2	52	3,9
	312	100	1347	100

Oltre al diametro del tumore, lo stato dei linfonodi concorre a determinare lo stadio dei tumori: in presenza di linfonodi positivi il tumore è classificato comunque come avanzato (II o più) qualunque sia il diametro. Anche questo indicatore della proporzione di tumori identificati in stadio avanzato, insieme alla proporzione di tumori *in situ*, dà un'indicazione precoce di anticipazione diagnostica del programma: la quota di malattia identificata in stadio avanzato deve rimanere contenuta, in particolare dopo il primo esame, e inferiore alla percentuale individuata tra la popolazione che non ha partecipato allo screening, perché questo garantisce uno spostamento verso gli stadi più precoci.

Anche nel 2012 si conferma agli esami successivi un tasso di tumori identificati in stadio avanzato nella fascia di età 45-49 anni che è circa la metà (**Grafico 6**) rispetto alla fascia di età successiva 50-54 anni, supportando l'evidenza di efficacia dello screening mammografico anche tra i 45 e 49 anni.

Lo stadio secondo la classificazione TNM dei 1.659 tumori identificati nel 2012, è riportato nella **Tab. 4**, suddiviso per primi esami ed esami successivi.

Secondo lo standard consigliato per la fascia 50-69 anni la percentuale di tumori identificati in stadio avanzato (II o più) dovrebbe rimanere al di sotto del 30% ai primi esami (RER = 24%) e <25% per i successivi (RER = 22%). Infatti, se l'identificazione dei tumori in una fase precoce e quindi curabile è una condizione necessaria per l'efficacia dello screening, il più importante indicatore precoce di esito è però 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 1,3 ‰, questo significa che solo una donna ogni 770 screenate avrà una diagnosi di tumore in stadio avanzato. I valori per fasce di età sono riportati nei **Grafici 6 e 7**.

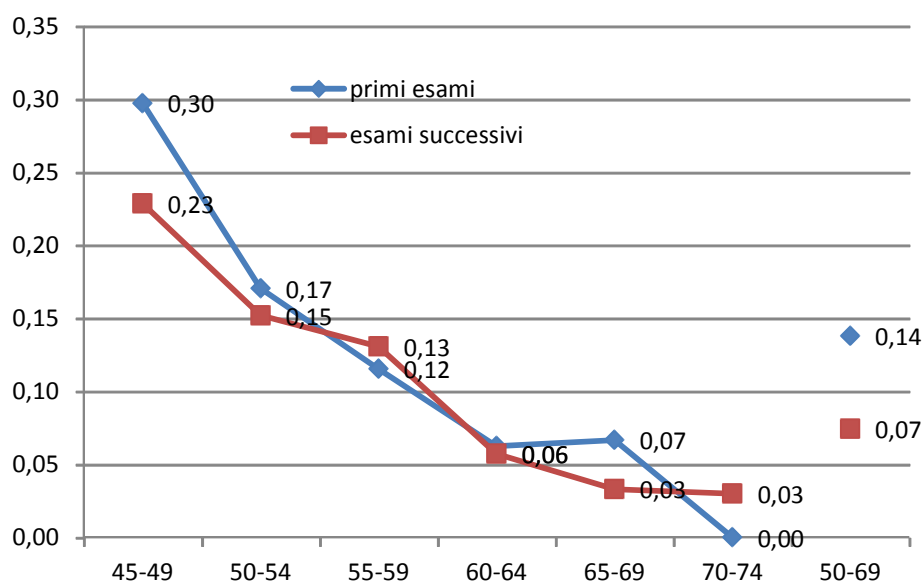
E' molto difficile ridurre ulteriormente questa quota già piuttosto bassa, sia perché vi sono tumori a crescita veloce, sia per i limiti della mammografia e dell'interpretazione della stessa,

nonché perché alcune donne partecipano allo screening in modo discontinuo, potendo quindi passare anche 4 o più anni dalla precedente mammografia di screening.

I trattamenti

Il rapporto tra i tumori benigni identificati all'intervento, rispetto ai maligni, è sensibilmente migliorato negli ultimi 10 anni, grazie all'elevata qualità delle diagnosi pre-intervento; tuttavia l'abbassamento dell'età allo screening, fa registrare nella fascia 45-49 anni valori più elevati, con circa una donna ogni 4 con tumore maligno che viene operata con diagnosi finale di benignità (0,26), in particolare ai primi esami dove il valore è 0,30 (**Grafico 10**). Il rapporto tra i tumori benigni e maligni per la fascia 50-69 anni è: 0,14 ai primi esami e 0,07 ai successivi, mentre a livello nazionale rispettivamente 0,19 e 0,09.

Grafico 10 – Rapporto tra tumori benigni e maligni (B/M) identificati ai primi esami e successivi nelle fasce di età – Anno 2012.

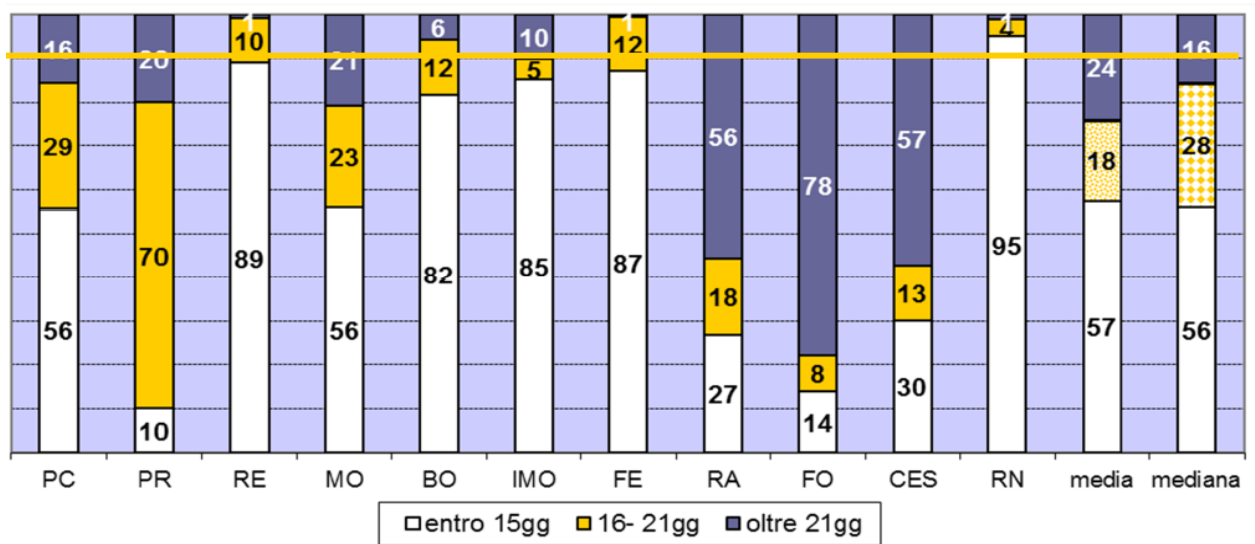


I trattamenti eseguiti sono prevalentemente conservativi coerentemente con l'elevata frequenza delle lesioni con stadio basso. Nel 2012 le donne sottoposte a intervento chirurgico con mastectomia totale per un carcinoma invasivo diagnosticato allo screening in età 45-49 anni sono state il 21% tra quelle ai primi esami e il 20% tra quelle ad esame successivo; i valori per la fascia di 50-69 anni sono rispettivamente il 17% e 14%. Infine, nella fascia di età 70-74 anni il 7% e 14%.

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

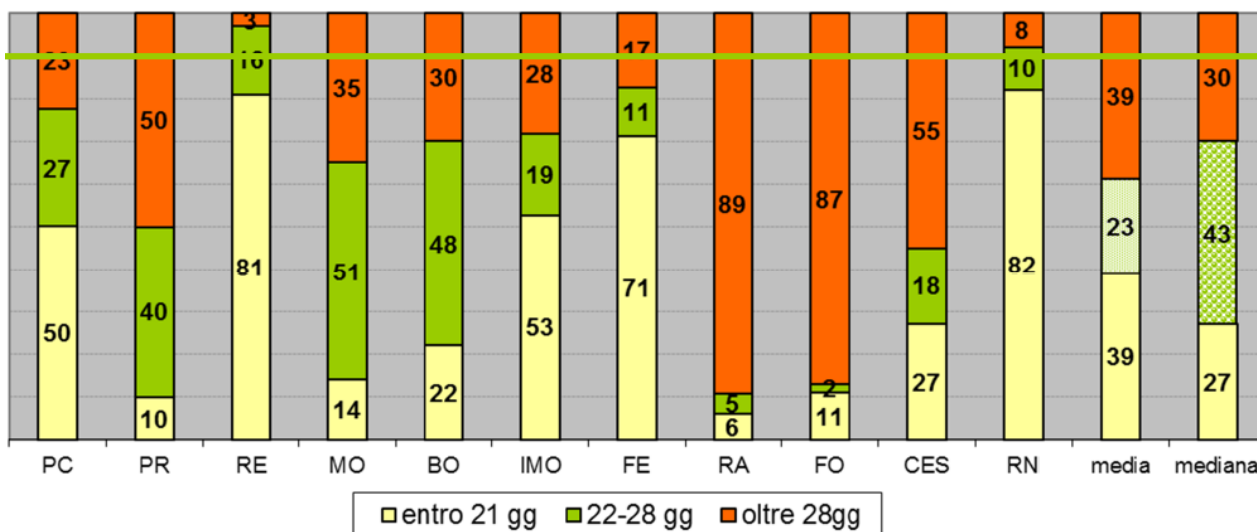
E' importante che le donne che aderiscono alla mammografia abbiano una risposta sufficientemente tempestiva anche se l'esito è normale. La percentuale di donne che riceve la risposta entro 21 giorni dall'esecuzione del test è circa il 75%, a fronte di uno standard regionale di almeno il 90%. Come si osserva nel **Grafico 11** la situazione è molto variegata tra i programmi, con 5 di essi che rispettano lo standard, e altri 6 che restano anche notevolmente al di sotto.

Grafico 11 - Percentuale di risposte con esito negativo inviate entro 15, entro 21 giorni e oltre.
Anno 2012.



Nel caso in cui la mammografia richieda un approfondimento diagnostico, è auspicabile che questo avvenga in tempi adeguati. Come si evidenzia dal **Grafico 12**, circa il 62% 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 12 - Percentuale di donne che eseguono gli accertamenti entro 21, 28 giorni e oltre dalla mammografia –Anno 2012

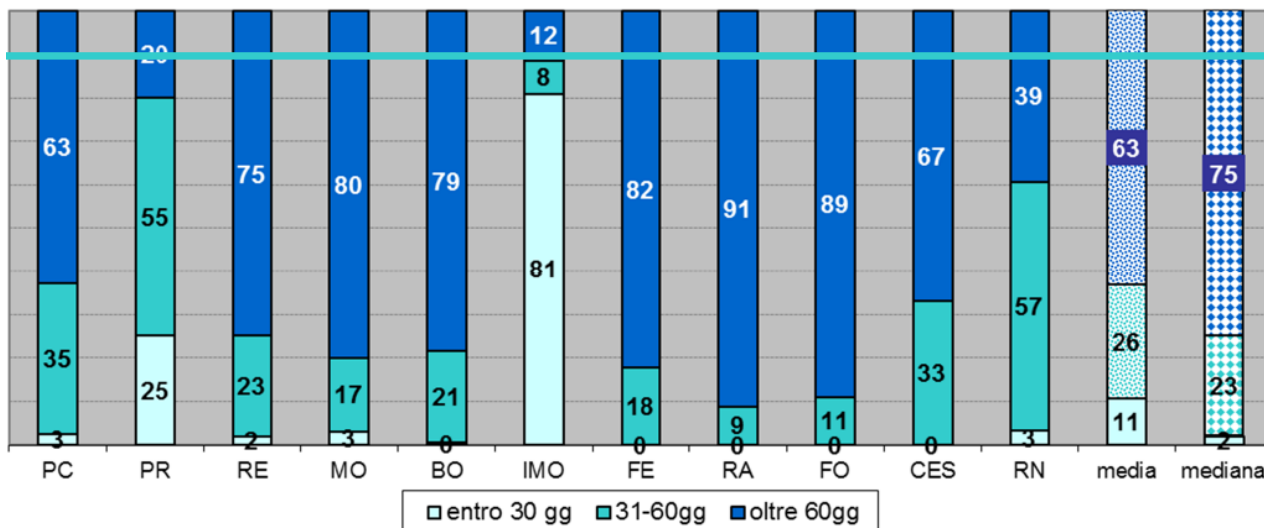


E' evidente che un ritardo nella lettura delle mammografie genera a sua volta un allungamento del periodo successivo, quello appunto che intercorre tra la prima mammografia e l'esame di approfondimento.

Si osserva un forte e persistente ritardo rispetto allo standard per quanto riguarda i tempi dalla

mammografia all'intervento chirurgico laddove si sia reso necessario (**Grafico 13**). Pur tenendo conto che a volte è la donna stessa ad allungare i tempi per avere maggiori informazioni o un secondo parere e che l'aumento di tecnologie pre-intervento, quali la microbiopsia o l'RNM, richiede più tempo per la diagnosi. Questo dato deve essere migliorato (lo standard proposto considera accettabili valori $\geq 90\%$ entro 60gg).

Grafico 13- Percentuale di donne che eseguono l'intervento chirurgico entro 30 e 60 giorni dalla mammografia –Anno 2011.



I dati di sorveglianza PASSI sulla diagnosi precoce dei tumori della mammella in Emilia-Romagna e in Italia (2011-13)

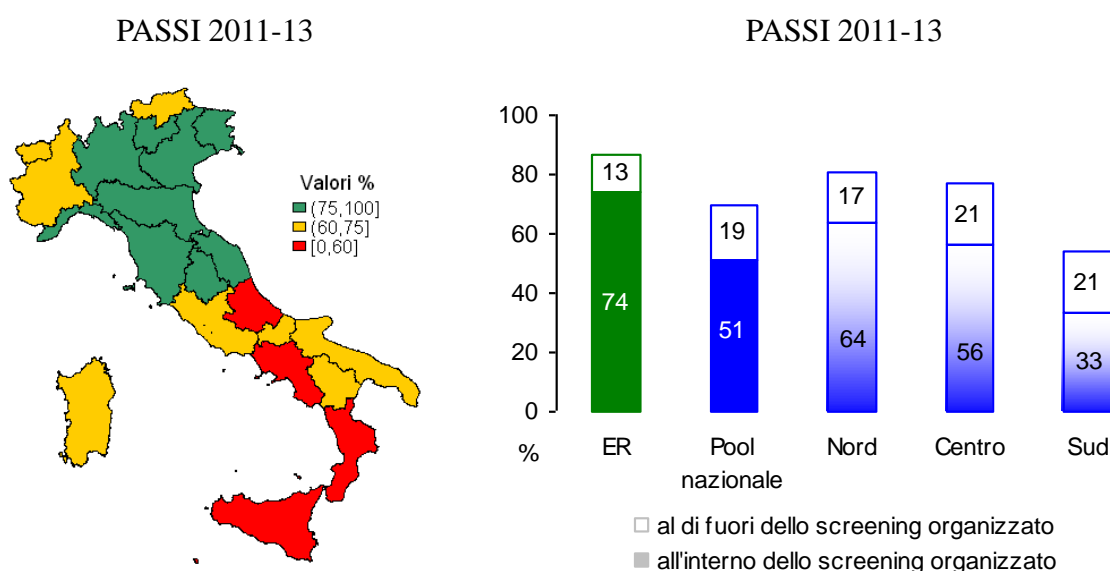
Nicoletta Bertozzi, Giuliano Carrozzi, Letizia Sampaolo, Laura Sardonini, Lara Bolognesi, Rossana Mignani, Anna Rita Sacchi, Alma Nieddu, Anna Maria Ferrari, Paolo Pandolfi, Vincenza Perlangeli, Natalina Collina, Sara De Lisio, Ivana Stefanelli, Aldo De Togni, Giuliano Silvi, Cristina Raineri, Oscar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

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

A **livello nazionale** nel triennio 2011-13 si stima che circa due donne 50-69enni su tre (71%) abbiano eseguito una mammografia preventiva nel corso degli ultimi due anni, come raccomandato (**Fig. 1**); la copertura al test di screening presenta un significativo gradiente territoriale (Nord 82%, Centro 77% e Sud 55%; range: 45% Calabria - 87% Emilia-Romagna). La quota di adesione spontanea al di fuori dei programmi organizzati (19%) (**Fig 2**) è sensibilmente inferiore rispetto a quella osservata nello screening cervicale.

Nel triennio 2011-13 in **Emilia-Romagna** circa l'87% delle donne 50-69enni intervistate ha riferito di aver eseguito una mammografia, in assenza di sintomi, negli ultimi due anni (74% all'interno dei programmi organizzati e 13% al di fuori).

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



A **livello nazionale** si osserva un'associazione tra esecuzione della mammografia eseguita negli ultimi 2 anni e condizione socio-economica della donna: la prevalenza di mammografia è infatti

minore nelle donne con basso titolo di studio (67% rispetto al 76% nelle donne con alto titolo di studio), in quelle con difficoltà economiche (66% rispetto al 78% in quelle senza difficoltà economiche) e nelle donne di cittadinanza straniera (62% rispetto al 71% delle italiane). Queste differenze rilevate per titolo di studio, presenza di difficoltà economiche e cittadinanza si sono osservate in entrambe le fasce d'età (50-59 anni e 60-69 anni) e nelle tre ripartizioni geografiche.

Le differenze per livello socio-economico sono significativamente più marcate tra le donne che hanno eseguito il test al di fuori del programma organizzato, mentre si riducono nelle donne che lo hanno eseguito all'interno dello screening organizzato.

Nelle Regioni con un'alta presenza di programmi di screening organizzati e adeguatamente funzionanti* (tra le quali è compresa l'Emilia-Romagna) l'esecuzione della mammografia preventiva nei tempi raccomandati è significativamente più alta (81% vs 60%); la presenza dei programmi organizzati riduce inoltre in maniera significativa le diseguglianze nel ricorso alla mammografia per titolo di studio e condizione economica (**Fig. 3a e Fig. 3b**).

Figura 3a. Esecuzione di una mammografia preventiva ultimi 2 anni nelle Regioni con programmi di screening organizzati e funzionanti (%)

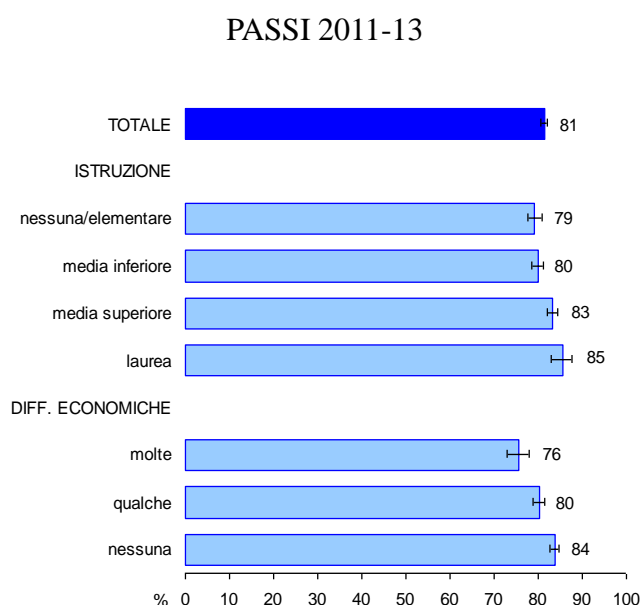
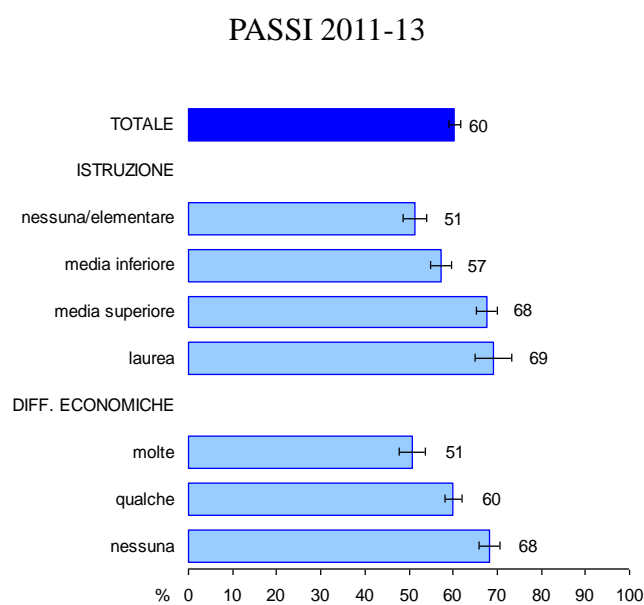


Figura 3b. Esecuzione di una mammografia preventiva ultimi 2 anni nelle Regioni senza programmi di screening organizzati e funzionanti (%)

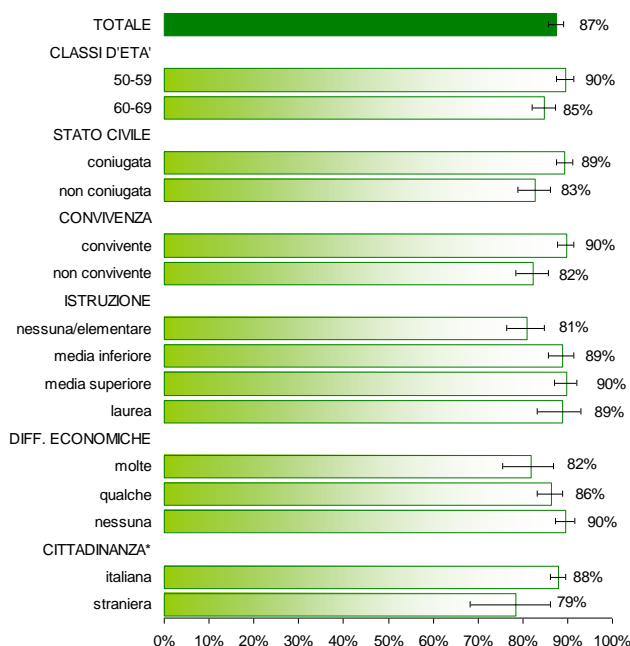


* Le Regioni con programma di screening organizzato e adeguatamente funzionante sono quelle in cui le donne hanno dichiarato di aver ricevuto la lettera d'invito dell'ASL in percentuale maggiore del 75% (indicatore *proxy*)

In **Emilia-Romagna** l'esecuzione della mammografia nei tempi raccomandati è risultata minore nelle donne nella classe 60-69anni, non coniugate o non conviventi, in quelle con un titolo di studio basso, difficoltà economiche e cittadinanza straniera* (**Fig. 4**).

Figura 4. Mammografia negli ultimi 2 anni (%) - Donne 50-69enni

Emilia-Romagna PASSI 2011-13 (n=1.820)



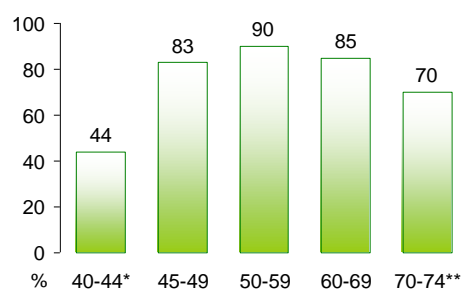
* Cittadinanza italiana: persone con cittadinanza italiana o provenienti da altri Paesi a Sviluppo Avanzato (PSA)
Cittadinanza straniera: persone immigrate da Paesi a Forte Pressione Migratoria (PFPM)

Dal 2010 l'**Emilia-Romagna** ha esteso l'età dello screening alla fascia 45-49 anni (coperta dal Sistema PASSI) con cadenza annuale. La chiamata attiva nel triennio 2011-13 ha aumentato la copertura nelle donne 45-49enni all'83% rispetto al 47% del 2007-09.

Nella fascia pre-screening 40-44 anni il 56% delle donne ha riferito di aver eseguito una mammografia almeno una volta nella vita e il 44% negli ultimi 2 anni (**Fig. 5**). Lo screening continua anche nella fascia 70-74 anni con una percentuale di donne che hanno eseguito una mammografia negli ultimi 2 anni pari al 70%.

Figura 5. Esecuzione mammografia negli ultimi due anni per fasce d'età (%)

Emilia-Romagna PASSI 2011-13

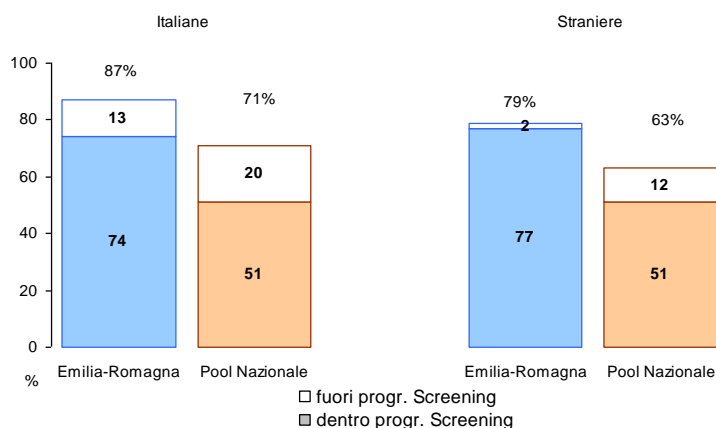


* Fascia pre-screening

** PASSI d'Argento 2012-13

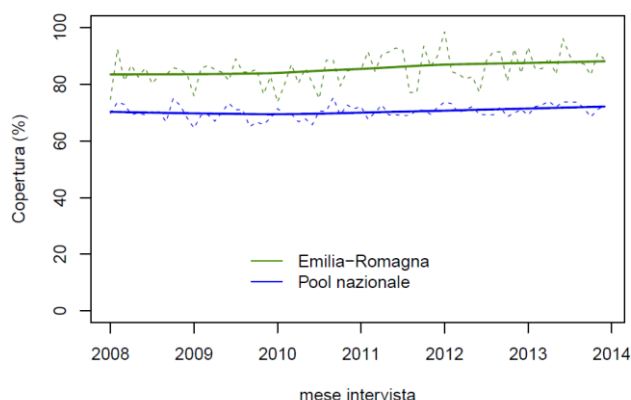
In **Emilia-Romagna**, rispetto al contesto italiano, la copertura al test di screening nei tempi raccomandati è maggiore sia per le donne con cittadinanza italiana, sia straniera, in particolare per il contributo relativo alla quota all'interno dei programmi organizzati. Le donne straniere eseguono principalmente il test all'interno dei programmi di screening (**Fig. 6**).

**Figura 6. Mammografica negli ultimi 2 anni per cittadinanza (%) - Donne 50-69enni
PASSI 2011-13**

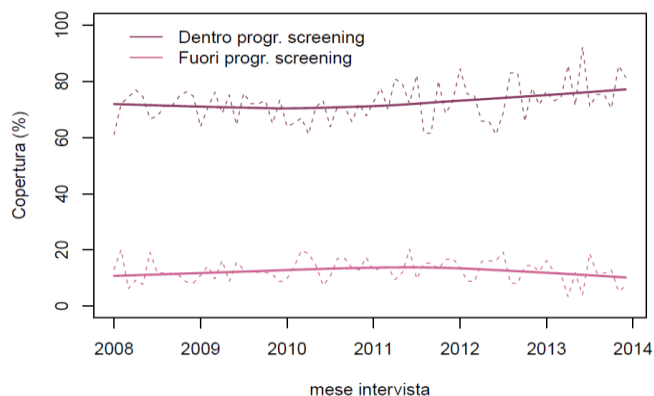


Nel periodo 2008-13, la copertura della mammografia mostra un aumento a livello regionale (statisticamente significativo); questa crescita è più lieve a livello nazionale (non statisticamente significativo). In particolare la copertura in Regione negli anni si mantiene significativamente superiore al valore a quella nazionale (**Fig. 7a**). L'esecuzione della mammografia presenta aumenti significativi all'interno di programmi organizzati, mentre è in diminuzione l'esecuzione al di fuori di programmi screening (**Fig. 7b**).

**Figura 7a. Mammografia negli ultimi 2 anni
Donne 50-69enni (%)
PASSI 2008-13**



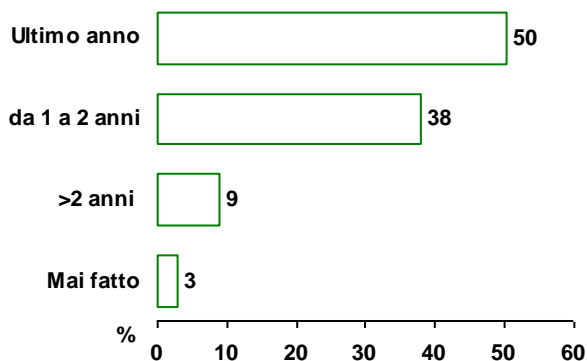
**Figura 7b. Mammografia negli ultimi 2 anni
Donne 50-69enni (%)
Emilia-Romagna PASSI 2008-13**



Periodicità di esecuzione della mammografia

In **Emilia-Romagna** circa la metà delle donne 50-69enni ha riferito di aver eseguito una mammografia nel corso nell'ultimo anno, in linea con quanto atteso (**Fig. 8**).

Figura 8. Periodicità di esecuzione della mammografia (%)
Emilia-Romagna PASSI 2011-13



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 (93%), di aver visto o sentito una campagna informativa (82%) o di aver ricevuto il consiglio da un operatore sanitario di eseguire la mammografia (65%); solo l'1% delle donne intervistate non ha riferito alcun intervento di promozione (**Fig. 9**).

La maggior parte delle donne intervistate è stata raggiunta dagli interventi di promozione considerati (lettera, consiglio, campagna informativa), generalmente in associazione tra loro (**Fig. 10**).

Figura 9. Interventi di promozione della mammografia (%)

Emilia-Romagna PASSI 2011-13

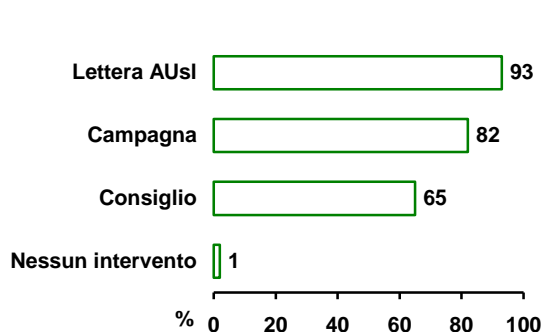
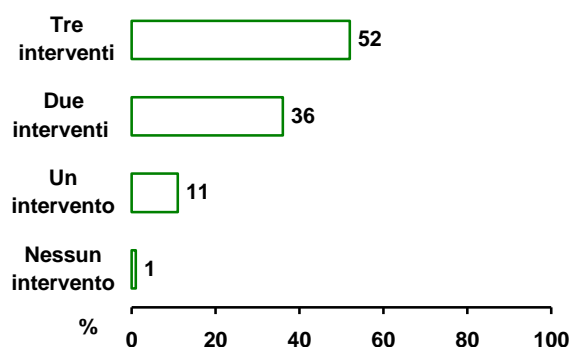


Figura 10. Interventi di promozione della mammografia per donna (%)

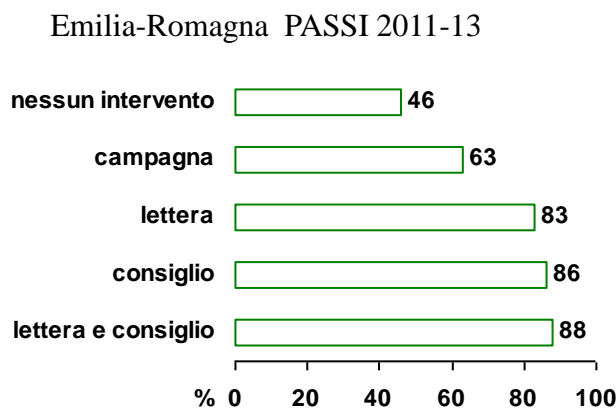
Emilia-Romagna PASSI 2011-12



Efficacia degli elementi di promozione

In **Emilia-Romagna**, come pure a livello nazionale, al crescere del numero degli interventi di promozione ricevuti, aumenta la copertura alla mammografia nei tempi raccomandati; si conferma l'efficacia della lettera d'invito dell'AUSL, in particolare se rafforzata dal consiglio dell'operatore sanitario, come avviene in genere all'interno dei programmi di screening organizzati (**Fig. 11**).

Figura 11. Esecuzione della Mammografia negli ultimi 2 anni in rapporto agli interventi di promozione ricevuti (%)

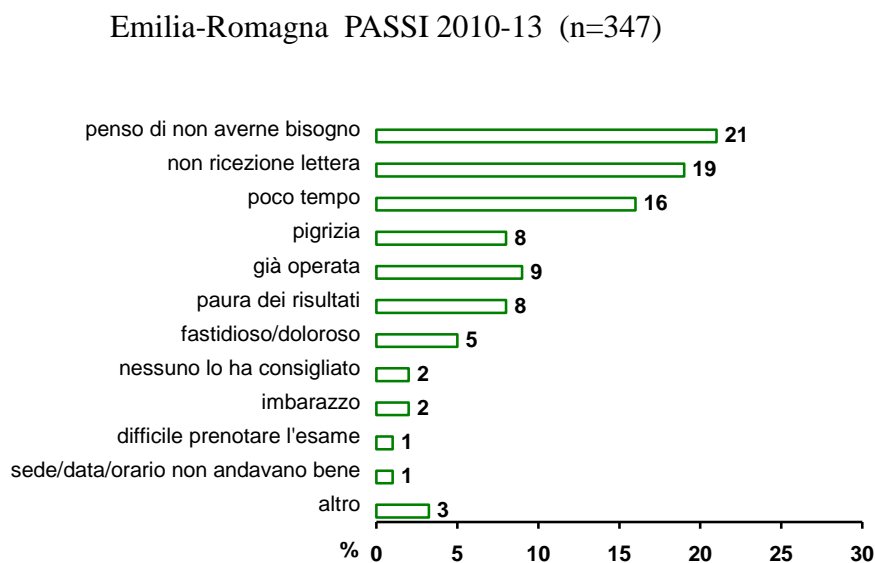


Perché non è stata eseguita la mammografia preventiva?

In **Emilia-Romagna** solo il 13% delle donne 50-69enni non è risultata coperta per quanto riguarda la diagnosi precoce del tumore della mammella o perché non ha mai eseguito la mammografia (4%) o perché l'ha eseguita da oltre due anni (9%).

La non esecuzione dell'esame pare associata a una molteplicità di fattori: il 21% pensa di non averne bisogno, il 19% non ha ricevuto la lettera di convocazione, il 16% per mancanza di tempo e l'8% non lo ha effettuato per pigrizia (**Fig. 12**).

Figura 12. Motivi della non esecuzione della mammografia secondo le linee guida (%)



Conclusioni

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

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 rilevati, come confermato anche dai risultati del recente studio osservazionale condotto in Emilia-Romagna sull'impatto dello screening mammografico sulle disuguaglianze di sopravvivenza per tumore alla mammella.

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

Bibliografia

- Istituto Superiore di Sanità. “Sistema di sorveglianza PASSI. Rapporto nazionale 2012
- <http://www.epicentro.iss.it/passi/dati/ScreeningMammografico.asp>
- 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>
- Area web dedicata al Passi regionale dell'Emilia-Romagna.
- <http://www.ausl.mo.it/dsp/flex/cm/pages/ServeBLOB.php/L/IT/IDPagina/2690>
- Pacelli B, Carretta E, Spadea T, Caranci N, Di Felice E, Stivanello E, Cavuto S, Cisbani L, Candela S, De Palma R, Fantini MP. *Does breast cancer screening level health inequalities out? A population-based study in an Italian region.* [Eur J Public Health](#). 2013 Sep 5

IL REGISTRO DEI TUMORI IN SITU ED INVASIVI DELLA MAMMELLA DELLA REGIONE EMILIA-ROMAGNA

*Alessandra Ravaioli, Orietta Giuliani, Silvia Mancini, Lauro Bucchi, Fabio Falcini
Registro Tumori della Romagna, IRCCS-IRST, Meldola (FC)*

Il Registro regionale dei carcinomi mammari registra 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 1997-2010 provenienti da tutte le province dell'Emilia-Romagna, fatta eccezione per alcune province: la provincia di Piacenza, il cui registro, di più recente attivazione, copre il periodo 2003-2009, il registro della provincia di Ferrara, la cui registrazione copre il periodo 1997-2008 ed il registro della provincia di Bologna la cui registrazione copre il periodo 1997-2007.

Nel periodo che va dal 1° gennaio 1997 al 31 dicembre 2010 si sono registrati 57.086 casi di tumore della mammella, di cui 50.495 (88.5%) invasivi, 6.591 (11.5%) in situ.

Il registro regionale prevede l'inserimento di tutte le lesioni, non solo quelle previste dalle regole internazionali di registrazione definite dalla International Agency for Research on Cancer (IARC). Pertanto vengono registrati per donna tutte le lesioni tumorali a prescindere sia dalla sequenza temporale diagnostica che dalla lateralità, dalla morfologia e dalla gravità dello stadio. Si escludono solo le lesioni insorte su pregressa cicatrice chirurgica, definite come recidive di un precedente tumore.

Ad oggi, il registro conta 2.647 lesioni in più rispetto ad un normale registro tumori.

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 ottenuta dal certificato di morte (DCO) fino alla diagnosi istologica, suddividendo quest'ultima in istologia sul tumore primitivo e istologia sulle metastasi. Si registrano anche tumori con sola conferma citologica o clinica.

Complessivamente la qualità diagnostica del registro regionale è molto elevata: infatti per il 95.5% dei casi è presente la conferma istologica sul tumore primitivo o sulle metastasi. Tale percentuale aumenta nel corso degli anni, da 94.3 del periodo 1997-2000 a 96.3 dell'ultimo periodo 2006-2010, ed è notevolmente più elevata per le donne di età inferiore ai 70 anni compiuti.

Come si può osservare in **Tabella 1**, mediamente ogni anno si registrano in Emilia-Romagna 4.480 casi di tumore della mammella. Il tasso annuo standardizzato (popolazione standard europea) calcolato per l'ultimo quinquennio, 2006-2010, è pari al 125.6 per 100.000 abitanti per i tumori invasivi (intervalli di confidenza al 95% - IC95%: 123.6-127.7) e 20.3 per 100.000 abitanti per le forme in situ. Le differenze infraregionali non sono statisticamente significative per i tumori invasivi i cui tassi standardizzati (x 100.000) oscillano da un valore minimo di 118.5 di Piacenza ad un valore massimo di 132.1 di Ferrara. Per i tumori in situ si notano tassi di incidenza statisticamente inferiori rispetto alla media regionale per le AUSL di Bologna e Ferrara. Si ricorda che la registrazione per questi registri è interrotta rispettivamente al 2007 e 2008.

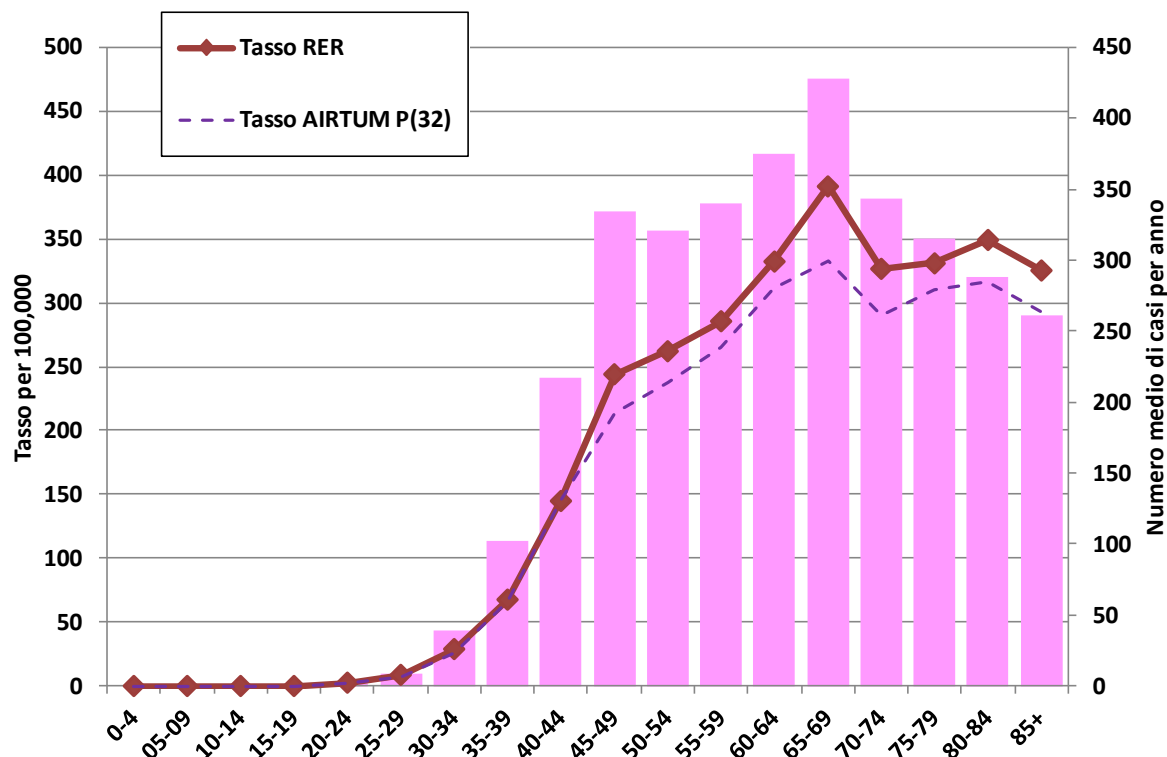
Tabella 1. Numero medio di casi, tasso grezzo di incidenza e tasso standardizzato di incidenza con relativi intervalli di confidenza per 100.000 abitanti per AUSL di residenza, nel periodo 2006-2010.

	C50 – TUMORE INVASIVO					D05 – TUMORE IN SITU				
	N. casi	Tasso grezzo	Tasso std	IC95%		N. casi	Tasso grezzo	Tasso std	IC95%	
Piacenza	258	175.7	118.5	111.5	125.9	32	21.7	18.3	15.5	21.5
Parma	401	180.1	123.9	118.0	130.0	52	23.6	19.8	17.3	22.4
Reggio E.	455	173.4	129.0	123.3	134.8	55	21.0	18.6	16.4	21.0
Modena	620	177.1	129.3	124.5	134.3	107	30.5	26.3	24.0	28.7
Bologna	782	180.9	119.3	112.9	126.0	40	20.7	16.5	14.1	19.3
Imola	117	178.3	125.4	114.7	136.9	19	28.2	24.8	20.0	30.6
Ferrara	383	206.7	132.1	123.9	140.9	44	18.3	12.8	10.2	15.8
Ravenna	368	186.8	125.1	118.9	131.5	55	27.9	22.6	19.9	25.6
Forlì	172	181.9	123.8	114.9	133.3	26	27.0	22.6	18.7	27.1
Cesena	169	163.2	120.2	111.7	129.2	21	19.9	16.8	13.6	20.6
Rimini	272	172.5	127.6	120.6	135.0	34	21.7	18.1	15.4	21.1
RER	3.996	179.1	125.6	123.6	127.7	484	24.2	20.3	19.4	21.2

Le classi di età più colpite dal tumore invasivo della mammella nell'ultimo quinquennio sono quelle interessate dallo screening (50-69 anni), i cui tassi età-specifici sono più elevati sia rispetto alla media nazionale (AIRTum (pool 32 registri) per il 2005-2007 da ITACAN © Association of Cancer Registries) che rispetto al tasso registrato per la fascia di età 70-74, in cui è evidente il calo dell'incidenza per effetto dell'anticipazione diagnostica sperimentata dallo screening (**Grafico 1**).

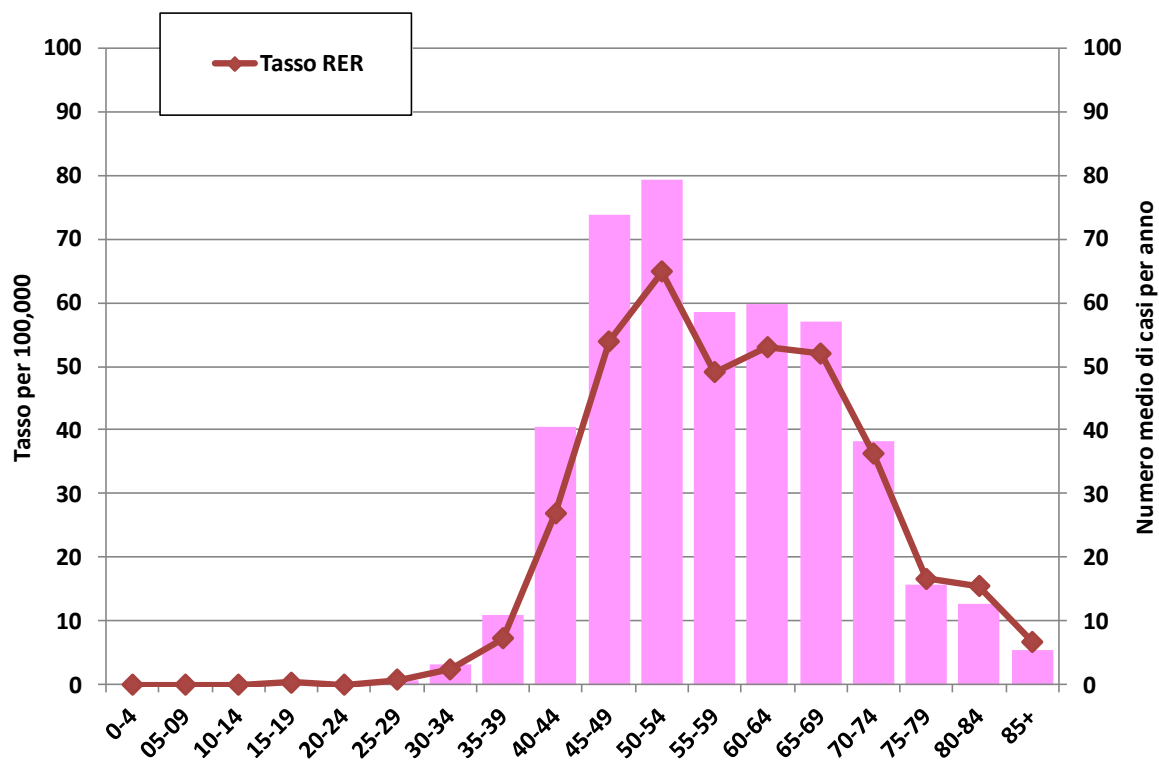
Per quanto riguarda invece i tumori in situ della mammella (in cui vengono registrati anche le morfologie di Paget) si nota come le fasce di età maggiormente interessate siano quelle più giovani (45-54 anni) (**Grafico 2**).

Grafico 1. Numero medio annuo di casi e tassi età-specifici per RER e AIRTum nel periodo 2006-2010. Tumori invasivi



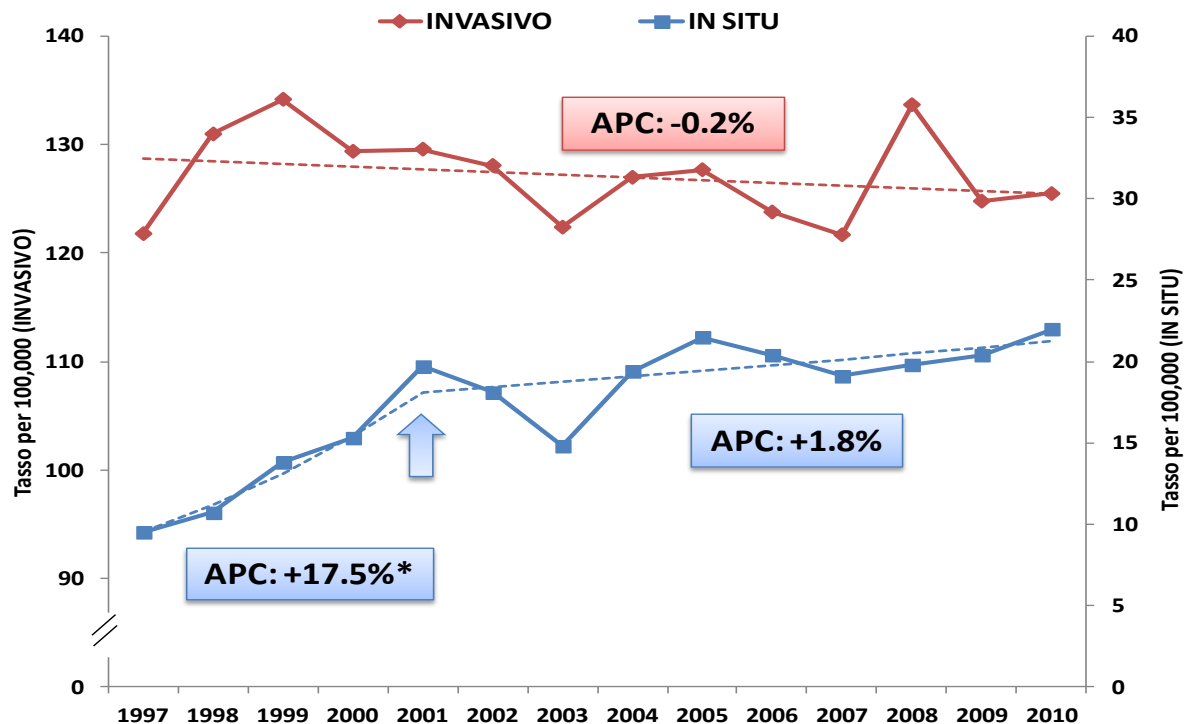
Il tasso età-specifico relativo all'Airtum si riferisce al periodo 2005-2007 da ITACAN © Association of Cancer Registries

Grafico 2. Numero medio annuo di casi e tassi età-specifici per RER e AIRTum nel periodo 2006-2010. Tumori in situ



Nel corso del periodo si osserva un incremento dell'incidenza a carico soprattutto dei tumori in situ, che registrano una variazione percentuale annua statisticamente significativa del +17.5% fino all'anno 2001 per poi registrare un aumento meno marcato e non significativo di circa il 1.8% (Grafico 3).

Grafico 3. Trend dei tassi standardizzati di incidenza del tumore invasivo ed in situ in Regione Emilia-Romagna



Per i tumori invasivi si osserva complessivamente una sostanziale stabilità. 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.

Uno degli obiettivi primari del registro di patologia del tumore in situ e invasivo della mammella è quello di quantificare e valutare i cosiddetti cancri d'intervallo. Il cancro d'intervallo è un carcinoma che compare dopo un processo di screening negativo e prima del passaggio di screening successivo. E' considerato un limite del programma di screening imputabile sia ai limiti del test (quindi alla possibilità di falsi negativi) sia all'errore umano.

Il registro raccoglie, pertanto, informazioni specifiche del programma di screening, in particolare la modalità con la quale è avvenuta la diagnosi in relazione al programma di screening e alla relativa partecipazione.

Sono previsti diversi codici che classificano i tumori come, ad esempio, i tumori screen-detected al primo test mammografico effettuato dalla donna oppure tumori clinici riscontrati in donne che non sono state invitate, ecc I codici per il presente rapporto annuale sono stati aggregati in poche categorie:

- Screen-detected: cancro diagnosticato all'interno del programma di screening
- Early RES/REC: cancro diagnosticato nell'early rescreen o nell'early recall
- Cancro identificato in donne con almeno un test di screening conclusosi negativamente:
 - i) entro i 24 mesi
 - ii) dopo i 24 mesi

- Non rispondente: cancro diagnosticato in donne che non hanno mai risposto all'invito
- Non invitate: cancro diagnosticato in donne che non sono state invitate

Dalla **Tabella 2** si può notare che le categorie di screening evidenziano delle distribuzioni percentuali per stadio¹ differenti. In particolare, la percentuale di cancro avanzato (stadio II+) è del 50.3% per i cancro diagnosticati in donne che hanno avuto una mammografia negativa entro i 24 mesi dalla diagnosi.

Tabella 2. Distribuzione per stadio dei cancro nelle diverse categorie di screening.

STATO DI SCREENING	STADIO					TOTALE		Per i cancro in donne e screening non detected invece la percentuale di stadio avanzato è del
	IS	I	II+	SARCOMA	NS	(%)	N.	
SD	16.7	52.2	27.2	0.0	3.8	100	12.556	
EARLY RESCREEN/REC	22.8	50.7	22.1	0.3	4.2	100	766	
CA DOPO MX NEG <24 mesi	8.3	36.5	50.3	0.0	5.0	100	2.963	
CA DOPO MX NEG 24+ mesi	12.4	39.2	42.4	0.3	5.8	100	1.367	
NON RISPONDENTE	11.2	32.3	48.1	0.3	8.1	100	4.872	
NON INVITATE	12.4	37.1	39.5	0.2	10.8	100	4.442	
TOTALE	14.0	43.7	36.2	0.1	6.0	100	26.966	

27.2%, mentre per i cancro in donne mai rispondenti e in donne non invitate la percentuale di stadio avanzato è pari rispettivamente al 48.1% e 39.5%.

Nuove fasce di età 45-49 e 70-74

Nel marzo 2010 è avvenuto, in applicazione del DGR 105/2009, l'ampliamento dell'invito allo screening per le donne appartenenti alle fasce di età 45-49 e 70-74 anni. Una preliminare valutazione dell'estensione del programma di screening mammografico può essere effettuata confrontando i tassi di incidenza per età relativi al periodo 2005-2009 con i tassi di incidenza per età relativi al solo anno 2010. Sia per i tumori invasivi (**Grafico 4**) che per i tumori in situ (**Grafico 5**) si osservano dei picchi di incidenza in corrispondenza delle nuove fasce di età.

¹ Secondo la stadiazione del TNM – IV revisione modificata.

Grafico 4. Tassi età-specifici per il periodo 2005-2009 e per l'anno 2010. Tumori invasivi.

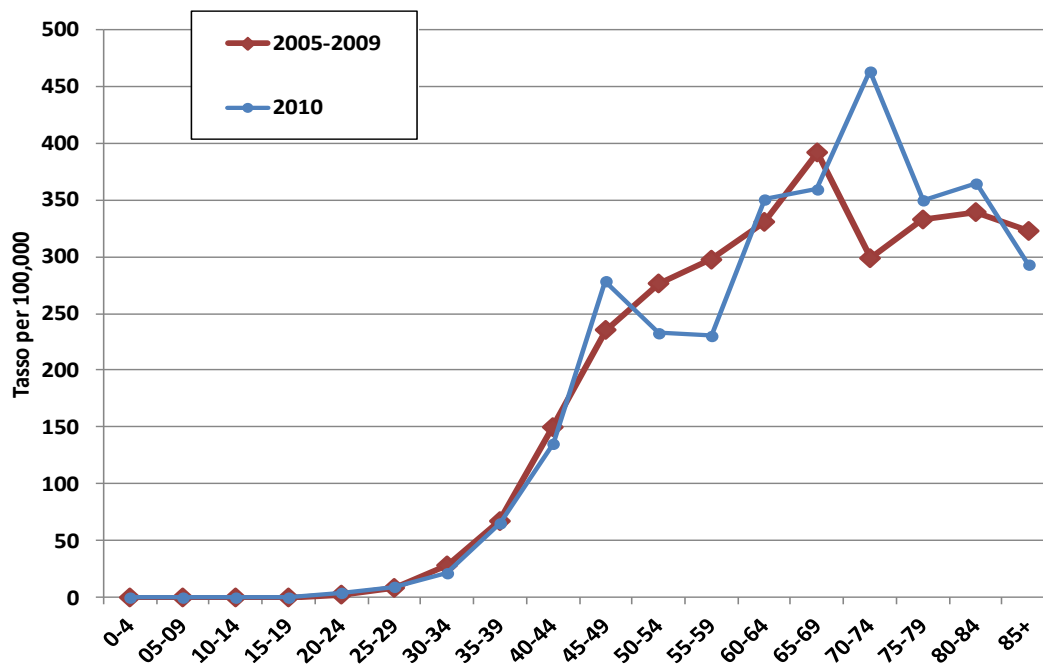
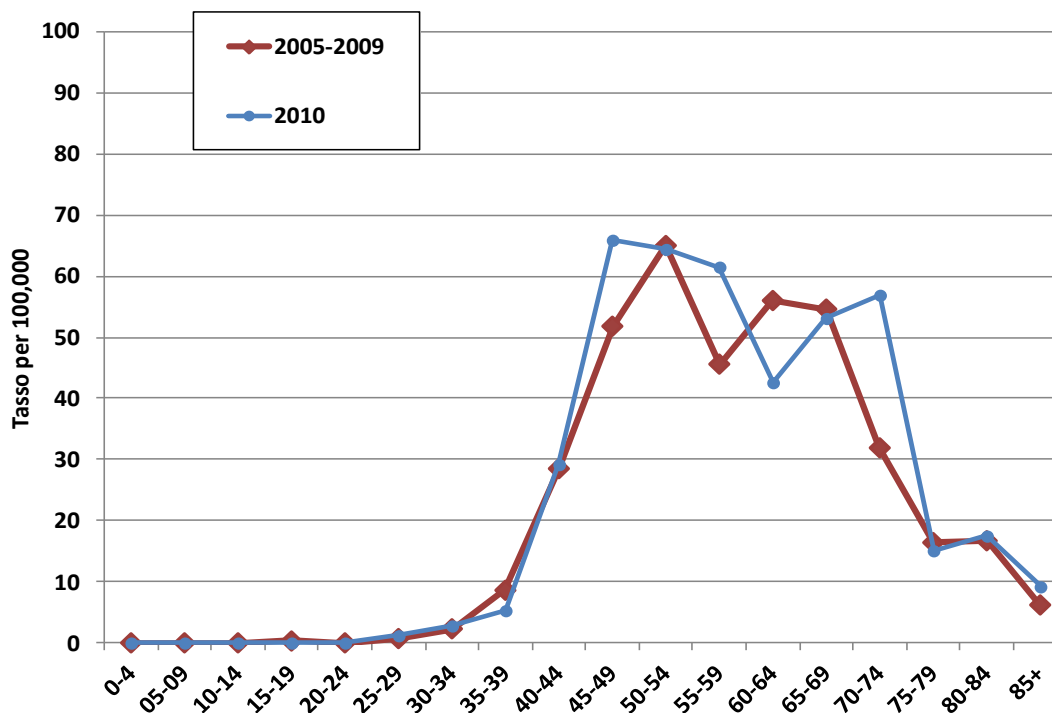


Grafico 5. Tassi età-specifici per il periodo 2005-2009 e per l'anno 2010. Tumori in situ.



Per quanto riguarda l'analisi relativa all'associazione fra stato di screening e stadio, si osserva una situazione del tutto sovrapponibile a quella sperimentata nella fascia di età 50-69, ovvero una maggior frequenza degli stadi II+ fra le donne non rispondenti, non invitate e con mammografia negativa precedente.

Bibliografia

- I programmi di screening oncologici – Emilia-Romagna Regione Emilia-Romagna (2014), Collana “Contributi” n. 77
- I programmi di screening oncologici – Emilia-Romagna Regione Emilia-Romagna (2013), Collana “Contributi” n. 74
- 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)
- National Cancer Institute Joinpoint version 3.4 (September 2009) <http://srab.cancer.gov/joinpoint>

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

Mario Taffurelli, Fabio Falcini, Alessandra Ravaioli*, Margherita Serra*

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

** Azienda USL Forlì – Ravenna- IRCCS Meldola (Fo)*

SQTМ (Scheda computerizzata per il controllo della Qualità del Trattamento del carcinoma Mammario) è un sistema computerizzato che consente l'archiviazione per la gestione di tutti i casi di carcinoma mammario della struttura di riferimento, in tutto il territorio nazionale, approvato anche a livello europeo dalla European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA).

Questo database si inserisce in un processo di miglioramento dei programmi di screening fondato sul monitoraggio di indicatori di efficacia, sull'analisi delle criticità e sulla valutazione dell'appropriatezza dello standard di cura offerto, al fine di attuare eventuali aspetti correttivi.

L'analisi dei dati raccolti consente un confronto con gli indicatori di qualità desunti dalle linee guida delle principali società scientifiche che si occupano di patologia mammaria e dalle linee guida europee per lo screening mammografico.

SQTМ è oggi diventato lo standard europeo di riferimento per la raccolta dati sul carcinoma mammario. Questo sistema di rilevazione consente di monitorare l'andamento nazionale, regionale, di ogni singolo programma di screening e di ogni Unità Operativa.

La Regione Emilia-Romagna ha adottato già da dodici anni questo software per registrare tutti gli interventi chirurgici per neoplasia della mammella eseguiti dalle varie Unità Operative dedicate, raccomandando di registrarvi sia i casi screen-detected mediante il programma di screening, sia i casi non screen-detected.

Dal confronto tra gli obiettivi prefissati dalle principali società scientifiche e l'analisi critica degli outcomes chirurgici deriva, per i professionisti che intendono offrire ai propri pazienti standard di cura sempre più elevati, la strada per la costruzione di un profilo professionale dedicato, di un percorso di cura efficiente e di una spinta per un continuo miglioramento.

Nel presente contributo si fa riferimento all'analisi critica dei dati dei casi osservati e trattati chirurgicamente nella Regione Emilia-Romagna nell'anno 2012.

I dati riguardanti un totale di 1.835 casi sono stati raccolti dagli undici centri operanti sul territorio regionale (Piacenza, Parma, Reggio Emilia, Modena, Bologna, Imola, Ferrara, Ravenna, Forlì, Cesena, Rimini).

Indicatori in esame

Sono stati presi in esame solo alcuni tra i numerosi indicatori presenti su SQTМ. Sono stati selezionati quelli riguardanti il trattamento chirurgico ed in particolare quelli che presentavano maggiori criticità, maggiore impatto sulla qualità del trattamento oppure un andamento temporale in peggioramento (contrassegnati dal simbolo).

	Codice	DESCRIZIONE
	D1	DIAGNOSTICA - Cito/istologia preoperatoria positiva
	H1	ISTOPATOLOGIA - Grading disponibile (invasivi)
	H2	ISTOPATOLOGIA - Grading disponibile (DCIS)
	H3	ISTOPATOLOGIA - Misurazione recettori ormonali (ER) disponibile
	S2	CHIRURGIA - No congelatore in cancri fino a 1 cm
	S4	CHIRURGIA - Rx del pezzo operatorio in cancri fino a 1 cm trattati con conservativa
	S5	CHIRURGIA - Unico intervento dopo diagnosi preoperatoria di cancro (C5,B5)
	S6	CHIRURGIA - Intervento conservativo in casi pT1
	S7	CHIRURGIA - Intervento conservativo in carcinomi in situ fino a 2 cm
	S8	CHIRURGIA - Margini indenni (> 1 mm) dopo intervento definitivo conservativo
	S9	CHIRURGIA - Almeno 10 linfonodi asportati
	S10	CHIRURGIA - N0 con solo linfonodo sentinella
	S11	CHIRURGIA - CDIS senza dissezione ascellare
	S13	CHIRURGIA - Benigni+intraepiteliali+in situ (I e II) senza dissezione ascellare né linfonodo sentinella
	S14	CHIRURGIA - Ricostruzione immediata
	R1	RADIOTERAPIA - Radioterapia dopo intervento conservativo
	T2	TEMPI - Intervento entro 30 giorni dalla prescrizione chirurgica
	T3	TEMPI - Intervento entro 60 giorni dalla mammografia di screening
	T4	TEMPI - Intervento entro 90 giorni dalla mammografia di screening

Cito/istologia preoperatoria positiva (risultato: accettabile $\geq 70\%$; desiderabile $\geq 90\%$)

L'indicatore calcola la proporzione di pazienti operate per cancro invasivo o in situ (palpabile o non palpabile) con diagnosi pre-operatoria citologica o istologica positiva per cancro, sul totale di pazienti operate per carcinoma invasivo o in situ. Riveste tuttora un ruolo importante nello screening del carcinoma mammario, consentendo di definire la lesione e contribuendo alla stadiazione preoperatoria. La sua accuratezza diagnostica permette di ridurre gli interventi chirurgici per patologie benigne, di ridurre il ricorso alla chirurgia diagnostica e di programmare un'unica seduta di chirurgia terapeutica e di stadiazione.

No congelatore nei cancri fino a 1 cm (risultato ottimale $\geq 95\%$)

L'indicatore valuta la percentuale di lesioni che giungono all'intervento senza una diagnosi cito/istologica preoperatoria positiva e per tale ragione richiedono un esame istologico intraoperatorio. Permette di evitare l'esecuzione di procedure intraoperatorie time-consumig, (con un più efficace

utilizzo dei tempi di sala operatoria). Inoltre l'esame istologico al congelatore per le neoplasie di piccole dimensioni ha una bassa accuratezza diagnostica, alterando il pezzo operatorio e rendendo poi problematica la determinazione del profilo biopatologico del tumore.

Radiografia del pezzo operatorio nei cancri < 1 cm trattati con chirurgia conservativa (risultato ottimale $\geq 95\%$)

La radiografia del pezzo chirurgico è parte del trattamento chirurgico conservativo delle sole lesioni non palpabili della mammella radiologicamente visibili (cluster di microcalcificazioni/ lesioni nodulari radiopache). Dopo l'asportazione chirurgica del settore mammario, il pezzo operatorio viene inviato a radiografia intraoperatoria al fine di confermare la presenza della lesione (opacità e/o microcalcificazioni) all'interno del settore asportato.

L'indicatore considera il numero di radiografie intraoperatorie eseguite per tutte le lesioni < 1 cm.

Unico intervento dopo diagnosi preoperatoria di cancro : C5, B5 (risultato ottimale $\geq 90\%$)

La riescisione non necessaria comporta seri problemi psicologici per la donna per affrontare il reintervento. Inoltre peggiora significativamente il risultato estetico, determina più complicanze, ritarda l'inizio delle terapie complementari, determina un aumento dei costi e allunga le liste di attesa. Questo indicatore definisce il rapporto tra il numero di pazienti nelle quali il primo intervento non è stato seguito da ulteriori interventi locali per escissione incompleta (escluse le biopsie fallite), sul totale delle pazienti con cancro mammario invasivo o in situ operate in presenza di diagnosi pre-operatoria citologica o istologica positiva per cancro.

Margini indenni (>1mm) dopo intervento conservativo definitivo (risultato ottimale $\geq 90\%$)

Per margini di resezione chirurgica definiamo la distanza tra il tumore e il bordo del tessuto circostante che viene asportato *in toto*. Un recente consenso ha definito come *negativo* quel margine che non presenta cellule tumorali nella sezione chinata. Questo indicatore calcola la proporzione di interventi conservativi (considerare l'ultimo intervento sulla mammella) per cancro invasivo o in situ che abbiano assicurato l'indennità dei margini sul totale degli interventi di tipo conservativo eseguiti.

Radioterapia dopo intervento conservativo (risultato ottimale $\geq 95\%$, esclusi dalla casistica i casi di LIN1/LIN2)

Ogni qual volta si tratta una neoplasia della mammella con chirurgia conservativa è mandatorio eseguire la radioterapia sul parenchima mammario residuo. L'associazione del trattamento radiante adiuvante alla quadrantectomia è assimilabile come radicalità oncologica, disease free survival e overall survival all'intervento di mastectomia.

Intervento conservativo in casi pT1 (risultato ottimale $\geq 80\%$)

Calcola la proporzione di pazienti con diagnosi di carcinoma mammario invasivo di diametro patologico fino a 20 mm (pT1) unifocale, operate con intervento di tipo conservativo, sul totale delle donne operate con la medesima diagnosi.

Intervento conservativo in carcinomi in situ fino a 2 cm (risultato ottimale $\geq 80\%$)

Calcola la proporzione di pazienti con diagnosi di carcinoma mammario in situ di diametro patologico

uguale o inferiore a 20 mm, non clinicamente multicentrico o multifocale, operate con intervento di tipo conservativo, sul totale delle donne operate con la medesima diagnosi.

Ricostruzione immediata dopo mastectomia (obiettivo ideale non definito)

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

Un intervento tanto mutilante come la mastectomia, oggi può determinare un minore impatto psicologico negativo se seguito dalla ricostruzione. Non vi è un valore percentuale target poiché l'indicazione alla chirurgia ricostruttiva non è sempre applicabile richiedendo una valutazione multifattoriale.

CDIS senza dissezione ascellare (risultato ottimale $\geq 95\%$)

Questo indicatore valuta il rischio di *potenziale sovra-trattamento* nei casi di DCIS dal momento che questi non hanno potenziale metastatico e pertanto non vi è indicazione alla biopsia del linfonodo sentinella, né alla dissezione ascellare. Calcola la proporzione di pazienti con diagnosi di carcinoma duttale in situ o carcinoma in situ non altrimenti specificato (esclusi i microinvasivi) ove non sia stato eseguito intervento di dissezione del cavo ascellare (nemmeno I livello), sul totale delle pazienti operate con tale diagnosi.

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

Per definizione una dissezione oncologicamente radicale prevede l'asportazione di almeno 10 linfonodi. Questo indicatore valuta l'accuratezza nell'esecuzione di tale procedura, in quanto uno svuotamento ascellare incompleto può comportare problemi di stadiazione della malattia.

E' pertanto un indicatore di *radicalità oncologica*.

N0 con solo linfonodo sentinella (risultato ottimale $\geq 95\%$).

L'indicatore si riferisce ai casi in cui è stata eseguita la sola biopsia del linfonodo sentinella per i carcinomi della mammella clinicamente N0. In questi pazienti la dissezione ascellare d'emblée rappresenta un overtreatment, inutile da un punto di vista prognostico e potenzialmente invalidante. Nelle Unità Operative che si occupano di chirurgia della mammella la tecnica della biopsia del linfonodo sentinella deve essere eseguita in maniera puntuale, sia per quanto riguarda l'indicazione, sia per quanto riguarda i prerequisiti necessari: diagnosi accertata di carcinoma, team multidisciplinare dedicato, adeguato training chirurgico e elevato volume operatorio.

Anche questo indicatore valuta il rischio di *potenziale sovratrattamento*.

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

Nei carcinomi duttali in situ l'indicazione alla biopsia del linfonodo sentinella è limitata ai casi estesi (diametro superiore almeno a 3cm) e/o ad alto grado (G3) o trattati con mastectomia per il rischio di una potenziale componente microinvasiva misconosciuta. Al di fuori di queste indicazioni la dissezione ascellare e anche la biopsia del linfonodo sentinella rappresentano un sicuro sovratrattamento qualitativo che espone la paziente ad un immotivato danno psico-fisico e funzionale. Nella Neoplasia lobulare in situ (LIN2) la biopsia del linfonodo sentinella non trova indicazione, come ovviamente nei

tumori benigni e nelle lesioni intraepiteliali.

Pertanto anche questo indicatore valuta il rischio di *potenziale sovratrattamento*.

Esecuzione dell'intervento entro 30 giorni dalla prescrizione chirurgica (obiettivo > 80%)

Completato l'iter diagnostico si stabilisce l'indicazione all'intervento chirurgico. Questo indicatore calcola il tempo intercorso tra la data di prescrizione e la data effettiva dell'intervento chirurgico. E' pertanto un indicatore di *efficienza del percorso*.

Esecuzione dell'intervento entro 60 giorni dalla mammografia di screening (obiettivo > 90%)

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

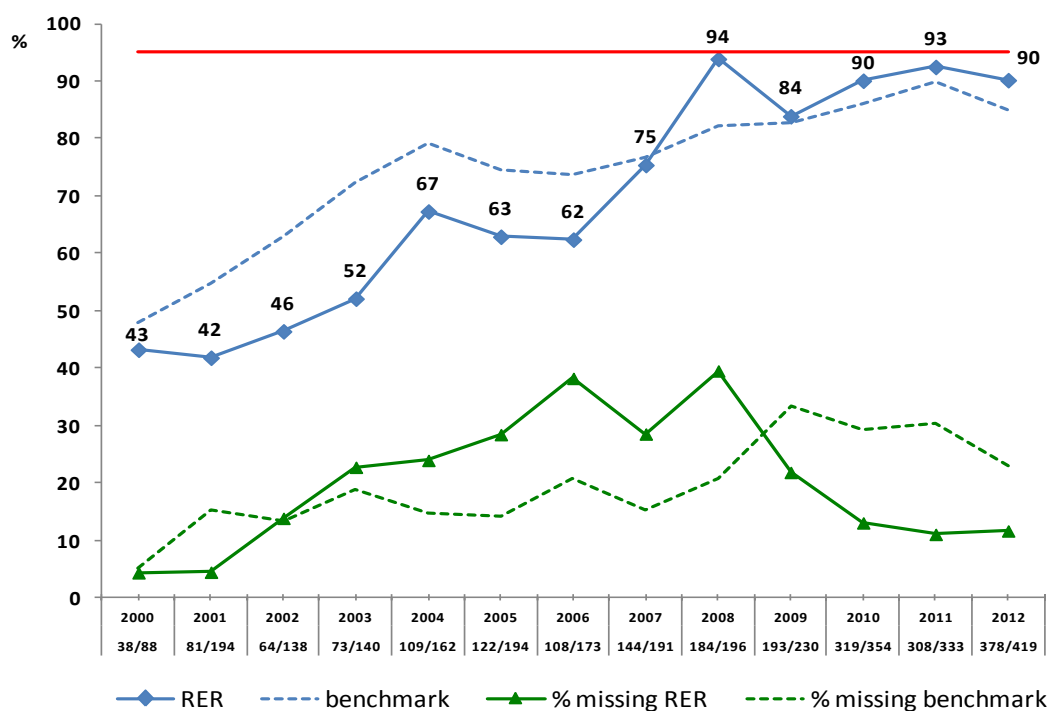
Questi due indicatori fanno riferimento ai tempi di attesa che incidono molto sullo stato emotivo della paziente e sono anch'essi indicatori di efficienza del percorso. Consentono di monitorare l'intero percorso di screening ovvero delle tempistiche di esecuzione degli esami di secondo livello, dei tempi di refertazione e di comunicazione dei risultati alla paziente e dell'esecuzione dell'intervento chirurgico. Questi indicatori rappresentano pertanto un test significativo del buon funzionamento dell'intero iter diagnostico-terapeutico.

Risultati e discussione

1. No congelatore in tumori fino a 1 cm (risultato ottimale $\geq 95\%$)

L'obiettivo target ($\geq 95\%$) non è ancora stato raggiunto, attestandosi attorno ad un 90,2 % e mostrando un lievissimo decremento rispetto all'anno precedente. E' tuttavia da evidenziare il crollo del numero dei "missing", indice di una maggiore sensibilità alla rilevazione del dato.

Il risultato ottenuto nella nostra regione supera la media nazionale (85,0%).



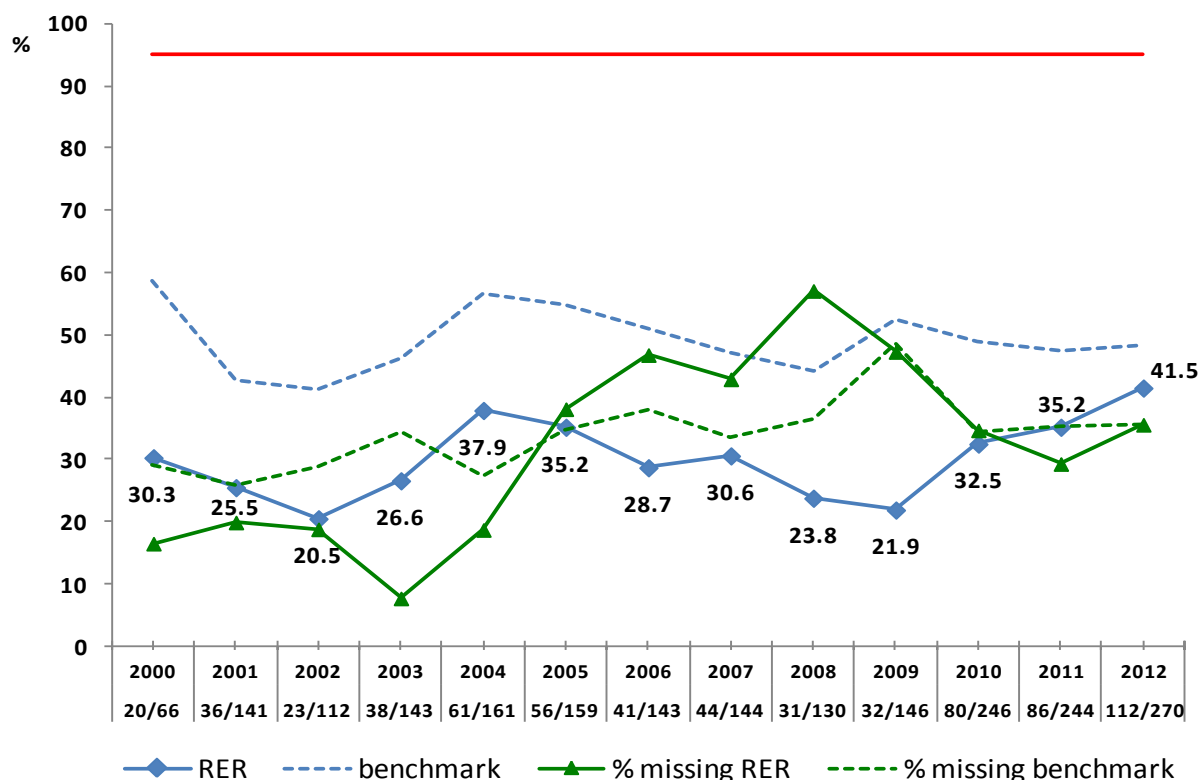
Giungere all'intervento chirurgico con una diagnosi cito/istologica preoperatoria formulata, consente di pianificare in maniera più accurata il trattamento, di evitare così l'esecuzione di procedure intraoperatorie time-consuming e di informare nel modo più adeguato la paziente sulla sua patologia, proponendole il trattamento chirurgico più appropriato.

Occorre dunque rendere più efficace la diagnostica preoperatoria mediante ripetizione dell'esame cito/istologico nei casi C1-B1 ed esecuzione di ago-biopsia con microistologia, ove possibile, nei casi C3.

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

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

L'Rx del pezzo operatorio per le lesioni < 1cm in Emilia-Romagna è stato eseguito nel 41,5% dei casi, in Italia nel 48,4% dei casi.



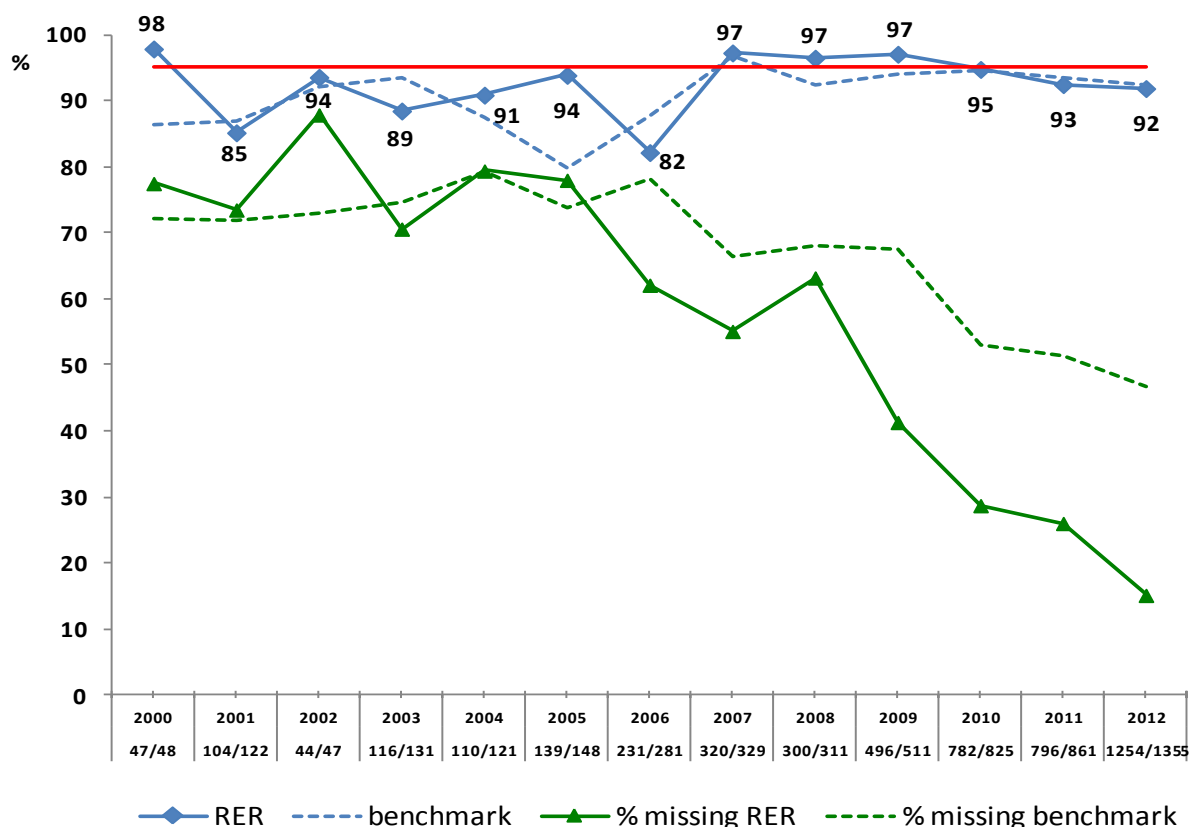
Questo indicatore risulta poco utile e poco chiaro: il concetto di non palpabilità è innanzitutto operatore dipendente (dato difficilmente misurabile). Inoltre molte lesioni < 1 cm sono palpabili sia preoperatoriamente che intraoperatoriamente, essendo pertanto sufficiente la valutazione macroscopica intraoperatoria da parte del patologo, e risultando la radiografia del pezzo operatorio unicamente una procedura time-consuming.

L'indicazione all'esecuzione della radiografia intraoperatoria sussiste sicuramente anche in tutti i casi di microcalcificazioni che vengano sottoposte ad intervento chirurgico; per questo motivo l'indicatore a

livello Nazionale è stato sostituito recentemente da “Rx del pezzo operatorio nelle microcalcificazioni” (indicatore misurabile).

3. Radioterapia dopo intervento conservativo (risultato ottimale $\geq 95\%$)

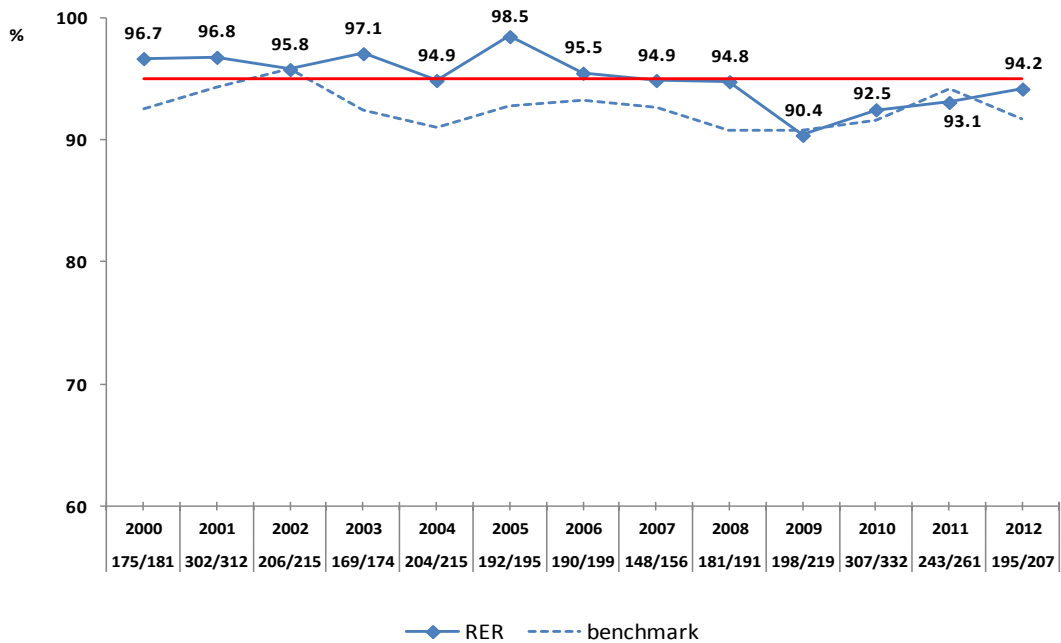
In questa survey l'indicatore in Emilia-Romagna si attesta attorno al 91,9%, dato lievemente in calo rispetto agli anni precedenti, ma in linea con la media nazionale (92,5%). In questa casistica sono stati esclusi i casi di LIN1 e LIN2.



L' indicatore risulta sotto lo standard prefissato probabilmente per l' inserimento nella raccolta dati al denominatore dei DCIS G1 di piccole dimensioni, frequenti nelle pazienti screen-detected. In questi casi infatti il team multidisciplinare può decidere di non eseguire la radioterapia postoperatoria per limitare l'overtreatment. Come dato positivo si osserva un netto decremento dei casi “missing”.

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

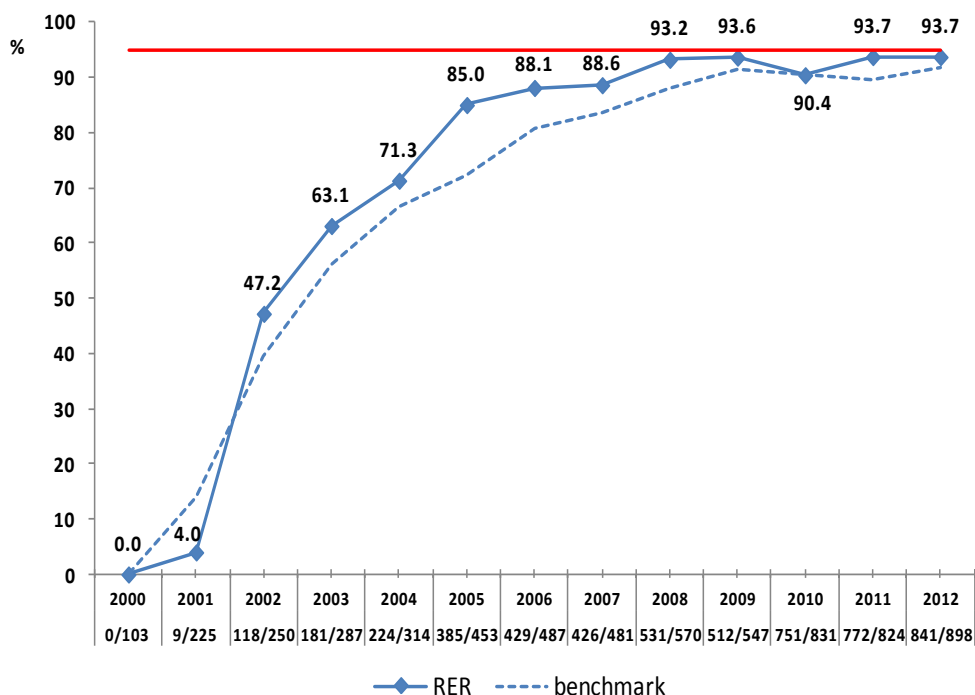
Questo indicatore di radicalità oncologica negli interventi di dissezione ascellare è risultato lievemente al di sotto dello standard ottimale: 94,2%, dato comunque inficiato dal denominatore. Il risultato ottenuto è comunque in miglioramento rispetto allo scorso anno e supera la media nazionale pari al 91,8%.



La dissezione ascellare trova, ancora oggi, indicazione sempre nei casi in cui sia accertata la presenza di metastasi a livello linfonodale (cN1) sia clinicamente che alla ecografia ascellare con positività della citologia nei casi sospetti. È stato considerato universalmente, come indicatore cut off di accuratezza della procedura, l'exeresi di almeno 10 linfonodi. Occorre pertanto prestare attenzione alla corretta esecuzione della linfadenectomia, che, quando necessaria, deve essere eseguita secondo i criteri di radicalità.

5. N0 con solo linfonodo sentinella (risultato ottimale $\geq 95\%$).

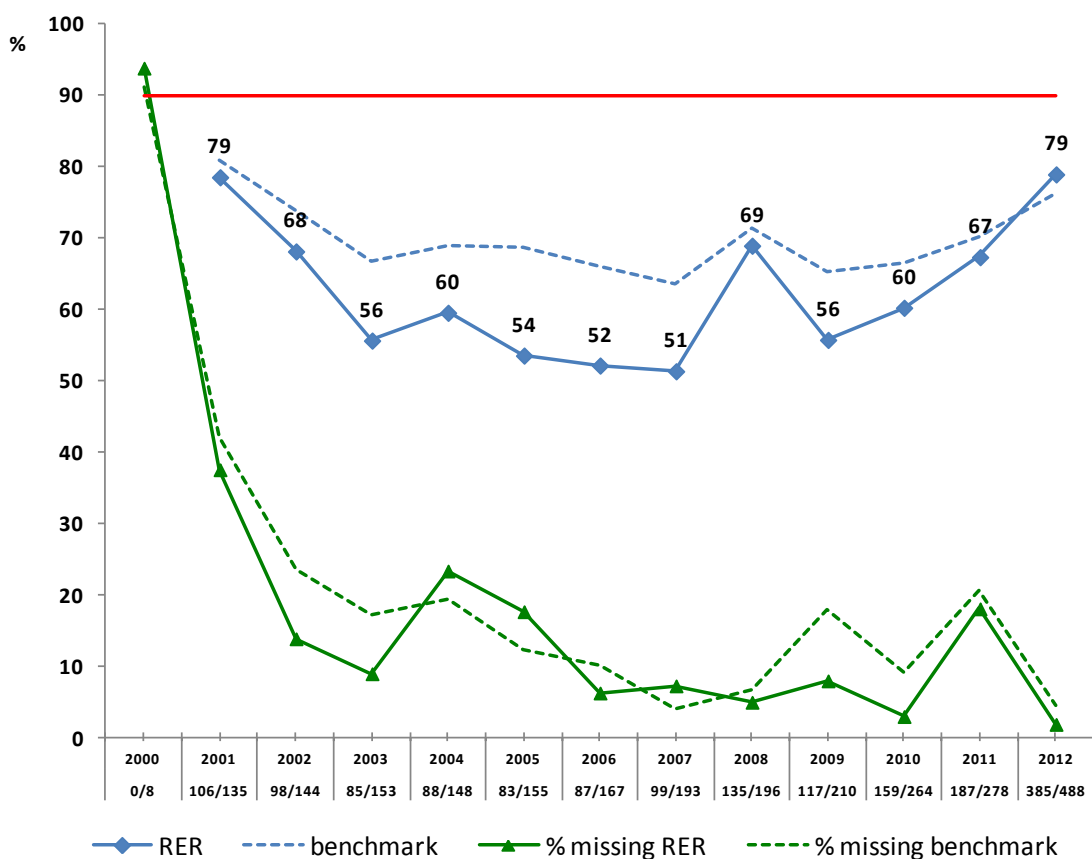
Per quanto riguarda questo indicatore il dato è stabile ed uguale al risultato dello scorso anno, attestandosi al 93,7%: supera la media nazionale (91,7%), che comunque mostra un trend positivo.



Anche se l'obiettivo non è ancora stato soddisfatto, l'andamento temporale della curva dimostra come la metodica della biopsia del linfonodo sentinella sia stata ampiamente diffusa nell'ultimo decennio in tutti i Centri, con sicuri vantaggi in termini di "Quality of life". Per evitare un sovratrattamento, risulta fondamentale implementare una diagnostica pre-operatoria del cavo ascellare, utilizzando metodiche come l'ecografia ascellare ed esame citologico in caso di imaging sospetto, non affidandosi unicamente alla clinica.

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

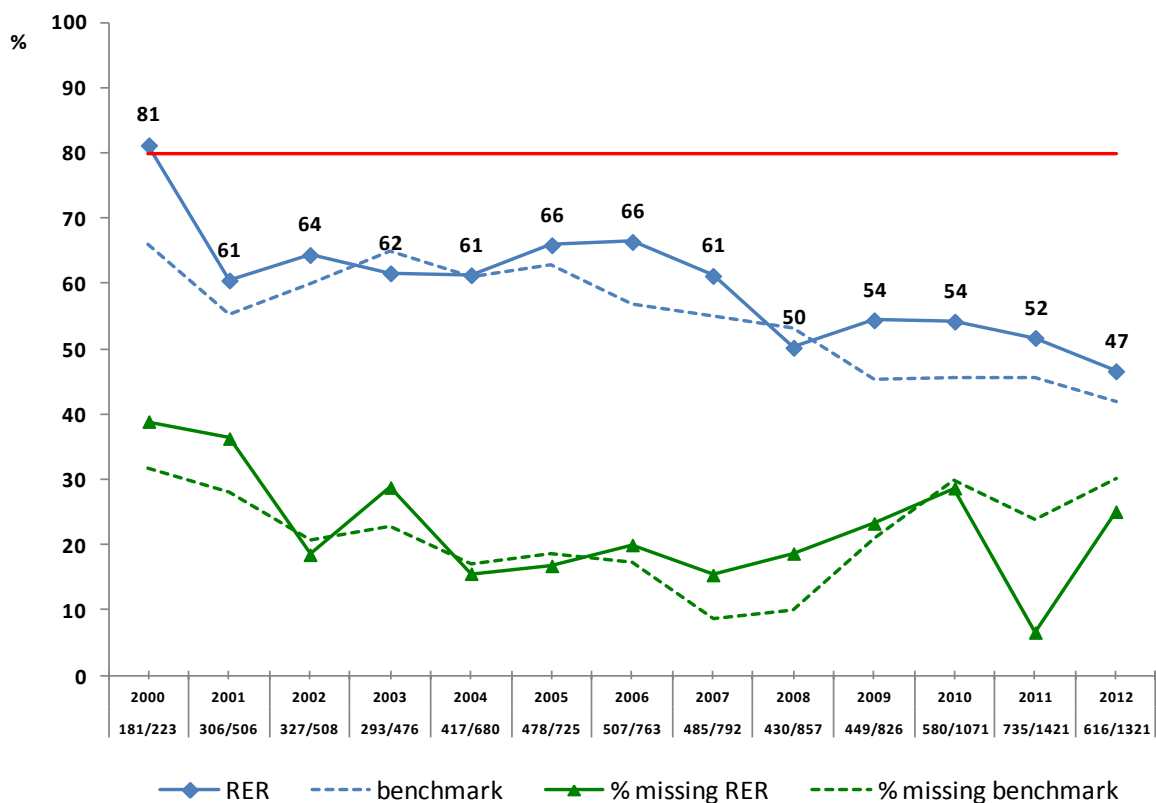
Uno delle maggiori criticità derivate dall'analisi degli *outcomes* regionali è rappresentato dall'*overtreatment* che si registra nel trattamento di lesioni che per definizione non hanno potenziale metastatico (lesioni benigne, intraepiteliali e in situ). Nonostante vi sia stato un notevole e progressivo miglioramento, il risultato del 78,9% è ancora inferiore all'obiettivo ottimale (risultato ottimale $\geq 90\%$), ma comunque superiore alla media nazionale (76,1%).



La biopsia del linfonodo sentinella nella chirurgia dei carcinomi duttali in situ con grading basso o intermedio è certamente un sovratrattamento. Pertanto una percentuale complessiva così elevata non è un risultato accettabile per questo tipo di lesioni, divenute così frequenti con la sempre maggiore diffusione e adesione allo screening. La biopsia del linfonodo sentinella nei tumori benigni o nelle lesioni intraepiteliali è da ritenersi certamente un errore. Per quanto riguarda il carcinoma duttale in situ è preferibile giungere all'intervento con una diagnosi microistologica formulata, che consente non solo di differenziarle da quelle infiltranti, ma di definire il grading, alla luce anche delle nuove linee guida ASCO.

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

Questo indicatore resta in modo significativo al di sotto dello standard indicato, mostrando anche un peggioramento rispetto all'anno precedente. Solo nel 47,6% dei casi di diagnosi di carcinoma è stato eseguito l'intervento chirurgico entro 30 giorni dalla sua prescrizione. Da evidenziare inoltre un numero significativo di dati mancanti. La regione Emilia-Romagna comunque presenta una risposta a questo indicatore migliore rispetto alla media nazionale (43,0%).

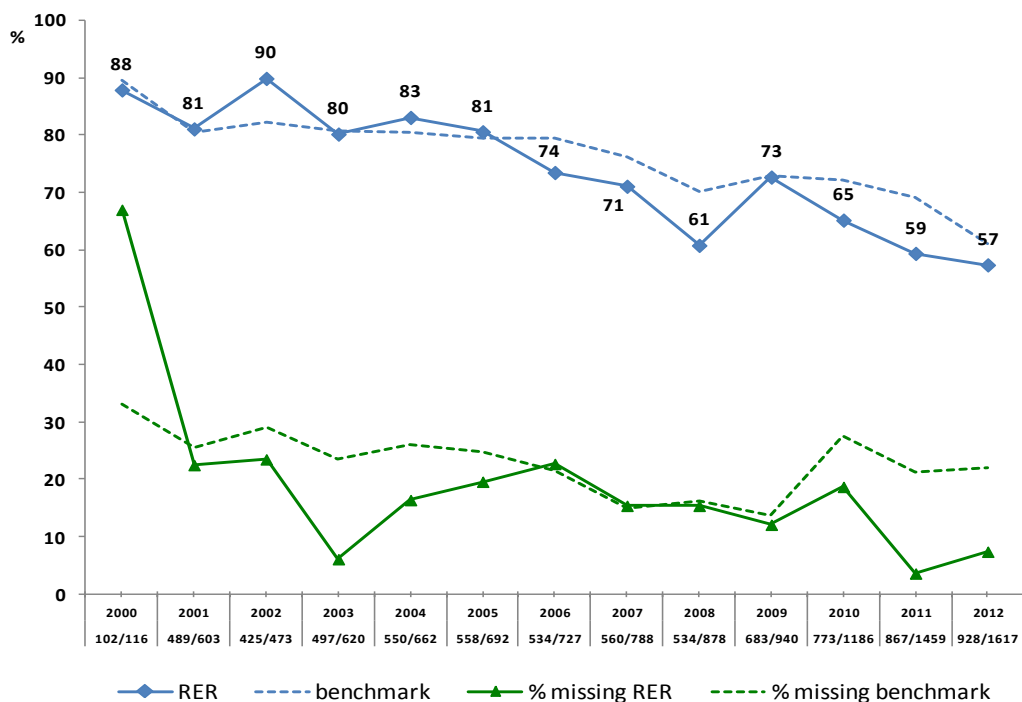
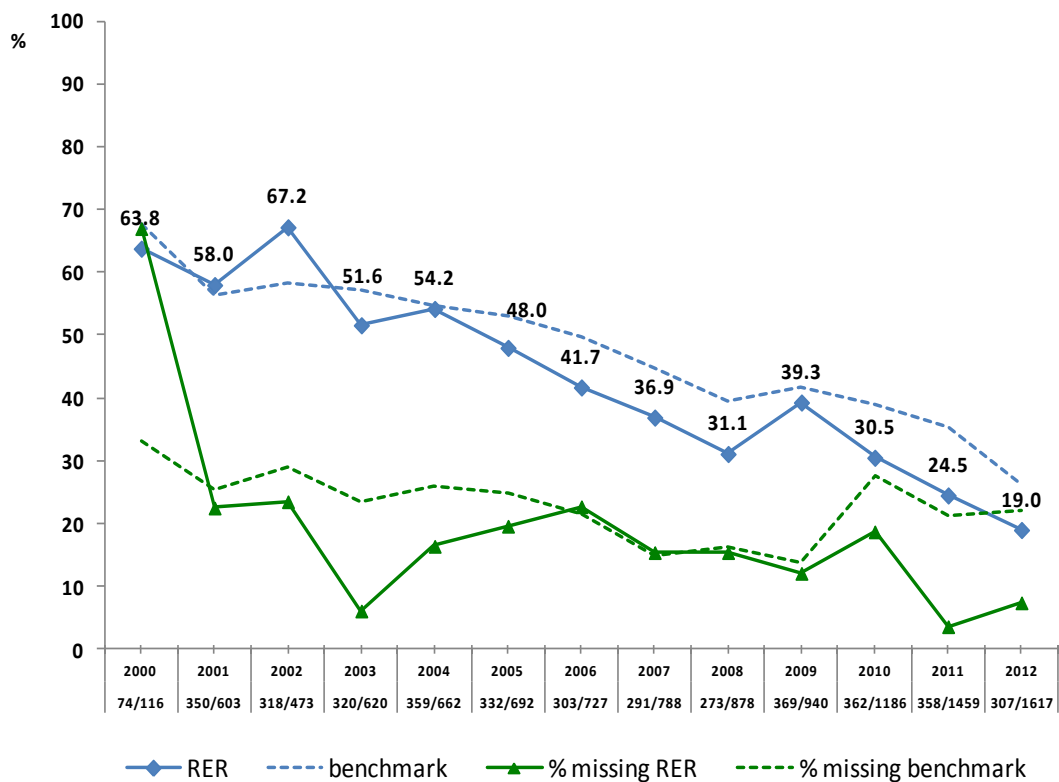


Il tempo che intercorre tra prescrizione chirurgica ed intervento è il momento psicologicamente più difficile da affrontare per la donna lungo il suo percorso di diagnosi e cura. Un tempo di attesa lungo può spingere la paziente a rivolgersi a strutture non dedicate, con bassi volumi operatori e proprio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

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

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

Per entrambi questi indicatori di percorso l'andamento è in progressivo peggioramento. Per quanto riguarda l'intervento entro 60 giorni dalla mammografia di screening la percentuale è del 20,1% (media nazionale 27,1% - I grafico), mentre entro 90 giorni è del 60,0% (media nazionale 62,9% - II grafico)



Questi risultati richiedono una seria analisi di tutte le fasi che seguono una mammografia positiva per carcinoma o di sospetto, poiché incidono negativamente sulla credibilità di tutto il programma di screening. Esistono percorsi diagnostico terapeutici in ogni realtà che effettua lo screening in regione Emilia-Romagna. Essi sono molto efficienti negli outcomes clinici, ma hanno sicuramente delle criticità sui tempi di processo. Per tali indicatori è necessario uno stretto monitoraggio dell'intero percorso

diagnostico-terapeutico, mediante audit e site visit, per individuare dove siano le criticità, che potrebbero essere correlate a ridotte risorse strutturali, umane, tecnologiche oppure unicamente a problematiche organizzative.

Conclusioni

La banca dati SQTM risulta oggi lo standard europeo di riferimento per la raccolta dati per il controllo di qualità dei percorsi diagnostico-terapeutici del carcinoma della mammella. Esso permette di analizzare le principali criticità a livello locale e nazionale, al fine di mettere in atto le misure correttive necessarie ad adeguarsi sempre di più agli obiettivi indicati come “standard ottimali di trattamento”, per offrire alla paziente affetta da carcinoma della mammella, un trattamento di elevata efficacia ed omogeneo su tutto il territorio nazionale.

La sempre maggiore adesione a questo software permette di delineare in maniera più fedele il panorama regionale e nazionale e di confrontarsi anche con le esperienze degli altri stati europei; in alcuni casi persistono percentuali significative di dati missing, dovute alla difficoltà di alcune realtà di eseguire una raccolta dati completa. Complessivamente tale perdita di dati tuttavia è in diminuzione per la maggior parte degli indicatori.

Le principali criticità rimangono quelle riguardanti i tempi d’attesa (efficienza dei percorsi diagnostico-terapeutici) e secondariamente l’overtreatment.

La Regione Emilia-Romagna, sempre attenta al miglioramento, ha adottato fin dal 2000 il software SQTM e ha organizzato numerosi meeting e seminari di studio. Sono state analizzate in maniera congiunta le problematiche emerse dall’esame dei percorsi di diagnosi e cura e mediante meeting multidisciplinari sono stati studiati correttivi per le criticità più significative.

Mediante questo lavoro di audit clinico e chirurgico oggi la maggior parte dei risultati ottenuti soddisfa gli obiettivi richiesti dai principali indicatori.

Si è assistito in particolare ad un miglioramento e consolidamento dei risultati riguardanti la diagnosi e il trattamento chirurgico mentre le principali criticità rimangono quelle riguardanti i tempi d’attesa e quelle riguardanti l’overtreatment.

In particolare il trend è in continuo peggioramento per gli indicatori sui tempi d’attesa. Questi indicatori sono molto importanti nella valutazione oggettiva e soggettiva dei percorsi diagnostico-terapeutici offerti alle pazienti sul nostro territorio ed incidono in maniera diretta sull’opinione pubblica ed indiretta sulla prognosi della paziente.

Gli standard di diagnosi e trattamento chirurgico offerti nelle Breast Unit del nostro territorio regionale si avvicinano ai criteri di eccellenza enunciati dagli indicatori di qualità. Tuttavia la fruibilità di tali percorsi deve essere resa possibile rispettando tempistiche adeguate, per rispondere integralmente alle necessità assistenziali che derivano dai programmi di screening, senza perdere il vantaggio prognostico rappresentato dalla diagnosi precoce.

Lo scopo dei percorsi diagnostico-terapeutici è offrire alla paziente un iter ininterrotto dalla diagnosi al follow-up, in cui i professionisti coinvolti collaborino affinché la paziente possa sentirsi sempre accompagnata, attraverso una reale presa in carico completa. Per questo è importante che nei Centri di senologia di riferimento della nostra regione il trattamento sia non solo ad elevato standard qualitativo, ma anche accessibile a tutti e in tempi rapidi.

Per quanto riguarda l’overtreatment, si può affermare che sono stati fatti grandi passi avanti rispetto agli anni precedenti. È evidente che l’analisi critica degli outcome riguardanti il sovratrattamento e l’invito ad una maggiore attenzione riguardo ad alcuni indicatori ha permesso di ottenere buoni risultati. Rimangono non soddisfatti gli indicatori “Sola biopsia del linfonodo sentinella nei casi N0” e “Non

esecuzione della biopsia del linfonodo sentinella o dissezione ascellare nei tumori benigni, intraepiteliali o in situ (I, II)”.

E' necessario giungere all'intervento con una diagnosi microistologica formulata ed occorre limitare la biopsia del sentinella solamente ai CDIS ad alto grado o trattati con mastectomia.

In conclusione risulta fondamentale perseverare nel monitoraggio di tutti gli indicatori (anche quelli ove l'obiettivo sia già stato raggiunto e che mostrano un consolidamento temporale). Per gli indicatori “carenti” è necessario che le singole realtà discutano collegialmente le varie criticità, attuando le modifiche necessarie con un impegno multidisciplinare.

Bibliografia

- Wilson A.R.M , Marotti L., Bianchi S., Biganzoli L., Claassen S., Decker T., Frigerio A., Goldhirsch A., Gustafsson E.G., Mansel R.E., Orecchia R., Ponti A., Poortmans P., Regitnig P., Rosselli Del Turco M., Rutgers E.J.Th., Asperen C. van ., Wells C.A. , Wengstro¨m Y., Cataliotti L.
The requirements of a specialist Breast Centre
European Journal of Cancer 2013; 49: 3579–3587
- Ponti A., Mano M.P.Tomatis M., Baiocchi D., Barca A., Berti R., Bisanti L., Casella D., Deandrea S., Delrio D., Donati G., Falcini F., Frammartino B., Frigerio A., Mantellini P., Naldoni C., Orzalesi L., Pagano G., Pietribiasi F., Ravaioli A., Sedda ML, Taffurelli M., Cataliotti L., Segnan N.
Audit system on quality of breast cancer diagnosis and treatment: results of quality indicators on screen-detected lesions in Italy, 2010
Epidemiol Prev. 2012 Nov-Dec; 36 (Suppl 1): 87-95
- Lyman Gh, Temin S., Edge SB, et al.
Sentinel Lymph Node Biopsy for patients with early stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update
JCO 2014; 32 (13): 1365-1383
- Giordano L, Von Karsa L, Tomatis M, Majek O, de Wolf C, Lancucki L, Hofvind S, Nyström L, Segnan N, Ponti A; Eunice Working Group, Van Hal G, Martens P, Májek O, Danes J, von Euler-Chelpin M, Aasmaa A, Anttila A, Becker N, Péntek Z, Budai A, Má dai S, Fitzpatrick P, Mooney T, Zappa M, Ventura L, Scharpantgen A, Hofvind S, Seroczynski P, Morais A, Rodrigues V, Bento MJ, Gomes de Carvalho J, Natal C, Prieto M, Sánchez-Contador Escudero C, Zubizarreta Alberti R, Fernández Llanes SB, Ascunce N, Eterra Sanza M, Sarriugarte Irigoien G, Salas Trejo D, Ibáñez Cabanell J, Wiege M, Ohlsson G, Törnberg S, Korzeniewska M, de Wolf C, Fracheboud J, Patnick J J, Lancucki L, Ducarroz S,
Suonio E.
Mammographic screening programmes in Europe: organization, coverage and participation
Med Screen. 2012; 19 (Suppl 1): 72-82
- Ponti A, Tomatis M, Baiocchi D, Barca A, Berti R, Bisanti L, Bordon R, Casella D, Cogo C, Deandrea S, Delrio D, Donati G, Falcini F, Frigerio A, Leonardo N, Mancini S, Mantellini P, Naldoni C, Pagano G, Ravaioli A, Pietribiasi F, Sedda ML, Taffurelli M, Zorzi M, Cataliotti L, Segnan N, Mano MP.
Audit on quality of breast cancer diagnosis and treatment in Italy, 2008-2009.
Epidemiol prev 2011, Sep-Dec: 35 (Suppl – 5): 87-95
- Mano MP, Ponti A, Tomatis M, Baiocchi D, Barca A, Berti R, Bordon R, Casella D, Delrio D, Donati G, Falcini F, Frigerio A, Furini A, Mantellini P, Naldoni C, Pagano G, Piccini P, Ravaioli A, Rodella D, Sapino A, Sedda ML, Taffurelli M, Vettorazzi M, Zorzi M, Cataliotti L, Segnan N.
Audit system of quality of breast cancer diagnosis and treatment (QT): results of quality indicators on

- screen-detected lesions in Italy, 2007.
Epidemiol prev 2010, Sep-Dec: 34 (Suppl– 4): 81-88
- Cataliotti L, Costa A, Daly PA et al.
Florence Statement of Breast Cancer,1998. Forging the way ahead for more research on and better care in breast cancer
Eur J Cancer 1999; 35: 14-15
 - Perry N, Broeders M, de Wolf C et al
European Guideline for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth Edition, European Communities, Luxembourg, 2006
 - Distante V, Mano MP, Ponti A et al
Monitorino surgical treatment of screen-detected breast lesions in Italy
Eur J Cancer 2004; 40(7): 1006-1012
 - Blamey R, Blichert-Toft M, Cataliotti L et al.
Breast Units: future standards and minimum requirements
Eur J Cancer 2000; 36: 2288-2293
 - Regione Emilia-Romagna-Assessorato alla Sanità: Protocollo diagnostico-terapeutico dello screening per la diagnosi precoce dei tumori della mammella, IV Edizione 2011
 - Tomatis M, Mano MP, Baiocchi D et al.
Audit Sistem on qualità of breast cancer diagnosis and treatment (QT): results of quality indicators on screen-detected lesions in Italy for 2006 and preliminary results for 2007.
Epidemiol Prev 2009; 33(suppl 2): 83-90
 - Stefoski MJ, Haward RA, Johnston C et al
Surgeon workload and survival from breast cancer.
Br J Cancer. 2003; 89(3):487-491
 - 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): 349-356
 - Falcini F, Taffurelli M, Foca F et al
Verifica della qualità nel trattamento chirurgico dei tumori della mammella
In: I Programmi di Screening Oncologici; collana “Contributi” n. 60
Regione Emilia-Romagna, febbraio 2010

DIFFERENZE SOCIO-ECONOMICHE NELLA CURA DEL TUMORE DELLA MAMMELLA IN EMILIA-ROMAGNA

Barbara Pacelli, Nicola Caranci - Agenzia Sanitaria e Sociale regionale, Emilia-Romagna

Come già ampiamente dimostrato in letteratura il gradiente socio-economico nella sopravvivenza è più pronunciato nei tumori a buona prognosi, come è il tumore alla mammella. Nei precedenti lavori presentati in occasione degli ultimi due seminari regionali sulla sorveglianza epidemiologica dello screening dei tumori della mammella, è stato messo in luce come un programma di screening di popolazione, quando raggiunge un elevato livello di adesione nella popolazione a cui si rivolge, può svolgere anche un'azione di livellamento sulle differenze socio-economiche sia in termini di accesso per il trattamento iniziale del carcinoma della mammella in centri di cura a basso volume, potenzialmente meno appropriati, sia in termini di sopravvivenza.

Nel corso degli anni 2000 in Emilia-Romagna sono state introdotte all'interno del programma di screening mammografico le linee guida diagnostico-terapeutiche per il tumore alla mammella, grazie alle quali le donne con diagnosi allo screening vengono indirizzate presso le unità operative di riferimento per la chirurgia senologica e prese in carico da un gruppo terapeutico multidisciplinare. Per le donne con diagnosi di tumore alla mammella fuori dal programma di screening il percorso di cura è meno standardizzato, lasciando maggiore spazio di variabilità e soggettività nell'accesso e nell'adesione alle cure ottimali.

L'obiettivo di questo ulteriore approfondimento sul tema delle disuguaglianze nel tumore alla mammella, è stato quello di studiare i percorsi di cura delle donne residenti in Emilia-Romagna con diagnosi di cancro al seno secondo il loro livello d'istruzione, tenendo conto del possibile impatto di un programma di screening di popolazione.

Metodi

Dal Registro Regionale di patologia del tumore al seno sono state selezionate tutte le donne di età superiore a 29 anni e residenti in Emilia-Romagna con carcinoma mammario invasivo registrato tra il 2002 e il 2005. I record dei casi selezionati sono stati linkati con i dati del Censimento della Popolazione 2001 per attribuire il titolo di studio individuale e con i dati sanitari correnti (schede di dimissione ospedaliera, assistenza specialistica ambulatoriale) per acquisire informazioni sui trattamenti e comorbidità pregresse.

Caratteristiche dei pazienti: l'età alla diagnosi e la modalità diagnostica sono state rilevate dal registro di patologia. Lo stadio alla diagnosi è stato attribuito tramite la classificazione TNM (6° edizione). Le comorbidità delle pazienti, sintetizzate in tre classi (nessuna, una, più di una comorbidità), sono state stimate con il metodo di Elixhauser utilizzando le informazioni dei ricoveri relativi ai due anni precedenti la diagnosi. Il livello d'istruzione è stato classificato in tre livelli (basso, medio alto) tenendo conto dell'anno di nascita.

Sono stati analizzati i seguenti indicatori del percorso di cura nei primi 6 mesi dopo la diagnosi di tumore alla mammella: linfonodo sentinella in tumori pTN0, chirurgia conservativa in tumori piccoli (PT1), radioterapia entro 6 mesi dalla chirurgia conservativa in donne con stadio I-III trattate con chemioterapia, o entro 3 mesi in donne non trattate con chemioterapia. Ogni indicatore rappresenta la percentuale di donne che hanno ricevuto il trattamento tra i casi eleggibili.

Tramite modelli modificati di Poisson con varianza robusta sono stati stimati i rischi relativi grezzi e aggiustati di eseguire un trattamento adeguato alle linee guida stratificati per età (30-49; 50-69- età

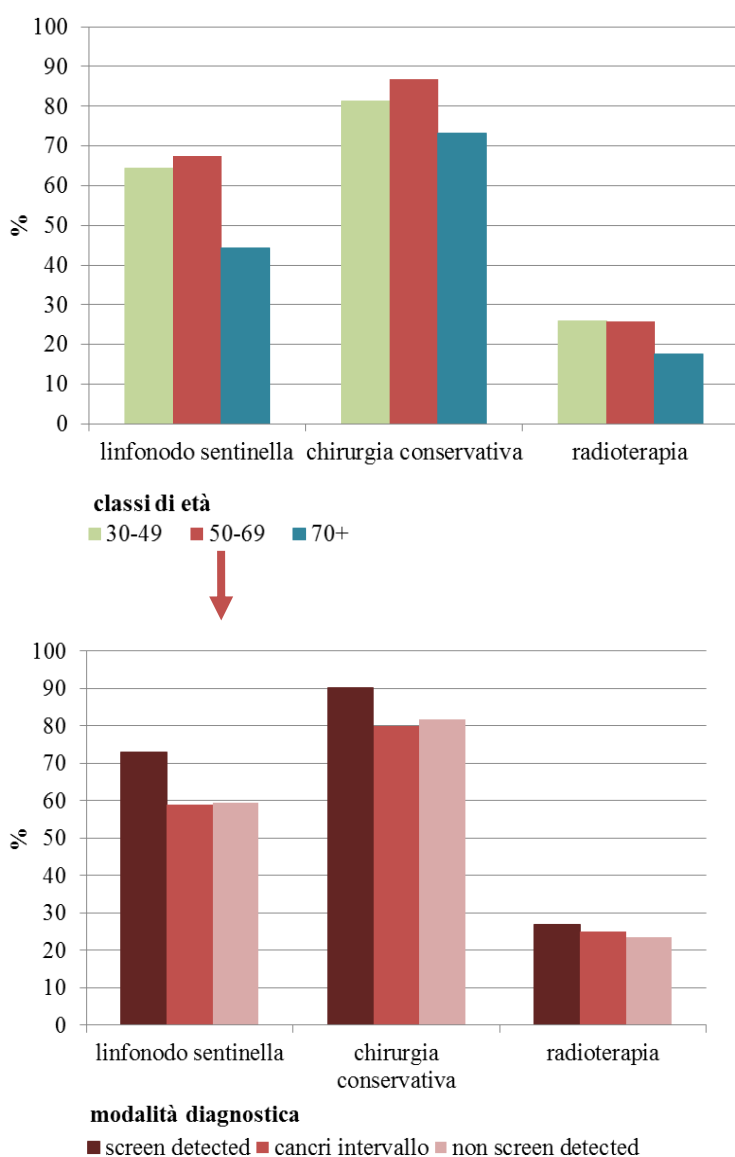
target dello screening; 70+) e all'interno della fascia di età 50-69 per modalità diagnostica. Le variabili di aggiustamento sono state: età (classi quinquennali), stadio alla diagnosi e, per le classi 50-69 e 70+, comorbidità (0,1,2+).

Gli intervalli di confidenza sono stati stimati al 90%. Tutte le analisi statistiche sono state condotte tramite il software STATA 11.

Risultati

Il 61% dei casi eleggibili (N=7.993) è stato linkato con le diverse fonti di dati. Il confronto tra le donne linkate e non linkate al Censimento in relazione a caratteristiche demografiche, cliniche (stadio alla diagnosi) e indicatori di cura, ha mostrato distribuzioni sostanzialmente sovrapponibili, portando quindi ad escludere la presenza di *selection bias*.

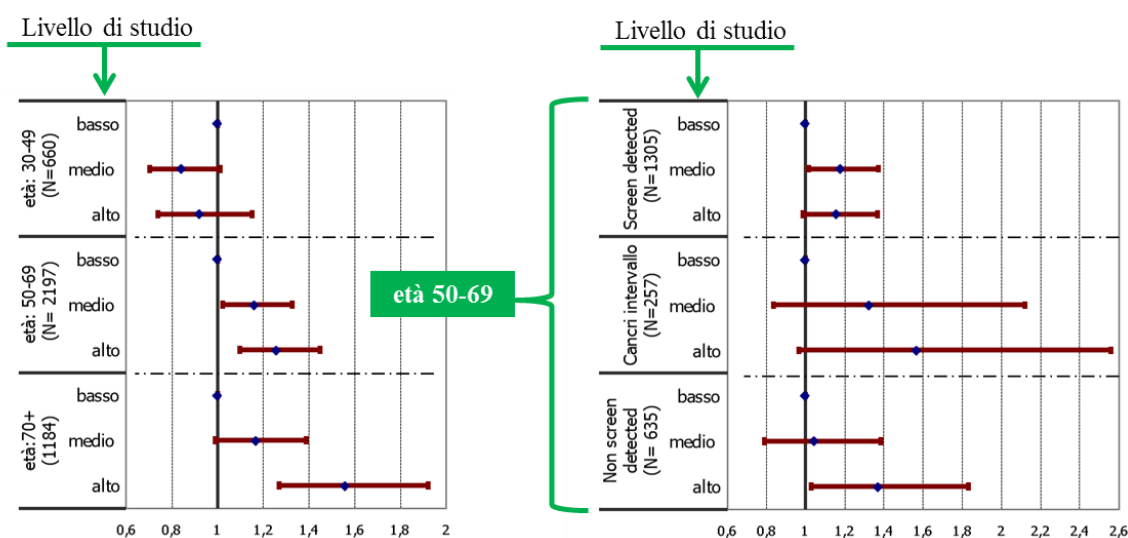
Figura 1. Percentuale di donne trattate tra le eleggibili per classe d'età e modalità diagnostica. Casi incidenti in Emilia-Romagna tra il 2002-2005.



Come evidenziato nella **Fig. 1**, la fascia in età di screening (50-69) generalmente ha una frequenza più alta di donne che accedono appropriatamente alle cure, tra quelle eleggibili per ricevere il trattamento, e ancor di più i casi diagnosticati dentro il programma di screening.

Nelle donne di età superiore ai 70 anni e nelle donne con un cancro al seno non diagnosticato allo screening, di età 50-69 anni, si osserva un gradiente di istruzione nell'accesso a cure appropriate in seguito alla diagnosi, come avviene ad esempio nell'esecuzione del linfonodo sentinella in tumori pTNo (Fig. 2). Tale fenomeno non viene osservato nelle donne con tumore identificato dallo screening. Tra le donne giovani fuori dalla popolazione target (30-49 anni) il grado d'istruzione non sembra associato all'appropriatezza di trattamento.

Figura 2. Rischi relativi aggiustati * di eseguire il linfonodo sentinella in tumori pTNo per classe d'età e modalità diagnostica. Casi incidenti in Emilia-Romagna tra il 2002 e 2005.



*classe d'età 30-49: RR aggiustato da modello per età (classi quinquennali) e stadio alla diagnosi

classi di età 50-69 e 70+: RR aggiustati da modello per età (classi quinquennali), stadio alla diagnosi e comorbidità (nessuna, 1, 2+)

Conclusioni

Questo lavoro aggiunge ulteriori evidenze sulle capacità dello screening organizzato di popolazione di contrastare le disuguaglianze di accesso alle cure e di sopravvivenza nelle donne con diagnosi di tumore al seno. I risultati ottenuti in Emilia-Romagna sono in linea con quanto riscontrato da altri studi condotti a livello nazionale e locale.

Ringraziamenti

Gruppo Screening mammografico e Registri Tumori o di Patologia Regione Emilia Romagna

Alba Carola Finarelli, Carlo Naldoni, Priscilla Sassoli de' Bianchi, Fabio Falcini, Orietta Giuliani, Alessandra Ravaioli, Elisabetta Borciani, Renato Silva, Pietro Seghini, Vincenzo De Lisi, Silvia Candela, Nazzarena Borciani, Antonella Cattani, Luisa Paterlini, Lucia Mangone, Carlo Alberto Mori, Massimo Federico, Ennio Gallo, Paolo Pandolfi, Marilena Manfredi, Paola Baldazzi, Chiara Petrucci, Natalina Collina, Gianni Saguatti, Roberto Nannini, Stefano Ferretti, Gian Piero Baraldi, Patrizia Bravetti, Antonella Bagni, Mauro Palazzi, Sandro Quaranta, Debora Canuti, Franco Desiderio.

Bibliografia

- Bouchardy C, Verkooijen HM, Fioretta G. Social class is an important and independent prognostic factor of breast cancer mortality. *Int J Cancer*. 2006 Sep 1;119(5):1145-51.
- EUSOMA (European Society for breast cancer specialists). The requirements of a specialist breast unit in the European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis 2010.
- Halmin M, Bellocco R, Lagerlund M, Karlsson P, Tejler G, Lambe M. Long-term inequalities in breast cancer survival – a ten year follow-up study of patients managed within a National Health Care System (Sweden). *Acta Oncol* 2008; 47: 216-24.
- Minardi V, Federici A, Bertozzi N, Carrozzi G, Oddone Trinito M, Gruppo Tecnico PASSI Lo screening organizzato funzionante riduce le disuguaglianze di accesso. *Epidemiol Prev* 2012; 36 (6), Periodo: novembre-dicembre, pag: 371-371
- Pacelli B, Carretta E, Spadea T, Caranci N, Di Felice E, Stivanello E, Cavuto S, Cisbani L, Candela S, De Palma R, Fantini MP. Does breast cancer screening level health inequalities out? A population-based study in an Italian region. *Eur J Public Health*, September 5, 2013 [Epub ahead of print]
- Pacelli B, Caranci N. Disuguaglianze nel percorso di cura per il carcinoma mammario. In : Regione Emilia-Romagna, Collana “Contributi” n. 77/2014: I programmi di screening oncologici in Emilia-Romagna. Report al 2011
- Pacelli B, Caranci N, di Felice E. et al. Disuguaglianze in sanità: lo screening come strumento efficace per contrastarle? In: Regione Emilia-Romagna, Collana “Contributi” n. 74/2013: I programmi di screening oncologici in Emilia-Romagna. Report al 2010
- Puliti D, Miccinesi G, Manneschi G et al. Does an organised screening programme reduce the inequalities in breast cancer survival? *Ann Oncol* 2012; 23(2): 319-323.
- Rapporto nazionale “Disuguaglianze sociali e salute Passi 2007-2009”
- <http://www.epicentro.iss.it/passi/pdf2012/PASSI%20Disuguaglianze%20sociali%20e%20salute.pdf>.
- Regione Emilia-Romagna, Collana “Contributi” n. 69/2012: Il protocollo diagnostico terapeutico dello screening per la diagnosi precoce dei tumori della mammella
- Russo A, Andreano A, Anghinoni E, et al. Indicatori per il monitoraggio dei percorsi diagnostico-terapeutici del tumore della mammella. *Epidemiol Prev* 2014; 38 (1), Periodo: gennaio-febbraio, pagine: 16-28
- Sistema Informativo Politiche per la Salute e Politiche Sociali, Regione Emilia-Romagna

BENEFICI E DANNI DELL'AMBITO DEL PROGRAMMA DI SCREENING MAMMOGRAFICO ALLA LUCE DELLE CONTROVERSIE IN CORSO: CHE NUOVE RICADUTE SULLA COMUNICAZIONE?

Marco Petrella - L. Giordano, G. Saguatti, D. Santini, G. Tazzioli

Le controversie in sanità, oltre alla necessità di un approfondimento dei motivi che le hanno generate ed ai necessari interventi e confronti per superarle e condividere nuove basi su cui poi operare interventi, comportano inevitabilmente la necessità di modificare modalità, strumenti e contenuti della comunicazione per continuare comunque ad avere una relazione, una interlocuzione positiva prima di tutto con i cittadini ma anche con gli operatori che sono coinvolti nei programmi di cui si dibatte. Lo screening mammografico è un intervento che si presta particolarmente a queste continue puntualizzazioni e lo è stato particolarmente in questi ultimi anni. Il confronto, anche aspro, che si è acceso e sviluppato, sta comunque portando a positivi risvolti e conseguentemente alla modifica di comportamenti e modalità di intervento derivate dalle nuove condivisioni che ne stanno scaturendo. Questa Tavola rotonda, a cui partecipano alcuni specialisti fra i più centrali nel percorso diagnostico-terapeutico multidisciplinare che caratterizza il programma di screening complessivamente, prende in considerazione proprio quanto la controversia sullo screening mammografico sta modificando nella loro attività quotidiana e cosa e come tutto ciò si deve tradurre in messaggio comunicativo per una nuova relazione con le donne e gli operatori

Livia Giordano

La comunicazione nel contesto dello screening mammografico è particolarmente complessa e delicata in quanto lo screening prevede l'invito di una donna apparentemente sana a sottoporsi ad una mammografia. Pertanto, le donne devono essere informate correttamente e in modo esaustivo sui rischi e i benefici dei programmi di screening in modo da poter disporre delle informazioni utili per poter compiere una scelta informata e consapevole.

Se all'inizio i programmi di screening erano più orientati a favorire l'adesione che a fornire un'informazione bilanciata sui rischi e sui benefici attesi, successivamente, però, una comunicazione trasparente sui limiti e sui possibili effetti negativi è sempre stata inclusa nelle diverse linee guida tra i parametri essenziali della qualità degli screening.

Anche se si tratta di informazioni particolarmente complesse da comunicare, tuttavia, gli operatori dello screening non possono esimersi dal farlo. Infatti la crescita culturale delle donne e una loro migliore consapevolezza della prevenzione passano anche attraverso un'informazione efficace e di qualità.

Gli operatori di screening, però, devono anche essere consapevoli che valori quali la fiducia nei loro confronti, nella loro competenza, l'esperienza pratica, l'empatia, l'onestà e l'impegno sono tutti aspetti rilevanti per la comunicazione del rischio e che spesso sono la base su cui si impianta il processo decisionale delle utenti.

Tuttavia, con gli anni è maturata anche la consapevolezza che la comunicazione sugli screening "avviene" comunque, e che solo parzialmente è gestita dai professionisti che ci lavorano.

Anche la controversia sulla mammografia, infatti, ha avuto una certa risonanza mediatica, registrando opinioni contraddittorie, da parte di esponenti della società civile e spesso anche del mondo sanitario.

Non si intende perorare il “pensiero unico”, ma nella comunicazione su temi di salute è riconosciuto l’impatto negativo sui cittadini delle voci discordanti, soprattutto quando provengono dalla stessa istituzione o dallo stesso ambiente professionale (in questo caso quello medico-scientifico).

La vera sfida per una comunicazione di qualità negli screening è quella di trovare (e mantenere) un equilibrio tra l’informazione sui vantaggi e sugli svantaggi evitando di focalizzarsi solo su alcuni di questi o di enfatizzarne eccessivamente altri.

Una sfida aggiuntiva è rappresentata dall’eterogeneità della popolazione bersaglio, con necessità informative diverse, in momenti diversi. Una buona comunicazione in grado di assicurare un’ottimale comprensione ed accettazione del messaggio, deve necessariamente avere standard qualitativi alti anche in termini di linguaggio e di layout grafico.

In una ricerca volta a valutare quali informazioni venivano fornite alle donne invitate allo screening mammografico nei programmi italiani nel 2001 ha messo in evidenza come i programmi siano adeguati nel fornire informazioni logistico-organizzative, ma del tutto carenti sul fronte delle informazioni epidemiologico-numeriche.

Nessuno o pochi programmi infatti informavano le donne sulla possibilità di essere richiamate per ulteriori approfondimenti, specificandone la probabilità, di avere un test falsamente negativo o positivo e sulla sovradiagnosi.

Anche se negli ultimi anni questa tematica è stata molto discussa e tanto è già stato fatto nella pratica dei programmi, è necessario fare ancora molto per offrire alle donne le informazioni essenziali e veritiere per una decisione informata. A questo scopo una nuova indagine sui materiali informativi italiani è stata pianificata e fornirà preziosi elementi per un aggiornamento della situazione.

Gianni Saguatti

La comunicazione, intesa come flusso di processi e come informazione sui contenuti della prassi medica e sanitaria, è da sempre considerata cinghia di trasmissione degli screening oncologici di popolazione: il passaggio di elementi di conoscenza tra il mondo clinico/sanitario e la popolazione cui i programmi si rivolgono è componente fondamentale di ogni screening che intenda caratterizzarsi in termini di qualità.

Abbiamo assistito, nella giovane età dello screening mammografico (gli ultimi 17-18 anni per la nostra Regione) ad un affinamento progressivo dei contenuti della comunicazione.

Da un fase pionieristica in cui prevaleva la finalità seduttiva e di arruolamento, generalmente esplicitata con formule semplificanti riguardanti la prevenzione, si è passati alla consapevolezza della opportunità di non tenere celati i limiti del nostro operare (prevalentemente iniziando a dare visibilità ai carcinomi di intervallo), sino alla più recente necessità di comunicare le incertezze che sottendono la nostra disciplina.

Siamo arrivati a questo, in verità, forse più obbligati dal vivace contrasto che alcuni ambiti scientifici hanno sollevato verso lo screening mammografico che non per una scelta realmente spontanea ed autonoma nata dall’interno dello screening stesso.

E questo costituisce indubbiamente un fardello sul piano strategico, che ci porta a dovere giocare di rimessa accettando contenuti e modalità di analisi già precedentemente suggerite dai detrattori degli screening: se la focalizzazione del dibattito, per esemplificare, è posta pesantemente e da subito sul tema della sovradiagnosi, diventerà più arduo argomentare ricontestualizzando il medesimo tema in quello più ampio del rapporto proporzionale tra beneficio e danno.

A questo primo elemento di difficoltà si coniuga la oggettiva complessità del tema della sovradiagnosi. Complessità che è già tale sul piano dei contenuti scientifici prima ancora che su quello della loro trasmissione (che peraltro inevitabilmente ne risente).

Gruppi epidemiologici ormai identificabili come schieramenti dibattono contrapponendo meta-analisi a meta-analisi, evidenza ad evidenza. E se non abbiamo dubbio alcuno sulla corposa effettiva prevalenza dei benefici su ogni danno ragionevolmente inteso come tale, fare scaturire dal dibattito elementi di conoscenza che godano della linearità e della essenzialità di cui si deve avvalere ogni valido processo di comunicazione rivolto ad una popolazione è certamente compito assai arduo.

Si aggiunga alle precedenti un'ultima considerazione: nel sapere comune, nella sensibilità diffusa, il tema della sovradiagnosi è di ridottissimo riscontro, e contribuiscono a mantenerlo tale almeno due motivi :

- L'evoluzione delle tecnologie di diagnosi, che consentono di identificare “anomalie” anche minime, è vista prevalentemente, se non unicamente, in una luce salvifica/taumaturgica che non contempla in alcun modo gli effetti negativi legati alla difficoltà di gestire informazioni nella realtà sempre più parcellizzate.

I media certamente contribuiscono ad alimentare questa visione “favolistica” della medicina che, dai propri laboratori, dai propri centri di ricerca, dovrebbe fare uscire costantemente nuove armi per identificare e sconfiggere la malattia

- Nell'atteggiamento medico, per converso, pesa con forza progressivamente crescente, la tendenza della autorità giudiziaria a condannare la mancata diagnosi piuttosto che la sovradiagnosi: ciò inevitabilmente conduce alla trasmissione, non sempre inconsapevole, del prudentiale concetto *more is better*: se leghiamo a questo la disponibilità della maggior parte degli individui, nell'ambito di una percezione socio-culturale ampiamente stratificata, a preferire pedissequamente tale affermazione, abbiamo ulteriore contezza dei motivi che concorrono a mantenere altissimo il coefficiente di difficoltà comunicativa.

Al dibattito in corso, a ben guardare, si possono ascrivere due necessità solo in apparenza tra loro incongruenti: se da una parte infatti è evidente il bisogno di mantenere alta l'attenzione sulla comunicazione negli screening oncologici di popolazione, dall'altra appare altrettanto chiaro che contenuti e modalità non possono restringersi al solo tema della sovradiagnosi, del tutto parziale ed per certi versi anche ozioso.

Cerchiamo dunque di tenere nella giusta considerazione tali aspetti, per rilanciare utilmente (e doverosamente!) i nostri modelli comunicativi.

Donatella Santini

Recentemente una campagna culturale contesta ai programmi di screening organizzati del carcinoma della mammella l'aggressività diagnostica rispetto al reale beneficio ed in particolare l'eventuale bilancio sfavorevole correlato agli effetti negativi: over-diagnosi e over-trattamento.

Lo sforzo dei programmi di screening è anche quello di comunicare correttamente, alle persone invitate, il bilancio fra aspetti positivi e aspetti negativi in modo che ciascuno possa fare una scelta consapevole.

Uno dei problemi emergenti oggi è proprio quello della comunicazione vista nella sua complessità e che non può essere confinata al semplice rapporto medico-paziente ma va analizzata in uno scenario ampio ed in piena evoluzione.

Il panorama della comunicazione, infatti, è in continuo cambiamento e caratterizzato da nuove modalità: social media, wiki, tecnologie mobili, e una miriade di altri strumenti emergenti. Questi diversi canali di

comunicazione multidirezionali hanno modificato radicalmente il nostro modo di concettualizzare le informazioni relative alla salute ed in particolare quelle correlate alla prevenzione del cancro.

In questo ambiente in continua evoluzione, i modelli tradizionali di promozione della salute sono sempre più in discussione, mentre si sviluppano approcci nuovi e innovativi di comunicazione. La rapida diffusione delle informazioni in tema di cancro della mammella attraverso i canali mediatici online sta infatti influenzando il modo in cui gli operatori sanitari ed i pazienti interagiscono tra loro.

Preso coscienza di ciò, la sfida dei ricercatori e responsabili della salute pubblica, è di esaminare le diverse modalità di comunicazione e strategie di comunicazione in funzione del grado di certezze scientifiche raggiunte.

Quale è il punto di vista del patologo in questo nuovo scenario e come può interagire in tema di comunicazione, alla luce delle recenti controversie?

- ripensare e concordare modalità di refertazione in grado di concentrare in un referto scritto e sintetico, completezza diagnostica multidirezionale, cioè ai propri interlocutori (comunità scientifica vs donna/paziente). Il patologo deve avere coscienza che, si trova tra interlocutori differenti: donna/paziente vs operatori sanitari i quali a loro volta rappresentano una popolazione eterogenea: medici generici, specialisti, specializzandi, studenti medicina/Tecnici Rx Lab/operatori sanitari/partecipanti programmi screening
- trovare un ruolo pro-attivo nell'aiutare il sistema a comprendere e gestire aree critiche e/o incertezze utilizzando vecchie e nuove modalità di comunicazione

Il problema che ci troviamo ad affrontare è che in questo panorama in continua evoluzione, abbiamo, da una parte l'informazione «scientifica ufficiale» (pubmed, banche dati, Fad etc), più o meno controllata vs le molteplici modalità offerte dai mass-social media e altri canali di comunicazione multidirezionale e multimediale, non controllata e controllabile. La rapida diffusione delle informazioni attraverso i canali mediatici online ha, negli anni recenti, influenzato anche il giornalismo “medico-scientifico”, identificato opinion leaders e sviluppato approcci nuovi di comunicazione senza che su tutto ciò vi sia stato un controllo sulla qualità dell'informazione offerta.

Uno dei problemi dello screening è la sovradiagnosi e il sovratrattamento, cioè la rilevazione di *tumori meno aggressivi*, per esempio, in situ, o di tumori invasivi in fase di sviluppo molto precoce e *di lesioni B3* per i quali a tutt'oggi è difficile stabilire i confini tra trattamento appropriato e over-under trattamento.

Le conoscenze attuali impediscono di distinguere tra i tumori che diventeranno aggressivi e quelli che non costituiscono una minaccia per la vita ed in mancanza di elementi di riferimento certi è difficile assistere nelle scelte la paziente e pianificare, indirizzare in maniera mirata le politiche sanitarie.

Scarsa è la ricerca sulla modalità di comunicazione medico-paziente in malattie complesse dove la storia naturale e l'evidenza di beneficio del trattamento è limitata e/o incerta. P.es. in alcune forme di carcinoma duttale in situ DCIS non è possibile informare pienamente una donna, alla quale nello screening venga posta questa diagnosi patologica, circa il proprio rischio assoluto.

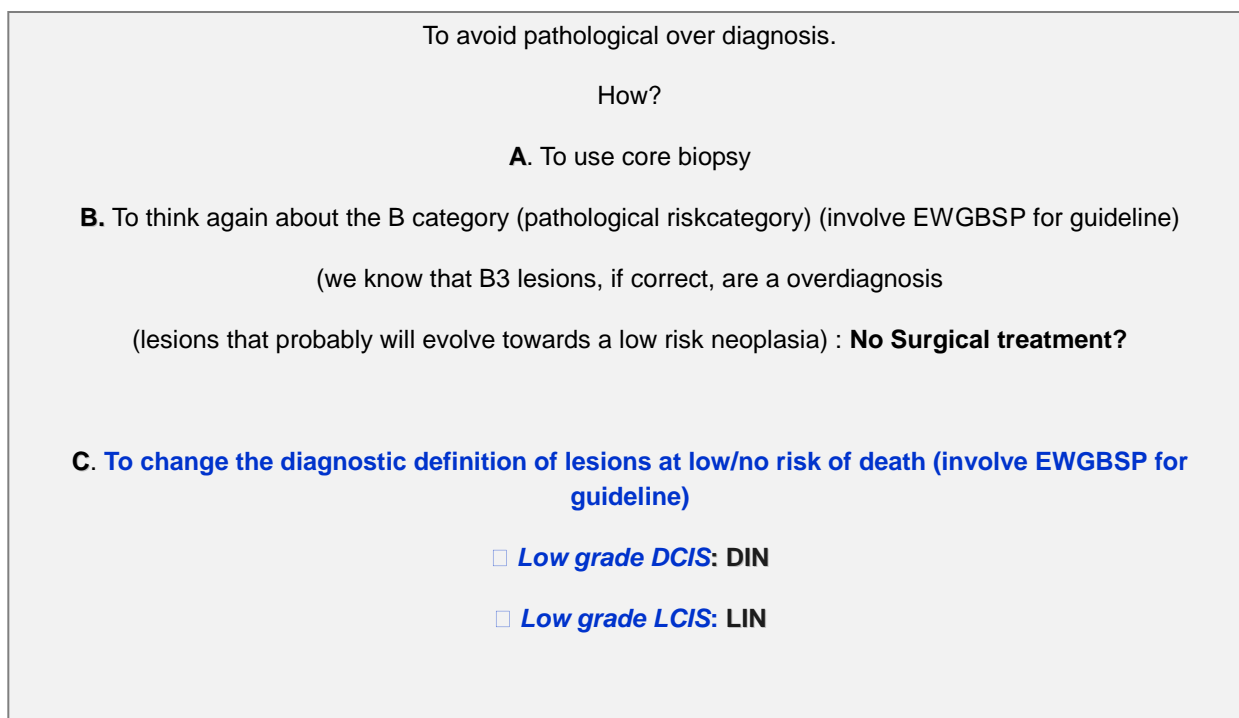
Di fronte a queste incertezze è possibile però concordare modalità di comunicazione tali che il termine "carcinoma" possa non influenzare significativamente la qualità della vita e di percezione di malattia della donna mantenendo la sua valenza diagnostica in grado di influenzare le decisioni di trattamento.

Per meglio governare il problema della “overdiagnosi” il patologo può (**Fig. 1**):

1. continuare ad usare la categoria B (pathological risk category- EWGBSP guideline); le lesioni B3, se corrette, sono spesso una overdiagnosi (lesioni che probabilmente evolveranno verso neoplasia a basso rischio, non sempre e/o tutte candidabili al trattamento chirurgico quindi).
2. Cambiare la definizione di lesioni a basso rischio :

- a. *Carcinoma Duttale in situ-DCIS*: DIN
 - b. *Carcinoma Lobulare in situ-LCIS*: LIN
 - c. *Carcinoma Tubulare*: Neoplasia tubulare
 - d. *Carcinoma Cribriforme*: Neoplasia cribriforme
3. Evitare diagnosi false negative/positive

Figura 1



In generale, da un punto di vista biologico, ci aspettiamo tumori individuati in stadio più avanzato in una popolazione non aderente allo screening a fronte di un evidente basso stadio nel gruppo di screening.

Tuttavia un aumento, da screening, dei tumori precoci rispetto al calo dei tumori avanzati, potrebbe costituire una prova di over-detection solo se tutti gli altri fattori fossero costanti. Ma nel cancro della mammella, gli altri fattori (istotipo,T,N, Grading, ER/PgR, Ki-67, LVI, HER2) che condizionano la crescita e progressione non sono costanti, se si pensa che si possono ottenere più di 200 combinazioni. Quindi, nella loro complessità altri determinanti “confondenti” nella ricerca di prove di over-detection possono essere l’estrema variabilità biologica della malattia ed i molteplici bias/variabili di sistema (organizzativi etc.) del test diagnostico (non solo la mammografia).

L’accuratezza del processo diagnostico dello screening, infatti, potrebbe rappresentare un altro elemento di sovradiagnosi e sovratrattamento per il potenziale rischio di casi *falsi positivi*.

Se l’errore diagnostico è considerato in grado di influenzare il sovratrattamento è doveroso sottolineare come fino ad oggi il sistema si è concentrato quasi esclusivamente sull’errore di lettura radiologica. In una visione più ampia l’errore dovrebbe riguardare tutti *i test diagnostici del percorso* che portano alla diagnosi definitiva e quindi anche quelli cito/istologico/biopredittivi.

Quindi, visto nella sua completezza, il falso positivo non deve più essere limitato alle caratteristiche intrinseche del singolo test (mammografia) ma all'insieme delle indagini che vengono adottate per giungere alla diagnosi definitiva che condiziona *il trattamento*. In questa diversa prospettiva le variabili che entrano in campo sono molte e complesse: variabilità di percorso diagnostico, variabilità di accuratezza dei tests (dalla diagnosi ai fattori biologici), variabilità delle procedure, variabilità del trattamento (chirurgico-oncologico-radioterapico) ed infine variabilità della paziente

I determinanti della sovradiagnosi e del sovratrattamento ed i danni derivanti possono quindi essere influenzati da *variabili* non controllabili e difficili da esplicitare e comunicare.

Nella complessità del processo un ulteriore elemento da non sottovalutare è che, oggi, tutto ciò che riguarda il carcinoma della mammella deve essere contestualizzato in un "nuovo scenario" che negli ultimi 50 anni ha cambiato molte delle nostre prospettive prognostico-predittive, modificato vecchi paradigmi per l'implementazione di terapie innovative multimodali e per una diversa epidemiologia del carcinoma della mammella.

Infatti negli ultimi 50 anni si è assistito ad un progressivo e lento cambiamento nella distribuzione delle caratteristiche patologiche del carcinoma mammario, nella distribuzione epidemiologica dei diversi sottotipi morfologici e biopatologici (**Fig. 2**) che, essendo direttamente correlabili alla prognosi e ai diversi fattori di rischio e stili di vita, non possono essere sottovalutati in tema di screening di popolazione. Queste ultime osservazioni non possono non essere considerate nelle analisi ad ampio spettro dei danni e benefici dello screening.

Le difficoltà fanno inoltre presa anche sull'*inconsapevolezza* della grande variabilità di quello che comunemente è chiamato «il cancro alla mammella», nello scarso riconoscimento della differente storia naturale dei diversi tipi biomolecolari, della natura eterogenea dei tumori anche in stadio iniziale che rende difficile ogni schematismo. Molte di queste complessità "biologiche e di sistema" non possono essere adeguatamente spiegate sia alla donna che anche a molti professionisti della salute che possono perderne alcune sottigliezze.

Infine , a volte , i preconcetti e la confusione che ancora molti operatori sanitari hanno sulla diagnosi di *cancro* porta ad una eccessiva preoccupazione anche della classe medica con conseguenti difficoltà sul modo migliore di comunicare la diagnosi, con aumento dell'ansia delle pazienti e difficoltà nel rapporto fiduciario medico paziente.

Fig. 2 - da “Influences Of Changing Trends In Breast Cancer” (T. Dowsett, 2011)

Figure 4.0: Examples of H&E stains from the range of grades throughout the decades and charts showing the distribution of grades in each decade.

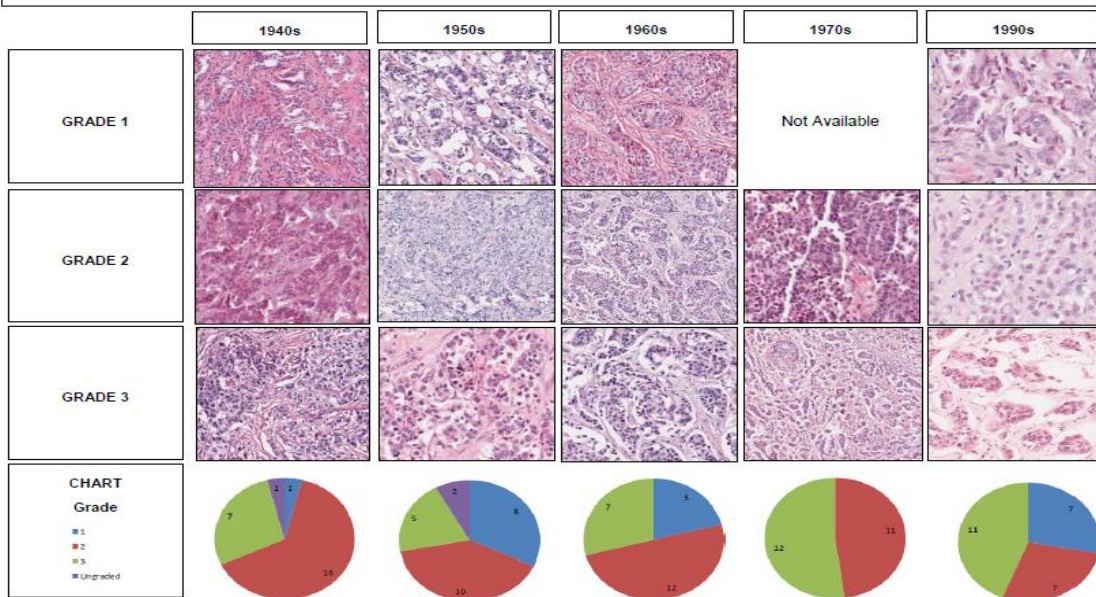


Figure 5.0 a): Serial sections indicating breast cancer subtypes in the 1940s, 1950s and 1960s. Panel A is a 1960s Luminal A breast cancer positive for ER α , PgR, CK18 and negative for basal markers. Panel B is a 1940s Basal-like breast cancer positive for CK5, CK14 and negative for luminal markers. Panel C is a 1950s HER2 breast cancer strongly expressing HER2 and negative for ER α and PgR.

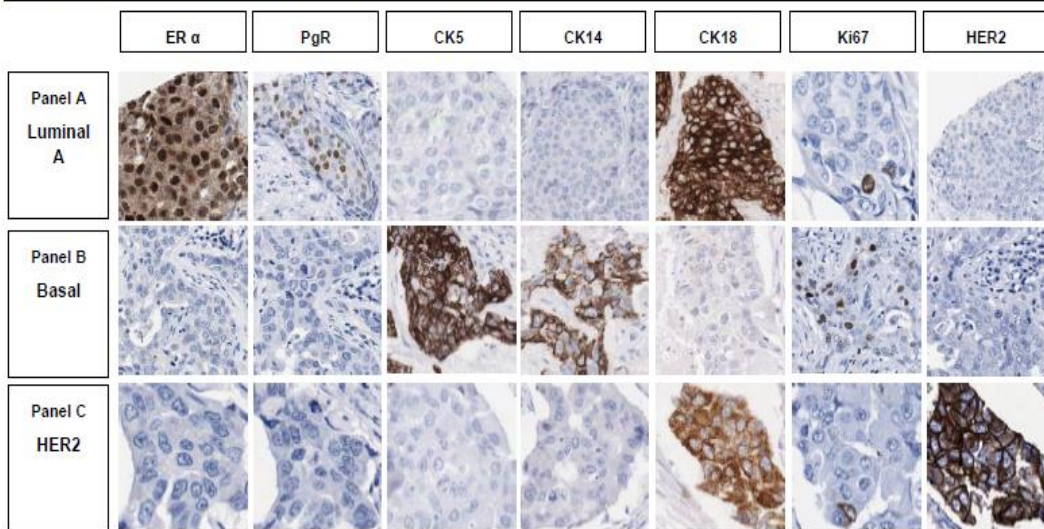
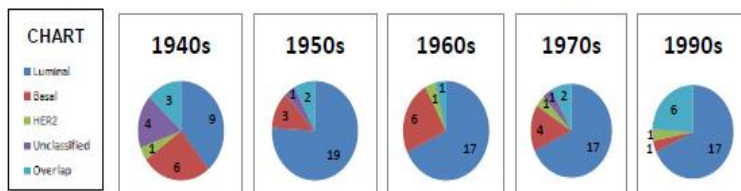


Figure 5.0 b): Charts showing the distribution of the Perou subtypes for each decade. Samples that could not be typed due to insufficient marker data were categorised as ‘unclassified’. Samples that could not be accurately typed due to overlap in marker expression patterns are categorised as



18

La sfida che oggi abbiamo nell’affrontare il problema è di combattere la natura dei messaggi, spesso «ultrasemplificati», e nel tentare di chiarire i punti di forza delle posizioni soprattutto là dove c’è poco

equilibrio, nel trovare le modalità corrette per sottolineare, i fattori positivi, quelli negativi unitamente ai molteplici elementi propositivi di una medicina in continuo progresso.

Nel difficile equilibrio fra incertezze e limitate evidenze scientifiche, abbiamo comunque elementi di certezza e di rassicurazione per le pazienti su cui puntare:

- le donne sono curate meglio rispetto al passato
- i nuovi e migliori trattamenti portano a una più lunga sopravvivenza e una migliore qualità della vita.

Giovanni Tazzioli

L'obiettivo principale di un programma di screening mammografico è quello di scoprire, diagnosticare correttamente e trattare con appropriatezza le lesioni mammarie in fase preclinica e le lesioni che possano creare un potenziale rischio per la vita delle donne. Otto trials internazionali randomizzati su campioni di grandi popolazioni dimostrano una riduzione del 25-30% della mortalità nei gruppi di donne sottoposte a screening rispetto a gruppi controllo.

Nonostante la dimostrazione dei benefici di questo percorso, in termini di riduzione della mortalità per carcinoma della mammella e di minor invasività dei trattamenti correlati alla patologia neoplastica, grazie ad interventi chirurgici meno demolitivi e a terapie mediche meno aggressive, vi sono tuttavia aspetti controversi.

In particolare, secondo recenti rapporti, i programmi di screening avrebbero addirittura ricadute negative sulla salute delle donne.

Due sono sostanzialmente le conclusioni che hanno condotto alcuni ricercatori a mettere in dubbio la reale efficacia dello screening. Da una parte viene messa in discussione la reale incidenza sulla riduzione di mortalità per carcinoma in pazienti sottoposte a screening, dall'altra la possibilità che vi sia una sovradiagnosi e pertanto un sovratrattamento secondario alla diagnosi di alterazioni radiologiche che potrebbero non condurre ad una trasformazione in senso tumorale.

Un'altra considerazione significativa attribuirebbe il merito di una riduzione di mortalità, dopo l'avvento dello screening, soprattutto ad un miglioramento delle terapie ormonali, della chemioterapia e della metodica del linfonodo sentinella nel trattamento del carcinoma mammario piuttosto che all'esecuzione della mammografia.

Le critiche mosse a questa visione dei fatti derivano, secondo i critici di queste tesi, dalla mancanza di dati affidabili a lungo termine, secondari a vizi metodologici sulla loro raccolta. Infatti l'impossibilità di ottenere una randomizzazione delle popolazioni investigate, che consentano una comparazione diretta fra donne sottoposte a programmi di screening e non, rende molto difficile permettere di trarre conclusioni adeguate. Va sottolineato il fatto che diversi lavori sono stati condotti su gruppi di donne sottoposte a screening fino agli anni 2000 che non tengono quindi conto delle nuove metodiche diagnostiche impiegate attualmente.

Il vantaggio di individuare un carcinoma mammario precoce è indubbio, ma una delle critiche più frequenti ai programmi di screening riguarda la reale potenzialità di queste lesioni di trasformarsi realmente in una malattia che minacci veramente la vita delle pazienti.

Supponiamo che sia scoperto un tumore in una donna di 50 anni durante un esame di screening. E' possibile che se questa donna non avesse eseguito una radiografia la lesione non sarebbe stata sintomatica fino ai 55 anni. La paziente avrebbe vissuto altri 5 anni senza che la neoplasia fosse stata scoperta, senza che lo screening potesse dare un vantaggio sostanziale al decorso della malattia.

I tumori mammari sono eterogenei, alcuni hanno una crescita rapida altri sono indolenti. Quelli a crescita veloce hanno un "tempo di permanenza" breve, inteso con il tempo fra la sua diagnosi mammografica e la comparsa della sintomatologia. I tumori indolenti per definizione hanno un tempo di

permanenza lungo. La mammografia tende a scoprire i carcinomi indolenti per il semplice fatto che sono individuabili per un lasso di tempo più lungo. Questi tendono ad avere meno recidive e sono potenzialmente meno letali. Su questi aspetti si basano le valutazioni del recente rapporto di Bleyer e Welch. Questo dimostrerebbe che il numero stimato di carcinomi a stadio avanzato, che possono essere considerati “killer”, scoperti mediante lo screening, è diminuito solo in maniera marginale (circa dell’8%) negli Stati Uniti.

L’altra critica fondamentale mossa da questi Autori riguarda la sovradiagnosi ed il sovratrattamento delle donne investigate. La percentuale di sovradiagnosi rappresenta la percentuale stimata o calcolata di casi che sarebbero stati diagnosticati e trattati ma che non avrebbero cambiato la mortalità se non fossero stati sottoposti a terapia. Essi metterebbero in evidenza che negli Stati Uniti il 31% delle donne sottoposte a screening andrebbe incontro ad una sovradiagnosi. Questa stima oscillerebbe in diverse casistiche fra 0 e 50% circa dei casi. Ne deriva pertanto il quesito se le informazioni attualmente disponibili ed il counseling fornito dagli specialisti consente alle donne di fare una scelta adeguatamente informata per prendere parte o no ad un programma di screening.

La Medicina è primariamente focalizzata su obiettivi quali “indagare di più”, “scoprire di più” e come risultato “trattare di più”, vale a dire che se i ricercatori cercano di sviluppare e migliorare le tecnologie e le pratiche che determinano la scoperta di alterazioni ad uno stadio più precoce di sviluppo forse molte di queste anomalie non dovrebbero essere persino considerate condizioni precliniche perchè attualmente non condizionano la spettanza delle pazienti o non sarebbero mai state scoperte se non fosse esistito un programma di screening.

Il ruolo di chi deve decidere la gestione di queste alterazioni comporta che i radiologi non devono approfondire eccessivamente per cercare le lesioni precliniche e che facendo così si ridurrebbe il rischio delle sovradiagnosi.

In una moderna società basata sull’informazione nella quale noi viviamo si deve accettare che un’informazione buona e corretta è sempre efficace. Ciò che non è buono è il modo con il quale questa informazione viene usata quando si prendono decisioni “optimal management”. In particolare quando si prende una decisione di sottoporre a screening, il ruolo del radiologo nell’ eseguire una diagnosi precoce di malattia è stato e deve essere quello di ricercare e diagnosticare correttamente tutte le alterazioni allo stadio più precoce possibile. Ciò che segue è compito degli altri specialisti, preferibilmente sostenuti nelle loro decisioni dall’attiva collaborazione del radiologo, nel decidere come meglio impiegare le informazioni ricevute. In realtà non si dovrebbe parlare di sovradiagnosi, ma di diagnosi corretta, parzialmente corretta o non corretta. Se viene messa in evidenza un’alterazione correttamente vi potrà essere un trattamento ottimale, sub-ottimale, errato o eventualmente un sovratrattamento.

Le decisioni sul trattamento delle anomalie alterate deve essere considerata in un contesto multidisciplinare per giungere ad una gestione efficace e condivisa. Se nel corso della mammografia di screening i reperti non sono considerati clinicamente importanti o sono indicativi di una condizione che non vale la pena di trattare al momento della diagnosi, è ragionevole tralasciare la situazione per tutto il tempo che il Radiologo avrà indicato. Eventualmente, questo approccio può risultare nella decisione di non trattare la malattia ma di seguirla.

Una corretta comunicazione alle donne che possano essere arruolate in un programma di screening moderno ed efficace deve tenere conto di alcuni aspetti fondamentali. La conoscenza della malattia e del servizio di screening per mezzo di informazioni semplici ed adeguate è basilare nella costruzione di un rapporto di fiducia fra il professionista e coloro che sono invitate a prenderne parte. Le informazioni sui diversi aspetti di questo servizio devono tener conto del grado di comprensione delle donne e del loro grado di educazione così da offrire una “counseling” personalizzato per ogni caso. Devono essere illustrati i benefici ma anche i rischi potenziali della metodica, sottolineandone i limiti. Nel caso di lesioni accertate per le quali possano presentarsi alternative valide della loro gestione vanno definite e condivise le strategie future.

Lo screening mammografico deve essere un'arma che non crei ansia ed incertezze alle donne ma ne rassicuri l'esistenza mediante una sorta di "alleanza diagnostico-terapeutica" che è alla base di una medicina preventiva moderna.

Bibliografia

- Strech D. Participation rate or informed choice? Rethinking the European key performance indicators for mammography screening. *Health Policy* 2014;115:100-103.
- Bleyer A, Welch HG. Effect of Three Decades of Screening Mammography on Breast Cancer Incidence. *N Engl J Med* 2012;367:1998-2005.
- Gur D, Sumkin JH. Screening for Early Detection of Breast Cancer: Overdiagnosis versus Suboptimal Patient Management. *Radiology* 2013;268:327-328.

Conclusioni (Marco Petrella)

Gli interventi di Livia Giordano e Marco Zappa hanno sostanzialmente confermato l'esistenza di una sorta di doppio vincolo di fronte al quale si trova oggi lo screening mammografico:

- accettare le responsabilità derivanti dal proporre lo screening tramite un invito personale a domicilio con appuntamento prefissato;
- prendere atto che il dibattito sulla sovra diagnosi, seppure veda sul tappeto stime diverse, pone in ogni modo la necessità di introdurre le informazioni sulla sovra diagnosi all'interno del piano comunicativo dello screening.

Livia Giordano ha infatti presentato la scelta comunicativa adottata dal NHS, sottolineandone la complessità e la esemplarità.

Marco Zappa, d'altro canto, ha indicato i rischi di una comunicazione che, perseguendo la massima trasparenza sulle diverse posizioni emerse nella controversia sulla sovra diagnosi, sfiori l'equidistanza e contraddica la scelta di confermare la validità dello screening, rappresentata dalla prosecuzione della campana di inviti.

Gli interventi degli altri partecipanti hanno poi notevolmente arricchito questo schema:

Donatella Santini, partendo dalla propria specifica esperienza, ha riportato la questione a monte, alle definizioni e alle classificazioni, che ancora lasciano spazi di ambiguità e di incertezza, le quali poi si trasferiscono in sede di scelte terapeutiche e di comunicazione tra professionisti e con i pazienti. Il caso particolare della sovra diagnosi, inoltre, porrebbe il problema dell'uso della parola cancro, nei casi in cui l'evoluitività delle lesioni in questione appare dubbia.

Sulla stessa scia si è posto Giovanni Tazzioli, sviluppando alcune tematiche più cliniche:

- Come ridurre il carico di sovra-trattamento, abbassando così il costo indotto dalla sovra diagnosi;
- Come affrontare la comunicazione con il paziente in caso di lesioni che presentano ampi margini di incertezza in termini di definizione e di indicazioni.

In sintesi si può affermare che la discussione sul cosa, quanto e quando dire alle utenti dello screening, vede il confronto tra due piani non omogenei, che quindi dovrebbero trovare una integrazione, più che un accordo.

Un piano è quello dell'indiscutibile principio etico: le donne devono poter sapere tutto quello che le aspetta a partire da quando vengono invitate a fare il test di primo livello; l'altro piano è quello delle scelte strategiche e tecniche che devono permettere di attuare una comunicazione efficace.

La tavola rotonda ha utilmente dato voce a colleghi che hanno di fronte più spesso il singolo caso, la singola persona. I loro esempi e le loro considerazioni mostrano quanto in comune ci sia tra i loro dilemmi e quelli affrontati da chi si rivolge ad una intera popolazione. La complessità delle scelte e l'assunzione di responsabilità, per esempi, valgono sia per il clinico che per l'organizzatore. Inoltre i clinici hanno insistito sulla dialettica permanente tra il tentativo di migliorare le conoscenze e le prestazioni, e la necessità di comunicare le cose così come stanno allo stato attuale.

Tornando però allo screening di popolazione, per il nostro paese si propone il seguente scenario:

- Lo screening mammografico ha preso atto della questione sovra-diagnosi, l'ha studiata, ha prodotto i suoi dati, li ha confrontati con quelli di altri gruppi di ricerca e ha stabilito che continua a valere la pena di proporre lo screening;
- Tutto ciò ha lasciato tracce: il corridoio entro il quale lo screening di qualità può massimizzare i benefici e minimizzare gli svantaggi appare più stretto di prima e un tema, prima sottovalutato, deve essere posto all'attenzione delle donne come possibile effetto collaterale, oltre a quelli già citati fin qui nei materiali informativi.

Se questo è vero, se cioè si continuano a invitare le donne dando loro un appuntamento, la sovra-diagnosi dovrà essere citata come possibilità già nei primi materiali che arrivano alla donna e spiegazioni più dettagliate devono essere a disposizione secondo quella graduazione di disponibilità ed approfondimento che tecnicamente costituisce una garanzia di informazione di buona qualità. Questo approccio può costituire una sorta di morale provvisoria: di meglio al momento non sembra intravedersi ed esserci.

Ci sono però ferite che devono rimarginare e che non possono essere sottovalutate:

- La percezione che lo screening si muova su un crinale più stretto;
- La consapevolezza che secondo alcuni ricercatori la stima della sovra-diagnosi potrebbe raggiungere livelli tali da rendere poco proponibile lo screening di popolazione.

Su questi punti va fatta formazione, va proseguita la ricerca e va maturata la consapevolezza di un superiore livello di complessità della materia che stiamo trattando. Questo processo di allineamento e approfondimento delle conoscenze deve andare dagli epidemiologi agli oncologi, dal personale del primo livello, a quello che sostiene le fasi riabilitative, perché la sovra-diagnosi nasce con l'invito di una donna asintomatica e prosegue il suo impatto fin dopo il trattamento.

Se ciò non bastasse, allora si dovrebbe davvero ripensare l'intera strategia di proposta dello screening, e conseguentemente gli aspetti comunicativi andrebbero totalmente rivisti.

IL PUNTO SULL'INTERVENTO NELLE DONNE A RISCHIO EREDITARIO PER CARCINOMA MAMMARIO DOPO DUE ANNI

Priscilla Sassoli de' Bianchi

L'Emilia-Romagna è la prima Regione in Italia ad avere attivato, dal 2012, un programma che offre alle donne la possibilità di accertare ed approfondire il proprio rischio eredo-familiare per tumore della mammella, con l'opportunità, in caso di rischio superiore alla popolazione generale, di una presa in carico con accesso gratuito agli esami raccomandati e ai possibili trattamenti. L'intero percorso è definito e standardizzato dalla Delibera Regionale n. 220 del 2011, dalla con Circolare attuativa n. 21 del 2011 e da un apposito PDTA (Protocollo assistenziale nelle donne a rischio ereditario di tumore della mammella e/o ovaio, Collana Contributi n.83).

Il percorso, organizzato in rete secondo il modello Hub e Spoke, comincia con la compilazione di una griglia (Scheda A) di valutazione del rischio, sulla base dei dati anamnestici dei familiari dell'interessata, relativamente ai carcinomi della mammella e dell'ovaio. Tale griglia può essere compilata dalla donna presso il Medico di Medicina Generale (MMG), medici specialisti (senologi/radiologi, ginecologi, oncologi o altri professionisti) di primo contatto; inoltre viene proposta in occasione della mammografia eseguita nel programma di screening (donne di 45-74 anni).

La scheda ha lo scopo di selezionare le donne a possibile aumentato rischio eredo-familiare e indirizzarle verso un approfondimento (prima visita di genetica medica) da effettuare in uno dei 13 Centri di senologia (Centri Spoke).

Nei Centri Spoke viene approfondita l'anamnesi familiare mediante il questionario on line (IBIS) di Cuzick e Tyrer con calcolo automatico del rischio relativo individuale e rappresentazione dell'albero genealogico. A seconda del risultato (ad esempio rischio relativo ≥ 3 , o condizione di invio diretto ad Hub), la donna viene indirizzata ad eseguire una consulenza genetica complessa, presso uno dei 4 centri Hub della regione. Se invece la donna risulta avere un profilo di rischio 1 (basso, come popolazione generale), oppure 2 (moderato), il percorso consigliato è quello di screening con la sola eccezione delle donne di 40-44 anni e profilo 2 per le quali è consigliata mammografia annuale.

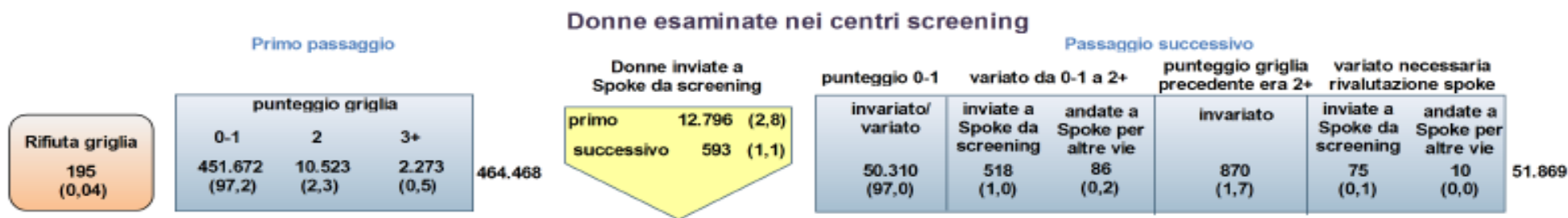
Presso i Centri Hub viene rivalutato il profilo di rischio e, se si confermano le condizioni, viene proposto il test genetico nel familiare affetto (caso indice) se presente. In caso di positività si procede al test sulla richiedente. A seconda del profilo individuato vi sono protocolli specifici di sorveglianza per le donne con profilo di rischio 3 (alto). Il centro Hub cura l'informazione e il counseling con approccio multidisciplinare; per i controlli senologici le donne sono prese in carico dai centri Spoke. In particolare per le donne con profilo 3 e mutazione accertata vengono discussi anche interventi profilattici chirurgici e/o farmacologici.

Il percorso è totalmente gratuito, l'esenzione dal ticket è applicabile solo nell'ambito del percorso prefigurato dal programma regionale.

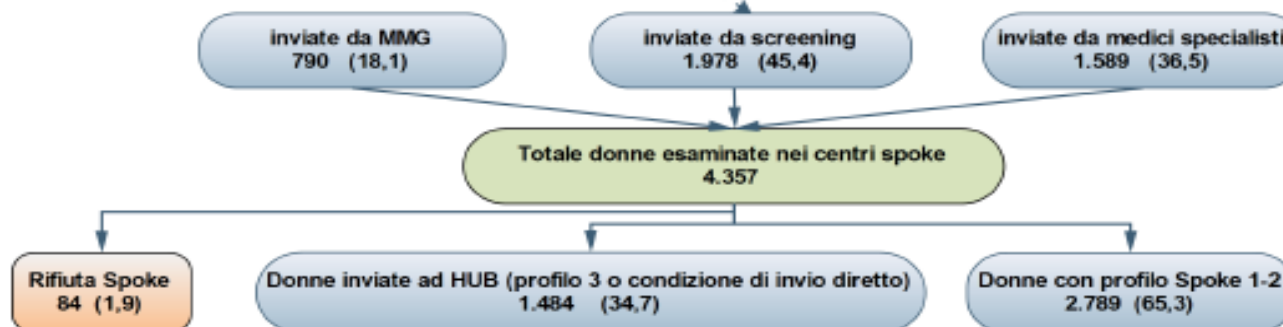
Risultati

Per la valutazione dell'applicazione del percorso individuato fino alla definizione del profilo di rischio è attivo un flusso informatizzato su dati aggregati.

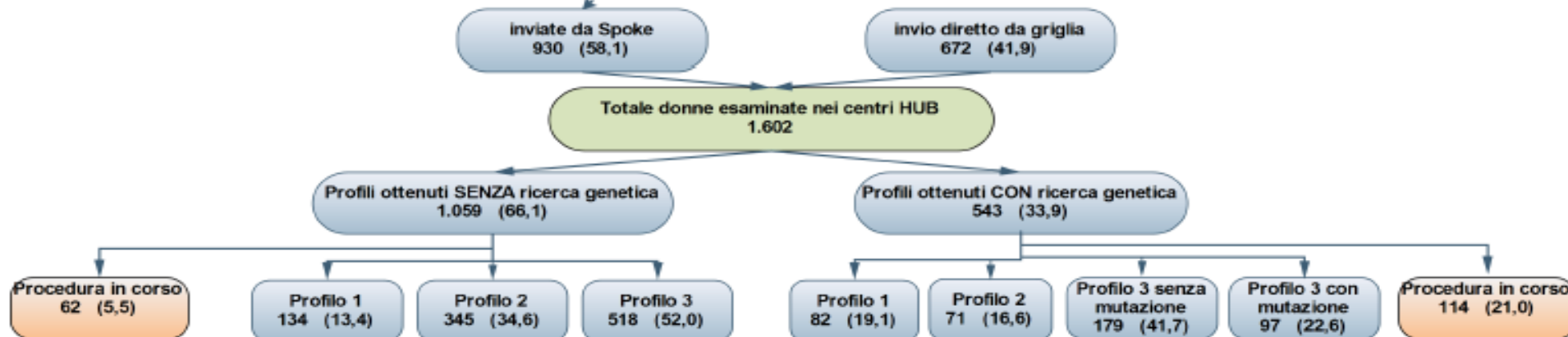
I risultati riportati e riassunti nella flow-chart di seguito riportata riguardano l'attività dei primi due anni: 2012 e 2013.



Donne esaminate nei centri Spoke



Donne esaminate nei centri HUB



CENTRI SCREENING

I dati riguardano la somministrazione del questionario griglia (**Scheda A**) per il primo livello di rilevazione del rischio eredo-familiare per tumore della mammella, nel biennio 2012- 2013.

Scheda A

Età d'insorgenza	Carcinoma mammario				Carcinoma ovarico	
	<40 anni	40-49 anni		50-59 anni	≥60 anni	qualunque
		Bilaterale*	Monolaterale			
Madre	2	2	1	1	0	1
Sorella 1	2	2	1	1	0	1
Sorella 2	2	2	1	1	0	1
Figlia 1	2	2	1	1	0	1
Figlia 2	2	2	1	1	0	1
Nonna paterna	2	2	1	1	0	1
Zia paterna 1	2	2	1	1	0	1
Zia paterna 2	2	2	1	1	0	1
Nonna materna	1	1	1	0	0	1
Zia materna 1	1	1	1	0	0	1
Zia materna 2	1	1	1	0	0	1
Padre	2	2	2	2	2	-
Fratello	2	2	2	2	2	-
Cugina	0	0	0	0	0	0
Nipote	1	1	1	0	0	1

Il punteggio di 2 o più determina la proposta di approfondimento presso i Centri Spoke: sono state finora invitate a Spoke 12.796 donne, il 2,8% di quelle che hanno compilato per la prima volta la griglia (464.468), con un valore più alto nella prima fascia di età 45-49 (3.2%). L'82% degli invii a Spoke sono stati per punteggio 2 e il 18% per punteggio 3 o superiore (**Tab. 1**). Pochissime finora le donne che hanno rifiutato di compilare il questionario (<0.1%). Sono disponibili i dati dei Centri Screening di 10 AUSL: la percentuale di invii a Spoke varia tra le AUSL da 2,1 a 4,6% (**Tab. 2**).

Queste differenze non sembrano attribuibili a una variabilità del rischio o dell'età della popolazione esaminata, mentre una spiegazione più plausibile potrebbe essere la compilazione della griglia, probabilmente non somministrata in modo omogeneo nei diversi centri. La correttezza delle informazioni potrebbe variare se la stessa è somministrata o controllata dal tecnico di radiologia (TSRM) o compilata autonomamente solo dall'interessata (solo due centri non si avvalgono dell'aiuto dei TSRM); uno di questi è quello con la percentuale di invii a Spoke più alta. Escluso questo, il valore maggiore diventa 3,7%. Anche restringendo le analisi agli ultimi sei mesi del 2013 le differenze permangono.

Tabella 1 - Donne esaminate nei centri screening (dati per età) Anni 2012 - 2013

201:

rifiuta griglia	Punteggio prima griglia			Donne inviate a Spoke da screening		per punteggio 2		per punteggio 3+	
	età	0-1	2	3+	n.	%	età	%	%
195 0,04	45-49	131.133	3.523	829	4.352	3,2	45-49	2,6	0,6
	50-54	79.841	1.926	409	2.335	2,8	50-54	2,3	0,5
	55-59	62.812	1.393	277	1.670	2,6	55-59	2,2	0,4
	60-64	61.826	1.267	255	1.522	2,4	60-64	2,0	0,4
	65-69	58.605	1.207	246	1.453	2,4	65-69	2,0	0,4
	70-74	57.455	1.207	257	1.464	2,5	70-74	2,0	0,4
		451.672	10.523	2.273	464.468	12.796		2,3	0,5

età	Punteggio griglia successiva								
	0-1		2+		precedente era già 2+				
	invariato	variato	variato da 0-1 a 2+		invariato		variato		
		inviato a Spoke da screening	andate a Spoke per altre vie	profilo già definito	profilo non ancora definito*	inviato a Spoke da screening	andate a Spoke per altre vie		
45-49	30.704	800	258	43	170	490	54	6	32.525
50-54	7.999	249	104	28	28	106	15	4	8.533
55-59	2.400	174	31	5	4	14	3	0	2.631
60-64	2.819	231	46	5	4	22	2	0	3.129
65-69	2.468	234	39	3	4	20	0	0	2.768
70-74	2.051	181	40	2	1	7	1	0	2.283
	48.441	1869	518	86	211	659	75	10	51.869

età	Punteggio variato		Donne inviate a Spoke da screening		Donne già andate a spoke per altre vie	
	n.	%	n.	%	n.	%
45-49	1161	3,6	312	1,0	49	0,2
50-54	400	4,7	119	1,4	32	0,4
55-59	213	8,1	34	1,3	5	0,2
60-64	284	9,1	48	1,5	5	0,2
65-69	276	10,0	39	1,4	3	0,1
70-74	224	9,8	41	1,8	2	0,1
	2558	4,9	593	1,1	96	0,2

* di cui 16 sono rifiuti alla consulenza Spoke

A partire dal 2013 (**Tab. 1**) alcune donne sono ritornate ad eseguire la mammografia da screening (le 45-49enni vengono invitate annualmente), in quest'occasione hanno nuovamente compilato la griglia o confermato la precedente. Tra le 51.869 donne al loro secondo passaggio dall'attivazione del percorso il 4,9% ha modificato il punteggio della griglia. Questa variazione ha reso necessaria la valutazione al centro Spoke per 1,3% (27% tra le donne con punteggio variato); in particolare per 1,2% il punteggio è passato da 0-1 a 2+ e per un altro 0,1% si è resa necessaria una rivalutazione del centro Spoke per l'ulteriore aumento del punteggio, già superiore o pari a 2. Occorre comunque specificare che una parte di loro al momento della mammografia era già andata a fare la valutazione o rivalutazione allo Spoke (14%), per cui i nuovi invii a Spoke da parte del centro screening sono stati 593 invece di 689.

Tra le donne al secondo passaggio griglia, se ne sono registrate 643 che, pur avendo avuto un punteggio 2+ già al primo passaggio, non risultano avere un profilo definito. A queste se ne aggiungono altre 16 che hanno rifiutato il livello Spoke. Sono invece 211 (25%) le donne che dopo il primo passaggio hanno aderito all'invito a Spoke, con completamento della valutazione del rischio presso i centri Spoke/Hub.

E' interessante notare che la percentuale di donne che non ha proseguito la valutazione del rischio presso i centri Spoke varia molto tra le singole AUSL: si passa dal 28% di Ravenna e il 52 e 57% di Imola e Modena fino a oltre l'80% in altri centri (**Tab. 2**).

La modalità di comunicazione dell'esito del punteggio griglia, gioca sicuramente un ruolo importante in questa variabilità; infatti Ravenna, con la percentuale di adesione più alta in Regione, è l'unico centro in cui la comunicazione è telefonica.

Un altro fattore può essere il tempo intercorso tra l'invio a Spoke e il successivo passaggio in screening, che, in particolare per le donne di 50 anni e più, è probabilmente inferiore all'anno; infatti le donne che hanno eseguito mammografia e punteggio griglia nel 2012 dovrebbero in teoria tornare nel 2014, mentre quelle esaminate in screening nel 2013 sono probabilmente donne con richiamo anticipato (early recall/rescreening).

Per quanto riguarda gli altri indicatori, a livello delle singole AUSL, al secondo passaggio si registrano, come al primo, differenze nelle percentuali di invii a Spoke e di donne con punteggio variato.

E' verosimile che in parte si tratti di errori di compilazione della griglia precedente.

Tabella 2 - Donne esaminate nei centri screening (dati per AUSL) Anni 2012 - 2013

rifiuta griglia		Punteggio prima griglia				Donne inviate a Spoke da screening	
		0-1	2	3+		n.	%
11	PC	26.422	798	207	27.427	PC	1.005 3,7
36	PR	49.506	896	164	50.566	PR	1.060 2,1
3	RE	46.392	1.151	253	47.796	RE	1.404 2,9
0	MO	67.619	1.532	233	69.384	MO	1.765 2,5
5	BO	79.074	1.764	505	81.343	BO	2.269 2,8
0	IMO	9.795	352	117	10.264	IMO	469 4,6
81	FE	57.137	1.667	387	59.191	FE	2.054 3,5
34	RA	50.455	959	152	51.566	RA	1.111 2,2
0	FO	-	-	-	-	FO	- -
25	CES	24.542	594	114	25.250	CES	708 2,8
0	RN	40.730	810	141	41.681	RN	951 2,3
195		451.672	10.523	2.273	464.468		12.796 2,8
0,04							

Punteggio griglia successiva															
0-1		2+		precedente era già 2+											
invariato	variato	variato da 0-1 a 2+		invariato		variato		n.	%						
		inviato a Spoke da screening	andate a Spoke per altre vie	profilo già definito	profilo non ancora definito	inviato a Spoke da screening	andate a Spoke per altre vie								
PC	-	0	0	0	0	0	0	-	PC	-	-	-	-	-	
PR	3.467	0	0	0	0	0	0	3.467	PR	0	0,0	-	-	-	
RE	6.072	15	37	4	16	146	10	3	6.303	RE	69	1,1	0,7	0,1	90,1
MO	1.571	0	2	1	15	20	0	0	1.609	MO	3	0,2	0,1	0,1	57,1
BO	8.976	75	53	17	27	137	8	1	9.294	BO	154	1,7	0,7	0,2	83,5
IMO	9.134	895	224	55	28	31	18	4	10.389	IMO	1196	11,5	2,3	0,6	52,5
FE	6.672	445	115	0	30	181	30	0	7.473	FE	590	7,9	1,9	0,0	85,8
RA	4.379	197	8	0	61	24	0	0	4.669	RA	205	4,4	0,2	0,0	28,2
FO	-	0	0	0	0	0	0	0	-	FO	-	-	-	-	-
CES	2.802	39	29	9	10	45	2	0	2.936	CES	79	2,7	1,1	0,3	81,8
RN	5.368	203	50	0	24	75	7	2	5.729	RN	262	4,6	1,0	0,0	75,8
	48.441	1869	518	86	211	659	75	10	51.869		2.558	4,9	1,1	0,2	75,7
	93,4	3,6	1,0	0,2	0,4	1,3	0,1	0,0	100						

CENTRI SPOKE

Delle 4.357 donne accettate presso i Centri Spoke, il 56% ha meno di 50 anni.

Il 45% risulta inviata dai Centri Screening, 18% da MMG e 36% da specialisti (**Tab. 3**).

E' da notare che rispetto alle oltre 13.000 donne che hanno avuto dal centro screening il consiglio di approfondire il rischio al Centro Spoke, al momento solo 1.978 (15%) sono state effettivamente esaminate presso uno di questi centri. Pur considerando un periodo di latenza tra l'invio dello screening e l'adesione al centro Spoke, il valore è basso e meriterebbe un approfondimento.

Le donne inviate dallo specialista sono più selezionate, infatti il 44% è inviata anche ad Hub, mentre la percentuale di invio ad Hub da MMG è il 35% e dal centro screening è il 27% (**Tab. 4**).

Tali valori mostrano un gradiente decrescente per età. Esaminando i dati per centro Spoke vi sono differenze sia nell'accesso a Spoke dalle tre diverse afferenze, sia nelle percentuali di invio ad Hub, anche scorporando per inviante.

Escludendo le 84 donne che hanno rifiutato di completare l'approfondimento allo Spoke, per 4.273 è stato definito un profilo Spoke. Per 1.484 di loro (35%) è stato proposto l'invio all'Hub, in più della metà per condizione di invio diretto ad Hub. Il 33% è stato ridimensionato a profilo 1 allo Spoke e il 32% profilo 2 (**Tab. 3**).

La percentuale più alta di invii all'Hub (47%) si registra per le più giovani (<35 anni, seguita dalle 35-39enni, 39%). In totale, il range di invio ad Hub per centro Spoke va dal 16% di Imola al 59% di Modena confermando un accesso non uniforme da approfondire. Infine, quando il punteggio griglia è uguale o superiore a 3, oltre metà delle donne sono invitate a completare la definizione del profilo di rischio presso l'Hub.

I tempi di accesso ai centri Spoke sono buoni: almeno 90% delle donne sono esaminate entro 3 mesi, in un centro il 100% entro 3-5 mesi, un solo centro non ha riportato i tempi.

Tabella 3 - Centri Spoke - Dati per età - Anni 2012 2013

Invio da:				Donne esaminate nei centri Spoke										
età	MMG	spec.	screening	età	profilo 1	profilo 2	profilo 3	invio diretto ad Hub	rifiuto	totale	%	età	proposto Hub	% invio ad Hub
<35	205	270	0	<35	82	164	105	118	6	475	10,9	<35	223	47,5
35-39	141	284	0	35-39	81	172	82	82	8	425	9,8	35-39	164	39,3
40-44	171	390	12	40-44	144	217	86	115	11	573	13,2	40-44	201	35,8
45-49	63	180	712	45-49	336	296	145	153	25	955	21,9	45-49	298	32,0
50-54	81	191	411	50-54	257	193	113	111	9	683	15,7	50-54	224	33,2
55-59	48	119	273	55-59	181	103	83	66	7	440	10,1	55-59	149	34,4
60-64	38	76	239	60-64	143	92	55	55	8	353	8,1	60-64	110	31,9
65-69	29	50	180	65-69	111	73	34	34	7	259	5,9	65-69	68	27,0
70-74	14	29	151	70-74	85	59	27	20	3	194	4,5	70-74	47	24,6
	790	1589	1978		1420	1369	730	754	84	4357	100		1484	34,7
%	18,1	36,5	45,4	%	32,6	31,4	16,8	17,3	1,9	100				

Periodo 2012-2013

Donne inviate dagli specialisti

Ausl	profilo 1	profilo 2	profilo 3	invio diretto ad Hub	rifiuto	totale	proposto Hub	% invio ad Hub
PC	29	73	36	0	0	138	36	26,1
PR	38	60	27	1	0	126	28	22,2
RE	26	46	21	14	0	107	35	32,7
MO	10	25	83	29	0	147	112	76,2
BO	11	19	22	26	0	78	48	61,5
IMO	117	62	45	0	0	224	45	20,1
FE	9	13	16	8	0	46	24	52,2
RA	19	28	4	52	7	110	56	54,4
FO	36	56	20	41	15	168	61	39,9
CES	30	33	6	28	9	106	34	35,1
RN	50	81	29	178	1	339	207	61,2
	375	496	309	377	32	1589	686	44,1
%	23,6	31,2	19,4	23,7	2,0	100		

Donne inviate dai Centri Screening

Ausl	profilo 1	profilo 2	profilo 3	invio diretto ad Hub	rifiuto	totale	proposto Hub	% invio ad Hub
PC	49	60	33	0	0	142	33	23,2
PR	29	22	14	2	0	67	16	23,9
RE	20	26	3	13	0	62	16	25,8
MO	40	29	59	4	0	132	63	47,7
BO	108	78	36	100	0	322	136	42,2
IMO	249	69	38	0	0	356	38	10,7
FE	50	112	51	31	0	244	82	33,6
RA	142	67	8	52	38	307	60	22,3
FO	19	10	3	13	0	45	16	35,6
CES	104	65	1	27	10	207	28	14,2
RN	33	26	4	27	4	94	31	34,4
	843	564	250	269	52	1978	519	26,9
%	42,6	28,5	12,6	13,6	2,6	100		

Donne inviate dai MMG

Ausl	profilo 1	profilo 2	profilo 3	invio diretto ad Hub	totale	proposto Hub	% invio ad Hub
PC	0	0	0	0	0	0	-
PR	23	65	30	0	118	30	25,4
RE	100	148	65	72	385	137	35,6
MO	16	25	33	3	77	36	46,8
BO	19	28	10	24	81	34	42,0
IMO	36	31	27	0	94	27	28,7
FE	1	5	3	0	9	3	33,3
RA	1	0	0	0	1	0	0,0
FO	3	3	1	1	8	2	25,0
CES	1	1	0	1	3	1	-
RN	2	3	2	7	14	9	64,3
	202	309	171	108	790	279	35,3
%	25,6	39,1	21,6	13,7	100		

Tabella 4 - Donne inviate ai centri Spoke

CENTRI HUB

Sono 1.602 le donne che in questo periodo hanno avuto un approfondimento al Centro Hub, il 58% arriva dai centri Spoke mentre la restante parte ha saltato il passaggio al centro Spoke avendo condizioni di invio diretto ad Hub come previsto nell'Allegato B della circolare n.21 del 29/12/2011.

In totale, il 56% delle esaminate è risultata di profilo 3.

Delle donne inviate ad Hub dai Centri Spoke, finora ha aderito il 63%.

Per 1.059 il profilo Hub è stato definito senza ricorso alla ricerca su mutazioni genetiche. (**Tab. 5**)

Escludendo le 62 con procedura in corso, sono stati ridefiniti:

134 profili 1 (13%)

345 profili 2 (35%)

518 profili 3 (52%)

Rispetto all'età si registra una percentuale più alta di profili 3 nelle donne sotto i 40 anni (58%), con tendenza a un trend decrescente per età, fino al 33% nella fascia 70-74 anni.

Rispetto ai 4 centri Hub, quello della Romagna riporta finora le percentuali più basse di alto rischio (35%) tra le donne esaminate (**Tab. 6**), il centro Hub di Modena le più elevate (82%). Queste differenze dipendono probabilmente sia dalle precedenti esperienze che dalla registrazione delle donne nei centri Hub che a volte includono tutte le donne afferenti, comprese le familiari o portatrici di patologia tumorale mammaria e/o ovarica: questo aspetto andrà reso omogeneo nell'ambito dell'attività di tutti i centri Hub.

Tra le 1.602 donne viste nei centri Hub il 34%, 543 donne (**Tab. 5**), sono state avviate a procedure che richiedono la ricerca di mutazioni genetiche; per 114 (21%) la determinazione del profilo è ancora in corso, mentre per 429 è già stato definito:

82 profili 1 (19%)

71 profili 2 (16%)

179 profili 3 senza mutazione accertata (42%)

97 profili 3 con mutazione accertata (23%)

La percentuale di donne con mutazione accertata va dal 25% di Modena al 15% di Bologna. La maggioranza delle donne sono state però esaminate nei centri di Modena e della Romagna, mentre i numeri sono ancora piccoli negli altri due Centri Hub: questo dipende dalla stessa ragione descritta sopra e necessita di essere reso uniforme per tutti i centri Hub.

Rispetto alle fasce di età quinquennali la proporzione di profili 3 tra quelle sottoposte a ricerca genetica varia dal 50% nelle donne <25 anni all' 83% nelle fascia 70-74anni (media 64%).

La percentuale di donne con mutazione accertata, è simile nei 4 centri Hub, questo dato sembra confermare l'uniformità dei Centri nella selezione delle donne da sottoporre a test genetico.

Tabella 5 - Donne esaminate nei centri HUB (dati per età) Anni 2012 - 2013

1602

Profili ottenuti SENZA ricerca genetica						Profili ottenuti CON ricerca genetica											
1059 66,1						543 33,9											
n. e %						n. e %											
procedura in corso	età	profilo 1		profilo 2		profilo 3		età	profilo 1		profilo 2		3 senza mutazione	3 con mutazione	procedura in corso		
62 5,9	<25	0	0	11	39	17	61	<25	4	22	5	28	1	6	8	44	
	25-29	3	8	16	40	21	53	25-29	1	6	4	25	9	56	2	13	
	30-34	10	14	22	30	41	56	30-34	5	13	6	15	20	51	8	21	
	35-39	10	9	35	30	72	62	35-39	10	13	11	14	36	46	22	28	
	40-44	15	10	65	42	73	48	40-44	14	22	10	16	25	40	14	22	
	45-49	24	12	74	38	99	50	45-49	14	24	14	24	14	24	16	28	
	50-54	25	16	45	29	84	55	50-54	8	19	10	24	21	50	3	7	
	55-59	16	17	27	29	50	54	55-59	6	19	3	10	15	48	7	23	
	60-64	14	19	24	32	36	49	60-64	8	23	5	14	12	34	10	29	
	65-69	10	24	15	37	16	39	65-69	9	38	2	8	11	46	2	8	
	70-74	7	26	11	41	9	33	70-74	3	13	1	4	15	63	5	21	
		134	13,4	345	34,6	518	52,0	100	82	19,1	71	16,6	179	41,7	97	22,6	100

Tabella 6 - Donne esaminate per centri HUB - Anni 2012 - 2013

1602

Profili ottenuti SENZA ricerca genetica						Profili ottenuti CON ricerca genetica											
1059 66,1						543 33,9											
procedura in corso	profilo 1	profilo 2	profilo 3		profilo 1	profilo 2	3 senza mutazione	3 con mutazione	procedura in corso								
62 5,9	134	13,4	345	34,6	518	52,0	997	82	19,1	71	16,6	179	41,7	97	22,6	429	114 21,0
	PR	10	13,3	30	40,0	35	46,7	75	PR	7	53,8	2	15,4	2	15,4	13	2
	MO	11	3,7	42	14,0	248	82,4	301	MO	31	11,7	12	4,5	155	58,5	67	25,3
	BO	50	18,6	106	39,4	113	42,0	269	BO	5	17,9	5	17,9	13	46,4	5	17,9
	FO	63	17,9	167	47,4	122	34,7	352	FO	39	31,7	52	42,3	9	7,3	23	18,7

La Regione Emilia-Romagna ha recepito con anticipo, con questo programma, nato nell'ambito della riorganizzazione dei percorsi senologici, alcune indicazioni del nuovo Piano Nazionale Prevenzione 2014-2018, che fa particolare riferimento all'identificazione precoce dei soggetti a rischio eredo-familiare per tumore della mammella, con richiesta di definire percorsi diagnostico terapeutici integrati con i programmi di screening per donne ad alto rischio di cancro della mammella. Peraltro tale obiettivo aveva già fatto parte delle indicazioni del Piano precedente (2010-2012 prorogato al 2014).

Molte sono ancora le incertezze in questo campo e i dati raccolti potranno fornire utili informazioni sulla fattibilità e i carichi di lavoro di questo percorso, oltre a spunti di ricerca e valutazioni di efficacia, grazie anche alla presenza di un Registro regionale di patologia in Emilia-Romagna riguardante i tumori della mammella.

SURVEY DELLO SCREENING PER I TUMORI DEL COLLO DELL'UTERO AL 31/12/2012

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

Il presente rapporto si propone di evidenziare, attraverso una sintesi descrittiva, l'attività dei programmi di screening dei tumori del collo dell'utero nel territorio della Regione Emilia-Romagna nell'anno 2012. Le diverse fasi dello screening vengono monitorate attraverso un flusso informativo attuato a livello nazionale, prima dal Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma (GISCi) poi dall'Osservatorio Nazionale Screening (ONS) per disposizione del Ministero della salute e del Coordinamento sanità delle regioni.

Il flusso prevede l'utilizzo di una scheda standardizzata contenente tabelle riguardanti gli aspetti 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 complessivo di tutte le informazioni raccolte dai diversi centri.

Nel presente rapporto si è aggiunta al flusso informativo nazionale una breve descrizione dei dati desunti dalla scheda regionale d'avanzamento al 31 dicembre 2013, in grado di evidenziare in maniera corretta e tempestiva l'estensione, l'adesione e la copertura del programma di screening.

Estensione, adesione e copertura del programma di screening

In Emilia-Romagna al 31 dicembre 2013 le donne residenti di età compresa fra i 25 e i 64 anni erano 1.237.288, tra queste il 99.2% è stata invitata negli ultimi tre anni ad eseguire il Pap-Test e il 59.7% l'ha eseguito aderendo all'invito. La risposta all'invito è da considerarsi molto buona, infatti il dato medio rilevato dall'ONS per i programmi attivi in Italia è del 40.8% per l'anno 2012.

Nel corso del 2013 tutte le realtà, secondo le indicazioni regionali, hanno coinvolto anche le donne domiciliate. Pur sapendo che si tratta di una popolazione particolarmente mobile e quindi più difficilmente raggiungibile, l'obiettivo è di invitarne l'80%. L'adesione all'invito è del 39.9% ed è inferiore rispetto alle residenti e in diminuzione rispetto al 2012.

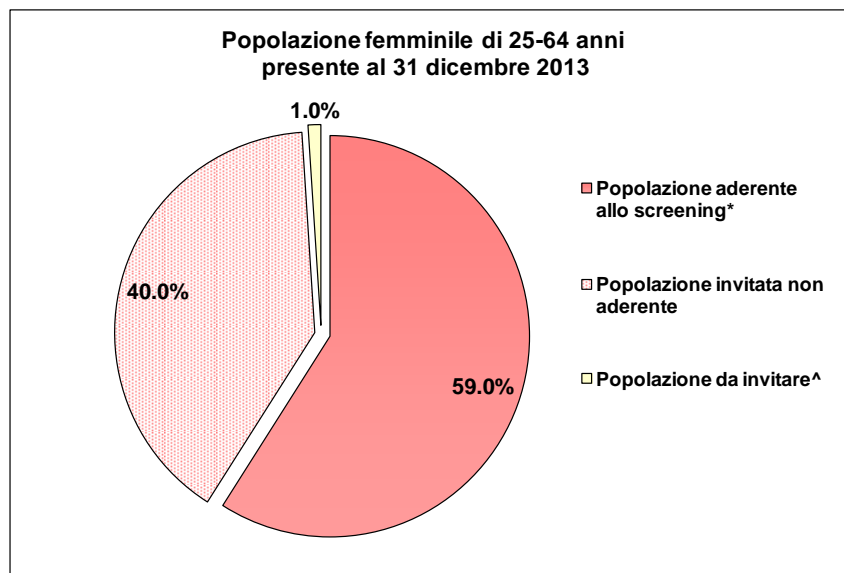
Gli indicatori calcolati tramite la rilevazione puntuale regionale tengono conto sia delle esclusioni definitive (popolazione non eleggibile per il programma di screening) che degli inviti pendenti, per i quali la data dell'appuntamento non è ancora trascorsa rispetto alla data della rilevazione.

Nel **Grafico 1** si osserva che l'1.0% della popolazione obiettivo al 31 dicembre 2013 risultava da invitare, mentre il 40.0%, pur invitata negli ultimi tre anni, non aveva eseguito un Pap-Test nell'ambito del programma regionale.

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 2010-12 intervistando un congruo campione di donne di 25-64 anni, permette di rilevare che l'89% delle rispondenti ha eseguito un Pap-Test negli ultimi tre anni (63% all'interno del programma di screening ed il restante 26% al di fuori del programma).

Grafico 1. Popolazione femminile di 25-64 anni presente e residente al 31 dicembre 2013 - adesione al programma di screening dei tumori del collo dell'utero



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

Tabella 1. Distribuzione tra programmi di screening dei principali indicatori espressi in percentuale degli ultimi tre anni disponibili per la popolazione bersaglio residente nelle diverse AUSL.

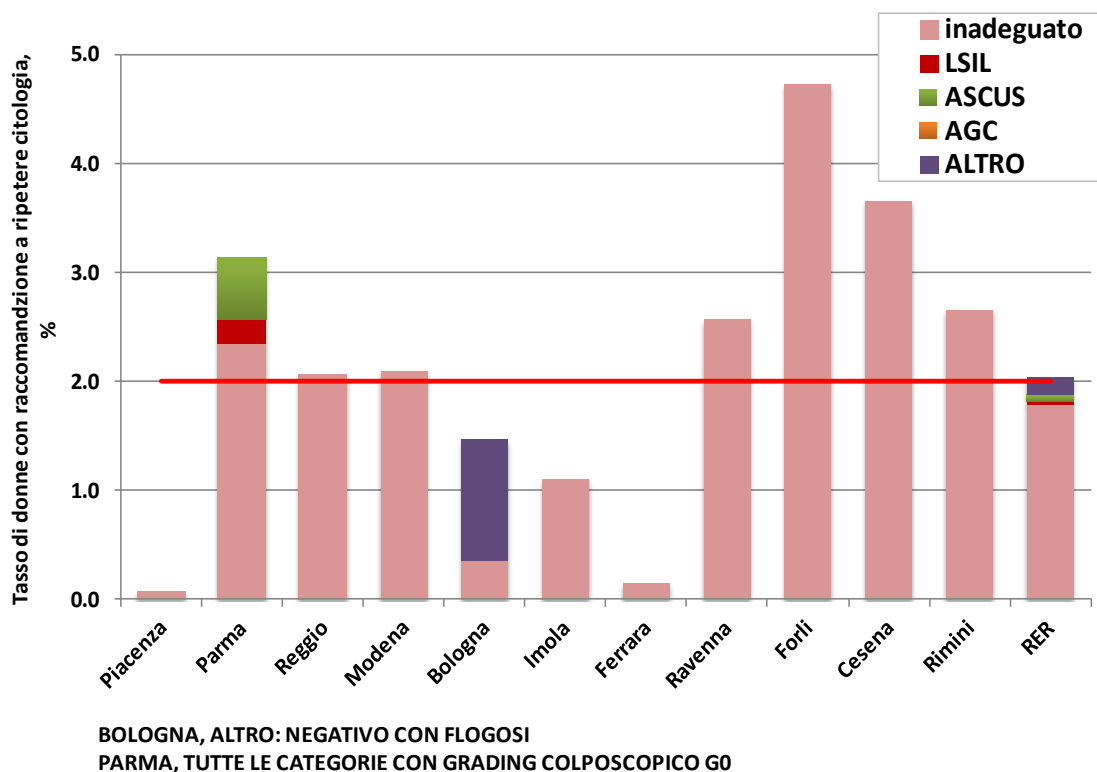
	Allineamento del programma			Adesione all'invito corretta			Copertura del test		
	2011	2012	2013	2011	2012	2013	2011	2012	2013
Piacenza	97.0	97.8	98.3	53.0	53.7	54.6	63.0	64.5	65.5
Parma	93.3	99.0	99.2	65.2	61.6	63.0	65.2	62.0	63.6
Reggio E.	99.9	99.8	99.8	65.1	63.8	69.9	70.6	68.7	74.3
Modena	99.7	99.8	99.9	65.7	64.8	67.9	71.2	70.6	74.0
Bologna	93.0	95.6	97.5	47.8	48.7	45.9	47.5	48.9	46.9
Imola	96.0	98.4	100.0	67.8	66.6	63.9	67.1	68.0	66.8
Ferrara	95.7	97.4	99.6	58.1	58.1	58.4	61.5	63.5	66.2
Ravenna	99.8	99.8	99.9	63.1	63.1	61.6	70.4	70.9	68.8

Forlì	98.6	98.1	99.6	56.8	53.9	57.2	61.1	61.0	57.9
Cesena	99.4	99.3	99.8	58.8	59.1	62.0	61.9	60.0	62.8
Rimini	99.4	99.3	99.8	54.1	64.8	60.6	54.6	71.6	65.1
RER	97.1	98.4	99.2	58.9	59.1	59.7	62.1	63.2	63.8

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 donne con raccomandazione a ripetere il Pap-Test per esito inadeguato nell'anno 2012 è pari all'1,8%. 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 Forlì (4.7%). Si nota dal grafico un'eterogeneità abbastanza rilevante tra i diversi programmi. Vi sono due centri screening che raccomandano ancora la ripetizione del Pap-Test anche per altri motivi oltre l'esito inadeguato.

Grafico 2. Tasso di donne con raccomandazione a ripetere il Pap-Test e motivo di ripetizione per l'anno 2011



La compliance alla ripetizione del Pap-Test riportata nell'anno 2012 in Regione è molto più alta rispetto a quella registrata nell'anno precedente ed è pari al 80.9% superando ancora il dato nazionale (ONS 2012: 71.7%). Nelle diverse realtà aziendali si rileva un range di variazione da 60.0% a 87.5% (**Tabella 2**); il dato dell'AUSL di Bologna non è pervenuto.

Tabella 2. Compliance alla ripetizione del Pap-Test per centro di screening nell'anno 2012

AUSL	Donne con indicazione a ripetere la citologia	Donne che NON dovrebbero ancora ripetere la citologia	Donne che ripetono la citologia	Donne che NON ripetono la citologia	Compliance alla ripetizione, %
Piacenza	10	0	6	4	60.0
Parma	754	182	451	121	78.8
Reggio E.	663	0	475	188	71.6
Modena	890	0	779	111	87.5
Bologna	NR	NR	NR	NR	-
Imola	99	0	79	20	79.8
Ferrara	28	0	24	4	85.7
Ravenna	492	0	396	96	80.5
Forlì	404	0	318	86	78.7
Cesena	402	0	333	69	82.8
Rimini	598	58	454	86	84.1
RER	4.340	240	3.315	785	80.9

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 2012 si sono registrati 7.155 (3.0%) Pap-Test positivi su 237.407 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 adottata a partire dalla survey 2006) evidenzia che il Pap-Test positivo per cellule tumorali maligne (CTM) e HSIL raggiunge il 7.1% del totale dei Pap-Test positivi, mentre le categorie ASC-H, ASC-US e AGC rappresentano quasi il 61.4% della positività per l’anno 2012 (**Tabella 3**)

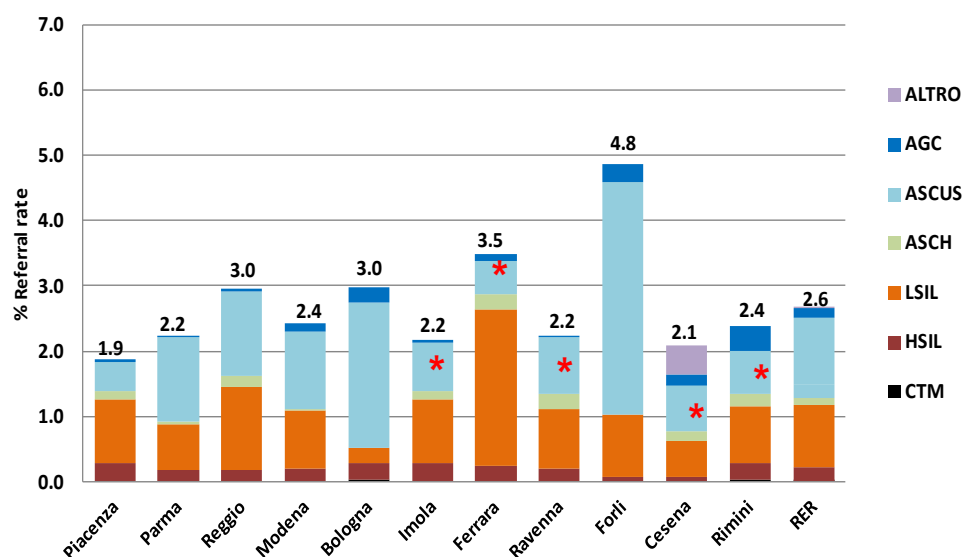
Diversamente da quanto ci si aspetterebbe rimane ancora una considerevole variabilità territoriale delle lesioni diagnosticate nell’anno 2012 (**Tabella 3**), che potrebbe essere causata da diversi fattori, ad esempio un differente rischio a livello territoriale, differenti criteri di definizione diagnostica 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).

Tabella 3. Distribuzione dei Pap-Test positivi in donne 25-64 anni per categoria citologica nel 2011

AUSL	Donne screenate	Donne con citologia positiva	Tasso di positività, %	Distribuzione per citologia dei positivi, %					
				CTM	HSIL	LSIL	ASC-H	ASCUS	AGC
Piacenza	13.641	259	1.9	0.0	15.4	51.7	6.6	23.9	2.3
Parma	23.977	536	2.2	0.0	7.8	31.0	2.2	58.0	0.9
Reggio E.	32.114	948	3.0	0.1	5.6	43.7	5.9	43.4	1.4
Modena	42.337	1.031	2.4	0.0	8.2	36.2	1.8	48.6	5.1
Bologna	35.104	1.055	3.0	0.9	8.3	7.8	0.0	75.1	8.0
Imola	9.037	346	3.8	0.0	7.5	25.4	3.2	62.4	1.4
Ferrara	20.025	831	4.1	0.0	5.9	57.9	5.5	28.2	2.5
Ravenna	19.196	528	2.8	0.0	7.0	33.9	8.0	50.2	0.9
Forlì	8.536	416	4.8	0.0	1.2	20.0	0.0	73.1	5.8
Cesena	10.991	324	2.9	0.0	2.8	18.8	4.9	67.6	5.9
Rimini	22.449	881	3.9	0.5	6.8	21.9	4.8	56.4	9.6
RER	237.407	7.155	3.0	0.2	6.9	31.5	3.6	53.3	4.5

Una simile variabilità si riscontra, analogamente, nella maggior parte dei programmi di screening attivi in Italia. L'eterogeneità delle categorie citologiche si traduce in eterogeneità fra i tassi di richiamo (**Grafico 3**). In Emilia-Romagna, il Referral Rate raggiunge nel 2012 un valore regionale pari a 2.6%, range: 1.9% - 4.8%.

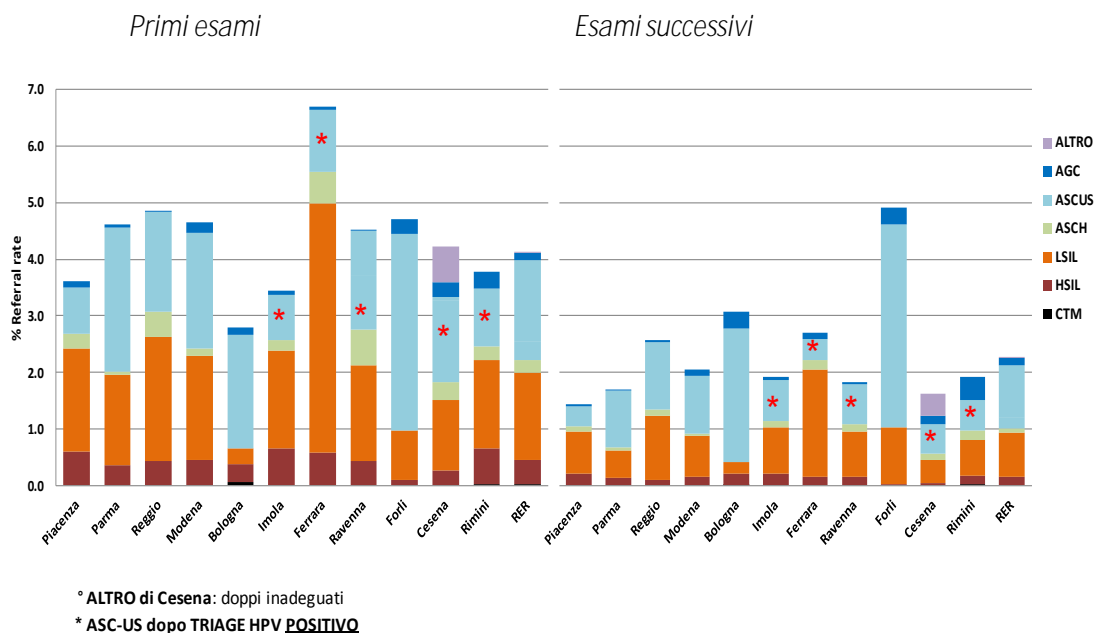
Grafico 3. Referral Rate per totale esami e centro di screening, anno 2012



° ALTRO di Cesena: doppi inadeguati
 *ASC-US dopo TRIAGE HPV **POSITIVO**

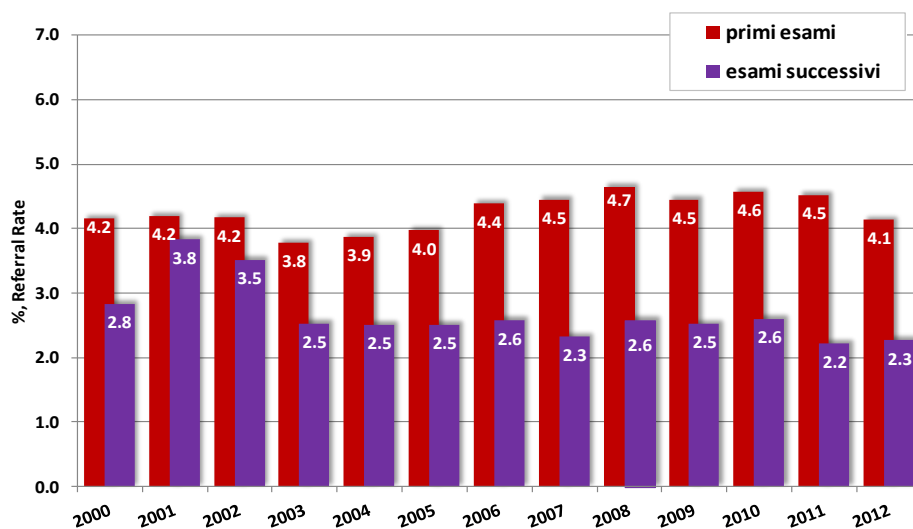
Nella Survey ONS 2011 il tasso medio nazionale di invio in colposcopia è risultato di 2.4 donne per 100 test eseguiti. In particolare, a livello regionale il Referral Rate per i primi esami nel 2012 è pari a 4.1%, mentre è più basso quello relativo agli esami successivi, intorno al 2.3% (**Grafico 4**). I valori dell'indicatore sono molto simili a quelli relativi agli anni precedenti, in particolare per i primi esami.

Grafico 4. Trend del Referral Rate suddiviso per primi esami ed esami successivi, anno 2012



Suddividendo il tasso di richiamo per primi esami ed esami successivi tra i centri di screening (**Grafico 5**) permane la forte variabilità delle categorie citologiche.

Grafico 5. Trend del Referral Rate e per tipologia di esame (primi esami, esami successivi) dal 2000 al 2012



Adesione alla colposcopia

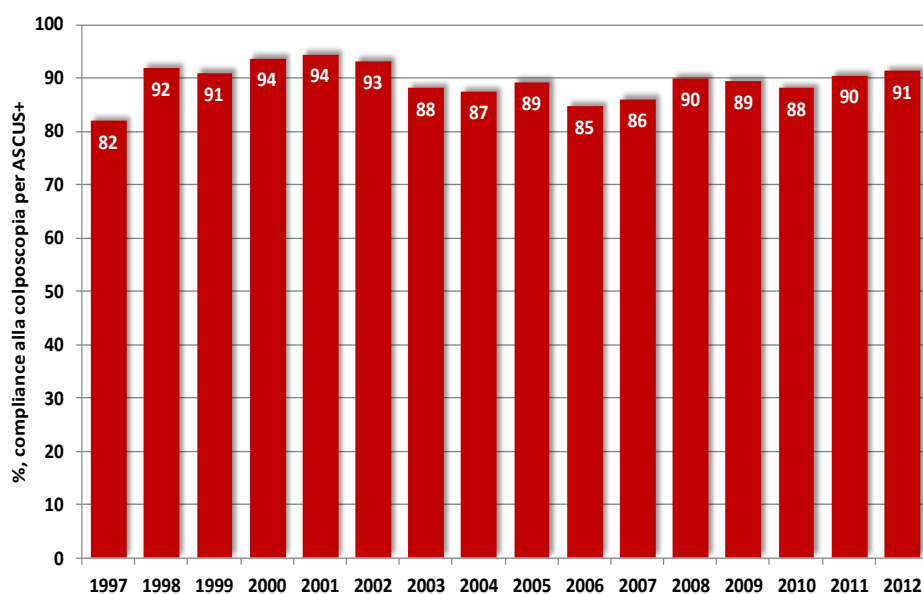
Nell'anno 2012, il 91.3% delle donne con Pap-Test positivo ha aderito alla colposcopia superando, come negli anni precedenti, il valore considerato accettabile e avvicinandosi a quello desiderabile (accettabile $\geq 80\%$ e desiderabile $\geq 90\%$). Il dato nazionale relativo al 2012 è pari al 85.3% e in aumento rispetto agli anni passati.

In **tabella 4** si riporta il valore dell'adesione alla colposcopia per ASC-US+ riportato dai centri di screening dell'Emilia-Romagna nell'anno 2012. Si può notare una certa variabilità tra i centri, con un range che va dal 81.2% al 100.0%. Il trend dell'indicatore è abbastanza stabile nel corso degli anni (**Grafico 6**).

Tabella 4. Adesione corretta alla colposcopia per le donne con citologia ASCUS+ nei centri di screening della regione per il totale degli esami nell'anno 2012

AUSL	Donne con ASCUS+ invitate a colposcopia	Donne aderenti in centri di riferimento	Donne aderenti altro	Totale donne aderenti	Donne con appuntam. pendente	Compliance alla colposcopia per ASCUS+
Piacenza	259	227	0	227	0	87.6
Parma	536	435	0	435	0	81.2
Reggio E.	948	833	56	889	0	93.8
Modena	1.031	971	0	971	0	94.2
Bologna	1.070	938	1	939	0	87.8
Imola	197	160	0	160	0	81.2
Ferrara	702	662	0	662	0	94.3
Ravenna	430	416	0	416	0	96.7
Forlì	415	353	0	353	0	85.0
Cesena	182	169	0	169	0	92.9
Rimini	533	506	25	531	2	100.0
RER	6.303	5.670	82	5.752	2	91.3

Grafico 6. Trend dell'adesione corretta alla colposcopia per le donne con citologia ASCUS+ nella regione Emilia-Romagna per il totale degli esami.



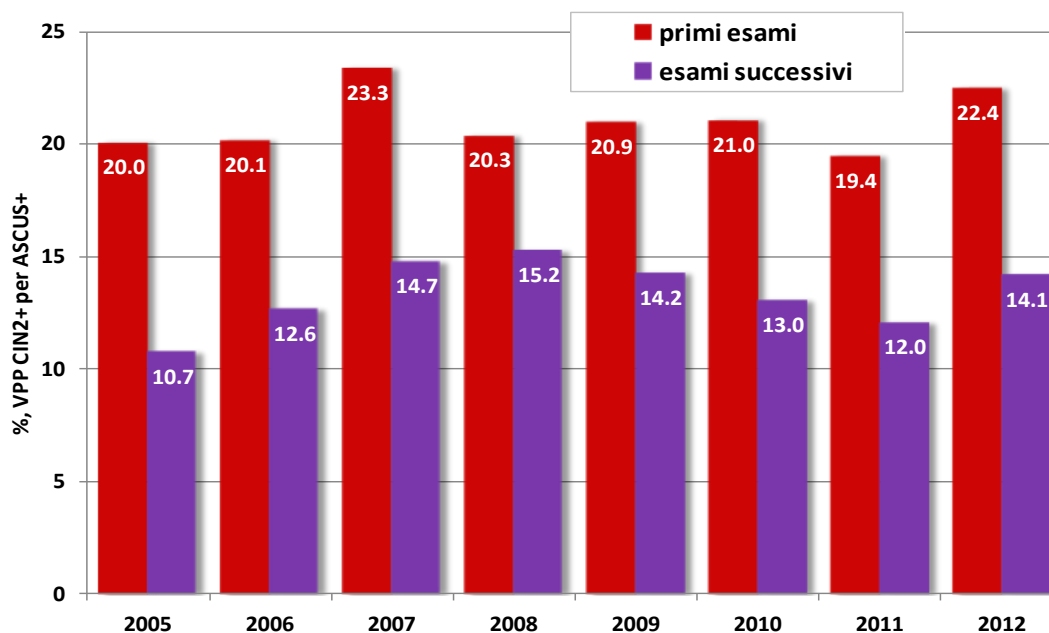
Valore Predittivo Positivo

Il Valore Predittivo Positivo (VPP) informa 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 CIN2+ in rapporto al numero di donne sottoposte a colposcopia per diagnosi citologica di ASC-US+ per primi esami ed esami successivi (**Tabella 5, Grafico 7**)

Tabella 5. 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 2012

AUSL	PRIMI ESAMI			ESAMI SUCCESSIVI		
	Donne con citologia ASCUS+	Donne con CIN2+ e citologia ASCUS+	VPP, %	Donne con citologia ASCUS+	Donne con CIN2+ e citologia ASCUS+	VPP, %
Piacenza	89	20	22.5	138	26	18.8
Parma	167	18	10.8	268	36	13.4
Reggio E.	232	66	28.4	657	97	14.8
Modena	270	68	25.2	701	143	20.4
Bologna	301	32	10.6	638	21	3.3
Imola	43	15	34.9	117	17	14.5
Ferrara	243	59	24.3	417	66	15.8
Ravenna	127	38	29.9	289	71	24.6
Forlì	73	7	9.6	280	12	4.3
Cesena	61	18	29.5	108	13	12.0
Rimini	205	65	31.7	326	53	16.3
RER	1.811	406	22.4	3.939	555	14.1

Grafico 7. Trend del Valore Predittivo Positivo CIN2+ per donne con citologia ASCUS+ (ASCUS/AGC/ASCH-H/LSIL/HSIL/CTM) per primi esami ed esami successivi



Come si può notare dalla **Tabella 5**, in Emilia-Romagna si registra complessivamente un VPP dell'invio in colposcopia con citologia ASCUS+ per la presenza di istologia CIN2+ pari al 22.4% nei primi esami e al 14.1% negli esami successivi per l'anno 2012. Un'elevata variabilità tra i centri caratterizza la realtà regionale.

Nel **Grafico 7** 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 2005-2012. 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 2012 un VPP CIN2+ per donne con citologia ASCUS+ pari al 16.9% per il totale degli esami. Il valore è ancora sostanzialmente inferiore a quello di altri Paesi europei, dove sono utilizzati più estensivamente protocolli conservativi per la gestione dell'ASCUS, infatti un fattore decisivo nel determinare il VPP è chiaramente la gestione delle donne con citologia ASCUS, anche adottando protocolli di triage con il test HPV. E' plausibile che l'introduzione di uno screening basato sul test HPV riduca la variabilità dovuta alla soggettività dell'interpretazione della citologia.

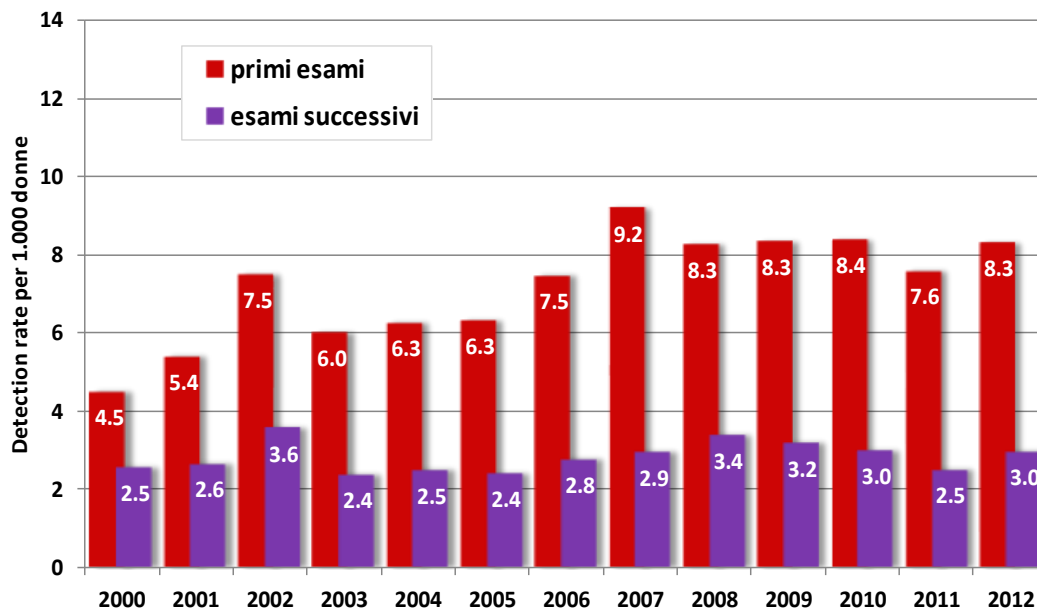
Tasso di diagnosi

Il tasso di diagnosi (o Detection Rate, DR) è definito come la proporzione dei casi CIN2+ istologicamente accertati su 1.000 donne che hanno accettato l'invito ad eseguire un Pap-Test. Il DR grezzo nazionale riportato per l'anno 2012 è pari a 3.4‰ ed è soggetto a un'alta variabilità geografica, a volte anche infraregionale.

In Emilia-Romagna per l'anno in esame, tra le donne invitate ed aderenti di età 25-64 anni sono state riscontrate 962 lesioni di grado istologico CIN2+, registrando un tasso di diagnosi, calcolato sul totale degli esami, pari a 4.1‰.

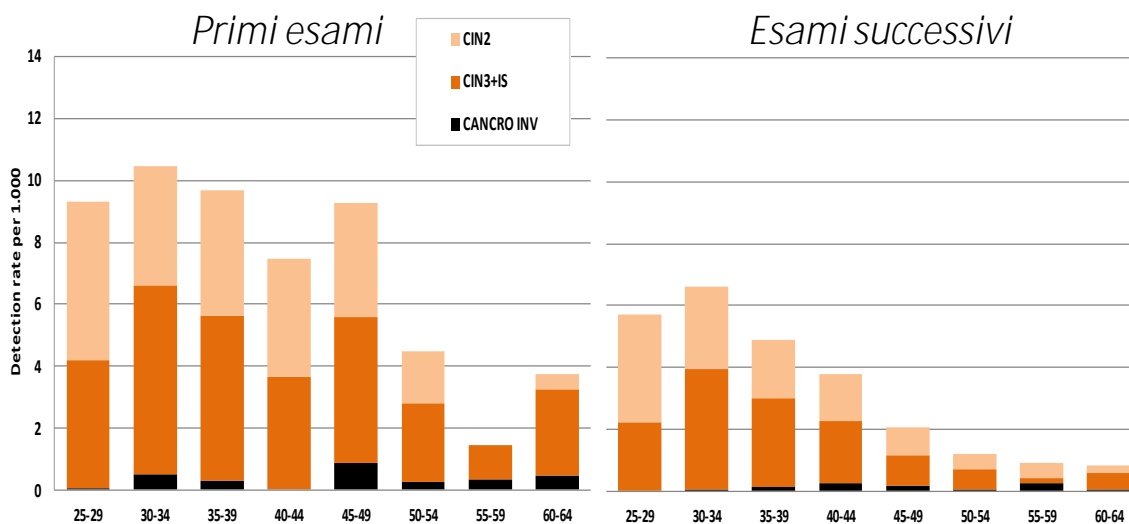
Il tasso di diagnosi medio regionale per i primi esami nel 2012 è 8.3%, mentre per gli esami successivi è pari a 3.0% (**Grafico 8**).

Grafico 8. Trend del tasso di diagnosi grezzo di CIN2+ per primi esami ed esami successivi, periodo 2000-2012



Dal grafico del tasso di diagnosi grezzo di CIN2+ per classe di età (**Grafico 9**), 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 ai primi esami in donne di età superiore ai 40 anni.

Grafico 9. Tasso di diagnosi grezzo di CIN2+ per primi esami ed esami successivi per classe di età, nell'anno 2012



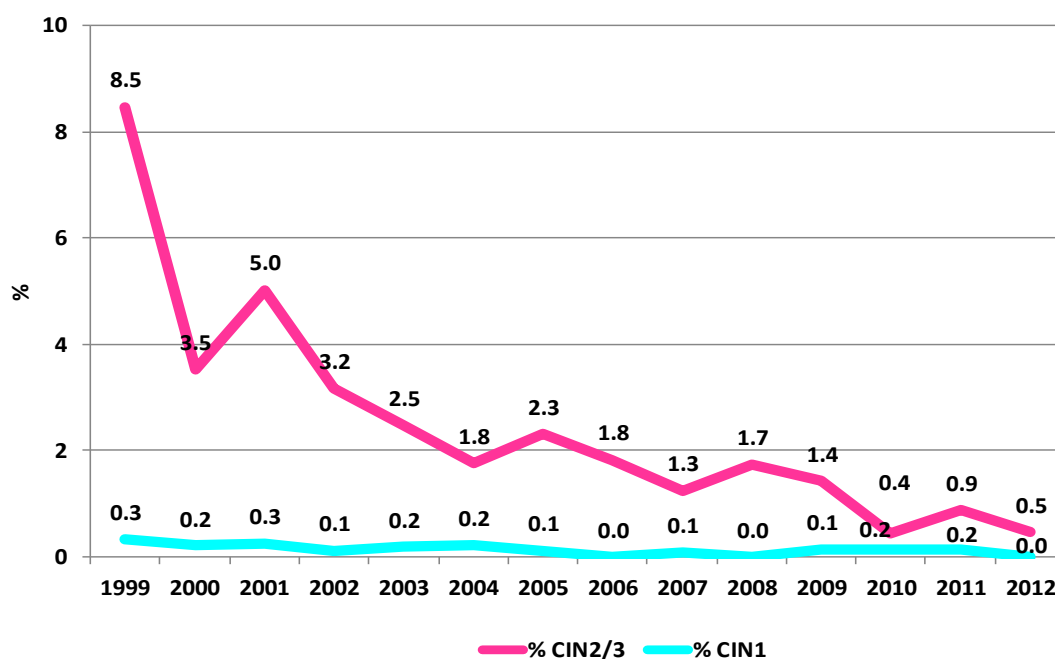
I trattamenti

La valutazione degli approfondimenti diagnostici e terapeutici risultati da citologie positive è una parte essenziale della quality assurance dello screening cervicale. Secondo le linee guida italiane, più del 90% dei casi a cui è stato raccomandato un trattamento dovrebbe effettivamente essere trattato, inoltre non più del 2% delle CIN2-3 e nessuna CIN1 dovrebbe essere isterectomizzata. Di notevole interesse è la verifica dell'adeguatezza del trattamento, misurata tramite la percentuale di trattamenti non conservativi nelle lesioni precancerose. Nel 2007 solo un caso con diagnosi di CIN 1 è stato trattato con intervento radicale, nel 2008 invece nessun caso, 2 casi nel 2009, 2 nel 2010 e nel 2011 e 0 nel 2012. Il buon risultato raggiunto dalla Regione Emilia-Romagna si può attribuire anche al lavoro svolto dai Gruppi di Controllo di qualità.

Nel **Grafico 10** si riporta il trend della proporzione di isterectomie valutato per CIN1 e CIN2/3 nel periodo 1999-2012. 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.

I trattamenti eseguiti sono prevalentemente ambulatoriali e conservativi, coerentemente con la frequenza delle lesioni precancerose di gran lunga maggiore rispetto ai tumori invasivi.

Grafico 10. Trend della proporzione di isterectomie riportato per le lesioni CIN1 e CIN2/3 nel periodo 1999-2012



Nella **Tabella 6** 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 79.0% ha ricevuto il consiglio di non trattare, il 10.5 % è trattato

localmente mentre per il 6.5% il trattamento è conservativo. La percentuale di CIN1 con trattamento ignoto è diminuita notevolmente rispetto all'anno precedente (2011). La maggior parte dei cancro invasivi (70.6%) è stata trattata con isterectomia, mentre solo il 50% degli adenocarcinomi in situ ha avuto un trattamento conservativo.

Tabella 6. Percentuali di trattamenti chirurgici per lesioni istologiche, anno 2012

Trattamento	Tipo di lesione (la peggiore istologia precedente al trattamento)						TOT.
	See and Treat#	CIN1	CIN2	CIN3	ADENO CA IS	CA INV	
Locale	0	107	18	4	0	0	129
Conservativo	20	66	345	375	6	1	813
Radicale (isterectomia)	2	0	2	2	5	12	23
NT: consiglio a non trattare*	0	803	38	1	0	0	842
NT: consiglio a trattare da <3 mesi*	0	8	8	13	0	2	31
NT: consiglio a trattare da ≥3 mesi*	0	1	2	4	0	0	7
Ignoto	1	32	31	24	1	2	91
Totale	23	1.017	444	423	12	17	1.936

Trattamento	Tipo di lesione (la peggiore istologia precedente al trattamento)						TOT.
	See and Treat#	CIN1	CIN2	CIN3	ADENO CA IS	CA INV	
Locale	0.0	10.5	4.1	0.9	0.0	0.0	6.7
Conservativo	87.0	6.5	77.7	88.7	50.0	5.9	42.0
Radicale (isterectomia)	8.7	0.0	0.5	0.5	41.7	70.6	1.2
NT: consiglio a non trattare*	-	79.0	8.6	0.2	0.0	0.0	43.5
NT: consiglio a trattare da <3 mesi*	-	0.8	1.8	3.1	0.0	11.8	1.6
NT: consiglio a trattare da ≥3 mesi*	-	0.1	0.5	0.9	0.0	0.0	0.4
Ignoto	4.3	3.1	7.0	5.7	8.3	11.8	4.7
Totale	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

see and Treat: si intende che la donna è stata trattata senza biopsia precedente

NT: nessun trattamento eseguito

Bibliografia

- I programmi di screening oncologici – Emilia-Romagna Regione Emilia-Romagna (2014), Collana “Contributi” n. 77
- I programmi di screening oncologici – Emilia-Romagna, Report al 2010 Regione Emilia-Romagna (2013), Collana “Contributi” n.74
- Estensione dei programmi organizzati di screening del cancro cervicale in Italia e loro indicatori di processo, attività 2010. G Ronco, P Giubilato, C Naldoni et al Epidemiol Prev 2012, 36(6) Suppl 1:39-54
- Lo screening per il cervicocarcinoma in Italia: qualità della colposcopia e del trattamento. Attività 2010. R Volante, P Giubilato, G Ronco Epidemiol Prev 2012, 36(6) Suppl 1:78-86
- 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. Ministero della Salute, Direzione generale della prevenzione, Roma 2006

I DATI DELLA SORVEGLIANZA PASSI SULLA DIAGNOSI PRECOCE DEI TUMORI DEL COLLO DELL'UTERO: CONFRONTO FRA EMILIA-ROMAGNA E ITALIA (ANNI 2011 - 2013)

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

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

Nel triennio 2011-13 a **livello nazionale** il 78% delle donne 25-64enni intervistate ha riferito di aver eseguito un test preventivo per la diagnosi delle neoplasie cervicali negli ultimi tre anni. La copertura al test di screening presenta un significativo gradiente territoriale (85% al Nord e al Centro e 66% al Sud; range: 58% Calabria - 91% P. A. Bolzano).

Nello screening cervicale la quota di adesione spontanea al di fuori dei programmi organizzati è rilevante: si stima infatti che una donna su due abbia eseguito il test spontaneamente (**Fig. 1 e 2**). Le differenze tra le ripartizioni geografiche appaiono legate essenzialmente all'esecuzione all'interno dei programmi organizzati di screening (Nord 48%, Centro 46% e Sud 31%), mentre sono più contenute nella quota di prevenzione spontanea (Nord 37%, Centro 38 e Sud 34%).

Nel triennio 2011-13 in **Emilia-Romagna** circa l'89% delle donne 25-64enni intervistate ha riferito di aver eseguito un test preventivo negli ultimi tre anni: si stima che circa una donna su quattro (25%) lo abbia eseguito al di fuori dei programmi di screening, quota sensibilmente più bassa rispetto al valore nazionale (36%).

Figura 1. Test preventivo negli ultimi 3 anni (%) Donne 25-64enni PASSI 2011-13

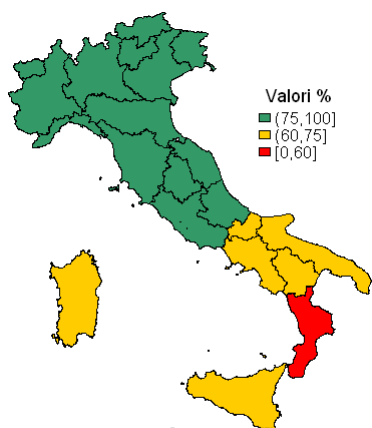
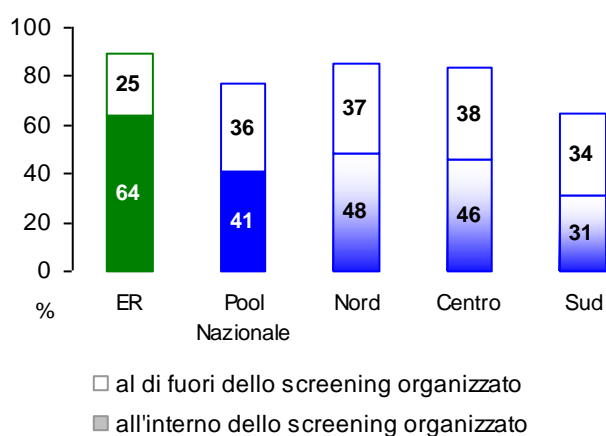


Figura 2. Test preventivo negli ultimi 3 anni (%) Donne 25-64enni PASSI 2011-13



A **livello nazionale** si osserva un'associazione tra esecuzione di un test preventivo nei tempi raccomandati e condizione socio-economica della donna: la prevalenza è infatti minore nelle donne con basso titolo di studio (73% rispetto all'81% nelle donne con alto titolo di studio), in quelle con difficoltà economiche (75% rispetto all'82% nelle donne senza difficoltà) e nelle donne con cittadinanza straniera (74% rispetto al 78% delle italiane). Il gradiente socio-economico rilevato è presente in ogni ripartizione geografica e nelle tre classi d'età considerate (25-34, 35-49 e 50-64 anni). Le differenze per livello socio-economico sono significativamente più marcate tra le donne che hanno eseguito il test al di fuori del programma organizzato, mentre si riducono nelle donne che lo hanno eseguito all'interno dello screening organizzato.

Nelle Regioni con un'alta presenza di programmi di screening organizzati e adeguatamente funzionanti* (tra le quali è compresa l'Emilia-Romagna) l'esecuzione di un test preventivo per i tumori cervicali è significativamente più alta (87% rispetto al 72%); inoltre la presenza dei programmi organizzati riduce in maniera significativa le diseguaglianze di accesso per titolo di studio e condizione economica. (**Fig. 3a e Fig. 3b**).

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

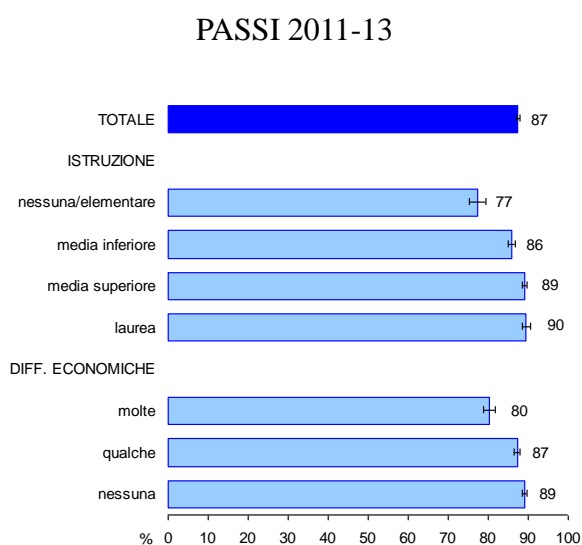
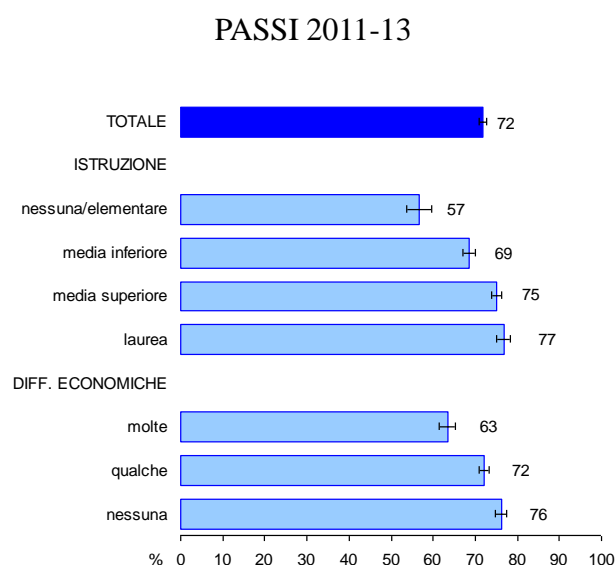


Figura 3b. Esecuzione di un test preventivo negli ultimi 3 anni nelle Regioni senza programmi di screening organizzati e funzionanti *(%)

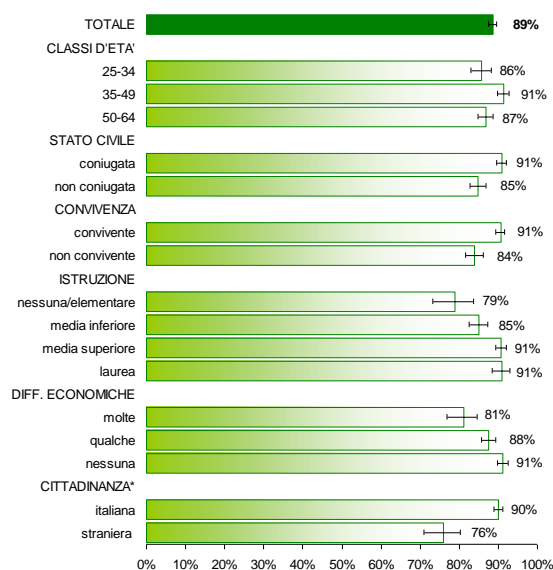


* Le Regioni con programma di screening organizzato e adeguatamente funzionante sono quelle in cui le donne hanno dichiarato di aver ricevuto la lettera d'invito dell'ASL in percentuale maggiore del 75% (indicatore *proxy*).

In **Emilia-Romagna** l'esecuzione nei tempi raccomandati del test preventivo è risultata significativamente più bassa nelle fasce 25-34 anni e 50-64 anni, nelle donne non coniugate o non conviventi, nelle donne con nessuna istruzione/scuola elementare, in quelle con molte difficoltà economiche e con cittadinanza straniera* (**Fig. 4**).

Figura 4. Test preventivo negli ultimi 3 anni (%) - Donne 25-64enni

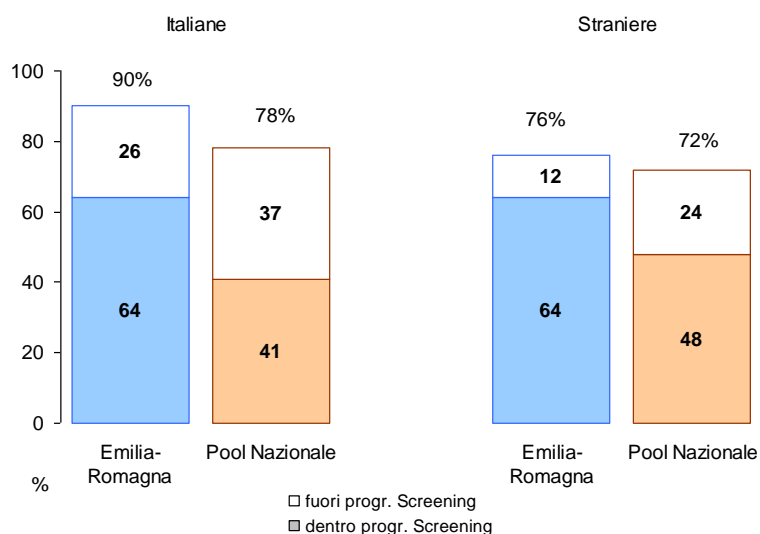
Emilia-Romagna PASSI 2011-13 (n=3.909)



* Cittadinanza italiana: persone con cittadinanza italiana o provenienti da altri Paesi a Sviluppo Avanzato (PSA)
Cittadinanza straniera: persone immigrate da Paesi a Forte Pressione Migratoria (PFPM)

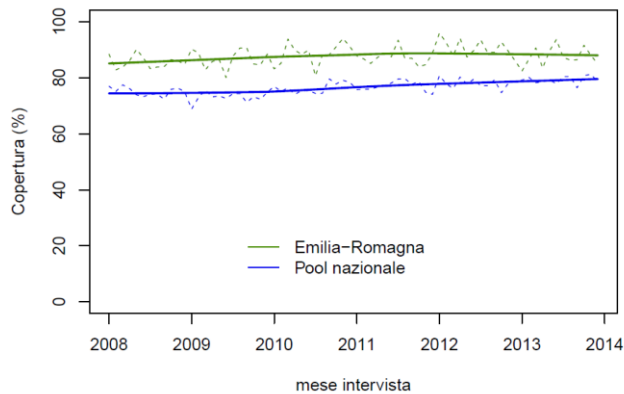
In **Emilia-Romagna**, rispetto al contesto italiano, la copertura al test di screening nei tempi raccomandati è maggiore sia per le donne con cittadinanza italiana, sia straniera, in particolare per il contributo relativo alla quota all'interno dei programmi organizzati. Le donne straniere eseguono principalmente il test all'interno dei programmi di screening (**Fig. 5**).

Figura 5. Test preventivo negli ultimi 3 anni (%) Donne 25-64enni
PASSI 2011-13

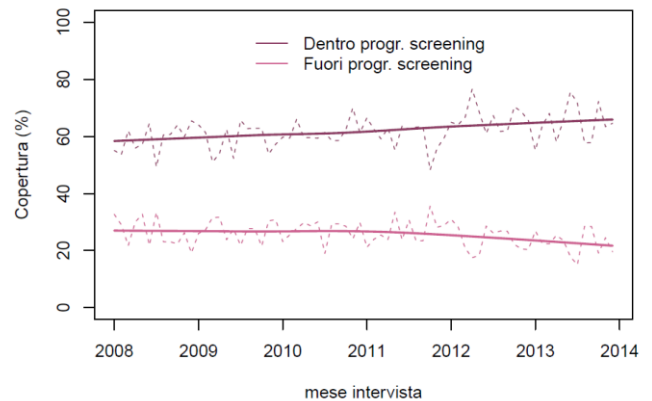


Nel periodo 2008-13, la copertura al test preventivo mostra un aumento sia a livello regionale sia nazionale; nell'arco temporale considerato la copertura regionale rimane significativamente superiore a quella nazionale (**Fig. 6a**). In particolare, in Emilia-Romagna, l'aumento registrato appare correlato essenzialmente allo screening organizzato, mentre la quota di adesione spontanea è in lieve diminuzione (**Fig. 6b**).

**Figura 6a. Test preventivo negli ultimi 3 anni
Donne 25-64enni (%)**
PASSI 2008-13



**Figura 6b. Test preventivo negli ultimi 3 anni
Donne 25-64enni (%)**
Emilia-Romagna PASSI 2008-13



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

La maggior parte delle donne 25-64enni intervistate ha riferito di aver ricevuto una lettera di invito dall'AUSL (91%), di aver visto o sentito una campagna informativa (76%) o di aver ricevuto il consiglio da un operatore sanitario di eseguire un test preventivo (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 (%)
Emilia-Romagna PASSI 2011-13

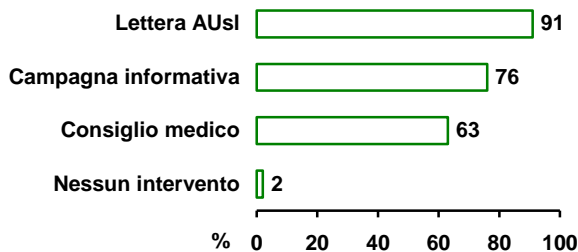
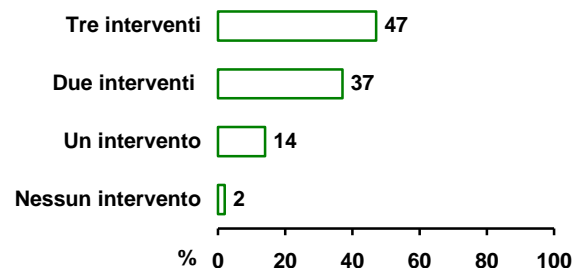


Fig.9. Numero di interventi di promozione (%)
Emilia-Romagna PASSI 2011-13

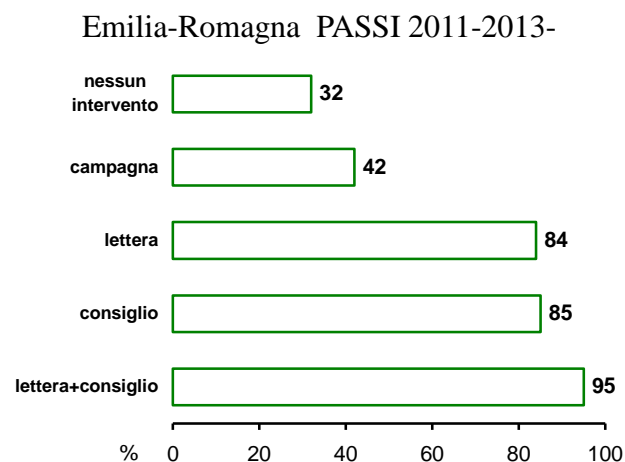


Efficacia degli elementi di promozione

Al crescere del numero degli interventi di promozione ricevuti, aumenta l'esecuzione del test preventivo: infatti ha eseguito il test la maggior parte delle donne (95%) che ha ricevuto la lettera di invito associata al consiglio, mentre solo un terzo (32%) di quelle non raggiunte da interventi di promozione (**Fig. 10**).

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

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

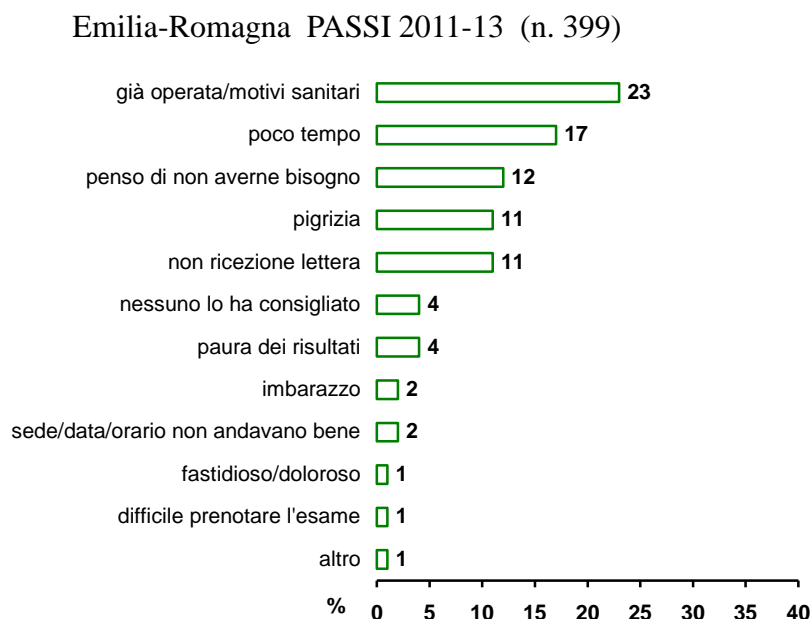


Perché non è stato eseguito un test preventivo?

In **Emilia-Romagna** solo l'11% delle donne 25-64enni non è risultata coperta per quanto riguarda la diagnosi precoce dei tumori cervicali, in quanto non ha mai eseguito un test preventivo (5%) o l'ha eseguito da oltre tre anni (6%).

La non esecuzione pare associata a una molteplicità di fattori: escluse le donne che riferiscono la presenza di patologie, le motivazioni più rilevanti riferite sono: mancanza di tempo (17%), non averne bisogno (12%) e per pigrizia (12%) (**Fig. 11**).

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



Conclusioni

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

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

Bibliografia

- Istituto Superiore di Sanità. “Sistema di sorveglianza PASSI. Rapporto nazionale 2012 <http://www.epicentro.iss.it/passi/dati/ScreeningCervicale.asp>
- 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>
- Area web dedicata al Passi regionale dell'Emilia-Romagna.
- <http://www.ausl.mo.it/dsp/flex/cm/pages/ServeBLOB.php/L/IT/IDPagina/2690>

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

Silvia Mancini, Rosa Vattiato, Alessandra Ravaioli, Stefania Giorgetti, Monica Palumbo, Orietta Giuliani, Fabio Falcini

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

Il Registro regionale di patologia dei tumori invasivi e delle lesioni precancerose del collo dell'utero archivia tutte le lesioni diagnosticate in donne di qualsiasi età, residenti in Emilia-Romagna. Inizialmente il registro raccoglieva i casi a partire dal 1997, ossia l'anno di inizio del programma di screening cervicale. Successivamente, in seguito alla partecipazione della regione al Progetto Impatto dello screening del tumore della cervice uterina (studio collaborativo GISCI, ONS e AIRTUM), molte realtà hanno recuperato anche i casi degli ultimi due anni di prescreening. Attualmente il registro dispone dei dati relativi agli anni 1995-2010 per le seguenti Aziende USL (AUSL): Modena, Imola, Ravenna, Forlì, Cesena e Rimini. Per le altre realtà della regione il periodo di registrazione varia: per Parma, dove lo screening è incominciato nel 1998, sono stati raccolti gli anni dal 1996 al 2010; per Reggio-Emilia gli anni dal 1997 al 2010; Bologna ha raccolto i casi invasivi per il periodo 1997-2007 e i casi in situ dal 1997 al 2005; Piacenza, registro di più recente attivazione, copre il periodo 2003-2010; infine Ferrara non ha contribuito per gli ultimi due anni in studio, fornendo i casi diagnosticati dal 1995 al 2008.

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 12.697 lesioni, di cui 9.753 sono lesioni pre-cancerose CIN2/3-CIN3 e cancro in situ del collo dell'utero e 2.942 sono casi di tumore invasivo (due di questi casi sono linfomi). Rientrano però nelle analisi presentate solo le lesioni previste dalle regole di codifica IARC (International Agency for Research on Cancer), per un totale di 12.562 lesioni (9.623 lesioni precancerose e 2.939 cancri invasivi).

Il tumore invasivo

Incidenza

Nell'ultimo quinquennio disponibile (2006-2010) si sono registrati mediamente 180 nuovi casi di tumore invasivo del collo dell'utero per anno. Il tasso grezzo di incidenza mostra che ci sono circa 8 nuovi casi incidenti di tumore della cervice ogni 100.000 donne in Emilia-Romagna. I tassi di incidenza standardizzati per età non differiscono statisticamente dall'incidenza complessiva regionale (**Tabella 1**).

In **Fig. 1** sono rappresentati i tassi di incidenza età specifici e il numero medio annuo di casi per classe di età. Nei tassi si osservano principalmente due picchi: uno in corrispondenza delle classi di età 35-44 anni (circa 12 casi per 100.000 donne) e il secondo, il più elevato, nella classe di età

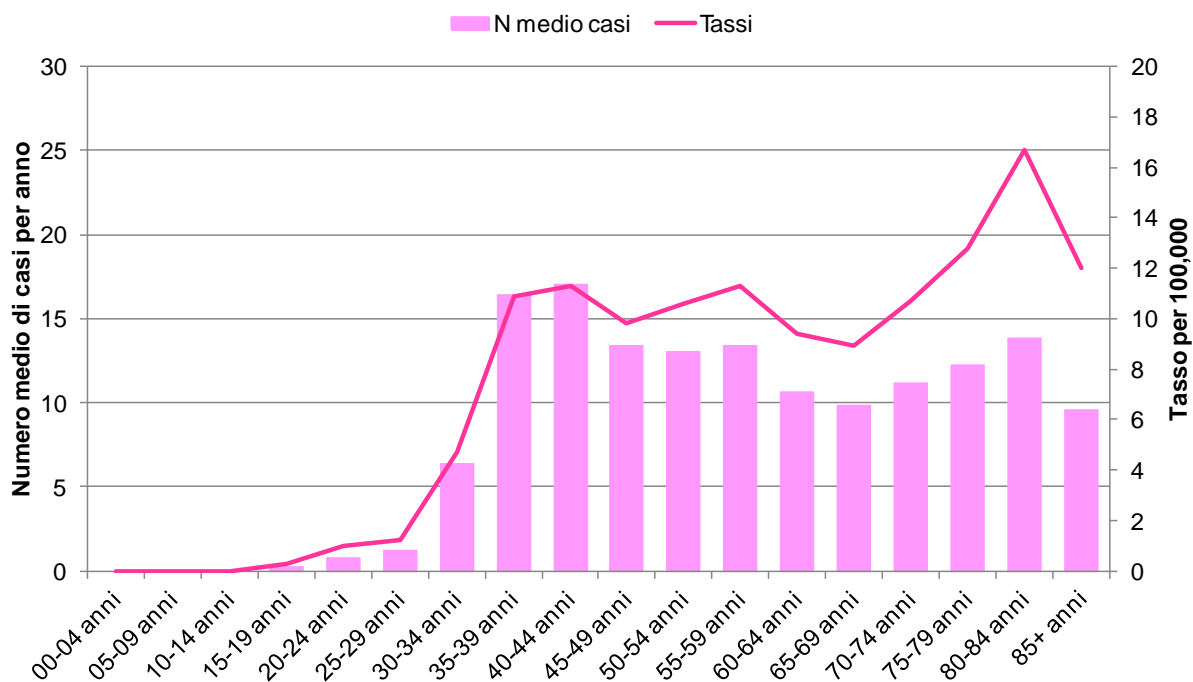
80-84 anni (circa 17 casi per 100.000), legato all'avanzare dell'età. In Emilia-Romagna, nel periodo 2006-2010, circa il 38% dei casi incidenti è stato diagnosticato in donne ultra 65enni. Il 61.3% dei casi è stato, invece, registrato nella popolazione target dello screening, ovvero le donne di età compresa tra 25 e 64 anni.

Tabella 1. Numero medio annuo di casi incidenti, tasso grezzo e standardizzato per età (popolazione standard Europea) per 100.000 donne. Tumori invasivi della cervice uterina, Emilia-Romagna, 2006-2010*

AUSL	N° medio annuo di casi	Tasso grezzo	Tasso standardizzato per età	Intervalli di confidenza al 95%	
Piacenza	10	7.0	5.0	3.6	6.8
Parma	17	7.5	5.2	4.1	6.7
Reggio Emilia	15	5.7	4.3	3.3	5.5
Modena	28	7.9	6.2	5.2	7.4
Bologna	42	9.6	7.0	5.5	8.9
Imola	4	6.7	4.9	3.0	7.8
Ferrara	14	7.7	5.1	3.5	7.2
Ravenna	21	10.6	7.7	6.1	9.5
Forlì	9	9.9	7.8	5.6	10.6
Cesena	6	6.0	4.5	2.9	6.7
Rimini	14	8.6	6.3	4.8	8.2
RER	180	7.9	5.9	5.4	6.3

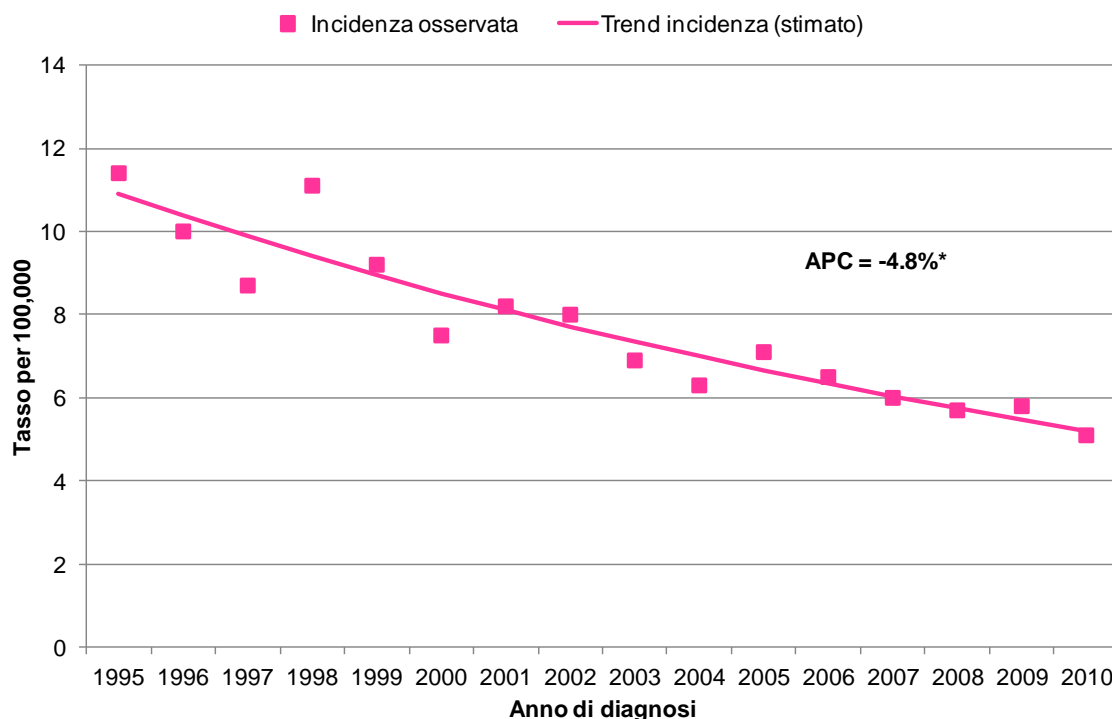
* Ferrara (2005-2008), Bologna (2005-2007)

Figura 1. Numero medio annuo di casi incidenti e tasso età specifico per 100.000 donne. Tumori invasivi della cervice uterina, Emilia-Romagna, 2006-2010



Come mostrato in **Fig. 2**, per il tumore invasivo della cervice uterina si è osservato un trend decrescente in modo regolare, in particolare l'intero periodo di registrazione (1995-2010) è stato caratterizzato da una variazione percentuale annua del -4.8% (significativo). La riduzione dell'incidenza è sostenuta dall'istotipo squamoso (Annual Percent Change, APC = -6.1*, significativo), ma anche dall'adenocarcinoma, seppure il peso di questo gruppo morfologico sia minore, pari a circa un quinto rispetto a quello delle forme squamose.

Figura 2. Tassi di incidenza standardizzati per età (popolazione standard Europea) per 100.000 donne. Tumori invasivi della cervice uterina, Emilia-Romagna, 1995-2010



Sopravvivenza

La sopravvivenza relativa a 1 anno è un indicatore di diagnosi precoce, perché il decesso entro l'anno è dovuto principalmente a una diagnosi in stadio avanzato. La sopravvivenza a 1 anno è sostanzialmente stabile in Emilia-Romagna confrontando i due periodi estremi (1995-97 vs 2004-2006) ed in leggerissimo aumento confrontando i periodi intermedi con l'ultimo (**Fig. 3**). La sopravvivenza a 5 anni è anch'essa influenzata da una diagnosi precoce, ma è anche fortemente dipendente dal successo del trattamento. La sopravvivenza a 5 anni per tumore del collo dell'utero è aumentata nel tempo, arrivando al 72% per i casi incidenti nel 2004-2006 (**Fig. 4**).

Figura 3. Trend sopravvivenza relativa standardizzata per età a 1 anno dalla diagnosi specifica per periodo di diagnosi. Tumori invasivi della cervice uterina, Emilia-Romagna casi incidenti 1995-2006 (follow-up al 2011)

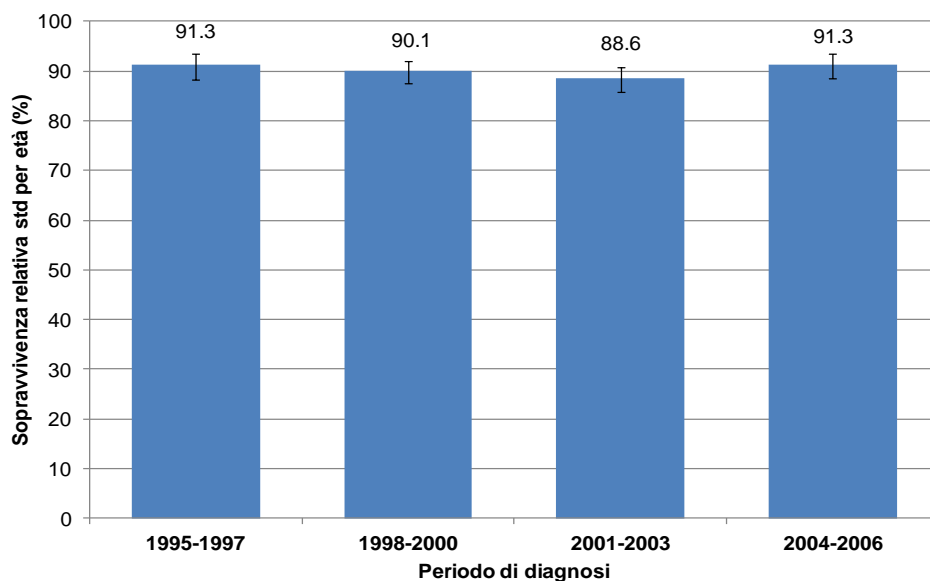
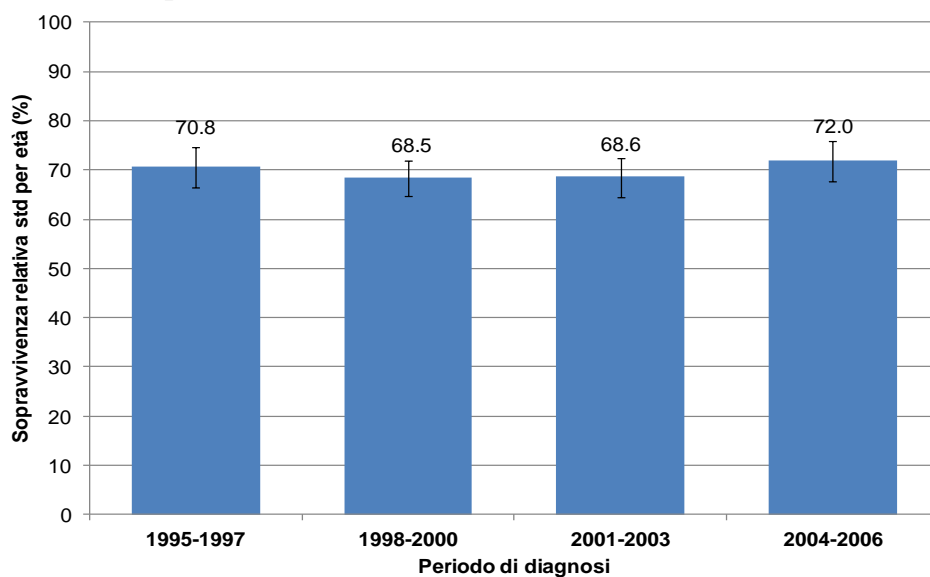


Figura 4. Trend sopravvivenza relativa standardizzata per età a 5 anni dalla diagnosi specifica per periodo di diagnosi. Tumori invasivi della cervice uterina, Emilia-Romagna casi incidenti 1995-2006 (follow-up al 2011)



Le lesioni pre-cancerose

Incidenza

L'incidenza delle lesioni pre-maligne è l'indicatore più esplicativo dell'impatto dello screening, di cui queste lesioni sono in effetti il bersaglio principale. Nell'ultimo quinquennio disponibile (2006-2010) sono state registrate in media 666 lesioni pre-cancerose del collo dell'utero per

anno. Il tasso di incidenza standardizzato per età è significativamente più elevato in alcune AUSL (Reggio Emilia, Imola, Ravenna) rispetto alla media regionale (**Tabella 2**).

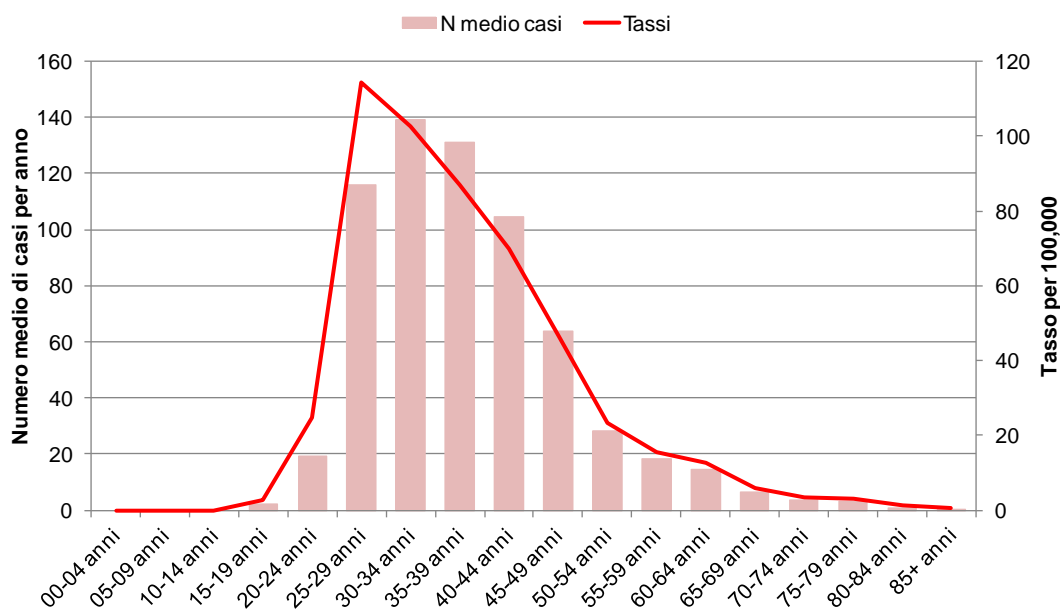
Tabella 2. Numero medio annuo di casi incidenti, tasso grezzo e standardizzato per età (popolazione standard Europea) per 100.000 donne. Lesioni pre-cancerose della cervice uterina, Emilia-Romagna, 2006-2010

AUSL	N° medio annuo di casi	Tasso grezzo	Tasso standardizzato per età	Intervalli di confidenza al 95%	
Piacenza	42	28.5	29.6	25.7	34.0
Parma	48	21.5	21.2	18.5	24.1
Reggio Emilia	135	51.5	51.3	47.4	55.3
Modena	127	36.2	35.8	33.0	38.8
Bologna	0	~	~	~	~
Imola	34	52.2	55.0	46.8	64.1
Ferrara	34	18.5	18.0	14.6	22.1
Ravenna	106	54.0	56.3	51.5	61.4
Forlì	31	32.7	33.6	28.4	39.4
Cesena	45	43.7	43.4	37.8	49.5
Rimini	64	40.4	39.6	35.3	44.3
RER	666	38.1	38.5	37.2	39.9

* Ferrara (2006-2008), Bologna non ha fornito dati per il periodo 2006-2010

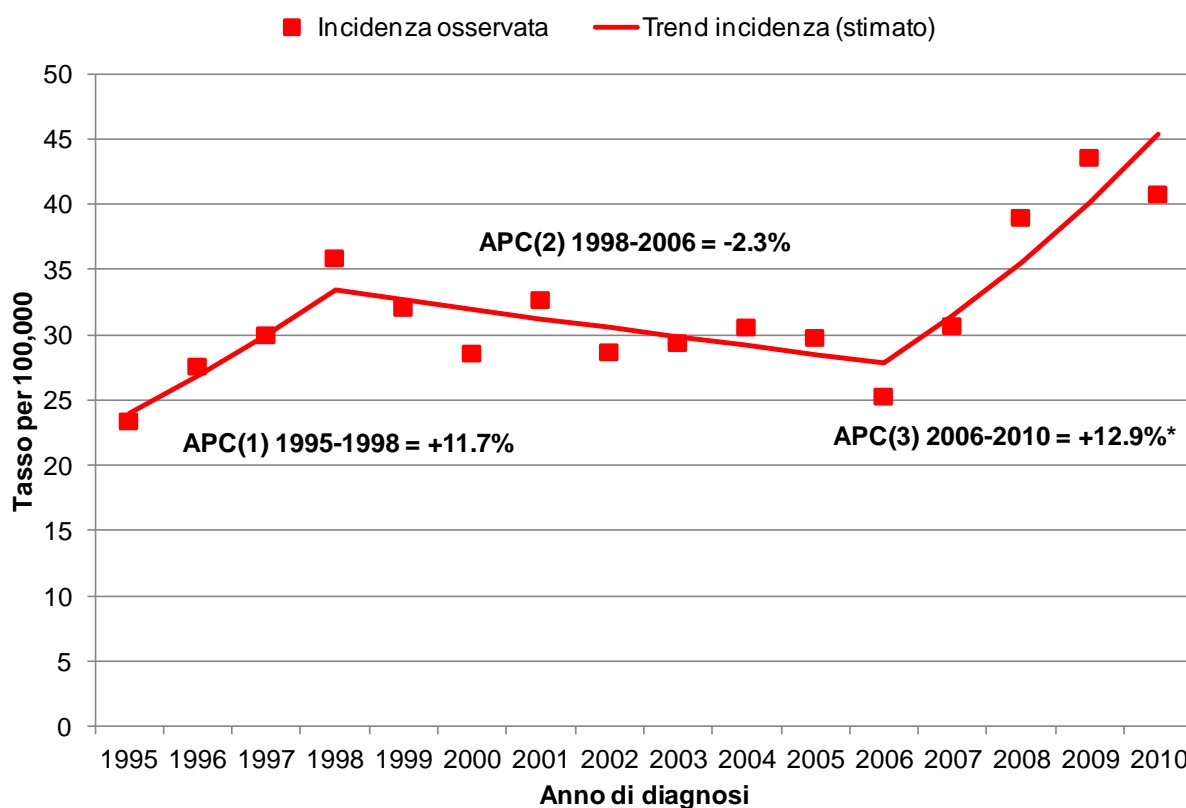
Nei tassi di incidenza età specifici si osserva un picco in corrispondenza della classe di età 25-29 anni (114 casi per 100.000 donne). In regione, nel periodo 2006-2010 il 95% delle lesioni pre-cancerose è stato diagnosticato nelle donne in fascia di età da screening (25-64 anni) e in particolare, più del 42% nelle donne di età inferiore ai 35 anni (**Fig. 5**).

Figura 5. Numero medio annuo di casi incidenti e tasso età specifico per 100.000 donne. Lesioni pre-cancerose della cervice uterina, Emilia-Romagna, 2006-2010



Il trend di incidenza delle lesioni pre-cancerose deve essere valutato con estrema cautela. Per le lesioni pre-cancerose non si può parlare di tassi di incidenza “veri e propri”, definiti come il numero di nuovi casi registrati in una popolazione in un anno. Sarebbe più opportuno definirli tassi di registrazione di lesione pre-cancerose. Dato che le donne non sono screenate annualmente, il tasso di lesioni pre-cancerose è dato dalla combinazione di tassi di prevalenza (per le donne che vengono screenate per la prima volta) e di tassi di incidenza cumulativa dalla data dell’ultimo test, per le donne che hanno già aderito allo screening. Le lesioni pre-cancerose sono asintomatiche e in quanto tali sono diagnosticate allo screening, di conseguenza un aumento dell’attività di screening porterà ad un incremento della registrazione. È evidente come le tendenze temporali dell’incidenza delle lesioni pre-maligne siano decisamente influenzate dall’inizio e dalla successiva stabilizzazione del programma di screening. Come si osserva in **Fig. 6**, queste lesioni presentano, infatti, un trend in crescita dell’incidenza fino al I round di screening, seguito da una stabilizzazione/calò dell’incidenza a cui però fa seguito un successivo aumento.

Figura 6. Tassi di incidenza standardizzati per età (popolazione standard Europea) per 100.000 donne. Lesioni pre-cancerose della cervice uterina, Emilia-Romagna, 1995-2010



La classe di età target dello screening (25-64 anni)

Nella fascia di età target dello screening (25-64 anni), nel periodo 1995-2010, il 58.9% dei tumori invasivi è stato diagnosticato al di fuori del programma di screening. Per quanto riguarda invece le lesioni pre-invasive circa il 71.7% ha avuto una diagnosi di screening. Le forme invasive per circa il 36% dei casi sono state diagnosticate in stadio T1a e per circa il 30% in stadio T1b.

Incidenza

In **Fig. 7** (in pagina successiva) è illustrato l'andamento dei tassi di incidenza di lesioni pre-cancerose e invasive per stadio e stato di screening, nelle donne di età 25-64 anni. L'introduzione del programma organizzato di screening è stata accompagnata da un immediato aumento dell'incidenza dei casi di CIN3, un aumento del 30% circa rispetto agli ultimi anni pre-screening. Successivamente l'incidenza dei CIN3 diagnosticati allo screening (screen-detected, SD) si è stabilizzata per poi tornare ad aumentare negli ultimi anni. I CIN3 non screen-detected (NSD), invece, sono diminuiti entro un round di screening.

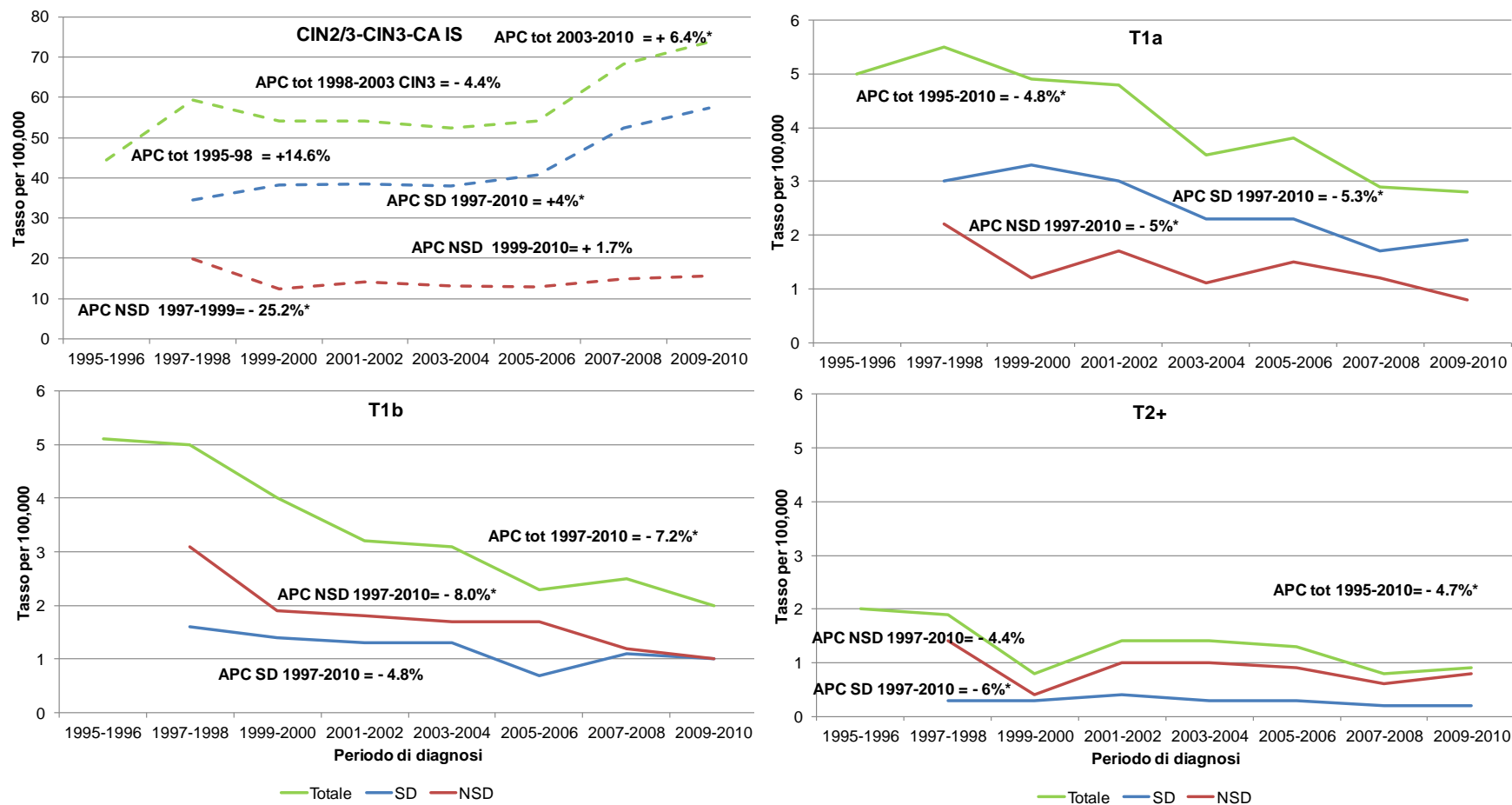
A differenza dei CIN3, l'incidenza totale dei tumori invasivi - in ogni stadio - è diminuita. Non vi è stato aumento neppure nell'anno d'inizio. La riduzione è stata più forte per i pT1b, e specialmente per i tumori NSD. I trend d'incidenza dei tumori invasivi fuori e dentro lo screening sono molto simili. Tuttavia, i casi pT1a sono più frequenti tra i casi SD, mentre i casi pT1b e pT2 sono più frequenti tra i casi NSD. La riduzione dei tumori invasivi SD è in parte spiegata dall'anticipazione diagnostica (diagnosi di CIN3), ma certamente riflette anche un trend di lunga durata. La riduzione dei tumori invasivi NSD fa parte di questo trend di lunga durata.

L'incidenza per stadio varia notevolmente in funzione dell'età (**Fig. 8**). Due sono gli aspetti fondamentali da considerare:

1. più precoce è lo stadio alla diagnosi, più bassa è l'età in cui il tasso di incidenza tocca il picco. I tumori pT1a toccano il picco a 35-44 anni, i tumori pT1b a 45-54 anni e i tumori pT2+ e pTx (probabilmente in stadio non operabile) a 55-64 anni;
2. i tumori pT1a sono dominanti tra le donne più giovani (fino a 44 anni), ma poi, via via, questa supremazia si indebolisce all'aumentare dell'età. In realtà, come si osserva in **Fig. 9**, questa variazione del rischio assoluto di cancro precoce all'aumentare dell'età non è ugualmente presente all'interno e all'esterno del programma di screening.

Esiste un'associazione tra l'età alla diagnosi e lo stadio dei tumori incidenti per stato di screening. Per i tumori SD si osserva sostanzialmente lo stesso pattern visto nel totale dell'incidenza. In questo caso però i tumori pT1a sono i più frequenti a tutte le età. Perciò il beneficio di una diagnosi all'interno dello screening (tumori SD), in termini di incidenza stadio-specifica, è ampio a tutte le età. Viceversa, tra i tumori NSD, c'è un'inversione del rapporto tra pT1a e tumori più avanzati al crescere dell'età. I pT1a sono i più frequenti solo nelle donne più giovani (25-34 anni) .

Figura 7. Tassi di incidenza di lesioni pre-cancerose e invasive della cervice uterina standardizzati per età specifici per stadio e stato di screening. Emilia-Romagna, 1995-2010, donne di età 25-64 anni



* trend significativo al 95% ^ la scala del grafico per le lesioni precancerose è diversa

Figura 8. Tassi di incidenza di tumore invasivo della cervice uterina specifici per età e stadio. Emilia-Romagna, 1997-2010, donne di età 25-64 anni

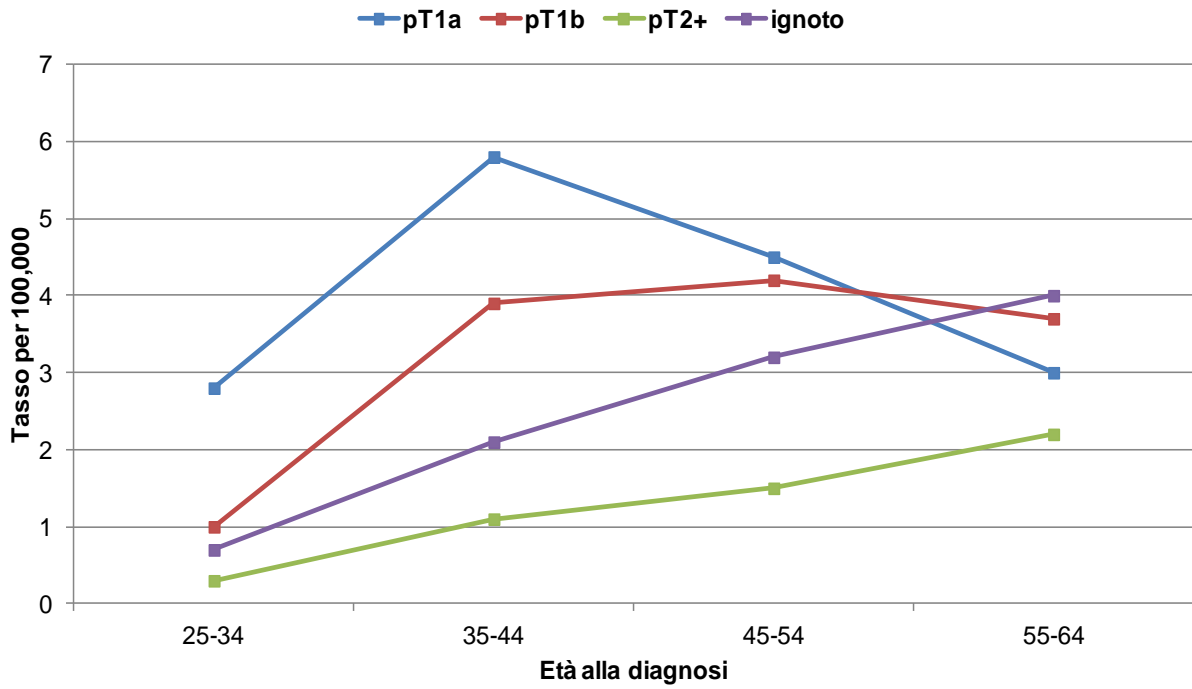
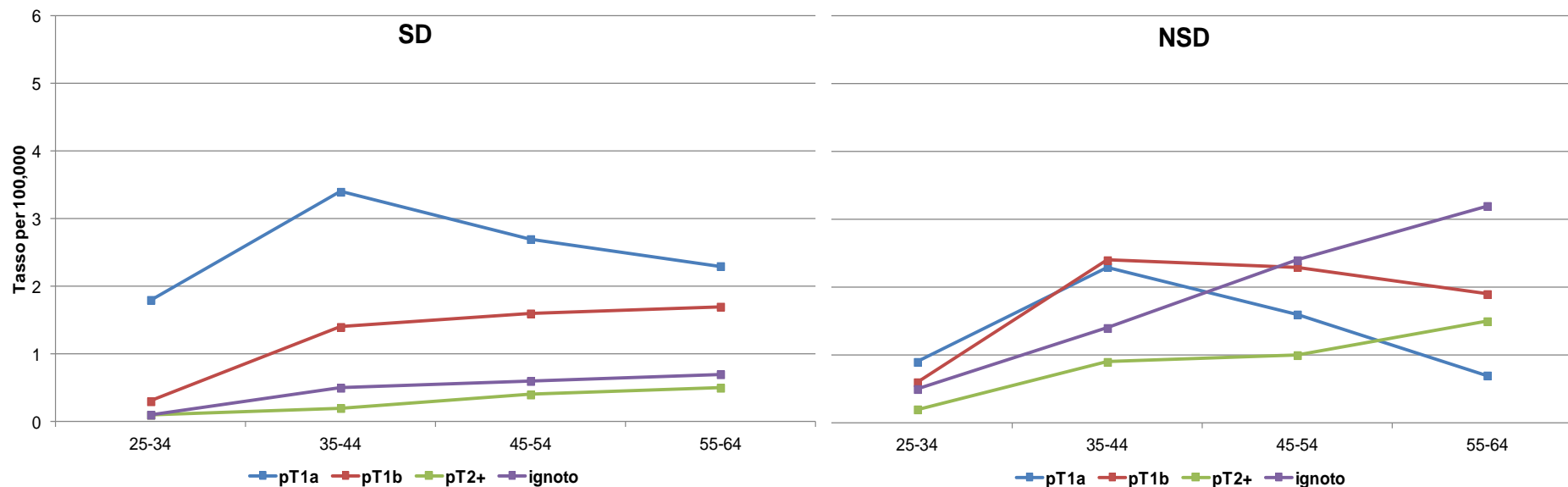


Figura 9. Tassi di incidenza di tumore invasivo della cervice uterina specifici per età, stadio e stato di screening. Emilia-Romagna, 1997-2010, donne di età 25-64 anni



Il paese di nascita dei casi diagnosticati

E' stata valutata l'associazione tra lo stato di screening delle donne con lesioni pre-cancerose o tumore invasivo del collo dell'utero e il paese di nascita (Italia, paesi a sviluppo avanzato – PSA, paesi a forte pressione migratoria – PFPM). Da un'analisi univariata, condotta sulle donne di età 25-64 anni con una diagnosi nel periodo 1997-2010, è emerso che per le donne con lesioni pre-cancerose, la proporzione di casi SD fra le donne provenienti da PFPM è significativamente più elevata rispetto alle donne italiane e a quelle nate in PSA (82.4% vs 70.2% e 69.3%, rispettivamente). Per i tumori invasivi, invece, non ci sono differenze significative (IT: 40.7%, PSA: 36.4% e PFPM 45.1%).

Successivamente analizzando i tassi di incidenza standardizzati per età per il periodo 2005-2010 si nota che vi è una differenza statisticamente significativa su tutti i sottoperiodi sia per quanto riguarda le lesioni precancerose che per le lesioni invasive fra le donne italiane e le donne straniere (Tabella 3).

Tabella 3. Tassi di incidenza standardizzati per età dei tumori del collo dell'utero specifici per paese di nascita (Italia, Estero) e periodo di diagnosi per i tumori invasivi ed per le lesioni precancerose. Emilia-Romagna 2005-2010 donne di età 25-64 anni.

Periodo di diagnosi	Tumori invasivi						Lesioni precancerose					
	Donne nate in Italia			Donne nate all'estero			Donne nate in Italia			Donne nate all'estero		
	Tasso std	95% IC		Tasso std	95% IC		Tasso std	95% IC		Tasso std	95% IC	
2005-2006	6.4	5.7	7.2	12.9	8.1	20.8	28.4	26.7	30.3	60.5	49.7	74.1
2007-2008	5.0	4.3	5.7	20.8	13.8	30.5	34.8	32.6	37.0	77.6	67.2	89.9
2009-2010	4.6	3.9	5.4	13.6	9.5	19.3	39.1	36.7	41.7	62.5	55.2	71.0

Bibliografia

- Regione Emilia-Romagna (2013), Collana “Contributi” n.74: I programmi di screening oncologici – Emilia-Romagna, Report al 2010
- Regione Emilia-Romagna (2014), Collana “Contributi” n.77: I programmi di screening oncologici – Emilia-Romagna, Report al 2011

LO SCREENING DEL CARCINOMA CERVICO-VAGINALE CON HPV IN ITALIA

Paolo Giorgi Rossi, Cinzia Campari
AUSL Reggio Emilia
IRCCS, Arcispedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia

Razionale dell'uso del test HPV nello screening del cervicocarcinoma

Già dalle linee guida del 2005 l'uso del test HPV è raccomandato in Italia come opzione per il triage delle ASC-US e, solo per le donne con più di 35 anni, nelle donne con L-SIL; inoltre, sempre nelle linee guida del 2005 era previsto l'uso nel follow up post trattamento. Dal 2012 è stato anche inserito per il follow up delle donne con citologia positiva e accertamenti di secondo livello (colposcopia o istologia) negativa per CIN2+.

Nel gennaio 2013 il Ministero della Salute ha inviato alle regioni un documento di supporto alla programmazione regionale in cui si identificano i punti fondamentali per poter introdurre il test HPV come test primario di screening:

*** Le donne positive ad HPV non devono essere inviate direttamente a colposcopia**, ma è necessario utilizzare sistemi di **trriage**.

Il metodo attualmente raccomandabile è basato sull'esecuzione della citologia (Pap test) nelle donne HPV positive:

- _ se il test risulta anormale, la donna viene inviata immediatamente a colposcopia;
- _ se la citologia è negativa, la donna viene invitata a eseguire un nuovo test HPV a distanza di un anno.
- _ Nel caso tale test desse ancora esito positivo, la donna verrà inviata a colposcopia;
- _ in caso negativo, la donna verrà invitata a un nuovo round di screening entro gli intervalli previsti.

*** L'intervallo di screening** nell'ambito di programmi organizzati di popolazione dopo un test HPV primario negativo **deve essere di almeno 5 anni**. Ci sono prove che il rischio di CIN di alto grado fino a 5 anni dopo un test HPV negativo è inferiore a quello fino a 3 anni dopo una citologia normale; la probabilità di colposcopie e trattamenti inutili sarebbero, invece, plausibilmente rilevanti con intervalli triennali dopo test HPV negativo.

*** Lo screening basato sul test HPV non deve iniziare prima dei 30-35 anni**. Ci sono prove che sotto i 30 anni lo screening basato sul test HPV conduce a sovradiagnosi di CIN2 che sarebbero regredite spontaneamente, con il conseguente rischio di sovratrattamento. Inoltre, qualche sovradiagnosi è plausibile anche tra 30 e 34 anni; al di sotto di questa età, si raccomanda lo screening citologico.

*** I test per il DNA di HPV oncogeni utilizzati devono essere validati** quanto a sensibilità e specificità per lesioni di alto grado, secondo ciò che è riportato nelle Linee guida europee.

*** Non esistono prove che il doppio test con citologia e HPV sia più protettivo** del solo test HPV come test primario, benché, rispetto al solo test HPV, esso comporti un incremento della sensibilità, peraltro non rilevante. Determina, invece, un sostanziale incremento dell'invio a colposcopia e minore valore predittivo positivo dello stesso. Per questo motivo, nel caso si utilizzi il test HPV come test primario, si raccomanda di non aggiungere la citologia in parallelo.

Le raccomandazioni si basano sui recenti risultati dei trial e degli studi di coorte europei che hanno dimostrato come il test HPV sia più efficace nel ridurre l'incidenza del cervicocarcinoma e che la durata della protezione è maggiore rispetto al Pap test. Inoltre i trial mostrano un'efficacia simile sia

quando le donne positive all'HPV sono state inviate tutte in colposcopia, sia quando è stato applicato un triage citologico. Nel primo caso però il carico di colposcopie è più che doppio rispetto a quello della citologia tradizionale, mentre nel secondo caso il carico di colposcopie è simile a quello della citologia.

Infine diversi studi internazionali e italiani hanno mostrato come il profilo di costo-efficacia di un programma di screening con HPV ad intervalli quinquennali sia più efficace e meno costoso di un programma con Pap test ogni tre anni. Queste considerazioni sono sistematizzate nel rapporto di Health Technology Assessment italiano pubblicato nel 2012 e al quale si ispirano le raccomandazioni del Ministero.

I progetti pilota in Italia

Nonostante l'introduzione del test HPV come test di screening primario avvenga in un contesto di chiara evidenza scientifica che ne dimostra la maggiore efficacia e, almeno in teoria, costo-efficacia, rimangono diverse domande a cui si deve provare a rispondere prima di riconvertire in massa un intervento di prevenzione complesso come lo screening del cervicocarcinoma.

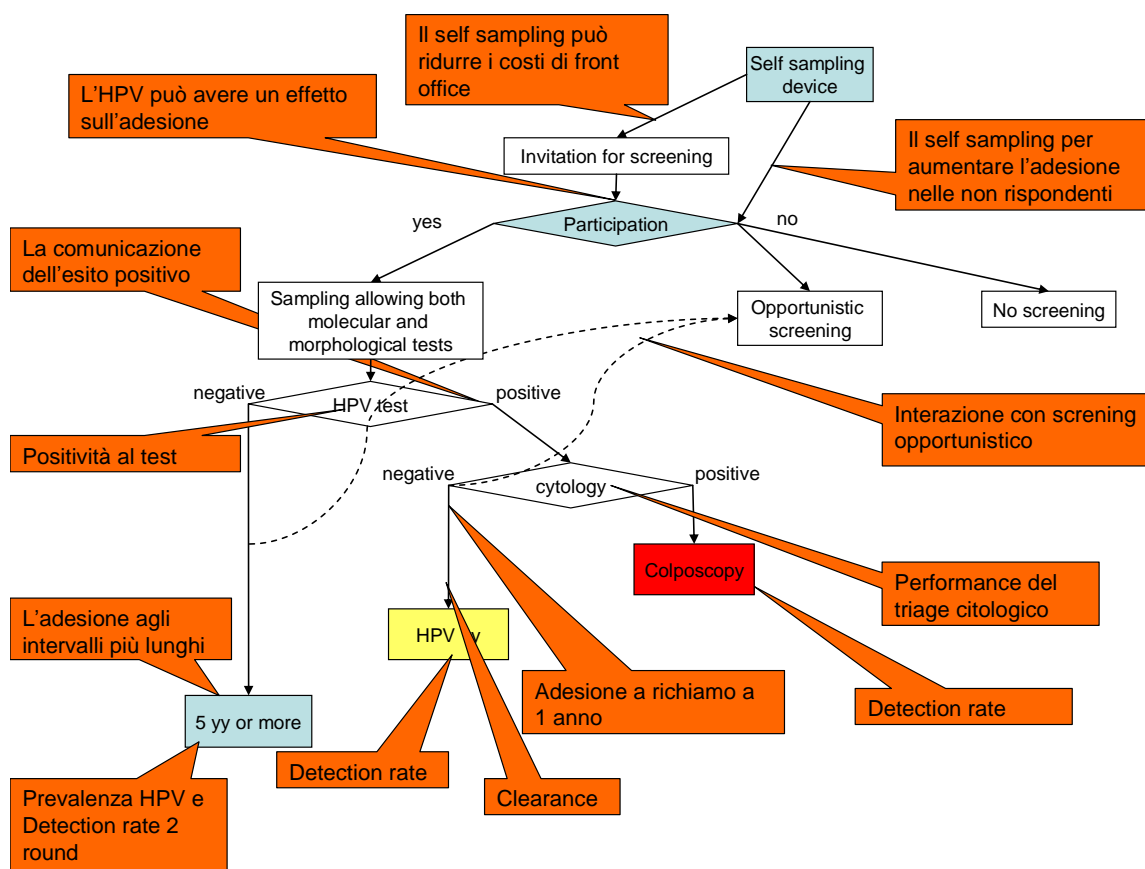
Per provare a rispondere ad alcuni di questi interrogativi sono stati avviati progetti pilota in Italia fin dal 2007 quando sono diventati disponibili i primi risultati sull'efficacia del test HPV.

Nello specifico gli obiettivi di questi progetti erano:

- Fattibilità e impatti organizzativi
- Adesione all'invito
- Adesione al protocollo (in particolare HPV+/cito-)
- Citologia di triage nella pratica
- Dati secondo round
- Costi dei diversi modelli organizzativi

La **Fig. 1** mostra l'algoritmo di screening della cervice uterina con test HPV adottato da tutti i progetti pilota messi in atto fino ad ora in Italia e si visualizzano i punti dove ci sono dei bisogni informativi. Alcuni di questi bisogni, sebbene non abbiano trovato risposta nei trial, possono avere risposte più universali o comunque generalizzabili da contesti simili, altri hanno bisogno di risposte locali.

Figura 1. flow chart dell'algoritmo di screening con HPV come test primario e bisogni informativi a cui sono chiamati a rispondere i progetti piloti.



Riportiamo in questo intervento i primi risultati della survey ONS Ministero della Salute sui programmi di screening con HPV primario in Italia per come sono stati presentati il 31 gennaio 2014 nella riunione annuale dell'ONS a Bologna.

Questi dati raccolgono i risultati dell'adesione, della positività al test e della positività al triage citologico delle donne invitate nel 2012.

Riportiamo inoltre i risultati della survey promossa dal GISCI sullo screening nelle donne migranti nel triennio 2009-11, svolta in concomitanza della Survey ONS Ministero della Salute e che raccoglie egli stessi indicatori, ma suddivisi per paese di nascita e/o cittadinanza.

Nel 2012 erano attivi 19 programmi che effettuavano test HPV come test primario, per un totale di circa 312.000 donne invitate e 131.000 donne screenate (**Tabella 1**). La maggior parte dei programmi sono nel Nord, sia grazie all'attivazione di 6 programmi nel Veneto, sia di un maggior numero di programmi sporadici nelle altre regioni, ma un numero rilevante di donne invitate è nel Sud grazie al passaggio all'HPV dell'intera regione Abruzzo.

Tutti i programmi adottavano l'algoritmo previsto dalle raccomandazioni del GISCI del 2010, poi da quelle del Ministero con triage citologico e invio a un anno per le donne HPV positive/citologia negativa. Nel richiamo ad un anno si effettua un nuovo test HPV, se questo è positivo, la donna viene inviata in colposcopia. Dodici programmi iniziano il test HPV a 25 anni, sostituendo

completamente il Pap test, mentre 7 lo iniziano a 35. Per le donne più giovani il test primario rimane il Pap test.

Alcuni dei programmi che iniziavano lo screening con HPV a 25 anni hanno innalzato l'inizio con HPV a 30 o 35 anni come da linee guida ministeriali a partire dal 2013. L'intervallo per le donne HPV negative era per tutti ancora di 3 anni; solo dopo il 2013 molti programmi l'hanno esteso a 5 anni o hanno programmato di farlo.

Tre dei programmi avevano un disegno randomizzato per coorte di nascita in cui una parte della popolazione continuava a fare lo screening con Pap test e un'altra era invitata a fare un test HPV.

Tabella 1. Popolazione invitata a effettuare lo screening del cervicocarcinoma con HPV come test primario in Italia nel 2012. Fonte dati survey ONS Ministero della Salute. Elaborazione CPO Piemonte.

Regione	Numero di programmi nella Regione	Età target	Donne invitate	Donne aderenti	Adesione all'invito
ABRUZZO	4	25-64	108.739	34.094	31,4%
EMILIA ROMAGNA	1	35-64	5.192	3.280	63,2%
LAZIO	2	25-64 e 35-64	36.052	13.068	36,2%
LIGURIA	1	35-64	14.164	6.453	45,6%
LOMBARDIA	1	25-64	8.17	5.294	63,7%
MOLISE	1	35-64	2.000	251	12,6%
PIEMONTE	1	35-64	24.289	12.419	51,1%
TOSCANA	1	35-64	40	29	72,5%
TRENTO	1	35-64	2.865	1.134	39,6%
VENETO	6	25-64	110.198	55.147	50,0%
Nord	11		165.025	83.727	50,7%
Centro	3		36.076	13.083	36,3%
Sud e Isole	5		110.39	34.345	31,0%
ITALIA	19		311.840	131.155	42,1%

L'adesione all'invito varia dal 13% al 65%, con una media nazionale del 42.1%; dove confrontabile con dati storici o aree limitrofe o perché presente uno studio con controllo randomizzato per coorte di nascita, l'adesione all'HPV è risultata di qualche punto percentuale maggiore rispetto all'adesione al Pap test.

La positività al test varia dal 4.3 al 16.9%, con una media nazionale del 7.7%. Parte della variabilità è dovuta alle differenti fasce di età invitate, infatti nelle donne 35-4 il range si riduce variando dal

4% all'8,9%. Rimane invece molto alto il range di positività nelle donne giovani: dal 4,6% al 21,8%.

La positività alla citologia di triage, fra le HPV positive, varia dal 12% al 53%, con una media nazionale del 38%.

Conseguentemente l'invio immediato in colposcopia varia dallo 0,5% al 5,4% per tutte le donne 25-64, con una media nazionale del 2,9%. La variazione è marcata in entrambe le classi di età: dallo 0,5% al 4,4% per le donne 35-64 e dal 3,4% al 9,4%, per le donne 25-34.

Il dato di persistenza dell'HPV a 1 anno nelle donne con HPV positivo e citologia negative al primo test era disponibile per 8 programmi e variava dal 42% al 58%. Considerando anche questi test fra gli invii in colposcopia, il tasso di invio in colposcopia totale dello screening con HPV con intervallo triennale è aumentato in entrambi i gruppi di età, 35-64 e 25-34.

Survey HPV nelle donne migranti

Hanno partecipato alla rilevazione i programmi di Torino, Reggio Emilia, Valcamonica e 5 programmi del Veneto. Soltanto Torino ha fornito dati per l'intero triennio, gli altri programmi hanno fornito dati principalmente per il 2011.

Sono state invitate ad eseguire il test HPV 162.829 donne, di cui il 14% nate all'estero; gli inviti inesitati sono 5 volte maggiori nelle nate all'estero (5,2% vs 0,9%). L'adesione corretta è del 57,8% nelle italiane e del 47,4% nelle donne nate all'estero, la differenza di adesione è minima nelle donne sotto i 40 anni, mentre aumenta nelle donne 45-64enni.

Le donne screenate sono state complessivamente 82.518, di cui 9.786 nate all'estero. Il test HPV è risultato positivo nel 6,1% delle donne italiane e nel 7,2% (positività grezza: 7,7%) delle nate all'estero.

L'andamento per età della positività al test HPV mostra un netto decremento nelle italiane, passando da 18,1% nella fascia 25-29 anni a 2,5% nella fascia oltre i 60 anni; nelle nate all'estero la decrescita è meno pronunciata (da 12,7% a 4,9%), con valori inferiori alle italiane sotto i 40 anni di età e valori nettamente superiori dopo i 40 anni.

Il tasso di positività al Pap test di triage (% Pap test ASC-US+) è risultato simile fra Italiane e straniera. La proporzione di Pap test inadeguati è superiore nelle italiane rispetto alle straniere (4,1% vs 3,2%).

La distribuzione degli esiti citologici anormali nelle donne HPV positive vede una maggiore prevalenza di lesioni HSIL+ (comprese le ASC-H) nelle nate all'estero (29,7% vs 14,2%).

I valori di detection rate complessivi per CIN2+ per 1.000 screenate, mostrano un eccesso nelle donne nate all'estero del 65% rispetto alle italiane (7,78‰ vs 4,71‰). La differenza non si riscontra se si considerano le sole lesioni CIN2 mentre aumenta per le sole lesioni CIN3+ (5,13‰ vs 2,24‰). L'andamento per età dei valori di detection rate di CIN2+ mostra tassi di identificazione maggiori nelle straniere dopo i 40 anni; la curva nelle italiane è decrescente lungo tutto l'arco delle età. I casi identificati in donne con meno di 35 anni sono numericamente pochi.

Nel complesso, lo screening con test HPV mostra un effetto nelle straniere sovrapponibile a quello ottenuto con il Pap test: adesione inferiore, seppure non drammaticamente, tassi di positività superiori, tassi di identificazione superiori soprattutto per lesioni CIN3.

Piano nazionale della prevenzione

In conclusione, l'esperienza della ricerca sul test HPV nello screening del cervicocarcinoma, in primis la conduzione del trial NTCC, e i progetti piloti portati avanti a partire dal 2007, mettono l'Italia in una posizione particolarmente avvantaggiata per l'implementazione di questo nuovo modello di screening.

La bozza del nuovo Piano Nazionale della Prevenzione richiama le raccomandazioni emanate dal Ministero della salute nel gennaio 2013 e le traduce in un obiettivo per le regioni così formulato: "Riorientare/attivare programmi di screening per il cancro della cervice uterina introducendo il test HPV DNA". Ciò comporterà l'adozione di indirizzi programmatori regionali che prevedano l'introduzione del test HPV a livello regionale entro il primo anno del Piano e l'avvio del programma con HPV entro il 2018.

Ringraziamenti

Si ringrazia Pamela Giubilato per l'elaborazione dei dati della survey ONS e il gruppo di lavoro GISCI sulle migranti: Manuel Zorzi, Chiara Fedato, Carla Cogo, Regione Veneto; Roberta Castagno, Adele Caprioglio, Federica Gallo, Livia Giordano, Regione Piemonte; Maria Rosa Schivardi, Brescia; Serena Domenighini, Luigi Pasquale, Vallecamonica-Sebino; Giovanni Marazza, Eva Rossetti, Lodi; Emanuela Anghinoni, Elena Bianchera, Anna Laura Bozzeda, Maria Rosa Corradelli, Mantova; Mauro Palazzi, Claudia Imolesi, Cesena; Luigi Lombardozzi, Parma; Giancarla Monticelli, Debora Canuti, Rimini; Cinzia Campari, Sonia Prandi, Paolo Giorgi Rossi Reggio Emilia; Anna Iossa, Carmen Beatriz Visioli, Firenze; Roberta Rosati, Grosseto; Daniela Giorgi, Lucca; Silvia Brezzi, Angela Brachini, Viterbo; Carla Bietta, Marco Petrella, Regione Umbria; Diego Baiocchi, Barbara Giordani, Alessandro Maltempi, Alessandra Barca, Regione Lazio; Alessio Petrelli, INMP.

Bibliografia

- Ministero della Salute, Direzione Generale della Prevenzione. 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. Ministero della Salute, Roma 2005. Disponibile in rete:
http://www.osservatorionazionale screening.it/ons/documentazione/raccomandazioni/screening_ vers_completa.pdf.
- GISCI. Utilizzo del test HPV-hr nel triage delle ASC-US, delle L-SIL in donne con più di 35 anni, nel follow-up delle donne con citologia ASC-US+ dopo un approfondimento di secondo livello negativo per CIN2+ e nel follow-up dopo trattamento delle lesioni CIN2-3: aggiornamento 2012. Disponibile in rete:
http://www.gisci.it/documenti/documenti_gisci/Aggiornamento_documento_GISCI_2012_HP V-hr.pdf
- Ministero della Salute Dipartimento di Sanità Pubblica e dell'Innovazione Direzione Generale della Prevenzione. Documento di indirizzo sull'utilizzo dell'HPV-DNA come test primario per lo screening del cancro del collo dell'utero. In: Piano nazionale della prevenzione 2010-2012. Azione centrale prioritaria concernente la definizione di documenti tecnici di sintesi delle

evidenze scientifiche a supporto della programmazione, monitoraggio e valutazione degli interventi di prevenzione oncologica nella popolazione a rischio. Disponibile in rete <http://www.osservatorionazionalecreening.it/sites/default/files/allegati/Screening.pdf>

- Ronco G, Dillner J, Elfström KM, Tunesi S, Snijders PJF, Arbyn M, Kitchener H, Segnan N, Gilham C, Giorgi-Rossi P, Berkhof J, Peto J, Meijer CJLM and the International HPV screening working group. Efficacy of HPV-based Screening for Preventing Invasive Cervical Cancer: follow-up of European randomised controlled trials. *Lancet*. 2014 Feb 8;383(9916):524-32.
- Dillner J, Rebolj M, Birembaut P, Petry KU, Szarewski A, Munk C, de Sanjose S, Naucler P, Lloveras B, Kjaer S, Cuzick J, van Ballegooijen M, Clavel C, Iftner T; Joint European Cohort Study. Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. *BMJ*. 2008 Oct 13;337:a1754.
- Ronco S, Accetta G, Angeloni C, Arbyn M, Barzon L, Biggeri A, Calvia M, Capoluongo E, Carozzi F, Cogo F, Confortini M, Cuzick J, Federici A, Frega A, Ghiringhello B, Gillio Tos A, Giordano L, Maioli P, Meijer CJLM, Naldoni C, Napoletano F, Perego D, Rabino V, Ribaldone R, Sapino A, Segnan N, Sideri M, Snijders PJF, Sotis C, Surico N, Zappa M, Zorzi M, Giorgi Rossi P. HTA report: Ricerca del DNA di papillomavirus umano (HPV) come test primario per lo screening dei precursori del cancro del collo uterino. *Epidemiol prev*. 2012; 36 (3/4 suppl 1):e1-e72.
- Accetta G, Biggeri A, Carreras G, Lippi G, Carozzi FM, Confortini M, Zappa M, Paci E. Is human papillomavirus screening preferable to current policies in vaccinated and unvaccinated women? A cost-effectiveness analysis. *J Med Screen*. 2010;17(4):181-9.
- Del Mistro A, Frayle H, Ferro A, Callegaro S, Del Sole A, Stomeo A, Cirillo E, Fedato C, Pagni S, Barzon L, Zorzi M; Veneto HPV-screening Working Group. Cervical cancer screening by high risk HPV testing in routine practice: results at one year recall of high risk HPV-positive and cytology-negative women. *J Med Screen*. 2014 Mar;21(1):30-7. doi: 10.1177/0969141314522219.
- Zorzi M, Del Mistro A, Farruggio A, de'Bartolomeis L, Frayle-Salamanca H, Baboci L, Bertazzo A, Cocco P, Fedato C, Gennaro M, Marchi N, Penon MG, Cogo C, Ferro A. Use of a high-risk human papillomavirus DNA test as the primary test in a cervical cancer screening programme: a population-based cohort study. *BJOG*. 2013 Sep;120(10):1260-7.
- Confortini M, Giorgi Rossi P, Barbarino P, Passarelli AM, Orzella L, and Tufi MC. Screening for cervical cancer with the Human papillomavirus test in an area of central Italy with no previous active cytological screening program. *J Med Screen*. 2010 Jun;17(2):79-86.
- Osservatorio Nazionale Screening. I programmi di screening in Italia. 2014. Disponibile in rete: http://www.osservatorionazionalecreening.it/sites/default/files/allegati/Screening_2014_web.pdf.
- GISCI. Survey GISCI sulle migranti nei programmi di screening cervicale. 2014. Disponibile in rete: http://www.gisci.it/documenti/documenti_gisci/GISCI-documenti-migranti-2014.pdf
- GISCI. Raccomandazioni sul test HR-HPV come test di screening primario e rivisitazione del ruolo del Pap test. 2010. Disponibile in rete: http://www.gisci.it/documenti/documenti_gisci/documento_hpv.pdf
- Piano Nazionale Della Prevenzione 2014-2018. Bozza presentata alla Conferenza Stato Regioni. Disponibile in rete: http://www.gisci.it/documenti/altri_documenti/piano-nazionale-prevenzione-2015-2018.pdf

IDEE E PROPOSTE DI RICONVERSIONE, ACCENTRAMENTO E RIORGANIZZAZIONE DEI SERVIZI IN REGIONE EMILIA-ROMAGNA

Sonia Prandi, Teresa Rubino, Cristina Fodero

Centro di Citologia Cervico Vaginale di Screening

Azienda Ospedaliera Arcispedale S. Maria Nuova I.R.C.C.S - Reggio Emilia

Il 2015 per la Regione Emilia-Romagna sarà l'anno del grande cambiamento del programma di screening di prevenzione dei tumori del collo dell'utero: verrà introdotto il test HPV come test di primo livello, al posto del pap test nelle donne fra 30 ed i 64 anni, mentre per coloro che hanno 25 – 29 anni il test di screening primario rimarrà il pap test.

Il passaggio, previsto gradualmente in cinque anni, comporterà anche una diversa modalità di prelievo e di trasporto: non più su vetrino strisciato, ma su mezzo liquido per avere la possibilità di effettuare sia test molecolari che la diagnostica citologica. In questo modo si potrà effettuare il triage di citologia in caso di test HPV positivo inviando in colposcopia o meno, a seconda del risultato, con un unico prelievo, senza richiamare la donna.

Su indicazione regionale, i test HPV verranno centralizzati in grandi laboratori, uno per Area Vasta. Per l'Area Vasta Emilia Nord sarà il Centro di Citologia Cervicovaginale di Screening dell'Azienda Ospedaliera S.Maria Nuova di Reggio Emilia. Per l'Azienda Unica della Romagna il laboratorio verrà collocato presso la struttura unificata di Pievesestina (Cesena), mentre per l'Area Vasta Centro, al momento, la collocazione definitiva non è ancora stata indicata.

La centralizzazione dell'esecuzione dei test HPV in pochi Centri è stata voluta nell'ottica dell'ottimizzazione delle risorse economiche, per la possibilità di automazione dei test molecolari, offrendo risposte altamente qualificate, con controlli di qualità che rispondano ad esigenze di scala e di uniformità dell'attività dello screening.

Nel fornire prestazioni in modo omogeneo su tutta la Regione, si offrono test che risulterebbero altrimenti costosi per la popolazione femminile nell'ottica di un percorso di equità. Con il test HPV è prevista anche la centralizzazione della lettura dei pap test di triage e dopo i 5 anni, dopo aver completato il percorso graduale di trasformazione del programma, anche l'allestimento e la lettura dei pap test di primo livello delle donne 25 - 30 anni con prelievi in fase liquida e possibilità del test HPV come triage di citologia in caso di anormalità citologica. Nei laboratori unici afferiranno anche i test di secondo livello.

Per la costruzione di un percorso di accentrimento e riconversione con il test HPV come screening primario nella realtà AVEN è stato necessario valutare il numero d'esami da effettuare annualmente rispetto la popolazione bersaglio, analizzare la situazione organizzativa che tiene conto dell'attività delle diverse Aziende Sanitarie afferenti al Laboratorio Unico, adattare l'attività di laboratorio al sistema del test che si utilizzerà, quando la gara regionale sarà conclusa.

Nell'ottica dei presupposti sopra citati, nell'attesa dell'esplicazione della gara regionale che sceglierà i sistemi di esecuzione dei test di screening, in Area Vasta, è stata effettuata una prima riunione con la presenza dei Direttori Sanitari delle 7 Aziende Sanitarie con il Laboratorio Unico e con i Direttori operativi AVEN di supporto organizzativo per il progetto.

Nel primo incontro è stata nominato un Coordinatore del Gruppo AVEN nella persona della Dott.ssa Cinzia Campari dell'AUSL di Reggio Emilia.

E' stato concordato un incontro successivo allargato con i Referenti delle Direzioni Sanitarie, i Referenti/Responsabili delle Anatomie Patologiche e delle Citologie, i Responsabili di Programmi di screening, i Referenti dei programmi informatici. Sono stati definiti Gruppi di lavoro su specifici argomenti. Il primo problema che è stato affrontato è stato quello di valutare attentamente le risorse umane presenti, per un percorso graduale di fattibilità e di riconversione: se nel Laboratorio Unico verranno convogliati molti esami, nelle altre Aziende si osserverà una diminuzione sostanziale numerica di richieste con esubero del personale dedicato. Il secondo tema affrontato è stata un'attenta analisi in merito all'organizzazione delle singole realtà Aziendali, per poter trovare soluzioni condivise di percorsi che portino a comportamenti comuni e rilevazione dei risultati.

Con il cambio del programma di screening sorgeranno nuove problematiche:

- legate ai Laboratori che effettueranno i test HPV
- legate alla diagnostica citologica
- legate ai nuovi indicatori degli screening.

La gestione dei nuovi programmi sopra indicati dovrà essere uniformata fra i Laboratori con scelte omogenee che tengano conto del tempo e delle modalità di stoccaggio del materiale da conservare: bocconcini di test HPV negativi e di test positivi. Queste decisioni saranno condivise fra i Laboratori Unici della Regione.

Controlli di qualità di laboratorio: problematiche aperte.

- Monitoraggio dell'adeguatezza del materiale. Come per il pap test si aprono alcune problematiche quali: - la perdita completa del materiale per contenitore aperto, - la perdita parziale del materiale. Nel primo caso il test è da ripetere, mentre nel secondo caso si può eseguire il test HPV, che se risulterà positivo, comporterà la necessità di allestire il pap test: in questo caso le cellule saranno rappresentative di un'eventuale lesione? Se il test HPV in caso contrario risulta negativo il sistema HPV adottato sarà in grado di fornire indicazioni se il materiale è sufficientemente idoneo?
- Controlli di qualità intra-laboratorio: a Reggio Emilia è utilizzato uno sistema il cui cut off è ≥ 1 RLU per il test HPV positivo: è stato deciso che qualora il risultato sia 0,90 RLU il test verrà ripetuto. In base al risultato si leggerà o meno il pap test.
- Controlli di qualità esterni: saranno definiti fra i tre Laboratori di Area Vasta
- Monitoraggio della qualità dei prelievi: come vengono monitorati i pap test inadeguati/insoddisfacenti, questa valutazione dovrà essere effettuata anche rispetto ai prelievi dei test HPV. In questo caso sarà concordata la % dei test inadeguati per Area Vasta.

Problematiche legate alla diagnosi citologica.

Il documento GISCi sulla citologia di triage ha previsto che i casi d'invio al secondo livello dovrebbero essere fra il 25 - 35 % dei casi HPV positivi. E' stata evidenziata una forte variazione fra i Centri italiani fra il 20 ed il 50% di invio in colposcopia. La popolazione positiva al test del 7.7 % circa.

Per la RER quanto inciderà la differenza di una popolazione più giovane cioè 30-35 anni? Potremo valutare ancora idoneo l'indicatore del 25 - 35 % per invio in colposcopia?

In base alla nostra esperienza diagnostica effettuata con la lettura dei pap test dello studio pilota che ha applicato il test HPV come screening primario, la categoria ASC-US è lievemente diminuita, ma

non scomparsa, il numero di diagnosi di LSIL è lievemente incrementato per inserimento anche di quelle modificazioni riferibili ad infezione virale prima interpretate come ASC-US; il numero di ASC-H è lievemente aumentato in rapporto alla diminuzione dell'ASC-US e per inserimento in questa categoria delle cellule piccole displastiche; per una maggior attenzione ed allerta, nella lettura, in caso di test HPV positivo, le lesioni ad alto grado si evidenziano maggiormente, soprattutto quelle "a piccole cellule", che nello screening possono sfuggire.

Il pap test diventa test di secondo livello e di triage per l'invio in colposcopia.

L'esperienza generale dei citologi è soprattutto sui pap test convenzionali; a Reggio Emilia la citologia in strato sottile è effettuata da circa 10 anni su tutto il secondo livello dello screening.

I tempi di lettura dei pap test convenzionali di screening sono di circa 8 -10 vetrini ora; 40 - 45 vetrini al giorno; 7500 - 9000 vetrini anno per citolettore. Diversa è la lettura dei pap test in strato sottile, di triage. Nella nostra esperienza il tempo di lettura dei pap test convenzionali di triage è di almeno 15 minuti per vetrino.

Inoltre la lettura con validazione di questi pap test deve essere effettuata da un dirigente biologo o patologo; nei casi complessi e/o positivi è necessaria la doppia lettura.

Per la poca esperienza in generale, comunque recente, in questo settore della diagnostica citologica, devono essere stabiliti quali controlli di qualità da effettuare.

Ipotesi:

- I pap test di triage valutati con una doppia lettura.
- I casi complessi sottoposti a lettura collegiale.
- Firma delle diagnosi fatta da un Dirigente (medico o biologo).
- I tempi di risposta da rivalutare per capire il fabbisogno del personale da dedicare.

Per i controlli di qualità interni è necessario programmare:

- CdQ fra più supervisor, con monitoraggio statistico delle categorie diagnostiche citologiche, controllo fra pari;
- % delle citologie inviate a colposcopia su test HPV positivi, per Area Vasta;
- % delle diverse categorie citologiche inviate al secondo livello, per Area Vasta;
- La revisione documentata dei pap test: citologia - / HPV +, che dopo 12 mesi diventano: citologia + e HPV +.
- Le correlazioni cito- istologiche rispetto al risultato del test HPV.

Per i controlli di qualità esterni è necessario promuovere CdQ fra i laboratori di Area Vasta con scambi di vetrini e di incontri collegiali.

Fra le Regioni inoltre dovranno essere identificati nuovi indicatori dello screening che tengano conto:

- dei test HPV inadeguati
- dei pap test insoddisfacenti
- la % invio al secondo livello.

Bibliografia

- La citologia di triage nei programmi di screening con test HPV come test primario. Documento GISCi 2013 Convegno Nazionale GISCi - Riva del Garda.
- HTA REPORT- Epidemiologia e Prevenzione, supplemento 1, n° 1 gennaio/febbraio 2012.
- HTA REPORT- Epidemiologia e Prevenzione, supplemento 1, n° 3/ 4 maggio 2012.
- HTA REPORT- Epidemiologia e Prevenzione, supplemento 2, n° 5 settembre- ottobre 2012

SURVEY AL 31/12/2012 DELLO SCREENING COLORETTALE IN EMILIA-ROMAGNA: ANALISI DEGLI INDICATORI ED APPROFONDIMENTI SULLE DISUGUAGLIANZE NELL'ACCESSO

Silvia Mancini,¹ Orietta Giuliani,¹ Rosa Vattiato,¹ Americo Colamartini,¹ Carlo Naldoni,² Alba Carola Finarelli,² Priscilla Sassoli de' Bianchi,² Eleonora Verdini,³ Francesca Francesconi,³ Cinzia Campari,⁴ Luisa Paterlini,⁴ Fabio Falcini¹

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

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

³*Servizio Sistema Informativo Sanità e Politiche Sociali, Regione Emilia-Romagna*

⁴*Azienda USL Reggio Emilia*

In Emilia-Romagna il programma di screening dei tumori del colon-retto, iniziato su tutto il territorio il 21 marzo 2005, si rivolge a residenti e domiciliati di entrambi i sessi in età 50-69 anni. La popolazione bersaglio viene invitata 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 di 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 dati, dei 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, per ogni singola azienda, viene compilata la scheda GISCoR informatizzata, predisposta dall'ONS. Mediante i dati del tracciato record individuale la scheda GISCoR del 2012 è stata elaborata centralmente ed inviata nelle scadenze previste all'ONS. La qualità dei dati elaborati è migliorata col tempo, grazie anche alla condivisione dei metodi di selezione della casistica da parte di tutto il gruppo di lavoro del flusso informativo. Con lo scarico del 20 dicembre 2013 (dati aggiornati al 30/11/2013) sono stati calcolati gli indicatori della scheda GISCoR riferita all'anno di attività 2012 e riportati di seguito.

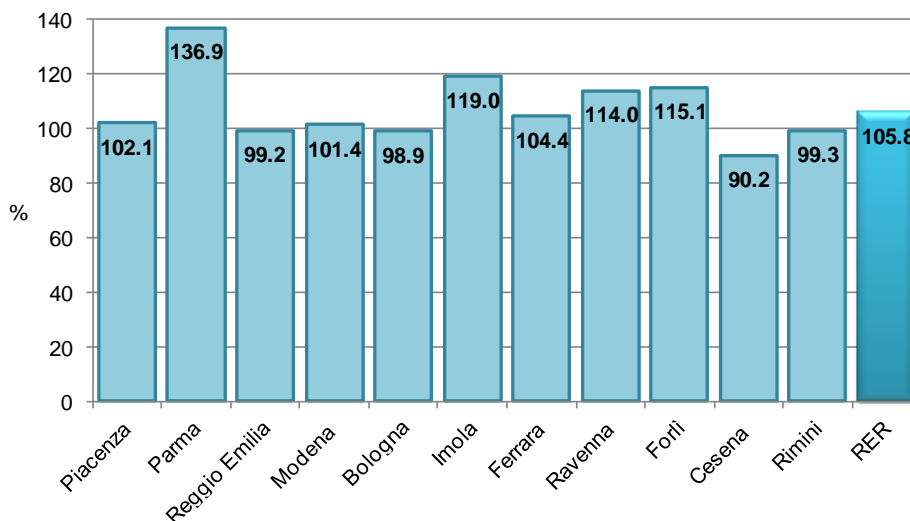
ESTENSIONE E PARTECIPAZIONE

Estensione degli inviti

L'estensione degli inviti è data dal numero di persone che hanno ricevuto l'invito allo screening sul totale di persone eleggibili nel periodo (un anno). Poiché il programma di screening coloretale della regione prevede di invitare la popolazione nell'arco di due anni, gli eleggibili di un anno sono rappresentati da metà della popolazione bersaglio, da cui vengono sottratte le persone non invitate in accordo con i criteri di esclusione del programma.

Nel 2011 sono state invitate allo screening circa 557.289 persone, pari al 105.8% della popolazione residente di 50-69 anni da invitare nell'anno (**Fig. 1**). Complessivamente, lo standard accettabile del GISCoR (>80%) è stato rispettato da tutti i programmi, mentre quello desiderabile (>95%) da 10/11. La variabilità intraregionale è modesta: il decimo percentile (valore al di sotto del quale si trova il 10% dei programmi con l'estensione più bassa) è pari al 99.0%, mentre il novantesimo percentile al 118.6%, evidenziando l'elevata estensione degli inviti per gran parte delle Aziende USL (AUSL).

Figura 1. Estensione corretta degli inviti per AUSL. Soggetti 50-69 anni. Anno 2012

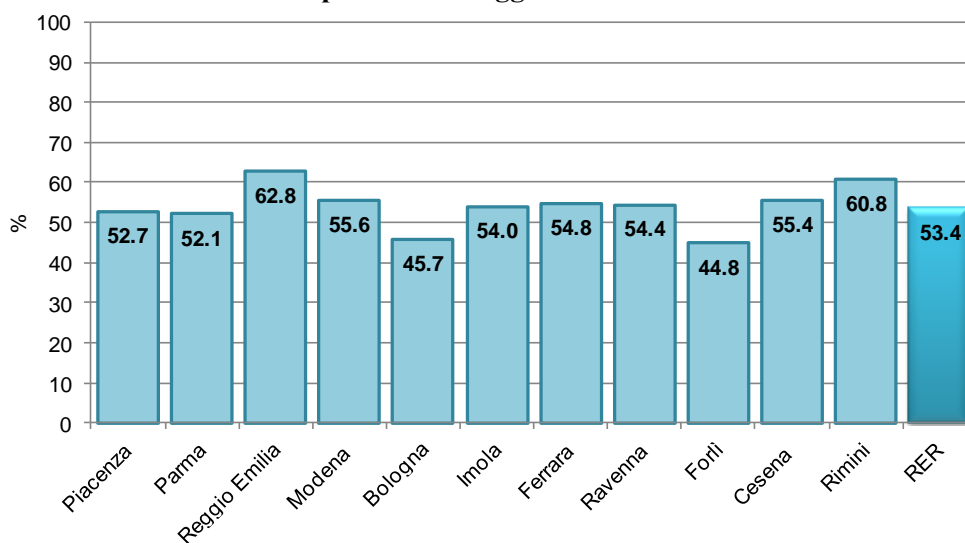


Adesione all'invito

Si riportano i dati relativi all'adesione corretta, calcolata come la proporzione di persone rispondenti sul totale della popolazione invitata, a cui sono sottratti gli inviti inesitati e le persone escluse dopo l'invito in seguito alla segnalazione di un test recente (FOBT o colonscopia).

Nel 2012 in Emilia-Romagna hanno eseguito il FOBT in seguito all'invito 292.371 persone, con un'adesione aggiustata del 53.4% (**Fig. 2**). Questo dato mostra un lieve aumento rispetto al valore medio regionale registrato nel 2011 (51.6%).

Figura 2. Adesione corretta all'invito per AUSL. Soggetti 50-69 anni. Anno 2012



Il decimo percentile è pari al 46.4%, valore superiore allo standard accettabile proposto dal GISCoR (>45%). Complessivamente, lo standard accettabile è stato raggiunto da 10/11 AUSL.

L'adesione all'invito è fortemente influenzata dalla storia di screening dei soggetti invitati. L'adesione dei soggetti invitati per la prima volta è pari al 46%, mentre tra coloro che non avevano aderito a precedenti inviti è stata del 12%. Infine, nei soggetti che avevano aderito a inviti precedenti è stata dell'83%.

Le femmine mostrano valori più elevati dei maschi (complessivamente 55.2% rispetto a 51.5%) tranne nelle fasce di età più avanzate, dove i valori di adesione sono sovrapponibili.

Indicatori diagnostici

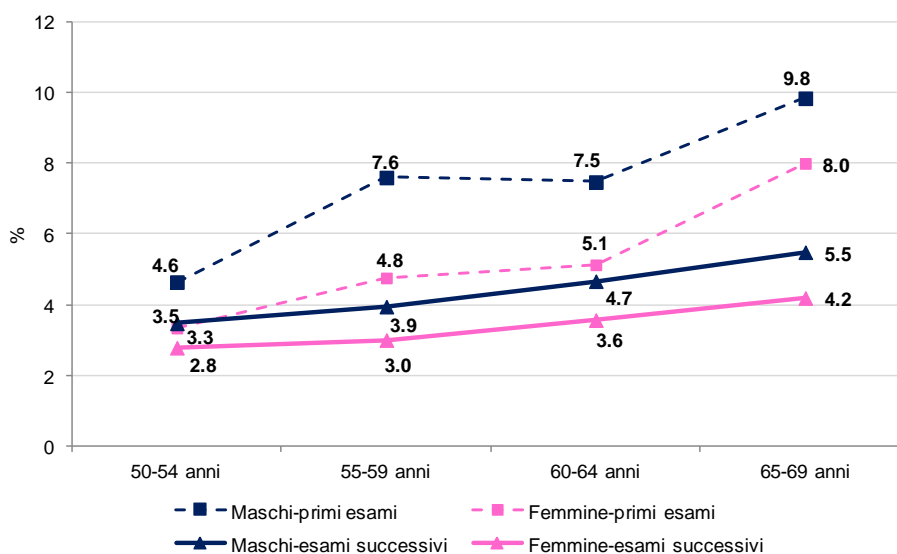
Gli indicatori diagnostici più importanti (test positivi, tassi di identificazione, valori predittivi positivi) sono fortemente influenzati dalla frequenza della malattia nella popolazione screenata. Sia il carcinoma sia le lesioni precancerose sono più frequenti nei maschi che nelle femmine e tendono a crescere progressivamente con l'età in entrambi i sessi. Inoltre, come atteso, la malattia è riscontrata con maggiore frequenza nei soggetti al primo esame di screening (round di prevalenza) che a quelli successivi (round di incidenza). Pertanto questi indicatori sono presentati separatamente per test di screening (primo e successivi), per sesso e per fascia quinquennale d'età.

Inoltre, per ottenere dati confrontabili tra le AUSL è stata effettuata una standardizzazione degli indicatori per sesso ed età, utilizzando come standard di riferimento i valori strato-specifici della popolazione screenata regionale totale, sia per gli indicatori relativi ai soggetti al primo test di screening che a quelli a esami successivi. Gli indicatori dei paragrafi seguenti sono relativi a 292.371 soggetti esaminati nel 2012, di cui 60.811 (21%) al primo esame e 231.560 (79%) a esami successivi.

Test positivi

Nei soggetti al primo esame di screening la proporzione di positivi è stata del 4.7%, con una certa omogeneità tra i valori delle AUSL. Lo standard accettabile (<6%) è stato rispettato da tutte le AUSL, mentre quello desiderabile (<5%) da 9/11. La proporzione di positivi è maggiore nei maschi rispetto alle femmine e aumenta progressivamente con l'età, seppure con minore intensità agli esami successivi, soprattutto nei maschi (Fig. 3).

Figura 3. Positività al FOBT per età, sesso ed episodio di screening. Soggetti 50-69 anni. Anno 2012

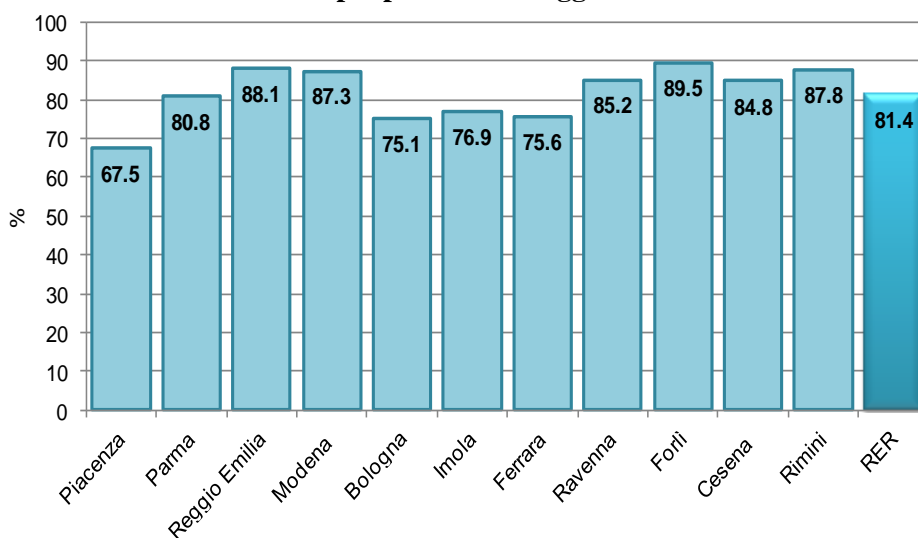


Adesione alla colonscopia

L'adesione all'approfondimento endoscopico è fondamentale perché un programma di screening coloretale ottenga una riduzione della mortalità da cancro del colon-retto. Complessivamente, nel 2012 ha aderito alla colonscopia l'81.4% delle persone con FOBT positivo (**Fig. 4**). Questo dato è in linea con e l'82.6% % del 2011 e l'82.3% del 2010.

6/11 AUSL hanno raggiunto lo standard accettabile (>85%), mentre nessuna AUSL ha raggiunto quello desiderabile (>90%). Considerando anche gli aderenti al clisma, cioè il numero di persone che eseguono "esclusivamente" RX a doppio contrasto o colonscopia virtuale, la proporzione di aderenti all'approfondimento aumenta in modo modesto ed è pari all'81.8% rispetto all'81.4% degli aderenti alla colonscopia.

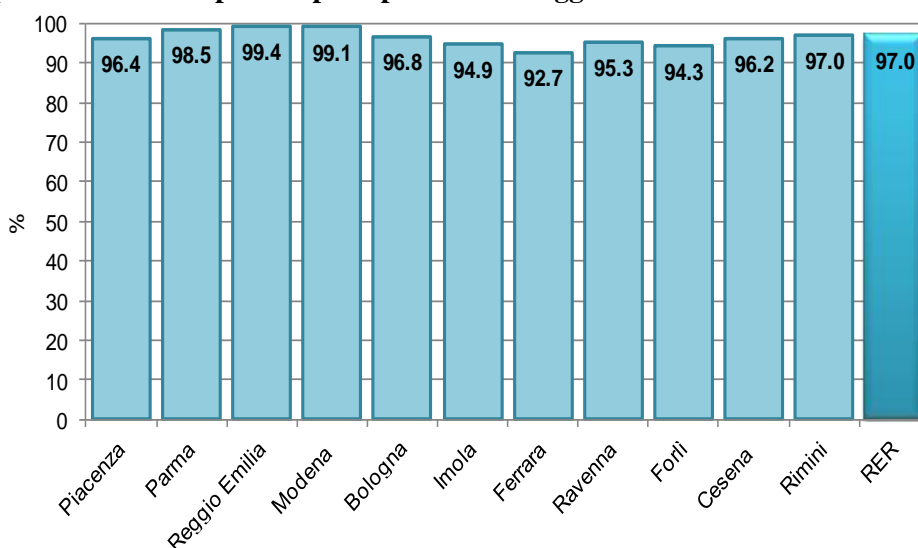
Figura 4. Adesione corretta alla colonscopia per AUSL. Soggetti 50-69 anni. Anno 2012



Colonscopie complete

Anche la completezza della colonscopia è un elemento cardine per l'efficacia di un programma di screening. Complessivamente è stato classificato come completo alla prima esecuzione il 97.0% delle colonscopie eseguite nel 2012 (**Fig. 5**), un risultato decisamente soddisfacente. Tutte le AUSL, infatti, hanno raggiunto lo standard desiderabile (>90%).

Figura 5. Proporzioni colonscopie complete per AUSL. Soggetti 50-69 anni. Anno 2012



Tassi di identificazione

Vengono riportati i tassi di identificazione (detection rate, DR) di tre tipi di lesioni: carcinomi invasivi, adenomi avanzati e adenomi iniziali. Le DR sono definite come numero di diagnosi istologicamente documentate ogni 1.000 persone screenate.

Complessivamente nel 2012, nei soggetti ai primi esami di screening sono stati diagnosticati 84 carcinomi (DR 1.4‰), 672 adenomi avanzati (DR 11.1‰) e 286 adenomi iniziali (DR 4.7‰) (**Fig. 6**). Nei soggetti sottoposti a esami successivi di screening sono stati diagnosticati 219 carcinomi (DR 0.9‰), 1.905 adenomi avanzati (DR 8.2‰), 1.179 adenomi iniziali (DR 5.1‰) (**Fig. 7**).

Figura 6. Tassi di identificazione di carcinoma, adenoma avanzato e adenoma iniziale ai primi esami per AUSL. Soggetti 50-69 anni. Anno 2012

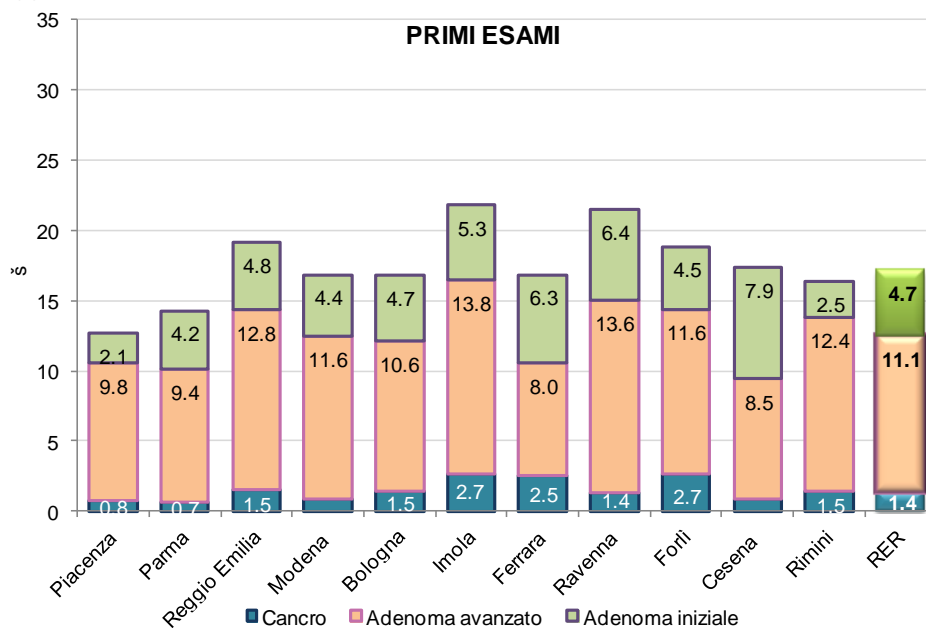
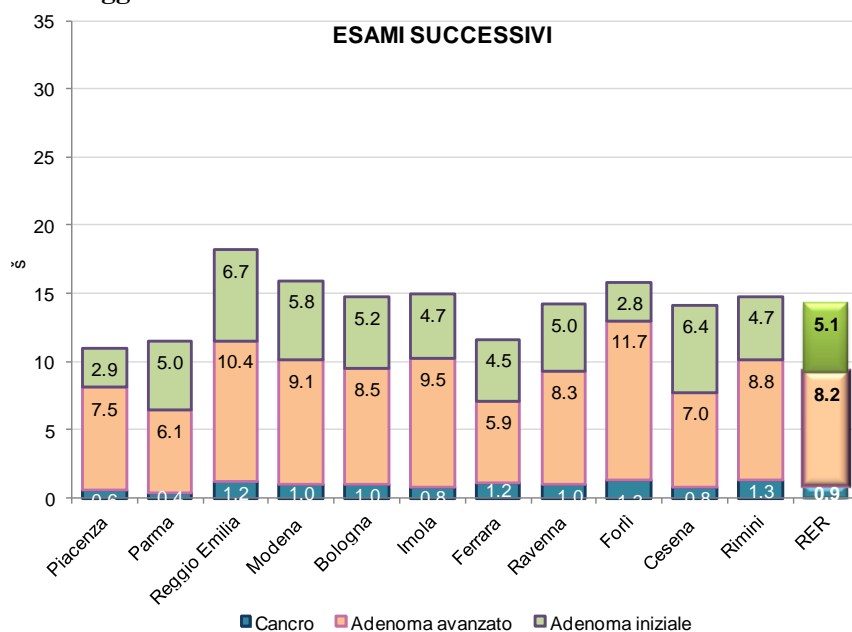


Figura 7. Tassi di identificazione di carcinoma, adenoma avanzato e adenoma iniziale agli esami successivi per AUSL. Soggetti 50-69 anni. Anno 2012



Valori predittivi positivi

I valori predittivi positivi (VPP) del FOBT alla colonscopia sono dati dal rapporto fra il numero di persone con diagnosi finale istologicamente confermata di carcinoma o adenoma avanzato e il numero totale di persone che ha eseguito una colonscopia di approfondimento per FOBT positivo.

Nel 2012 il FOBT ha confermato la capacità di selezionare i soggetti con carcinoma coloretale o adenoma avanzato, già evidenziata negli anni precedenti. Infatti, tra le 2.272 persone con approfondimento colonscopico in seguito a FOBT+ al primo esame di screening, è stata formulata una diagnosi di carcinoma nel 4% e di adenoma avanzato in un ulteriore 30% dei casi (**Fig. 8**). Agli esami successivi, i valori riferiti a 7.461 colonscopie di approfondimento sono stati rispettivamente pari a 2.9% per carcinoma e 25.5% per adenoma avanzato (**Fig. 9**).

Figura 8. Valore predittivo positivo di carcinoma e adenoma avanzato ai primi esami per AUSL. Soggetti 50-69 anni. Anno 2012

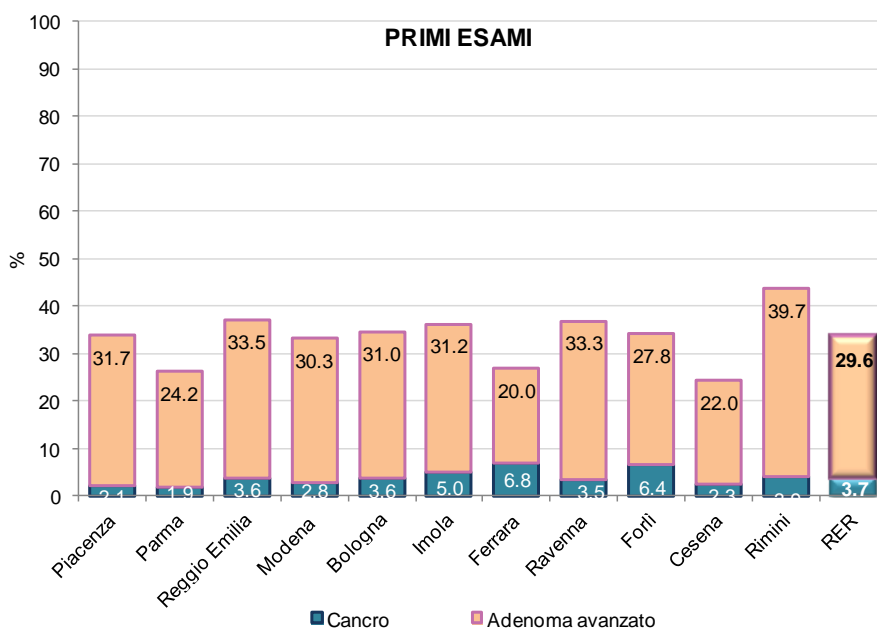
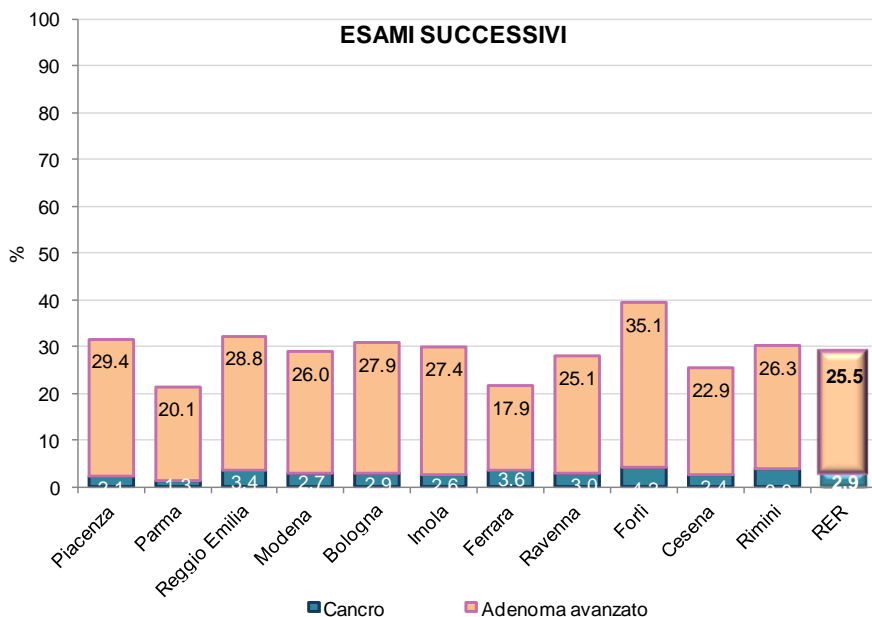


Figura 9. Valore predittivo positivo di carcinoma e adenoma avanzato agli esami successivi per AUSL. Soggetti 50-69 anni. Anno 2012



Tempi di attesa

Le latenze tra l'esecuzione del test e l'invio del risultato negativo o l'esecuzione dell'approfondimento (in caso di positività del FOBT) devono essere le minori possibili, per ridurre il carico di ansia nelle persone screenate.

Il tempo tra l'esecuzione del test e l'invio della risposta negativa è breve. Il 99.9% delle lettere di risposta negative è stato spedito entro 15 giorni dall'esecuzione del test.

Più difficile è garantire in tempi brevi la colonscopia ai soggetti con FOBT positivo. Complessivamente in regione nel 2012, la colonscopia è stata eseguita entro 30 giorni dalla processazione del FOBT nel 64% dei casi, mentre circa il 27% l'ha eseguita entro 60 giorni e circa il 9% oltre i due mesi. Solo 1/11 AUSL ha soddisfatto lo standard accettabile (>90% entro 30 giorni).

Stadio alla diagnosi

Complessivamente, sono stati diagnosticati 84 carcinomi al primo esame di screening e 219 agli esami successivi. La quota di adenomi cancerizzati sul totale dei carcinomi è stata del 26% al primo episodio di screening e del 22% a quelli successivi.

La **Tabella 1** mostra la distribuzione per stadio dei casi diagnosticati dal programma di screening. Le distribuzioni dei casi diagnosticati ai primi esami ed esami successivi sono simili. Complessivamente, la proporzione di casi in stadio III+ è stata del 30%, valore limite con lo standard accettabile (<30%).

Tabella 1. Distribuzione per stadio alla diagnosi. Soggetti 50-69 anni. Anno 2012

Stadio	Primi esami		Esami successivi		Totale esami	
	n	%	n	%	n	%
I	24	28.6	83	37.9	107	35.3
I*	11	13.1	18	8.2	29	9.6
II	13	15.5	40	18.3	53	17.5
III	23	27.4	60	27.4	83	27.4
IV	4	4.8	4	1.8	8	2.6
ignoto	9	10.7	14	6.4	23	7.6
Totale	84	100.0	219	100.0	303	100.0

*adenomi cancerizzati con solo trattamento endoscopico

Trattamento chirurgico

In **Tabella 2** sono riportati i dati relativi al tipo di intervento eseguito sulle lesioni diagnosticate allo screening. Per quanto riguarda i carcinomi, l'84.8% è stato sottoposto a intervento chirurgico, mentre il 8.3% ha eseguito solo trattamento endoscopico. Ci sono anche 20 persone invitate a intervento chirurgico di cui il programma non aveva ancora informazioni, al momento dell'invio dei

dati. Per i tumori pT1 la percentuale di coloro che eseguono solo trattamento endoscopico sale a circa il 25.0%. Degli adenomi avanzati il 97.5% è stato trattato esclusivamente con l'asportazione in corso di endoscopia.

Tabella 2. Distribuzione per trattamento chirurgico. Soggetti 50-69 anni. Regione Emilia-Romagna, Anno 2012

Primi esami + esami successivi	N° persone che hanno eseguito trattamento chirurgico		N° persone che hanno eseguito solo trattamento endoscopico		N° persone che hanno rifiutato l'intervento chirurgico		N° persone invitate ad intervento chirurgico di cui il programma non ha ancora informazioni		Totale	
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%
cancri	257	84.8 %	25	8.3 %	1	0.3 %	20	6.6 %	303	100 %
cancri pT1	75	75.0 %	25	25.0 %	0	0.0 %	0	0.0 %	100	100 %
adenomi avanzati	44	1.7 %	2,513	97.5 %	0	0.0 %	20	0.8 %	2,577	100 %

Raccomandazioni post colonscopia di approfondimento

Dal 2011 sono rilevate nella scheda GISCoR anche le raccomandazioni date dopo clean colon, in seguito a colonscopie di approfondimento (coorte di inviti 2011).

Tra i casi del 2012 con diagnosi di adenoma a basso rischio, l'indicazione più frequente è stata di ripetere la colonscopia a 5 anni (71,2%), mentre tra gli adenomi a rischio intermedio di ripetere la colonscopia a 3 anni (69.9%). Per gli adenomi ad alto rischio l'indicazione più frequente è stata di ripetere la colonscopia a 3 anni (circa il 33.0% dei casi), seguita dalla ripetizione della colonscopia a 1 anno (32.6%). Infine, agli adenomi cancerizzati nel 69.9% dei casi è stato indicato l'invio a chirurgia.

Rilevazione puntuale screening del colon-retto per cittadinanza

Le schede di avanzamento puntuali regionali consentono di verificare con maggior precisione l'avanzamento del programma di screening e la partecipazione della popolazione bersaglio. La scheda rappresenta una descrizione della situazione delle persone 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.

Per un approfondimento sulle disuguaglianze all'accesso dello screening coloretale, sono stati calcolati gli indicatori per cittadinanza (inviti al 30/06/2012 e adesione al 30/11/2012). Nelle successive **Tablelle 3-7** sono riportati i principali indicatori di avanzamento dello screening del colon-retto per residenti e domiciliati, distinguendo tra italiani, persone provenienti da Paesi a Sviluppo Avanzato (PSA) e persone provenienti da Paesi a Forte Pressione Migratoria (PFPM). È da sottolineare che non si riportano gli indicatori per i domiciliati PSA, a causa della scarsa numerosità della popolazione bersaglio in questa categoria.

Tabella 3. Rilevazione puntuale screening colon-retto (inviti al 30/06/2013 - adesione al 30/11/2013) per residenti italiani (Popolazione bersaglio N = 1.055.528)

AUSL	Allineamento del programma	Adesione grezza	Adesione corretta	Adesione all'invito corretta	Copertura documentabile del test	Copertura del test
PC	92.3	48.1	48.4	54.9	51.4	51.4
PR	89.6	47.4	48.0	56.0	51.7	51.7
RE	92.8	54.0	54.4	67.8	65.7	66.8
MO	94.7	46.8	47.2	56.0	55.7	57.0
BO	97.2	48.0	48.0	51.2	51.3	51.3
IMO	94.1	53.2	53.5	59.0	56.4	56.4
FE	92.0	50.0	50.2	57.0	53.6	54.2
RA	97.8	52.6	53.0	61.8	64.8	65.0
FO	88.2	33.5	33.7	45.1	46.0	46.9
CES	92.9	50.4	50.5	56.7	54.4	54.4
RN	94.3	48.7	48.7	53.7	51.2	51.7
RER	93.9	48.7	49.0	56.3	55.1	55.6

* tutti gli indicatori sono percentuali

Tabella 4. Rilevazione puntuale screening colon-retto (inviti al 30/06/2013 - adesione al 30/11/2013) per domiciliati italiani (Popolazione bersaglio N = 17.257)

AUSL	Allineamento del programma	Adesione grezza	Adesione corretta	Adesione all'invito corretta	Copertura documentabile del test	Copertura del test
PC	47.0	15.3	15.3	38.3	16.8	16.8
PR	66.4	17.8	17.9	27.4	18.7	18.7
RE	90.4	35.4	35.5	46.4	44.0	46.1
MO	89.3	27.7	27.8	38.0	33.7	35.3
BO	88.9	30.8	30.8	35.3	32.3	32.4
IMO	94.2	28.2	28.4	32.8	30.3	30.3
FE	58.2	14.4	14.5	28.5	20.1	21.8
RA	87.8	29.8	30.0	37.4	35.3	35.3
FO	45.1	9.3	9.4	29.8	18.4	21.1
CES	76.9	27.5	27.5	36.8	29.6	29.6
RN	82.0	23.6	23.6	33.3	24.6	26.8
RER	76.8	24.4	24.5	35.5	28.4	29.3

* tutti gli indicatori sono percentuali

Tabella 5. Rilevazione puntuale screening colon-retto (inviti al 30/06/2013 - adesione al 30/11/2013) per residenti PSA (Popolazione bersaglio N = 5.132)

AUSL	Allineamento del programma	Adesione grezza	Adesione corretta	Adesione all'invito corretta	Copertura documentabile del test	Copertura del test
PC	93.0	39.5	39.5	44.8	42.0	42.0
PR	80.8	25.1	25.4	32.3	27.1	27.1
RE	89.8	36.5	36.8	46.3	44.3	46.2
MO	89.8	32.8	33.0	40.2	37.3	38.6
BO	95.8	41.3	41.3	44.0	43.1	43.1
IMO	86.9	34.4	34.4	40.0	35.1	35.1
FE	70.6	23.7	23.9	34.4	25.0	25.0
RA	97.2	32.2	32.8	36.9	40.3	40.3
FO	61.7	18.3	18.4	35.0	25.4	25.4
CES	88.2	33.8	34.3	40.4	37.3	37.3
RN	91.8	44.1	44.1	49.9	45.2	45.8
RER	91.1	36.9	37.1	42.4	39.8	40.0

* tutti gli indicatori sono percentuali

Tabella 6. Rilevazione puntuale screening colon-retto (inviti al 30/06/2013 - adesione al 30/11/2013) per residenti PFPM (Popolazione bersaglio N = 75.061)

AUSL	Allineamento del programma	Adesione grezza	Adesione corretta	Adesione all'invito corretta	Copertura documentabile del test	Copertura del test
PC	88.3	30.0	30.0	38.6	30.9	30.9
PR	80.6	23.8	24.0	30.3	24.8	24.8
RE	90.7	36.0	36.1	43.6	39.9	40.2
MO	89.3	30.4	30.5	38.9	33.6	34.6
BO	96.1	32.3	32.3	34.1	33.7	33.7
IMO	92.7	32.6	32.6	36.9	33.5	33.5
FE	77.4	30.4	30.4	41.5	34.0	34.5
RA	97.2	34.0	34.0	37.3	39.3	39.4
FO	55.7	15.6	15.7	33.1	19.9	21.3
CES	94.7	33.1	33.1	35.6	34.9	34.9
RN	88.0	29.9	29.9	37.0	30.6	32.7
RER	89.0	30.7	30.8	36.9	33.2	33.6

* tutti gli indicatori sono percentuali

Tabella 7. Rilevazione puntuale screening colonretto (inviti al 30/06/2013 - adesione al 30/11/2013) per domiciliati PFPM (Popolazione bersaglio N = 4.994)

AUSL	Allineamento del programma	Adesione grezza	Adesione corretta	Adesione all'invito corretta	Copertura documentabile del test	Copertura del test
PC	64.1	4.4	4.4	13.6	4.9	5.1
PR	53.0	7.1	7.1	13.9	7.5	7.5
RE	85.9	21.0	21.1	27.8	22.5	23.4
MO	72.4	13.4	13.5	24.3	14.8	16.1
BO	79.5	16.1	16.1	20.4	16.7	16.7
IMO	96.8	13.9	14.0	14.8	14.3	14.3
FE	55.6	13.3	13.3	26.7	17.0	19.3
RA	90.7	19.3	19.4	22.4	21.1	21.1
FO	85.9	14.8	14.8	22.0	16.3	17.0
CES	90.6	34.4	34.4	37.9	34.4	34.4
RN	88.6	23.9	23.9	32.4	24.2	27.5
RER	77.4	15.3	15.3	22.9	16.4	17.2

* tutti gli indicatori sono percentuali

Bibliografia

- Zorzi M, Fedato C, Grazzini G, Sassoli de' Bianchi P, Naldoni C, Pendenza M, Sassatelli R, Signore C, Visioli CB, Zappa M. Screening for colorectal cancer in Italy, 2010 survey. *Epidemiol Prev.* 2012 Nov-Dec;36(6 Suppl 1):55-77. Italian.
- Regione Emilia-Romagna (2013), Collana “Contributi” n.74: I programmi di screening oncologici – Emilia-Romagna, Report al 2010

I dati di sorveglianza PASSI sulla diagnosi precoce dei tumori del colon-retto: confronto fra Emilia-Romagna e Italia (2011-2013)

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

Nel triennio 2011-13 a **livello nazionale** il 40% delle persone 50-69enni ha riferito di aver eseguito un esame di screening coloretale (sangue occulto negli ultimi 2 anni o colonscopia/rettosigmoidoscopia negli ultimi 5 anni); la copertura ai test di screening presenta significative differenze territoriali (Nord 61%, Centro 43% e Sud 18%, range: 12% Puglia - 71% Emilia-Romagna) (**Fig. 1 e 2**).

Figura 1. Esame per la prevenzione dei tumori coloretali nei tempi raccomandati ^ (%)

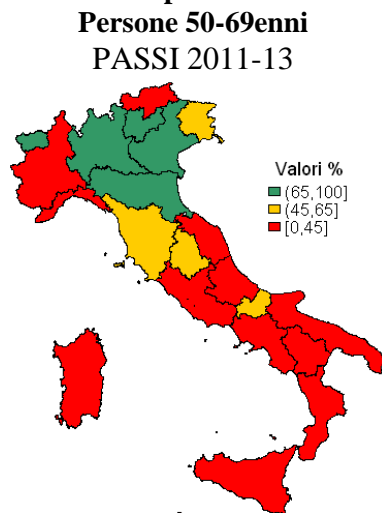
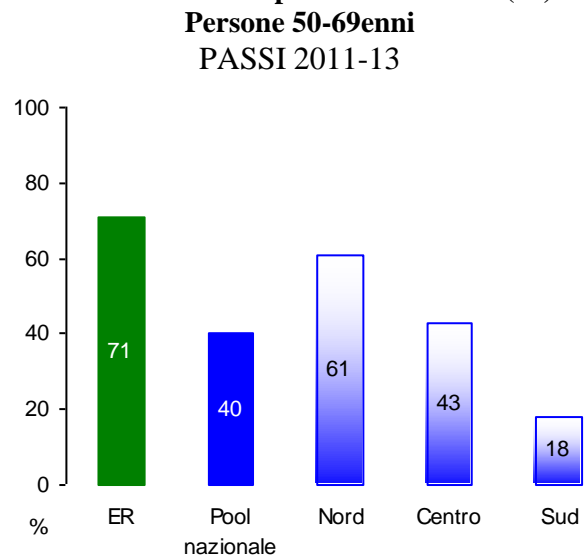


Figura 2. Esame per la prevenzione dei tumori coloretali nei tempi raccomandati ^ (%)

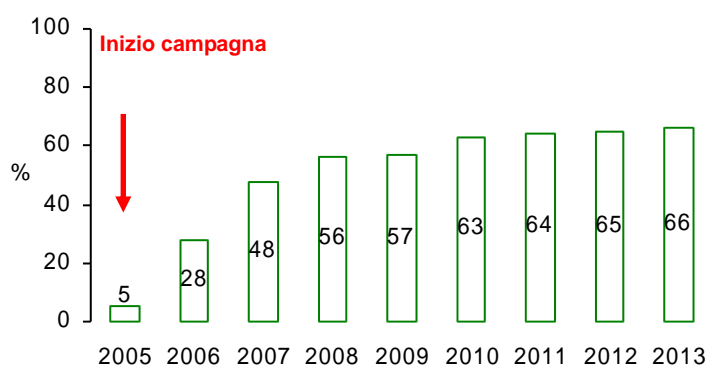


^ Aver eseguito un sangue occulto negli ultimi 2 anni oppure una colonscopia/rettosigmoidoscopia negli ultimi 5 anni; il Piemonte contribuisce al dato nazionale con un algoritmo dedicato che tiene conto del diverso protocollo di screening (rettosigmoidoscopia a 58 anni o in alternativa ricerca del sangue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

Nel triennio 2011-13 in **Emilia-Romagna** la copertura al test di screening coloretale è sensibilmente più alta rispetto alla media nazionale: il 71% delle persone 50-69enni intervistate ha riferito di aver eseguito un esame per la diagnosi precoce dei tumori coloretali (ricerca sangue occulto e/o colonscopia/rettosigmoidoscopia) in accordo con le linee guida. In particolare il 65% dei 50-69enni ha eseguito la ricerca del sangue occulto negli ultimi due anni e il 19% una colonscopia/rettosigmoidoscopia preventiva negli ultimi 2 anni; il 13% ha eseguito entrambi gli esami.

In Regione i programmi di screening aziendali sono partiti dal 2005: dopo un'iniziale fase di avvio, già nel 2007 è stata raggiunta a livello regionale una copertura per la ricerca del sangue occulto superiore al 45%, che si è confermata successivamente in aumento progressivo (**Fig. 3**).

Figura 3. Ricerca di sangue occulto negli ultimi 2 anni (%)
Persone 50-69enni
 Emilia-Romagna PASSI 2005-13



Relativamente all'evoluzione temporale, si evidenzia un significativo andamento in crescita della copertura della ricerca del sangue occulto delle feci eseguito secondo le linee guida a livello nazionale come regionale (**Fig. 4a**). Il trend dell'adesione allo screening sia all'interno di programmi organizzati sia al di fuori dei programmi organizzati non mostrano incrementi significativi (**Fig. 4b**).

Figura 4a. Ricerca di sangue occulto negli ultimi 2 anni (%)
Persone 50-69enni
 PASSI 2008-13*

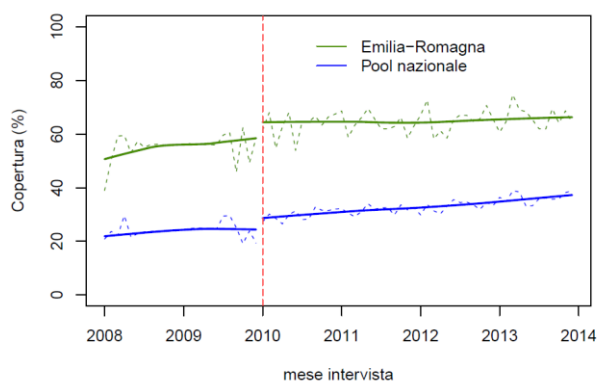
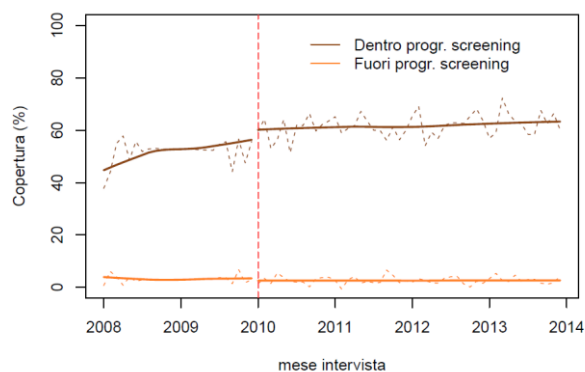


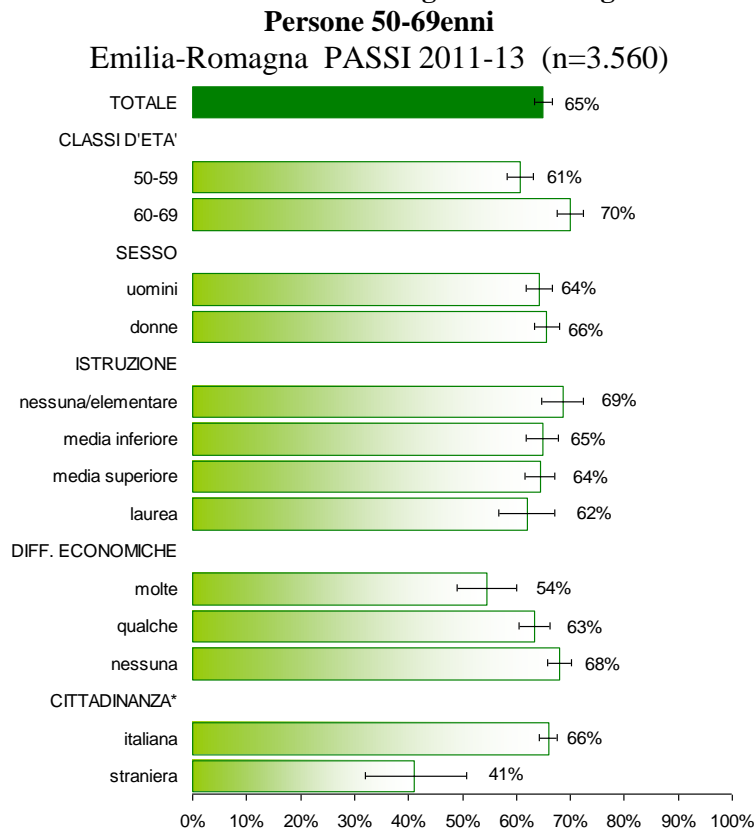
Figura 4b. Ricerca di sangue occulto negli ultimi 2 anni (%)
Persone 50-69enni
 Emilia-Romagna PASSI 2008-13*



* Nel 2010 è stata modificata la sezione sullo screening coloretale per distinguere la ricerca del sangue occulto dalla colonscopia/rettosigmoidoscopia

In **Emilia-Romagna**, l'esecuzione di una ricerca del sangue occulto preventiva negli ultimi 2 anni è risultata significativamente minore nelle persone con 50-59 anni, in quelle con molte difficoltà economiche riferite e con cittadinanza straniera (**fig. 5**)

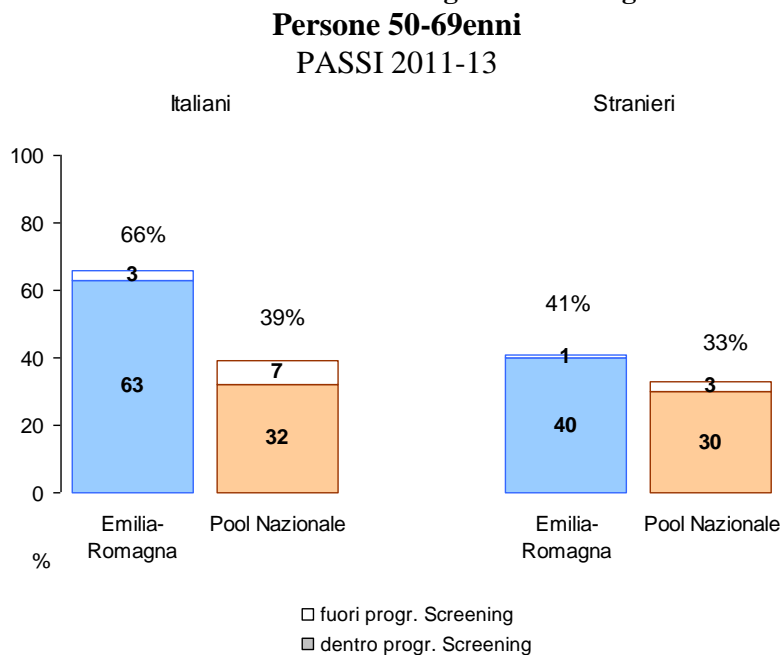
Figura 5. Esecuzione della ricerca del sangue occulto negli ultimi 2 anni (%)



* Cittadinanza italiana: persone con cittadinanza italiana o provenienti da altri Paesi a Sviluppo Avanzato (PSA)
Cittadinanza straniera: persone immigrate da Paesi a Forte Pressione Migratoria (PFPM)

La percentuale di persone che ha riferito un test preventivo nei tempi raccomandati è maggiore in Emilia-Romagna sia negli italiani sia negli stranieri, rispetto all'adesione nazionale (**Fig. 6**).

Figura 6. Esecuzione della ricerca del sangue occulto negli ultimi 2 anni(%)

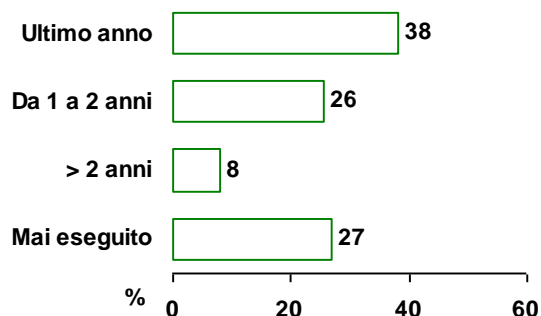


Periodicità di esecuzione del sangue occulto

In **Emilia-Romagna** il 38% delle persone intervistate ha riferito di aver eseguito la ricerca del sangue occulto nell'ultimo anno e il 26% 1-2 anni prima.

Una quota non trascurabile (27%) non ha mai eseguito l'esame.

Figura 7. Periodicità di esecuzione nella ricerca del sangue occulto (%) Emilia-Romagna PASSI 2011-13



Promozione per l'esecuzione della ricerca del sangue occulto

La maggior parte delle persone 50-69enni intervistate ha riferito di aver ricevuto una lettera di invito dall'AUSL (88%) e di aver visto o sentito una campagna informativa (64%); meno della metà (40%) 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**).

Figura 8. Interventi di promozione della ricerca del sangue occulto (%) Emilia-Romagna PASSI 2011-13

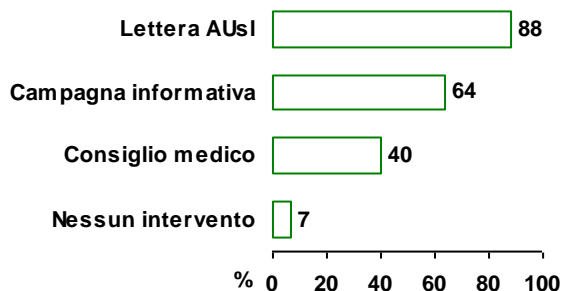
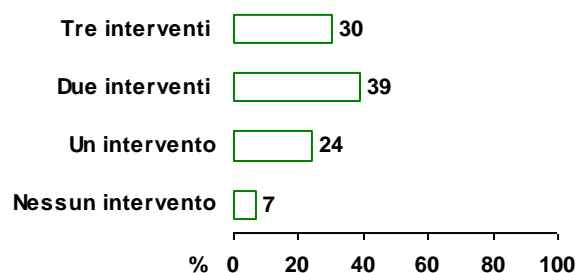


Figura 9. Interventi di promozione della ricerca del sangue occulto (%) Emilia-Romagna PASSI 2011-13



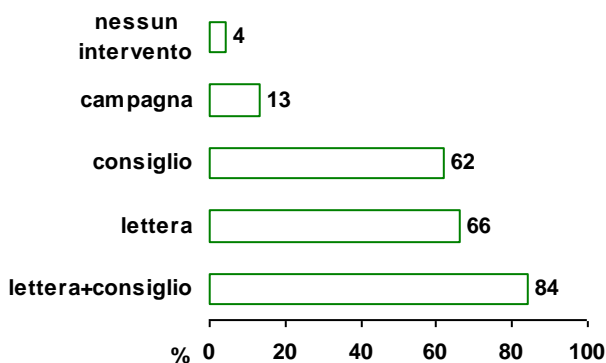
Efficacia degli elementi di promozione

Nelle persone raggiunte da più interventi di promozione, l'adesione alla ricerca del sangue occulto è maggiore: infatti ha eseguito l'esame la maggior parte delle persone (84%) che ha ricevuto la lettera di invito associata al consiglio, mentre solo il 4% 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 della ricerca del sangue occulto in rapporto agli interventi di promozione ricevuti (%)

Emilia-Romagna PASSI 2011-13

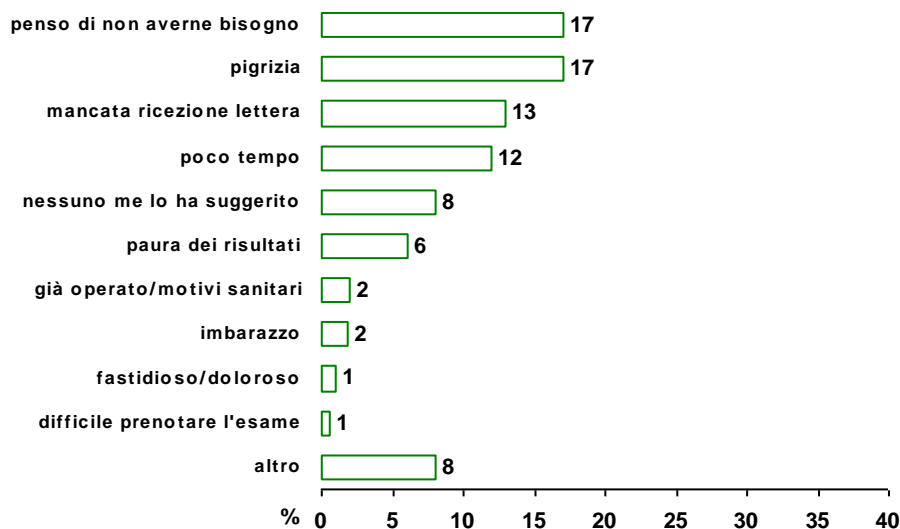


Perché non è stata eseguita la ricerca del sangue occulto?

In **Emilia-Romagna** più di un terzo (35%) delle persone di 50-69 anni non è risultata coperta per la ricerca del sangue occulto, in quanto non ha mai eseguito l'esame (27%) o l'ha eseguito da oltre 2 anni (8%).

La non esecuzione dell'esame pare associata a una molteplicità di fattori, tra cui la percezione di un esame non necessario gioca un ruolo importante: il 17% pensa di non averne bisogno, il 17% non lo ha effettuato per pigrizia e il 12% per mancanza di tempo; il 13% non ha ricevuto la lettera di invito e l'8% non ha ricevuto il consiglio (**Fig. 11**).

Figura 11. Motivi della non esecuzione della ricerca del sangue occulto (%)
Emilia-Romagna PASSI 2010-13



Conclusioni

La copertura stimata nelle persone 50-69enni relativa all'esecuzione degli esami di screening coloretali in Emilia-Romagna è cresciuta negli ultimi anni sostanzialmente per l'avvio dei programmi di screening organizzati in tutte le AUSL, anche se oltre un terzo della popolazione target è non risulta ancora coperta.

Questo programma, di più recente avvio rispetto agli screening mammografico e cervicale, è quello in cui rimangono più evidenti differenze di accesso per livello d'istruzione e cittadinanza; queste criticità sono state recepite nel Piano della Prevenzione Regionale, con la promozione di specifiche azioni per aumentare l'adesione al programma.

Bibliografia

- Istituto Superiore di Sanità. “Sistema di sorveglianza Passi. Rapporto nazionale 2012”.
- Roma: <http://www.epicentro.iss.it/passi/dati/ScreeningColoretale.asp>
- 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>
- Area web dedicata al Passi regionale dell'Emilia-Romagna.
- <http://www.ausl.mo.it/dsp/flex/cm/pages/ServeBLOB.php/L/IT/IDPagina/2690>

ANALISI DEI CASI DA REGISTRO TUMORI DI PATOLOGIA DEI TUMORI COLORETTALI DELLA REGIONE EMILIA-ROMAGNA

Orietta Giuliani,¹ Silvia Mancini,¹ Rosa Vattiato,¹ Alessandra Ravaioli,¹ Fabio Falcini,¹ Carlo Naldoni,² Alba Carola Finarelli,² Priscilla Sassoli de' Bianchi²

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

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

Il carcinoma del colon-retto è in assoluto il tumore a maggiore insorgenza nella popolazione italiana, con quasi 52.000 diagnosi stimate per il 2012. Tra i maschi si trova al terzo posto, preceduto da prostata e polmone (14% di tutti i nuovi tumori), nelle femmine al secondo posto, preceduto dalla mammella, con 14%. Nella classifica dei tumori più frequenti per gruppi di età il carcinoma del colon-retto occupa sempre posizioni elevate, variando nelle diverse età tra l'8 e il 15% negli uomini e tra il 5 e il 17% nelle donne.

La diffusione dei fattori di rischio, l'anticipazione diagnostica e l'aumento dell'età media della popolazione sono alla base della progressiva crescita dell'incidenza di questo tumore negli ultimi decenni. Al netto dell'effetto età, questo tumore conferma il trend in crescita nei maschi (solo però nelle localizzazioni coliche), mentre nelle femmine appaiono stabili sia le forme coliche che quelle retali. Sulla base della situazione attuale si prevedono per il 2012 quasi 20.000 decessi per carcinoma del colon-retto (di cui il 55% negli uomini), neoplasia al secondo posto nella mortalità per tumore (11% nei maschi, 12% nelle femmine).

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,
- l'incidenza attraverso l'identificazione e la cura delle lesioni precancerose quali gli adenomi avanzati.

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

Il RTP del colon-retto archivia tutti i casi incidenti dall'01/01/2003 attraverso i Registri di popolazione già esistenti (Provincia di Piacenza, Parma, Reggio Emilia, Modena, Ferrara e Romagna) e attraverso l'istituzione del Registri di Patologia di Bologna (area sprovvista di un registro di popolazione), coprendo un'area geografica con una popolazione residente totale di 4.432.439 abitanti al 1 gennaio 2011.

Il periodo analizzato nel seguente rapporto è il 2003-2010. Per i registri tumori di Piacenza, Reggio Emilia e Modena i dati sono disponibili dal 2004.

Il Registro di patologia di Bologna e il registro Tumori di Ferrara concorrono rispettivamente con i dati del periodo 2004-2007 e 2003-2008.

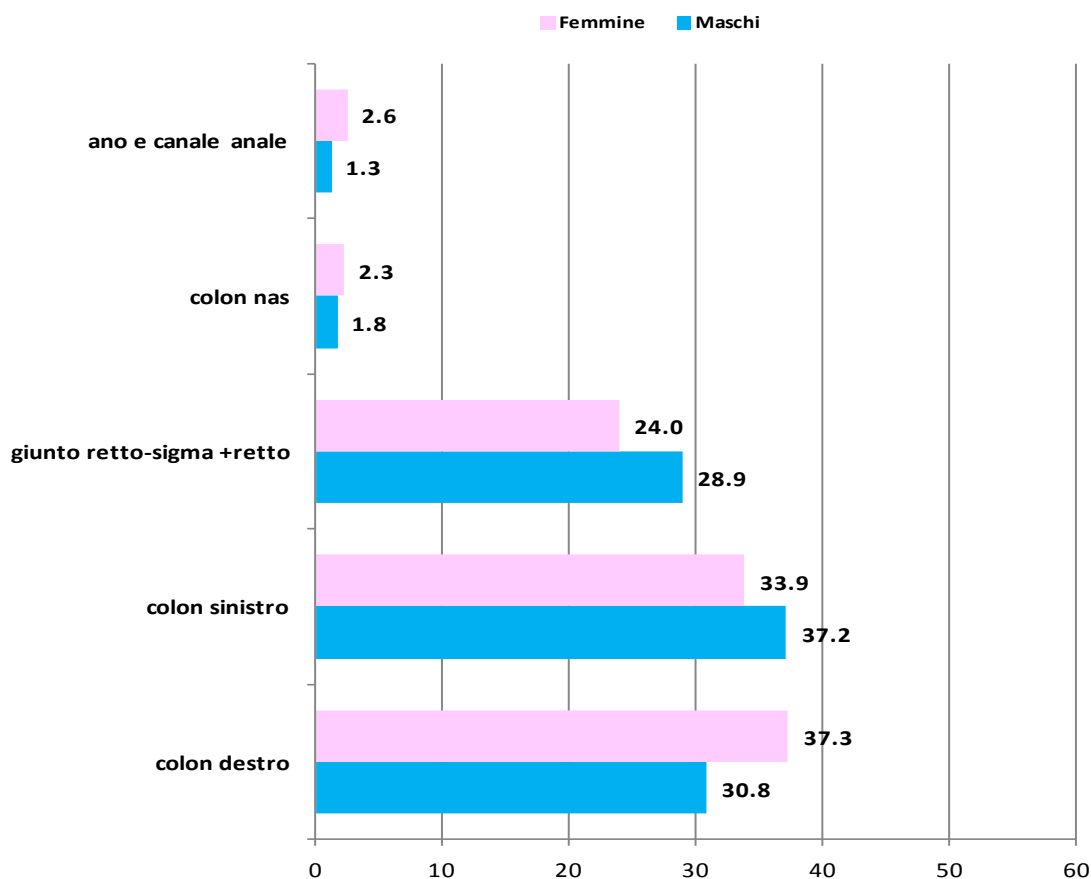
Dall'analisi dei dati risultano 27.266 tumori infiltranti e 1.323 tumori in situ.

Il 94.7% dei casi invasivi 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 nell'ano, canale anale.

Con la distribuzione percentuale del totale dei casi invasivi per sede e per sesso osserviamo (**Grafico 1**):

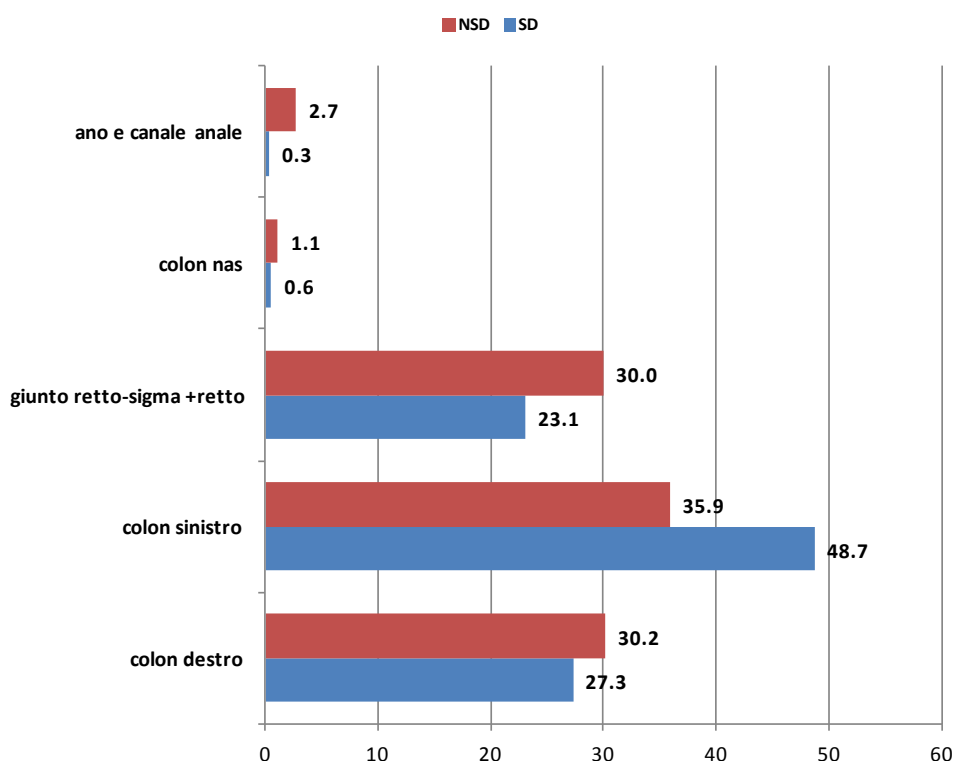
- Nel sesso femminile una maggiore percentuale dei casi localizzati nel colon destro (dal cieco al colon trasverso) è pari al 37.3%
- Nel sesso maschile sono invece più frequenti nel colon sinistro (dalla flessura splenica al sigma) 37.2% e nel giunto retto sigma-retto 28.9%

Grafico 1. Distribuzione percentuale di casi invasivi suddivisi per sede e sesso



Se si considerano i casi in età 50-69 anni, negli anni di attività del programma di screening (2005-2010) l'analisi si restringe a 8.064 casi con tumore invasivo, di cui il 38% è stato diagnosticato all'interno del programma (SD) e il rimanente 62% ha ricevuto la diagnosi al di fuori del programma di screening (NSD). Se confrontiamo i casi invasivi SD (3.047) con i casi invasivi NSD (5.017) sono presenti alcune differenze: i casi SD riportano più frequentemente una localizzazione nel colon sinistro, mentre per le altre localizzazioni si registrano percentuali più elevate nei casi NSD (**Grafico 2**).

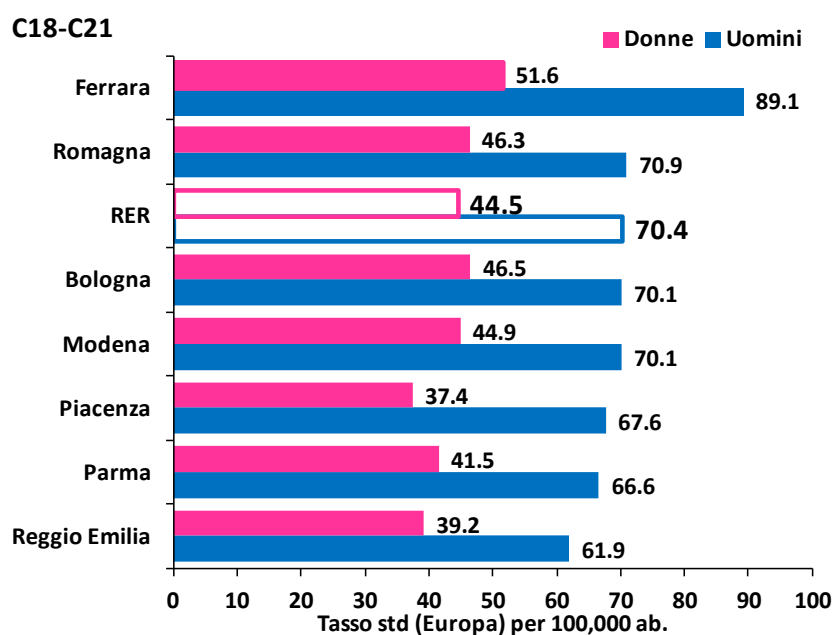
Grafico 2. Distribuzione percentuale di casi invasivi suddivisi per sede e stato di screening



Incidenza

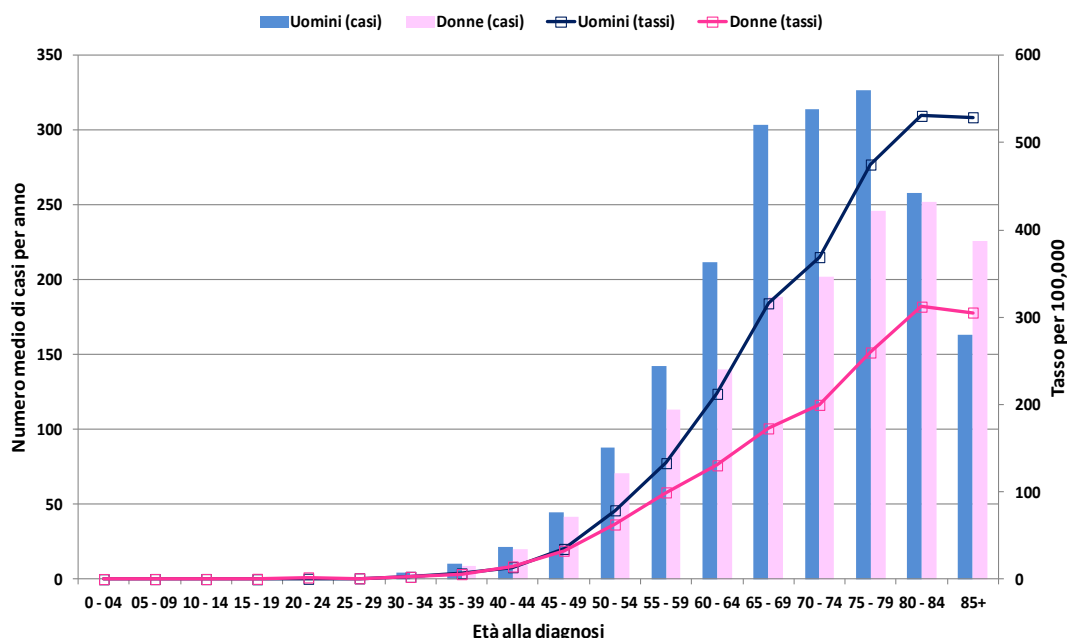
In Regione Emilia-Romagna nel periodo 2003-2010 sono stati registrati 15.132 casi di tumore del colon-retto (sede C18-C21) tra gli uomini e 12.134 tra le donne. A cui corrisponde, rispettivamente, un tasso standardizzato di 70.4 casi per 100.000 uomini e 44.5 casi per 100.000 donne: dall'analisi dell'incidenza specifica per Registro Tumori si osserva l'incidenza più elevata di tumore del colon-retto a Ferrara e in Romagna tra gli uomini. Anche per le donne si sono osservati tassi di incidenza più elevati in queste aree, ma le differenze sono meno marcate (**Grafico 3**).

Grafico 3. Incidenza Specifica per registro. Tumore del colon retto (C18-C21), tasso standardizzato per età, Regione Emilia-Romagna (RER). 2003-2010



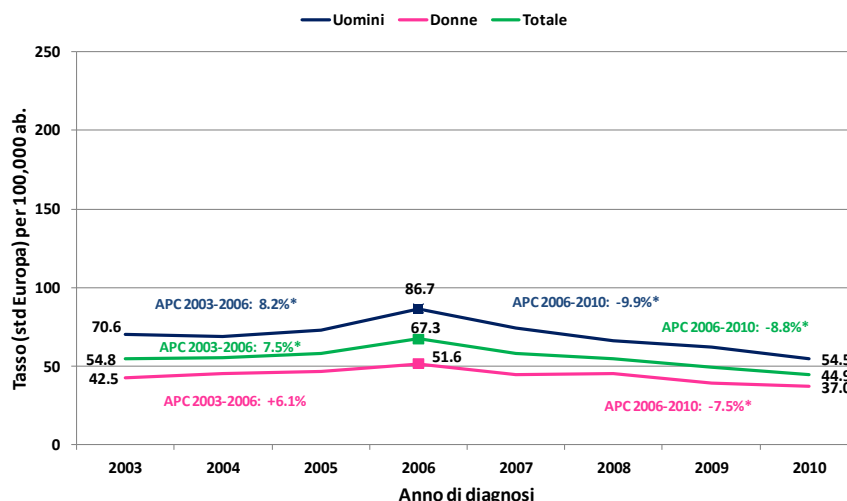
Nel **Grafico 4** è riportata l'incidenza specifica per età (sede C18-C21) e il numero medio di casi incidenti per anno. I tassi d'incidenza aumentano costantemente a partire dai 50 anni, raggiungendo il picco negli ultra 80enni. L'incidenza è più elevata nel sesso maschile, rispetto a quello femminile e questo gap è più evidente tra i 65 e 74 anni.

Grafico 4. Incidenza specifica per età. Tumore del colon-retto (C18-C21), numero medio di casi incidenti per anno e tasso età-specifico, RER 2003-2010



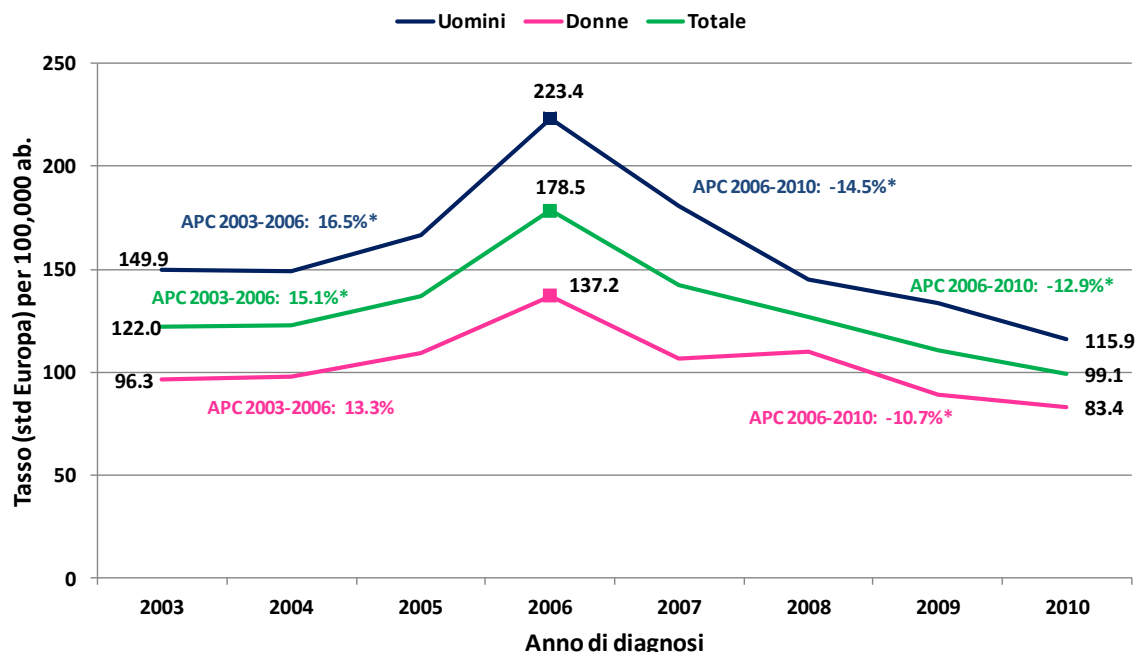
I tassi standardizzati di incidenza sulla popolazione europea calcolati per il periodo 2003-2010 per le sedi del colon-retto C18-C21 mettono in evidenza un aumento dell'incidenza in accordo con l'attivazione del programma di screening (**Grafico 5**). L'aumento del tasso di incidenza nel 2006 si è osservato 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. Dopo il 2006, quando a un anno dall'attivazione del programma di screening l'incidenza ha raggiunto il picco, si è assistito a una diminuzione dei tassi fino ad un ritorno dell'incidenza agli stessi livelli del pre-screening, se non addirittura inferiori.

Grafico 5. Tassi di incidenza standardizzati per età (popolazione europea) specifici per anno e sesso, nel periodo 2003-2010 (APC = variazione percentuale media annua)



Nel **Grafico 6** sono riportati i tassi d'incidenza standardizzati per età specifici anno e sesso, per la classe 50-69 anni, periodo 2003-2010. Dall'analisi dei casi in età 50-69 anni osserviamo tassi d'incidenza standardizzati più elevati rispetto a quelli osservati per tutte le età.

Grafico 6. Tassi di incidenza standardizzati per età (popolazione europea) specifici per anno e sesso, nel periodo 2003-2010



Per il tumore del colon-retto abbiamo confrontato i tassi d'incidenza nel 2003-2004 con il biennio 2005-2006, il biennio 2007-2008 e il biennio 2009-2010. L'aumento di incidenza più elevato si è verificato nel biennio 2005-2006 ed ha interessato le persone (di entrambi i sessi) con un'età compresa tra 55 e 74 anni. Nel biennio 2009-2010 si osserva una diminuzione dell'incidenza, tale diminuzione risulta maggiore per le persone di età 75+ (**Grafico 7** e **Grafico 8**).

Grafico7. Trend temporale d'incidenza. Tumore del colon-retto (C18-C21), tassi età-specifici per periodo di diagnosi, RER 2003-2010, Uomini

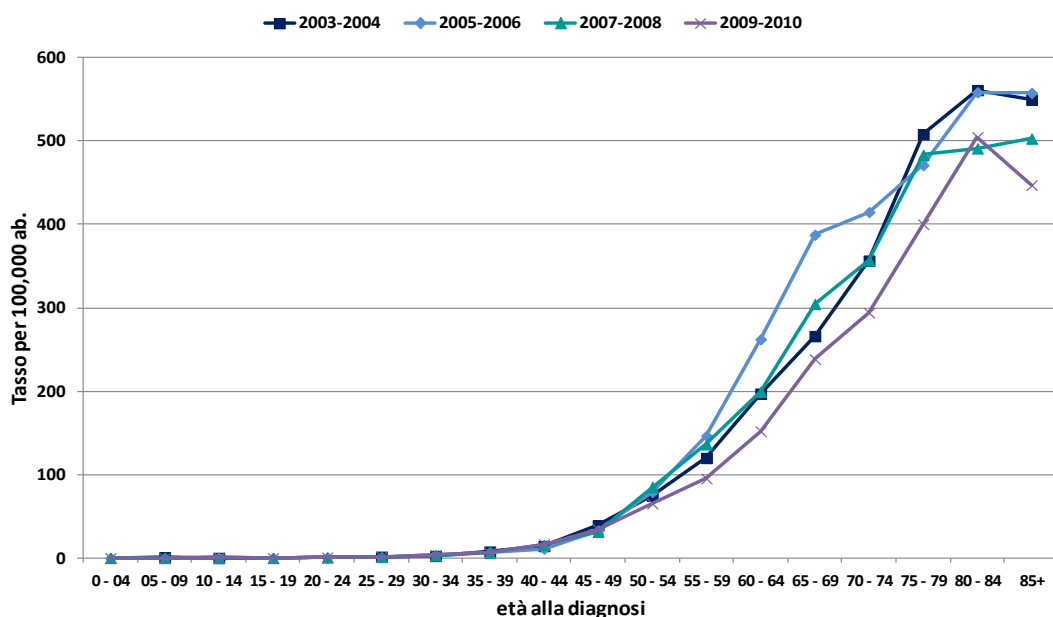
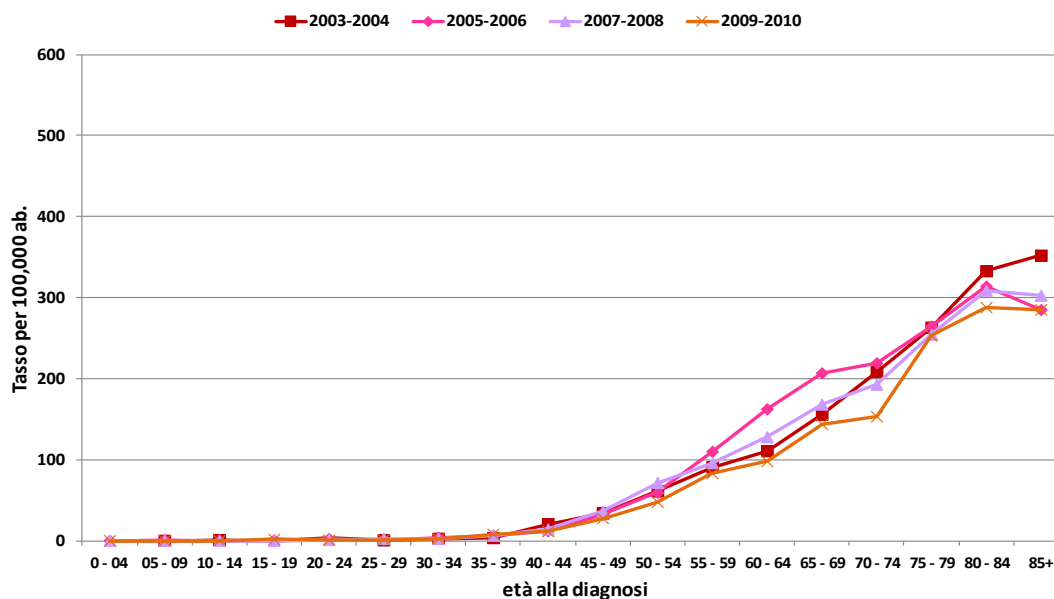


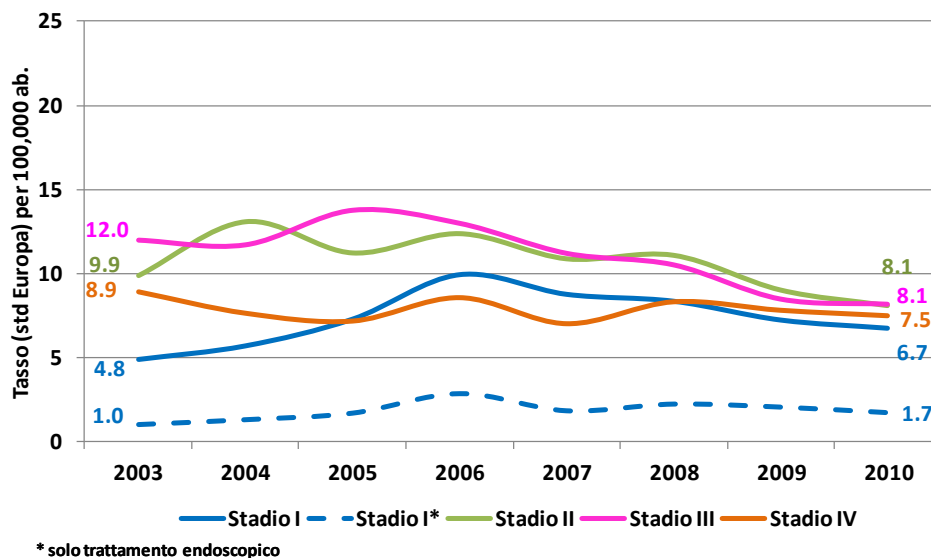
Grafico 8. Trend temporale d'incidenza. Tumore del colon-retto (C18-C21), tassi età-specifici per periodo di diagnosi, RER 2003-2010, Donne



Stadio TNM

Esaminando negli uomini i tassi d'incidenza dei casi infiltranti di tumore del colon-retto (C18-C20), con stadio noto, nel periodo 2003-2010 si osserva come gli stadi I e I* (casi con trattamento endoscopico) presentino un trend crescente con un picco nel 2006, in accordo con l'introduzione di un programma di screening organizzato. Lo stadio I ha comunque nel 2010 un tasso di poco inferiore rispetto a quello del prescreening (**Grafico 9**). Lo stadio II diminuisce nel tempo e nel 2010 raggiunge livelli inferiori a quelli del 2003.

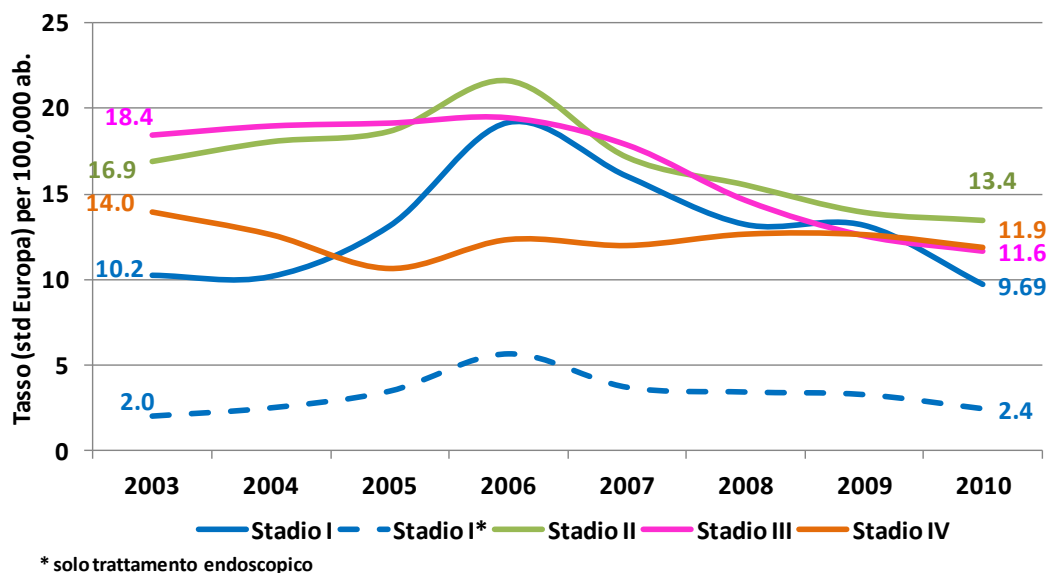
Grafico 9. Tassi standardizzati per età specifici per stadio e anno negli uomini (C18-C20) nel periodo 2003-2010



Lo stadio III mostra invece un trend decrescente, lo stadio IV presenta un andamento più o meno costante nel tempo. Nelle donne lo stadio I ha ancora nel 2010 un tasso superiore a quello del prescreening. Gli stadi II e III hanno lo stesso andamento nel tempo dei maschi precedentemente

osservato anche se meno evidenti. Lo stadio IV ha il medesimo andamento osservato nei maschi (Grafico 10)

Grafico 10. Tassi standardizzati per età specifici per stadio e anno nelle donne (C18-C20) nel periodo 2003-2010



Tipo di intervento chirurgico

Di tutti i tumori invasivi con sede colon-retto il 62.4% dei casi con tumore del colon sono trattati con un'emicolectomia, mentre il 44.2% dei casi con tumore del retto ha una resezione del retto.

Se si considerano i casi in età 50-69 anni, negli anni di attività del programma di screening (2005-2009) il 38% è stato diagnosticato all'interno del programma (SD) e il rimanente 62% ha ricevuto la diagnosi al di fuori del programma di screening (NSD). Se analizziamo il tipo d'intervento nei casi diagnosticati in età 50-69 anni e confrontiamo gli interventi per sede e stato di screening osserviamo (Tabella 1) :

- un aumento delle resezioni e della biopsie/ polipectomia nei casi SD del colon
- un aumento delle resezioni del retto nei casi SD rispetto ai casi NSD

Tabella 1. Tumore del colon-retto (C18-C20), distribuzione percentuale dei casi per intervento, sede e stato di screening, 50-69 anni RER 2005-2010

Tipo di intervento	colon (C18)		retto (C19-C20)	
	SD	NSD	SD	NSD
Clinica	0.0	0.9	0.1	0.8
Biopsia/polipectomia	14.2	7.6	14.3	14.5
Resezioni segmentarie	19.8	16.2	10.8	9.1
Resezioni retto	1.5	1.8	54.3	48.2
Amputazione retto	0.1	0.2	4.4	8.0
Emicolectomia	62.6	67.8	13.8	12.5
Intervento palliativo	0.3	1.8	1.1	4.5
Colectomia	0.9	2.0	0.1	0.5
Altro intervento	0.6	1.8	1.0	1.9
totale	100.0	100.0	100.0	100.0

Cancri di intervallo

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

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

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

Nel periodo in studio si sono verificati in regione 465 cancri di intervallo (sede C18-C20).

Se confrontiamo lo stadio dei casi SD con quello dei casi NSD e dei Casi NSD con test Negativo (cancro d'intervallo) abbiamo (**Tabella 2**):

- 3.037 casi SD di questi il 49.6% in stadio I
- 4.353 casi NSD di questi il 49.3% in stadio III+
- 465 casi di cancri d'intervallo di questi il 40.9 % dei casi in stadio III+

Tabella 2. Distribuzione percentuale dei casi per intervento, sede e stato di screening. 50-69 anni RER 2005-2010

Stadio	SD	%	NSD	%	NSD CON TEST NEGATIVO **	%	Totale	%
I	1.505	49.6	836	19.2	127	27.3	2.468	31.4
II	578	19.0	1.070	24.6	96	20.6	1.744	22.2
III+	814	26.8	2,148	49.3	190	40.9	3.152	40.1
Ignoto	140	4.6	299	6.9	52	11.2	491	6.3
TOTALE	3.037	100.0	4.353	100.0	465	100.0	7.855	100.0

**Sono inclusi i casi con età alla diagnosi ≤ 71 anni. Sono stati esclusi 173 casi NSD con test negativo con tempo intercorso dall'ultimo test negativo $>$ di 24 mesi

Considerazioni conclusive

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

L'aumento dei tassi d'incidenza osservato nella casistica è coerente con la recente attivazione del programma di screening. I tassi di incidenza del tumore del colon-retto sono aumentati dal 2004 al 2006, per entrambi i sessi.

Dopo il 2006, quando ad un anno dall'attivazione del programma di screening l'incidenza ha raggiunto il picco, si è assistito a una diminuzione dei tassi fino ad un ritorno dell'incidenza agli stessi livelli del prescreening, se non addirittura inferiori.

Sebbene per entrambi i sessi si sia osservato lo stesso andamento dei tassi, le variazioni di incidenza sono state più accentuate per gli uomini

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

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

Bibliografia

- I numeri del cancro in Italia 2012 Pubblicazione frutto della collaborazione AIOM-AIRTUM Intermedia editore
- I trend dei tumori in Italia negli anni duemila (1998-2005) *EpidemiolPrev.* anno 33 (4-5) luglio-ottobre 2009 supplemento 1
- Indicatori di qualità per la valutazione dei programmi di screening dei tumori colorettali. Manuale operativo a cura di: Manuel Zorzi, Priscilla Sassoli de' Bianchi, Grazia Grazzini, Carlo Senore e il gruppo di lavoro sugli indicatori del GISCoR *EpidemiolPrev.* 2007; 31 (1 Suppl): 1-56
- Lo screening coloretale in Italia: survey 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> Report al 2010
- Di Gregorio C, Bonetti LR, de Gaetani C, Pedroni M, Kaleci S, Ponz de Leon M. Clinical outcome of low- and high-risk malignant colorectal polyps: results of a population-based study and meta-analysis of the available literature. *Intern Emerg Med.* 2012 Mar 27.
- Cooper GS, Xu F, Barnholtz Sloan JS, Koroukian SM, Schluchter MD. Management of malignant colonic polyps: a population-based analysis of colonoscopic polypectomy versus surgery. *Cancer.* 2012 Feb 1;118(3):651-9. doi: 10.1002/cncr.26340. Epub 2011 Jul 12
- Lanza G, Messerini L, Gafà R, Risio M; Gruppo Italiano Patologi Apparato Digerente (GIPAD); Società Italiana di Anatomia Patologica e Citopatologia Diagnostica/International Academy of Pathology, Italian division (SIAPEC/IAP). Colorectal tumors: the histology report. *Dig Liver Dis.* 2011 Mar;43 Suppl 4:S344-55.
- Protocollo diagnostico terapeutico dello screening per la diagnosi precoce del colon retto nella Regione Emilia Romagna- 2° edizione anno 2012

DEPRIVAZIONE SOCIO-ECONOMICA ED EPIDEMIOLOGIA DELLE NEOPLASIE DEL COLON-RETTO: STUDIO PRELIMINARE DI POPOLAZIONE

S. Ferretti – Registro tumori Area Vasta Emilia Centrale

La deprivazione socio-economica è associata ad un aumento del rischio di incidenza di diverse neoplasie. Per quanto riguarda il carcinoma del colon-retto queste relazioni non sono univoche: le abitudini alimentari tipicamente correlate con un aumento del rischio di incidenza (dieta povera di fibre e ricca di carni rosse e grassi animali) sono in vario modo declinate tra gli strati a differente stato socio-economico (SES) di diverse popolazioni.

L'associazione tra dieta a rischio e alto livello socio-economico, presente in larga parte della popolazione europea, è di segno opposto, ad esempio, nella popolazione statunitense, ove da tempo l'obesità e i fattori di rischio correlati sono appannaggio delle fasce di popolazione più deprivate. Sostanzialmente uniforme appare invece la relazione tra deprivazione e prognosi, con la popolazione a più basso SES caratterizzata da stadio più avanzato alla diagnosi e prognosi peggiore. La letteratura ha inoltre evidenziato come la maggiore mortalità per carcinoma coloretale nella popolazione a basso livello socio-economico sia da mettere in relazione anche ad una minore partecipazione ai programmi di screening, che in questo senso rappresentano un importante elemento di correzione della disuguaglianza.

Questo studio si propone di affrontare, ancorché in via preliminare, l'impatto attuale dello SES sul rischio di insorgenza, sui determinanti prognostici e sull'impatto dello screening nei confronti delle lesioni premaligne e maligne del colon retto, in una popolazione dell'Emilia-Romagna.

Materiali e metodi

Lo studio ha preso in esame la casistica incidente delle lesioni coloretali maligne (2003-2008) e premaligne (2003-2011) dell'AUSL di Ferrara.

I pazienti sono stati suddivisi in cinque classi (quintili) di deprivazione sulla base di alcuni indicatori (livello di istruzione, disoccupazione, proprietà dell'abitazione, numerosità del nucleo familiare, intensità abitativa) della sezione di censimento (rilevazione 2001) in cui risultavano residenti.

Per ogni caso sono stati considerati il genere, l'età, il periodo, la sede, il tipo istologico e lo stadio della lesione, il quintile SES (rispetto alla distribuzione regionale), la posizione in rapporto allo screening e il Distretto sanitario di residenza.

Sono presentate distribuzioni di frequenza e trend dei tassi di incidenza (Join-point analysis). L'analisi multivariata degli Odds Ratio (OR) di incidenza è stata effettuata attraverso un modello di regressione logistica, quella relativa alla prognosi attraverso il modello di Cox.

Risultati

La casistica ha preso in esame 22.146 casi incidenti tra lesioni premaligne e maligne (**Fig. 1**), la cui incidenza ha mostrato andamenti temporali differenti, anche se sostanzialmente omogenei per

genere (**Fig. 2**). In rapporto allo SES, ricostruito nel 93,9% dei pazienti, non si sono osservate sostanziali differenze di distribuzione tra le diverse lesioni (**Tavola 1**).

Figura 1 - Casistica esaminata

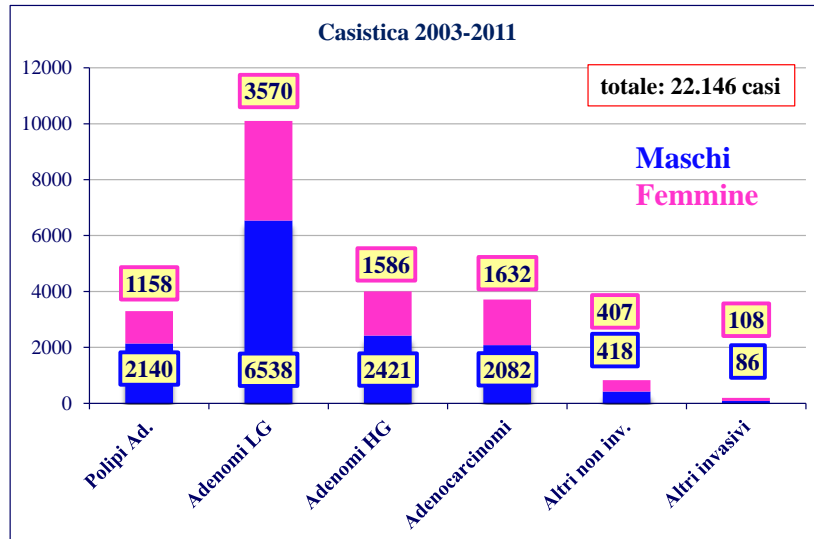
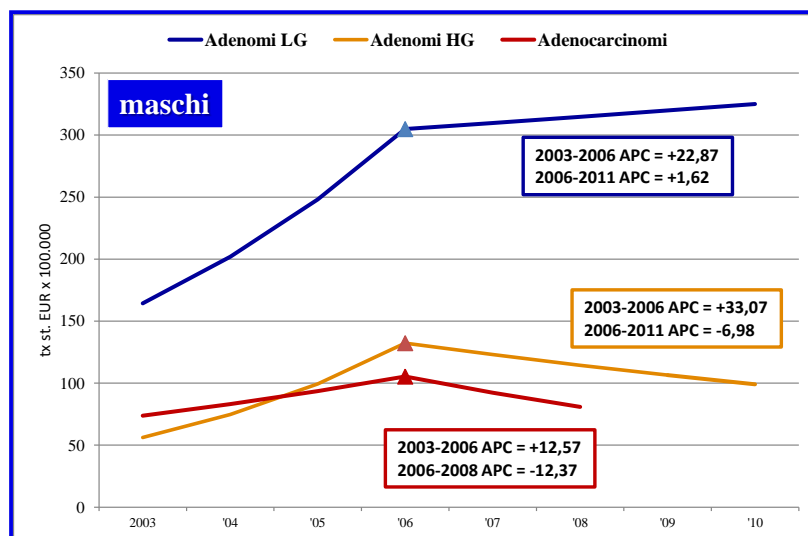


Figura 2 - Andamenti temporali dell'incidenza (maschi)



Continua Figura 2 - Andamenti temporali dell'incidenza (femmine)

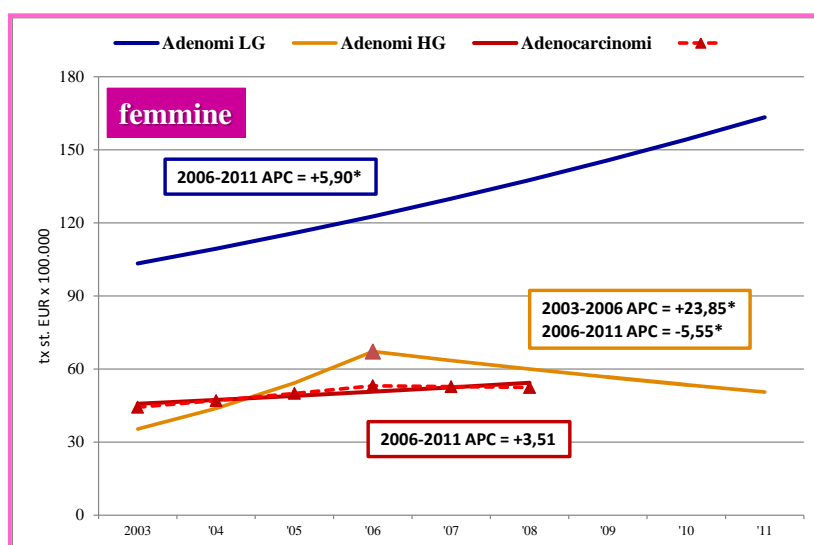


Tavola 1. Distribuzione dei casi in rapporto a SES e periodo (2003-2008)

	Adenomi basso grado		Adenomi alto grado		Adenocarcinomi	
SES molto alto	967	16%	466	18%	511	16%
SES alto	1.067	18%	481	18%	502	19%
SES medio	1.034	17%	511	19%	523	19%
SES basso	1.298	21%	592	19%	488	18%
SES molto basso	1.335	22%	521	20%	491	18%
SES inclassificabile	352	6%	162	6%	258	10%
totale	6.053	100%	2.633	100%	2.693	100%

Una maggiore tendenza alla concentrazione di adenomi ad alto grado e adenocarcinomi nelle classi a più basso SES si è osservata, a carico del retto (**Fig. 4**). Estremamente eterogenea appare la distribuzione delle lesioni tra i vari Distretti di residenza (Ovest: più piccolo e industrializzato; Nord: più vasto ed eterogeneo, comprendente il Capoluogo; Est: prevalentemente costiero; **Fig.re 3 e 4**).

Figura 3 - Distribuzione dei casi per stato socio-economico e sede anatomica

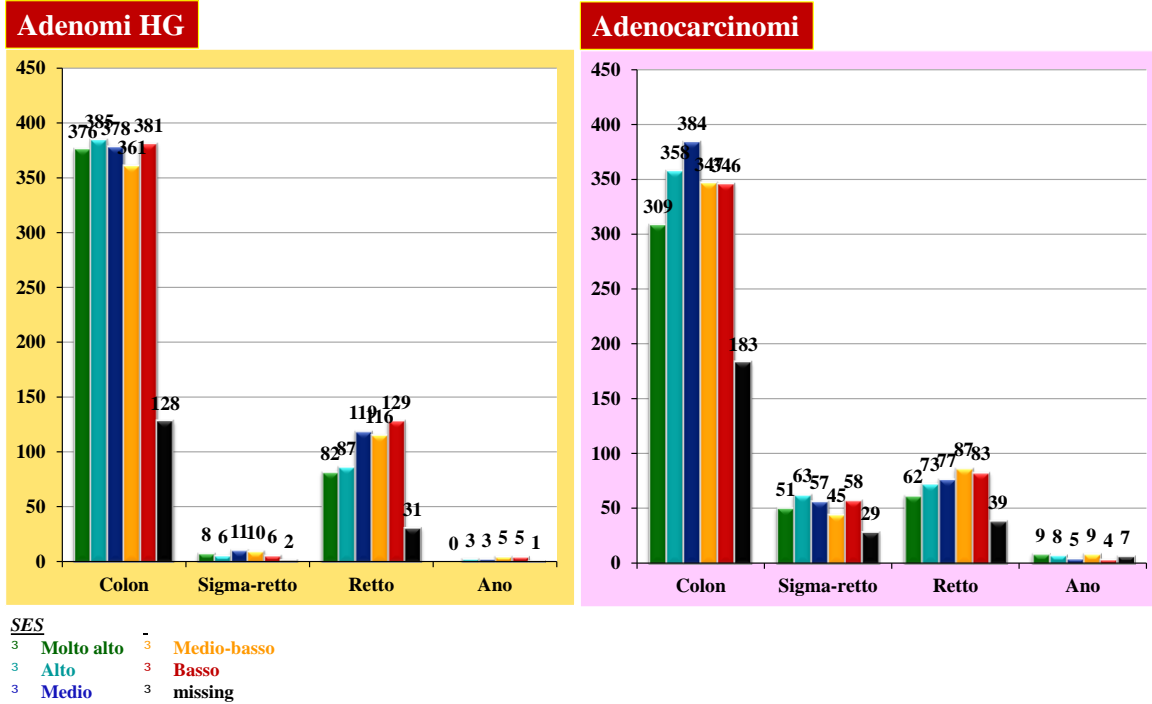
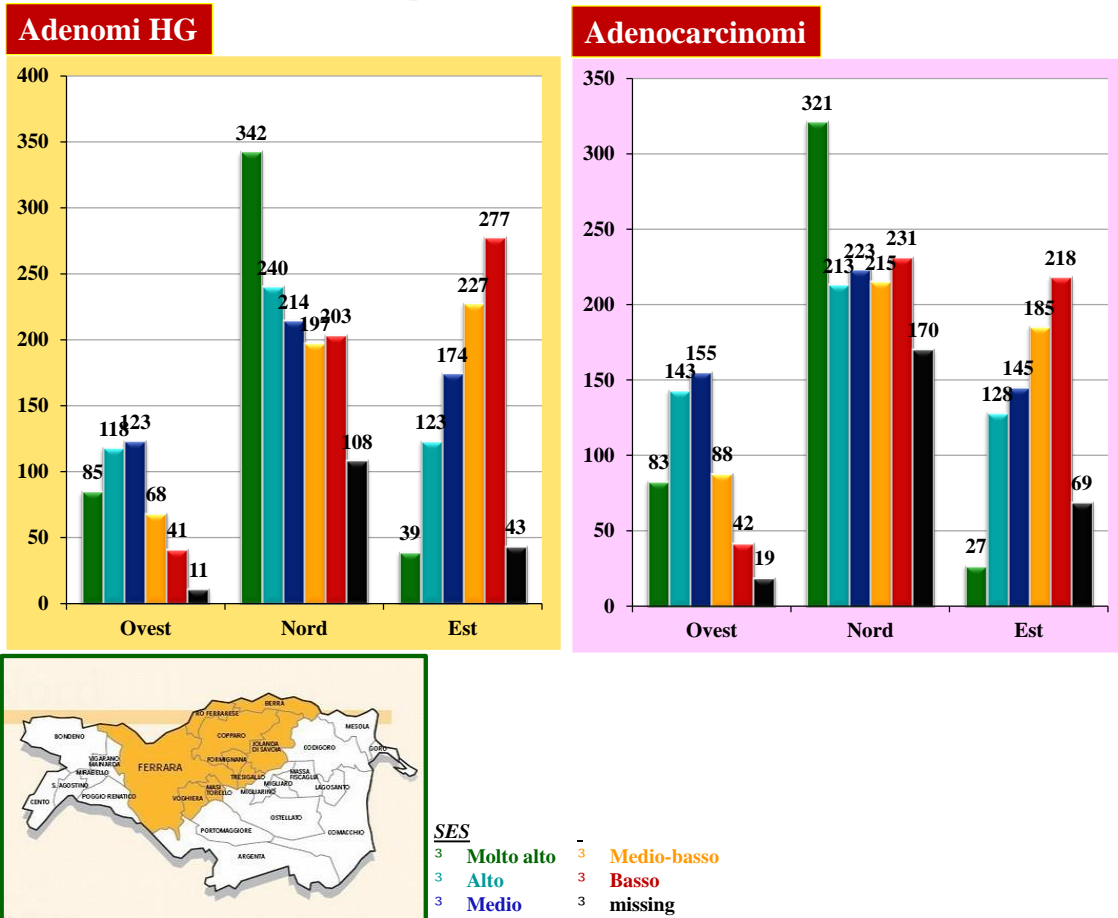


Figura 4 - Distribuzione dei casi per stato socio-economico e Distretto sanitario di residenza



Gli adenocarcinomi incidenti nella fascia a più alto SES hanno mostrato uno stadio moderatamente più precoce alla diagnosi, rispetto a tutte le altre fasce che hanno evidenziato una diffusione della malattia sostanzialmente uniforme tra loro (**Tavola 2**).

Tavola 2 - Stadio alla diagnosi in rapporto allo stato socio-economico

	Stadio pT					Stadio pN		
	pT1	pT2	pT3	pT4	Miss.	pN0	pN1+	Miss.
Molto alto	64	35	212	63	57	193	141	97
Alto	73	37	236	92	64	222	179	101
Medio	77	60	243	83	60	247	186	90
Medio-basso	66	65	206	79	72	227	166	95
Basso	54	43	244	82	68	225	176	90
<i>Missing</i>	27	21	109	49	52	100	90	68

Gli OR incidenza di adenocarcinomi (vs. lesioni premaligne), hanno globalmente mostrato livelli più alti nelle donne, nei casi a SES non classificabile, nelle età più avanzate, nel periodo precedente l'avvio dello screening, nei casi non screen-detected, nel sigma-retto e ano e nei residenti nel Distretto Ovest, dati sostanzialmente confermati nell'approccio multivariato (**Tavola 3**).

Tavola 3 - Probabilità di incidenza di adenocarcinomi (vs adenomi) nella casistica osservata

	Rischio di incidenza di ADK versus Adenomi LG e KG	univariata		multivariata	
		OR	IC 95%	OR	IC 95%
Sesso	Maschi	1,00		1,00	
	Femmine	1,28	1,18-1,40	1,23	0,12-1,35
SES	Molto alto	1,00		1,00	
	Alto	1,08	0,93-1,25	1,06	0,90-1,24
	Medio	1,13	0,97-1,30	1,17	0,99-1,37
	Medio-basso	0,91	0,79-1,05	0,99	0,87-1,17
	Basso	0,88	0,76-1,02	1,01	0,86-1,19
	<i>missing</i>	1,66	1,39-2,01	1,61	1,32-1,96
Età	0-49 anni	1,00		1,00	
	50-69 anni	0,84	0,67-1,05	0,90	0,69-1,16
	70+ anni	2,13	1,71-2,65	2,65	2,07-3,40
Periodo	2003-04	1,00		-	
	2005-06	0,81	0,72-0,91		
	2007-2008	0,76	0,69-0,85		
Screening	Screen-detected	1,00		1,00	
	Precedenti test negativi	0,54	0,36-0,80	0,46	0,30-0,69
	Rifiuto II livello	3,33	2,06-5,38	2,43	1,45-4,08
	Non rispondenti	2,24	1,84-2,72	2,05	1,66-2,52
	Esclusi	3,22	2,82-3,69	1,21	0,94-1,55
	Non ancora chiamati	1,97	1,69-2,31	1,89	1,60-2,23
	Dubbi	0,84	0,19-3,67	0,87	0,20-3,89
Sede	Colon	1,00		1,00	
	Sigma-retto	14,72	11,41-19,00	15,46	11,87-20,14
	Retto	1,15	1,02-1,30	1,14	1,01-1,29
	Ano	4,76	3,01-7,53	3,77	2,34-6,08
Distretto	Ovest	1,00		1,00	
	Nord	0,77	0,68-0,87	0,71	0,62-0,81
	Sud-Est	0,56	0,49-0,63	0,53	0,46-0,62

La probabilità (OR) di incidenza di una lesione in stadio avanzato (pT3-4 vs. pT1-2) è risultata maggiore nelle donne e nel periodo pre-screening (solo nell'approccio univariato) e nei casi non screen-detected, minore nei tumori del retto e nel Distretto Est (**Tavola 4**).

Tavola 4 - Probabilità di incidenza di adenocarcinomi pT3-4 (vs pT1-2) nella casistica osservata

Rischio di incidenza di ADK pT3-4 versus pT1-2		univariata		multivariata	
		OR	IC 95%	OR	IC 95%
Sesso	Maschi	1,00		1,00	
	Femmine	1,28	1,07-1,54	1,21	0,99-1,47
SES	Molto alto	1,00		1,00	
	Alto	1,06	0,78-1,45	1,06	0,76-1,47
	Medio	0,84	0,62-1,13	0,90	0,65-1,23
	Medio-basso	0,81	0,60-1,10	0,88	0,64-1,22
	Basso	1,21	0,88-1,66	1,37	0,98-1,94
	missing	1,31	0,89-1,92	1,20	0,80-1,79
Età	0-49 anni	1,00		1,00	
	50-69 anni	0,32	0,18-0,58	0,54	0,28-1,03
	70+ anni	0,57	0,31-1,02	0,49	0,26-0,94
Periodo	2003-04	1,00			
	2005-06	0,81	0,64-1,02		
	2007-08	0,63	0,50-0,80		
Screening	Screen-detected	1,00		1,00	
	Precedenti test negativi	1,64	0,76-3,56	1,58	0,72-3,49
	Rifiuto II livello	3,15	1,29-7,72	3,25	1,31-8,05
	Non rispondenti	4,51	3,00-6,76	4,67	3,09-7,05
	Esclusi	4,98	3,84-6,46	5,40	3,14-9,28
	Non ancora chiamati	5,08	3,69-7,01	5,06	3,64-7,04
	Dubbi	-		-	
Sede	Colon	1,00		1,00	
	Sigma-retto	0,88	0,66-1,17	0,85	0,63-1,14
	Retto	0,63	0,50-0,80	0,61	0,47-0,78
	Ano	1,00	0,48-2,11	0,80	0,38-1,71
Distretto	Ovest	1,00		1,00	
	Nord	0,84	0,66-1,08	0,79	0,60-1,02
	Sud-Est	0,70	0,54-0,92	0,64	0,48-0,85

La prognosi, in termini di rischio di morte (**Tavola 5**), ha mostrato un andamento più favorevole nelle femmine, nella popolazione a più alto livello socio-economico, nell'ultimo periodo considerato e nei casi screen-detected, più sfavorevole nelle classi di età più anziane, negli stadi progressivamente più avanzati e nelle lesioni del retto-ano.

Tavola 5 - Prognosi (rischio di decesso) in rapporto ai determinanti della casistica osservata

Rischio di morte per lesioni invasive		univariata		multivariata	
		HR	IC 95%	HR	IC 95%
Sesso	Maschi	1,00	-	1,00	
	Femmine	0,95	0,84-1,08	0,86	0,75-0,98
SES	Molto alto	1,00		1,00	
	Alto	1,58	1,25-2,01	1,49	1,17-1,89
	Medio	1,45	1,15-1,84	1,44	1,13-1,83
	Medio-basso	1,45	1,14-1,84	1,40	1,09-1,78
	Basso	1,58	1,25-2,01	1,51	1,19-1,92
	missing	2,35	1,82-3,04	1,84	1,42-2,38
Età	0-49 anni	1,00		1,00	
	50-69 anni	0,78	0,55-1,10	1,28	0,90-1,83
	70+ anni	1,51	1,08-2,10	1,78	1,26-2,51
Periodo	2003-04	1,00		1,00	
	2005-06	0,90	0,77-1,05	1,05	0,90-1,23
	2007-08	0,80	0,68-0,94	0,82	0,69-0,97
Screening	Pre-screenng	1,00		1,00	
	Scree-detected	0,25	0,17-0,38	0,37	0,24-0,56
	Non screen-detected	1,44	1,22-1,71	1,24	0,97-1,59
pT	pT1	1,00		1,00	
	pT2	1,75	1,17-2,62	1,81	1,16-2,82
	pT3	2,97	2,17-4,08	2,26	1,54-3,30
	pT4	7,39	5,35-10,21	4,71	3,17-6,98
	missing	6,31	4,52-8,80	4,49	3,12-6,48
pN	pN0	1,00		1,00	
	pN1+	2,97	2,55-3,46	2,39	2,04-2,81
	missing	2,33	1,94-2,80	1,83	1,26-2,67
Sede	Colon	1,00		-	
	Sigma-retto	0,95	0,77-1,17		
	Retto	1,18	1,00-1,40		
	Ano	1,95	1,29-2,96		
Distretto	Ovest	1,00		-	
	Nord	1,10	0,92-1,31		
	Sud-Est	1,20	0,99-1,45		
pT	pT1	1,00		1,00	
	pT2	1,75	1,17-2,62	1,81	1,16-2,82
	pT3	2,97	2,17-4,08	2,26	1,54-3,30
	pT4	7,39	5,35-10,21	4,71	3,17-6,98
	missing	6,31	4,52-8,80	4,49	3,12-6,48
pN	pN0	1,00		1,00	
	pN1+	2,97	2,55-3,46	2,39	2,04-2,81
	missing	2,33	1,94-2,80	1,83	1,26-2,67
Sede	Colon	1,00		-	
	Sigma-retto	0,95	0,77-1,17		
	Retto	1,18	1,00-1,40		
	Ano	1,95	1,29-2,96		
Distretto	Ovest	1,00		-	
	Nord	1,10	0,92-1,31		
	Sud-Est	1,20	0,99-1,45		

Discussione

Questo studio rappresenta un primo approccio di popolazione sull'impatto delle condizioni socio-economiche nei confronti dell'incidenza delle neoplasie coloretali e della prognosi degli adenocarcinomi, in presenza di un programma di screening attivo e a regime.

L'indice di stato socio-economico è stato costruito secondo una strategia di efficacia documentata dalla letteratura. Purtroppo questa fase del lavoro ha risentito di limitazioni strutturali (disponibilità di dati censuari ferma al 2001) e incidentali (riferimenti anagrafici dei pazienti di qualità non ottimale).

Pur avendo raggiunto soddisfacenti livelli di linkage è ragionevole pensare che sussistano elementi di imprecisione nella definizione delle diverse classi e conseguentemente fonte di inaccuratezza delle relazioni osservate.

Lo studio tuttavia si avvantaggia di una consolidata attività di registrazione anche di tutte le lesioni premaligne a livello di popolazione, che rappresentano un indicatore di rischio e di efficacia dello screening ancor più potente delle stesse lesioni invasive e che presentano andamenti temporali dell'incidenza in linea con l'avvio di un programma di prevenzione secondaria.

Sinteticamente vale la pena di evidenziare, in una panoramica globale di tutte le variabili, l'effetto dello screening sulla riduzione dell'incidenza di lesioni invasive e, fra queste ultime, la maggiore probabilità di diagnosi di neoplasie in fase iniziale.

Un effetto-screening sembra evidenziarsi anche sulla prognosi dei pazienti, affiancato da un effetto-periodo (indipendente) che sembra indicare un sostanziale miglioramento prognostico in tutta la popolazione nel corso del periodo studiato, almeno in parte attribuibile ad una maggiore attenzione nei confronti della prevenzione secondaria.

Lo stato socio-economico non ha mostrato significative relazioni con il rischio di incidenza di lesioni premaligne e maligne (e fra queste ultime di lesioni in stadio avanzato) ad eccezione delle lesioni retali, in cui è presente una incidenza inversamente proporzionale al SES, coerente con i dati di letteratura.

Il rapporto tra deprivazione sociale e neoplasie coloretali, come mostrato dai dati osservati nella popolazione statunitense, sta cambiando segno in questi anni, in rapporto a fattori dietetici di rischio in passato più presenti nella popolazione più benestante, ora più concentrati nella popolazione più deprivata.

La popolazione dell'AUSL di Ferrara ha mostrato in questo senso di discostarsi dalla tendenza all'aumento del rischio nella popolazione ad alto SES, ancora presente in casistiche europee pubblicate in letteratura, ma di non essersi uniformata (anche per la compresenza dell'effetto di equità introdotto dallo screening) al modello "americano" in cui il rischio di queste neoplasie è ormai a netto appannaggio degli strati più poveri della popolazione.

Un dato significativo, e certamente da approfondire, emerge tuttavia dalle valutazioni prognostiche: soltanto la fascia di popolazione a più alto livello socioeconomico presenta un vantaggio prognostico, mentre tutte le altre classi appaiono uniformemente più svantaggiate, indipendentemente dall'età, dallo screening e dallo stadio al momento della diagnosi.

Se da un lato è probabile che le inaccuranze di misura dello stato socio-economico precedentemente evidenziate, condizionino una visibilità del fenomeno solo nei livelli estremi della popolazione, è d'altra parte ragionevole pensare alla possibilità di determinanti correlati a percorsi terapeutici o a caratteristiche della malattia non esaminati, in grado di sostenere l'effetto osservato.

Lo studio, com'è naturale in questa fase preliminare, solleva domande e problemi certamente superiori alle evidenze consolidate.

Il passo successivo, più che da un generico ampliamento della casistica e del periodo di osservazione, potrà giovare del miglioramento della definizione dello stato socio-economico attraverso dati censuari più recenti e una più esatta georeferenziazione della popolazione permessa dall'evoluzione qualitativa delle anagrafi sanitarie.

Ringraziamenti

Si ringraziano la Dr.ssa Patrizia Biavati (AUSL Bologna) per la collaborazione all'analisi dei dati, il Dr. Nicola Caranci (Regione Emilia-Romagna) per le procedure di georeferenziazione e attribuzione dell'indice di deprivazione, il Dr. Aldo De Togni e tutti i colleghi e collaboratori del programma di screening per la prevenzione dei tumori del colon-retto dell'AUSL di Ferrara.

Bibliografia

- Aarts MJ, Lemmens VEPP, Louwman MWJ, Kunst AE, Coeberg JWW. Socioeconomic status and changing inequalities in colorectal cancer? A review of the associations with risk, treatment and outcome. *Eur J Cancer* 2010; 46: 2681-695.
- Lian M, Schootman M, Doubeni Ca, Park Y, Major JM, Stone RA, Laiyemo AO, Hollenbeck AR, Graubard BI, Schatzkin A. geographic variation in colorectal cancer survival and the role of small-area socioeconomic deprivation: a multilevel survival analysis of the NIH-AARP Diet and Study Cohort. *Am J Epidemiol* 2011; 174:; 828-38.
- Kogevinas M, Porta M. *Socioeconomic differences in cancer survival: a review of the evidence*. IARC Sc. Publ. 138, IARC, Lyon 1997, pp. 177-206..
- Caranci N, Biggeri A, Grisotto L, Pacelli B, Spadea T, Costa G. The Italian deprivation Index at census block level: definition, description and association with general mortality. *Epidemiol Prev* 2010; 34: 167-76.
- Doubeni CA, Laiyemo AO, Major JM, Schootman M, Lian M, Park Y, Graubard BI, Hollenbeck AR, Sinha R. Socioeconomic status and the risk of colorectal cancer: an analysis of more than a half million adults in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study. *Cancer* 2012; 118: 3636-44
- Boscoe FP, Johnson CJ, Sherman RL, Stinchcomb DG, Ge Lin MS, Henry KA. The relationship between area poverty rate and site-specific cancer incidence in the United States. *Cancer* 2014; 120: 2191-8.

IL PROGETTO RECALL TELEFONICO PER AUMENTARE L'ADESIONE E RIDURRE LE DISUGUAGLIANZE DI ACCESSO NELLO SCREENING PER LA PREVENZIONE DEL TUMORE DEL COLON-RETTO NEL TERRITORIO DI CESENA – AUSL DELLA ROMAGNA

Mauro Palazzi, Mirna Severi, Nicoletta Bertozzi, Laura Briganti, Alessia Bianchini, Claudia Imolesi, Angela Torella.

Il tumore del colon-retto è in assoluto il tumore a maggiore insorgenza nella popolazione italiana, i nuovi casi di tumori del colon-retto mostrano una tendenza all'aumento. Nel 2011 il tasso di mortalità per il tumore del colon è risultato pari a 30 decessi per 100.000 abitanti negli uomini e a 14 morti su 100.000 nelle donne. La sopravvivenza a 5 anni è pari a circa il 59% negli uomini e il 58% nelle donne.

Lo screening del tumore del colon-retto, condotto tramite la ricerca del sangue occulto fecale (FIT), può ridurre di circa il 20% il Rischio Relativo di morire per questa neoplasia.

Lo screening per la prevenzione del tumore del colon-retto è stato attivato dalla Regione Emilia-Romagna nel marzo 2005; il programma propone di effettuare un test biennale per la ricerca del sangue occulto fecale (FIT) ai cittadini di età compresa tra i 50 e 69 anni.

Nel cesenate l'adesione all'invito si è assestata da anni attorno al 50% , valore in linea con la media regionale. Questa adesione è ancora troppo bassa rispetto a quella auspicata. Vista l'altra incidenza del tumore nella popolazione e l'efficacia del programma di screening, si devono mettere in atto interventi per aumentare la partecipazione.

Nei primi anni dall'avvio del programma sono state attivate iniziative di comunicazione e sensibilizzazione con incontri pubblici, corsi di formazione, articoli su stampa locale e trasmissioni televisive. Il risultato di questi interventi, pur sostenendo l'avvio del programma, nel tempo non ha dato segnali significativi sull'aumento della percentuale di adesione.

I dati di letteratura mostrano che “nonostante le differenze nella modalità d'implementazione degli interventi, il contatto telefonico sistematico mostra un effetto positivo”. Visti i positivi risultati ottenuti dal recall telefonico alle donne straniere non aderenti allo screening per la prevenzione del tumore della cervice uterina, si è pensato di sperimentare tale sistema anche per i non rispondenti a questo screening.

Sono state formate al counselling motivazionale alcune operatrici che operavano presso il Centro Screening, borsiste e tirocinanti , tutte con laurea in psicologia.

Da gennaio a dicembre 2013 sono state contattate telefonicamente 3.272 persone, pari a circa il 30% dei non aderenti di un anno; questi non avevano risposto né all'invito né al sollecito scritto inviato dopo circa tre mesi. Di queste persone ne sono stati trovate 1.370 (42%) e 1.226 sono risultate elegibili al test. Sono state scartate le persone che avevano già fatto il test privatamente negli ultimi due anni oppure chi aveva fatto una colonscopia recente, le persone con patologie escluse da questo percorso di diagnosi precoce, le persone decedute ed emigrate.

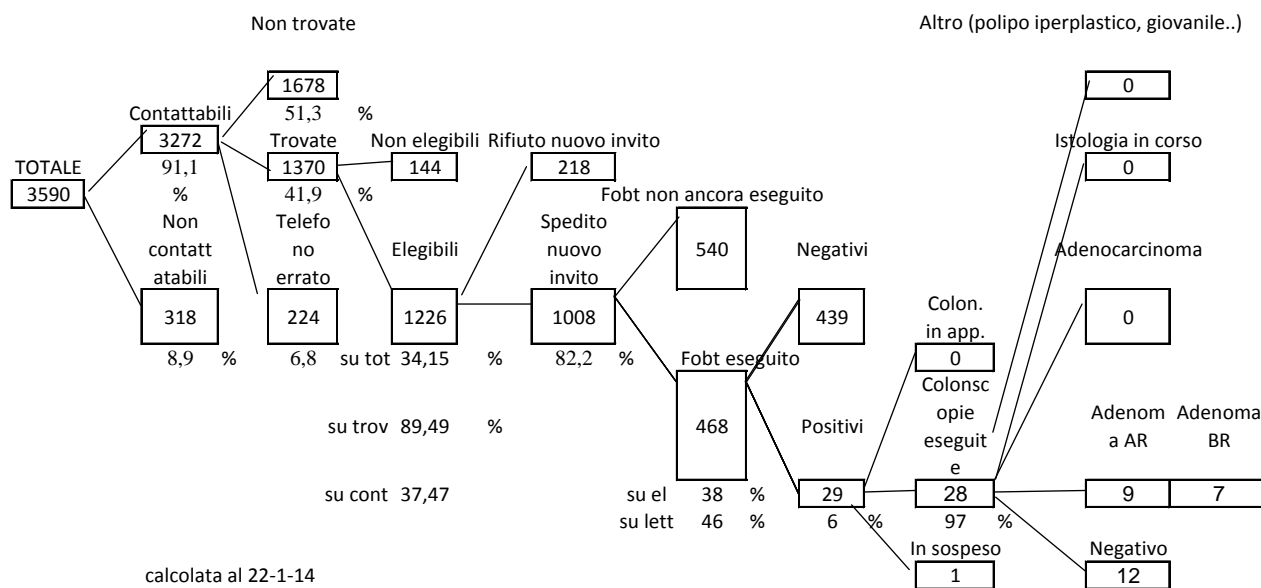
L'82% degli elegibili ha accettato di ricevere un nuovo invito (1.008 casi) , ma solo 468 hanno effettivamente eseguito il test (38% degli elegibili).

I risultati di questi test hanno evidenziato una positività del 6% (29 casi) simile a quella della popolazione target aderente. Le 28 colonscopie eseguite hanno permesso di individuare 9 adenomi ad alto rischio e 7 adenomi a basso rischio. Una colonscopia non è stata eseguita perché la persona, cittadino di altro paese, ha scelto di rientrare nel proprio paese.

Nel 2012 sono stati spediti 25.136 inviti, a questi hanno aderito 12.955 persone (51%). Il recupero di questi 468 FIT corrisponde quindi ad un aumento del 2% dell'adesione annuale allo screening e porta la percentuale al 53%.

Nello schema seguente sono riportati i risultati generali della attività del 2013.

SCHEMA ELEGIBILI NON ELEGIBILI DAL 1 GENNAIO AL 31 DICEMBRE 2013: TOTALE



Motivazioni della precedente non adesione riferite dalle persone contattate ed elegibili al test.

11,0	135	non interessato
19,2	236	lettera non ricevuta
0,8	10	attualmente all'estero
21,6	265	dimenticanza
9,1	111	disinformazione
	8	
0,7		emorroidi/ragadi
	104	
8,5		indecisione
0,6	7	non compreso (stranieri)
	129	
10,5		manca di tempo
3,8	47	paura dell'esito
3,3	40	lettera persa
	129	problemi personali
0,4	5	altro
	1226	totale

Come si può notare tra le cause riferite di non adesione sono riportate con maggiore frequenza il fatto di non aver ricevuto l'invito e la dimenticanza.

Per valutare il costo efficacia di questo intervento abbiamo considerato come standard di riferimento quello indicato da Giorgi Rossi e AA. Secondo questo studio: "I tre screening oncologici attualmente raccomandati sono interventi molto costo-efficaci, cioè con un basso costo per anno di vita guadagnato. Conseguentemente, per cercare di guadagnare una persona al singolo episodio di screening, si possono dedicare fino a 40 € nel caso del Pap test, 130 € nel caso della mammografia, 800 € nel caso della sigmoidoscopia e 80 € nel caso del FIT, rimanendo al di sotto dei 30.000 € per costo per anno di vita guadagnato (LYG) o per anno di vita guadagnato aggiustato per la qualità (QALY), costo unanimemente considerato come ancora entro il limite del costo-efficacia."

Nel nostro anno di sperimentazione per recuperare 468 FIT abbiamo utilizzato 407 ore per le telefonate e circa 200 ore per aspetti amministrativo statistici.

Se calcoliamo un costo orario di 24 € iva compresa per operatore il costo per FIT recuperato è pari a 31 €, quindi molto inferiore allo standard massimo indicato (80 €).

Se si considera che la sperimentazione ha comportato una fase di "rodaggio" sia nel contatto con le persone sia soprattutto per gli aspetti amministrativo-statistici, si può prevedere che a regime si possa migliorare l'efficienza e quindi il costo si possa ulteriormente ridurre.

Per valutare meglio eventuali fasce di popolazione che rispondevano di più al recall telefonico i dati sono stati anche disaggregati per sesso, fasce di età, cittadinanza straniera, prima convocazione, mai aderenti, con precedente adesione.

Da una analisi dei dati riferiti alle telefonate di recall per i non aderenti nel 2012 emerge che:

- Sesso: Non si evidenziano differenze riguardo all'adesione
- Età : l'adesione è maggiore dai 60 anni in su e cresce ancora un po' dopo i 65. Questo dato è diverso da quello degli aderenti all'invito con lettera, nei quali la fascia che risponde di più è quella tra i 55-59 anni; potrebbe esserci un effetto dato dalla presenza in queste fasce di età di molti che avevano aderito in passato allo screening e che, come si vedrà più avanti, sono molto più aderenti. I dati sulla maggiore positività al test sono piccoli numeri, quindi da considerare con cautela, ma coerenti con quanto atteso.
- Cittadinanza: chi ha cittadinanza straniera risponde nel 33% dei casi elegibili, un po' meno rispetto agli italiani (38%)
- N. di convocazioni e adesione precedenti:
 - a. chi era stato invitato per la prima volta ha aderito nel 38% dei casi elegibili (43% uomini e 35% donne)
 - b. chi era stato invitato più volte e non aveva mai aderito, ha risposto positivamente nel 25% dei casi senza differenze tra donne e uomini
 - c. chi era stato invitato più volte e aveva aderito almeno una volta in passato, ha risposto in una percentuale pari al 64%: maggiore nelle donne 66% rispetto agli uomini 61%.

Riguardo alla percentuale di positività al test, premesso che si tratta di un numero limitato di casi che va quindi considerato con cautela, si nota che la percentuale di casi positivi al FIT:

- è la stessa tra uomini e donne (6%)
- tende ad aumentare con l'età (7% nei 60-65enni e 8% nei 65-69enni)

- è più bassa in chi aderisce per la prima volta e nei cittadini stranieri (4%)
- nei mai aderenti è più alta negli uomini (10%) rispetto alle donne (3%)
- in chi aveva già aderito è più alta nelle donne (8%) rispetto agli uomini (4%)

Le operatrici addette al counseling telefonico hanno segnalato che molte persone contattate non avevano compreso bene il significato del programma e le modalità di partecipazione. Il contatto telefonico è risultato molto gradito, solo in rari casi le persone contattate hanno rifiutato di ricevere informazioni e counseling. Gli operatori si sono sentiti gratificati sia dal positivo riscontro in termini di aumento dell'adesione sia per il riscontro positivo delle persone contattate.

Considerazioni finali

Il tumore del colon-retto è il tumore a maggiore insorgenza nella popolazione italiana e i nuovi casi mostrano una tendenza all'aumento. Per ottenere un significativo impatto sulla riduzione della mortalità e morbosità di questo tumore nella popolazione, è essenziale che si raggiunga un alto tasso di partecipazione della popolazione target.

La percentuale di adesione all'invito è cresciuta poco dall'anno di attivazione (2005) e si è assestata attorno al 50%, livello al di sotto di quanto auspicato per ottenere un impatto significativo sulla riduzione della mortalità.

Questo intervento condotto a Cesena nel 2013 (per maggiori informazioni rivolgersi a mauro.palazzi@auslromagna.it) ha dimostrato che il sollecito telefonico è efficace per aumentare la partecipazione dei non aderenti all'invito, confermando quanto riportato dalla letteratura scientifica e dalle esperienze condotte al livello locale sullo screening della cervice uterina.

Il recall telefonico aumenta l'adesione per effettuare il test per la ricerca di FIT del 38 %.

Pare in particolare più efficace se rivolto a persone che avevano già aderito in passato allo screening, in tal caso l'adesione arriva al 64%.

Il rapporto costo-efficacia è favorevole, per ogni test recuperato il costo sostenuto è pari a circa 30 €, meno della metà di quanto stimato come accettabile dalla letteratura scientifica (80 €).

Si consiglia quindi di estendere a tutti i programmi questa modalità anche per avere un maggior numero di dati per la valutazione.

Bibliografia

- P. Giorgi Rossi e Altri Autori - "Health Technology Assessment - Metodi per aumentare la partecipazione ai programmi di screening oncologici" - Epidemiol Prev 2012; 36 (1), gennaio-febbraio.

AGGIORNAMENTO DELLA MORTALITA' PER TUMORI DEL COLON-RETTO IN EMILIA-ROMAGNA, I DATI AL 2012

Carlo Alberto Goldoni, Gianfranco De Girolamo, Giuliano Carozzi
Servizio Epidemiologia e Comunicazione del Rischio Azienda USL di Modena

Il tumore del colon-retto rappresenta la seconda causa di morte tumorale in Emilia-Romagna dopo il tumore del polmone, ed è responsabile di circa 1.500 morti ogni anno, numero piuttosto stabile dal circa 20 anni. Al contrario i tassi standardizzati, nei quali l'andamento è depurato dall'effetto dell'invecchiamento della popolazione, mostrano una riduzione sia nell'uno che nell'altro sesso. Il trend dei tassi standardizzati maschili in realtà è stato praticamente stabile (diminuzione dello 0,1 % annuo, statisticamente non significativa) fra il 1987 e il 2001, successivamente dal 2002 si osserva una riduzione del 2,3% annua; per quanto riguarda il sesso femminile si è verificato un decremento dello 0,8% annuo fino al 2000, dal 2001 è dell'1,7%. (**Grafico 1 e Tab. 1**)

Grafico 1. Trend della mortalità per tumori del colon-retto Emilia-Romagna anni 1981-2012 tassi standardizzati per 100.000 abitanti

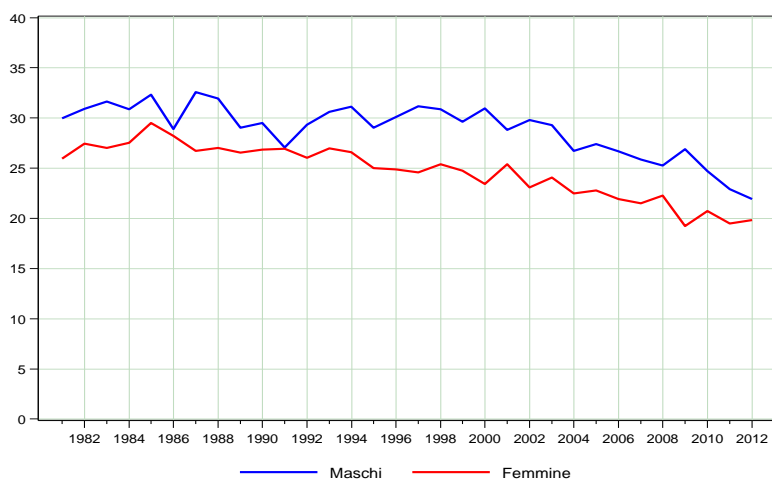


Grafico 2. Trend della mortalità per tumori del colon-retto Emilia-Romagna anni 1981-2012 tassi standardizzati per 100.000 ab. Classi di età 55-74

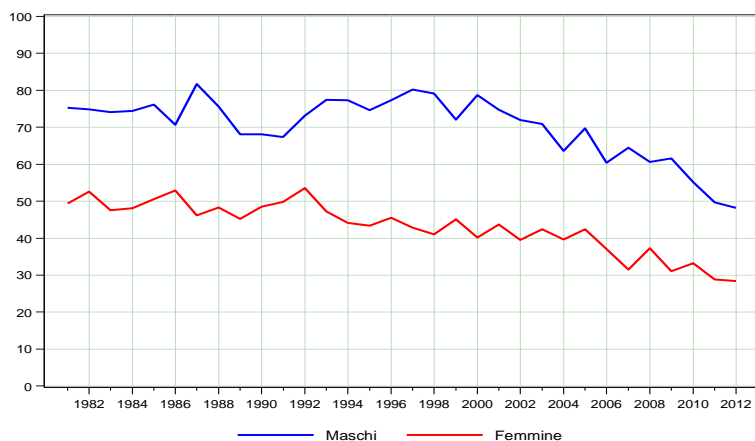


Tabella 1. Trend della mortalità per tumori del colon-retto Emilia-Romagna anni 1981-2012: numeri assoluti, tassi grezzi e standardizzati per sesso

Anno	Maschi			Femmine		
	N	Tassi Grezzi	Tassi Standardizzati	N	Tassi Grezzi	Tassi Standardizzati
1981	590	30,79	29,98	528	25,90	25,95
1982	613	32,07	30,92	574	28,20	27,45
1983	633	33,23	31,63	569	28,02	27,04
1984	635	33,42	30,86	585	28,86	27,51
1985	678	35,78	32,34	643	31,77	29,51
1986	622	32,90	28,90	636	31,47	28,20
1987	717	37,84	32,59	620	30,58	26,74
1988	716	37,82	31,96	640	31,58	27,00
1989	661	34,92	29,03	642	31,68	26,54
1990	692	36,45	29,48	667	32,89	26,87
1991	644	34,07	27,06	679	33,63	26,92
1992	712	37,46	29,31	671	33,12	26,02
1993	757	39,87	30,62	709	35,00	26,96
1994	778	41,01	31,11	716	35,35	26,60
1995	753	39,67	29,03	687	33,89	25,02
1996	794	41,66	30,10	693	34,08	24,87
1997	820	42,93	31,19	692	33,97	24,56
1998	825	43,04	30,86	726	35,53	25,40
1999	800	41,49	29,64	707	34,44	24,74
2000	850	43,73	30,96	686	33,22	23,40
2001	808	41,23	28,81	759	36,53	25,40
2002	856	43,44	29,82	705	33,75	23,09
2003	862	43,28	29,30	744	35,26	24,05
2004	800	39,65	26,72	715	33,51	22,49
2005	839	41,19	27,42	736	34,22	22,78
2006	846	41,17	26,69	719	33,16	21,94
2007	822	39,52	25,87	711	32,38	21,50
2008	814	38,59	25,26	748	33,57	22,27
2009	887	41,70	26,9	664	29,50	19,21
2010	844	39,24	24,71	727	31,87	20,73
2011	790	36,50	22,91	705	30,72	19,47
2012	787	36,27	21,95	714	31,03	19,84

Tabella 2. Trend della mortalità per tumori del colon-retto Emilia-Romagna anni 1981-2012 classi di età 55-74: numeri assoluti, tassi grezzi e standardizzati per sesso

Anno	Maschi			Femmine		
	N	Tassi Grezzi	Tassi Standardizzati	N	Tassi Grezzi	Tassi Standardizzati
1981	329	79,70	75,19	247	50,81	49,34
1982	326	78,13	74,86	266	54,21	52,59
1983	324	77,19	74,07	242	49,06	47,50
1984	325	76,84	74,37	241	48,63	48,12
1985	333	78,28	76,08	255	51,26	50,51
1986	314	73,62	70,64	273	54,83	52,92
1987	357	83,56	81,65	235	47,08	46,18
1988	327	76,30	75,59	243	48,72	48,27
1989	295	68,51	68,12	225	45,13	45,15
1990	299	68,92	68,11	245	48,84	48,54
1991	300	68,73	67,34	256	50,89	49,77
1992	339	75,83	73,11	285	55,22	53,55
1993	377	82,26	77,38	265	50,12	47,21
1994	377	80,96	77,33	252	46,97	44,15
1995	378	80,95	74,55	248	46,28	43,34
1996	383	82,27	77,27	254	47,73	45,53
1997	394	84,91	80,17	231	43,78	42,81
1998	395	85,40	79,07	232	44,31	41,02
1999	356	77,12	71,99	248	47,66	45,03
2000	387	84,58	78,70	218	42,44	40,13
2001	370	79,86	74,71	238	46,01	43,66
2002	360	77,01	71,96	218	41,97	39,49
2003	364	77,23	70,86	234	44,78	42,40
2004	323	68,12	63,59	219	41,73	39,65
2005	359	75,48	69,69	238	45,33	42,42
2006	313	65,63	60,39	202	38,48	37,04
2007	337	70,46	64,48	172	32,65	31,51
2008	317	66,03	60,60	209	39,47	37,28
2009	332	68,89	61,61	177	33,26	31,04
2010	289	59,42	55,12	188	34,99	33,21
2011	261	53,09	49,65	167	30,77	28,82
2012	266	53,81	48,21	160	29,28	28,44

Tale riduzione è più marcata nelle classi di età sottoposte allo screening (55-74 anni) (**Grafico 2 e Tab.2**), in questo caso anche come numeri assoluti che passano da quasi 400 alla fine degli anni '90 a 266 nel 2012 per i maschi e da circa 250 a 160 per le donne; la riduzione è particolarmente sensibile negli ultimi anni. Anche i **Grafici 3 e 4**, relativi ai tassi di mortalità specifici per classi di età nei diversi periodi mostrano una riduzione sensibile proprio in quelle classi di età.

Grafico 3. Andamento dei tassi di mortalità età specifici per tumori del colon-retto in vari periodi in Emilia-Romagna. Maschi

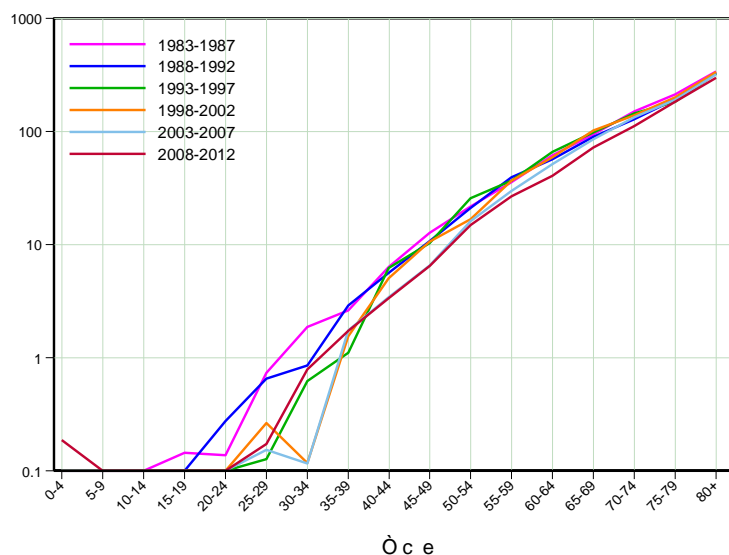
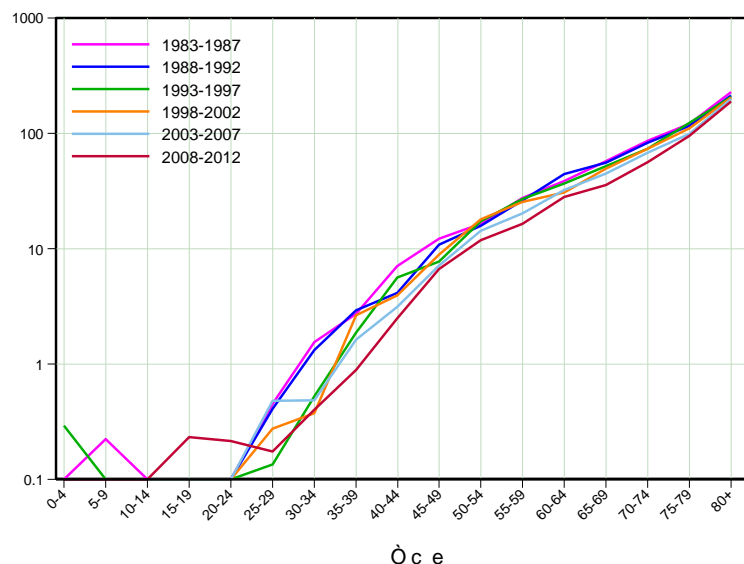
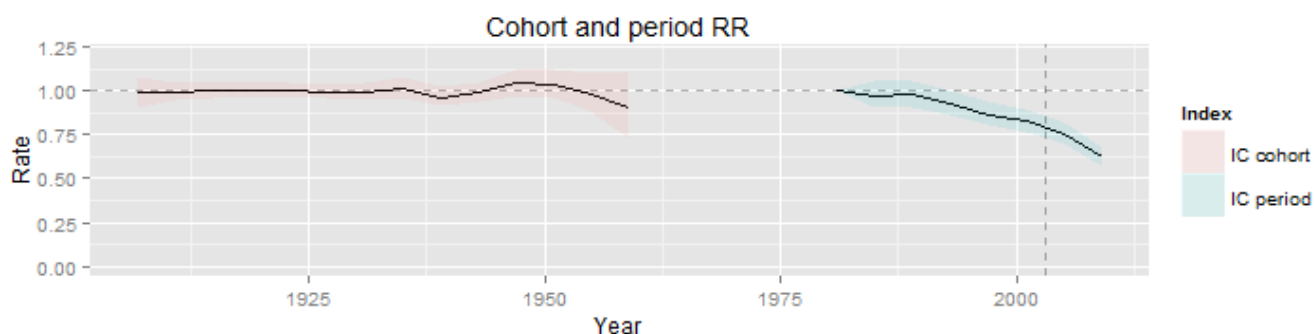


Grafico 4. Andamento dei tassi di mortalità età specifici per tumori del colon-retto in vari periodi in Emilia-Romagna. Femmine

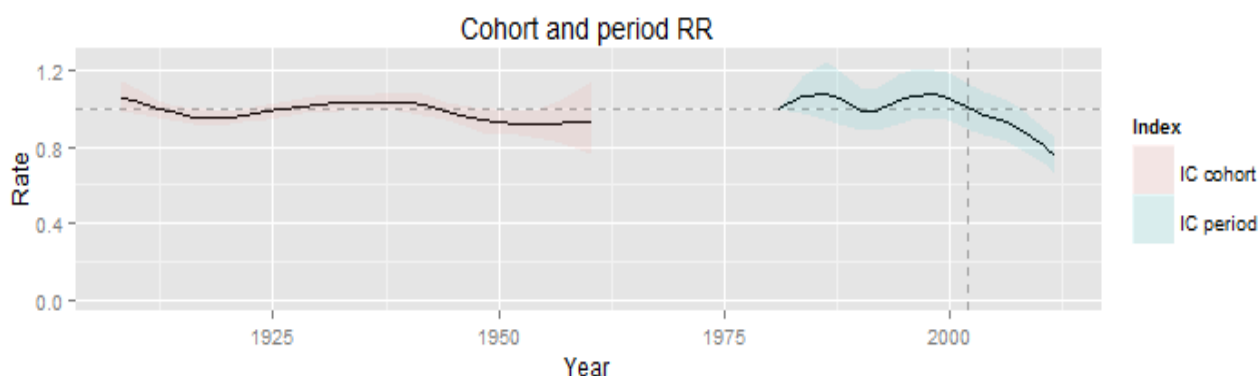


Le analisi età-coorte ed età-periodo evidenziano un andamento costante per le coorti di nascita ed una riduzione significativa nel periodo a partire dal 2001-2002.

Grafico 5. Analisi età-coorte ed età-periodo della mortalità in Emilia-Romagna, Femmine



Continua Grafico 5. Analisi età-coorte ed età-periodo della mortalità in Emilia-Romagna, Maschi



Per quanto riguarda la distribuzione territoriale, fra il 2001-2006 (età prescreening) ed il 2008-2012, per le età 50-74 anni, la consistente riduzione della mortalità che è stata precedentemente descritta, non ha ridotto, o ha ridotto solo parzialmente e solo in alcuni ambiti, le differenze che si osservavano. In particolare si osserva una riduzione sensibile nella provincia di Reggio Emilia, area già a bassa mortalità, mentre in quella di Ferrara, ad elevata mortalità, la riduzione è stata proporzionalmente minore. (Fig. 1-3)

Figura 1. Mappe di rischi di mortalità
Stima degli SMR (BMR) per comune di residenza. Classe d'età 50-74
Periodo 2001-2006. (Tasso di riferimento: RER 2001-2006). Popolazione Totale

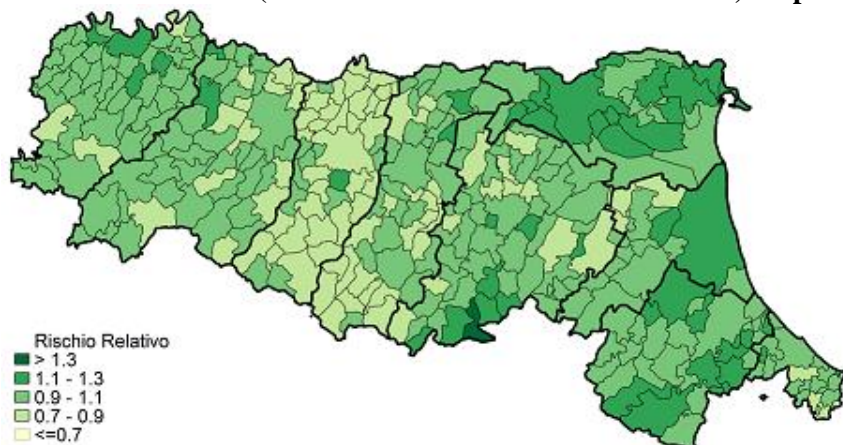


Figura 2. Mappe di rischio di mortalità
Stima degli SMR (BMR) per comune di residenza. Classe d'età 50-74.
Periodo 2008-2012. (Tasso di riferimento: RER 2008-2012). Popolazione Totale

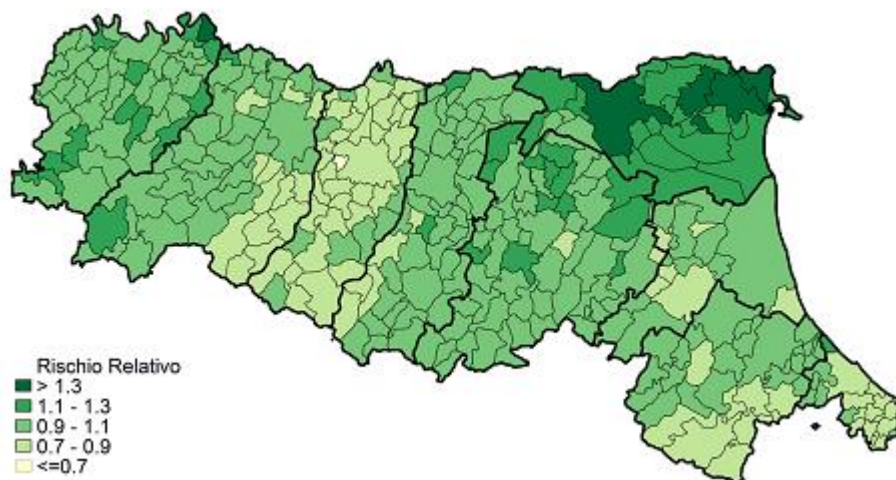
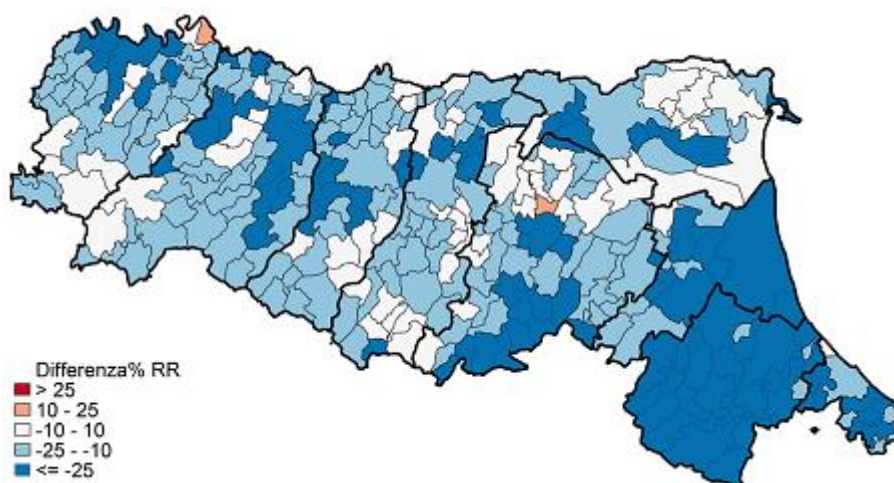


Figura 3. Variazione % Periodo 2008-2012 vs 2001-2006. Popolazione Totale



Conclusioni e commenti

Alcuni autori in un'area confinante alla nostra Regione hanno dimostrato una forte (22%) riduzione di mortalità causa-specifica nelle aree sottoposte a screening precocemente rispetto a quelle dove i programmi non sono stati attivati o sono stati attivati più tardi, riduzione maggiore e più precoce di quanto ci si potesse attendere sulla base delle evidenze disponibili.

Sebbene l'attività di screening organizzato per il tumore del colon-retto sia iniziata solo da pochi anni (2005) nella nostra Regione, si evidenzia dalla nostra analisi una sensibile riduzione della mortalità, particolarmente intensa nelle fasce di età soggette a screening.

Essa è iniziata in epoca prescreening, e quindi almeno in parte è da attribuire ad altre cause (diagnosi precoce? Trattamenti?). Inoltre nella nostra realtà non è stato possibile confrontare i diversi programmi in quanto l'attività di screening è partita pressochè contemporaneamente e con strategie molto simili in tutta la Regione, quindi non disponiamo di una popolazione di confronto non screenata o screenata più tardivamente. Nonostante questi limiti, l'intensità della riduzione nell'ultimo triennio, particolarmente nelle classi di età screenate, comparabile con quanto osservato nello studio già citato, ci permette di affermare con buona probabilità che si osserva anche nella

nostra Regione un primo effetto dello screening coloretale sulla mortalità. L'analisi geografica, poi, conferma che l'attività di screening, oltre ad essere iniziata contemporaneamente, si è svolta in maniera sostanzialmente uniforme, tale da non generare ulteriori disuguaglianze territoriali oltre a quelle già esistenti.

Analisi preliminare: la mortalità dei non aderenti

Come illustrato in precedenza, i dati descrittivi sembrano confermare l'ipotesi che lo screening possa ridurre sensibilmente la mortalità per tumori del colon-retto. Peraltro l'efficacia di uno screening dipende fortemente anche dalla copertura della popolazione, cioè dalla frazione di essa che aderisce effettivamente ad esso. Nella nostra Regione tale frazione risulta di poco superiore al 50%: quindi una quota importante non aderisce e di conseguenza non ottiene i benefici che lo screening offre. Molti studi hanno dimostrato che la popolazione che non aderisce agli screening differisce significativamente da quella che aderisce, per livello socioeconomico, istruzione ecc... Abbiamo quindi voluto compiere un'analisi preliminare della mortalità fra i non aderenti allo screening del colon-retto per valutare, utilizzando la mortalità come indicatore di differenze sociali, economiche ecc., se, in questo screening in cui è così grande, rispetto agli altri, l'area di non adesione, sussiste una selezione non casuale fra le due categorie. E' quindi stato impostato uno studio di coorte utilizzando i dati della banca dati dello screening regionale ed il Registro di Mortalità Regionale

Materiale e metodi

Fonte dati

Database regionale dello screening:

1.290.815 persone che, dal database relativo all'invio Aprile 2012, risultavano invitate allo screening almeno una volta, residenti in regione e con età tra 50 e 69 anni al momento dell'entrata nel programma.

Il 50% aveva avuto più di 3 inviti, in media ognuno aveva ricevuto 2.4 inviti. Il tempo trascorso tra un invito e l'altro è in media di 2 anni (ds=0.44).

Archivio di mortalità regionale:

Dati di mortalità degli anni tra il 2004 e 2012.

Criteri di entrata e uscita da fwp

Entrata in fwp: al primo invito + 180 gg (il 90° percentile del tempo di riconsegna del fobt). Questa quantità verrà aggiunta alla data di ogni invito per annullare o ridurre al minimo il periodo di immortalità tra coloro che aderiscono (se ha aderito vuol dire che non è morto tra l'invito e la data di riconsegna, quindi tra gli aderenti non avremo mai nessun morto in questo periodo, periodo che però verrebbe considerato ai fini del conteggio del periodo di esposizione al rischio di morte: riduzione del tasso di mortalità, solo per aderenti).

Uscita da fwp: prima data tra data morte, 2 anni dall'ultimo invito, 01/01/2013 (fine coperture registro mortalità).

In totale i 1.290.815 soggetti hanno accumulato 5.718.986 anni-persona di follow-up. Le persone che hanno contribuito come non aderenti sono state 652.398 (2.435.529 anni-persona), quelle che hanno contribuito come aderenti sono state 778.107 (3.283.458 anni-persona). 139.690 persone (10.8%) hanno contribuito sia come aderenti che come non aderenti.

Covariate:

- Et  in classi quinquennali (relativa al periodo di osservazione)
- Sesso
- Adesione cumulata s /no (Non aderente /Aderente)
- Adesione cumulata 0,1,2,3+ (in alternativa alla precedente)

Risultati

Fra coloro che avevano aderito almeno una volta sono stati osservati 13.082 decessi, con un tasso grezzo di 3,98 per 1.000, dei quali 337 (TG 0,10) per tumore del colon-retto. Fra i mai aderenti, invece, si sono avuti 22.411 decessi (TG 9,20), di cui 959 per tumore del colon-retto TG 0,39).

Correggendo per et , sesso e durata del follow-up, le diverse analisi condotte hanno tutte portato a calcolare un eccesso di mortalit  per i non aderenti di 2, 3 volte rispetto agli aderenti (**Grafico 8**).

Tale eccesso   statisticamente significativo. Per quanto riguarda la durata del follow-up, l'IRR   massimo nel primo anno (3), si riduce poi a valori compresi fra 2 e 2,5 fino a 5 anni, infine si riduce a poco meno di 2 dopo 6 anni. Osservando solo la mortalit  per tumori del colon-retto (**Grafico 9**),

l'andamento   simile ma con valori pressocch  raddoppiati: l'IRR totale   4,1, nel primo anno di follow-up raggiunge quasi 7, per poi ridursi nei successivi anni oscillando intorno a 4. Non sussistono differenze invece fra le diverse Aziende USL regionali per la mortalit  generale e quelle riferite al tumore del colon-retto non raggiungono la significativit  statistica (**Grafici 10 e 11**).

Invece, rispetto alle cause di morte, l'eccesso   presente in maniera generalizzata,   perch  minimo per i traumi (1,8), soprattutto gli incidenti stradali (1,2), ed anche per i tumori (2,0), i valori sono pi  elevati invece per le malattie respiratorie (3,3) e dell'apparato digerente (3,6).

Grafico 8

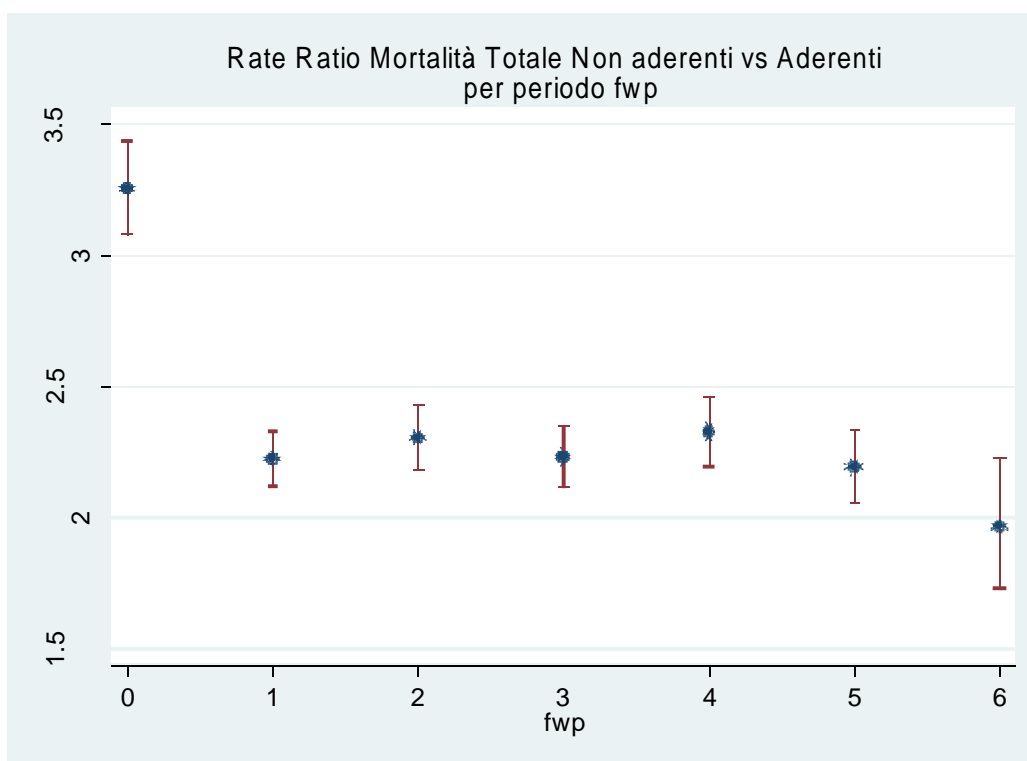


Grafico 9

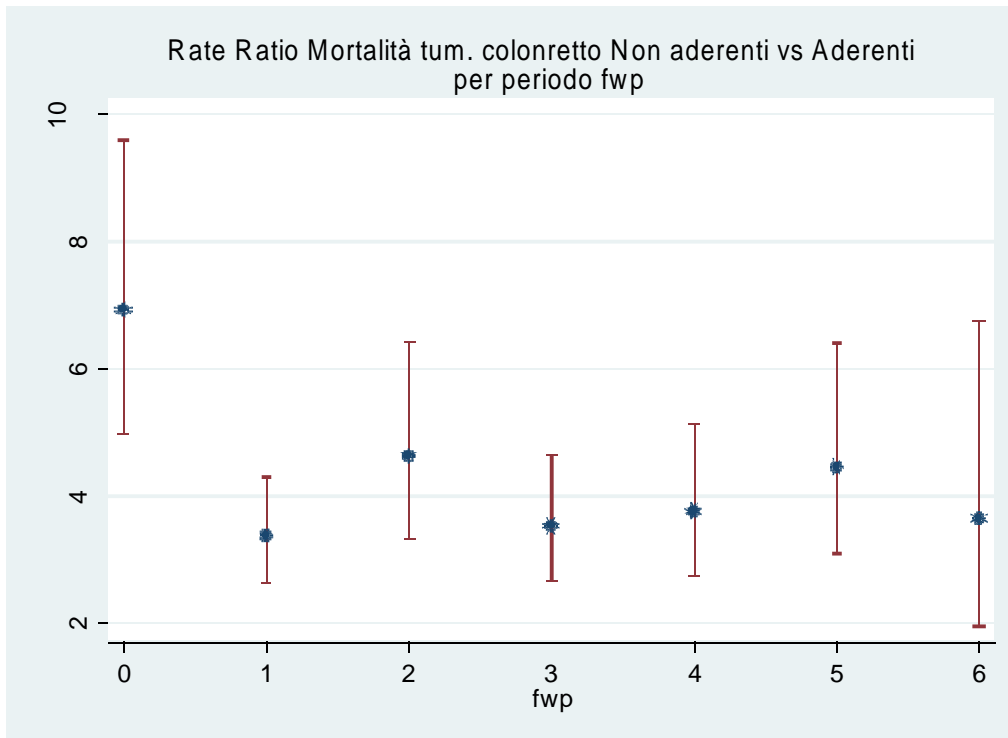


Grafico 10

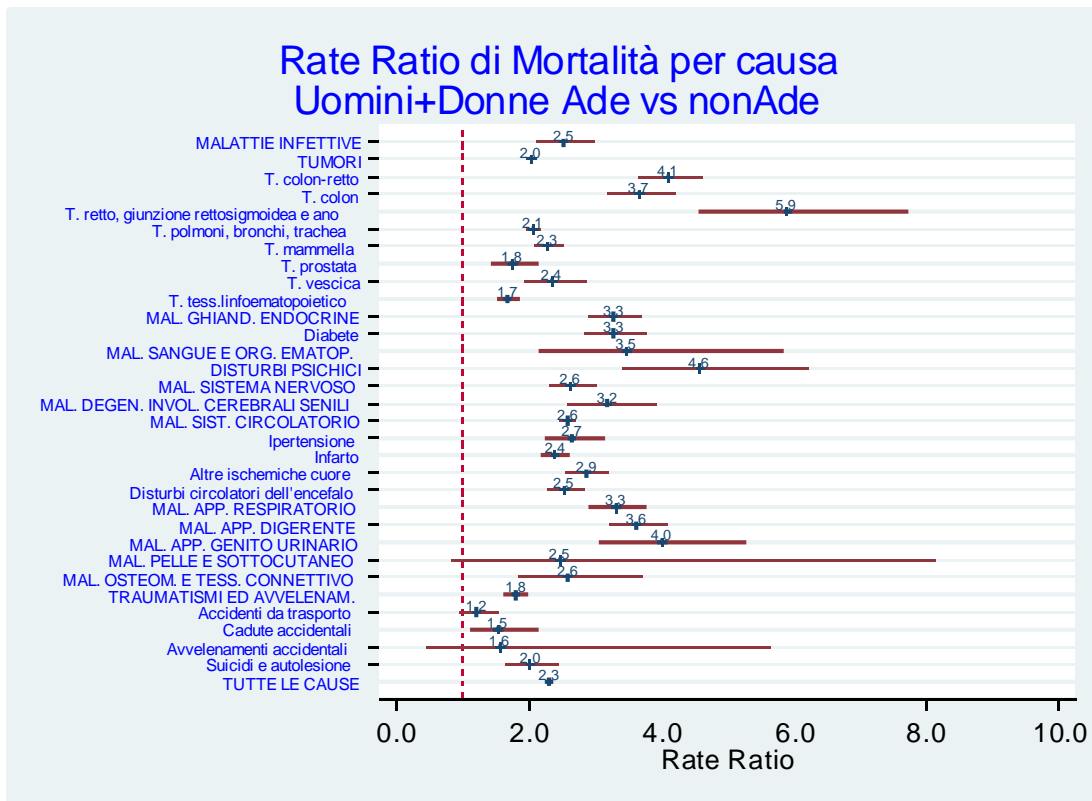
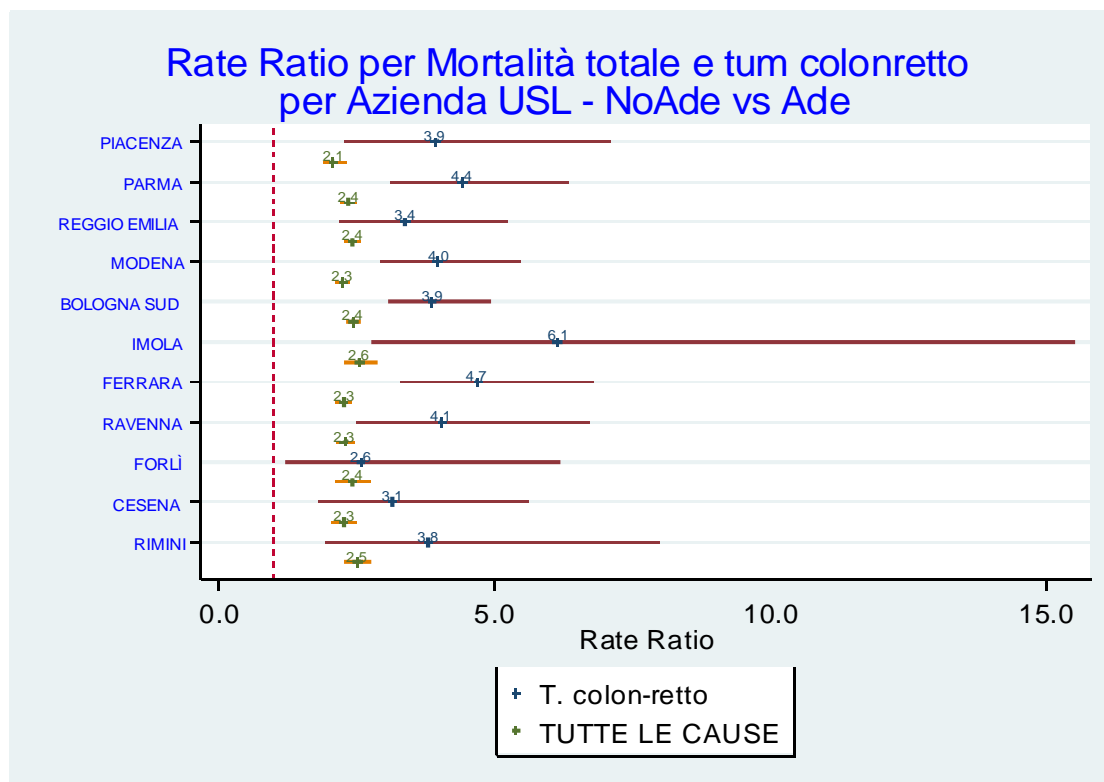


Grafico 11



Commenti e conclusioni

La nostra è stata una analisi preliminare, che presenta alcuni limiti:

- a. abbiamo la certezza sulla residenza solo al momento dell'invito
- b. dobbiamo trovare la migliore definizione di aderente/non aderente.

Possiamo però affermare con una certa sicurezza che i non aderenti risultano avere un eccesso di mortalità rispetto agli aderenti, probabilmente di oltre due volte, eccesso importante tenuto conto del fatto che interessa quasi metà della popolazione regionale

La popolazione non aderente agli screening è stata raramente indagata, i nostri risultati sono quindi di particolare interesse.

Le persone che non aderiscono allo screening possono avere un maggior rischio di morte, per due motivi:

Coloro che sono affetti da patologie gravi non aderiscono, a causa della loro malattia, che può portarli al decesso,

Le persone che non aderiscono agli screening tendono ad avere in generale comportamenti meno protettivi nei confronti della loro salute, risultando quindi ciò in un maggior rischio di malattia e conseguentemente di morte.

E' evidente che i due motivi sono completamente diversi e possono suscitare considerazioni altrettanto divergenti. Risulta quindi della massima importanza conoscere a quale dei due attribuire l'eccesso (o, più probabilmente, qual è il contributo percentuale di entrambi). Il nostro studio non è in grado di valutare tale ambito, per questo motivo resta solo un'analisi preliminare, quelle che seguono sono quindi solo delle possibili ipotesi di lavoro.

L'eccesso di mortalità molto più elevato nel primo anno, con conseguente brusco calo, sembra potersi attribuire alla mancata adesione di persone già malate e che non si è riusciti ad escludere dalle liste di invito; ciò vale tipicamente per il tumore del colon-retto, per la cui esclusione ci si basa sulle liste dei Registri Tumori: questo comporta un ritardo di 3-4 anni, facendo sì che i casi più recenti siano invitati; è possibile che questo meccanismo spieghi anche il prolungarsi dell'eccesso di mortalità per tumori del colon-retto a valori molto superiori a quelli dell'eccesso generale. Un'altra indicazione è che una parte non trascurabile del fenomeno può essere attribuita al primo fenomeno è data dalla minor rilevanza dell'eccesso di decessi per traumi, in particolare della strada: si potrebbe ipotizzare fra i non aderenti una maggiore presenza di persone che si muovono meno, anche per motivi di salute.

Ciò premesso, risulta difficile pensare che tutto il fenomeno sia da attribuire al primo motivo elencato. Infatti la costanza dell'eccesso di rischio dopo il primo anno fa ritenere possibile il contributo di qualche fattore in grado di generare un maggior numero di patologie nella popolazione non aderente, perché, se così non fosse, lo stock di persone non aderenti a causa di una malattia, tenderebbe a diminuire nel tempo in ragione della loro maggiore mortalità, con conseguente diminuzione della funzione di rischio. Anche la diversa distribuzione dell'eccesso nelle varie patologie tende a suggerire un contributo in questo senso: l'eccesso è particolarmente sensibile in patologie (malattie respiratorie, apparato digerente, urinario, diabete, disturbi psichici) tipiche della popolazione di basso livello socio-economico.

Inoltre molti studi hanno dimostrato che la mancata adesione agli screening è correlata a diversi fattori, socio-economici e culturali, fattori che a loro volta costituiscono forti determinanti dello stato di salute.

Infine anche i dati della sorveglianza PASSI, che tuttavia si riferiscono ad una popolazione non completamente sovrapponibile a quella indagata in questo studio, mostrano che i non aderenti hanno una minore attenzione alla loro salute rispetto alla popolazione generale.

PASSI, infatti, rileva che tra le persone 50-69enni che non hanno mai eseguito un esame per la prevenzione dei tumori coloretali, rispetto a quelle che lo hanno fatto regolarmente, è più alta la percentuale di chi ha riferito molte difficoltà economiche (12% rispetto 7%), di chi ha stili di vita non corretti (33% rispetto 21%), è sedentario (29% rispetto 23%) e di chi non si sottopone ad altri accertamenti a scopo di prevenzione, come controllare con regolarità la pressione arteriosa (11% rispetto 6%) ed il colesterolo (23% rispetto 8%).

In conclusione si può affermare che è probabile che il maggior contributo a questo eccesso di mortalità sia legato alla mancata adesione di persone già malate, ma è sicuramente presente anche una selezione dell'adesione basata sulla presenza, nella popolazione non aderente, di altri fattori di rischio per la salute in maniera significativamente più elevata rispetto a chi invece aderisce.

Tale aspetto merita di essere ulteriormente indagato in quanto l'identificazione delle persone non aderenti agli screening, e particolarmente allo screening del tumore del colon-retto, come soggetti ad alto rischio permetterebbe di indirizzare ad essi interventi educativi ed informativi mirati, ad esempio per il tramite dei medici di medicina generale, con l'obiettivo di un miglioramento complessivo del loro stato di salute.

Bibliografia

- Zorzi, M; Fedeli,U; Schievano, E; Bovo, E; Guzzinati, S; Baracco, S; Fedato, C; Saugo, M; Dei Tos AP. Impact on colorectal cancer mortality of screening programmes based on the faecal immunochemical test. Gut Online First, published on September 1, 2014 as 10.1136/gutjnl-2014-307508
- Stanley S.L.; King J.B.; Thomas C.; Richardson L. Factors Associated with Never Being Screened for Colorectal Cancer J Community Health (2013) 38:31–39
- Peterson, N. B., Murff, H. J., Ness, R. M., & Dittus, R. S. (2007). Colorectal cancer screening among men and women in the United States. Journal of Womens Health (Larchmt), 16(1), 57–65.
- Shavers, V. L., Jackson, M. C., & Sheppard, V. B. (2010). Racial/Ethnic Patterns of Uptake of Colorectal Screening, National Health Interview Survey 2000–2008. Journal of the National Medical Association, 102(7), 621–635.
- Gimeno Garcia AZ. Factors influencing colorectal cancer screening participation. *Gastroenterology Research and Practice*. 2012;2012:8 pages.483417
- [Gimeno Garcia AZ](#), [Hernandez Alvarez Buylla N](#), [Nicolas-Perez D](#), [Quintero E](#). Public awareness of colorectal cancer screening: knowledge, attitudes, and interventions for increasing screening uptake. [ISRN Oncol](#). 2014 Mar 5;2014:425787
- Gruppo Tecnico nazionale PASSI. Sistema di sorveglianza Passi (Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia): risultati 2007. *Rapporto Istisan*, 9/31. Istituto superiore di sanità. Roma. 2009.
- Gruppo Tecnico nazionale PASSI. Rapporto nazionale Passi 2013: descrizione del campione. Disponibile all'indirizzo: www.epicentro.iss.it/passi/rapporto2013/campione.asp
- Minardi V, Campostrini S, Carrozzi G, Minelli G, Salmaso S. *Social determinants effects from the Italian risk factor surveillance system PASSI*. Int J Public Health, 2011 Aug;56(4):359-66.

LA VALUTAZIONE DEI CANCRI DI INTERVALLO COME EFFETTO DELLA TEMPERATURA AMBIENTE SUL TEST DI PRIMO LIVELLO

G. De Girolamo*, R. Corradini**,

* Servizio Epidemiologia AUSL Modena

** Programma Screening Colon-Retto AUSL Modena

I risultati di alcuni studi hanno focalizzato l'attenzione degli esperti sul possibile ruolo della temperatura ambiente su una aumentata degradazione dell'emoglobina presente nelle feci (target del FIT), conservate in specifico tampone di conservazione, con conseguente riduzione della proporzione di test positivi.

Vilkin nel 2005, in uno studio di laboratorio ha trovato che la globina umana va incontro a denaturazione all'aumentare della temperatura, con decrementi statisticamente significativi a temperature ambientali oltre i 28 °C, rispetto ai 4 °C.

Grazzini nel 2010, in uno studio sui dati dello screening di popolazione di Firenze, ha evidenziato effetti sul valore medio della concentrazione di Hb rilevata, sulla percentuale di campioni FIT positivi (OR=0.83), sul detection rate di cancro e adenomi (OR=0.87), con valori più bassi in estate rispetto all'inverno e % di test positivi decrescente all'aumentare della temperatura ambiente (-0.7%/1°C).

Van Rossum nel 2011, su dati dello screening di popolazione olandese, non ha riscontrato una differenza significativa sulla positività del test, ma un differente detection rate per cancro e adenomi avanzati, con valori minori in inverno piuttosto che in estate.

Zorzi nel 2012, in uno studio su 5 centri screening del Veneto, ha trovato una minore percentuale di test positivi (4.53% vs 4.97%, $p < 0.0001$; RR=0.91) e minore sensibilità del test (78.5% vs 82.7%; RR=0.95) (metodo dell'incidenza proporzionale dei tumori di intervallo) in estate rispetto alle altre stagioni. La sensibilità del test in estate rimaneva comunque molto buona.

In uno studio preliminare, non pubblicato ma presentato al convegno Giscor 2012, condotto sui dati del programma di screening della provincia di Modena, sembrava confermata l'associazione inversa tra temperatura ambiente e positività all'iFOBT, pur con effetti minori rispetto a quanto rilevato da Grazzini et al.. In tale studio era stato rilevato anche un possibile effetto della temperatura ambiente $\geq 25^\circ\text{C}$ sull'incidenza di tumori intervallo dopo un test negativo, con un IRR di 2.64 (1.20, 5.80).

Lo studio della regione Emilia-Romagna

Alla fine del 2012 si avvia uno studio con l'obiettivo di verificare la sussistenza o meno della relazione tra temperatura ambiente e i principali indicatori di processo clinico e di impatto precoce nel programma di screening della regione Emilia-Romagna, alla luce delle organizzazioni messe in campo. Tra questi un ruolo molto importante è da attribuire al tasso di incidenza dei tumori intervallo, poiché è l'indicatore che permette di determinare l'effettivo impatto finale sulla salute dei cittadini di una eventuale ridotta capacità diagnostica del test di primo livello, come conseguenza dell'azione di alte temperature esterne.

Materiali e metodi

Tipo di studio

Si tratta di uno studio di coorte retrospettiva, di popolazione, costituita dai risultati dei test eseguiti in regione nel periodo 2005-2011, suddivisi secondo sei livelli di esposizione a temperatura esterna.

Fonte dati

- Sono stati analizzati gli esiti dei test contenuti nella banca dati regionale, relativa all'invio eseguito dalle Aziende USL ad aprile 2012.
- ARPA Emilia-Romagna ha fornito le stime delle temperature medie giornaliere dei comuni della regione (esclusi 8 Comuni della Provincia di Rimini per motivi tecnici).

Definizioni

- Residenza: è stata attribuita ad ogni test quella rilevata in banca dati aprile 2012 (possibile un certo grado di misclassificazione).
- Temperatura ambiente: la temperatura media tra il giorno di refertazione del test ed il giorno precedente, relativa al Comune di residenza.
- Esami di secondo livello: solo quelli effettuati in fase di approfondimento, definiti come quelli effettuati entro massimo 365 giorni dal referto FOBT, fino all'eventuale intervento chirurgico.

Criteri di inclusione

- Residenza in uno dei Comuni della Regione per i quali erano disponibili le stime dei dati giornalieri della temperatura ambiente;
- Data referto del FOBT entro 30 giugno 2011;
- Età alla data di esecuzione del FOBT tra 49 e 70 anni;
- Eventuali approfondimenti 2° livello iniziati entro 180 gg

Determinanti indagati

- Età alla riconsegna del test, in classi;
- Sesso
- Storia screening (tipo di esame);
- Centro Screening (Azienda USL);
- Temperatura ambiente

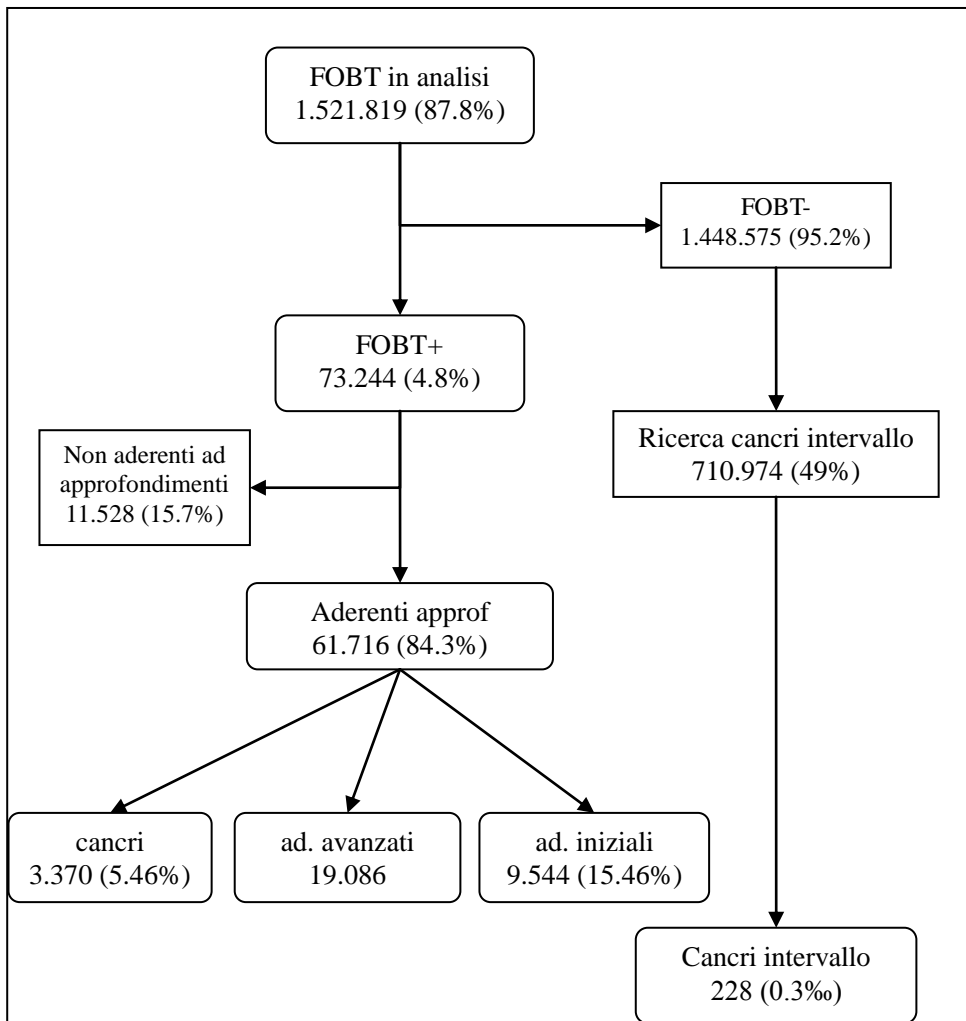
Outcomes indagati

- Percentuale FIT positivi;
- Detection Rate per cancro e adenomi;
- Valori Predittivi Positivi per cancro e adenomi.
- Cancri intervallo

Risultati

Su un totale di 1.521.819 test analizzati, 1.448.575 (95.2%) sono risultati negativi e 73.244 (4.8%) sono risultati positivi. Tra i test positivi 61.716 (84.3%) hanno effettuato approfondimenti che hanno portato all'identificazione di 3.370 cancri (5.46%), 19.086 adenomi avanzati (30.93%) e 9.544 adenomi iniziali (15.46%) (**Fig. 1**).

Figura 1. Numero di test eseguiti e delle principali lesioni riscontrate



Rischio relativo di test positivo

L'analisi multivariata (risultati corretti per sesso, età, storia screening e azienda) del rischio relativo (RR) di test positivo evidenzia valori che tendono a calare linearmente all'aumentare della temperatura, fino ad un massimo di -7.4% per temperature $\geq 25^{\circ}\text{C}$ (

Figura 1). Oltre all'associazione tra temperatura e rischio di test positivo sono evidenti anche quelle, attese, con il genere (maschi con un RR di 1.44), con l'età (RR di 1.23 ogni 5 anni), con la storia di screening (primi esami con un RR di 1.48). Le stime del RR per azienda mostrano una notevole eterogeneità (Figura 3) ma l'esame dell'interazione tra temperatura e AUSL non ha rilevato differenze significative nell'effetto della temperatura tra le differenti AUSL.

Figura 2. Rischio relativo di test positivo per classe di temperatura, aggiustato per altre variabili

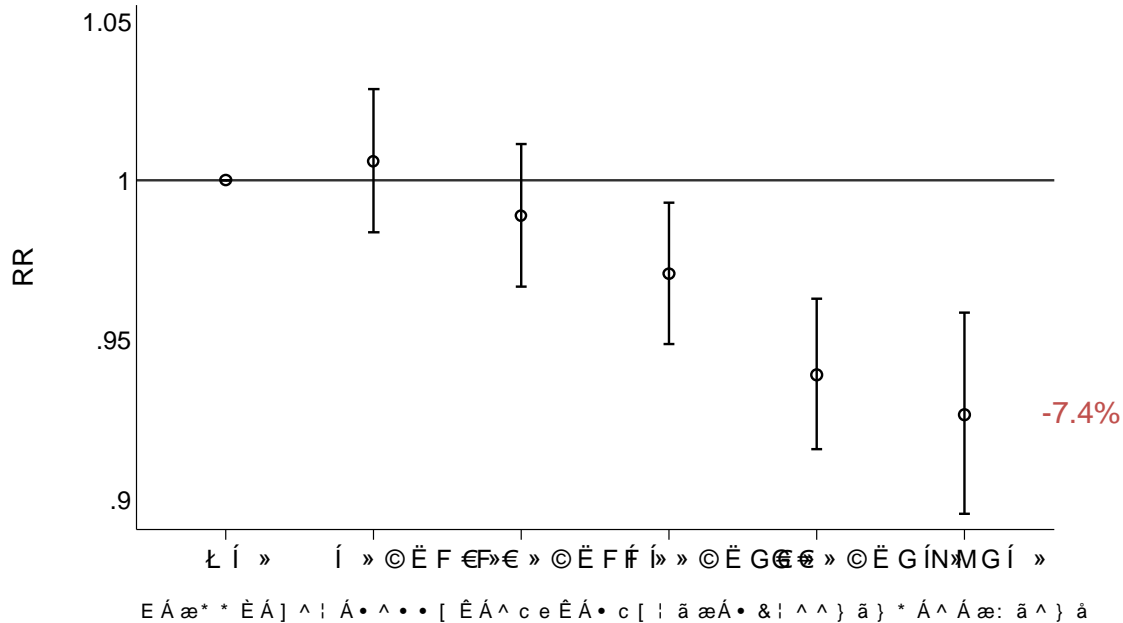
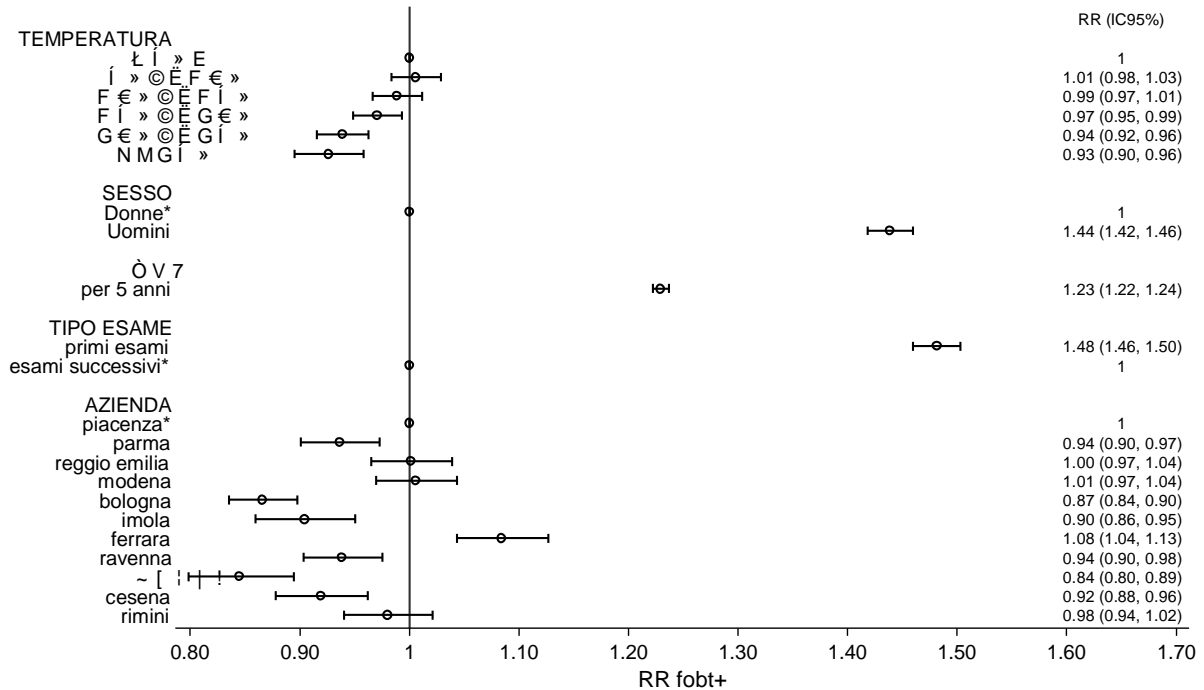


Figura 3. Rischio relativo di test positivo per tutte le variabili in esame, stime aggiustate.



* ref.category

I dati di letteratura indicano che l'entità del sanguinamento è maggiore all'aumentare della gravità della lesione. Questa associazione viene confermata anche dai risultati del nostro studio (Tabella 1) in cui è evidente che per tutti i percentili la concentrazione di Hb degli adenomi avanzati è minore rispetto ai cancri e, a sua volta, è maggiore di quella degli adenomi iniziali. Il 5% degli adenomi avanzati e iniziali hanno valori di Hb uguali o minori a 110 e 105 ng/ml rispettivamente, valori molto vicini al cut-off per la positività del test (100 ng/ml).

Questo porta ad ipotizzare che l'effetto delle alte temperature, in termini di diagnosi perdute, potrebbe ripercuotersi maggiormente su adenomi avanzati e adenomi iniziali più che sui cancri.

Tabella 1. Distribuzione percentili della concentrazione Hb dei test positivi, per tipo di lesione riscontrata

<i>tipo lesione</i>	<i>N</i>	<i>mean</i>	<i>p5</i>	<i>p10</i>	<i>p25</i>	<i>p50</i>	<i>p75</i>
cancro	3.287	1.891.8	124	169	370	999	2.000
ad. avanzato	18.505	975.9	110	122	174	366	999
ad. iniziale	9.343	679.6	105	112	137	219	470
Totale	31.135	983.7	108	119	163	332	946

Detection Rate Ratio

Le analisi aggiustate della detection rate ratio (DRR) per adenomi iniziali non evidenziano un trend lineare ma un calo della detection rate già a partire da valori di temperatura di 10°C (Figura 4), che si mantiene poi costante. Viceversa un trend lineare è maggiormente ravvisabile per la DRR degli adenomi avanzati, pur con un lieve rialzo per temperature $\geq 25^{\circ}\text{C}$ (

Figura 5). Per i cancri non c'è alcun trend, i valori sono tutti simili, con l'eccezione di un calo a temperature tra 20 e 25 °C (Figura 6).

Figura 4. Detection Rate Ratio per adenoma iniziale per classe di temperatura, aggiustato per altre variabili

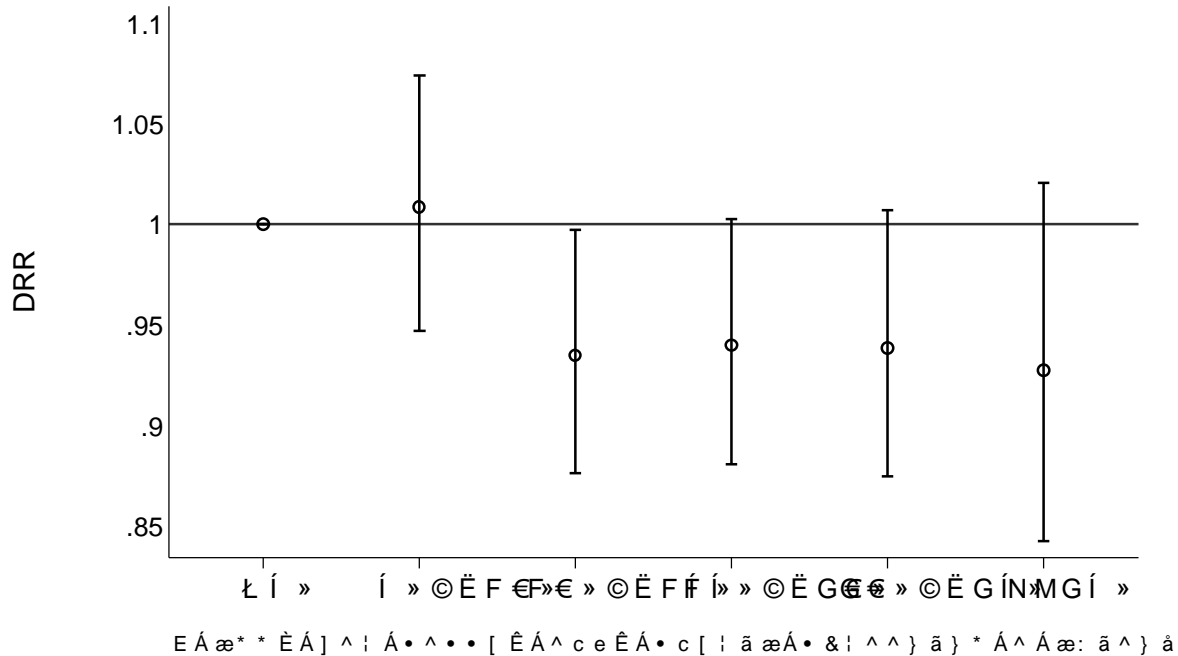


Figura 5. Detection Rate Ratio per adenoma avanzato per classe di temperatura, aggiustato per altre variabili

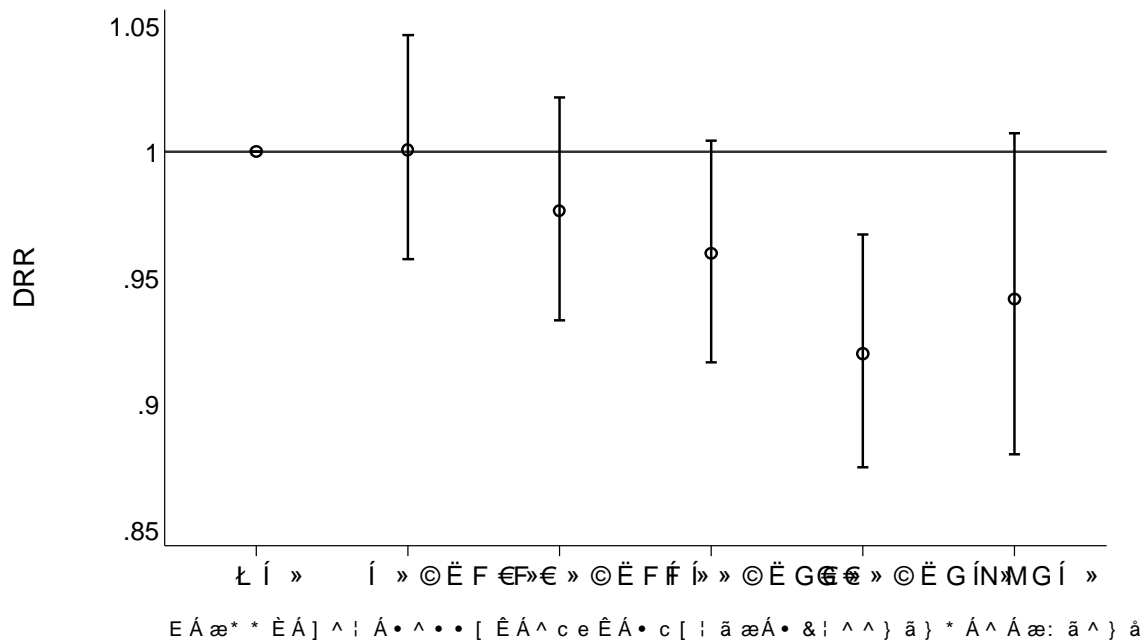
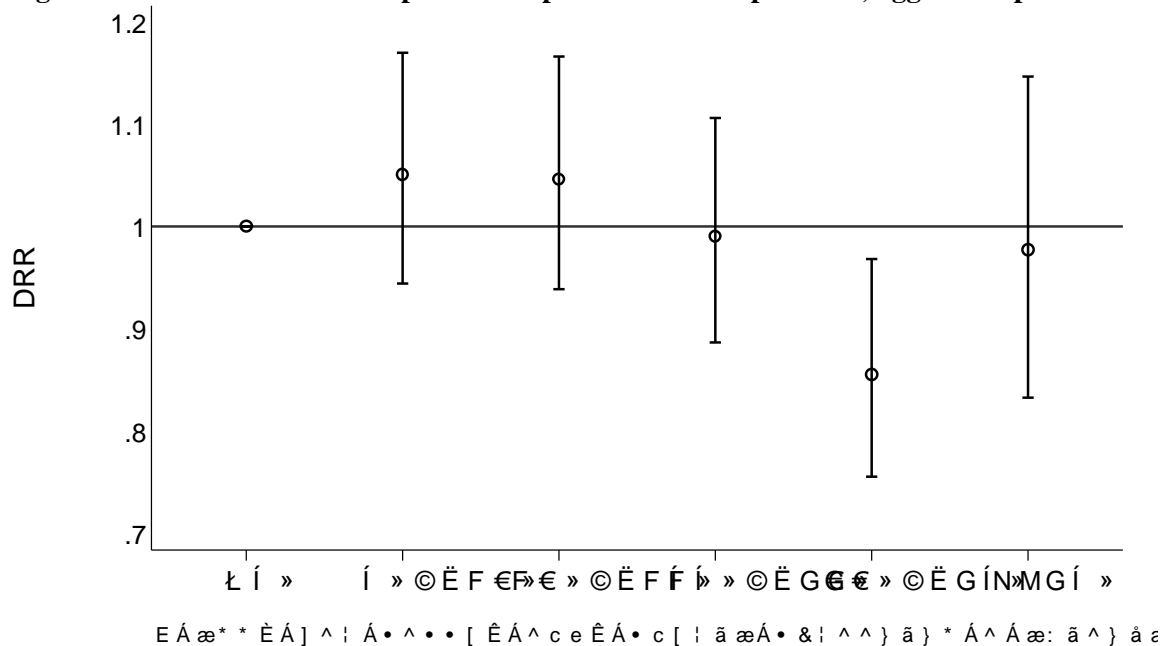


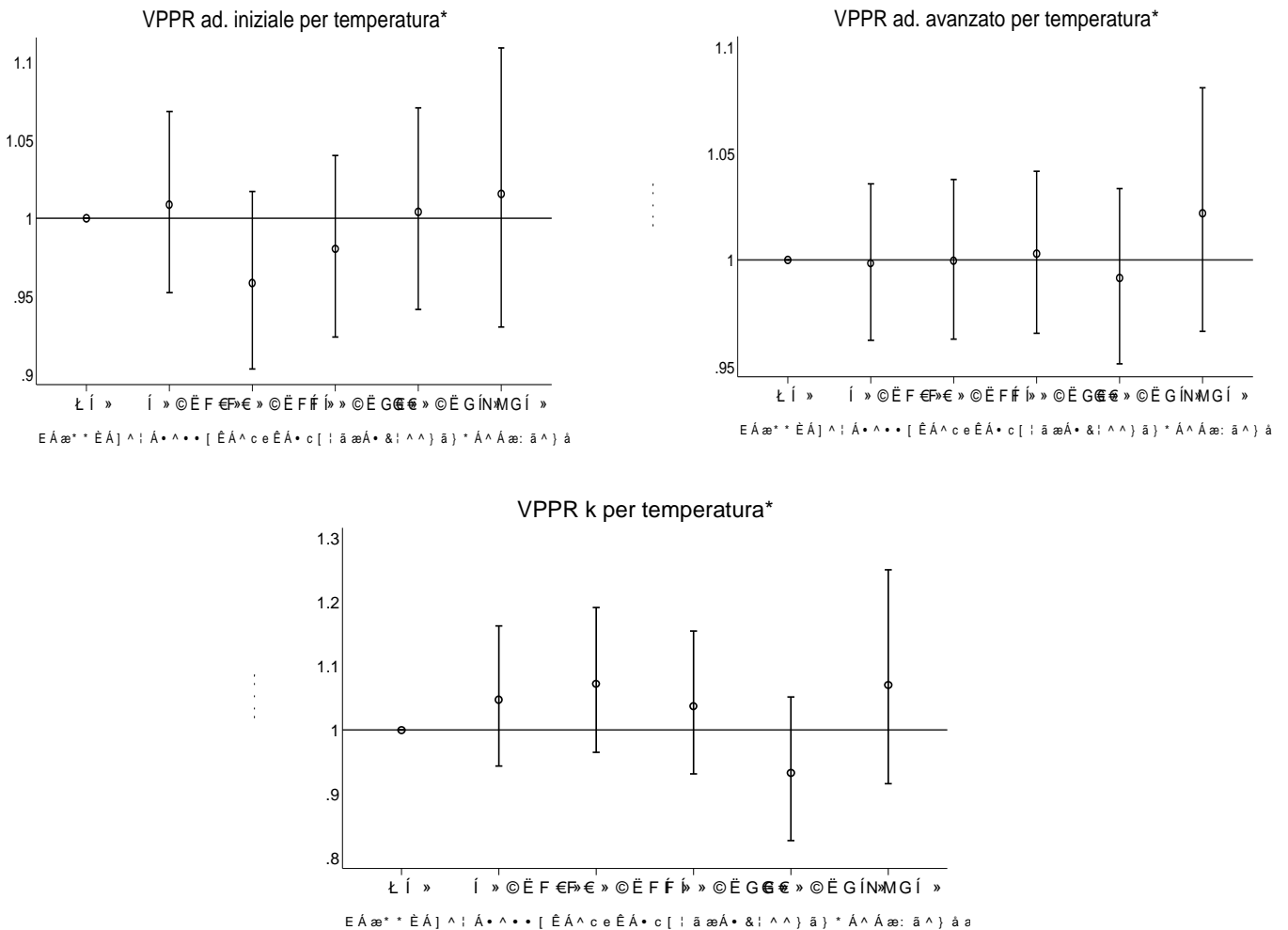
Figura 6. Detection Rate Ratio per cancro per classe di temperatura, aggiustato per altre variabili



Valori Predittivi Positivi del test

L'influenza della temperatura ambiente sui valori predittivi positivi (VPP) del test alla colonscopia è completamente assente. Questo risultato non sorprende ed anzi qualora l'effetto della temperatura fosse di una certa entità si potrebbe ipotizzare addirittura un maggior VPP ad alte temperature, per effetto della "selezione" dei test positivi, con maggior probabilità di positività in caso di presenza di lesioni con più alto grado di sanguinamento, quindi più gravi e più facili da rilevare in fase di colonscopia. (Figura 7).

Figura 7. VPP Ratio per adenoma iniziale, avanzato e cancro, per classe di temperatura, aggiustato per altre variabili.



* aggiustato per sesso, età, storia screening e azienda USL

Cancri intervallo

Per la ricerca dei cancro intervallo i dati del programma di screening sono stati incrociati con quelli del registro regionale dei tumori del colonretto e con il registro di mortalità regionale. Non è stato possibile avere informazioni sulle eventuali perdite al follow-up durante questo periodo di tempo per emigrazione fuori regione.

Poiché al momento del record linkage i dati del registro tumori coprivano solo gli anni di incidenza 2004-2007 per Bologna e Ferrara e 2004-2008 per tutte le altre province, si è dovuto procedere ad analoga selezione dei test negativi, limitandosi ai test negativi refertati entro il 2007 per Bologna e Ferrara ed entro il 2008 per le altre province. Per tutte le persone a cui questi FOBT si riferivano sono state ricercate le lesioni registrate presso il registro tumori con età all'incidenza tra 50 e 72 anni e data incidenza compresa tra la data del FOBT negativo e due anni dopo (730 gg) o la data dell'eventuale successivo FOBT, se eseguito prima dei due anni. Per le lesioni così riscontrate è stata condotta una revisione da parte degli operatori del registro tumori e dei singoli programmi di screening.

Per ogni test negativo il periodo di tempo a rischio di insorgenza di cancro intervallo è stato calcolato come differenza in giorni tra la data del referto in questione e la data del primo tra i seguenti eventi: eventuale successivo referto FOBT, data fine copertura del registro tumori, termine dei due anni dal referto negativo, morte o incidenza dell'eventuale cancro intervallo. Sono stati esclusi dall'analisi i FOBT che non hanno avuto almeno un giorno di esposizione (426) per cui l'analisi è stata condotta su 710.974 FOBT negativi, il 49% dei complessivi 1.448.575 iFOBT negativi.

In totale sono stati individuati 228 cancro intervallo in un periodo totale di follow-up di 939.908,7 anni-persona, con un incidence rate di 2,43 casi ogni 10.000 anni-persona.

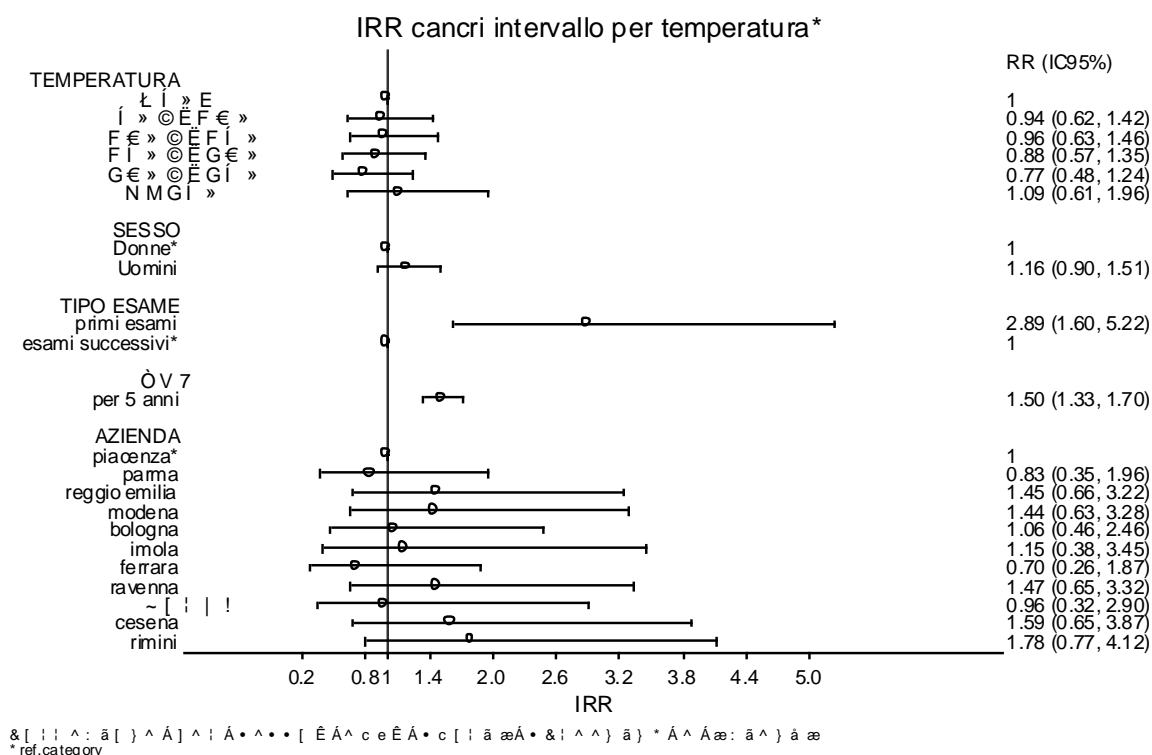
L'analisi per temperatura all'epoca del referto negativo non mostra rischi significativi sia all'analisi univariata (Tabella 2) che multivariata (Figura 8). Per quanto riguarda gli altri fattori in analisi (**Tabella 6**) il sesso maschile mostra un eccesso di rischio non significativo (del 16%), i primi esami hanno un rischio 2,9 volte maggiore (significativo) rispetto agli esami successivi, l'età ha un effetto lineare ($p=0.000$) con aumento del rischio all'aumentare ($RR=1,5$ ogni 5 anni). Le differenze tra aziende (centri screening), pur presenti, non sono statisticamente significative.

Tabella 2. Analisi descrittiva dei casi di cancro intervallo, FOBT negativi, anni-persona a rischio e tassi di cancro per 10.000 anni-persona per ogni variabile in studio.

Variabile	Cancro Intervallo	FOBT-	Anni-Persona a rischio	Tasso per 10.000 Anni-Persona
Temperatura				
<5°	41	107.238	148.672.7	2.76
5° -10°	50	159.300	209.385.4	2.39
10° -15°	47	146.540	185.506.2	2.53
15° -20°	43	146.247	187.954.4	2.29
20° -25°	31	105.923	148.758.3	2.08
>=25°	16	45.726	59.631.7	2.68
Sesso				
Donne	115	386.557	511.981.4	2.25
Uomini	113	324.417	427.927.3	2.64

Variabile	Cancri Intervallo	FOBT-	Anni-Persona a rischio	Tasso per 10.000 Anni-Persona
Tipo esame				
primi esami	216	551.889	826.475.9	2.61
esami successivi	12	159.085	113.432.8	1.06
Età				
49-	30	174.422	220.302.9	1.36
55-	39	185.351	243.607.4	1.60
60-	52	175.249	228.823.3	2.27
65-	107	175.952	247.175.1	4.33
Azienda				
Piacenza	7	44.910	54.474.5	1.29
Parma	19	93.575	120.455.7	1.58
Reggio Emilia	45	114.866	166.388.7	2.70
Modena	36	86.563	111.315.4	3.23
Bologna	26	86.981	98.714.1	2.63
Imola	6	19.500	24.190.2	2.48
Ferrara	9	53.516	64.894.0	1.39
Ravenna	33	99.313	136.991.3	2.41
Forlì	6	17.641	31.333.4	1.91
Cesena	16	37.614	52.750.3	3.03
Rimini	25	56.495	78.400.9	3.19
Totale	228	710.974	939.908.7	2.43

Figura 8. IRR di cancro intervallo per tutte le variabili in esame, stime aggiustate.



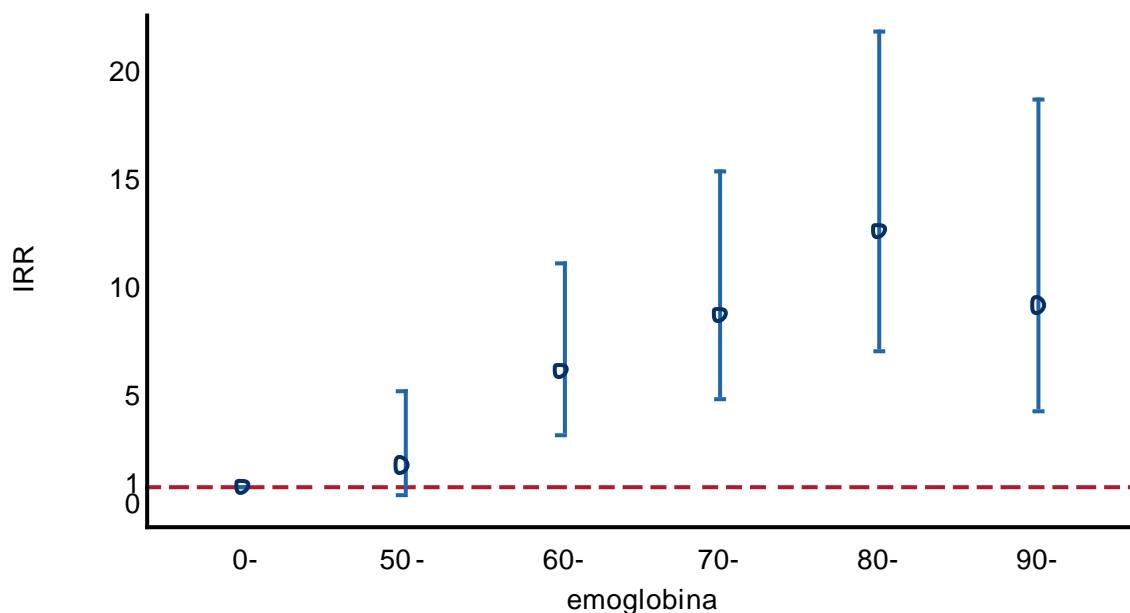
Si è voluto esplorare anche l'effetto del valore di emoglobina del referto negativo sul rischio di incidenza di cancro intervallo, escludendo i dati di Forlì in quanto non si disponeva dei valori continui di tale variabile.

Si evidenzia una forte correlazione tra rischio di cancro intervallo e valore di Hb (Tabella 3) con un rischio massimo di 12,7 volte a carico della categoria 80-89 ng/ml (Figura 9), significativo il test per il trend lineare ($p=0.000$).

Tabella 3. Analisi descrittiva dei casi di cancro intervallo, anni-persona a rischio e tassi di cancro per 10.000 anni-persona per classi di valori di emoglobina del precedente test negativo.

Valore Hb (ng/ml)	persone	cancri	% cancri	Anni-Persona	Tasso x 1000 0 ap	IRR grezzo
0-	668472	171	77.0%	874616.5	1.96	1
50-	6941	4	1.8%	9427.2	4.24	2.2
60-	6313	12	5.4%	8874.3	13.52	6.9
70-	4926	13	5.9%	6738.5	19.29	9.8
80-	3746	14	6.3%	5021.3	27.88	14.2
90-	2935	8	3.6%	3897.5	20.53	10.5
Totale	693333	222	100.0%	908575.3	2.44	

Figura 9. IRR di cancro intervallo per classi di valori di emoglobina del precedente test negativo, aggiustato per altre variabili



E' Á æ* * È Á] ^ | Á c ^ { } ^ | æc ~ | æÊ Á • ^ • • [Ê Á ^ c e Ê Á • c [| ã æÁ †

Conclusioni

La temperatura ambiente sembra avere un chiaro effetto, anche se marginale in termini assoluti e relativamente ad altri determinanti, sulla Positività del test, con una riduzione lineare a partire dai 10 °C. Poiché le lesioni più gravi sanguinano di più, è lecito ipotizzare che la degradazione dell'Hb possa incidere maggiormente (negativamente) sull'identificazione degli adenomi iniziali e avanzati, rispetto ai cancri. L'effetto della temperatura è meno chiaro sulla detection rate, riducendosi fin quasi a scomparire la linearità dose-effetto. Non sembra sussistere alcuna relazione con i VPP e l'incidenza di cancri intervallo.

La forte associazione emersa tra valori di Hb e incidenza di cancri intervallo, e la distribuzione dei cancri intervallo per le classi di concentrazione di Hb (90% nella fascia 0-79 ng/ml), da una parte conferma le note caratteristiche di questo test quali la sensibilità non elevata ma la buona correlazione tra concentrazione di sangue misurato e rischio di presenza di lesione cancerosa o precancerosa, dall'altra non pare essere sufficiente a mettere in discussione l'attuale cut-off di positività del test (100ng/ml). Questi risultati necessitano comunque di ulteriore conferma poiché, pur essendo la coorte analizzata molto ampia, il periodo di riferimento per il quale abbiamo avuto la disponibilità dell'incidenza tumorale è solo di 4 anni (2005-2008) per 9 centri screening, 3 anni (2005-2007) per 2 centri.

Alla luce di questi risultati, al fine di ridurre gli effetti della temperatura ambiente, si ritiene utile fornire le seguenti indicazioni:

- rinforzare con utenti l'informazione sulla corretta conservazione dei campioni e sull'importanza di una riconsegna celere;
- garantire tempi ristretti tra riconsegna ed analisi del kit;
- garantire la “catena del freddo”;
- attuare ove possibile una redistribuzione degli inviti nei periodi meno caldi, così come già fatto in alcune realtà della nostra regione.

Bibliografia

- Vilkin, A., Rozen, P., Levi, Z., Waked, A., Maoz, E., Birkenfeld, S., Niv, Y., 2005. Performance characteristics and evaluation of an automated-developed and quantitative, immunochemical, fecal occult blood screening test. *Am. J. Gastroenterol.* 100, 2519–2525.
- Grazzini, G., Ventura, L., Zappa, M., Ciatto, S., Confortini, M., Rapi, S., Rubeca, T., Visioli, C.B., Halloran, S.P., 2010. Influence of seasonal variations in ambient temperatures on performance of immunochemical faecal occult blood test for colorectal cancer screening: observational study from the Florence district. *Gut* 59, 1511–1515.
- Van Rossum, L.G.M., van Oijen, M.G.H., 2011. Different seasons with decreased performance of immunochemical faecal occult blood tests in colorectal cancer screening. *Gut* 60, 1303–1304; author reply 1304.
- Zorzi, M., Baracco, S., Fedato, C., 2012. Limited effect of summer warming on the sensitivity of colorectal cancer screening. *Gut* 61, 162; author reply 162.
- Ciatto, S., Martinelli, F., Castiglione, G., Mantellini, P., Rubeca, T., Grazzini, G., Bonanomi, A.G., Confortini, M., Zappa, M., 2007. Association of FOBT-assessed faecal Hb content with colonic lesions detected in the Florence screening programme. *Br. J. Cancer* 96, 218–221.
- Digby, J., Fraser, C.G., Carey, F.A., McDonald, P.J., Strachan, J.A., Diamant, R.H., Balsitis, M., Steele, R.J.C., 2013. Faecal haemoglobin concentration is related to severity of colorectal neoplasia. *Journal of Clinical Pathology*.

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*, Bologna 2011 (*)
68. *I programmi di screening oncologici – Emilia-Romagna. Report al 2009*, Bologna 2012 (*)
69. *Il Protocollo diagnostico terapeutico dello screening per la diagnosi precoce dei tumori della mammella – Bologna 2012* (*)
70. *Casa salvi tutti: pratiche di prevenzione degli incidenti domestici in Emilia-Romagna - Bologna 2012* (*)
71. *Il Protocollo diagnostico terapeutico dello screening per la diagnosi precoce del tumore del colon-retto – Bologna 2012* (*)
72. *Il Protocollo diagnostico terapeutico dello screening per la diagnosi precoce dei tumori del collo dell'utero – Bologna 2012* (*)
73. *Controllo della Zanzara tigre: analisi dei costi sostenuti dagli Enti Locali – Report 2008 – 2001*, Bologna 2012 (*)
74. *I programmi di screening oncologici – Emilia-Romagna. Report al 2010*, Bologna 2013
75. *I Piani della Prevenzione: indicazioni per il 2013 e risultati delle valutazioni annuali*, Bologna 2013 (*)
76. *Modello regionale di presa in carico del bambino sovrappeso e obeso*, Bologna 2013 (*)
77. *I programmi di screening oncologici – Emilia-Romagna. Report al 2011*, Bologna 2014 (*)
78. *L'esercizio fisico come strumento di prevenzione e trattamento delle malattie croniche: l'esperienza dell'Emilia-Romagna nella prescrizione dell'attività fisica - Bologna 2014* (*)
79. *Migranti e salute: le risorse della comunità. L'esempio dei progetti di prevenzione degli incidenti domestici* Bologna 2014 (*)
80. *Le persone con patologie croniche in Emilia-Romagna: i fattori di rischio, la salute, le diseguità e le aree di intervento - Sorveglianza PASSI 2008-2012 - Bologna 2014* (*)
81. *Salute e invecchiamento attivo in Regione Emilia-Romagna: cosa ci dice la sorveglianza PASSI d'Argento 2012-2013* Bologna 2014 (*)
82. *Protocollo diagnostico terapeutico dello screening per la prevenzione dei tumori del collo dell'utero - V edizione* Bologna 2014
83. *Protocollo assistenziale nelle donne a rischio ereditario di tumore della mammella e/o ovaio - I edizione* Bologna 2014