



CENTRO
PER LO STUDIO
E LA PREVENZIONE
ONCOLOGICA

Istituto Scientifico
della Regione Toscana



i programmi
di screening
della Regione
Toscana

quinto
rapporto
annuale

RISULTATI E ATTIVITÀ DI RICERCA

con il contributo
e la collaborazione
organizzativa della FIRM
Fondazione Italiana
per la Ricerca Medica
O.N.L.U.S.



I Programmi di Screening della Regione Toscana - Quinto Rapporto Annuale

Risultati e attività di ricerca (dati 2003)

**I programmi di screening della Regione Toscana
Quinto Rapporto Annuale
Risultati e attività di ricerca**

A cura di
Marco Rosselli Del Turco
e Marco Zappa (CSPO)

Coordinamento editoriale
Barbara Mengoni (CSPO)

Con la collaborazione
di Gino Tognarelli
Ricerca Sanitaria
Segretario della FIRM

Progetto grafico
RovaiWeber Design

Stampa
Tipografia Contini srl

**Centro per lo Studio
e la Prevenzione
Oncologica (CSPO)
Istituto Scientifico
della Regione Toscana**
Viale A.Volta 171
50131 Firenze
crr@cspo.it
www.cspo.it

Autori

Gianni Amunni, Istituto Tumori Toscano (ITT) Firenze
Bruno Andreoni, Istituto Europeo di Oncologia (IEO) Milano
Donato Angioli, Azienda USL 8 Arezzo
Corrado Asteria, Università degli Studi di Firenze
Luigi Biancalani, MMG Prato
Simonetta Bianchi, AO Careggi, Università degli Studi di Firenze
Luigi Bisanti, ASL Città di Milano
Daniele Buggiani, Azienda USL 8 Arezzo
Alberto Candidi Tommasi, Azienda USL 4 Prato
Maurizio Cantore, Azienda USL 1 Massa Carrara
Alessandro Cardelli, Ospedale degli Infermi, ASL Rimini
Maria Paola Cariaggi, CSPO Firenze
Paolo Carli, Università degli Studi di Firenze
Francesca Maria Carozzi, CSPO Firenze
Donato Casella, AO Careggi, Università degli Studi di Firenze
Guido Castiglione, CSPO Firenze
Luigi Cataliotti, AO Careggi, Università degli Studi di Firenze
Alessandra Chiarugi, Università degli Studi di Firenze
Stefano Ciatto, CSPO Firenze
Monica Ciantelli, Università degli Studi di Firenze
Luca Cionini, AO Pisana
Massimo Confortini, CSPO Firenze
Giovanna Cordopatri, CSPO Firenze
Sergio Crispino, Azienda USL 7 Siena
Emanuele Crocetti, CSPO Firenze
Agostino De Francisci, AO Careggi Firenze
Vincenzo De Giorgi, Università degli Studi di Firenze
Salvatore De Masi, Azienda USL 6 Livorno
Vito Distante AO Careggi, Università degli Studi di Firenze
Andrea Ederle, Ospedale San Bonifacio, USSL 20 Verona
Alberto Fantin, Ospedale San Bonifacio, USSL 20 Verona
Ferdinando Ficari, Università degli Studi di Firenze
Luisa Fioretto, Dipartimento Oncologico, Azienda Sanitaria di Firenze
Franco Franceschini, Ospedale S. Maria Annunziata, Azienda USL 10 Firenze
Stefano Gasperoni, Ospedale degli Infermi, ASL Rimini

Maurizio Genuardi, Università degli Studi di Firenze
Benvenuto Giannotti, Università degli Studi di Firenze
Daniela Giorgi, Azienda USL 2 Lucca
Lucia Giovannetti, CSPO Firenze
Grazia Grazzini, CSPO Firenze
Anna Iossa, CSPO Firenze
Barbara Lazzari, Azienda USL 3 Pistoia
Paolo Lopane, CORAT, Azienda USL 6 Livorno
Andrea Lopes Pegna, AO Careggi Firenze
Carlo Maffei, Azienda USL 6 Livorno
Michele Maio, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese
Giuseppe Malfitana, Fondazione "E. Tempia" Biella
Paola Mantellini, CSPO Firenze
Elia Martino, Azienda USL 3 Pistoia
Mario Mascalchi, Università degli Studi di Firenze
Andrea Masi, AO Careggi Firenze
Carmine Mellone, Azienda USL 7 Siena
Paolo Nardini, Università degli Studi di Firenze
Eugenio Paci, CSPO Firenze
Paola Piccini, CSPO Firenze
Giulia Picozzi, Università degli Studi di Firenze
Francesca Pompili, Azienda USL 8 Arezzo
Donato Riccardi, Azienda USL 7 Siena
Maria Cristina Ronchi, AO Careggi Firenze
Marco Rosselli Del Turco, CSPO Firenze
Tiziana Rubeca, CSPO Firenze
Claudio Sacchetti, CSPO Firenze
Nereo Segnan, CPO Piemonte, ASO S. Giovanni Battista Torino
Adele Seniori Costantini, CSPO Firenze
Carlo Senore, CPO Piemonte, ASO S. Giovanni Battista Torino
Serena Taddei, CSPO Firenze
Donata Tanzini, CSPO Firenze
Patricia Turco, CSPO Firenze
Carmen Beatriz Visioli, CSPO Firenze
Alessio Zani, Università degli Studi di Siena
Alberto Zanobini, Direzione Generale Diritto alla Salute e Politiche di Solidarietà, Regione Toscana
Marco Zappa, CSPO Firenze

Un particolare ringraziamento a tutti coloro che hanno fornito i dati dei singoli programmi permettendo la realizzazione di questo volume

Indice

Presentazione <i>Enrico Rossi</i>	5
• Risultati dei programmi di screening nella Regione Toscana	
Il programmi di screening mammografico in Toscana. Risultati dell'anno 2003 e andamenti temporali degli indicatori <i>Daniela Giorgi, Paola Piccini, Marco Zappa</i>	8
I programmi di screening cervicale in Toscana. Risultati dell'anno 2003 e andamenti temporali degli indicatori <i>Anna Iossa, Carmen Beatriz Visioli, Maria Paola Cariaggi, Marco Zappa</i>	21
I programmi di screening coloretale in Toscana. Risultati dell'anno 2003 e andamenti temporali degli indicatori <i>Grazia Grazzini, Carmen Beatriz Visioli, Guido Castiglione, Tiziana Rubeca, Marco Zappa</i>	33
• Il controllo di qualità	
Dati relativi ai controlli di qualità fisico-tecnici sui mammografi dello screening mammografico in Toscana <i>Barbara Lazzari</i>	46
Le site visit dei programmi di screening mammografico in Toscana <i>Marco Rosselli Del Turco, Vito Distante, Simonetta Bianchi, Donato Casella</i>	54
Risultati delle site visit dei programmi di screening per il cervico-carcinoma in Toscana. Organizzazione e test di primo livello <i>Anna Iossa, Maria Paola Cariaggi</i>	56
Risultati delle site visit dei programmi organizzati di screening per il cervico-carcinoma in Toscana. Controllo di qualità del secondo livello (assessment e terapia) <i>Stefano Ciatto</i>	59
• Ricerche collaborative in Toscana	
L'esperienza di un Registro di Patologia per il tumore della mammella in Provincia di Livorno <i>Carlo Maffei, Salvatore De Masi, Paolo Lopane, Alessio Zani</i>	64
I controlli di qualità del trattamento chirurgico per il carcinoma mammario: il progetto SQTm nell'area fiorentina <i>Paola Mantellini, Donato Casella, Donata Tanzini, Vito Distante</i>	69
Lo screening per il tumore del polmone con TAC a basso dosaggio: il progetto ITALUNG_CT <i>Andrea Lopes Pegna, Giulia Picozzi, Andrea Masi, Mario Mascalchi, Agostino De Francisci, Maria Cristina Ronchi, Giovanna Cordopatri, Paola Mantellini, Eugenio Paci</i>	73

Presentazione

Novità in tema di screening per il carcinoma prostatico <i>Stefano Ciatto</i>	76
Il ruolo dell'autoesame cutaneo nella strategia per la diagnosi precoce del melanoma <i>Paolo Carli, Vincenzo De Giorgi, Alessandra Chiarugi, Paolo Nardini, Emanuele Crocetti, Benvenuto Giannotti</i>	79
Confronto fra diverse strategie di screening nel campo dei tumori colorettali. Studi S.Co.Re. 2 - S.Co.Re. 3 <i>Guido Castiglione, Bruno Andreoni, Luigi Bisanti, Alessandro Cardelli, Andrea Ederle, Alberto Fantin, Stefano Gasperoni, Grazia Grazzini, Giuseppe Malfitana, Tiziana Rubeca, Nereo Segnan, Carlo Senore, Serena Taddei, Patricia Turco, Marco Zappa</i>	85
Aggiornamento sullo studio della sorveglianza colonscopica dei soggetti con rischio aumentato di cancro colorettale nella regione Toscana <i>Paola Mantellini, Carmen Beatriz Visioli, Francesca Pompili, Donato Angioli, Corrado Asteria, Daniele Buggiani, Alberto Candidi Tommasi, Guido Castiglione, Ferdinando Ficari, Elia Martino, Carmine Mellone, Donato Riccardi, Marco Zappa</i>	90
• Documenti	
Procedure per l'assicurazione di qualità dei programmi di screening in Toscana <i>Gianni Amunni, Luigi Biancalani, Maurizio Cantore, Luigi Cataliotti, Luca Cionini, Sergio Crispino, Luisa Fioretto, Michele Maio, Marco Rosselli Del Turco, Alberto Zanobini</i>	98
L'applicazione di nuove tecnologie nello screening per il cervico-carcinoma e analisi dei costi. <i>Maria Paola Cariaggi, Francesca Maria Carozzi, Massimo Confortini, Marco Zappa</i>	101
Progetto per l'attivazione di un ambulatorio multidisciplinare per la gestione clinica dei soggetti con rischio aumentato di cancro colorettale nell'area fiorentina <i>Monica Ciantelli, Franco Franceschini, Maurizio Genuardi, Grazia Grazzini, Marco Rosselli Del Turco</i>	109
• Appendice	
Andamento dell'incidenza e della mortalità dei tumori oggetto di un programma di screening <i>Emanuele Crocetti, Eugenio Paci, Claudio Sacchetti, Lucia Giovannetti, Adele Senori Costantini</i>	116
• I programmi aziendali per lo screening oncologico in Toscana	123

Il quinto Rapporto annuale, curato dal Centro di Riferimento Regionale per la prevenzione oncologica (CRR), istituito presso il Centro per lo Studio e la Prevenzione Oncologica in collaborazione con le Aziende Sanitarie toscane, documenta la grande rilevanza dell'attività di screening nella regione Toscana, sia in termini di estensione dei programmi, sia in termini di livelli qualitativi raggiunti. Sebbene la nostra regione si collochi già all'avanguardia in ambito nazionale ed europeo, convinti dell'importante ruolo della prevenzione nella lotta contro i tumori, abbiamo voluto dare ulteriore impulso ai programmi di screening ponendoli al centro della nuova proposta del Piano Sanitario Regionale 2005-2007, già approvato dalla Giunta Regionale, e dell'attività dell'Istituto Toscano Tumori (ITT). Il Piano Sanitario Regionale prevede una piena estensione dei programmi di screening per i tumori della mammella, della cervice dell'utero e del colon-retto, indicando anche dei precisi obiettivi in termini di partecipazione della popolazione, che si collocano tra i livelli più alti al mondo.

Siamo certi infatti che la popolazione toscana, di fronte ad una piena comunità di intenti tra enti locali, operatori sanitari e associazioni di volontariato, volta a rispondere alle reali domande di salute dei cittadini, reagirà con grande adesione all'offerta di prevenzione, allineandosi con altre positive esperienze del nord Europa. Siamo anche convinti che questi grandi obiettivi si raggiungeranno solo se l'offerta sarà comunicata adeguatamente e se verrà garantita una elevata qualità professionale. In questo senso si colloca, ad esempio, la nostra attenzione alla mozione sulla lotta ai tumori del seno, presentata da 32 parlamentari appartenenti a tutti i gruppi politici e approvata recentemente dalla Camera dei Deputati, nella quale si sollecita un rinnovato impegno ad utilizzare tutti gli strumenti disponibili, dalla prevenzione alla ricerca, dalla cura alla sorveglianza post-operatoria, dalla assistenza psicologica alla chirurgia ricostruttiva.

Qui si integra anche l'impegno dell'Istituto Toscano Tumori, che sta già lavorando con un alto profilo nei vari settori dell'oncologia, con il mandato di elevare l'assistenza ai pazienti oncologici ai massimi livelli, senza dimenticare l'importanza della ricerca e della prevenzione.

Siamo certi che l'Istituto Toscano Tumori avrà la piena collaborazione di tutta la comunità sanitaria della nostra regione e saprà presentare proposte concrete per effettuare gli interventi necessari, rendendo operativi gli obiettivi che oggi appaiono così ambiziosi.

Enrico Rossi
Assessore al Diritto alla Salute
Regione Toscana

Risultati
dei programmi
di screening
nella Regione
Toscana
Anno 2003

I programmi di screening mammografico in Toscana. Risultati dell'anno 2003 e andamenti temporali degli indicatori

Daniela Giorgi, Paola Piccini, Marco Zappa

Caratteristiche dei programmi ed estensione

Nel 2003 un programma di screening mammografico risulta attivo in tutte le 12 Aziende USL della regione Toscana.

Tutti i programmi invitano le donne in età compresa fra i 50 e i 69 (o 70 anni) a sottoporsi a mammografia ogni due anni; l'unica eccezione è attualmente rappresentata dal programma di Massa che invita le donne a partire dai 45 anni di età.

Nel 2003 sono state invitate quasi 209.000 donne (tabella 1) a sottoporsi al test, pari all'84,5% della popolazione bersaglio annuale dell'intera regione. Sono state invitate oltre 13.000 donne in più rispetto al 2002.

Il dato di estensione globale risulta in aumento rispetto allo scorso anno (3,1% in più); a livello di singola Azienda la situazione è invece più variegata: l'estensione varia da un minimo del 48% a Grosseto ad un massimo del 106% ad Empoli, ed in 5 Aziende su 12 la quota di popolazione aziendale invitata è inferiore, talvolta anche in modo sostanziale, rispetto all'anno precedente.

Adesione allo screening

Il tasso grezzo di adesione è il rapporto tra gli esami eseguiti e le donne invitate. L'uso del tasso corretto di adesione – per i programmi che sono in grado di calcolarlo – è più rappresentativo della reale risposta della popolazione bersaglio, in quanto toglie dal denominatore le donne che hanno risposto alla lettera d'invito segnalando di avere già effettuato una mammografia da pochi mesi, al di fuori del programma. In questi casi l'esame non viene ovviamente ripetuto, ma le donne sono disponibili a presentarsi in occasione di un invito successivo.

I valori attualmente raccomandati dal Gruppo Italiano per lo Screening Mammografico (GISMa) per questo parametro sono: $\geq 50\%$ (accettabile) e $\geq 70\%$ (desiderabile) per l'adesione grezza, e $\geq 60\%$ e $\geq 75\%$ rispettivamente per l'adesione corretta.

Nel 2003 l'adesione grezza totale varia dal 39,3% al 73,8%, con una media regionale del 63,7% (tabella 2). Pur rimanendo ben al di sopra dello standard di adesione accettabile, si nota un lieve calo rispetto all'anno precedente (65,3%).

Ad eccezione di un programma (Azienda USL 12 Versilia), tutti gli altri rientrano comunque ampiamente al di sopra della soglia di accettabilità, e 2 programmi (Azienda USL 3 Pistoia e Azienda USL 8 Arezzo) superano anche il valore desiderabile (70%).

Tab. 1 - Estensione dei Programmi di Screening Mammografico - Popolazione bersaglio, numero di invitate ed estensione (% delle donne invitate rispetto alla pop. bersaglio annuale) nel 2003 e confronto con l'anno precedente

Programmi	Popolazione bersaglio totale 50-69	Popolazione invitata Anno 2003	Estensione (%)	
			Anno 2003	Anno 2002
Azienda USL 1 Massa Carrara	28.018	8.243	58,8	65,0
Azienda USL 2 Lucca	29.988	13.835	92,3	61,0
Azienda USL 3 Pistoia	36.369	13.769	75,7	93,1
Azienda USL 4 Prato	31.410	11.997	76,4	65,6
Azienda USL 5 Pisa	43.316	18.085	83,5	68,1
Azienda USL 6 Livorno	47.887	18.826	78,6	71,5
Azienda USL 7 Siena	33.755	16.719	99,1	109,7
Azienda USL 8 Arezzo	42.372	14.188	67,0	105,1
Azienda USL 9 Grosseto	31.794	7.690	48,4	40,6
Azienda USL 10 Firenze	119.345	61.467	103,0	92,3
Azienda USL 11 Empoli	28.307	14.969	105,8	77,4
Azienda USL 12 Versilia	21.664	9.031	83,4	94,3
Regione Toscana	494.225	208.819	84,5	81,4

Tab. 2 - Adesione grezza e corretta (%) dei programmi di Screening Mammografico - Anno 2003

Programmi	Popolazione invitata	Inviti inesitati	Donne escluse dopo l'invito per MX recente	Rispondenti	Adesione grezza totale (%)	Adesione corretta totale (%)
Azienda USL 1 Massa Carrara	8.243			5.353	64,9	64,9
Azienda USL 2 Lucca	13.835	65		7.786	56,5	56,5
Azienda USL 3 Pistoia	13.769	100		10.086	73,8	73,8
Azienda USL 4 Prato	11.997	29	1.361	7.262	60,7	68,5
Azienda USL 5 Pisa	18.085	432	1.086	9.997	56,6	60,3
Azienda USL 6 Livorno	18.826	249	457	12.374	66,6	68,3
Azienda USL 7 Siena	16.719			10.103	60,4	60,4
Azienda USL 8 Arezzo	14.188	63	1.501	10.312	73,0	81,7
Azienda USL 9 Grosseto	7.690	295		4.852	65,6	65,6
Azienda USL 10 Firenze	61.467	896	1.728	41.235	68,1	70,1
Azienda USL 11 Empoli	14.969			8.772	58,6	58,6
Azienda USL 12 Versilia	9.031	222		3.458	39,3	39,3
Regione Toscana	208.819	2.351	6.133	131.590	63,7	65,7

Il valore medio regionale di adesione corretta non è molto diverso da quello dell'adesione grezza (65,7% contro il 63,7%), anche perché non tutte le Aziende sono in grado di segnalare tale quota di donne. Per le Aziende in cui l'informazione è disponibile, si può notare che in alcuni casi (Prato, Arezzo) queste donne rappresentano una quota piuttosto consistente di popolazione, portando i valori di adesione ad un incremento del 7-8%. Se si considera solo la fascia di età 50-69 l'adesione corretta sale al 66,6%.

Di seguito vengono presi in esame alcuni dei principali indicatori diagnostici, rappresentativi della qualità degli interventi realizzati; gli indicatori sono riportati separatamente per primi esami ed esami ripetuti; vengono cioè analizzate separatamente le donne che si presentano allo screening per la prima volta (primi esami) rispetto a quelle che in passato si sono già sottoposte a mammografia di screening (esami ripetuti); i due gruppi rappresentano in un certo modo due popolazioni diverse (in seguito all'attivazione dello screening) ed anche gli standard GISMa per i vari indicatori sono definiti separatamente per i due tipi di popolazione.

Non tutti i programmi sono in grado di separare le due popolazioni dal momento in cui inizia il secondo passaggio del programma, quindi in alcuni casi le donne esaminate sono state inserite complessivamente fra i primi esami o fra gli esami ripetuti (Lucca, Empoli, Grosseto), in base alla quota maggiore di popolazione rappresentata da uno dei due gruppi.

Per quanto riguarda l'Azienda USL 1 di Massa, sono disponibili solo i dati relativi all'adesione.

Per l'Azienda USL 3 di Pistoia il dato sull'adesione è riferito a tutta l'Azienda, mentre i dati relativi ai restanti indicatori non sono disponibili per tutta l'Azienda, ma sono riferiti solo ad una parte dell'attività.

Richiami per approfondimenti diagnostici

Il tasso di richiamo, ovvero la percentuale di donne che hanno effettuato il test richiamate presso la struttura per sottoporsi ad ulteriori approfondimenti diagnostici, costituisce l'indicatore principale della specificità diagnostica del programma nella fase di primo livello.

I valori raccomandati attualmente sono: < 7% (accettabile) e < 5% (desiderabile) per i primi passaggi; < 5% (accettabile) e < 3% (desiderabile) per i passaggi di screening successivi al primo.

Nella tabella 3 vengono riportati i dati relativi al numero di donne esaminate e al tasso di richiami, separati per primi esami ed esami ripetuti.

Nel 2003 il dato medio regionale per i primi esami è pari al 7,1%, inferiore al valore registrato nel 2002 (7,9%), ma ancora leggermente al di sopra dello standard accettabile. A livello di singoli programmi, solo 3 su 8 rientrano nello standard.

Considerando gli esami ripetuti il tasso di richiamo medio regionale (4,2%) è inferiore al valore dello standard accettabile. 3 programmi su 9 non rientrano nello standard.

All'interno dei richiami, un indicatore da tenere sotto controllo è rappresentato dal tasso di richiamo per motivi tecnici, il cui valore accettabile risulta minore o uguale all'1% rispetto alle donne esaminate.

Il range di variazione per quei programmi che hanno fornito il dato, va da un minimo dello 0,1% ad un massimo dello 0,8% per i primi esami, e da 0,3% a 0,9% per gli esami ripetuti; si può notare quindi che tutti i programmi rientrano entro il valore standard.

Tab. 3 - Numero di donne esaminate e percentuale di donne richiamate per ulteriori approfondimenti per primi esami e ripetuti - Anno 2003

	Azienda USL 2 Lucca	Azienda USL 3 Pistoia	Azienda USL 4 Prato	Azienda USL 5 Pisa	Azienda USL 6 Livorno	Azienda USL 7 Siena	Azienda USL 8 Arezzo	Azienda USL 9 Grosseto	Azienda USL 10 Firenze	Azienda USL 11 Empoli	Azienda USL 12 Versilia	Regione Toscana
Primi esami	#	s						#		#		
Donne esaminate		677	7.262	2.914	3.874	2.129	10.309		5.115		1.489	33.769
Richiami %		9,9	7,3	5,8	6,2	10,7	5,4		7,6		14,8	7,1
Esami ripetuti												
Donne esaminate	7.786	5.858		7.085	8.500	7.974		7.690	36.120	8.772	1.969	91.754
Richiami %	5,9	4,3		4,0	5,5	4,0		3,9	3,6	3,1	8,3	4,2

primi esami e ripetuti non separabili

S dati disponibili solo per una parte dell'Azienda

Rapporto Benigni/Maligni

Il rapporto fra le istologie benigne/maligne è un ottimo indicatore della specificità diagnostica del programma dopo la fase di approfondimento e serve per monitorare uno dei possibili effetti negativi dello screening; deve essere il più basso possibile.

L'introduzione sempre più frequente di nuove tecniche diagnostiche di tipo invasivo (es. mammotome, etc.) richiede cautela nell'interpretazione di questo indicatore.

I valori raccomandati sono: ≤ 1 : 1 (accettabile) e ≤ 0,5 : 1 (desiderabile) per i primi esami, e ≤ 0,5 : 1 (accettabile) e ≤ 0,2 : 1 (desiderabile) per gli esami successivi.

Attualmente gli standard di questo parametro sono in fase di revisione in sede di network europeo, con l'indicazione a ridurre entrambi gli standard.

Dai dati riportati in tabella 4, si può vedere che sia per i primi esami che per gli esami ripetuti i valori rientrano ampiamente negli standard GISMa.

In tabella viene riportato anche il numero di casi in sospeso, donne cioè inviate ad intervento chirurgico

ma delle quali al momento della raccolta dati non era ancora disponibile l'esito definitivo. Tale dato è stato inserito perché per alcuni programmi il numero è piuttosto consistente, ed occorre tenerne conto nell'analisi dei vari indicatori descritti (DR, rapporto B/M, rapporto P/I, distribuzione per stadi), perché i parametri possono quindi risultare sotto o sovrastimati.

Globalmente i casi in sospeso rappresentano il 30% del totale dei casi inviati ad intervento chirurgico nei primi esami ed il 15% negli esami successivi.

Tasso di identificazione (Detection Rate) e caratteristiche dei cancri

Nella valutazione del tasso di identificazione e delle caratteristiche dei cancri occorre tenere presente quanto detto in precedenza sulla completezza della casistica e sulla disponibilità dei dati separati per primi esami e ripetuti.

Va inoltre considerato che il dato di Pistoia è riferito solo ad una parte dell'Azienda, e soprattutto nei primi esami la popolazione esaminata è molto

Tab. 4 - Donne operate, casi in sospeso e rapporto casi Benigni/Maligni fra le donne operate suddivisi per primi esami e ripetuti - Anno 2003

	Azienda USL 2 Lucca	Azienda USL 3 Pistoia	Azienda USL 4 Prato	Azienda USL 5 Pisa	Azienda USL 6 Livorno	Azienda USL 7 Siena	Azienda USL 8 Arezzo	Azienda USL 9 Grosseto	Azienda USL 10 Firenze	Azienda USL 11 Empoli	Azienda USL 12 Versilia	Regione Toscana
Primi esami	#	s						#		#		
Donne operate		4	29	17	35	9	71		34		16	215
Casi in sospeso		0	0	0	0	1	71		10		11	93
B/M		1,0	0,1	0,0	0,5	0,1	0,2		0,1		0,5	0,2
Esami ripetuti												
Donne operate	60	23		29	41	28		29	164	38	15	427
Casi in sospeso	0	3		0	0	4		0	52	11	6	76
B/M	0,3	0,9		0,1	0,2	0,0		0,5	0,1	0,2	0,4	0,2

primi esami e ripetuti non separabili

S dati disponibili solo per una parte dell'Azienda

piccola (677 donne e 4 cancri diagnosticati), quindi i risultati sono soggetti ad una forte variabilità casuale.

Nella tabella 5 viene riportato il tasso grezzo totale di identificazione (detection rate, x 1.000) suddiviso per primi esami e ripetuti, ed il tasso standardizzato diretto sulla popolazione europea.

Il tasso standardizzato è stato fatto solo per quei programmi che hanno fornito i dati completi per fasce di età (e la numerosità della popolazione permetteva una valutazione); anche per i programmi che invitano le donne fino a 70 anni il tasso standardizzato è stato troncato a 69 anni per problemi di calcolo del tasso sull'ultima fascia di età (70 anni e più).

Nella stessa tabella è inoltre riportato il rapporto fra i cancri diagnosticati allo screening, e quelli attesi nella popolazione esaminata in base all'incidenza pre-screening (il cosiddetto rapporto Prevalenza/Incidenza - P/I), calcolato sulle fasce di età quinquennali. Sono stati considerati solo i tumori invasivi, per rendere i dati confrontabili con quelli forniti dal registro tumori.

Per calcolare l'incidenza attesa, in tutte le Aziende è stato utilizzato il tasso di incidenza per fasce di età quinquennali del registro tumori toscano e relativo al periodo precedente all'inizio dello screening; questo rappresenta attualmente l'unico dato di incidenza disponibile per la Toscana. Le scelte operate (legate anche alla disponibilità dei dati) ovviamente influenzano il risultato finale, quindi il dato sul rapporto P/I è da considerarsi puramente indicativo.

Occorre inoltre tenere presente che la casistica non sempre è completa, quindi il valore calcolato rappresenta sicuramente una sottostima di quello reale.

I risultati sono abbastanza soddisfacenti per quanto riguarda gli esami successivi, mentre per i primi esami ci sono situazioni che necessiterebbero sicuramente di ulteriori approfondimenti.

Si ricorda che i valori dello standard accettabile sono stati così definiti: ≥ 3 volte l'incidenza attesa per i primi esami, e $\geq 1,5$ volte per i test ripetuti. Nella tabella 6 sono riportati alcuni indicatori relativi alle caratteristiche dei casi identificati quali il tasso di identificazione dei tumori invasivi minori o uguali a 10 mm e la percentuale dei tumori in situ (Tis) sul totale dei casi.

Il tasso dei tumori ≤ 10 mm è in un certo modo un indicatore della capacità di diagnosticare tumori piccoli allo screening, quindi tumori molto probabilmente in "fase precoce" e quindi a miglior prognosi.

La proporzione di Tis è un indicatore di performance del programma ed in specifico, un indicatore di qualità dell'immagine, di predittività radiologica e di adeguatezza degli accertamenti. I valori raccomandati sono 10% (accettabile) e 10 - 20% (desiderabile) per tutti i passaggi.

Lo standard prevede anche un valore di massima, perché un'alta proporzione di TIS potrebbe essere indice di sovradiagnosi oppure può essere l'espressione di diverse abitudini (tendenze) degli anatomo patologi nell'utilizzo delle categorie patologiche.

Il dato medio regionale rientra nello standard sia per i primi esami che per i ripetuti; la situazione è invece molto più variegata a livello di singola Azienda: valori estremamente bassi registrati in alcune Aziende richiederebbero infatti ulteriori approfondimenti, anche se in qualche caso può essere legato ad una casistica molto limitata.

Tab. 5 - Tasso grezzo di identificazione totale (DR x 1000) dei casi diagnosticati allo screening, divisi per primi esami e ripetuti, tasso standardizzato (sulla popolazione europea 50-69 anni) e rapporto prevalenza incidenza (P/I 50-69 anni) - Anno 2003

	Azienda USL 2 Lucca	Azienda USL 3 Pistoia	Azienda USL 4 Prato	Azienda USL 5 Pisa	Azienda USL 6 Livorno	Azienda USL 7 Siena	Azienda USL 8 Arezzo	Azienda USL 9 Grosseto	Azienda USL 10 Firenze	Azienda USL 11 Empoli	Azienda USL 12 Versilia	Regione Toscana
Primi esami	#	s						#		#		
DR grezzo		3,0	3,7	5,8	5,9	3,8	6,0		6,3		7,4	5,4
Tasso stand 50-69			3,6	5,9	6,6	4,4	5,7		6,9		7,9	
Rapporto P/I 50-69		2,6	1,4	2,3	2,6	1,8	2,7		2,6		3,2	2,4
Esami ripetuti												
DR grezzo	5,8	2,0		3,8	4,1	3,5		2,5	4,3	3,8	5,6	4,0
Tasso stand 50-69	5,7	1,9		4,3	3,7	3,4		2,1	3,8	3,5	3,8	
Rapporto P/I 50-69	2,3	1,0		1,6	1,9	1,5		1,1	1,5	1,9	2,2	1,6

primi esami e ripetuti non separabili
S dati disponibili solo per una parte dell'Azienda

Tab. 6 - Tasso di identificazione (DR x 1000) dei tumori invasivi minori o uguali a 10 mm e % di Tumori in situ (Tis), suddivisi per primi esami e ripetuti - Anno 2003

	Azienda USL 2 Lucca	Azienda USL 3 Pistoia	Azienda USL 4 Prato	Azienda USL 5 Pisa	Azienda USL 6 Livorno	Azienda USL 7 Siena	Azienda USL 8 Arezzo	Azienda USL 9 Grosseto	Azienda USL 10 Firenze	Azienda USL 11 Empoli	Azienda USL 12 Versilia	Regione Toscana
Primi esami	#	s						#		#		
DR tum ≤ 10 mm		0,0	1,9	2,8	1,3	0,5	1,5		1,6		4,7	1,7
% Tis		0,0	22,2	0,0	17,4	12,5	8,2		20,7		9,1	12,9
Esami ripetuti												
DR tum ≤ 10 mm	3,0	0,2		2,1	1,4	1,5		0,8	1,3	1,5	2,0	1,5
% Tis	8,9	8,3		14,8	11,4	14,3		10,5	18,8	0,0	18,2	13,6

primi esami e ripetuti non separabili
S dati disponibili solo per una parte dell'Azienda

Si ricorda comunque che nell'analizzare questi indicatori occorre tenere presente l'incompletezza delle informazioni relative alla casistica.

Risultati per fasce di età

Nelle tabelle 7 e 8 sono riportati i risultati diagnostici per fasce di età quinquennali per il totale della Toscana.

I risultati confermano quanto già emerso da altre indagini (vedi terzo rapporto dell'Osservatorio Nazionale sugli screening dei tumori femminili, in corso di stampa): dimostrano infatti la maggiore problematicità delle procedure di diagnosi precoce nelle età più giovani. Tutti gli indicatori sono infatti

meno buoni nel gruppo delle 50-54enni, con più casi mammograficamente sospetti (tassi di richiamo più alti), più interventi chirurgici con esito benigno (rapporto B/M), a fronte di un numero sensibilmente inferiore di carcinomi identificati (tasso di identificazione), rispetto alle fasce di età superiori, anche evidentemente in rapporto alla diversa incidenza di patologia.

Trattamenti chirurgici conservativi nei tumori invasivi inferiori a 2 centimetri

In tabella 9 viene riportata la proporzione di casi invasivi inferiori a 2 cm (pT1) che hanno avuto un trattamento chirurgico conservativo. Il valore

Tab. 7 - Indicatori diagnostici per fasce di età - Anno 2003 - primi esami

Età	Tasso di richiami totali %	Tasso di identificazione totale (x 1.000)	Rapporto B / M	Tasso di identificazione (X 1000) Tum. ≤ 10 mm	Tumori in situ %
50-54	8,6	4,3	0,3	1,1	25,0
55-59	6,5	6,1	0,2	2,2	13,6
60-64	6,1	6,0	0,2	2,4	2,6
65-69	6,1	6,3	0,0	1,5	7,5
Totale 50-69	7,1	5,4	0,2	1,7	13,1

Tab. 8 - Indicatori diagnostici per fasce di età - Anno 2003 - esami ripetuti

Età	Tasso di richiami totali %	Tasso di identificazione totale (x 1.000)	Rapporto B / M	Tasso di identificazione (X 1000) Tum. ≤ 10 mm	Tumori in situ %
50-54	4,5	2,9	0,4	1,2	12,5
55-59	4,0	3,0	0,2	0,8	16,7
60-64	3,5	4,3	0,1	1,7	11,7
65-69	3,6	5,1	0,1	2,0	13,6
Totale 50-69	4,2	3,9	0,2	1,4	13,5

Tab. 9 - Percentuale di casi con trattamento chirurgico conservativo sul totale dei casi invasivi identificati inferiori a 2 cm, suddivisi per primi esami e ripetuti - Anno 2003

	Azienda USL 2 Lucca	Azienda USL 3 Pistoia	Azienda USL 4 Prato	Azienda USL 5 Pisa	Azienda USL 6 Livorno	Azienda USL 7 Siena	Azienda USL 8 Arezzo	Azienda USL 9 Grosseto	Azienda USL 10 Firenze	Azienda USL 11 Empoli	Azienda USL 12 Versilia	Regione Toscana
Primi esami	#	s						#		#		
% chir. conserv.		100	100	86,7	80,0	85,7	97,9		100		90,0	92,2
Esami ripetuti												
% chir. conserv.	92,1	100		100	87,0	95,2		84,6	91,3	44,0	80,0	87,3

primi esami e ripetuti non separabili

s dati disponibili solo per una parte dell'Azienda

standard definito dal gruppo GISMa per il trattamento risulta maggiore o uguale all'80%.

Complessivamente l'uso del trattamento chirurgico conservativo risulta ampiamente diffuso in regione Toscana, con una media regionale superiore al 90% per i primi esami, e comunque ben al di sopra dello standard anche per gli esami ripetuti; in diversi programmi la quota di soggetti trattati con chirurgia conservativa raggiunge addirittura il 100% della casistica.

Il valore basso registrato ad Empoli andrebbe ulteriormente indagato.

Tempi di attesa

Nella tabella 10 sono riportati i tempi di attesa fra alcune delle fasi principali del programma; non tutti i programmi sono stati in grado di raccogliere questa informazione:

- l'intervallo fra la data del test di screening e la data di invio della lettera per le donne con esito negativo;
- l'intervallo tra la data del test e la data dell'effettuazione degli esami di approfondimento;

tuazione degli esami di approfondimento;

- l'intervallo fra la data del test e la data dell'intervento chirurgico.

I tempi di attesa rappresentano uno degli indicatori di efficienza del programma e sono uno degli aspetti fondamentali con cui viene percepita la qualità del servizio da parte delle utenti. L'importanza del contenimento dei tempi di attesa entro limiti accettabili è legata sia all'ansia nel periodo di attesa dell'esito del test, ma soprattutto alla riduzione dell'ansia nelle donne che vengono richiamate per ulteriori accertamenti.

Gli indicatori GISMa relativi ai tempi sono i seguenti:

- per l'intervallo tra la data del test e la risposta negativa è stato definito come valore accettabile l'invio della lettera entro 21 giorni dalla data del test per il 90% delle donne con esito negativo;
- per l'intervallo fra il test e la data di approfondimento viene ritenuto come valore accettabile che il 90% delle donne richiamate riesca ad effettuare gli approfondimenti entro un mese dalla mammografia di screening.

Tab. 10 - Tempi fra la data del test e la data di invio della lettera per le negative, data del test e data dell'approfondimento, e fra il test e l'intervento chirurgico - Anno 2003

	Azienda USL 2 Lucca	Azienda USL 3 Pistoia	Azienda USL 4 Prato	Azienda USL 5 Pisa	Azienda USL 6 Livorno	Azienda USL 7 Siena	Azienda USL 8 Arezzo	Azienda USL 9 Grosseto	Azienda USL 10 Firenze	Azienda USL 11 Empoli
Data test - data invio lettera negativa										
% ≤ 21 giorni		100	90,0	85,0	99,0	95,0	60,0		94,1	90,0
% ≤ 15 giorni		90,0	57,0		97,6		39,0		85,6	
Data test - data approfondimento										
% ≤ 30 giorni	88,4	100	93,0	86,0	82,3	90,0	65,0	100	85,7	100
% ≤ 15 giorni	19,5	95,0	47,0		59,4		54,0	85,0	31,1	
Data test data intervento										
% ≤ 60 giorni			54,0	47,0	76,3	90,0	95,0	100	42,6	
% ≤ 30 giorni		100	29,0	8,5	40,8		20,0	95,0	11,4	

E' da tenere presente che in diversi casi i valori riportati in tabella derivano da stime fatte dai singoli programmi e non da misurazioni reali del dato.

Dai risultati riportati sembrano abbastanza buoni sia il tempo della risposta per le negative che il tempo di attesa fra il test e l'effettuazione degli approfondimenti (anche se qualche Azienda presenta qualche problema di attesa); gran parte delle donne, infatti, riesce a fare gli esami entro un mese dal test di screening. Meno buoni risultano i tempi di attesa per l'effettuazione dell'intervento chirurgico in diverse Aziende.

Andamento temporale di alcuni indicatori

Nella figura 1 è riportato l'andamento temporale dell'estensione dei programmi di screening mammografico delle singole Aziende e globalmente per la regione Toscana, nel periodo 1999-2003.

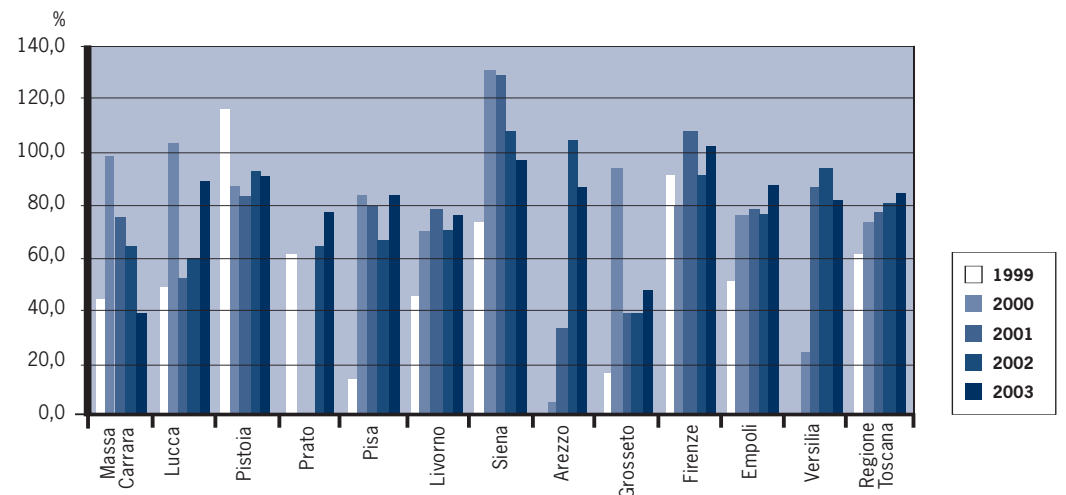
A livello di singole Aziende emerge quanto già detto in precedenza: mentre il dato globale regionale mostra un trend in continua crescita, i singoli

valori di estensione annuale per le Aziende evidenziano una certa variabilità, confermando la difficoltà nel mantenere l'estensione del programma a livelli elevati e continui nel tempo.

Nelle figure da 2 a 7 vengono riportati gli andamenti temporali dei principali indicatori di performance comunemente presi in esame, riportati globalmente per la regione Toscana e relativi al periodo 1999-2003. I dati sono riferiti a tutti i programmi che in ciascun anno hanno inviato i risultati del programma di screening.

L'adesione rappresenta sicuramente uno dei parametri fondamentali; dalla figura 2 si può notare come sia andata progressivamente crescendo dal 1999, anno di inizio della maggior parte dei programmi in regione Toscana, fino al 2002; il dato di quest'anno evidenzia una leggera flessione, probabilmente dovuta a una oscillazione casuale. È possibile che a tale risultato abbiano concorso anche alcuni problemi organizzativi di alcuni programmi.

Fig. 1 - Andamento dell'estensione dei programmi di screening mammografico della regione Toscana - Periodo 1999-2003



Per quanto riguarda l'andamento dei richiami (figura 3) possiamo osservare, positivamente, un calo nell'ultimo anno, sia per i primi esami che per i ripetuti; tale riduzione è ipotizzabile attribuirla, almeno in parte, ad una "curva di apprendimento" dei radiologi impegnati nello screening. Per quanto riguarda il tasso di identificazione di tutti i tumori (figura 4) e dei tumori sotto i 10 mm (figura 5) registriamo un leggero decremento, a cui contribuisce anche l'elevato numero di casi

ancora da definire. Comunque il trend del tasso di identificazione totale sembra piuttosto stabile per gli esami ripetuti, che si riferiscono a una popolazione con composizione per classe di età stabile, mentre la media dell'età della popolazione al primo esame si è andata progressivamente riducendo. Il rapporto fra lesioni maligne e benigne identificate (figura 6) dallo screening si mantiene a livelli di eccellenza. In pratica su 6 donne inviate a intervento chirurgico solo una avrà una lesione benigna

Fig. 2 - Andamento temporale dell'adesione - 1999-2003

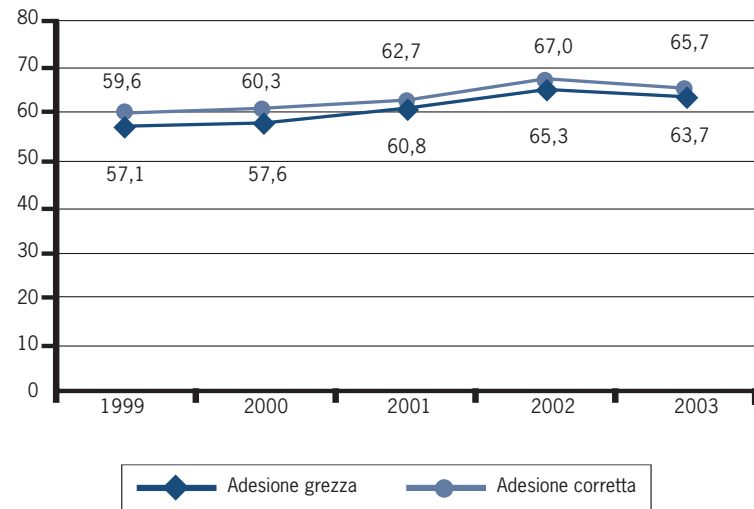
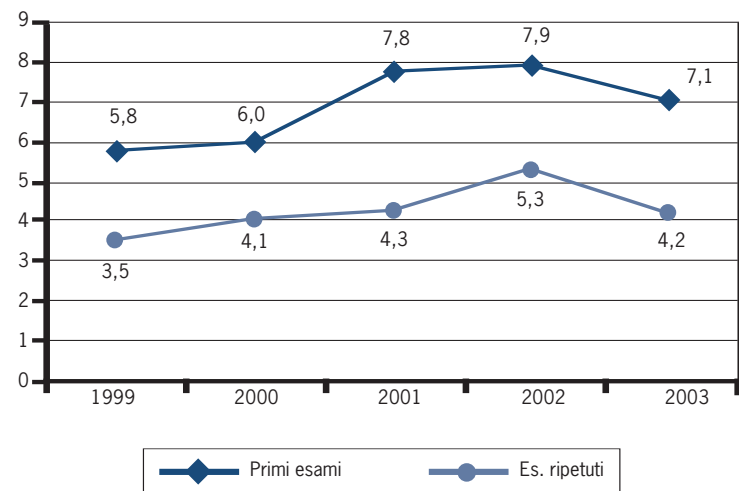


Fig. 3 - Andamento temporale dei richiami - 1999-2003



(lesione per cui l'intervento chirurgico non era necessario). Si conferma cioè una grande capacità discriminatoria della fase di approfondimento dei programmi di screening toscani. Infine la figura 7 riporta la percentuale di tumori in situ individuati allo screening. Per quanto riguarda i primi esami, il dato si mantiene sempre al di sopra del 10%, mentre per gli esami ripetuti i valori evidenziano un andamento più altalenante.

Commenti

In tabella 11 sono riportati, in sintesi, alcuni parametri di performance dello screening mammografico per la regione Toscana relativi al 2003 e all'anno precedente, e gli standard di riferimento definiti dal GISMa (dove disponibili, sia il valore accettabile che il valore desiderabile). Anche nel 2003 si è registrato un ulteriore incremento dell'estensione dei programmi di screening, seppure abbastanza modesto (3,1%); va considerato

Fig. 4 - Andamento temporale del tasso di identificazione - 1999-2003

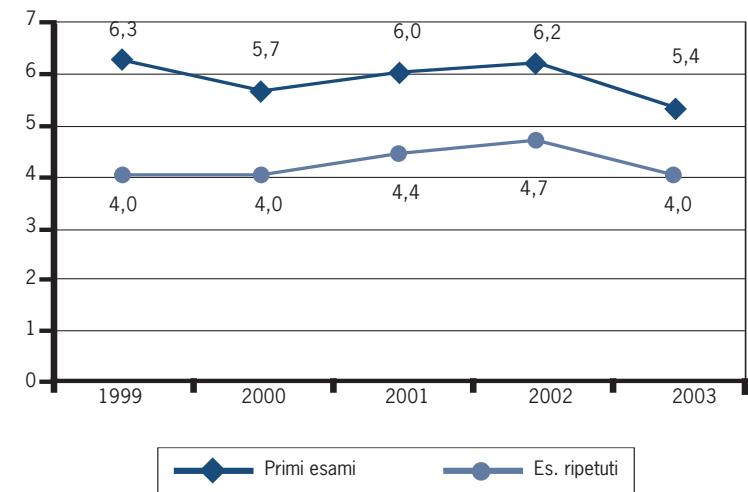


Fig. 5 - Andamento temporale del tasso di identificazione dei tumori ≤ 10 mm - 1999-2003

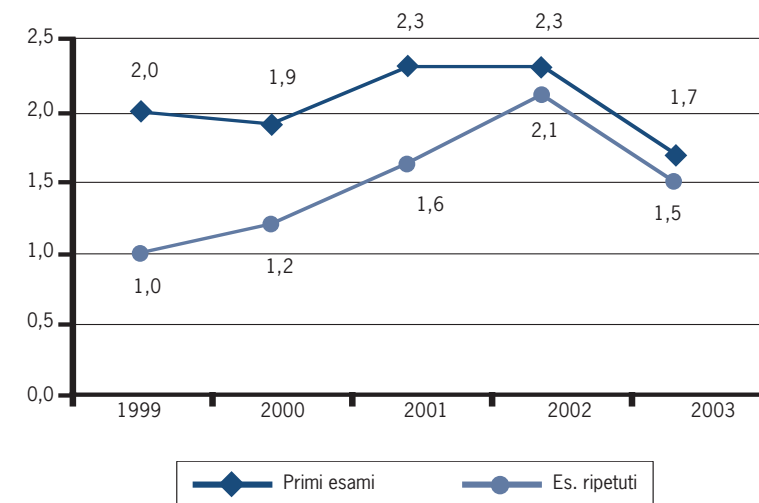


Fig. 6 - Andamento temporale del rapporto B/M - 1999-2003

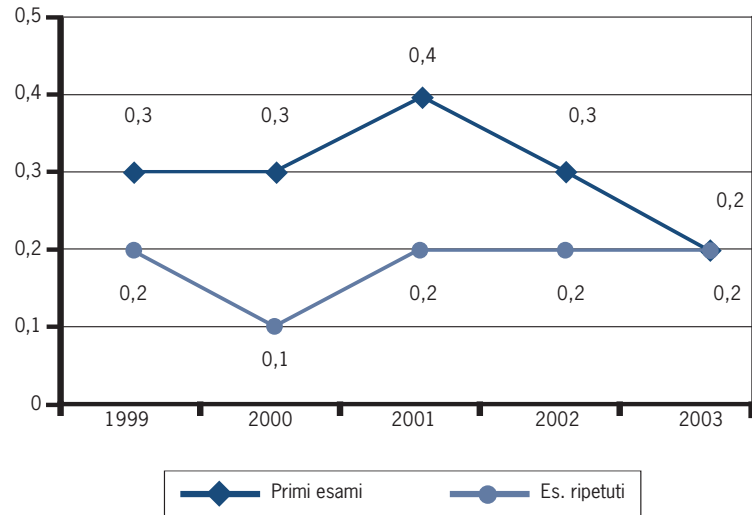
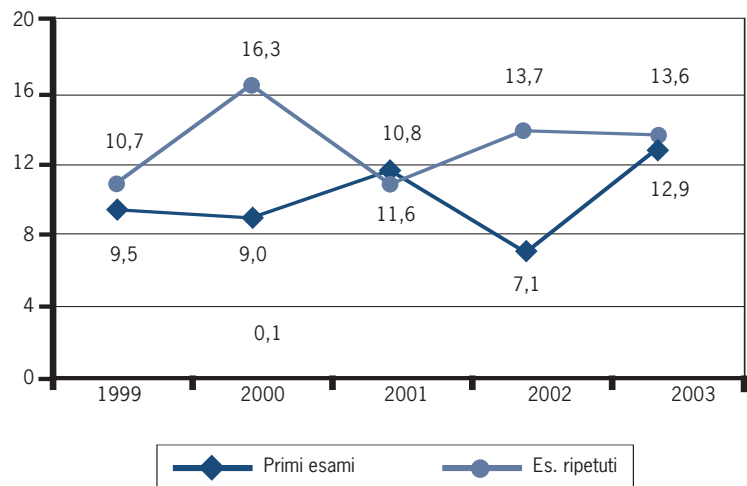


Fig. 7 - Andamento temporale della percentuale di tumori in situ - 1999-2003



comunque come dato positivo che il programma è attivo in tutte le Aziende e la quota di popolazione interessata da screening rappresenta quasi l'85% della popolazione bersaglio. Questo dato è parzialmente sottostimato in quanto bisogna tenere conto che in alcune situazioni una quota della popolazione non viene invitata perché per queste donne risulta un'esame mammografico eseguito in tempi recenti. Occorre però tenere presente la situazione registrata in diverse Aziende, che evidenzia una certa difficoltà nel mantenere l'estensione del programma a tutta la popolazione bersaglio eleggibile annualmente. La situazione attuale di risorse sempre più limitate sicuramente influisce sulla capacità dei programmi di mantenere l'attività su buoni livelli, sia in termini quantitativi che qualitativi, in maniera costante. Per quanto riguarda l'adesione, nel 2003 si nota un lieve calo rispetto all'anno precedente (63,7% contro 65,3%), pur rimanendo il valore ben al di sopra dello standard accettabile. Il dato comunque risulta superiore al valore medio nazionale per il 2003, pari al 58,4% (dati preliminari).

Positiva è l'inversione di tendenza registrata nel tasso di richiamo, sia per i primi esami che per i ripetuti, anche se ci sono ancora ampi margini di miglioramento; negli ultimi anni infatti, era stato registrato un andamento progressivamente crescente fino a superare gli standard GISMa accettabili in entrambi i casi.

Globalmente gli indicatori risultano abbastanza buoni nel confronto con gli standard nazionali, anche se ci sono diversi ambiti in cui lavorare per migliorare la qualità globale dei programmi. Ad esempio, la variabilità delle caratteristiche dei tumori (percentuale di TIS e tasso di identificazione dei tumori inferiori o uguali a 10 mm) meriterebbero di essere indagati più approfonditamente. Il rapporto B/M, con l'introduzione sempre più importante di procedure diagnostiche diverse (quali le tecniche microinvasive) richiederebbe una diversa interpretazione di alcuni parametri e l'inserimento di nuovi indicatori più adatti per la valutazione. Permangono comunque, come già evidenziato in precedenza, alcuni problemi:

Tab. 11 - Principali indicatori di performance dei programmi di screening mammografico della regione Toscana e standard GISMa. Attività 2003 e confronto con l'anno 2002

Indicatori	2003	2002	Standard GISMa	
			Accettabile	Desiderabile
% Estensione	84,5	81,4		
% Adesione grezza	63,7	65,3	> 50%	> 70%
% Adesione corretta	65,7	67,0	> 60%	> 75%
% Richiami ai primi esami	7,1	7,9	< 7%	< 5%
% Richiami agli esami successivi	4,2	5,3	< 5%	< 3%
DR totale grezzo (x 1000) ai primi esami	5,4	6,2	considerare il rapporto	
DR totale grezzo (x 1000) agli esami successivi	4,0	4,7	Prevalenza / Incidenza	
Rapporto B/M ai primi esami	0,2	0,3	≤ 1:1	≤ 0,5:1
Rapporto B/M agli esami successivi	0,2	0,2	≤ 0,5:1	≤ 0,2:1
DR tumori ≤ 10 mm (x 1000) ai primi esami	1,7	2,3		
DR tumori ≤ 10 mm (x 1000) agli esami successivi	1,5	2,1		
% Tumori in situ ai primi esami	12,9	7,1	10%	10% - 20%
% Tumori in situ agli esami successivi	13,6	13,7	10%	10% - 20%

- sono ancora presenti problemi legati ai sistemi informatici. C'è stato un miglioramento per quanto riguarda l'analisi per fasce di età (quasi tutti i programmi sono stati in grado di fornire il dato), ma permane la difficoltà nella suddivisione della popolazione delle donne esaminate in primi esami ed esami ripetuti;
- la raccolta dei dati è ancora piuttosto complessa e in alcuni casi incompleta, e non permette un'adeguata valutazione del programma;
- permangono i problemi per la raccolta sia della casistica completa (diagnosi definitiva dei soggetti), sia delle caratteristiche dei casi (quali la classificazione anatomo-patologica, il trattamento chirurgico, il grading, etc.); in alcuni casi il problema è proprio di utilizzo di classificazioni idonee. La situazione dovrebbe migliorare nei prossimi anni, vista anche l'introduzione recente dei flussi obbligatori di anatomia patologica da parte delle Aziende Sanitarie nei confronti della regione.

I programmi di screening cervicale in Toscana. Risultati dell'anno 2003 e andamenti temporali degli indicatori

Anna Iossa, Carmen Beatriz Visioli, Maria Paola Cariaggi, Marco Zappa

Lo screening organizzato ha l'intento di raggiungere equamente tutta la popolazione obiettivo e di garantire che tutte le fasi del programma siano sottoposte ad adeguati controlli di qualità che consentano opportune correzioni nel caso di inadeguatezze. Per tale motivo, supportati da delibere regionali, in Toscana si è cercato di convertire l'attività di diagnosi precoce spontanea in quella organizzata all'interno di programmi, per cui da poche realtà in cui esisteva già una certa forma di organizzazione, siamo passati al coinvolgimento dell'intero territorio regionale, così come già avvenuto in altre regioni italiane.

Questo rapporto, come ogni anno, presenta i principali indicatori di processo dei centri attivi nella regione Toscana. L'analisi degli indicatori consente una valutazione dei programmi nell'anno in esame e confrontando i risultati dell'anno in corso con quelli degli anni precedenti, consente anche uno studio dei trends temporali.

Esistono già degli standard raccomandati per i principali indicatori raccolti nel manuale pubblicato a cura dal gruppo valutazione e organizzazione del GISCi (Manuale degli indicatori, supplemento di epidemiologia e prevenzione 1999) e ogni programma può farvi riferimento per i propri controlli di qualità. La survey annuale è stata possibile grazie alla raccolta dei dati inviati da tutti i centri attivi in Toscana che hanno ricevuto un questionario standard da compilare riguardante le fasi fondamentali del processo di screening. Le tabelle che sono l'una diretta conseguenza dell'altra, consentono alla fine il calcolo degli indicatori. Tale questionario consente inoltre l'elaborazione dei dati anche per la survey nazionale, questo è stato possibile grazie alla revisione dei questionari toscani effettuata al fine di evitare che i Centri siano costretti ad attuare due elaborazioni diversificate dei dati dello screening. I dati raccolti in tabelle standardizzate, sono riportati di seguito.

Estensione dei programmi di screening cervicale

Nel giugno 2004 è stato condotto un censimento dei programmi attivi sul territorio regionale che ha rilevato l'attivazione di programmi di screening per il carcinoma della cervice uterina in tutte le aziende sanitarie, infatti nel mese di gennaio è stato avviato anche il programma dell'Azienda USL 1 di Massa Carrara.

Nell'anno 2003 nella Regione Toscana sono state invitate 254.038 donne di età compresa fra 25 e 64 anni, con un'estensione aggiustata pari al 82,7% della popolazione bersaglio (tabella 1 e figura 1). Il dato riguarda 11 Aziende, infatti nel 2003 non era ancora attivo il programma dell'Azienda USL 1.

Tale estensione è data dal rapporto tra il numero delle donne invitate e un terzo della popolazione di età compresa tra i 25 e i 64 anni residente nell'azienda nell'anno in esame. Abbiamo calcolato l'estensione grezza per tutti i centri, inoltre per i programmi che hanno fornito il dato relativo alle donne escluse prima dell'invito, abbiamo calcolato l'estensione aggiustata (tabella 1), al fine di acquisire informazioni il più vicino possibile alla reale copertura regionale. Ancora molti programmi non sono in grado di incrociare le liste delle donne da invitare con l'elenco delle donne isterectomizzate o che hanno fatto un pap test in tempi molto recenti.

Per il calcolo dell'estensione abbiamo utilizzato la popolazione bersaglio residente fornita dalle anagrafi aziendali e solo nel caso in cui tale fonte non era disponibile ci siamo riferiti alla popolazione residente al 31/12/2001 fornita dall'ISTAT. Abbiamo confrontato i dati relativi al 2003 con quelli rilevati negli anni precedenti e abbiamo registrato, rispetto al 2002, un leggero aumento della estensione aggiustata complessiva che è passata dal 76,7% all'82,7%; infatti nel 2003

sono state invitate circa 12.000 donne in più rispetto all'anno precedente. In realtà non tutti i programmi hanno aumentato la propria estensione, in particolare l'Azienda USL 8 di Arezzo non è in grado di garantire l'estensione dell'invito a tutta la popolazione bersaglio, mantenendosi poco sopra il 50%.

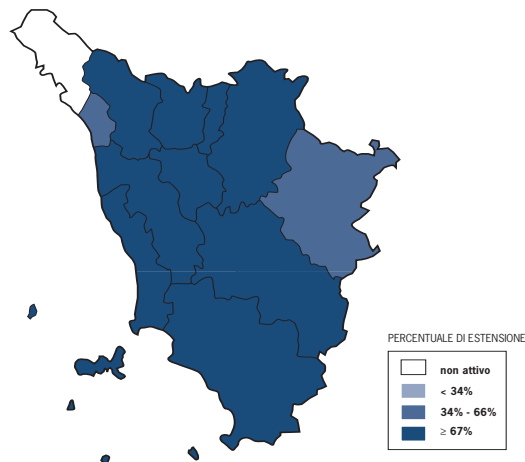
L'Azienda USL 4 di Prato, che ha ripreso l'attività di screening nel giugno 2002, ha raggiunto un livello di estensione del 78,1%, poco inferiore alla media regionale. Anche per l'Azienda USL di Grosseto si osserva un aumento dell'estensione aggiustata dal 54,8 all'80%.

I programmi di Siena, Firenze ed Empoli, per il 2003, hanno avuto un'estensione superiore al 100%, avendo invitato più di un terzo della popolazione bersaglio-anno. In particolare per Firenze il motivo è da attribuirsi anche all'estensione dell'invito a donne che l'anno successivo sarebbero uscite dal programma per età (2157 donne). È importante che i programmi attivi mantengano costantemente alto il ritmo con cui effettuano gli inviti onde garantire un'equità di accesso alle donne obiettivo del programma.

Partecipazione allo screening cervicale

Nel 2003 i programmi toscani hanno invitato 254.038 donne e fra loro 100.582 hanno risposto all'invito entro il 30/04/04, con un'adesione grezza media regionale pari al 40,4% (tabella 2); si registra quindi un miglioramento rispetto all'anno precedente di quasi 3 punti percentuali (37,9%); infatti hanno eseguito il test di screening circa 11.000 donne in più rispetto al 2002. Il numero di donne rispondenti è leggermente sottostimato perché alcuni programmi, per problemi di software, sono in grado di fornire soltanto gli esami effettuati entro il 31/12/03. Il dato regionale è poco

Fig. 1 - Estensione* dei programmi di screening cervicale - Anno 2003



*Aggiustata = n° invitati/pop. bersaglio meno esclusi prima dell'invito

Tab. 1 - Estensione: proporzione di popolazione invitata dai programmi di Screening Cervicale della regione Toscana per l'anno 2003 e confronto con gli anni 1999, 2000, 2001 e 2002

Programmi	Popolazione bersaglio/anno [^]	N° Invitate	N° escluse [°]	Estensione grezza (%) Anno 2003	Estensione aggiustata* (%)		Estensione grezza (%)		
					Anno 2003	Anno 2002	Anno 2001	Anno 2000	Anno 1999
Azienda USL 1 Massa Carrara	18.455#	na							
Azienda USL 2 Lucca	20.768	16.967	0	81,7	81,7	62,2	98,2	100,6	46,3
Azienda USL 3 Pistoia	25.718#	17.267	162	67,1	67,6	57,8	95,6	87,0	80,3
Azienda USL 4 Prato	22.694	17.722	16	78,1	78,1	39,0			11,8
Azienda USL 5 Pisa	30.260	24.968	743	82,5	84,6	91,1	91,7	89,6	25,0
Azienda USL 6 Livorno	32.116	24.674	32	76,8	76,9	86,9	84,4	45,7	
Azienda USL 7 Siena	23.640	22.501	2.042	95,2	104,2	107,3	90,9	107,2	65,2
Azienda USL 8 Arezzo	30.356	14.947	4.839	49,2	58,6	58,9	88,1	13,1	81,3
Azienda USL 9 Grosseto	24.077	13.204	7.732	54,8	80,8	50,9	69,0	69,1	37,5
Azienda USL 10 Firenze	75.035#	60.812	21.713	81,0	114,0	88,6	75,8	70,8	108,7
Azienda USL 11 Empoli	25.569	30.878	0	120,8	120,8	185,6	127,0	168,1	103,2
Azienda USL 12 Versilia	15.767	10.098	0	64,0	64,0	79,9	81,0	92,4	97,7
Regione Toscana	344.455	254.038	37.279	73,8%	82,7%	76,7%	76,8%	68,9%	61,2%

[^] ci si riferisce ad un terzo delle donne residenti di età fra 25-64 anni - fonte anagrafe aziendale (#ISTAT 31/12/01)

* estensione aggiustata per donne escluse prima dell'invito

[°] N° donne escluse prima dell'invito

na: programma non attivo nel 2003

inferiore alla media nazionale dei programmi di screening cervicali che per l'anno 2002 è stata del 43,6% (3° Rapporto Osservatorio Nazionale per la Prevenzione dei Tumori Femminili, 2004).

Si osserva una notevole variabilità fra i programmi con valori che oscillano tra il 25,6% e il 54,1%.

L'adesione grezza tiene conto degli inviti inesitati che vengono esclusi dal denominatore, mentre l'adesione corretta tiene conto anche delle esclusioni dopo l'invito (tabella 2).

I programmi con un'adesione corretta superiore alla media regionale (41,3%) sono l'Azienda USL 3 di Pistoia, l'Azienda USL 4 di Prato, l'Azienda USL 5 di Pisa, l'Azienda USL 10 di Firenze e l'Azienda USL 12 della Versilia, inoltre per tutti questi programmi si segnala un aumento dell'adesione rispetto al 2002. Da rilevare in particolare l'adesione all'invito della Versilia, che passa dal 37,8 al 50,8%. Si rileva inoltre il costante aumento della partecipazione ottenuto nell'Azienda di Firenze nel corso degli ultimi anni, che è da attribuirsi fondamentalmente ad un cambiamento nel modello organizzativo che ha previsto l'introduzione progressiva dell'invito prefissato a tutto il territorio dell'Azienda. Il programma dell'Azienda USL 9 di Grosseto è quello con maggior problemi di adesione, infatti è riportata una partecipazione corretta inferiore al 30%, anche se in quest'area viene riferita una notevole attività spontanea.

Per l'adesione all'invito non esiste uno standard, in quanto l'adesione è fortemente influenzata dal modello organizzativo del programma e dalla modalità d'invito. È da segnalare comunque che in Toscana più del 90% dei programmi ha un'adesione grezza almeno uguale al 30%, solo due programmi hanno un'adesione superiore al 50%.

Distribuzione dei risultati citologici

La tabella 3 riporta la distribuzione per classe citologica dei 97.169 pap test effettuati nell'ambito dei programmi di screening della regione Toscana. Il dato si riferisce esclusivamente agli esami effettuati dopo invito. È da segnalare comunque che in Toscana più del 90% dei programmi ha un'adesione grezza almeno uguale al 30%, solo due programmi hanno un'adesione superiore al 50%.

La percentuale media di prelievi inadeguati (tabella 3) è pari al 2,1%, il valore è nettamente inferiore agli standard raccomandati che prevedono valori accettabili del 7% e desiderabili del 5%. Tutti i programmi raggiungono valori desiderabili con un netto miglioramento rispetto al 2002, anno in cui già l'82% dei programmi raggiungeva valori desiderabili. Da segnalare in particolare la diminuzione dei prelievi inadeguati dei programmi delle Aziende USL della Versilia, di Siena e di Livorno, le ultime due passano rispettivamente da valori del 7% e del 6,6% (accettabili) al 4,9% e al 3,1 (desiderabile). Il programma della Versilia che partiva già da valori compresi nello standard presenta un crollo degli inadeguati (da 4,1% a 0,5%), il dato è da attribuirsi in parte all'introduzione dell'allestimento su

Tab. 2 - Adesione all'invito: - Anno 2003. Confronto con l'adesione corretta degli anni 1999, 2000, 2001, 2002

Programmi	N° Invitate	N° inviti inesitati	N° escluse°	N° rispondenti	Adesione grezza^ (%) Anno 2003	Adesione corretta* (%)								
						Anno 2003	Anno 2002	Anno 2001	Anno 2000	Anno 1999				
Azienda USL 1 Massa Carrara	na													
Azienda USL 2 Lucca	16.967	0	95	5.474	32,3	32,4	43,3	26,0	16,9	20,4				
Azienda USL 3 Pistoia	17.267	321	0	9.165	54,1	54,1	48,8	45,0	47,7	48,2				
Azienda USL 4 Prato	17.722	85	1.133	8.212	46,6	49,8	47,4			49,6				
Azienda USL 5 Pisa	24.968	911	2.273	11.733	48,8	53,9	50,2	50,4	44,7	22,3				
Azienda USL 6 Livorno	24.674	805	112	8.160	34,2	34,3	33,1	31,2	28,0					
Azienda USL 7 Siena	22.501	118	0	8.862	39,6	39,6	31,8	37,4	32,8	31,0				
Azienda USL 8 Arezzo	14.947	340	113	5.733	39,2	39,6	37,2	27,4	34,7	10,9				
Azienda USL 9 Grosseto	13.204	817	109	3.177	25,6	25,9	29,5	27,1	28,1	32,0				
Azienda USL 10 Firenze	60.812	1.291	1.661	25.182	42,3	43,5	39,3	30,0	28,0	24,0				
Azienda USL 11 Empoli	30.878	0	0	9.977	32,3	32,3	34,1	38,0	42,5	33,3				
Azienda USL 12 Versilia	10.098	436	0	4.907	50,8	50,8	37,8	39,7	37,8	33,7				
Regione Toscana	254.038	5.124	5.496	100.582	40,4	41,3	38,7	34,7	34,0	27,5				

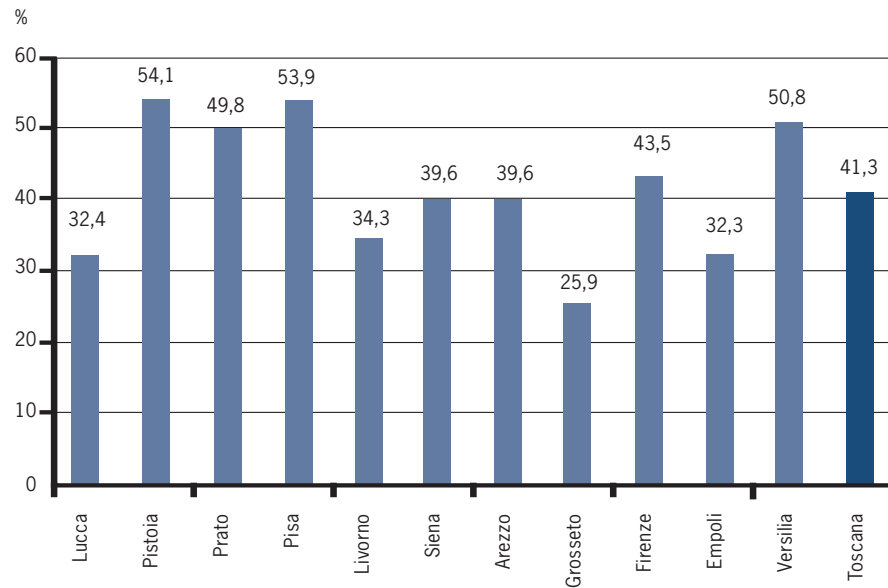
° N° donne escluse dopo l'invito

na: non attivo

^ sono esclusi gli inviti inesitati

* meno inviti inesitati e donne escluse dopo l'invito

Fig. 2 - % Adesione all'invito - Anno 2003 (corretta per esclusioni dopo l'invito e inviti inesitati)



strato sottile per i pap test di screening, in parte ad un cambiamento nei criteri di definizione dei pap test inadeguati per adeguamento all'ultima classificazione Bethesda. Le classi citologiche di basso e alto grado (LSIL, HSIL) presentano una distribuzione piuttosto omogenea sul territorio regionale. Anche il programma di Empoli che nel 2002 presentava il 2,4% di LSIL, per l'anno 2003 presenta una percentuale (1,1%) molto più vicina alla media regionale pari allo 0,6%. Così come osservato per gli anni precedenti, anche per l'anno in esame, si osserva una maggiore variabilità per la distribuzione della classe ASCUS/AGUS, che oscilla fra lo 0% di Grosseto e il 2,3% di Firenze e Arezzo, con una media regionale pari all'1,5%. Da segnalare la riduzione della percentuale di ASCUS/AGUS di Empoli che passa dal 5,5% al 2%.

Ripetizione del pap test

Per la prima volta (tabella 4) presentiamo i dati relativi alle ripetizioni dei pap test. Hanno avuto un'indicazione a ripetere 2.754 donne e fra queste hanno ripetuto l'esame 1.138 (41,3%).

In particolare, tutti i programmi di screening che hanno

inviato i dati prevedono una ripetizione per i pap test non valutabili, in questo caso la percentuale di adesione alla ripetizione media regionale è pari al 50,4%.

Quattro programmi su otto che hanno fornito i dati prevedono una ripetizione del pap test per la classe citologica ASC-US, in questo caso la ripetizione media regionale è pari a poco più di un quarto delle richiamate. Un solo programma prevede la ripetizione del pap test per modificazioni reattive (Pisa) e un altro per presenza di cellule endometriali (Firenze).

Per quanto riguarda le citologie non valutabili si potrebbe migliorare la compliance prevedendo un meccanismo di richiamo automatico a distanza di 3 mesi, per evitare la perdita di lesioni anche di alto grado che potrebbero essere comprese in tale categoria.

Riteniamo sottostimato il dato relativo alla ripetizione a 6 mesi per la categoria ASC-US, in quanto abbiamo considerato i pap test effettuati entro il 30 aprile, quindi inevitabilmente l'intervallo di tempo non è adeguato per una corretta valutazione. Contiamo di richiedere in seguito informazioni ai programmi per aggiornare il dato.

Tab. 3 - Distribuzione dei risultati citologici per Azienda e complessivamente per la regione - Anno 2003

Diagnosi Citologica	CANCRO		HSIL		LSIL		ASCUS AGUS		NEGATIVE		INADEGUATI		TOTALE	
	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%
Azienda USL 2 Lucca	0	0	9	0,2	11	0,2	20	0,4	5.434	99,0	13	0,2	5.487	100
Azienda USL 3 Pistoia	1	0,02	21	0,4	36	0,6	55	1,0	5.297	95,3	147	2,6	5.557	100
Azienda USL 4 Prato	1	0,01	8	0,1	16	0,2	167	2,0	8.027	96,7	83	1,0	8.302	100
Azienda USL 5 Pisa	1	0,01	19	0,2	88	0,7	116	1,0	11.154	94,9	380	3,2	11.758	100
Azienda USL 6 Livorno	2	0,02	22	0,3	19	0,2	103	1,3	7.802	95,1	253	3,1	8.201	100
Azienda USL 7 Siena	0	0	3	0,03	66	0,7	31	0,3	8.329	94,0	433	4,9	8.862	100
Azienda USL 8 Arezzo	2	0,03	7	0,1	14	0,2	163	2,3	6.865	96,0	101	1,4	7.152	100
Azienda USL 9 Grosseto	0	0	5	0,2	29	0,9	0	0	3.089	97,2	54	1,7	3.177	100
Azienda USL 10 Firenze	0	0	43	0,2	100	0,4	548	2,3	22.886	96,0	255	1,1	23.832	100
Azienda USL 11 Empoli	0	0	13	0,1	106	1,1	200	2,0	9.316	93,8	299	3,0	9.934	100
Azienda USL 12 Versilia	0	0	24	0,5	70	1,4	52	1,1	4.735	96,5	26	0,5	4.907	100
Regione Toscana	7	0,01	174	0,2	555	0,6	1.445	1,5	92.934	95,6	2.044	2,1	97.169	100

Tab. 4 - Compliance (%) alla ripetizione del pap test per classe citologica e Azienda Sanitaria - Anno 2003

Classe Citologica	Lucca	Pistoia	Prato	Pisa	Livorno	Siena	Arezzo	Grosseto	Firenze	Empoli	Versilia	Toscana
inadeguati	np	np	60,2	33,7	33,6	100	-	64,8	26,7	26,8	65,4	50,4
ASC-US	-	np	35,3	-	-	-	-	-	31,0	13,2	31,0	26,8
Modificazioni reattive	-	-	-	19,9	-	-	-	-	-	-	-	19,9
Cellule endometriali	-	-	-	-	-	-	-	-	60,0	-	-	60,0
Tutte le ripetizioni	np	np	45,7	27,7	33,6	100	-	64,8	29,5	21,5	47,3	41,3

np: non pervenuto il dato ma il protocollo ne prevede la ripetizione

Invio in colposcopia

La tabella 5 e la figura 3 mostrano la distribuzione per classe citologica dei motivi di invio in colposcopia per Azienda e complessivamente per la Regione Toscana per l'anno 2003. La percentuale di donne inviate a colposcopia è stata pari all'1,5%, con una discreta riduzione rispetto al 2002 (2,5%). In particolare, l'Azienda di Empoli, che nel 2002 aveva valori molto fuori dalla media (8,1%), per il 2003 rientra ampiamente nel valore medio regionale (1,3%). Il dato è da attribuirsi alla notevole riduzione della categoria ASCUS/AGUS nella distribuzione citologica del laboratorio e al cambiamento di protocollo che prevede per le ASCUS una ripetizione a 6 mesi invece dell'invio immediato in colposcopia. Da segnalare per l'Azienda di Prato la significativa riduzione della categoria 'altro' che è stata nel 2002 la causa dei due terzi degli invii in colposcopia. Per tale motivo il ridimensionamento di questa classe citologica ha fortemente influenzato la percentuale di invio in colposcopia, che è passato dal 2,3% allo 0,9%.

Compliance alla colposcopia

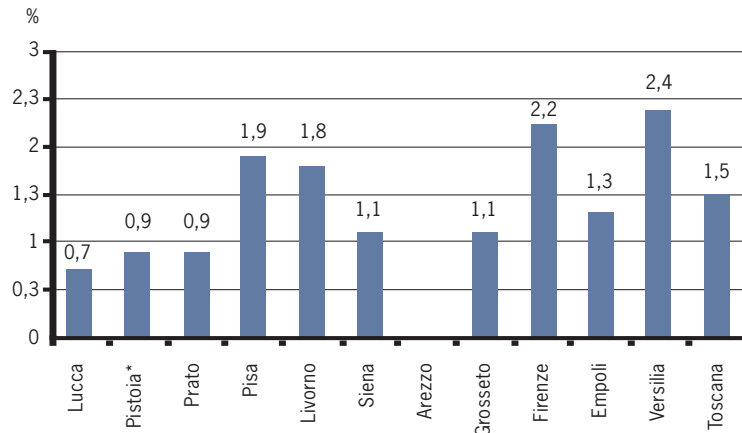
L'adesione alla colposcopia rappresenta un indicatore utile per la valutazione della qualità del secondo livello ed è data dal rapporto tra le donne che hanno effettuato la colposcopia e quelle che erano state inviate a farlo. Per calcolare tale indicatore è necessario che tutti i centri di colposcopia di riferimento registrino gli esami effettuati in un archivio informatizzato, che dovrebbe essere in rete con il software del programma di screening. Purtroppo questo non si verifica in tutti i centri toscani. Abbiamo calcolato l'adesione per singola classe citologica e complessivamente per le citologie ASCUS+. La tabella 6 e la figura 4 mostrano la compliance alla colposcopia per classe citologica, calcolata per ogni singolo programma. Nove programmi su undici hanno fornito i dati completi, infatti per Pistoia mancano i dati di Pescia e per Arezzo mancano tutte le informazioni relative alle colposcopie. Il valore medio regionale di adesione alla colposcopia per citologia ASCUS

Tab. 5 - Invio in colposcopia per tutte le classi citologiche sul totale delle donne screenate - Anno 2003

Diagnosi Citologica	Azienda USL 2 Lucca		Azienda USL 3 Pistoia#		Azienda USL 4 Prato		Azienda USL 5 Pisa		Azienda USL 6 Livorno		Azienda USL 7 Siena		Azienda USL 8 Arezzo		Azienda USL 9 Grosseto		Azienda USL 10 Firenze		Azienda USL 11 Empoli		Azienda USL 12 Viareggio		Regione Toscana	
	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%
CANCRO	0	0	1	0,01	1	0,01	2	0,03	0	0,0	np	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	0,01
HSIL	9	0,2	21	0,2	8	0,1	19	0,2	22	0,3	3	0,03	np	-	5	0,2	39	0,2	13	0,1	24	0,5	163	0,2
LSIL	11	0,2	36	0,4	16	0,2	88	0,8	19	0,2	66	0,7	np	-	29	0,9	94	0,4	106	1,1	70	1,4	535	0,5
ASCUS/AGUS	20	0,4	22	0,2	43	0,5	116	1,0	103	1,3	31	0,3	np	-	0	0	186	0,7	10	0,1	23	0,5	554	0,6
Altro*	0	0	0	0	8	0,1	1	0,01	0	0	0	0	np	-	0	0	228	0,9	0	0	0	0	237	0,2
Totale	40	0,7	80	0,9	76	0,9	225	1,9	146	1,8	100	1,1	-	-	34	1,1	547	2,2	129	1,3	117	2,4	1494	1,5

*Altro: per Firenze sono i pap test negativi con test HPV+ (braccio attivo del trial clinico HPV)
np: dati non pervenuti
non sono pervenuti i dati di Pescia

Fig. 3 - % Invio in colposcopia per tutte le classi citologiche sul totale delle donne screenate - Anno 2003



* non include Pescia

o più grave è stata pari al 77,8%, il valore si mantiene piuttosto stabile nel tempo (75,9% nel 2002) ed è molto vicino al valore accettabile dell'80% raccomandato dal GISci (Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma). Tra le donne inviate in colposcopia per citologia HSIL o più grave, la compliance nel 2003 è stata mediamente del 83,9% (tabella 9) inferiore allo standard accettabile del 90% raccomandato.

Tasso di identificazione o detection rate

Per tasso di identificazione o detection rate si intende la proporzione di casi CIN1 o CIN2+ istologicamente accertati su 1000 donne screenate. La figura 5 riporta i tassi di identificazione (Detection Rate: DR) per lesioni CIN1 e CIN2+ per singolo programma e complessivamente per la regione Toscana. Non è stato possibile calcolare la DR per il Programma di Arezzo che non ha fornito i dati relativi agli accertamenti di secondo livello, mentre il dato di Pistoia è incompleto per la mancanza dei dati di

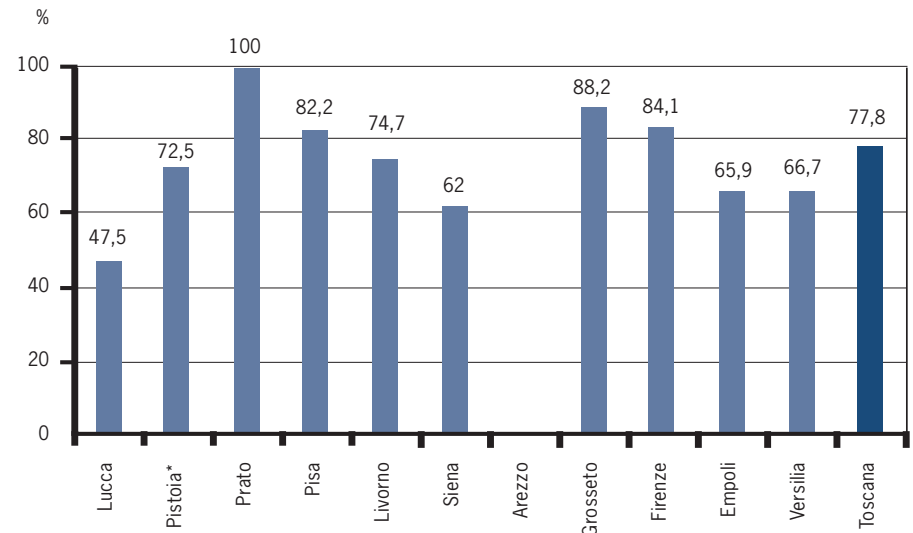
Pescia. Per il 2003 sono disponibili invece i dati di Empoli grazie alla risoluzione di un problema informatico che ne aveva impedito la disponibilità l'anno precedente. La DR standardizzata alla popolazione europea per lesioni CIN2+ (CIN2/CIN3 e Cancro) e CIN1 della regione Toscana è pari rispettivamente al 2,1 e al 3/1000. Si conferma una notevole variabilità fra centri, in particolare da segnalare l'elevata DR di CIN1 e CIN2 della Versilia, che già nell'anno precedente mostrava valori fra i più alti. Tale dato è in contrasto con quello che ci si aspetterebbe da un programma già attivo da anni e potrebbe essere attribuito ad una vera e propria variazione geografica della frequenza della malattia. Inoltre non siamo in grado di valutare quale possa essere l'impatto sulla DR della nuova metodica di allestimento del pap test (strato sottile) adottata dal programma. Abbiamo calcolato la DR grezza per lesioni CIN2+ aggiustata per adesione alla colposcopia (il denomi-

Tab. 6 - Compliance (%) alla colposcopia per classe citologica e azienda sanitaria - Anno 2003

Classe Citologica	Lucca	Pistoia#	Prato	Pisa	Livorno	Siena	Arezzo	Grosseto	Firenze	Empoli	Versilia	Toscana
Cancro	-	0	100	100	100	-	np	-	-	-	-	80,0
HSIL	88,9	71,4	100	84,2	77,3	100	np	100	87,2	76,9	87,5	84,0
LSIL	45,5	72,2	100	77,3	73,7	60,6	np	86,2	84,0	62,3	64,3	71,8
Ascus/Agus	30,0	77,3	100	85,3	73,8	61,3	np	-	78,5	90,0	52,2	77,1
ASCUS+	47,5	72,5	100	82,2	74,7	62,0	np	88,2	84,1	65,9	66,7	77,8

non sono pervenuti i dati di Pescia
np: dati non pervenuti

Fig. 4 - % Compliance alla colposcopia per le classi citologiche ASCUS o citologia più grave - Anno 2003



* non include Pescia

natore comprende solo le donne screenate che hanno effettuato la colposcopia) e l'abbiamo confrontata con la DR grezza non aggiustata (figura 6). Come ci si aspettava la differenza fra le due DR è maggiore nei programmi con minore compliance alla colposcopia. Non si osserva una sostanziale differenza nella media regionale confrontando i due tassi (2,5 vs 2,1).

Allo stato attuale non esiste uno standard per la DR, in quanto questa rappresenta una spia della sensibilità del test e della prevalenza di malattia.

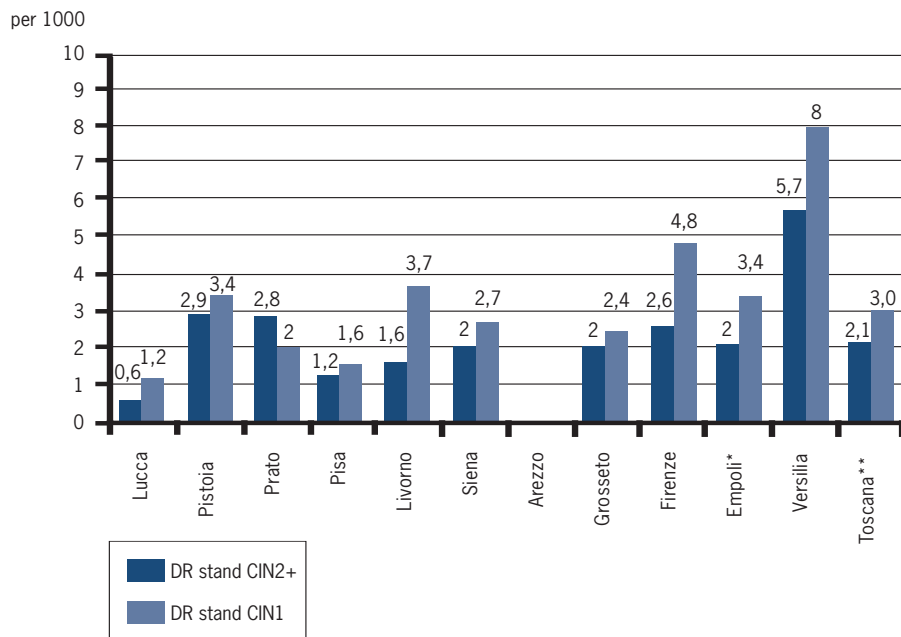
Nel tentativo di interpretare le differenze delle DR non si può non tener conto da una parte di una componente dovuta a differenze nei criteri di diagnosi istologica e dall'altra ad una possibile incompleta rilevazione dei dati.

Valore predittivo positivo(VPP) della citologia per lesioni CIN2+

Abbiamo calcolato il VPP della citologia ASCUS+ per lesioni istologiche CIN2+ (tabella 7 e figura 7). Per la costruzione dell'indicatore abbiamo inserito al numeratore le lesioni CIN2+ istologicamente accertate e al denominatore tutte le donne con diagnosi citologica ASCUS+ che avevano effettuato la colposcopia. Il VPP

medio regionale per il 2003 è stato pari al 18,7%. Il dato risulta leggermente superiore a quello registrato per l'anno precedente (17,5%) e maggiore di cinque punti percentuali rispetto al valore medio nazionale rilevato per l'anno 2001 (13,6%). Due programmi presentano un VPP molto inferiore alla media regionale e in particolare per uno di questi rileviamo che circa il 70% degli invii in colposcopia è dovuto alla classe citologica ASCUS/AGUS (tabella 5), mentre sarebbe raccomandato che la percentuale di invii per tale classe non sia superiore al 50% dei motivi di invio. Il programma a più alto VPP invia in colposcopia per ASCUS/AGUS solo il 19% delle donne, confermando come il valore di questo indicatore sia fortemente condizionato dalla quota di donne inviate ad approfondimenti per la classe citologica ASCUS/AGUS. Un altro fattore correlato con il VPP è la prevalenza della malattia nella popolazione, infatti due dei programmi con il VPP più alto hanno anche la maggiore DR per lesioni CIN2+ (figura 5), mentre il programma con più basso VPP ha anche la DR più bassa. La figura 7 riporta i valori predittivi positivi (VPP) per lesioni istologiche CIN2+ per tutti i programmi che hanno fornito il dato. Abbiamo calcolato i VPP anche per la categoria HSIL+

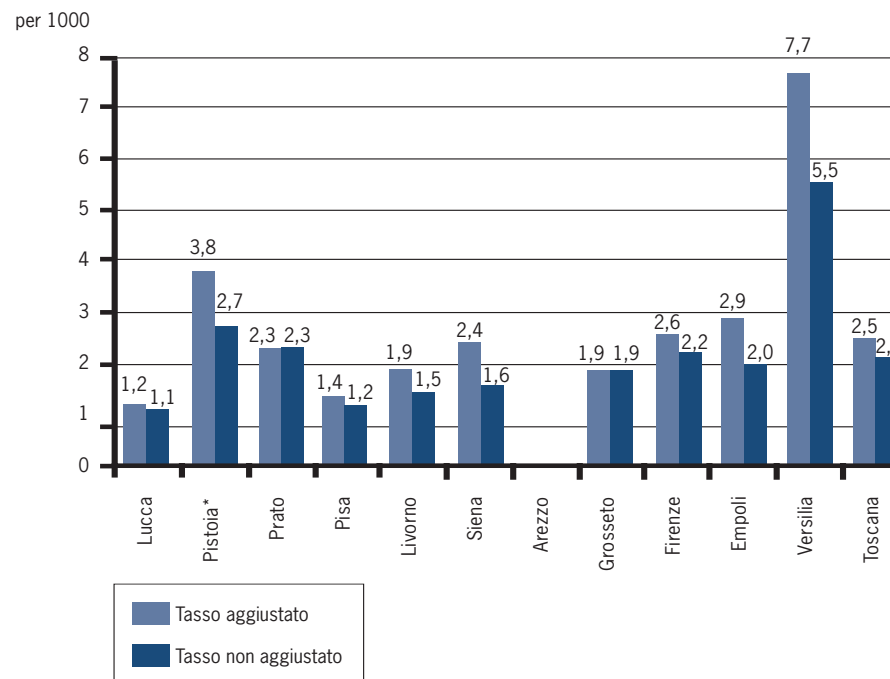
Fig. 5 - DR (per 1000) standardizzato di lesioni CIN1 e CIN2+ (standard popolazione europea) - Anno 2003



*DR per le lesioni CIN di Empoli è standardizzato alla popolazione europea

**DR grezza

Fig. 6 - DR grezza di lesioni CIN2+ per 1000 donne screenate (aggiustata e non per adesione alla colposcopia) - Anno 2003



*Non include Pescia

(tabella 9). Per tale calcolo abbiamo inserito al numeratore casi di CIN2+ fra le donne che hanno eseguito una colposcopia per citologia HSIL+ e al denominatore le donne che hanno eseguito una colposcopia per citologia HSIL+.

Il valore medio per la regione toscana del VPP della citologia HSIL+ per lesioni CIN2+ è passato dall'81% del 2002 al 72,3% del 2003 (tabella 9).

Tempi di attesa dei programmi di screening

Abbiamo calcolato i tempi d'attesa per tutti i programmi attivi in regione Toscana (tabella 8). Bisogna nell'interpretare questo dato sottolineare che alcuni programmi hanno prodotto solo delle stime dell'indicatore, che in alcuni casi erano effettuate mediante valutazione di un campione di esami (Siena ed Empoli). Per il programma di Pistoia il dato relativo ai tempi di

attesa può essere sopravvalutato perchè viene considerato l'intervallo fra l'accettazione dell'esame e la refertazione invece che l'intervallo fra la data del prelievo e la refertazione, quindi l'indicatore non è confrontabile con quello degli altri programmi. Da sottolineare che il dato di Firenze è fortemente inficiato da un eccessivo intervallo di tempo fra la data del prelievo e l'accettazione, infatti se anche per questo programma avessimo calcolato l'intervallo accettazione-referto, avremmo ottenuto valori molto più alti (95%). L'82% dei programmi che hanno fornito il dato rientrano nello standard proposto dal GISCI per l'intervallo test-referto entro 4 settimane (>80%). Tutti i programmi hanno un intervallo test-referto minore o uguale a 45 giorni superiore all'85%.

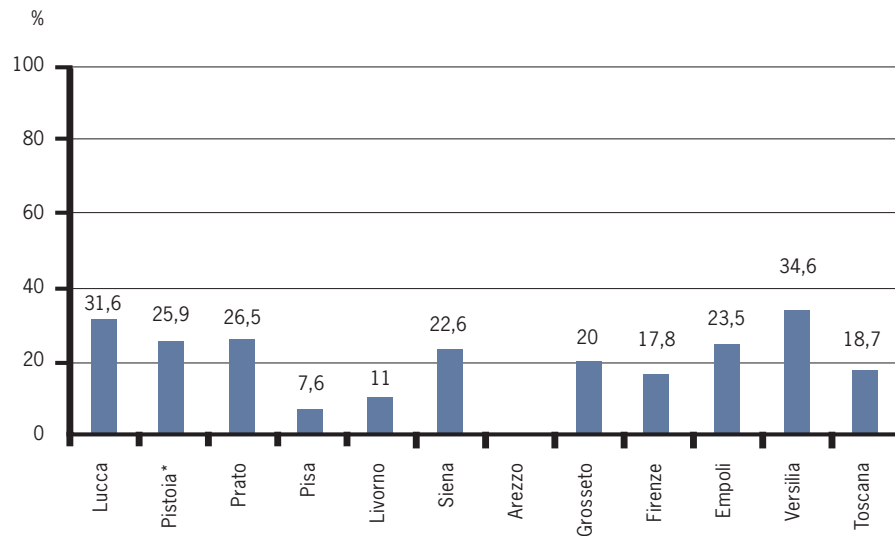
Il dato medio regionale, pari all'86,7%, si discosta di poco da quello rilevato nel 2002 (89,7%).

Tab. 7 - Valore Predittivo Positivo (VPP) per lesioni istologiche CIN2+ identificate per tutte le donne che hanno eseguito una colposcopia per ASCUS+

	Azienda USL 2 Lucca	Azienda USL 3 Pistoia#	Azienda USL 4 Prato	Azienda USL 5 Pisa	Azienda USL 6 Livorno	Azienda USL 7 Siena	Azienda USL 8 Arezzo	Azienda USL 9 Grosseto	Azienda USL 10 Firenze	Azienda USL 11 Empoli	Azienda USL 12 Viareggio	Regione Toscana
N° di lesioni CIN2+	6	15	18	14	12	14	np	6	46	20	27	178
N° donne con colposcopia per ASCUS+	19	58	68	184	109	62	np	30	259	85	78	952
VPP(%)	31,6	25,9	26,5	7,6	11,0	22,6		20,0	17,8	23,5	34,6	18,7

non include Pescia (dati non pervenuti)
np: dati non pervenuti

Fig. 7 - VPP (%) per lesioni istologiche CIN2+ (lesioni citologiche ASCUS o più grave) - Anno 2003



*Non include Pescia

Conclusioni

La tabella 9 riporta il confronto fra gli anni, 1999, 2000, 2001, 2002 e 2003 dei principali indicatori per il controllo di qualità dei programmi di screening per il carcinoma cervicale in Toscana. Si evidenzia un trend complessivo in miglioramento dei principali indicatori di qualità.

La survey regionale rileva un'ulteriore espansione dei programmi di screening, infatti nel 2004 è stato attivato il programma di Massa e Carrara, completando la diffusione dello screening organizzato a tutte le Aziende della regione Toscana. Si assiste ad un progressivo aumento dell'estensione che riflette probabil-

mente una migliore organizzazione dei programmi, anche se rimangono ancora delle realtà che necessitano di una riorganizzazione al fine di garantire un'equità nell'offerta di screening alla popolazione.

L'andamento dell'adesione all'invito mostra negli anni un continuo trend in aumento, infatti il valore per il 2003 è maggiore di 14 punti percentuali rispetto all'adesione calcolata per il 1999, anno della prima survey regionale. Va sottolineato che l'adesione può essere sottostimata a causa dell'impossibilità che alcuni programmi hanno nel fornire i dati relativi agli esami effettuati entro il 30 aprile dell'anno successivo. È auspicabile che vengano attivate delle procedure informati-

Tab. 8 - Tempi di attesa dello screening cervicale - Anno 2003

Programmi	Azienda USL 2 Lucca	Azienda USL 3 Pistoia#	Azienda USL 4 Prato	Azienda USL 5 Pisa	Azienda USL 6 Livorno	Azienda USL 7 Siena	Azienda USL 8 Arezzo*	Azienda USL 9 Grosseto	Azienda USL 10 Firenze	Azienda USL 11 Empoli	Azienda USL 12 Versilia	Regione Toscana
% Intervallo test/referto negativo												
≤ 30 giorni	100%^	100%	91,0%	42,0%	98,7%	95%^	85,0%	100%	62,0%	80%^	100%	86,7%
≤ 45 giorni	100%^	100%	100,0%	92,0%	99,3%	nd	100,0%	100%	86,8%	100%^	100%	97,8%

^ stima
non pervenuti i dati di Pescia
nd: non disponibile
* unico dato relativo agli approfondimenti fornito dal programma

Tab. 9 - Principali Indicatori di Performance dei Programmi di Screening Cervicale della regione Toscana - Confronto fra l'attività degli anni 1999, 2000, 2001, 2002 e 2003

Indicatori	1999	2000	2001	2002	2003
% Estensione aggiustata	61,2^	68,9^	76,8^	76,7	82,7
% Adesione all'invito corretta	27,5	34,0	34,7	38,7	41,3
% Citologie inadeguate	3,7	2,2	2,7	3,2	2,1
% Invio in Colposcopia	1,6	1,7	2,4	1,8	1,5
% Compliance alla Colposcopia ASCUS+				75,9	77,8
% Compliance alla Colposcopia HSIL+	72,6	80,7	72,6	75	83,9
% Compliance alla Colposcopia Ascus/Agus e LSIL	54,6	63,5	63,2	72,9	74,5
DR grezzo (*1000) per lesioni istologiche CIN2+	2,0	1,9	2,1	2,0	2,1
DR grezzo (*1000) per lesioni istologiche CIN1	2,2	2,5	3,3	2,4	3,0
VPP (%) del pap-test per istologia CIN2+ fra le donne che hanno eseguito la colposcopia per ASCUS+				17,5	18,7
VPP (%) delle citologie HSIL+ per istologia CIN2+ fra le donne che hanno eseguito la colposcopia	56,8	71,6	69,5	81,0	72,3

^ estensione grezza

che consentano il recupero dell'informazione al fine di fornire un dato reale di adesione per la regione Toscana. Il dato del 41,4% che non si discosta molto da quello nazionale 2002 pari al 43,6% (3° Rapporto Annuale Osservatorio Nazionale Screening Femminile, 2004), conferma la difficoltà che permane nel raggiungere alcuni gruppi a maggior rischio; inoltre nella valutazione non si può non tener conto della presenza in regione dell'attività spontanea che spesso è fortemente integrata nell'attività di screening di alcuni programmi. Per la prima volta quest'anno abbiamo tentato di valutare la compliance alla ripetizione. L'analisi evidenzia una bassa adesione nel caso di pap test non valutabili, specialmente in alcuni programmi, questo dovrebbe portare a delle correzioni nella modalità di richiamo delle donne che evidentemente non si sentono sufficientemente sollecitate. Non si può esprimere un parere sulle ripetizioni a 6 mesi perché riteniamo che l'intervallo trascorso dagli esami di aprile non sia ancora sufficiente.

La compliance alla colposcopia presenta un andamento in aumento, in particolare per le classi citologiche HSIL+, avvicinandosi allo standard accettabile del 90% raccomandato (manuale indicatori). Permane la difficoltà per il recupero dei dati relativi agli approfondimenti, che anche quest'anno non consente una valutazione dell'indicatore su tutto il territorio. Ancora più difficile risulta per i programmi il recupero delle informazioni relative alle colposcopie effettuate al di fuori dei centri di riferimento, necessario per la costruzione degli altri indicatori. Sarebbe opportuno che ogni programma istituisse un servizio di follow-up attivo per il recupero di dati, atto a garantire una completezza della rilevazione.

Osserviamo un aumento del VPP che sottintende uno sforzo dei programmi ad inviare a colposcopia le classi citologiche meritevoli di accertamento, affinché il costo in ansia per le donne sia mantenuto entro limiti accettabili.

Anche quest'anno abbiamo valutato i tempi di attesa fra il test e la risposta alla donna in caso di referto negativo. È necessario però, che i programmi siano in grado di fornire un dato calcolato e non delle semplici stime, per una maggiore attendibilità del dato e per consentire un reale confronto con quei programmi che sono in grado di calcolare l'indicatore. Alcuni programmi devono migliorare i tempi di attesa per la citologia in quanto un'eccessiva attesa per la risposta citologica rappresenta un motivo di ansia per la donna. Permane un'inadeguatezza dei sistemi informatici

di alcuni programmi per la gestione dei dati relativi al secondo livello e ai trattamenti, spesso dovuta alla mancanza di collegamento tra l'archivio dei dati del primo livello e quelli del secondo livello. Va fatto uno sforzo per il recupero dei dati anche fuori dai centri di riferimento del programma. L'inadeguatezza di questa fase ha reso anche per quest'anno impossibile la presentazione dei dati relativi ai trattamenti, questo impedisce l'attuazione di un controllo di qualità completo del programma.

I programmi di screening coloretale in Toscana. Risultati dell'anno 2003 e andamenti temporali degli indicatori

Grazia Grazzini, Carmen Beatriz Visioli, Guido Castiglione, Tiziana Rubeca, Marco Zappa

Introduzione

Lo screening per il cancro coloretale è oggi raccomandato da numerose agenzie internazionali e nazionali, sulla base delle evidenze scientifiche che documentano l'efficacia della ricerca del sangue occulto fecale nella riduzione di mortalità per questa neoplasia.

Il Piano Sanitario Nazionale 2003-2005 (www.ministerodellasalute.it/psnHome.jsp) promosso dal Ministero della Salute afferma che "... allo stato attuale delle conoscenze, esami di screening di comprovata efficacia sono il pap test, la mammografia, e la ricerca del sangue occulto fecale...". La raccomandazione del Consiglio dell'Unione Europea sullo screening dei tumori del 2 dicembre 2003 indica come test di

screening per il cancro coloretale "...la ricerca del sangue occulto nelle feci in uomini e donne di età compresa tra 50 e i 74 anni..." (1,2).

In Italia stanno adesso partendo programmi di screening coloretale, in grande maggioranza basati sull'impiego di un test per la ricerca del sangue occulto fecale di tipo immunochimico, che sembra offrire un miglior rapporto costo/beneficio.

La Regione Toscana è stata la prima regione in Italia ad avviare programmi di screening organizzati per il carcinoma coloretale nel proprio territorio regionale. Scopo di questa relazione è quella di presentare i risultati dei programmi di screening coloretale, attivati a partire dal 2000 fino ad oggi, in base ad una serie di indicatori proposti dal Centro di Riferimento Regionale.

Estensione dei programmi di screening coloretale

Nell'anno 2003 in Toscana sono state invitate 194.569 persone di entrambi i sessi di età compresa fra i 50 ed i 70 anni (40,4% della popolazione bersaglio regionale/anno, aggiustata per esclusioni prima dell'invito) da parte di 6 delle 12 Aziende USL regionali (tabella 1 e figura 1). Non sono stati attivati nuovi pro-

grammi di screening coloretale rispetto all'anno precedente. Nel 2004 è stato attivato il programma nell'Azienda USL di Pistoia e sono in fase di avanzata progettazione programmi di screening coloretale nell'Azienda di Siena e di Prato. Il programma dell'Azienda della Versilia non è stato attivo nel 2003 ed è in corso una sua complessiva riorganizzazione.

Tab. 1 - Estensione (%) del numero degli invitati rispetto alla popolazione teorica da invitare annualmente dai Programmi di Screening Coloretale (metà della popolazione residente fra i 50 e i 70 anni) - Anno 2003. Confronto con l'estensione aggiustata (%) degli anni 2002, 2001 e 2000 (estensione grezza)

Programmi	Popolazione bersaglio/anno [^]	N° Invitati	N° esclusi#	Estensione grezza (%) Anno 2003	Estensione aggiustata* (%)		Estensione grezza (%)	
					Anno 2003	Anno 2002	Anno 2001	Anno 2000
Azienda USL 1 Massa Carrara	26.772	na						
Azienda USL 2 Lucca	29.483#	15.300		51,9	51,9	51,8	52,9	46,0
Azienda USL 3 Pistoia	36.268	na						
Azienda USL 4 Prato	29.467	na						
Azienda USL 5 Pisa	43.122	41.106		95,3	95,3	70,8	2,5	26,0
Azienda USL 6 Livorno	46.889	46.533		99,2	99,2	93,0	79,4	44,0
Azienda USL 7 Siena	34.374	na						
Azienda USL 8 Arezzo	42.864#	45.374	2.147	105,9	111,4	51,8	11,5	
Azienda USL 9 Grosseto	30.158	na						
Azienda USL 10 Firenze	108.598	24.529		22,6	22,6	25,1	16,8	14,0
Azienda USL 11 Empoli	33.828#	21.727		64,2	64,2	81,9	61,6	83,0
Azienda USL 12 Versilia	21.833	na				69,7	51,0	62,0
Regione Toscana	483.656	194.569	2.147	40,2%	40,4%	37,0%	22,1%	21,0%

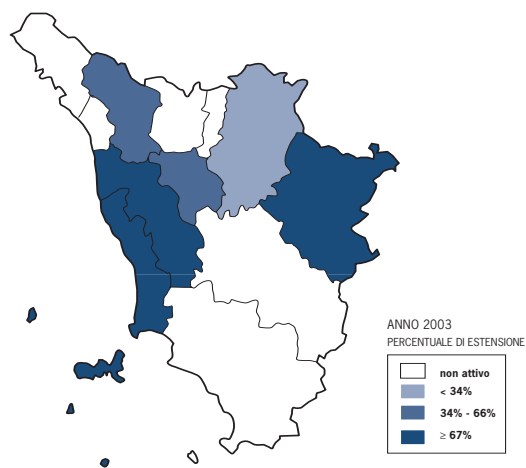
na: non attivo

[^] metà dei residenti di età 50-70 anni - ISTAT 31/12/01 (#fonte anagrafe aziendale)

N° esclusi prima dell'invito

* estensione aggiustata per persone escluse prima dell'invito

Fig. 1 - Estensione* dei programmi di screening coloretale - Anno 2003



*Aggiustata = n° invitati/pop. bersaglio meno esclusi prima dell'invito

Abbiamo osservato un leggero aumento dell'estensione geografica dei programmi di screening rispetto all'anno precedente (40,4% vs 37% - valore aggiustato), pur dovendo registrare l'interruzione del programma della Versilia. In termini assoluti, si sono invitate circa 16.000 persone in più rispetto all'anno precedente. Ben 3 programmi hanno un'estensione degli inviti superiore al 90% (Azienda USL 5 di Pisa, Azienda USL 6 di Livorno e Azienda USL 8 di Arezzo).

L'estensione dell'Azienda USL 10 di Firenze si presenta stabile, con minime oscillazioni rispetto all'anno precedente per motivi organizzativi, presentando una copertura di meno di un quarto (22,6%) della popolazione residente. Per questa Azienda è però importante segnalare che, sulla base di dati preliminari relativi all'anno 2004, esistono prospettive di sostanziale incremento dell'estensione del programma.

Partecipazione al programma

Hanno aderito all'invito 94.635 su 194.569 persone, con una partecipazione media regionale del 49,2% (dato aggiustato) e con la maggioranza dei programmi che sono intorno al 50% (tabella 2 e figura 2). Il programma dell'Azienda USL 2 di Lucca presenta una

partecipazione molto bassa (22,7%), dato che merita di essere analizzato nelle sue cause. L'adesione complessiva allo screening coloretale è stabile, con un leggero incremento rispetto all'anno precedente (49,2% vs 47,8%), pur registrando un significativo incremento (circa 10 punti percentuali) rispetto all'anno di partenza del programma regionale (anno 2000). Nel 2003 hanno effettuato un FOBT all'interno dei programmi di screening organizzato circa 12.000 persone in più rispetto all'anno precedente.

Come è noto, il raggiungimento di adeguate percentuali di partecipazione della popolazione coinvolta nel programma costituisce uno dei fattori principali perché l'intervento di screening possa essere efficace in termini di riduzione di mortalità per la neoplasia coloretale. D'altra parte, l'utilizzo di un test di screening che ha una presumibile anticipazione diagnostica per cancro coloretale di circa 2-3 anni (3) presuppone che la persona rispondente all'invito mantenga nel tempo una "fedeltà" allo screening che le consenta di ottenere sufficiente protezione da questo intervento. Da ciò ne deriva che deve essere fatto ogni sforzo per mantenere ed incrementare nel tempo la partecipazione al programma.

Tab. 2 - Adesione all'invito dei Programmi di Screening Coloretale - Anno 2003. Confronto con l'adesione corretta (%) negli anni 2002, 2001 e 2000

Programmi	N° Invitati	N° inviti inesitati	N° esclusi#	N° rispondenti	Adesione grezza [^] (%) Anno 2003	Adesione corretta* (%)			
						Anno 2003	Anno 2002	Anno 2001	Anno 2000
Azienda USL 1 Massa Carrara	na								
Azienda USL 2 Lucca	15.300	0	67	3.458	22,6	22,7	20,7	34,3	26,0
Azienda USL 3 Pistoia	na								
Azienda USL 4 Prato	na								
Azienda USL 5 Pisa	41.106	1.138	64	20.383	51,0	51,1	54,5	46,9	43,0
Azienda USL 6 Livorno	46.533	0	492	20.878	44,9	45,3	45,0	37,8	38,0
Azienda USL 7 Siena	na								
Azienda USL 8 Arezzo	45.374	0	25	26.539	58,5	58,5	59,2	42,4	
Azienda USL 9 Grosseto	na								
Azienda USL 10 Firenze	24.529	274	0	12.339	50,9	50,9	52,4	50,6	48,0
Azienda USL 11 Empoli	21.727	0	0	11.038	50,8	50,8	58,4	54,4	50,0
Azienda USL 12 Versilia	na						25,2	23,2	21,0
Regione Toscana	194.569	1.412	648	94.635	49,0%	49,2%	47,8%	41,0%	39,0%

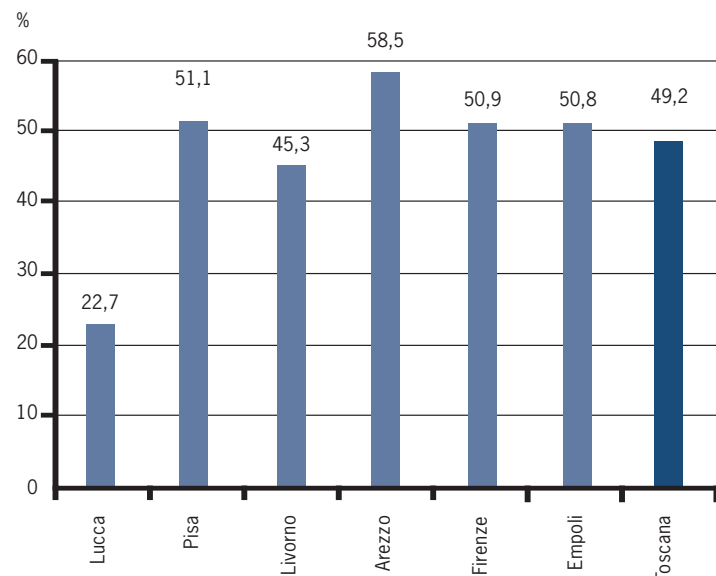
N° persone escluse dopo l'invito

na: non attivo

[^]meno inviti inesitati

* meno inviti inesitati e persone escluse dopo l'invito

Fig. 2 - Adesione (%) all'invito (corretta per esclusioni dopo l'invito e inviti inesitati) - Anno 2003



Tab. 3 - Tempi di attesa per i programmi di screening del cancro del colon-retto - Anno 2003

Tempi di attesa	Azienda USL 2 Lucca	Azienda USL 5 Pisa	Azienda USL 6 Livorno	Azienda USL 8 Arezzo	Azienda USL 10 Firenze	Azienda USL 11 Empoli	Regione Toscana
Intervallo test/referto negativo (%)							
≤ 30 giorni	100*	nd	90,9	100	91,0	100*	96,4%
≤ 45 giorni	100*	nd	94,6	100	99,0	100*	98,7%
Intervallo test +/colonscopia di approfondimento (%)							
≤ 30 giorni	86,9	8,1	61,8	100	94,0	70,0*	70,1%
≤ 60 giorni	100	54,8	89,3	100	97,0	100*	90,2%

nd = non disponibile
*dato stimato

I tempi di attesa dei programmi di screening

La tabella 3 riporta i tempi di attesa che intercorrono tra la lettura del FOBT con esito negativo e la relativa refertazione e tra la lettura del FOBT con esito positivo e l'effettuazione della colonscopia di approfondimento. I dati complessivamente mostrano una buona efficienza dei programmi in queste due fasi. Da segnalare che alcuni dei dati inviati sono il risultato di stime e non provengono da misurazioni puntuali, per cui devono essere valutati con una certa prudenza. Nell'Azienda USL 5 di Pisa dobbiamo registrare i tempi di attesa più lunghi per quanto riguarda l'effettuazione

degli approfondimenti, a cui dobbiamo aggiungere anche percentuali inferiori alla media regionale per quanto concerne l'adesione alla colonscopia (vedi paragrafo relativo); entrambi i fenomeni richiedono ulteriori valutazioni sull'efficienza del secondo livello in questo programma di screening. Data l'importanza di questo indicatore, riteniamo utile sottolineare che i programmi che fino ad oggi hanno utilizzato delle stime per la quantificazione dei tempi di attesa possano in futuro attuare le necessarie correzioni al loro sistema informativo per poter fornire delle misurazioni reali.

Positività del test di screening

La tabella 4 e la figura 3 mostrano i valori assoluti e in percentuale dei test positivi (cut-off di positività del test pari a 100 ng/ml, se si esclude l'Azienda USL 11 di Empoli che usa un cut-off di 80 ng/ml). Dall'analisi dei dati possiamo rilevare che continua la tendenza, già manifestatasi l'anno precedente, alla diminuzione della percentuale di positività del test (4,4% vs 5,0%, come media regionale). Questo decremento è evidenziabile in tutti i programmi aziendali e trova una sua plausibile spiegazione nell'aumento della quota di popolazione che già si è sottoposta a precedenti test di screening (tabella 10). È degno di nota il fatto che nell' Azienda USL 11 di Empoli, dove viene utilizzato un cut-off più basso, si registra comunque una sensibile diminuzione della percentuale di positività rispetto all'anno precedente (4,6% vs 6,6%). Nell'Azienda USL 2 di Lucca, a differenza delle altre, i rispondenti dell'anno 2003 sono in maggioranza persone al primo test, come è dimostrato dalla percentuale di positività che si presenta praticamente inalterata rispetto all'anno precedente.

Per quanto riguarda l'Azienda USL 5 di Pisa che mostra valori superiori alla media regionale, si può ipotizzare che l'impiego in alcune aree del territorio aziendale di un test sottoposto ad una diversa tecnologia di lettura possa spiegare la discordanza del dato da quello delle altre Aziende.

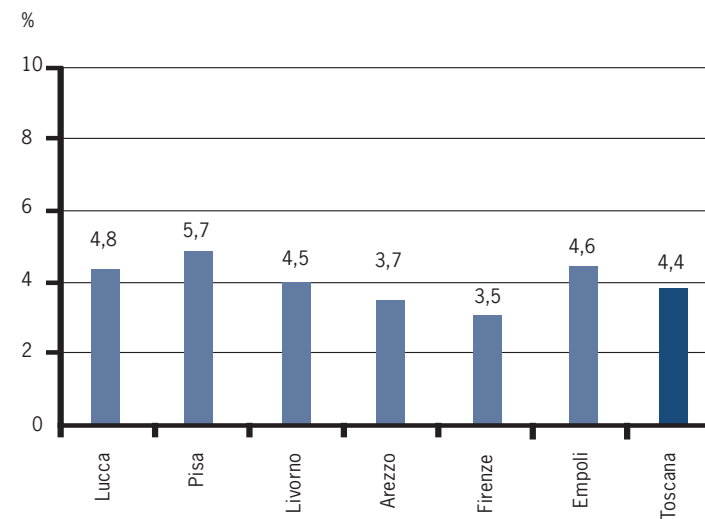
Adesione agli approfondimenti diagnostici

Nella tabella 5 e nella figura 4 vengono riportati i dati relativi all'adesione agli approfondimenti diagnostici nei soggetti positivi al test di 1° livello. Il dato medio regionale per questo indicatore è pari a 75,7% (range 55,6% - 89%). È interessante rilevare che la compliance agli approfondimenti colonscopici è significativamente più elevata tra le persone che nei round precedenti hanno aderito all'invito rispetto a quelle che eseguono il test per la prima volta (tabella 10). Le motivazioni di tale differenza sono complesse da analizzare, anche se si potrebbe ipotizzare la necessità di un più accurato counseling nei confronti di quelle persone che, avendo eseguito il test per la prima volta, devono confrontarsi con un esame di approfondimento.

Tab. 4 - Positività % del FOBT (primi esami + successivi) sul totale della popolazione rispondente - Anno 2003

Programmi	Azienda USL 2 Lucca	Azienda USL 5 Pisa	Azienda USL 6 Livorno	Azienda USL 8 Arezzo	Azienda USL 10 Firenze	Azienda USL 11 Empoli	Regione Toscana
test positivi	166	1.164	939	995	428	512	4.204
N° rispondenti	3.458	20.383	20.878	26.539	12.339	11.038	94.635
% test positivi	4,8	5,7	4,5	3,7	3,5	4,6	4,4

Fig. 3 - Positività (%) al FOBT (primi esami + esami successivi) - Anno 2003



Il dato medio regionale non è molto diverso da quello del 2002. E' da notare che permangono alcune situazioni di difficoltà, in cui la percentuale degli approfondimenti è significativamente più bassa degli altri programmi (Azienda USL 5 di Pisa).

È plausibile pensare che tra i soggetti positivi al test che risultano non aver effettuato alcun approfondimento sia presente una percentuale di persone che hanno eseguito una colonscopia diagnostica in seguito al test in sedi diverse da quelle di riferimento il cui risultato non è noto al programma di screening. E' quindi opportuno sviluppare strategie efficaci per il recupero delle informazioni relative a questa fase, che non possono prescindere dalla collaborazione con il Medico di Medicina Generale.

È necessario comunque migliorare la qualità dei programmi per quanto riguarda l'adesione agli approfondimenti diagnostici.

Pur consapevoli del carico di ansia che consegue al richiamo per un test positivo, gli operatori sanitari coinvolti in questa fase critica del programma devono essere in grado di fornire una corretta informazione ai pazienti sulla elevata predittività del test per patologie neoplastiche significative (cancro o adenoma ad alto rischio). Allo stesso tempo, il Medico di Medicina Generale deve essere reso consapevole della necessità di approfondimenti in questi soggetti.

Tasso di identificazione (Detection Rate)

La tabella 6 e la figura 5 riportano il valore di detection rate (DR) per lesioni istologicamente confermate su 1000 persone che hanno effettuato il FOBT (i dati provenienti da programmi al primo round e da programmi ai round successivi sono analizzati complessivamente).

La figura 6 mostra il DR per i cancri ed adenomi ad alto rischio (HR) aggiustato per adesione alla colonscopia, in modo da consentire un confronto tra i vari programmi.

Come media regionale, sono stati rilevati 1,8 cancri per 1000 persone che hanno effettuato il test di screening. Aggiustando per l'adesione alla colonscopia (cioè tenendo conto, proporzionalmente, della quota di persone che non risultano aver effettuato l'approfondimento richiesto), il DR per cancro è pari al 2,3 per 1000 persone rispondenti che hanno effettuato una colonscopia di approfondimento.

La possibilità di identificare, in seguito al programma di screening, un cancro e/o un adenoma ad alto rischio (adenomi di diametro > di 9 mm o adenomi con displasia grave o componente villosa o presenza di più di 2 adenomi di qualsiasi dimensione) è del 11,3 (range 4,6-18,4) per 1000 persone che hanno effettuato una colonscopia di approfondimento.

Il confronto con l'anno precedente (tabella 9) evidenzia una diminuzione del DR grezzo per cancro e per adenoma HR come dato medio regionale (1,8 vs. 2,7 e 6,8 vs. 8,8 rispettivamente) ed allo stesso modo del DR per cancro e per adenoma HR aggiustato per adesione alla colonscopia (2,3 vs. 3,5 e 9,0 vs. 11,6 rispettivamente). Tale decremento è probabilmente spiegabile attraverso la diminuzione della prevalenza della malattia neoplastica nelle popolazioni sottoposte a screening nell'anno 2003, periodo in cui è aumentata la quota di persone che hanno già effettuato precedenti test di screening (tabella 10).

Completivamente, i valori di DR per cancro e adenoma si presentano abbastanza omogenei tra i diversi programmi aziendali, se si esclude il dato relativo all'Azienda USL 11 di Empoli che è significativamente inferiore alla media regionale. Per questo programma, anche quando si confronta il valore di questo indicatore rilevato nel 2003 con quello riferito all'anno precedente, si nota una marcata diminuzione del DR per cancro e per adenoma HR (0,6 vs. 2,5 e 3,2 vs. 13,8 rispettivamente). È presumibile che tale differenza possa essere imputabile in parte ad una non completa registrazione delle lesioni riscontrate agli approfondimenti e il dato merita una opportuna ulteriore sorveglianza e valutazione.

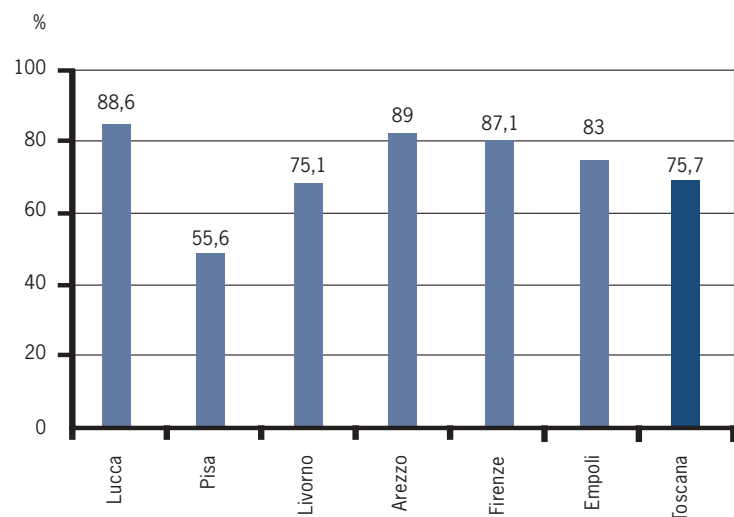
Come già negli anni precedenti, in tutti i programmi, il DR per adenomi ad alto rischio è significativamente maggiore di quello riferito ad adenomi a basso rischio (LR) (6,8 vs. 2,7 - media regionale - figura 5), a testimoniare la capacità di selezione del test nei confronti dei polipi di maggiore rilevanza clinica.

Nella tabella 6bis sono mostrati il numero assoluto di cancri e di adenomi suddivisi per sede (colon sinistro = fino alla flessura splenica e colon destro = prossimale alla flessura splenica) e i relativi valori di DR. Come si può notare il 72,9% dei cancri, l'84,6% degli adenomi ad alto rischio e il 67,9% degli adenomi a basso rischio si localizzano nel colon sinistro. I dati si riferiscono a 1.445 colonscopie effettuate in seguito a FOBT con esito positivo nell'ambito di soli 3 programmi di screening.

Tab. 5 - Adesione % agli approfondimenti diagnostici (primi esami + successivi) - Anno 2003

Programmi	Azienda USL 2 Lucca	Azienda USL 5 Pisa	Azienda USL 6 Livorno	Azienda USL 8 Arezzo	Azienda USL 10 Firenze	Azienda USL 11 Empoli	Regione Toscana
N° test positivi	166	1.164	939	995	428	512	4.204
N° colonscopie	147	647	705	886	373	425	3.183
N° Rx colon d.c.	21	26	58	0	33	0	138
N° soggetti con approfondimenti non eseguiti o non noti	19	517	234	109	54	87	1.020
% approfondimenti colonscopici	88,5	55,6	75,1	89,0	87,1	83,0	75,7

Fig. 4 - Adesione (%) agli approfondimenti colonscopici (primi esami + successivi) - Anno 2003



Tab. 6 - DR per 1000 persone di lesioni istologicamente confermate (primi esami + successivi) - Anno 2003

Programmi	Azienda USL 2 Lucca	Azienda USL 5 Pisa	Azienda USL 6 Livorno	Azienda USL 8 Arezzo	Azienda USL 10 Firenze	Azienda USL 11 Empoli	Regione Toscana
N° di cancri	15	34	25	69	18	7	168
N° adenomi alto rischio	29	140	102	236	105	35	647
N° adenomi basso rischio	17	40	59	103	31	10	260
N° soggetti rispondenti	3.458	20.383	20.878	26.539	12.339	11.038	94.635
DR° Cancro	4,3	1,7	1,2	2,6	1,5	0,6	1,8
DR° Adenoma Alto Rischio	8,4	6,9	4,9	8,9	8,5	3,2	6,8
DR° Adenoma Basso Rischio	4,9	2,0	2,8	3,9	2,5	0,9	2,7
DR° Cancro + Adenoma Alto Rischio	12,7	8,5	6,1	11,5	10,0	3,8	8,6

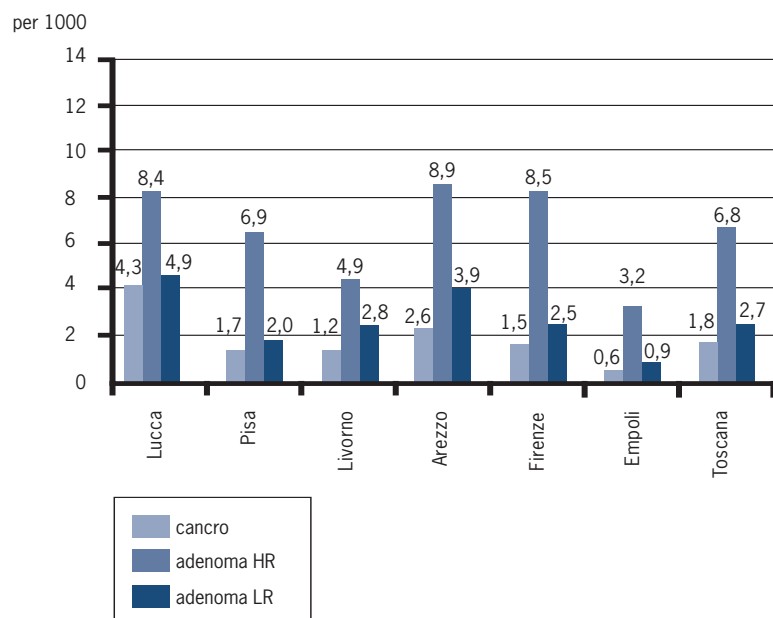
° per 1000 persone

Tab. 6 bis - DR per 1000 persone di lesioni istologicamente confermate (primi esami + successivi) divisi per sede (colon sn^ e colon dx^*) - Anno 2003

Programmi*	Azienda USL 5 Pisa		Azienda USL 10 Firenze		Azienda USL 11 Empoli		Regione Toscana	
	Colon sn	Colon dx	Colon sn	Colon dx	Colon sn	Colon dx	Colon sn	Colon dx
N° di cancro	25	9	13	5	5	2	43	16
N° adenomi alto rischio	120	20	92	13	25	10	237	43
N° adenomi basso rischio	27	13	20	11	8	2	55	26
N° colonscopie effettuate	647		373		425		1.445	
N° soggetti rispondenti	20.383		12.339		11.038		43.760	
DR° Cancro	1,2	0,4	1,1	0,4	0,5	0,2	1,0	0,4
DR° Adenoma Alto Rischio	5,9	1,0	7,5	1,1	2,3	0,9	5,4	1,0
DR° Adenoma Basso Rischio	1,3	0,6	1,6	0,9	0,7	0,2	1,3	0,6
DR° Cancro + Adenoma Alto Rischio	7,1	1,4	8,5	1,5	2,7	1,1	6,4	1,4

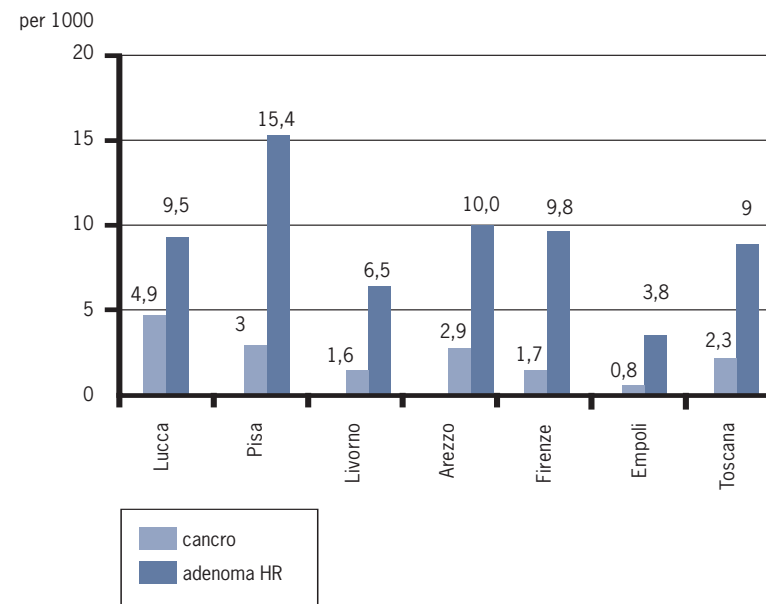
*fra i programmi con disponibilità dell'informazione
colon sn = fino alla flessura splenica
colon dx = prossimale alla flessura splenica

Fig. 5 - DR (*1000 persone) per cancro, adenomi ad alto rischio e adenomi a basso rischio - Anno 2003



* primi esami + successivi

Fig. 6 - DR (*1000 persone) per Cancro e Adenoma ad Alto Rischio - Anno 2003 (aggiustato per adesione alla colonscopia)



Valore Predittivo Positivo (VPP) del test di screening

La tabella 7 riporta il Valore Predittivo Positivo (VPP) del test di screening. La media regionale per questo indicatore è pari al 5,3% per il cancro, al 20,3% per gli adenomi ad alto rischio ed al 8,2% per gli adenomi a basso rischio. Il VPP per lesione neoplastica di alto grado (cancro e/o adenoma ad alto rischio) è del 25,6% come media regionale. Dall'analisi della tabella 10, si può notare un discreto decremento della predittività sia per cancro che per adenoma ad alto

rischio, confrontando i dati provenienti da popolazioni al primo test e quelle ai test successivi, come può essere prevedibile in base ad una diminuzione della prevalenza della malattia in queste ultime. In confronto con i valori registrati nell'anno precedente (vedi tabella 9), non si notano significative variazioni, mentre si conferma una buona predittività del test di screening, in quanto in circa un quarto dei casi positivi al test che effettuano una colonscopia di approfondimento viene rilevata una lesione di alto grado ed in un terzo circa dei casi almeno un adenoma.

Tab. 7 - Valore Predittivo Positivo (VPP %) del FOBT per gli approfondimenti colonscopici - Anno 2003

Programmi	Azienda USL 2 Lucca	Azienda USL 5 Pisa	Azienda USL 6 Livorno	Azienda USL 8 Arezzo	Azienda USL 10 Firenze	Azienda USL 11 Empoli	Regione Toscana
N° di cancro	15	34	25	69	18	7	168
N° adenomi alto rischio	29	140	102	236	105	35	647
N° adenomibasso rischio	17	40	59	103	31	10	260
N° approfondimenti colonscopici	147	647	705	886	373	425	3.183
VPP (%) Cancro	10,2	5,3	3,5	7,8	4,8	1,6	5,3
VPP (%) Adenoma Alto Rischio	19,7	21,6	14,5	26,6	28,2	8,2	20,3
VPP (%) Adenoma Basso Rischio	11,6	6,2	8,4	11,6	8,3	2,4	8,2
VPP (%) Cancro + Adenoma Alto Rischio	29,9	26,9	18,0	34,4	33,0	9,9	25,6

Percentuale di campioni fecali non valutabili

Come è noto, la possibilità che un campione fecale possa risultare non valutabile da parte del laboratorio dipende essenzialmente da fattori correlati con la metodica di campionamento e con la qualità quindi delle informazioni date agli utenti del programma di screening al momento della consegna del kit necessario per il prelievo del materiale.

Come per l'anno precedente, sono poche le Aziende (tabella 8) che hanno inviato questo dato, per cui la valutazione della percentuale reale dei campioni non valutabili sul totale dei test inviati al laboratorio non può essere considerata in alcun modo esaustiva. Stando ai pochi dati pervenuti, i campioni non valutabili non sembrano essere un fattore critico in questo screening, come già rilevato l'anno precedente (tabella 9).

Conclusioni

Come è ben noto, recentemente un nuovo quadro legislativo si è determinato a seguito della legge 3 del 2001 di modifica dell'articolo V della Costituzione. La nuova legislazione attribuisce alle Regioni la potestà legislativa in materia della tutela della salute mentre allo Stato è riservata la determinazione dei principi fondamentali. In particolare, da parte dello Stato sono stati definiti i cosiddetti Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) che devono essere garantiti a tutti i cittadini su tutto il territorio nazionale. La prevenzione secondaria del tumore colorettaile è stata inserita tra i LEA dal nuovo piano sanitario nazionale, insieme a quella per il carcinoma della mammella e per il carcinoma della cervice uterina. La Regione Toscana da tempo si è dimostrata sensibile a questa tematica, ma questo motivo di soddisfazione non deve nascondere i limiti che tuttora permangono.

Tab. 8 – Percentuale di test non valutabili per inadeguatezza del campione fecale - Anno 2003

Programmi	n° test non valutabili	n° totale test	%
Azienda USL 6 Livorno	510	20.878	2,44
Azienda USL 10 Firenze	44	12.339	0,35
Regione Toscana	554	33.217	1,67

(fra i programmi con disponibilità dell'informazione)

Tab. 9 - Indicatori Regionali per primi esami + esami successivi - Confronto anni 2000, 2001, 2002 e 2003

Indicatori	2000	2001	2002	2003
% Estensione aggiustata	21,1 [^]	22,1 [^]	37,0	40,4
% Adesione all'invito corretta	39,0	41,0	47,8	49,2
% Positività al FOBT	5,7	5,8	5,0	4,4
% Compliance all'approfondimento colonscopico	72,6	78,3	79,4	75,7
DR grezzo Cancro *	2,5	2,5	2,7	1,8
DR Cancro aggiustato per adesione alla colonscopia **	3,5	3,1	3,5	2,3
DR grezzo Adenoma Alto Rischio (HR) *	7,3	10,2	8,8	6,8
DR Adenoma HR aggiustato per adesione alla colonscopia **	10,0	13,0	11,6	9,0
% VPP Cancro	6,2	5,4	6,7	5,3
% VPP Adenoma HR	17,6	22,3	22,2	20,3
% test non valutabili	nd	nd	2,05§	1,67§§

[^] estensione grezza

* per 1000 persone

** per 1000 persone che hanno effettuato la colonscopia

nd = non disponibile

§ dato riferito alle Aziende USL 6, 10 e 11

§§ dato riferito alle Aziende USL 6 e 10

Tab. 10 - Indicatori regionali divisi fra primi esami e esami successivi - Anno 2003

Indicatori	Primi Esami*	Esami Successivi**
Positività % al FOBT	5,2	4,0
Compliance % all'approfondimento colonscopico	65,1	85,0
DR ^o Cancro	1,9	1,7
DR ^o Cancro aggiustato per adesione alla colonscopia	2,9	2,0
DR ^o Adenoma Alto Rischio (HR)	7,2	6,6
DR ^o Adenoma HR aggiustato per adesione alla colonscopia	11,0	7,8
VPP % Cancro	5,6	5,0
VPP % Adenoma HR	21,3	19,7

^o per 1000 persone

* Lucca compare soltanto nella colonna primi esami (sono sostanzialmente primi esami)

** Arezzo e Empoli compaiono soltanto nella colonna esami successivi (non è disponibile la divisione fra primi esami e esami successivi)

Complessivamente, nell'anno 2003, abbiamo infatti assistito soltanto ad un leggero incremento in termini di estensione dei programmi di screening colorettaile, con una copertura che raggiunge il 40% e con sole 6 Aziende attive. Qualcosa si sta muovendo ed è probabile che nel corso del 2004 si possano aggiungere nuovi programmi (Pistoia, Prato e Siena), così come possa aumentare la copertura territoriale nell'Azienda di Firenze.

Per quanto riguarda la partecipazione, si può notare una ulteriore crescita di questo indicatore che raggiunge quasi il 50%. Esistono aspetti critici in alcuni programmi che riguardano l'adesione agli approfondimenti diagnostici e la rilevazione dei dati.

Complessivamente, i programmi di screening colorettaile in Toscana mostrano risultati di buona qualità, anche se non mancano specifiche zone di sofferenza organizzative che andranno adeguatamente esaminate.

Bibliografia

1. Raccomandazioni del Consiglio dell'Unione Europea sullo screening dei tumori del 2 dicembre 2003 (2003/878/CE).
2. Arbyn M, Van Oyen H, Lynge E, Micksche M, Faivre J, Jordan J. European Commission's proposal for a council recommendation on cancer screening. *BMJ* 2003; 327: 289-90.
3. Zappa M, Castiglione G, Paci E, Grazzini G, Rubeca T, Turco P, Crocetti E, Ciatto S. Measuring interval cancers in population-based screening using different assays of fecal occult blood testing: the district of Florence experience. *Int J Cancer* 2001; 92:151-54.

Il controllo di qualità

Dati relativi ai controlli di qualità fisico-tecnici sui mammografi dello screening mammografico in Toscana

Barbara Lazzari

Introduzione

I risultati degli anni precedenti hanno confermato che, in particolare per quanto riguarda le prestazioni fisico-tecniche, il confronto tra centri di screening permette un miglioramento generale della qualità. Forti di questa esperienza, anche per l'anno 2004 sono stati raccolti ed analizzati dal Centro di Riferimento Regionale per la prevenzione oncologica (CRR) i dati relativi ai controlli di qualità eseguiti da personale afferente alle Fische Sanitarie delle varie Aziende USL, sulle attrezzature utilizzate nel programma di screening mammografico della Regione Toscana. Tali verifiche vengono eseguite con frequenza semestrale secondo un protocollo adottato a livello regionale conforme a "European Guidelines for Quality Assurance in

Mammography Screening – European Protocol for the quality Control of the Physical and Technical Aspects of Mammography Screening" - Third Edition - January 2001.

Procedura operativa

La procedura operativa impiegata per la raccolta dei dati fisico-tecnici relativi ai controlli di qualità sulle attrezzature mammografiche ha previsto una fase di start-up durante la quale sono stati adottati i protocolli e le procedure comuni per le verifiche di qualità. Per motivi di sintesi si è ritenuto opportuno adottare alcuni indici riassuntivi (tabella 1) da trasmettere al CRR al fine di effettuare l'analisi dei dati e produrre un report riassuntivo della situazione delle attrezzature a livello regionale.

Tab. 1 - Tabella degli indici che devono essere comunicati al CRR. Data ultima per la comunicazione: 20 Febbraio (di ogni anno)

Test	Parametri	Grandezza da comunicare*	Rif. Protocollo europeo 2001
ESAK o Dose in ingresso in aria	Esposizione (o dose) in aria in ingresso alla superficie di un fantoccio di 45 mm di PMMA con i parametri di riferimento	Valori di esposizione, o dose, in aria (mR o mGy), con esplicitamente indicati i parametri dell'esposizione di riferimento, in particolare i kV nominali e misurati	Paragrafo 3.2.5.1 "Entrance surface air kerma"
Densità ottica clinica	Densità ottica ottenuta impostando i parametri clinici di esposizione	D.O. nel punto di riferimento con esplicitamente indicati i parametri dell'esposizione clinica, in particolare i kV nominali e misurati	Paragrafo 3.1 "Introduction to the measurements"
AEC	Riproducibilità a breve termine	Deviazioni dei mAs e della densità ottica nel punto di riferimento delle misure ripetute	Paragrafo 3.2.1.3 "Short term reproducibility"
	Compensazione al variare degli spessori	Differenze di densità ottica tra le esposizioni di fantocci di diversi spessori	Paragrafo 3.2.1.3 "Object thickness compensation"
	Compensazione al variare delle tensioni di alimentazione del tubo rx	Differenze di densità ottica tra le esposizioni del fantoccio per diverse tensioni di alimentazione del tubo rx	Paragrafo 3.2.1.3 "Tube voltage compensation"
Sensitometria	Base+velo	densità ottica della pellicola non esposta	Paragrafo 3.2.3.2 "Sensitometry"
	Gradiente medio	gradiente medio della curva sensitometrica (ossia il gradiente tra i punti a D.O. 0.25+base+velo e 2.00+base+velo)	Paragrafo 3.2.3.2 "Sensitometry"

* Valori ottenuti in occasione dei controlli di qualità periodici

Risultati

Nelle figure seguenti sono riportati i dati relativi ai 46 mammografi attualmente in uso nel programma di screening mammografico della Regione Toscana dei quali sono stati comunicati i dati. La distribuzione per Azienda delle apparecchiature è riportata nella tabella 2 dove viene anche specificato

quante sono le unità fisse e quante installate su unità mobili e se utilizzino rivelatori analogici (sistemi schermo-film) o rivelatori digitali (sistemi digitali diretti o indiretti a fosfori fotostimolabili), mentre la distribuzione dei valori degli indici sintetici è presentata nei grafici a seguire.

Tab. 2 - Distribuzione dei mammografi nelle varie Aziende e tipologia di installazione

Azienda	n. unità	n. unità mobili	n. unità digitali
USL 1 Massa Carrara	-	-	-
USL 2 Lucca	2	1	0
USL 3 Pistoia	5	1	2
USL 4 Prato	2	0	0
USL 5 Pisa	7	0	0
USL 6 Livorno	5	0	1
USL 7 Siena	4	0	0
USL 8 Arezzo	3	1	0
USL 9 Grosseto	3	1	0
USL 10 Firenze	12	4	2
USL 11 Empoli	3	0	0
USL 12 Viareggio	1	0	0

Fig. 1 - Distribuzione dei mammografi per ditta produttrice: in figura è riportata la distribuzione per ditte dei mammografi attualmente utilizzati nel programma di screening mammografico della Regione Toscana.

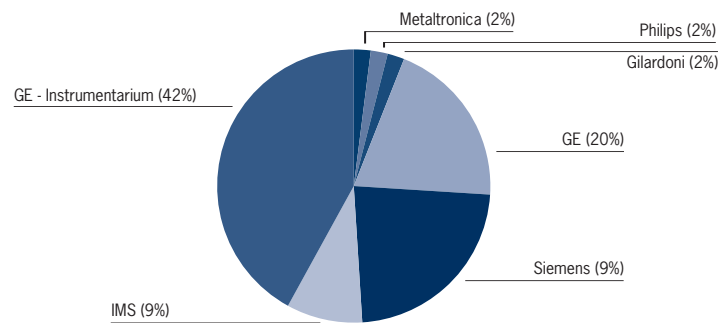


Fig. 2 - Densità ottica clinica: in figura sono riportati i valori di densità ottica adottati nella pratica clinica nei diversi programmi aziendali. Tale parametro fornisce delle informazioni sul sistema utilizzato in condizioni cliniche. Il protocollo regionale per i controlli di qualità in mammografia di screening, in accordo con il protocollo europeo, prevede che tale valore nel punto di riferimento sia compreso nell'intervallo 1,4 - 1,8 D.O.

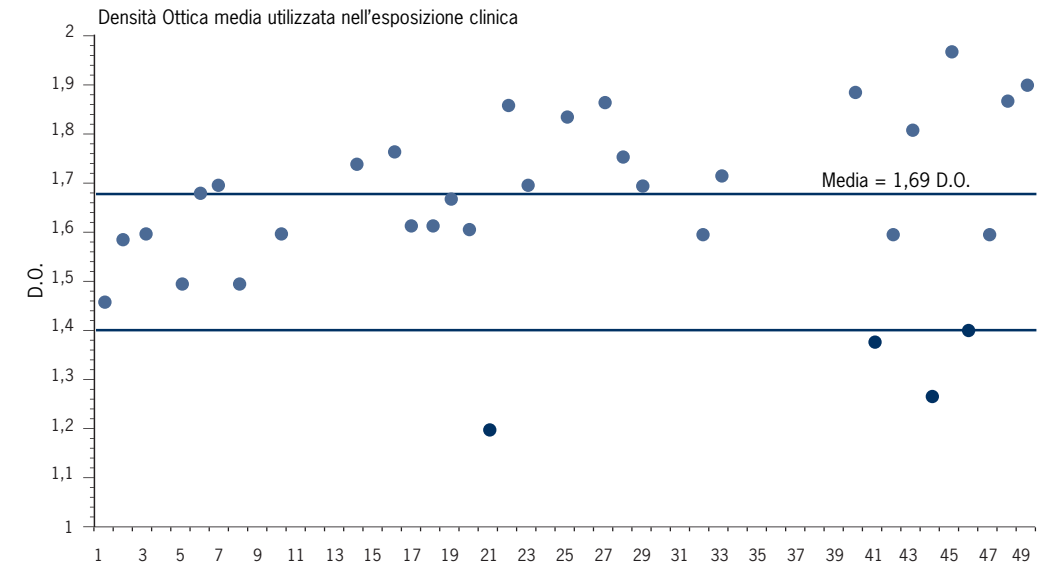


Fig. 3 - kV clinici: in figura sono riportati i valori di tensione adottati nella pratica clinica nei diversi programmi aziendali per un seno medio simulato da un fantoccio in plexiglas dello spessore di 45 mm.

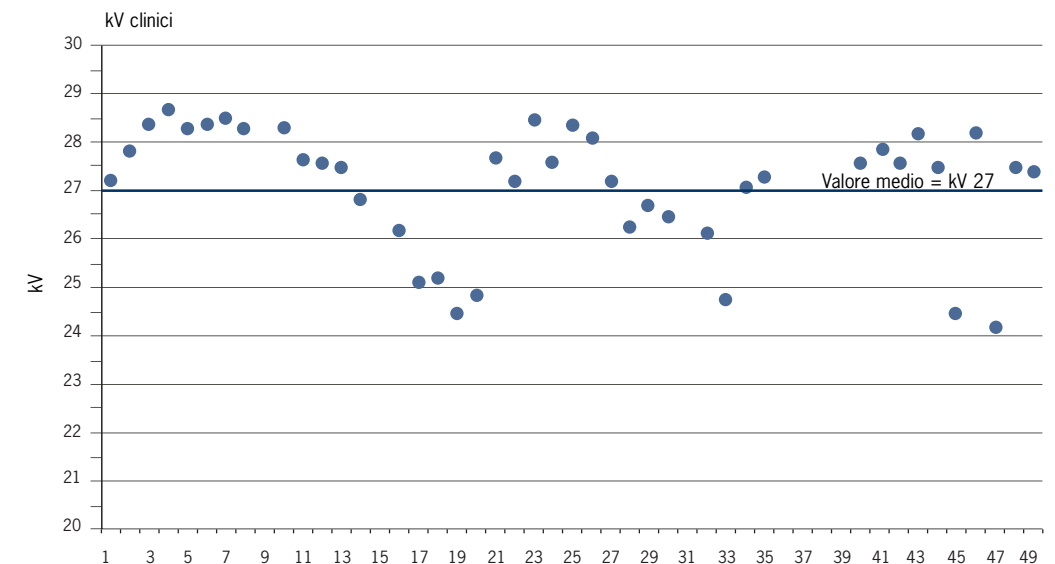


Fig. 4 - Esposizione in ingresso: in figura sono riportati i valori del Kerma in aria in ingresso ad un fantoccio di 45 mm di PMMA. Questo parametro da indicazioni sulla sensibilità del sistema radiografico. Il protocollo europeo del 2001 ha elevato il limite di accettabilità a 15 mGy rispetto ai 12 mGy della precedente versione.

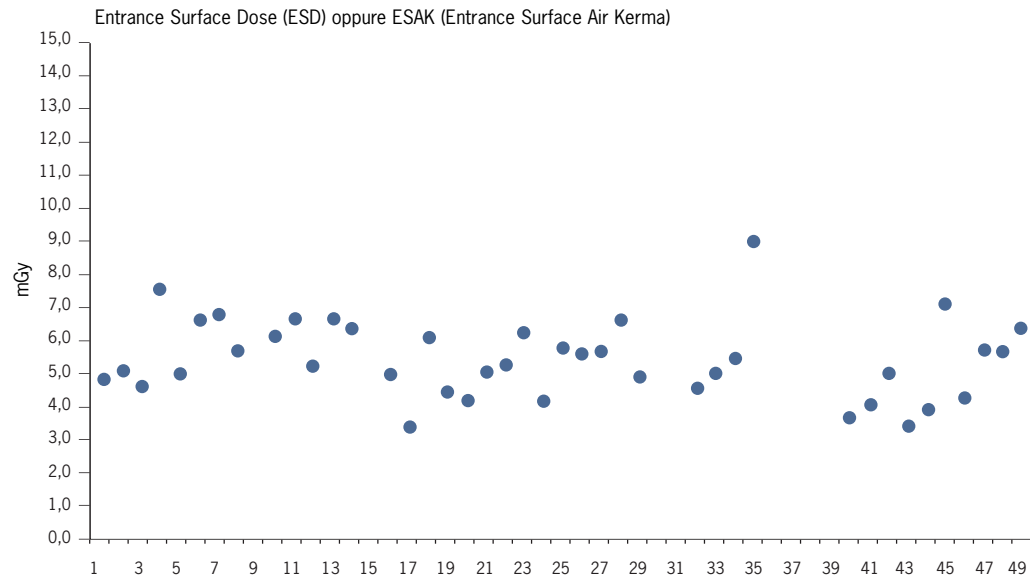


Fig. 5 - Accuratezza della tensione: in figura sono riportati gli scarti tra i valori nominali ed i valori reali della tensione applicata al tubo radiogeno. Tali scarti devono essere inferiori ad 1 kV per essere accettabili.

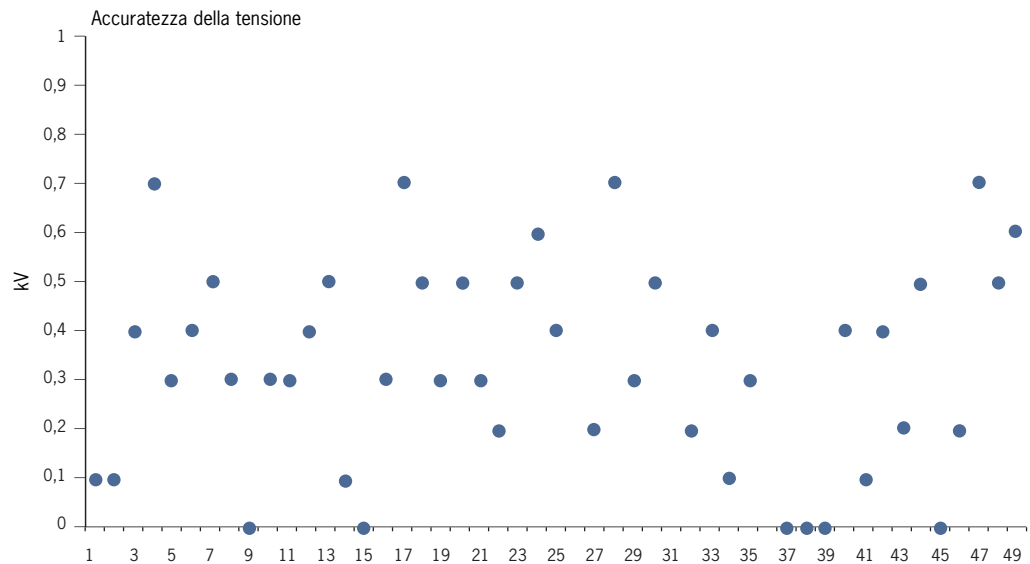


Fig. 6 - AEC compensazione della tensione/spessore: in figura sono riportati gli scarti in densità ottica riscontrati su diverse immagini effettuate al variare dello spessore dell'oggetto utilizzando il dispositivo per la selezione automatica dell'esposizione. Il limite di accettabilità affinché il dispositivo possa essere ritenuto ben funzionante è ± 0.15 D.O.

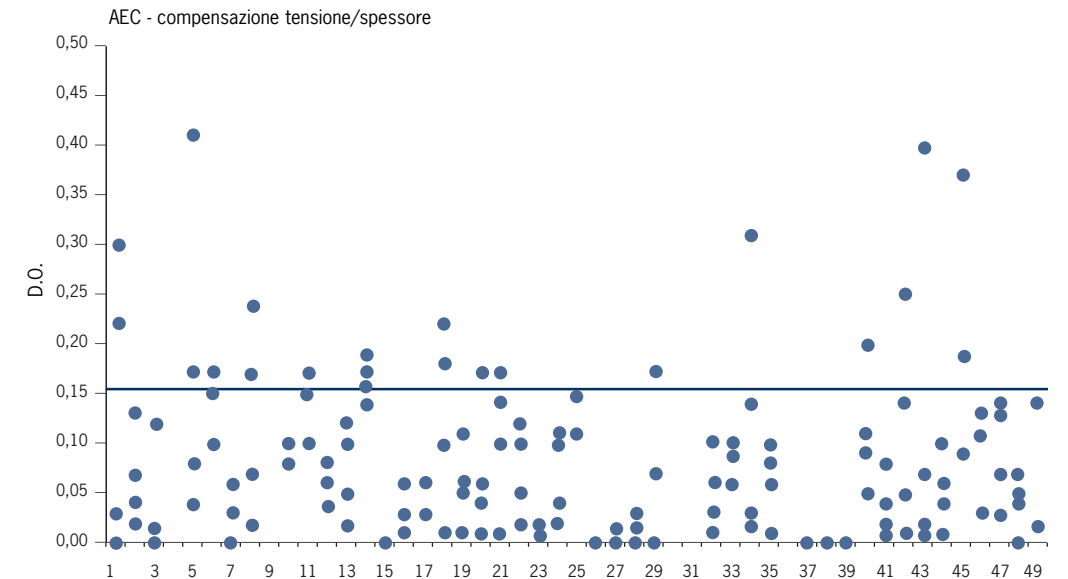


Fig. 7 - Sensitometria base+velo: in figura sono riportati i valori di densità ottica di un film trattato ma non esposto. Il velo di una sistema di film+trattamento condiziona il contrasto medio dell'immagine e deve essere nell'intervallo 0.15 - 0.25 D.O. dove i valori più elevati devono però corrispondere ad un gradiente medio altrettanto elevato per essere accettabili.

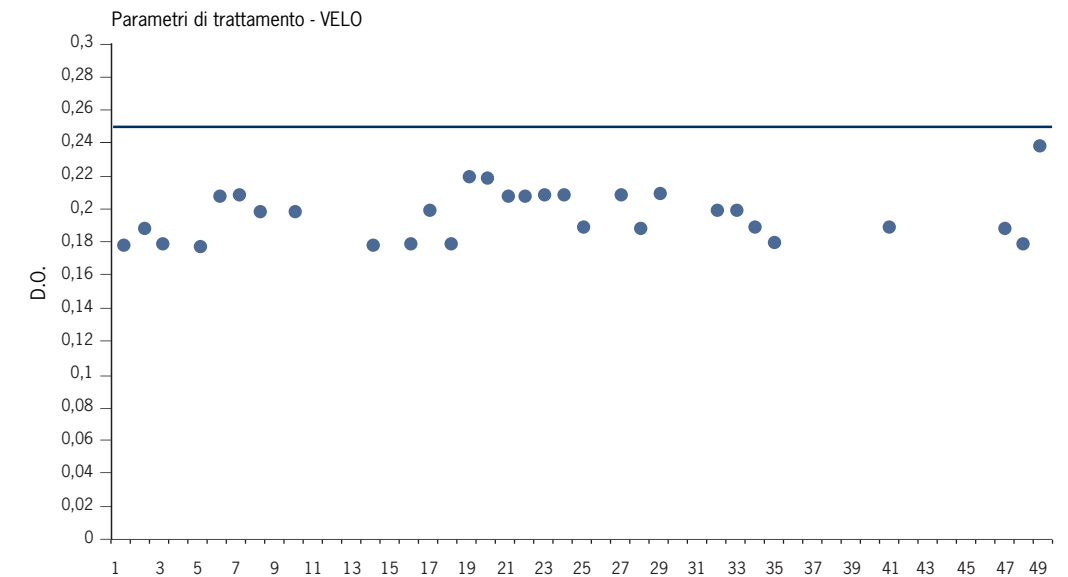
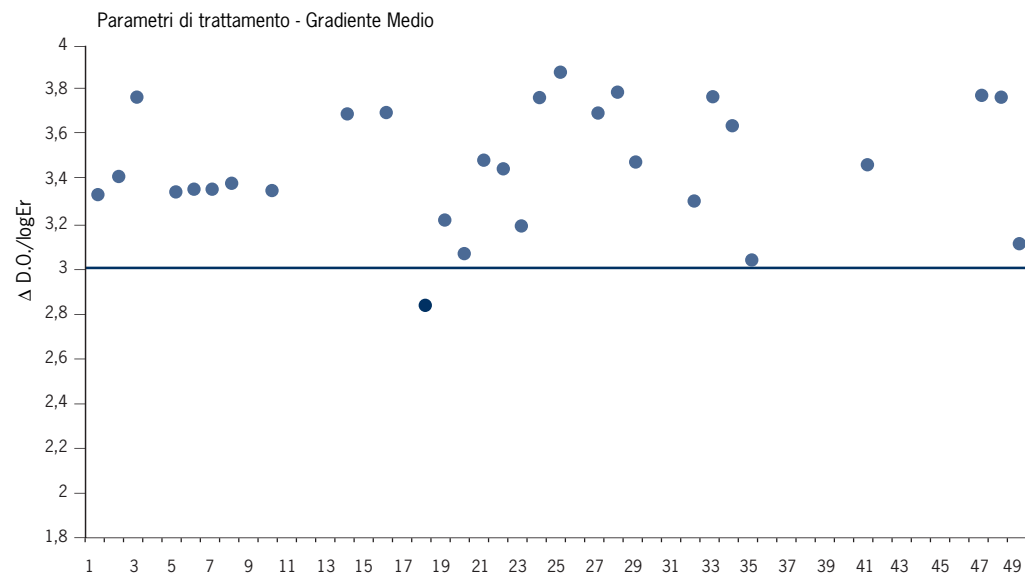


Fig. 8 - Sensitometria gradiente medio: in figura sono riportati i valori del gradiente medio, ovvero il gradiente tra i valori in densità ottica 0.25+base+velo e 2.00+base+velo. Il protocollo regionale per i controlli di qualità in mammografia di screening, in accordo con il protocollo europeo, prevede che tale sia compreso nell'intervallo 3.0 - 4.0 logEr/ D.O.



Discussione dei dati e conclusioni

Dall'analisi dei risultati del programma risulta che, per quanto riguarda la qualità fisico-tecnica nei centri che operano in Toscana in ambito di screening mammografico, in media il 91.6 % dei test effettuati ha dato risultati all'interno dei limiti di accettabilità (vedi tabella 3).

I problemi precedentemente riscontrati sul sistema automatico di controllo dell'esposizione permangono anche se in forma contenuta, confermando la criticità della calibrazione e del controllo di tale dispositivo. Il sistema di trattamento della pellicola, che non presentava particolari problemi nemmeno nelle precedenti verifiche, è rimasto costante così come la dose in ingresso che risulta all'interno dei limiti di accettabilità per tutte le unità in esame. La densità ottica utilizzata nella pratica clinica si è assestata intorno ad un valore medio di 1.68 D.O. in accordo con i valori suggeriti in ambi-

to internazionale, anche se ancora alcuni centri presentano una D.O. clinica inferiore al valore minimo raccomandato di 1,4 D.O.

L'introduzione di sistemi per mammografia digitale sta ormai interessando anche lo screening mammografico. In 3 Aziende infatti sono già presenti sistemi direttamente digitali o digitalizzati con schermi a fosfori fotostimolabili. A livello europeo è già stato emanato un addendum per i controlli di qualità di sistemi mammografici digitali, per questo motivo si rende necessario un adeguamento degli indici utilizzati per il monitoraggio delle prestazioni tecniche dei sistemi mammografici in uso nel programma di screening mammografico della regione toscana.

Le procedure adottate per la comunicazione dei dati al CRRPO sono state rispettate da tutte le Aziende USL eccetto l'Azienda USL 1, che non ha comunicato i dati relativi ai controlli di qualità periodici.

Tab. 3 - Indici comunicati al CRR con relative percentuali di valori all'interno dei limiti di accettabilità

Test	Parametri	Grandezza da comunicare*	% valori accettabili
ESAK o Dose in ingresso in aria	Esposizione (o dose) in aria in ingresso alla superficie di un fantoccio di 45 mm di PMMA con i parametri di riferimento	Valori di esposizione, o dose, in aria (mR o mGy), con esplicitamente indicati i parametri dell'esposizione di riferimento, in particolare i kV nominali e misurati	100.0 %
Accuratezza della tensione al tubo	Tensione applicata al tubo radiogeno	KV misurati	100.0 %
Densità ottica clinica	Densità ottica ottenuta impostando i parametri clinici di esposizione	D.O. nel punto di riferimento con esplicitamente indicati i parametri dell'esposizione clinica, in particolare i kV nominali e misurati	66.7%
AEC	Compensazione al variare degli spessori/tensioni	Differenze di densità ottica tra le esposizioni di fantocci di diversi spessori	86.5 %
Sensitometria	Base+velo	Densità ottica della pellicola non esposta	100.0 %
	Gradiente medio	Gradiente medio della curva sensitometrica (ossia il gradiente tra i punti a D.O. 0.25+base+velo e 2.00+base+velo)	96.6 %

* Valori ottenuti in occasione dei controlli di qualità periodici

Le site visit dei programmi di screening mammografico in Toscana

Marco Rosselli Del Turco, Vito Distante, Simonetta Bianchi, Donato Casella

Introduzione

Gli obiettivi e metodi di un programma di site visit presso i programmi di screening mammografico in corso presso le Aziende Sanitarie della Toscana sono già stati descritti nel precedente Rapporto regionale.

Ci preme qui ricordare che il preliminare successo di questa iniziativa, la progressiva crescita professionale dei programmi toscani, insieme alla particolare attenzione che il PSR 2005-2007 darà allo sviluppo dei programmi di screening in Toscana, hanno favorito la decisione della direzione dell'Istituto Tumori Toscano (ITT) di elaborare un documento sulle procedure per l'assicurazione di qualità (vedi sezione "Documenti" di questo Rapporto). Si pone infatti la necessità di capire come questa esperienza possa essere normalizzata al fine di assicurare che la valutazione di qualità impegni le Direzioni delle Aziende Sanitarie e gli operatori, che i programmi di screening siano conformi agli standard ottimali raccomandati in sede europea e recepiti a livello regionale e, infine, che l'elevata qualità professionale sia omogenea-

mente garantita su tutto il territorio regionale attraverso il necessario approccio interdisciplinare.

Nuovi obiettivi: la diagnosi preoperatoria e la multidisciplinarietà

Nel corso del 2004 le visite ai programmi di screening mammografico sono riprese con finalità aggiuntive: garantire la massima interdisciplinarietà e valutare gli aspetti relativi agli approfondimenti diagnostici e trattamento chirurgico.

Infatti, in linea generale nei programmi di screening mammografico in corso in Toscana, si conferma un progressivo miglioramento della qualità del test di screening (mammografia), ma ancora si registra un qualche limite nella collaborazione interdisciplinare tra radiologi, patologi e chirurghi sia nella diagnosi preoperatoria che nella pianificazione del trattamento.

Un buon livello di diagnosi preoperatoria e di pianificazione terapeutica si realizza tramite:

1. Disponibilità presso i programmi aziendali di procedure diagnostiche invasive, ovvero di esame citologico su agoaspirazione e di micro-

istologia anche sotto guida ecografia e stereotassica con buoni livelli di accuratezza. Ancora oggi si osserva in alcuni programmi aziendali che alcune lesioni vengono inviate ad intervento chirurgico senza una diagnosi preoperatoria definitiva. Ciò determina il ricorso ad interventi chirurgici inutili, nei casi in cui il successivo esame istologico sulla biopsia chirurgica evidenzia una lesione benigna, e la necessità di ricorrere al doppio intervento chirurgico, nei casi in cui la prima biopsia evidenzia la presenza di un carcinoma invasivo o non, in quanto l'esame istologico estemporaneo non è indicato nella maggior parte delle lesioni diagnosticate dallo screening (opacità inferiori a 1 cm e microcalcificazioni).

2. Possibilità di discutere in sede multidisciplinare le conclusioni diagnostiche dei casi che hanno effettuato almeno un esame citologico o microistologico per decidere sulla necessità di procedere all'intervento chirurgico e pianificarne il trattamento. In particolare, lo studio dell'ascella tramite il linfonodo sentinella e il trattamento medico neo-adiuvante richiedono una definizione diagnostica e una caratterizzazione biologica in fase preoperatoria, che possono essere ottenute solo con il concorso dei diversi specialisti (radiologi, patologi, chirurghi e oncologi medici). Da qui deriva la necessità di organizzare incontri periodici (con cadenza almeno settimanale) multidisciplinari presso ciascun programma che può essere esteso anche alla casistica clinica, su presentazione spontanea.

L'importanza di una diagnosi preoperatoria definitiva assume rilevanza anche se teniamo in giusta considerazione gli aspetti psicologici della donna alla quale viene comunicata una diagnosi di sospetta neoplasia. È essenziale poter avere dati certi (positività citologica e/o microistologica) per dare la massima informazione alla donna in fase preoperatoria e consentirle di discutere e partecipare alla scelta terapeutica. Numerosi studi infatti hanno dimostrato che il disagio psicologico della donna affetta da carcinoma mammario è correlato molto di più al livello di partecipazione informata sul trattamento che alla estensione dell'intervento stesso (ad esempio mastectomia versus intervento conservativo).

Conclusioni

Le site visit presso le sedi dei programmi di screening mammografico sono state riprese con la collaborazione dei chirurghi e dei patologi e abbiamo riscontrato, in alcune visite preliminari, ampia disponibilità a estendere la raccolta dati sugli approfondimenti diagnostici, i livelli di diagnosi preoperatoria e il trattamento applicato alle lesioni diagnosticate dallo screening.

Si è inoltre convenuto sull'opportunità di usare indicatori già consolidati in ambito europeo e validati dall'esperienza condotta dal Gruppo Italiano per lo Screening Mammografico (GISMa).

Nel corso del 2005 sarà condotta una survey specifica su questi indicatori, almeno per i programmi in grado di fornire i dati, e sarà pubblicata nel prossimo rapporto. Nel frattempo si raccomanda un comune sforzo per implementare le tecniche diagnostiche invasive preoperatorie e l'organizzazione periodica degli incontri interdisciplinari.

Risultati delle site visit dei programmi di screening per il cervico-carcinoma in Toscana. Organizzazione e test di primo livello

Anna Iossa, Maria Paola Cariaggi

Tutte le Aziende Sanitarie della Regione Toscana in seguito alle delibere regionali, hanno attivato programmi di screening per il carcinoma della cervice uterina.

Il Centro di Riferimento Regionale (CRR), per garantire un adeguato controllo di qualità dei programmi, organizza già da qualche anno, oltre alla raccolta dei dati per l'elaborazione degli indicatori statistici, delle visite periodiche in loco da parte di un gruppo multidisciplinare di professionisti. Gli incontri hanno lo scopo di valutare la qualità delle procedure organizzative e diagnostiche applicate presso i vari centri, al fine di individuare eventuali inadeguatezze sia del primo che del secondo livello.

Le prime visite effettuate hanno dimostrato l'utilità dell'incontro diretto con gli operatori coinvolti nei programmi, che ha consentito la discussione e spesso l'immediata soluzione di problematiche locali. Le visite hanno inoltre svolto un ruolo rilevante nell'indi-

duare le carenze peculiari di ogni centro. Il gruppo multidisciplinare del CRR, sulla base dei dati raccolti nel corso della visita, elabora una relazione in cui vengono evidenziate tutte le aree di criticità e vengono indicate le raccomandazioni relative alle eventuali azioni correttive. Tali relazioni sono state spesso utilizzate dai programmi stessi come strumento di validazione delle richieste inoltrate alle rispettive direzioni aziendali.

Nel biennio 2003-2004 sono state effettuate site visit ai programmi di tutte le Aziende Sanitarie della Regione Toscana, fatta esclusione per quello di Massa-Carrara che ha un programma di recente attivazione.

Nel corso delle visite è stata utilizzata una scheda di valutazione che prevedeva, oltre alla sezione per la raccolta dei dati, una parte dedicata al giudizio conclusivo espresso in livelli come descritti di seguito.

Livello I: Si raccomanda il mantenimento dei livelli qualitativi raggiunti e l'adozione delle eventuali azioni correttive suggerite.

Livello II: È necessaria l'adozione delle azioni correttive suggerite entro il corrente anno.

Livello III: Situazione critica: il programma può proseguire solo se vengono adottate le misure correttive suggerite.

Livello IV: Non esistono i requisiti minimi per proseguire l'attività. Si suggerisce l'interruzione del programma in attesa di aver apportato le modifiche strutturali e organizzative necessarie.

Dall'analisi finale delle visite effettuate nel biennio 2003-2004 emerge che quasi tutti i programmi si collocano al II Livello e soltanto un programma a causa delle particolari criticità rilevate, viene giudicato di terzo livello.

Riportiamo di seguito le aree di criticità rilevate più frequentemente nel corso delle visite.

Automazione nella gestione dello screening

Tutte le sedi hanno acquisito un software per la gestione dello screening, tuttavia, nella maggior parte di queste, tali software non sono compatibili con quelli utilizzati dalle Anatomie Patologiche presso le quali vengono refertati i pap test; infatti solo due sedi dispongono di un programma in grado di garantire una gestione completa dei dati, mentre le altre otto sono costrette al reinserimento delle risposte citologiche nel software di screening a causa della mancanza di collegamento fra i due archivi. Questa procedura comporta un notevole dispendio di tempo e di personale, un aumento delle probabilità di errore e rende impossibile l'incrocio dei dati anagrafici con quelli dell'archivio citologico per l'esclusione dagli inviti delle donne con pap-test recente. Tale problema può essere agevolmente superato con l'adozione di semplici procedure informatiche, che almeno in tre sedi dovrebbero essere attivate a breve termine.

Gestione inviti e punti di prelievo

In tutti i programmi viene utilizzato l'invito prefissato, mentre il sollecito alle donne non rispondenti è previsto in sette centri. La gestione degli inviti è centralizzata in tutte le sedi, tranne due in cui è decentrata su più distretti.

I punti di prelievo risultano sufficienti in tutti i program-

mi, tranne due in cui si registra un'inadeguatezza nel numero, nella distribuzione sul territorio, negli orari di accesso e nella carenza di personale dedicato.

Questo comporta una disparità nell'offerta di prevenzione nell'ambito dello stesso territorio. Specialmente in un caso viene registrata una variabilità nell'estensione degli inviti nei vari distretti, che oscilla dal 20% al 100%, con una copertura media di poco superiore al 50%.

Quindi anche se negli ultimi due anni si è osservato un aumento dell'estensione globale della copertura sul territorio regionale, alcuni programmi hanno difficoltà ad invitare ogni anno un terzo della popolazione obiettivo. In parte il dato è da attribuirsi a problemi organizzativi, in parte a inadeguatezza del personale e/o alla scarsa potenzialità del laboratorio.

Controllo di qualità del prelievo

Una buona qualità diagnostica in citologia è strettamente legata sia alla esperienza e alla professionalità del lettore, sia alla qualità del preparato che deve essere ben allestito e rappresentativo dell'epitelio cervicale. Quindi, sia la fase della lettura che quella dell'allestimento del vetrino, devono essere sottoposte a controlli di qualità periodici; il controllo di qualità del prelievo viene effettuato solo in tre centri; gli altri centri, in caso di prelievo inconclusivo, non sono in grado di individuare i prelevatori con tassi elevati di pap test non valutabili e non sono quindi in grado di adottare le eventuali misure correttive.

Attività annuale dei laboratori

Tutti i centri di lettura per la refertazione utilizzano la classificazione indicata dal "Sistema Bethesda 1991", in qualche caso modificata.

La lettura dei pap test non è centralizzata in tre programmi; in queste realtà gli esami citologici afferiscono a due diversi laboratori che non sono coordinati fra loro. Cinque centri di lettura hanno un carico di lavoro (pap test di screening + spontanei) superiore a 15.000 esami annui (standard accettabile), in altre sei sedi il numero degli esami oscilla fra 10.000 e 15.000. Tre laboratori hanno un numero di pap-test inferiore a 10.000.

Per quanto riguarda il numero di esami effettuati da ciascun operatore addetto alla lettura, solo pochi laboratori hanno personale dedicato con un carico di esami superiore a 5.000 annui. In molti laboratori, normalmente o in situazioni particolari (ferie o malattie), la lettura dei preparati citologici viene effettuata dal personale dell'Anatomia Patologica o affidata a personale part-time, con carichi di lavoro annuale molto inferiori ai

5.000 esami e ampiamente al di sotto dei 7.000 anni raccomandati dalle linee guida nazionali e internazionali. Visto che alcuni centri di lettura visionano un numero di pap test inferiore allo standard accettabile e che diversi citologi leggono annualmente un numero di preparati molto inferiore allo standard accettabile, sarebbe opportuno, anche se di complessa attuazione, un coordinamento fra laboratori vicini con controlli di qualità crociati fra i vari operatori.

Tempi medi di refertazione e invio referti

I tempi medi di refertazione sono variabili. In base ai dati rilevati dal questionario, l'intervallo oscilla fra le due e le quattro settimane, ma per lo più si è trattato di semplici stime, quindi è auspicabile che tutti i centri in futuro siano in grado di produrre dati calcolati, così come richiesto per la survey annuale regionale e nazionale.

Per quanto riguarda la gestione delle risposte, in quasi tutte le sedi esiste un referto rilasciato dall'Anatomia Patologica che, solo in due casi viene spedito o consegnato direttamente alla donna. Negli altri casi le risposte citologiche vengono reinserite nel software di screening, che produce delle lettere successivamente inviate alle donne. La gestione risulta estremamente complessa e dispendiosa in termini di tempo e di personale dedicato e sarebbe sufficiente l'adozione di un file transfer per il passaggio automatico delle diagnosi da un archivio all'altro.

Controlli di qualità citologici interni ed esterni

Tutti i laboratori dichiarano di effettuare controlli di qualità sia interni che esterni.

Per i controlli interni, quasi tutti le sedi dichiarano di effettuare: il monitoraggio statistico delle risposte, la correlazione cito-istologica, la predittività delle classi diagnostiche, la revisione dei falsi negativi e la lettura collegiale (non organizzata). Tuttavia, solo due Anatomie Patologiche dichiarano di avere a disposizione la documentazione relativa ai risultati di tali controlli. Per quanto riguarda i controlli di qualità esterni, tre centri di Anatomia Patologica hanno partecipato sia alla lettura del set standard, organizzato circa 3 anni fa a livello regionale, che alla lettura dei due set tematici allestiti a livello nazionale dal GISCI; le altre cinque sedi hanno effettuato solo il controllo con il set regionale.

Organizzazione dello screening

Affinché un programma di screening per il carcinoma cervicale sia efficace è indispensabile una gestione di tipo centralizzato in grado di garantire il controllo di qualità e l'adeguatezza di tutte le fasi del programma stesso. Nel corso delle nostre site visit abbiamo rilevato la mancata centralizzazione dell'organizzazione in almeno due sedi. In particolare, in un centro, l'organizzazione decentrata e la mancanza di un referente direttamente coinvolto nel programma ha comportato difficoltà per il raggiungimento di un'adeguata estensione degli inviti, con una grossa disparità di offerta di prevenzione alla popolazione obiettivo. Le difficoltà gestionali inoltre si sono inevitabilmente ripercosse sull'archiviazione e la disponibilità dei dati per i controlli di qualità. Nel corso delle visite locali con gli operatori del programma di screening, è emerso il disagio per la mancanza di un riferimento centrale, ritenuto indispensabile per affrontare e risolvere i problemi emergenti nei singoli distretti. Sarebbe auspicabile la centralizzazione di tutti i programmi, con un referente unico che garantisca il controllo di tutte le fasi del programma.

Conclusioni

Le site visit si sono dimostrate un utile strumento per evidenziare inadeguatezze nell'ambito dei programmi di screening e per proporre indicazioni per le eventuali azioni correttive. Il modello delle site visit fino ad ora utilizzato era nato in funzione della recente attivazione della maggior parte dei programmi e riteniamo che sia necessario cambiarne la formula per un più adeguato controllo di qualità dei programmi. L'intervento continuerà, anche se il lavoro si presenta complesso in quanto rivolto a realtà con problematiche locali di non facile soluzione. Sono necessari ancora ulteriori sforzi atti a garantire il miglioramento delle performance dei programmi stessi.

Risultati delle site visit dei programmi organizzati di screening per il cervicocarcinoma in Toscana. Controllo di qualità del secondo livello (assessment e terapia)

Stefano Ciatto

Le site visit relative al 2° livello dei programmi di screening citologico della Regione Toscana (approfondimento e terapia) si basano, al primo esame, su:

- una visita alla sede/i colposcopiche per la verifica degli standard strumentali;
- un colloquio con il responsabile del servizio;
- la compilazione di un questionario con una serie di domande relative ai vari aspetti organizzativi, tecnici e gestionali del servizio.

Ai controlli successivi ci si basa essenzialmente sulla nuova compilazione del questionario, con discussione con il responsabile del servizio degli aspetti contro-

versi ed eventuale nuovo sopralluogo ove i dati emergenti dal questionario lo rendano necessario.

I dati disponibili per le site visit del 2003 si riferiscono alle sedi di Arezzo (AR), Empoli (EMP), Grosseto (GR), Livorno (LI), Lucca (LU), Pisa (PI), Prato (PO), Pistoia (PT), Siena (SI), Versilia (VIA). In ogni caso, il confronto con le site visit del 2001 dimostra un certo miglioramento, soprattutto riguardo alla disponibilità di un software di gestione dei dati, precedente non disponibile pressoché in tutte le sedi. Restano comunque evidenti notevoli carenze, riassunte per sommi capi nella tabella 1.

Tab. 1 - Principali insufficienze del programma rilevate alla site visit 2003

Insufficienza rilevata	Centri oggetto di site visit									
	AR	EMPOLI	GR	LI	LU	PI	PO	PT	SI	VIAREGGIO
Richiamo di ASCUS a colposcopia < 300 colposcopie/anno	X		X	X	X	X		X	X	X
Assenza di specifico programma di controllo di qualità	X		X	X	X	X		X		X
Sovratrattamento lesioni <CIN2	X	X	X	X			X	X	X	X
Impiego Diatermocoagulazione (DTC)		X		X						
Produzione indicatori	X	X		X	X	X		X		X

In dettaglio:

- 1. Richiamo ad approfondimento:** in molte sedi vengono avviati a colposcopia tutti i soggetti con citologia da ASCUS in su, pur essendo noto che si tratta di una categoria a basso VPP ed essendo questo ampiamente confermato dai pochi dati disponibili in termini di detection rate di CIN2>. I limiti di tale scelta operativa sono ammessi da tutti i responsabili ma esiste notevole resistenza al cambiamento, soprattutto per una evidente slegatura tra il laboratorio (che continua a dare indicazione alla colposcopia) e il servizio di colposcopia (che si limita passivamente ad eseguire gli accertamenti richiesti).
- 2. Carico di lavoro:** in molte sedi il numero di colposcopie è inferiore a 300/operatore/anno, spesso con più di un operatore coinvolto. Il numero è insufficiente a qualsiasi verifica della performance. La parcellizzazione dei programmi non lascia alternative. L'accoppiamento dei programmi, almeno per il 2° livello o l'uso di un solo operatore a cavallo tra due programmi limitrofi non sembra al momento una via per-

corribile, ancorché sia operativamente facile. In alcuni centri la "fuga" di casi presso ginecologi esterni non controllati è importante e non viene richiesta informazione degli esiti dell'accertamento.

- 3. Controllo di qualità:** in molte sedi manca completamente o quasi un programma di controllo di qualità del 2° livello. Nelle restanti sedi ci si limita ad un confronto cito-istologico, con linkage con il patologo locale (rischio elevato di fuga) e solo di tanto in tanto.
- 4. Criteri per il trattamento:** in molte sedi si trattano lesioni meno gravi di CIN2. Pur non fornendo giustificazione al fatto, la procedura sembra difficilmente modificabile. Alcuni centri attribuiscono la responsabilità della scelta del trattamento al ginecologo che esegue la colposcopia, anche all'interno del programma, come se il programma non dovesse avere un protocollo terapeutico di riferimento da rispettare.
- 5. Modalità del trattamento:** pochi centri impiegano ancora la Diatermocoagulazione (DTC), ancorché sia ampiamente proscritta, e sembra siano disponibili a disfarsene.

- 6. Produzione degli indicatori:** nonostante i software formalmente lo consentano, in molti centri di approfondimento non sono ancora disponibili i risultati relativi agli indicatori di performance che magari sono presenti nei centri di 1° livello. In nessun caso è stato possibile verificare che esista una procedura automatica capace di generare gli indicatori. In tutti i centri manca un programma ad hoc che, estraendo i dati dal database esistente, generi tabelle automatiche con gli indicatori. In nessun centro viene riferita una competenza interna per farlo, o il software è "chiuso", e pertanto la procedura deve essere appaltata a terzi.

Conclusioni

Il sistema delle site visit è *fattibile* nel senso che le visite avvengono ormai normalmente da 2 anni. Il sistema è *sensibile* in quanto riesce a rilevare una serie di disfunzioni di una certa gravità. Non è altrettanto evidente che il sistema sia *efficace*, in quanto non risulta che molte delle segnalazioni di disfunzione abbiano avuto un impatto sulla realtà. Per il momento, a parte l'acquisizione di software, comunque già in programma, non è stata verificata un reale cambiamento a seguito della segnalazione di disfunzione.

Ricerche
collaborative
in Toscana

L'esperienza di un Registro di Patologia per il tumore della mammella in Provincia di Livorno

Carlo Maffei, Salvatore De Masi, Paolo Lopane, Alessio Zani

Introduzione

La registrazione sistematica dei casi incidenti di neoplasia in una determinata area geografica è finalizzata al monitoraggio della frequenza della malattia (incidenza, prevalenza), alla valutazione di programmi di prevenzione e può rappresentare il punto di partenza per specifici progetti di ricerca. Nel territorio dell'Azienda USL 6 di Livorno è attivo, dall'anno 1998, un programma di screening per la prevenzione del carcinoma mammario. Tale programma, nato in ottemperanza alla Delibera Regionale n° 18 del 1998, si è progressivamente consolidato, fino a coprire, nell'anno 2003, l'80% circa della popolazione residente in età 50-70. Il pieno regime raggiunto dall'attività di screening ha richiesto una più attenta valutazione della stessa e sollecitato l'avvio di una registrazione sistematica dei casi incidenti di tumore della mammella. L'attività, in essere dall'anno 2000, comprende la registrazione dei tumori benigni e maligni della

mammella insorti in residenti nel territorio dell'Azienda USL 6 di Livorno ed è basata su molteplici fonti informative.

Nel presente lavoro vengono illustrati due ambiti di utilizzo dei dati relativi agli anni 2000-2003:

- valutazione dell'incidenza del carcinoma mammario nel territorio dell'Azienda USL 6 di Livorno;
- calcolo di alcuni indicatori di performance dello screening mammografico.

Fonti

La registrazione sistematica dei tumori della mammella è attiva sull'intero territorio dell'Azienda USL 6 di Livorno, dall'anno 2000.

La fonte primaria è rappresentata dai referti istologici emessi dalla U.O. Anatomia Patologica dell'Azienda USL 6 di Livorno. Si tratta di una Unità Operativa a valenza provinciale, cui afferiscono i pezzi operatori provenienti da tutti i presidi ospedalieri

dell'Azienda. Per l'identificazione dei casi operati in presidi extra aziendali, vengono contattate le UU.OO. Anatomia Patologica dell'Azienda Ospedaliera Pisana e dell'Azienda Ospedaliera Careggi di Firenze. Si tratta delle sedi in cui si concentra la gran parte delle fughe per patologia mammaria dei residenti nell'Azienda USL 6.

Per garantire una maggiore precisione ed esaustività all'attività di registrazione, i dati archiviati vengono annualmente confrontati con quelli relativi ai ricoveri (Schede di Dimissione Ospedaliera). Tale confronto consente il recupero di informazioni aggiuntive, di eventuali referti non trasmessi e il recupero dei pochi casi ricoverati in strutture diverse da quelle afferenti alle UU.OO. Anatomia Patologica utilizzate quali fonti primarie.

Per ciascun caso identificato vengono ricercate le coordinate anagrafiche della paziente utilizzando la fonte informativa dell'Anagrafe Assistiti. Per ciascun paziente, infine, viene ricostruita la storia di screening, in base alla quale il caso è classificato come:

- carcinoma identificato dal programma di screening;
- carcinoma insorto in donna invitata a partecipare al programma di screening e non rispondente all'invito;
- carcinoma insorto in donna non ancora invitata;
- carcinoma di intervallo (diagnosticato clinicamente in donna precedentemente screenata con esito negativo);
- carcinoma diagnosticato clinicamente in donna non eleggibile ad essere screenata (perché di età non compresa tra i 50 e i 70 anni, perché in follow-up per precedente neoplasia, ecc.)

Le informazioni relative alla storia di screening comprendono il n° di esami in regime di screening eseguiti dalla donna, la data della mammografia di screening che ha consentito la diagnosi (per i casi identificati allo screening) oppure la data dell'ultima mammografia negativa (per i carcinomi di intervallo). Lo stato in vita dei casi viene, infine, annualmente aggiornato attraverso l'interrogazione del Registro di Mortalità Regionale (RMR). Quest'ultima attività è comunque soltanto agli inizi, disponendo, ciascun caso, di un breve periodo di follow-up.

Materiali e metodi

Dal Registro di Patologia dei Tumori della Mammella dell'Azienda USL 6 di Livorno sono stati estratti i casi diagnosticati negli anni 2000-2003, tra i residenti nel territorio aziendale. Il calcolo dei tassi di incidenza è stato effettuato utilizzando i casi di carcinoma mammario invasivo (ICD IX 174) al numeratore e la popolazione ISTAT aggiornata al 31/12/2000, al denominatore. Il tasso standardizzato per età è stato calcolato utilizzando la popolazione Europea.

L'incidenza di carcinoma mammario grezza e standardizzata della provincia di Livorno è stata confrontata con quella relativa all'area di Firenze e Prato, coperta dal Registro Tumori Toscano (RTT). I dati di incidenza prodotti dal Registro Tumori si riferiscono agli anni 1994-1997 (incidenza grezza) e al biennio 1998-1999 (incidenza standardizzata alla popolazione Europea), quelli relativi all'area livornese, invece, agli anni 2000-2003.

Le numerosità assolute dei casi incidenti di carcinoma mammario ottenute dal Registro livornese sono state confrontate con le stime prodotte, per l'area livornese, dal Centro per lo Studio e la Prevenzione Oncologica (CSPO) di Firenze. Si tratta di stime ottenute a partire dai dati di incidenza del Registro Tumori Toscano e dai dati di mortalità della provincia di Livorno (2).

La mortalità, causa specifica per la provincia di Livorno e per l'area Firenze-Prato (corrispondente alle Aziende USL 10 di Firenze, USL 4 di Prato e USL 11 di Empoli) è stata ottenuta dal Registro di Mortalità Regionale (RMR). I tassi grezzi e standardizzati sono stati calcolati, con il software fornito dal CSPO, per gli anni 1994-1997 e per l'ultimo triennio disponibile (anni 2000-2002).

Risultati

Incidenza

Negli anni 2000-2003 sono stati registrati 1093 casi di carcinoma mammario invasivo tra i residenti nel territorio dell'Azienda USL 6 di Livorno. 266 nell'anno 2000, 263 nel 2001, 295 nel 2002 e 269 nell'anno 2003.

Le stime di incidenza prodotte dal CSPO per l'Azienda USL 6 di Livorno, relative all'anno 2002, segnalano 323 casi "attesi", sovrastimando leggermente il dato "osservato" dal Registro per lo stesso anno (295 casi incidenti nel 2002) (www.cspo.it/registri/registro_rtt/index.htm).

La tabella 1 riporta i tassi età specifici per la provincia di Livorno e per l'area Firenze-Prato.

Tab. 1 - Tassi di Incidenza annuale (x 100.000) di carcinoma mammario. Provincia di Livorno (anni 2000-2003) e area Firenze-Prato (anni 1994-1997)

Età	Azienda USL 6 Livorno			Firenze-Prato		
	n° casi	Popolazione	Tasso x 100.000	n° casi	Popolazione	Tasso x 100.000
0-39	56	293.584	19,1	161	1.035.408	15,5
40-49	133	90.296	147,3	526	332.561	158,2
50-54	116	52.028	223,0	349	161.029	216,7
55-59	112	46.492	240,9	351	170.427	206,0
60-64	153	49.216	310,9	357	154.085	231,7
65-69	138	43.812	315,0	419	152.991	273,9
70-74	110	44.424	247,6	403	150.198	268,3
75+	275	92.620	296,9	717	258.612	277,2
Totale	1093	712.472	153,4	3283	2.415.311	135,9

L'incidenza grezza nella provincia di Livorno, risulta leggermente più elevata rispetto all'area di Firenze e Prato, sia complessivamente che all'interno di ciascuna classe di età. Unica eccezione a tale affermazione è rappresentata dalle donne in età 40-49 e 70-74 anni, per le quali l'incidenza età specifica risulta più elevata nell'area Firenze-Prato rispetto all'area livornese.

Il tasso di incidenza standardizzato per età, calcolato per il periodo 2000-2003 per la provincia di Livorno e per il biennio 1998-1999 per l'area Firenze-Prato, risulta pari a 105,8 casi/anno/100.000 e 109,2 casi/anno/100.000, rispettivamente. L'eccesso di incidenza registrato con il calcolo dei tassi grezzi, non è quindi confermato dopo standardizzazione per età.

Anche la mortalità standardizzata nelle due aree a confronto risulta sostanzialmente sovrapponibile. Nel quadriennio 1994-1997, i tassi standardizzati di mortalità per carcinoma mammario, risultano pari a 24,53 decessi/anno/100.000, nell'area Firenze-Prato vs. 26,99 decessi/anno/100.000 nella provincia di Livorno. Nel triennio 2000-2002,

invece i corrispondenti tassi risultano pari a 24,47 e 24,54 rispettivamente (Centro per lo Studio e la Prevenzione Oncologica - CSPO Firenze, Registro di Mortalità Regionale - RMR).

Indicatori

Il registro di patologia della provincia di Livorno riporta, per gli anni 2000-2003, 1.093 carcinomi invasivi e 94 carcinomi in situ. Complessivamente, quindi, la quota dei ca. in situ sul totale dei carcinomi incidenti è risultata pari al 7,9%. Le neoplasie sottoposte ad intervento chirurgico (e/o le neoplasie per le quali il registro dispone di informazioni relative all'intervento chirurgico) risultano per gli stessi anni pari a 1.068 ca. invasivi e 94 ca. in situ. Considerando quindi soltanto i ca. operati, la percentuale di ca. in situ sul totale dei ca. risulta pari all'8,1%.

La tabella 2 riporta la distribuzione percentuale dei ca. in situ sul totale dei carcinomi sottoposti ad intervento chirurgico per ciascuna fascia d'età e separatamente per ca. screen detected e ca. clinical detected.

Tab. 2 - % Carcinomi in situ sul totale dei carcinomi incidenti sottoposti ad intervento chirurgico. Anni 2000-2003. Distribuzione per modalità di diagnosi

Età	Identificati allo screening		Diagnosi clinica	
	n° in situ	% in situ	n° in situ	% in situ
0-39	0	0,0	2	3,4
40-49	1	33,3	11	7,9
50-54	6	10,5	5	7,3
55-59	12	20,0	4	6,2
60-64	4	7,3	10	9,5
65-69	6	11,1	1	1,1
70-74	3	60,0	11	9,5
75+	1	100,0	17	5,9
Totale	33	14,0	61	6,6
Totale 50-69	28	12,4	20	6,1

Tab. 3 - Rapporto tumori Benigni/Maligni (B/M) sottoposti ad intervento chirurgico. Anni 2000-2003. Distribuzione per modalità di diagnosi

Età	Identificati allo screening		Diagnosi clinica
	Primi Esami	Esami Successivi	
0-39	//	//	3,08
40-49	//	//	0,90
50-54	0,98	0,67	0,75
55-59	0,68	0,29	0,37
60-64	0,55	0,28	0,36
65-69	0,32	0,54	0,36
70-74	0,50	0,00	0,21
75+	//	//	0,09
Totale	0,77	0,37	0,54

La percentuale dei carcinomi in situ risulta sensibilmente più elevata tra i carcinomi identificati allo screening rispetto ai ca. diagnosticati clinicamente. Ciò informa sull'entità dell'eventuale sovradiagnosi (4) e spiega la necessità di sottoporre a monitoraggio tale indicatore. Le Linee Guida Europee (3) richiedono una percentuale di carcinomi in situ sul totale dei ca. screen detected pari al 10%, quale standard minimo e tra il 10 e il 20% quale standard desiderabile. Il programma di screening livornese raggiunge valori compresi tra lo standard minimo e quello desiderabile. I corrispondenti valori dell'indicatore tra i carcinomi clinical detected, inoltre, confermano l'entità dell'eccesso di ca. in situ generata dai programmi di screening (1).

Anche il rapporto tra i tumori benigni e i carcinomi sottoposti ad intervento chirurgico (B/M), ci informa sull'aggressività del programma di prevenzione. Un'eccessiva aggressività terapeutica si traduce in un elevato valore del rapporto B/M e in definitiva in un difetto di specificità del programma. I valori standard richiesti dalle Linee Guida Europee prevedono una

differenza a seconda che si tratti di donne al loro primo o successivo esame mammografico. Il valore accettabile del rapporto B/M è $\leq 1:1$, mentre il valore desiderabile è $\leq 0,5:1$ per i primi esami. Agli esami successivi i corrispondenti valori risultano $\leq 1:1$ e $\leq 0,2:1$ rispettivamente. Le tabelle 3 e 4 riportano i valori registrati per la provincia di Livorno.

L'indicatore raggiunge valori accettabili, ma non desiderabili, secondo le Linee Guida Europee, sia ai primi esami che agli esami successivi. I corrispondenti valori relativi alle neoplasie diagnosticate al di fuori del programma di screening non risultano molto diversi da quelli osservati per i tumori screen detected. Nel corso degli anni si osserva un progressivo miglioramento del rapporto B/M, sia ai primi che agli esami successivi.

Conclusioni

L'esperienza condotta nell'Azienda USL 6 di Livorno, relativamente all'attività di registrazione dei tumori della mammella, si è rivelata utile all'ap-

Tab. 4 - Rapporto B/M sottoposti ad intervento chirurgico. Anni 2000-2003. Distribuzione per anno e modalità di diagnosi

Anno di diagnosi	Identificati allo screening		Diagnosi clinica
	Primi Esami	Esami Successivi	
2000	0,77	0,37	0,45
2001	0,76	0,45	0,57
2002	0,89	0,49	0,54
2003	0,62	0,20	0,60
Totale	0,77	0,37	0,54

profondimento delle specificità geografiche della patologia in questione. Le stime di incidenza prodotte dal CSPO sono state corroborate dai valori osservati, che hanno evidenziato soltanto una leggera sovrastima. Incidenza e mortalità per carcinoma mammario invasivo, nell'Azienda USL 6 di Livorno risultano fondamentalmente sovrapponibili a quelle dell'area Firenze-Prato. È tuttavia importante ricordare che mentre i tassi grezzi per l'area Firenze-Prato sono stati calcolati sul quadriennio 1994-1997, i corrispondenti tassi standardizzati si riferiscono al biennio 1998-1999. Ciò suggerisce la possibilità di una distorsione delle inferenze in caso di trend temporale dell'incidenza.

La valutazione della percentuale di ca. in situ sul totale dei carcinomi incidenti ci informa sull'entità della sovra-diagnosi, una quota della quale è fisiologicamente presente in un programma di screening. Disporre dell'informazione relativa alla percentuale di ca. in situ disaggregata per modalità di diagnosi, inoltre, aiuta a contestualizzare la valutazione dell'indicatore che misura l'aggressività diagnostica del programma.

Il rapporto Benigni/Maligni, ci informa, invece sull'eccessiva aggressività terapeutica. Si tratta di un

indicatore di specificità che, come evidenziato, tende al miglioramento nel corso degli anni. La recente acquisizione della possibilità di effettuare diagnostica istologica preoperatoria (core needle biopsy vacuum assisted) ha consentito di migliorarne la performance, che nell'anno 2003 consente il raggiungimento di valori simili (primi esami) o migliori (esami successivi) di quelli osservati tra i tumori diagnosticati al di fuori del programma di screening.

Bibliografia essenziale

1. Barchielli A et al., Recent trend of in situ carcinoma of the breast and mammographic screening in the Florence area, Italy, 1999, *Cancer Causes Control*, 10(4):313-7.
2. Colonna M et al, Cancer registry data based estimation of regional cancer incidence: application to breast and colorectal cancer in French administrative regions, *J Epidemiol Community Health*, 1999, 53:558-564.
3. European guidelines for quality assurance in mammography screening. Third Edition, 2001.
4. Morrison AS, *Screening in chronic disease*, 1992 Oxford University Press (second edition).

I controlli di qualità del trattamento chirurgico per il carcinoma mammario: il progetto SQTM nell'area fiorentina

Paola Mantellini, Donato Casella, Donata Tanzini, Vito Distanti

Introduzione

Il tumore della mammella rappresenta la neoplasia più frequente per incidenza e mortalità nelle donne. Una recente indagine a cura dei registri tumori italiani (3) ha dimostrato un crescente aumento dei tassi di incidenza di tumore invasivo nel periodo 1986-1997 a fronte di un significativo trend alla riduzione dei tassi standardizzati di mortalità a partire dal 1990. Tali andamenti sono maggiormente evidenti nelle donne in fascia d'età compresa tra 50 e 69 anni. Una possibile spiegazione dell'aumento di incidenza è attribuibile alla implementazione e estensione dei programmi di screening organizzato su tutto il territorio nazionale. Per quanto riguarda la mortalità è verosimile che il trend in diminuzione sia conseguenza sia della diagnosi precoce con l'individuazione di forme iniziali suscettibili di trattamento curativo definitivo, sia del miglioramento in campo terapeutico registrato negli ultimi anni.

Il trattamento chirurgico e il volume dei casi trattati sono importanti fattori predittivi di sopravvivenza e

le linee guida di trattamento nazionali ed internazionali hanno definito alcuni indicatori di qualità necessari per monitorare e migliorare la qualità del trattamento delle lesioni mammarie.

Il software QT (Qualità del trattamento delle lesioni mammarie) elaborato dal Centro di Prevenzione Oncologica del Piemonte (CPO) ed implementato nell'ambito di alcuni progetti dell'European Breast Cancer Network (EBCN), permette di monitorare le performance di trattamento delle lesioni mammarie tramite l'elaborazione di misure di outcome (2). QT è in grado di effettuare un calcolo automatico degli indicatori di qualità definiti dalle Linee Guida Chirurgiche Europee ed è attualmente lo strumento principale di cui il Gruppo Italiano Screening per lo Mammografico (GISMa) si avvale per la pubblicazione annuale di un rapporto sulla qualità del trattamento delle lesioni mammarie in Italia.

A livello toscano questo programma è utilizzato per il monitoraggio della terapia chirurgica nell'ambito del programma di screening organizzato di Firenze.

Metodi

Le casistica comprende lesioni mammarie benigne e maligne individuate allo screening nell'anno 2003 e trattate chirurgicamente. Sono state escluse donne con pregresse neoplasie mammarie. Le fonti di informazione sono state: gli archivi di screening, i referti anatomopatologici, i referti di sala operatoria. I dati raccolti sono stati retrospettivamente inseriti nel software QT. Il software QT è in grado di misurare numerosi indicatori di qualità del trattamento. Nella tabella 1 sono elencati quelli per i quali le linee guida chirurgiche europee od il GISMa hanno definito dei valori standard.

Risultati

Nella tabella 2 sono elencate le lesioni mammarie individuate allo screening nell'anno 2003 ed operate nei presidi ospedalieri della Azienda Sanitaria 10 Firenze, nella Azienda Ospedaliera Careggi ed in alcune strutture ospedaliere private accreditate. 213 sono state le lesioni screen-detected operate nell'area fiorentina di cui 21 benigne e 192 maligne. Il rapporto lesioni benigne/maligne operate (B/M) è risultato pari a 0,11.

Nella tabella 3 sono indicati i tipi di intervento sulla mammella e sull'ascella per cancro invasivi e microinvasivi e per carcinomi in situ (CDIS). La percentuale di interventi conservativi, effettuati nell'area fiorentina, per lesioni mammarie maligne è risultata pari all'87,5%. La tecnica del linfonodo sentinella è stata effettuata nel 37,3% delle lesioni invasive e nel 30,9% delle lesioni in situ.

Nella tabella 4 sono illustrati i valori degli indicatori in percentuale.

Nell'area fiorentina sono risultati al di sopra degli standard ottimali la diagnosi pre-operatoria positiva (83%), l'escissione corretta alla prima biopsia chirurgica (98%), l'esecuzione di un unico intervento dopo diagnosi pre-operatoria di cancro (94%), alcuni indicatori che misurano l'entità delle procedure conservative quali l'intervento conservativo in casi pT1 (98%), l'intervento conservativo in carcinomi in situ ≤ 20 mm (93%), gli indicatori di completezza del referto anatomopatologico quali la disponibilità dei recettori ormonali (100%) e del grading istologico (98%) nei carcinomi invasivi. L'indicatore relativo allo distanza minima (> 1 mm) tra tumore e margine di resezione ha praticamente raggiunto il target

Tab. 1 - Indicatori di qualità di trattamento chirurgico delle lesioni mammarie e relative definizioni

Indicatore	Definizione
Diagnosi cito/istologica preoperatoria positiva	Proporzione di pazienti operati di ca. in situ o invasivo con una diagnosi preoperatoria C5/B5
Escissione corretta alla prima biopsia chirurgica	Proporzione di pazienti con lesioni benigne/maligne non palpabili escisse correttamente alla primo intervento sul totale delle lesioni non palpabili
Unico intervento dopo diagnosi pre-operatoria di ca.	Proporzione di pazienti con primo intervento non seguito da successivo per escissione non corretta sul totale delle lesioni maligne diagnosticate C4/B4 e C5/B5
Ca. in situ (CDIS) senza dissezione ascellare	Proporzione di ca. in situ senza linfadenectomia ascellare
Intervento conservativo in casi pT1	Ca. invasivo pT1 senza CDIS o ca. invasivi con CDIS con diametro < 20 mm
Intervento conservativo in carcinomi in situ ≤ 20 mm	Proporzione di ca. in situ ≤ 20 mm con intervento conservativo sul totale delle donne operate di ca. in situ
No congelatore se diametro ca. ≤ 10 mm	Proporzione di pazienti con ca. invasivi < 10 mm senza sezioni al congelatore sul totale dei pazienti con uguale diagnosi
Distanza minima tumore-margini > 1 mm	Proporzione di interventi conservativi per ca. in situ o invasivo con distanza minima tumore-margini > 1 mm
Numero linfonodi asportati > 9	Proporzione di pazienti operate di ca. invasivo e linfadenectomia con asportazione di almeno 10 linfonodi sul totale di pazienti con ca. invasivo e dissezione ascellare
Recettori ormonali disponibili	
Grading istopatologico disponibile	
Intervento entro 21 giorni dalla prescrizione chirurgica	Proporzione di pazienti operate per la prima volta per lesione mammaria sospetta (indipendentemente dalla diagnosi)

Tab. 2 - Numero di lesioni benigne e maligne trattate

TIPO DI LESIONE	Numero di lesioni
Benigni	21
In situ	42
Microinvasivi	4
Invasivi	146
Totale	213

(94,7%), mentre nettamente al di sotto dei valori ottimali sono risultati gli indicatori relativi alla esecuzione di biopsie intraoperatorie nei carcinomi di diametro inferiore a 10 mm (84%), al numero dei linfonodi ascellari asportati nei carcinomi invasivi (90,5%) ed, in maniera accentuata, ai tempi di attesa (36%), ai carcinomi in situ senza linfadenectomia ascellare (87%). Inoltre, relativamente a questo ultimo indicatore se vogliamo tenere conto della tecnica del linfonodo sentinella e calcoliamo nuovamente l'indicatore, il valore percentuale dei CDIS senza alcuna indagine e trattamento sui linfonodi si riduce al 61,54%.

Commento ai risultati

Il rapporto tra lesioni benigne e maligne operate pari allo 0,11 è nettamente inferiore al valore massimo consentito di 0,5 come definito dalle linee guida europee. Tale dato sottolinea l'alto livello di performance del processo diagnostico nelle donne richiamate all'approfondimento dopo mammografia di screening.

Analogamente, elevati livelli di performance sono stati raggiunti relativamente alla diagnosi pre-operatoria positiva, all'escissione corretta alla prima biop-

sia chirurgica, alla distanza minima tumore-margini, all'esecuzione di un unico intervento dopo diagnosi pre-operatoria di cancro, alle procedure conservative nei carcinomi invasivi, alla completezza del referto anatomopatologico. Benché non misurata da alcun indicatore anche la completezza del grading nei carcinomi in situ è elevata: su 42 lesioni solo in 2 il grading non è stato riportato. Queste osservazioni sono sostanzialmente in accordo con precedenti pubblicazioni su casistica italiana (1).

Vi sono invece alcuni indicatori che, ben sotto il valore standard definito, necessitano di essere analizzati con maggior attenzione al fine di individuare azioni migliorative.

Alcuni di questi (l'esame istologico intraoperatorio nei carcinomi < 10 mm, l'eccessiva esecuzione di linfadenectomie ascellari nei carcinomi in situ, numero di linfonodi asportati nei carcinomi invasivi) sono inerenti alle procedure chirurgiche e necessitano di una revisione e di un confronto da parte dei chirurghi coinvolti nelle qualità del trattamento delle lesioni mammarie individuate allo screening. In particolare può essere spunto di riflessione valutare se, ad esempio, modificare e definire uno standard per l'indicatore

Tab. 3 - Numero di lesioni maligne per tipologia di trattamento

	Cancro invasivi e microinvasivi	CDIS
Interventi conservativi	132	36
Interventi radicali	18	6
Linfadenectomie	97	5
Linfonodo sentinella	56	13

Tab. 4 - Indicatori di trattamento chirurgico di lesioni mammarie individuate allo screening nell'anno 2003 nell'area fiorentina

Indicatori	Firenze (%)	Standard
Diagnosi cito/istologica pre-operatoria positiva	83,1	Ottimale $\geq 70\%$
Escissione corretta alla prima biopsia chirurgica	98,3	Ottimale $\geq 95\%$
Unico intervento dopo diagnosi pre-operatoria di ca.	94,2	Ottimale $\geq 90\%$
Ca. in situ (CDIS) senza dissezione ascellare	87,2	Ottimale $\geq 95\%$
Intervento conservativo in casi pT1	97,9	Ottimale $\geq 80\%$
Intervento conservativo in carcinomi in situ ≤ 20 mm	93,3	Suggerito $\geq 80\%$
No congelatore se diametro ca. ≤ 10 mm	84,3	Ottimale $\geq 95\%$
Distanza minima tumore-margini > 1 mm	94,8	Suggerito $\geq 95\%$
Numero linfonodi asportati > 9	90,7	Ottimale $\geq 95\%$
Recettori ormonali disponibili	100	Ottimale $\geq 95\%$
Grading istopatologico disponibile	98,4	Ottimale $\geq 95\%$
Intervento entro 21 giorni dalla prescrizione chirurgica	35,6	Ottimale $\geq 90\%$

“carcinomi in situ senza dissezione ascellare” tenendo presente l'introduzione della tecnica del linfonodo sentinella. La non aderenza dei tempi di attesa per l'intervento chirurgico agli standard prefissati è un altro elemento cruciale. Considerando che uno degli obiettivi dello screening è individuare lesioni maligne in fase iniziale per le quali un trattamento tempestivo conferisce elevate garanzie di guarigione definitiva, è necessario procedere ad un imponente sforzo organizzativo da parte delle Aziende Sanitarie ed Ospedaliere atto a potenziare l'attività di sala operatoria dedicata alla chirurgia delle lesioni mammarie.

Bibliografia essenziale

1. Distante V, Mano MP, Ponti A et al. Monitoring surgical treatment of screen-detected breast lesion in Italy. Eur J Cancer 2004, 40:1006-1012.
2. European guidelines for quality assurance in mammography screening. Third Edition 2001, 223-234.
3. Paci E, Panelli F. Tumore della mammella femminile. Epidemiologia e Prevenzione 2004 Suppl. 28(2):64-67.

Lo Screening per il tumore del Polmone con TAC a basso dosaggio: il progetto ITALUNG_CT

Andrea Lopes Pegna, Giulia Picozzi, Andrea Masi, Mario Mascalchi, Agostino De Francisci, Maria Cristina Ronchi, Giovanna Cordopatri, Paola Mantellini, Eugenio Paci

Introduzione

Il tumore del polmone è la prima causa di morte per neoplasia nei maschi e la seconda nelle femmine. Il tasso standardizzato per età di incidenza per la patologia è in diminuzione, ma il numero di nuovi casi, a causa dell'invecchiamento della popolazione, si mantiene costante o solo in lieve diminuzione. Al momento della diagnosi la terapia chirurgica con intenti risolutivi è possibile solo in un limitato numero di casi e la sopravvivenza è modesta (sopravvivenza a 5 anni < 15%).

Lo screening della neoplasia polmonare con TAC a bassa dose

Nello studio ELCAP pubblicato nel 1999 su Lancet la TC a bassa dose ha dimostrato una capacità di diagnosticare noduli non calcificati tre volte superiore alla RX torace (23% vs 7%), lesioni maligne quattro volte superiore (2,7% vs 0,7%) e neoplasie in stadio IA, sei volte superiore. In questi studi, sono considerati screening positivi quelli in cui vengono riscontrati noduli non calcificati; il successivo algoritmo deci-

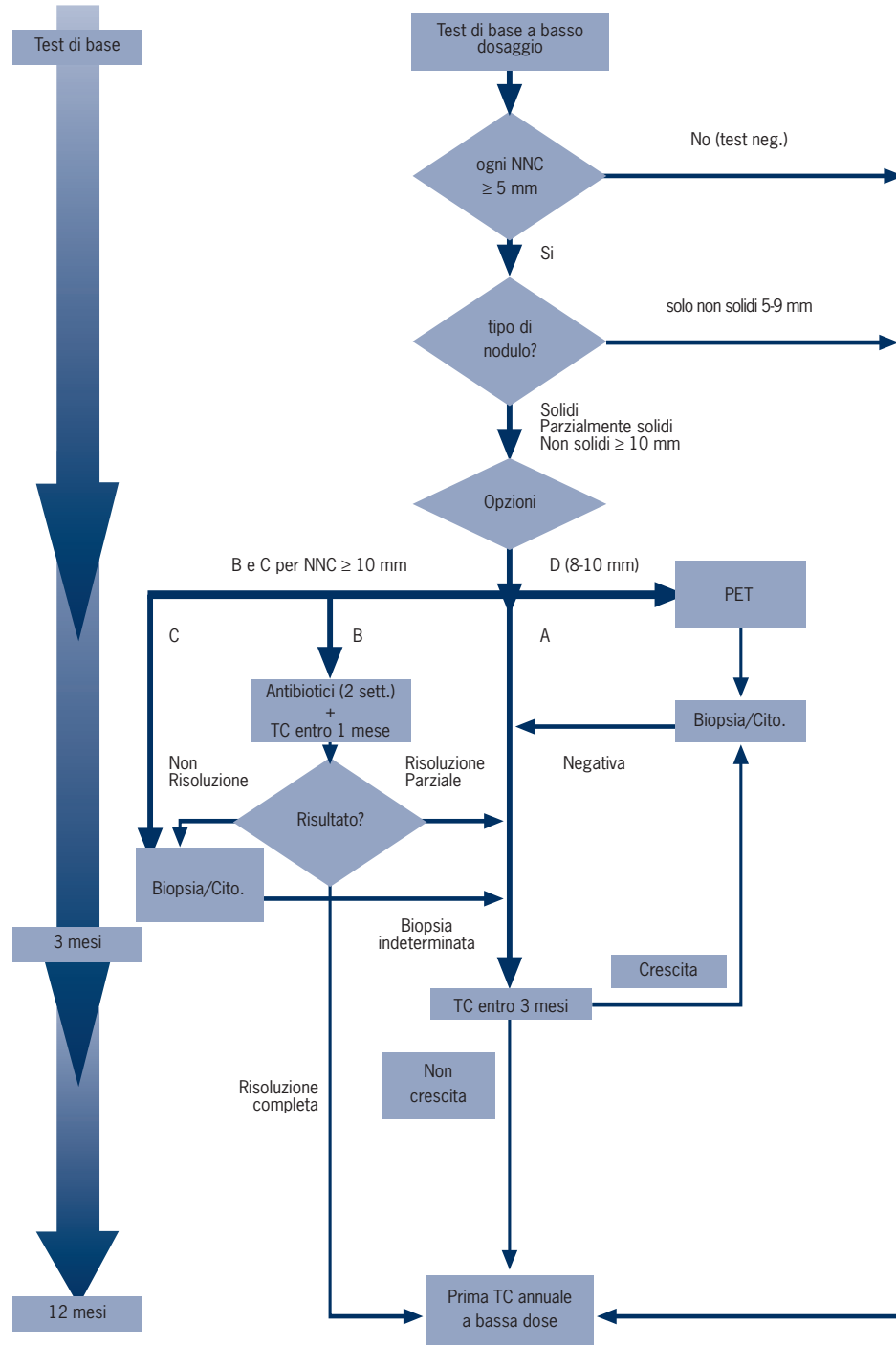
sionale viene definito sulla base delle caratteristiche dimensionali dei noduli.

Inizialmente tutti i noduli di diametro < 5mm, erano seguiti con follow-up con TC low-dose e con studio mirato dei noduli. Vengono raccomandate procedure diagnostiche di tipo interventistico. In alcuni studi sono state utilizzate ulteriori indagini come la TC con somministrazione endovenosa di mezzo di contrasto o la PET.

Oggi sulla base della alta prevalenza e sostanziale stabilità temporale dei noduli riscontrati al test di screening, è raccomandato il follow-up solo per i noduli ≥ 5 mm (figura 1).

È stato avviato in Toscana uno studio multicentrico randomizzato con TC a bassa dose in cui è previsto l'arruolamento di 3.000 soggetti tra le Province di Pistoia, Pisa e Firenze, per stabilire l'impatto della procedura di screening della neoplasia polmonare con TC a bassa dose sulla mortalità della popolazione sottoposta a screening rispetto a quella del braccio di controllo. Trial Randomizzati e Controllati (RCT) sono in corso in altri paesi europei e negli Stati Uniti.

Fig. 1 - Protocollo di screening multi-slice helical CT



Nella Figura 2 è presentata la flow chart per l'arruolamento dei soggetti al braccio attivo e a quello passivo. Nella figura 3 è presentato il numero di soggetti arruolati nel gruppo attivo al Novembre 2004 e il

tempo tra l'arruolamento e l'esecuzione del test. Entro la fine del 2004 saranno attivi anche i centri di Pisa e Pistoia.

Fig. 2 – Procedure di arruolamento dello studio ITALUNG_CT

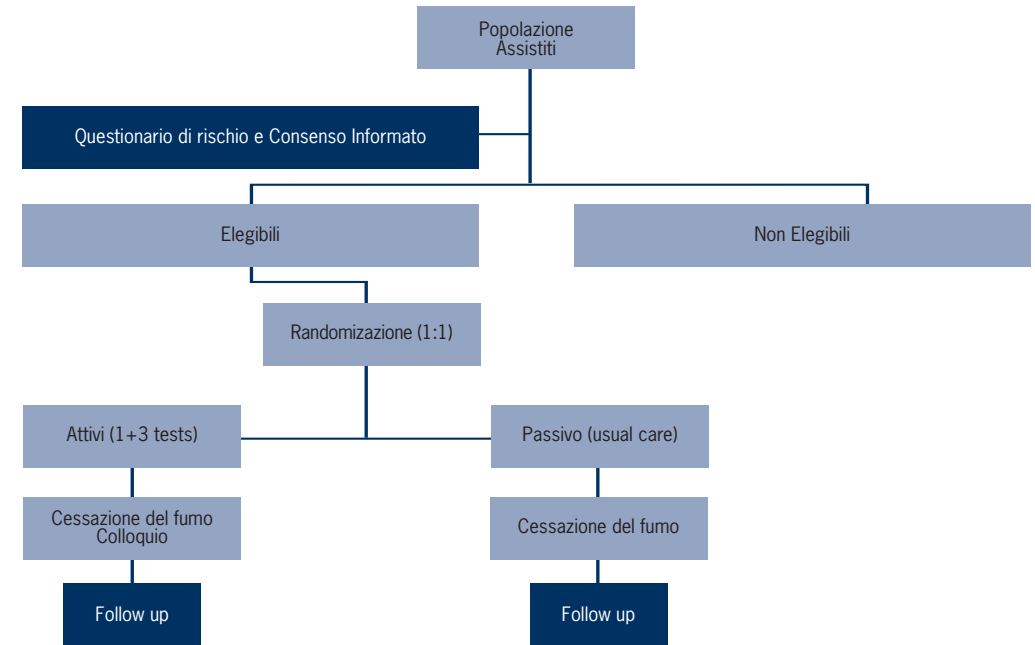
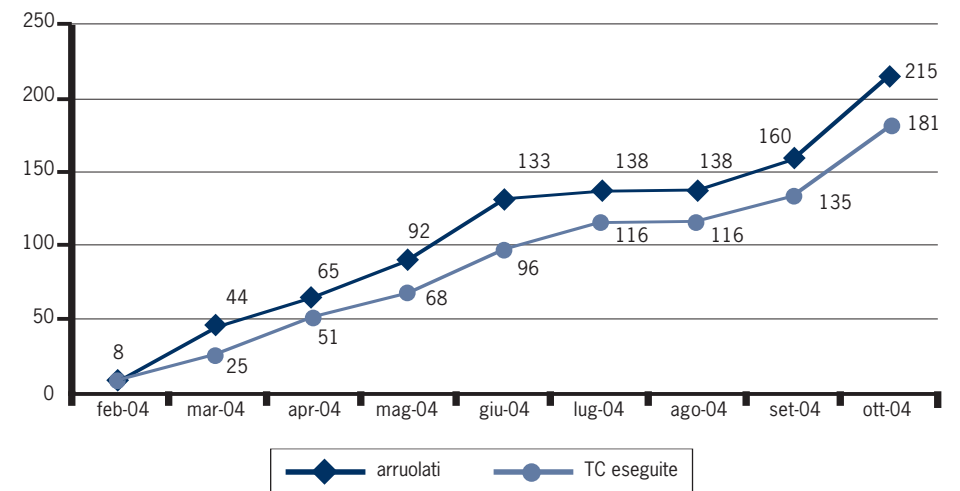


Fig. 3 – Numero di soggetti arruolati nello studio e numero di esami eseguiti dal 18/2/04 al 30/10/2004



Novità in tema di screening per il carcinoma prostatico

Stefano Ciatto

Circa 15 anni fa l'introduzione del PSA ha creato una piccola rivoluzione: si trattava del primo marker circolante veramente efficace nell'identificazione precoce di un carcinoma di elevata incidenza e mortalità come il carcinoma prostatico. Il passo verso l'impiego del PSA quale test di screening è stato rapido, specie in certi paesi pronti agli entusiasmi e alla scarsa riflessione come gli USA. È infatti emblematico che negli anni in cui società scientifiche (American Urological Association) e parascientifiche (American Cancer Society) americane raccomandavano lo screening come pratica corrente, dall'altra parte dell'oceano si gettavano le basi per il più grande studio randomizzato dell'efficacia dello screening (3). L'atteggiamento degli USA è, come sempre, pragmatico, entusiasta, fideistico, mentre in Europa è prudente, riflessivo, cauto.

Inoltre la moda del PSA, tipicamente americana, canadese e australiana (ma anche in parte europea), ha portato ad un aumento vertiginoso delle diagnosi di carcinoma con un'impennata stupefacente dell'incidenza. Ancora una volta l'interpretazione è opposta. Negli USA l'aumento delle diagnosi è stato interpretato come indicatore di anticipazione diagnostica, terapia precoce e quindi foriero di una riduzione di mortalità. In Europa il dato è stato interpretato con

cautela: tassi diagnostici così elevati suggerivano stime di anticipazione diagnostica più che decennale, indicative non tanto di una riduzione di mortalità, quanto del pericolo di sovradiagnosi, identificazione di neoplasie latenti, non aggressive, che non sarebbero mai giunte alla fase sintomatica né tanto meno avrebbero comportato pericolo di vita. La sovradiagnosi (e il quasi automatico sovratrattamento) erano fenomeni noti anche nello screening del cervico-carcinoma e del carcinoma coloretale (dove la sovradiagnosi peraltro riguarda lesioni preneoplastiche) e mammario (dove la sovradiagnosi è dell'ordine del 5%). Per il carcinoma prostatico la situazione era prevedibilmente diversa per condizioni particolari, specifiche di questa malattia:

- la nota elevata frequenza di carcinomi latenti (studi autoptici riportano una prevalenza del 30%, contro un rischio di manifestare la malattia in vita dell'8-10%);
- la scarsa specificità del PSA, che risulta elevato nel 12-15% dei maschi oltre i 50 anni;
- la pratica diffusa della biopsia random della prostata in soggetti con PSA elevato, condizione ideale per la diagnosi di carcinomi latenti;
- l'impossibilità di distinguere i carcinomi latenti da quelli aggressivi, con sovratrattamento ovviamente conseguente alla sovradiagnosi;

- l'importanza degli effetti collaterali del trattamento (specie quello chirurgico), e quindi del sovratrattamento conseguente alla sovradiagnosi di carcinomi latenti.

E ancora una volta i comportamenti ai due lati dell'Atlantico sono quasi opposti: negli USA il PSA si diffonde, l'incidenza aumenta e le prostatectomie aumentano vertiginosamente. In Europa l'atteggiamento è molto più cauto, il PSA è meno usato, la biopsia non scatta automaticamente al rilievo di PSA elevato, l'atteggiamento terapeutico è più cauto (in Svezia, ad esempio, la pratica del watchful waiting - vigile attesa senza terapia immediata - per tumori apparentemente iniziali è molto diffusa). Ovviamente l'Atlantico non è una barriera così impenetrabile. In Europa c'è comunque un aumento dell'uso del PSA, e un aumento dell'incidenza, ma non ai livelli USA: di contro negli USA esiste una corrente di pensiero che invita alla cautela, che fa capo al National Cancer Institute, che si è scontrato furiosamente con la più demagogica American Cancer Society, e che ha varato lo studio randomizzato PLCO (prostate, lung, colon and ovary) che si ripropone di testare nuovi approcci di screening mediante un disegno randomizzato.

I dati statistici che si stanno accumulando in questi ultimi anni (è questa la prima vera novità) sembrano dare ragione all'Europa. Dopo oltre 10 anni dal grande aumento dell'incidenza, l'auspicata e annunciata riduzione della mortalità ancora non si vede. Un modesto flesso della mortalità c'è, ma può benissimo spiegarsi con il miglioramento della terapia, per l'introduzione di nuove terapie farmacologiche, ed è infatti chiaramente presente anche in paesi dove lo screening mediante PSA praticamente non esiste. Il confronto tra USA e UK (figura 1) è molto interessante: l'impennata dell'incidenza dovuta alla diffusione del PSA negli USA è quasi assente in UK dove il PSA è molto poco diffuso. Di contro l'andamento della mortalità è identico: anche in UK si osserva un recente flesso, da attribuire ai miglioramenti delle terapie, in atto in UK come negli USA, e non allo screening (6). La sovradiagnosi comincia ad essere stimata con precisione e risulta impressionante: a seconda dell'aggressività diagnostica varia dal 50 al 250% (2,4): da un cancro latente ogni due diagnosticati, a 5 ogni 7! Una previsione degli effetti dello screening in base a quanto oggi noto è ben riassunto da uno scenario simulato (5) sulla base di dati reali (tabella 1).

Di fronte a tanta evidenza anche i sostenitori dello screening stanno cominciando a dubitare (e questa è la seconda novità): anche nelle riviste USA compaiono editoriali che manifestano incertezza sulla uti-

lità dello screening, che viene severamente sconsigliato da tutti i consessi più autorevoli in Europa, anche a livello capillare (1). Anche nella popolazione, un tempo affascinata dalle affermazioni tanto inconsulte quanto trionfistiche di vari testimonial, si comincia a percepire l'incertezza, una nuova consapevolezza. Nel frattempo gli studi randomizzati in corso (soprattutto ERSPC, perché PLCO ha gravi problemi di potenza statistica per la contaminazione dell'uso di PSA nel gruppo di controllo) continuano e dovrebbero essere prossimi a fornire i primi dati relativi alla mortalità tra uno o due anni. Fino ad allora l'unico atteggiamento logico e, dati i pericoli e gli effetti negativi "certi" dello screening, anche "etico", è quello dell'attesa. Lo screening comporta certamente una serie di danni (sovradiagnosi e sovratrattamento) mai vista per nessun altro screening oncologico, e fino a che non sarà dimostrata la sua efficacia nel ridurre la mortalità, di screening non se ne dovrebbe proprio parlare se non in una dimensione sperimentale.

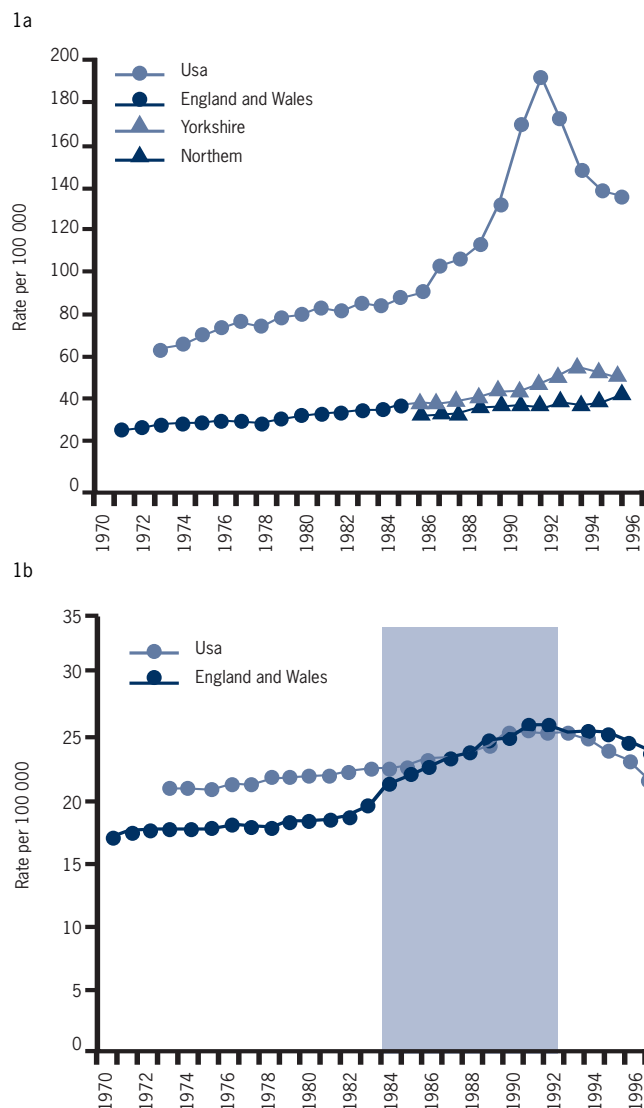
Bibliografia essenziale

1. Boccardo F, Ciatto S, Martorana G Italian National Consensus Conference on Prostate Cancer Screening (Florence, May 17, 2003) - Final Consensus Document. *Int J Biol Markers* 2003;18:238-240.
2. Ciatto S, Zappa M, Bonardi R, Gervasi G Prostate cancer screening: the problem of overdiagnosis and lessons to be learned from breast cancer screen *Eur J Cancer*. 2000;36:1347-50.
3. de Koning HJ, Auvinen A., Berenguer-Sanchez A., et al. Large-scale randomized prostate cancer screening trials; program performance in the ERSPC and PLCO trials. *Int J Cancer* 2002; 97:237-244.
4. Draisma G, Boer R, Otto SJ, van der Crujssen IW, Damhuis RA, Schroder FH, de Koning HJ Lead times and overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95:868-878.3
5. Frankel S, Smith GD, Donovan J, Neal D. Screening for prostate cancer. *Lancet* 2003; 361:1122-1128.
6. Oliver SE, Gunnell D, Donovan JL. Comparison of trends in prostate-cancer mortality in England and Wales and the USA. *Lancet* 2000; 355: 1788-1789.

Tab. 1 - Simulazione degli effetti dello screening per il carcinoma prostatico in una coorte di 1.000.000 maschi di >60 anni rispondenti all'invito di screening (Frankel, 2003)

	rr. soggetti	effetti
rispondenti	1.000.000	-
PSA elevato	110.000	ansia
biopsie (compliance 80%)	90.000	ansia, effetti collaterali
carcinomi diagnosticati	20.000	ansia, paura
interventi chirurgici (50%)	10.000	morti = 10 incontinenza grave = 300 impotenza = 4.000
vite salvate		???

Fig.1 - Andamento dell'incidenza (1a) e della mortalità (1b) per carcinoma prostatico in USA e in diverse aree di UK (Oliver, 2000)



Il ruolo dell'autoesame cutaneo nella strategia per la diagnosi precoce del melanoma

Paolo Carli, Vincenzo De Giorgi, Alessandra Chiarugi, Paolo Nardini, Emanuele Crocetti, Benvenuto Giannotti

L'esecuzione dell'autoesame cutaneo (AC), cioè dell'ispezione della pelle eseguita dallo stesso paziente allo scopo di segnalare al medico curante e/o al dermatologo la presenza di eventuali neoforazioni pigmentate sospette, è associata ad una maggiore precocità nella diagnosi di melanoma. La prima dimostrazione è stata fornita da Marianne Berwick che in uno studio pubblicato nel 1996 ha mostrato che lo spessore medio dei melanomi del dorso diagnosticati in soggetti che avevano riferito di eseguire un AC periodico ed accurato aiutandosi anche con uno specchio per l'esplorazione delle aree meno accessibili era minore (1,09 mm) rispetto al gruppo di pazienti che non eseguivano AC (1,65 mm, $p=0,014$) (1). Come è noto, lo spessore del melanoma è il principale parametro prognostico per le lesioni localizzate esclusivamente nella sede di insorgenza (melanoma primario). Pertanto, l'esecuzione dell'AC si associa ad una maggiore probabilità di prognosi favorevole. Questa osservazione è stata confermata da un recente studio pubblicato dal Gruppo Italiano Polidisciplinare sul Melanoma

(GIPMe): i pazienti che riferivano di avere eseguito l'AC, sia regolarmente che occasionalmente, presentavano melanomi con uno spessore medio (dopo aggiustamento per eventuali confondenti quali età, sesso, sede anatomica) di 0,77 mm rispetto a quello di 0,95 mm nei pazienti che non eseguivano AC ($p<0,05$) (2). Mediante analisi multivariata è stato possibile documentare che l'esecuzione dell'AC risultava associata ad un ruolo protettivo nei confronti della diagnosi "tardiva" di melanoma, con spessore > 1 mm (OR 0,65 95% CI 0,45-0,93) (2). In un recente studio di coorte eseguito in pazienti a rischio di melanoma (elevato numero di nevi comuni, presenza di nevi clinicamente atipici, familiarità per melanoma), Feit e coll. hanno mostrato come il 32% dei nuovi di casi di melanoma fosse stato identificato come lesione "sospetta" dagli stessi pazienti, dimostrando quindi che le persone, opportunamente informate, sono in grado di esaminare le proprie neoforazioni pigmentate identificando quelle sospette da sottoporre all'esame del medico (3). Si ritiene pertanto che la promozione dell'AC nella

popolazione generale possa dare un importante contributo alla lotta al melanoma cutaneo.

Incidenza del melanoma cutaneo: aumentano i tassi delle diagnosi precoci (spessore < 1 mm) ma non si riducono quelli delle diagnosi tardive

Come è noto, l'incidenza del melanoma è in continuo aumento nelle popolazioni occidentali. Anche nell'area del Registro Tumori Toscano (RTT), in accordo con quanto sta accadendo in altri paesi occidentali, si riscontra una evidente tendenza all'incremento delle nuove diagnosi che in media erano di 7,6 casi ogni 100.000 abitanti nel 1985-1989 mentre sono raddoppiate (15,3 casi per 100.000 abitanti) nel periodo 1996-2000 (4,5). L'aumento dell'incidenza è un fenomeno che si presenta in entrambi i sessi e in tutte le fasce d'età. L'osservazione che l'aumento dell'incidenza è prevalentemente a carico delle forme sottili (spessore secondo Breslow $\leq 1,0$ mm), così come delle forme *in situ* conferma l'efficacia dell'attività di diagnosi precoce già in corso da alcuni anni nell'area fiorentina. Le forme sottili rappresentavano il 29,1% dell'intera casistica nel 1985-1987 e sono quasi raddoppiate nel 1995-1997 (58,7%); l'incremento della proporzione delle forme sottili è stato particolarmente evidente per i maschi che sono passati dal 17,9% al 53,7% mentre per le femmine l'incremento è stato dal 38,8% al 62,2% (4,5).

È importante però sottolineare che l'incremento delle forme sottili, in parte dovuto ad anticipazione diagnostica, non ha ancora determinato una riduzione delle forme più spesse che presentano tassi sostanzialmente stabili.

È in questo scenario che potrebbe inserirsi la promozione dell'AC nella popolazione generale come strumento innovativo per il miglioramento della diagnosi precoce. Se andiamo ad esaminare infatti la storia naturale dei pazienti con diagnosi tardiva, cioè con melanoma di spessore > 1 mm, solo in una parte di essi (circa il 5%) è possibile rintracciare un errore diagnostico (falso negativo) occorso in una precedente consultazione medica come possibile causa del ritardo diagnostico (2). Più spesso si tratta di pazienti che non erano a conoscenza della neoplasia risultata poi essere un melanoma oppure non le avevano attribuito alcun significato di rischio.

La mancanza di adeguata educazione sanitaria sul melanoma - inclusa la mancata consapevolezza della necessità di rivolgersi al medico nel caso di un "neo che cambia" - è probabilmente il principale responsa-

bile della tardività della diagnosi, soprattutto nei casi di melanoma a diffusione superficiale a lento accrescimento. Viceversa, un diverso scenario è probabilmente in gioco nel caso del melanoma con istotipo "nodulare", caratterizzato da rapido accrescimento verticale "ab initio" per il quale la diagnosi precoce può talvolta essere impossibile. Fortunatamente però l'istotipo nodulare si riscontra in meno del 15% dei melanomi invasivi.

Frequenza dell'esecuzione dell'autoesame cutaneo nella popolazione generale

Sono al momento poche le informazioni disponibili sulla frequenza dell'AC nelle diverse popolazioni e nelle diverse categorie di soggetti. In base ai risultati di uno studio australiano circa il 25% dei soggetti appartenenti ad un campione della popolazione generale intervistati telefonicamente riferiva di avere eseguito un autoesame cutaneo almeno una volta nell'anno precedente (6). È probabile che la conoscenza degli alti tassi di incidenza del melanoma cutaneo nella popolazione australiana determini una maggiore consapevolezza del rischio e favorisca l'abitudine all'AC in una percentuale maggiore di soggetti che nelle altre popolazioni occidentali. Weinstock e coll. hanno recentemente pubblicato i risultati di una indagine telefonica nella popolazione adulta residente all'area di Rhode Island, USA nella quale soltanto il 9% dei soggetti intervistati riferiva di eseguire un accurato AC almeno ogni 2-3 mesi; più della metà del campione tuttavia dichiarava di eseguire l'AC in maniera intenzionale ed accurata. È evidente pertanto come la frequenza dell'AC riportata nei lavori possa essere influenzata fortemente dalla modalità di raccolta dell'informazione (7). Benché chiunque sia d'accordo sul fatto che eseguire l'AC in maniera regolare sia maggiormente consigliabile che eseguirlo occasionalmente, non esiste al momento alcuna dimostrazione che soltanto l'AC regolare - e non quello occasionale - abbia un ruolo protettivo nei confronti della diagnosi tardiva di melanoma (1,2).

Attitudine all'autoesame cutaneo in un campione di soggetti esaminati all'ambulatorio per la diagnosi precoce del melanoma di Firenze

Abbiamo indagato con apposito questionario somministrato prima della visita le abitudini riguardo l'AC nei soggetti che afferiscono all'ambulatorio per la diagnosi precoce del melanoma in attività presso la Clinica Dermatologica di Firenze (Azienda Sanitaria Firenze).

In un gruppo di 299 soggetti esaminati consecutivamente il 40,5% di essi ha affermato di eseguire - regolarmente o sporadicamente - l'autoesame cutaneo. Tale percentuale non è apparsa variare nei due sessi (maschi 38,5%, femmine 41,4%, $p = 0,67$). Nell'ambito dei soggetti che eseguono AC, tale procedura veniva effettuata occasionalmente nel 64,9%, ogni 3 mesi nel 14,9%, ogni 6 mesi nel 14,9% ed almeno una volta l'anno nel 6,1%.

Nel gruppo che aveva riferito di non effettuare l'AC (59,5%) le principali giustificazioni sono state le seguenti: mancata conoscenza delle modalità con cui eseguire l'AC (54,3%); intenzione di aspettare una visita da parte del medico di famiglia o del dermatologo (31,2%), AC ritenuto troppo difficile da eseguire (9,8%), opinione personale di non essere un soggetto a rischio o comunque di non dover fare un AC (4,6%).

Riguardo alle finalità dell'autoesame, nel 57,9% dei casi l'obiettivo dichiarato dal paziente era l'osservazione di tutte le formazioni pigmentate che apparivano di colore nerastro o intensamente scure, soprattutto se di forma irregolare mentre nel 31,6% il paziente riferiva di esaminare le neoplasie di forma irregolare, indipendentemente dalla tonalità di colore. È interessante notare che il 10,5% dei soggetti riferiva di sottoporre ad autoesame soltanto alcune lesioni precedentemente indicate dal medico come "a rischio", senza porre particolare attenzione all'esame del resto della superficie cutanea. Soltanto il 13,2% dei soggetti riferiva di esaminare tutte le otto sottosedie anatomiche indicate nel questionario; la maggior parte dei soggetti (53,3%) tuttavia definiva accurato il proprio autoesame.

È importante sottolineare che l'autocontrollo finalizzato all'esame di alcune neoplasie specifiche (eventualmente indicate dal medico) invece che dell'intera superficie cutanea non può essere considerato adeguato. Sia i pazienti che i medici di medicina generale infatti dovrebbero essere informati che - una volta escluso che il paziente sia già al momento della visita portatore di una lesione pigmentata sospetta da ricontrollare a breve scadenza oppure, più prudentemente, da sottoporre a biopsia escissionale - tutte le aree cutanee dovrebbero essere oggetto di autoesame, con particolare attenzione agli arti inferiori per le donne ed al tronco per gli uomini (aree di maggiore incidenza del melanoma nei due sessi).

Condizioni associate all'abitudine di eseguire un autoesame cutaneo

Alcune condizioni sono risultate più frequenti nei soggetti che eseguono AC rispetto a coloro che non lo eseguono (tabella 1).

Nel sesso maschile tali condizioni sono:

- colore chiaro degli occhi (grigio-blu) e fototipo II (scarsa capacità di abbronzarsi dopo fotoesposizione);
- numero elevato di nevi (più di 30) e presenza di nevi clinicamente atipici (diametro > 6 mm, irregolari di forma e colore);
- uso di filtri solari;
- essere stati già sottoposti a visita di controllo per la diagnosi precoce del melanoma;
- avere ricevuto materiale di educazione sanitaria che spieghi come eseguire l'autoesame.

Nel sesso femminile le condizioni associate all'esecuzione dell'AC sono state:

- il colore chiaro degli occhi;
- avere ricevuto in precedenza materiale educativo sull'autoesame;
- essere già state sottoposte a visita di diagnosi precoce del melanoma;
- eseguire l'autopalpazione del seno.

Né la storia familiare per melanoma né essere già stati affetti da melanoma sono invece risultati associati all'abitudine all'AC.

In base a questi dati è evidente come la tendenza alla esecuzione dell'autoesame cutaneo sia correlata da un lato a variabili genetico-costituzionali (colore degli occhi, incapacità ad abbronzarsi, numero dei nevi), noti fattori di rischio per il melanoma, e quindi indicatori dell'attenzione del paziente alla diagnosi precoce, dall'altro a variabili di natura educativo-comportamentale (ricevimento di materiale informativo, counseling in occasione di pregressa visita dermatologica di prevenzione oncologica).

Mediante analisi multivariata è stato possibile indagare il ruolo di ciascuna variabile dopo mutuo aggiustamento con le altre. È interessante notare che nel sesso maschile l'unica condizione significativamente associata alla esecuzione di AC è risultata l'aver ricevuto materiale educativo sull'autoesame (OR 3,02 95% CI 1,24-7,38) mentre nel sesso femminile la condizione associata più fortemente all'autoesame è risultata "essere stati sottoposti in precedenza a visita di prevenzione" (OR 4,84 95% CI 1,57-14,93). L'area fiorentina è stata negli ultimi anni oggetto di alcune campagne di educazione sanitaria per la diagnosi precoce del melanoma. A partire dai primi anni '90, alcune campagne di educazione sanitaria e di poten-

ziamento dell'attività di diagnosi precoce del melanoma sono state effettuate in numerose aree toscane. Tali iniziative hanno contribuito ad allestire e diffondere materiale informativo per la popolazione e di aggiornamento per i medici di medicina generale. Nell'ambito del programma regionale per il miglioramento della diagnosi precoce del melanoma, (vedi IV Rapporto Annuale dei Programmi di Screening della Regione Toscana, 2003, pag. 88-95), iniziato nel 1999 e tutt'ora in corso è stato distribuito negli ambulatori dei medici di famiglia e nelle farmacie il pieghevole "occhio al melanoma", che riporta i criteri per la identificazione precoce del melanoma ("nevo che cambia forma, colore, dimensioni") e le indicazioni per l'autocontrollo periodico della superficie cutanea. In base ai dati sopra riportati, l'aver ricevuto tale materiale è risultato associato nei soggetti di sesso maschile - dopo aggiustamento per eventuali confondenti - all'abitudine di eseguire un AC, documentando pertanto il raggiungimento del "bersaglio" educativo, perlomeno nel campione di popolazione che affrisce agli ambulatori dedicati alla diagnosi precoce del melanoma.

A nostro giudizio, anche l'associazione fra abitudine all'AC ed essere già stati sottoposti in precedenza a visita per la diagnosi precoce del melanoma può essere interpretato come un effetto "educativo" della stessa visita di prevenzione, nella quale l'informazione sui fattori di rischio e sulla necessità di autoesame costituisce parte integrante e qualificante dell'atto medico.

Tuttavia, riguardo a questo ultimo punto, l'aver escluso - mediante analisi multivariata - il possibile ruolo di confondimento esercitato da altre variabili che costituiscono noti fattori di rischio per il melanoma (fototipo, numero di nevi, familiarità per melanoma ecc.) non elimina completamente un possibile effetto di altre condizioni non ancora note ma in qualche modo attive nel determinare la abitudine all'autoesame. In base ai risultati preliminari di uno studio australiano randomizzato su base di popolazione, appare evidente come la storia di una precedente visita dermatologica sia il principale fattore motivante per l'intenzione di sottoporsi a screening del melanoma (8). Tale dato supporta indirettamente la nostra osservazione del verosimile significato educativo-preventivo della pregressa visita dermatologica.

A questo punto diventa di particolare importanza stabilire la modalità più idonea per promuovere l'AC nella popolazione generale. Recenti esperienze mostrano come sia possibile aumentare la frequenza dell'AC fino ad un livello predefinito (una volta ogni

uno o due mesi) in soggetti sottoposti a brevi corsi formativi tenuti da personale infermieristico (9). In conclusione, è necessario promuovere l'abitudine all'autoesame cutaneo sia nei soggetti a rischio che nella popolazione generale. Gli strumenti educativi, inclusi i depliant che illustrano le modalità di esecuzione dell'autoesame, costituiscono probabilmente la maniera più efficace per raggiungere lo scopo. È pertanto importante che nelle strategie di diagnosi precoce un ruolo centrale sia affidato alla promozione e diffusione di adeguato materiale informativo ed alla creazione di appositi "audit" per verificarne l'efficacia. Come è noto i tassi di incidenza dei melanomi a maggiore spessore, a prognosi sfavorevole, non mostrano riduzione nel tempo. Questo richiede una maggiore penetrazione dell'educazione sanitaria all'autoesame proprio nei settori di popolazione meno recettivi. La messa a punto di strumenti educativi maggiormente idonei rappresenta una sfida per il prossimo futuro.

Bibliografia essenziale

- Berwick M, Begg CB, Fine JA, Roush GC, Barnhill RL. Screening for cutaneous melanoma by skin self-examination. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 17-23.
- Carli P, De Giorgi V, Palli D, Maurichi A, Mulas P, Orlandi C et al. Dermatologist detection and skin self-examination are associated with thinner melanomas: results from a survey of the Italian Multidisciplinary Group on Melanoma. *Arch Dermatol* 2003; 139: 607-612.
- Feit NE, Dusza SW, Marghoob AA. Melanomas detected with the aid of total cutaneous photography. *Br J Dermatol*. 2004 Apr;150(4):706-14.
- Crocetti E, Carli P. Unexpected reduction of melanoma mortality rates in males living in central Italy. *Eur J Cancer* 2003, 39 :818-821.
- Crocetti E, Carli P. Changes from mid-1980s to late 1990s among clinical and demographic correlates of melanoma thickness. An Italian population-based study". *Eur J Dermatol* 2003,13 :72-75, 2003.
- Aitken JF, Janda M, Lowe JB, Elwood M, Ring IT, Youl PH, Firman DW. Prevalence of whole-body skin self-examination in a population at high risk for skin cancer (australia). *Cancer Causes Control* 2004; 15: 453-463.
- Weinstock MA, Risica PM, Martin RA, Rakowski W, Smith KJ, Berwick M, Goldstein MG, Upegui D, Lasater T. Reliability of assessment and circumstances of performance of thorough skin self-

examination for the early detection of melanoma in the Check-It-Out Project. *Preventive Medicine* 2004; 38: 761-765.

- Janda M, Youl PH, Lowe JB, Elwood M, Ring IT, Aitken JF. Attitudes and intentions in relation to skin checks for early signs of cancer. *Prev Med* 2004; 39: 11-18.

- Berwick M, Oliveria S, Luo ST, Headley A, Bologna JL. A pilot study using nurse education as an intervention to increase skin self-examination for melanoma. *J Cancer Educ* 2000; 15: 38-40.

Tab. 1 - Condizioni associate all'abitudine di eseguire un autoesame cutaneo finalizzato alla diagnosi precoce del melanoma. Analisi univariata

	Maschi (n. 117)		Significatività statistica (p)	Femmine (n.181)		Significatività statistica (p)
	Non esegue autoesame	Esegue autoesame		Non esegue autoesame	Esegue autoesame	
Età						
< 15	13 (18%)	5 (11%)		6 (6%)	5 (7%)	
16-30	18 (25%)	11 (24%)		35 (33%)	13 (17%)	
31-50	25 (35%)	17 (38%)		39 (37%)	42 (56%)	
> 50	16 (22%)	12 (27%)	P=0,76	26 (24%)	15 (20%)	P=0,04
Anni di scolarità						
≤ 8	22 (30%)	12 (27%)		26 (25%)	15 (20%)	
> 8	50 (70%)	33 (73%)	P=0,65	78 (75%)	60 (80%)	P=0,43
Colore occhi						
Neri/marroni	51(73%)	26 (56%)		75 (67%)	40 (54%)	
Verdi/azzurri	19 (27%)	20 (44%)	P=0,07	31 (33%)	34 (46%)	P=0,02
Fototipo						
I - II	22 (31%)	23 (50%)		40 (39%)	28 (27%)	
III - IV	48 (69%)	23 (50%)	P=0,045	63 (61%)	47 (62%)	P=0,84
Storia familiare di melanoma						
No	67 (93%)	44 (95%)		95 (91%)	64 (88%)	
Si	5 (7%)	2 (5%)	P=0,70	9 (9%)	9 (12%)	P=0,46
Numero di nevi melanocitici						
< 30	49 (70%)	22 (49%)		75 (75%)	48 (68%)	
31-50	13 (18%)	9 (20%)		17 (17%)	16 (22%)	
> 50	8 (12%)	14 (31%)	P=0,03	8 (8%)	7 (10%)	P=0,56
Numerodi nevi atipici						
0	47 (69%)	20 (44%)		70 (70%)	46 (65%)	
1 - 5	18 (26%)	18 (40%)		28 (28%)	20 (28%)	
> 5	3 (4%)	7 (16%)	P=0,02	2 (2%)	5 (7%)	P=0,27
Storia di autopalpazione del seno						
No				48 (47%)	23 (31%)	
Si				54 (53%)	50 (69%)	P=0,04

1b

	Maschi		Significatività statistica (p)	Femmine		Significatività statistica (p)
	Non esegue autoesame	Esegue autoesame		Non esegue autoesame	Esegue autoesame	
Ricevimento di materiale educativo su autoesame cutaneo						
No	56 (79%)	28 (61%)		87 (84%)	50 (67%)	
Si	15 (21%)	18 (39%)	P=0,04	17 (16%)	24 (33%)	P=0,02
Uso di lettini solari						
Spesso/talvolta	60 (84%)	40 (89%)		73 (70%)	40 (54%)	
Mai	11 (16%)	5 (11%)	P=0,50	31 (30%)	34 (46%)	P=0,03
Precedente visita per la diagnosi precoce del melanoma						
No	22 (31%)	5 (11%)		33 (32%)	5 (7%)	
Si	49 (69%)	41 (89%)	P=0,01	71 (68%)	69 (93%)	P <0,001
Fumatore						
No	58 (82%)	38 (86%)		87 (84%)	63 (86%)	
Si	13 (18%)	6 (14%)	P=0,61	17 (16%)	10 (14%)	P=0,68
Pregresso melanoma						
No	71 (99%)	43 (93%)		102 (98%)	72 (97%)	
Si	1 (1%)	3 (7%)	P=0,30	2 (2%)	2 (3%)	P=1,00
Uso di filtri solari						
No	40 (58%)	17 (37%)		48 (46%)	27 (37%)	
Si	29 (42%)	29 (63%)	P=0,04	56 (54%)	46 (63%)	P=0,28

Confronto fra diverse strategie di screening nel campo dei tumori coloretali. Studi S.Co.Re.2 e S.Co.Re.3

Guido Castiglione, Bruno Andreoni, Luigi Bisanti, Alessandro Cardelli, Andrea Ederle, Alberto Fantin, Stefano Gasperoni, Grazia Grazzini, Giuseppe Malfitana, Tiziana Rubeca, Nereo Segnan, Carlo Senore, Serena Taddei, Patricia Turco, Marco Zappa

Le attuali evidenze scientifiche depongono per l'efficacia dello screening mediante ricerca del sangue occulto fecale (FOBT) nel ridurre la mortalità e l'incidenza dei carcinomi coloretali. Le dimostrazioni di efficacia derivano da numerosi studi randomizzati nei quali le stime di riduzione di mortalità variano dall'11% al 33% a seconda del tipo di test utilizzato, della frequenza dello screening, della durata del follow-up (1,5). L'evidenza di efficacia è inoltre confermata da numerosi studi caso-controllo. Per questo motivo lo screening mediante FOBT è stato raccomandato quale misura di sanità pubblica da estendere nel territorio dell'Unione Europea nei soggetti 50-75 aa con deliberazione del parlamento Europeo (10).

Recentemente sono state avanzate proposte relative all'uso di test endoscopici quali test di primo livello nello screening coloretale. Una proposta molto inte-

ressante è rappresentata dall'ipotesi di uno screening mediante sigmoidoscopia flessibile (FS) una sola volta nella vita (tra 55 e 65 anni) eventualmente seguita da una pancolonoscopia in caso di reperti significativi (carcinoma o adenomi avanzati: con componente villosa >20 %, o displasia grave o diametro >9 mm o in numero superiore a 2). L'efficacia di un simile approccio di screening è in corso di valutazione in uno studio multicentrico condotto in Gran Bretagna e in Italia (S.Co.Re) (6,7). Nell'attesa di risultati di efficacia si è dato vita ad uno studio di confronto in termini di copertura, accettabilità, accuratezza, costi e valutazione di possibili indicatori di diverse modalità di screening (Studio S.Co.Re.2), iniziato nel 2000.

Parallelamente alla proposta di screening sigmoidoscopico, si è fatta strada l'ipotesi, soprattutto da parte di società scientifiche di estrazione gastroen-

terologica, di uno screening mediante pancoloscopia da eseguirsi una o più volte nella vita (8,9). Questa ipotesi pone problemi rilevanti di risorse, accettabilità, costi, rischi che non sono stati ancora valutati esaurientemente. A questo scopo, a partire dall'anno 2002 ha preso il via un nuovo studio (S.Co.Re.3) che confronta le tre principali strategie di screening: FOBT biennale, sigmoidoscopia "once only", pancoloscopia "once only".

Caratteristiche comuni ai due studi

Sia lo studio S.Co.Re.2 che lo studio S.Co.Re.3, sono randomizzati multicentrici. La popolazione da randomizzare è rappresentata dai soggetti in età 55-65 aa iscritti con tutti i Medici di Medicina Generale (MMG) di aree territoriali definite.

I Centri coinvolti sono i seguenti:

- Centro Prevenzione Oncologica - Regione Piemonte con funzioni di coordinamento dello studio (Dr. N. Segnan-Torino)
- Fondazione 'E. Tempia' - Biella
- Istituto Europeo di Oncologia e ASL Città di Milano
- Ospedale degli Infermi - ASL Rimini
- Centro per lo Studio e la Prevenzione Oncologica Istituto Scientifico della Regione Toscana - Firenze.
- Ospedale Civile San Bonifacio - USSL 20 di Verona (solo Studio S.Co.Re.3).

Obiettivi

1. Stimare il grado di copertura della popolazione ottenibile mediante diverse strategie di screening.
2. Stimare l'accettabilità dei test proposti.
3. Confrontare la detection rate e l'accuratezza diagnostica di vari test e del loro uso combinato.
4. Stimare i costi di diverse strategie di screening.
5. Definire indicatori di qualità del programma da applicare in futuro nella pratica sanitaria corrente.

Criteri di esclusione

1. Pazienti psichiatrici gravi o incapaci di esprimere un consenso informato valido.
2. Pazienti con gravi affezioni invalidanti o terminali.
3. Pazienti con I.B.D.
4. Pazienti con storia personale di CRC o adenomi del colon.
5. Pazienti sottoposti a FOBT o endoscopia da meno di 2 anni.

L'individuazione dei pazienti con criteri di esclusione è affidata ai MMG o effettuata mediante questionario

al momento della presentazione dei soggetti ad eseguire il test.

FOBT di Screening

Il FOBT prescelto è stato, all'inizio di entrambi gli studi, quello basato sulla reazione di emoagglutinazione inversa passiva (R.P.H.A.) che, sulla base dei risultati di studi condotti dal nostro e da altri centri presenta un miglior rapporto fra sensibilità e specificità rispetto ai tradizionali test al guaiaco. Il test è stato effettuato su un unico campione fecale senza restrizioni dietetiche. Le fasi di diluizione/dispensazione e di quella di lettura sono state automatizzate secondo la tecnologia raccomandata dalla Ditta produttrice. Allo scopo di garantire l'omogeneità dei criteri di lettura, questa è stata centralizzata presso il laboratorio del CSPO. A partire dal terzo passaggio con FOBT di S.Co.Re.2 e dal secondo passaggio di S.Co.Re.3, a causa della sopravvenuta indisponibilità sul mercato del test R.P.H.A., si è adottato, sulla base dell'esperienza del gruppo di Firenze, il test di agglutinazione su lattice, un test quantitativo usato su un solo campione al cutoff di 100 ng/ml di soluzione campione.

Sigmoidoscopia di screening

Preparazione: singolo clisma di 133 ml di fosfato 1 ora prima dell'esame.

Procedura: esame condotto con colonscopio da 140 cm introdotto fino alla giunzione sigmoido-discendente salvo comparsa di dolore precedentemente.

Trattamento dei polipi durante la FS: i polipi < 1 cm vengono di regola asportati durante l'esame ed analizzati. I polipi di dimensioni superiori verranno asportati nel corso della pancoloscopia che verrà differita.

Criteri di alto rischio: a) > 2 adenomi; b) adenoma/i tubulo-villoso/i o villosi/i o con displasia grave; c) adenoma/i > 1 cm.

Colonscopia di screening

Standardizzazione dei metodi di preparazione nei vari centri (soluzione elettrolitica). Non è previsto l'uso routinario della sedazione, ma questa verrà resa disponibile al soggetto screenato, previa informazione sui vantaggi e svantaggi e consenso scritto.

La polipectomia verrà di regola eseguita nel corso della colonscopia diagnostica, salvo i casi che richiedano ricovero in DH.

Esame di approfondimento

Tutti i soggetti risultati positivi al FOBT o con criteri di alto rischio emersi a seguito di FS, vengono sottoposti a pancoloscopia.

Follow-up post-polipectomia

In caso di polipi iperplastici e di adenomi tubulari di diametro inferiore a 1 cm e in numero inferiore a 3 non si provvede ad alcun controllo di follow-up. Negli altri casi viene programmato un controllo a 3 anni. Dopo il primo controllo post polipectomia, in caso di negatività o di reperti a basso rischio, viene indicato controllo con pancoloscopia a distanza di 5 anni seguito dalla cessazione del follow-up in caso di ulteriori negatività.

Lo studio S.Co.Re.2

La popolazione reclutata, dopo applicazione dei criteri di esclusione è stata randomizzata nei seguenti cinque bracci:

1. FOBT biennale inviato per posta. N=2.326 soggetti.
2. FOBT biennale consegnato a mano. N=5.985 soggetti.
3. Sigmoidoscopia una sola volta nella vita. N=3.631 soggetti.
4. Scelta da parte del paziente fra le opzioni 2 e 3. N=3.695 soggetti.
5. FS seguita da FOBT biennale nei soggetti con FS negativa. N=11.045 soggetti.

Stato dello studio

In tutti i centri è stato ultimato il secondo passaggio dello screening con FOBT. In alcuni è iniziato il terzo passaggio. È in corso di pubblicazione il report dei dati del primo passaggio.

Risultati

I risultati al momento disponibili si riferiscono al primo passaggio di screening. I dati relativi al secondo passaggio sono ancora molto preliminari e disomogenei.

La partecipazione nei vari centri (Tab. 1) varia notevolmente a seconda della storia di screening nelle aree interessate. Nei centri di Rimini e di Firenze la partecipazione nei bracci FOBT è significativamente superiore che nei bracci con sigmoidoscopia a differenza che a Biella, dove non si raggiunge la significatività statica. Nei centri di Milano e Torino non si verificano differenze significative fra le due opzioni. Non vi è nessun incremento di partecipazione nel braccio dove è stata data la possibilità di scegliere il test da effettuare. L'invio per posta del kit del FOBT, migliora significativamente ma in misura contenuta (30,1 % vs 28,1 %) la partecipazione specie in quei centri dove le sedi di distribuzione del test erano scarse o disagiati. Nelle donne si è riscontrata una minore adesione alla sigmoidoscopia ed una maggiore frequenza di sigmoidoscopie incomplete o giudicate dolorose, probabilmente a causa della frequenza di processi aderenziali legati a pregressi interventi chirurgici della sfera ginecologica.

Tab. 1 - Adesione per centro e per braccio (tutti i centri)

	BIELLA	FIRENZE	RIMINI	MILANO	TORINO
FOBT (posta)	39,0 %	35,7 %	42,7 %	19,4 %	28,2 %
FOBT (consegna diretta)	34,0 %	38,7 %	38,3 %	22,7 %	24,2 %
FS	18,7 %	12,1 %	10,1 %	9,0 %	12,9 %
SCELTA					
FOBT	19,2 %	19,8 %	24,2 %	12,0 %	11,4 %
FS "once only"	31,3 %	27,9 %	30,5 %	19,0 %	27,8 %
FS + FOBT (dopo 2 anni)	33,4 %	31,7 %	34,6 %	20,9 %	27,0 %

Tab. 2 - Confronto delle performance di sigmoidoscopia "once only" e FOBT primo passaggio. Tutti i centri (DR= Detection Rate)

	Sigmoidoscopia "once only"	FOBT primo passaggio
esaminati (n.)	4.466	2.858
richiesta colonscopia (n.)	341	122
recall rate (%)	7,6	4,3
colonscopie eseguite (n.)	332	110
compliance (%)	97,4	90,1
DR carcinomi (‰)	4,0	3,5
adenomi avanzati (n.)	229	39
DR adenomi avanzati (‰)	51,3	13,6

Nella tabella 2 la DR per carcinomi nei bracci con sigmoidoscopia appare non significativamente diversa rispetto al FOBT (4,0‰ vs 3,5‰ rispettivamente), ma i corrispondenti valori per gli adenomi avanzati sono circa tre volte superiori per la sigmoidoscopia rispetto al singolo passaggio con FOBT (5,1 % vs 13,6 ‰).

In conclusione, a fronte di coperture simili con screening mediante FOBT o sigmoidoscopia, quest'ultima strategia consente con un singolo passaggio di ottenere una DR per adenomi avanzati 3 volte superiore a quella del FOBT. Il confronto delle due strategie dovrebbe tenere conto del numero di lesioni neoplastiche avanzate che sarebbe possibile diagnosticare attraverso una sigmoidoscopia "once only" o mediante FOBT biennale a partire dall'età di 50 anni. Il confronto dovrebbe tenere conto anche delle risorse necessarie per avviare e mantenere le diverse procedure di screening.

Lo studio S.Co.Re.3

La popolazione reclutata, dopo applicazione dei criteri di esclusione è stata randomizzata nei seguenti tre bracci:

1. FOBT (immunochimico con sviluppo automatizzato) biennale. N=6.015 soggetti.
2. Sigmoidoscopia da eseguirsi una sola volta nella vita. N=5.861 soggetti.
3. Pancolonscopia da eseguirsi una sola volta nella vita. N=5.859 soggetti.

Stato dello studio

In tutti i centri è terminato il primo passaggio dello screening. In alcuni centri sono in corso i solleciti.

Risultati

Sono disponibili dati preliminari relativi alla partecipazione nei vari centri per braccio.

Discussione

I dati al momento disponibili, pur preliminari e disomogenei fra una area e l'altra, sono indicativi di una migliore accettabilità di approcci di screening meno aggressivi della colonscopia. L'analisi articolata per sesso e classi di età consentirà di analizzare meglio la struttura della partecipazione.

Bibliografia essenziale

1. Mandel JS et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for faecal occult blood. N Eng J Med 1993; 328: 1365-71.
2. Kronborg O et al. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal occult blood test. Lancet 1996; 348:1467-71.
3. Hardcastle JD et al. Randomised controlled trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer. Lancet 1996; 348:1472-77.
4. Mandel JS et al. Colorectal cancer mortality: effectiveness of biennial screening for fecal occult blood. J Natl Cancer Inst 1999; 3:434-37.
5. Mandel JS, Church TR, Bond JH, et al. The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer. N Engl J Med 2000; 343:1603-07.
6. UK Flexible Sigmoidoscopy Trial Investigators. Single flexible sigmoidoscopy screening to prevent colorectal cancer: baseline findings of a UK multicentre randomised trial. Lancet 2002; 359 (Apr 13):1291-300.
7. Segnan N, Senore C, Andreoni B, et al. Baseline findings of the Italian multicentre randomised controlled trial of "Once-only Sigmoidoscopy" - S.Co.Re JNCI 2002;94:1763-72.
8. Lieberman DA, Weiss DG, Bond JH, et al. Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. N Engl J Med 2000;343:162-68.
9. Imperiale TF, Wagner DR, Ching YL, et al. Results of screening colonoscopy among persons 40 to 49 years of age. N Engl J Med 2002;346:1781-85.
10. Consiglio dell'Unione Europea. Raccomandazioni del Consiglio sullo screening dei tumori, del 2 dicembre 2003 (2003/878/CE). Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea 2003; 327:34-38.

Tab. 3 - Tassi preliminari di partecipazione per Centro e braccio

	FOBT BIENNALE	SIGMOIDOSCOPIA "ONCE-ONLY"	COLONSCOPIA "ONCE-ONLY"
TORINO	26,1 %	25,8 %	19,6 %
VERONA	56,4 %	52,3 %	47,3 %
RIMINI	32,6 %	30,5 %	23,7 %
BIELLA	25,3 %	23,9 %	16,8 %
MILANO	23,2 %	23,6 %	18,2 %
FIRENZE	32,4 %	30,4 %	25,7 %
TUTTI I CENTRI	32,3 %	30,9 %	25,1 %

Aggiornamento sullo studio della sorveglianza colonscopica dei soggetti con rischio aumentato di cancro coloretale nella regione Toscana

Paola Mantellini, Carmen Beatriz Visioli, Francesca Pompili, Donato Angioli, Corrado Asteria, Daniele Buggiani, Alberto Candidi Tommasi, Guido Castiglione, Ferdinando Ficari, Elia Martino, Carmine Mellone, Donato Riccardi, Marco Zappa

Introduzione

Il cancro coloretale (CCR) è una delle neoplasie più frequenti per incidenza e mortalità nel nostro paese. L'analisi dei trend temporali dei casi incidenti e dei decessi dei Registri Tumori Italiani nel periodo 1986-1997 ha dimostrato un aumento dei tassi di incidenza specifici per età a fronte di una riduzione significativa dei tassi di mortalità in entrambi i sessi (1). La maggiore disponibilità ed il miglioramento delle tecniche diagnostiche quali la colonscopia, così come la attuazione di programmi di prevenzione per il CCR in alcune regioni italiane potrebbero in parte spiegare questo tipo di andamento. Inoltre l'aumento di sopravvivenza per cancro coloretale registrato nello stesso periodo sarebbe a favore di questa ipotesi. Nella regione Toscana è ormai attivo un programma di screening organizzato che prevede la somministrazione biennale del test per la ricerca del sangue occulto fecale (FOBT) nella popolazione a rischio medio ovvero soggetti di sesso maschile e femminile in età compresa tra 50 e 70 anni. L'efficacia del test del sangue occulto fecale (FOBT) nel ridurre la mortalità per questa neoplasia è stata dimostrata in studi randomizzati e caso-controllo.

L'ipotesi di programmi di screening che si basino su esami endoscopici come test primario sono attualmente allo studio al fine di quantificare esattamente il rapporto costo/benefici e valutare l'accettabilità del test da parte della popolazione generale.

Dato che l'esecuzione dell'esame endoscopico, permettendo l'individuazione dei polipi e la loro successiva bonifica, sembra ridurre significativamente l'incidenza di cancro coloretale (2) è di particolare interesse per la comunità scientifica valutare se la colonscopia possa essere un test di sorveglianza per particolari categorie di soggetti in cui il rischio di essere portatore di cancro o di adenoma (precursore benigno del cancro) è nettamente aumentato rispetto alla popolazione generale. In particolare potrebbero beneficiare della somministrazione della colonscopia come test di screening quei soggetti a rischio aumentato per familiarità. Inoltre, poiché l'aumento di rischio di sviluppare un CCR per familiari di 1° grado di soggetti portatori di neoplasia coloretale si modifica al

variare dell'età e del numero dei parenti affetti è da valutare se la colonscopia sia da proporre solo ad una quota parte di essi e non genericamente a tutti i soggetti con un familiare affetto da CCR.

Obiettivi e protocollo del progetto

Come già pubblicato nel 4° Rapporto Annuale sui Programmi di Screening della Regione Toscana, lo scopo del progetto è stimare nei parenti di 1° grado di famiglie a "rischio moderato" la compliance alla colonscopia, il tasso di identificazione alla colonscopia di adenomi e di carcinomi, la fattibilità di uno screening colonscopico (valutazione dei carichi di lavoro).

La partecipazione al progetto è volontaria. I Servizi di Endoscopia Digestiva e le UU.OO. di Gastroenterologia che hanno dato adesione formale al progetto sono 15.

Per ogni soggetto affetto da cancro coloretale afferente al servizio, si ricostruisce l'albero genealogico relativamente ai parenti di 1° grado, si raccolgono i dati anagrafici, lo stato in vita del familiare, con la eventuale causa di morte in caso di decesso o l'esistenza di patologia neoplastica coloretale se ancora in vita.

Qualora sia presente nei familiari di 1° grado, qualche altro caso di cancro coloretale si procede alla ricostruzione dell'albero genealogico dei parenti di 2° grado al fine di individuare eventuali famiglie ad alto rischio (cancro coloretale ereditario non poliposico e poliposi adenomatosa familiare) da inviare a counseling genetico.

Il programma si propone di offrire, previa autorizzazione a contattare i parenti da parte del paziente affetto, una colonscopia preventiva con un intervallo non inferiore ai 5 anni a tutti i parenti di primo grado (in età compresa tra i 45 ed i 75 anni o con meno di dieci anni rispetto al caso indice) all'interno di:

- famiglie con un tumore coloretale in soggetti in età inferiore ai 55 anni (i centri che sono in grado di sostenere un carico di lavoro maggiore possono estendere tale limite a 60 anni);
- famiglie con almeno due parenti di primo grado affetti da cancro coloretale.

Nei casi in cui l'effettuazione dell'esame completo non sia possibile si completa l'analisi con un colon per clisma a doppio contrasto. In caso di rifiuto si suggerisce una rettosigmoidoscopia (e nuovamente una colonscopia se si individuano lesioni polipoidi). Sono esclusi dall'invito soggetti in follow-up per pregresso cancro e/o adenoma coloretale o che hanno eseguito una colonscopia negli ultimi 5 anni, pazienti con controindicazioni ad eseguire l'esame o impossibilitati a dare il consenso informato. Risultano, inoltre, non eleggibili anche i parenti non raggiungibili residenti in altra Azienda Sanitaria o altra Regione.

Risultati

Solo 8 centri, tra tutti i quelli aderenti al progetto, hanno fornito dati relativi al periodo 2001-2004 (tabella 1).

Tutte le informazioni vengono inserite in un software di gestione; l'analisi dei dati è a cura dell'U.O. di Epidemiologia Clinico-Descrittiva del Centro per lo Studio e la Prevenzione Oncologica di Firenze.

I casi di cancro coloretale (probandi) finora registrati sono stati 848. Di questi, 250 (29,5%) rientrano nel gruppo delle famiglie a rischio secondo i criteri sopra esposti.

I criteri di definizione di famiglia a rischio sono stati l'età inferiore a 55-60 anni in 157 (62,8%) casi, l'età e la presenza di un almeno un altro familiare di 1° grado con CCR in 34 (13,6%), un altro parente di 1° grado affetto nei restanti 59 (23,6%) probandi (tabella 2). Il numero medio di familiari di 1° grado a rischio per probando è pari a 4,2 (1039 soggetti su 250 probandi). Soltanto 331 dei 1039 familiari di 1° grado (31,9%) sono risultati eleggibili per l'esecuzione della colonscopia. Le principali motivazioni per l'esclusione dei restanti sono state i decessi per 244 soggetti (34,4%) e l'età per 337 soggetti (47,6%) (tabella 2).

Tra i soggetti eleggibili al test di screening (tabella 3) 153 devono ancora essere contattati, 50 hanno rifiutato o rinviato l'esame, 12 devono ancora dare una risposta, 11 hanno eseguito una colonscopia negli ultimi 5 anni, 24 hanno accettato, ma non ancora eseguito l'esame, mentre 81 hanno accettato ed

eseguito la colonscopia di screening (tabella 3). All'esame endoscopico sono stati individuati un cancro e 5 adenomi di cui 4 ad alto rischio (dimensioni maggiori di 9 mm, displasia grave, componente villosa) e 4 polipi iperplastici. Altre 7 lesioni polipoidi, macroscopicamente benigne, sono ancora in attesa di referto istologico (tabella 4). Nessuna complicanza precoce o tardiva si è verificata.

Commento ai risultati

Si confermano le difficoltà da parte di alcuni centri a fornire i dati. Nonostante il finanziamento di un anno della Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori e la possibilità di allocare risorse per il controllo di qualità dei dati, la adesione attiva al progetto è scarsa: è verosimile che il carico di lavoro routinario dei servizi coinvolti sia tale da non poter destinare tempo sufficiente per l'inserimento dei dati relativi al caso ed il successivo arruolamento dei familiari di 1° grado. Inoltre, tra i servizi che hanno partecipato attivamente non tutti sono stati in grado di raccogliere le informazioni necessarie per definire il rischio familiare per ciascun caso. Come conseguenza vi potrebbe essere una stima non corretta del rischio familiare anche se il dato attuale, pari al 29,5%, (250 soggetti su 848) appare abbastanza in linea con i dati della letteratura che stimano, nell'ambito di tutti i casi di CCR, una proporzione del 20% di soggetti con storia familiare di primo grado per questa malattia. Come si evince dai risultati, solo il 53,8% (178 su 331) dei familiari eleggibili è stato contattato dai centri: appare pertanto difficile valutare l'effettivo carico di lavoro per i servizi. Teoricamente, assumendo che i centri contattino tutti i familiari eleggibili e che la adesione alla colonscopia sia del 100%, il carico di lavoro risulterebbe pari a 1,3 colonscopie da effettuare per ogni probando a rischio arruolato.

Non è possibile attualmente ottenere una stima precisa della partecipazione al test dal momento che devono essere ancora contattati 153 soggetti. Dei 178 finora raggiunti 105 hanno accettato il test di screening: in realtà i centri hanno finora eseguito la colonscopia solo in 81. Anche in questo caso è verosimile che aspetti organizzativi (lunghe liste di attesa,

poca disponibilità di tempo) giochino un ruolo nel ritardo di esecuzione dell'esame in 24 soggetti.

Nella Regione Toscana l'adesione corretta ai programmi di screening con FOBT per la popolazione a medio rischio è risultata, nell'anno 2002, pari al 47,8% (con massimi fino al 59%): il dato sulla partecipazione nel gruppo dei soggetti con familiarità, pari al 59%, conferma una maggiore disponibilità all'esecuzione di esami invasivi da parte dei familiari di soggetti affetti da cancro del colonretto rispetto alla popolazione generale, ma è nettamente inferiore a quella ottenuta in studi precedenti condotti nei paesi del nord Europa. È comunque necessario che i centri partecipanti contattino tutti i soggetti potenzialmente eleggibili al fine di confermare il dato sulla partecipazione. Inoltre, analogamente a quanto sembra emergere per i programmi di screening con FOBT per i quali la partecipazione è andata progressivamente aumentando nel triennio 2000-2002 per effet-

to delle campagne di informazione e della diffusione dei risultati dei programmi di screening, una maggiore sensibilizzazione sulle tematiche della familiarità e del cancro del colonretto potrebbe contribuire ad un aumento della adesione nei soggetti a rischio aumentato per CCR.

Ovviamente appare prematuro proporre alcun tipo di valutazione sui tassi di identificazione per cancro e per adenomi data la ridotta numerosità delle lesioni individuate.

Bibliografia essenziale

1. Falcini F, Ponz de Leon M. Tumori del colon retto, 2004. Epidemiologia e Prevenzione, 28 Suppl. (2):43-47.
2. Winaver SJ, Zauber AG, Ho MN, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup, 1993. N Engl J Med, 329, 1977-1981.

Tab. 1 - Centri partecipanti

N°	Centro di Endoscopia	Referente/ Responsabile
1	Azienda USL 8 U.O. Gastroenterologia Ospedale S. Donato "AREZZO"	Dr. D. Angioli
2	CSPO U.O. Diagnostica Medica per Immagini "FIRENZE"	Dr. G. Castiglione
3	Azienda USL 3 U.O. Chirurgia - S.A. Endoscopia "VALDINIEVOLE"	Dr. E. Martino
4	Azienda USL 7 Sezione Endoscopia Digestiva "POGGIBONSI"	Dr. P. Galgani Dr. D. Riccardi
5	Azienda USL 4 Sezione di Gastroenterologia Ospedale di Prato "PRATO"	Dr. A. Candidi Tommasi
6	Azienda USL 8 Sezione Endoscopia Digestiva "CASTIGLION F.NO"	Dr. D. Baggiani
7	Azienda USL 7 S.A. Endoscopia Digestiva "VALDICHIANA"	Dr. C. Mellone
8	Patologia Chirurgica 3° Università degli Studi di Firenze Azienda Ospedaliera Careggi	Prof. F. Tonelli Referente: Prof. F. Ficari Dr. C. Asteria

Tab. 2 - Familiari di 1° grado a rischio aumentato per CCR: caratteristiche della famiglia, soggetti eleggibili e non eleggibili, contatti effettuati

	N°	%
Probandi a rischio	250	100
Età < 55-60 anni	157	62,8
Età < 55-60 anni e almeno un familiare di 1° grado affetto da CCR	34	13,6
Almeno un familiare di 1° grado affetto da CCR	59	23,6
Familiari di 1° grado - famiglia a rischio	1039	
Familiari da escludere	708	100
Per decesso	244	34,4
Perché affetti da CCR	31	4,4
Per età	337	47,6
Non autorizzazione al contatto	47	6,6
Non raggiungibili	46	6,5
Malattia invalidante	1	0,14
Inviati a counseling genetico	2	0,28
Familiari da sottoporre al test (sul totale dei soggetti a rischio)	331	31,9
Familiari contattati con informazioni complete (su quelli da sottoporre al test)	178	53,8 (su 331)
Familiari ancora da contattare	153	46,2 (su 331)

Tab. 3 - Familiari di 1° grado contattati: disponibilità all'esecuzione della colonscopia

	N°	% (su 178)
Adesione	105	58,9
Rifiuti/rinvii	50	28,1
Colonscopia eseguita negli ultimi 5 anni	11	6,3
In attesa di conferma	12	6,7
Colonscopie eseguite	81	

Tab. 4 - Lesioni individuate alla colonscopia

Carcinomi	1
Polipi adenomatosi*	5*
Polipi iperplastici	4
Benigni, in attesa di referto istologico	7

* 4 adenomi ad alto rischio (vedi testo)

Documenti

Procedure per l'assicurazione di qualità dei programmi di screening in Toscana

Gianni Amunni, Luigi Biancalani, Maurizio Cantore, Luigi Cataliotti, Luca Cionini, Sergio Crispino, Luisa Fioretto, Michele Maio, Marco Rosselli Del Turco, Alberto Zanobini

Questo documento, elaborato dalla Direzione dell'Istituto Toscano Tumori (ITT) e approvato nell'ottobre 2004, sarà alla base di un atto deliberativo regionale per favorire lo sviluppo e la assicurazione di qualità dei programmi di screening in base alle future direttive del PSR 2005-2007.

1. Titolarità e responsabilità gestionale dei programmi di screening

I programmi di screening vengono svolti con piena autonomia gestionale dalle Aziende territoriali secondo le direttive stabilite dalla delibera della GR N. 24 del 11/1/1999 e successivi atti.

È compito istituzionale dell'Istituto Tumori Toscano (ITT) mettere in atto un programma di assicurazione di qualità che garantisca la completa ed omogenea estensione dei programmi aziendali sull'intero territorio regionale, con livelli qualitativi conformi alle linee guida europee e adeguati agli standard recepiti in

sede regionale.

Per assicurare questa funzione l'ITT si avvale della collaborazione tecnica dell'Istituto Scientifico Regionale per la Prevenzione Oncologica (CSPO) presso cui è costituito il Centro di Riferimento Regionale (CRR), come stabilito dalla delibera del Consiglio Regionale della Toscana n. 18 del 3/2/1998 concernente "Azione programmata: La lotta contro i Tumori e l'assistenza oncologica e direttive alle Aziende Sanitarie per l'attuazione dei programmi di screening".

Le Aziende possono avvalersi di consulenze prestate dal Centro di Riferimento Regionale (CRR) e dalle Aziende Ospedaliere o da altre istituzioni pubbliche o private, secondo accordi che prevedano comunque la responsabilità finale e il controllo da parte dell'Azienda stessa delle modalità di erogazione dei servizi. Qualora la Azienda non adempia agli impegni previsti in termine di implementazione dei servizi, al

fine di evitare disparità assistenziali nel territorio regionale, è facoltà dell'Istituto Toscano Tumori assegnare il compito, in via transitoria, al CSPO che svolgerà l'attività con un rimborso economico da parte dell'Azienda secondo tariffe concordate.

In questo caso sarà compito del CSPO facilitare la presa in carico del servizio da parte dell'Azienda, che da parte sua metterà a disposizione tutte le risorse disponibili (sistema informativo, locali e attrezzatura per svolgere l'attività assistenziale, ecc.).

2. Responsabili dei programmi aziendali e loro funzioni

L'Azienda titolare del programma individua nominalmente per ciascun programma di screening (mammografico, citologico e coloretale) un responsabile organizzativo, un responsabile clinico e uno per la valutazione epidemiologica (più di 1 incarico può essere assegnato, se necessario, alla stessa persona ed in linea generale è auspicabile che la funzione di responsabile organizzativo sia assegnata al responsabile clinico o al responsabile della valutazione) con le seguenti funzioni:

- **Responsabile organizzativo** (opera in stretta collaborazione con la Direzione Sanitaria):
 - assicura la gestione delle liste della popolazione da invitare;
 - assicura la programmazione della spedizione degli inviti in accordo con i servizi assistenziali;
 - assicura l'allocazione delle risorse necessarie per lo svolgimento del programma;
 - assicura la corretta registrazione dei dati necessari anche ai fini della valutazione di qualità.
- **Responsabile clinico** (opera in stretta collaborazione con le direzioni delle UU.OO. cliniche):
 - assicura l'effettivo svolgimento delle prestazioni diagnostiche e l'avvio alle procedure assistenziali necessarie in tempi e con livelli qualitativi adeguati (comunicazione al medico di medicina generale e COD);
 - assicura la raccolta dati relativa alla gestione clinica dei casi che risultano positivi allo screening.
- **Responsabile della valutazione** (opera in stretta collaborazione con il sistema informativo e le UU.OO.cliniche):
 - assicura la raccolta dei dati secondo modalità concordate a livello regionale;
 - invia entro il 31 Maggio di ciascun anno al CRR dati preliminari relativi all'anno precedente in merito a estensione dei programmi e partecipazione della popolazione;
 - invia entro il 30 Settembre di ciascun anno al CRR

i dati definitivi relativi all'anno precedente in merito a estensione dei programmi, partecipazione della popolazione e indicatori di qualità (qualità del test, tasso di detezione, tipologia e stadi delle lesioni diagnosticate, valori predittivi, ecc.).

3. Funzioni del Centro di Riferimento Regionale (CRR)

Il CRR, che ha sede presso l'Istituto Regionale per la Prevenzione Oncologica (CSPO), svolge per conto dell'ITT attività di coordinamento, formazione, indirizzo e valutazione di qualità dei programmi di screening aziendali.

Il CRR nello specifico ha il compito di:

- Istituire gruppi di lavoro professionali per discutere e approvare le procedure cliniche ed organizzative da adottare nei programmi regionali.
- Promuovere iniziative di formazione degli operatori coinvolti in attività di screening in collaborazione con le Aziende Sanitarie.
- Coordinare, in collaborazione con i Dipartimenti Oncologici e i programmi delle Aziende Sanitarie, un programma di assicurazione di qualità dei programmi di screening comprensivo della valutazione epidemiologica degli indicatori di performance e di impatto del programma, della valutazione di qualità dei test di screening e dei trattamenti applicati nelle lesioni diagnosticate dai programmi di screening.
- Inviare entro il 30 Giugno un report preliminare alla Direzione dell'ITT sullo stato di avanzamento (estensione e partecipazione) dei programmi di screening in ciascuna azienda relativi all'anno precedente.
- Inviare entro il 30 Novembre un rapporto conclusivo alla Direzione dell'ITT sullo stato di avanzamento dei programmi di screening in ciascuna azienda e sui livelli di qualità raggiunti sulla base di specifici indicatori relativo all'anno precedente.
- Organizzare visite in loco dei programmi almeno ogni 2-3 anni (ogni passaggio di screening) da parte di un gruppo multidisciplinare di professionisti per valutare la qualità clinico-professionale delle procedure diagnostiche e di trattamento effettuate, al fine di concordare con il programma aziendale eventuali modifiche per il miglioramento della qualità.
- Promuovere in collaborazione con i programmi aziendali studi di valutazione di nuovi test di screening e dei relativi protocolli di utilizzazione.
- Promuovere per conto dell'ITT, in collaborazione con gli uffici di educazione alla salute delle

Aziende e con i Medici di Medicina Generale, campagne informative per la partecipazione della popolazione ai programmi e per favorire l'appropriatezza delle prestazioni effettuate a fini di prevenzione secondaria.

4. Procedure

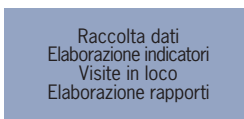
Al fine di rendere più incisiva questa complessa e importante iniziativa di promozione e monitoraggio delle attività di screening in Regione, vengono precisate qui di seguito le modalità di intervento dell'ITT nei confronti delle Aziende per favorire il raggiungimento dei più ampi livelli qualitativi.

- Il CRR elabora, sulla base dei dati raccolti dalle Aziende e delle visite effettuate in loco, rapporti sui livelli di estensione e di qualità dei programmi di screening secondo le scadenze sopra indicate.

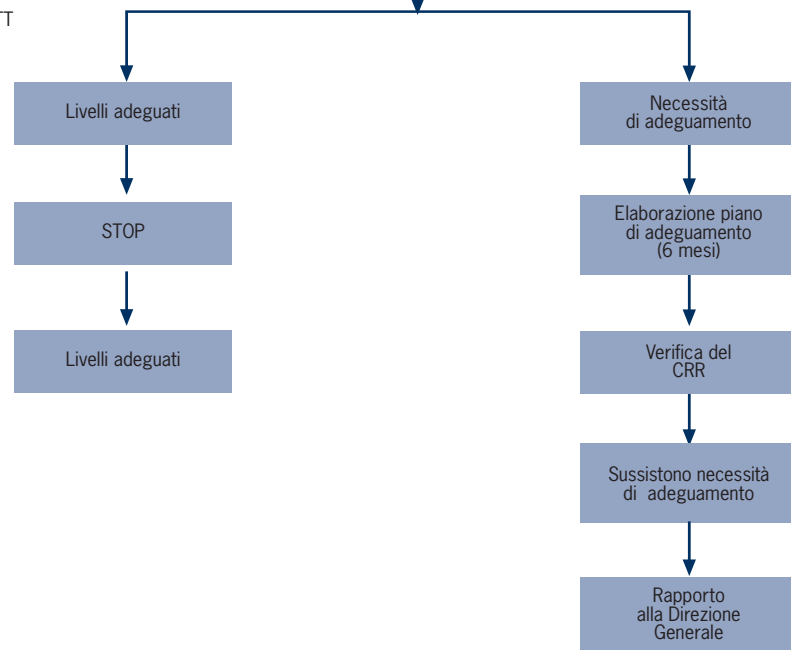
- I rapporti vengono inviati ai programmi Aziendali che possono proporre eventuali correzioni.
- I rapporti quindi vengono inviati ai Dipartimenti Oncologici, alle Direzioni Sanitarie e alla Direzione dell'ITT che li esamina.
- In presenza di inadeguata estensione dei programmi o di documentate carenze nei livelli qualitativi, la Direzione dell'ITT convoca la Direzione Sanitaria dell'Azienda e concorda un piano di adeguamento (circa 6 mesi) del programma di screening.
- Il CRR verifica l'effettiva messa in atto delle modifiche necessarie e, qualora alla scadenza prevista l'Azienda non avesse messo in atto le azioni concordate, la Direzione dell'ITT invia un rapporto per la Direzione Generale dell'Assessorato alla Salute che concorda con il Direttore Generale Aziendale i provvedimenti necessari al raggiungimento degli obiettivi definiti.

Schema operativo

CRR/Aziende:



Direzione ITT



L'applicazione di nuove tecnologie nello screening per il cervico-carcinoma e analisi dei costi

Documento a cura del CSPO di Firenze

Massimo Confortini, Maria Paola Cariaggi, Francesca Maria Carozzi, Marco Zappa

Premessa

Il pap test viene utilizzato da oltre 60 anni per la prevenzione del cervico-carcinoma.

La sensibilità di questo esame, come evidenziato dai numerosi dati presenti in letteratura, non è molto alta, tuttavia se inserito in un programma di screening organizzato risulta essere un test molto efficace. Infatti la storia naturale del cervico-carcinoma prevede un processo evolutivo che, passando attraverso lesioni precancerose sempre più gravi, impiega oltre 10 anni per arrivare alla sua manifestazione finale.

Su questa base la ripetizione del pap test ogni tre anni ha dimostrato una notevole efficacia, garantendo una protezione superiore al 90%. Questo a condizione che il programma di screening e la lettura del test siano gestiti con alti livelli di qualità e professionalità.

Dai primi anni 90 stiamo assistendo all'introduzione di nuove tecnologie estremamente innovative ma che richiedono un'attenta valutazione in un'ottica di utilizzo in programmi di screening.

Pap test in strato sottile

Il pap test in strato sottile è stato studiato e messo a punto per migliorare la qualità dei preparati citologici, sia in termini di conservazione che di rappresentatività del materiale biologico. Infatti, il prelievo anziché essere strisciato direttamente sul vetrino, viene introdotto in un vial contenente un liquido fissativo. Questo passaggio dovrebbe garantire una migliore fissazione e la possibilità di una maggiore raccolta del materiale prelevato.

Il vial, contenente materiale biologico e fissativo, viene inviato al laboratorio dove, con l'ausilio di un apposito strumento, il campione viene processato e il materiale cellulare depositato con un procedimento di filtrazione o sedimentazione in monostrato sul vetrino. Il preparato segue poi lo stesso iter del pap test convenzionale.

In letteratura vi sono ormai numerosi studi (solo alcuni con end-point istologico CIN2+) che, anche se con risultati diversi, evidenziano una maggior sensibilità della citologia in fase liquida rispetto alla citologia

convenzionale. La maggior sensibilità dello strato sottile nella individuazione delle precancerosi non significa necessariamente una maggior efficacia del test (una percentuale di precancerosi regredisce spontaneamente).

In base ai dati della letteratura quindi, da un punto di vista di accuratezza, la citologia in fase liquida è pienamente comparabile al pap test convenzionale. Tuttavia questa metodica ha un costo aggiuntivo abbastanza rilevante e, pur presentando alcuni vantaggi, necessita di un'attenta valutazione in termini di costo/beneficio.

Un'attenta valutazione dei costi deve basarsi non sul costo unitario dell'esame, ma sul costo per lesioni CIN2+ trovate e tener conto da una parte dei costi aggiuntivi legati ai reattivi, allo strumento ed all'impiego di personale per la processazione e dall'altra dai possibili risparmi legati ai tempi di lettura ed al minor numero di richiami.

Nella tabella seguente riportiamo un'analisi comparativa dei vantaggi e degli svantaggi di questa metodica. In estrema sintesi si può affermare che la citologia in

fase liquida è comparabile al pap test convenzionale con alcuni vantaggi legati alla miglior qualità del preparato. La possibile adozione di questa tecnica in un programma di screening dovrebbe basarsi su una valutazione delle caratteristiche economico/organizzative delle singole realtà (numero lettori Pap, numero e dislocazione punti prelievo, ambulatori di colposcopia, ecc.)

Test HPV

Il Papilloma Virus (HPV) nella patogenesi del carcinoma della cervice uterina

Studi epidemiologici, supportati da tecnologie molecolari, hanno fornito sufficienti evidenze del ruolo causale dell'infezione di alcuni tipi di Papilloma Virus nello sviluppo del carcinoma cervicale. La discrepanza tra l'alta frequenza di infezioni e la relativamente bassa incidenza di lesioni cervicali nella stessa popolazione, fa pensare che la presenza di HPV non sia una causa sufficiente per lo sviluppo della neoplasia.

Degli oltre 35 tipi di HPV ritrovati nel tratto genitale, 15 sono stati considerati come tipi ad alto rischio (16.18.31.33.35.39.45.51.52.56.58.59.68.73.82) in relazione alla loro associazione con carcinomi invasivi.

La maggior parte delle lesioni sono transitorie e solo le donne con un'infezione persistente sono a rischio di sviluppo di carcinoma cervicale. Infatti numerosi studi indicano che la continua presenza di DNA dei tipi ad alto rischio è necessaria per lo sviluppo, il mantenimento e la progressione di una neoplasia intraepiteliale cervicale (CIN). Studi retrospettivi caso-controllo, su vetrini archiviati di casi con lesioni cervicali istologicamente confermate, hanno fornito l'evidenza che la presenza di DNA di HPV ad alto rischio oncogeno precede lo sviluppo di ca. invasivo di diversi anni e il test mantiene il suo valore anche in donne che erano citologicamente negative.

Le donne che invece risultano positive ai tipi di HPV a basso rischio, raramente diventano persistenti e la probabilità della progressione ad HSIL è estremamente bassa.

Differenti meccanismi molecolari di induzione del cancro sono al momento oggetto di studio. Alcuni sono correlati con le caratteristiche del virus e sono da imputarsi agli effetti degli oncogeni virali E6 ed E7 sulle proteine regolatrici dell'ospite. Altri sono associati alle caratteristiche proprie dell'ospite, all'interazione fra l'integrazione del DNA virale e l'ospite e al suo specifico impatto in relazione ai siti di integrazione.

Il carcinoma cervicale è quindi una rara conseguenza di una infezione di alcuni tipi di HPV mucosotropici. In termini di sanità pubblica, l'importanza di questa scoperta è paragonabile all'associazione tra il fumo di sigaretta e il carcinoma polmonare o tra la persistente infezione di epatite B o C con il rischio di carcinoma del fegato. Quindi, come attualmente avviene per l'epatite B, anche per l'HPV sono in corso numerose ricerche per la preparazione di vaccini che possano prevenire l'infezione e presumibilmente lo sviluppo del carcinoma cervicale.

Test molecolari per la ricerca di HPV

Si basano su tecniche in grado di mettere in evidenza il DNA virale e possono fornire informazioni sulla presenza di HPV ad alto e basso rischio oncogenico e/o di uno specifico sottotipo.

I test disponibili oggi sono molteplici e con caratteristiche estremamente varie di complessità, costo, applicabilità su materiale biologico, livello di automazione ed accuratezza.

Le tecniche oggi più utilizzate e convalidate in trial di

ampie dimensioni sono le tecniche di amplificazione genica (PCR) o di ibridazione in soluzione (Hybrid capture II).

L'impiego del test per la ricerca degli HPV ad alto rischio (HR), in attesa dei risultati definitivi per un suo possibile utilizzo come test di screening primario, è ad oggi limitato a specifici ambiti quali triage delle lesioni borderline o follow-up di pazienti trattati.

Un possibile svantaggio può essere legato alla non corretta interpretazione del risultato del test; infatti un'infezione da HPV ad alto rischio non significa necessariamente la presenza di una patologia, ma può rappresentare solo un maggior rischio di sviluppo futuro. La non corretta informazione può creare inutili allarmismi nelle pazienti e il rischio di probabili sovratratteamenti dell'infezione da parte dei clinici.

Triage delle lesioni borderline citologiche

Il recente Consenso internazionale sul sistema di refertazione (TSB 2001) e management delle diagnosi "positive", ha previsto per gli approfondimenti delle diagnosi citologiche borderline tre possibili opzioni:

- colposcopia;
- ripetizione citologica a sei mesi;
- test HPV HR.

I dati della survey 2001 del GISCi indicano che una donna con una citologia ASC ha una probabilità che varia dal 2% al 56% (valore medio 14%) di avere una lesione CIN2-3 istologica, mentre il rischio di carcinoma cervicale invasivo è basso (approssimativamente 0,1%-0,2%). Sempre in base ai dati della survey 2001, in Italia la frequenza di queste diagnosi è estremamente variabile, con oscillazioni dallo 0 al 7% della popolazione esaminata (media inferiore al 3%). Dai dati degli studi più importanti sull'argomento (Kaiser permanent study e l'ALTS study) e da esperienze interne al CSPO la presenza del virus ad alto rischio in questa popolazione selezionata è di circa il 50% dei casi.

Questi studi hanno evidenziato come il test HPV HR nel triage sia in grado di fornire una sensibilità comparabile a quella della colposcopia immediata nell'identificazione di lesioni CIN2+, riducendo il numero di donne inviate in colposcopia. Viceversa, le donne che risultano negative al test sono a minimo rischio di lesioni CIN2+. La popolazione HPV negativa è a rischio 0 per lesioni CIN2 o più severe e può rientrare in normali interventi di screening (tre anni). La popolazione HPV positiva viene inviata in colposcopia ed in questa popolazione sono trovate un numero consistente di patologie.

Tab. 1 - Vantaggi e svantaggi del pap test in strato sottile

Vantaggi	
Leggero miglioramento della sensibilità.	In letteratura sono riportate dati variabili sull'aumento della sensibilità, comunque tutti convergenti su un miglioramento.
Minor superficie del vetrino da esaminare e lieve riduzione del tempo di lettura.	Il materiale biologico depositato sul vetrino dalla macchina occupa un'area di circa un terzo rispetto ad un pap convenzionale. Questo dovrebbe comportare una diminuzione nel tempo di lettura. Tuttavia la riduzione del tempo di lettura non è direttamente proporzionale alla variazione di superficie da esaminare in quanto, per lo strato sottile è richiesta una maggiore attenzione a causa della diminuzione del numero degli elementi alterati presenti nel preparato.
Diminuzione del numero dei preparati non valutabili.	Il materiale cellulare ben conservato porta ad una riduzione della percentuale dei preparati inadeguati. Questo rappresenta un dato importante per i laboratori che hanno un alto tasso di non valutabili. Dove questo tasso è compreso nei valori indicati dalle linee guida internazionali, questa diminuzione è scarsamente significativa.
Riduzione del numero di diagnosi incerte (ASC-AGC).	Allo stato attuale non è stata dimostrata questa riduzione. L'analisi potrà essere fatta quando i citologi avranno acquisito esperienza nel valutare i cambiamenti morfologici legati a questa metodica.
Possibilità di ripetizione dell'esame e/o di effettuazione dei test ancillari con lo stesso campione.	Il materiale cellulare residuo (dopo l'allestimento del pap test) conservato nel liquido fissante è generalmente sufficiente per ulteriori indagini (immunocitochimica e test molecolari). Il tempo di conservazione dipende dal fissativo e quindi dal tipo di sistema usato.
Svantaggi	
Costo del Kit necessario per lo strato sottile	Il costo del kit (Vial e vetrini) oscilla dai 7 ai 9 € a seconda della ditta produttrice. Questo rappresenta un costo aggiuntivo rispetto al pap test convenzionale
Costo del personale addetto alla processazione dei campioni	Il personale tecnico deve eseguire e seguire la processazione di ogni singolo campione. In un laboratorio di media dimensione questa processazione assorbe quasi per intero il carico di lavoro di un tecnico. Tempo non previsto nei pap convenzionali che arrivano già allestiti.
Riaddestramento del personale addetto alla lettura.	Questa metodica modifica alcuni parametri morfologici delle cellule, anche importanti (dimensioni, assetto cromatinico del nucleo, aggregazione ecc.), per questo è necessario un riaddestramento del personale.
Maggiore ingombro nel trasporto e nello stoccaggio del materiale	Il volume del vial è molto superiore di quello di un vetrino convenzionale. Il trasporto e lo stoccaggio di esami dall'arrivo alla processazione e di quelli in attesa di ulteriori indagini prevede spazi idonei molto superiori a quelli necessari per i preparati attuali.

Il triage con HPV test permetterebbe, orientativamente, di risparmiare un 50% delle colposcopie. Da sottolineare che l'utilizzo della citologia in fase liquida permetterebbe di eseguire un test "reflex" senza richiamare la paziente.

Questi dati sono stati confermati anche in una recente metaanalisi di M. Arbyn (JNCI 2004) che dimostrano l'efficacia del test HPV nel triage delle diagnosi citologiche di ASCUS.

Nel periodo 2001-2002 presso il CSPO è stato condotto uno studio di valutazione sull'applicabilità del test HPV come approfondimento di casi citologici qualificati come ASCUS-R (vs un processo reattivo) e ASCUS-SIL (vs una lesione intraepiteliale).

I risultati, riportati nella tabella 2, mettono in evidenza, per questo studio, una sensibilità ottimale del test. Un dato importante è che il follow-up di 12-24 mesi delle pazienti HPV negative non ha evidenziato casi CIN2+.

Comunque, la possibile applicazione di questo test sul triage della ASC dipende da due fattori principali:

1. una valutazione dei costi rispetto alla colposcopia o alla ripetizione a sei mesi, tenendo conto che in prospettiva il costo delle tecniche molecolari è destinato a diminuire;
2. una valutazione in sede locale della frequenza delle diagnosi di ASCUS e del loro valore predittivo per CIN2+.

Test HPV come indicatore di recidiva

Le procedure escissionali o ablative, utilizzate nel trattamento delle lesioni CIN2+, sono estremamente efficaci, tuttavia in una percentuale non trascura-

bile di casi (circa il 10%) si possono avere recidive locali. Vi è inoltre da sottolineare che donne trattate per questo tipo di lesioni rimangono a maggior rischio per almeno 8 anni rispetto alla popolazione generale. Normalmente la sorveglianza di queste pazienti viene effettuata con controlli cito-colposcopici ravvicinati.

Numerosi studi hanno evidenziato che la persistenza del virus è predittiva per un aumento del rischio di recidiva.

Presso il CSPO è stato condotto uno studio su 84 pazienti trattate nelle quali è stato eseguito, oltre alle normali procedure di follow-up, un test per la ricerca HPV ad alto rischio.

Nella tabella 3 sono riportati i risultati ottenuti. Come si può vedere dai dati, la sensibilità del test è maggiore rispetto alla citologia anche utilizzando cut-off diversi.

Comunque, anche in questo caso, la possibile utilizzazione del test HPV, pur promettente, richiede una serie di valutazioni di costo efficacia.

Test HPV nello screening primario

Numerose evidenze scientifiche hanno dimostrato che, nell'individuazione di lesioni pretumorali della cervice uterina, il test per la ricerca dell'HPV HR ha una sensibilità maggiore rispetto alla citologia convenzionale.

Studi retrospettivi hanno inoltre messo in evidenza che l'infezione da HPV precede la comparsa di lesioni di alto grado di molti anni e che le donne HPV negative hanno un rischio ridotto di sviluppare tali lesioni per molto tempo.

Studi retrospettivi hanno inoltre messo in evidenza che l'infezione da HPV precede la comparsa di lesioni di alto grado di molti anni e che le donne HPV negative hanno un rischio ridotto di sviluppare tali lesioni per molto tempo.

Si può quindi ipotizzare che la ricerca dell'HPV come test primario di screening consenta un'anticipazione complessiva della diagnosi di alto grado e permetta di ottenere un migliore effetto protettivo anche con intervalli di screening più lunghi.

Sono attualmente in corso in Europa alcuni trial prospettici al fine di valutare il possibile impiego del test HPV come test di screening primario.

Anche in Italia è in atto un trial multicentrico. L'obiettivo dello studio è valutare in termini di sensibilità, di costi e di effetti indesiderati, la protezione fornita da uno screening effettuato con il test HPV HR come unico test e ad intervalli prolungati (5/6 anni) nelle donne negative, in confronto alla citologia triennale convenzionale. Lo studio intende inoltre definire per il test HPV l'età di inizio, le migliori condizioni di pratica e gli effetti indesiderati di tale strategia.

Valutazione dei costi

Il trial multicentrico italiano coinvolge centri di screening di nove regioni. Nella prima parte lo studio (anno 2003) prevedeva il reclutamento di circa 50.000 donne dello screening randomizzate in due bracci così divisi:

- a 25.000 donne veniva effettuato il pap-test convenzionale;
- a 25.000 il pap-test in strato sottile e il test HPV.

In base ai risultati preliminari dello studio è stata fatta una valutazione dei costi del pap test di screening considerando le varie situazioni o metodiche utilizzate per il triage delle lesioni borderline.

Nelle tabelle 4,5,6,7 sono riportati, per ogni fase dello screening, il costo unitario, il costo per donna e il costo per esame (possono essere un numero maggiore per eventuali ripetizioni per valutabilità). A questi dati, nella parte destra di ciascuna tabella sono stati aggiunti i costi generali di struttura.

Tab. 2 - Frequenza HPV HR nelle lesioni borderline

	Numero casi	Positivi al test	Sensibilità	VPP (CIN2+)
ASCUS vs SIL	164	51,8%	96,30%	32,14
ASCUS vs REATTIVO	35	37,1%	100%	30,76

*Modificato da Carozzi e coll. Triage with HPV of subjects with cytologic abnormalities prompting referral to colposcopy assessment. *Cancer Cytopathology in press*

Tab. 3 - Sensibilità, specificità, valore predittivo positivo e negativo ed accuratezza della citologia e del test HPV nel predire recidive CIN2 o più gravi

	Citologia cut-off ASCUS>		Citologia cut-off LSIL>		Citologia cut-off HSIL>		HPV +/-	
SENS	8/10	80,0%	6/10	60,0%	4/10	40,0%	9/10	90,0%
SPEC	62/74	83,75	69/74	93,2%	70/74	94,5%	47/74	63,5
VPP	8/20	40,0%	6/11	54,5%	4/8	50,0%	9/36	25,0%
VNP	62/64	96,8%	69/73	94,5%	70/76	92,1%	47/48	97,9%
ACC	70/84	83,3%	75/84	89,2%	74/84	88,0%	56/84	66,6%

*Modificato da Carozzi e coll. Triage with HPV of subjects with cytologic abnormalities prompting referral to colposcopy assessment. *Cancer Cytopathology in press*

Tab. 4 - Costi relativi al pap test convenzionale con invio a colposcopia come 2° livello di tutti i casi ASCUS +

COSTO SCREENING CERVICALE								
Calcoli effettuati in base ai risultati preliminari del trial Italiano								
PAP CONVENZIONALE					+ spese generali			
FASE	Sub fase	Numeri	Costo unitario	Costo per donna	Costo per pap	Costo unitario	Costo per donna	Costo per pap
ORGANIZZAZIONE								
	Organizzazione			1,0	1,0		1,3	1,2
	Valutazione			0,3	0,2		0,3	0,3
	Invito			1,0	1,0		1,2	1,2
	Prenotazione			1,5	1,4		1,7	1,7
TOTALE INVITO				3,8	3,6		4,5	4,3
PRELIEVO								
	Prelievo	100,0%	5,2	5,4	5,2	6	6,5	6,3
	Trasporto	100,0%		0,3	0,3		0,3	0,3
TOTALE PRELIEVO				5,7	5,5		6,9	6,6
LETATURA								
	Inadeguati	4,1%						
	Accettazione	100,0%	0,7	0,7	0,7	1	0,9	0,8
	Colorazione	100,0%	1,4	1,5	1,4	2	1,8	1,7
	Lettura	100,0%	9,7	10,1	9,7	12	12,2	11,7
TOTALE LETATURA				11,9	12,4	11,9	14	14,8
SPEDIZIONE NEGATIVI		96,5%	0,7	0,7	0,6	1	0,8	0,8
RICHIAMO POSITIVI		3,5%	4,4	0,2	0,2	5	0,2	0,2
COLPOSCOPIA		90%	3,2%	32,3	1,0	1,0	39	1,2
Trattamento amb.		50%	1,6%	42,7	0,7	0,7	51	0,8
TOTALE					24,4	23,5	29,2	28,2
SCREENING CERVICO-CARCINOMA						Costo con l'aggiunta di spese generali		
COSTO PER LESIONE TROVATA								
Donne esaminate					23433		23433	
CIN2+ individuate					47		47	
Costo per lesione CIN2+ =					12150		14580	

Tab. 5 - Costi relativi al pap test convenzionale con invio al 2° livello di: ASCUS vs reattivo controllo citologico a 6 mesi e tutti i casi ASCUS vs SIL + a colposcopia

COSTO SCREENING CERVICALE
Calcoli effettuati in base ai risultati preliminari del trial Italiano

CONVENZIONALE + RIPETIZIONE A 6 MESI					+ spese generali			
FASE	Sub fase	Numeri	Costo unitario	Costo per donna	Costo per pap	Costo unitario	Costo per donna	Costo per pap
ORGANIZZAZIONE								
	Organizzazione			1,0	1,0		1,3	1,2
	Valutazione			0,3	0,2		0,3	0,3
	Invito			1,0	1,0		1,2	1,2
	Prenotazione			1,5	1,4		1,7	1,7
TOTALE INVITO				3,8	3,6		4,5	4,3
PRELIEVO	Prelievo	100,0%	5,2	5,5	5,2	6	6,6	6,3
	Trasporto	100,0%		0,3	0,3		0,3	0,3
TOTALE PRELIEVO				5,8	5,5		7,0	6,6
Inadeguati			4,1%					
ASCUS			2,0%					
LETTURA								
	Accettazione	100,0%	0,7	0,7	0,7	1	0,9	0,8
	Colorazione	100,0%	1,4	1,5	1,4	2	1,8	1,7
	Letture	100,0%	9,7	10,3	9,7	12	12,4	11,7
TOTALE LETTURA			11,9	12,6	11,9	14	15,1	14,3
SPEDIZIONE NEGATIVI		98,2%	0,7	0,7	0,6	1	0,8	0,8
RICHIAMO POSITIVI		1,8%	4,4	0,1	0,1	5	0,1	0,1
COLPOSCOPIA	90%	1,6%	32,3	0,5	0,5	39	0,6	0,6
Trattamento amb	50%	0,8%	42,7	0,3	0,3	51	0,4	0,4
TOTALE				23,8	22,6		28,6	27,1
SCREENING CERVICO-CARCINOMA						Costo con l'aggiunta di spese generali		
COSTO PER LESIONE TROVATA								
Donne esaminate				23433		23433		
94% CIN2+ individuate				44		44		
Costo per lesione CIN2+ =				12664		15197		

Tab. 6 - Costi relativi al pap test in strato sottile con invio a colposcopia come 2° livello di tutti i casi ASCUS +

COSTO SCREENING CERVICALE
Calcoli effettuati in base ai risultati preliminari del trial Italiano

CONVENZIONALE + RIPETIZIONE A 6 MESI					+ spese generali			
FASE	Sub fase	Numeri	Costo unitario	Costo per donna	Costo per pap	Costo unitario	Costo per donna	Costo per pap
ORGANIZZAZIONE								
	Organizzazione			1,0	1,0		1,3	1,2
	Valutazione			0,3	0,2		0,3	0,3
	Invito			1,0	1,0		1,2	1,2
	Prenotazione			1,5	1,4		1,7	1,7
TOTALE INVITO				3,8	3,6		4,5	4,3
PRELIEVO	Prelievo	100,0%	12,2	12,5	12,2	15	15,0	14,7
	Trasporto	100,0%		0,3	0,3		0,3	0,3
TOTALE PRELIEVO				12,8	12,5		15,4	15,0
Inadeguati			2,5%					
LETTURA								
	Accettazione	100,0%	0,7	0,7	0,7	1	0,9	0,8
100%	Colorazione	100,0%	2,9	3,0	2,9	3	3,5	3,5
25%	Letture	100,0%	7,3	7,5	7,3	9	9,0	8,8
TOTALE LETTURA			10,9	11,2	10,9	13	13,4	13,1
SPEDIZIONE NEGATIVI		93,6%	0,7	0,6	0,6	1	0,8	0,7
RICHIAMO POSITIVI		6,4%	4,4	0,3	0,3	5	0,3	0,3
COLPOSCOPIA	90%	5,7%	32,3	1,9	1,9	39	2,2	2,2
Trattamento amb	50%	2,9%	42,7	1,2	1,2	51	1,5	1,5
TOTALE				31,7	31,0		38,1	37,2
SCREENING CERVICO-CARCINOMA						Costo con l'aggiunta di spese generali		
COSTO PER LESIONE TROVATA								
Donne esaminate				23433		23433		
aumento 14% CIN2+ individuate				54		54		
Costo per lesione CIN2+ =				13875		16650		

Tab. 7 - Costi relativi al pap test in strato sottile con invio al 2° livello di: ASCUS vs reattivo test HPV e tutti i casi ASCUS vs SIL+ a colposcopia.

COSTO SCREENING CERVICALE
Calcoli effettuati in base ai risultati preliminari del trial Italiano

TRIAGE HPV FASE	Sub fase	Numeri	Costo unitario	Costo per donna	Costo per pap	+ spese generali		
						Costo unitario	Costo per donna	Costo per pap
ORGANIZZAZIONE								
	Organizzazione			1,0	1,0		1,3	1,2
	Valutazione			0,3	0,2		0,3	0,3
	Invito			1,0	1,0		1,2	1,2
	prenotazione			1,5	1,4		1,7	1,7
TOTALE INVITO				3,8	3,6		4,5	4,3
PRELIEVO	Prelievo	100,0%	12,2	12,5	12,2	15	15,0	14,7
	Trasporto	100,0%		0,3	0,3		0,3	0,3
TOTALE PRELIEVO				12,8	12,5		15,4	15,0
Inadeguati		2,5%						
LETTURA								
	Accettazione	100,0%	0,7	0,7	0,7	1	0,9	0,8
	100% colorazione	100,0%	2,9	3,0	2,9	3	3,5	3,5
	25% lettura	100,0%	7,3	7,5	7,3	9	9,0	8,8
TOTALE LETTURA			10,9	11,2	10,9	13	13,4	13,1
TEST HPV		3,6%	35,0	1,3	1,3			
SPEDIZIONE NEGATIVI		95,4%	0,7	0,6	0,6	1	0,8	0,8
RICHIAMO POSITIVI		4,6%	4,4	0,2	0,2	5	0,2	0,2
COLPOSCOPIA								
(50% positivi)	90%	4,1%	32,3	1,3	1,3	39	1,6	1,6
Trattamento amb	50%	2,1%	42,7	0,9	0,9	51	1,1	1,1
TOTALE				30,8	30,0		36,9	36,0
SCREENING CERVICO-CARCINOMA						Costo con l'aggiunta di spese generali		
COSTO PER LESIONE TROVATA								
Donne esaminate				23433		23433		
98% CIN2+ individuate				53		53		
Costo per lesione CIN2+ =				13737		16484		

Progetto per l'attivazione di un ambulatorio multidisciplinare per la gestione clinica dei soggetti con rischio aumentato di cancro colorettales nell'area fiorentina

Monica Ciantelli, Franco Franceschini, Maurizio Genuardi,
Grazia Grazzini, Marco Rosselli Del Turco

Il carcinoma coloretale (CCR) è una delle neoplasie più comuni nei paesi industrializzati in entrambi i sessi e può presentarsi in una delle seguenti tre forme: sporadico, ereditario o familiare.

La *forma sporadica* rende conto di circa il 90% dei CCR nella popolazione; è più frequente in soggetti di età superiore ai 50 anni, probabilmente come risultato di fattori dietetici e ambientali così come del normale invecchiamento.

Il restante 10% dei pazienti ha uno o più parenti affetti anch'essi da CCR. Nell'ambito di tali *forme familiari* si distinguono le sindromi da predisposizione ereditaria al CCR. Queste comprendono forme caratterizzate da un elevato numero di polipi (poliposi adenomatosa familiare, FAP, Familial Adenomatous Polyposis), che sembra essere responsabile di circa l'1% di tutti i carcinomi del colon-retto e la sindrome di Lynch o HNPCC che si ritiene sia responsabile del 3-6% dei casi. Nella sua forma classica, la FAP è caratterizzata dallo sviluppo di centinaia o migliaia di polipi adenomatosi del colon-retto, che normalmente si manifestano tra la seconda e la terza decade di vita. Le persone affette hanno un rischio di sviluppare un cancro del colon-retto che si approssima al 100%. Nei pazienti non trattati, il cancro si sviluppa usualmente tra la quarta e la quinta decade di vita. La forma più nota di FAP viene trasmessa come una condizione ad ereditarietà autosomica dominante e penetranza completa, legata a mutazioni del gene APC.

Oltre alla variante classica, esiste una variante attenuata, indicata come *FAP attenuata (AFAP)*, caratterizzata dall'insorgenza relativamente ritardata della malattia e dalla presenza di un minor numero di polipi coloretali, generalmente compreso tra 10 e 100. La precoce identificazione dei portatori di FAP è della massima importanza, dal momento che il CCR può essere efficacemente prevenuto se tali pazienti sono correttamente seguiti e se vengono sottoposti ad intervento di colectomia al momento opportuno. Recentemente è stato dimostrato che, in realtà, la FAP è una condizione geneticamente eterogenea. Infatti, è stato individuato un altro gene, MYH, responsabile di una forma autosomica recessiva della malattia, che si manifesta spesso con fenotipo attenuato. La *sindrome di Lynch* è una malattia ad ereditarietà autosomica dominante la cui prevalenza nella popolazione generale è estremamente incerta; si pensa, comunque, che sia responsabile del 3-6% di tutti i casi di CCR. Gli individui colpiti hanno un rischio aumentato non solo di sviluppare un cancro del colon retto in età giovanile (<50 anni), ma anche di sviluppare tumori in altri organi e apparati (utero,

so ramo della famiglia affetti da CCR diagnosticato sopra i 50 anni.

- **Alto** (aumento di rischio di oltre 4 volte rispetto alla popolazione generale): soggetti con storia familiare che presenta caratteristiche suggestive del coinvolgimento di un gene maggiore di predisposizione.
- Quali sono le principali forme ereditarie di CCR?**
- Nel gruppo ad alto rischio, le forme cliniche principali di CCR ereditario sono la poliposi adenomatosa familiare (FAP, Familial Adenomatous Polyposis), che sembra essere responsabile di circa l'1% di tutti i carcinomi del colon-retto e la sindrome di Lynch o HNPCC che si ritiene sia responsabile del 3-6% dei casi. Nella sua forma classica, la FAP è caratterizzata dallo sviluppo di centinaia o migliaia di polipi adenomatosi del colon-retto, che normalmente si manifestano tra la seconda e la terza decade di vita. Le persone affette hanno un rischio di sviluppare un cancro del colon-retto che si approssima al 100%. Nei pazienti non trattati, il cancro si sviluppa usualmente tra la quarta e la quinta decade di vita. La forma più nota di FAP viene trasmessa come una condizione ad ereditarietà autosomica dominante e penetranza completa, legata a mutazioni del gene APC.
- Oltre alla variante classica, esiste una variante attenuata, indicata come *FAP attenuata (AFAP)*, caratterizzata dall'insorgenza relativamente ritardata della malattia e dalla presenza di un minor numero di polipi coloretali, generalmente compreso tra 10 e 100. La precoce identificazione dei portatori di FAP è della massima importanza, dal momento che il CCR può essere efficacemente prevenuto se tali pazienti sono correttamente seguiti e se vengono sottoposti ad intervento di colectomia al momento opportuno. Recentemente è stato dimostrato che, in realtà, la FAP è una condizione geneticamente eterogenea. Infatti, è stato individuato un altro gene, MYH, responsabile di una forma autosomica recessiva della malattia, che si manifesta spesso con fenotipo attenuato. La *sindrome di Lynch* è una malattia ad ereditarietà autosomica dominante la cui prevalenza nella popolazione generale è estremamente incerta; si pensa, comunque, che sia responsabile del 3-6% di tutti i casi di CCR. Gli individui colpiti hanno un rischio aumentato non solo di sviluppare un cancro del colon retto in età giovanile (<50 anni), ma anche di sviluppare tumori in altri organi e apparati (utero,

so ramo della famiglia affetti da CCR diagnosticato sopra i 50 anni.

- **Alto** (aumento di rischio di oltre 4 volte rispetto alla popolazione generale): soggetti con storia familiare che presenta caratteristiche suggestive del coinvolgimento di un gene maggiore di predisposizione.

Quali sono le principali forme ereditarie di CCR?

Nel gruppo ad alto rischio, le forme cliniche principali di CCR ereditario sono la poliposi adenomatosa familiare (FAP, Familial Adenomatous Polyposis), che sembra essere responsabile di circa l'1% di tutti i carcinomi del colon-retto e la sindrome di Lynch o HNPCC che si ritiene sia responsabile del 3-6% dei casi. Nella sua forma classica, la FAP è caratterizzata dallo sviluppo di centinaia o migliaia di polipi adenomatosi del colon-retto, che normalmente si manifestano tra la seconda e la terza decade di vita. Le persone affette hanno un rischio di sviluppare un cancro del colon-retto che si approssima al 100%. Nei pazienti non trattati, il cancro si sviluppa usualmente tra la quarta e la quinta decade di vita. La forma più nota di FAP viene trasmessa come una condizione ad ereditarietà autosomica dominante e penetranza completa, legata a mutazioni del gene APC.

Oltre alla variante classica, esiste una variante attenuata, indicata come *FAP attenuata (AFAP)*, caratterizzata dall'insorgenza relativamente ritardata della malattia e dalla presenza di un minor numero di polipi coloretali, generalmente compreso tra 10 e 100. La precoce identificazione dei portatori di FAP è della massima importanza, dal momento che il CCR può essere efficacemente prevenuto se tali pazienti sono correttamente seguiti e se vengono sottoposti ad intervento di colectomia al momento opportuno. Recentemente è stato dimostrato che, in realtà, la FAP è una condizione geneticamente eterogenea. Infatti, è stato individuato un altro gene, MYH, responsabile di una forma autosomica recessiva della malattia, che si manifesta spesso con fenotipo attenuato. La *sindrome di Lynch* è una malattia ad ereditarietà autosomica dominante la cui prevalenza nella popolazione generale è estremamente incerta; si pensa, comunque, che sia responsabile del 3-6% di tutti i casi di CCR. Gli individui colpiti hanno un rischio aumentato non solo di sviluppare un cancro del colon retto in età giovanile (<50 anni), ma anche di sviluppare tumori in altri organi e apparati (utero,

so ramo della famiglia affetti da CCR diagnosticato sopra i 50 anni.

ovaio, stomaco, piccolo intestino, pelvi renale ed uretere, sistema pancreatico biliare).

Anche la sindrome di Lynch è geneticamente eterogenea: essa può, infatti, essere causata da mutazioni a carico di almeno quattro diversi geni.

Perché un Ambulatorio di Genetica Oncologica per i carcinomi del colon-retto?

Perché sia la morbilità che la mortalità delle forme ereditarie di CCR possono essere ridotte una volta che sia accertato il rischio familiare o ereditario del paziente e che sia intrapreso un programma di sorveglianza e trattamento altamente mirato.

Al fine di favorire l'accesso dei soggetti con rischio familiare di CCR agli opportuni protocolli di sorveglianza, il CSPO (Centro per lo Studio e la Prevenzione Oncologica), e la Struttura Operativa Dipartimentale di Genetica Medica dell'Azienda Ospedaliera Careggi/Università degli Studi di Firenze, in collaborazione con il Dipartimento Oncologico dell'ASL 10 di Firenze hanno attivato un servizio clinico multidisciplinare specializzato nell'approccio e nella gestione di tali patologie (Ambulatorio di Genetica Oncologica - AGO).

A chi è rivolto il servizio?

Potranno essere indirizzati all'Ambulatorio i soggetti che rientrano nelle categorie con aumento di *rischio alto* per i quali vengono proposti specifici protocolli di sorveglianza e/o trattamento dettagliatamente descritti nel: **"Progetto per l'attivazione di un ambulatorio multidisciplinare per la gestione clinica dei soggetti con rischio aumentato di cancro coloretale"** consultabile nel sito del CSPO (www.cspo.it) e di cui si allega un breve sunto (vedi allegato 1 per soggetti affetti da FAP/AFAP e allegato 2 per soggetti affetti da HNPCC).

Per quanto riguarda la categoria con aumento di **rischio moderato**, ai soggetti con pregresso carcinoma colo-rettale potrà essere consigliato di effettuare una colonscopia ogni 3 anni, se permangono asintomatici.

Ai loro familiari a rischio secondo quanto raccomandato dalla American Gastroenterological Association (AGA) nel 2003, può essere ragionevole proporre una colonscopia all'età di 40 anni o di 10 anni inferiore rispetto all'età alla diagnosi del più giovane tra gli affetti di CCR nella famiglia.

L'esame coloscopico deve essere effettuato ogni 5 anni.

Come è organizzato il servizio?

Gli utenti che affluiranno agli ambulatori attraverso i Medici di Medicina Generale e gli specialisti avranno un primo colloquio con un *medico genetista* con:

- ricostruzione dell'albero genealogico
- esame della documentazione clinica
- valutazione del rischio per i parenti del soggetto affetto
- discussione dei protocolli diagnostici e di sorveglianza disponibili sia per i soggetti affetti che per quelli a rischio
- eventuale proposta di esecuzione di test genetici.

Il medico genetista, in base ai dati clinici a sua disposizione, potrà raccomandare al paziente l'effettuazione di ulteriori indagini.

Al termine degli accertamenti diagnostici, il medico genetista compilerà un referto conclusivo per il paziente e per il medico di fiducia indicato dal paziente stesso, contenente eventuali proposte di follow-up.

Il servizio si farà carico, con il consenso del paziente, di gestire le necessarie scadenze di sorveglianza previste dagli opportuni protocolli. Il paziente potrà scegliere se eseguire tali accertamenti presso il CSPO oppure se rivolgersi ad altre strutture di sua fiducia.

Presso il CSPO è disponibile, inoltre, un servizio di supporto psicologico che potrà assistere i malati e i loro familiari in caso di necessità.

L'effettuazione dei test genetici specificamente raccomandati nei protocolli di sorveglianza per la FAP, l'HNPCC e le altre forme di predisposizione maggiore, per le quali i geni responsabili sono noti, verrà svolta dalla Struttura Operativa Dipartimentale di Genetica Medica dell'Azienda Ospedaliera Careggi/Università degli Studi di Firenze.

ALLEGATO 1
PROTOCOLLO DI SORVEGLIANZA PER SOGGETTI CON FAP/AFAP

Nei soggetti a rischio che risultano portatori di una mutazione presente nella famiglia, dovrebbe essere eseguita una *sigmoidoscopia con cadenza annuale o ogni due anni* a cominciare dall'età di 10-12 anni; tale screening va proseguito fino all'insorgenza dei polipi.

Nei membri a rischio di una famiglia il cui status genetico sia sconosciuto è consigliabile iniziare l'esame endoscopico sempre intorno ai 10-12 anni ed eseguirlo ogni anno o ogni due anni fino all'età di 40 anni. Da questa età in poi, qualora non si riscontrino polipi, la cadenza diventa triennale e infine, dai 55 anni in poi, si può passare alle indagini di screening raccomandate per la popolazione generale.

Dopo una diagnosi di FAP è consigliabile un *esame endoscopico del tratto gastrointestinale superiore* per individuare la presenza di polipi gastrici e intestinali e per stabilire le loro caratteristiche istologiche. Se sono presenti adenomi duodenali, il paziente richiede una stretta sorveglianza per cogliere la progressione verso una displasia severa e poi verso la franca malignità di questi polipi; pertanto, andrebbe eseguito un *esame endoscopico ogni anno*. Se gli adenomi sono assenti l'esame può essere effettuato ogni 3 anni. A causa dell'aumentato rischio dei soggetti con FAP di sviluppare tumori dell'ampolla di Vater, è consigliabile, durante l'endoscopia, effettuare una *biopsia della grande ampolla* anche se, apparentemente, essa si presenta normale. Nei soggetti con AFAP è più indicata una sorveglianza mediante pancoloscopia, da iniziare verso i 15-20 anni, a seconda dell'età a cui si manifestano i polipi all'interno della famiglia.

Fino ad oggi non sono stati sviluppati protocolli di sorveglianza per gli altri tumori associati con FAP a causa dei pochi casi segnalati e per la mancanza di prove che la sorveglianza possa modificarne l'esito.

ALLEGATO 2
PROTOCOLLO DI SORVEGLIANZA PER SOGGETTI CON HNPCC

Lo screening nei pazienti HNPCC e nei loro familiari deve essere fatto mediante colonscopia a causa dell'aumentata incidenza di adenomi e cancri a localizzazione prossimale.

Gli individui con diagnosi genetica o clinica di HNPCC o che comunque abbiano un rischio, elevato ($\geq 25\%$) di essere eterozigoti per mutazioni nei geni del mismatch repair (MMR) dovrebbero sottoporsi a colonscopia ogni 1-2 anni a partire dall'età di 20-25 anni, oppure 10 anni prima dell'età in cui è stata fatta diagnosi di carcinoma coloretale al più giovane parente affetto.

Nei portatori di mutazione nota dovrebbe essere considerata la colonscopia annuale.

Per i soggetti a rischio, ci sono ipotesi di sorveglianza anche per i tumori in sedi diverse dal colon.

In particolare, i protocolli di sorveglianza per quanto riguarda i tumori di endometrio e ovaio contemplano l'esecuzione ogni uno, due anni, a partire dall'età di 30-35 anni, di visita ginecologica ed ecografia transvaginale. Tuttavia, l'efficacia di tali misure di sorveglianza non è comprovata.

Nelle famiglie in cui sia presente un interessamento del tratto gastroenterico superiore o di quello urinario, dovrebbero essere eseguiti la gastroscopia, l'ecografia renale e l'esame citologico del sedimento urinario ogni uno-due anni a partire dall'età di 30-35 anni.

Appendice

Andamento dell'incidenza e della mortalità in regione Toscana dei tumori oggetto di un programma di screening

Emanuele Crocetti, Eugenio Paci, Claudio Sacchetti, Lucia Giovannetti, Adele Seniori Costantini

Riportiamo (tabella 1) il numero assoluto dei nuovi casi di tumore della mammella, del colon retto e del utero stimati per il 2002. Riportiamo anche il numero dei decessi attribuiti a tali cause nello stesso

anno. Abbiamo incluso fra i tumori dell'utero quelli della cervice, quelli del corpo e quelli a sede non specificata.

Tab. 1 - Numero di morti per tumore della mammella femminile, dell'utero e del colon-retto nell'anno 2002, e stima dei casi di malattia attesi per singola Azienda USL della Regione Toscana

	Tumore alla mammella		Tumore del colon-retto (1)				Tumore dell'utero (2)				Popolazione	
	Dec.	Casi inc.	femmine		maschi		cervice	corpo	n.a.s.	Casi inc.	femmine	maschi
Azienda USL 1 Massa e Carrara	46	149	36	77	41	96	0	2	11	46	103012	94640
Azienda USL 2 Lucca	49	183	48	88	44	92	2	1	12	45	109624	101837
Azienda USL 3 Pistoia	62	202	72	112	70	155	1	0	8	64	139692	128811
Azienda USL 4 Prato	50	165	37	90	62	123	3	0	10	36	116937	110949
Azienda USL 5 Pisa	61	274	72	128	66	178	6	7	8	59	163281	152567
Azienda USL 6 Livorno	72	323	72	158	73	203	0	3	16	66	174680	160543
Azienda USL 7 Siena	42	204	66	127	80	169	0	3	8	52	130495	121793
Azienda USL 8 Arezzo	46	199	74	121	72	174	0	3	20	61	166251	157037
Azienda USL 9 Grosseto	46	176	52	98	58	128	2	4	5	50	109740	101346
Azienda USL 10 Firenze	182	697	180	360	195	445	4	11	23	176	406844	369106
Azienda USL 11 Empoli	42	156	39	101	50	126	1	2	10	45	111989	105849
Azienda USL 12 Viareggio	22	137	35	67	46	77	0	1	10	35	84321	76462
REGIONE TOSCANA	720	2865	783	1527	857	1966	19	37	141	735	1816866	1680940

(1) incluso 159.0 intestino n.a.s.

(2) cervice, corpo e utero n.a.s.

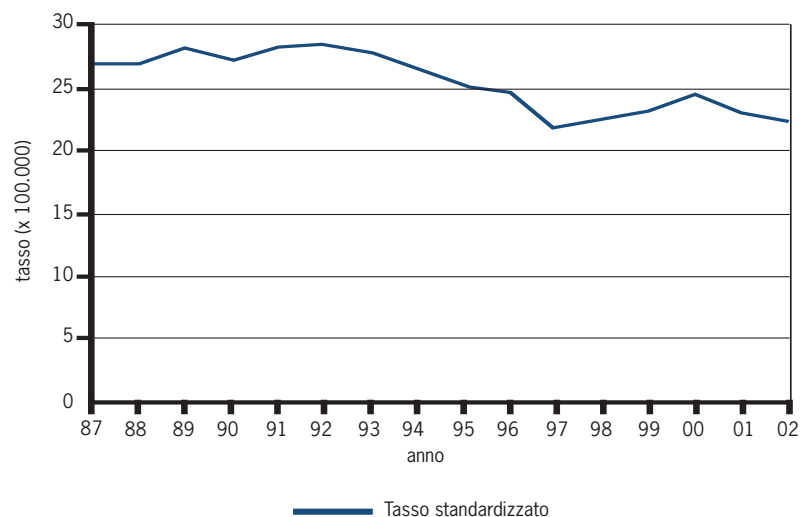
Fonte: Registro Tumori Toscano (RTT), Registro Mortalità Regionale (RMR)

Web: www.cspo.it

La figura 1 riporta l'andamento temporale della mortalità per il tumore della mammella femminile nella regione Toscana (1987-2002); la figura 2 riporta l'andamento dell'incidenza (1985-2001) e della mortalità (1985-2002) per tumore della mammella femminile nell'area del Registro Tumori Toscano (Province

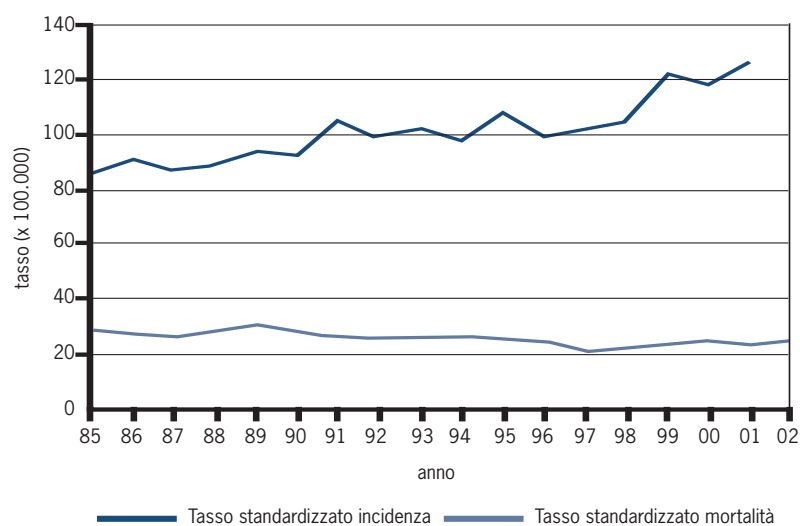
Firenze e Prato). L'incidenza (nuovi casi di malattia) è disponibile solo per l'area del Registro Tumori Toscano. Il tasso standardizzato (sulla popolazione europea) di incidenza e mortalità permette di confrontare popolazioni e periodi diversi nella distribuzione per età.

Fig. 1 - Mortalità per tumore della mammella femminile nella regione Toscana



Fonte: Registro Mortalità Regionale (RMR)

Fig. 2 - Incidenza e mortalità per tumore della mammella femminile nelle Province di Firenze e Prato

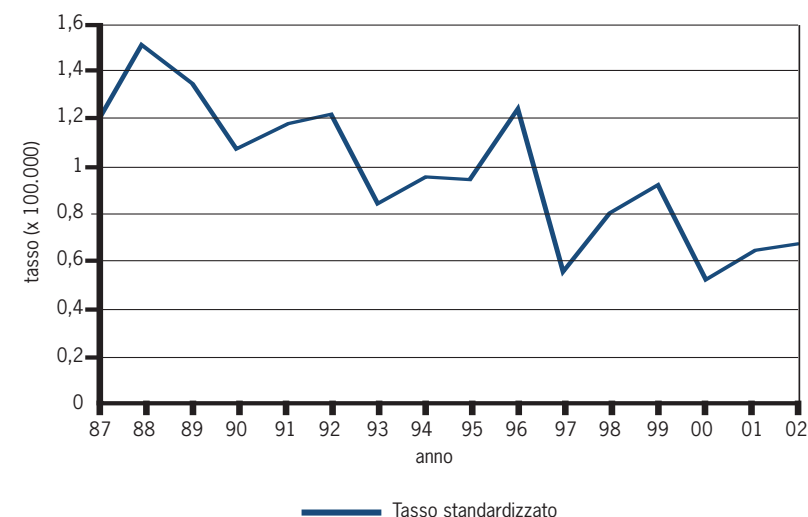


Fonte: Registro Tumori Toscano (RTT), Registro Mortalità Regionale (RMR)

La figura 3 riporta l'andamento temporale della mortalità per tumore della cervice uterina nella regione Toscana (1987-2002); la figura 4 riporta l'andamento dell'incidenza (1985-2001) e della mortalità (1985-2002) per tumore della cervice uterina nell'area del Registro Tumori Toscano (Prov.

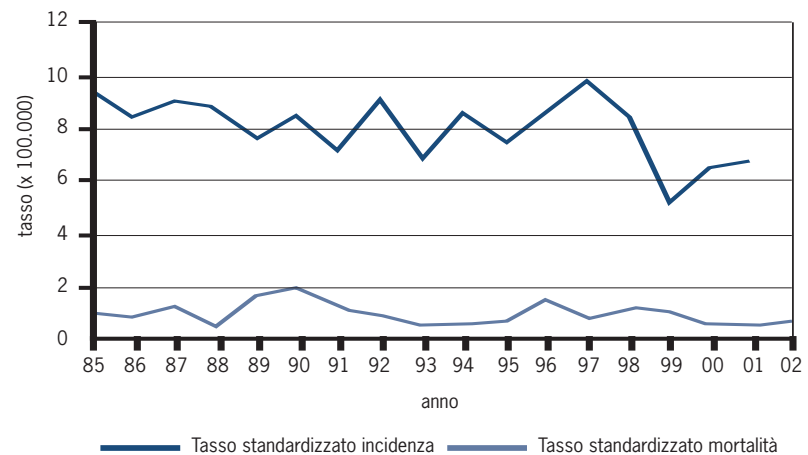
Firenze e Prato). L'incidenza (nuovi casi di malattia) è disponibile solo per l'area del Registro Tumori Toscano. Il tasso standardizzato (sulla popolazione europea) di incidenza e mortalità permette di confrontare popolazioni e periodi diversi nella distribuzione per età.

Fig. 3 - Mortalità per tumore della cervice uterina nella regione Toscana



Fonte: Registro Mortalità Regionale (RMR)

Fig. 4 - Incidenza e mortalità per tumore della cervice uterina nelle Province di Firenze e Prato

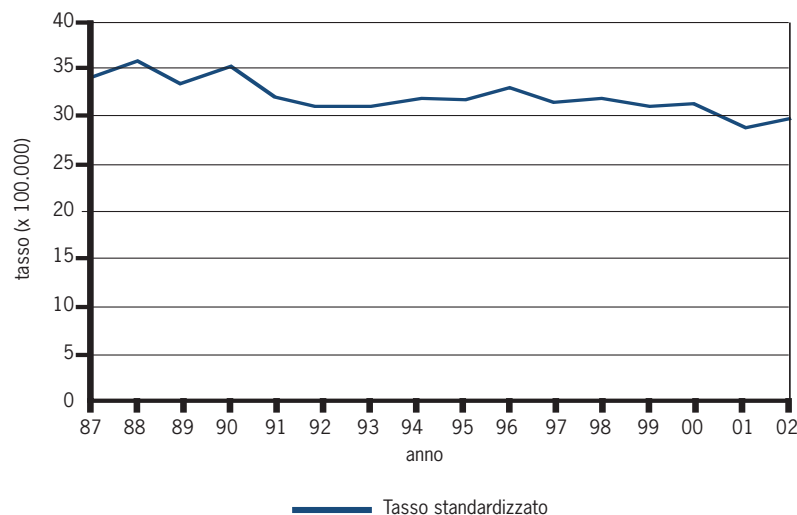


Fonte: Registro Tumori Toscano (RTT), Registro Mortalità Regionale (RMR)

La figura 5 riporta l'andamento temporale della mortalità per tumore del colon-retto nei maschi nella regione Toscana (1987-2002); la figura 6 riporta l'andamento dell'incidenza (1985-2001) e della mortalità (1985-2002) per tumore del colon-retto nei maschi nell'area del Registro Tumori Toscano

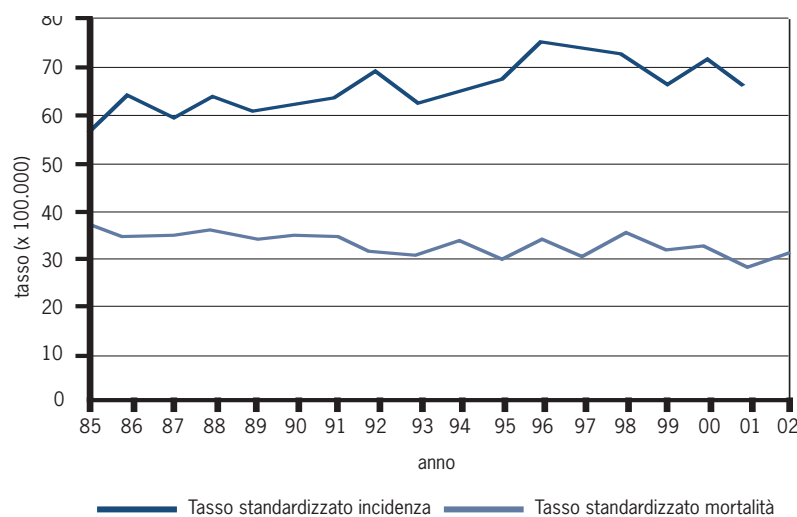
(Province Firenze e Prato). L'incidenza (nuovi casi di malattia) è disponibile solo per l'area del Registro Tumori Toscano. Il tasso standardizzato (sulla popolazione europea) di incidenza e mortalità permette di confrontare popolazioni e periodi diversi nella distribuzione per età.

Fig. 5 - Mortalità per tumore del colon-retto nei maschi nella regione Toscana



Fonte: Registro Mortalità Regionale (RMR)

Fig. 6 - Incidenza e mortalità per tumore del colon-retto nei maschi nelle Province di Firenze e Prato

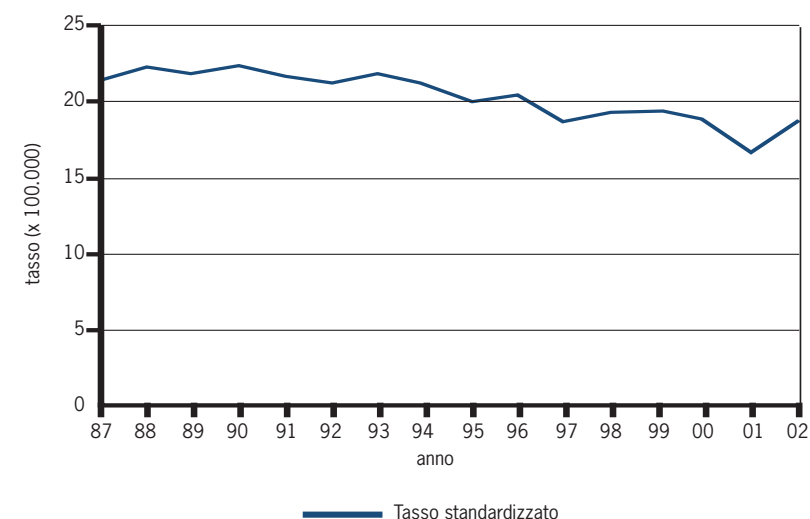


Fonte: Registro Tumori Toscano (RTT), Registro Mortalità Regionale (RMR)

La figura 7 riporta l'andamento temporale della mortalità per tumore del colon-retto nelle femmine nella regione Toscana (1987-2002); la figura 8 riporta l'andamento dell'incidenza (1985-2001) e della mortalità (1985-2002) per tumore del colon-retto nelle femmine nell'area del Registro Tumori Toscano (Province Firenze e Prato).

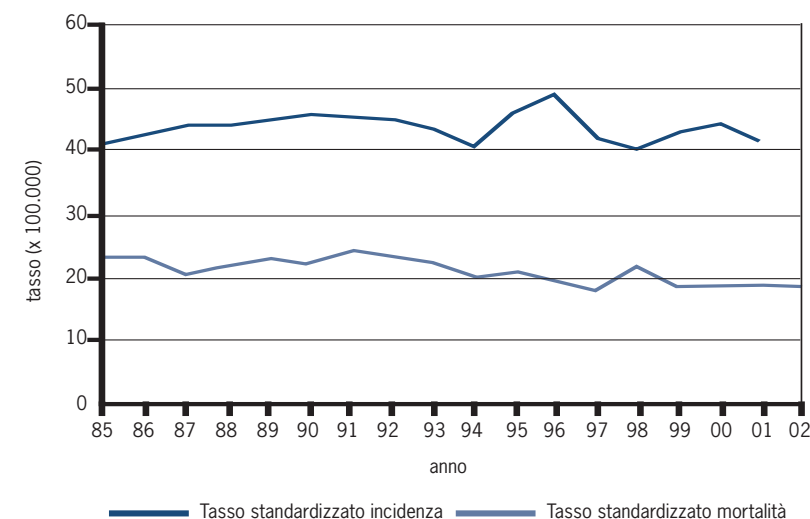
L'incidenza (nuovi casi di malattia) è disponibile solo per l'area del Registro Tumori Toscano. Il tasso standardizzato (sulla popolazione europea) di incidenza e mortalità permette di confrontare popolazioni e periodi diversi nella distribuzione per età.

Fig. 7 - Mortalità per tumore del colon-retto nelle femmine nella regione Toscana



Fonte: Registro Mortalità Regionale (RMR)

Fig. 8 - Incidenza e mortalità per tumore del colon-retto nelle femmine nelle Province di Firenze e Prato



Fonte: Registro Tumori Toscano (RTT), Registro Mortalità Regionale (RMR)

I programmi
aziendali per
lo screening
oncologico
in Toscana

Azienda USL 1 Massa Carrara

Screening mammografico

Responsabile Organizzativo: Dr. Bruno Bianchi, Responsabile Distretto di Carrara Centro
Responsabile Clinico: Dr. Mirco Lombardi, Direttore Chirurgia Generale, S.O. Carrara
Responsabile Valutativo: Dr. Giorgio Lambruschi, U.O. Radiodiagnostica, S.O. Massa

Collaboratori: Dr.ssa Chiara Musetti, Distretto di Carrara Centro
 Dr.ssa Francesca Potenza, Distretto di Carrara Centro
 I.P. Laura Farina, Distretto di Carrara Centro

Fisico Referente

Dr. Mauro Bergamini, Responsabile Fisica Sanitaria

Screening cervicale

Responsabile Organizzativo: Dr. Ubaldo Bola, Responsabile U.O. Attività Sanitarie di Comunità
Responsabile Clinico: Dr. Paolo Migliorini, Direttore U.O. Ostetricia e Ginecologia, S.O. Massa e S.O. Pontremoli
Responsabile Valutativo: Dr. Flavio Pietrini, Responsabile U.O. Anatomia e Istologia Patologica

Collaboratori: Dr.ssa Giovanna Rossi, Responsabile Distretto di Massa Centro
 Dr. Bruno Bianchi, Responsabile Distretto Carrara Centro
 Sig. Guglielmo Tornabene, U.O. Tecnologie e Procedure Informatiche

Screening coloretale (non attivo)

Responsabile Organizzativo: Dr. Ubaldo Bola, Responsabile U.O. Attività Sanitarie di Comunità
Responsabile Clinico: Dr. Franco Pincione, Responsabile Servizio Endoscopia Digestiva, S.O. Carrara
Responsabile Valutativo: Dr.ssa Alessandra Del Genovese, Direttore U.O. Laboratorio di Analisi

Collaboratori: Dr.ssa Mila Panichi, Referente Laboratori di Analisi, P.O. Apuana

Azienda USL 2 Lucca

Screening mammografico

Responsabile Organizzativo: Dr.ssa Enrica Ercolini, U.O. Radiologia, Ospedale di Lucca
Responsabile Clinico: Dr. Carlo De Santi, U.O. Radiologia, Ospedale di Lucca
Responsabile Valutativo: Dr. Sergio Coccioli, U.O. Epidemiologia

Collaboratori: Dr.ssa Daniela Giorgi, U.O. Epidemiologia

Fisico Referente

Dr. Alessandro Lazzari, Responsabile Fisica Sanitaria, P.O. Campo di Marte, Lucca

Screening cervicale

Responsabile Organizzativo: Dr.ssa Laura Pfanner, U.O. Anatomia Patologica, Ospedale di Lucca
Responsabile Clinico: Dr. Alessandro Melani, U.O. Ostetricia e Ginecologia, Ospedale di Lucca
Responsabile Valutativo: Dr. Sergio Coccioli, U.O. Epidemiologia

Collaboratori: Dr.ssa Daniela Giorgi, U.O. Epidemiologia

Screening coloretale

Responsabile Organizzativo: Dr.ssa Giovanni Finucci, U.O. Endoscopia Chirurgica, Ospedale di Lucca
Responsabile Clinico: Prof. Giovanni Gujana, U.O. Chirurgia Generale
Responsabile Valutativo: Dr. Sergio Coccioli, U.O. Epidemiologia

Collaboratori: Dr.ssa Daniela Giorgi, U.O. Epidemiologia

Azienda USL 3 Pistoia

Screening mammografico

Responsabile Organizzativo: Dr. Patrizio Pacini, U.O. Radiologia, Zona Pistoia
Responsabile Clinico: Dr. Patrizio Pacini, U.O. Radiologia, Zona Pistoia
Responsabile Valutativo: Dr. Maurizio Rapanà, F.I. di Epidemiologia
Referente Zona Valdinievole: Dr. Giuseppe Cristiano, U.O. Radiologia, Zona Valdinievole

Collaboratori: Ass. San. Lucia Ieri, U.F.C. Assistenza Comunitaria di Comunità

Fisico Referente

Dr. Luca Bernardi, U.O. Fisica Sanitaria

Screening cervicale

Responsabile Organizzativo: Dr.ssa Paola Delia Marini, U.F.S. Consultoriale, Zona Valdinievole
Responsabile Clinico: Dr.ssa Paola Delia Marini, U.F.S. Consultoriale, Zona Valdinievole
Responsabile Valutativo: Dr. Maurizio Rapanà, F.I. di Epidemiologia
Referente Zona Pistoia: Dr.ssa Paola Apicella, U.O. Anatomia Patologica

Collaboratori: Ass. San. Lucia Ieri, U.F.C. Assistenza Comunitaria di Comunità

Screening coloretale

Responsabile Organizzativo: Dr. Ettore Torelli, Sezione di Endoscopia Digestiva, Zona Pistoia
Responsabile Clinico: Dr. Ettore Torelli, Sezione di Endoscopia Digestiva, Zona Pistoia
Responsabile Valutativo: Dr. Maurizio Rapanà, F.I. di Epidemiologia
Referente Zona Valdinievole: Dr. Alessandro Natali, Sezione Gastroenterologia, Zona Valdinievole

Collaboratori: Ass. San. Lucia Ieri, U.F.C. Assistenza Comunitaria di Comunità

Azienda USL 4 Prato

Screening mammografico

Responsabile Organizzativo: Dr. Alessandro Battaglia, Responsabile Centro Prevenzione Oncologica, Prato
Responsabile Clinico: Dr. Anna Cruciani, U.O. Radiologia, Ospedale Misericordia e Dolce, Prato
Responsabile Valutativo: Dr. Francesco Cipriani, U.O. Epidemiologia

Fisico Referente

Dr.ssa Barbara Lazzari, U.O. Fisica Sanitaria, Azienda USL 3 Pistoia

Screening cervicale

Responsabile Organizzativo: Dr. Alessandro Battaglia, Responsabile Centro Prevenzione Oncologica, Prato
Responsabile Clinico: Dr. Paolo Giusti, Centro Prevenzione Oncologica, Prato
Responsabile Valutativo: Dr. Francesco Cipriani, U.O. Epidemiologia

Screening coloretale (attivo dal 2005)

Responsabile Organizzativo: Dr. Alessandro Battaglia, Responsabile Centro Prevenzione Oncologica, Prato
Responsabile Clinico: Dr. Alberto Candidi Tommasi, Servizio di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, Ospedale di Prato
Responsabile Valutativo: Dr. Francesco Cipriani, U.O. Epidemiologia, Prato

Azienda USL 5 Pisa

Screening mammografico

Responsabile Organizzativo: Dr.ssa Lina Mameli, U.O. Radiologia, P.O. "F. Lotti" Pontedera
Responsabile Clinico: Dr.ssa Maria Cristina Cossu, U.O. Radiologia 2, P.O. Cisanello, AO Pisana
Responsabile Valutativo: Dr.ssa Maida Perco, U.O. Epidemiologia

Fisico Referente

Dr. Mauro Lazzeri, Servizio Fisica Sanitaria, S.O. di Santa Chiara, AO Pisana

Screening cervicale

Responsabile Organizzativo: Ostetrica Maria Teresa Fantozzi, U.O. Ostetricia e Ginecologia, P.O. "F. Lotti" Pontedera
Responsabile Clinico: Dr.ssa Sandra Allegretti, U.O. Ostetricia e Ginecologia, P.O. "F. Lotti" Pontedera
Responsabile Valutativo: Dr.ssa Maida Perco, U.O. Epidemiologia

Screening coloretale

Responsabile Organizzativo: Dr. Gianluigi Venturini, U.O. Medicina Generale 1, P.O. "F. Lotti" Pontedera
Responsabile Clinico: Dr. Gianluigi Venturini, U.O. Medicina Generale 1, P.O. "F. Lotti" Pontedera
Responsabile Valutativo: Dr.ssa Maida Perco, U.O. Epidemiologia

Azienda USL 6 Livorno

Screening mammografico

Responsabile Organizzativo: Dr. Paolo Lopane, Responsabile Corat
Responsabile Clinico: Dr. Andrea Bardelli, Corat
Responsabile Valutativo: Dr. Salvatore De Masi, Sezione Epidemiologia

Fisico Referente

Dr. Alessandro Tofani, U.O. Fisica Sanitaria, P.O. Livorno

Screening cervicale

Responsabile Organizzativo: Dr. Paolo Lopane, Responsabile Corat
Responsabile Clinico: Dr. Ettore Simoncini, Ginecologo Convenzionato USL
Responsabile Valutativo: Dr. Salvatore De Masi, Sezione Epidemiologia

Screening coloretale

Responsabile Organizzativo: Dr. Paolo Lopane, Responsabile Corat
Responsabile Clinico: Dr. Massimo Campana, U.O. Chirurgia 2
 Dr. Giovanni Niccoli, U.O. Medicina 2
Responsabile Valutativo: Dr. Carlo Maffei, Sezione Epidemiologia

Azienda USL 7 Siena

Screening mammografico

Responsabile Organizzativo: Dr.ssa Alessandra Bagnoli, Dipartimento di Prevenzione
Responsabile Clinico: Dr. Simone Venezia, U.O. Radiologia, Ospedali Riuniti della Valdichiana
Responsabile Clinico
Zona Senese: Prof. Walter Renato Giofrè, Direttore Centro Interdipartimentale per la Ricerca Applicata in Senologia (CIRAS), Policlinico Universitario Le Scotte, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese
Responsabile Valutativo: Dr. Luca Scali, U.O. Epidemiologia, Centro Direzionale

Fisico Referente

Dr. Mauro Sani, Direttore U.O. C. Fisica Sanitaria, Azienda Ospedaliera Universitaria Siena

Screening cervicale

Responsabile Organizzativo: Dr.ssa Alessandra Bagnoli, Dipartimento di Prevenzione
Responsabile Clinico: Dr.ssa Elena Monti, Poliambulatorio, Distretto di Siena
Responsabile Valutativo: Dr. Luca Scali, U.O. Epidemiologia, Centro Direzionale

Screening coloretale (non attivo)

Responsabile Organizzativo: Dr.ssa Alessandra Bagnoli, Dipartimento di Prevenzione
Responsabile Clinico: Dr. Paolo Galgani, Sezione Endoscopia Digestiva, Poggibonsi
Responsabile Valutativo: Dr. Luca Scali, U.O. Epidemiologia, Centro Direzionale

Azienda USL 8 Arezzo

Screening mammografico

Responsabile Organizzativo: Dr. Pierluigi Rossi, Direttore Distretto Zona Aretina
Responsabile Clinico: Dr. Francesco D'Elia, U.O. Radiologia
Responsabile Valutativo: Dr. Paolo Ghezzi, Direttore Dipartimento Oncologico

Collaboratori: Dr. Bruno Lambruschini, Responsabile Tecnici Sanitari di Radiologia Medica e Organizzazione Unità Mobile Mammografica

Fisico Referente

Dr. Mauro Sani, Direttore U.O. C. Fisica Sanitaria, Azienda Ospedaliera Universitaria Siena

Screening cervicale

Responsabile Organizzativo: Dr. Pierluigi Rossi, Direttore Distretto Zona Aretina
Responsabile Clinico: Dr. Antonio D'Avella, U.O. Ostetricia e Ginecologia
Responsabile Valutativo: Dr. Paolo Ghezzi, Direttore Dipartimento Oncologico

Collaboratori: Dr. Vincenzo Sforza, Direttore U.O. Anatomia Patologica

Screening coloretale

Responsabile Clinico: Dr. Donato Angioli, Direttore U.O. Gastroenterologia
Responsabile Valutativo: Dr. Paolo Ghezzi, Direttore Dipartimento Oncologico
Collaboratori: Dr. Paolo Ceccatelli, U.O. Gastroenterologia
 Dr.ssa Francesca Pompili, Borsista Lega Italiana Lotta contro i Tumori

Azienda USL 9 Grosseto

Screening mammografico

Responsabile Organizzativo: Prof. Erasmo Rondanelli, Direttore U.O. Anatomia Patologica, Ospedale della Misericordia, Grosseto
Responsabile Clinico: Dr.ssa Alessandra Buonavia, U.O. Radiologia, Ospedale della Misericordia, Grosseto
Responsabile Valutativo: Dr.ssa Roberta Rosati, U.O. Anatomia Patologica, Ospedale della Misericordia, Grosseto

Fisico Referente

Dr. Elena Busatti, U.O. Fisica Sanitaria, Ospedale della Misericordia, Grosseto

Screening cervicale

Responsabile Clinico: Dr. Riccardo Motta, U.O. Ostetricia e Ginecologia, Ospedale della Misericordia, Grosseto
Responsabile Valutativo: Dr.ssa Roberta Rosati, U.O. Anatomia Patologica, Ospedale della Misericordia, Grosseto
Collaboratori: Dr.ssa Laura Rossi, U.O. Ostetricia e Ginecologia, Ospedale della Misericordia, Grosseto

Screening coloretale (non attivo)

Responsabile Organizzativo: Prof. Erasmo Rondanelli, Direttore U.O. Anatomia Patologica, Ospedale della Misericordia, Grosseto
Responsabile Clinico: Dr. Sergio Quaranta, U.O. Gastroenterologia, Ospedale della Misericordia, Grosseto
Responsabile Valutativo: Dr.ssa Roberta Rosati, U.O. Anatomia Patologica, Ospedale della Misericordia, Grosseto

Azienda USL 10 Firenze

Referente Azienda Sanitaria Firenze

Dr. Daniele Romeo, Coordinatore Dipartimento Cure Primarie

Screening mammografico

Responsabile Organizzativo: Dr.ssa Daniela Ambrogetti, U.O. Prevenzione Secondaria Screening - CRR, CSPO Firenze
Responsabile Clinico: Dr.ssa Daniela Ambrogetti, U.O. Prevenzione Secondaria Screening - CRR, CSPO Firenze
Responsabile Valutativo: Dr. Eugenio Paci, U.O. Epidemiologia Clinico-descrittiva, CSPO Firenze
 Dr. Marco Zappa, U.O. Epidemiologia Clinico-descrittiva, CSPO Firenze
Collaboratori: Dr.ssa Patrizia Falini, U.O. Epidemiologia Clinico-descrittiva, CSPO Firenze
 Dr.ssa Paola Mantellini, Prevenzione Secondaria Screening - CRR, CSPO Firenze
 Sig.ra Paola Piccini, U.O. Epidemiologia Clinico-descrittiva, CSPO Firenze

Fisico Referente

Dr.ssa Barbara Lazzari, U.O. Fisica Sanitaria, Azienda USL 3 Pistoia

Screening cervicale

Responsabile Organizzativo: Dr.ssa Anna Iossa, U.O. Prevenzione Secondaria Screening - CRR, CSPO Firenze
Responsabile Clinico: Dr.ssa Silvia Cecchini, U.O. Diagnostica Medica per Immagini, CSPO Firenze
 Dr.ssa Maria Paola Cariaggi, U.O. Citopatologia, CSPO Firenze
Responsabile Valutativo: Dr. Marco Zappa, U.O. Epidemiologia Clinico-descrittiva, CSPO Firenze
Collaboratori: Ostetrica Carmelina Di Pierro, U.O. Tecnico-Professionale Area Infermieristica, CSPO Firenze
 Dr.ssa Carmen Beatriz Visioli, U.O. Epidemiologia Clinico-descrittiva, CSPO Firenze

Screening coloretale (non attivo)

Responsabile Organizzativo: Dr.ssa Grazia Grazzini, U.O. Prevenzione Secondaria Screening - CRR, CSPO Firenze
Responsabile Clinico: Dr. Guido Castiglione, U.O. Diagnostica Medica per Immagini, CSPO Firenze
 Dr. Massimo Confortini, U.O. Citologia Analitica e Biomolecolare, CSPO Firenze
 Dr. Franco Franceschini, Chirurgia Generale II, Ospedale S. Maria Annunziata, Firenze
Responsabile Valutativo: Dr. Marco Zappa, U.O. Epidemiologia Clinico-descrittiva, CSPO Firenze
Collaboratori: Dr.ssa Carmen Beatriz Visioli, U.O. Epidemiologia Clinico-descrittiva, CSPO Firenze

Azienda USL 11 Empoli

Screening mammografico

Responsabile Organizzativo: Dr. Luigi Rossi, Dipartimento Cure Primarie
Responsabile Clinico: Dr. Sandro Santini, Direttore Dipartimento Diagnostica per Immagini,
 P.O. San Giuseppe, Empoli
Responsabile Valutativo: Dr. Luigi Rossi, Dipartimento Cure Primarie
Collaboratori: Dr. Andrea Marrucci, Dipartimento Diagnostica per Immagini,
 P.O. San Giuseppe, Empoli
 Dr. Paolo Turini, Dipartimento Diagnostica per Immagini,
 P.O. San Pietro Igneo, Fucecchio
 Sig.ra Debora Marovelli, Dipartimento Cure Primarie
 Sig. Carlo Caponi, Dipartimento Diagnostica per Immagini,
 P.O. San Pietro Igneo, Fucecchio

Fisico Referente

Dr. Renzo Gamucci, Libero Professionista

Screening cervicale

Responsabile Organizzativo: Dr. Luigi Rossi, Dipartimento Cure Primarie
Responsabile Clinico: Dr. Mauro Biancalani, Responsabile U.O.C. Anatomia Patologica,
 P.O. San Giuseppe, Empoli
Responsabile Valutativo: Dr. Luigi Rossi, Dipartimento Cure Primarie
Collaboratori: Sig.ra Debora Marovelli, Dipartimento Cure Primarie
 Ostetrica Antonella Ciampalini, Dipartimento Cure Primarie
 Ostetrica Luana Gherardini, Dipartimento Cure Primarie
 Ostetrica Isa Mancini, Dipartimento Cure Primarie

Screening coloretale

Responsabile Organizzativo: Dr. Luigi Rossi, Dipartimento Cure Primarie
Responsabile Clinico: Dr. Massimiliano Biagini, Responsabile U.O.C. Gastroenterologia,
 P.O. Santa Verdiana, Castelfiorentino
Responsabile Valutativo: Dr. Luigi Rossi, Dipartimento Cure Primarie
Collaboratori: Dr. Gianluca Marrucci, Dipartimento Diagnostica di Laboratorio,
 P.O. San Giuseppe, Empoli
 Sig.ra Debora Marovelli, Dipartimento Cure Primarie
 Sig.ra Roberta Capecchi, Dipartimento Cure Primarie
 Sig.ra Marinella Chiti, Dipartimento di Prevenzione
 Sig.ra Barbara Voli, U.O.C. Gastroenterologia,
 P.O. Santa Verdiana, Castelfiorentino

Azienda USL 12 Versilia

Screening mammografico

Responsabile Organizzativo: Dr. Cesare Gentili, Responsabile U.O. Anatomia Patologica,
 Ospedale Unico "Versilia", Lido di Camaiore
Responsabile Clinico: Dr. Emilio Camerini, Responsabile U.O. Radiodiagnostica,
 Ospedale Unico "Versilia", Lido di Camaiore
Responsabile Valutativo: Dr.ssa Aurora Assunta Scarfanti, U.O. Anatomia Patologica,
 Ospedale Unico "Versilia", Lido di Camaiore

Collaboratori: Dr.ssa Anna Grazia Valchera, U.O. Radiodiagnostica,
 Ospedale Unico "Versilia", Lido di Camaiore
 Dr. Francesco Erra, U.O. Radiodiagnostica, Ospedale Unico "Versilia",
 Lido di Camaiore
 Dr. Riccardo Giuliani, U.O. Radiodiagnostica, Ospedale Unico "Versilia",
 Lido di Camaiore

Fisico Referente

Dr. Mauro Lazzeri, Servizio Fisica Sanitaria, S.O. di Santa Chiara, AO Pisana

Screening cervicale

Responsabile Organizzativo: Dr. Cesare Gentili, Responsabile U.O. Anatomia Patologica,
 Ospedale Unico "Versilia", Lido di Camaiore
Responsabile Clinico: Dr. Guido Giovannardi, U.O. Ostetricia e Ginecologia,
 Ospedale Unico "Versilia", Lido di Camaiore
Responsabile Valutativo: Dr.ssa Aurora Assunta Scarfanti, U.O. Anatomia Patologica,
 Ospedale Unico "Versilia", Lido di Camaiore

Screening coloretale (attivo dal 2005)

Responsabile Organizzativo: Dr. Claudio Ciabattini, Attività distrettuale Area Nord,
 Distretto di Pietrasanta

Finito di stampare presso la Tipografia Contini
Sesto Fiorentino
nel mese di dicembre 2004

