

Linee guida di prevenzione oncologica.
Percorsi organizzativi e diagnostici

LINEA GUIDA

Consiglio Sanitario Regionale

REGIONE
TOSCANA



Regione Toscana - Giunta Regionale

Direzione generale diritti di cittadinanza e coesione sociale

Coordinamento «Processo Regionale Linee Guida»

Pierluigi Tosi

Consiglio Sanitario Regionale - Ufficio di Presidenza

Antonio Panti

Cristiana Baggiani

Mario Barresi

Simona Dei

Giuseppe Figlini

Gian Franco Gensini

Danilo Massai

Grazia Panigada

Branka Vujovic

Settore Qualità dei servizi, governo clinico e partecipazione

Marco Menchini

Istituto Toscano Tumori

Gianni Amunni, Direzione Operativa

Hanno collaborato

Maria Bailo

Giuseppina Agata Stella

Realizzazione redazionale

Simonetta Pagliani (redazione)

Giovanna Smiriglia (grafica)

Zadig srl - via Ampère 59 - 20131 Milano - www.zadig.it

Coordinatrici della stesura 2015

Paola Mantellini, Istituto per lo studio e la prevenzione oncologica, Firenze

Elena Cavazza, Istituto per lo studio e la prevenzione oncologica, Firenze

Autori e revisori della stesura 2015

Karin Louise Andersson, Istituto per lo studio e la prevenzione oncologica, Firenze

Catia Angiolini, AUSL 3 Pistoia

Giovanni Angiolucci, Unità operativa diagnostica senologica, AUSL 8 Arezzo

Simonetta Bianchi, Istologia patologica e diagnostica molecolare, AOU Careggi, Firenze

Francesca Maria Carozzi, Istituto per lo studio e la prevenzione oncologica, Firenze

Massimo Confortini, Istituto per lo studio e la prevenzione oncologica, Firenze

Francesco D'Elia, Screening mammografico, AUSL 8 Arezzo

Iginio Dell'Amico, Endoscopia digestiva, AUSL 1 Massa-Carrara

Elisabetta Gentile, Gruppo TSRM Senonetwork Italia

Alessandro Ghelardi, AUSL 1 Massa-Carrara

Daniela Giorgi, SC Epidemiologia e screening, AUSL 2 Lucca

Grazia Grazzini, Istituto per lo studio e la prevenzione oncologica, Firenze

Anna Iossa, Istituto per lo studio e la prevenzione oncologica, Firenze

Barbara Lazzari, UO Fisica sanitaria, AUSL 3 Pistoia

Stefano Lazzi, Istituto di anatomia patologica, AOU Senese

Beatrice Mallardi, Istituto per lo studio e la prevenzione oncologica, Firenze

Luca Messerini, Istologia patologica e diagnostica molecolare, AOU Careggi, Firenze

Alessio Nastruzzi, medicina generale, AUSL 10 Firenze

Emanuele Neri, UO Radiodiagnostica 1, AOUP Pisa

Alessandra Niespolo, UOC Direzione sanitaria ospedaliera, AUSL 12 Viareggio

Andrea Nucci, SC Gastroenterologia ed endoscopia digestiva, AUSL 10 Firenze. Endoscopia digestiva, Ospedale San Giovanni di Dio

Roberto Oggioni, SC Anestesia e rianimazione AUSL 10 Firenze

Laura Pfanner, UO Anatomia patologica, PO Campo di Marte, AUSL 2 Lucca

Giulia Picozzi, Istituto per lo studio e la prevenzione oncologica, Firenze

Stefano Rapi, Laboratorio generale, AOU Careggi, Firenze

Marco Rosselli Del Turco, senologo libero professionista

Tiziana Rubeca, Istituto per lo studio e la prevenzione oncologica, Firenze

Silvia Maria Rubino, Screening cervico-carcinoma, AUSL 12 Viareggio

Lapo Sali, Università degli studi, Firenze

Aurora Assunta Scarfanti, AUSL 12 Viareggio

Andrea Stella, Radiologia della SC Senologia, AOU Senese

Ottaviano Tarantino, UOC Gastroenterologia, AUSL 11 Empoli

Anna Valchera, UOC Radiologia, AUSL 12 Viareggio

Marco Zappa, Istituto per lo studio e la prevenzione oncologica, Firenze

Componenti del gruppo allargato di consultazione

Daniela Ambrogetti, Istituto per lo studio e la prevenzione oncologica, Firenze
Giacomo Allegrini, Dipartimento oncologico, UO Oncologia medica, AUSL 5 Pisa
Mauro Biancalani, UOC Anatomia patologica, AUSL 11 Empoli
Andrea Giovanni Bonanomi, SOD Gastroenterologia 2, AOU Careggi, Firenze
Rita Bonardi, Istituto per lo studio e la prevenzione oncologica, Firenze
Beniamino Brancato, Istituto per lo studio e la prevenzione oncologica, Firenze
Alessandra Buonavia, AUSL 9 Grosseto
Giuseppe Cariti, SODC Ginecologia chirurgica oncologica, AOU Careggi, Firenze
Guido Castiglione, Istituto per lo studio e la prevenzione oncologica, Firenze
Luigi Cataliotti, Chirurgia, Università degli studi, Firenze, Senonetwork Italia
David Coletta, medicina di continuità, Ospedale San Giuseppe, AUSL 11 Empoli
Ciro Comparetto, UO Ostetricia e ginecologia/Centro di prevenzione oncologica, AUSL 4 Prato
Maria Cristina Cossu, AOU Pisana
Enrica Erolini, UOS Diagnostica enologica per immagini, AUSL 2 Lucca
Giovanni Finucci, UO Endoscopia digestiva e malattie dell'apparato digerente, AUSL 2 Lucca
Paolo Fontanari, SODC Anestesia e rianimazione di area chirurgica, DAI Anestesia e rianimazione, AOU Careggi, Firenze
Mario Franchini, Ospedale Palagi, AUSL 10 Firenze
Angiolo Gadducci, UO Ginecologia e ostetricia, Università degli studi, Pisa
Secondo Guaschino, AOU Careggi, Firenze
Andrea Herd Smith, Chirurgia senologia, AUSL 10 Firenze
Nicola Ianniciello, AUSL 10 Firenze
Mario Lombardi, AUSL 3 Pistoia
Paolo Lopane, AUSL 6 Livorno
Carlo Maffei, Centro aziendale screening, AUSL 6 Livorno
Fabrizio Magnolfi, UOC Gastroenterologia ed endoscopia digestiva, AUSL 8 Arezzo
Mario Mascalchi, Scienze tecniche mediche applicate, Università degli studi, Firenze
Carmine Mellone, Endoscopia, AUSL 7, Zona Valdichiana, Siena
Nedo Mennuti, AUSL 11 Empoli
Francesco Mirri, UOS Attività diagnostiche screening oncologici, Ospedale San Donato, AUSL 8 Arezzo
Doralba Morrone, Istituto per lo studio e la prevenzione oncologica, Firenze
Eugenio Paci, epidemiologo, Firenze
Patrizio Pacini, UO Radiologia, Ospedale S. Jacopo, AUSL 3 Pistoia
Eugenio Pattarino, medicina generale, AUSL 10 Firenze
Roberta Rosati, Organizzazione screening oncologici, AUSL 9 Grosseto
Andrea Salvetti, medicina generale, coordinatore AFT-SUD Grosseto
Ettore Simoncini, AUSL 6 Livorno
Gian Luigi Taddei, AOU Careggi, Firenze
Galliano Tinacci, UO Anatomia patologica, AUSL 10 Firenze
Carmen Beatriz Visioli, Istituto per lo studio e la prevenzione oncologica, Firenze
Alessio Zani, Centro aziendale screening, AUSL 6 Livorno

Hanno collaborato alla stesura della precedente edizione:

Giacomo Allegrini	Giovanni Finucci
Daniela Ambrogetti	Franco Franceschini
Domenico Amoroso	Elisabetta Gentile
Catia Angiolini	Daniela Giorgi
Paola Apicella	Grazia Grazzini
Massimiliano Biagini	Anna Iossa
Mauro Biancalani	Paolo Lopane
Andrea Giovanni Bonanomi	Carlo Maffei
Rita Bonardi	Paola Mantellini
Beniamino Brancato	Nedo Mennuti
Alessandra Buonavia	Francesco Mirri
Alberto Candidi Tommasi	Eugenio Paci
Paola Cariaggi	Patrizio Pacini
Giuseppe Cariti	Eugenio Pattarino
Francesca Carozzi	Laura Pfanner
Guido Castiglione	Giovanni Piccoli
Luigi Cataliotti	Roberta Rosati
Silvia Cecchini	Marco Rosselli Del Turco
Andrea Chiavacci	Luigi Rossi
Stefano Ciatto	Andrea Salvetti
Sergio Coccioli	Aurora A. Scarfanti
David Coletta	Ettore Simoncini
Ciro Comparetto	Simonetta Susini
Massimo Confortini	Carmen Visioli
Francesco D'Elia	Marco Zappa
Enrica Ercolini	

Conflitti d'interesse

I seguenti autori hanno dichiarato in passato, ma non al momento presente, consulenze:

Tiziana Rubeca e Stefano Rapi per Kyowa Hakko Bio Co. Ltd e Kyowa Hakko Chemical Co. Ltd

Grazia Grazzini per EIKEN Chemical Co. Ltd e im3d Spa

Iginio Dell'Amico per Recordati Spa

Massimo Confortini per Qiagen Spa e Uologic

Francesca Maria Carozzi per Qiagen Spa, Roche Spa e AB Analitica srl

Giacomo Allegrini per Roche Diagnostics, Teva Italia, Oncotech

Marco Rosselli Del Turco per Alliance Medical e Fora Spa

Presentazione

In un quadro socioeconomico regionale di particolare complessità quale quello attuale, la realizzazione di linee-guida per la pratica clinica continua a costituire uno dei più validi approcci esistenti per contribuire a ridurre forme inappropriate di assistenza, migliorare le prestazioni sanitarie sotto il profilo del miglior rapporto costi/benefici, migliorare lo stato di salute dei cittadini.

Nell'ambito dei contesti sanitari nei quali sono state già diffuse, le linee guida hanno rappresentato anche un valido strumento per favorire l'aggiornamento dei professionisti sanitari; aggiornamento inteso come acquisizione di nuove conoscenze derivanti dal progresso della medicina e soprattutto come formazione permanente, intesa come modificazione attiva dei comportamenti nella pratica clinica corrente. Ultimo elemento, ma non certo per importanza, di rilievo nell'introduzione delle linee-guida nella pratica clinica, è il forte impulso nella programmazione di nuove ricerche clinico scientifiche.

L'Assessore al Diritto alla Salute
Luigi Marroni

Indice

Presentazione	pag.	7
Lo <i>screening</i> oncologico	«	11
Metodologia della redazione delle raccomandazioni per l'organizzazione del percorso diagnostico degli <i>screening</i> oncologici	«	11
Principi generali e caratteristiche di un programma di <i>screening</i>	«	11
Aspetti organizzativi	«	15
Sistema informativo	«	16
Appropriatezza e qualità	«	17
Bibliografia	«	22
La comunicazione nello <i>screening</i> oncologico	«	23
La scelta informata	«	23
Il materiale informativo dello <i>screening</i>	«	23
La comunicazione dell'esito positivo del test	«	25
Le campagne informative di massa	«	26
La comunicazione alla popolazione migrante	«	26
Nuovi strumenti di comunicazione nell'era del web	«	26
Bibliografia	«	27
Lo <i>screening</i> per il tumore della mammella	«	29
Prove di efficacia	«	29
Questioni aperte	«	31
Finalità del documento	«	32
Il test di <i>screening</i> mammografico	«	32
Lettura e refertazione degli esami di <i>screening</i> mammografico	«	39
Protocolli di secondo livello	«	42
Gestione delle donne ad alto rischio di tumore mammario ereditario	«	48
<i>Follow-up</i> delle lesioni operate	«	50
Monitoraggio e indicatori	«	50
Bibliografia	«	51
Lo <i>screening</i> per il tumore della cervice uterina	«	54
Efficacia della prevenzione: dal Pap test al test HPV	«	54
Protocolli di secondo livello	«	61
Monitoraggio e indicatori	«	67
Bibliografia	«	68
Lo <i>screening</i> per il tumore del colon retto	«	71
Test mirati a rilevare la presenza di <i>marker</i> di neoplasia del colon retto nelle feci	«	71
Test basati sulla visualizzazione diretta delle lesioni neoplastiche intestinali	«	73
Gestione e controllo di qualità del test immunologico (FIT-Hb)	«	75
Protocolli di secondo livello	«	77

La diagnosi anatomico-patologica	«	89
Il ruolo della colonscopia virtuale nel secondo livello dello <i>screening</i>	«	94
<i>Follow-up</i> endoscopico degli adenomi	«	95
Questioni aperte	«	97
Monitoraggio e indicatori	«	98
Bibliografia	«	99
Raccomandazioni e informazioni in pillole per lo <i>screening</i> oncologico organizzato	«	106
Appendice: indicatori	«	108

Lo *screening* oncologico

Metodologia della redazione delle raccomandazioni per l'organizzazione del percorso diagnostico degli *screening* oncologici

La redazione di queste raccomandazioni ha visto la partecipazione e il contributo degli operatori sanitari coinvolti nei programmi di *screening* oncologico organizzato della Regione Toscana, al fine di coniugare le prove scientifiche disponibili con le necessità rilevate a livello territoriale dal coordinamento regionale, in ambito di prevenzione secondaria oncologica. La predisposizione dei documenti è volutamente partita dalle linee guida e dalle raccomandazioni pubblicate più recentemente a livello regionale, nazionale ed europeo. Questo materiale è stato revisionato e arricchito con i risultati di studi che sono stati pubblicati successivamente alle linee guida, su riviste indicizzate. I primi documenti cui si è fatto riferimento sono le raccomandazioni cliniche per il tumore della mammella, del colon retto e ginecologici dell'Istituto toscano tumori. Queste raccomandazioni sono state integrate con quanto pubblicato in ambito di linee guida europee per l'assicurazione di qualità dei programmi di *screening* mammografico, cervicale e coloretale. Relativamente ad argomenti e ambiti non trattati o non sufficientemente approfonditi, si è fatto quindi ricorso alle linee guida di altre agenzie internazionali e alle pubblicazioni che hanno riportato le prove scientifiche più recenti, in tema di *screening* oncologico organizzato. Questa attività di revisione e aggiornamento delle raccomandazioni e delle linee guida esistenti ha successivamente promosso un confronto e una discussione tra pari in merito all'adozione e all'applicabilità nel contesto locale di quanto in esse contenuto. In molti casi, le prove disponibili sono state declinate tenendo conto delle caratteristiche della popolazione che vive nel territorio regionale e della specificità dei servizi esistenti, con l'intento di rendere fattibili protocolli di dimostrata efficacia. Laddove si è valutato al momento non fattibile l'adozione di una determinata procedura, si è provveduto a dare suggerimenti che ne permettano in futuro la sua realizzazione. In altri casi, come, per esempio, la definizione dei requisiti necessari a garantire *performance* professionali adeguate degli operatori di *screening*, non si sono trovate in letteratura indicazioni specifiche e pertinenti; sono state, allora, avanzate proposte e definiti parametri di monitoraggio (a ulteriore supporto della standardizzazione di tutte le fasi del percorso) in una logica di efficienza, efficacia ed equa distribuzione delle risorse. In alcune specifiche situazioni, le cui criticità in termini di realizzazione e di efficacia sono conosciute, sono state date indicazioni meramente pratiche, ai limiti dell'istruzione operativa. Questa scelta è dichiarata e ha avuto come obiettivo quello di predisporre una sorta di manuale operativo che permetta ai programmi di adottare tempestivamente soluzioni migliorative facilmente monitorabili.

Principi generali e caratteristiche di un programma di *screening*

Con il termine programma di *screening* (PS) s'intende l'applicazione di una metodica di diagnosi precoce a una popolazione asintomatica in un programma che ha finalità di sanità pubblica; gli

obiettivi dello *screening* sono valutati come impatto del programma sulla popolazione (riduzione dell'incidenza o della mortalità della patologia oggetto dello *screening*).

Con “diagnosi precoce” s'intende l'applicazione di un test diagnostico a una persona asintomatica con l'obiettivo di individuare una malattia in una fase precoce (neoplastica o pre-neoplastica). La diagnosi precoce si propone di modificare la storia naturale della malattia attraverso una riduzione dell'incidenza, individuando lesioni precancerose (come nel caso della cervice uterina e, in parte, del colon retto) o della mortalità (come nel caso del cancro mammario e, in parte, coloretale).

La popolazione oggetto del PS è in parte selezionata a priori (di solito in base all'età, anche se possono essere introdotti anche altri criteri di selezione), in relazione ai livelli di rischio e alle aspettative di beneficio. In altre parole, si tende a scegliere popolazioni dove la prevalenza della malattia sia alta e l'aspettativa di vita relativamente lunga.

Si parla di programma di *screening* volendo indicare una serie di azioni coordinate e monitorate che comprendono: la selezione della popolazione da invitare, l'invito attivo al test di *screening*, l'esecuzione degli esami di approfondimento nei soggetti risultati positivi al test (“i sospetti”), i trattamenti per i soggetti affetti dalla patologia e così via. In questo processo, l'invito attivo rappresenta la principale azione che differenzia la procedura dall'attività spontanea di diagnosi precoce.

Un insieme di azioni così complesse richiede una serie di presupposti, che rendano il programma proponibile e attuabile. Il primo è che lo *screening* sia in grado di raggiungere l'obiettivo di salute che si propone (ridurre la mortalità e/o l'incidenza del tumore di cui si fa diagnosi precoce).

Un PS è proponibile solo se sono rispettate le seguenti condizioni:

- il tumore deve avere una lunga fase asintomatica, con precursori biologici identificabili;
- deve esistere un test capace di cogliere il tumore o i suoi precursori in tale fase;
- deve esistere una terapia che, applicata al tumore in quella fase o ai suoi precursori, modifichi la prognosi (la mortalità, non la sopravvivenza);
- deve esistere un differenziale positivo fra la somma dei vantaggi rispetto alla somma degli svantaggi determinati dallo *screening* sull'intera popolazione coinvolta.

Necessità di una lunga fase asintomatica: storia naturale della malattia e identificazione dei precursori biologici

Per poter utilizzare un test di *screening*, occorre che la storia naturale della malattia passi attraverso una lunga fase pre-clinica. Lo *screening*, infatti, è generalmente utilizzato per quelle patologie che si sviluppano attraverso stadi progressivamente più gravi della malattia. Comunque, anche in queste patologie, ci possono essere casi in cui la malattia in stadio precoce non si evolve, oppure scompare o, addirittura, rimane in fase asintomatica per tutta la durata della vita del soggetto. Quest'ultima situazione può determinare il problema della sovra-diagnosi.

La fase pre-clinica (tempo di soggiorno o *sojourn time*) di una malattia inizia quando prende l'avvio il processo patologico, ma, per la maggior parte delle malattie, tale momento è difficilmente identificabile; questa fase termina generalmente quando la persona si rivolge al medico per la presenza di sintomi. Il punto d'inizio di una malattia oncologica è un punto non identificabile, anche perché concettualmente variabile, a seconda che si voglia considerare come inizio la modificazio-

ne genica o la comparsa di un precursore o la prima formazione di cellule tumorali. Comunque, dal punto di vista dello *screening*, ha importanza il periodo definito come “fase pre-clinica individuabile” (*detectable preclinical phase*) che rappresenta quell’intervallo di tempo in cui la malattia è potenzialmente diagnosticabile dal test di *screening*. Ne deriva che la lunghezza della fase pre-clinica diagnosticabile dipende dal test di *screening* utilizzato.

Il test deve essere capace di cogliere il tumore nella fase asintomatica

Un test di *screening* non è, per definizione, un test diagnostico, cioè non permette di per sé di fare una diagnosi conclusiva. Esso, infatti, consente solamente di distinguere le persone negative dai cosiddetti “sospetti”. Alla positività allo *screening* devono seguire ulteriori accertamenti per poter concludere l’iter diagnostico. La proprietà che si richiede al test di *screening* è quella di classificare le persone che si sottopongono al test come “positive” o “negative”, ossia persone che sono o non sono, al momento dell’esecuzione del test, sospette per la malattia in oggetto. A tal fine, un test di *screening* classifica chi vi si sottopone in quattro categorie:

1. veri positivi (VP): persone sospette al test che al termine dell’iter diagnostico risultano affette dalla malattia;
2. falsi positivi (FP): persone classificate come sospette al test che al termine dell’iter diagnostico risultano non affette dalla malattia;
3. falsi negativi (FN): persone classificate come negative al test di *screening*, ma in realtà affette dalla malattia;
4. veri negativi (VN): persone classificate come negative al test ed effettivamente sane.

Deve esistere una terapia che, applicata al tumore nella fase asintomatica, ne modifichi la prognosi

Un test che dimostri di anticipare la diagnosi di un tumore non determina obbligatoriamente una riduzione di mortalità per quel tumore; anche un test di *screening* capace di identificare (e rimuovere) un precursore del tumore non è necessariamente in grado di diminuire l’incidenza di quella patologia. Inoltre, per valutare se un PS è “efficace” non basta osservare che i casi diagnosticati allo *screening* hanno una sopravvivenza più lunga: diagnosticare in anticipo comporta sempre un allungamento della sopravvivenza dopo la diagnosi, ma non è detto che quest’allungamento di sopravvivenza si tramuti in una diminuzione di mortalità. Bisogna, infatti, considerare alcune distorsioni (*bias*) inerenti all’osservazione. I più importanti sono il *lead time bias* (la distorsione dell’anticipazione diagnostica, per la quale non si può dichiarare l’efficacia di una diagnosi precoce solo sulla base dell’allungamento della sopravvivenza) e il *length bias* (la distorsione del tempo di crescita del tumore, che dipende dal fatto che all’interno della stessa tipologia di tumore esiste una notevole variabilità di comportamenti biologici. Ipotizzando che esistano più famiglie cellulari dello stesso tipo di tumore, quelle a rapida crescita e con verosimile prognosi sfavorevole e quelle a lenta crescita con prognosi più favorevole, un test di *screening* avrà più probabilità di cogliere i tumori a lenta crescita. La fase estrema di questo *bias* è la sovradiagnosi, cioè la possibilità di individuare con il test tumori a così lunga crescita che non si sarebbero mai manifesta-

ti nel corso della vita del soggetto. Dunque, il confronto tra la sopravvivenza dei casi trovati allo *screening* e quelli trovati clinicamente può essere distorto.

In un PS oncologico l'efficacia deve essere misurata sull'obiettivo di salute della diminuzione d'incidenza e/o di mortalità della patologia oggetto dell'intervento.

È utile distinguere l'efficacia teorica (*efficacy*) e l'efficacia pratica o impatto di un PS (*effectiveness*). La valutazione dell'efficacia teorica si basa, oltre che sulla ragionevolezza del meccanismo biologico indagato con lo *screening*, sui risultati di alcuni studi clinici condotti nelle migliori condizioni ideali. Questo non implica che quel dato PS sia automaticamente capace di produrre risultati in ogni situazione; per esempio, non è detto che il test sia accettabile ovunque e che la capacità degli operatori di utilizzare il test di *screening* o di eseguire i test di approfondimento sia sempre uguale quando il programma viene esteso a un territorio molto vasto.

Deve esistere un differenziale positivo tra la somma dei vantaggi e la somma degli svantaggi rispetto all'intera popolazione coinvolta

Un PS è proponibile solo se l'insieme dei benefici indotti sulla popolazione coinvolta nel programma supera l'insieme degli effetti negativi comunque determinati. Questa valutazione è, di per sé, complessa, poiché è necessario, innanzi tutto, identificare tutti i possibili benefici e tutti danni delle azioni che si mettono in campo e, poi, dare un peso a questi effetti: lo stesso evento (per esempio il richiamo conseguente a un test positivo e gli esami di accertamento che evidenzieranno l'assenza di lesioni) può essere vissuto come svantaggioso da qualcuno (per l'inutile ansia e la perdita di tempo indotte) e vantaggioso da altri (per la maggiore rassicurazione). Inoltre, i benefici e gli effetti negativi non si concentrano sulle stesse persone: la maggior parte delle persone invitate a un esame di *screening* non avrà alcun beneficio in termini di riduzione della mortalità o dell'incidenza, perché non sarebbe mai stata affetta dalla patologia; alcuni ne trarranno solo svantaggi, anche notevoli (per esempio i falsi negativi, i casi sovradiagnosticati, i casi diagnosticati che non modificano la loro storia di malattia, eccetera).

Il massimo dei benefici verrà raggiunto dalle persone cui viene diagnosticata “in tempo” la patologia e che grazie a quella diagnosi anticipata modificano la loro prognosi.

Quantificare questo insieme di vantaggi e svantaggi è complicato, anche se alcune analisi economiche (analisi costo-utilità) tentano di arrivare a questo punto.

Proprio per questa differenza di risultati (correlata al fatto che qualsiasi patologia oncologica è di per sé relativamente rara) porta alcuni ricercatori a sottolineare i limiti strutturali dei programmi di *screening*. Altri hanno obiettato a questa impostazione, rappresentando i programmi di *screening* come una sorta di “assicurazione” che il soggetto, partecipando al PS, stipula: in ogni assicurazione la maggior parte dei contraenti paga somme anche ingenti senza ricevere alcun vantaggio.

Un programma di *screening* va, dunque, valutato per gli effetti che produce sull'intera popolazione coinvolta e i protocolli e il monitoraggio dovranno essere indirizzati a rilevare non solo le capacità di diagnosi del programma (sensibilità), ma anche la capacità di limitare gli effetti negativi (specificità).

I possibili effetti negativi di uno *screening* possono essere in sintesi così elencati:

- falsa rassicurazione in seguito a test negativo, che può indurre la persona a sottostimare i sintomi e ritardare la diagnosi (falsi negativi e cancri d'intervallo);
- prolungamento della fase clinica della malattia, come conseguenza dell'anticipazione diagnostica;
- sovradiagnosi, dovuta all'identificazione di tumori a scarsa aggressività o di lesioni precancerose, anticipazione diagnostica di forme evolutive in soggetti con mortalità competitiva per altre cause (la sovradiagnosi determina quasi sempre un sovratrattamento);
- falsi positivi, da cui derivano costi individuali e sociali;
- fastidio e dolore inerente al test di *screening* o agli esami di approfondimento.

Questi effetti non possono essere del tutto eliminati; il controllo di qualità delle varie fasi del percorso di *screening* permette un loro monitoraggio e dà la possibilità di minimizzarli.

Aspetti organizzativi

Un PS può essere considerato un *disease management* (cioè un profilo assistenziale) complesso, in cui il ruolo dell'organizzazione è centrale: essa, sulla base delle linee guida disponibili, deve integrare le strutture e le professionalità di un territorio. L'efficacia di un intervento preventivo non si ottiene, infatti, solo somministrando un test diagnostico, ma integrando operativamente le fasi della diagnosi, dell'approfondimento e della terapia. Dai dati a disposizione in letteratura si sa che l'assistenza sistematica integrata, *evidence-based* e a lungo termine della popolazione affetta da malattie croniche che comportano costi elevati, è più efficace di un approccio che cura il singolo episodio per ogni singolo paziente.

I programmi di *screening*, in quanto profili complessi d'assistenza, hanno quattro caratteristiche:

- una conoscenza di base della diagnosi precoce e della terapia della malattia;
- la disponibilità di un sistema sanitario integrato;
- un processo di miglioramento continuo della qualità;
- un sistema informativo adeguato alla valutazione del processo.

Le tappe fondamentali dell'organizzazione di un programma di *screening* sono le seguenti:

- informazione e reclutamento della popolazione *target*;
- esecuzione del test di *screening*;
- approfondimento diagnostico e trattamento, se necessari;
- gestione dei flussi informativi;
- registrazione e valutazione dei dati.

Per quanto riguarda la fase dell'informazione e del reclutamento della popolazione bersaglio, è fondamentale la garanzia offerta dai Livelli essenziali di assistenza (LEA) a tutti i cittadini che ne hanno diritto, che si realizza con la spedizione delle lettere di invito, secondo la periodicità tipica di ciascuno *screening*.

Una buona qualità delle liste delle persone da invitare è raccomandabile; essa può essere monitorata attraverso la sorveglianza degli inviti inesitati.

Si raccomanda, inoltre, l'effettuazione di esclusioni prima dell'invito secondo criteri *evidence-based*

per ciascun tipo di *screening*, mediante flussi informatizzati o anche attraverso la collaborazione dei medici di medicina generale (MMG).

Una recente pubblicazione nella logica di *Health Technology Assessment* (HTA) sui metodi per aumentare la partecipazione ai programmi di *screening* oncologico, ha individuato le *best practice* in questo ambito.

E' necessaria una buona qualità dei materiali informativi (lettera d'invito, pieghevoli, eccetera) e di tutto il processo comunicativo, allo scopo di consentire un'adesione consapevole. In merito alla lettera d'invito, si è osservato un modesto effetto positivo della presenza della firma del MMG nella lettera d'invito.

Nella fase di esecuzione del test di *screening* è raccomandabile la riduzione delle barriere all'accesso (orari, sedi di erogazione). Deve inoltre essere attuato un controllo di qualità del test di *screening* e devono essere rispettati gli *standard* relativi ai tempi di invio dell'esito del test.

Il programma di *screening* deve garantire l'approfondimento diagnostico in caso di positività al test. Inoltre, deve essere attuato un controllo di qualità delle procedure diagnostico-terapeutiche e devono essere rispettati gli *standard* relativi ai tempi di effettuazione dell'approfondimento e della eventuale terapia. Nella fase di registrazione e valutazione dei dati, deve essere garantita la raccolta dei dati necessari al calcolo degli indicatori e ai flussi nei confronti del *commitment* * regionale e nazionale.

Sul piano organizzativo, le Aziende sanitarie devono:

- promuovere sul territorio i programmi di *screening*, tenendo conto del quadro epidemiologico locale e delle prove scientifiche;
- diffondere sul territorio linee di indirizzo regionali, nazionali e internazionali;
- garantire le risorse necessarie per attuare i programmi di *screening*;
- assicurare l'informazione e la sensibilizzazione della popolazione *target*;
- garantire la gestione e la valutazione dei programmi attraverso il sistema informativo e il coordinamento operativo multidisciplinare e multi professionale;
- programmare la formazione specifica degli operatori sanitari;
- assicurare il coinvolgimento dei MMG non solo per una corretta individuazione della popolazione da invitare, ma anche per il *counselling* necessario per promuovere la partecipazione dei non rispondenti e fornire supporto nella fase diagnostica e di indirizzo al trattamento.

Sistema informativo

Il sistema informativo (SI) è costituito da un complesso di attività che comprende produzione, gestione, elaborazione e diffusione delle informazioni sullo stato di salute della popolazione.

Per fare in modo che queste informazioni siano rilevanti, bisogna assicurare completezza e omogeneità dei dati.

* si definiscono *commitment* gli organismi regionali e nazionali di programmazione e controllo: il termine inglese fa riferimento ai tre aspetti fondamentali del modello di organizzazione di Meyer e Allen: un attaccamento di tipo affettivo all'organizzazione, la percezione di obbligo morale a continuare a lavorare entro l'organizzazione e la consapevolezza dei costi associati all'abbandono dell'organizzazione in cui si lavora.

Il SI è quindi uno strumento indispensabile per la raccolta dei dati necessari per valutare il raggiungimento degli obiettivi e degli *standard* prefissati di un programma di *screening*. I dati raccolti permettono, infatti, la costruzione degli indicatori di processo e degli indicatori intermedi di risultato dei programmi in atto, ma anche la verifica della rispondenza agli *standard* prefissati. Considerando l'autonomia gestionale delle Aziende sanitarie, è fondamentale assicurarsi che i dati siano confrontabili: le varie Regioni devono quindi garantire l'adozione di procedure uniformi. È inoltre opportuno garantire la confrontabilità dei diversi programmi di *screening* regionali. I vari archivi (liste anagrafiche, test di *screening*, esami diagnostici) devono essere collegabili tra loro mediante un codice identificativo personale univoco, in modo da poter individuare gli eventi relativi allo stesso paziente e ricostruire la sua storia di *screening*.

Il SI deve consentire:

- la valutazione di processo, mediante il calcolo degli indicatori specifici;
- la valutazione d'impatto, tramite la raccolta dei dati sulle neoplasie oggetto di *screening*;
- la valutazione dei costi, in termini di numero e tipo di procedure eseguite;
- il *fail safe* per il rilevamento di errori o omissioni nella gestione degli approfondimenti o del trattamento.

È raccomandabile che il SI contenga dati individuali sulla popolazione *target*, gli inviti, i test di primo livello eseguiti e il loro risultato, i test di approfondimento eseguiti e il loro risultato, i trattamenti e le neoplasie oggetto di *screening*. Questi dati dovrebbero essere nominativi e collegabili individualmente tra loro. È desiderabile, anche se non necessario, che il *software* gestionale sia in grado di automatizzare alcune fasi del programma di *screening*, come già accade, per esempio, per lo *screening* coloretale (accettazione e lettura test, registrazione del risultato del test, eccetera). È fortemente raccomandata una standardizzazione a livello nazionale mediante la condivisione di tracciati minimi *standard* prodotti da ogni sistema informativo, come indicato dal "Progetto Mattoni" 5.

Appropriatezza e qualità

Garantire e aumentare l'appropriatezza e la qualità di un sistema sanitario rappresentano la ragione di ogni linea guida o raccomandazione in ambito clinico.

In realtà, lo scopo di questi strumenti è sempre stato più orientato a indicare i protocolli da adottare piuttosto che a sconsigliare l'esecuzione di pratiche sbagliate o inutili (in altre parole a indicare il test da eseguire, il farmaco da prendere piuttosto che scoraggiare, in determinate situazioni cliniche, l'uso di un test o l'uso di un farmaco).

Questa situazione consente, nella realtà, l'esistenza di moltissimi comportamenti inappropriati che vengono tollerati, perché ci si concentra sul trattamento da fare piuttosto che su quello da non fare. Evitare test o trattamenti inutili è un preciso dovere di ogni professionista del sistema sanitario almeno per due ragioni: la prima (e, forse, più importante) è che test e trattamenti inutili sono tendenzialmente dannosi per la persona che li esegue.

La seconda è che utilizzare le risorse pubbliche per esami inutili priva la comunità (e poi, di conseguenza, i singoli pazienti) delle risorse di cui avrebbe potuto usufruire.

Di recente, anche come risposta alla crisi economica che interessa i vari servizi sanitari, questo

tema è venuto alla ribalta del dibattito prima negli USA e, poi, a livello internazionale, per iniziativa della ABIM (Advancing Medical Professionalism to Improve Health Care Foundation) con lo slogan “Choosing Wisely®”. Questa iniziativa si propone di aiutare medici a ridurre il sovra uso di test e procedure inducendo i pazienti a fare scelte efficaci e accorte per la propria salute. Il documento “Choosing Wisely” è stato inizialmente realizzato da nove società scientifiche statunitensi; a esse se ne sono aggiunte successivamente molte altre. Ognuna di esse ha creato una lista di cinque pratiche ad alto rischio d’inappropriatezza seguita da raccomandazioni *evidence-based* sulla necessità di evitare accertamenti clinici di grande diffusione, ma superflui o rischiosi. L’obiettivo è quello di evitare di esporre i pazienti a inutili rischi indotti da esami e procedure (sicurezza delle cure), ma anche quello di una maggiore attenzione alla valutazione del rapporto costi-benefici dei diversi esami e test che si intendono prescrivere.

Questa iniziativa ha avuto un riverbero anche a livello italiano. Il Comitato tecnico delle Regioni e Province autonome italiane consiglia di valutarne attentamente l’applicazione al contesto sanitario italiano; alcune delle prestazioni di Choosing Wisely potrebbero, infatti, già essere oggetto di regole specifiche riguardo alla loro prescrizione in alcune regioni. Tale comitato ha evidenziato inoltre l’opportunità di diffondere il progetto nei Servizi sanitari regionali, attraverso specifiche campagne d’informazione da promuovere insieme alle associazioni di pazienti più coinvolte e a iniziative di formazione.

A livello toscano, in ambito di diagnosi precoce in oncologia, si rende opportuno individuare alcune pratiche molto diffuse di provata inutilità o dannosità. Come obiettivo di appropriatezza e qualità si propone di diminuirne sostanzialmente l’utilizzo, in misura quanto più possibile misurabile e documentabile. S’intende partire dalla comune pratica di prescrizione di esami per la diagnosi precoce (solo in parte coperti dai programmi organizzati di *screening*); l’iniziativa che viene proposta si può pensare come propedeutica a una più diffusa iniziativa per contrastare le pratiche inutili o dannose.

Di seguito, vengono elencate quattro proposte che hanno l’intento di razionalizzare la prescrizione sanitaria in base a criteri di appropriatezza.

Diagnosi precoce del tumore della prostata

Obiettivo

Riduzione dell’uso del Prostate Specific Antigen (PSA) sopra i 70 anni, in assenza di sintomi specifici per il tumore prostatico.

Razionale

Non vi sono prove che la diagnosi precoce del tumore della prostata effettuata dopo i 70 anni abbia alcun effetto sulla riduzione di mortalità, mentre sono evidenti gli effetti collaterali negativi.

Quantificazione del problema

Il problema è rilevante, dato che fino al 50% (flusso delle schede di prestazione ambulatoriale) dei soggetti residenti in regione Toscana sopra i 50 anni di età esegue almeno un PSA annualmente. Nell’ultimo triennio si è osservato un lieve decremento di tale uso inappropriato, ma sem-

pre molto limitato (meno del 10%). Inoltre, tale decremento tocca assai marginalmente le classi di età più anziane.

Azioni

- Informazione alla popolazione: è necessario che siano attivate specifiche strategie comunicative che consentano al cittadino di avere una informazione chiara e trasparente al fine di consentire la scelta decisionale più appropriata rispetto alle proprie necessità.
- Coinvolgimento dei professionisti (società scientifiche di settore, MMG, urologi, eccetera): l'informazione deve essere proposta e condivisa con il livello regionale. Deve essere prodotto materiale informativo utile per gli operatori anche in termini di comunicazione all'utenza.
- Predisposizione di norme regionali: oltre alla produzione di materiale informativo per operatori e utenti, ai fini dell'utilizzo della richiesta medica motivata dal sospetto di carcinoma prostatico per il dosaggio del PSA sopra i 70 anni.

Monitoraggio

L'applicazione e l'efficacia delle iniziative volte al contenimento dell'utilizzo del PSA deve essere costantemente monitorata, utilizzando il flusso delle schede di prestazione ambulatoriale. L'indicatore sarà costruito a partire dal numero di prestazioni di PSA l'anno per persona sul numero di persone che eseguono almeno un PSA. L'obiettivo è ridurre significativamente tale numero nelle fasce di età superiori ai 70 anni.

Prevenzione del cancro della cervice uterina

Obiettivo

Nella pratica spontanea di prevenzione del cancro della cervice è importante limitare il *co-testing* con Pap test e test HPV.

Razionale

Con l'introduzione del test HPV come test primario per le donne sopra i 30 anni, il Pap test ha un suo ruolo solo come test di *triage* in seguito a un HPV positivo. Vi è il rischio che nella pratica spontanea (che ancora oggi rappresenta una quota significativa della prevenzione) si affermi l'uso del così detto *co-testing* ovvero l'uso contemporaneo dei due test. Questa pratica, oltre a essere sostanzialmente inefficace e inutilmente consumatrice di risorse, rischia di essere dannosa per le donne, che vengono sottoposte inutilmente a esami e approfondimenti con rischio di sovra-diagnosi e sovra-trattamento.

Quantificazione del problema

Al momento, in Italia non è possibile procedere a un'effettiva quantificazione del problema che potrebbe diventare rilevante, considerando che alcune società scientifiche americane e italiane consigliano questo comportamento. Questo è confermato anche dalla rilevazione campionaria Passi che attesta come, nonostante l'estendersi del programma organizzato, una quota considerevole di test sia fatta ancora spontaneamente.

Azioni

- Informazione alla popolazione: a livello nazionale sono state proposte e recentemente aggiornate le informazioni sul test HPV (100 domande sul test HPV). E' opportuno definire a livello regionale la disseminazione di queste informazioni e valutare se individuare modalità *ad hoc* di comunicazione.
- Coinvolgimento dei professionisti (società scientifiche, MMG, ginecologi): di concerto con il livello regionale devono essere condivisi e predisposti materiali informativi e appositi corsi di formazione e di aggiornamento specifici sull'argomento.
- Predisposizione di norme regionali: predisposizione di ulteriori norme regionali per il potenziamento e completamento di quanto definito dalla DGRT n.741 del 01-09-2014 che, inserendo nel catalogo regionale delle prestazioni ambulatoriali l'attività di *screening* "HPV primario con citologia di *triage*", prevede la non rimborsabilità del test HPV al di fuori dei programmi di *screening*.

Monitoraggio

L'applicazione e l'efficacia degli interventi di comunicazione dovrà essere monitorata costantemente, utilizzando il flusso delle schede di prestazione ambulatoriale.

Follow-up endoscopico per la ricerca di adenomi metacroni

Obiettivo

Ridurre il numero di soggetti sottoposti a *follow-up* endoscopico inappropriato con ricorso a colonoscopia a intervalli troppo ravvicinati e non conformi alle linee guida europee sulla sorveglianza dei soggetti con pregresse lesioni adenomatose del colon retto.

Razionale

Con lo sviluppo dei programmi di *screening* coloretale e la conseguente individuazione di molte lesioni adenomatose, una quota crescente di persone viene sottoposta a programmi di sorveglianza. Questo carico di per se stesso tenderà a rappresentare una quota crescente delle colonoscopie indotte dai programmi di *screening*. In questa situazione, appare importante limitare il numero di esami non appropriatamente raccomandati a soggetti con lesioni adenomatose individuate allo *screening*, anche in considerazione dell'invasività e delle possibili complicanze della colonscopia.

Quantificazione del problema

A livello italiano, sulla base di specifiche rilevazioni, si stima che le colonoscopie di *follow-up* rappresentino il 30-40% del totale di tutte le colonoscopie eseguite dal programma di *screening* organizzato. Una *survey* nazionale condotta in servizi di endoscopia, recentemente pubblicata, ha evidenziato un'effettuazione inappropriata della colonscopia di *follow-up* particolarmente evidente in alcune specifiche categorie (nel 54,3% dei casi il controllo di *follow-up* si è realizzato a un intervallo più ravvicinato rispetto a quanto previsto dalle linee guida europee). Il livello d'inappropriatezza era maggiore in servizi di endoscopia che non erano inseriti nei programmi di *screening* organizzato.

Azioni

- Informazione alla popolazione: è necessario fornire informazioni adeguate alla popolazione oggetto della sorveglianza da parte del programma di *screening*.
- Coinvolgimento dei professionisti (società scientifiche, MMG, gastroenterologi, eccetera): condivisione e disseminazione di protocolli per la gestione e il monitoraggio a livello regionale.
- Predisposizione di norme regionali: applicazione delle linee guida europee in materia di *follow-up* e realizzazione del *follow-up* endoscopico all'interno del programma di *screening* del colon retto.

Monitoraggio

Indagini *ad hoc* per la rilevazione dell'adozione delle linee guida europee e predisposizione di apposito indicatore (percentuale di soggetti con esami di sorveglianza non appropriati sul totale dei soggetti inviati a *follow-up*).

Uso di marcatori tumorali per la diagnosi precoce di tumori

Obiettivo

Ridurre il numero di soggetti sottoposti al dosaggio di marcatori in maniera inappropriata per fare diagnosi di tumore. Si propone di concentrarsi su due marcatori:

- CA19,9 da non prescrivere a chi non abbia un cancro del pancreas o un *imaging* sospetto per cancro del pancreas;
- CA125 da non prescrivere a chi non abbia un cancro dell'endometrio o dell'ovaio o un forte sospetto diagnostico per cancro dell'ovaio.

Razionale

E' ampiamente dimostrato, in Italia e anche in Toscana, un uso inappropriato dei marcatori tumorali per la diagnosi di tumore. Ridurre tale inapproprietezza può essere, dunque, un buon mezzo per riqualificare la spesa sanitaria.

Quantificazione del problema

Un recente articolo che riporta i lavori di un gruppo nazionale sull'argomento, sottolinea come in Toscana l'uso del marcatore CA 19,9 sia circa 10 volte più frequente del necessario. Ciò non solo determina un inutile dispendio di risorse, ma potrebbe determinare, a cascata, esami di approfondimento non necessari.

Azioni

- Coinvolgimento dei professionisti (MMG, oncologi, chirurghi, società scientifiche, eccetera), attivazione di corsi di formazione e aggiornamento e predisposizione di un piano di coordinamento regionale per il monitoraggio dell'andamento dell'utilizzo di questi marcatori.
- Predisposizione di norme regionali finalizzate alla prescrizione di richiesta medica motivata dal sospetto di carcinoma.

Monitoraggio

E' necessario il monitoraggio di un apposito indicatore a partire dal flusso delle schede di prestazione ambulatoriale. L'indicatore è la proporzione di esami eseguiti rispetto alla popolazione residente per fascia di età.

Bibliografia

- Bill-Axelsson A et al. SPCG-4 Investigators. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2011; 364:1708-17.
- Castle PE et al. Five-year experience of human Papillomavirus DNA and Papanicolaou Test cotesting. *Obstet Gynecol* Mar 2009; 113: 595-600.
- Choosing Wisely® <http://www.abimfoundation.org/Initiatives/Choosing-Wisely.aspx>
- Duffy MJ et al. Tumour markers in colorectal cancer: European Group on Tumour Markers (ECTM) guidelines for clinical use. *Eur J Cancer* 2007; 43:1348-60.
- Federici A. Screening Profilo complesso di assistenza. Il Pensiero Scientifico Editore, Roma Ottobre 2007.
- Gion M et al. Working Group on Tumour Markers of Italian Society of Clinical Biochemistry and Clinical Molecular Biology (SIBioC). An epidemiology-based model to estimate the rate of inappropriateness tumor marker requests. *Clin Chem Lab Med* 2014; 52: 889-97.
- Giorgi Rossi P et al. HTA Report. Health technology assessment. Metodi per aumentare la partecipazione ai programmi di screening oncologici. *Epidemiologia e Prevenzione* 2012; n.1: supplemento 1.
- Hunter DJ et al. Disease management *BMJ* 1997; 315: 5053.
- La sorveglianza Passi: lo screening cervicale. <http://www.epicentro.iss.it/passi/dati/ScreeningCervicale.asp>
- McShane LM et al. Reporting recommendations for tumour MARKer prognostic studies (REMARK). *European Journal of Cancer* 2005; 41:1690-96.
- Radaelli F et al. Overutilization of post-polypectomy surveillance colonoscopy in clinical practice: A prospective, multicentre study. *Digestive and Liver Disease* 2012; 44: 748-53.
- Richards T. Disease management in Europe *BMJ* 1998; 317: 426-27.
- Ronco G et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *The Lancet* 2014; 383: 524-32.
- Saslow D et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology Screening Guidelines for the Prevention and Early Detection of Cervical Cancer. *J Low Genit Tract Dis* 2012; 16: 175-204.
- Schröder FH et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet* 2014; 384: 2027-35.

La comunicazione nello *screening* oncologico

Negli *screening* oncologici, la qualità della comunicazione è un elemento fondamentale, al pari degli aspetti organizzativi o relativi alla diagnosi e al trattamento, perché può influire sia sulla loro efficienza sia sulla loro efficacia. La comunicazione nello *screening* è riferita ai materiali informativi e agli aspetti organizzativi; ognuna di queste componenti è essenziale per una comunicazione di buona qualità.

La scelta informata

L'obiettivo di una buona comunicazione nello *screening* è favorire negli individui la comprensione di elementi utili per decidere se aderire o no al programma in modo consapevole. In particolare, l'informazione dovrebbe raggiungere soprattutto quelle persone che, pur rientrando nelle fasce *target*, non si sono mai sottoposte a un test di *screening*. Una bassa adesione può compromettere l'efficacia dello *screening* in termini d'impatto sull'incidenza e/o sulla mortalità del carcinoma della cervice uterina, della mammella e del colon retto. Il successo del programma di *screening* dipende, quindi, anche dalla comunicazione, che deve portare a una scelta informata dell'utente invitato a parteciparvi.

In letteratura, è stato indagato il tipo di associazione esistente tra la conoscenza/informazione del rischio oggettivo e l'adesione ai programmi di *screening* e non sempre è stata trovata un'associazione di tipo lineare. La partecipazione agli *screening* da parte dell'utente è l'esercizio di un diritto che richiede la piena consapevolezza dell'importanza e delle implicazioni dell'esecuzione del test e spesso il solo invito non è sufficiente perché vi sia una partecipazione informata. L'invito, infatti, dovrebbe essere accompagnato da altre attività di relazione come la realizzazione di punti di ascolto per gli utenti e la predisposizione di materiale informativo.

L'invito a sottoporsi al test di *screening* deve, perciò, contenere elementi che comportino un'adeguata informazione, non solo in termini di veridicità, ma anche di completezza e comprensibilità. L'informazione deve chiarire sia i benefici sia i possibili svantaggi associati al test.

In particolare, gli utenti devono essere pienamente consapevoli dell'eventualità di essere richiamati per ulteriori accertamenti, della possibile comparsa di tumori tra due test di *screening* successivi (casi di intervallo) e della conseguente necessità di prestare attenzione a eventuali disturbi, onde evitare false rassicurazioni. Inoltre, in ogni processo di diagnosi precoce è insito il rischio di individuare e di trattare lesioni che avrebbero potuto non manifestarsi clinicamente: gli utenti devono essere informati della possibilità di sovradiagnosi o di sovratrattamento. Una buona comunicazione non può prescindere dalla formazione degli operatori sugli aspetti comunicativi e organizzativi dello *screening*.

Il materiale informativo dello *screening*

Una delle condizioni necessarie per una scelta informata è la buona qualità dei materiali informa-

tivi utilizzati dal programma in tutte le sue fasi e cioè dall’invito a sottoporsi al test, alla diagnosi, alla terapia delle lesioni diagnosticate. La comunicazione scritta deve rispondere a requisiti di qualità sia nei contenuti sia nella grafica; deve essere breve, chiara (con l’informazione comunicata in termini comprensibili), accurata (con un’informazione aggiornata e basata sulle prove di letteratura), pertinente (con un’informazione sviluppata insieme agli utenti), graficamente accurata (nelle immagini e nel testo), mirata ai diversi momenti informativi (invito, test, esami diagnostici, trattamento) e, infine, concepita per coadiuvare, ma mai sostituire, il rapporto personale.

La lettera d’invito

Rappresenta il mezzo con cui lo *screening* raggiunge tutti gli utenti bersaglio e costituisce la lettera di presentazione dello *screening* stesso.

La lettera d’invito deve essere personale, riportare chiaramente lo scopo del test e indicare chiaramente le modalità dell’appuntamento. La lettera deve specificare che il test è gratuito e che non occorre una richiesta medica, che l’appuntamento può essere modificato e che potrà essere rilasciata una giustificazione dal lavoro; nel caso dello *screening* cervicale e dello *screening* mammografico deve essere riportato, rispettivamente, il profilo professionale di chi effettua il prelievo e di chi fa la mammografia. La lettera deve fornire un numero telefonico utile per comunicazioni da parte dell’utente, quali, per esempio, la comunicazione di un test recente, lo spostamento di un appuntamento o la richiesta d’informazioni. Infine, deve essere esplicitato l’emittente, utilizzando un numero limitato di loghi. Bisogna scrivere per prima l’informazione principale, utilizzare frasi brevi con verbi di forma attiva, evitare gli stereotipi, le sigle, i termini stranieri e latini e i termini tecnico-specialistici. Per lo *screening* cervicale è importante riportare le indicazioni *evidence-based* al prelievo, facendo riferimento a quelle individuate dal Gruppo italiano per lo *screening* del cervicocarcinoma. La lettera d’invito deve essere preferibilmente accompagnata da un opuscolo informativo.

La grafica deve garantire la leggibilità del testo in accordo con le indicazioni dalla letteratura e i criteri individuati a livello regionale (note sull’*editing* delle lettere d’invito).

L’opuscolo

L’opuscolo è il mezzo che fornisce all’utente informazioni più approfondite sul test di *screening* che è stato invitato a fare.

I suoi contenuti devono essere chiari e facilmente comprensibili; a tale scopo è importante usare parole comuni, evitare gli stereotipi e utilizzare i modi e i tempi verbali più comuni. La comprensione, infatti, dipende anche dal modo in cui le frasi sono scritte: esse devono essere brevi, con verbi di forma attiva e, possibilmente, ciascuna di esse andrebbe utilizzata per una singola informazione. E’ preferibile adottare un tono personale e utilizzare le frasi affermative. Il testo deve essere scientificamente corretto (ovvero basato sulle prove di letteratura) e dare informazioni coerenti, riportando anche i limiti e le aree di incertezza.

Gli opuscoli devono essere aggiornati periodicamente e riportare la data dell’aggiornamento. I destinatari devono essere identificati e dovrebbero essere coinvolti nella pianificazione del testo.

I testi e le immagini devono essere coerenti con gli obiettivi e adatte ai destinatari. Per quanto riguarda la grafica, gli opuscoli devono rispondere ai requisiti già descritti per la lettera d'invito.

Il materiale informativo per il secondo livello dello *screening*

Un buon materiale informativo dovrebbe essere idoneo ai vari livelli dello *screening* e quindi dovrebbe essere molto breve nella fase d'invito al test e più approfondito nella fase di richiamo a esami di secondo livello, in caso di test positivo. I contenuti e la veste grafica devono rispondere ai requisiti già descritti per le lettere. Le informazioni riportate devono essere basate su prove scientifiche e suffragate dalle fonti di queste. Il materiale deve essere aggiornato periodicamente e riportare la data dell'aggiornamento. La metodologia seguita per produrre il materiale deve prevedere il coinvolgimento delle utenti, utilizzando strumenti d'indagine qualitativa come i *focus group*.

La comunicazione dell'esito positivo del test

Anche la risposta di negatività del test inviata al domicilio dell'utente deve rispondere ai requisiti di accuratezza e comprensibilità di tutti i materiali informativi. Quando possibile, è più opportuno riportare il termine “normale” anziché “negativo”. E' inoltre raccomandato di riportare i limiti del test, sottolineando l'importanza dell'attenzione continua al proprio stato di salute e le fonti per avere ulteriori informazioni.

In caso di esito positivo, l'invito a eseguire l'esame di approfondimento è in genere fortemente ansiogeno e, per tale motivo, gli aspetti relativi alla comunicazione rivestono una grande importanza.

Le modalità di comunicazione possono essere varie:

- comunicazione telefonica diretta da parte di un operatore adeguatamente formato: nel corso della telefonata l'operatore deve informare il paziente in modo semplice sul risultato del test di *screening* e fissare l'appuntamento per l'approfondimento. I contenuti della comunicazione devono essere chiari e comprensibili per il paziente, non devono generare inutili allarmi, ma nello stesso tempo devono essere tali da far comprendere al paziente l'importanza dell'esecuzione dell'esame di approfondimento;
- comunicazione scritta: la comunicazione per lettera deve essere adottata nel caso l'utente non sia raggiungibile telefonicamente e, in questo caso, il contenuto della lettera e gli eventuali allegati dovranno essere particolarmente studiati allo scopo di minimizzare l'ansia derivante dalla comunicazione. I recapiti telefonici per chiedere spiegazioni e fissare l'appuntamento dovranno essere ben chiari e facilmente raggiungibili;
- comunicazione tramite il medico di famiglia: il risultato del test positivo potrà essere comunicato al MMG nel caso l'utente abbia dato il consenso e il MMG abbia dato la disponibilità a riportare la comunicazione all'utente.

Le campagne informative di massa

La campagna informativa di massa è uno strumento che può essere utilizzato per raggiungere la popolazione (anche quella che non ha ricevuto l'invito) mediante strumenti come giornali, messaggi televisivi o radiofonici. Le campagne per lo *screening* oncologico dovrebbero avere lo scopo di informare e aumentare l'adesione al programma da parte degli utenti.

Una revisione Cochrane del 2000 conclude che le campagne informative di massa possono rappresentare mezzi utili sia a incoraggiare l'uso da parte degli utenti di servizi efficaci sia nello scoraggiare l'utilizzo di quelli di non provata efficacia. Le campagne di comunicazione devono essere attentamente pianificate e valutate nella loro efficacia.

La comunicazione alla popolazione migrante

Dati di letteratura e indagini sul campo dimostrano che la popolazione migrante tende ad aderire meno di quella autoctona ai programmi di *screening* oncologico. Studi antropologici hanno dimostrato che i motivi di questa minore adesione (spesso condivisi da altre fasce deboli della popolazione) sono molteplici. Uno di essi è la mancata conoscenza della prevenzione che riflette il grado di alfabetizzazione sanitaria della popolazione migrante, che insieme agli anziani e agli individui con un basso livello d'istruzione, rientra tra le categorie di persone con maggiori difficoltà di *health literacy*: il termine indica le abilità cognitive e sociali che rendono capaci gli individui di accedere, comprendere e utilizzare le informazioni in modo da promuovere e preservare la propria salute. E' dimostrato che un basso livello di *health literacy* influenza negativamente lo stato di salute delle persone e aumenta le disuguaglianze; aumentare le conoscenze e le competenze incrementa l'accesso ai servizi sanitari e quindi anche allo *screening*. E' necessario quindi individuare strategie per diffondere la comunicazione nella popolazione migrante. Le indagini nazionali hanno messo in evidenza che nei programmi ben organizzati ed efficienti, con alta partecipazione della popolazione italiana, anche la popolazione migrante ha tassi elevati d'adesione. In altre parole, la buona qualità del programma è un fattore determinante anche per questi gruppi di popolazione. Può essere utile la produzione di un materiale informativo tradotto nelle lingue più diffuse; oltre a essere rispondente a requisiti di un buon materiale scritto, esso deve essere condiviso con rappresentanti della popolazione migrante, utilizzando strumenti dell'indagine qualitativa come i *focus group*.

Nuovi strumenti di comunicazione nell'era del web

Le nuove tecnologie hanno portato alla diffusione di nuovi strumenti di comunicazione che comprendono i siti dedicati, i *social network* e, non ultime, le App (applicazioni per computer), diseginate per essere installate su telefoni mobili e tablet. Recentemente, l'uso delle App ha raggiunto una popolarità tale da superare la navigazione su internet e, in questi ultimi tempi, ha trovato sempre maggiore impiego anche nel campo della salute, con la nascita di prodotti dedicati a operato-

ri sanitari e pazienti: è ora possibile scaricare App che illustrano i servizi, l'organizzazione e la modulistica di aziende ospedaliere o App dedicate alle informazioni utili per curare il proprio benessere. E' auspicabile l'introduzione di questi nuovi strumenti che potranno rendere le informazioni sanitarie facilmente fruibili, non solo alle fasce giovani della popolazione, ma anche in quelle più anziane, che sempre più hanno accesso al web e ai dispositivi mobili.

Bibliografia

- Anderson CM et al. Bridging the knowledge gap and communicating uncertainties for informed consent in cervical cytology screening: we need unbiased information and a culture change. *Cytopathology* 1999; 10: 221-22.
- Austoker J. Gaining informed consent for screening. *BMJ* 1999; 319: 722-23.
- Austoker J. Cancer prevention in primary care. Screening for cervical cancer. *BMJ* 1994; 309: 241-48.
- Bonfill X et al. Strategies for increasing the participation of women in community breast cancer screening. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006 Issue 3.
- Cogo C. Scrivere di screening. Materiali informativi nello screening citologico. <http://www.osservatorionazionale screening.it/node/68>
- Evidence-based Criteria for the Content of Letters and Leaflets. *Nhscsp Pub. No 26, December 2006*
- Forbes C et al. Interventions targeted at women to encourage the uptake of cervical screening. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006 Issue 3
- Fotonica.it “Che cosa è un app” http://www.fotonica.com/default.asp?id=392&id_n=3686
- Grazzini G et al. Analisi dei fattori associati alla non rispondenza nell'ambito dei programmi di screening organizzato nel distretto di Firenze: un'indagine di ricerca sociale e proposta di strategie comunicative. Pacini Editore SpA, Pisa 2013.
- Grilli R et al. Mass media interventions: effect on health services utilization *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2);CD000389
- Goldsmith M et al. Improving the quality of the written information sent to women about breast screening Evidence-based Criteria for the Content of Letters and Leaflets. *NHSBSP Pub. No. 64.*
- Guidelines on the Content of Letters and Leaflets *Nhsbsp Pub. No. 65, 1998*
- Guidelines on the Content of Letters and Leaflets. *Nhscsp Pub. No. 27, December 2006*
- Guidance on breast screening communication. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. European Commission. Fourth Edition, 2006
- Indicazioni per il prelievo citologico nello screening del carcinoma cervicale. http://www.gisci.it/documenti/documenti_gisci/prelievo_2008.pdf
- Jepson RG et al. The determinants of screening uptake and interventions for increasing uptake: a systematic review. *Health Technology Assessment* 2000; 4: 14.
- National Cancer Institute (Nci). Designing print materials: A communications guide for breast cancer screening. Bethesda (MD): NIH, 2007. NIH Publication No. 07-6100.

- Osservatorio nazionale screening in collaborazione con Ispo, ASF, ITT, LILT sezione provinciale di Firenze, media, Mondincontro, Associazione Niccolò Stenone, Az USL 4 Prato e con il contributo del P.I.O, Programmi integrati della ricerca oncologica (2006). Lingue e linguaggi della prevenzione. DVD.
- Postai S. La tormentata relazione fra grafica e usabilità. Internet.pro, dicembre 2004. http://internet-pro.typepad.com/aaaa058_INPro03_AccGraficaE.pdf
- Processi comunicativi negli screening dei tumori del collo dell'utero e della mammella. Proposta di linee guida - Ravenna 1997. Regione Emilia-Romagna. Cdc Aziende Usl Città di Bologna e Ravenna. Dossier 33. <http://assr.regione.emilia-romagna.it/it/servizi/pubblicazioni/dossier/doss033>
- Raffle A. Informed participation in screening is essential. *BMJ* 1997; 314: 1762-63.
- Segnan N et al. Il rifiuto consapevole . *Epidemiologia e Prevenzione* 1999; 23: 387.
- The plain English guide to design and layout. <http://www.plainenglish.co.uk/files/designguide.pdf>
- Visioli CB et al. Diseguaglianze nello screening cervicale tra donne immigrate e donne nate in Italia. In: Mantellini P (ed) I programmi di screening della regione Toscana 13° Rapporto Annuale. Risultati e attività di ricerca 2011, 103-110. Scientific Press, Firenze 2012.

Lo screening per il tumore alla mammella

Prove di efficacia

Numerosi studi clinici randomizzati e controllati condotti in Europa nei paesi nordici hanno dimostrato, da anni, che, al momento, la mammografia è l'unico test efficace nel ridurre la mortalità per tumore della mammella in donne di età superiore ai 50 anni. Nel 2011, un aggiornamento dei dati a 29 anni dalla realizzazione di uno studio clinico randomizzato svedese, ha evidenziato una riduzione della mortalità causa specifica del 27%. In Italia, il progetto Impatto che ha valutato l'andamento della mortalità per tumore della mammella, partendo dai dati dei registri tumori italiani, ha dimostrato una riduzione di mortalità del 25% nelle donne residenti in aree di *screening*, evidenziando un beneficio a livello di comunità simile a quello osservato nei *trial* svedesi. Lo studio ha, inoltre, valutato che il beneficio a livello individuale, ossia per la singola donna che effettua una mammografia, è di una riduzione della mortalità pari al 45%. Negli ultimi 10 anni, queste prove sono state messe in discussione: in particolare, alcuni studiosi hanno ritenuto che il peso della sovradiagnosi, che rappresenta un effetto negativo dello *screening*, fosse preponderante rispetto ai benefici attesi. Le differenti stime sulla sovradiagnosi riportate in letteratura risentono della metodologia utilizzata per rilevarle e rendono quindi estremamente difficili i confronti. Al momento attuale, la stima di sovradiagnosi pubblicata più recentemente varia dallo 6,5% (studi condotti a livello europeo dal gruppo Euroscreen) fino all'11-19% (metanalisi a cura di un gruppo di ricercatori che non si sono mai occupati di *screening* oncologico, meglio conosciuto come Independent UK Panel). Dalle osservazioni emerse dagli studi del gruppo Euroscreen sono derivate indicazioni per una più approfondita comunicazione alle donne, alle quali è necessario far comprendere, ai fini di una scelta il più possibile informata e consapevole, quali sono i vantaggi e i limiti dello *screening* mammografico. Il gruppo ha, quindi, suggerito di comunicare alle donne l'informazione che per ogni 1.000 donne di 50-51 anni che si sottopongono regolarmente allo *screening* mammografico biennale fino ai 69 anni (e il cui *follow-up* di osservazione si prolunga fino ai 79 anni), si stimano:

- 7-9 vite salvate;
- 4 casi di sovradiagnosi;
- 170 donne che saranno richiamate ad approfondimento diagnostico;
- 30 donne che saranno sottoposte ad accertamenti biotici nel corso dell'approfondimento diagnostico.

Se si osserva invece la questione dal punto di vista dell'operatore sanitario (e, conseguentemente, anche della donna), il limite che più crea difficoltà e paure di contenziosi medico legali è rappresentato dalla ridotta sensibilità del test, in particolare nelle donne giovani e con seni densi. I dati di letteratura indicano un tasso di carcinomi d'intervallo, ovvero di tumori che si presentano dopo un episodio di *screening* negativo e prima dell'invito successivo, del 2-3 per 1.000. Le linee guida europee per l'assicurazione di qualità dello *screening* mammografico raccomandano la rilevazione sistematica dei cancri d'intervallo e la successiva revisione radiologica. Qualche anno

fa è stato pubblicato, a cura del Ministero della salute, un *position paper* che ha approfondito la tematica, suggerendo criteri per la rilevazione e la revisione dei cancri d'intervallo dello *screening* mammografico, con l'intento di migliorare le *performance* dei radiologi. Come già accennato, i limiti della mammografia sono particolarmente evidenti nelle donne giovani e nei seni densi. I *trial* randomizzati che hanno evidenziato una riduzione di mortalità nelle donne di età superiore ai 50 anni avevano incluso anche donne più giovani, ma non erano stati opportunamente disegnati per questa specifica fascia di età e non avevano quindi potuto attestare un guadagno in termini di riduzione di mortalità. Nei primi anni 2000, uno studio randomizzato e controllato condotto in Gran Bretagna e rivolto a donne di 40-41 anni, ha messo in evidenza una riduzione di mortalità del 17%, ai limiti della significatività statistica. Le motivazioni di questo mancato beneficio non sono da attribuirsi solo a una minore sensibilità del test, ma anche alla bassa prevalenza della malattia, la cui incidenza comincia ad aumentare a partire dai 45 anni. A seguito di questi dati e considerata la tendenza delle donne italiane di età inferiore ai 50 anni a ricorrere autonomamente alla mammografia di prevenzione, nel 2006 un *consensus* del Gruppo italiano per lo *screening* mammografico (GISMa) ha concluso che l'estensione alle donne di età inferiore ai 50 anni poteva essere presa in considerazione, a patto che fossero garantite le risorse sufficienti per le donne tra i 50 e i 69 anni, che l'intervallo tra le mammografie fosse annuale, che le donne fossero informate adeguatamente dei vantaggi e dei limiti dell'intervento e che la priorità fosse data alle donne dai 45 ai 49 anni. Sempre nello stesso anno, il Ministero della salute ha rafforzato le indicazioni del GISMa, affidando alle Regioni la scelta di estendere lo *screening* dai 45 ai 74 anni sulla base delle risorse disponibili e su valutazioni di costo-efficacia. Nel caso delle donne di età inferiore ai 50 anni è stato raccomandato un protocollo analogo a quello delle donne più anziane, con un intervallo di somministrazione del test di 12-18 mesi. Tre anni dopo, la US Preventive Service Task Force, mentre raccomandava lo *screening* mammografico biennale alle donne tra i 50 e i 74 anni, non ha, invece, ritenuto opportuno consigliare la mammografia come test di *screening* routinario nelle donne tra i 40 e i 49 anni, lasciando alla scelta individuale l'accedere o meno a una mammografia biennale.

Le raccomandazioni del Consiglio sanitario della Regione Toscana emanate nel 2010 avevano fatto proprie le considerazioni del *consensus* del GISMa, decretando che, mentre le raccomandazioni a uno *screening* biennale per le donne di età 50-74 anni erano forti, più deboli erano le prove di efficacia per le donne più giovani. I dati disponibili sul territorio nazionale, derivanti dalle indagini Multiscopo Istat e dall'indagine campionaria Passi, hanno evidenziato, seppur con un certo gradiente Nord-Sud, come l'esecuzione di una mammografia di prevenzione avvenga su base spontanea prima dei 50 anni (l'età media alla prima mammografia è stata di 46 anni). Si era inoltre osservato, nella fascia 50-69 anni, il ruolo di riequilibratore sociale dello *screening* organizzato, che aveva facilitato, negli anni, un maggior accesso da parte delle donne con livelli socio-economici e culturali più bassi.

Nel 2012, uno studio condotto nell'area fiorentina ha, inoltre, dimostrato che la differenza di sopravvivenza per tumore della mammella, osservata in era pre-*screening*, pari a 12 punti percentuali di vantaggio delle donne meno deprivate rispetto alle più deprivate, si elideva dopo l'attivazione del programma organizzato e che il beneficio era prevalentemente a carico delle donne oggetto di intervento, ovvero quelle tra i 50 e 69 anni. Inoltre, un'analisi condotta a livello nazionale

ha evidenziato che il programma di *screening* organizzato è economicamente più competitivo di un intervento di prevenzione cui si accede spontaneamente. Una recentissima pubblicazione ha evidenziato anche che il costo sociale, ovvero il costo economico che le donne devono sostenere per fare una mammografia di prevenzione, è estremamente contenuto nelle donne che partecipano al programma di *screening* organizzato, mentre è decisamente più oneroso per le donne che fanno il test spontaneamente. Infine, alla luce delle prove scientifiche disponibili, il Piano nazionale della prevenzione 2010-2013 ha creato i presupposti per una reingegnerizzazione dello *screening* mammografico, promuovendo azioni centrali e piani d'intervento regionale che, grazie all'implementazione e alla diffusione di programmi di *screening* organizzato, improntino le proprie azioni a criteri di massima efficacia ed efficienza.

Questioni aperte

Generalmente, i programmi di *screening* organizzato utilizzano esami già validati sul piano diagnostico come test di *screening*, cioè in grado di discriminare soggetti a maggior rischio di avere una patologia rispetto a soggetti a rischio più basso, nell'ambito di una popolazione con un rischio di base definito che, nel caso dello *screening* oncologico, è l'età. L'efficacia di un programma di *screening* si sostanzia non solo nella scelta del test più appropriato, ma anche nell'adozione di protocolli organizzativi e clinico-diagnostici strutturati e costantemente verificati. Di conseguenza, un ruolo rilevante e costante è rivestito dall'innovazione tecnologica: in ambito di *screening* mammografico, l'acquisizione della tecnologia digitale e dei sistemi RIS-PACS ha rappresentato l'inizio di una nuova era perché, a parità di efficacia (la tecnologia digitale si è dimostrata comparabile a quella analogica) migliora l'efficienza e l'economia di scala (possibilità di trasmissione delle immagini e di lettura in accesso remoto).

Ancora dibattuto è il ruolo dell'ecografia mammaria, utile ausilio come approfondimento diagnostico di un test dubbio o sospetto, ma che non può essere considerato un test di *screening*, anche se molti esperti ne suggeriscono l'uso di *routine* nei seni densi.

Peraltro, l'ecografia potrebbe non essere più oggetto d'interesse, alla luce dei promettenti risultati che la tomosintesi (mammografia tridimensionale ad alta definizione) sta progressivamente acquisendo.

Le recenti prove scientifiche che attestano una riduzione del tasso di richiamo ad approfondimento diagnostico e un aumento del tasso di identificazione diagnostica con questa tecnologia, richiedono ulteriori approfondimenti in termini di valutazioni di efficacia, ossia di analisi dell'entità dell'anticipazione diagnostica, dell'incidenza dei cancri d'intervallo e della fattibilità (tempi di lettura, dose somministrata).

E' possibile che la tomosintesi possa contribuire a risolvere le maggiori criticità della mammografia, in particolare per quanto riguarda i seni densi. A questo proposito, data la sempre maggiore tendenza ad affrontare la questione della prevenzione secondaria in termini di *screening* personalizzato, potrebbe essere d'interesse approfondire, dal punto di vista scientifico, strategie che prevedono un *timing* mammografico differente, in funzione del livello di densità mammografica rilevato.

Finalità del documento

Le principali finalità di questo documento sono:

- definire le procedure diagnostiche che vengono ritenute appropriate dai programmi di *screening* mammografico della Regione Toscana sulla base delle prove di letteratura disponibili;
- descrivere le caratteristiche qualitative delle prestazioni del percorso di *screening* e le modalità di erogazione delle stesse;
- definire le modalità di assicurazione di qualità delle varie fasi del processo;
- facilitare la conformità delle procedure nell'ambito dei servizi di *screening* mammografico a definiti requisiti tecnici e di qualità, facilitare la formazione del personale, minimizzare variazioni tra i servizi offerti a livello regionale, ridurre l'incidenza di sinistri e contenziosi medico-legali.

Il test di *screening* mammografico

Requisiti

La mammografia deve essere di elevata qualità radiografica per consentire la massima informazione diagnostica: l'esecuzione non corretta di un test di *screening* mammografico comporta un rischio di errore diagnostico. Il tumore mammario, infatti, può essere di densità simile a quella del tessuto mammario normale e la non ottimale risoluzione di contrasto può rendere difficile la sua visualizzazione, in particolare in caso di formazioni iniziali e in presenza di seno denso. Inoltre, il posizionamento e una buona compressione e distensione della mammella devono garantire la sua massima esplorazione, senza pieghe cutanee e artefatti da sovrapposizione.

Riepilogando, il rischio di errore diagnostico è correlato con:

- elevato rumore;
- bassa risoluzione;
- presenza di artefatti;
- non corretto posizionamento della mammella.

Gli esami mammografici devono essere eseguiti da tecnici di radiologia aventi una formazione adeguata in ambito mammografico. Vanno utilizzate attrezzature adeguate che soddisfino requisiti definiti e la loro qualità deve essere monitorata con procedure di controllo periodico della qualità.

Procedura di esecuzione dell'esame mammografico

Informazione

Il tecnico sanitario di radiologia medica (TSRM), che deve essere chiaramente identificabile, accoglie la donna e le fornisce tutte le informazioni relative a:

- modalità di effettuazione del test mammografico incluso il numero di proiezioni;
- importanza di una corretta compressione;
- modalità di consegna dei risultati.

Se la donna è portatrice di una protesi mammaria, è necessario informarla dei limiti e dei possibili svantaggi della tecnica e farle firmare un apposito consenso all'esame.

Compilazione della scheda informativa

Prima di sottoporre la donna al test mammografico, il tecnico provvede, con l'eventuale aiuto di altro personale, alla compilazione di una scheda informativa che sarà allegata alla prestazione e, successivamente, inviata al medico radiologo.

In questa scheda dovranno essere riportate le seguenti informazioni:

- dati anagrafici della donna;
- sede e data di esecuzione del test;
- notizie anamnestiche, con particolare riguardo alla patologia mammaria;
- breve storia familiare (eventuali tumori mammario o ovarico, con grado di parentela);
- annotazione di eventuali alterazioni cutanee (cicatrici, nei e verruche eccetera);
- presenza o meno di sintomi mammari;
- stato mestruale;
- eventuale terapia ormonale sostitutiva con la sua durata;
- eventuale presenza di protesi;
- mammografie precedenti eseguite in altra sede.

Procedura di esame

Il TSRM deve:

- assicurarsi che l'identificazione sia corretta;
- invitare la donna a scoprire il seno e a togliere eventuali accessori (occhiali, collane e/o orecchini);
- predisporre il piano di appoggio della misura più adatta alle dimensioni della mammella in esame;
- disinfettare il piano d'appoggio e il compressore;
- selezionare la posizione del rilevatore per il controllo automatico dell'esposizione (CAE) in base alla grandezza della mammella (solo per sistemi CR);
- inserire la cassetta nel porta cassette (solo per sistemi CR);
- posizionare la mammella;
- assicurarsi che la donna sia il più possibile a suo agio;
- comprimere lentamente e attentamente in modo da raggiungere una compressione omogenea;
- proseguire con l'esposizione;
- rimuovere la cassetta (solo per sistemi CR);
- inserirne un'altra non esposta (solo per sistemi CR);
- procedere con la proiezione successiva.

Al termine della prestazione, il TSRM verifica la qualità tecnica delle immagini prodotte e si congeda dalla donna, ricordandole nuovamente le modalità di invio della risposta.

Informazioni da riportare sul radiogramma/immagine radiologica

Sui radiogrammi effettuati, devono essere riportati (quando possibile tecnicamente) i seguenti dati:

- nome e cognome della donna;

- data di nascita;
- sede e data di esecuzione dell'esame;
- lato in esame e tipo di proiezione;
- modalità d'esecuzione dell'esposizione, spessore del seno compresso in mm, anodo utilizzato;
- kV e mAs erogati (per i mammografi analogici, quindi sia per la mammografia *screen-film* sia per i sistemi CR, è possibile riportare in automatico questi dati sul radiogramma utilizzando appositi apparecchi; per i mammografi digitali con *flat-panel* questi dati vengono sempre registrati in automatico nell'immagine DICOM prodotta);
- stima della dose ghiandola media erogata (questo dato viene riportato in automatico nell'immagine DICOM prodotta solo per i mammografi digitali con *flat-panel*);
- sigla dell'operatore.

Compressione

Sia in mammografia *screen-film* sia in mammografia digitale è essenziale che la mammella venga compressa in modo adeguato per:

- ridurre la dose assorbita diminuendo lo spessore della mammella;
- aumentare la definizione dell'immagine riducendo la sfumatura da movimento;
- ottenere una maggiore uniformità di annerimento.

La compressione deve essere esercitata con molta attenzione e lentamente; la mammella deve essere sufficientemente compressa, ma non più del necessario, per evitare un dolore inutile.

Durante la compressione, è necessario distendere correttamente la mammella per evitare la formazione di pieghe e la sovrapposizione delle strutture parenchimo-stromali. Poiché è stato dimostrato che le donne riescono a sopportarla meglio se ne comprendono la necessità, è fondamentale, prima di eseguire la compressione, spiegare alla donna l'importanza di effettuarla in modo adeguato. Il tecnico deve sottolineare che la compressione durerà solo per qualche secondo, senza che il seno venga danneggiato e che è assolutamente essenziale per ottenere buone immagini e ridurre la dose assorbita. La compressione che ogni donna può tollerare è variabile: se il seno è particolarmente sensibile, si può rimandare l'esame a un momento più congeniale per la donna.

Tecnica di esposizione

In mammografia analogica, i moderni mammografi utilizzano la tecnica automatica: in base alle caratteristiche morfo-strutturali della mammella, il tecnico posiziona nel modo più idoneo la camera a ionizzazione del sistema automatico di esposizione (CAE) e automaticamente sarà stabilita la tensione del tubo (intervallo tipico 25-35 kV), lo spettro del fascio radiogeno (combinazioni anodo-filtro) e il tempo di esposizione in base alla taratura del CAE.

In mammografia digitale, occorre distinguere se si impiega un mammografo con *flat-panel* oppure un sistema CR dedicato per mammografia. Nel primo caso, il *software* che regola il CAE è ottimizzato dalla ditta costruttrice per lo specifico rilevatore digitale integrato: lo sviluppo tecnologico ha portato a utilizzare spettri con filtrazioni più elevate di quelli impiegati per la tecnologia *screen-film* (per esempio Rh/Rh e W/Rh). Nel secondo caso, occorre ottimizzare il *software* che regola il sistema CAE del mammografo per il sistema CR specifico.

Nelle pazienti con protesi mammaria si utilizza la tecnica manuale sia in mammografia analogica sia in quella digitale: vengono impostati i kV e i mAs in base alla componente radiopaca (rapporto tessuto ghiandolare/protesi). Oltre a un esame *standard* effettuato con tecnica manuale, è consigliabile effettuare una proiezione medio-laterale e cranio-caudale modificata, nelle quali le protesi sono spostate posteriormente e superiormente contro la parate toracica: il parenchima mammario anteriore alla protesi viene posizionato sulla piano sensibile e tenuto in sede con il compressore, secondo la tecnica di Eklund, ricordandosi di disinserire l'esposimetro automatico. Questa tecnica consente di studiare meglio il parenchima mammario evitando la sovrapposizione della protesi radiopaca.

Uso della griglia

I moderni mammografi, anche quelli digitali, sono dotati di griglie mobili. La griglia comporta un aumento di dose, ma riduce la radiazione diffusa, migliora il contrasto e offre immagini qualitativamente migliori.

Controllo di qualità tecnica in mammografia di *screening*

I controlli di qualità fisico-tecnici periodici vengono eseguiti dal fisico medico in collaborazione con i TSRM locali, in accordo con quanto previsto dalle linee guida europee per l'assicurazione di qualità in mammografia. I controlli di qualità di costanza vengono effettuati dai TSRM con periodicità e modalità riportate nel medesimo documento europeo.

Un estratto dei test da effettuare e della relativa periodicità è riportato nel capitolo dedicato.

Controllo del corretto posizionamento

Al fine di assicurare un corretto posizionamento negli esami mammografici da parte del tecnico, deve essere attuato, presso i centri di refertazione, una verifica della qualità del posizionamento. Essa deve essere effettuata sulla prima serie di 30 esami svolti, nel caso dell'introduzione nel servizio di un nuovo tecnico e, in condizioni di *routine*, su 3 esami ogni 100. La verifica deve essere effettuata da un TSRM *senior*; è raccomandato che egli stili un rapporto periodico e intervenga ogni qual volta registri difformità rispetto agli *standard*.

I criteri di correttezza si riferiscono alla proiezione cranio-caudale e alla proiezione medio-laterale obliqua.

La proiezione medio-laterale obliqua permette di visualizzare tutta la mammella, in particolare i quadranti esterni, i quadranti superiori e il solco sottomammario.

La proiezione cranio-caudale (CC) non permette una completa visualizzazione della mammella a causa della conformazione del torace, ma è complementare alla proiezione medio-laterale obliqua. L'angolazione dello stativo è di 45°, salvo casi particolari nei quali può essere opportuno variarla. Si raccomanda di prestare maggior attenzione ai quadranti interni.

Occasionalmente o nei casi in cui siano presenti limiti legati a *handicap* o a malformazioni, può essere necessario eseguire proiezioni aggiuntive per visualizzare meglio la parte laterale o quella mediale della mammella.

I criteri di correttezza dell'immagine sono:

- simmetria delle immagini;
- annerimento omogeneo;
- dimostrazione dello spazio retro mammario;
- capezzolo di profilo;
- muscolo pettorale che si proietta fino all'altezza del capezzolo;
- solco sotto mammario visibile e privo di pieghe
- identificazione corretta;
- assenza di pieghe;
- assenza di artefatti.

Errori comuni nei quali si può incorrere (per imperizia o per disattenzione) nell'effettuazione di entrambe le proiezioni e che possono determinare il mancato rispetto dei criteri di correttezza, sono:

- errato posizionamento della donna;
- altezza del piano di appoggio inadeguata (troppo basso o troppo alto);
- scarsa distensione della mammella;
- compressione effettuata troppo velocemente;
- compressione inadeguata;
- errato posizionamento della camera del CAE (solo per *screen-film* e sistemi CR).

Controllo della qualità del radiogramma/immagine radiologica

Riguarda essenzialmente l'ottimale esposizione e trattamento della mammografia. Bisogna ricercare sempre il massimo della qualità tecnica per minimizzare i possibili errori interpretativi legati a cattivi esposizione e/o trattamento del radiogramma.

Una buona mammografia deve consentire la massima visualizzazione di dettagli nella parte più densa (corpo ghiandolare).

I criteri comuni per una valutazione della qualità dell'immagine sono:

- sistemazione corretta della camera del CAE (per mammografia *screen-film* e sistemi CR);
- compressione adeguata;
- assenza di pieghe, artefatti che possono coprire parte della ghiandola (braccio, spalla);
- assenza di *flou* cinetico (movimento);
- assenza di artefatti da sviluppo (per esempio, polvere sullo schermo, *pick-off*, eccetera);
- assenza di artefatti (per mammografia *screen-film* e sistemi CR) dovuti a un'errata correzione di *flat-field*, per esempio *bad-pixel*, righe con differente livello di grigio, aree con differenti livelli di grigio, eccetera;
- presenza di identificazione corretta;
- esposizione corretta;
- presenza dell'indice di esposizione, visualizzato per ogni proiezione;
- presenza di immagini simmetriche.

I controlli di qualità sulle apparecchiature mammografiche

In accordo con quanto previsto dalla vigente normativa, il responsabile dell'impianto, avvalendosi dell'esperto in fisica medica, deve provvedere affinché siano intrapresi adeguati programmi di garanzia di qualità (compreso il controllo di qualità e la valutazione della dose somministrata ai pazienti), siano effettuate prove di accettazione prima dell'entrata in funzione delle attrezzature radiologiche e, in seguito, siano effettuate prove di funzionamento sia a intervalli regolari sia dopo ogni intervento rilevante di manutenzione.

Per quanto riguarda il protocollo da adottare per i controlli di qualità, in particolare per quanto riguarda le modalità di effettuazione dei test, si rimanda all'“European protocol for the quality control of the physical and technical aspects of mammography screening - part 1. Acceptance and constancy testing”, supplemento a “European Guidelines of Quality Assurance in Breast Cancer Screening and Diagnosis - fourth edition”.

In accordo con quanto previsto nell'allegato 9 del citato documento, i test sono raggruppati in quattro classi, sulla base della loro priorità nella predisposizione del protocollo di verifica. Di seguito, sono elencati i test delle 4 categorie, con indicato il paragrafo del protocollo nel quale sono spiegate le procedure di verifica, inclusi limiti di accettabilità e periodicità.

Essential test items, che devono essere previsti necessariamente nel protocollo di verifica:

- 2b.2.2.1.1 *Response function*
- 2b.2.2.1.2 *Noise evaluation*
- 2b.2.1.3.3 *AEC short-term reproducibility*
- 2b.2.1.3.4 *AEC long-term reproducibility (weekly/daily QC)*
- 2b.2.1.3.5 *AEC Breast thickness and composition compensation*
- 2b.2.2.3.1 *Image receptor homogeneity*
- 2b.2.3 *Dosimetry (requires 2b.2.1.2.2 Half value layer)*
- 2b.2.4.1 *Threshold contrast visibility*
- 2b.2.4.5 *Ghost image/erasure thoroughness*

Desirable test items, che dovrebbero essere misurati:

- 2b.2.1.2.1 *Tube voltage*
- 2b.2.1.3.1 *Exposure control steps (se applicabile)*
- 2b.2.1.3.2 *Back-up timer and security cut-off*
- 2b.2.1.3.6 *Local dense area*
- 2b.2.1.4 *Compression*
- 2b.2.2.2 *Missed tissue at chest wall side*
- 2b.2.2.3.2 *Detector element failure*
- 2b.2.2.4 *Interplate sensitivity variations*
- 2b.2.4.3 *Exposure time*

Optional test items, che possono essere misurati:

- 2b.2.1.1.3 *Alignment of X-ray field/image area*

2b.2.1.1.5 *Tube output*

2b.2.4.2 *Modulation transfer function (MTF), noise power spectrum (NPS) and detective quantum efficiency (DQE)*

Omitted test items, che non sono stati inclusi nel documento perché di scarsa rilevanza o indirettamente inclusi in altri test o troppo complicati da misurare per l'utilizzatore e comunque valutati dal produttore in fase di installazione.

2b.2.1.1.1 *Focal spot size*

2b.2.1.1.2 *Source-to-image distance*

2b.2.1.1.4 *Radiation leakage*

2b.2.1.5.1 *Grid system factor*

2b.2.1.5.2 *Grid imaging*

2b.2.2.5 *Influence of other sources of radiation*

2b.2.2.6 *Fading of latent image*

Per quanto concerne la tipologia di prove di qualità, si stabilisce che:

- in fase di accettazione vengano eseguiti tutti i test (a eccezione degli *omitted*);
- per le verifiche di stato vengano effettuati i test classificati *essential* e *desirable* e il test 2b.2.1.1.5 *tube output* degli *optional*.

Per quanto riguarda i controlli di costanza periodici effettuati dall'esperto in fisica medica, si stabilisce una periodicità annuale e i test da effettuare sono quelli delle categorie *essential* e *desirable*.

Per quanto riguarda i controlli di qualità di costanza che vengono effettuati dal tecnico di radiologia, si stabilisce di effettuare il 2b.2.1.3.4 AEC *long-term reproducibility* con periodicità giornaliera e il test 2b.2.1.3.5 AEC *breast thickness and composition compensation* con frequenza inizialmente settimanale (per i primi due mesi) e poi mensile.

Per quanto concerne le verifiche sui monitor per refertazione, stampanti e diafanoscopi, si raccomanda di effettuare sia in fase di accettazione sia per le verifiche di costanza, tutti i test di cui alla sezione 2b.4 *image presentation* dell'addendum al protocollo; relativamente alle prove di costanza, si stabilisce una periodicità almeno trimestrale.

Formazione e requisiti per il mantenimento della qualità professionale dei tecnici sanitari di radiologia medica

Per ottenere una prestazione tecnica di buon livello è necessario che il personale tecnico sia opportunamente preparato. A tale scopo, è necessario che i tecnici abbiano partecipato a corsi di formazione teorici specifici sullo *screening* oncologico (comprendenti anche la parte psico-relazionale) e a *stage* di pratica presso i centri di riferimento definiti a livello regionale.

E', inoltre, raccomandabile che il TSRM sia dedicato, che, cioè, impegni in maniera continuativa e non sporadica o periodica almeno il 40% del proprio tempo (valutato sulla base della attività settimanale *standard* a tempo pieno) all'attività mammografica.

Monitoraggio

La preparazione del personale tecnico potrà essere misurata in base ai seguenti indicatori di qualità:

- proporzione non superiore al 3% di ripetizione dell'esame per problematiche tecniche (valore accettabile condiviso a livello italiano ed europeo; il valore desiderabile cui tendere deve essere non superiore all'1%);
- 97% di riscontro positivo (esame desiderabile) nella valutazione di 10 esami consecutivi per tecnico ogni tre mesi, secondo apposita scheda che il coordinamento regionale rende disponibile per i programmi;
- *report* periodico con monitoraggio del corretto posizionamento (3 esami ogni 10).

Per verificare il livello della qualità percepita dalle donne dovrebbero essere periodicamente eseguite delle indagini dedicate.

Letture e refertazione degli esami di *screening* mammografico

Richiamo per esami positivi

La mammografia ha una sensibilità per cancro del 70-80%, per cui circa un quarto dei tumori della mammella presente in una popolazione apparentemente insorge nell'intervallo biennale tra un test di *screening* negativo e il successivo controllo. Di questi tumori d'intervallo il 30-40% presenta segni minimi, ovvero aspecifici, nel precedente controllo giudicato negativo, mentre il 10-15% presenta segni chiari di neoplasia e quindi suscettibili di contenzioso medico-legale.

D'altra parte, le linee guida nazionali e europee (EG 2006 e raccomandazioni GISMa) raccomandano di limitare il numero di donne da sottoporre ad accertamento diagnostico entro il 7% al primo test ed entro il 5% ai test ripetuti, al fine di evitare elevati costi umani (ansia indotta per la comunicazione di un sospetto di neoplasia, esecuzione di esami, talora invasivi, che si rivelano poi essere non necessari e non economici).

Il rischio di errore diagnostico (vedi anche box 1) è correlato con:

- qualità del test e delle modalità di visualizzazione (*workstation* digitale);
- esecuzione di una doppia lettura;
- esperienza del radiologo;
- tasso di richiami (proporzione delle donne richiamate ad approfondimento diagnostico).

Box 1. Come abbassare il tasso di richiami scorretti

- Utilizzare attrezzature e *software* gestionali che soddisfino requisiti minimi definiti e adottare procedure di controllo periodico della qualità
- Assegnare la refertazione a radiologi che abbiano una formazione e un'esperienza definite
- Adottare la lettura indipendente di ciascun test da parte di due radiologi (doppia lettura)
- Introdurre un sistema di revisione/arbitrato da parte di un terzo lettore nei casi discordanti, almeno quando il tasso di richiami supera la soglia fissata in base alle linee guida nazionali
- Monitorare la qualità di refertazione dei radiologi
- Adottare una procedura di refertazione e arbitrato nei casi discordanti

Procedura di lettura e refertazione

Sede di lettura

L'ambiente per la refertazione deve essere dedicato, silente, con accesso limitato da parte di altri operatori; la luminosità ambientale deve essere inferiore a 10 lux. L'ambiente deve essere fornito di *workstation* dedicata con *software* gestionale dedicato per la refertazione in *screening*.

La lettura dovrà consentire, tramite apposito *work-flow* concordato con il medico radiologo e presenza di diafanoscopio per confronto con precedenti esami analogici:

- la visualizzazione di tutte le immagini effettuate (proiezioni MLO e CC + eventuali altre proiezioni supplementari);
- la visualizzazione comparativa delle due MLO e delle due CC;
- la visualizzazione di ciascun esame a risoluzione 1:1;
- la visualizzazione di precedenti digitali, se disponibili.

Caratteristiche della *work station*

Le *workstation* adibite alla lettura degli esami di *screening* dovranno avere le seguenti caratteristiche:

- due monitor ad alta risoluzione (5 Mpx Mammo);
- possibilità di impostare *work-flow* dedicato per radiologo;
- possibilità di visualizzare immagini con risoluzione 1:1;
- possibilità di avanzamento veloce al caso successivo;
- tempo di visualizzazione prima del successivo esame inferiore ai 10" (possibilmente 5");
- tasti precodificati per refertazione negativa e passaggio al successivo esame;
- possibilità di registrare, nei casi positivi, il livello di sospetto (R3, R4, R5) e gli eventuali esami di approfondimento richiesti;
- *password* di accesso e *smart card* nazionale dei servizi per certificazione della firma digitale dei referti;
- possibilità di sospendere la refertazione in attesa di revisione dei precedenti;
- possibilità di modificare il referto prima della firma definitiva.

Informazioni disponibili per ciascun esame

Per ogni esame devono essere disponibili:

- i dati generali (età, data e sede dell'esame, eccetera);
- una breve anamnesi raccolta da personale sanitario che segnali l'eventuale presenza di sintomi, di familiarità per cancro, di alterazioni cutanee o cicatrici e la loro sede. Sarebbe preferibile avere la possibilità di visualizzare sul monitor i dati anamnestici.

Modalità di refertazione in prima o seconda lettura

La refertazione di esami mammografici digitali di *screening* alla *workstation* viene effettuata in doppia lettura in modo indipendente (ciascun radiologo non conosce il risultato della lettura effettuata dall'altro collega).

E' auspicabile che venga registrata la densità radiologica classificata secondo Birads in 4 categorie.

Il referto deve essere predisposto anche in forma strutturata, conformemente al seguente algoritmo:

- se l'esame è negativo (classificazione linee guida europee sull'assicurazione di qualità dei programmi di *screening* mammografico: R1-R2) e sono assenti sintomi, la donna rientra nel protocollo di invito allo *screening*;
- se l'esame è positivo (classificazione linee guida europee sull'assicurazione di qualità dei programmi di *screening* mammografico: R3, R4 o R5), la donna è invitata ad approfondimento diagnostico.

Nei casi positivi, è necessario che sull'immagine digitale sia indicata la sede della lesione, per facilitarne la localizzazione per il radiologo che effettua la terza lettura (revisione/arbitrato) o gli approfondimenti diagnostici. In questi casi, è utile, altresì, che il radiologo indichi il livello di sospetto (R3, R4 o R5) e indichi quali altri accertamenti devono essere effettuati (radiologici, quali altre proiezioni, esami di dettaglio, ingrandimenti oppure clinici quali visita clinica o ecografia) per la programmazione dei richiami.

Se sono presenti sintomi significativi (ovvero diversi dal solo dolore) si rimanda ad approfondimento diagnostico, segnalando che la mammografia è negativa, ma che si richiama per sintomi. Se l'esame è di qualità inadeguata, si rimanda a richiamo per motivi tecnici. Il richiamo dovrebbe essere fatto durante la seduta di approfondimento diagnostico, affinché il medico radiologo presente possa rivalutare immediatamente l'adeguatezza dell'esame ed effettuare eventuali altri accertamenti necessari. A disposizione del radiologo dovranno essere messi tutti i precedenti esami radiologici.

Arbitrato/revisione

Questa procedura deve essere automaticamente adottata nel caso in cui il tasso richiamo superi quanto raccomandato in sede nazionale (standard GISMa: <7% per i primi esami e <5% per gli esami ripetuti). Questa procedura può essere applicata anche in programmi ove non si superi gli *standard* fissati per il tasso di richiamo. Non vengono sottoposti ad arbitrato o a revisione da parte di un terzo radiologo gli esami in cui almeno un radiologo ha evidenziato una lesione chiaramente sospetta (classificata R4 o R5).

Tutti i casi con diagnosi discordante, negativo (R1 o R2) a una lettura e dubbio (R3) all'altra lettura, devono essere sottoposti a revisione di un terzo radiologo, la cui conclusione sarà valida ai fini dell'invio della risposta finale (rientro nell'intervallo di *screening* o richiamo).

Nei programmi in cui non sia disponibile un radiologo esperto per la revisione dei casi discordanti, sarà opportuno procedere a una revisione tra i due radiologi che hanno eseguito la prima e seconda lettura concordando un referto conclusivo.

Il nome, data e giudizio del radiologo revisore deve essere registrato.

Tempi per la refertazione

Gli esami saranno assegnati dall'amministratore di sistema secondo un programma concordato con i radiologi. L'esame dovrà essere refertato nel rispetto degli *standard* definiti a livello nazionale dal GISMa.

Formazione e requisiti per il mantenimento della qualità professionale dei radiologi

Un'adeguata formazione del medico radiologo è fondamentale per l'assicurazione di qualità del programma di *screening* organizzato. Le indicazioni della letteratura evidenziano che consistenti volumi di attività sono correlate con la buona qualità del programma. Le proposte che seguono sono il risultato di un preliminare confronto tra medici radiologi dello *screening* regionale in attesa di indicazioni più strutturate delle società scientifiche di settore e, in particolare, del GISMa. Un radiologo che viene per la prima volta inserito in un servizio di *screening* mammografico e comunque in un arco temporale di 6 mesi deve leggere (terza lettura cieca) almeno 5.000 esami con tutoraggio e provvedere alla esecuzione di 200 approfondimenti diagnostici in tutoraggio, preferibilmente quelli visti al primo livello. Alla fine della formazione, il medico deve refertare come positivo almeno il 90% delle diagnosi del tutor e contenere il proprio tasso di richiamo al di sotto del 10%. Per il mantenimento della qualità professionale, i medici radiologi dovranno: avere un'attività annuale di almeno 5.000 letture. E' fortemente auspicabile che si tratti di letture di *screening* ed è comunque necessario che le letture di *screening* non siano inferiori ad almeno il 60% del volume complessivo di letture annuali;

- impiegare almeno il 50% del proprio lavoro in attività di *screening*;
- partecipare ogni anno ad almeno un corso di formazione o a un convegno in cui si trattino temi legati alla attività di *screening* mammografico.

Un radiologo può essere chiamato alla revisione dei discordanti solo dopo il mantenimento dei volumi annuali prefissati per almeno 5 anni consecutivi.

Nel caso che gli indicatori della *performance* dei singoli radiologi o dell'intera struttura non rientrino negli *standard* raccomandati, dovranno essere previsti *audit* di qualità (esempio *site visit*) e interventi di *retrainig* e/o revisione dell'attività di refertazione.

Monitoraggio

Con periodicità semestrale devono essere redatti e discussi *report* sulle *performance* di ciascun lettore con l'indicazione di:

- tasso di richiamo per primi esami ed esami ripetuti (R3, R4, R5/numero donne refertate x 100);
- tempo medio di lettura (da data caricamento immagini a data di refertazione);
- tasso di *early recall* (<1% dei soggetti esaminati);
- tasso di partecipazione agli *audit* interni di qualità, per la discussione delle *performance* e dei casi clinici.

Protocolli di secondo livello

L'esecuzione in modo non corretto di un approfondimento diagnostico nei casi individuati dallo *screening* mammografico comporta un rischio di errore diagnostico: il medico che effettua l'approfondimento deve essere in grado di integrare le diverse tecniche per dirimere il dubbio dia-

gnostico, rinviando al normale controllo di *screening* le donne che presentano lesioni benigne e avviando a un corretto iter terapeutico le donne che presentano lesioni maligne.

Il rischio di errore diagnostico comporta:

- non raggiungimento di elevati livelli di diagnosi definitiva preoperatoria tramite una corretta esecuzione di micro biopsia percutanea *imaging* guidata;
- errata localizzazione di lesioni segnalate alla mammografia, al successivo controllo ecografico, citologico e/o microbiotico;
- falsi negativi dovuti a errata conduzione dell'approfondimento.

Box 2. Come diminuire il rischio di errore diagnostico al richiamo

- Utilizzare medici radiologi di elevata esperienza professionale di *screening*, ma anche con un'adeguata formazione in ambito clinico-diagnostico e in grado di effettuare correttamente i diversi esami (esame clinico, ecografico, prelievo citologico e micro biotico)
- Utilizzare protocolli diagnostici definiti
- Utilizzare attrezzature adeguate che soddisfino requisiti definiti e adottare procedure di controllo periodico della qualità

Procedura d'esecuzione dell'approfondimento diagnostico

Protocollo diagnostico

In molti dei casi richiamati si rende necessario un approfondimento radiologico (ingrandimento in presenza di microcalcificazioni, proiezione medio laterale per corretta localizzazione della sede nei casi sospetti, particolari mirati o proiezioni aggiuntive i casi dubbi).

Se si conferma il dubbio diagnostico, è opportuno eseguire anche l'esame clinico ed ecografico e, se necessario, un prelievo citologico o microbiotico sotto guida ecografia, se la lesione è evidenziabile o sotto guida stereotassica.

Al termine degli approfondimenti diagnostici non si ravvisano elementi di sospetto, la donna viene riavviata al normale controllo di *screening* oppure alle cure del caso se si documenta all'esame citologico e/o istologico (C5 o B5) una neoplasia mammaria. Il numero di diagnosi incerte che richiedono biopsia chirurgica a fini diagnostici (B3, B4, C3, C4 o B1, C1) non dovrebbero superare il 20% (rapporto benigni/maligni = 1/5) delle donne avviate a intervento chirurgico dallo *screening*.

Il ricorso a controlli ravvicinati (6 o 12 mesi) deve essere limitato a casi particolari (<1%), mentre il ricorso a mammografie intermedie dopo una di *screening* negativa è fortemente sconsigliato.

Richiamo ad approfondimento

Quando l'esame di *screening* evidenzia una lesione classificabile come R3 o R4 o R5 o vi siano sintomi meritevoli di approfondimento diagnostico, la donna sarà richiamata in una data concordata, preferibilmente per telefono, proponendo un appuntamento ravvicinato al fine di evitarle un'inutile ansia di attesa e l'eventuale ricorso ad accertamenti al di fuori del programma di *screening*. Il richiamo telefonico può essere svolto da personale con una specifica esperienza in ambito di comunicazione, al fine di contenere la possibile ansia indotta dal richiamo stesso.

Accoglienza

Il medico, che deve essere chiaramente identificabile, coadiuvato dalla assistenza infermieristica, accoglie la donna, le fornisce tutte le informazioni relative al dubbio diagnostico sollevato dall'esame mammografico di *screening* e le spiega in linea di massima l'iter diagnostico. Se al momento della refertazione di *screening* era prevista l'esecuzione di un esame mammografico diagnostico (proiezioni particolari, ingrandimento, eccetera), la donna potrà essere avviata in prima istanza al TSRM e presentarsi in ambulatorio dopo aver già eseguito gli approfondimenti radiologici.

Compilazione della scheda clinica

Il medico che ha preso in carico la donna provvede a compilare una scheda riepilogativa degli accertamenti effettuati presso il servizio, contenente:

- i dati identificativi anagrafici;
- il motivo del richiamo (sintomi o tipo di lesione identificata allo *screening*);
- il risultato degli esami effettuati (mammografia diagnostica, esame clinico, ecografia, citologia, micro-biopsia) espresso in classi diagnostiche;
- le conclusioni diagnostiche e consiglio finale (regolare intervallo di screening, controllo ravvicinato a 6-12 mesi, exeresi, altra terapia, eccetera).

Risposta

Alla conclusione dell'approfondimento diagnostico deve essere consegnata alla donna una relazione firmata dal medico che l'ha presa in carico, riportante il consiglio definitivo e, se vi è una lesione meritevole di trattamento, l'indicazione chiara della sua sede, delle dimensioni e del livello di sospetto diagnostico.

In caso si renda necessario eseguire ulteriori esami in differita presso la stessa sede (per esempio microbiopsia o risonanza magnetica o altro) deve essere dato appuntamento o indicazione sui tempi e le modalità di richiamo. In questi casi, deve essere consegnato un referto dattiloscritto firmato dal medico che ha fino ad allora preso in carico la donna, contenente possibili ipotesi diagnostiche e indicazioni cliniche all'esecuzione dell'esame richiesto.

Esami di approfondimento diagnostico

L'approfondimento diagnostico di 2° livello si avvale di procedure non invasive e invasive.

Procedure non invasive

Esame clinico

E' raccomandato in tutti i casi richiamati ad approfondimento, al fine di verificare se la lesione è palpabile.

In caso di lesione non palpabile avviata a intervento chirurgico, dovrà essere indicato nel referto conclusivo la necessità di una localizzazione pre-operatoria e la successiva radiografia del pezzo operatorio al fine di verificare la completa asportazione della lesione e di mostrare al patologo la sede della lesione.

Se la lesione è palpabile, va dato un giudizio diagnostico clinico (spesso dirimente per presenza di retrazione o alterazioni della cute e del capezzolo o linfonodi palpabili, eccetera) e va dettagliata l'esatta localizzazione.

Mammografia diagnostica

L'esame di *screening* viene completato con proiezioni accessorie o particolari mirate o con ingrandimento diretto che verranno selezionate in base allo specifico quesito:

- proiezione medio-laterale (ML), ortogonale e complementare alla proiezione cranio-caudale, dà la possibilità di una localizzazione spaziale di un'eventuale lesione;
- proiezioni cranio-caudali ruotate, sfalsando le strutture all'interno della ghiandola mammaria, permettono di evidenziarne eventuali alterazioni;
- proiezione per evidenziare il cavo ascellare, attuata con l'utilizzo di compressori dedicati, permette di evidenziare gran parte del cavo ascellare, che viene posto il più possibile al centro del piano di appoggio;
- proiezioni tangenziali, indicate per la dimostrazione e/o la localizzazione di lesioni cutanee o sottocutanee. L'area di studio deve essere collocata in corrispondenza del piano cutaneo e deve essere ben compressa. L'obliquità del tubo radiogeno deve consentire un'incidenza del raggio centrale sul bordo della cute. Dei piccoli reperi metallici posti in prossimità della cute possono essere di aiuto. Si raccomanda di utilizzare la tecnica manuale;
- esami mirati, effettuati con limitatore e compressore di piccole dimensioni, che permettono di dissociare le strutture del parenchima mammario, eliminando eventuali artefatti, di distendere anche modeste quantità di tessuto e di evidenziare sia lesioni di piccole dimensioni sia focolai localizzati in sedi poco accessibili (regione sotto-claveare e aree contigue alla parete toracica);
- ingrandimento mammografico diretto, utile per lo studio delle microcalcificazioni o dei contorni di opacità di piccole dimensioni. Il fattore d'ingrandimento ($\times 1,5-2$) è ottenuto dalla distanza mammella-detettore; il fuoco deve essere uguale a circa 100 μm per consentire una migliore risoluzione; il rendimento del tubo radiogeno deve essere sufficiente per ovviare a lunghi tempi di posa e la griglia deve essere rimossa poiché lo strato d'aria presente tra il detettore e la mammella compressa serve come antidiffusore (fattore *air-gap*). È consigliato l'uso di compressori e limitatori di piccole dimensioni.

Ecografia

Dal momento che, con l'eccezione di alcuni focolai di calcificazioni, nella maggioranza dei casi le lesioni sono identificabili all'ecografia, questa assume un ruolo essenziale nell'approfondimento di lesioni mammografiche dubbie, nonché di valida guida per gli esami diagnostici invasivi. L'esame ecografico deve essere esteso al cavo ascellare per evidenziare la possibile presenza di linfonodi ascellari meritevoli d'indagine cito/istologica.

Gli ecografi dovranno essere dotati di:

- piattaforma digitale di ultima generazione;
- sonde lineari elettroniche ad alta densità di cristalli, a matrice e ad alta frequenza (12-15 Mhz). Le sonde lineari a larga banda dovranno avere preferibilmente ampio campo di vista (50 mm);
- elevato *dynamic range* (banda dinamica variabile);

- armonica tessutale integrata ad altissima risoluzione su tutti i trasduttori disponibili 5;
- modulo *compound* in trasmissione e ricezione;
- eventuale modulo integrato per lo studio dell'elasticità dei tessuti;
- eventuale modulo integrato Dicom 3.

E' parere ormai condiviso che anche le apparecchiature ecografiche siano da considerarsi dispositivi medici, per cui si ritiene necessario che, come accade per altre apparecchiature radiologiche, vengano sottoposte a controlli periodici da parte di un esperto come da circolare LR-154 del 25/02/1999 del Ministero della sanità.

Strumento essenziale per la verifica di qualità è la disponibilità di “fantocci”.

I parametri tecnici che dovrebbero essere comunque verificati a cadenza annuale, nel caso di ecografi multidisciplinari, si considerano essenziali per ottenere una “prova di stato o di costanza” dell'apparecchiatura.

Risonanza magnetica

La risonanza magnetica (RM) non è un'indagine proponibile ai fini dello *screening*, ma è utile nel bilancio pre-operatorio per valutare l'esatta estensione di lesioni mal definibili e per escludere multifocalità e multicentricità.

Per le indicazioni cliniche si rinvia alle linee guida europee (EUSOMA 2010 e raccomandazioni cliniche ITT).

Le procedure invasive

Le procedure invasive sono rappresentate dall'esame citologico su ago aspirato con ago fine e dall'esame microistologico. In una casistica italiana, il 20-30% delle donne richiamate ad approfondimento è soggetto ad agoaspirato o prelievo microbiotico. Entrambi possono essere eseguite a mano libera o sotto guida ecografica o stereotassica (STX) o RM.

Esame citologico

I principali vantaggi dell'esame citologico sono riferibili alla semplicità e al basso costo della metodica, alla minore invasività e all'elevato valore predittivo positivo nei casi classificabili C4-C5.

Purtroppo, la metodica ha lo svantaggio di essere operatore-dipendente (che comporta una proporzione di prelievi inadeguati variabile dal 5 al 20%) ed è gravata da un maggior tasso di falsi negativi rispetto alla microbiopsia (7-20%); inoltre ha uno scarso valore predittivo positivo nelle diagnosi di dubbio (C3) e non è in grado di definire l'infiltrazione o meno della neoplasia. Per questi motivi vi è una tendenza generale ad accedere direttamente alla microbiopsia nei casi in cui vi sia un dubbio diagnostico fondato.

Esame microbiotico mediante CNB (*core needle biopsy*) o VAB (*vacuum-assisted biopsy*)

I principali vantaggi dell'esame microbiotico consistono nella maggiore sensibilità, nella possibilità di identificare aree di sicura infiltrazione, nella possibilità di ulteriore caratterizzazione biologica preoperatoria e quindi di una migliore pianificazione del trattamento definitivo, in particolare nei casi in cui è opportuno procedere a una terapia medica neoadiuvante.

Tra gli svantaggi, si evidenziano la maggiore invasività e il costo, il rischio di sottostima (neoplasie *in situ* che risultano poi essere infiltranti o lesioni proliferative atipiche che risultano poi associate a carcinoma *in situ* o infiltrante all'esame istologico definitivo del pezzo operatorio). La metodica VAB, a fronte di maggiori costi, consente di ridurre, anche se solo in parte, la sottostima di carcinoma *in situ* o infiltrante, in particolare in presenza di focolai di microcalcificazioni.

In caso di prelievo microbiotico per microcalcificazioni, è mandatoria, da parte del radiologo, la radiografia dei frustoli prelevati, per documentare l'avvenuto prelievo delle microcalcificazioni. Inoltre, i frustoli con microcalcificazioni vanno inviati per l'esame istologico separati (in contenitori diversi) dai frustoli senza microcalcificazioni. In tutti i casi di microbiopsia (CNB o VAB) va indicato, nella richiesta dell'esame istologico:

- calibro (*gauge*) dell'ago utilizzato;
- tipo di guida strumentale utilizzata per il prelievo;
- numero di frustoli prelevati;
- presenza o meno delle microcalcificazioni alla radiografia dei frustoli (in caso di prelievo su microcalcificazioni).

Il prelievo microbiotico (CNB o VAB) è comunque indicato in presenza di:

- citologia inadeguata (C1) o atipica (C3);
 - discordanza tra quadro clinico-strumentale e diagnosi citologica (sospetto lieve con citologia C4 o sospetto forte con citologia C2);
 - lesioni apprezzabili solo mammograficamente (microcalcificazioni, distorsioni);
- necessità di diagnosi istologica pre-operatoria.

La VAB, a causa dei costi maggiori, andrebbe riservata alle procedure in stereotassi, come dimostra la netta superiorità in termini di qualità del campione microbiotico o in casi selezionati.

La refertazione anatomo-patologica

L'esame citologico su agoaspirato e quello istologico su microbiopsia devono essere refertati secondo quanto stabilito dalle linee guida europee sull'Assicurazione di qualità dei programmi di *screening* mammografico. In particolare, è mandatoria la refertazione per esteso del tipo di patologia e la conclusione in classi (C1-C5 per l'esame citologico e B1-B5 per l'esame microbiotico). E' auspicabile la doppia lettura dei preparati istologici da microbiopsia. Le indicazioni e la gestione del prelievo definite dalle raccomandazioni cliniche ITT sono appropriate e interamente applicabili a lesioni identificate allo *screening*.

Formazione e requisiti per il mantenimento della qualità professionale in anatomia-patologica

La lettura e refertazione dei preparati citologici deve essere affidata a patologi o citopatologi esperti; il patologo o citopatologo di nuovo inserimento nel servizio deve, nell'arco temporale di 6 mesi, leggere in tutoraggio almeno 50 casi relativi a preparati citologici su agoaspirato.

La lettura e la refertazione dei preparati istologici devono essere affidate a patologi esperti e dedicati alla patologia mammaria per almeno il 25% della propria attività lavorativa settimanale. Per

garantire livelli di qualità ottimale, il patologo deve refertare almeno 50 carcinomi mammari operati per anno (protocollo Eusoma 2013).

Il patologo di nuovo inserimento nel servizio deve, nell'arco temporale di 6 mesi, leggere in tutorageggi almeno 50 casi relativi a esami istologici microbiotici e 50 casi relativi ad esami istologici su pezzo operatorio di lesioni maligne.

Per ogni citopatologo o patologo è necessario monitorare il valore predittivo positivo dei C4 e dei C5 proposti dalle linee guida europee, quarta edizione (2006).

Riunioni periodiche per discussione dei casi clinici

Nell'ambito del programma di *screening* e in sinergia con i Gruppi oncologici multidisciplinari è fortemente raccomandato che i medici radiologi, i patologi, i chirurghi, gli oncologi medici e i radioterapisti di riferimento del programma di *screening*, nonché il personale tecnico e infermieristico, partecipino con una periodicità, da definire in base alla numerosità della casistica e alla sinergia con il GOM, a riunioni per la discussione dei casi clinici. Durante la riunione si dovrà:

- verificare la completezza della diagnosi preoperatoria;
- concordare il trattamento più adeguato da offrire alla paziente;
- verbalizzare le decisioni cliniche concordate;
- riportare i risultati di accertamenti o trattamenti effettuati su casi discussi in precedenza.

Nel corso degli incontri dovranno essere disponibili le immagini diagnostiche (mammografie ed ecografia ed eventuale RM) e tutte le notizie cliniche necessarie per discutere il caso. In linea generale, sarebbe opportuno che fossero portati alla riunione tutti i casi diagnostici complessi o comunque i casi positivi in cui è necessario un trattamento.

Gestione delle donne ad alto rischio di tumore mammario ereditario

L'alto rischio mammario di origine genetica, stando alle stime dell'USPSTF (US Preventive Services Task Force) riguarda una quota molto limitata della popolazione; infatti, non più di 2 o 3 donne ogni 1.000 sono affette da questa condizione, che spiega complessivamente non più dell'1-2% dei tumori mammari. D'altra parte, le donne portatrici della mutazione hanno un rischio di sviluppare un tumore della mammella (e/o dell'ovaio dal 25 al 40%) nel corso della vita circa 6 o 7 volte maggiore di quello della popolazione generale (che varia dal 50 all'85%) e generalmente in un'età più giovanile rispetto a quella in cui si manifesta il tumore mammario cosiddetto sporadico. Un elemento particolare di questa condizione (che la differenzia da altre condizioni ad alto rischio) è che si tratta di una condizione trasmissibile dominante e che, dunque, ogni atto di conoscenza coinvolge la discendenza.

Nell'affrontare questa situazione si deve pertanto, da un punto di vista di sanità pubblica, garantire alle donne con profilo anamnestico sospetto e che vogliono sapere se sono portatrici di tale mutazione genetica, una buona informazione/comunicazione e un *counselling* adeguato ai vari livelli del percorso tale da:

- accompagnare adeguatamente le donne;
- non determinare situazioni di ansia in persone che non vogliono conoscere il proprio rischio familiare;
- rassicurare adeguatamente le persone che erroneamente temono di avere un rischio familiare su base genetica.

Va, inoltre, garantita alle donne affette dalla mutazione genetica una presa in carico complessiva, il miglior sistema di sorveglianza, di intervento profilattico e di riduzione del rischio.

Pur essendoci molte linee guida a livello internazionale, giudicate di buon livello, esistono aree d'incertezza sul miglior sistema di sorveglianza da adottare per le donne portatrici di mutazioni (vedi revisione Cochrane 2013). Esistono inoltre limitate prove sulla maggior efficacia di procedure di sorveglianza periodica, di terapia medica profilattica, di modifica degli stili di vita e prove più consolidate per gli interventi profilattici chirurgici rispetto alle procedure *standard* proposte per tutta la popolazione.

Sulla base, quindi, delle premesse e di altre esperienze intraprese nella gestione delle donne ad alto rischio di sviluppare il cancro alla mammella, si raccomanda di:

- organizzare un percorso di diagnosi, sorveglianza e profilassi per le donne identificate portatrici di mutazione genetica o con rischio elevato per carcinoma mammario ereditario;
- individuare strutture qualificate, strumenti di selezione della popolazione a rischio e di verifica delle donne portatrici di mutazione genetica, adeguate modalità di presa in carico, interventi di *counselling*, protocolli di sorveglianza, di intervento profilattico e di riduzione del rischio, utilizzando solo strumenti validati da prove di letteratura.

Il percorso organizzativo dovrebbe prevedere:

- un primo livello che intercetta una richiesta di approfondimento (da parte del MMG, dello specialista, della stessa utente, dei programmi di *screening*) con somministrazione di un test (tipo il Cuzick e Tyrer o simili) e di valutazione probabilistica del livello di rischio. Tale primo livello potrebbe essere gestito dalle Breast Unit di riferimento presenti sul territorio con personale all'uopo formato;
- un secondo livello, concentrato in una sola Breast Unit per Area vasta, cui accedono gli utenti il cui livello di rischio è stimato superiore a una soglia stabilita. La gestione di questa utenza deve essere affidata a un *team* multidisciplinare caratterizzato da competenze genetiche, radiologiche, oncologiche, chirurgiche, psicologiche e di *nursing/counselling*. Il programma di *screening*, date le sue peculiarità in termini di sorveglianza attiva, secondo protocolli standardizzati, può essere la sede più appropriata per quanto concerne il *follow-up* strumentale attivo della mammella in soggetti appartenenti a famiglie con alto rischio per tumore della mammella.

Occorre:

- definire e adottare sistematicamente protocolli di diagnosi e sorveglianza. A tal proposito, si suggerisce che le raccomandazioni cliniche dell'ITT contemplino, in ottemperanza alla DGRT 220/2011, i criteri selettivi per l'invio al centro di secondo livello (per esempio, rischio di tumore della mammella profilo 3 secondo linee guida NICE o secondo il modello di Cuzick e Tyrer)

- e a criteri di selezione per l'effettuazione dei marcatori genetici (rischio a priori di mutazione secondo il modello probabilistico BRCA1/2 >30-40%);
- permettere l'accesso gratuito a ogni donna che desideri approfondire il proprio rischio ereditario/familiare e alle donne inviate in base a consiglio medico;
 - mettere a punto un sistema di raccolta puntuale e sistematica delle informazioni che permetta di tracciare il percorso della donna con relativo monitoraggio informatico atto a valutare, in presenza di prove di efficacia scarse o assenti, l'impatto del protocollo di sorveglianza sul suo stato di benessere psico-fisico.

Follow-up delle lesioni operate

Il *follow-up* delle lesioni operate va articolato in base alle loro caratteristiche. Le raccomandazioni cliniche dell'ITT hanno individuato criteri di *follow-up* delle donne operate di tumore della mammella che prevedono un monitoraggio più ravvicinato nei primi 10 anni e, dal decimo anno in poi, una mammografia a cadenza biennale. La gestione multidisciplinare delle donne operate di neoplasia maligna è di competenza delle Breast Unit territoriali e, analogamente alla gestione dell'alto rischio, il programma di *screening* (data la sua specificità in termini di sorveglianza attiva secondo protocolli standardizzati) può essere l'ambito più appropriato per la sorveglianza strumentale di questa utenza, a scadenze programmate. Un valore aggiunto del programma di *screening* nel fornire supporto a tale attività, è il monitoraggio continuo delle *performance* attraverso il calcolo di indicatori di processo e di esito.

Monitoraggio e indicatori

Un programma di *screening* oncologico organizzato deve essere accuratamente monitorato in tutte le sue fasi. Inoltre, trattandosi di un Livello essenziale di assistenza (LEA), il monitoraggio di alcuni indicatori rappresenta un debito informativo nazionale e regionale. Gli indicatori di processo e di esito stabiliti dall'Osservatorio nazionale screening in collaborazione con il GISMa devono essere regolarmente prodotti a livello aziendale e regionale e devono essere considerati strumenti di lavoro costante per valutazioni di efficacia e di efficienza del programma. Alcuni di questi indicatori possono essere declinati per singolo operatore e per tale motivo sono stati citati più nello specifico nei paragrafi relativi alla formazione e mantenimento dei requisiti di qualità professionali.

In appendice al presente documento sono elencati gli indicatori da monitorare.

La valutazione d'impatto del programma di *screening* prevede anche il monitoraggio dei cancri d'intervallo (CI) cioè di quei cancri che insorgono successivamente a una mammografia di *screening* o a un approfondimento diagnostico negativi e prima del successivo controllo. I dati di letteratura stimano tali lesioni pari al 2-3 per 1.000, suggerendo quindi come essenziale la loro periodica rilevazione. I criteri per la rilevazione dei cancri d'intervallo devono essere uniformi tra le Aziende. Per tale motivo, è il coordinamento regionale che deve definire sia le modalità sia le tem-

pistiche della valutazione periodica, attraverso l'utilizzo di fonti informative codificate quali le Schede di dimissione ospedaliera e il flusso dei referti di anatomia patologica. La revisione radiologica dei cancro d'intervallo può rappresentare un utile strumento per la formazione/aggiornamento dei radiologi. Più recentemente, sulla base dei dati di letteratura, si è data grande importanza anche alla revisione dei casi di tumore avanzato (T2+) *screen-detected* agli esami successivi. Affinché la revisione radiologica diventi strumento fruibile di formazione e aggiornamento, è auspicabile che parallelamente o in alternativa alla revisione dei CI, che è di scarsa fattibilità in regime routinario, si proceda alla revisione semi-informata dei cancro avanzati agli esami successivi. Si delega al coordinamento regionale una sistematizzazione dei criteri per la revisione radiologica a scopo formativo e di aggiornamento, suggerendo l'adozione dei criteri stabiliti dalle Linee guida europee per l'assicurazione di qualità dei programmi di *screening* mammografico.

Con periodicità almeno annuale verranno redatti e discussi in sede multidisciplinare i *report* sulle *performance* complessive di programma, con particolare richiamo a estensione e adesione, tasso di richiamo, tempi di attesa, tasso di identificazione diagnostica, tasso di carcinomi inferiori a 1 cm, proporzioni di diagnosi pre-operatoria positiva (B5/C5) nei casi di carcinoma, rapporto benigni/maligni, eccetera. In appendice al capitolo sono elencati nello specifico gli indicatori da monitorare.

Bibliografia

- BreastScreen Australia. Quality Improvement Program. April 2008.
- Ciatto S et al. The role of arbitration of discordant reports at double reading of screening mammograms. *J Med Screen* 2005; 12: 125-27
- Ciatto S et al. Analysis of the results of a proficiency test in screening mammography at the CSPO of Florence: review of 705 tests. *Radiol Med* 2006; 111: 797-803.
- Ciatto S et al. Proportional incidence and radiological review of large (T2+) breast cancers as surrogate indicators of screening programme performance. *Eur Radiol* 2012; 22: 1250-54.
- Ciatto S et al. Integration of 3D mammography with tomosynthesis for population breast cancer screening (STORM): a prospective comparison study. *Lancet Oncol* 2013
[http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70134-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70134-7).
- Clinical guidelines for breast cancer screening assessment. Third edition NHSBSP Publication No 49 June 2010.
- Dinnes J et al. Effectiveness and cost-effectiveness of double reading of mammograms in breast cancer screening: findings of a systematic review. *Breast* 2001; 10: 455-63.
- Distante V et al. Recommendations of a National Italian Consensus Conference on the opportunity of extending screening service by mammography to 40-49 and 70-74 years of age women. *Epidemiol Prev* 2007; 31: 15-22.
- Eklund GW et al. Improved imaging of the augmented breast. *Am J Roentgenol* 1988; 151: 469-73.
- Elmore JG et al. Does diagnostic accuracy in mammography depend on radiologists' experience? *J Womens Health* 1998; 7: 443-49.

- European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth Edition, European Commission, 2006.
- Familial breast cancer. Classification and care of people at risk of familial breast cancer and management of breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer. Issued: June 2013. NICE clinical guideline 164.
- FONCam. I tumori della mammella. Linee guida sulla diagnosi, il trattamento e la riabilitazione. Novembre 2003.
- Giordano L et al; Gruppo Italiano per lo Screening Mammografico. Indicatori e standard per la valutazione di processo dei programmi di screening del cancro della mammella. *Epidemiol Prev* 2006; 30: 5-9 e 11-47.
- Gruppo Italiano per lo Screening Mammografico (GISMa). Monitoraggio e promozione della qualità del trattamento del carcinoma mammario nei programmi di screening e nelle unità di senologia in Italia. *Attualità in Senologia* 2001; S1: 3-16.
- Gruppo regionale patologi. Linee guida per lo screening mammografico. Padova, maggio 2006.
- Istituto Toscano Tumori. Raccomandazioni cliniche per i principali tumori solidi 2005. Scientific press editore, Firenze. Carcinoma mammario aggiornamento 2012. Accessibile all'indirizzo http://www.ittumori.it/ITA/pubblicazioni/raccomandazioni_cliniche_2012/01_mammario.pdf Ultimo accesso 20 gennaio 2015.
- Linee Guida clinico-organizzative per la Regione Piemonte. Tumore della mammella. Assessorato sanità Regione Piemonte. Luglio 2002. <http://www.regione.piemonte.it/sanita>
- Mantellini P e Lippi G. La prevenzione del tumore della mammella. I costi dello screening. Una indagine in logica activity-based. Zadig Editore, Roma: 2011.
- Mantellini P. I costi sociali dello screening mammografico. Pacini, Pisa: 2014.
- Midiri M et al. Controlli di qualità in ecografia. *Il radiologo* 2004; S1. Documenti SIRM 2004.
- Ministero della salute. Direzione generale della prevenzione. Raccomandazioni per la pianificazione e l'esecuzione degli screening di popolazione per la prevenzione del cancro della mammella, del cancro della cervice e del cancro del colon-retto. Zadig Editore, Roma: 2006.
- Molins E et al. Association between radiologists' experience and accuracy in interpreting screening mammograms. *BMC Health Serv Res* 2008, 8: 91.
- Morrone D et al. Assessment of diagnostic accuracy of mammography carried out for secondary prevention: results of a test with a sample caseload conducted by 75 Italian radiologists. *Radiol Med* 2001; 101: 44-47.
- Paci E, Puliti D. Come cambia l'epidemiologia del tumore della mammella in Italia. I risultati del progetto IMPATTO dei programmi di screening mammografico. Pacini, Pisa: 2011.
- Protocollo diagnostico-terapeutico dello screening per la diagnosi precoce del tumore della mammella nella regione Emilia-Romagna, Assessorato Sanità Regione Emilia-Romagna. II Edizione. Novembre 2004.
- Protocollo diagnostico-terapeutico dello screening per la diagnosi precoce dei tumori della mammella della Regione Emilia-Romagna. IV edizione. Anno 2012.
- Puliti D et al. Overdiagnosis in mammographic screening for breast cancer in Europe: literature review. *J Med Screen* 2012; 19: S1.
- Risk assessment, genetic counselling, and genetic testing for BRCA-Related Cancer. Systematic

Review to Update the U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. Evidence Syntheses, No. 101

Scott HJ et al. Breast screening: PERFORMS identifies key mammographic training needs. *Br J Radiol* 2006; 79: S127-33.

Tabar L et al. Swedish two-county trial: impact of mammographic screening on breast cancer mortality during 3 decades. *Radiology* 2011; 260: 658-63.

Vejborg I et al. Mammography screening in Denmark clinical guidelines. *Danish medical bulletin*. 2011; 58: C4287.

Wilson ARM et al. The requirements of a specialist Breast Centre. *European Journal of Cancer* 2013; 49: 3579-87.

US Preventive Services Task Force. Screening for breast cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2009; 151: 716-26.

Lo *screening* per il tumore della cervice uterina

Efficacia della prevenzione: dal Pap test al test HPV

Lo *screening* cervicale mira a individuare e trattare le lesioni pre invasive, prevenendo, così, i tumori invasivi. Attività di *screening* dei precursori del carcinoma cervicale sono in atto da molti anni nella maggior parte dei paesi industrializzati.

L'efficacia dello *screening* tramite Pap test è stata dimostrata da numerose prove scientifiche quali:

- riduzione della mortalità per tumore della cervice uterina osservata in aree geografiche in cui sono stati attuati interventi attivi su fasce specifiche di popolazione;
- studi non randomizzati che hanno evidenziato riduzioni significative dell'incidenza di tumori invasivi nelle donne sottoposte a Pap test.

L'*handbook* della IARC valuta che lo *screening* citologico cervicale con intervalli di 3-5 anni riduce del 70% o più il rischio di sviluppare un tumore cervicale invasivo.

L'efficacia dell'intervento di *screening* dipende essenzialmente dalla partecipazione della popolazione invitata, dalla qualità del test citologico, dall'adesione al *follow-up* e dall'efficacia del trattamento.

Diverse prove indicano che lo *screening* cervicale organizzato è più efficace e soprattutto più costo-efficace di quello spontaneo. Per programma organizzato, s'intende un'attività coordinata che include inviti attivi alla popolazione bersaglio, protocolli definiti in base al risultato del test di *screening* e di quelli di approfondimento, sistemi di *fail-safe* che garantiscano un'elevata *compliance* con gli approfondimenti e i trattamenti raccomandati, controlli di qualità su tutte le fasi del processo, registrazione sistematica dei dati e loro uso per il monitoraggio.

Esperienze del passato hanno dimostrato che le criticità anche di una sola parte del processo possono rendere inefficace tutto il programma di *screening*, che basa il suo successo, rispetto agli esami opportunistici, sulla piena integrazione e sul monitoraggio della qualità delle fasi consequenziali a ogni passaggio del processo.

La sensibilità della citologia convenzionale per CIN2 o lesioni più gravi (CIN2+) confermate istologicamente è stata stimata soprattutto attraverso studi basati sul doppio test (*co-testing* con Pap test e test HPV) nelle stesse donne e invio in colposcopia di quelle positive ad almeno uno dei due. In un'analisi *pooled* di studi europei e nord americani, la sensibilità della citologia era del 53% (limiti di confidenza al 95% da 49 a 57). Diversi studi condotti in Italia hanno, inoltre, mostrato una bassa riproducibilità tra lettori, in particolare per la categoria ASC-US, con valori di concordanza (kappa di Cohen) spesso inferiori a 0,4. I dati dei programmi di *screening* organizzati italiani indicano una notevole variabilità tra centri della percentuale di donne sottoposte a *screening* che presentano anomalie citologiche, della proporzione di donne inviate a colposcopia e del valore predittivo positivo (VPP) delle diagnosi citologiche di anormalità.

Negli ultimi anni, sono stati pubblicati i risultati di numerosi studi sperimentali per la valutazione dell'uso del test HPV come test primario di *screening*, i quali hanno dimostrato che lo *scree-*

ning cervicale basato su test validati per il DNA di tipi oncogeni di HPV (test HPV) è più efficace dello *screening* basato sulla citologia nel prevenire i tumori invasive della cervice.

Il test HPV è, quindi, oggi raccomandabile come *screening* primario, a condizione che sia proposto a donne di almeno 30 anni di età, che vengano applicati protocolli appropriati e che siano usati test HPV validati per lo scopo. Infatti, uno *screening* basato sull'HPV offerto a partire dai 30 anni di età limita il rischio di sovradiagnosi di CIN regressive, esistente se si applica il test in età più giovanili.

I risultati degli studi sperimentali di efficacia hanno dimostrato che il test HPV di *screening* ha una maggior sensibilità rispetto al Pap-test, ma una specificità più bassa, che comporterebbe, con l'invio diretto in colposcopia dei casi HPV positivi, un aumento elevato di colposcopie e una diminuzione del valore predittivo positivo (VPP) del test di primo livello. L'introduzione di un esame citologico filtro fra il test HPV DNA ad alto rischio oncogeno e la colposcopia permette di riportare la specificità su valori accettabili.

La logica è quella di rovesciare l'attuale algoritmo Pap test con test HPV di *triage*, eseguendo prima il test più sensibile (test HPV) e successivamente il test più specifico (Pap test). In questo contesto, il test HPV individua le donne a rischio di sviluppo di malattia e il Pap Test individua quelle infezioni in cui il virus ha iniziato a produrre alterazioni cellulari. In questo modo, l'introduzione del test HPV ha dimostrato, negli studi sperimentali, di offrire una protezione verso il carcinoma invasivo del 60-70% più elevata rispetto al Pap test (vedi la figura 1 a pagina 56).

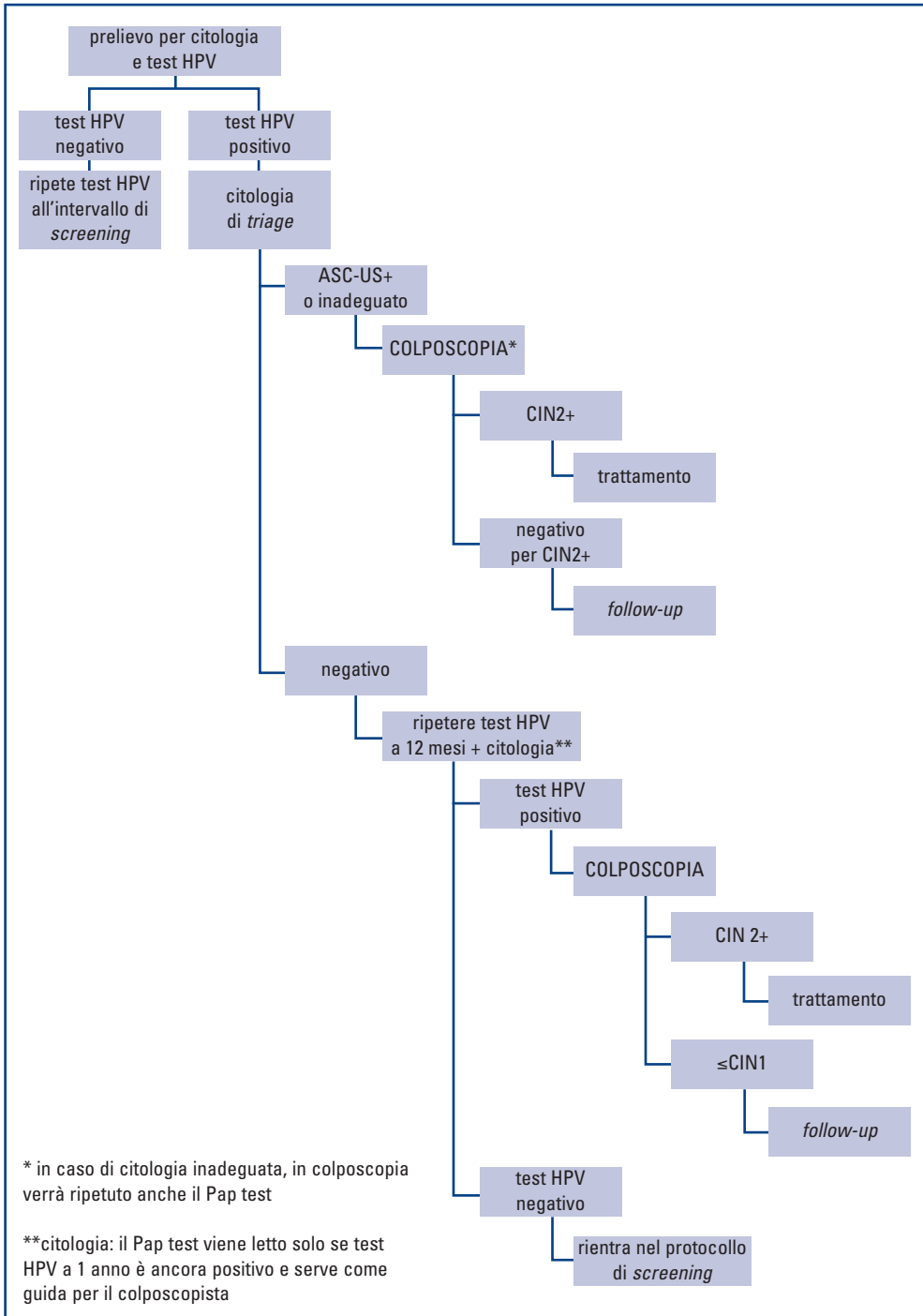
L'algoritmo raccomandato per lo *screening* con test HPV che prevede per le donne con test HPV positivo la lettura della citologia, permette di stratificare la popolazione di *screening* in tre fasce:

- popolazione a bassissimo rischio di patologia: donne con test HPV negativo che vengono inviate a nuovo round di *screening* a 5 anni;
- popolazione ad alto rischio di patologia: donne con test HPV positivo e citologia di *triage* con ASC-US o citologia più grave (ASC-US+), da inviare a colposcopia;
- popolazione a medio rischio di patologia: donne con test HPV positivo e citologia di *triage* negativa, da inviare a ripetizione del test HPV a un anno. Se, dopo un anno, il test HPV si mantiene positivo evidenziando un'infezione HPV persistente, si prevede un invio diretto in colposcopia, indipendentemente dalla risposta del Pap test di *triage*. Il risultato del test di *triage*, in questo caso, verrà utilizzato come guida dal colposcopista anche per valutare il protocollo del *follow-up*.

Allo stato attuale, questa è la strategia raccomandata per i programmi che utilizzano il test HPV come test primario, in attesa di dati più consistenti e di un preciso algoritmo interpretativo, anche in termini di intervalli tra test e biomarcatori molecolari di specificità (genotipizzazione HPV, iper-espressione della proteina p16ink4a e di oncogeni virali, modificazione epigenetiche, miRNA, eccetera).

Per motivi di qualità e di costo, sia le attività di lettura dei test citologici sia l'esecuzione del test HPV richiedono di essere centralizzate. Questo requisito merita di essere rispettato in particolare per ciò che concerne i costi dell'esecuzione del test HPV. Il percorso di centralizzazione presso un unico laboratorio già avviato a livello regionale risponde quindi appieno a questi specifici criteri.

Figura 1. Protocollo HPV primario e citologia di *triage*



Il test molecolare HPV DNA nello *screening*

I test per HPV attualmente in uso in diagnostica si basano sulla rilevazione del DNA dei vari tipi HPV nei campioni clinici e, nel contesto di protocolli di *screening*, è ancora sufficiente testare il gruppo di HPV ad alto rischio *in toto*, senza distinzioni di ceppo.

Secondo la classificazione IARC del 2009, un gruppo di 12 tipi di HPV causa virtualmente tutti i casi di carcinoma cervicale (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 56, 58, 59). Il termine “test HPV” nello *screening* indica unicamente la ricerca dei tipi di HPV ad alto rischio.

Il test HPV applicato a un programma di *screening* per il cervicocarcinoma deve essere validato per l'uso; in questo contesto, il test HPV viene utilizzato per individuare un fattore di rischio per lo sviluppo di lesioni pre-invasive e di cancro e non le infezioni transienti non evolutive: è noto che l'infezione HPV è la più comune delle infezioni a trasmissione sessuale, ma l'80-90% delle infezioni sono transitorie, asintomatiche e guariscono spontaneamente. L'infezione persistente con HPV oncogeni è la condizione necessaria per l'evoluzione a carcinoma. Per la diagnosi di malattie virali (epatite B, epatite C, eccetera), vengono, generalmente, utilizzati test con la massima sensibilità analitica, cioè capaci di individuare anche la presenza di un solo genoma virale. Al test HPV nello *screening*, invece, deve essere associata non un'elevata sensibilità analitica, ma una elevata sensibilità clinica (proporzione di donne con lesioni CIN2+ che sono correttamente identificate da un test HPV positivo) e un'elevata specificità clinica (proporzione di donne senza lesioni CIN2+ che sono correttamente identificate da un risultato negativo). Il test, in altre parole, deve avere un *cut-off* di positività adeguato agli scopi di uno *screening*.

Per la validazione e l'introduzione di nuovi test HR-HPV in ambito di *screening* primario vengono seguite a livello nazionale e internazionale le indicazioni contenute in un recente articolo che stabilisce i criteri per la validazione di nuovi test, consentendo anche il confronto di un nuovo test con il test validato. Poiché il test HR-HC2 è il saggio usato nella maggior parte dei *trial* che hanno dimostrato l'efficacia del test HPV nello *screening*, viene raccomandato che i nuovi saggi per test HPV, prima di poter essere utilizzati all'interno di programmi di *screening*, debbano passare attraverso un processo di validazione clinica in cui dovranno mostrare caratteristiche cliniche (sensibilità, specificità, riproducibilità, eccetera) simili a quelle di HC2.

Per essere applicabile come test di *screening*, un nuovo test HPV dovrà avere, in donne di almeno 30 anni di età:

- una sensibilità clinica per lesioni CIN2+ pari almeno al 90% della sensibilità di HC2, valutata con il test di non inferiorità T test;
- una specificità clinica per lesioni CIN2+ pari almeno al 98% di quella del test HC2;
- una riproducibilità intralaboratorio e *agreement* tra laboratori testati su almeno 500 campioni, con un kappa di Cohen di almeno 0,5.

E' importante rilevare che i test attualmente validati per lo *screening* individuano non solo i 12 tipi oncogeni della classificazione IARC, ma anche uno o due tipi aggiuntivi che non rientrano nella definizione IARC dei tipi HPV ad alto rischio. Alcuni test combinano, poi, la ricerca totale di tipi di HPV ad alto rischio con una genotipizzazione parziale per HPV-16 e HPV-18. Se i laboratori utilizzano metodi con specifiche di qualità e prestazioni analitiche diverse da quel-

le utilizzate negli studi sui quali si basano i risultati dei *trial* con HPV primario, il programma di *screening* ne risentirà, perdendo di efficacia e gli errori diagnostici saranno inevitabili. L’inserimento del test HPV comporta un cambiamento radicale nel programma, con un investimento di energie molto consistente da parte di un sistema sanitario dotato di risorse economiche limitate e che potrà assicurare la massima utilità pubblica soltanto partendo da un adeguato livello di qualità analitica e una sufficiente standardizzazione delle modalità di refertazione del test di primo livello. Pur nell’ambito di realtà organizzative territoriali diverse, è fondamentale valorizzare la fase pre-analitica, ottimizzando le fasi di raccolta, conservazione e trasporto dei campioni, raccomandare l’adozione dei comportamenti di buona pratica di laboratorio e l’utilizzazione di indicatori di qualità e di processo, in grado di monitorare l’andamento del test e dell’intero programma.

Il controllo di qualità del test HPV

Al momento attuale, non esistono *standard* per il numero di esami annui refertati, che è chiaramente legato non solo al metodo utilizzato, ma anche all’interfaccia della strumentazione con l’applicativo informatico di laboratorio.

L’introduzione del test HPV nei programmi di *screening* può aumentarne l’efficienza nell’identificare precocemente il carcinoma e le lesioni CIN2/3. Il grande sviluppo di nuove metodologie diagnostiche, basate sull’utilizzo di tecniche sofisticate e complesse di biologia molecolare, rende, però, sempre più attuale l’esigenza dell’armonizzazione e della standardizzazione delle procedure e del controllo dei risultati prodotti. Per l’HPV primario esiste un livello importante da raggiungere, cioè assicurare la confrontabilità dei risultati ottenuti da laboratori e metodi diversi.

Per ora, il test HPV rappresenta una nuova tecnologia, confinata in ambiti ristretti e controllati. La rapida diffusione dei laboratori che eseguono il test rende necessario un programma di assicurazione di qualità per monitorare e confermare l’accuratezza dei risultati. Infatti, l’ingresso del test HPV nei protocolli dei programmi di *screening* ha una ricaduta su come indirizzare la donna e sull’efficacia dell’intervento di prevenzione.

Il laboratorio che effettua la refertazione del test HPV deve monitorare costantemente i livelli di positività, la riproducibilità interna e il numero dei campioni *borderline* o che richiedono una ripetizione per motivi tecnici. In tutti i laboratori devono essere attivi controlli di qualità intralaboratorio archiviati giornalmente (controlli di qualità interni, CQI, almeno un’esecuzione per ogni sessione analitica). Il CQI consente di valutare e controllare le prestazioni analitiche di un sistema e di verificare la stabilità del metodo analitico nel breve, medio e lungo termine. In particolare, il CQI consente di evidenziare variazioni e fornire allarmi in tempo reale, così da attivare immediatamente azioni prima dell’emissione dei referti relativi ai campioni analizzati nel corso della seduta. È importante sottolineare che nessun programma di CQI può migliorare la qualità analitica del test HPV utilizzato. I materiali di controllo utilizzati dovrebbero avere caratteristiche chimico-fisiche il più possibile simili ai campioni dei pazienti. Dovrebbero, inoltre, comprendere l’intera fase di processazione effettuata per i vari tipi di materiali utilizzati per i pazienti. Il laboratorio deve organizzarsi in modo da usare lo stesso lotto/lo stesso materiale di controllo, per un periodo di tempo il più lungo possibile. Il cambio di lotto/materiale clinico dei controlli deve sempre essere pianificato prevedendo la sovrapposibilità all’ultimo lotto utilizzato.

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

Accanto ai CQI, i controlli di qualità inter-laboratorio (VEQ) sono un irrinunciabile strumento per promuovere la qualità delle prestazioni: essi, infatti, permettono di produrre dati che consentono al singolo laboratorio di confrontarsi con gli altri (accuratezza).

Scopi fondamentali dei programmi di VEQ sono la valutazione dell'uniformità dei risultati ottenuti in laboratori differenti e la valutazione comparativa di differenti metodi. Nel contesto di HPV primario, il laboratorio HPV deve aderire a programmi di VEQ adatti al contesto, cioè in cui viene valutata la sensibilità clinica e non solamente quella analitica.

La VEQ ha il compito di segnalare eventuali prestazioni non accettabili o risultati *outlier**, che vengono esclusi dall'elaborazione. Deve essere tenuto sotto controllo l'andamento delle sue prestazioni nella VEQ cercando di rispettare l'obiettivo di errore totale stabilito; deve inoltre essere analizzato ogni report di VEQ indagando sulle eventuali cause di non accettabilità e definendo le opportune azioni correttive.

Il problema maggiore dei programmi di VEQ è che essi forniscono una valutazione di performance analitica dei metodi applicati all'analisi dei materiali di controllo. In alcuni metodi tali materiali tendono a comportarsi in maniera diversa rispetto al materiale biologico da paziente. Quindi, a volte, la performance verificata con questi materiali può non coincidere con la performance analitica nell'analisi dei campioni da paziente, cioè, in definitiva, con quello che interessa conoscere. In ogni caso, i programmi di VEQ rappresentano un indispensabile complemento dei programmi di CQI, perché forniscono una valutazione comparativa della qualità analitica del singolo laboratorio rispetto a quella del gruppo di laboratori partecipanti. Un avveduto utilizzo dei risultati di VEQ può condurre a una selezione di metodi che portino a uniformare i risultati ottenuti da un gruppo di laboratori differenti all'interno dei programmi.

L'esecuzione di programmi di CQI e la partecipazione a programmi di VEQ è obbligatoria e rappresenta anche un requisito per i procedimenti di accreditamento e di certificazione. E' necessario mantenere la documentazione relativa all'andamento dei parametri di verifica della qualità analitica al momento dell'esecuzione delle serie analitiche per quanto concerne sia l'esecuzione dei CQI sia la partecipazione al programma di VEQ.

Per la *governance* clinica, la confrontabilità dei risultati è sicuramente un elemento fondamentale nei progetti di miglioramento della qualità e per la credibilità del sistema *screening* presso vari *stakeholder*.

L'aumento della circolazione dei pazienti rappresenta un fenomeno significativo e sempre più importante che rende essenziale la confrontabilità dei risultati.

La citologia come test di triage

Dopo un test HPV positivo, il campione cervicale viene colorato e letto (citologia convenzionale o citologia in fase liquida). Il *triage* citologico rappresenta il punto fondamentale dell'algorit-

* Si definiscono *outlier* i dati che sono considerevolmente differenti dalla maggior parte degli altri dati, *ndr*).

mo per riportare la specificità a livelli accettabili. Dopo HPV positivo, la prevalenza di citologie anormali è alta (si stima che si attestino intorno al 30-50% dei casi esaminati). Tenendo conto che la media nazionale d'invio al secondo livello colposcopico, basata sull'indagine nazionale del Gruppo italiano screening del cervicocarcinoma GISCi, è circa il 2,9%, la possibilità di trovare anomalie nel *triage* è più che decuplicata.

Il ruolo della colposcopia

In questo nuovo protocollo, l'esame colposcopico viene raccomandato in due contesti diversi. Il primo è dopo un test HPV positivo e citologia anormale, il secondo è quello dopo HPV persistente nelle donne richiamate a un anno per test HPV positivo, indipendentemente dal Pap test. Rispetto allo *screening* citologico, era stato stimato che il primo anno il numero di colposcopie dovesse rimanere quantitativamente simile. Per il secondo anno, invece, era stato previsto un aumento del carico colposcopico a causa delle colposcopie indicate alle donne con HPV persistente. In realtà, per alcuni programmi, le colposcopie sono aumentate (<http://www.gisci.it/relazioni-convegni-gisci/302—convegno-annuale-gisci-firenze-2014>) già il primo anno, a causa dell'elevato numero di citologie anormali nel *triage* citologico. Quindi, il numero di colposcopie dipende, oltre che dalla prevalenza dell'HPV nell'area geografica, anche dalla percentuale di anomalie nella citologia di *triage*. Il numero di colposcopie al primo *round* di *screening* dovrebbe complessivamente aumentare, per poi diminuire ai successivi *round*, per il prolungato effetto protettivo del test HPV.

La ripetizione del test HPV

La ripetizione a un anno è, chiaramente, il punto più critico dell'algoritmo, poiché mette la donna con un test HPV positivo in una situazione di attesa. È molto importante, per questa fase, un intervento comunicativo di rassicurazione che chiarisca in modo esauriente che l'infezione non sottintende la presenza di patologia e che la maggior parte di queste infezioni sono transienti e si negativizzano in un arco temporale limitato (12-24 mesi).

L'integrazione fra la strategia vaccinale e quella di *screening*

È in atto la riflessione su come la vaccinazione possa integrarsi con i programmi di *screening* per la prevenzione del carcinoma cervicale.

Il vaccino non sostituirà lo *screening*, ma questo dovrà modificarsi: nelle donne immunizzate, la sensibilità e specificità dei test di *screening* dovrà essere rivalutata. Sarà importante valutare l'impatto della diminuzione dell'incidenza e della prevalenza della malattia sul numero totale di anomalie citologiche e individuare la migliore strategia di *screening* in una popolazione vaccinata (età d'intervento, tipo di test, intervalli tra i test, procedure di *follow-up*), per minimizzare le procedure non necessarie e i costi. In una situazione di bassa prevalenza, infatti, diminuisce il valore predittivo positivo del Pap test, per cui molte donne sarebbero inviate in colposcopia con una limitata probabilità di avere una lesione. In questo nuovo contesto, sarà obbligatorio passare a una unica strategia di *screening* basata sul test HPV con una diversa definizione delle fasce di età e degli intervalli d'esame.

Per la piena integrazione delle politiche vaccinali con quelle di *screening* è necessaria la costituzione di un'anagrafe vaccinale a cura dei servizi preposti, che ne devono garantire la completezza, fondamentale per valutare l'efficacia della strategia di *screening* e per definire il livello di sovrapposizione delle due popolazioni (vaccinale e di *screening*).

Protocolli di secondo livello

Raccomandazioni per la gestione della citologia: cellule ghiandolari atipiche (atypical glandular cells "AGC")

Il *follow-up* delle citologie anormali con colposcopia negativa e dopo trattamento è stato condiviso a livello regionale e pubblicato nel 2013. Le indicazioni per la gestione delle AGC era rimasta in sospenso per necessità di approfondimento e ulteriore condivisione da parte degli operatori dei programmi di *screening* aziendali. Nel presente capitolo sono quindi contenute le proposte di gestione di questa particolare categoria di lesioni.

Secondo quanto riscontrato nella casistica di *screening* rilevata all'anno 2013, la frequenza del riscontro di AGC in donne senza precedenti anamnestici per patologia cervicale ghiandolare varia dallo 0,02 allo 0,78 %, in accordo con i dati della letteratura internazionale.

La provenienza delle AGC è polidistrettuale, con possibile origine sia dall'epitelio cilindrico cervicale (eso-endocollo) sia, seppur più raramente, dall'endometrio.

Le AGC sarebbero di origine endocervicale in circa il 63% dei casi; nel 5% sarebbero di origine endometriale e nel 32% si accompagnerebbero anche a cellule squamose atipiche.

Secondo la revisione della classificazione di Bethesda in vigore dall'anno 2001, le anomalie delle cellule ghiandolari sono classificate in base alla derivazione (endocervicale, endometriale o non specificata), secondo un accorgimento operato in relazione al variabile VPP delle AGC secondo le relative sottocategorie. La classificazione del 2001 elimina sia la precedente categoria "probabilmente reattivo" sia il termine "d'incerto significato".

Si differenziano all'interno delle AGC le forme non altrimenti specificate (AGC-NOS) e quelle suggestive di neoplasia (AGC vs neoplastiche) e si introduce la categoria "probabile adenocarcinoma *in situ* - AIS".

Schematicamente, si riporta il VPP delle sottoclassi:

- AGC-NOS esiti istologici: CIN 26% dei casi (50% CIN 2+), AIS nel 2% dei casi, 2% adenocarcinoma endocervicale invasivo e adenocarcinoma endometriale nel 5% dei casi;
- AGC verosimilmente neoplastiche esiti istologici: CIN 20% dei casi (70% CIN2+), per gli AIS sono riportati valori in letteratura fino al 48%, mentre per gli adenocarcinomi endocervicali invasivi si osserva un VPP fino al 12% dei casi.

Secondo un recentissimo studio che ha coinvolto più di 31 milioni di donne, la categoria AGC, nel suo complesso, arriva ad avere un VPP per adenocarcinoma con valori oscillanti fra il 36,5 e il 67%. Secondo altri autori, in presenza di AGC vs neoplastiche, la possibilità di riscontrare una neoplasia maligna andrebbe dal 18,2% sotto i 35 anni fino a più del 60%, sopra i 35 anni. Alcune società scientifiche, pertanto, categorizzano gli approfondimenti in base al *cut-off* dei 35 anni.

Proposta per la gestione delle AGC: come usare le raccomandazioni

Ai fini della corretta gestione delle donne con citologia AGC e AIS, è fondamentale l'utilizzo da parte di tutti gli operatori che lavorano nello *screening* di un unico sistema di classificazione citologica, quale il Bethesda 2001.

Per tutte le donne con citologia AGC e AIS (eccetto la categoria con cellule endometriali atipiche, che andrebbe indirizzata in prima battuta verso l'isteroscopia e solo in caso di negatività a colposcopia) è indicato l'approfondimento con esame colposcopico con studio dell'endocervice. La presenza del *papilloma virus* si associa più frequentemente a patologia di origine cervicale, anche se possibili casi sporadici di falsi negativi ne fanno un test non dirimente nella gestione iniziale, che dovrebbe essere condotta, comunque, con esame diagnostico visivo. Quindi, il test HPV può essere utilizzato in abbinamento alla colposcopia e non come test di *triage*.

Per "studio dell'endocervice" s'intendono tutti gli approfondimenti diagnostici a disposizione del clinico, tra i quali rientrano metodiche visive e non visive.

Tra le metodiche visive vi sono: l'isteroscopia, la colposcopia, lo studio endocervicale sotto guida colpo-isteroscopica e l'ecografia transvaginale.

Tra le metodiche non visive rientrano: la citologia endocervicale con *cytobrush*, il *courettage* del canale cervicale (ECC), il raschiamento diagnostico (eventualmente frazionato). La citologia endocervicale mediante *cytobrush* sembrerebbe più affidabile dell'ECC che, data l'asportazione di una sola parte, spesso non è rappresentativo dell'intera mucosa endocervicale e nel 12% dei casi non è adeguato per scarsità di materiale; il *cytobrush*, al contrario, riporta valori di adeguatezza prossimi al 100%.

Lo studio dell'endocervice può essere praticato con una o più metodiche contemporaneamente, secondo le disponibilità della struttura e l'esperienza del clinico riguardo ai mezzi diagnostici di approfondimento.

L'IFCPC (International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy) classifica la zona di trasformazione in tre tipi (vedi la figura 2 a pagina 63):

- il tipo I o completamente visibile ed esocervicale;
- il tipo II o completamente visibile con una componente endo-cervicale;
- il tipo III o non pienamente visibile.

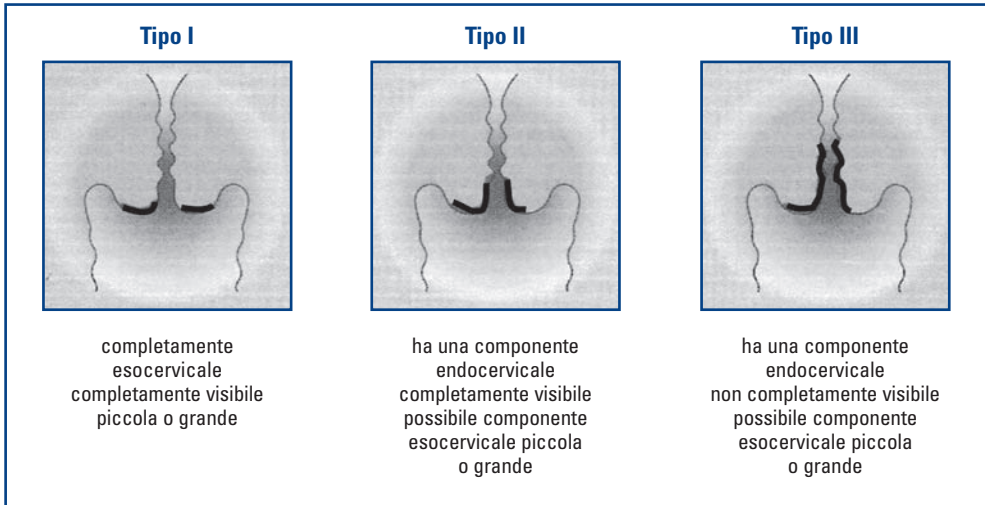
Tale classificazione assume importanza nella corretta gestione delle AGC.

Per la corretta gestione dell'AGC è inoltre opportuno distinguere tra:

- donna giovane (<35 anni) asintomatica con AGC-NOS;
- donna di età superiore ai 35 anni con AGC-NOS.

Nel caso di donna giovane (<35 anni) asintomatica con AGC-NOS la gestione deve essere personalizzata in:

- donna con cervice tipo I-II con esito colposcopico negativo;
- donna con cervice di tipo III;
- donna con colposcopia positiva.

Figura 2. Tre tipi di zona di trasformazione come proposti dalla classificazione IFCPC 2010

Nel caso di donna giovane asintomatica con cervice di tipo I-II e con esito colposcopico negativo, sono raccomandati lo studio del canale cervicale e la ricerca del *papilloma virus*. Se entrambe le indagini danno risultato negativo è consigliabile ripetizione del Pap test e del test HPV a 12 mesi e 24 mesi. Per rientrare nel protocollo di *screening*, i test devono essere entrambi consecutivamente negativi. In caso di positività di uno dei due test, la paziente è invitata a ripetere la colposcopia. In caso di persistenza di citologia AGC, saranno indicate tutte le indagini fino alla conizzazione diagnostica.

Nel caso di donna giovane asintomatica con cervice di tipo III, è raccomandato lo studio del canale cervicale con metodiche non visive e/o isteroscopia.

In caso di persistenza di citologia AGC, saranno indicate tutte le indagini fino alla conizzazione diagnostica.

Nel caso di donna giovane asintomatica con colposcopia positiva, la gestione sarà determinata dall'esito istologico della biopsia, in accordo con il protocollo di *screening* e le raccomandazioni cliniche dell'ITT.

Nel caso di donna di età superiore ai 35 anni con AGC-NOS, indipendentemente dall'esito della colposcopia e dell'esito del test HPV, sono preferibili lo studio del canale cervicale (fino a escissione) e della cavità endometriale attraverso metodiche visive e non. In prima istanza, è sempre raccomandabile la valutazione dello spessore ecografico della rima endometriale. In caso di persistenza della citologica AGC, anche in caso di colposcopia negativa, saranno indicate tutte le indagini fino alla conizzazione diagnostica.

Nel caso la donna sia sintomatica (con sanguinamento uterino anomalo) con una citologia di AGC, in qualsiasi età, è indicato lo studio sia dell'endocervice sia della cavità endometriale, fino all'escissione cilindrica diagnostica cervicale.

Nelle donne con diagnosi citologica AGC vs cellule neoplastiche, indipendentemente dall'età, è

fortemente raccomandato lo studio del canale cervicale/endometriale con metodiche visive ed eventuale escissione diagnostica. In caso di negatività delle indagini, in considerazione anche della bassa affidabilità della diagnosi citologica, in donne giovani, potrebbe essere indicata la revisione del preparato iniziale da un gruppo di esperti prima di procedere all'escissione diagnostica.

La scheda colposcopica

In sintonia con quanto accaduto per la citologia, con la condivisione e l'utilizzo della classificazione Bethesda 2001, anche in ambito colposcopico di *screening* si ritiene opportuno classificare uniformemente i criteri diagnostici attraverso l'utilizzo di una scheda colposcopica regionale unica.

E' raccomandabile che la refertazione colposcopica avvenga in linea con quanto proposto dall'International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy.

Nel referto dovrebbero essere riportate le seguenti voci:

- valutazione generale del reperto (adeguato/inadeguato e nel caso di inadeguatezza per quale ragione); tipi di zona di trasformazione: tipo I giunzione squamo colonnare visibile esocervicale, tipo II visibile endocervicale, tipo III non completamente visibile; estensione della lesione sui quadranti cervicali (facoltativo);
- normali reperti colposcopici: epitelio originale squamoso (maturo/atrofico), epitelio colonnare (ectopia), epitelio squamoso metaplastico (cisti di Naboth, aperture delle ghiandole); decidui in gravidanza;
- risultati colposcopici anormali: indicazione del grado di ispessimento (grado 1, grado 2) con descrizione dei vasi se presenti (dilatati o atipici), sospetta neoplasia invasiva;
- altri quadri: condiloma, infiammazione, polipo, zona di trasformazione congenita, erosione, endometriosi, esiti dopo trattamento.

Formazione e requisiti per il mantenimento della qualità professionale in citologia

La necessità di un addestramento di figure professionali adeguate alla refertazione dei preparati citologici cervico-vaginali, viene chiaramente esplicitato nel documento "Raccomandazioni per la pianificazione e l'esecuzione degli *screening* di popolazione per la prevenzione del cancro della cervice uterina, del cancro della mammella, del cancro del colon retto" del Ministero della Salute - Direzione generale della prevenzione, adottato nell'aprile 2006, in attuazione dell'art. 2 bis della legge 138/2004 e del Piano nazionale della prevenzione 2005-2007, approvato con Intesa Stato Regioni del 23 marzo 2005, redatto dai Gruppi di lavoro nominati dal decreto del Ministro della salute del 18 ottobre 2005, in applicazione della legge 138 del 2004 (art. 2 bis).

La formazione e l'aggiornamento in citologia cervico-vaginale devono essere perseguiti e organizzati in strutture accreditate e deputate a questo compito quali le Università, le aziende USL e i servizi di citologia in grado di avvalersi dell'apporto, in termini di corsi e di seminari, di società scientifiche accreditate.

Programmare la formazione in citologia cervico-vaginale, significa tracciare un percorso, soprat-

tutto pratico, che consenta a un citologo di affrontare il carico di lavoro routinario in modo autonomo. La corretta interpretazione di un Pap test richiede conoscenza della materia ed esperienza pratica: il percorso formativo iniziale richiede lezioni teoriche e molta pratica di microscopio con la guida di un *tutor* dedicato. Il programma, di durata annuale, deve affrontare tutti gli aspetti fisiologici e patologici, il sistema di refertazione, i controlli di qualità dello *screening*.

Un laboratorio di citopatologia accreditato che abbia un carico di lavoro minimo di 15.000 casi l'anno, che disponga di collezioni di vetrini didattici e che possa garantire l'assistenza di un citologo esperto o di un docente *tutor* è la sede idonea alla formazione di professionisti da inserire quali lettori di Pap test nell'ambito degli *screening* per la prevenzione del cervicocarcinoma.

L'addestramento deve anche prevedere, per i primi 6 mesi di attività, la revisione da parte di un citologo esperto del 10% dei casi negativi e di tutti i casi giudicati anormali da inviare al controllo di qualità interno (per esempio lettura collegiale).

La formazione "classica" nell'ambito della citologia cervicale è oggi complicata dall'incessante evoluzione di nuove tecnologie che determina una necessaria conoscenza delle loro applicazioni, per il loro affiancamento alla tradizionale (e valida) lettura al microscopio: la citologia in fase liquida e la lettura computer-assistita sono due esempi di innovazioni tecnologiche in grado di migliorare le *performance* della lettura citologica.

La lettura di un preparato citologico in monostrato, richiede un *iter* formativo del tutto peculiare, che si caratterizza per una curva di apprendimento correlata al numero di vetrini esaminati, mentre nella lettura computer-assistita del Pap test (convenzionale e non) l'esperienza deve essere preceduta da una fase d'istruzione sulla colorazione dei preparati e sulla capacità di utilizzare il microscopio e le strumentazioni deputate alla revisione dei preparati.

Devono far parte del bagaglio culturale del citologo anche le più recenti tecniche d'immunocitochimica per la rilevazione della p16INK4 in cellule infettate da HR-HPV e quelle di biologia molecolare per la rilevazione e tipizzazione dell'HPV.

Con l'implementazione di programmi di *screening* basati sul test HPV primario, una corretta contestualizzazione della citologia di *triage* in questo nuovo processo diventa essenziale per garantire specificità e valore predittivo positivo del Pap test.

Formazione e requisiti per il mantenimento della qualità professionale nel laboratorio HPV

La ricerca di HPV è basata su metodiche di biologia molecolare complesse che richiedono una specifica competenza professionale, la garanzia del monitoraggio della qualità analitica dei test e il loro corretto e coerente inserimento nel processo di *screening*.

Tale garanzia è riferita non solo alla massima accuratezza del test (attraverso le procedure e i controlli di qualità), ma anche alla valutazione della sua *performance* ottimale nell'ambito dello *screening*, attuata con indicatori di processo.

L'inserimento nell'attività deve essere preceduto da un adeguato percorso formativo della competenza in ambito molecolare del professionista. In particolare, inoltre, il biologo o il medico impegnati nell'organizzazione e nella gestione del processo o nella refertazione del test HPV devono ricevere una formazione mirata che consenta loro di:

- analizzare, comprendere e risolvere eventuali discrepanze dei risultati di laboratorio con la clinica o con i risultati attesi positivi e negativi per seduta analitica;
- identificare una strumentazione di laboratorio in grado di garantire gli *standard* qualitativi richiesti dal programma di *screening*.

Il percorso formativo iniziale richiede lezioni teoriche che affrontino tutti gli aspetti fisiologici e patologici, il sistema di refertazione e i controlli di qualità dello *screening* e una buona pratica di laboratorio con la guida di un *tutor* dedicato. Deve essere, inoltre, prevista la partecipazione a corsi specifici di aggiornamento e formazione continua. La partecipazione a progetti condivisi di ricerca e la possibilità di una rete di rapporti inter-regionali di collaborazione, può facilitare l'ottimizzazione dei processi e la soluzione delle criticità routinarie.

Formazione e requisiti per il mantenimento della qualità professionale in colposcopia

La colposcopia, effettuata a seguito di un Pap test anormale, rappresenta il cardine clinico dello *screening* del cervicocarcinoma. L'approfondimento colposcopico è, infatti, dirimente nella gestione del percorso decisionale costituendo il punto di sintesi per diagnosi, la terapia e il *follow-up* delle pazienti. Nonostante questo delicato ruolo, la colposcopia ha un basso VPP, soprattutto per lesioni di basso grado, perfino in mani esperte, come dimostrato da numerosi studi. Analizzando, infatti, l'accuratezza nella diagnosi di lesioni CIN2+, le maggiori società scientifiche ritengono eccellente un valore $\geq 65\%$. Pertanto, il difficile compito del colposcopista deve essere frutto di formazione specifica e richiede continuità clinica, aggiornamento e revisione del suo lavoro. Nel corso dell'anno 2012 l'Istituto per lo studio e la prevenzione oncologica (ISPO) ha riunito un *consensus* di operatori dello *screening* aperto a ginecologi, anatomopatologi ed epidemiologi, finalizzato alla stesura di percorsi di II livello in previsione della graduale implementazione del test HPV. Le nuove raccomandazioni sul *follow-up* delle lesioni citologiche negative alla colposcopia e del post trattamento pubblicate nel 14° Rapporto annuale regionale, redatte e condivise dai colposcopisti toscani, diventano, infatti, una realtà innovativa con il passaggio al nuovo *screening* ad HPV come test primario. Questo sforzo collegiale rappresenta la necessità di parlare la stessa lingua, condividere lo stesso atteggiamento decisionale nella stessa regione, continuando a mantenere gli stessi *standard* di qualità. Da questo contesto nasce, anche per il programma di *screening* del collo dell'utero, in sintonia con quanto proposto per il tumore della mammella, la necessità di definire i criteri di formazione e i requisiti necessari al mantenimento della qualità professionale del colposcopista, con l'obiettivo di garantire:

- *standard* adeguati sistematicamente monitorabili con indicatori di qualità colposcopica;
- inserimenti formativi che permettano di acquisire competenze e autonomia in una logica di *screening*;
- formazione continua con corsi specifici di aggiornamento;
- progetti condivisi di ricerca e la possibilità di una rete di rapporti intra-regionali di collaborazione.

Queste modalità di formazione e monitoraggio sistematico permettono, inoltre, di approfondire le riflessioni intorno ai temi di comunicazione e di *counselling*, allineandosi agli *standard* europei e ai suggerimenti delle maggiori società operanti nel settore.

Formazione del colposcopista

Per lavorare nello *screening* è necessario il possesso di alcuni requisiti minimi, tra cui la conoscenza dei percorsi di I e II livello del programma di *screening* per il tumore della cervice uterina e dei protocolli organizzativi e clinici adottati. Per tale motivo, tutti i neoassunti dovranno partecipare a corsi di formazione costituiti con questo scopo a livello regionale.

Per il mantenimento della qualità il colposcopista deve, inoltre:

- effettuare nell'ambito dello screening almeno 100 esami /anno di cui almeno 50 devono essere su nuovi casi;
- effettuare, per chi li esegue, almeno 30 trattamenti/anno, su nuovi casi, documentati con report chirurgico. E', infatti, auspicabile che trattamento e colposcopia di screening siano eseguiti dallo stesso operatore;
- partecipare a convegni/corsi di formazione, preferibilmente almeno tre all'anno, inerenti tematiche colposcopiche.

Nel servizio di colposcopia deve essere previsto un registro delle complicanze e predisposto un *report* annuale delle complicanze e delle recidive dei trattamenti chirurgici. E' importante raccogliere le complicanze insorte entro 30 giorni dal trattamento. Le recidive, intese come il tasso di CIN2+ identificate dopo trattamento, devono essere contenute entro il 10%. E' auspicabile definire un sistema di monitoraggio periodico.

Monitoraggio e indicatori

Un programma di *screening* oncologico organizzato deve essere accuratamente monitorato in tutte le sue fasi. Inoltre, trattandosi di un Livello essenziale di assistenza, il monitoraggio di alcuni indicatori rappresenta un debito informativo nazionale e regionale. Gli indicatori di processo e di esito, stabiliti dall'Osservatorio nazionale *screening* in collaborazione con il gruppo italiano dello *screening* cervicale GISCI, devono essere regolarmente prodotti a livello aziendale e regionale e devono essere considerati strumenti di lavoro costante per valutazioni di efficacia e di efficienza del programma. E' auspicabile che alcuni di questi indicatori siano anche declinati per singolo operatore, al fine di monitorare la sua qualità tecnico-professionale. Per valutare l'impatto del programma sullo stato di salute dei cittadini, è raccomandato ricorrere al monitoraggio dei cancri d'intervallo ovvero di quei cancri che insorgono in seguito a un test di *screening* (o di un approfondimento diagnostico) negativo e prima del successivo controllo dopo 3/5 anni.

A questo proposito, la ricostruzione della storia di *screening* delle donne affette da carcinoma della cervice uterina e residenti in aree coperte dal programma rappresenta uno strumento estremamente utile per valutare l'efficacia del programma stesso, permettendo di analizzare sia l'efficienza del programma nel raggiungere la donna sia la sensibilità del test utilizzato e l'adeguatezza dell'approfondimento diagnostico e dei trattamenti eseguiti. L'identificazione degli aspetti del programma di *screening* (adesione all'invito, intervallo dello *screening*, lettura del Pap test, *follow-up* dei Pap test anormali) che possono aver contribuito a un risultato sfavorevole, può essere d'aiuto nel perfezionarne il funzionamento per ridurre ancora di più l'incidenza del cancro invasivo. In appendice al documento sono elencati gli indicatori da monitorare.

Bibliografia

- American Society for Colposcopy and Cervical Pathology GUIDELINES - ASCCP.org
- Anttila A et Al. Cervical cancer screening policies and coverage in Europe. *Eur J cancer* 2009; 45: 2649-58.
- Bornstein J et al. 2011 Terminology of the vulva of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *J Lower Genital Tract Dis* 2012; 16: 292.
- Bulkmans NW et al. Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer: 5-year follow-up of a randomised controlled implementation trial. *Lancet* 2007; 370: 1764-72.
- Chen YY et al. Screening frequency and atypical cells and the prediction of cervical cancer risk. *Obstet Gynecol* 2014; 123: 1003-11.
- Chheng DG et al. Clinical significance of atypical glandular cells of undetermined significance in postmenopausal women. *Cancer* 2001; 93: 1-7.
- Confortini M et al. Interlaboratory reproducibility of atypical cells of undetermined significance (ASCUS) report: a national survey. *Cytopathology* 2003; 14: 263-68.
- Confortini M et al. Interlaboratory reproducibility of atypical glandular cells of undetermined significance report: a national survey. *Cytopathology* 2006; 96: 353-60.
- Confortini M et al. Interlaboratory reproducibility of liquid-based equivocal cervical cytology within a randomized controlled trial framework. *Diagn Cytopathol* 2007; 35: 541-44.
- Confortini M et al. Screening for cervical cancer with the human papillomavirus test in an area of central Italy with no previous active cytological screening program. *J Med Screen* 2010; 17: 79-86.
- Cuzick J et al. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer* 2006; 119: 1095-101.
- Decimo rapporto Osservatorio Nazionale Screening. *Rivista dell'Associazione italiana di epidemiologia* anno 36 (6) Novembre-Dicembre 2012. Supplemento 1.
- Del Mistro A et al. Veneto HPV-screening Working Group. Cervical cancer screening by high risk HPV testing in routine practice: results at one year recall of high risk HPV-positive and cytology-negative women. *J Med Screen* 2014; 21: 30-37.
- Denehy TR et al. Endocervical curettage, cone margins, and residual adenocarcinoma in situ of the cervix. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 1-6.
- European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. 2008, European Commission, Second Edition.
- GISCI, Gruppo italiano screening cervicale. Raccomandazioni sul test HR-HPV come test di screening primario e rivisitazione del ruolo del Pap test.
http://www.gisci.it/documenti/documenti_gisci/documento_hpv.pdf
- Hammoud MM et al. Atypical glandular cells of undetermined significance. Histologic findings and proposed management. *J Reprod Med* 2002; 47: 226-70.
- Hare AA et al. Cytology suggestive of glandular neoplasia: outcomes and suggested management. *Cytopathology* 2003; 14: 12-18.

- Hemelt BA et al. Is colposcopy always necessary with atypical glandular cells of undetermined significance on Papanicolaou smears? *Prim Care Update Ob Gyns* 2001; 8: 18-21.
- IARC, International agency for research on cancer. IARC handbooks of cancer prevention. Cervix Cancer Screening. Vol 10 (2005). Lyon: IARC Press.
- International Federation for cervical pathology and colposcopy. 2011 IFCPC Nomenclature. <http://www.ifcpc.org/en/healthcare-professionals/resource-material/2011-ifcpc-nomenclature>
- Iossa A et al. Gruppo di lavoro regionale per la prevenzione del tumore della cervice uterina. Protocollo regionale per la gestione delle citologie anormali e del follow-up post-trattamento delle lesioni precancerose della cervice uterina. 14° Rapporto annuale sugli screening oncologici della Regione Toscana. http://www.ispo.toscana.it/contenuti.aspx?cat_id=57
- Istituto Toscano Tumori. Raccomandazioni cliniche per i principali tumori solidi 2005. Scientific press editore, Firenze. Tumori ginecologici aggiornamento 2012. http://www.ittumori.it/ITA/pubblicazioni/raccomandazioni_cliniche_2012/04_ginecologici.pdf
- Jones BA et al. Cervical biopsy-cytology correlation: a College of American Pathologists Q-probes study of 22439 correlations in 348 laboratories *Arch Pathol Lab Med* 1996; 20: 523-31.
- Jones BA et al. Follow-up of abnormal gynaecologic cytology: a college of American Pathologists Q-probes study of 16132 cases from 306 laboratories. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 665-71.
- Kitchener HC et al. HPV testing in combination with liquid-based cytology in primary cervical screening (ARTISTIC): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2009;10: 672-82.
- Koss LG. Diagnostic cytology and its histopathologic bases. J B Lippincott, Philadelphia: 1992.
- Krane JF et al. Atypical glandular cells of undetermined significance. Outcome predictions based on human papillomavirus testing. *Am J Clin Pathol* 2004; 121: 87-92.
- Leeson S. Colposcopic principles. www.e-f-c.org/media/education/2010-colposcopic-principles-IFCPC-talk.pdf
- Manuale del 2° livello. Raccomandazioni per la qualità nella diagnosi, terapia e follow-up delle lesioni cervicali, nell'ambito dei programmi di screening. www.gisci.it
- Massad LS et al. 2012 Updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *Obstet and Gynecol* 2013; 121: 829-46.
- Meijer CJ et al. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Int J Cancer* 2009; 124: 516-20.
- Mogensen ST et al. Cytobrush and endocervical curettage in the diagnosis of dysplasia and malignancy of the uterine cervix. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76: 69-73.
- Naucler P et al. Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 1589-97.
- NHSCSP 20 (2nd edition) May 2010 Colposcopy and Programme Management Guidelines for the NHS Cervical Screening Programme.
- Redman C et al. How can the European Federation for Colposcopy promote high quality colposcopy throughout Europe? *Coll Antropol* 2007; 31: S131-33.
- Rijkaart DC et al. Human papillomavirus testing for the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer: final results of the POBASCAM randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 78-88.

- Ronco G et al. Indicatori e standard per la valutazione di processo dei programmi di screening del cancro del collo dell'utero. *Supplemento a Epidemiologia e Prevenzione* 1999; 23.
- Ronco G et al. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 249-57.
- Ronco G et al. Health technology assessment report. HPV-DNA-based primary screening for cervical cancer precursor. *Epidemiol Prev* 2012; 36: S1-39.
- Ronco G et al. CJLM and the International HPV screening working group. Efficacy of HPV-based screening for preventing invasive cervical cancer: follow-up of European randomised controlled trials. *Lancet* 2014; 383: 524-32.
- Scheiden R et al. Atypical glandular cells in conventional cervical smears: incidence and follow-up. *BMC Cancer* 2004; 4: 37.
- Società Italiana di Colposcopia e Patologia Cervico Vaginale. www.colposcopiaitaliana.it
- Solomon D et al. The 2001 Bethesda system: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002; 287: 2114-19.
- Tinacci G et al. The use of digital images to evaluate the interobserver agreement on cervical smear readings in Italian cervical cancer screening. *Cytopathology* 2010. <http://www.gisci.it/relazioni-convegna-gisci>
- Tjalma WA et al. Cervical atypical glandular cells and false negative HPV testing: a dramatic reality of the wrong test at the right place. *Eur J Gynaecol Oncol* 2014; 35: 117-20.
- Zorzi M et al. Use of a high-risk human papillomavirus DNA test as the primary test in a cervical cancer screening programme: a population-based cohort study. *BJOG* 2013; 120: 1260-7.
- Wensveen C et al. Interobserver agreement on interpreting hand drawings of colposcopy in women with borderline cytology to predict high-grade lesions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007; 135: 123-26.

Lo *screening* per il tumore del colon retto

Lo *screening* mediante il test per la ricerca del sangue occulto fecale (FOBT) si è dimostrato efficace nel ridurre la mortalità per cancro coloretale (CCR). Dati recenti mostrano che lo *screening* con sigmoidoscopia flessibile (FS) è in grado di ridurre significativamente sia la mortalità sia l'incidenza della malattia.

Agenzie scientifiche internazionali raccomandano strategie diagnostiche individuali differenziate, quali:

- colonscopia totale (ogni 10 anni);
- sigmoidoscopia (ogni 5 anni, una volta nella vita o con altro intervallo);
- FOBT immunologico (annuale);
- colongrafia TC (CTC) ogni 5 anni;
- DNA fecale con intervallo incerto.

In Italia, le raccomandazioni del Ministero della salute, emanate nel novembre del 2006, indicano come programmi di *screening* per il cancro del colon retto (CCR) da attuare sul territorio nazionale:

- la ricerca del sangue occulto fecale per gli uomini e le donne fra i 50 e i 69/74, ogni due anni;
- la sigmoidoscopia una volta nella vita o con intervallo non inferiore a 10 anni per le persone di 58-60 anni.

I test di *screening* possono essere distinti in due gruppi:

- test mirati a rilevare la presenza di *marker* di neoplasia del colon retto nelle feci;
- test basati sulla visualizzazione diretta delle lesioni neopastiche intestinali.

Test mirati a rilevare la presenza di *marker* di neoplasia del colon retto nelle feci

Test per la ricerca del sangue occulto fecale (FOBT)

Esistono dimostrazioni provenienti da quattro grandi studi randomizzati che un programma di *screening* basato sul FOBT al guaiaco (gFOBT) riduce la mortalità CCR specifica del 16% (fino al 23%, secondo l'analisi *per protocol*).

Il test al guaiaco presenta, però, sensibilità subottimale sia per il CCR (25-50%) sia per gli adenomi avanzati (AA) (16-31%).

La sensibilità del test può essere aumentata mediante una reidratazione delle cartine prima dello sviluppo, ma questo influisce in maniera significativa sulla specificità.

Il test ha, inoltre, numerose limitazioni di tipo tecnico:

- non essendo specifico per l'emoglobina umana, deve essere eseguito mediante restrizioni dietetiche con possibile perdita di adesione da parte dei soggetti reclutati nello *screening*;

- è influenzato da sanguinamenti del tratto gastrointestinale superiore, con ulteriore perdita di specificità;
- la lettura del test non è automatizzata ed è affetta da un'alta variabilità inter-operatore e tra i vari lotti.

Test immunochimico per l'emoglobina fecale (FIT-Hb)

Non sono disponibili prove da studi clinici controllati circa l'efficacia del test immunochimico per l'emoglobina fecale (FIT-Hb) nel ridurre la mortalità da cancro coloretale. Un recente studio italiano ha mostrato rispetto ai controlli una riduzione del 22% della mortalità CCR-specifica in aree dove i programmi di *screening* basati sul FIT-HB erano attivi. Un impatto di tale strategia è stato descritto anche per quanto riguarda l'incidenza della malattia.

Esistono prove indirette emergenti da studi che hanno confrontato le *performance* di diversi tipi di FIT-HB rispetto al gFOBT. La sensibilità complessiva del FIT-HB risulta comunque superiore a quella del gFOBT sia per il cancro (61-91%) sia per gli AA (27-67%), con specificità simili (*range* 91-98% vs 98-99%).

A differenza del gFOBT, il FIT-HB è specifico per il sangue umano ed è più specifico del gFOBT per sanguinamenti del tratto gastrointestinale superiore. Sono disponibili FIT-HB quantitativi che consentono una regolazione del *cut-off*, fattore determinante per il rapporto costo/beneficio del test di *screening*.

Non vi è ancora un accordo nella comunità scientifica su quale sia il numero ottimale di campioni fecali da utilizzare nello *screening* e su quale sia il *cut-off* che garantisce il miglior rapporto sensibilità/specificità. In realtà, la possibilità di modulare le *performance* del test deve tenere conto delle risorse locali dei programmi di *screening*.

Le linee guida europee indicano come test di prima scelta il FIT-HB per i programmi che adottano una strategia basata sulla ricerca del sangue occulto fecale.

Le condizioni di stoccaggio (per esempio a una temperatura eccessiva) possono aumentare i tassi di falsi negativi e richiedono soluzioni tecniche da parte dei produttori.

DNA fecale

Il possibile impiego di questo test si basa sul fatto che le cellule neoplastiche che contengono DNA alterato esfoliano continuamente nel lume intestinale. A causa dell'eterogeneità del cancro, nessun singolo marcatore molecolare ha mostrato una sensibilità ottimale, mentre studi preliminari su *panel* di diversi marcatori hanno segnalato un tasso diagnostico superiore sia per CCR sia per gli adenomi avanzati. Tuttavia, studi successivi su popolazioni di maggiori dimensioni apparivano meno incoraggianti, mostrando una discreta sensibilità per cancro, ma bassa sensibilità per gli adenomi avanzati. Un recente studio condotto da Imperiale ha confrontato un test fecale basato su un *panel* di marcatori molecolari e un FIT-HB commerciale in una vasta coorte di soggetti a rischio medio per il cancro del colon retto. La sensibilità del test al DNA per cancro (92,3%) e per neoplasia avanzata (42,4%) è risultata superiore a quella del FIT-HB di circa 20 punti percentuali, anche se quest'ultimo è risultato più specifico. Per capire il possibile ruolo del DNA feca-

le nello *screening* sono necessari ulteriori studi che tengano conto di altri fattori chiave, quali l'intervallo tra esami, che è ancora indeterminato, la partecipazione della popolazione e i costi.

La proteomica clinica è una nuova frontiera di studio che si basa sullo studio di composti a basso peso molecolare in grado di segnalare una crescita anormale delle cellule. Purtroppo, al momento non sono ancora disponibili applicazioni cliniche e sono necessari grandi studi multicentrici in popolazioni a rischio medio, al fine di comprendere il vero potenziale di questa nuova tecnologia.

Test basati sulla visualizzazione diretta delle lesioni neoplastiche intestinali

Sigmoidoscopia flessibile (FS)

Il razionale dello *screening* basato sull'impiego della sigmoidoscopia come test di primo livello si basa sulle seguenti considerazioni:

- il 90% dei CCR compare dopo i 55 anni;
- il 65% dei cancri sono distali: asportando i polipi si può ipotizzare che il 70% dei cancri invasivi distali fra i 55 e i 75 anni e il 50% di quelli che compariranno negli anni successivi siano prevenibili;
- il 25-30% dei carcinomi prossimali può essere prevenuto sulla base di una colonscopia totale nei soggetti che alla FS presentano adenomi villosi oppure di diametro maggiore a 1 cm, con displasia grave o multipli.

Recenti risultati di studi clinici randomizzati hanno dimostrato che lo *screening* con FS riduce la mortalità causa specifica del 22-31% e l'incidenza del 18-23%.

Ancora più recentemente, un *trial* randomizzato di popolazione condotto in Norvegia ha confermato la riduzione di mortalità e di incidenza dopo un *follow-up* di 11 anni, estendendo l'effetto anche alle classi di età più giovani.

La metodica richiede una preparazione intestinale contenuta, se confrontata alla colonscopia (un clistere poche ore prima dell'esame). I dati degli studi europei, riguardanti la fase di reclutamento, permettono di concludere che il test offerto alla popolazione generale a rischio medio risulta accettabile.

Lo *screening* con FS si è dimostrato una procedura sicura con un tasso di complicanze molto basso.

Colonscopia totale (CT)

La colonscopia totale è considerata il *gold standard* delle metodologie diagnostiche del colon retto. Possiede alte sensibilità e specificità per il CCR e gli adenomi avanzati anche se gravate da un *miss rate* variabile dallo 0,2% al 5%.

Non sono finora disponibili studi sull'efficacia della colonscopia come test di *screening* di primo livello nella riduzione di mortalità per CCR, ma esistono prove indirette a favore, quali:

- le prove disponibili per lo *screening* con FS si potrebbero applicare anche alla CT;
- la riduzione della mortalità ottenuta con FOBT dipende, in realtà, dall'effettuazione della colonscopia come test di conferma;
- sono disponibili studi osservazionali che confermano che la CT è altamente efficace nel ridurre la mortalità e l'incidenza rispetto alla popolazione generale per il CCR.

Una strategia basata sulla colonscopia totale in soggetti di determinate coorti di età offre, teoricamente, grandi vantaggi, essendo in grado di rimuovere gran parte degli adenomi ad alto rischio e dunque di prevenire gran parte dei carcinomi, permettendo intervalli di *screening* molto più lunghi degli attuali (fino a 10 anni). Ciò nonostante, in nessun paese sono stati avviati *screening* di popolazione con questo strumento, per problemi sia di sostenibilità sia di accettabilità da parte della popolazione.

La colonscopia, infatti, è una procedura invasiva, che richiede un'adeguata pulizia intestinale e una sedazione a causa del disturbo che arreca al paziente. In studi su esperienze italiane e internazionali, sono state registrate basse partecipazioni all'invito. L'elevata variabilità inter-operatore nel *detection rate* degli adenomi, richiede poi perché la colposcopia sia applicata in una strategia di *screening*, un costante controllo di qualità e programmi di formazione adeguati per gli endoscopisti. Infine, gli effetti collaterali della CT sono complessivamente rari, ma più frequenti che con FS.

Colonografia TC

La colonografia TC (CTC) o colonscopia virtuale è una tecnica radiologica scarsamente invasiva per l'*imaging* del tratto coloretale, in grado di fornire immagini bidimensionali e tridimensionali. Numerosi studi hanno dimostrato che la CTC ha un'alta sensibilità per polipi di dimensioni superiori a 10 mm (83% -93%), che scende al 60%-86% per polipi più piccoli (6-9 mm); la specificità della CTC è anch'essa elevata per le lesioni superiori a 9 mm (95% -97%). Il rischio di complicanze è estremamente basso. La CTC è ben tollerata dai pazienti e può essere eseguita anche con una preparazione intestinale limitata. Un *trial* randomizzato condotto in Olanda in ambito di *screening*, ha mostrato una maggiore partecipazione dei soggetti invitati a effettuare una CTC che di quelli invitati a effettuare la colonscopia tradizionale.

Per queste caratteristiche, la CTC potrebbe essere utilizzata come test di primo livello in uno *screening* di popolazione.

Gli svantaggi dell'impiego della CTC come test di *screening* primario sono:

- l'alto tasso di *recall rate* alla colonscopia, con aumento dei costi;
- l'individuazione di lesioni extracoliche (fino al 6% in popolazioni di soggetti asintomatici a medio-rischio);
- l'esposizione degli individui alle radiazioni ionizzanti (anche se la probabilità di malignità indotte dalle radiazioni ionizzanti è molto bassa, soprattutto con i protocolli a bassa dose).

La lettura delle immagini da parte del radiologo può richiedere molto tempo; sono stati, perciò, recentemente sviluppati sistemi computerizzati per aiutare i radiologi a individuare lesioni coli-

che alla CTC (Computer aided diagnosis, CAD) e i dati preliminari sull'affidabilità della lettura CAD sono promettenti. Non sono ancora disponibili prove di efficacia della CTC come test di *screening*. Sono in corso in Italia due studi clinici randomizzati che confrontano la CTC test di primo livello *versus* il FIT-HB biennale e *versus* la colonscopia tradizionale o la FS, che forniranno fondamentali informazioni circa l'accettabilità, la resa diagnostica e i costi di uno *screening* basato sulla CTC in confronto a FIT-HB o FS.

Videocapsula

La capsula endoscopica, chiamata anche videocapsula, è una tecnica relativamente nuova di visualizzazione del colon, di cui è già disponibile una versione di seconda generazione (CCE-2), migliorata, rispetto alla prima, per quanto riguarda l'angolo di visione e la capacità di adattare la velocità di acquisizione delle immagini in base alla velocità della sua progressione lungo il colon, risparmiando così energia.

Due studi, condotti in Israele e in Italia, hanno valutato l'accuratezza diagnostica della videocapsula per i polipi con risultati di sensibilità per polipi di almeno 6 mm variabili dal 84 all'89% e per i polipi di almeno 10 mm di dimensione intorno all'88%. La specificità è risultata tra il 64 ed il 76% per i polipi più piccoli e tra l'89% ed il 95% per quelli di almeno 10 mm di diametro. Gli studi disponibili a oggi sono, comunque, pochi e non esistono ancora sperimentazioni su popolazioni di *screening*: uno studio prospettico multicentrico è in corso in Italia, con l'obiettivo di valutare l'accuratezza della videocapsula PillCam colon2 in un contesto di *screening*. La preparazione intestinale necessaria per questa procedura diagnostica rappresenta un fattore critico per la sua applicabilità nello *screening*; recenti studi hanno valutato un nuovo protocollo con uno split-dose di PEG e una bassa dose di sodio fosfato, con buoni risultati.

In conclusione, il possibile ruolo della CCE come test di primario nello *screening* del cancro del colon-retto rappresenta una prospettiva affascinante, ma sono necessari ulteriori studi per comprenderne il reale impatto.

Gestione e controllo di qualità per il test immunologico (FIT-Hb)

Come conseguenza dell'incremento del numero di programmi di *screening*, è stato incrementato il numero di metodiche disponibili per la ricerca dell'emoglobina fecale sia nel mercato internazionale sia in quello nazionale, rendendo indispensabile una rivisitazione sia delle strategie di *screening* più opportune (tempi di consegna, stabilità dei tamponi, tempi e temperature di conservazione dei campioni) sia del concetto di valore di soglia (*cut-off*).

L'obbiettivo di questo capitolo è riassunto nei seguenti punti:

- valorizzare la fase pre-analitica: pur nell'ambito di realtà organizzative territoriali diverse, è indispensabile ottimizzare le fasi di raccolta e conservazione dei campioni;
- raccomandare l'adozione dei comportamenti di buona pratica di laboratorio;
- raccomandare l'utilizzazione di indicatori di qualità e di processo in grado di monitorare l'andamento del test e dell'intero programma.

Fase pre-analitica

L'organizzazione relativa alle fasi di raccolta, trasporto e consegna dei campioni dai vari centri territoriali al laboratorio, deve tener conto delle caratteristiche di stabilità del campione legate alle caratteristiche del tampone che varia con l'azienda produttrice.

Secondo i dati nazionali raccolti negli ultimi anni, il 31,7% dei campioni impiegano un giorno dalla raccolta del materiale da parte dell'utente alla consegna al laboratorio e il 64,6% dei campioni viene conservato fino all'esecuzione del test a temperatura refrigerata.

Per gestire al meglio le tempistiche di esecuzione dell'esame, sarebbe auspicabile:

- prevedere in tutti i programmi la rilevazione della data di campionamento;
- dotare tutti i centri di raccolta di appositi contenitori refrigerati, in cui gli utenti possano depositare i campioni pervenuti fino al momento dell'invio al laboratorio.

Fase analitica

La determinazione dell'emoglobina fecale deve essere eseguita nei laboratori delle strutture accreditate presso il Servizio sanitario nazionale, che devono garantire un rigoroso controllo di processo e soddisfare le seguenti specifiche:

- identificare una strumentazione di laboratorio in grado di garantire gli standard qualitativi;
- sottoporre la strumentazione a tutte le procedure e verifiche previste dalla buona pratica di laboratorio per i test di tipo immunometrico (fogli macchina, esecuzione e registrazione interventi di manutenzione ordinaria e straordinaria, gestione seduta analitica, uso materiali di controllo di terza parte, gestione e conservazione fogli di lavoro);
- aderire ad almeno uno dei programmi di valutazione esterna della qualità (VEQ) attivi sul territorio nazionale: il laboratorio dovrà adoperarsi perché il sistema utilizzato aderisca a un programma in cui la strumentazione utilizzata abbia un'adeguata rappresentatività numerica;
- mantenere la documentazione relativa all'andamento dei parametri di verifica della qualità analitica al momento dell'esecuzione degli esami dei pazienti per quanto concerne sia l'esecuzione dei controlli di qualità interni (CQI) che la partecipazione al programma di VEQ (vedi il box a pagina 77);
- riportare chiaramente e in maniera esaustiva nelle proprie procedure le azioni correttive da adottare in caso di mancato rispetto dei parametri di qualità (relativamente sia ai CQI, sia alla VEQ);
- garantire la completa tracciabilità del processo di invio, accettazione, refertazione e consegna del referto;
- esecuzione del test di *screening* su un unico campione utilizzando una metodica di tipo immunologico quantitativo (adeguata sensibilità, specificità e valori predittivi);
- esecuzione in singola determinazione utilizzando un unico valore di soglia (*cut off*). Non esistono prove scientifiche che supportino la procedura di ripetizione dei valori intorno al valore decisionale e, in base alle scelte operative dei programmi di *screening* attivi sul territorio nazionale, non deve essere richiesto un ulteriore campionamento;
- al fine di semplificare la comprensione della risposta analitica e agevolare il processo assistenziale il risultato deve essere riportato in termini di negativo/positivo. Il dato quantitativo dovrà

essere registrato e archiviato nel *database* al fine di consentire successive rielaborazioni di tipo statistico ed epidemiologico.

Considerato che, in Regione Toscana, l'acquisizione della strumentazione diagnostica è legata a gare di appalto a livello regionale o di Area vasta, si ritiene opportuno suggerire alle singole aziende e/o all'ESTAR, di adoperarsi, pur nel rispetto delle normative vigenti, affinché venga attribuito il massimo spazio possibile non soltanto alle specifiche tecnico-organizzative, ma anche agli *standard* qualitativi e alla garanzia di abbattimento del rischio biologico e chimico legato all'esecuzione del test. Gli *standard* qualitativi possono essere estrapolati dai dati di sensibilità, specificità e valore predittivo ottenuti dalle rilevazioni dell'Osservatorio regionale sull'incidenza della patologia nella regione Toscana.

A questo scopo, è consigliabile che vengano coinvolti nella stesura dei capitolati di gara i professionisti di medicina di laboratorio con competenze specifiche nella gestione dei test immunometrici e nel loro utilizzo nell'ambito dei programmi di *screening*.

Box 3. Valutazione esterna della qualità (VEQ) e controlli di qualità interni (CQI)

Per la VEQ, il laboratorio deve rispondere al 100% degli esercizi. L'imprecisione complessiva del metodo dovrebbe rimanere all'interno dei *range* riportati dal gestore del programma di VEQ.

Per il CQI, che rappresenta il parametro più significativo per il controllo del processo analitico all'interno del singolo laboratorio, ogni struttura dovrà essere in grado di produrre una documentazione dettagliata sulla sua gestione complessiva. Il laboratorio dovrà valutare periodicamente le performance del sistema utilizzato e verificare l'assenza di *trend* negativi all'interno del proprio processo analitico, secondo i seguenti *score* di valutazione del coefficiente di variazione (CV) tra serie:

- ottimo: $\leq 5\%$
- buono: $\leq 7\%$
- accettabile: $\leq 10\%$

Protocolli di secondo livello

La comunicazione di positività al paziente

L'invito a eseguire l'esame di approfondimento nel caso di esito positivo è, in genere, fortemente ansiogeno per il paziente: per tale motivo, riveste grande importanza la comunicazione.

I tempi di programmazione della colonscopia dovranno essere particolarmente contenuti e comunque non superare i 30 giorni dalla data di accettazione del test di *screening*.

In caso di risposta interlocutoria all'invito (necessità di pensarci, di parlare con il medico, momentanea indisponibilità) dovranno essere previsti uno o più solleciti (entro sei mesi), fino a esplicito rifiuto definitivo.

E' consigliabile che tutti i dati clinico-anamnestici emergenti dal colloquio con il paziente che possano configurare un alto rischio di complicanze della colonscopia o potenziali controindica-

zioni a essa, vengano registrati dall'operatore sanitario deputato al contatto e riferiti al medico responsabile dello *screening* o dell'endoscopia, il quale potrà, eventualmente, previa autorizzazione dell'interessato, contattare il MMG.

Nel caso in cui il soggetto risultato positivo al test decida di eseguire l'esame di approfondimento presso un centro diverso da quello indicato, gli si chiederà di fornire il referto dell'esame o di autorizzare il responsabile dello *screening* attingerlo dagli archivi ove accessibili.

Informazione e consenso per l'esame endoscopico

L'esame deve essere accuratamente illustrato al paziente, meglio se con l'ausilio di pieghevoli appositamente studiati, sia riguardo alla procedura, sia riguardo alle possibili complicanze e ai provvedimenti necessari per risolverle. Dovrà sempre essere raccolto e conservato un valido consenso informato, firmato, prima dell'esecuzione dell'esame .

E' necessario far precedere l'esame endoscopico da una breve raccolta anamnestica, se non eseguita in precedenza, volta all'individuazione di patologie cardiache, respiratorie, della coagulazione, di assunzione di farmaci a potenziale effetto sull'emostasi, di allergie a farmaci e di ogni altro potenziale fattore di rischio per complicanze legate alla colonscopia o alle pratiche a essa correlate (sedazione/analgesia/narcosi o polipectomia).

Argomenti da trattare nelle informazioni:

- descrizione della colonscopia e di eventuali metodiche alternative;
- modalità di esecuzione e durata;
- vantaggi e limiti della procedura;
- rischi nel sottoporsi e nel non sottoporsi alla procedura;
- sedazione con relativi vantaggi, precauzioni e rischi;
- necessità per il paziente di fornire informazioni sullo stato di salute e sulle terapie in corso;
- preparazione intestinale;
- possibilità di essere sottoposti a manovre operative con descrizione delle possibili complicanze;
- possibilità di ritirare in qualsiasi momento il consenso precedentemente dato;
- comportamento da tenere dopo la procedura.

Un sintetico inquadramento del livello di rischio per patologia neoplastica coloretale (anamnesi familiare e anamnesi patologica remota per patologia neoplastica) è assai auspicabile ai fini stessi dell'indagine di *screening* e della definizione dei successivi protocolli di *follow-up* o di eventuali indagini aggiuntive (per esempio, genetiche).

Esami pre-colonscopia

Molti studi dimostrano che normalmente i test di *screening* pre-operatori non sono necessari. In uno studio di Kaplan del 1985 su 2.000 pazienti, meno dell'1% dei test evidenziò anomalie in grado di influenzare la condotta perioperatoria.

Devono essere valutati anche i costi e la presenza di test falsamente positivi che possono indurre all'esecuzione di ulteriori approfondimenti diagnostici, inappropriati.

Fattori della coagulazione: PT, INR, PTT

In anamnesi negativa per alterazioni della coagulazione, il PT, l'INR e il PTT non predicono un'emorragia intra o post operatoria. Il PT è alterato in meno dell'1% dei soggetti e il PTT nel 6,5% dei pazienti: poiché l'emofilia è una malattia rara, non è raccomandato uno screening con PTT per tale malattia, in assenza di sospetto clinico, nella fase di preparazione alla colonscopia.

La determinazione di PT e PTT è, quindi, clinicamente utile nello *screening* solo nei seguenti casi:

- storia di sanguinamento anomalo;
- presenza di disturbo della coagulazione;
- malnutrizione;
- trattamento prolungato con antibiotici associati a deficienze di fattori della coagulazione;
- terapia anticoagulante;
- ostruzione biliare prolungata.

Piastrine

La trombocitopenia è presente in meno di 1% dei pazienti operati.

La valutazione routinaria del numero delle piastrine è, perciò, indicata solo in caso di sanguinamento eccessivo o di facile formazione di ematomi, di malattie mieloproliferative, di uso di farmaci che possono alterare la conta piastrinica; non è quindi raccomandata per l'esecuzione di una colonscopia come esame di approfondimento dello *screening*.

Tempo di sanguinamento

Nonostante esistano tecniche nuove, gli studi sono contraddittori e il tempo di sanguinamento non risulta essere utile nel predire un'emorragia.

Radiografia del torace

Spesso raccomandata in pazienti con più di 60 anni, soprattutto se fumatori e con pregresse infezioni respiratorie o malattie cardiopolmonari, la radiografia del torace evidenzia un'alta incidenza di anomalie che, però, non modificano l'esito clinico.

La radiografia del torace di routine prima di un'endoscopia non è raccomandata, a eccezione di nuova comparsa di segni o sintomi respiratori o di scompenso cardiaco.

Elettrocardiogramma

L'uso dell'elettrocardiogramma (ECG) come test pre-operatorio è limitato dall'alta incidenza (30%) di anomalie.

Spesso viene richiesto:

- in base all'età del paziente (ma non vi è consenso sul limite di età);
- in presenza di comorbilità (cardiopatie, aritmie, alterazioni elettroliti) in pazienti che devono sottoporsi a intervento chirurgico, soprattutto se sintomatici;
- in pazienti da sottoporre a procedure complesse o prolungate.

In pazienti con anamnesi ed esame obiettivo negativo che devono essere sottoposti a chirurgia minore o a endoscopia, l'ECG pre-operatorio non è raccomandato.

L'unica eccezione è rappresentata dalla necessità di ricorrere a una sedazione con droperidolo (che non si usa in Italia) per individuare eventuale QT allungato che configura una controindicazione all'uso di tale farmaco.

Gruppo sanguigno e prova crociata

Il rischio di sanguinamento dopo le procedure endoscopiche è minore che nella chirurgia, pertanto la richiesta della tipizzazione del sangue prima di endoscopie in elezione non è raccomandata.

Tipizzazione, *screening* e prova crociata devono essere richieste nei pazienti da sottoporre a endoscopia d'urgenza per sanguinamenti gastrointestinali che non fanno parte della popolazione oggetto di *screening*.

Emoglobina, ematocrito

Il dosaggio di emoglobina ed ematocrito è richiesto per pazienti da sottoporre a interventi di chirurgia maggiore con previsione di importanti sanguinamenti operatori, ma non è raccomandato in previsione di interventi chirurgici minori in assenza di sintomi suggestivi di anemia.

Il dosaggio dell'emoglobina deve essere richiesto in caso di procedure endoscopiche con alto rischio di sanguinamento, nei pazienti con:

- anemia preesistente o presenza di fattori di rischio per sanguinamento;
- alto rischio di eventi avversi con sanguinamento significativo;
- epatopatia grave;
- malattia ematologia.

Queste condizioni devono essere determinate al momento del contatto per l'appuntamento a colonscopia di approfondimento.

Esame urine

L'esame delle urine viene richiesto per identificare un'infezione delle vie urinarie o la presenza di malattie renali non diagnosticate (alterazioni preoperatorie riscontrate in 19-39% dei pazienti) e quindi non è raccomandato prima di procedure endoscopiche.

Esami basali (chimico-fisici)

Lo *screening* preoperatorio di elettroliti, glicemia e funzionalità renale non dovrebbe essere eseguito.

Lo studio della funzionalità renale è raccomandato in pazienti con più di 40 anni per aggiustare il dosaggio dei farmaci peri-operatori: l'insufficienza renale è un fattore facilitante lo sviluppo di complicanze in interventi chirurgici maggiori. Non vi sono prove per estendere tale raccomandazione ai pazienti da sottoporre a endoscopia e la presenza di lievi alterazioni della funzionalità renale non sembra compromettere la possibilità di eseguire sedazione cosciente e profonda.

Lo *screening* routinario degli esami chimico-fisici non è suggerito prima degli esami endoscopici. Essi sono invece indicati in pazienti con anamnesi positiva per patologie endocrine, renali o epatiche e per uso di farmaci che possono comportare alterazioni.

La preparazione intestinale

Una colonscopia di qualità è l'elemento determinante per la precoce identificazione e asportazione delle lesioni adenomatose e per la riduzione della mortalità per carcinoma coloretale.

E' evidente che una preparazione intestinale ottimale può consentire una migliore visualizzazione della mucosa di tutto il colon e quindi un migliore tasso d'identificazione diagnostica (Adenoma Detection Rate, ADR) e di asportazione di tutte le lesioni rilevate.

Purtroppo, nella pratica clinica, il 20-25% delle colonscopie è eseguito dopo una preparazione inadeguata, che non permette di identificare lesioni inferiori ai 5 mm. La preparazione inadeguata ha come conseguenza un peggioramento della *performance* dell'esame e di due indicatori di qualità fondamentali per la colonscopia quali l'intubazione cecale e l'ADR.

Questo comporta un aumento del rischio di cancro post-colonscopia che nei dati di popolazione si colloca intorno al 6-9%, con percentuali maggiori per il colon destro rispetto al sinistro. La cattiva preparazione si ripercuote anche sui costi dell'esame, che diventa più lungo e rischioso (riflessi negativi sull'organizzazione del servizio), aumenta il rischio di esplosione durante polipectomia in colon non puliti, determina la necessità di ripetizione dell'esame e modifica gli intervalli di sorveglianza che divengono necessariamente più ravvicinati (anche per possibili conseguenze medico-legali per aumento del rischio di cancro post-colonscopia), con evidenti ripercussioni sulle liste di attesa.

La qualità della preparazione intestinale dipende da vari fattori, quali la sensibilizzazione e la motivazione del paziente sull'importanza della corretta preparazione, le modalità di assunzione della stessa, la scelta della preparazione e la dieta da seguire nel giorno precedente.

Le recenti linee guida della Società europea di endoscopia gastrointestinale (ESGE), pubblicate nel 2013 e la cui revisione è prevista per il 2016, costituiscono le linee guida di riferimento di questo documento.

La distribuzione di informazioni solo scritte, senza un colloquio, aumenta del 50% il rischio di una preparazione non adeguata. E' quindi raccomandato un colloquio preliminare con personale formato.

Per quanto i dati della letteratura siano scarsi, le attuali prove indicano che una dieta povera di scorie il giorno prima dell'esame è ugualmente efficace rispetto a una dieta liquida e non inferiore a una dieta senza scorie più prolungata nei giorni precedenti l'esame. E' evidente che tale regime risulta più facilmente osservabile.

Scelta della preparazione intestinale

Per la preparazione intestinale possono essere usate:

- soluzioni a base di polietilenglicole (PEG, alto e basso volume);
- catartici salini a base di sodio fosfato (NaP) iperosmolari;
- lassativi, stimolanti (sennosidi, bisacodile, sodio picosolfato e magnesio citrato).

Le soluzioni a base di PEG sono in genere iso-osmolari (280-290 mosm/Kg), agiscono bloccando l'assorbimento di acqua e sodio aumentando il volume del contenuto intestinale e la peristalsi. Esse sono associate a elettroliti per mantenere la stessa osmolarità del plasma e ad additivi

per modificare il gusto salino della composizione al fine di migliorare la *compliance* del paziente. Tali soluzioni possono contenere simeticone per la riduzione della formazione di bolle che possono ridurre la visualizzazione della mucosa. Sono necessari 4 litri della soluzione per ottenere l'effetto di lavaggio, anche se esistono preparati modificati con l'aggiunta di ascorbato (aumenta l'osmolarità, 553 mosm/kg) o di bisacodile (stimolante) che riducono il volume della soluzione a 3 litri o 2 litri. Tali soluzioni rappresentano il *gold standard* in termini di efficacia e sicurezza. La *compliance* può essere limitata per l'assunzione della formulazione ad alto volume (nausea, vomito, gonfiore addominale).

I catartici salini a basi di NaP (iperosmolari 1331 mosm/kg) non devono essere considerati come farmaci di prima scelta, poiché sono caratterizzati da elevata efficacia, ma basso profilo di sicurezza a causa del rischio di grave ipovolemia e alterazioni idroelettrolitiche (iperNa+, IpoK+, IperP+, IpoCa+) e del rischio elevato di nefropatia acuta da fosfati (fattori predisponenti, peso <55 kg, età >65 anni, patologie cardiovascolari e renali, diabete, assunzione di FANS, diuretici, ACE-inibitori e sartani). Tale tipo di preparazione, inoltre, provoca alterazioni macro e microscopiche della mucosa intestinale con comparsa di erosioni aftoidi che possono orientare verso diagnosi errate e creare apprensioni nel paziente e ripetizioni dell'esame "per controllo". Da qui, la raccomandazione a evitarne l'utilizzo routinario, riservandone l'uso in pazienti che non presentano fattori di rischio per nefropatia acuta da fosfati e nei quali altre preparazioni sono risultate inefficaci o non tollerabili, che abbiano un'età inferiore a 55 anni e che abbiano ricevuto informazioni adeguate circa il rischio di potenziali effetti collaterali e sull'importanza di una adeguata idratazione.

Il magnesio citrato è un lassativo salino iperosmolare (405 mosm/kg) che, determinando un aumento del volume intraluminale e della secrezione di colecistochinina, causa ritenzione di liquidi ed elettroliti nel colon e stimolo della peristalsi. Esso è associato al sodio picosolfato per migliorare la pulizia. Sono necessari 2 litri di acqua oltre la dose catartica. Tali lassativi possono causare: ipermagnesemia e alterazioni minori elettrolitiche, soprattutto in pazienti di età >60 anni, con compromissione renale, patologie cardiache, malattie infiammatorie croniche intestinali o in terapia con diuretici, steroidi e litio. Possono determinare alterazioni della mucosa intestinale.

Modalità e tempi di somministrazione della preparazione

Le prove scientifiche indicano che la suddivisione in due dosi della preparazione intestinale (cosiddetta *split dose*) rispetto all'assunzione dell'intera dose in unica soluzione permette di ottenere un'a-

Tabella 1. Confronto tra lassativi

Preparazione	Efficacia	Tollerabilità	Sicurezza
PEG	++++	++	++++
PEG - simeticone	++++	+++	++++
bisacodile + PEG-CS	++++	++++	++++
PEG-ASC	+++	++++	+++
sodio fosfato (NaP)	++++	++++	+
Mg citrato + Na picosolfato	+++	+++	++

deguata efficacia e una migliore *compliance* da parte del paziente, una minore nausea, un minor rischio d'interruzione della preparazione e maggiore disponibilità a ripetere la preparazione. La dose può essere frazionata in 50% e 50% oppure in due terzi e un terzo, con analoghi risultati.

E' fondamentale la tempistica della preparazione: maggiore è il tempo intercorso fra l'ultima assunzione di lassativo e l'inizio della procedura, maggiore è la probabilità di avere una scadente pulizia intestinale, specialmente nel colon destro. Le linee guida europee ESGE raccomandano PEG-4L in regime *split* come catartico da somministrare per la colonscopia, oppure PEG-4L lo stesso giorno nel caso di colonscopia prevista per il pomeriggio. Il tempo di somministrazione tra l'ultima dose e la colonscopia deve essere il più possibile ridotto e non superiore a 4 ore. In pazienti con alterazioni della funzione renale il PEG è l'unica preparazione raccomandata.

Le preparazioni a basso volume presentano efficacia sovrapponibile alle soluzioni ad alto volume, ma inferiore nel colon destro.

In merito alla *split dose* e problemi anestesiológicos, è provato che il rischio d'inalazione non è aumentato (volume gastrico residuo analogo a quello dei pazienti che assumono la preparazione il giorno precedente l'esame); le linee guida anestesiológicas permettono l'assunzione di liquidi "chiari" fino a due ore prima della procedura.

Il rischio d'incontinenza con la *split dose* è molto raro (<5%) e non significativamente diverso da quello con la *full dose* e anche il rischio di fermata in viaggio non è diverso.

Un regime *split* (oppure lo stesso giorno per le colonscopie pomeridiane) di PEG-2L *low-volume* o di sodio picosolfato-magnesio citrato possono essere valide alternative, specie per pazienti non ricoverati (vedi la tabella 2).

La preparazione intestinale ideale dovrebbe essere efficace, sicura, tollerabile, rapida, economica: in realtà non esiste una preparazione ideale per tutti i pazienti.

Accanto a efficacia, tollerabilità e sicurezza, la presenza di comorbidità e delle terapie farmacologiche correlate condiziona fortemente la scelta di una preparazione nel singolo paziente, per il quale anche il gusto e il volume da ingerire rappresentano elementi essenziali (*compliance* all'assunzione del preparato). Un colloquio preliminare volto a conoscere il paziente e a sensibilizzarlo sull'importanza della preparazione ai fini della corretta visualizzazione della mucosa, rappresenta elemento determinante per la riuscita della colonscopia.

Classificazione del livello di pulizia

Altro punto importante riguarda la scala di preparazione da riportare sul referto. La scala di Boston

Tabella 2. Modalità e dosi di somministrazione delle preparazioni intestinali

	Giorno precedente	Giorno esame
PEG-ASC	1 L PEG + 1 L acqua	1 L PEG + 1 L di acqua
bisacodile + PEG-CS	bisacodile + 1 L PEG-CS + 1 L di acqua	1 L PEG-CS
Na picosolfato + Mg citrato	Na picosolfato 1 bicchiere + 2 L di acqua	Na picosolfato 1 bicchiere + 1 L e mezzo di acqua

è semplice, ma il dato numerico che ne deriva non ha alcun significato per chi non è del settore. Pertanto, come suggeriscono le linee guida ESGE, il dato numerico (che comunque andrebbe riportato sul referto) andrebbe convertito in “scadente”, “sufficiente”, “buono” ed “eccellente”. È fondamentale osservare che il grado di pulizia deve essere valutato dopo accurato lavaggio.

Gestione degli utenti in trattamento antitrombotico

La sospensione di aspirina, antiaggreganti piastrinici e anticoagulanti prima di eseguire un’endoscopia deve essere attentamente valutata coinvolgendo il medico che ha prescritto la terapia. Deve essere soppesato il rischio di complicanze emorragiche legate all’uso di farmaci antitrombotici con il rischio di tromboembolismo legato alla sospensione. Di tali rischi deve essere informato il paziente e di tale informativa dovrà essere mantenuta registrazione, firmata, nel modulo di consenso informato.

Endoscopia diagnostica

Può essere eseguita senza sospendere aspirina, antiaggreganti piastrinici e anticoagulanti. Si raccomanda cautela nell’effettuare l’esame evitando eccessiva insufflazione ed eseguendo l’esame nel minor tempo possibile.

Endoscopia con biopsie e procedure endoscopiche a basso rischio di sanguinamento (per esempio tatuaggio, posizionamento di *stent*)

Secondo le linee guida della Società di endoscopia gastroenterologica giapponese pubblicate nel 2014, le biopsie possono essere eseguite senza sospensione di aspirina, antiaggreganti e anticoagulanti, se in monoterapia, a differenza di quanto indicavano le linee guida precedenti che raccomandavano la sospensione di tali farmaci.

Nel caso di terapia con warfarin in monoterapia si raccomanda di controllare che l’INR sia entro il *range* (secondo Choudari le biopsie non devono essere eseguite se $INR \geq 3$). Nel caso in cui il paziente sia in duplice o triplice terapia antitrombotica, l’eventuale sospensione deve essere valutata caso per caso.

Anche le linee guida americane, inglesi ed europee suggeriscono di non sospendere tali farmaci in quanto il rischio di sanguinamento con prelievo biotico è basso.

Nelle nuove linee guida giapponesi si raccomanda di evitare la sospensione dei farmaci soprattutto nei pazienti ad alto rischio di tromboembolismo eseguendo le biopsie solo se è assolutamente necessario. Nei pazienti con basso rischio di tromboembolismo, l’aspirina può essere sospesa 3-5 giorni prima della procedura, le tienopiridine (ticlopidina), il clopidogrel, il prasugrel 5-7 giorni prima. Pazienti in terapia con warfarin sono considerati ad alto rischio.

Endoscopia con procedure ad alto rischio di sanguinamento (polipectomia, resezione mucosa, dissezione sottomucosa)

Secondo le linee guida giapponesi, nei pazienti ad alto rischio di tromboembolismo la sospensione di aspirina in monoterapia non è richiesta, mentre in pazienti a basso rischio è consigliata la sospensione 3-5 giorni prima dell’esame. Anche le linee guida americane del 2009 e quelle europee del 2011 confermano tali indicazioni.

Nei pazienti in terapia con antiaggreganti piastrinici è richiesta la sospensione 1 giorno prima dell'esame mentre per le tienopiridine da 5-7 giorni secondo le linee guida giapponesi e da 7-10 giorni per le linee guida americane. Qualora non fosse possibile sospendere le tienopiridine è consigliato il passaggio ad aspirina, dopo aver consultato il medico prescrittore.

Nei pazienti in trattamento con warfarin o dabigatran è richiesta la sospensione con introduzione di eparine a basso peso molecolare (EBPM). È stato segnalato un alto rischio di sanguinamento anche dopo polipectomie in pazienti in trattamento con tali farmaci.

Per il warfarin è consigliata sospensione 3-5 giorni prima dell'endoscopia con introduzione di EBPM. La somministrazione di eparina sottocute deve essere sospesa 6 ore prima dell'esame. Prima della procedura endoscopica è necessario verificare che l'INR sia <1,5. Una volta confermata l'emostasi, l'EBPM e il warfarin possono essere assunti al dosaggio pre-sospensione in terapia combinata. L'eparina sarà sospesa quando INR rientrerà nel *range* terapeutico.

Il dabigatran deve essere sospeso 24-48 ore prima dell'endoscopia e la sostituzione con EBPM introdotta 12 ore dopo. Tale farmaco non richiede monitoraggio dell'INR; una volta confermata l'emostasi, esso può essere assunto al dosaggio pre-sospensione senza associazione con EBPM, vista la sua breve emivita.

In pazienti in terapia con aspirina in combinazione con antiaggreganti piastrinici, è consigliabile posticipare l'esame fino alla sospensione dell'antiaggregante. Se necessaria, l'endoscopia può essere eseguita con aspirina o cilostazol in monoterapia. Le tienopiridine devono essere sospese 7 giorni prima dell'endoscopia, in terapia combinata, mentre è sufficiente 1 giorno prima per gli altri antiaggreganti.

In pazienti in terapia combinata con due o tre farmaci (aspirina e/o altri antiaggreganti e warfarin o dabigatran), le procedure endoscopiche dovrebbero essere posticipate fino a quando il trattamento antitrombotico non viene sospeso. Se necessaria, l'endoscopia può essere eseguita con aspirina o cilostazol e sostituzione di warfarin o dabigatran con EBPM.

Requisiti strutturali delle Unità di endoscopia di riferimento per lo screening

Ai sensi delle procedure di accreditamento e autorizzazione all'esercizio della Regione Toscana, i servizi di endoscopia digestiva devono ottemperare a determinati requisiti strutturali, impiantistici, tecnologici e organizzativi indicati dalla Regione. In particolare, si ritiene necessario garantire:

- una sala endoscopica di cubatura, ricambio d'aria e comfort microclimatico adeguati, con spogliatoio/servizio igienico dedicato;
- un locale dedicato al risveglio/osservazione con postazioni monitorizzate;
- un locale/spazio adeguato per lavaggio/disinfezione degli strumenti (con lavello inox ad acqua calda e fredda a comando non manuale, con sistemi di lavaggio/disinfezione a circuito chiuso ed efficienti cappe aspiranti o sistemi di ricambio d'aria forzato);
- la possibilità di eseguire gli esami in sedazione cosciente o in sedazione profonda a seconda delle caratteristiche e delle disponibilità dei centri;
- la garanzia della presenza nel presidio durante tutto l'orario di attività dell'ambulatorio di endoscopia di un medico appartenente alla disciplina inerente l'attività svolta, di un infermiere e di un anestesista;

- la documentazione di tutti i processi con linee guida o regolamenti interni, specificanti i comportamenti da tenere in caso di problemi (per esempio guasti o rottura improvvisa delle attrezzature);
- l'adozione di protocolli specifici locali riguardanti le procedure endoscopiche operative: accesso, accoglienza, modalità attuative e assistenza (disponibilità di sedazione, monitoraggio, eccetera), dimissione, gestione complicanze precoci e tardive;
- l'adozione di protocolli specifici locali riguardanti la sterilizzazione, lo stoccaggio degli strumenti e accessori e la decontaminazione, pulizia e disinfezione degli ambienti;
- il monitoraggio microbiologico sugli strumenti come da linee guida regionali;
- la corretta archiviazione dei referti endoscopici e istologici, informatizzata e agevolmente recuperabile;
- la disponibilità di un sistema di acquisizione e archiviazione immagini per documentare il raggiungimento del cieco.

La qualità della colonscopia

La colonscopia è una procedura tecnicamente complessa che richiede un consistente addestramento e una sufficiente esperienza per ottenere risultati adeguati. E' fondamentale, pertanto, che sia eseguita da personale adeguatamente preparato.

L'esame endoscopico di *screening* dovrebbe essere in grado di:

- esaminare tutto il colon in più del 95% dei casi. Il raggiungimento del cieco dovrebbe essere documentato con una fotografia alla convergenza delle tenie e/o all'orifizio appendicolare e con una seconda fotografia più distale della valvola ileo-ciecale. Data l'impossibilità per quasi il 50% dei centri endoscopici in Toscana di eseguire tale procedura è auspicabile che tutti i servizi di riferimento dello *screening* siano dotati dell'apposita apparecchiatura. Inoltre, in caso di mancato raggiungimento del cieco, deve essere indicato il livello raggiunto e i motivi dell'interruzione e programmato il completamento con colon TC;
- riconoscere e identificare tutte le patologie clinicamente rilevanti;
- resecare completamente e contestualmente la maggior parte dei polipi coloretali (è sempre raccomandata la resezione dei polipi <2 cm nel corso dell'esame endoscopico diagnostico). Al riguardo, poiché la metodica del *resect and discard* per i polipi inferiori a 1 cm non è mai stata testata al di fuori dei centri di riferimento terziari, le linee guida ESGE raccomandano di recuperare tutti i polipi resecati per l'esame istologico. Lo standard dovrebbe essere di recupero >90%;
- garantire una colonscopia senza dolore;
- prevenire e trattare le eventuali complicanze (è opportuno il monitoraggio delle complicanze che richiedono ricovero).

Per l'esecuzione di una colonscopia di qualità inoltre:

- il grado di pulizia del viscere deve essere sempre sinteticamente indicato. In caso di toilette inadeguata è indicata la ripetizione nel più breve tempo possibile e comunque entro tre mesi;
- il tempo di retrazione dell'endoscopio non deve essere inferiore a 6 minuti;
- ogni centro deve definire la procedura di gestione del paziente portatore di *pacemaker* o

defibrillatore, in accordo con gli specialisti cardiologi, come pure le indicazioni alla profilassi antibiotica;

- al termine della procedura i pazienti devono ricevere il referto con le indicazioni post procedura e le eventuali indicazioni per il ritiro o il ricevimento postale del referto dell'esame istologico e delle indicazioni per il *follow-up*.

La refertazione endoscopica

La refertazione endoscopica deve essere completata con alcune registrazioni, che andranno a confluire nel database generale del paziente:

- dati anagrafici del paziente;
- data dell'esame;
- qualità della preparazione;
- regione raggiunta (raggiungimento del cieco con documentazione fotografica);
- descrizione delle lesioni individuate e loro sede;
- procedure eseguite;
- effettuazione o meno di sedazione (precisando tipo di farmaco/i e dose/i);
- complicanze immediate e procedure adottate per la loro risoluzione;
- diagnosi endoscopica;
- eventuali indicazioni terapeutiche;
- centro in cui è stato eseguito l'esame;
- nomi degli operatori medici e infermieristici.

La sedazione

La colonscopia risulta dolorosa in una percentuale di casi estremamente variabile e non sempre in base a parametri prevedibili. Una corretta sedazione/analgesia può migliorare considerevolmente la tollerabilità e permettere, pressoché in ogni caso, il completamento dell'esame diagnostico e/o delle manovre terapeutiche.

In ogni centro deve essere possibile l'esecuzione di esami in sedazione e la decisione di praticarla deve essere condivisa tra medico e paziente.

La scelta del tipo di sedazione da praticare (sedazione più analgesia, narcosi con assistenza anestesologica) è effettuata in base alla valutazione preliminare del paziente. In ogni caso, il paziente va adeguatamente istruito, al momento della prenotazione dell'esame, circa i requisiti minimi per accedere alla sedazione: ovvero opportune modifiche dei regimi di pulizia intestinale, digiuno da almeno 6 ore e assunzione di liquidi chiari fino a due ore prima, previsione di rientrare a domicilio con accompagnatore (non guidare veicoli).

La sedo-analgesia si definisce come tecnica in cui l'uso di farmaci induce una depressione del sistema nervoso centrale, tale da permettere l'esecuzione di una procedura conservando la ventilazione spontanea per tutta la durata della sedazione.

La valutazione delle controindicazioni e l'uso di farmaci da somministrare sono affidati al medico che esegue l'esame.

Di seguito, sono illustrate le modalità d'impiego dei farmaci più ampiamente illustrati in letteratura:

- petidina (meperidina): il *range* analgesico è compreso fra 0,5 e 1 mg/kg e l'eventuale diluizione del farmaco ha lo scopo di facilitarne la somministrazione lenta. Quando associata a benzodiazepine, è raccomandato ridurre la dose di almeno il 30% e nell'anziano fino al 50%;
- fentanyl: è da preferire alla petidina soprattutto per l'inizio e la durata di azione sensibilmente più brevi e per i minori effetti sul sistema cardiocircolatorio. Il dosaggio del fentanyl associato al midazolam è di 12,5-75 mg. Non va superata la dose massima di 200 mg;
- midazolam: il *range* sedativo è compreso fra 0,05 e 0,1 mg/kg; la dose va calibrata sulla risposta specifica del paziente, iniziando con 1-2 mg e osservando l'effetto prima di procedere oltre. In generale è consigliabile non superare la dose massima di 5-6 mg. Eventuali dosi addizionali possono essere somministrate (per esempio, 1 mg di midazolam e 12,5-50 mg di fentanyl).

L'oppiaceo dovrebbe essere somministrato prima della benzodiazepina (anche perché l'inizio dell'azione è leggermente più lento), osservandone l'effetto prima di procedere. Questa indicazione è particolarmente utile in pazienti etilisti o consumatori abituali di benzodiazepine in cui la sedazione può risultare difficile o indurre reazioni paradosse.

Si ribadisce che la disponibilità di sedazione e analgesia è requisito fondamentale per la valutazione dei programmi: è essenziale che la procedura adottata presso ogni centro sia codificata ed è auspicabile che sia valutata (anche in via campionaria) la soddisfazione dell'utente.

Nel caso di sedazione o narcosi è necessario raccogliere il consenso informato specifico e compilare una scheda indicante i farmaci somministrati (tipo e dose), i parametri vitali rilevati prima durante e dopo la sedazione, il giudizio clinico di dimissibilità; in alternativa i suddetti dati possono essere registrati in un referto endoscopico onnicomprensivo.

Visto il grande impegno emotivo per il paziente che si sottopone a una colonscopia di *screening*, è fondamentale poter offrire la sedazione a domanda. Poiché questo non è sempre possibile organizzativamente con la sedazione classica (benzodiazepine e oppiacei), si potrebbe valutare la possibilità di impiegare il Kalinox (bombole premiscelate di protossido d'azoto e ossigeno al 50%). Tale gas (il cui uso è riportato anche nelle linee guida ESGE), essendo estremamente volatile è l'ideale per essere utilizzato su pazienti ambulatoriali: il tipo di sedazione che ne deriva è una sedazione lieve-moderata e un controllo dello stato d'ansia che spesso è il motivo per il quale l'utente chiede la sedazione. Al termine della sedazione, infatti, il paziente può tranquillamente essere dimesso senza preclusione alla guida degli autoveicoli.

E' necessario specificare al paziente che in caso di sedazione con propofol non è possibile guidare veicoli per 12 ore, mentre in caso di sedazione con benzodiazepine e oppiacei non è possibile guidare per 24 ore.

Formazione e mantenimento dei requisiti per la qualità professionale in endoscopia

La definizione della competenza nell'esecuzione di una colonscopia è cambiata nel tempo, passando dal "parere di esperti" al tentativo di stabilire criteri oggettivi.

La competenza prevede una conoscenza dimostrata in tre ambiti: tecnici (psicomotori), cognitivi e integrativi (comunicazione, giudizio, ragionamento clinico e integrità etica). Essa non è solo l'aspetto numerico (numero di colonscopie, percentuale d'intubazione del cieco, tempo per raggiungere il cieco o per la retrazione dello strumento), ma anche l'abilità di riconoscere le lesioni e di rimuoverle in sicurezza.

Dalla valutazione dei dati della letteratura emerge che per ottenere una percentuale d'intubazione del cieco intorno al 90% è necessario eseguire più di 200 esami. Il tempo medio per raggiungere il cieco nel gruppo di endoscopisti con questa esperienza è stato di 16 minuti.

Nei programmi di *screening* dovrebbero essere impiegati colonscopisti esperti; l'esperienza è sinonimo di qualità, sicurezza ed efficacia. Esiste una relazione tra esperienza e tempo per raggiungere il cieco come anche nella ADR e negli esiti post-polipectomia.

Uno studio canadese rileva un rischio di complicanze (perforazione e sanguinamento) incrementato di tre volte in colonscopisti che eseguono meno di 300 colonscopie l'anno.

Come proposto dalle linee guida europee, si richiede a ogni endoscopista che opera nello *screening* l'esecuzione di almeno 300 colonscopie per anno e di queste il 90% dovrebbe essere completo. L'organizzazione deve essere tale da garantire questa numerosità per operatore nell'organizzazione del servizio. Non vengono definiti gli aspetti di esperienza se non per quanto riguarda la capacità di rimuovere lesioni piatte <20 mm, polipi sessili e lesioni polipoidi più grandi e piccole lesioni in sedi difficili (livello 3; 0-4).

Per quanto riguarda i nuovi endoscopisti che entrano a far parte del programma di *screening*, essi devono frequentare obbligatoriamente un corso di formazione inerente alle tematiche dello *screening* del colon retto. Durante l'inserimento, inoltre, i colonscopisti devono effettuare almeno 500 colonscopie, certificate dal responsabile del servizio. In considerazione della variabilità di *performance* degli endoscopisti e della conseguente variabilità degli esiti, devono essere previsti programmi di valutazione e miglioramento della qualità per intervenire su *performance* sub-ottimali.

La diagnosi anatomo-patologica

Notizie cliniche

Sarebbe auspicabile che il materiale da esaminare fosse accompagnato da copia del referto endoscopico analitico in cui sono riportati:

- dati anagrafici completi;
- storia personale e familiare di malattia neoplastica del grosso intestino;
- procedure endoscopiche:
 - biopsia (su mucosa piana o formazione poliposa)
 - polipectomia endoscopica
 - polipectomia endoscopica frazionata
- sede della lesione;
- configurazione della lesione;
- dimensioni della lesione.

Trattamento dei reperti (*handling*)

Tutte le lesioni asportate o i frustoli corrispondenti a biopsie vengono inviati al laboratorio di anatomia patologica fissati in formalina tamponata al 10%. Le formazioni polipose diminutive/minimali (<0,5 cm) saranno, a cura dello *staff* di endoscopia, previamente appoggiate su supporto rigido con la faccia corrispondente alla superficie di exeresi. L'endoscopista seleziona tra i polipi >0,5 cm quelli con caratteristiche (polipi semipedunculati, pedunculati con peduncolo <0,3 cm, eccetera) che presumibilmente rendono difficile l'identificazione della base di resezione dopo fissazione e provvede alla marcatura della stessa con idoneo repere o con inchiostro di china.

Esame macroscopico

La misurazione delle dimensioni del polipo deve essere effettuata dall'endoscopista, se il polipo viene inviato frammentato e dal patologo, se inviato intero. La misurazione del polipo intero deve essere effettuata su materiale fissato in formalina, valutando il diametro maggiore ed escludendo dalla misurazione il peduncolo, se costituito da mucosa normale. Si suggerisce di valutare e misurare al microscopio la reale componente di adenoma sui vetrini colorati in ematossilina-eosina. Nel referto istologico va riportata la misurazione macroscopica e quella istologica, esprimendo dimensionalmente la componente adenomatosa identificata al microscopio.

La descrizione macroscopica del polipo lo definisce:

- pedunculato;
- sessile;
- piatto.

Per quanto riguarda il campionamento, è necessario provvedere a un prelievo para-centrale (comprensivo del piano medio-sagittale del polipo), con separazione delle due calotte laterali dalla parte centrale, che garantisce la valutazione su ampia superficie della interfaccia tra tessuto epiteliale e asse vascolo-stromale comprensivo della sottomucosa. La settorializzazione della sezione para-centrale è prevista per polipi di dimensioni tali da non potere essere compresi in un'unica inclusione. Sono inoltre necessari ulteriori prelievi paralleli a quello para-centrale ogni 2 mm (sezioni paramediane progressivamente contrassegnate), con inclusione finale del tessuto residuo delle calotte laterali.

Le sezioni effettuate vengono separatamente incluse in blocchetti di paraffina da ognuno dei quali si allestiscono almeno 3 sezioni di 5 mm, colorate con ematossilina-eosina.

Diagnosi istopatologica

Nella diagnosi istopatologica è fortemente raccomandata la definizione di istotipo (polipo adenomatoso, polipo iperplastico, polipo serrato, polipo infiammatorio, polipo amartomatoso).

Per definire l'istotipo è prerequisito irrinunciabile la polipectomia endoscopica completa: prelievi biotipici, anche multipli, della testa del polipo o la frammentazione della lesione (anche se con un volume tissutale complessivo quantitativamente adeguato) non consentono la sicura definizione di istotipo, l'attendibile valutazione del grado di displasia o dell'architettura e, soprattutto,

la sicura esclusione di una componente carcinomatosa. In questi casi il giudizio diagnostico dovrà forzatamente essere limitato a elementi descrittivi del campione in esame (per esempio: “ frammenti di tessuto adenomatoso a esclusiva/prevalente architettura villosa, con displasia di basso grado”).

Secondo la classificazione istologica WHO 2000 si distinguono i seguenti tipi di polipo adenomatoso (adenoma):

- tubulare: >80% architettura tubulare;
- villosa: >80% architettura villosa;
- tubulo-villosa: ciascuna delle due componenti presente in misura compresa tra 20% e 80%;
- serrata: caratterizzato dalla configurazione seghettata del polipo iperplastico, ma con presenza di displasia nella porzione superiore delle cripte e nell’epitelio superficiale;
- polipo misto iperplastico/adenomatoso: lesione che presenta aree distinte di polipo iperplastico e di adenoma.

Nel polipo adenomatoso (adenoma), la displasia viene distinta in due categorie:

- displasia di basso grado (lieve/moderata);
- displasia di alto grado.

In ragione della scarsa riproducibilità della distinzione morfologica tra displasia lieve e moderata e delle analogie nelle caratteristiche fenotipiche e biologiche tra le due forme, è ragionevole il loro accorpamento in “displasia di basso grado”, riservando alla sola displasia grave l’alto grado. Aspetti esasperati della displasia di alto grado vengono talora riportate come “carcinoma *in situ*”. L’infiltrazione neoplastica della tonaca propria e/o dei fasci della *muscularis mucosae* (senza superamento e invasione della sottomucosa) viene da molti patologi riferita come “carcinoma intramucoso del colon”. Dal punto di vista istologico, entrambe le definizioni sono corrette, ma dato che il carcinoma *in situ* e, nella fattispecie del grosso intestino, anche il carcinoma intramucoso sono privi di potenzialità metastatica, se ne sconsiglia fortemente l’uso nel referto finale, comprendendo entrambe le lesioni nell’ambito della displasia di alto grado.

E’ pratica comune identificare differenti gradi di displasia nel contesto di un singolo adenoma: il grado diagnostico è basato sulla componente più altamente displastica osservata, indipendentemente dalla sua sede (superficiale o profonda prossima alla *muscularis mucosae*) e dall’estensione nel tessuto adenomatoso. Secondo le linee guida europee sullo *screening* colorettales, basta identificare due cripte con displasia di alto grado per attribuire all’adenoma la displasia di alto grado. In assenza della displasia di alto grado si suggerisce di definire l’adenoma come adenoma con displasia di basso grado e inserire tale definizione nel referto istologico. In sintesi, sono due le possibilità da riportare sempre nella diagnosi: adenoma con displasia di basso grado o adenoma con displasia di alto grado.

Alterazioni cito-architettrali sulla superficie del polipo adenomatoso dovuti a traumi, erosioni, prolasso non debbono essere interpretati come displasia di alto grado e non vanno riportati nella diagnosi istologica.

Con la dizione adenoma cancerizzato si fa riferimento ad adenomi in cui può essere inequivocabilmente accertata l’infiltrazione della sottomucosa attraverso il superamento completo della

muscularis mucosae da parte di tessuto neoplastico. E' la forma più precoce di carcinoma coloretale (pT1 sec. TNM), dotata di potenziale metastatico linfonodale variabile (0-37%) associato ai seguenti parametri istologici che, orientando la programmazione delle successive scelte terapeutiche (resezione chirurgica *vs follow-up* clinico-endoscopico), devono essere esplicitati nel referto istologico:

- grado istologico di differenziazione del carcinoma:
 - G1 e G2 alta differenziazione
 - G3 bassa differenziazione (comprese le forme colloidali)
 - forme colloidali (mucinosi) quando la componente colloidale è >50% (distinte in alta e bassa differenziazione in base alla differenziazione della componente ghiandolare presente e se presentano instabilità o meno dei microsattelliti). Se è presente componente con cellule ad anello con castone (muco intracellulare), si tratta di una bassa differenziazione quindi G3
 - eventuale componente anaplastica, anche minima, equivalente a G4
- embolizzazione neoplastica (linfatica o venosa):
 - assente
 - presente
 - non valutabile
- stato del margine di resezione endoscopica, valutato misurando la distanza minima in mm delle cellule cancerigne dal limite. Esso viene definito:
 - positivo: quando si identifichino cellule di carcinoma a meno di 1 mm dal margine
 - negativo, distinto secondo la distanza delle cellule cancerigne dal margine: ≥ 1 mm ≤ 2 mm oppure >2 mm oppure non valutabile (difetto di orientamento o artefatti).

Utilizzando i parametri sopra citati, è possibile distinguere tre categorie di adenomi con carcinoma invasivo:

- a bassissimo rischio di evoluzione:
 - grado di differenziazione G1 o G2
 - emboli neoplastici assenti
 - distanza dal margine >2 mm
- a basso rischio di evoluzione:
 - grado di differenziazione G1 o G2
 - emboli neoplastici assenti
 - distanza dal margine ≥ 1 mm ≤ 2 mm
- ad alto rischio di evoluzione con presenza di almeno uno dei seguenti parametri:
 - grado di differenziazione G3 o G4
 - emboli neoplastici presenti
 - distanza dal margine <1 mm

Il margine non valutabile viene considerato come margine positivo.

Vi sono, poi, altri parametri istologici che possono aggiungere indicazioni sul rischio delle lesioni, ma che non sono obbligatori nella refertazione:

- *budding* tumorale. Descrive la presenza di cellule di carcinoma isolate o disposti in gruppi di

meno di 5 elementi nello stroma del margine di avanzamento tumorale: basso grado (0-9 focolai di *budding* a un ingrandimento 250x) *vs* alto grado 10 o più focolai a 250x);

- valutazione quantitativa del rapporto percentuale tra tessuto adenomatoso e carcinomatoso (lesioni con piccoli volumi di carcinoma invasivo hanno potenziale metastatico più basso dei polipi costituiti in prevalenza da carcinoma invasivo);
- microstadiazione: livello di infiltrazione del peduncolo (terzo superficiale-medio-profondo, livelli di Haggitt) e di invasione della sottomucosa negli adenomi cancerizzati sessili (Kikuchi sm1, sm2, sm3);
- misurazione dell'ampiezza e della profondità dell'infiltrazione della sottomucosa espressa in mm (ampiezza: <4 mm o ≥ 4 mm; profondità: $\geq 0,5$ mm <1 mm, ≥ 1 mm <2 mm, ≥ 2 mm <3 mm (categorie di Ueno). E' importante che le misurazioni siano eseguite sul vetrino.

In caso di lesioni multiple, la diagnosi e la rispettiva codifica vanno formulate separatamente per ognuna delle lesioni.

Per quanto riguarda i polipi misti e i polipi serrati, ai fini delle procedure di *screening* saranno comparati agli adenomi in termini di estensione e grado di displasia.

Per quanto riguarda i focolai di cripte aberranti (ACF), si ritiene utile, per le implicazioni morfo/tumorigenetiche attualmente assegnate a tali lesioni, la segnalazione di ACF occorrenti nel materiale biptico di *screening*, anche con l'uso di terminologia (microadenoma, sino a 5 cripte adenomatose) più usuale nella patologia umana. Non si ritiene di annoverare tra i criteri diagnostici minimi la necessità di identificare le ACF di tipo non-displastico, sia per le oggettive incertezze nell'inquadramento nosografico di tali microlesioni, sia per la mancanza, allo stato attuale delle conoscenze, di un loro diretto coinvolgimento nella tumorigenesi coloretale.

Refertazione e revisione della casistica

Non si ravvisa, in questa fase di attività dello *screening*, il razionale e la necessità di una scheda informatica di diagnosi istopatologica analitica dedicata alle biopsie derivanti da attività di *screening*, se non già in uso routinario nei servizi di anatomia patologica coinvolti in tale attività.

Nell'ambito dei programmi di *screening* si ritiene raccomandabile prevedere la revisione da parte di un secondo patologo dei soli casi di adenoma cancerizzato, prima di decidere il tipo di trattamento, anche al fine di ridurre il rischio di sovratrattamento.

E' auspicabile l'organizzazione di incontri periodici di discussione e riesame della casistica, con l'obiettivo di verificare e aggiornare gli *standard* di diagnosi riguardo ai parametri istologici degli adenomi (architettura e grado di displasia) strategici nello *screening* del carcinoma del colon retto, a fronte del reiterato riscontro di frequente disaccordo diagnostico interosservatori.

Formazione e mantenimento dei requisiti per il mantenimento della qualità professionale in anatomia patologica

Le indicazioni si basano su quanto stabilito del decreto regionale della Toscana n 1235 del 2012, che stima che il volume annuale di attività di un patologo, per bilanciare il rischio tra possibile errore e formazione continua, è di 2.000-2.500 referti firmati l'anno.

Tenendo presente che le diagnosi relative alla patologia del colon rappresentano circa il 25% dell'attività annuale diagnostica di un patologo, si può considerare che quest'ultimo sia sufficientemente esperto in tale campo quando ha diagnosticato in prima persona 2.500 casi. Affinché questo requisito sia rispettato, è necessario individuare patologi dedicati alla diagnosi della patologia del colon retto. Inoltre, proprio per il raggiungimento della massima accuratezza diagnostica, si dovrebbero attivare a livello regionale riunioni a cadenza bimensile per valutare la concordanza diagnostica tra i patologi, anche con metodiche di telepatologia.

Nella fase di iniziale inserimento di un patologo, si suggerisce di formulare la diagnosi in prima persona in cieco con il tutor, per evitare la sindrome del cosiddetto *big dog*; infatti con la sua esperienza, il patologo senior può influenzare notevolmente la libertà diagnostica del patologo in formazione.

Il ruolo della colonscopia virtuale nel secondo livello dello screening

La colonografia TC è raccomandata come esame di secondo livello alternativo o complementare alla colonscopia in caso di:

- rifiuto o controindicazioni alla colonscopia;
- colonscopia incompleta.

Data la migliore accuratezza diagnostica della CTC, si raccomanda di limitare l'impiego del RX clisma a doppio contrasto.

Qualora, durante una colonscopia incompleta, sia stata eseguita una polipectomia, è raccomandato posticipare la colonografia TC di almeno due settimane.

Preparazione intestinale

La colonografia TC necessita di una preparazione intestinale che richiede alcune restrizioni dietetiche nei tre giorni che precedono l'esame (basso contenuto di fibre) e somministrazione di un lassativo, preferibilmente non osmotico.

E' indispensabile inoltre la somministrazione di un agente per la marcatura fecale, preferibilmente mezzo di contrasto iodato idrosolubile; questo deve essere somministrato il giorno stesso dell'esame, per via orale, 2-3 ore prima dell'insufflazione, in ambiente ospedaliero. Vie di somministrazione alternative (per via rettale) possono essere prese in considerazione qualora vi siano controindicazioni/intolleranza alla somministrazione del mezzo di contrasto *per os*.

In caso di allergia al mezzo di contrasto iodato può essere somministrato bario *per os* o per via rettale.

In caso d'intolleranza alla preparazione catartica del giorno precedente, si raccomanda un regime di preparazione catartica ridotto (una bustina di macrogol 3.350 sciolta in un bicchiere d'acqua ai tre pasti principali dei tre giorni precedenti l'esame).

Acquisizione

La colonografia TC deve essere eseguita con apparecchiatura TC multi-detettore, nei decubiti supino e prono, con protocolli di acquisizione a bassa dose (≤ 50 mAs). Il decubito laterale può esse-

re preso in considerazione nei pazienti che non sono in grado di assumere un decubito prono. La distensione colica può essere ottenuta con aria ambiente, ma è preferibile utilizzare un insufflatore automatico di CO₂. L'uso di spasmolitici è raccomandato, ma non indispensabile.

Interpretazione

La colonografia TC deve essere interpretata da medici radiologi che hanno effettuato un *training* specifico. Il *training* dovrebbe prevedere l'addestramento dei medici radiologi su *workstation* dedicate con interpretazione di casi verificati endoscopicamente. All'addestramento devono provvedere centri con riconosciuta esperienza in ambito scientifico e clinico-assistenziale. La refertazione di colonografie TC di *screening* richiede come requisito minimo la lettura di almeno 300 casi, anche se è auspicabile un numero maggiore (1.000). Per il mantenimento della qualità professionale in colonografia TC è richiesta la refertazione di almeno 100 casi l'anno. Per la lettura dell'esame è indispensabile un sistema di visualizzazione (*workstation*) che consente una valutazione combinata 2D e 3D. Se presente un sistema CAD, questo può essere utilizzato da medici radiologi esperti in colonografia TC; le attuali prove suggeriscono l'uso del CAD come secondo lettore.

Refertazione

Nella refertazione dei polipi devono essere indicati per ciascun reperto: sede (segmento colico), morfologia (sessile, peduncolato, lesione piatta), diametro massimo (nel caso di polipo peduncolato deve essere preso in considerazione il diametro massimo della porzione cefalica).

Nel caso di massa colica (neoplasia), devono essere segnalati sede (segmento colico), morfologia (vegetante, ulcerato, stenosante), diametro massimo (se misurabile), estensione segmentaria, eventuale infiltrazione del tessuto adiposo pericolico o di organi adiacenti e linfadenopatie.

Devono essere inviati a colonscopia tutti i pazienti con rilievo di polipi con diametro maggiore o uguale a 6 mm.

Nel caso di polipi con diametro inferiore a 6 mm la colonscopia è indicata se ne vengono rilevati con buona confidenza diagnostica in numero uguale o superiore a 3.

I reperti extracolici devono essere segnalati e di questi indicato il livello di significatività in base alla classificazione E-RADS (vedi la tabella 3 a pagina 96).

Follow-up endoscopico degli adenomi

Le coloscopie di *follow-up* rappresentano un numero consistente di esami soprattutto per quei centri che eseguono programmi di *screening* e sono quindi un grosso carico di lavoro per i servizi di endoscopia. E' fondamentale pertanto che siano rispettati la corretta indicazione e il *timing* del *follow-up* post polipectomia. Ci sono numerosi studi che hanno dimostrato come gli intervalli di sorveglianza tendono a essere accorciati rispetto alle indicazioni delle linee guida o in alcuni casi allungati. Questo è legato fondamentalmente a preoccupazioni medico legali e/o alla mancata conoscenza delle linee guida. E' raccomandato, per tali ragioni, che il *follow-up* endoscopico sia effettuato con chiamata attiva da parte del servizio di *screening*, nel quale l'aderenza alle linee guida dovrebbe essere verificata.

Tabella 3 Classificazione dei reperti extracolici (E-RADS)

E1	Esame normale o varianti anatomiche*. Non sono visibili anomalie degli organi extracolici. * varianti anatomiche: es. vena renale sinistra retroaortica.
E2	Reperto clinicamente non rilevante. Non è indicato l'approfondimento diagnostico. Esempi: - fegato, reni: cisti semplici - colecisti: colelitiasi - vertebre: angioma
E3	Reperto verosimilmente non rilevante o non completamente caratterizzato. Può essere indicato l'approfondimento diagnostico in base alla pratica locale e alla scelta del paziente. Esempi: - reni: cisti minimamente complesse o omogeneamente iperdense
E4	Reperto potenzialmente importante. Comunicare al curante che lo prende in carico secondo le specifiche linee guida. Esempi: - reni: masse solide - linfadenopatie - vascolare: aneurisma aortico - polmoni: nodulo parenchimale non uniformemente calcificato ≥ 1 cm

Il medico endoscopista è responsabile di fornire una raccomandazione scritta per il *follow-up* post polipectomia.

Le linee guida europee per l'assicurazione di qualità dello *screening* del colon retto individuano tre gruppi di pazienti:

- a basso rischio: pazienti con 1 o 2 adenomi minori di 10 mm. Per questo gruppo si consiglia il protocollo di screening con FIT-Hb (adenomi tubulari e con displasia di basso grado);
- a rischio intermedio: pazienti con 3-4 piccoli adenomi o almeno uno ≥ 10 mm e < 20 mm o adenoma villosa o displasia di alto grado. Per tale gruppo si consiglia colonscopia a 3 anni. Dopo tale colonscopia, i negativi eseguiranno colonscopia a 5 anni e se ancora negativi per due esami consecutivi rientrano nello *screening*. Chi risulta invece nelle altre classi di rischio passa alla relativa frequenza di monitoraggio indicato;
- ad alto rischio: pazienti con più di 5 piccoli adenomi o con almeno uno ≥ 20 mm. Si consiglia colonscopia entro un anno. Se tale colonscopia è negativa oppure il paziente si trova nel gruppo a basso rischio o a rischio intermedio, si consiglia colonscopia a tre anni. Dopo due colonscopie negative di controllo il paziente passa a 5 anni.

Più recentemente le linee guida ESGE hanno individuato due soli gruppi:

- a basso rischio: pazienti con 1-2 adenomi tubulari di dimensioni inferiori al cm con displasia di basso grado e pazienti con adenomi serrati < 10 mm senza displasia. Questi pazienti dovrebbero rientrare nei programmi di *screening* del cancro del colon retto dopo 10 anni dalla esecuzione dell'esame endoscopico o, in alternativa, ripetere una colonscopia dopo 10 anni;
- ad alto rischio: pazienti con adenomi con componente villosa o displasia di alto grado o dimensioni ≥ 10 mm o ≥ 3 adenomi, pazienti con adenomi serrati ≥ 10 mm o con displasia e pazienti con 5 o più polipi serrati prossimali al sigma (dei quali 2 o più ≥ 10 mm) o con 20 o più poli-

più serrati di qualunque dimensione, distribuiti in tutto il colon devono essere sottoposti a test genetico. Questi pazienti dovrebbero ripetere una colonscopia dopo 3 anni. Se a questo controllo sono presenti altri adenomi, il paziente dovrà nuovamente essere sottoposto a colonscopia di *follow-up* a 3 anni, in caso contrario dovrà eseguire un controllo a 5 anni.

I pazienti con più di 10 adenomi devono essere sottoposti a test genetico.

In caso di resezioni eseguite con tecnica *piecemeal* (frammentate) deve essere previsto un controllo entro 6 mesi.

Tali linee guida suggeriscono di interrompere il *follow-up* a 80 anni o anche prima in base alla aspettativa di vita. È importante sottolineare che tali raccomandazioni per la sorveglianza post-polipectomia devono essere applicate soltanto dopo una colonscopia basale di alta qualità con completa rimozione di tutte le lesioni neoplastiche rilevate. Per quanto riguarda la scelta tra le linee guida europee e le più recenti linee guida ESGE, si rimanda al capitolo “Questioni aperte” in cui si ritiene comunque opportuno seguire le linee guida ESGE, laddove siano rispettati i criteri relativi alla pulizia dell’esame endoscopico.

Questioni aperte

Qual è il miglior test di *screening*?

Molte sono le strategie adottate in diverse esperienze di *screening* e questa variabilità rispecchia le incertezze scientifiche su quale sia il miglior test di *screening* per il cancro del colon retto. È ormai universalmente accettato che il FIT-HB offra *performance* migliori del test al guaiaco in termini di accuratezza diagnostica e costo-efficacia. D’altro canto, gli esami endoscopici hanno dimostrato una maggiore sensibilità rispetto al test FIT-HB, in particolare per la diagnosi delle lesioni precancerose. Essi, inoltre, offrono una più lunga protezione individuale e un più forte impatto sull’incidenza delle lesioni coliche. Tuttavia, il FIT-HB è un test di *screening* più accettabile per l’utenza rispetto alla sigmoidoscopia, come ampiamente dimostrato dai dati provenienti dalle indagini nazionali di questi ultimi anni. In termini d’impatto sulla popolazione, quindi, la sua minore sensibilità viene in parte controbilanciata dalla maggiore adesione all’invito di *screening*.

Un miglioramento delle attuali potenzialità dei test di *screening* per il carcinoma coloretale può essere ottenuto sia mediante strategie che combinano test diversi sia migliorando le *performance* dei test o utilizzando nuovi test. L’utilizzo di una strategia combinata in cui il FIT-HB è offerto ai soggetti non rispondenti alla sigmoidoscopia è efficacemente utilizzata nei programmi di *screening* piemontesi, consentendo un recupero di adesione intorno al 10%. Non esistono, invece, studi che valutano una sequenza opposta dei due test. La futura ricerca su nuovi test potrà contribuire alla possibile implementazione di nuove strategie di *screening*.

Qual è la migliore modalità per la misurazione del diametro degli adenomi?

In questo documento si raccomanda che la misurazione debba essere effettuata su materiale fis-

sato in formalina (del diametro maggiore e, se significativi, dei due diametri minori, escludendo dalle misurazioni i segmenti pertinenti al peduncolo) e direttamente sul vetrino considerando (nelle lesioni miste o dove la componente adenomatosa è limitata) solo la parte francamente displastica. Il peduncolo, se costituito da mucosa normale, non va considerato nella dimensione.

La maggiore criticità risultante da questa nuova modalità di misurazione delle lesioni consiste nel confronto con le casistiche storiche. Sono auspicabili studi retro-prospettivi che permettano di fare previsioni d'impatto in termini di *follow-up* endoscopico delle lesioni adenomatose diagnosticate allo *screening*.

Qual è il miglior protocollo di *follow-up* per gli adenomi *screen-detected*?

Come sopra esposto, recentemente la società europea di gastroenterologia ha emanato linee guida che, a differenza dalle linee guida europee del 2010, considerano due soli gruppi di adenomi (a basso e ad alto rischio).

Un'accurata pulizia intestinale è elemento determinante della qualità della colonscopia ed è direttamente correlata con la ADR e con la completezza dell'esame. In questo documento, si propone l'adozione del protocollo ESGE per il *follow-up* degli adenomi *screen-detected*, in condizioni di buona pulizia intestinale. Tale scelta è motivata dalla maggiore semplicità per l'uso clinico e dal presumibile minor carico endoscopico di tale protocollo.

Monitoraggio e indicatori

Un programma di *screening* oncologico organizzato deve essere accuratamente monitorato in tutte le sue fasi. Inoltre, trattandosi di un Livello essenziale di assistenza, il monitoraggio di alcuni indicatori rappresenta un debito informativo nazionale e regionale. Gli indicatori di processo e di esito stabiliti dall'Osservatorio nazionale *screening* in collaborazione con il Gruppo italiano *screening* coloretale (GISCoR) devono essere regolarmente prodotti a livello aziendale e regionale e devono essere considerati strumenti di lavoro costante per valutazioni di efficacia e di efficienza del programma. E' auspicabile che alcuni di questi indicatori (percentuale di raggiungimento del cieco, ADR, eccetera) siano anche declinati per singolo operatore al fine di monitorare la qualità tecnico-professionale. E' inoltre opportuno prevedere un monitoraggio sistematico delle complicanze che hanno richiesto un ricovero entro 30 giorni dall'esecuzione dell'esame.

La valutazione d'impatto del programma di *screening* passa attraverso il monitoraggio dei cancri d'intervallo ossia di quei cancri che insorgono successivamente a un FOBT di *screening* (o di un approfondimento diagnostico) negativo e prima del successivo controllo dopo 2 anni. I criteri per la rilevazione dei cancri d'intervallo devono essere uniformi tra le Aziende. Per tale motivo è il coordinamento regionale che deve definire sia le modalità sia le tempistiche per la valutazione periodica, attraverso l'utilizzo di fonti informative codificate quali le Schede di dimissione ospedaliera e il flusso dei Referti di anatomia patologica. Nell'appendice al documento è riportata una lista degli indicatori reputati più significativi.

Bibliografia

- American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. Practice guidelines for perioperative blood transfusion and adjuvant therapies. An updated report. *Anesthesiology* 2006; 105: 198-208.
- American Society of Anesthesiologists Committee on Standards and Practice Parameters. Practice guidelines for preoperative fasting and the use of pharmacologic agents to reduce the risk of pulmonary aspiration: application to healthy patients undergoing elective procedures: an updated report. *Anesthesiology* 2011; 114: 495-511.
- American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE) Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) Multisociety guideline on reprocessing flexible gastrointestinal, endoscopes, 2011.
- Anderson MA et al. Guidelines: Management of antithrombotic agents for endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc* 2009; 70: 1060-70.
- Apfelbaum JL et al. Practice advisory for preanesthesia evaluation: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Preanesthesia Evaluation. *Anesthesiology* 2012; 116: 522-38.
- ASC Quality Collaboration Endoscope Reprocessing Toolkit 2012
<http://www.ascquality.org/endoscopereprocessingtoolkit.cfm>
- Atkin WS et al. UK Flexible Sigmoidoscopy Trial Investigators. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 375: 1624-33.
- Berzin TM. Endoscopic sedation training in gastroenterology fellowship. *Gastrointest Endosc* 2010; 71: 597-99.
- Bhatt DL et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation* 2008; 118: 1894-909.
- Boustière C et al. Endoscopy and antiplatelet agents. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guidelines. *Endoscopy* 2011; 43: 445-58.
- Bowles CJ et al. A prospective study of colonoscopy practice in the UK today: are we adequately prepared for national colorectal cancer screening tomorrow? *Gut* 2004; 53: 277-83.
- Bressler B et al. Rates of new or missed colorectal cancers after colonoscopy and their risk factors: a population-based analysis. *Gastroenterology* 2007; 132: 96-102.
- Campbell IT et al. Preoperative biochemical screening. *BMJ* 1988; 297: 803-04.
- Castiglione G et al. Screening for colorectal by faecal occult blood test: comparison of immunochemical tests. *J Med Screen* 2000; 7: 35-37.
- Chaparro M et al. Accuracy of computed tomographic colonography for the detection of polyps and colorectal tumors: a systematic review and meta-analysis. *Digestion* 2009; 80: 1-17.
- Chee YLet al. Guidelines on the assessment of bleeding risk prior to surgery or invasive procedures. British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol* 2008; 140: 496-504.
- Classification of tumors of the digestive system. IARC Press: Lyon, 2010.

- Coe SG et al. Quality in colonoscopy reporting: an assessment of compliance and performance improvement. *Dig Liver Dis* 2012; 44: 660-64.
- Cohen LB et al. Sedation in digestive endoscopy: the Athens international position statements. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 425-42.
- Choudari CP et al. Acute gastrointestinal haemorrhage in anticoagulated patients: Diagnoses and response to endoscopic treatment. *Gut* 1994; 35: 464-46.
- Cosentino F et al. La gestione del rischio tecnico e biologico. In: *Il libro bianco dell'endoscopista: a cura di Marmo R et al. Area Qualità: Milano, 2004.*
- Duffy MJ et al. Use of faecal markers in screening for colorectal neoplasia: a European group on tumor markers position paper. *Int J Cancer* 2011; 128: 3-11.
- Dumonceau JM et al. European Society of Gastrointestinal Endoscopy, European Society of Gastroenterology and Endoscopy Nurses and Associates, and the European Society of Anaesthesiology Guidelines: non-anaesthesiologist administration of propofol for GI endoscopy. *Eur J Anaesthesiol* 2010; 27: 1016-30.
- Eagle KA et al. ACC/AHA guideline update for perioperative cardiovascular evaluation for non-cardiac surgery-executive summary a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1996 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). *Circulation* 2002; 105: 1257-67.
- Eliakim R et al. Prospective multicenter performance evaluation of the second-generation colon capsule compared with colonoscopy. *Endoscopy* 2009; 41:1026-31.
- European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis 2010, European Commission, First Edition.
- European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Society of Gastroenterology and Endoscopy Nurses and Associates (ESGENAS). ESGE-ESGENA guideline: cleaning and disinfection in gastrointestinal endoscopy, 2008.
- Fanti L et al. Remifentanyl vs meperidine for patient-controlled analgesia colonoscopy: a randomized double-blind trial. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1119-24.
- Fanti L et al. Sedation and analgesia in gastrointestinal endoscopy: what's new? *World J Gastroenterol* 2010; 16: 2451-57.
- Faris PM et al. The predictive power of baseline hemoglobin for transfusion risk in surgery patients. *Orthopedics* 1999; 22: S135-40.
- Fraser CG et al. A proposal to standardize reporting units for fecal immunochemical tests for haemoglobin. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104: 1-5.
- Fujimoto K et al. Guidelines for gastroenterological endoscopy in patients undergoing antithrombotic treatment. *Dig Endosc* 2014; 26: 1-14.
- Grazzini G et al. Influence of seasonal variations in ambient temperatures on performance of immunochemical faecal occult blood test for colorectal cancer screening: observational study from the Florence district. *Gut* 2010; 59: 1511-15.
- Gruppo di lavoro del 1°livello-Area di laboratorio del GISCoR. Raccomandazioni per la determinazione del sangue occulto fecale (SOF) nei programmi di screening per il carcinoma coloretale Metodo immunologico. *Epidemiol Prev* 2009; 33: S1-16.

- Guittet L et al. Comparison of a guaiac based and an immunochemical faecal occult blood test in screening for colorectal cancer in a general average risk population. *Gut* 2007; 56: 210-14.
- Halligan S et al. CT colonography in the detection of colorectal polyps and cancer: systematic review, meta-analysis, and proposed minimum data set for study level reporting. *Radiology* 2005; 237: 893-904.
- Halligan S et al. SIGGAR investigators. Computed tomographic colonography versus barium enema for diagnosis of colorectal cancer or large polyps in symptomatic patients (SIGGAR): a multicentre randomised trial. *Lancet* 2013; 381: 1185-93.
- Hamilton SR et al. Carcinoma of the colon and rectum. In: Bosman FT et al., editors. World Health Organization classification of tumours. WHO.
- Hassan C et al. Meta-analysis: adherence to colorectal cancer screening and the detection rate for advanced neoplasia, according to the type of screening test. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 929-40.
- Hazewinkel Y et al. Colonoscopy: basic principles and novel techniques. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* 2011; 8: 554-64.
- Hewitson P et al. Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 1: CD001216.
- Holme Ø et al. Effect of flexible sigmoidoscopy screening on colorectal cancer incidence and mortality: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 312: 606-15.
- <http://www.osservatorionazionale screening /documentazione/raccomandazioni.htm>
- Il Reprocessing in Endoscopia Digestiva: criticità e strumenti per la sicurezza del percorso. Agenzia Regionale di Sanità della Toscana, in collaborazione con il Centro Regionale per il Rischio Clinico. www.ars.toscana.it/files/pubblicazioni/Volumi/2013/doc_ars_70_2013_ok.pdf
- Imperiale TF et al. Multitarget Stool DNA Testing for Colorectal-Cancer Screening. *N Engl J Med* 2014; 370: 1287-97.
- Istituto Toscano Tumori. Raccomandazioni cliniche per i principali tumori solidi 2005. Scientific press, Firenze. Tumori del colon-retto aggiornamento 2012. http://www.ittumori.it/ITA/pubblicazioni/raccomandazioni_cliniche_2012/03_retto.pdf
- Iussich G et al. Computer-aided detection for computed tomographic colonography screening. *Invest Radiol* 2014; 49: 173-82.
- Johnson H Jrn et al. Are routine preoperative laboratory screening tests necessary to evaluate ambulatory surgical patients? *Surgery* 1988;104: 639-45.
- Kaplan EB et al. The usefulness of preoperative laboratory screening. *JAMA* 1985; 253: 3576-81.
- Lanza G et al. Colorectal tumors the histology report. *Dig Liv Dis* 2011; S4: 344-55.
- Leufkens AM et al. Factors influencing the miss rate of polyps in a back-to-back colonoscopy study. *Endoscopy* 2012; 44: 470-75.
- Levi Z et al. A quantitative immunochemical faecal occult blood test is more efficient for detecting significant colorectal neoplasia than a sensitive guaiac test. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1359-64.
- Levin TR et al. Complications of screening flexible sigmoidoscopy. *Gastroenterology* 2002; 123:1786-92.

- Lichtenstein DR et al. Sedation and anesthesia in GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2008; 68: 815-26.
- Liotta LA et al. Clinical proteomics: written in blood. *Nature* 2003; 425: 905.
- Mandel JS et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. *N Engl J Med* 1993; 328: 1365-71.
- Moon SH. Sedation Regimens for Gastrointestinal Endoscopy. *Clin Endosc* 2014; 47: 135-40.
- Mulhall BP et al. Meta-analysis: computed tomographic colonography. *Ann Intern Med* 2005; 142: 635-50.
- Neri E et al. ESGAR CT Colonography Working Group. The second ESGAR consensus statement on CT colonography. *Eur Radiol* 2013; 23: 720-29.
- Noordzij PG et al. Prognostic value of routine preoperative electrocardiography in patients undergoing noncardiac surgery. *Am J Cardiol* 2006; 97: 1103-06.
- Pasha SF et al. ASGE Standards of Practice Committee. Routine laboratory testing before endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc* 2014; 80: 28-33.
- Pickhardt PJ. Incidence of colonic perforation at CT colonography: review of existing data and implications for screening of asymptomatic adults. *Radiology* 2006; 239: 313-16.
- Pickhardt PJ et al. Colorectal cancer: CT colonography and colonoscopy for detection-systematic review and meta-analysis. *Radiology* 2011; 259: 393-405.
- Plumb AA et al. CT colonography in the English Bowel Cancer Screening Programme: national survey of current practice. *Clin Radiol* 2013; 68: 479-87.
- Pox C et al. Current status of screening colonoscopy in Europe and in the United States. *Endoscopy* 2007; 39: 168-73.
- Quirke P et al. Quality assurance in pathology in colorectal cancer screening and diagnosis: European recommendations. *Virchows Arch* 2011; 458: 1-19.
- Raccomandazioni per la pianificazione e l'esecuzione degli screening di popolazione per la prevenzione del cancro della mammella, del cancro della cervice uterina e del cancro del colon retto, novembre 2006 a cura dei Gruppi di lavoro nominati dai Decreti del Ministro della Salute (3/11/2004 e 18/10/2005), in applicazione della L. 138/2004 (art. 2 bis), Dipartimento Generale delle Prevenzione, Ministero della Salute.
- Rapi S et al. How to improve the performance of Fecal Immunological tests (FIT): Need for standardization of the sampling and pre-analytical phases and revision of the procedures for comparison of method. *Int J Biol Markers* 2014 doi: 10.5301/jbm.5000093
- Regge D et al. Population screening for colorectal cancer by flexible sigmoidoscopy or CT colonography: study protocol for a multicenter randomized trial. *Trials* 2014; 15: 97.
- Regula J et al. Colonoscopy in colorectal-cancer screening for detection of advanced neoplasia. *N Engl J Med* 2006; 355: 1863-72.
- Rembacken B et al. ESGE Quality assurance in screening colonoscopy: position statement of the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) *Endoscopy* 2012; 44: 957-68.
- Rex DK et al. Colonoscopic miss rates of adenomas determined by back-to-back colonoscopies. *Gastroenterology* 1997; 112: 24-28.
- Rex DK et al. U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. Quality in the technical performance of colonoscopy and the continuous quality improvement process for colonoscopy:

- recommendations of the US Multi-Society Task Force on colorectal cancer. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1296.
- Rex DK et al. The impact of videorecording on the quality of colonoscopy performance: a pilot study. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2312-17.
- Riphaus A et al. S3 Guideline: sedation for gastrointestinal endoscopy 2008. *Endoscopy* 2009; 41: 787-815.
- Rosman AS et al. Meta-analysis comparing CT colonography, air contrast barium enema, and colonoscopy. *Am J Med* 2007; 120: 203-10.
- Rozen P et al. Quantitative colonoscopic evaluation of relative efficiencies of an immunochemical faecal occult blood test and a sensitive guaiac test for detecting significant colorectal neoplasms. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 450-57.
- Rubeca T et al. Overall evaluation of an immunological latex agglutination system for fecal occult blood testing in the colorectal cancer screening program of Florence. *Int J Biol Markers* 2012 doi:10.5301/jbm.2012.9343.
- Rucker L et al. Usefulness of screening chest roentgenograms in preoperative patients. *JAMA* 1983; 250: 3209-11.
- Schoen RE et al. PLCO Project Team. Colorectal-cancer incidence and mortality with screening flexible sigmoidoscopy. *N Engl J Med* 2012; 366: 2345-57.
- Segal JB et al. Paucity of studies to support that abnormal coagulation test results predict bleeding in the setting of invasive procedures: an evidence-based review. *Transfusion* 2005; 45: 1413-25.
- Segnan N et al. SCORE3 Working Group-Italy. Comparing attendance and detection rate of colonoscopy with sigmoidoscopy and FIT for colorectal cancer screening. *Gastroenterology* 2007; 132: 2304-12.
- Segnan N et al. SCORE Working Group. Once-only sigmoidoscopy in colorectal cancer screening: follow-up findings of the Italian Randomized Controlled Trial-SCORE. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 1310-22.
- Senore C et al. Acceptability and side-effects of colonoscopy and sigmoidoscopy in a screening setting. *J Med Screen* 2011; 18: 128-34.
- Singhal S et al. Bowel preparation regimens for colon capsule endoscopy: a review. *Ther Adv Gastroenterol* 2014; 7: 115-22.
- Smith A et al. Comparison of a brush-sampling fecal immunochemical test for hemoglobin with a sensitive guaiac-based fecal occult blood test in detection of colorectal neoplasia. *Cancer* 2006; 107: 2152-59.
- Sosna J et al. CT colonography of colorectal polyps: a meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 181: 1593-98.
- Spada C et al. Second-generation colon capsule endoscopy compared with colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2011; 74: 581-89.
- Stoop EM et al. Participation and yield of colonoscopy versus non-cathartic CT colonography in population-based screening for colorectal cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 55-64.
- Sali L et al. Screening for colorectal cancer with FOBT, virtual colonoscopy and optical

- colonoscopy: study protocol for a randomized controlled trial in the Florence district (SAVE study). *Trials* 2013; 14: 74.
- Shiffman RN et al. Standardized reporting of clinical practice guidelines: a proposal from the Conference on Guideline Standardization. *Ann Intern Med* 2003; 139: 493-8.
- Schoenfeld PS et al. Quality indicators for colorectal cancer screening for colonoscopy. *Tech Gastrointest Endosc* 2013; 15: 59-68.
- Shergill AK et al. Guidelines for endoscopy in pregnant and lactating women. *Gastrointest Endosc* 2012; 76: 18-24.
- Smallwood JA. Use of blood in elective general surgery: an area of wasted resources. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983; 286: 868-70.
- Spada C et al. Clinical indications for computed tomographic colonography: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) Guideline. *Endoscopy* 2014; 46: 897-915.
- Task Force From The American Society of Colon and Rectal Surgeons (ASCRS), the American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE), and the Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES). A consensus document on bowel preparation before colonoscopy. *Gastrointestinal endoscopy* 2006; 63: 894-909.
- Testo coordinato del decreto del Presidente della Giunta Regionale 24 dicembre 2010, n. 61/R “Regolamento di attuazione della legge regionale 5 agosto 2009 n. 51 (Norme in materia di qualità e sicurezza delle strutture sanitarie: procedure e requisiti autorizzativi di esercizio e sistemi di accreditamento) in materia di autorizzazione e accreditamento delle strutture sanitarie”. Modifiche approvate con DPGR 10/R del 22 marzo 2012
- Triantafyllidis JK et al. Sedation in gastrointestinal endoscopy: current issues. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 463-81.
- Ueno H et al. Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127: 385-94.
- van Rossum LG et al. Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population. *Gastroenterology* 2008; 135: 82-90.
- Vargo JJ et al. Multisociety sedation curriculum for gastrointestinal endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2012; 76: e1-25.
- Veitch AM et al. Guidelines for the management of anticoagulant and antiplatelet therapy in patients undergoing endoscopic procedures. *Gut* 2008; 57: 1322-29.
- Ventura L et al. The impact of immunochemical faecal occult blood testing on colorectal cancer incidence. *Dig Liver Dis* 2014; 46: 82-86.
- Whitlock EP et al. Screening for colorectal cancer: a targeted, updated systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2008; 149: 638-58.
- Winawer SJ et al. The National Polyp Study Workgroup. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. *N Engl J Med* 1993; 329: 1977-81.
- World Gastroenterology Organisation (WGO) World Endoscopy Organization (WEO). Global guidelines, endoscope disinfection a resource e-sensitive approach, 2011.
- Young GP. Population-based screening for colorectal cancer: Australian research and implementation. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: S33-42.

- Zalis ME et al. Working Group on Virtual Colonoscopy. CT colonography reporting and data system: a consensus proposal. *Radiology* 2005; 236: 3-9.
- Zappa M et al. 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.
- Zauber AG et al. Colonoscopic polypectomy and longterm prevention of colorectal-cancer deaths. *N Engl J Med* 2012; 366: 687-96.
- Zorzi M et al. Gruppo di lavoro sugli indicatori GISCoR. Indicatori di qualità per la valutazione dei programmi di screening dei tumori colorettali. *Epidemiologia e Prevenzione Anno 2007*; 31 Supplemento 1.
- Zorzi M et al. Screening for colorectal cancer in Italy, 2009 survey. *Epidemiol Prev* 2011; 35: 55-77.
- Zorzi M et al. Impact on colorectal cancer mortality of screening programmes based on the faecal immunochemical test. *Gut* 2014 doi:10.1136/gutjnl-2014-307508

Raccomandazioni e informazioni in pillole per lo *screening* oncologico organizzato

- I programmi di *screening* devono essere dotati di adeguate risorse informatiche, in termini di *hardware* e di *software*.
- Tutte le fasi del percorso, dalla lettera d'invito fino all'eventuale indicazione al trattamento, devono essere monitorate con indicatori di processo e di esito.
- Il personale coinvolto a vario titolo durante il percorso deve avere specifica formazione in ambito di *screening* ed essere monitorato sistematicamente secondo indicatori di *performance* che ne garantiscano la qualità professionale.

Informazioni in pillole per lo *screening* mammografico

- Donne nella fascia di età 50-74 anni: *screening* mammografico biennale, doppia proiezione, doppia lettura.
- Donne nella fascia di età 45-49 anni: *screening* mammografico annuale, doppia proiezione, doppia lettura.
- L'applicazione di protocolli di *screening* personalizzati, l'uso della tomosintesi e dell'ecografia come test di *screening* primari devono essere realizzati solo in contesti di ricerca o nell'ambito di progetti pilota e devono essere sottoposti a un monitoraggio strutturato e sistematico, con raccolta puntuale e informatizzata di tutti gli elementi necessari per valutarne l'efficacia e la fattibilità.
- Stante la peculiarità di percorso standardizzato secondo logiche di sorveglianza attiva, il programma di *screening* può essere il contesto adatto per il *follow-up* strumentale delle donne operate per carcinoma mammario e delle donne in sorveglianza per rischio eredo-familiare.

Informazioni in pillole per lo *screening* cervicale

- Donne nella fascia di età 25-34 anni: *screening* con Pap test a intervallo triennale. Test HPV di *triage* nelle citologie con risultato ASC-US. Nelle citologie ASC-US con test HPV positivo e nelle citologie >ASC-US, è indicato l'approfondimento colposcopico. Controllo con test HPV a un anno nelle citologie ASC-US e test HPV negative. La ripetizione del Pap test è raccomandata solo nel caso di Pap test inadeguato. Nelle citologie ASC-US con test HPV positivo e nelle citologie >ASC-US indicato l'approfondimento colposcopico.
- Donne nella fascia di età 35-64 anni: *screening* cervicale con test HV a intervallo quinquennale Pap test di *triage* nelle donne con test HPV positivo. Per le donne con test HPV positivo e Pap test \geq ASC-US è indicato l'approfondimento colposcopico. E' raccomandato il controllo con test HPV a un anno nelle donne con test HPV positivo e Pap test negativo.

- Indipendentemente dall'età, è raccomandato l'utilizzo del test HPV per il monitoraggio delle citologie anormali con colposcopia negativa per lesioni CIN1 e più.
- Fortemente sconsigliato il co-testing con Pap test e test HPV per lo *screening* primario del carcinoma cervicale.
- L'utilizzo di biomarcatori molecolari di specificità (per esempio genotipizzazione HPV, iper-espressione Proteina p16^{ink4a}) non è attualmente raccomandato e deve essere circoscritto all'ambito dei progetti di ricerca.
- In previsione del futuro accesso allo *screening* delle coorti di vaccinate contro ceppi HPV 16 e 18, è necessario che si realizzi la massima integrazione informatizzata degli archivi vaccinali e di quelli di *screening*.

Informazioni in pillole per lo *screening* coloretale

- Fascia 50-70 anni: *screening* con test per la ricerca occulto fecale di tipo immunochimico (FIT) ad intervallo biennale. Soggetti con FIT positivo devono essere indirizzati a colonscopia totale.
- Fascia 50-70 anni: *screening* con sigmoidoscopia flessibile (FS) all'età di 58-60 anni una volta nella vita o a intervallo non inferiore a 10 anni. Soggetti con almeno un adenoma ad alto rischio (adenoma con diametro ≥ 10 mm o con displasia di alto grado o con componente villosa $>20\%$ o con 3 o più adenomi o con almeno 5 polipi iperplastici prossimali al retto) devono essere indirizzati a colonscopia totale.
- Al momento, non ci sono sufficienti prove di costo-efficacia circa la colongrafia TC (CTC), la colonscopia ottica e i *marker* molecolari come test di *screening* primari.
- Strategie combinate di FIT e FS o CTC per specifiche sottoclassi di popolazione (per esempio, non aderenti al FIT) devono essere valutate nell'ambito di studi pilota.
- I laboratori che processano il FIT devono essere sottoposti ad adeguati controlli di qualità interna ed esterna.
- Esami umorali e strumentali precolonscopici non sono raccomandati per la popolazione generale e devono essere richiesti solo in specifiche situazioni cliniche.
- La somministrazione di preparazioni intestinali a base di NaP non è da raccomandare come preparazione di prima scelta.
- Per limitare controlli endoscopici inappropriati e troppo ravvicinati nel tempo, è raccomandabile effettuare il *follow-up* endoscopico di adenomi metacroni nell'ambito dello stesso programma di *screening* organizzato, in sintonia con criteri di sorveglianza attiva.

Appendice: indicatori

Indicatori proposti per lo *screening* mammografico

- 1. Indicatore LEA: persone sottoposte a *screening*/(popolazione *target* - persone escluse prima dell'invito).** Il valore viene utilizzato per calcolare un punteggio complessivo per i tre programmi di *screening*. Per lo *screening* mammografico viene utilizzato uno *score* di 0 se il valore è tra 0-5%; 1 se è tra 6-34%; 2 se è tra 35-59%; 5 se il valore è $\geq 60\%$. Il punteggio complessivo ottenuto con la somma di quelli per i tre programmi dovrebbe essere >13 (valore proposto) (vedi la tabella 4).
- 2. Estensione effettiva.** Grezza: numero donne invitate nell'anno – inviti inesitati nell'anno/ popolazione bersaglio annua x 100. Corretta: numero donne invitate nell'anno – inviti inesitati nell'anno/(popolazione bersaglio annua – donne escluse prima dell'invito nell'anno) x 100.
- 3. Adesione all'invito.** Grezza: donne che effettuano il test di *screening* sul totale delle donne invitate. Corretta: donne che effettuano il test di *screening*/(totale delle donne invitate – inviti inesitati nell'anno – donne escluse prima dell'invito nell'anno) x 100.
- 4. Tempo tra la mammografia di *screening* e l'esito (casi negativi).** Accettabile 90% entro 28 giorni di calendario; desiderabile 90% entro 21 giorni di calendario (*standard* GISMa).
- 5. Tempo tra la data di effettuazione del test e la data di effettuazione dell'approfondimento.** Accettabile 90% entro 20 giorni di calendario; desiderabile 90% entro 11 giorni di calendario (*standard* GISMa).
- 6. Tempo tra il richiamo per approfondimenti e la sessione di approfondimento.** Accettabile 90% ≤ 5 giorni lavorativi; desiderabile $>70\% \leq 3$ giorni lavorativi (*standard* GISMa).
- 7. Tempo tra la sessione di approfondimento e il suo esito.** Accettabile 90% ≤ 5 giorni lavorativi; desiderabile $>70\% \leq 5$ giorni lavorativi (*standard* GISMa).
- 8. Tasso di approfondimento diagnostico totale.** Accettabile $<7\%$ primi esami ed esami successivi $<5\%$; desiderabile primi esami $<5\%$ ed esami successivi $<3\%$ (*standard* GISMa).
- 9. Tasso di ripetizione per motivi tecnici totali.** Accettabile $<3\%$; desiderabile $<1\%$ (*standard* GISMa).
- 10. Tasso di richiami intermedi anticipati globali.** Accettabile $<1\%$; desiderabile 0% (*standard* GISMa).
- 11. Richiami intermedi per effettuare una mammografia di primo livello.** Valore di riferimento GISMa sia desiderabile sia accettabile = 0%.

Tabella 4. Punteggio indicatore LEA

Score	0	1	3	3
	%			
<i>screening</i> tumore della mammella	0-5	6-34	35-59	≥ 60
<i>screening</i> tumore cervice	0-5	6-24	25-49	≥ 50
<i>screening</i> tumori colon-retto	0-5	6-24	25-49	≥ 50

12. **Richiami intermedi per effettuare una seduta di approfondimento.** Accettabile <1% e desiderabile 0% (*standard* GISMa).
13. **Percentuale di carcinomi invasivi tra i richiami di approfondimento.** Numero invasivi all'esame citologico/totale richiamati).
14. **Rapporto prevalenza/incidenza (IR incidence rate).** Accettabile per i primi esami 3 x IR e per gli esami successivi 1,5 x IR; desiderabile >3 x IR per i primi esami e per gli esami successivi >1,5 x IR (*standard* GISMa).
15. **Tasso di identificazione totale.** DR-*Breast cancer detection rate*: GISMa suggerisce il calcolo, ma non fornisce *standard*.
16. **Tasso di identificazione dei tumori invasivi.** GISMa suggerisce il calcolo, ma non dà *standard*; le linee guida europee non lo valutano.
17. **Proporzione dei tumori invasivi ≤10 mm.** Accettabile per i primi esami ≥20% e per gli esami successivi ≥25%; desiderabile ≥25% per i primi esami e ≥30% per gli esami successivi (*standard* GISMa). Accettabile solo per esami ripetuti ≥25%; desiderabile per primi esami ≥25% e per gli esami successivi ≥30% (linee guida europee).
18. **Tasso di identificazione dei tumori invasivi ≤10 mm.** Per primi esami ed esami ripetuti (nessuno *standard* GISMa).
19. **Tasso di identificazione e proporzione di tumori duttali *in situ*.** Per primi esami ed esami ripetuti (GISMa non fornisce *standard*).
20. **Proporzione di tumori di stadio II e più diagnosticati allo *screening*.** Accettabile per i primi esami ≤30% e per esami successivi ≤25%; desiderabile per primi esami <30% e per esami successivi <25% (*standard* GISMa).
21. **Tasso di cancri d'intervallo.**
22. **Tasso di T2+ agli *screening* successivi suddivisi per esito del round.**
23. **Proporzione di casi invasivi inferiore a 2 cm (pt1) che hanno avuto un trattamento chirurgico conservativo.** Dati suddivisi per primi esami ed esami ripetuti.
24. **Intervallo tra data del test e data dell'intervento chirurgico.**
25. **Valore predittivo positivo di C5/B5.** Numero di carcinomi identificati (numero di C5 e B5 meno i falsi positivi) espresso come percentuale del totale dei C5 o B5.
26. **Valore predittivo positivo di C4/B4.** Numero di carcinomi identificati come sospetti (numero di C4 o B4 meno i falsi sospetti), espresso come percentuale del totale dei C4 o B4.
27. **Valore predittivo positivo di C3 o B3.** Numero di carcinomi identificati come C3 o B3 meno il numero di B3 o C3 benigni, espresso come percentuale del totale dei C3 o B3.
28. **Tasso di inadeguati.** Numero di inadeguati (C1o B1) espresso come % del totale dei casi campionati (per la citologia valore minimo <25%, desiderato <15%).
29. **Diagnosi preoperatoria di carcinoma sul totale di carcinomi operati.** Accettabile ≥70; desiderabile =90.
30. **La percentuale di donne con diagnosi di cancro al seno fatta dal servizio di *screening* per cui il servizio riceve informazione in merito all'istopatologia chirurgica.** *Standard*: ≥90.

Indicatori proposti per lo *screening* cervicale

1. **Indicatore LEA: persone sottoposte a *screening*/(popolazione target - persone escluse prima dell'invito).** Il valore è utilizzato per calcolare un punteggio complessivo per i tre programmi di *screening*. Per lo *screening* della cervice viene utilizzato uno score di 0 se il valore è tra 0-5%; 1 se tra 6-24%; 2 se è tra 25-49%; 5 se $\geq 50\%$. Lo *standard* proposto per l'indicatore LEA ottenuto con la somma degli score ottenuti per i tre programmi dovrebbe essere >13 .
2. **Estensione effettiva.** Grezza: numero donne invitate nell'anno – inviti inesitati nell'anno/popolazione bersaglio annua x 100. Corretta: numero donne invitate nell'anno – inviti inesitati nell'anno/(popolazione bersaglio annua – donne escluse prima dell'invito nell'anno) x 100.
3. **Adesione all'invito.** Grezza: donne che effettuano il test di *screening* sul totale delle donne invitate. Corretta: donne che effettuano il test di *screening*/(totale delle donne invitate – inviti inesitati nell'anno – donne escluse prima dell'invito nell'anno) x 100.
4. **Detection rate.** Numero di lesioni CIN2 o più gravi (CIN2+) diagnosticate per 1.000 donne screenate.
5. **Valore predittivo positivo (VPP) per categoria diagnostica (ASC-US, L-SIL, H-SIL) e complessivamente.** *Standard* per le citologie H-SIL: VPP= 65-85%.
6. **Compliance alla colposcopia.** *Standard* proposto per qualsiasi invio desiderabile $\geq 90\%$, accettabile $\geq 80\%$. Invio per HSIL: accettabile $\geq 90\%$, desiderabile $\geq 95\%$.
7. **Percentuale isterectomie su casi individuati dallo *screening*.** Accettabile $<2\%$ dei casi.
8. **Percentuale citologie inadeguate.** *Standard* proposto accettabile $<7\%$, desiderabile $<5\%$.
9. **Intervallo test referto.** *Standard* proposto $>80\%$ entro 4 settimane; 100% entro 6 settimane.
10. **Numero di donne viste per colposcopista.** 50 nuovi casi l'anno.
11. **Intervallo test-referto-approfondimento per qualsiasi motivo di invio a colposcopia (ASC-US+).** Intervallo $\geq 90\%$ <8 settimane.
12. **Percentuale d'invio a ripetizione del Pap test.** Non esiste uno *standard* (indicatore da monitorare).
13. **Percentuale di adesione alla ripetizione del Pap test.** Indicatore da monitorare.
14. **Referral rate o tasso d'invio alla colposcopia.** Non esiste uno *standard* (indicatore da monitorare).
15. **Percentuale di trattamenti ignoti/totale delle donne con consiglio di trattamento.** Non esiste uno *standard* (indicatore da monitorare).
16. **Percentuale di donne trattate per CIN1.** Numero di donne con diagnosi di CIN1 allo *screening* trattate/numero di donne con diagnosi allo *screening* di CIN1: non esiste uno *standard* (indicatore da monitorare).
17. **Registrazione motivo d'invio a colposcopia.** 100% delle colposcopie (tratto da NHSCSP).
18. **Utilizzo di una classificazione in linea con la classificazione internazionale.** 100% dei casi.
19. **Descrizione della giunzione squamo-colonnare (GSC).** Riportata nel 100% dei casi.
20. **Adeguatezza delle biopsie a guida colposcopia.** Almeno il 90% dei casi.

21. **Presenza di CIN all'esame istologico su biopsia.** Presente in almeno l'85% delle pazienti inviate per citologia HSIL.
22. **Valore predittivo positivo (VPP) per lesioni CIN 2 +.** Accettabile almeno al 65%.

Indicatori proposti per il test HPV primario

1. **Estensione degli inviti.** Donne invitate/target nel periodo x 100.
2. **Adesione corretta all'invito.** Donne aderenti/(donne invitate-inviti inesitati-donne escluse dopo l'invito per test recente) x 100 (per classe quinquennale d'età e nelle due classi 25-34 e 35-64).
3. **Proporzione di test HPV positivi.** HPV positivi/HPV totali x 100 (per classe quinquennale d'età e nelle due classi 25-34 e 35-64).
4. **Proporzione di test HPV smarriti o vuoti.** HPV smarriti o vuoti/HPV totali x 100.
5. **Proporzione di Pap test positivi.** Pap test positivi/Pap test totali x 100 (per classe quinquennale d'età e nelle due classi 25-34 e 35-64).
6. **Proporzione di Pap test inadeguati.** Pap test inadeguati/Pap test totali x 100.
7. **Tasso di richiamo a colposcopia.** Donne inviate a colposcopia/donne screenate x 100 (per classe quinquennale d'età e nelle due classi 25-34 e 35-64).
8. **Adesione alla colposcopia.** Donne aderenti alla colposcopia/donne inviate a colposcopia x 100 (per classe quinquennale d'età e nelle due classi 25-34 e 35-64).
9. **VPP di HPV+/Pap+ alla colposcopia.** Donne sottoposte a colposcopia con diagnosi CIN2+/donne sottoposte a colposcopia x 100 (per classe quinquennale d'età e nelle due classi 25-34 e 35-64).
10. **Tasso d'identificazione di lesioni istologiche CIN2+ al reclutamento.** Donne con diagnosi CIN2+/donne screenate x 1.000 (per tipo di lesione, per classe quinquennale di età e nelle due classi 25-34 e 35-64).
11. **Tasso d'invio a 1 anno.** Donne inviate a 1 anno/donne screenate x 100 (per classe quinquennale d'età e nelle due classi 25-34 e 35-64).
12. **Adesione al richiamo.** Donne aderenti al richiamo a un anno dopo HPV+PAP-/donne HPV+ Pap test- x 100 (per classe quinquennale d'età e nelle due classi 25-34 e 35-64). *Standard desiderabile 90% delle donne (in attesa di quanto verrà stabilito a livello nazionale).*
13. **Distribuzione per intervallo effettivo del richiamo dal test indice.** Donne che effettuano il richiamo a 6-9, 10-12, 13-15 mesi e oltre dal test indice/donne aderenti al richiamo (per classe quinquennale di età e nelle due classi 25-34 e 35-64).
14. **Proporzione di test HPV positivi al richiamo.** HPV positivi/totale richiami eseguiti x 100 (per classe quinquennale d'età e nelle classi 25-34 e 35-64; per intervallo del test indice).
15. **Proporzione di Pap test positivi in colposcopia.** Pap test positivi/Pap test totali in colposcopia x 100 (per categoria diagnostica, per classe quinquennale di età e nelle due classi 25-34 e 35-64).
16. **Adesione alla colposcopia dopo richiamo.** Donne aderenti alla colposcopia/donne inviate a colposcopia dopo richiamo x 100 (per classe quinquennale d'età e nelle due classi 25-34 e 35-64).

17. **VPP del test HPV+ di richiamo a 1 anno.** Donne sottoposte a colposcopia con diagnosi CIN2+/donne sottoposte a colposcopia dopo richiamo x 100 (per classe quinquennale di età e nelle due classi 25-34 e 35-64).
18. **Tasso d'identificazione di lesioni istologiche CIN2+ al richiamo.** Donne con diagnosi CIN2+/totale richiami eseguiti x 1.000 (per tipo di lesione, per classe quinquennale di età e nelle due classi 25-34 e 35-64).
19. **Tempo fra test di *screening* ed esecuzione del test.** Donne con esecuzione del test entro 21 (15) giorni di calendario/donne screenate x 100.
20. **Tempo tra test di *screening* e invio richiamo a 1 anno.** Donne con invio del richiamo a 1 anno per HPV+ e Pap test – entro 21 (15) giorni di calendario/donne con test di *screening* HPV+e Pap test – x 100.
21. **Tempo fra test positivo ed esecuzione dell'approfondimento.** Donne che effettuano la colposcopia entro 30 giorni dalla data del prelievo di primo livello/donne che effettuano la colposcopia x 100.

Indicatori proposti per lo *screening* coloretale

1. **Indicatore LEA: persone sottoposte a *screening*/popolazione *target*** (persone escluse prima dell'invito). Il valore viene utilizzato per calcolare un punteggio complessivo per i tre programmi di *screening*. Per lo *screening* del colon retto viene utilizzato uno *score* di 0 se il valore è tra 0-5%; 1 se tra 6-24%; 2 se è tra 25-49%; 5 se $\geq 50\%$. Il punteggio complessivo ottenuto con la somma degli *score* ottenuti per i tre programmi dovrebbe essere >13 (valore proposto).
2. **Estensione effettiva.** Grezza: numero persone invitate nell'anno – inviti inesitati nell'anno/ popolazione bersaglio annua x 100. Corretta: numero persone invitate nell'anno – inviti inesitati nell'anno/(popolazione bersaglio annua – persone escluse prima dell'invito nell'anno) x 100.
3. **Adesione all'invito.** Grezza: persone che effettuano il test di *screening*/totale delle persone invitate x 100. Corretta: persone che effettuano il test di *screening*/(totale delle persone invitate – inviti inesitati nell'anno – persone escluse prima dell'invito nell'anno) x 100.
4. **Tempo tra l'esecuzione del FIT-Hb e l'invio dell'esito negativo.** Accettabile $>90\%$ entro 21 giorni di calendario; desiderabile $>90\%$ entro 15 giorni di calendario.
5. **Tempo tra la data di esecuzione del FIT-Hb positivo e la data di effettuazione dell'approfondimento.** Accettabile $>90\%$ entro 30 giorni di calendario; desiderabile $>95\%$ entro 30 giorni di calendario.
6. **Tempo tra l'esecuzione della colonscopia operativa e la disponibilità delle conclusioni diagnostiche.** $>90\%$ entro 30 giorni per le conclusioni diagnostiche; $>90\%$ entro 21 giorni per il referto istologico conclusivo.
7. **Tempo tra la diagnosi pre-intervento di cancro e la data dell'intervento chirurgico.** $>90\%$ entro 30 giorni.
8. **Proporzione di test inadeguati.** FIT-Hb accettabile $<1\%$.
9. **Proporzione di persone con test positivo.** Calcolato per i primi esami e per gli esami suc-

- cessivi, globale, per sesso, per classi di età quinquennali: FIT-Hb primi esami, accettabile <6% desiderabile <5%; esami successivi, accettabile <4,5% e desiderabile <3,5%.
10. **Proporzione di aderenti all'approfondimento.** Per sesso, per classi quinquennali di età: FIT-Hb: accettabile >85%; desiderabile >90%.
 11. **Proporzione di colonscopie complete.** Accettabile >85%; desiderabile >90%.
 12. **Proporzione di polipectomie non contestuali alla colonscopia diagnostica.** <10%.
 13. **Numero assoluto e % di complicanze che richiedono un ricovero entro 30 giorni dall'esecuzione della colonscopia divisi per colonscopia diagnostica e terapeutica.**
 14. **Valore predittivo positivo (VPP) del FIT-Hb alla colonscopia.** Per adenoma avanzato o carcinoma, al primo esame: accettabile >25%, desiderabile >30%; agli esami successivi: accettabile >15%, desiderabile >20%.
 15. **Tasso di identificazione.** DR (globale, per sesso, per classi di età quinquennali, per esame, per tipo di lesione), sia per carcinoma che per adenoma avanzato: FIT-Hb-carcinoma, al primo esame accettabile >2%, desiderabile >2,5%; agli esami successivi accettabile >1%, desiderabile 1,5%; FIT-Hb-adenoma avanzato: al primo esame accettabile >7,5%; desiderabile >10%; agli esami successivi accettabile >5%, desiderabile >7,5%.
 16. **Proporzione di tumori in stadio III e più diagnosticati allo *screening*.** Accettabile <30%, desiderabile <20%.
 17. **Tasso di cancri di intervallo.** Non esistono standard.
 18. **Tasso di intubazione cecale con fotografia.** Esami di *screening*: 95%.
 19. **Audit delle pratiche di sedazione.** Compresse dosi medie di farmaci utilizzati insieme con i punteggi di comfort: *standard* proposto non più dell'1% dei pazienti dovrebbe diventare iposico (saturazione inferiore all'85% per più di 30 secondi) o per altri motivi richiedere la somministrazione di un farmaco antagonista.
 20. **Tasso di recupero del polipo.** *Standard* proposto il 90% dei polipi asportati devono essere recuperati per l'analisi istologica.

Indicatori proposti per il monitoraggio di qualità del FIT-Hb

1. **Percentuale di campioni inadeguati.** Accettabile $\leq 2\%$; desiderabile $\leq 1\%$.
2. **Percentuale di campioni non correttamente identificati.** Accettabile $\leq 1\%$; desiderabile $\leq 0\%$.
3. **Imprecisione CQi. Verificare trend nel corso dell'anno e registrare interventi di trend negativi.** Ottimo $\leq 5\%$; buono $\leq 7\%$; accettabile: $\leq 10\%$.
4. **Percentuale di controlli di qualità interni fuori dai criteri di accettazione.** Serie ripetute: <5% anno.
5. **Verifica della posizione del laboratorio nei cicli della valutazione esterna della qualità:**
 - a. **imprecisione** nel corso dell'esercizio inferiore sempre a 2 DS rispetto all'imprecisione del metodo.
 - b. **numero di mancati invii dei risultati della VEQ** 0% (il laboratorio deve rispondere a tutti gli esercizi effettuati dal gestore della VEQ a cui aderisce).
6. **Controllo periodico degli indicatori epidemiologici.** Semestralmente.