



ISTITUTO PER LO STUDIO  
E LA PREVENZIONE ONCOLOGICA



# I programmi di screening della regione Toscana

# 17<sup>o</sup>

Rapporto Annuale



---

# I PROGRAMMI DI SCREENING DELLA REGIONE TOSCANA

DICIASSETTESIMO RAPPORTO ANNUALE

**Risultati 2015**

Con il contributo della Fondazione Lilly per la ricerca medica O.N.L.U.S.

---

---

**I programmi di screening  
della regione Toscana  
Dicisettesimo Rapporto Annuale**

*Curatore scientifico*

Paola Mantellini, ISPO Firenze

*Curatore editoriale*

Barbara Mengoni, ISPO Firenze

*Segreteria di redazione*

Veronica Margelli, ISPO Firenze

*Progetto grafico copertina*

Beatrice Paolacci

*Editing, progetto grafico interni*

Scientific Press

ISBN 978-88-86233-25-5

**Autori**

Daniela Ambrogetti, *ISPO, Firenze*

Ferruccio Aquilini, *Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana*

Alessandro Barchielli, *ISPO Firenze*

Maria Benevolo, *Istituto Nazionale Tumori Regina Elena Roma*

Simonetta Bisanzì, *ISPO Firenze*

Elena Burroni, *Collaboratore esterno ISPO*

Francesca Maria Carozzi, *ISPO Firenze*

Laura Carozzi, *Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana*

Guido Castiglione, *ISPO Firenze*

Andrea Cavazzana, *Azienda USL Nord Ovest Massa Carrara*

Silvia Delsanto, *Im3D S.p.A. Torino*

Carmelina Di Pierro, *ISPO Firenze*

Fabio Falaschi, *Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana*

Massimo Falchini, *Università degli Studi di Firenze*

Patrizia Falini, *ISPO Firenze*

Paolo Giorgi Rossi, *AUSL Reggio Emilia*

Grazia Grazzini, *ISPO Firenze*

Anna Iossa, *ISPO Firenze*

Lisa Lelli, *ISPO Firenze*

Andrea Lopes Pegna, *Pneumologo Firenze*

Beatrice Mallardi, *ISPO Firenze*

Gianfranco Manneschi, *ISPO Firenze*

Paola Mantellini, *ISPO Firenze*

Mario Mascacchi, *Università degli Studi di Firenze*

Marzia Matucci, *ISPO Firenze*

Guido Miccinesi, *ISPO Firenze*

Stefano Milani, *Università degli Studi di Firenze*

Alessandra Mongia, *Biotecnologo Firenze*

Cristina Nicolai, *Azienda USL Nord Ovest Massa Carrara*

Cristina Ocello, *Statistico Firenze*

Francesco Orso, *Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi Firenze*

Eugenio Paci, *Lilt-Sezione Provinciale di Firenze*

Paola Piccini, *ISPO Firenze*

Giulia Picozzi, *ISPO Firenze*

Francesco Pistelli, *Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana*

Donella Puliti, *ISPO Firenze*

Lapo Sali, *Università degli Studi di Firenze*

Cristina Sani, *ISPO Firenze*

Leonardo Ventura, *ISPO Firenze*

Carmen Beatriz Visioli, *ISPO Firenze*

Paola Vivani, *Azienda USL Nord Ovest Massa Carrara*

Marco Zappa, *ISPO Firenze*

Istituto per lo Studio e la Prevenzione Oncologica - ISPO

Via Cosimo il Vecchio, 2

50139 Firenze

crr@ispo.toscana.it

www.ispo.toscana.it

*Si ringraziano gli operatori che hanno fornito i dati dei singoli programmi permettendo la realizzazione di questo Rapporto*

---

## Indice

<b>Prefazione</b>	5
Gianni Amunni - <i>Direttore ISPO/ITT</i>	
Stefania Saccardi - <i>Assessore Diritto alla salute, al welfare e all'integrazione socio-sanitaria, Regione Toscana</i>	

### SCREENING ONCOLOGICI: L'ATTIVITÀ NELL'ANNO 2015

<b>Estensione e adesione dei programmi di screening oncologico organizzato: i risultati 2015</b>	9
Paola Mantellini, Patrizia Falini, Carmen Beatriz Visioli, Paola Piccini, Leonardo Ventura	
<b>Le performance dei programmi oncologici regionali anno 2015: screening mammografico</b>	31
Patrizia Falini, Paola Mantellini, Paola Piccini, Marco Zappa	
<b>Le performance dei programmi oncologici regionali anno 2015: screening cervicale</b>	47
Anna Iossa, Carmen Beatriz Visioli, Francesca Maria Carozzi, Marzia Matucci, Donella Puliti, Leonardo Ventura, Lisa Lelli, Marco Zappa	
<b>Le performance dei programmi oncologici regionali anno 2015: screening coloretale</b>	77
Guido Castiglione, Paola Piccini, Patrizia Falini, Grazia Grazzini	

### ATTIVITÀ DI RICERCA

<b>Studio randomizzato di confronto tra colonscopia virtuale, test immunochimico fecale e colonscopia per lo screening del cancro coloretale (SAVE): risultati al primo round</b>	93
Lapo Sali, Mario Mascalchi, Massimo Falchini, Leonardo Ventura, Francesca Maria Carozzi, Guido Castiglione, Silvia Delsanto, Beatrice Mallardi, Paola Mantellini, Stefano Milani, Marco Zappa, Grazia Grazzini	
<b>Il Tailored Breast Screening Trial (TBST) nelle donne in pre-menopausa. Uno studio di popolazione traslazionale e randomizzato</b>	97
Paola Mantellini, Patrizia Falini, Daniela Ambrogetti, Eugenio Paci e il TBST Working Group	
<b>Lo studio NTCC2 (Nuove Tecnologie per il Cancro della Cervice): "L'HPV come test primario di screening nella prevenzione del tumore cervicale: dal DNA all'mRNA? Un trial con un follow-up di lunga durata"</b>	101
Francesca Maria Carozzi, Anna Iossa, Simonetta Bisanzi, Alessandra Mongia, Carmelina Di Pierro, Paolo Giorgio Rossi, Maria Benevolo e il NTCC2 Working Group	
<b>Utilizzo dell'auto-prelievo in donne non-rispondenti al programma di screening per la prevenzione del carcinoma della cervice con HPV test primario e valutazione di nuove modalità di triage molecolare per le donne HPV positive</b>	105
Francesca Maria Carozzi, Elena Burroni, Cristina Sani, Grazia Grazzini, Carmelina Di Pierro, Cristina Nicolai, Paola Vivani, Andrea Cavazzana, Anna Iossa	
<b>Lo screening del tumore polmonare: risultati dello studio randomizzato toscano ITALUNG</b>	109
Donella Puliti, Eugenio Paci, Andrea Lopes Pegna, Laura Carozzi, Giulia Picozzi, Fabio Falaschi, Francesco Pistelli, Ferruccio Aquilini, Cristina Ocello, Marco Zappa, Francesca Maria Carozzi, Mario Mascalchi	
<b>L'utilizzo di aspirina a basso dosaggio per la prevenzione di malattie cardiovascolari riduce la mortalità per cancro coloretale? Un confronto fra due coorti fiorentine</b>	113
Leonardo Ventura, Guido Miccinesi, Alessandro Barchielli, Gianfranco Manneschi, Donella Puliti, Paola Mantellini, Francesco Orso, Marco Zappa	



---

## Prefazione

Come di consueto anche questo anno ci ritroviamo a confrontarci sui risultati dei programmi di screening oncologico sul nostro territorio. L'indicatore LEA dimostra la nostra determinazione nel perseguire questo obiettivo: nel 2015 i programmi di screening oncologico per il tumore della mammella, della cervice uterina e del colon-retto raggiungono oltre il 90% dei cittadini aventi diritto.

Questo importante sforzo è riconosciuto dagli stessi cittadini che rispondono in maniera consistente all'invito del Sistema Sanitario Regionale conferendo alla Regione Toscana un ruolo preminente nel panorama nazionale.

Siamo consapevoli che l'attività di screening non si esaurisce nel mandare una lettera a casa e nell'accogliere il cittadino che risponde, essa infatti si sostanzia anche con strategie di governo che vogliono promuovere la qualità in ogni fase del percorso. A questo proposito il monitoraggio dei programmi di screening, operato dall'Istituto per lo Studio e la Prevenzione Oncologica (ISPO), attraverso la produzione degli indicatori pubblicati in questo volume, le iniziative di formazione e le azioni di controllo di qualità attraverso le site visit rappresentano il valore aggiunto che la nostra Regione sente di voler attribuire a questo LEA. In questo quadro si inserisce l'affidamento alla Regione Toscana attraverso ISPO, da parte del Ministero della Salute, dell'Osservatorio Nazionale Screening, quale organo di monitoraggio nazionale in questo settore.

È inoltre importante sottolineare che, nonostante la congiuntura economica non favorevole, il nostro sistema regionale e i programmi aziendali stanno vivendo con determinazione e con evidente impegno il cambiamento epocale dello screening del collo dell'utero che ha previsto, in sintonia anche con il Piano Nazionale di Prevenzione 2014-2018, l'introduzione del test HPV rivelatosi estremamente efficace nelle donne sopra i 30 anni.

Il 2017 rappresenterà un'ulteriore e nuova sfida: l'ampliamento dello screening mammografico alle donne dai 45 ai 74 anni, la reingegnerizzazione dei percorsi spontanei, l'introduzione ragionata e misurata di nuove tecnologie in questo ambito e la prosecuzione dell'istituzione delle Breast Unit sono senz'altro la risposta più seria e più appropriata anche ai temi della sostenibilità con cui da tempo ci stiamo confrontando.

Da ultimo, è importante sottolineare la vivacità sempre dimostrata da ISPO in ambito di ricerca che, come si può leggere nelle pagine di questo volume, si allarga anche ai programmi territoriali coinvolgendoli sempre più.

Siamo convinti che la partecipazione dei programmi di screening territoriali alle attività di ricerca sia fondamentale non solo perché può contribuire a dare importanti risultati, ma anche perché attraverso la ricerca aumentano competenze e abilità che arricchiscono anche la "normale" attività corrente.

Gianni Amunni  
*Direttore ISPO / ITT*

Stefania Saccardi  
*Assessore Diritto alla Salute,  
al welfare e all'integrazione  
socio-sanitaria, Regione Toscana*



---

**SCREENING  
ONCOLOGICI:  
L'ATTIVITÀ  
NELL'ANNO 2015**

---



---

# **ESTENSIONE E ADESIONE DEI PROGRAMMI DI SCREENING ONCOLOGICO ORGANIZZATO: I RISULTATI 2015**

Paola Mantellini, Patrizia Falini, Carmen Beatriz Visioli,  
Paola Piccini, Leonardo Ventura

---

### 1. PREMESSA

Gli screening oncologici organizzati per il tumore della mammella, della cervice uterina e del colon-retto sono livelli essenziali di assistenza (LEA) attivi su tutto il territorio regionale dagli anni 2000 per quanto riguarda lo screening mammografico e cervicale e dal 2005 per quanto riguarda lo screening colo-rettale. Il presente articolo riassume i risultati dei due indicatori di processo che rappresentano il debito informativo regionale e nazionale e che deve essere prodotto entro la fine del primo semestre dell'anno successivo a quello oggetto della rilevazione. I due indicatori sono: la copertura della popolazione bersaglio (estensione degli inviti) e la partecipazione allo screening (adesione all'invito).

I dati illustrati di seguito fanno riferimento all'attività svolta dai programmi di screening mammografico, cervicale e coloretale nell'anno 2015, relativi alle persone invitate dal 01/01/2015 al 31/12/2015 e che hanno effettuato il test di screening entro il 30/04/2016. Come negli anni passati, l'indicatore di riferimento per la copertura è rappresentato dall'estensione aggiustata per il cui calcolo si sottraggono dal totale dei soggetti invitati quelli con invito inesitato, ovvero quei soggetti non raggiungibili (per indirizzo errato o sconosciuto) e le cui lettere di invito sono ritornate al programma di screening. Il rationale di questa scelta è che i soggetti con invito inesitato non possono essere considerati soggetti invitati. L'adesione/partecipazione aggiustata è calcolata considerando i soggetti aderenti sul totale della popolazione invitata meno gli inviti inesitati e i soggetti esclusi dopo l'invito (ad es. soggetti che comunicano di aver effettuato un test di recente). Qualora il dato aggiustato non sia disponibile è presente precisa segnalazione del dato grezzo nel testo e nelle tabelle. Anche quest'anno i dati di adesione sono stratificati per popolazione proveniente da Paesi a Forte Pressione Migratoria (PFPM) e da Paesi a Svi-

luppo Avanzato (PSA). Nei PSA sono stati inclusi anche i nati in Italia. Come lo scorso anno per lo screening del colon-retto il dato di adesione è inoltre declinato per genere. L'adesione per paese di nascita e quella per genere del colon-retto sono diventati indicatori di equità per il momento di sola osservazione all'interno del sistema di valutazione delle Aziende Sanitarie coordinato dal Laboratorio Management e Qualità dell'Università Sant'Anna di Pisa.

È necessario sottolineare che dal 2005, per fini puramente valutativi, si utilizza la popolazione ISTAT come denominatore nel calcolo dell'estensione, mentre la programmazione degli inviti viene fatta sulla base della popolazione aziendale. La popolazione ISTAT permette un migliore confronto fra i programmi e non dipende dalla qualità dell'anagrafe aziendale. Si segnala per esattezza che in alcuni casi il calcolo della popolazione bersaglio annuale ha necessariamente prodotto approssimazioni numeriche, pertanto la somma delle popolazioni aziendali potrebbe presentare lo scarto di qualche unità rispetto al totale regionale. È opportuno ricordare che il valore numerico degli indicatori ha un significato puramente indicativo in qualità di elemento sentinella e non può essere considerato esaustivo per definire l'efficienza di un determinato processo. Per tale motivo l'interpretazione degli indicatori si è avvalsa di un continuo feed-back tra il Centro di Riferimento Regionale per la Prevenzione Oncologica e i referenti valutativi dei programmi di screening al fine di cogliere in maniera più approfondita il significato di eventuali variazioni tra un anno ed un altro.

In alcuni casi infatti le fluttuazioni degli indicatori sono da considerarsi fisiologiche e sostanzialmente legate alle modalità organizzative attive negli specifici contesti, in altri casi invece sono realmente espressione di situazioni di criticità o di effettivo miglioramento delle performance.

La recente riorganizzazione regionale ha previsto la confluenza delle 12 Aziende USL in

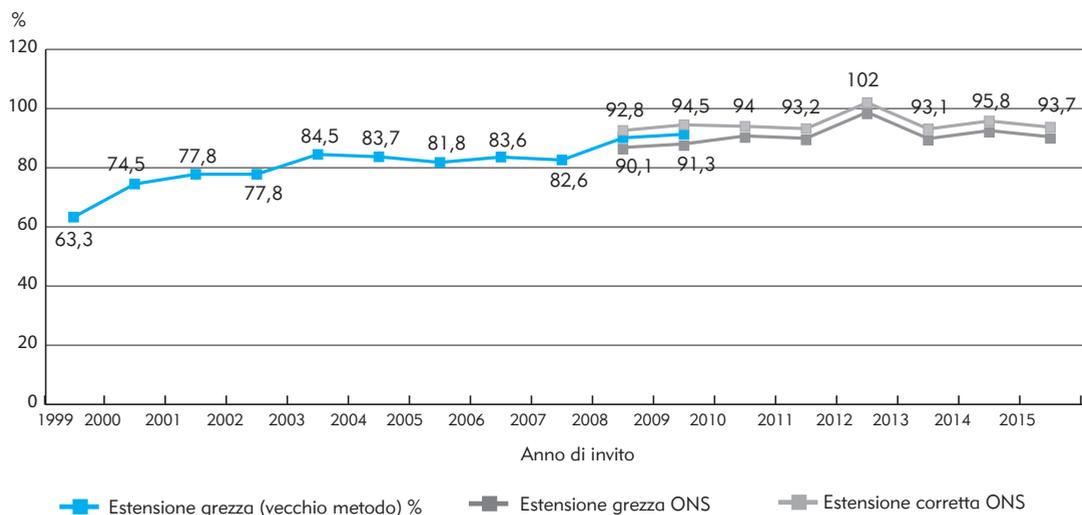
3 grandi Aziende USL di Area Vasta. Tale riorganizzazione è tuttora in atto e non è quindi ancora possibile analizzare i dati per queste sole Aziende. Nei prossimi paragrafi si farà quindi ancora riferimento alle 12 Aziende USL.

## 2. ESTENSIONE E ADESIONE DEI PROGRAMMI DI SCREENING MAMMOGRAFICO

Nell'anno 2015 sono state invitate 241.857 donne di età fra 50-69 anni [tabella 1 in Appendice]. L'estensione regionale è risultata pari al 93,7% in calo di quasi 3 punti percentuali rispetto al 2014 (95,8%). Numerosi programmi evidenziano una notevole variabilità da un anno all'altro: se da una parte questo risponde alle modalità organizzative di alcuni programmi non si può minimizzare sulle evidenti problematiche di allocazione delle risorse. Il dato della Azienda USL 4 Prato pari al 72,3% è senz'altro poco rassicurante anche se è necessario segnalare che in questa Azienda si è sempre registrata una fluttuazione importante da un anno ad un altro dipendente dalle

modalità organizzative del programma. Come sarà illustrato nei prossimi capitoli, per questa Azienda USL non solo non si è riusciti a garantire la copertura, ma si sono anche registrati importanti criticità riguardo ai tempi di attesa. Alla fine del 2015 e per tutto il 2016 sono state attivate, per questa Azienda, importanti azioni di supporto i cui effetti saranno probabilmente osservabili a partire dal 2016. Oltre a Prato anche la Azienda USL 8 Arezzo presenta un valore inferiore al 90% (84,8% in calo di 10 punti percentuali rispetto all'anno precedente). Relativamente al territorio fiorentino si osserva un aumento di estensione di 2 punti percentuali, ma in realtà questo valore è penalizzato dall'elevato numero di inviti inesitati che, come per lo screening cervicale, è legato ad una inadeguatezza dell'anagrafe sanitaria della ASF. Relativamente agli inviti inesitati [tabella 2 in Appendice], il dato medio regionale è in aumento (2,4%) rispetto al precedente anno (1,9%). Come per lo screening cervicale le Aziende USL con maggiori difficoltà sono quelle di Firenze (5,7%) e Pistoia (2,8%). In figura 1 è espresso l'andamento temporale della estensione dello screening mammografico che evidenzia

Figura 1 - Andamento temporale dell'estensione degli inviti (%) dello screening mammografico nella regione Toscana - Periodo 1999-2015

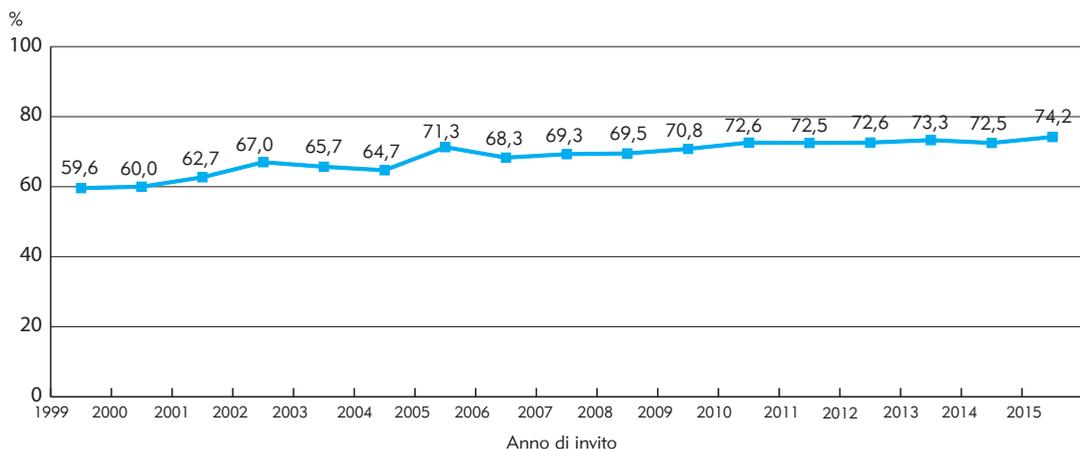


una tendenza alla stabilità negli ultimi 6-7 anni. La partecipazione aggiustata per inviti inesitati ed esclusioni dopo invito (per mammografia recente) è risultata pari al 74,2%, lievemente più elevata rispetto al 2014 (72,5%). Il range dell'adesione all'invito aggiustata varia dal 58,5% dell'Azienda USL 7 Siena all'84% dell'Azienda USL 1 Massa e Carrara [tabella 3 in Appendice]. Tutti i programmi aziendali superano abbondantemente lo standard giudicato accettabile (50%) del Gruppo Italiano per lo Screening Mammografico (GISMa). Si osserva, come atteso, un netto miglioramento (11 punti percentuali) nella Azienda USL 5 Pisa. Buoni andamenti si osservano anche nelle Aziende USL 2 Lucca, 11 Empoli e 12 di Viareggio. Anche per quanto riguarda l'Azienda USL 8 Arezzo si osserva un aumento della adesione di 10 punti percentuali che almeno in parte è spiegabile con una modifica del sistema di estrazione dei dati che ha determinato un elevato numero di esclusioni dopo l'invito. Nella figura 2 l'andamento temporale dell'adesione aggiustata all'invito conferma una forte stabilità del dato con valori superiori al 70% da 7 anni.

### 3. ESTENSIONE E ADESIONE DEI PROGRAMMI DI SCREENING CERVICALE

Nel 2015, come per il 2014, in 3 programmi aziendali (Azienda USL 9 Grosseto, Azienda USL 10 Firenze e Azienda USL 12 Viareggio) una quota parte della popolazione (donne di età superiore ai 33 anni) ha ricevuto un invito a partecipare al test HPV in conformità con le indicazioni regionali e nazionali. Il nuovo programma che, ai sensi delle normative regionali e del Piano Nazionale di Prevenzione 2014-2018, dovrà essere adottato entro il 2018 su tutto il territorio nazionale, prevede un invito quinquennale a test HPV. Invece il Pap test a intervallo triennale rappresenta ancora il test di screening per le donne in fascia di età 25-33 anni. L'intervallo più lungo per lo screening con test HPV comporterà che la quota di popolazione annuale da invitare sarà nei prossimi anni inferiore a quella che è finora stata pianificata nel programma con Pap test. Nel 2015 sono state invitate 324.074 donne di età fra 25-64 anni [tabella 4 in Appendice]. Rispetto al 2014, l'estensione aggiustata presenta una flessione di 5 punti percentuali (94,5% del 2015 versus 99,6% del 2014) con una variabilità inter-aziendale che fluttua tra l'86,8%

Figura 2 - Andamento temporale dell'adesione aggiustata<sup>§</sup> all'invito (%) dello screening mammografico nella regione Toscana - Periodo 1999-2015



§ = adesione aggiustata per inviti inesitati ed esclusioni dopo l'invito.

dell'Azienda USL 4 Prato e il 103,5% dell'Azienda USL 7 Siena. Relativamente alla prima Azienda l'indicatore, seppur non ottimale, è in netta ripresa rispetto all'anno precedente (circa 12 punti percentuali in più), ma la situazione non può certo considerarsi risolta: a seguito di una serie di valutazioni per l'implementazione dello screening regionale con test HPV, questo territorio, ancora nel 2016, presenta importanti problematiche in merito ai tempi di attesa sia dei referti negativi che della esecuzione degli approfondimenti. Si auspica che le logiche di ottimizzazione e le economie di scala determinate dalla riorganizzazione regionale in tre Aziende USL comportino da una parte un rapido passaggio al test HPV primario e dall'altra una tempestiva normalizzazione nella cadenza degli inviti a Pap test. Anche l'Azienda USL 8 Arezzo presenta un calo di poco più di due punti percentuali e comunque si registra un trend in calo nell'ultimo triennio alquanto preoccupante, ma si auspica che le problematiche strutturali e organizzative esistenti possano risentire positivamente dell'imminente passaggio a screening con HPV test. La situazione fiorentina è differente: si registra una riduzione di estensione di circa 7 punti percentuali. La motivazione non è legata a problemi organizzativi, anzi il programma è ormai a regime anche con il test HPV primario, ma all'anagrafe. ISPO, che esercita questa attività per conto della ASF di Firenze, non è autorizzato ad accedere per porre modifiche all'anagrafe aziendale che risulta fortemente inadeguata in termini di correttezza degli indirizzi a cui inviare le lettere. Di conseguenza, ISPO è costretto a sostenere i costi di tale inadeguatezza, più volte segnalata all'Azienda, fornendo ore/uomo per la verifica e la correzione manuale degli indirizzi errati. In attesa dei correttivi all'anagrafe da parte degli uffici competenti di ASF, la Direzione di ISPO, in stretta collaborazione con ESTAR, ha anche previsto di mettere a punto delle azioni correttive migliorative sistematiche i cui effetti saranno evidenti a partire dalla fine

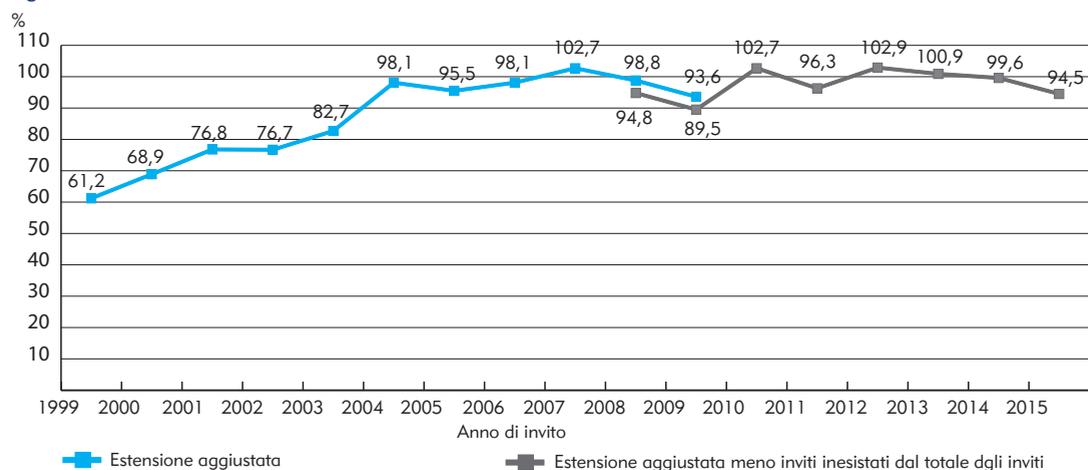
del 2016 - inizio 2017. Si sottolinea che, se Firenze non avesse registrato un tal numero di inviti inesitati, la sua estensione andrebbe oltre il valore del 100%.

La percentuale di inviti inesitati, media regionale [tabella 5 in Appendice] pari al 4,6%, è in lievissimo aumento rispetto al 2014 (4,4%) e l'analisi temporale evidenzia che questa è una tendenza che data ormai da 3 anni. Questo andamento è in gran parte legato alle numerosità fiorentine, ma si segnala che anche le Aziende USL 3 Pistoia e USL 4 Prato continuano ad essere in sofferenza seppure in miglioramento rispetto all'anno precedente. Per queste tre Aziende USL le problematiche si confermano sempre le stesse: il non adeguato aggiornamento delle liste anagrafiche, sia per un'integrazione e connessione inadeguate con le anagrafi comunali sia per problematiche interne di organizzazione ed integrazione tra applicativi. Come già osservato, la quota di inesitati è sostanzialmente a carico dei residenti appartenenti a Paesi a Forte Pressione Migratoria (PFPM) che cambiando spesso lavoro, cambiano di conseguenza residenza con tempi che non si allineano alle periodicità degli aggiornamenti delle anagrafi.

Relativamente all'andamento temporale [figura 3] l'estensione si attesta in calo nell'ultimo triennio anche se rimangono tra i valori più elevati del panorama italiano.

Infine una considerazione sulle modalità di calcolo future di questo indicatore. L'introduzione del test HPV che prevede un intervallo quinquennale (mentre lo screening con Pap test lo prevede triennale) determinerà una necessità di cambiamento di calcolo. È stato proposto a livello nazionale di valorizzare a 5/3 l'invito e il test con HPV rispetto all'invito e al test con Pap. Non sappiamo al momento quando tale indicazione entrerà nelle modalità di calcolo accettate a livello nazionale. Sulla base di tale indicazione la copertura dell'intera Regione Toscana risulterebbe quest'anno pari al 112%.

Figura 3 - Andamento temporale dell'estensione aggiustata<sup>§</sup> degli inviti (%) dello screening cervicale nella regione Toscana - Periodo 1999-2015



§ = estensione aggiustata per esclusioni prima dell'invito.

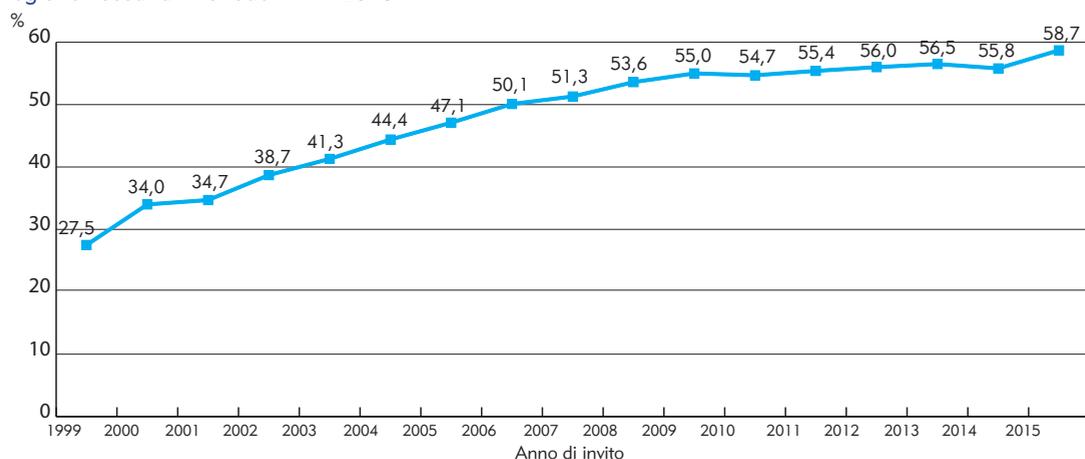
Nel 2015 hanno risposto all'invito effettuando un Pap test o un test HPV 171.185 donne [tabella 6 in Appendice]. L'adesione all'invito aggiustata per inviti inesitati ed esclusioni dopo l'invito varia fra i diversi programmi dal 48,7% dell'Azienda USL 12 di Viareggio al 72% dell'Azienda USL 1 Massa e Carrara, con una media regionale del 58,7%, tra le migliori registrate in Italia. Ben 4 Aziende USL (Massa e Carrara, Prato, Grosseto e Firenze) presentano valori oltre il 60%. Tali risultati sono da considerarsi eccellenti considerato che le donne scelgono spesso l'alternativa dello screening opportunistico. L'adesione all'invito a test HPV primario [tabella 7 in Appendice] mostra performance molto buone per Grosseto e Firenze, superiori al 60%, mentre per Viareggio il valore è inferiore al 50%. I bassi valori di adesione complessivi registrati in questa Azienda USL sono di difficile interpretazione, ma sono ben conosciute le difficoltà organizzative e gestionali che questa Azienda sta vivendo da qualche anno e si confida che la riorganizzazione di Area Vasta possa farsi carico di queste problematiche individuando efficaci azioni di miglioramento. Benché al di sotto del 60% le Aziende USL di Pisa, Siena ed Empoli mostrano un miglioramento rispetto all'anno precedente. Relativa-

mente alle Aziende USL 3 Pistoia e 4 Prato il dato 2015 si presenta buono, ma è necessario segnalare che potrebbe esserci un peggioramento nel 2016 dovuto a criticità organizzative e ad un non tempestivo adeguamento al programma regionale di screening con test HPV primario.

L'andamento temporale dell'indicatore [figura 4] mostra una crescita continua fino al 2009, poi una stabilizzazione intorno a 55-56% per 6 anni e una ripresa della crescita nell'ultimo anno.

#### 4. ESTENSIONE E ADESIONE DEI PROGRAMMI DI SCREENING COLORETTALE

Nell'anno 2015 l'estensione aggiustata per utenti esclusi prima dell'invito è in aumento di 11 punti percentuali rispetto al 2014 (99,5% versus 88,4%, [tabella 8 in Appendice]). Il valore dell'indicatore risente del fatto che alcune Aziende sembrerebbero invitare ad intervalli più ravvicinati dei 24 mesi raccomandati, mentre altre adotterebbero modalità di estrazione dei dati particolari e non uniformi a quelle di altri programmi. A questo proposito l'Azienda

Figura 4 - Andamento temporale dell'adesione aggiustata<sup>§</sup> all'invito (%) dello screening cervicale nella regione Toscana - Periodo 1999-2015


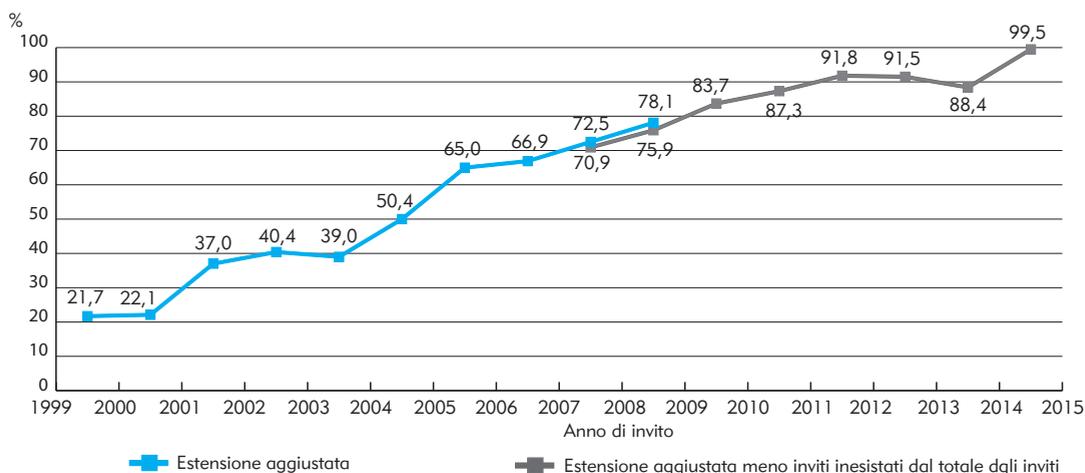
§ = adesione aggiustata per inviti inesitati ed esclusioni dopo l'invito.

USL 1 Massa e Carrara ha registrato un valore del 130,8% a fronte di un valore del 97,6% nell'anno precedente. Sono quindi necessarie valutazioni per comprendere l'elevato numero di esclusioni prima dell'invito operate da questa Azienda. L'Azienda USL 4 Prato che nel 2014 aveva registrato un'estensione del 28,6% dovuta a carenze di personale medico, ha cercato di compensare il ritardo invitando il 112,5% della popolazione avente diritto. Finalmente anche l'Azienda USL 3 Pistoia è riuscita, dopo molti anni, a raggiungere un buon valore (62%) che, seppur non ottimale, dimostra l'impegno del programma nel cercare di risolvere le criticità organizzative. A seguito della site visit al programma effettuata nel 2015 è emerso che per rispondere pienamente a questo Livello Essenziale di Assistenza era necessario incrementare il personale impegnato nell'approfondimento diagnostico. Si auspica che la recente istituzione della Azienda USL Centro possa permettere sinergie e ottimizzazioni tali da portare rapidamente questo territorio al raggiungimento dell'obiettivo. Nel complesso, a parte Pistoia, tutte le Aziende USL superano il valore del 90%. La percentuale di inviti inesitati [tabella 9 in Appendice] di questa fascia di popolazione bersaglio interessata dallo screening colorettole (50-70 anni), seppur contenuta (2,9%), mostra un lieve progressivo aumento nell'ultimo

triennio. Come già osservato per i precedenti due programmi di screening, le Aziende USL 3 Pistoia e 10 Firenze presentano le maggiori criticità (4,1% e 6,9%). Anche le Aziende USL 9 Grosseto e 12 di Viareggio esprimono valori superiori alla media regionale. Nella figura 5 è illustrato l'andamento temporale dell'estensione aggiustata. L'adesione all'invito media regionale [tabella 10 in Appendice] è stata pari al 49,4%, in riduzione di 2,6 punti percentuali rispetto all'anno precedente. Ben 5 Aziende USL registrano valori inferiori al 50%. In particolare le Aziende USL 4 Prato e 12 di Viareggio presentano rispettivamente valori del 39,2% e 30,3%. Entrambe queste Aziende hanno ricevuto una site visit: il programma di Prato ha appena inviato al Centro di Riferimento Regionale per la Prevenzione Oncologica il piano di miglioramento concordato, mentre la Direzione della ex Azienda USL 12 di Viareggio non ha mai corredato le azioni migliorative condivise con un crono programma denunciando quindi la mancata presa in carico delle problematiche evidenziate. Al di là del fatto che l'adesione al programma di screening del colon-retto risente delle ridotte capacità organizzative e della inadeguata facilitazione all'accesso da parte di alcuni programmi, è ormai evidente che questo intervento di sanità pubblica non riesce, mediamente, ad attrarre più della metà degli invitati. Quindi

## Estensione e adesione dei programmi di screening

Figura 5 - Andamento temporale dell'estensione aggiustata<sup>§</sup> (%) degli inviti dello screening coloretale nella regione Toscana - Periodo 1999-2015

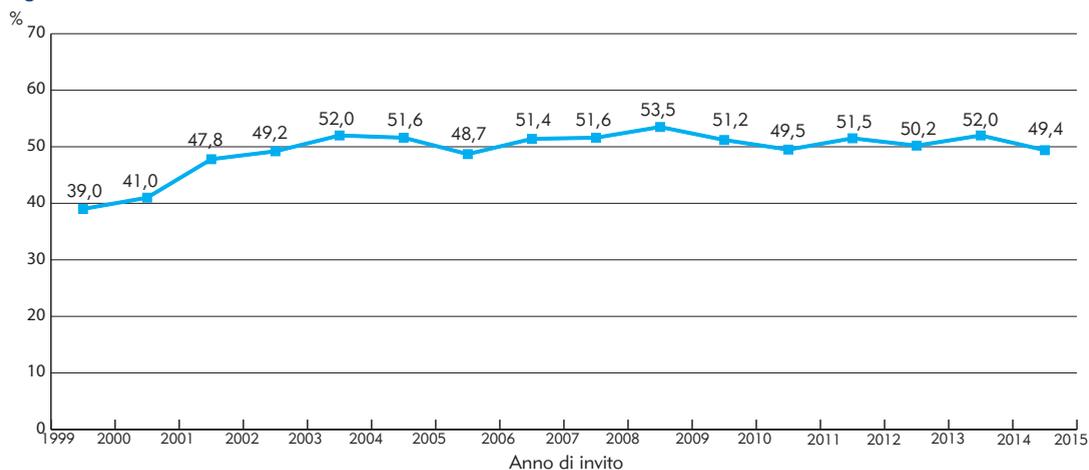


§ = estensione aggiustata per esclusioni prima dell'invito.

il primo passo è quello di rendere più efficiente l'organizzazione e la gestione ed in questo senso è necessario che il mandato istituzionale sia da parte del livello regionale che da parte del livello direzionale (Aziende USL e Direzioni alla programmazione di Area Vasta) sia forte. È però altresì necessario che siano studiate strategie alternative per rendere credibile questo intervento di sanità pubblica che è l'unico ad essersi realmente dimostrato costo efficace. A questo proposito è necessario che il livello regionale faccia realmente proprie le indicazioni del Piano Nazio-

nale di Prevenzione 2014-2018 e che supporti le Aziende nello studiare e realizzare modalità alternative di erogazione di questo LEA. A questo proposito si segnala che la Direzione di ISPO, pur nella penuria di risorse a disposizione, ha deciso di promuovere uno studio pilota che propone modalità di invito differenti dalle attuali e dettate dalle evidenze emergenti da studi di economia comportamentale. L'andamento temporale dell'adesione [figura 6] è fluttuante intorno a valori del 50% da circa un decennio.

Figura 6 - Andamento temporale dell'adesione aggiustata<sup>§</sup> all'invito (%) dello screening coloretale nella regione Toscana - Periodo 1999-2015



§ = adesione aggiustata per inviti inesitati ed esclusioni dopo l'invito.

## 5. L'ADESIONE DELLA POPOLAZIONE MIGRANTE

La popolazione migrante costituisce una porzione importante della popolazione bersaglio degli screening, ed è ormai noto che essa tende ad aderire meno ai programmi di prevenzione. Per analizzare il fenomeno in Regione Toscana, abbiamo diviso la popolazione invitata in proveniente da paesi a sviluppo avanzato (PSA) e da paesi a forte pressione migratoria (PFPM).

I nati nei PFPM sono stati considerati tutti insieme, anche se l'area di provenienza incide molto sulla cultura della prevenzione: mentre alcune etnie non si rivolgono quasi affatto agli screening, altre lo fanno quanto o forse più delle italiane.

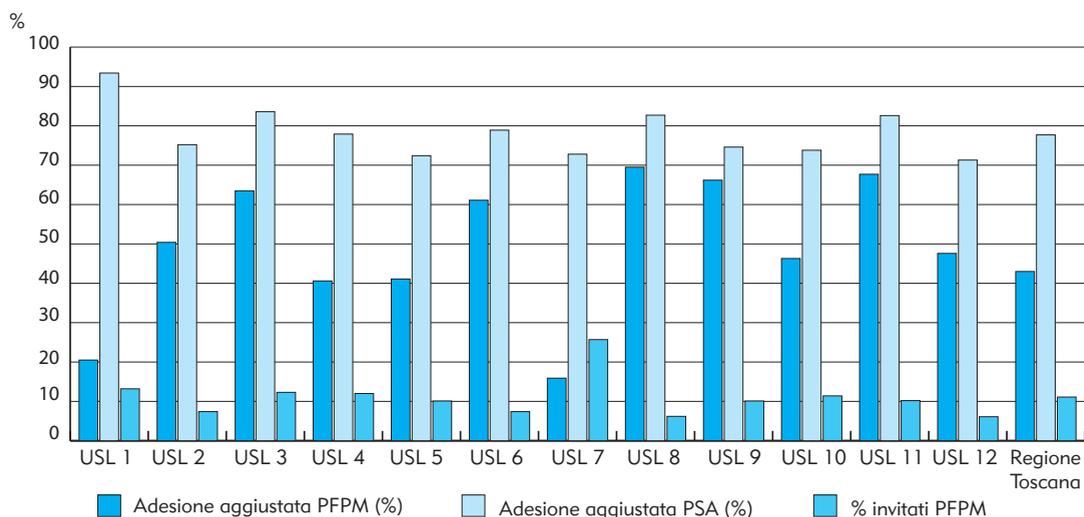
### 5.1 Adesione per paese di nascita

Per lo screening mammografico tutte le Aziende

USL sono state in grado di fornire il dato suddiviso per PFPM e PSA. L'adesione aggiustata nelle donne provenienti da PSA è superiore di oltre 30 punti percentuali rispetto al dato delle donne nate in PFPM (43% versus 77,7%). La differenza di partecipazione è estremamente variabile da un'Azienda USL ad un'altra [figura 7]. Contrariamente allo scorso anno non si osserva un livello di adesione maggiore nelle donne provenienti da PFPM nell'Azienda USL 8 Grosseto con una differenza rispetto a quelle appartenenti a PSA di circa 8,5 punti percentuali. Sensibilmente aumentata, rispetto allo scorso anno, la differenza invece nella Azienda USL 1 Massa e Carrara: una fluttuazione così marcata da un anno all'altro induce ad un approfondimento tecnico sulla modalità di estrazione dei dati. Tale considerazione è particolarmente vera se si confronta questo dato con quello del programma di screening cervicale in cui la differenza in adesione delle due popolazioni è molto contenuta.

L'Azienda USL 3 Pistoia non è stata in grado di

Figura 7 - Adesione aggiustata<sup>§</sup> all'invito (%) dello screening mammografico per Azienda USL per paese di nascita. Proporzione di donne invitate provenienti da PFPM sul totale delle donne invitate per Azienda USL e complessivo per la regione Toscana - Anno 2015



§ = adesione aggiustata per inviti inesitati ed esclusioni dopo l'invito.

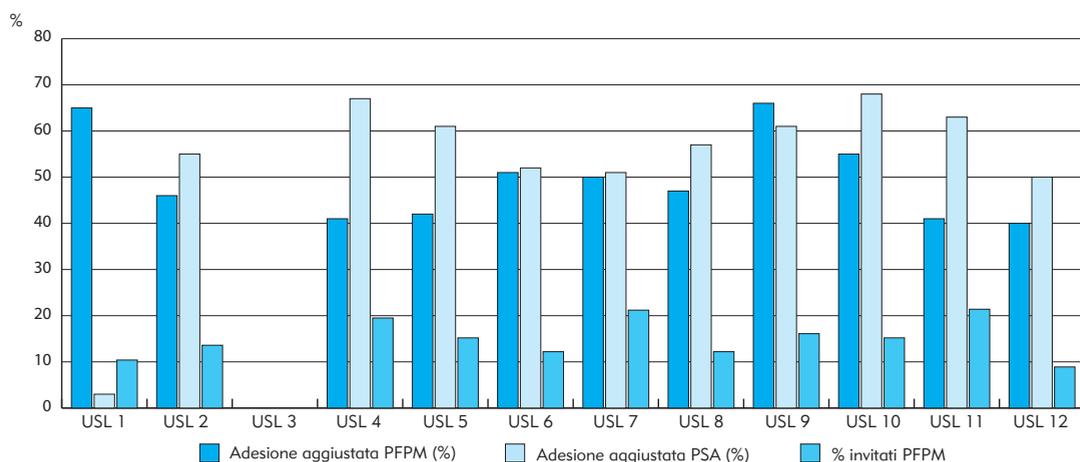
fornire il dato per lo screening del collo dell'utero. Considerazioni analoghe a quelle della mammella valgono per questo screening con un'adesione media (relativa ad 11 Aziende USL) aggiustata del 49,0% nelle donne provenienti da PFPM e del 60,6% nelle donne appartenenti a PSA [figura 8]. È opportuno precisare che in questo programma la proporzione di donne nate in PFPM è più elevata rispetto a quelle invitate al programma di screening mammografico essendo, nelle donne provenienti da PFPM, maggiore la quota di donne giovani. Come lo scorso anno, nell'Azienda USL 9 Grosseto si conferma una tendenza inversa rispetto all'andamento generale negli altri programmi con valore di adesione delle donne nate in PFPM lievemente superiore a quello delle donne nate nei PSA. Per le Aziende USL 6 Livorno e USL 7 Siena non si osservano differenze sensibili di partecipazione, mentre oltre 20 punti percentuali di differenza si osservano nelle Aziende USL 4 Prato e USL 11 Empoli. Nello screening coloretale l'Azienda USL 12 non è stata in grado di fornire il dato. Come negli altri due programmi, anche per lo

screening coloretale si osserva una certa variabilità tra un'Azienda e l'altra [figura 9]. Nelle Aziende USL 8 Arezzo e 9 Grosseto il dato è in linea con quello dell'anno precedente, ovvero non si osservano differenze sostanziali in termini di partecipazione, mentre nelle Aziende USL 4 Prato, USL 5 Pisa e USL 11 Empoli si osservano circa 20 punti percentuali di differenza.

## 6. L'ADESIONE ALLO SCREENING COLORETTALE PER GENERE

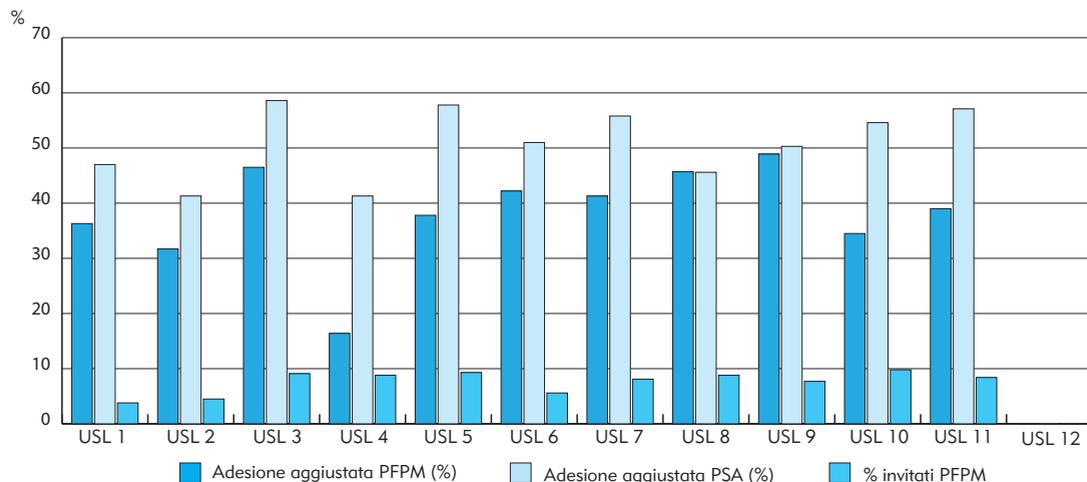
Il Comitato Regionale sulla Salute di Genere, in collaborazione con ISPO e con il Laboratorio Management e Sanità, ha deciso di monitorare l'adesione allo screening colo-rettale per genere e questo è il secondo anno di rilevazione. Come di consueto, le donne rispondono di più all'invito della ricerca del sangue occulto fecale rispetto agli uomini e la differenza registrata questo anno è di 4,7 punti percentuali (51,6% nelle femmine versus 46,9% nei maschi) [figura 10]. Questa differenza media regionale è sovrapponibile a quella osservata nel 2014.

Figura 8 - Adesione aggiustata<sup>§</sup> all'invito (%) dello screening cervicale per paese di nascita e per Azienda USL. Proporzione di donne invitate provenienti da paesi a forte pressione migratoria (PFPM) sul totale delle donne invitate per Azienda USL - Anno 2015



§ = adesione aggiustata per inviti inesitati ed esclusioni dopo l'invito.

Figura 9 - Adesione aggiustata<sup>§</sup> all'invito (%) dello screening coloretale per Azienda USL per paese di nascita. Proporzione di invitati provenienti da paesi a forte pressione migratoria PFPM sul totale invitati per Azienda USL - Anno 2015

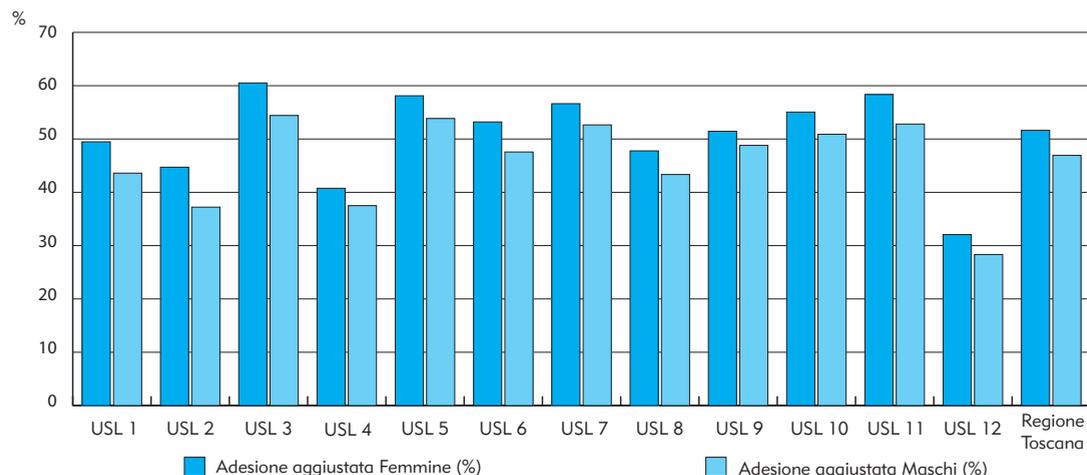


§ = adesione aggiustata per inviti inesitati ed esclusioni dopo l'invito.

Differenze inferiori ai 3,5 punti percentuali si osservano nelle Aziende USL 4 Prato e USL 9 Grosseto, mentre oltre 6 punti percentuali si registrano nelle Aziende USL 2 Lucca e USL 3 Pistoia. Non vi sono evidenze consolidate sulle migliori strategie per aumentare la partecipazione nei soggetti di sesso maschile. Alcune barriere alla partecipazione, specie nei soggetti più giovani ancora con un'occupazione lavorativa, possono essere rappresentate dalle carat-

teristiche del test che, per garantire una buona protezione, necessità di una ripetitività biennale. L'introduzione di tecnologie più invasive, come la colongrafia TC o la colonscopia totale, che garantiscono una copertura ben più lunga del test per la ricerca del sangue occulto fecale potrebbero essere alternative più apprezzate, ma è chiaramente necessario testarle in uno studio ad hoc.

Figura 10 - Adesione aggiustata<sup>§</sup> all'invito (%) dello screening coloretale per Azienda USL e genere - Anno 2015



### 7. CONCLUSIONI

I dati di estensione e partecipazione ai programmi di screening oncologico, pur mantenendosi tra i più alti nel panorama nazionale, nel complesso appaiono in peggioramento denunciando difficoltà organizzative e gestionali che si stanno sempre più chiaramente manifestando in una fase così delicata dal punto di vista sociale ed economico.

I cittadini toscani sembrano ancora esprimere fiducia nel sistema, ma difficoltà di programmazione e carenze di risorse che determinano una riduzione degli inviti o un ritardo nella erogazione delle prestazioni (ad esempio tempi molto lunghi per l'effettuazione dell'approfondimento diagnostico) rischiano di minare pro-

fondamente questo atto fiduciario. Il tumore della mammella e il tumore del colon-retto in particolare sono tumori tra i più frequenti nei due sessi e l'identificazione nelle fasi iniziali della malattia non solo condiziona la quantità di vita, ma anche la qualità favorendo interventi sempre più minimali e poco demolitivi. È quindi essenziale che i cittadini toscani possano contare su questi interventi di sanità pubblica. In questo senso è allora necessario che le Direzioni alla programmazione di Area Vasta, di recente nomina, concordino insieme ad ISPO e alle Direzioni Generali delle Aziende USL Centro, Nord-Ovest e Sud-Est una pianificazione strategica ricca di progettualità da realizzare in tempi medio-brevi.

## APPENDICE

Tabella 1 - Estensione (%) del numero di donne invitate rispetto alla teorica popolazione da invitare annualmente dei programmi di screening mammografico (metà della popolazione residente fra i 50 e i 69 anni) - Anno 2015. Confronto con l'estensione aggiustata (%) degli anni 2013 e 2014

Programmi	Pop. bersaglio annuale <sup>§</sup>	Donne escluse prima dell'invito anno 2015	Pop. invitata anno 2015	Inviti inesitati anno 2015	Estensione aggiustata <sup>#</sup> (%)		
					Anno 2015	Anno 2014	Anno 2013
Azienda USL 1 Massa e Carrara	14.447	1.811	15.208	93	119,6	101,5	115,9
Azienda USL 2 Lucca	15.509	461	15.100	54	100,0	87,2	100,7
Azienda USL 3 Pistoia	20.336	165	19.136	542	92,2	100,4	101,5
Azienda USL 4 Prato	16.857	0	12.408	222	72,3	109,7	68,3
Azienda USL 5 Pisa	23.731	91	22.965	415	95,4	97,0	82,2
Azienda USL 6 Livorno	25.357	598	22.759	313	90,7	90,5	92,9
Azienda USL 7 Siena	18.608	6	18.536	279	98,1	95,9	89,3
Azienda USL 8 Arezzo	23.780	1.632	18.927	146	84,8	94,8	87,3
Azienda USL 9 Grosseto	16.645	586	15.618	259	95,6	98,4	110,5
Azienda USL 10 Firenze	58.098	2.242	53.959	3.091	91,1	89,1	87,8
Azienda USL 11 Empoli	15.945	1.139	15.704	352	103,7	98,8	101,6
Azienda USL 12 di Viareggio	12.354	989	11.537	102	100,6	107,4	111,2
<b>Regione Toscana</b>	<b>261.664</b>	<b>9.720</b>	<b>241.857</b>	<b>5.868</b>	<b>93,7</b>	<b>95,8</b>	<b>93,1</b>

§ = metà della popolazione ISTAT al 31/12/2014 - [www.regione.toscana.it/statistiche/banca-dati-demografia](http://www.regione.toscana.it/statistiche/banca-dati-demografia) a cura del settore Sistema Informativo di supporto alle decisioni. Ufficio regionale di Statistica-dati Demo ISTAT.

# = estensione aggiustata:  $\text{invitati anno} - \text{inviti inesitati annui} / (\text{popolazione bersaglio annua} - \text{totale esclusi prima dell'invito nell'anno}) \times 100$ .

## Estensione e adesione dei programmi di screening

Tabella 2 - Inviti inesitati (%) sul totale delle donne invitate per Azienda USL e complessivo per la regione Toscana. Screening mammografico. Anni 2015, 2014 e 2013

Programmi	Inviti inesitati (%)		
	Anno 2015	Anno 2014	Anno 2013
Azienda USL 1 Massa e Carrara	0,6	1,4	0,7
Azienda USL 2 Lucca	0,4	0,1	0,5
Azienda USL 3 Pistoia	2,8	2,7	2,2
Azienda USL 4 Prato	1,8	1,5	0,2
Azienda USL 5 Pisa	1,8	0,3	2,1
Azienda USL 6 Livorno	1,4	1,3	1,3
Azienda USL 7 Siena	1,5	2,5	3,5
Azienda USL 8 Arezzo	0,8	1,9	1,2
Azienda USL 9 Grosseto	1,7	2,7	2,4
Azienda USL 10 Firenze	5,7	3,2	2,7
Azienda USL 11 Empoli	2,2	1,9	2,4
Azienda USL 12 di Viareggio	0,9	0,7	2,0
<b>Regione Toscana</b>	<b>2,4</b>	<b>1,9</b>	<b>1,9</b>

Tabella 3 - Popolazione invitata, inviti inesitati, adesione all'invito aggiustata dello screening mammografico nella regione Toscana - Anno 2015. Confronto con l'adesione aggiustata<sup>§</sup> (%) negli anni 2014, 2013, 2012

Programmi	Pop. Invitata (N.)	Inviti inesitati (N.)	Donne escluse dopo l'invito (N.)	Donne Rispondenti (N.)	Adesione aggiustata <sup>§</sup> (%)			
					Anno 2015	Anno 2014	Anno 2013	Anno 2012
Azienda USL 1 Massa e Carrara	15.208	93	512	12.261	84,0	89,6	84,5	86,2
Azienda USL 2 Lucca	15.100	54	623	10.593	73,4	68,0	69,1	57,5
Azienda USL 3 Pistoia	19.136	542	1.041	14.292	81,4	80,1	83,0	76,6
Azienda USL 4 Prato	12.408	222	586	8.540	73,6	74,5	81,6	75,2
Azienda USL 5 Pisa	22.965	415	2.254	14.089	69,4	58,5	69,2	66,2
Azienda USL 6 Livorno	22.759	313	1.017	16.657	77,7	78,1	76,6	74,3
Azienda USL 7 Siena	18.536	279	38	10.662	58,5	62,6	63,1	74,6
Azienda USL 8 Arezzo	18.927	146	1.431	14.227	82,0	72,1	71,9	71,7
Azienda USL 9 Grosseto	15.618	259	1.513	10.231	73,9	73,5	67,5	66,3
Azienda USL 10 Firenze	53.959	3.091	3.823	33.506	71,2	73,3	70,8	73,7
Azienda USL 11 Empoli	15.704	352	1.068	11.621	81,4	78,2	80,0	80,5
Azienda USL 12 di Viareggio	11.537	102	315	7.778	69,9	62,6	68,0	66,3
<b>Regione Toscana</b>	<b>241.857</b>	<b>5.868</b>	<b>14.221</b>	<b>164.457</b>	<b>74,2</b>	<b>72,5</b>	<b>73,3</b>	<b>72,6</b>

§ = adesione aggiustata: Donne rispondenti/(popolazione invitata-inviti inesitati-totale escluse dopo invito) x 100.

## Estensione e adesione dei programmi di screening

Tabella 4 - Estensione (%) del numero di donne invitate rispetto alla teorica popolazione da invitare annualmente dei programmi di screening cervicale (un terzo della popolazione residente fra i 25 e i 64 anni) - Anno 2015. Confronto con l'estensione aggiustata (%) degli anni 2014 e 2013

Programmi	Pop. Bersaglio/ anno <sup>§</sup> (N.)	Donne escluse prima dell'invito (N.)	Inviti inesitati (N.)	Donne invitate (N.)	Estensione aggiustata <sup>#</sup> (%)		
					Anno 2015	Anno 2014	Anno 2013
Azienda USL 1 Massa e Carrara	18.098	4.043	180	13.625	95,7	124,9	141,6
Azienda USL 2 Lucca	20.497	586	167	19.165	95,4	95,9	89,0
Azienda USL 3 Pistoia	27.011	1.385	1.249	24.683	91,4	99,5	96,1
Azienda USL 4 Prato	23.507	0	663	21.056	86,8	74,9	96,9
Azienda USL 5 Pisa	31.429	580	599	30.243	96,1	120,7	92,9
Azienda USL 6 Livorno	31.788	404	799	32.687	101,6	98,6	101,4
Azienda USL 7 Siena	24.538	1.275	395	24.468	103,5	98,3	108
Azienda USL 8 Arezzo	31.638	1.383	713	27.910	89,9	91,4	97,1
Azienda USL 9 Grosseto ^	20.481	941	621	20.471	101,6	95,2	100,4
Azienda USL 10 Firenze ^	76.585	4.421	8.593	73.469	89,9	96,2	103,0
Azienda USL 11 Empoli	22.077	362	663	22.078	98,6	106,8	94,2
Azienda USL 12 di Viareggio ^	15.573	529	254	14.219	92,8	103,7	106,3
<b>Regione Toscana</b>	<b>343.222</b>	<b>15.909</b>	<b>14.896</b>	<b>324.074</b>	<b>94,5</b>	<b>99,6</b>	<b>100,9</b>

§ = un terzo della popolazione ISTAT 25-64 anni al 31/12/2014 – [www.regione.toscana.it/statistiche/banca-dati-demografia](http://www.regione.toscana.it/statistiche/banca-dati-demografia) a cura del settore Sistema Informativo di supporto alle decisioni. Ufficio regionale di Statistica-dati Demo ISTAT.

# = estensione aggiustata per donne escluse prima dell'invito con sottrazione degli inviti inesitati dal totale degli inviti.

^ = Aziende USL 9, USL 10 e USL 12: nel 2013 è iniziata l'implementazione progressiva dello screening cervicale con test HPV per le fasce di età 34-64 anni.

Tabella 5 - Inviti inesitati (%) sul totale delle donne invitate per Azienda USL e complessivo per la regione Toscana. Anni 2015, 2014 e 2013

Programmi	Inviti inesitati (%)		
	Anno 2015	Anno 2014	Anno 2013
Azienda USL 1 Massa e Carrara	1,3	2,1	0,8
Azienda USL 2 Lucca	0,9	0,5	0,7
Azienda USL 3 Pistoia	5,1	6,7	8,8
Azienda USL 4 Prato	3,1	4,1	0,2
Azienda USL 5 Pisa	2,0	0,9	2,0
Azienda USL 6 Livorno	2,4	2,5	3,0
Azienda USL 7 Siena	1,6	3,9	1,6
Azienda USL 8 Arezzo	2,6	2,7	2,7
Azienda USL 9 Grosseto <sup>§</sup>	3,0	4,6	3,9
Azienda USL 10 Firenze <sup>§</sup>	11,7	10	6,5
Azienda USL 11 Empoli	3,0	2,9	4,5
Azienda USL 12 di Viareggio <sup>§</sup>	1,8	1,4	3,1
<b>Regione Toscana</b>	<b>4,6</b>	<b>4,4</b>	<b>3,7</b>

§ = Aziende USL 9, USL 10 e USL 12: nel 2013 è iniziata l'implementazione progressiva dello screening cervicale con test HPV per le fasce di età 34-64 anni.

## Estensione e adesione dei programmi di screening

Tabella 6 - Adesione all'invito dei programmi di screening cervicale - Anno 2015. Confronto con l'adesione aggiustata (%) negli anni 2014 e 2013

Programmi	Popolazione invitata (N.)	Inviti inesitati (N.)	Donne escluse dopo l'invito (N.)	Donne rispondenti (N.)	Adesione aggiustata <sup>§</sup> (%)		
					Anno 2015	Anno 2014	Anno 2013
Azienda USL 1 Massa e Carrara	13.625	180	932	9.006	72,0	62,7	64,9
Azienda USL 2 Lucca	19.165	167	1.305	9.536	53,9	59,6	58,5
Azienda USL 3 Pistoia	24.683	1.249	827	12.436	55,0	55,9	54,4
Azienda USL 4 Prato	21.056	663	1.152	11.987	62,3	62,4	58,1
Azienda USL 5 Pisa	30.243	599	3.197	15.284	57,8	48,0	62,2
Azienda USL 6 Livorno	32.687	799	2.131	15.523	52,2	52,7	53,5
Azienda USL 7 Siena	24.468	395	9	12.269	51,0	44,8	46
Azienda USL 8 Arezzo	27.910	713	3.783	13.128	56,1	62,2	55,6
Azienda USL 9 Grosseto <sup>#</sup>	20.471	621	2.061	10.926	61,4	62,1	53,9
Azienda USL 10 Firenze <sup>#</sup>	73.469	8.593	1.548	42.022	66,4	60,2	58,1
Azienda USL 11 Empoli	22.078	663	376	12.273	58,3	52,4	58,3
Azienda USL 12 di Viareggio <sup>#</sup>	14.219	254	7	6.795	48,7	45,4	52,2
<b>Regione Toscana</b>	<b>324.074</b>	<b>14.896</b>	<b>17.328</b>	<b>171.185</b>	<b>58,7</b>	<b>55,8</b>	<b>56,5</b>

§ = adesione aggiustata per inviti inesitati e donne escluse dopo l'invito.

# = Aziende USL 9, USL 10 e USL 12: nel 2013 è iniziata l'implementazione progressiva dello screening cervicale con test HPV per le fasce di età 34-64 anni.

Tabella 7 - Estensione (%) del numero di persone invitate rispetto alla teorica popolazione da invitare annualmente dei programmi di screening coloretale (metà della popolazione residente fra i 50 e i 70 anni) - Anno 2015. Confronto con l'estensione aggiustata (%) degli anni 2013 e 2014

Programmi	Pop. Bersaglio/ anno <sup>§</sup> (N.)	Donne escluse prima dell'invito (N.)	Inviti inesitati (N.)	Persone invitate (N.)	Estensione aggiustata <sup>#</sup> (%)		
					Anno 2015	Anno 2014	Anno 2013
Azienda USL 1 Massa e Carrara	29.293	7.220	406	29.280	130,8	97,6	106,2
Azienda USL 2 Lucca	31.648	853	164	29.277	94,4	96,4	98,0
Azienda USL 3 Pistoia	40.882	1.336	1.050	25.552	62,0	32,4	28,8
Azienda USL 4 Prato	33.750	0	419	38.390	112,5	28,6	68,2
Azienda USL 5 Pisa	47.521	219	560	44.069	92,0	101,6	100,8
Azienda USL 6 Livorno	50.736	1.615	808	50.563	101,3	96,8	102,1
Azienda USL 7 Siena	37.069	159	308	35.623	95,7	95,3	80,7
Azienda USL 8 Arezzo	48.062	2.870	751	49.545	108,0	102,3	100,7
Azienda USL 9 Grosseto	33.232	1.128	985	33.161	100,2	94,9	101,8
Azienda USL 10 Firenze	115.244	8.647	8.091	117.831	102,9	98,2	104,7
Azienda USL 11 Empoli	32.152	1.326	688	31.899	101,3	95,4	103,5
Azienda USL 12 di Viareggio	24.673	439	787	25.720	102,9	98,6	61,3
<b>Regione Toscana</b>	<b>524.262</b>	<b>25.812</b>	<b>15.017</b>	<b>510.910</b>	<b>99,5</b>	<b>88,4</b>	<b>91,5</b>

§ = metà della popolazione ISTAT 50-70 anni al 31/12/2014 –www.regione.toscana.it/statistiche/banca-dati-demografia a cura del settore Sistema Informativo di supporto alle decisioni. Ufficio regionale di Statistica-dati Demo ISTAT.

# = estensione aggiustata ONS per donne escluse prima dell'invito e sottrazione degli inviti inesitati dal totale delle persone invitate.

## Estensione e adesione dei programmi di screening

Tabella 8 - Inviti inesitati (%) sul totale delle persone invitate per Azienda USL e complessivo per la regione Toscana per lo screening coloretale. Anni 2013, 2014 e 2015

Programmi	Inviti inesitati (%)		
	Anno 2015	Anno 2014	Anno 2013
Azienda USL 1 Massa e Carrara	1,4	1,7	0,5
Azienda USL 2 Lucca	0,6	0,4	0,7
Azienda USL 3 Pistoia	4,1	3,2	4,1
Azienda USL 4 Prato	1,1	3,8	0,0
Azienda USL 5 Pisa	1,3	0,6	2,5
Azienda USL 6 Livorno	1,6	1,7	1,7
Azienda USL 7 Siena	0,9	2,1	1,0
Azienda USL 8 Arezzo	1,5	1,1	2,4
Azienda USL 9 Grosseto <sup>§</sup>	3,0	3,6	3,5
Azienda USL 10 Firenze <sup>§</sup>	6,9	5,4	3,1
Azienda USL 11 Empoli	2,2	2,3	2,3
Azienda USL 12 di Viareggio <sup>§</sup>	3,1	2,5	3,7
<b>Regione Toscana</b>	<b>2,9</b>	<b>2,7</b>	<b>2,2</b>

§ = Aziende USL 9, USL 10 e USL 12: nel 2013 è iniziata l'implementazione progressiva dello screening cervicale con test HPV per le fasce di età 34-64 anni.

Tabella 9 - Adesione all'invito (%) dei programmi di screening coloretale - Anno 2015. Confronto con l'adesione aggiustata (%) negli anni 2013 e 2014

Programmi	Popolazione invitata	Inviti inesitati	Persone escluse dopo l'invito	Persone rispondenti	Adesione aggiustata <sup>§</sup> (%)		
					Anno 2015	Anno 2014	Anno 2013
Azienda USL 1 Massa e Carrara	29.280	406	557	13.197	46,6	54,3	49,7
Azienda USL 2 Lucca	29.227	164	782	11.582	41,0	43,7	43,2
Azienda USL 3 Pistoia	25.552	1.050	457	13.860	57,6	55,1	52,5
Azienda USL 4 Prato	38.390	419	20	14.880	39,2	46,1	45,4
Azienda USL 5 Pisa	44.069	560	302	24.223	56,1	54,1	52,5
Azienda USL 6 Livorno	50.563	808	606	24.832	50,5	51,4	51,7
Azienda USL 7 Siena	35.623	308	667	18.956	54,7	60,0	48,9
Azienda USL 8 Arezzo	49.545	751	3.037	20.868	45,6	58,5	45,5
Azienda USL 9 Grosseto	33.161	985	2.007	15.147	50,2	49,4	44,8
Azienda USL 10 Firenze	117.831	8.091	353	58.069	53,1	51,5	53,8
Azienda USL 11 Empoli	31.899	688	1.142	16.745	55,7	61,1	59,5
Azienda USL 12 di Viareggio	25.720	787	215	7.487	30,3	28,6	36,4
<b>Regione Toscana</b>	<b>510.860</b>	<b>15.017</b>	<b>10.145</b>	<b>239.846</b>	<b>49,4</b>	<b>52,0</b>	<b>50,2</b>

§ = adesione aggiustata per inviti inesitati e persone escluse dopo l'invito.



---

# **LE PERFORMANCE DEI PROGRAMMI ONCOLOGICI REGIONALI ANNO 2015: SCREENING MAMMOGRAFICO**

Patrizia Falini, Paola Mantellini, Paola Piccini, Marco Zappa

---

### 1. INTRODUZIONE

In Toscana il programma di screening mammografico è attivo su tutto il territorio regionale fin dall'anno 2000. Con la delibera GRT 875/2016 il sistema di accesso e offerta delle prestazioni relative alla diagnosi di tumore alla mammella è stato recentemente riorganizzato estendendo il percorso di screening alle donne nella fascia di età 45-74 anni.

Elementi determinanti a garanzia della massima efficacia di un programma di screening organizzato sono l'offerta del test di screening a tutta la popolazione avente diritto e l'elevata partecipazione dei cittadini all'invito. In realtà, se il raggiungimento di questi due obiettivi non è accompagnato da elevati livelli di qualità nella erogazione del test di screening e dei relativi approfondimenti diagnostici i risultati possono non essere pienamente assicurati; la scarsa qualità di quanto offerto potrebbe esercitare effetti negativi potenti disincentivando i cittadini alla partecipazione.

La raccolta dei parametri e il monitoraggio delle performance di programmi di screening è dunque un passo fondamentale nel processo di valutazione della qualità, necessario per cogliere criticità e sofferenze al fine di individuare contromisure efficaci.

### 2. RICHIAMI PER APPROFONDIMENTI DIAGNOSTICI

Il tasso di richiamo per approfondimenti costituisce l'indicatore principale della specificità diagnostica del programma nella fase di primo livello; esso deve essere ragionevolmente basso in quanto richiami con esito di benignità o normalità rappresentano un effetto negativo dello screening, causando ansia per la donna oltre a costi aggiuntivi per il programma. I valori standard individuati da Gruppo Italiano per lo Screening Mammografico (GISMa) sono < 7% (accettabile) e < 5% (desiderabile) per

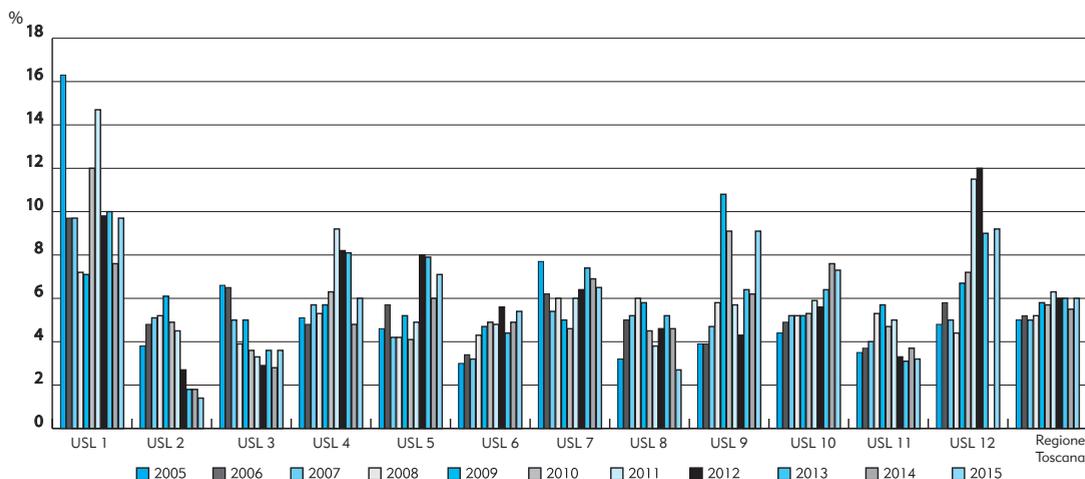
i primi passaggi, < 5% (accettabile) e < 3% (desiderabile) per i passaggi di screening successivi al primo.

In Appendice, tabella 1, sono riportati il tasso di richiamo globale grezzo e quello standardizzato, quest'ultimo calcolato per tener conto della diversa struttura della popolazione.

Il dato medio regionale standardizzato per primi esami ed esami ripetuti raggiunge il 15% e il 6% rispettivamente. Il tasso di richiamo ai primi esami, ormai in gran parte riferito a donne nella fascia di età 50-55 anni, registra un lieve aumento (+2%) e permane al di sopra dello standard massimo accettabile per oltre il 70% dei programmi; solo 2 Aziende USL (Lucca ed Empoli) presentano valori del tasso standardizzato entro lo standard accettabile raccomandato; in altre il tasso permane negli anni molto elevato superando il 20% (Massa e Carrara, Siena e Grosseto).

Migliore e più stabile la situazione per gli esami ripetuti [figura 1]: in questo caso 4 Aziende USL presentano valori entro lo standard accettabile raccomandato (Lucca, Pistoia, Arezzo, Empoli). La diminuzione registrata nell'Azienda USL 8 Arezzo potrebbe in parte essere legata a modifiche di software. Ben 5 Aziende (USL 1 Massa e Carrara, USL 5 Pisa, USL 6 Livorno, USL 9 Grosseto, USL 12 di Viareggio) registrano un tasso di early recall superiore allo standard raccomandato [figura 2]; fra queste le Aziende USL 5 Pisa, USL 6 Livorno e USL 12 di Viareggio ricorrono ai richiami intermedi da 1° livello che non sono in alcun modo raccomandati dalle Linee Guida Europee e dal GISMa. Il dato relativo al programma di Pisa registra una considerevole diminuzione rispetto allo scorso anno, mentre le Aziende USL 1 Massa e Carrara (questa relativamente ai richiami intermedi di secondo livello) e USL 6 Livorno presentano valori elevati pressoché costanti; sarà necessario analizzare in profondità le cause di questa criticità anche attraverso un percorso di site visit al fine di condividere opportune contromisure.

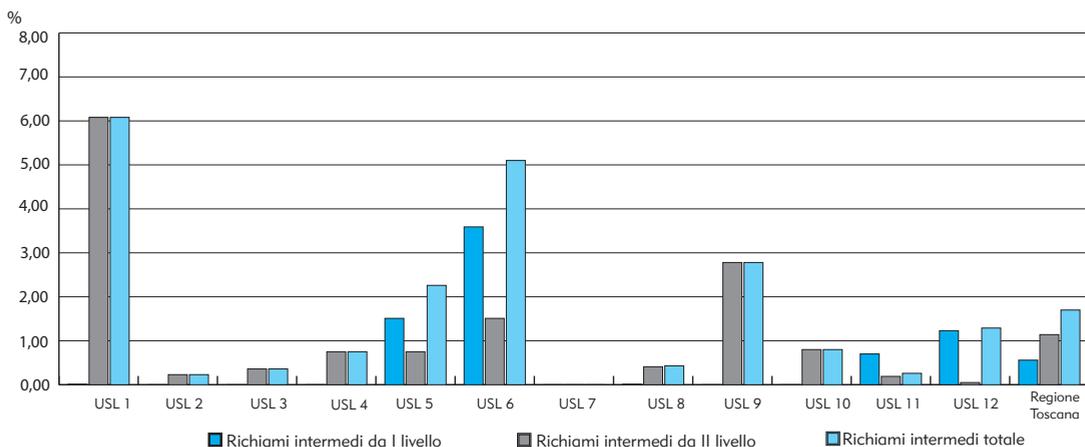
Figura 1 - Andamento del tasso di richiamo per Azienda USL - Esami successivi - Periodo 2005-2015



Ai fini di una corretta analisi del tasso di richiamo è importante distinguere il tasso di ripetizione per motivi tecnici (indice dell'efficienza tecnica ed organizzativa) da quello per sintomi e per anomalie mammografica [tabella 2 in Appendice]. L'indicatore, per quanto in alcuni casi forse sottostimato, presenta valori contenuti, al di sotto di del livello desiderabile; nell'Azienda USL 5 Pisa il tasso dell'1,9% è probabilmente ancora espressione della frammentazione dei volumi di attività tra i tecnici di radiologia rilevata nel corso della site visit condotta nello scorso anno; l'analisi aveva evidenziato la necessità di un re-training sul

campo effettuato, nei mesi successivi alla site visit, dal Centro di Riferimento Regionale per la Prevenzione Oncologica oltre ad una riduzione del numero degli operatori da dedicare a questa attività. L'Azienda USL 9 Grosseto nel 2015 non è stata in grado di fornire il dato completo ma, sempre a seguito di una site visit, ha portato avanti un progetto di miglioramento effettuando modifiche al software che hanno permesso la registrazione dei richiami tecnici e per sintomi dal 1° gennaio 2016. Nel corso della stessa site visit è stata comunque rilevata una scarsa performance della qualità tecnica.

Figura 2 - Tasso di richiamo intermedio anticipato I, Il livello e totale per Azienda USL - Anno 2015



nota: l'azienda USL 7 non è stata in grado di fornire il dato.

### 3. LESIONI OPERATE ED INDICATORI DI ESITO

I dati relativi alle 933 lesioni operate e agli indicatori di esito sono riportati nelle tabelle 3, 4, 5 e 6 in Appendice al presente capitolo. Non è stato possibile recuperare dati utili per il calcolo degli indicatori in 70 donne ovvero nel 7% dei casi con indicazione al trattamento. L'Azienda USL 12 Viareggio è quella che presenta maggiori criticità nel recupero delle informazioni.

Il rapporto B/M calcolato sulle pazienti sottoposte a trattamento chirurgico ed è un ottimo indicatore della specificità diagnostica del programma al fine di monitorare l'eventuale sovra-trattamento.

L'indicatore agli esami successivi si conferma stabile ed adeguato per tutte le Aziende USL mentre ai primi esami, certamente più instabili a causa della scarsa numerosità, registra valori superiori allo 0,5 in tre Aziende USL (Prato, Pisa, Viareggio). Tutte le Aziende rientrano comunque all'interno degli standard raccomandato dal GISMa.

Il tasso di identificazione totale (detection rate, DR) è un indicatore di processo e corrisponde al numero di carcinomi diagnosticati ogni 1.000 donne esaminate. Sono stati calcolati il tasso grezzo totale e il tasso standardizzato diretto sulla popolazione europea per la fascia di età 50-69 anni, suddivisi per primi esami ed esami ripetuti. Per problematiche di calcolo sull'ultima fascia di età (70 anni e più), il tasso standardizzato è stato troncato a 69 anni anche per i programmi che invitano le donne fino a 70 - 74 anni. Nella stessa tabella è inoltre riportato il rapporto Prevalenza/Incidenza (P/I; standard accettabile: 1,5 Incidenza Attesa; standard desiderabile: >1,5 Incidenza Attesa), ovvero il rapporto fra i cancri diagnosticati allo screening e quelli attesi nella popolazione esaminata in base all'incidenza pre-screening, calcolato sulle fasce di età quinquennali. Per rendere i dati confrontabili con quelli forniti dal Registro Tumori della Regione Toscana

(RTRT) si sono considerate solo le lesioni invasive e ai fini del calcolo per tutte le Aziende USL è stato utilizzato il tasso di incidenza per fasce di età quinquennali del suddetto Registro e relativo al periodo precedente all'inizio dello screening. Dal momento che questo attualmente l'unico dato di incidenza disponibile per la Toscana il rapporto P/I deve essere considerato un parametro puramente indicativo.

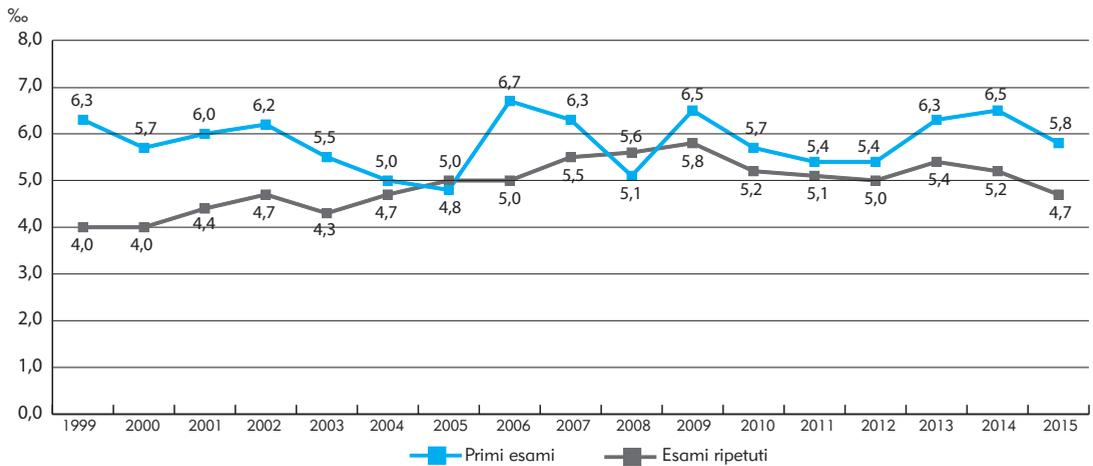
La valutazione del tasso di identificazione ai primi esami deve essere operata con estrema cautela; essa è infatti influenzata dalla bassa numerosità della casistica, dalla quota elevata di donne più giovani e dalla possibile intercettazione dei casi prevalenti.

In merito agli esami ripetuti l'analisi congiunta del tasso standardizzato e del rapporto P/I conferma la variabilità fra Aziende USL. I valori del rapporto P/I (range 1,4 - 3,3) sono uguali o superiori dello standard ad eccezione dell'Azienda USL 3 Pistoia (1,4) che comunque registra un miglioramento rispetto allo scorso anno. A livello regionale l'andamento nel tempo del tasso grezzo ai primi esami e agli esami ripetuti [figura 3] evidenzia una lieve diminuzione attestandosi intorno a valori del 5,8‰ e del 4,7‰ rispettivamente.

Oltre al tasso di identificazione globale, da anni, e in accordo con le indicazioni dell'Osservatorio Nazionale Screening (ONS), si producono indicatori relativi alle caratteristiche dei casi e nello specifico la percentuale dei tumori in situ (Tis) sul totale dei casi, il tasso di identificazione dei tumori invasivi inferiori o uguali a 10 mm e la proporzione di tumori in stadio avanzato (stadio II+), tutti riportati nelle tabelle in Appendice.

La proporzione di Tis è indice di qualità dell'immagine, di predittività radiologica e di adeguatezza degli accertamenti. I valori raccomandati dal GISMa sono pari al 10% per il livello accettabile e 10-20% per quello desiderabile indipendentemente dai passaggi. A differenza delle Linee Guida Europee lo standard italiano prevede anche il valore massimo il cui supe-

Figura 3 - Andamento temporale del tasso di identificazione diagnostica - Periodo 1999-2015



ramento deve essere interpretato come campanello d'allarme, perché un'alta proporzione di Tis potrebbe essere indice di sovradiagnosi oppure l'espressione di diverse abitudini degli anatomo-patologi nell'utilizzo delle categorie patologiche.

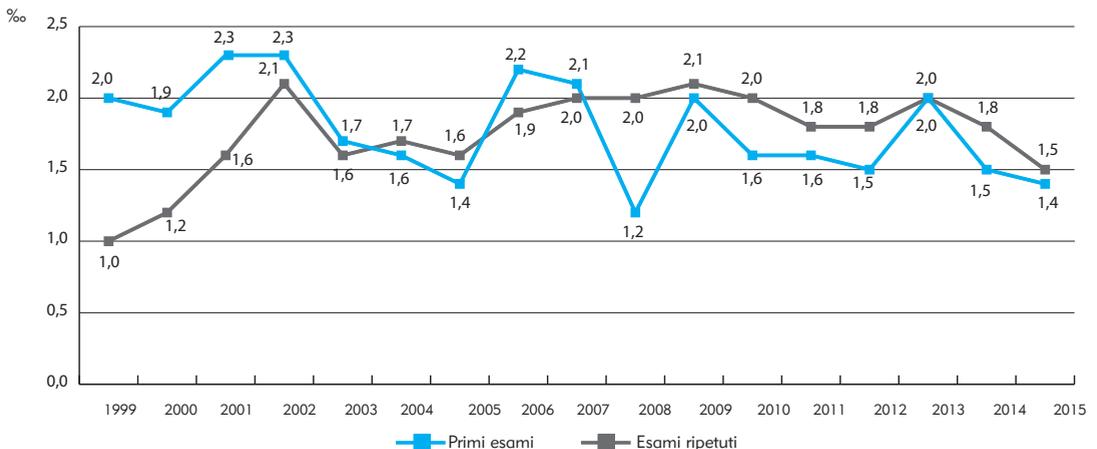
L'andamento temporale di questo indicatore è sempre altalenante a causa di oscillazioni casuali dei dati con importanti variazioni tra un Azienda USL e l'altra e, all'interno dello stesso programma, tra un anno e l'altro.

Il tasso dei tumori  $\leq 10$  mm (ovvero il numero di carcinomi invasivi  $\leq 10$  mm diagnosticati ogni 1.000 donne esaminate) è un indicatore particolarmente significativo della sensibilità

diagnostica del programma; esso infatti esprime la capacità di anticipazione diagnostica di tumori "piccoli", suscettibili di trattamento radicale e quindi a miglior prognosi. Sebbene non esista uno standard di riferimento, valori superiori all'1,75-2% sono a favore di una buona sensibilità diagnostica del programma, mentre valori molto bassi e non motivati da una bassa incidenza attesa possono essere indicativi di un'inadeguata accuratezza diagnostica del programma.

Il valore medio regionale per esami ripetuti pari all'1,5% è in lieve diminuzione; i valori aziendali confermano ampie variazioni interaziendali e intra-aziendali. L'andamento temporale

Figura 4 - Andamento temporale del tasso di identificazione dei tumori inferiori o uguali a 10 mm - Periodo 1999-2015



dell'indicatore, mostrato nella figura 4, evidenzia fluttuazioni annuali in linea con l'esiguità della casistica.

Un altro indicatore precoce di efficacia dello screening è rappresentato dalla proporzione di tumori in stadio avanzato (II e più, II+) sul numero di cancro totali identificati; il valore di questo indicatore dovrebbe diminuire agli esami successivi in relazione alla capacità del programma di individuare tumori precoci e ridurre tumori avanzati con il passare dei round di screening.

Il GISMa pone il livello accettabile e desiderabile di tale parametro  $\leq 30\%$  per i primi esami e  $\leq 25\%$  per gli esami successivi. Anche quest'anno la valutazione da parte del Ministero della Salute degli screening oncologici in quanto Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) ha previsto la raccolta di questo indicatore. Il calcolo di questo indicatore LEA è pesato rispetto alla proporzione di stadi ignoti: come l'anno scorso la proporzione di stadi ignoti si presenta piuttosto contenuta anche se in peggioramento (12,3% ai primi esami e 9,5% ai ripetuti) e si osserva comunque una sostanziale difficoltà nel recupero di questa informazione in circa la metà delle Aziende USL.

Il dato regionale rientra nello standard raccomandato sia per i primi esami (27,9%) che per quelli ripetuti (22,6%) ed è frutto, come per i precedenti indicatori, di un'elevata variabilità territoriale. Anche qui la valutazione è complessa e sarebbe opportuno ricondurla ad analisi più approfondite, che tengano conto degli intervalli di screening e della consistenza numerica delle donne che aderiscono all'invito con cadenza irregolare.

La proporzione di carcinomi invasivi  $\leq 2$  cm (pT1) che hanno avuto un trattamento chirurgico conservativo è un altro indicatore monitorato: il valore standard definito dal gruppo GISMa per il trattamento è maggiore o uguale all'80% di tutti i casi inviati ad intervento chirurgico.

Relativamente al trattamento chirurgico con-

servativo, il dato medio regionale si conferma molto buono per gli esami successivi e più incerto a causa dell'esiguità della casistica, ma in sostanza accettabile, per i primi esami. L'Azienda USL 11 Empoli registra una diminuzione dovuta da un lato a differenti modalità di rilevazione del dato e dall'altro al crescente ricorso alla nipple sparing mastectomy. La diminuzione registrata nell'Azienda USL 10 Firenze ai primi esami probabilmente è dovuta alla numerosità esigua della casistica, sono comunque incorso approfondimenti ad hoc. La media regionale si attesta all'81,6% per i primi esami e al 90,4% per gli esami ripetuti.

## 4. TEMPI DI ATTESA

I tempi di attesa [tabella 7 in Appendice], indicatori di efficienza del programma, hanno anche un forte impatto sulla percezione della qualità del servizio da parte delle utenti. Il contenimento dei tempi di attesa entro limiti accettabili è importante per limitare sia l'ansia dell'attesa dell'esito del test che l'ansia dell'attesa dell'esito dell'approfondimento.

I tempi che vengono rilevati sono relativi agli intervalli fra:

- la data del test di screening e la data di invio della lettera per le donne con esito negativo (standard raccomandato: l'invio della lettera entro 21 giorni dalla data del test per il 90% delle donne con esito negativo);
- la data del test e la data dell'effettuazione degli esami di approfondimento (standard raccomandato: il 90% delle donne richiamate deve aver effettuato l'approfondimento entro 28 giorni dalla mammografia di screening);
- la data del test e la data dell'intervento chirurgico.

I tempi di attesa continuano a confermare una situazione di sofferenza per alcune Aziende USL già sottolineata negli anni precedenti. Per quanto riguarda i primi due indicatori, per i qua-

li è previsto uno standard, solo l'Azienda USL 2 Lucca è in grado di adempiere ad entrambi, mentre le Aziende USL 3 Pistoia, 7 Siena, 9 Grosseto e 11 Empoli superano lo standard relativamente al tempo di attesa per l'invio a casa della risposta negativa. Le Aziende USL 4 Prato e 5 Pisa mostrano criticità rilevanti per entrambi gli indicatori; il dato dell'Azienda USL 10 Firenze appare in netto miglioramento rispetto allo scorso anno (75,2% vs 35%).

L'intervallo di tempo fra l'effettuazione del test e l'appuntamento di 2° livello è sotto lo standard raccomandato per tutte le Aziende USL ad eccezione di Lucca, Massa e Carrara e Siena.

I tempi chirurgici sono quelli che presentano le maggiori criticità in quanto non solo sono gravati dai ritardi maturati all'interno del programma di screening, ma risentono anche dei tempi di attesa per la disponibilità di sale operatorie. È possibile che laddove le criticità di sala operatoria siano particolarmente rilevanti e, al contempo, vi sia un'indicazione ai trattamenti neoadiuvanti, si tenda a ricorrere maggiormente a questi trattamenti in modo tale da consentire comunque un'adeguata gestione almeno di questa tipologia di pazienti.

È verosimile che l'istituzione delle Breast Unit da una parte e l'estensione delle fasce di età dello screening dall'altra possano rappresentare modifiche strutturali utili per il contenimento di questi tempi.

## 5. TASSO DI INADEGUATI

In tabella 8 in Appendice è riportato il tasso di inadeguati (numero di lesioni con diagnosi C1/B1 sul totale delle lesioni aspirate/biopsiate) così come richiesto ai fini dell'accreditamento dei programmi di screening mammografico nella regione Toscana (indicatore SCREE2.2.2.). A livello nazionale ed europeo, pur essendo consigliato il monitoraggio di questo indicatore, non è fissato un valore standard. I numeri sono esigui e quindi le osservazioni devono es-

sere caute: l'analisi di questo dato deve essere approfondita in ambito di singoli programmi ed è verosimile che in alcuni casi sia necessario un differente ricorso a metodiche invasive.

## 6. CONCLUSIONI

Nella tabella 9 in Appendice sono riassunti i principali indicatori regionali di performance analizzati nei precedenti paragrafi e confrontati con gli standard GISMa di riferimento.

Nel complesso i dati si confermano buoni, tuttavia non possono non destare preoccupazione gli andamenti di alcune Aziende USL che faticano a garantire il percorso. È opportuno quindi prestare particolare attenzione ad alcuni indicatori in funzione della messa a punto di azioni migliorative:

- il tasso di richiamo nel suo complesso e il ricorso ai richiami anticipati sono complessivamente elevati rappresentando una criticità per molte Aziende USL sul fronte della specificità. L'effettuazione delle site visit e l'individuazione di specifici fabbisogni formativi potrebbe permettere di predisporre le contromisure per limitare questa criticità. Una delle azioni già adottate per mitigare gli effetti che la medicina difensivistica determina in questo ambito, è quella di aver predisposto nuovi materiali informativi scritti che rendano sempre più consapevole ed informata la scelta di partecipare a questo screening. Sarà poi opportuno mettere in atto interventi e procedure di verifica della qualità del percorso diagnostico nelle situazioni dove gli indicatori suggeriscono una sensibilità non ottimale per i programmi;
- Il livello di completezza della casistica si conferma non adeguato. I sistemi informativi aziendali e le fonti informative regionali (flussi delle schede di dimissione ospedaliera, flussi dei referti di anatomia patologica, ecc.) non sono ancora in grado

di garantire una completa estrazione della casistica in automatico e nel rispetto dei tempi. Ancora una volta i dati confermano una difficoltà nel rilevare le caratteristiche dei tumori. La soluzione a questo tipo di problema deve essere sostanzialmente individuata in un'ottimizzazione nell'utilizzo dei flussi informativi regionali;

- in merito ai tempi di attesa, problematiche logistico-organizzative ne compromettono il rispetto entro limiti accettabili. Il dato è particolarmente preoccupante se consideriamo l'imminente estensione sul territorio regionale del programma alla fascia 45 - 74 anni. Attualmente i tempi risultano critici per quasi tutte le Aziende e spesso sembrano correlare con la capacità di garantire il LEA. Da segnalare comunque il miglioramento del programma fiorentino che le rilevazioni del presente anno confermano ancora in incremento.

### Bibliografia essenziale

1. Perry N, Broeders M, de Wolf C, et al: *European Guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis*. Fourth edition, Luxembourg, European Commission, 2006.
2. Giordano L, Giorgi D, Frigerio A, et al: *Indicatori e standard per la valutazione di processo dei programmi di screening del cancro della mammella*. Epidemiol Prev 2006; supplemento 1 (marzo-aprile).
3. Moss S, Wale C, Smith R, et al: *Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality in the UK Age trial at 17 years follow up: a randomised controlled trial*. Lancet Oncol 2015; 16:1123-32.

## APPENDICE

Tabella 1 - Numero di donne esaminate, donne richiamate per ulteriori approfondimenti per primi esami ed esami ripetuti, valori assoluti, tasso grezzo e standardizzato (sulla popolazione europea di età 50-69 anni) - Anno 2015

	Azienda USL1 Massa e Carrara	Azienda USL 2 Lucca	Azienda USL 3 Pistoia	Azienda USL 4 Prato	Azienda USL 5 Pisa	Azienda USL 6 Livorno	Azienda USL 7 Siena	Azienda USL 8 Arezzo	Azienda USL 9 Grosseto	Azienda USL 10 Firenze	Azienda USL 11 Empoli	Azienda USL 12 di Viareggio	Regione Toscana
<i>Primi esami</i>													
Donne esaminate	494	1.825	2.152	1.494	2.435	2.728	2.034	2.197	2.414	5.489	1.897	1.479	26.638
Donne richiamate	158	63	210	162	383	382	465	132	588	838	77	259	3.717
Tasso richiami grezzo (%)	32,0	3,5	9,8	10,8	15,7	14,0	22,9	6,0	24,4	15,3	4,1	17,5	14,0
Tasso richiami standard (%)	38,5	5,2	9,6	12,1	17,3	16,3	25,4	9,0	24,8	14,3	2,6	13,4	15,0
<i>Esami ripetuti</i>													
Donne esaminate	11.767	8.768	12.140	7.046	11.654	13.929	8.628	12.030	7.817	28.017	9.724	6.299	137.819
Donne richiamate	1.139	119	434	423	829	756	562	328	712	2.039	308	578	8.227
Tasso richiami grezzo (%)	9,7	1,4	3,6	6,0	7,1	5,4	6,5	2,7	9,1	7,3	3,2	9,2	6,0
Tasso richiami standard (%)	9,8	1,4	3,6	6,2	6,9	5,7	6,9	2,8	9,4	7,7	3,3	9,5	6,2

§ = Il calcolo del tasso di richiamo non tiene conto delle ripetizioni per motivi tecnici al momento dell'esame in analogia alla modalità di calcolo ONS.

## Screening mammografico

Tabella 2 - Numero di donne richiamate, per tipologia di richiamo - Esami ripetuti, valori assoluti e tasso - Anno 2015

Programmi	Tasso richiami grezzo (%)	Richiami tecnici	Tasso grezzo di ripetizioni per motivi tecnici totali (%)	Richiami per sintomi	Tasso richiami per sintomi grezzo (%)	Richiami per anormalità	Tasso anormalità grezzo (%)
Azienda USL 1 Massa e Carrara	9,7	114	1,0	16	0,1	1.009	8,6
Azienda USL 2 Lucca	1,4	6	0,1	2	0,0	111	1,3
Azienda USL 3 Pistoia	3,6	2	0,0	0	0,0	432	3,6
Azienda USL 4 Prato	6,0	22	0,3	19	0,3	382	5,4
Azienda USL 5 Pisa	7,1	219	1,9	1	0,0	609	5,2
Azienda USL 6 Livorno	5,4	29	0,2	n.p.	n.c.	727	5,2
Azienda USL 7 Siena	6,5	20	0,2	n.p.	n.c.	542	6,3
Azienda USL 8 Arezzo	2,7	18	0,15	9	0,1	301	2,5
Azienda USL 9 Grosseto	9,1	n.p.	n.c.	n.p.	n.c.	712	9,1
Azienda USL 10 Firenze	7,3	172	0,6	170	0,6	1.697	6,1
Azienda USL 11 Empoli	3,2	16	0,2	38	0,4	254	2,6
Azienda USL 12 di Viareggio	9,2	0	0,0	10	0,2	568	9,0
<b>Regione Toscana</b>	<b>6,0</b>	<b>618</b>	<b>0,4</b>	<b>265</b>	<b>0,2</b>	<b>7.344</b>	<b>5,3</b>

n.p. = dato non pervenuto; n.c. = dato non calcolabile.

Tabella 3 - Donne operate, casi in sospeso e rapporto casi Benigni/Maligni (B/M) fra le donne operate, suddivisi per primi esami ed esami ripetuti - Anno 2015

	Azienda USL 1 Massa e Carrara	Azienda USL 2 Lucca	Azienda USL 3 Pistoia	Azienda USL 4 Prato	Azienda USL 5 Pisa	Azienda USL 6 Livorno	Azienda USL 7 Siena	Azienda USL 8 Arezzo	Azienda USL 9 Grosseto	Azienda USL 10 Firenze	Azienda USL 11 Empoli	Azienda USL 12 di Viareggio	Regione Toscana
<i>Primi esami</i>													
Donne operate	1	8	14	7	22	8	23	12	19	70	12	25	221
Casi in sospeso	2	0	0	0	5	0	0	0	0	4	3	0	14
B/M	0,00	0,00	0,40	0,75	0,69	0,14	0,44	0,20	0,19	0,49	0,33	0,92	0,44
<i>Esami ripetuti</i>													
Donne operate	40	33	38	34	55	42	48	58	39	209	70	46	712
Casi in sospeso	8	0	8	0	6	0	0	0	0	5	4	25	56
B/M	0,08	0,03	0,12	0,10	0,17	0,02	0,09	0,05	0,08	0,11	0,09	0,28	0,10

Tabella 4 - Tasso grezzo di identificazione diagnostica (DR x 1.000) dei casi diagnosticati allo screening, divisi per primi esami ed esami ripetuti, tasso standardizzato (sulla popolazione europea di età 50-69 anni) e rapporto Prevalenza/Incidenza (P/I - 50-69 anni) - Anno 2015

	Azienda USL 1 Massa e Carrara	Azienda USL 2 Lucca	Azienda USL 3 Pistoia	Azienda USL 4 Prato	Azienda USL 5 Pisa	Azienda USL 6 Livorno	Azienda USL 7 Siena	Azienda USL 8 Arezzo	Azienda USL 9 Grosseto	Azienda USL 10 Firenze	Azienda USL 11 Empoli	Azienda USL 12 di Viareggio	Regione Toscana
<i>Primi esami</i>													
DR grezzo totale	2,0	4,4	4,6	3,3	5,3	2,6	7,9	5,0	6,6	8,6	4,7	8,79	5,8
Tasso standard età 50-69	0,8	3,4	8,5	1,0	8,6	0,9	39,4 <sup>§</sup>	6,4	12,1	10,5	3,4	3,21	9,2
Rapporto P/I età 50-69	1,2	2,6	2,8	1,6	3,2	1,5	4,7	3,0	3,8	5,0	2,8	5,25	3,4
<i>Esami ripetuti</i>													
DR grezzo totale	3,1	3,6	2,8	5,1	4,1	2,9	5,1	4,6	5,0	7,5	6,7	5,72	4,7
Tasso standard età 50-69	3,2	3,8	2,6	4,3	3,5	2,7	4,2	4,1	4,5	6,0	6,3	4,93	4,3
Rapporto P/I età 50-69	1,6	1,8	1,4	2,4	2,0	1,5	2,5	2,3	2,4	3,3	3,2	2,84	2,3

§ = il valore è effetto della scarsa numerosità nella classe di età over 65.

Tabella 5 - Tasso di identificazione (DR x 1.000) dei tumori invasivi inferiori o uguali a 10 mm, percentuali dei tumori in situ (Tis), tumori stadio II+, e tumori con stadio ignoto, suddivisi per primi esami ed esami ripetuti (50-69) - Anno 2015

	Azienda USL 1 Massa e Carrara	Azienda USL 2 Lucca	Azienda USL 3 Pistoia	Azienda USL 4 Prato	Azienda USL 5 Pisa	Azienda USL 6 Livorno	Azienda USL 7 Siena	Azienda USL 8 Arezzo	Azienda USL 9 Grosseto	Azienda USL 10 Firenze	Azienda USL 11 Empoli	Azienda USL 12 di Viareggio	Regione Toscana
<i>Primi esami</i>													
DR tum ≤ 10 mm	0,0	0,5	1,4	2,0	0,8	0,0	1,0	0,9	2,1	3,1	1,6	n.v.	1,4
Tis (%)	0,0	0,0	20,0	0,0	46,2	28,6	11,1	10,0	6,3	19,5	12,5	n.v.	17,9
Stadio II+ (%)	100,0	25,0	30,0	50,0	15,4	14,3	25,0	40,0	62,5	23,4	33,3	n.v.	27,9
Stadio ignoto (%)	0,0	50,0	0,0	0,0	0,0	0,0	43,8	10,0	0,0	12,8	11,1	n.v.	12,3
<i>Esami ripetuti</i>													
DR tum ≤ 10 mm	0,8	1,9	0,7	1,6	2,1	0,6	1,0	2,2	1,8	2,3	2,1	n.v.	1,5
Tis (%)	18,9	0,0	8,8	16,1	2,1	25,0	30,0	9,1	13,9	13,9	21,8	n.v.	14,7
Stadio II+ (%)	16,2	18,8	41,2	22,6	17,0	17,1	36,4	27,3	27,8	21,3	26,6	n.v.	22,6
Stadio ignoto (%)	0,0	28,1	2,9	16,1	2,1	14,6	9,1	0,0	8,3	12,2	14,1	n.v.	9,5

n.v. = non valutabile - il dato dell'Azienda USL 12 di Viareggio relativo a questa parte della survey è risultato non coerente con quanto riportato nella sezione precedente. Per tale motivo non è stato incluso nell'analisi.

Tabella 6 - Casi (%) con trattamento chirurgico conservativo sul totale dei cancri invasivi identificati,  $\leq$  a 2 cm, suddivisi per primi esami ed esami ripetuti - Anno 2015

Programmi	Primi Esami %	Esami Successivi %
Azienda USL 1 Massa e Carrara	100	100
Azienda USL 2 Lucca	100	95,7
Azienda USL 3 Pistoia	100	82,6
Azienda USL 4 Prato	100	77,8
Azienda USL 5 Pisa	100	97,6
Azienda USL 6 Livorno	100	95,5
Azienda USL 7 Siena	100	90,5
Azienda USL 8 Arezzo	100	93,0
Azienda USL 9 Grosseto	80	88,5
Azienda USL 10 Firenze	67,9	90
Azienda USL 11 Empoli	40	79,4
Azienda USL 12 di Viareggio	n.v.	n.v.
<b>Regione Toscana</b>	<b>81,6</b>	<b>90,4</b>

n.v. = non valutabile - il dato dell'Azienda USL 12 di Viareggio relativo a questa parte della survey è risultato non coerente con quanto riportato nella sezione precedente. Per tale motivo non è stato incluso nell'analisi.

Tabella 7 - Tempi fra data del test e data di invio della lettera per le negative, data del test e data dell'approfondimento, e fra test ed intervento chirurgico - Anno 2015

	Azienda USL 1 Massa e Carrara	Azienda USL 2 Lucca	Azienda USL 3 Pistoia	Azienda USL 4 Prato	Azienda USL 5 Pisa	Azienda USL 6 Livorno	Azienda USL 7 Siena	Azienda USL 8 Arezzo	Azienda USL 9 Grosseto	Azienda USL 10 Firenze	Azienda USL 11 Empoli	Azienda USL 12 di Viareggio
<i>Data test-data invio lettera negativa</i>												
≤ 21 giorni (%)	50,0	99,2	97,2	25,0	36,7	67,0	89,6	15,7	100,0	75,2	98,7	83,5
≤ 15 giorni (%)	30,0	80,8	95,0	12,2	18,7	59,4	75,0	6,1	99,0	61,3	81,0	52,5
<i>Data test-data approfondimento</i>												
≤ 28 giorni (%)	100,0	99,5	81,2	23,0	17,7	72,7	92,1	17,6	84,0	40,6	71,0	71,8
≤ 21 giorni (%)	84,0	97,8	61,7	13,0	9,9	62,1	72,4	10,3	69,0	24,9	39,9	48,3
<i>Data test-data intervento</i>												
≤ 60 giorni (%)	100,0	71,4	20,4	15,0	2,5	51,2	75*	31,9	42,0	7,1	61,6	n.p
≤ 30 giorni (%)	81,0	16,7	2,6	0,0	0,0	9,3	45*	2,1	2,0	1,4	5,8	n.p

\* = valori stimati; n.p. = dato non pervenuto.

## Screening mammografico

Tabella 8 - Percorso di area oncologica – screening - requisito SCREE2.2.2 per la valutazione diagnostica della performance assistenziale per l’accreditamento dei programmi di screening mammografico nella regione Toscana – Anno 2015

Programmi	Numero di lesioni con diagnosi C1/B1	Numero totale delle lesioni aspirate/biopsiate	% inadeguati
Azienda USL 1 Massa e Carrara	18	165	10,9
Azienda USL 2 Lucca	0	51	0,0
Azienda USL 3 Pistoia	2	70	2,9
Azienda USL 4 Prato	2	68	2,9
Azienda USL 5 Pisa	0	196	0,0
Azienda USL 6 Livorno	8	104	7,7
Azienda USL 7 Siena	5	73	6,8
Azienda USL 8 Arezzo	5	124	4,0
Azienda USL 9 Grosseto	76	236	32,2
Azienda USL 10 Firenze	398	1.244	32,0
Azienda USL 11 Empoli	39	250	15,6
Azienda USL 12 di Viareggio	23	157	14,6

Tabella 9 - Principali indicatori di performance dei programmi di screening mammografico della regione Toscana e standard GISMa - Attività 2015 e confronto con l’anno 2014

Indicatori	2014 <sup>§</sup>	2015 <sup>#</sup>	Standard GISMa	
			Accettabile	Desiderabile
Richiami ai primi esami (%)	13,9	14,0	< 7	< 5
Richiami agli esami successivi (%)	5,5	6,0	< 5	< 3
DR totale grezzo (x 1.000) ai primi esami	6,5	5,8	Considerare il rapporto P/I	
DR totale grezzo (x 1.000) agli esami successivi	5,0	4,7		
Rapporto B/M ai primi esami	0,3	0,4	≤ 1:1	≤ 0,5:1
Rapporto B/M agli esami successivi	0,1	0,1	≤ 0,5:1	≤ 0,25:1
DR tumori ≤10 mm (x 1.000) ai primi esami	1,5	1,4		
DR tumori ≤ 10 mm (x 1.000) agli esami successivi	1,8	1,5		
Tumori in situ ai primi esami (%)	19,6	17,9	10	10-20
Tumori in situ agli esami successivi (%)	14,3	14,7	10	10-20
Tumori stadio II+ ai primi esami (%)	25,2	27,9	≤ 30	≤ 30
Tumori stadio ignoto ai primi esami (%)	11,7	12,3		
Tumori stadio II+ agli esami successivi (%)	26,1	22,6	≤ 25	≤ 25
Tumori stadio ignoto agli esami successivi (%)	9,1	9,5		

§ = L’Azienda USL 12 di Viareggio non ha inviato i dati 2015 relativamente al secondo livello, all’identificazione diagnostica, alla casistica.  
 # = Il dato dell’Azienda USL 12 di Viareggio relativo alla casistica non è risultato coerente con quanto riportato nella parte precedente.  
 Per tale motivo non è stato incluso nell’analisi.

---

# LE PERFORMANCE DEI PROGRAMMI ONCOLOGICI REGIONALI ANNO 2015: SCREENING CERVICALE

Anna Iossa, Carmen Beatriz Visioli,  
Francesca Maria Carozzi, Marzia Matucci, Donella Puliti,  
Leonardo Ventura, Lisa Lelli, Marco Zappa

---

## 1. SCREENING CON PAP TEST

Lo screening cervicale in Toscana sta gradualmente passando al test HPV come test di screening primario. Per questo motivo le Aziende USL 9 Grosseto, USL 10 Firenze e USL 12 di Viareggio nel 2015 hanno invitato a fare il Pap test le donne in fascia d'età 25-33 anni. Le altre Aziende USL hanno invitato a fare un Pap test l'intera popolazione target 25-64 anni. In regione Toscana sono stati letti 121.941 Pap test effettuati dalle donne invitate nel 2015 e aderenti entro il 30 aprile 2016 [tabella 1 in Appendice].

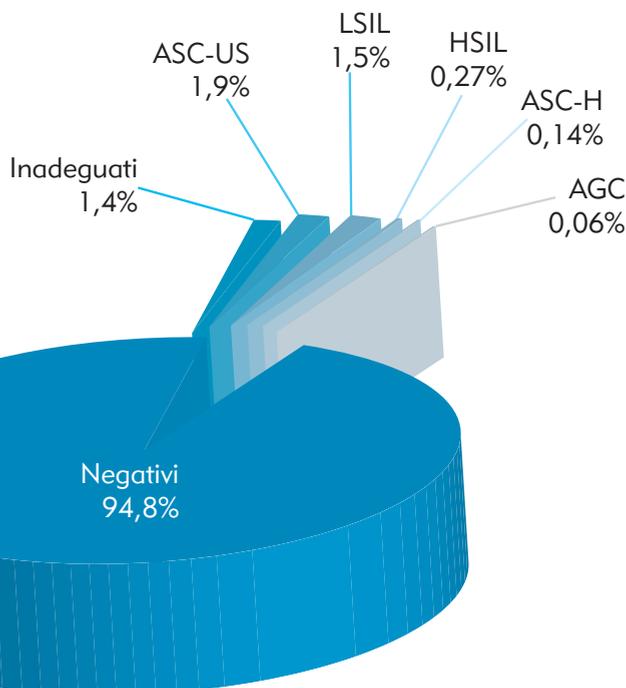
## 2. DISTRIBUZIONI CITOLOGICHE, INDICAZIONI A RIPETERE, INVIO E ADESIONE ALLA COLPOSCOPIA

Il 95% circa dei Pap test è stato classificato come negativo, risultato atteso in una popolazione di screening asintomatica. Le citologie ASC-US e LSIL si confermano le classi mag-

giormente rappresentate fra i test positivi (49% e 38% rispettivamente) e rappresentano rispettivamente l'1,9% e l'1,5% di tutti i Pap test [figura 1 e tabella 1 in Appendice].

La distribuzione citologica dipende dalla diversa composizione per età della popolazione, dalla prevalenza dell'infezione da HPV e dalla variabilità fra lettori. Nelle tre Aziende USL in cui il Pap test è effettuato solo per la classe 25-33 anni si osserva un'elevata percentuale di LSIL, probabilmente legata alla maggiore prevalenza dell'infezione da HPV (3,7%, 2,4% e 4,7%, rispettivamente per le Aziende USL 9 Grosseto, USL 10 Firenze e USL 12 di Viareggio vs media regionale dell'1,5%). Una maggiore prevalenza geografica dell'infezione da HPV nelle Aziende USL 9 Grosseto e USL 12 di Viareggio giustifica i valori quasi doppi di LSIL rispetto a quelli dell'Azienda USL 10 Firenze [tabella 1 in Appendice].

La diversa distribuzione della citologia dovuta alla variabilità fra lettori, presente in particolare



§ = Aziende USL 9, 10 e 12 solo donne 25-33 anni.

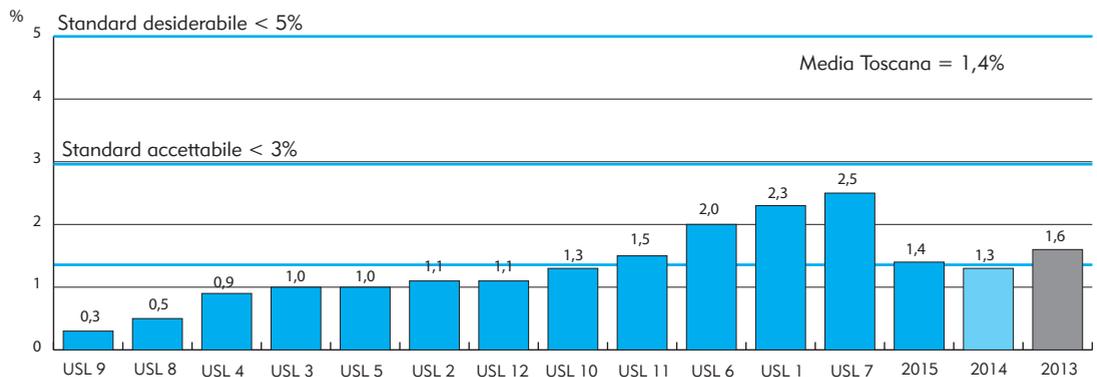
lare per alcune categorie citologiche, può essere ridotta dalla centralizzazione della lettura. La centralizzazione delle citologie di screening presso il Laboratorio di Prevenzione Oncologica dell'Istituto per lo Studio e la Prevenzione Oncologica di Firenze è in atto per 4 Aziende USL ovvero le Aziende USL 3 Pistoia, USL 6 Livorno (da giugno 2015), USL 9 Grosseto e USL 11 Empoli.

La percentuale media regionale di test inadeguati [figure 1 e 2, tabella 1 in Appendice] è stata dell'1,4%, confermando la buona performance dei programmi toscani che presentano complessivamente valori in linea con lo standard indicato come desiderabile dal GISCi (< 5%) e molto inferiore al dato medio italiano riferito al triennio 2010-2012 (3,0%). Le Aziende USL 1 Massa e Carrara, USL 4 Prato, USL 5 Pisa, USL 7 Siena e USL 9 Grosseto utilizzano la citologia su fase liquida che comporta di per sé un minor numero di esami non valutabili. Infatti, con la nuova modalità non ci sono più gli errori di allestimento del preparato e i quadri citologici mascherati dalla presenza di sangue.

Contrariamente al panorama italiano, in cui alcuni programmi inviano a ripetizione anche citologie classificate come altro, in Regione Toscana, in sintonia con la classificazione Bethesda 2001, la ripetizione del test è previ-

sta solo per i Pap test non valutabili e per le ASC-US. Le donne invitate a ripetere l'esame sono state pari 1,9% di tutte le donne che hanno effettuato il Pap test [figura 3, tabella 2 in Appendice]. Il dato si conferma molto inferiore alla media italiana per il 2013 (4,1%) ed è da attribuirsi al fatto che il motivo principale di invio alla ripetizione è la citologia insoddisfacente che di per sé è molto bassa. L'invio a ripetizione per ASC-US, infatti, pesa molto meno sull'invio in quanto tale strategia è applicata solo in quattro Aziende USL su dodici. Le ASC-US rappresentano il 27% dei motivi di ripetizione. L'adesione alla ripetizione per tutti i motivi di ripetizione è stata pari al 65,6%, leggermente inferiore al dato regionale del 2014 (70,5%) e al dato medio nazionale del 2013 (68,9%). Il valore medio oscilla dall'85% dell'Azienda USL 5 Pisa al 25% dell'Azienda USL 12 di Viareggio [figura 4]. Il dato necessita comunque di una riflessione all'interno dei programmi con livelli di adesione inferiori alla media regionale. Nel 2015 sono state inviate a fare un approfondimento di secondo livello 2.972 donne pari al 2,5% delle donne che hanno fatto il Pap test [figura 5, tabella 3 in Appendice]. Il dato medio regionale è invariato rispetto al 2014 e in linea con la media dei programmi italiani (2,6% nel 2013). In realtà, anche se il dato complessivo è costante nel tempo, si osservano variazioni molto

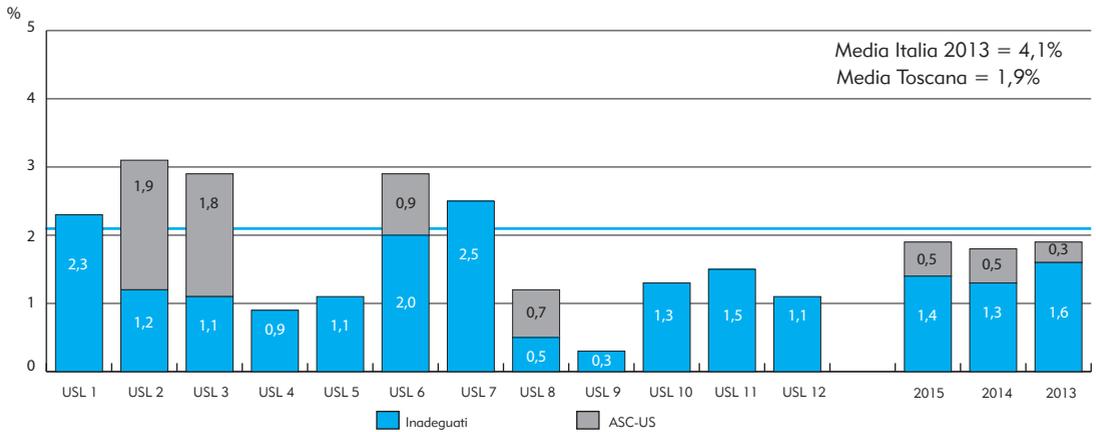
Figura 2 - Survey Pap test primario. Percentuale di Pap test inadeguati sul totale dei Pap test. Regione Toscana<sup>§</sup> - Anno 2015



§ = Aziende USL 9, 10 e 12: solo donne 25-33 anni.

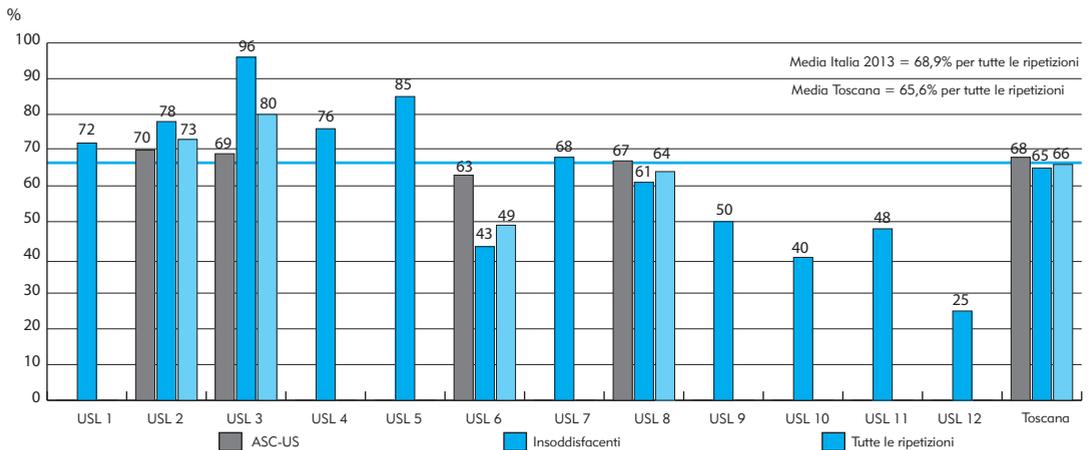
## Screening cervicale

Figura 3 - Survey Pap test primario. Indicazioni a ripetere il Pap test sul totale delle donne screenate. Regione Toscana<sup>§</sup> - Anno 2015



§ = Aziende USL 9, 10 e 12: solo donne 25-33 enni.

Figura 4 - Survey Pap test primario. Adesione aggiustata<sup>§</sup> (%) alla ripetizione citologica per motivo. Regione Toscana<sup>#</sup> - Anno 2015



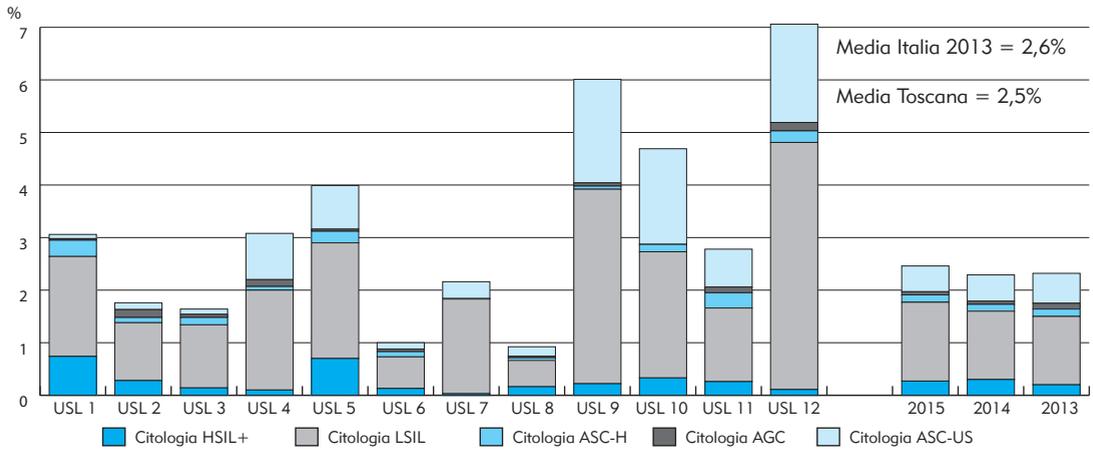
§ = aggiustata per il numero di donne che non avrebbero ancora dovuto ripetere il Pap test al 15/04/2016.

# = Aziende USL 9, 10 e 12: solo donne 25-33 enni.

rilevanti dell'invio in colposcopia per le Aziende USL che invitano a test HPV primario in quanto in queste Aziende sono invitate a fare il Pap test le donne più giovani che hanno una maggiore frequenza di ASC-US e LSIL, che sono la principale causa di invio in colposcopia. Ne consegue che le Aziende USL 9 Grosseto, USL 10 Firenze e USL 12 di Viareggio hanno un invio a colposcopia per Pap test ASC-US+ elevato e molto superiore alla media regionale del 2,5% (rispettivamente 6%, 4,7% e 7%). Il dato, nonostante sia

rilevante, non si riflette sulla media regionale perché il numero delle donne screenate di questi tre programmi pesa numericamente molto poco, circa il 7% (8.713/120.562) del totale delle donne screenate con Pap test in regione Toscana. La citologia LSIL anche quest'anno è stato il principale motivo di invio in colposcopia (61%) [figura 6] in lieve aumento rispetto al 2014 (58%). La percentuale di invio per le altre classi citologiche è sovrapponibile al 2014. L'adesione alla colposcopia per le citologie

Figura 5 - Survey Pap test primario. Invio in colposcopia (%) per classe citologica sul totale delle donne screenate. Regione Toscana<sup>§</sup> - Anno 2015

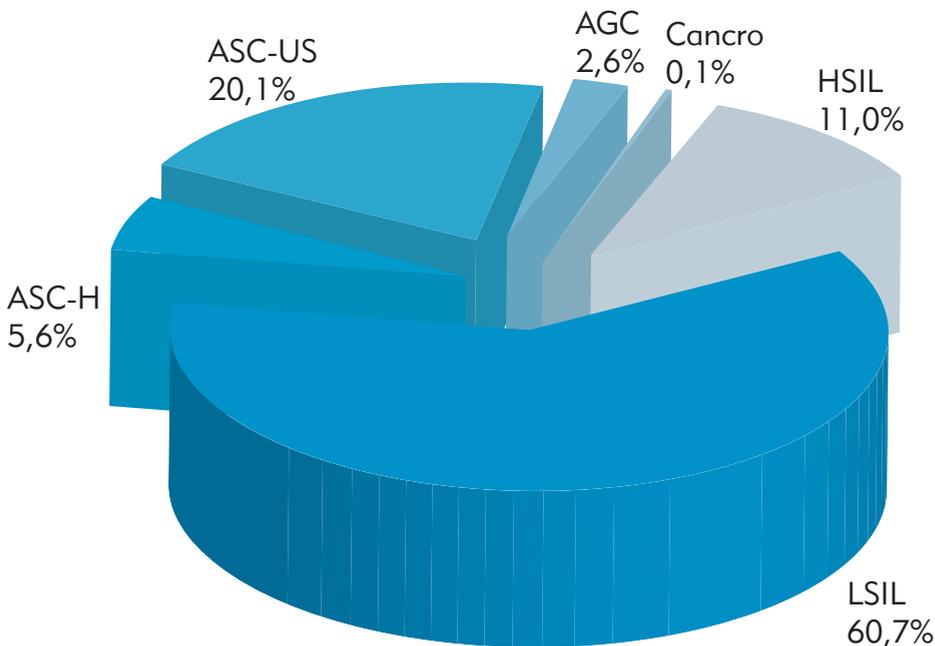


§ = Aziende USL 9, 10 e 12: solo donne 25-33 anni.

ASC-US+ è stata pari a 87,6% [figura 7, tabella 4 in Appendice], stabile rispetto al dato regionale riferito al 2014 (89%) e sovrapponibile alla media nazionale riferita al 2013 (87,9%).

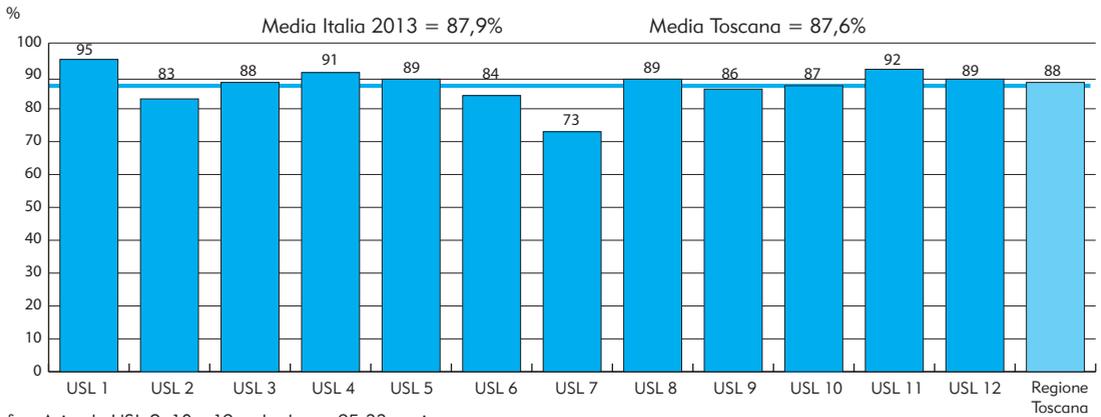
Anche quest'anno l'Azienda USL 7 Siena (72,9%) è sotto lo standard accettabile del GISCi ( $\geq 80\%$ ). Tre Aziende USL su dodici raggiungono lo standard desiderabile ( $\geq 90\%$ ).

Figura 6 - Survey Pap test primario. Distribuzione dei motivi di invio in colposcopia (%). Regione Toscana<sup>§</sup> - Anno 2015



§ = Aziende USL 9, 10 e 12 solo donne 25-33 anni.

Figura 7 - Survey Pap test primario. Adesione alla colposcopia (%) per citologia ASC-US o più grave (ASC-US+). Regione Toscana<sup>§</sup> - Anno 2015

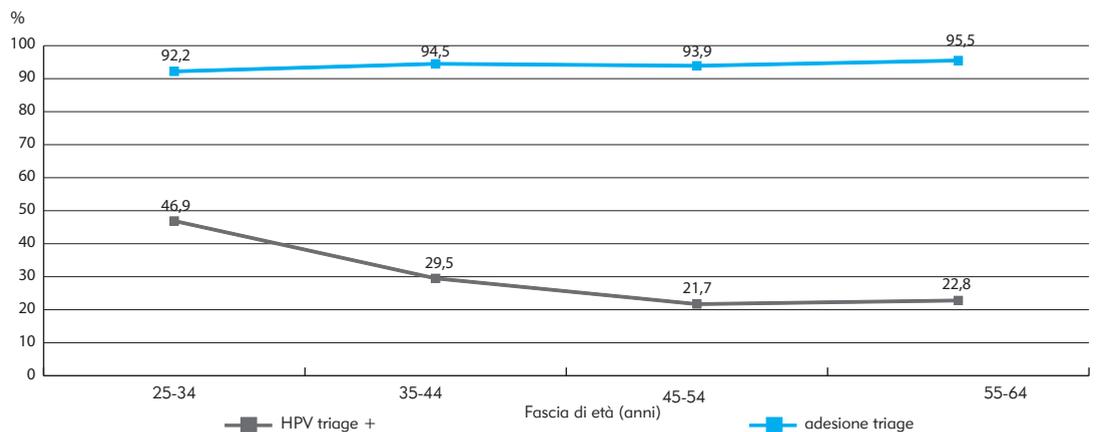


### 3. STRATEGIE DI GESTIONE DELLE LESIONI ASC-US

Le strategie di gestione delle ASC-US in regione Toscana sono tre: triage con test HPV in 8 Aziende (Aziende USL 1 Massa e Carrara, USL 4 Prato, USL 5 Pisa, USL 7 Siena, USL 9 Grosseto, USL 10 Firenze, USL 11 Empoli, USL 12 di Viareggio), ripetizione del Pap test in 2 Aziende (Aziende USL 3 Pistoia e USL 6 Livorno) e strategia mista ripetizione/invio diretto in colposcopia per due aziende (Aziende USL 2 Lucca e USL 8 Arezzo) [tabella 5 in Appendice].

La scelta fra le due strategie in queste ultime due Aziende si basa sul giudizio del citologo. La positività media regionale del test HPV di triage delle ASC-US è stata del 34,6% e diminuisce con l'aumentare dell'età fino a 45-54 anni per poi rimanere stabile [figura 8 e tabelle 6 e 7 in Appendice]. Da sottolineare la bassa percentuale di positività dell'Azienda USL 1 Massa e Carrara (7,5%) e l'altissima positività dell'Azienda USL 12 di Viareggio. Il dato è di difficile interpretazione e potrebbe essere attribuito a una diversa applicazione dei criteri della classificazione citologica Bethesda, al tipo

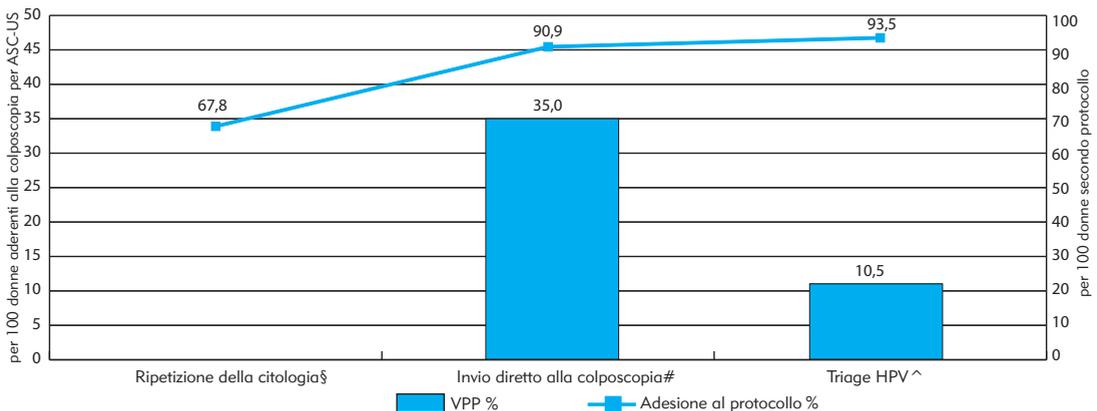
Figura 8 - Survey Pap test primario. Positività (%) e adesione (%) per età del test HPV di triage per le citologie ASC-US. Regione Toscana<sup>§</sup> - Anno 2015



di test utilizzato, alla prevalenza dell'infezione HPV, ma soprattutto al fatto che nell'Azienda USL 12 di Viareggio il triage riguarda solo la fascia di donne più giovani (25-33 anni), avendo il programma implementato il test HPV primario in tutta la restante fascia di età. L'adesione media regionale al triage è molto alta in tutte le fasce di età (93,5%). Questo dato è molto buono se si tiene anche conto che nel 2015 alcuni programmi non avevano ancora adottando l'allestimento su fase liquida ed erano quindi costretti a richiamare le donne per l'effettuazione del test HPV [figura 8 e tabelle 5-7 in Appendice]. Il Valore predittivo positivo (VPP) per CIN2+ del triage con test HPV è stato pari al 10,5%, [figura 9 e tabelle 5 e 7 in Appendice] in calo rispetto al 2014 (17,3%). Si osserva una grande variabilità fra Aziende USL con valori che oscillano dal 2% dell'Azienda USL 4 Prato al 20% delle Aziende USL 10 Firenze e USL 12 di Viareggio [tabelle 6 e 7 in Appendice]. Si osserva un calo del VPP per CIN2+ medio regionale particolarmente rilevante per alcune Aziende USL (Azienda USL 4 Prato, USL 7 Siena, USL 9 Grosseto e USL 11 Empoli). L'Azienda USL 10 Firenze, nonostante abbia un VPP per CIN2+ elevato, mostra un

calo rispetto al 2014 (20% vs 27%) da attribuirsi verosimilmente all'uscita dallo screening citologico delle donne in classe d'età a maggiore prevalenza di lesioni CIN2+ (nel 2014 invitava a fare il Pap test donne in classe d'età 25-44 anni). I dati sono da valutare con cautela, in quanto il VPP per CIN2+ è influenzato da molte variabili e fra queste la variabilità fra lettori (diversi criteri classificativi adottati per le ASC-US) e la prevalenza della malattia che varia per area geografica e per fascia d'età. Le Aziende USL 9 Grosseto, USL 10 Firenze e USL 12 di Viareggio hanno effettuato il triage delle ASC-US solo per la fascia d'età 25-33 anni, quindi il dato per queste Aziende può non essere confrontabile con quello delle altre nove Aziende. Il laboratorio centralizzato di ISPO ha effettuato il test HPV per le Aziende USL 9 Grosseto, USL 10 Firenze, USL 11 Empoli, e USL 12 di Viareggio. Il laboratorio dell'Azienda USL 5 Pisa ha effettuato i test HPV anche per l'Azienda USL 1 Massa Carrara. L'elevato VPP registrato per la strategia che prevede l'invio diretto a colposcopia (35%) va valutato con cautela visto il numero molto limitato di ASC-US (7 CIN2+ su 20 colposcopie) delle Aziende USL 2 Lucca e USL 8 Arezzo e nei quali la

Figura 9 - Survey Pap test primario. Valore predittivo positivo per CIN2+ (VPP) (%) per tipo di protocollo adottato per le citologie ASC-US. Regione Toscana - Anno 2015



§ = Aziende USL 2 Lucca, USL 3 Pistoia, USL 6 Livorno, USL 8 Arezzo.

# = Aziende USL 2 Lucca, USL 8 Arezzo.

^ = Aziende USL 1 Massa e Carrara, USL 4 Prato, USL 5 Pisa, USL 7 Siena, USL 9 Grosseto (donne 25-33 anni), USL 10 Firenze (donne 25-33 anni), USL 11 Empoli, USL 12 di Viareggio (donne 25-33 anni).

popolazione con invio diretto in colposcopia è in realtà a maggior rischio perché, come già detto, le donne ripetono il test o vanno direttamente in colposcopia a giudizio del lettore. La ripetizione citologica si conferma una strategia da abbandonare per due motivi: la bassa adesione delle donne alla ripetizione (68%) e un VPP per CIN2+ nullo per il 2015 e comunque molto basso anche per il 2014 (2,6%).

### 4. TASSO DI IDENTIFICAZIONE E VALORE PREDITTIVO POSITIVO PER LESIONI CIN2+

Complessivamente, nello screening citologico sono state diagnosticate 597 lesioni CIN1 e 538 lesioni CIN2+ [tabella 8 in Appendice] con un tasso di identificazione grezzo di CIN2+ del 4,5% [figura 10] superiore al dato nazionale per il 2013 (3,5%) e uguale rispetto al dato relativo al 2014. Il DR grezzo medio regionale per CIN2+ varia dal 16,5% dell'Azienda USL 12 di Viareggio al 2% dell'Azienda USL 3 Pistoia. Il dato grezzo delle tre Aziende USL che hanno invitato a fare un Pap test solo le donne 25-33 anni non può essere confrontato con quello delle altre 9 Aziende che invitano a fare un Pap test le donne 25-64 anni. La standardizzazione per età del DR consente il confronto fra tutte le Aziende USL. Le Aziende USL 5 Pisa e USL 1 Massa e Carrara hanno il più alto DR standardizzato (7,9% e 7,5% rispettivamente) [figura 10].

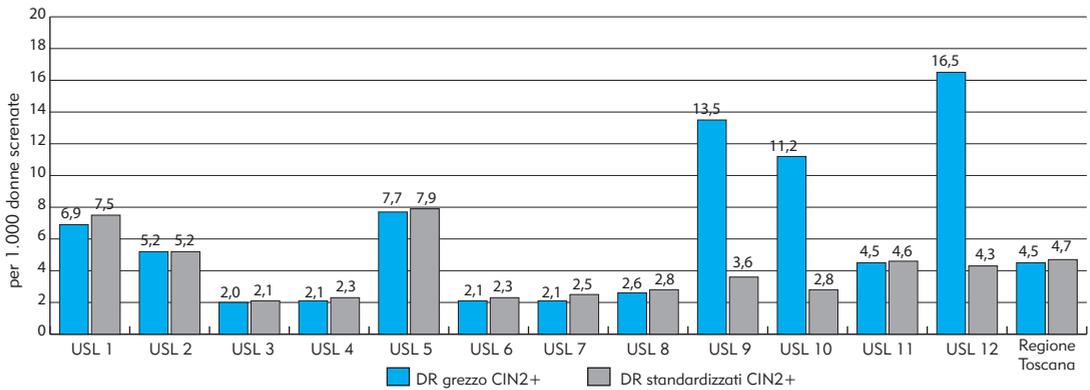
Il VPP per CIN2+ delle citologie ASC-US+ è stato pari al 20,7% [figura 11, tabella 9 in Appendice] in lieve calo rispetto al 2014 (22%) e molto superiore al dato medio nazionale per il 2013 (16,6%). Come atteso, le classi a maggiore predittività sono state le HSIL e le AS-H [figura 11 e tabella 9 in Appendice]. Il dato oscilla dal 36% dell'Azienda USL 2 Lucca al 7,5% dell'Azienda USL 4 Prato. Nella valutazione del dato bisogna sempre tener conto però della diversa composizione per età della popolazione invitata, quindi è necessario confrontare fra loro i programmi

che hanno invitato donne della stessa età. Per le Aziende USL che hanno invitato tutta la popolazione target (25-64 anni) il VPP medio è stato pari al 19,5%, mentre per le altre 3 Aziende che hanno invitato a Pap test le donne più giovani il VPP è stato del 26,9%. Queste osservazioni sono coerenti con quanto detto in precedenza e sarà particolarmente interessante, per le prossime survey, provvedere ad analizzare i dati delle singole Aziende USL stratificandoli per le donne 25-33 anni e per quelle 34-64enni.

### 5. TEMPI DI ATTESA

Tutte le Aziende USL hanno inviato i dati relativi ai tempi di attesa dei test di primo e secondo livello [figura 12]. Il 42% dei programmi raggiunge o supera lo standard previsto dal GISCI per l'intervallo test-referto negativo. Il dato è particolarmente critico per le Aziende USL 3 Pistoia, USL 6 Livorno, USL 10 Firenze e USL 11 Empoli per le quali la lettura dei Pap test viene effettuata in convenzione da ISPO, ma anche per le Aziende USL 5 Pisa e USL 4 Prato. La scarsa performance del tempo di attesa, calcolato a partire dalla data del prelievo, per le letture centralizzate in ISPO delle Aziende USL 3 Pistoia e USL 6 Livorno è in parte motivata dalla non ancora ottimale organizzazione locale nella gestione dei campioni prima dell'invio al laboratorio centralizzato. Inoltre l'adeguamento tecnologico ed organizzativo per l'implementazione di HPV primario dei programmi pistoiese, livornese ed empoiese è risultato più lungo del previsto e non ha permesso quindi il rispetto dell'iniziale cronoprogramma. Questo ha comportato un carico non previsto di Pap test per il Laboratorio di Prevenzione Oncologica con un'automatica ricaduta sui tempi di attesa. A fronte di queste difficoltà infrastrutturali e organizzative delle singole Aziende USL, il Laboratorio di Prevenzione Oncologica ha rivisto la propria riorganizzazione e, nel 2016, ha provveduto a limitare, con l'introduzione di

Figura 10 - Survey Pap test primario. Tasso di identificazione (Detection rate: DR) grezzo e standardizzato<sup>§</sup> di lesioni CIN2+ per 1.000 donne screenate. Regione Toscana - Anno 2015



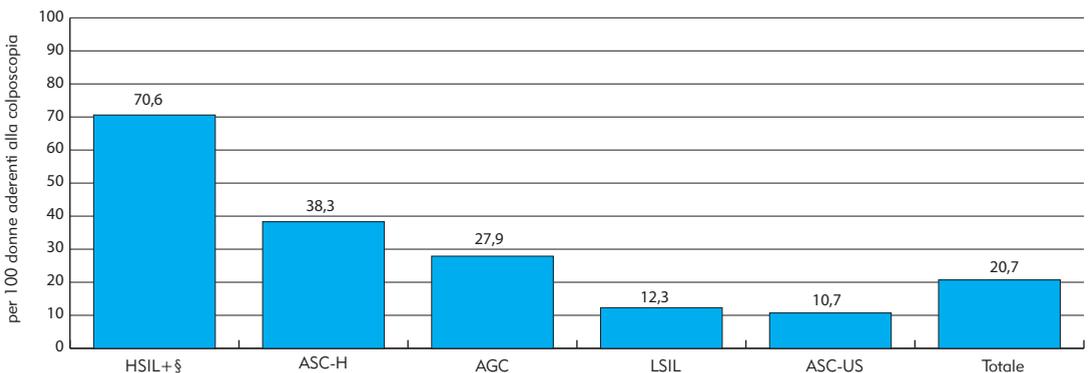
§ = standardizzato per età alla popolazione europea 25-64 anni.

nuove risorse, le criticità che si sono generate. Il passaggio allo screening con test HPV primario si sta realizzando gradualmente in regione Toscana e la sua implementazione in tutte le Aziende consentirà una riduzione importante dei tempi di attesa dei test. Il 33% dei programmi raggiunge lo standard del 90% delle colposcopie effettuate entro 60 giorni. Le Aziende USL 3 Pistoia, USL 11 Empoli e USL 12 di Viareggio hanno valori inferiori al 70%.

## 6. TRATTAMENTI INDICATI ED EFFETTUATI PER LE LESIONI INDIVIDUATE DALLO SCREENING CON PAP TEST PRIMARIO

Undici Aziende hanno fornito il dato relativo ai trattamenti [tabella 10 in Appendice]. Anche quest'anno l'Azienda USL 8 Arezzo non è stata in grado di fornire il dato. La tabella 10 mostra il tipo di trattamento indicato o effettuato. Le Aziende USL hanno fornito informazioni sulle indicazioni di trattamento per circa l'80% delle lesioni CIN1 o più gravi (CIN 1+) (862/1074). Il 64% delle lesioni CIN1 di cui si conosce l'indicazione ha avuto una raccomandazione di non trat-

Figura 11 - Survey Pap test primario. Valore predittivo positivo (VPP) per CIN 2+ (%) alla colposcopia per citologia ASC-US o più grave (ASC-US+). Regione Toscana - Anno 2015



§ = Cancro + HSIL. Protocollo ASC-US: ripetizione citologica per le Aziende USL 2 Lucca, USL 3 Pistoia, USL 6 Livorno, USL 8 Arezzo; invio diretto in colposcopia per le Aziende USL 2 Lucca, USL 8 Arezzo; triage HPV per le aziende USL 1 Massa e Carrara, USL 4 Prato, USL 5 Pisa, USL 7 Siena, USL 9 Grosseto, USL 10 Firenze, USL 11 Empoli, USL 12 di Viareggio.

tamento come fortemente consigliata, vista l'elevata probabilità di regressione di queste lesioni. Nella valutazione dei dati riportati va tenuto conto del fatto che, come l'anno scorso, la survey relativa ai trattamenti si riferisce solo alle donne screenate con Pap test primario.

### 7. CAMPIONI BIOPTICI ADEGUATI

Oltre il 90% dei campioni biotici effettuati in colposcopia è risultato adeguato; tale valore è superiore allo standard previsto come requisito per l'accreditamento dei programmi di screening cervicale [tabella 11 in Appendice].

### 8. PRINCIPALI INDICATORI DI PROCESSO

I principali indicatori di processo dei programmi di screening cervicale della regione Toscana dell'ultimo triennio (2013-2015) sono riportati nella tabella 12 in Appendice.

### 9. SCREENING CON TEST HPV

Sulla base delle indicazioni dell'Osservatorio Nazionale Screening, la raccolta dei dati delle donne invitate al programma di screening con HPV primario è suddivisa in due parti:

- la prima parte include i dati di estensione, adesione, del risultato del test HPV e della relativa citologia di triage per le coorti delle donne invitate e screenate nell'anno precedente;
- la seconda parte include le ripetizioni del test HPV dopo 1 anno e gli approfondimenti complessivi del primo e del secondo anno. Infatti, per considerare concluso l'episodio di screening delle donne invitate ad HPV è necessario attendere anche i risultati delle ripetizioni ad 1 anno.

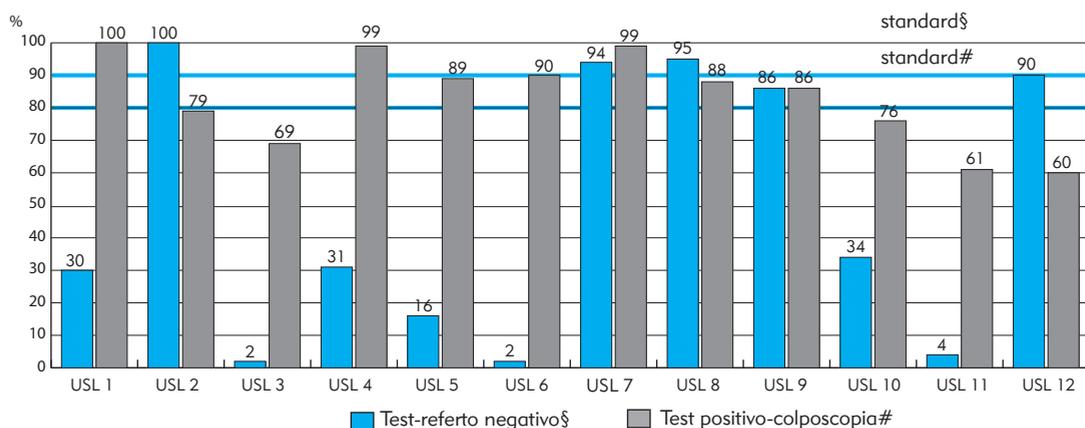
In questo paragrafo riportiamo:

- prima sezione: dati relativi ai test HPV primario e alla citologia di triage delle donne invitate nel 2015 e rispondenti entro il 30 aprile 2016;
- seconda sezione: dati relativi agli approfondimenti effettuati dalle donne invitate ad HPV nel 2014 inclusi quelli generati dalle ripetizioni ad 1 anno effettuati nel 2015.

Come previsto dal cronoprogramma dell'implementazione dello screening con test HPV primario in regione Toscana:

- nel 2014 le Aziende USL 10 Firenze e USL 12 di Viareggio hanno invitato le donne in fascia d'età 45-64 anni, mentre l'Azienda USL 9 Grosseto ha invitato le donne in fascia di età 34-64 anni
- nel 2015 tutte e tre le Aziende hanno invitato le donne in fascia d'età 34-64 anni. In Appendice nelle tabelle 13 A, 13 B e 13 C sono riportati gli elementi di dettaglio.

Figura 12 - Survey Pap test primario. Tempi di attesa dei programmi di screening cervicale. Regione Toscana - Anno 2015



## 9.1 Prima sezione: i risultati dello screening con test HPV primario delle donne invitate nel 2015

I dati presentati in questa sessione sono riferiti a tutte le 3 Aziende USL che hanno avviato il programma HPV e che hanno invitato le donne in fascia di età 34-64 anni.

Complessivamente sono risultate positive al test HPV il 7,3% delle donne che hanno risposto all'invito (3.706 su 50.884 donne), valore superiore al livello medio nazionale per il 2014 (6,1%, età 35-64 anni).

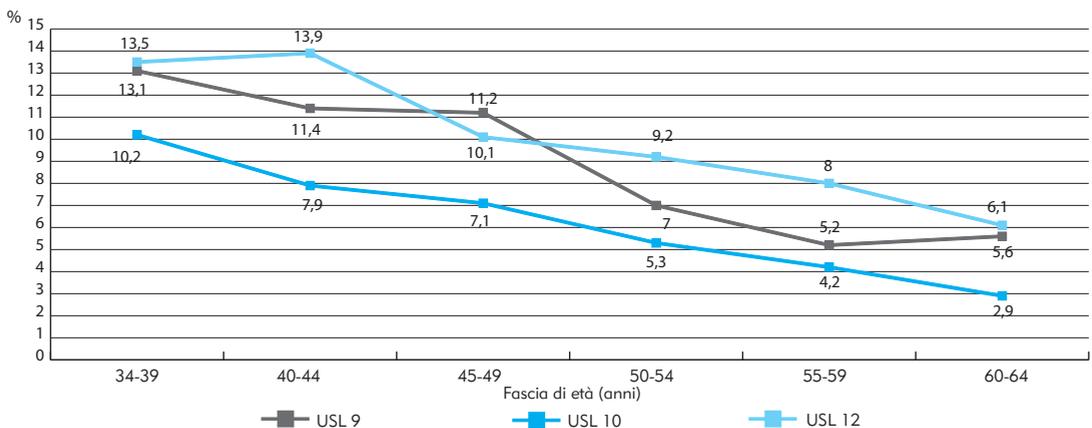
Le Aziende USL 12 di Viareggio e USL 9 Grosseto presentano valori di positività superiori a quelli dell'Azienda USL 10 Firenze (10,1%, 8,9% e 6,5%, rispettivamente) [figura 13]. La differenza persiste anche dopo la stratificazione della positività al test per fasce di età quinquennali e non può essere attribuita ad una diversa lettura del test essendo questa centralizzata presso il Laboratorio Regionale di Prevenzione Oncologica di ISPO. L'ipotesi più plausibile è che la variabilità fra centri sia dovuta ad una diversa prevalenza dell'infezione. La positività al test HPV decresce con l'età [figura 13].

Il protocollo di screening prevede la lettura del Pap test (test di triage) delle donne risultate positive al test HPV. Il triage con Pap test rappresenta un punto centrale del protocollo,

poiché determina il numero di donne da inviare in colposcopia immediata o al richiamo a 1 anno e si riflette quindi sui carichi di lavoro degli approfondimenti colposcopici. Nel 2015, il 68,8% delle donne HPV positive ha avuto una citologia di triage negativa, quindi il 4,9% delle donne rispondenti all'invito è stata invitata a ripetere un test HPV dopo 1 anno, il valore è sovrapponibile a quello nazionale per il 2013 (4,5%). Le Aziende USL 9 Grosseto e USL 12 di Viareggio hanno valori molto simili (6,3 e 6,8%, rispettivamente), mentre l'Azienda USL 10 Firenze presenta una percentuale di richiamo a 1 anno inferiore (4,4%) [figura 14].

La positività media del Pap test di triage in Toscana è del 30,1% [figura 15], sovrapponibile al valore medio nazionale per la classe d'età 35-64 anni per il 2014 (32,8%) e con valori omogenei fra le tre Aziende (28,8%, 30,4% e 30,9% per le Aziende USL 9 Grosseto, USL 10 Firenze e USL 12 di Viareggio, rispettivamente). Come il test HPV, anche la lettura della citologia di triage è centralizzata in ISPO. Occorre ricordare che nella definizione "Pap test di triage positivi" sono incluse oltre alle citologie ASC-US+ anche le citologie inadeguate. Le citologie ASC-US+ diminuiscono con l'aumentare dell'età, mentre le citologie inadeguate sono più frequenti nelle donne anziane. La classe LSIL risulta essere la citologia di

Figura 13 - Prima sezione HPV. Distribuzione per età dei tassi di positività dei test HPV delle Aziende USL 9 Grosseto e USL 10 Firenze e USL 12 di Viareggio - Anno 2015



triage positiva più frequente (23,2%), seguita da HSIL o cancro (HSIL+) nel 3,2%, ASC-H nel 3,1% e AGC nello 0,6% dei casi. La classe citologica ASC-US è invece, come atteso, assente. La percentuale di Pap test inadeguati è più elevata per l'Azienda USL 10 Firenze che nel 2015 utilizzava ancora l'allestimento convenzionale.

In regione Toscana il 2,3% delle donne screenate con test HPV è stato inviato immediatamente a colposcopia (2,1%, 2,7% e 3,2% per le Aziende USL 10 Firenze, USL 9 Grosseto e USL 12 di Viareggio, rispettivamente ) [figura 16]. L'invio in colposcopia, oltre che indicatore per la valutazione di qualità del programma, è una misura diretta del carico colposcopico e può quindi rappresentare un supporto alla programmazione. Se confrontiamo per le stesse fasce d'età l'invio immediato in colposcopia dello screening con test HPV per il 2015 con l'invio in colposcopia dello screening citologico per il 2012 (ultimo anno con screening praticamente solo citologico) osserviamo un aumento complessivo per la regione Toscana del 53% per lo screening con test HPV. Analizzando le variazioni dell'invio in colposcopia per singola Azienda USL osserviamo che l'aumento percentuale più consistente è stato quello dell'Azienda USL 9 Grosseto pari al 193%

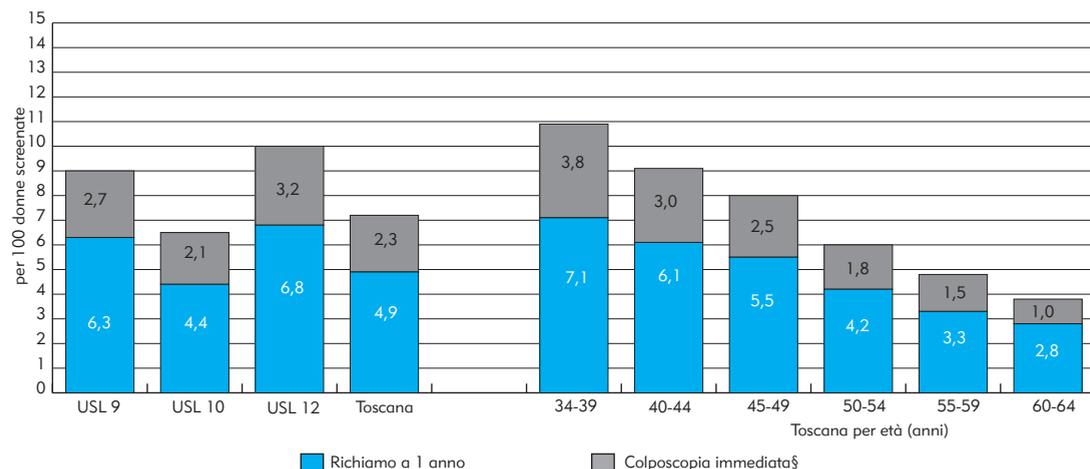
(da 0.9% a 2,7%, 173 invii in più in colposcopia), seguito dall'Azienda USL 10 Firenze con il 100% (dall'1,1% al 2,1%, 422 invii in più in colposcopia), mentre al contrario per l'Azienda USL 12 di Viareggio si osserva una riduzione degli invii in colposcopia del 35% (dal 5,0% al 3,2%, con 131 invii in meno in colposcopia) [figura 16].

I dati relativi all'adesione alla colposcopia, al DR per CIN2+ e al VPP per le donne invitate a fare un test HPV primario nel 2015 saranno presentati il prossimo anno unitamente ai dati relativi alle donne invitate a ripetere il test HPV di richiamo ad 1 anno nel 2016. Infatti l'episodio di screening si chiude alla fine del secondo anno.

### 9.2 Seconda sezione: i risultati del test HPV al richiamo ad 1 anno e degli approfondimenti complessivi delle donne invitate ad HPV primario nel 2014

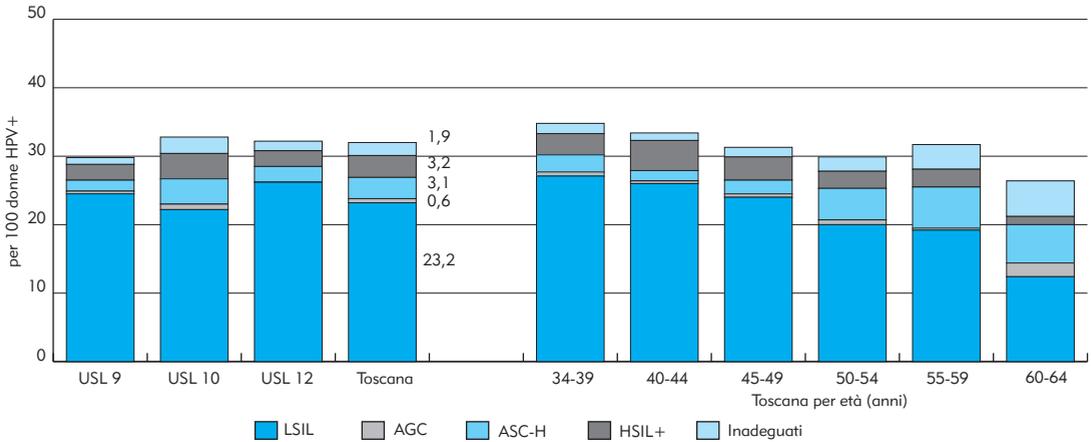
I dati presentati in questa sessione riguardano solo le Aziende USL 9 Grosseto (donne 34-64 anni) e USL 10 Firenze (donne 45-64 anni) in quanto l'Azienda USL 12 di Viareggio aveva inviato solo i dati relativi all'adesione allo screening con HPV primario. In particolare, in

Figura 14 - Prima sezione HPV. Percentuale di positività al test HPV per Azienda USL e per età - Anno 2015



§ = incluso i Pap test di triage inadeguati.

Figura 15 - Prima sezione HPV. Percentuale di donne HPV-positive con citologia anormale o inadeguata sul totale delle donne HPV positive. Distribuzione per categoria citologica del Pap test di triage anormale - Anno 2015



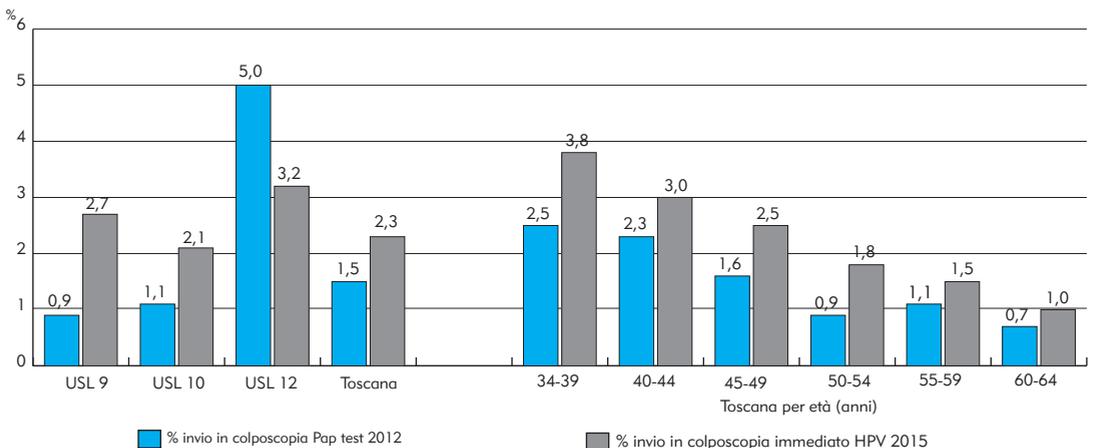
questa survey presentiamo anche i dati relativi alle donne che nel 2014 avevano un test HPV positivo e un Pap test di triage negativo e che sono tornate nel 2015 a ripetere un test HPV di richiamo a 1 anno.

Nel 2014 il test HPV era risultato positivo complessivamente nel 6% delle donne inviate dalle Aziende USL 9 Grosseto e USL 10 Firenze, 537 donne (1,7%) erano state inviate direttamente in colposcopia e 1.340 (4,3%) sono quindi state inviate a ripetere un test HPV di richiamo dopo 1 anno.

Hanno aderito all'invito alla ripetizione del test HPV dopo 1 anno 1.109 donne su 1.340 (82,8%): l'Azienda USL 9 Grosseto ha avuto un'adesione leggermente inferiore a quella dell'Azienda USL 10 Firenze (78,3% vs 85%, rispettivamente) [figura 17]. Complessivamente il dato di adesione al richiamo è superiore al dato medio nazionale del 2013 (74,6%) e raggiunge lo standard definito accettabile del GISCi (> 80%).

La persistenza della positività del test HPV dopo 1 anno nelle donne con test HPV positivo

Figura 16 - Prima sezione HPV. Invio in colposcopia immediato: confronto percentuale tra screening con test HPV primario anno 2015 e screening con Pap test primario anno 2012 nella fascia di età 34-64 anni.



nel 2014 è stata pari al 59,7% (662 su 1.109 donne) [Figura 17], in linea con il valore medio nazionale per il 2013 (56,2%). I valori di persistenza sono leggermente più elevati per l'Azienda USL 10 Firenze rispetto all'Azienda USL 9 Grosseto (62,1% vs. 54,5%, rispettivamente). L'invio totale in colposcopia (invio immediato nel 2014 e per persistenza dell'HPV dopo 1 un anno nel 2015) è stato del 3,9% (1.199 su 30.896 donne screenate nel 2014) oscillando tra il 3,6% dell'Azienda USL 10 Firenze e il 4,9% dell'Azienda USL 9 Grosseto [figura 18]. Il valore medio regionale dell'invio in colposcopia riflette molto il dato dell'Azienda USL 10 Firenze che ha una popolazione screenata che pesa numericamente molto di più di quella dell'Azienda USL 9 Grosseto (2014: 22.793 vs 8.103 donne, rispettivamente). L'adesione alla colposcopia complessiva è stata molto elevata (94%), infatti hanno aderito 1.131 su 1.199 donne inviate in colposcopia (nel 2014 e nel 2015) [figura 19]. Non si osservano differenze di adesione fra l'invio immediato in colposcopia e l'invio in colposcopia generato da un test HPV positivo di richiamo a 1 anno. Il tasso di identificazione per lesioni CIN2 o più gravi (DR per CIN2+) nella coorte di donne screenate nel 2014 è stato pari al 5,3‰ per l'invio immediato e 2,2‰ per il richiamo a 1 anno. Il DR per CIN2+ complessivo è stato pari al 7,5‰ [figura 20], superiore al valore medio nazionale del 2013 (5,3‰ per tutte le

età). Sono stati diagnosticati 8 carcinomi squamosi invasivi, 1 adenocarcinoma in situ, 126 CIN3, 97 CIN2 e 298 CIN1. I valori di DR per CIN2+ dell'Azienda USL 9 Grosseto risultano superiori a quelli rilevati nell'Azienda USL 10 Firenze per la quota relativa all'invio immediato in colposcopia.

Nell'analisi bisogna però tenere conto della diversa distribuzione per età di arruolamento delle donne nelle due Aziende (34-64 e 45-64 anni per le Aziende USL 9 Grosseto e USL 10 Firenze, rispettivamente). Il DR per CIN2+ più elevato è stato infatti riscontrato nella classe 34-39 anni dell'Azienda USL 9 Grosseto. Non si possono escludere differenze legate ad una diversa prevalenza di infezione da HPV per area geografica e a diversi criteri classificativi delle lesioni istologiche.

Il valore predittivo positivo per lesioni CIN2+ (VPP per CIN2+) complessivo per le due Aziende USL (invio immediato e richiamo dopo 1 anno) è elevato ed è stato pari al 20,5% (232 lesioni CIN2+ su 1.131 donne aderenti alla colposcopia) [figura 21]. Come atteso, il VPP per CIN2+ dell'invio immediato in colposcopia (donne HPV positive con Pap test positivo o inadeguato) è maggiore del VPP del richiamo a 1 anno. Si osservano differenze di predittività per CIN2+ fra le due Aziende USL solo per l'invio immediato in colposcopia e non per il richiamo a 1 anno, dove è solo il risultato del test che determina l'invio in colposcopia. Il VPP

Figura 17 - Seconda sezione HPV. Percentuali di adesione e positività alla ripetizione a 1 anno del test HPV in regione Toscana - Anni 2014-2015

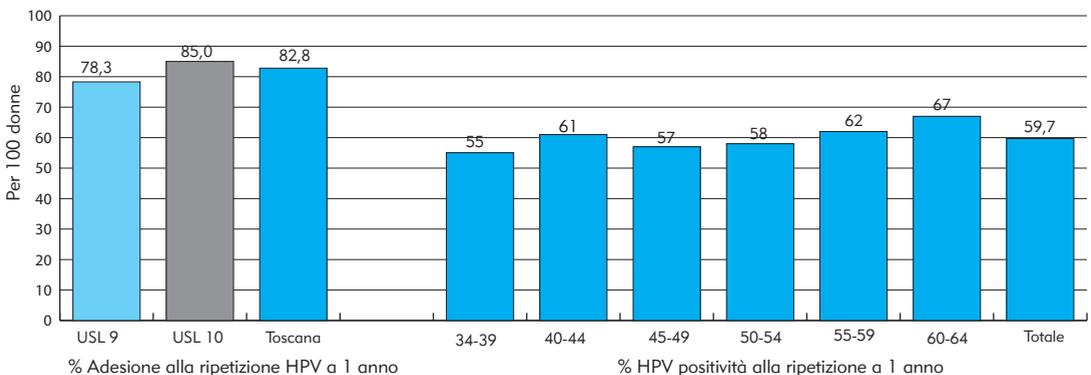
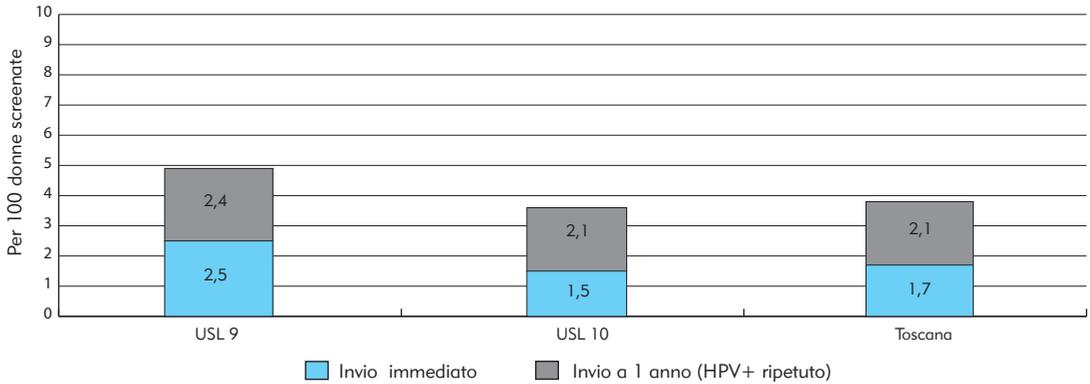


Figura 18 - Seconda sezione HPV. Percentuale di invio in colposcopia sul totale delle donne screenate in regione Toscana - Anni 2014-15



dipende dalla prevalenza della malattia e dalla sensibilità e specificità del test e degli approfondimenti successivi. La centralizzazione della lettura del test HPV e del Pap test di triage annulla la variabilità legata al tipo di test HPV e alla variabilità fra lettori dei Pap test. Rimane la variabilità del secondo livello colposcopico e istologico e le differenze dovute a una diversa prevalenza dell'infezione da HPV.

## 10. CONCLUSIONI

Nel 2015, tre programmi regionali hanno esteso il programma HPV a tutta la fascia target (34-64 anni), mentre nelle altre Aziende USL il Pap test continua ad essere il test di screening primario per tutte le fasce d'età. Inoltre il Pap test rimane il test primario nella fascia 25-33 anni per le tre Aziende USL che hanno implementato lo screening primario con test HPV.

Alcune considerazioni per quanto riguarda lo screening primario con Pap test:

- l'adesione alla ripetizione del Pap test per citologia inadeguata è inferiore al 50% per al-

Figura 19 - Seconda sezione HPV. Percentuali di adesione e positività alla ripetizione a 1 anno del test HPV in regione Toscana - Anni 2014-2015

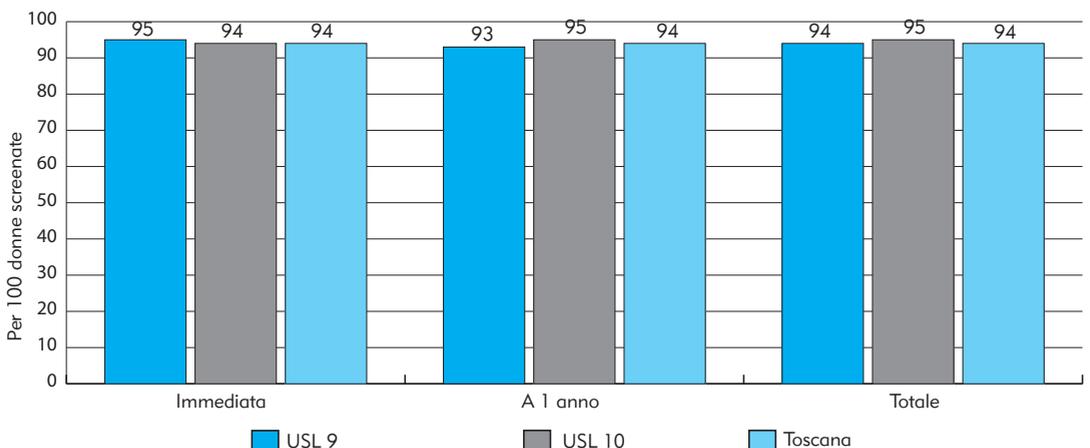
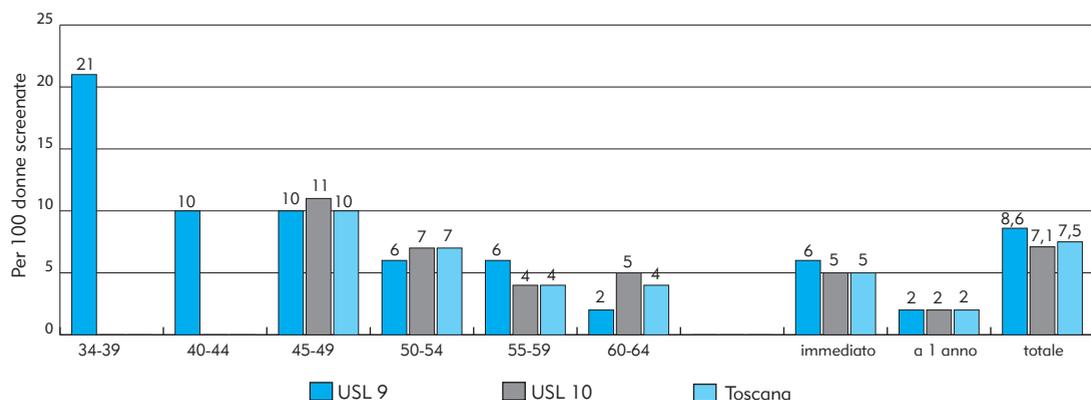


Figura 20 - Seconda sezione HPV. Tasso di identificazione grezzo (Detection rate = DR x 1000 donne screenate) per lesioni CIN2+ nello screening in regione Toscana - Anni 2014-2015



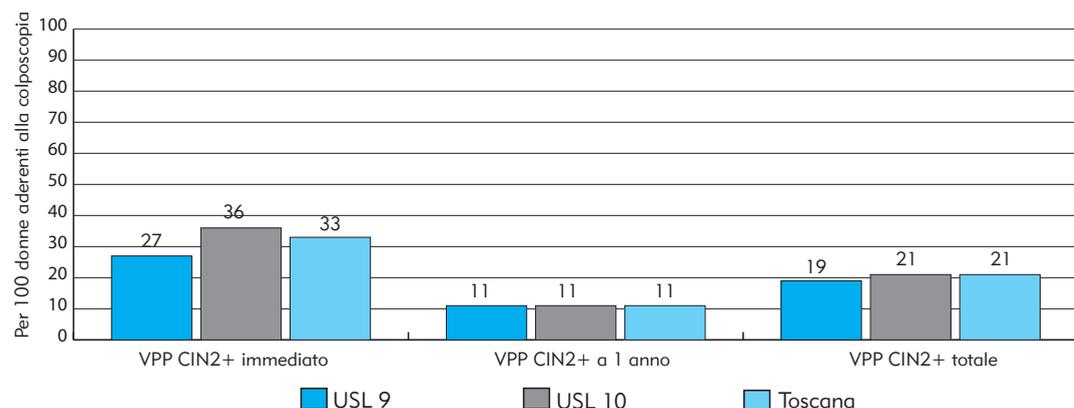
cuni programmi, in particolare per i programmi che invitano solo donne molto giovani (25-33 anni) in cui c'è una tendenza a rispondere meno all'invito a ripetizione del test. Il dato necessita comunque di una riflessione all'interno dei programmi con livelli di adesione inferiore alla media regionale;

- la percentuale di invio a colposcopia e i motivi di invio sono costanti nel tempo;
- rimane una difformità fra programmi nella gestione delle ASC-US che dovrebbe prevedere l'adozione del triage delle ASC-US con test HPV riconosciuta come la migliore strategia. Il triage con test HPV garantisce un elevato VPP e una buona adesione al protocollo, senza perdita di casi (elevata con la ripetizio-

ne citologica) e che raggiunge il 100% nelle Aziende USL che adottando il prelievo in fase liquida eseguono entrambi i test sullo stesso preparato;

- i tempi di attesa dello screening citologico sono critici per alcuni programmi che hanno centralizzato la lettura del Pap test e dipendono fondamentalmente da due fattori. Il primo è intrinseco alle Aziende USL e dipende da problematiche organizzative nell'invio dei campioni ad ISPO. Il secondo fattore è la non adesione al cronoprogramma dell'implementazione dello screening con HPV primario che ha comportato un carico non previsto di Pap test per un periodo molto più lungo dell'atteso.

Figura 21 - Seconda sezione HPV. Percentuale di Valore Predittivo Positivo (VPP) di lesioni CIN2+ alla colposcopia in regione Toscana - Anni 2014-2015



Il passaggio allo screening con test HPV primario si sta realizzando gradualmente in regione Toscana e la sua implementazione in tutte le Aziende USL consentirebbe una riduzione importante dei tempi di attesa dei test in generale. Infatti, un'analisi locale dei tempi di attesa dello screening con test HPV realizzata per l'Azienda USL 10 Firenze per il 2015 (il questionario regionale basato su quello nazionale non prevede ancora la raccolta di questa informazione) ha mostrato come il 99,9% dei test HPV sia stato letto entro 21 giorni dalla data del prelievo e come il 99,9% delle risposte dei test HPV positivi con Pap test negativo sia stato spedito entro 30 giorni dalla data del prelievo. Questi dati sono estremamente confortanti ed evidenziano l'opportunità di accelerare i tempi per il passaggio dallo screening citologico a quello con test HPV per le fasce di età previste dal Piano Nazionale di Prevenzione 2014-2018. Anche quest'anno si continua ad osservare una diversa prevalenza di infezione HPV nelle 3 Aziende USL che hanno inserito il test HPV come test primario e una buona adesione al nuovo protocollo, sia in termini di adesione al richiamo ad un anno che di adesione all'invio in colposcopia. La centralizzazione dei test di screening realizzata con il test HPV primario consente per la prima volta una valutazione dei dati di performance del nuovo programma scevra da differenze di interpretazione tra singoli programmi e la congruenza dei dati regionali con quelli nazionali indica la robustezza del dato complessivo. Gli indicatori cumulativi del programma HPV mostrano un VPP e una DR per CIN2+ più elevati rispetto al programma Pap test e confermano una buona performance del programma di screening con test HPV primario. L'analisi cumulativa dei dati della screening con HPV primario evidenzia al contempo un aumento del carico colposcopico. L'invio immediato in colposcopia è, come atteso, superiore all'invio indotto dallo screening citologico nelle stesse fasce di età e a questo si sommano le colposcopie genera-

te dalla persistenza di positività al test HPV ad un anno. La persistenza ad un anno è infatti leggermente superiore all'atteso (60% circa) e in questo caso le donne vengono inviate direttamente in colposcopia. L'invio in colposcopia complessivo per i programmi di screening cervicale per il 2015 (Pap test positivo 25-33 anni, invio immediato da HPV positivo/Pap test positivo, invio a 1 anno da HPV positivo persistente) è aumentato di circa 5 volte (da 104 a 543 donne invitate a colposcopia) per l'Azienda USL 9 Grosseto e di 2,4 volte (da 625 a 1.490 donne invitate a colposcopia) per l'Azienda USL 10 Firenze rispetto al solo screening primario con Pap test (confronto con dati screening 2012). Queste differenze sono particolarmente rilevanti per i programmi che avevano un invio molto contenuto nello screening con Pap test e bisogna tenere in conto che il carico colposcopico del programma di screening cervicale è gravato anche dalle colposcopie di follow-up dopo trattamento e dopo approfondimenti di secondo livello negativi per CIN2+. Quest'analisi può essere utile per i programmi di screening che passano a test HPV primario i quali dovranno prevedere un'organizzazione dei servizi di secondo livello dello screening in funzione dei nuovi carichi di lavoro per il round di prevalenza, mentre dovranno rimodulare questa attività nel round di incidenza quando il tasso di positività al test HPV e di conseguenza il tasso di invio in colposcopia diminuiranno in modo significativo, come osservato nei programmi pilota in Italia che sono già al secondo round.

Il VPP del programma con HPV primario è elevato e ne conferma la buona performance. I dati di questa rilevazione non sono del tutto confrontabili con quelli nazionali in quanto la regione Toscana è la prima ad avere implementato lo screening con test HPV gradualmente per classi d'età, mentre l'unica survey nazionale completa per HPV è riferita ai progetti pilota che hanno invitato le donne 25-64 anni.

### Bibliografia essenziale

1. Ronco G, Zappa M, Naldoni C, et al: *GISCI Gruppo Italiano screening del cervicocarcinoma. indicatori e standard per la valutazione di processo dei programmi di screening del cancro del collo dell'utero. Manuale Operativo*. *Epid Prev* 1999; 23: S1-S32.6.
2. Zorzi M, Giorgi Rossi P e Gruppo di lavoro sugli Indicatori dello screening con test HPV primario: *Indicatori per il monitoraggio dei programmi di screening con test HPV primario*. In: [http://www.gisci.it/documenti/documenti\\_gisci/HPV-indicatori-GISCI-2016.pdf](http://www.gisci.it/documenti/documenti_gisci/HPV-indicatori-GISCI-2016.pdf)
3. *Survey GISCI 2014*. In: <http://www.gisci.it/survey>
4. *Survey GISCI 2013*. In: <http://www.gisci.it/survey/367-survey-2013>
5. Iossa A, Carozzi FM, Visioli CB, et al: *Le performance dei programmi oncologici regionali anno 2014: screening cervicale*. In: Mantellini P (a cura di): *I programmi di screening della regione Toscana: Relazione Annuale. Presentazione dati 2014*. In: [http://www.ispo.toscana.it/sites/default/files/Relazione%20\\_%2016%20rapporto%20CRRPO%2017\\_12.pdf](http://www.ispo.toscana.it/sites/default/files/Relazione%20_%2016%20rapporto%20CRRPO%2017_12.pdf)
6. *Documento operativo GISCI per l'applicazione nei programmi di screening del sistema Bethesda 2001*. In: [http://www.gisci.it/documenti/documenti\\_gisci/modifica\\_doc\\_TBS.pdf](http://www.gisci.it/documenti/documenti_gisci/modifica_doc_TBS.pdf).
7. Ronco G, Giubilato P, Carozzi F, Maia G, Giorgi Rossi P, Zappa M; Italian cervical cancer screening survey group: *Extension of organized cervical cancer screening programmes in Italy and their process indicators, 2011-2012 activity*. *Epidemiol Prev*. 2015 May-Jun;39(3 Suppl 1):61-76. In: [http://www.osservatorionazionale screening.it/sites/default/files/allegati/ONS\\_2015\\_full.pdf](http://www.osservatorionazionale screening.it/sites/default/files/allegati/ONS_2015_full.pdf)
8. Ronco G, Giorgi Rossi P, Carozzi F, et al: *New technologies for cervical cancer screening (NTCC) working group. Efficacy of Human Papilloma Virus testing for the detection of invasive cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial*. *Lancet Oncol* 2010; 11: 249-257.

APPENDICE

Tabella 1 - Survey Pap test primario. Distribuzione dei risultati citologici. Regione Toscana - Anno 2015

Programmi	Cancro		ASC-US+						Negativi		Insoddisfacenti		Totale citologie							
	N.	%	HSIL		ASC-H		AGC		LSIL		ASC-US		Totale ASC-US+		N.	%	N.	%		
			N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%						
USL 1 Massa e Carrara	0	0	67	0,74	28	0,3	3	0,03	168	1,9	93	1,0	359	4,0	8.440	93,7	207	2,3	9.006	100
USL 2 Lucca	0	0	27	0,28	10	0,1	14	0,14	105	1,1	192	2,0	348	3,6	9.284	95,3	111	1,1	9.743	100
USL 3 Pistoia	0	0	17	0,13	17	0,1	8	0,06	149	1,2	233	1,8	424	3,4	12.100	95,6	132	1,0	12.656	100
USL 4 Prato	0	0	12	0,1	8	0,1	15	0,12	227	1,9	344	2,8	606	5,0	11.354	94,1	112	0,9	12.072	100
USL 5 Pisa	0	0	107	0,69	33	0,2	6	0,04	339	2,2	399	2,6	884	5,7	14.552	93,3	161	1,0	15.597	100
USL 6 Livorno	0	0	20	0,13	15	0,1	8	0,05	92	0,6	155	1,0	290	1,9	14.984	96,1	312	2,0	15.586	100
USL 7 Siena	0	0	4	0,03	0	0	1	0,01	223	1,8	128	1,0	356	2,8	12.004	94,7	316	2,5	12.676	100
USL 8 Arezzo	3	0,023	18	0,14	7	0,1	4	0,03	63	0,5	118	0,9	213	1,6	13.014	97,9	71	0,5	13.298	100
USL 9 Grosseto	0	0	4	0,22	1	0,1	1	0,06	66	3,7	95	5,3	167	9,4	1.609	90,3	6	0,3	1.782	100
USL 10 Firenze	0	0	17	0,33	7	0,1	0	0	121	2,4	178	3,5	323	6,3	4.749	92,4	65	1,3	5.137	100
USL 11 Empoli	0	0	32	0,25	35	0,3	14	0,11	166	1,3	346	2,8	593	4,7	11.786	93,8	186	1,5	12.565	100
USL 12 di Viareggio	0	0	2	0,11	4	0,2	3	0,16	85	4,7	36	2,0	130	7,1	1.673	91,8	20	1,1	1.823	100
<b>Regione Toscana</b>	<b>3</b>	<b>0,002</b>	<b>327</b>	<b>0,27</b>	<b>165</b>	<b>0,1</b>	<b>77</b>	<b>0,06</b>	<b>1.804</b>	<b>1,5</b>	<b>2.317</b>	<b>1,9</b>	<b>4.693</b>	<b>3,8</b>	<b>115.549</b>	<b>94,8</b>	<b>1.699</b>	<b>1,4</b>	<b>121.941</b>	<b>100</b>

## Screening cervicale

Tabella 2 - Survey Pap test primario. Indicazione alla ripetizione del Pap test (%) sulla popolazione screenata. Regione Toscana - Anno 2015

Programmi	Donne con indicazione a ripetere per motivo ( N.)			Donne screenate	Donne screenate con indicazione a ripetere (%)
	Insoddisfacente	ASC-US	Totale		
Azienda USL 1 Massa e Carrara	207	0	207	9.006	2,3
Azienda USL 2 Lucca	111	180	291	9.536	3,1
Azienda USL 3 Pistoia	132	221	353	12.436	2,8
Azienda USL 4 Prato	112	0	112	11.987	0,9
Azienda USL 5 Pisa	161	0	161	15.284	1,1
Azienda USL 6 Livorno	312	136	448	15.523	2,9
Azienda USL 7 Siena	316	0	316	12.676	2,5
Azienda USL 8 Arezzo	71	95	166	13.128	1,3
Azienda USL 9 Grosseto	6	0	6	1.779	0,3
Azienda USL 10 Firenze	65	0	65	5.111	1,3
Azienda USL 11 Empoli	181	0	181	12.273	1,5
Azienda USL 12 di Viareggio	20	0	20	1.823	1,1
<b>Regione Toscana</b>	<b>1.694</b>	<b>632</b>	<b>2.326</b>	<b>120.562</b>	<b>1,9</b>

Tabella 3 - Survey Pap test primario. Distribuzione dell'invio in colposcopia (%) per classe citologica sul totale delle donne screenate. Regione Toscana - Anno 2015

Programmi	Cancro		HSIL		LSIL		ASC-H		ASC-US <sup>§</sup>		AGC		Totale	
	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%
Azienda USL 1 Massa e Carrara	0	0	67	0,74	168	1,9	28	0,31	7	0,08	3	0,03	273	3,0
Azienda USL 2 Lucca	0	0	27	0,28	105	1,1	10	0,10	12	0,13	14	0,15	168	1,8
Azienda USL 3 Pistoia	0	0	17	0,14	149	1,2	17	0,14	12	0,10	8	0,06	203	1,6
Azienda USL 4 Prato	0	0	12	0,10	227	1,9	8	0,07	105	0,88	15	0,13	367	3,1
Azienda USL 5 Pisa	0	0	107	0,70	339	2,2	33	0,22	127	0,83	6	0,04	612	4,0
Azienda USL 6 Livorno	0	0	20	0,13	92	0,6	15	0,10	19	0,12	8	0,05	154	1,0
Azienda USL 7 Siena	0	0	4	0,03	223	1,8	0	0	41	0,32	1	0,01	269	2,1
Azienda USL 8 Arezzo	3	0,02	18	0,14	63	0,5	7	0,05	23	0,18	4	0,03	118	0,9
Azienda USL 9 Grosseto	0	0	4	0,22	66	3,7	1	0,06	35	1,97	1	0,06	107	6,0
Azienda USL 10 Firenze	0	0	17	0,33	121	2,4	7	0,14	93	1,82	0	0	238	4,7
Azienda USL 11 Empoli	0	0	32	0,26	166	1,4	35	0,29	88	0,72	14	0,11	335	2,7
Azienda USL 12 di Viareggio	0	0	2	0,11	85	4,7	4	0,22	34	1,87	3	0,16	128	7,0
<b>Regione Toscana</b>	<b>3</b>	<b>0,002</b>	<b>327</b>	<b>0,27</b>	<b>1.804</b>	<b>1,5</b>	<b>165</b>	<b>0,14</b>	<b>596</b>	<b>0,49</b>	<b>77</b>	<b>0,06</b>	<b>2.972</b>	<b>2,5</b>

§ = Triage HPV per le Aziende USL 1 Massa e Carrara, USL 4 Prato, USL 5 Pisa, USL 7 Siena, USL 9 Grosseto, USL 10 Firenze, USL 11 Empoli e USL 12 di Viareggio; ASC-US ripetuto per le Aziende USL 3 Pistoia e USL 6 Livorno; ASC-US ripetuto/invio diretto in colposcopia per le Aziende USL 2 Lucca, USL 8 Arezzo.

## Screening cervicale

Tabella 4 - Survey Pap test primario. Adesione alla colposcopia (%) per classe citologica e totale. Regione Toscana - Anno 2015

Programmi	Cancro (%)	HSIL (%)	LSIL (%)	ASC-H (%)	ASC-US (%)	AGC (%)	Totale
Azienda USL 1 Massa e Carrara	-	98,5	92,9	96,4	100,0	66,7	94,5
Azienda USL 2 Lucca	-	85,2	82,9	80,0	75,0	85,7	82,7
Azienda USL 3 Pistoia	-	82,4	88,6	88,2	91,7	87,5	88,2
Azienda USL 4 Prato	-	91,7	88,5	100	93,3	93,3	90,5
Azienda USL 5 Pisa	-	93,5	87,9	90,9	86,6	100,0	88,9
Azienda USL 6 Livorno	-	90,0	83,7	73,3	84,2	87,5	83,8
Azienda USL 7 Siena	-	100	75,3	-	58,5	0 (0/1)	72,9
Azienda USL 8 Arezzo	100 (3/3)	83,3	87,3	100	91,3	100,0	89,0
Azienda USL 9 Grosseto	-	75,0	92,4	0 (0/1)	77,1	100,0	86,0
Azienda USL 10 Firenze	-	88,2	82,6	85,7	91,4	-	86,6
Azienda USL 11 Empoli	-	90,6	92,8	97,1	88,6	92,9	91,9
Azienda USL 12 di Viareggio	-	100	90,6	100	85,3	66,7	89,1
Regione Toscana (%)	100	91,7	86,8	90,9	86,4	88,3	87,6
N. aderenti / N. invitate	3/3	300/327	1.566/1.804	150/165	515/596	68/77	2.602/2.972

Tabella 5 - Survey Pap test primario. Risultati del triage delle citologie ASC-US con test HPV per tipo di protocollo di gestione. Regione Toscana - Anno 2015

Tipo di protocollo	ASC-US su totale delle citologie ASC-US+ (%)	Adesione al protocollo (%)	VPP per CIN2+ delle ASC-US (%)
Invio diretto in colposcopia#	55,3 (310/561)	90,9 (20/22)	35,0 (7/20)
Ripetizione della citologia ^	54,7 (698/1.275)	67,8 (387/571)	0 (0/35)
Triage HPV-hr°	47,4 (1.619/3.418)	93,5 (1.513/1.619)	10,5 (48/458)

# = Aziende USL 2 Lucca, USL 8 Arezzo.

^ = Aziende USL 2 Lucca, USL 3 Pistoia, USL 6 Livorno, USL 8 Arezzo.

° = Aziende USL 1 Massa e Carrara, USL 4 Prato, USL 5 Pisa, USL 7 Siena, Aziende USL 9 Grosseto, USL 10 Firenze, USL 11 Empoli, USL 12 di Viareggio.

Tabella 6 - Survey Pap test primario. Positività (%) e adesione (%) al triage delle citologie ASC-US con test HPV. Regione Toscana - Anno 2015

Fascia di età	Triage citologie ASC-US con test HPV <sup>§</sup>					Positività test HPV sulle donne aderenti al triage (%)
	N. aderenti		N. non aderenti	Totale	Adesione al triage (%)	
	HPV positivo	HPV negativo				
25-34 anni	307	347	55	709	92,2	46,9
35-44 anni	106	253	21	380	94,5	29,5
45-54 anni	76	275	23	374	93,9	21,7
55-64 anni	34	115	7	156	95,5	22,8
Totale	523	990	106	1.619	93,5	34,6

§ = Aziende USL 1 Massa e Carrara, USL 4 Prato, USL 5 Pisa, USL 7 Siena, USL 9 Grosseto, USL 10 Firenze, USL 11 Empoli, USL 12 di Viareggio.

Tabella 7 - Survey Pap test primario. Risultati del triage delle citologie ASC-US con test HPV. Regione Toscana - Anno 2015

Azienda USL	ASC-US su totale delle citologie ASC-US+ (%)	Adesione al triage (%)	Positività test HPV (%)	VPP per CIN2+ (%)
Azienda USL 1 Massa e Carrara	25,9	100	7,5 (7/93)	14,3 (1/7)
Azienda USL 4 Prato	56,8	100	30,5 (105/344)	2,0 (2/98)
Azienda USL 5 Pisa	45,1	100	31,8 (127/399)	10,9 (12/110)
Azienda USL 7 Siena	36	97,7	32,8 (41/125)	12,5 (3/24)
Azienda USL 9 Grosseto	56,9	93,7	39,3 (35/89)	14,8 (4/27)
Azienda USL 10 Firenze	55,1	89,3	58,5 (93/159)	20,0 (17/85)
Azienda USL 11 Empoli	58,3	78,3	32,5 (88/271)	3,8 (3/78)
Azienda USL 12 di Viareggio	27,7	91,7	81,8 (27/33)	20,7 (6/29)
Totale	47,4 (1.619/3.418)	93,5 (1.513/1.619)	34,6 (523/1.513)	10,5 (48/458)

## Screening cervicale

Tabella 8 - Survey Pap test primario. Lesioni identificate nello screening. Regione Toscana - Anno 2015

CIN2+					CIN 1	Totale
Cancro invasivo	Cancro microinvasivo	Adenocarcinoma in situ	CIN 3	CIN 2		
14	4	7	277	236	597	1.135

Tabella 9 - Survey Pap test primario. VPP (%) per CIN2+ per classe citologica fra le donne aderenti alla colposcopia<sup>§</sup>. Regione Toscana - Anno 2015

Diagnosi Citologica	Cancro (%)	HSIL (%)	LSIL (%)	ASC-H (%)	ASC-US (%)	AGC (%)	Totale (%)
Azienda USL 1 Massa e Carrara	-	62,1	7,7	29,6	14,3	0 (0/2)	24,0 (62/258)
Azienda USL 2 Lucca	-	82,6	24,1	50,0	11,1	41,7	36,0 (50/139)
Azienda USL 3 Pistoia	-	85,7	5,3	35,7	0 (0/9)	14,3	14,3 (25/175)
Azienda USL 4 Prato	-	90,9	4,0	50,0	2	7,1	7,5 (25/332)
Azienda USL 5 Pisa	-	69,0	10,1	23,3	10,9	0 (0/6)	21,7 (118/544)
Azienda USL 6 Livorno	-	66,7	14,3	54,5	0 (0/16)	42,9	24,8 (32/129)
Azienda USL 7 Siena	-	75,0	11,9	-	12,5	-	13,3 (26/196)
Azienda USL 8 Arezzo	100	93,3	7,3	42,9	28,6	100	32,4 (34/105)
Azienda USL 9 Grosseto	-	100	26,2	-	14,8	100	26,1 (24/92)
Azienda USL 10 Firenze	-	73,3	24,0	83,3	20,0	-	27,7 (57/206)
Azienda USL 11 Empoli	-	51,7	14,9	32,4	3,8	23,1	17,9 (55/308)
Azienda USL 12 di Viareggio	-	100	22,1	100	20,7	50,0	26,3 (30/114)
Regione Toscana %	100	70,3	12,3	38,3	10,7	27,9	20,7
N. CIN2+ / N. aderenti	3/3	211/300	193/1.565	57/149	55/513	19/68	538/2.598

§ = colposcopie con esito noto.

Protocollo ASC-US: ripetizione citologica per le Aziende USL 2 Lucca, USL 3 Pistoia, USL 6 Livorno, USL 8 Arezzo; invio diretto in colposcopia per le Aziende USL 2 Lucca, USL 8 Arezzo; triage HPV per le aziende USL 1 Massa e Carrara, USL 4 Prato, USL 5 Pisa, USL 7 Siena, Aziende USL 9 Grosseto, USL 10 Firenze, USL 11 Empoli, USL 12 di Viareggio.

Tabella 10 – Survey Pap test primario. Tipo di trattamento indicato o effettuato per le lesioni individuate. Regione Toscana<sup>§</sup> - Anno 2015

Primo trattamento	Istologia più severa prima del trattamento													
	Cancro invasivo		Adenocarcinoma in situ		CIN3		CIN2		CIN1		Non nota/Negativa		Totale	
	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%
Vaporizzazione laser	0	0	0	0	0	0	2,3	6	111	19,1	0	0,0	117	10,9
Diatermocoagulazione	0	0	0	0	0	0	0,8	2	6	1,0	2	6,9	10	0,9
LEEP/LEETZ <sup>#</sup>	2	33,3	1	16,7	100	51,3	45,1	116	57	9,8	22	75,9	298	27,7
Conizzazione chirurgica	0	0	0	0	4	2,1	1,9	5	0	0,0	2	6,9	11	1,0
Conizzazione laser	0	0	2	33,3	32	16,4	16,3	42	0	0,0	1	3,4	77	7,2
LEEP + Laser	0	0	0	0	1	0,5	3,9	10	0	0,0	0	0,0	11	1,0
Isterectomia	1	16,7	1	16,7	3	1,5	0,0	0	0	0,0	1	3,4	6	0,6
Raccomandazione di non trattamento	0	0	0	0	1	0,5	4,3	11	320	55,1	0	0,0	332	30,9
Trattamento ignoto	3	50,0	2	33,3	54	27,7	25,3	65	87	15,0	1	3,4	212	19,7
<b>Totale</b>	<b>6</b>	<b>100</b>	<b>6</b>	<b>100</b>	<b>195</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>257</b>	<b>581</b>	<b>100</b>	<b>29</b>	<b>100</b>	<b>1.074</b>	<b>100</b>

§ = non pervenuti i dati dell'Azienda USL 8 Arezzo;  
 # = ansa, ago, include conizzazione a radiofrequenza.

## Screening cervicale

Tabella 11 - Campioni bioptici adeguati (%) da biopsia in corso di colposcopia di screening§. Percorso di area oncologica - screening - requisito SCREE 2.2.2 per la valutazione diagnostica della performance assistenziale per l'accreditamento dei programmi di screening cervicale. Regione Toscana - Anno 2015

<b>Programmi</b>	<b>N. di campioni bioptici adeguati</b>	<b>N. totale di campioni bioptici</b>	<b>Campioni bioptici adeguati (%)</b>
Azienda USL 1 Massa e Carrara	106	108	98,1
Azienda USL 2 Lucca	119	126	94,4
Azienda USL 3 Pistoia	102	102	100,0
Azienda USL 4 Prato	266	268	99,3
Azienda USL 5 Pisa	269	270	99,6
Azienda USL 6 Livorno	100	100	100,0
Azienda USL 7 Siena	190	192	99,0
Azienda USL 8 Arezzo	207	209	99,0
Azienda USL 9 Grosseto	280	280	100,0
Azienda USL 10 Firenze	964	980	98,4
Azienda USL 11 Empoli	302	303	99,7
Azienda USL 12 di Viareggio	534	541	98,7

§ = Standard Base: 90%.

Tabella 12 - Survey Pap test primario. Principali indicatori di performance dei programmi di screening cervicale della regione Toscana. Periodo 2013-2015

Indicatori	2013	2014 <sup>§</sup>	2015	Standard GISCi		Survey Nazionale 2013
				desiderabile	accettabile	
Pap test inadeguati (%)	1,6	1,3	1,4	< 5%	< 7%	3,0 <sup>#</sup>
Raccomandazione a ripetere il Pap test (%)	1,9	1,8	1,9			4,1%
Adesione alla ripetizione del Pap test (%)	71,0	70,5	65,6			68,9%
Invio in colposcopia (%)	2,4	2,3	2,5			2,6%
Adesione alla colposcopia per ASC-US+ (%)	87,1	89,1	87,6	≥ 90%	≥ 80%	87,9%
Adesione alla colposcopia per HSIL+ (%)	92,5	92,2	91,8	≥ 95%	≥ 90%	92,4%
DR grezzo (per 1.000) per lesioni istologiche CIN2+	4,2	4,5	4,5			3,5%
DR grezzo (per 1.000) per lesioni istologiche CIN1	4,1	4,7	5,0			
VPP (%) del Pap test per istologia CIN2+ fra le donne con colposcopia per ASC-US+	20,6	22	20,7			16,6%
VPP (%) del Pap test per istologia CIN2+ fra le donne con colposcopia per HSIL+	75,5	78,8	70,6	≥ 85%	≥ 65%	

§ = non pervenuti i dati dell'Azienda USL 12 di Viareggio.

# = Media italiana 2010-12.

## Screening cervicale

Tabella 13A-B-C - Survey test HPV primario. Principali indicatori di performance dei programmi di screening cervicale della regione Toscana. Periodo 2013-2015

Tabella 13A - Baseline

Indicatori	Survey 2013/2014	Survey 2014/2015 <sup>§</sup>	Survey 2015/16	Standard GISCI	Media nazionale Survey GISCI 2014 <sup>#</sup>
				soglia di attenzione	
Fascia di età all'invito (anni)	55-64	Grosseto 34-64 Firenze 45-64	34-64		25-64
Test HPV positivi (%)	3,2	6,1	7,3	Positività test HPV negli studi pilota: ≥ 50 anni da < 2% al 5%, 40-49 anni fra il 4% e il 7%; 35-39 anni fra il 5% e il 10%.	6,1% (35-64 anni)
Test HPV inadeguati (%)	-	0,22	0,17	> 1%	
Pap test di triage positivo (ASC-US+) (%)	17,6	26,5	30,1	≥ 30% (prime survey 20-55%)	32,8% (35-64 anni)
Pap test di triage inadeguato (%)	0,8	2,0	1,9	> 5%	
Invio in colposcopia immediata sul totale delle donne screenate (%)	0,6	1,7	2,3	n.d.	
Invio alla ripetizione HPV a 1 anno sul totale delle donne screenate (%)	2,6	4,3	4,9	n.d.	4,5% (2013)
Adesione alla colposcopia immediata (%)	95 <sup>§</sup>	93,7		Accettabile ≥ 80%; desiderabile ≥ 90%	dal 39,9% al 100% (2012)
VPP per CIN2+ alla colposcopia immediata (%)	23,8 <sup>§</sup>	32,6		Osservato primi esami nei progetti pilota: 15-38%	18% (2013)
DR grezzo (per 1.000) per CIN2+ immediato	1,3 <sup>§</sup>	5,3		Baseline nei progetti pilota: ≥ DR del Pap test	4,3‰ (2013)

§ = non disponibili i dati dell'Azienda USL 12 di Viareggio.

# = presentazione convegno nazionale GISCI 2016 per il 2014 e GISCI 2015 per il 2013.

n.d. = non disponibile.

Tabella 13B - Ripetizione a 1 anno

Indicatori (anno survey - età in anni)	Survey 2013/2014 <sup>§</sup> 55-64	Survey 2014/2015 <sup>§</sup> Grosseto 34-64 Firenze 45-64	Standard GISCI	Media nazionale Survey GISCI 2013 <sup>#</sup> 25-64
			soglia di attenzione	
Adesione alla ripetizione HPV a 1 anno (%)	89,3	82,8	Accettabile > 80% Desiderabile > 90%	74,6%
Test HPV positivi alla ripetizione a 1 anno (%)	69,5	59,7	< 45% o > 60%	56,2%
Invio in colposcopia a 1 anno sulle donne screenate (%)	1,6	2,1	n.d.	1,7%
Adesione alla colposcopia per ripetizione a 1 anno (%)	95	94,9	Accettabile ≥ 80% Desiderabile ≥ 90%	83%
VPP per CIN2+ alla colposcopia alla ripetizione a 1 anno (%)	9,9	10,8	Osservato nei progetti pilota al primo passaggio: < 10%	6,7%
DR grezzo (x 1.000) per CIN2+ alla ripetizione a 1 anno	1,5	2,2	Osservato nei progetti pilota al primo passaggio: vicino all'1‰	0,95‰

§ = non disponibili i dati dell'Azienda USL 12 di Viareggio.

# = presentazione convegno nazionale GISCI 2015 per il 2013.

n.d. = non disponibile.

Tabella 13C - Complessivo (baseline + ripetizione a 1 anno)

Indicatori	Survey 2013/2014 <sup>§</sup> 55-64	Survey 2014/2015 <sup>§</sup> Grosseto 34-64 Firenze 45-64	Standard GISCI	Media nazionale Survey GISCI 2013 <sup>#</sup> 25-64
			soglia di attenzione	
Invio in colposcopia complessivo sulle donne screenate (%)	2,2	3,9	Atteso uguale a Pap test per fascia di età simile	3,7%
Adesione alla colposcopia complessivo (%)	95,1	94,3	Accettabile ≥ 80% Desiderabile ≥ 90%	
VPP complessivo per CIN2+ alla colposcopia (%)	13,7	20,5	> 15% o < 8%	14,0%
DR grezzo complessivo (per 1.000) per CIN2+	2,8	7,5	Osservato nei progetti pilota: ≥ 50% rispetto a Pap test per uguale fascia di età	5,3‰
Completamento del percorso delle donne HPV+ (%)	87,9	83,9	< 70	
Invio in colposcopia tra le donne HPV+ complessivo (%)	69,1	63,8	-	
DR complessivo per CIN2+ tra le donne HPV+ (%)	9,0	12,3	-	

§ = non disponibili i dati dell'Azienda USL 12 di Viareggio.

# = presentazione convegno nazionale GISCI 2015 per il 2013.



---

# **LE PERFORMANCE DEI PROGRAMMI ONCOLOGICI REGIONALI ANNO 2015: SCREENING COLORETTALE**

Guido Castiglione, Paola Piccini, Patrizia Falini,  
Grazia Grazzini

---

## 1. TASSI DI POSITIVITÀ ED INDICATORI DI SECONDO LIVELLO

Le positività e le relative percentuali (Positivity Rate, PR) del test di screening (FIT) disaggregate per singolo programma di screening e come media regionale sono riportate nella tabella 1.

Come di consueto, il programma di screening della Azienda USL 11 Empoli ha fissato il cut off di positività a 80 ng/ml, mentre per tutti gli altri programmi viene assunto un cut off di 99 ng/ml. Il PR medio (4,9%) è aumentato rispetto all'anno scorso (4,6%). Nella maggioranza dei programmi la percentuale di positività è simile alla media regionale (range 4,2% - 6,6%). Solo in 4 programmi si ha una percentuale superiore al 5%, dimostrando una buona omogeneità del dato. Le più alte percentuali di positività si hanno nelle Aziende USL 3 Pistoia, USL 7 Siena, USL 8 Arezzo e USL 11 Empoli (in questo caso verosimilmente per il cut-off più basso). Si segnala che nel programma aretino, in quello senese e in quello grossetano viene utilizzata una metodica analitica diversa dagli altri programmi di screening.

Nella figura 1 vengono confrontate le PR del FIT al primo screening e ai successivi relativamente ai singoli programmi e alla media regionale.

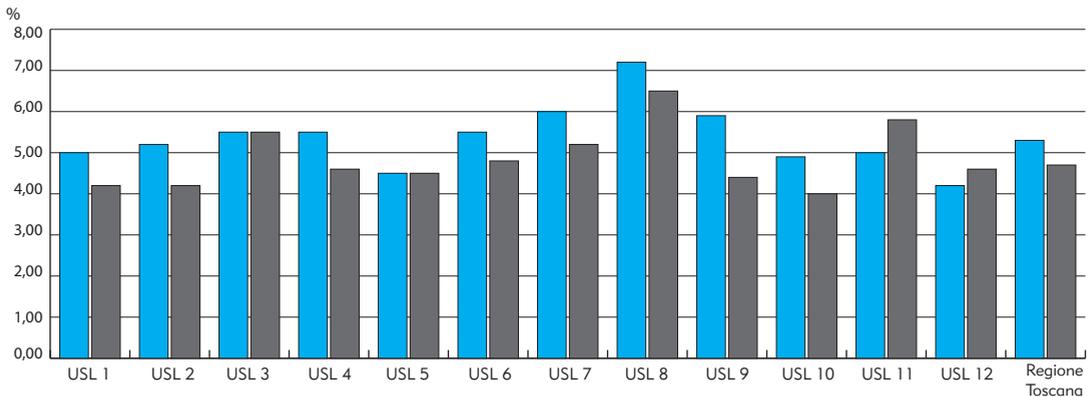
Dato che le popolazioni che sono già state sottoposte a screening hanno una minore prevalenza di malattia, è lecito attendersi un tasso di positività più elevato al primo screening rispetto ai passaggi successivi. Questo fenomeno è confermato per la maggioranza dei programmi e per la media regionale ma si riscontrano ben 4 eccezioni nei programmi delle Aziende USL 3 Pistoia, USL 5 Pisa, USL 11 Empoli e USL 12 di Viareggio.

Le motivazioni di questo fenomeno non sono chiare ma potrebbero risiedere in una non corretta suddivisione delle due popolazioni in fase di valutazione dei dati. La media regionale delle percentuali di positività è superiore al 5,0% ai primi esami e al 4,5% agli esami successivi. Confrontando questo dato con quello nazionale [1] più recente, si nota una omogeneità di risultati per i primi esami (Italia = 5,2%), mentre per gli esami successivi il dato toscano medio è più alto (Italia = 4,0%).

Tabella 1 - Numero di persone esaminate e numero di test con esito positivo (primi esami + esami successivi) - Anno 2015

Programmi	N° esaminati	N° test positivi	Test positivi %
Azienda USL 1 Massa e Carrara	13.197	572	4,3
Azienda USL 2 Lucca	11.582	505	4,4
Azienda USL 3 Pistoia	13.860	760	5,5
Azienda USL 4 Prato	14.880	709	4,8
Azienda USL 5 Pisa	24.223	1.095	4,5
Azienda USL 6 Livorno	24.832	1.216	4,9
Azienda USL 7 Siena	18.956	1.008	5,3
Azienda USL 8 Arezzo	20.868	1.382	6,6
Azienda USL 9 Grosseto	15.147	734	4,8
Azienda USL 10 Firenze	58.069	2.432	4,2
Azienda USL 11 Empoli	16.745	935	5,6
Azienda USL 12 di Viareggio	7.487	334	4,5
<b>Regione Toscana</b>	<b>239.846</b>	<b>11.682</b>	<b>4,9</b>

Figura 1 - Positività del FIT (%): confronto fra primi esami e successivi nella regione Toscana - Anno 2015



Nel Manuale degli indicatori del GISCoR [2], si indica come standard accettabile di positività ai primi esami un valore non superiore al 6%. Solo il programma di Arezzo devia da questo standard. Per quanto riguarda gli esami successivi, invece, solo 3 programmi aziendali rispettano lo standard del valore accettabile (< 4,5%).

La tabella 2 mostra il numero assoluto di colonscopie effettuate nell'ambito dei programmi di screening nell'anno 2015 (9.108) di cui 8.332 complete (91,5%, con un range tra il 78,8% ed il 98,9%). Il corrispettivo dato medio italiano per il biennio 2011-12 [1] era identico a quello toscano (91,5%).

La completezza dell'esame colonscopico (proporzione di colonscopie in cui viene esplorato tutto il colon sul totale delle colonscopie) rappresenta un criterio di qualità dell'indagine. Inoltre, dato che circa il 30% dei carcinomi coloretali diagnosticati in questi soggetti è localizzato nelle sezioni destre del colon, è di fondamentale importanza perseguire la completezza dell'esame nella maggiore percentuale possibile delle colonscopie effettuate. Ben 11 Aziende USL su 12 hanno registrato livelli di completezza dell'esame colonscopico pari o superiori al 85% (standard accettabile GISCoR) mentre 5 Aziende su 12 si collocano al di sopra dello standard desiderabile (> 90%).

La tabella 2 mostra anche la percentuale di adesione agli approfondimenti diagnostici per

ciascun programma di screening e come media regionale. Si tratta di un indicatore importante, in quanto le sue performance condizionano quelle relative alla resa diagnostica complessiva dell'intervento di screening e l'impatto di quest'ultimo sulla salute della popolazione.

In media, in Toscana, solo il 78% dei soggetti risultati positivi al test di screening ha effettuato un approfondimento diagnostico (colonscopia totale e/o un esame radiologico in caso di colonscopia incompleta). Questo dato rappresenta una criticità, in considerazione dell'alto valore predittivo positivo del test di screening. Esaminando la situazione dell'indicatore per ciascuna Azienda, in tutti i programmi il dato è al di sotto dello standard accettabile (> 85%) proposto dal GISCoR. Il dato ovviamente non tiene conto di tutti quei pazienti che, avvertiti della positività del FIT, pur rifiutando di eseguire la colonscopia di approfondimento al momento della chiamata, decidono poi autonomamente di sottoporsi ad approfondimento diagnostico.

## 2. I TASSI DI IDENTIFICAZIONE ED I VALORI PREDITTIVI POSITIVI

In Toscana nell'anno 2015 sono stati identificati, grazie allo screening, 270 cancro coloretali e 1.647 soggetti con uno o più adenomi

Tabella 2 - Adesione e completezza degli approfondimenti diagnostici (primi esami + esami successivi)

Programmi	N° test positivi	N° colonscopie	N° prime colonscopie complete	Adesione agli approfondimenti colonscopici %	Prime colonscopie complete %
Azienda USL 1 Massa e Carrara	572	485	440	84,8	90,7
Azienda USL 2 Lucca	505	418	363	82,8	86,8
Azienda USL 3 Pistoia	760	619	556	81,4	89,8
Azienda USL 4 Prato	709	572	532	80,7	93,0
Azienda USL 5 Pisa	1.095	775	672	70,8	86,7
Azienda USL 6 Livorno	1.216	898	767	73,8	85,4
Azienda USL 7 Siena	1.008	734	726	72,8	98,9
Azienda USL 8 Arezzo	1.382	1.073	1.042	77,6	97,1
Azienda USL 9 Grosseto	734	563	499	76,7	88,6
Azienda USL 10 Firenze	2.432	1.950	1.848	80,2	94,8
Azienda USL 11 Empoli	935	780	697	83,4	89,4
Azienda USL 12 di Viareggio	334	241	190	72,2	78,8
<b>Regione Toscana</b>	<b>11.682</b>	<b>9.108</b>	<b>8.332</b>	<b>78,0</b>	<b>91,5</b>

avanzati. Nella tabella 3 vengono mostrati i tassi di identificazione diagnostica (anche detto detection rate - DR) per cancro o adenoma avanzato. Con questo termine, si intende il rapporto fra il numero di persone con diagnosi di carcinoma o adenoma avanzato identificato allo screening e il numero di persone sottoposte a screening. Per le persone con più lesioni si considera solo quella peggiore. Il tasso di identificazione medio regionale grezzo per cancro è stato pari all'1,1‰ (range 0,6‰-2,1‰) e quello per adenoma avanzato pari al 6,9 ‰ (range 4,1-12,8‰). Considerando i tassi diagnostici per singolo programma di

screening, i valori grezzi relativi al DR per cancro sono abbastanza stabili. Maggiore variabilità la possiamo rilevare se si considerano i DR grezzi per adenoma avanzato. Il fenomeno è in parte determinato dal fatto che i valori di DR presentati in tabella non sono standardizzati e che comprendono sia i primi che i test successivi. Non si può però neanche escludere che in parte tale variabilità sia dovuta ad errori nella classificazione delle lesioni e/o ad un'incompleta registrazione dei dati. Usualmente, il test di screening riesce elettivamente a diagnosticare una maggiore quota di adenomi avanzati rispetto ai semplici, nonostante che vi sia una

Tabella 3 - Tasso di identificazione diagnostica (DR x 1000) di lesioni istologicamente confermate (primi esami + esami successivi) - Anno 2015

Programmi	N° cancri	N° adenomi avanzati	N° adenomi semplici	N° rispondenti	DR* cancro	DR* adenoma avanzato	DR* adenoma semplice	DR* cancro + adenoma avanzato
Azienda USL 1 Massa e Carrara	17	80	67	13.197	1,3	6,1	5,1	7,4
Azienda USL 2 Lucca	14	56	30	11.582	1,2	4,8	2,6	6,0
Azienda USL 3 Pistoia	29	178	25	13.860	2,1	12,8	1,8	14,9
Azienda USL 4 Prato	12	61	101	14.880	0,8	4,1	6,8	4,9
Azienda USL 5 Pisa	15	154	127	24.223	0,6	6,4	5,2	7,0
Azienda USL 6 Livorno	22	115	106	24.832	0,9	4,6	4,3	5,5
Azienda USL 7 Siena	22	142	148	18.956	1,2	7,5	7,8	8,7
Azienda USL 8 Arezzo	27	161	204	20.868	1,3	7,7	9,8	9,0
Azienda USL 9 Grosseto	18	78	90	15.147	1,2	5,1	5,9	6,3
Azienda USL 10 Firenze	74	413	217	58.069	1,3	7,1	3,7	8,4
Azienda USL 11 Empoli	15	154	98	16.745	0,9	9,2	5,9	10,1
Azienda USL 12 di Viareggio	5	55	32	7.487	0,7	7,3	4,3	8,0
<b>Regione Toscana</b>	<b>270</b>	<b>1.647</b>	<b>1.245</b>	<b>239.846</b>	<b>1,1</b>	<b>6,9</b>	<b>5,2</b>	<b>8,0</b>

prevalenza anatomica di questi ultimi a livello del colon. Consultando la tabella 3, si conferma ancora una volta la maggiore frequenza di adenomi avanzati rispetto a quelli semplici (6,9‰ vs. 5,2‰). È da notare però che ben 4 programmi di screening (USL 4 Prato, USL 7 Siena, USL 8 Arezzo, USL 9 Grosseto) nel 2015 presentano una distribuzione opposta, con più alti tassi diagnostici di adenomi semplici rispetto a quelli avanzati. Tale difformità deve essere monitorata in quanto può essere determinata da imprecisioni classificative, sia

a livello di diagnosi anatomo-patologica che a livello della registrazione della diagnosi.

La figura 2 mostra l'andamento nel tempo, a partire dall'anno 2000 in cui sono stati attivati i primi programmi di screening coloretta in Toscana, dei tassi diagnostici per il cancro e l'adenoma avanzato. È rilevabile un trend di lieve diminuzione, fenomeno atteso per la diminuzione della prevalenza di lesioni neoplastiche nella popolazione. Infatti, con il passare dei round, maggiori sono le quote di popolazione sottoposta ad esami di screening precedenti.

Figura 2 - Trend temporale del tasso diagnostico per cancro e adenoma avanzato (primi esami + successivi) dello screening coloretta. Toscana - periodo 2000-2015

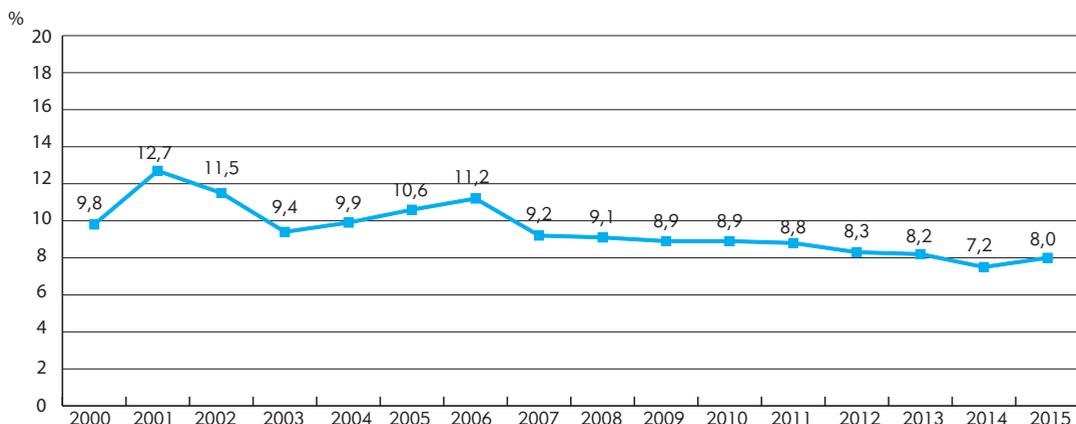


Figura 3 - Tasso di identificazione diagnostica (DR x 1000) di lesioni istologicamente confermate per sesso e fasce di età (primi esami + esami successivi) nella regione Toscana - Anno 2015

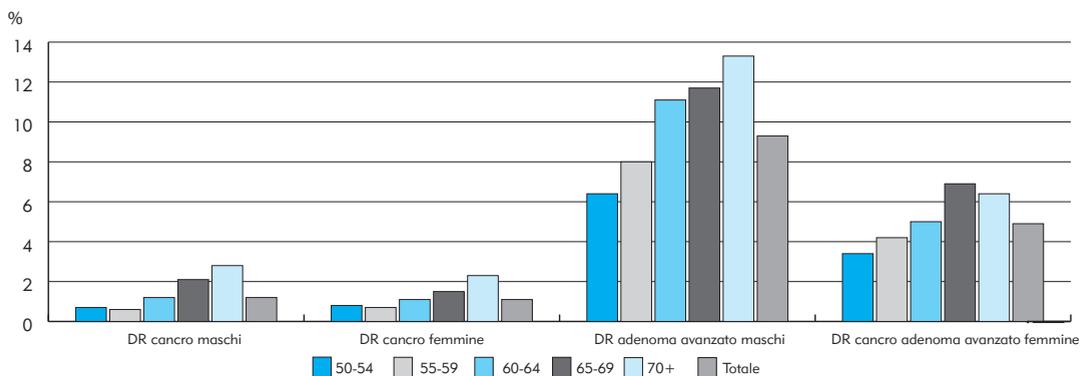


Figura 4 - Valore Predittivo Positivo (VPP) (%) per cancro, adenoma avanzato ed adenoma semplice (primi esami + esami successivi) - Anno 20155

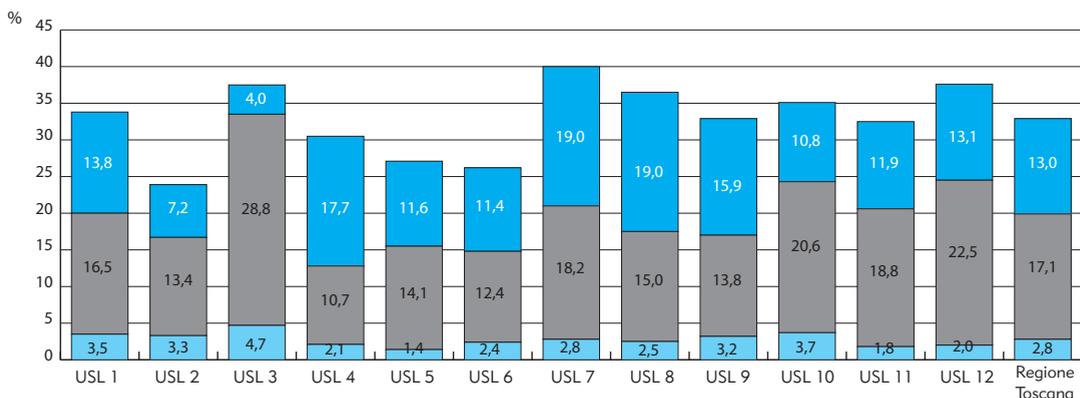
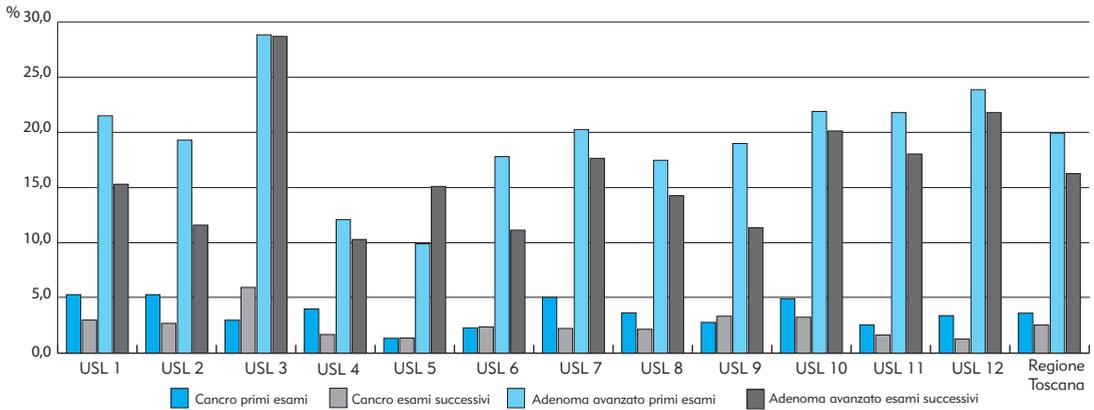


Figura 5 - Valore predittivo positivo (VPP) per cancro ed adenoma avanzato: confronto fra primi esami e fra primi esami ed esami successivi - Anno 2015



La figura 3 mostra i valori di DR per cancro e adenoma avanzato in rapporto al sesso ed all'età.

Data la maggiore prevalenza di malattia, negli uomini si hanno tassi diagnostici più elevati rispetto alle donne (cancro: 1,3% negli uomini vs. 1,0% nelle donne; adenoma avanzato: 8,6% negli uomini vs. 4,5% nelle donne). Allo stesso modo, nelle fasce di età più avanzate si registrano i tassi diagnostici più alti, in particolare per il cancro.

La figura 4 mostra i Valori Predittivi Positivi (VPP) del test di screening (primi esami + esami successivi) per cancro, adenoma avanzato e adenoma semplice per ciascun programma di screening e come dato medio regionale per l'anno 2015.

Il VPP rappresenta il rapporto fra il numero di persone con diagnosi finale istologicamente confermata (endoscopica o chirurgica) di adenoma avanzato o carcinoma e il numero totale di persone che hanno eseguito una colonscopia di approfondimento a seguito di un test positivo. È un indicatore fondamentale, esprimendo la probabilità che una persona positiva al test di screening ha di essere effettivamente affetta da una lesione neoplastica del colon.

Il dato medio regionale è pari al 2,8% per il cancro (range 1,4-4,7%) ed al 17,1% (range 10,7-28,8%) per gli adenomi avanzati.

Prendendo invece in considerazione solo le persone al primo esame, il VPP medio regionale sale a 3,6% per il cancro e a 19,9% per gli adenomi avanzati, per cui complessivamente in poco meno di un quarto delle colonscopie effettuate vengono diagnosticate ed in molti casi trattate lesioni significative in senso oncologico. Analizzando i dati per singola Azienda, si nota che il programma pistoiese presenta dati particolarmente elevati, mentre nei programmi delle Aziende USL 4 Prato, USL 7 Siena, USL 8 Arezzo e USL 9 Grosseto il VPP è maggiore per gli adenomi semplici, fenomeno già descritto e attribuibile verosimilmente a problematiche relative ai criteri nella classificazione anatomicopatologica degli adenomi o alla loro registrazione non conforme.

È evidente come, nella maggior parte dei programmi, il VPP sia maggiore ai primi esami che ai successivi [figura 5]. Tendenza opposta per quanto riguarda gli adenomi avanzati si rileva invece nei dati di VPP dell'Azienda USL 5 Pisa e, relativamente ai cancri, delle Aziende USL 3 Pistoia e USL 9 Grosseto.

Lo standard accettabile suggerito dal GISCoR per questo indicatore è pari al 25% per cancro e adenoma avanzato ai primi esami e pari al 15% per quelli successivi. Quindi 7 programmi aziendali su 12 raggiungono lo standard accettabile mentre solo l'Azienda USL 3 Pistoia rag-

Tabella 4 - Distribuzione per stadio dei carcinomi screen-detected nella regione Toscana - Anno 2015

Programmi	N° cancri	Stadio I	Stadio II	Stadio III - IV	Ignoto
Azienda USL 1 Massa e Carrara	17	2	2	4	9
Azienda USL 2 Lucca	14	4	1	5	4
Azienda USL 3 Pistoia	29	3	3	5	18
Azienda USL 4 Prato	12	2	3	2	5
Azienda USL 5 Pisa	15	5	1	1	8
Azienda USL 6 Livorno	22	10	4	5	3
Azienda USL 7 Siena	22	7	5	4	6
Azienda USL 8 Arezzo	27	18	3	6	0
Azienda USL 9 Grosseto	18	7	1	8	2
Azienda USL 10 Firenze	74	30	14	14	16
Azienda USL 11 Empoli	15	4	1	5	5
Azienda USL 12 di Viareggio	5	2	0	2	1
<b>Regione Toscana</b>	<b>270</b>	<b>94</b>	<b>38</b>	<b>61</b>	<b>77</b>

giunge lo standard desiderabile, pari al 30%. Per quanto riguarda i livelli degli standard agli esami successivi (accettabile 15% - desiderabile 20%), 10 programmi su 12 raggiungono il livello accettabile, mentre solo 6 programmi su 12 raggiungono lo standard desiderabile.

La tabella 4 illustra la distribuzione per stadio secondo la classificazione TNM dei 270 cancri diagnosticati dallo screening nel 2015. In circa il 28% dei casi lo stadio è ignoto perché non è stato possibile recuperare alcuna informazione, condizione comune in misura variabile alla maggioranza dei programmi. Fa eccezione il programma di Arezzo che è riuscito a fornire lo stadio per tutti i casi di cancro diagnosticati. L'incompletezza del dato rappresenta una importante criticità; ciononostante, è degno di nota il fatto che in poco meno della metà dei casi noti i cancri sono stati diagnosticati allo stadio I, a riprova dell'anticipazione diagnostica possibile nello screening.

### 3. TEMPI DI ATTESA

I tempi di attesa sono indicatori dell'efficienza organizzativa del programma e sono associati

alla percezione di qualità ed efficienza del programma da parte degli utenti [tabella 5].

I tempi di attesa si distinguono in:

1. Intervallo test/referto negativo: questo indicatore non presenta di solito particolari criticità, dato che il test di screening è un test analitico di laboratorio, effettuato con tecnologie automatizzate e indipendente quindi dalla interpretazione/refertazione di un operatore come può esserlo il Pap test o la mammografia, per i quali possono esserci invece problemi di adeguate risorse umane. Lo standard proposto dal GISCoR per questo indicatore è pari a più del 90% dei referti entro 21 giorni (standard accettabile) e più del 90% entro 15 giorni (standard desiderabile). Ben 10 programmi su 12 raggiungono lo standard desiderabile, 1 quello accettabile. In questo contesto si rende evidente un dato outlier relativo al programma di screening di Siena nel quale si segnala una difformità nella rilevazione del dato.

2. Intervallo referto positivo/colonscopia: in questo caso, la situazione mostra invece forti criticità. Questo è particolarmente vero per le Aziende USL 4 Prato, USL 8 Arezzo, USL 9 Grosseto e USL 10 Firenze. In questi programmi solo il

Tabella 5 - Tempi di attesa di differenti fasi dei programmi di screening coloretta. Anno 2015

Programmi	Azienda USL 1 Massa e Carrara	Azienda USL 2 Lucca	Azienda USL 3 Pistoia	Azienda USL 4 Prato	Azienda USL 5 Pisa	Azienda USL 6 Livorno	Azienda USL 7 Siena	Azienda USL 8 Arezzo	Azienda USL 9 Grosseto	Azienda USL 10 Firenze	Azienda USL 11 Empoli	Azienda USL 12 di Viareggio
	Intervallo test/referto negativo (%)											
Entro 15 giorni	100	80	100	95	100	93	n.p.	99	100	100	100	100
tra 16 e 21 giorni	0	20	0	5	0	3	n.p.	1	0	0	0	0
Oltre 21 giorni	0	0	0	0	0	5	100*	0	0	0	0	0
Intervallo test positivo/colonscopia di approfondimento (%)												
30 giorni	12	79	62	25	55	54	91	25	19	41	62	56
tra 31 e 60 giorni	25	13	21	38	25	25	7	56	55	43	26	35
tra 61 giorni e 90 giorni	33	4	16	21	13	13	1	14	20	10	5	6
Oltre i 90 giorni	30	4	2	16	7	8	0	5	6	6	6	3
Intervallo diagnosi di neoplasia/intervento chirurgico (%)												
30 giorni	33	31	29	39	67	45	63	38	60	32	40	0
tra 31 e 60 giorni	55	31	57	45	0	40	25	38	30	48	40	100
Oltre i 60 giorni	12	38	14	16	33	15	13	24	10	20	20	0

n.p. = non pervenuto.

\* = il programma senese rileva la percentuale di risposte negative inviate entro 28 giorni.

Tabella 6 - Indicatori regionali (primi esami + esami successivi) per anno di attività - Periodo 2014 e 2015

Indicatori	Anno	
	2014	2015
% estensione aggiustata	88,4	99,5
% adesione all' invito aggiustata	52,0	49,4
% positività al FOBT	4,6	4,9
% compliance all'approfondimento	75,3	78,0
% colonscopie complete	86,4	91,5
DR grezzo cancro*	1,1	1,1
DR grezzo adenoma avanzato*	6,4	6,9
% VPP cancro	3,1	2,8
% VPP adenoma avanzato	17,3	17,1
% test non valutabili	0,5	0,5

25-30% dei pazienti effettua una colonscopia entro 30 giorni dalla data del referto positivo del test di screening mentre più del 15% dei pazienti l'effettua addirittura dopo 90 giorni, come nei programmi delle Aziende USL 4 Prato e USL 8 Arezzo. Entrambe queste Aziende USL hanno ricevuto una site visit nel 2015 e nel 2016 rispettivamente. Il programma dell'Azienda USL 4 Prato ha registrato problematiche importanti in merito all'impiego di risorse in ambito endoscopico, tale criticità sembra però essere in progressivo miglioramento nel 2016. Relativamente all'Azienda USL 8 Arezzo è stato suggerito un piano di monitoraggio stretto dei tempi non appena saranno introdotte nuove risorse di personale.

In senso opposto, si noti che il programma senese raggiunge il livello accettabile dello standard GISCoR (91% dei pazienti esaminati entro 30 giorni).

3. Intervallo diagnosi neoplasia/intervento chirurgico. È l'intervallo di tempo compreso tra la diagnosi con consiglio di chirurgia e l'effettuazione dell'intervento chirurgico. Esprime l'efficienza del programma nel pianificare l'espletamento delle procedure terapeutiche nel più breve tempo possibile.

Lo standard proposto dal GISCoR definisce come "accettabile" l'effettuazione dell'intervento chirurgico entro 30 giorni nel 90% dei pazienti. Nessun programma di screening raggiunge lo standard accettabile. È possibile, peraltro, che a questi esiti concorra anche una difficoltà dei programmi nella registrazione corretta del dato.

#### 4. IL CONFRONTO CON IL 2014

La tabella 6 riassume i principali indicatori dell'ultimo biennio di screening. In questa tabella viene riportata la percentuale di test non valutabili. Le cause principali di un campione inadeguato sono da ricercarsi in un campionamento scorretto da parte dell'utente, essendo dovute ad una quantità eccessiva di materiale fecale o alla sua assenza. Importante è fornire quindi all'utente delle informazioni corrette sulle modalità di campionamento. In base alle indicazioni del manuale del GISCoR [2] viene considerato come standard accettabile una percentuale di campioni inadeguati entro l'1%. In Toscana nel 2015 il valore medio dei test inadeguati è stato pari allo 0,5%, ben all'interno

Tabella 7 - Raccomandazione di follow-up dopo clean<sup>§</sup> colon secondo l'esito del II livello dei programmi di screening coloretta nella regione Toscana. Anno 2015

	Negativo/ polipi non adenomatosi	Adenoma a basso rischio <sup>^</sup>	Adenoma a rischio intermedio*	Adenoma ad alto rischio <sup>°</sup>	Adenoma cancerizzato	Polipi dispersi	Totale
FOBT a 5 anni	2.412 (74,1)	191 (28,6)	3 (0,5)	2 (0,7)	0 (0)	1 (3,3)	2.609 (54,3)
FOBT a 2 anni	426 (13,1)	28 (4,2)	23 (4,2)	7 (2,4)	0 (0)	0 (0)	484 (10,1)
Colonscopia a 5 anni	57 (1,8)	191 (28,6)	19 (3,5)	12 (4,2)	0 (0)	0 (0)	279 (5,8)
Colonscopia a 3 anni	120 (3,7)	166 (24,9)	249 (45,4)	59 (20,6)	0 (0)	17 (56,7)	611 (12,7)
Colonscopia a 1 anno	112 (3,4)	56 (8,4)	138 (25,2)	175 (61)	7 (30,4)	9 (30)	497 (10,3)
Altro (specificare)	126 (3,9)	35 (5,2)	116 (21,2)	32 (11,1)	16 (69,6)	3 (10)	328 (6,8)
<b>Totale</b>	<b>3.253 (100)</b>	<b>667 (100)</b>	<b>548 (100)</b>	<b>287 (100)</b>	<b>23 (100)</b>	<b>30 (100)</b>	<b>4.808 (100)</b>

§ = colon indenne da lesioni dopo eventuale bonifica endoscopica/chirurgica, rapportato alla qualità della preparazione intestinale e alla completezza dell'indagine.

^ = pazienti con 1 - 2 adenomi < 10 mm, tubulare e con displasia di basso grado.

\* = pazienti con 3 - 4 adenomi o almeno 1 adenoma ≥ 10mm e < 20 mm, o almeno 1 adenoma con componente villosa o displasia di alto grado.

° = pazienti con 5 o più adenomi o 1 adenoma ≥ 20 mm.

Tabella 8 - Volume di attività annuale (numero di colonscopie) per motivo dei programmi di screening coloretale della regione Toscana - Anno 2015

Motivo della colonscopia	Azienda USL 4 Prato	Azienda USL 5 Pisa	Azienda USL 6 Livorno	Azienda USL 7 Siena	Azienda USL 8 Arezzo	Azienda USL 9 Grosseto	Azienda USL 12 di Viareggio	Totale
Approfondimento di secondo livello	512	638	898	656	1.063	491	244	4.502 (84,4)
Completamento	15	64	0	0	18	19	11	127 (2,4)
Ripetizione	6	0	0	0	7	29	24	66 (1,2)
Follow-up (dopo clean colon)	0	69	0	361	36	174	0	640 (12,0)
Totale	533	771	898	1.017	1.124	713	279	5.335 (100)

dello standard e comparabile a quello degli anni precedenti.

Confrontando i due anni si osserva inoltre un lieve aumento della PR, della compliance all'approfondimento e un incremento della percentuale delle colonscopie complete.

### 5. IL FOLLOW-UP POST POLIPECTOMIA

Nella tabella 7 viene mostrata la distribuzione delle diverse raccomandazioni in base all'esito della colonscopia. Solo 7 programmi su 12 hanno inviato il dato [tabella 8].

Gli esiti negativi/polipi non adenomatosi nel 9% dei casi vengono inviati in modo inappropriato ad un controllo colonscopico (il dato mostra un trend peggiorativo rispetto all'anno precedente). Per gli adenomi a basso rischio, in più della metà dei casi viene dato un consiglio di colonscopia a 3 o a 5 anni. Negli adenomi a rischio intermedio viene indicato un controllo entro 1 anno in un caso su 4, anticipato rispetto alle raccomandazioni. Tale comportamento inappropriato risulta più frequente rispetto all'anno precedente.

Tutti questi comportamenti non sono conformi alle linee guida ed hanno come risultato quello di indurre esami inutili oberando al contempo

le strutture endoscopiche.

D'altra parte, come già osservato l'anno scorso, in molti casi viene sottovalutato il rischio di adenomi metacroni, come per esempio negli stessi adenomi a rischio intermedio, in cui nel 4,2% dei casi viene consigliato un intervallo quinquennale invece che triennale (12 casi). Infine, negli adenomi ad alto rischio nel 61% dei casi è stato raccomandato il controllo entro 1 anno, nel 20% dei casi un controllo colonscopico a 3 anni e in 9 casi (3,1%) il consiglio è stato quello di effettuare un controllo con FIT dopo 2 o 5 anni evidenziando un'importante inappropriata nel timing di sorveglianza. Nella tabella 8 sono indicate le colonscopie effettuate nell'anno solare 2015 dai programmi di screening coloretale che hanno fornito il dato.

Sono state effettuate 4.502 colonscopie nei 7 programmi di screening coloretale oggetto della rilevazione. Circa l'84% delle colonscopie sono state effettuate in seguito ad un test di screening positivo mentre il 3,6% degli esami sono stati ripetuti a causa di una prima colonscopia incompleta o sono stati eseguiti come controllo di una polipectomia precedente o per una polipectomia in differita.

Una percentuale abbastanza consistente (circa il 12%) sul totale degli esami è costituita dalle

colonscopie di follow-up dopo "clean colon".

È chiaramente un dato oltremodo sottostimato perché diversi programmi non hanno un programma di follow-up attivo, per cui i controlli endoscopici post-polipectomia vengono spesso effettuati in sedi diverse da quelle dell'endoscopia di screening o in seguito a presentazione diretta da parte dei pazienti. Nell'Azienda USL 7 Siena e nella 9 Grosseto in particolare, gli esami di follow-up rappresentano una quota consistente del totale delle colonscopie effettuate, data l'adozione di un protocollo di sorveglianza attiva per lesioni metacrone.

### Bibliografia essenziale

1. Zorzi M, Mangone L, Sassatelli R, et al: *Screening for colorectal cancer in Italy: 2011-2012 survey*. *Epidemiol Prev* 2015 May-Jun;39 (3 Suppl 1):115-25.
2. Zorzi M, Sassoli de' Bianchi P, Grazzini G, et al: *Gruppo di lavoro sugli indicatori del GISCoR. Quality indicators for the evaluation of colorectal cancer screening programmes*. *Epidemiologia e Prevenzione* 2007; 6 (Suppl 1): 6-56.
3. *European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis*. Publication Office of the E.U. Luxemburg; First Edition 2010.



---

# ATTIVITÀ DI RICERCA

---



---

**STUDIO  
RANDOMIZZATO DI CONFRONTO  
TRA COLONSCOPIA VIRTUALE,  
TEST IMMUNOCHEMICO FECALE E  
COLONSCOPIA PER LO SCREENING  
DEL CANCRO COLORETTALE (SAVE):  
RISULTATI AL PRIMO ROUND**

Lapo Sali, Mario Mascacchi, Massimo Falchini,  
Leonardo Ventura, Francesca Maria Carozzi,  
Guido Castiglione, Silvia Delsanto, Beatrice Mallardi,  
Paola Mantellini, Stefano Milani,  
Marco Zappa, Grazia Grazzini

---

### 1. BACKGROUND

Il cancro coloretale (CCR) è la neoplasia più frequente in Europa. Il CCR è curabile efficacemente se diagnosticato in fase precoce e può essere prevenuto attraverso la rimozione endoscopica del suo precursore, il polipo adenomatoso. Sono disponibili numerosi test validati per lo screening del CCR, tra i quali la ricerca del sangue occulto fecale (FOBT), il test immunochimico fecale (FIT), la sigmoidoscopia e la colonscopia ottica (CO), tuttavia nella comunità scientifica il dibattito è ancora aperto su quale sia la strategia ottimale di prevenzione. In quest'ambito, il possibile impiego della colonografia TC (CTC) o colonscopia virtuale come test di screening sta suscitando un crescente interesse. Nella città di Firenze è in corso uno studio randomizzato (SAVE) di confronto tra CTC con preparazione ridotta e standard, FIT e CO come test di primo livello per il CCR.

### 2. OBIETTIVI

SAVE è uno studio prospettico monocentrico randomizzato, i cui obiettivi principali sono quelli di confrontare la partecipazione, la detection rate (DR) per neoplasia avanzata (cancro e adenoma avanzato) ed i costi di quattro strategie di screening per il CCR [1]. Qui sono riportati i risultati di partecipazione e DR al primo round di screening [2].

### 3. METODOLOGIA

16.087 soggetti di età compresa tra 54 e 65 anni, residenti nella città di Firenze e mai invitati allo screening, sono stati randomizzati in quattro bracci ed invitati con lettera postale ad eseguire:

- 1° braccio: CTC con preparazione intestinale ridotta;
- 2° braccio: CTC con preparazione intestinale standard;

- 3° braccio: FIT con intervallo biennale per tre round;

- 4° braccio: CO.

I non rispondenti dei bracci CTC e CO sono stati invitati a FIT. Il braccio FIT ha seguito le procedure previste dal programma di screening regionale. Le CTC sono state eseguite in due sedi (Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi e Ospedale Nuovo San Giovanni di Dio dell'Azienda USL 10 Firenze) ed inviate ad un unico centro di refertazione dove sono stati interpretati da radiologi esperti con l'ausilio di un sistema di diagnosi assistita dal computer (CAD). Le CO sono state effettuate presso il Servizio di Endoscopia di ISPO. I soggetti con riscontro alla CTC di una massa colica o di un polipo  $\geq 6$  mm sono stati invitati ad eseguire la CO, allo stesso modo dei soggetti risultati positivi al FIT. Le differenze di partecipazione e DR sono state valutate con il test binomiale.

### 4. RISULTATI

La tabella 1 mostra i risultati principali dello studio. La partecipazione alla CTC, sia con preparazione ridotta (28%) che con quella standard (25%), è risultata significativamente più elevata rispetto alla CO (15%), ma inferiore rispetto al FIT (50%) ( $p < 0,001$ ). Lo studio ha dimostrato che l'offerta di una preparazione intestinale ridotta ha aumentato la partecipazione alla CTC (28% vs. 25%,  $p = 0,047$ ). Il 10% dei soggetti che si sono sottoposti alla CTC sono risultati positivi e sono stati invitati alla colonscopia di approfondimento. La DR per neoplasia avanzata della CTC (5,2%) è risultata circa tre volte maggiore di quella di un round di FIT (1,7%) ( $p < 0,001$ ). Tuttavia occorre considerare che il FIT ha una sensibilità cumulativa per il CCR e l'adenoma, e quindi per una valutazione definitiva della performance del FIT è necessario attendere i risultati dei due round successivi che sono in corso.

Tabella 1 - Risultati principali dello studio SAVE al primo round

Braccio	Partecipazione	Detection rate (neoplasia avanzata)
CTC con preparazione ridotta	28,1% (674/2.395)	5,5% (37/674)
CTC con preparazione standard	25,2% (612/2.430)	4,9% (30/612)
FIT	50,4% (4677/9.288)	1,7% (79/4677)
Colonoscopia	14,8% (153/1.036)	7,2% (11/153)

## 5. PROSPETTIVE FUTURE

Nello studio SAVE la partecipazione alla CTC è risultata inferiore a quella del FIT, ma la CTC ha individuato un numero maggiore di lesioni coliche avanzate. Per definirne il possibile ruolo

della CTC come test di screening primario per il CCR dovranno essere valutati altri elementi, quali la gestione dei reperti extracolici, la soglia dimensionale dei polipi individuati alla CTC da inviare a colonoscopia e soprattutto le analisi di costo-efficacia.



---

**STUDIO  
IL TAILORED BREAST SCREENING TRIAL  
(TBST) NELLE DONNE  
IN PRE-MENOPAUSA.  
UNO STUDIO DI POPOLAZIONE  
TRASLAZIONALE E RANDOMIZZATO**

Paola Mantellini, Patrizia Falini, Daniela Ambrogetti,  
Eugenio Paci e il TBST Working Group\*

---

### 1. BACKGROUND

L'offerta di una mammografia di screening alle donne a partire dai 45 anni è oggi proposta da numerose linee guida e raccomandazioni nazionali ed internazionali. Numerosi sono infatti gli studi che hanno dimostrato l'utilità della mammografia in tale fascia di età per la riduzione della mortalità per tumore al seno. La proposta di uno screening mammografico in pre-menopausa risulta avere però, rispetto alla sua offerta nelle donne di età maggiore, un rapporto danni/benefici meno favorevole sia per la minor frequenza del tumore della mammella che per la minor capacità della mammografia di riconoscere le lesioni tumorali. Le mammelle delle donne più giovani infatti, rispetto a quelle delle donne più mature, presentano una maggior percentuale di ghiandola e minore quantità di tessuto adiposo (grasso); questo aspetto le rende più dense e quindi meno leggibili alla mammografia. È per tale motivo che si raccomanda l'esecuzione dell'esame ogni 12-18 mesi invece che ogni due anni. Non tutte le donne di età inferiore ai 50 anni hanno però un seno denso, circa il 30-40% ha un seno, cosiddetto chiaro, con poca componente ghiandolare e discreta componente adiposa che rende la mammografia più leggibile rispetto a un seno denso.

### 2. OBIETTIVI

Il principale obiettivo dello studio Tailored Breast Cancer Screening Trial (TBST) è ridurre il carico diagnostico per le donne a minore rischio di sviluppare una neoplasia mammaria e lasciare il protocollo già attualmente raccomandato solo per le donne in cui il test è meno sensibile a causa del seno denso. Quindi ci si attende una conseguente riduzione degli effetti collaterali negativi e dei costi, ma con un mantenimento dell'efficacia attesa. Il presente progetto si caratterizza per essere uno studio prospettico di

tipo traslazionale e di non inferiorità per la valutazione di un approccio tailored di screening, finalizzato sia a un aumento della sensibilità nelle donne a rischio aumentato (a confronto con l'intervallo biennale utilizzato nelle donne di 50-69 anni), sia a una riduzione dell'impatto dello screening nelle donne a basso rischio.

### 3. METODOLOGIA

Lo studio, nazionale e multicentrico (partecipano 4 regioni: Toscana, Emilia-Romagna, Piemonte, Veneto) ha ricevuto un grant dall'Agenzia di Sanità della Regione Abruzzo e dal Ministero della Salute. Ha previsto di arruolare alla mammografia di screening donne di 44-45 anni randomizzandole in un gruppo di controllo con mammografia annuale e un gruppo di intervento a cui, in funzione della densità del seno, si propone un invito annuale (seno denso BIRADS 3-4) o biennale (seno chiaro BIRADS 1-2). Entrambi i gruppi sono seguiti fino all'entrata nello screening organizzato per le donne 50-69 anni.

Lo studio ha ricevuto l'approvazione dei Comitati Etici del Centro Coordinatore (ISPO) e dei Centri partecipanti.

### 4. RISULTATI

Lo studio, tuttora in corso, ha prodotto solo alcuni risultati preliminari relativi alle realtà fiorentina, veneta e torinese. A fronte di 13.912 donne invitate solo 5.703 hanno aderito allo studio (adesione del 41%). In realtà esistono differenze tra i 3 centri con una adesione del 40% a Firenze, del 57% in Veneto e del 23% a Torino. Questi valori sono inferiori al dato nazionale registrato di solito nelle donne 50-69 anni, ma è ormai risaputo che la partecipazione al programma di screening aumenta con l'aumentare dell'età. Relativamente alle performance di Toscana e Veneto, all'arruola-

mento in tutti i bracci dello studio stratificati anche per densità, il tasso di richiamo è superiore al 12% con un valore medio del 13,9% ed un tasso di early recall contenuto. Il tasso di identificazione complessivo (DR) è del 4,8‰ donne esaminate. Se analizziamo il tasso di identificazione stratificando i due bracci in funzione della densità si nota che la maggior parte dei cancri si concentra nei seni chiari di fatto confermando l'effetto di mascheramento giocato dai seni densi.

## 5. PROSPETTIVE FUTURE

Le prospettive future dello studio riguardano la valutazione dei cancri di intervallo e dei can-

cri avanzati ai round successivi in funzione del braccio e del grado di densità radiologica. Sarà in futuro interessante valutare la distribuzione dei casi screen-detected e dei cancri di intervallo non solo in funzione della distribuzione di densità valutata dai radiologi, ma anche in funzione del valore di densità calcolato con modalità automatica da software appositamente studiati e ormai disponibili in commercio. Ancillare a queste valutazioni di estremo interesse sarà esplorare l'associazione tra percezione del rischio di sviluppare la malattia e fattori di rischio oggettivi così come analizzare il ruolo del risk perception bias nella partecipazione allo screening mammografico nelle donne giovani.

### \* TBST Working Group

**ISPO Firenze:** Donella Puliti, Rita Bonardi, Fiorella Ciuffi, Giulia Picozzi, Eva Carnesciali, Marco Zappa.

*Con la collaborazione di:* Elena Pierpaoli, Elena Cavazza, Barbara Lazzari, Francesco Bulli, Lorena Brighella, Federica Carini.

**Regione Emilia Romagna:** Fabio Falcini, Rosa Vattiato, Patrizia Vignutelli, Silvia Magnani, Brigida Ferreri, Americo Colamartini, Paolo Giorgi Rossi.

**Regione Piemonte:** Livia Giordano, Alfonso Frigerio, Aurora Di Leo, Luisella Milanesio, Adriana Aiello.

**Regione del Veneto:** Adriana Montaguti, Elena Gallinaro, Tiziana Tamponi, Lorella Bernardi, Maristella Formenti, Flavio Banovich, Antonino Chirico, Silvia Recatini, Stefania Saccon, Chiara Fedato.



---

**STUDIO  
LO STUDIO NTCC2  
(NUOVE TECNOLOGIE PER IL CANCRO  
DELLA CERVICE):  
“L’HPV COME TEST PRIMARIO DI  
SCREENING NELLA PREVENZIONE  
DEL TUMORE CERVICALE: DAL DNA  
ALL’mRNA? UN TRIAL CON UN  
FOLLOW-UP DI LUNGA DURATA”**

Francesca Maria Carozzi, Anna Iossa, Simonetta Bisanzi,  
Alessandra Mongia, Carmelina Di Pierro,  
Paolo Giorgi Rossi, Maria Benevolo  
e il NTCC2 Working Group\*

---

### 1. BACKGROUND

Il test per l'individuazione del DNA dei ceppi di HPV ad alto rischio oncogeno si è dimostrato più efficace del Pap test nel ridurre l'incidenza e la mortalità del carcinoma della cervice uterina.

Il test HPV-DNA però è meno specifico del Pap test, si rende quindi necessario l'uso di un test di triage per ridurre l'invio di donne in colposcopia e il rischio di sovra-diagnosi. Il Pap test è al momento il test di triage più efficace per migliorare la specificità. Studi rivolti ad individuare marcatori molecolari di progressione neoplastica delle lesioni HPV-associate e/o capaci di discriminare le infezioni HPV transitorie da quelle persistenti sono una priorità e nello screening con HPV saranno ancora più importanti per i round di screening successivi al primo. Per inserire un biomarcatore di progressione e persistenza nei protocolli di screening occorre dimostrarne la performance clinica all'arruolamento e nel follow-up in un campione rappresentativo di popolazione, con un end-point ben definito. Inoltre deve essere definito il modello di rischio per la gestione clinica delle donne. Al momento i biomarcatori con i risultati più promettenti sono quelli legati all'espressione dei geni virali E6 e E7. Questi due geni regolano la replicazione virale dell'HPV e la loro espressione e i loro effetti sulla cellula ospite possono essere monitorati con due modalità: direttamente, attraverso l'individuazione di trascritti di mRNA virale E6/E7, o indirettamente, attraverso la rilevazione dell'iper-espressione della proteina umana p16 (p16INK4a).

### 2. OBIETTIVI

Confrontare la performance dei test mRNA E6-E7 e p16/ki67 come test di triage rispetto al Pap test in donne HPV-DNA positive arruolate nello screening con test HPV primario.

Misurare la detection rate cumulativa di CIN2+ nei cinque anni successivi ad un test HPV-DNA positivo, ma con esito negativo dei biomarcatori in studio (p16/ki67 o mRNA).

Misurare la riduzione della sovra-diagnosi indotta dal triage citologico o dal triage con mRNA o p16/ki67 rispetto all'invio diretto alla colposcopia per le donne HPV-DNA positive.

### 3. METODOLOGIA

NTCC2 è uno studio multicentrico randomizzato, inserito in programmi di screening della cervice uterina con HPV primario e prelievo in fase liquida, con una dimensione campionaria prevista di circa 60.000 donne. Sono state considerate eleggibili per lo studio tutte le donne in fascia d'età 25-59 anni invitate per un nuovo round di screening basato sul test HPV DNA, con alcune variazioni da centro a centro: 35-59 anni per Umbria, 34-59 anni per Firenze, 30-59 anni per Torino, 25-59 anni per Padova. Le donne che accettano di partecipare allo studio effettuano, come previsto dal programma di screening, il test HPV. Se il test HPV è negativo, il protocollo prevede il richiamo a 4 anni per un nuovo round di screening. Se il test HPV di screening risulta invece positivo, vengono testati sperimentalmente due differenti metodi di triage rispetto al Pap test: mRNA e p16/Ki67. Le modalità di approfondimento sono guidate dall'esito della sola citologia di triage con alcune differenze rispetto al protocollo usuale per le donne HPV positive con Pap test negativo: le donne positive alla citologia sono invitate direttamente a fare una colposcopia, mentre le donne HPV positive e citologia negativa vengono randomizzate in due gruppi (randomizzazione 1:1) di cui uno farà la ripetizione dell'HPV-DNA (e biomarcatori) dopo un anno, mentre l'altro farà immediatamente la colposcopia. Per misurare la specificità del test nella popolazione generale, 1.000 donne HPV-DNA negative sono testate anche per

mRNA. La valutazione della iper-espressione di mRNA degli oncogeni virali è centralizzata in due laboratori, Firenze (ISPO, Laboratorio Regionale Prevenzione Oncologica) e Torino (CPO, Centro Prevenzione Oncologica). Tutti i test di immunocitochimica p16/ki67 vengono letti da almeno tre lettori esperti di centri differenti per garantire uniformità di risultati.

#### 4. RISULTATI

Vengono presentati i dati preliminari, mentre i dati conclusivi saranno disponibili quando tutte le donne saranno richiamate al round successivo di screening e avranno completato gli approfondimenti previsti nel protocollo di studio. Firenze ha iniziato il reclutamento a giugno 2015 secondo una specifica programmazione degli inviti gestita ad hoc per il progetto di ricerca. Sono state considerate per l'inclusione nello studio 22.001 donne (donne eleggibili

per un nuovo round di screening di età 34-59 anni) e 19.107 sono state invitate a partecipare allo studio. Complessivamente, al 30 giugno 2016, in tutti i centri italiani partecipanti, sono state arruolate 38.538 donne, di cui 2.651 (7,4%) sono risultate positive al test HPV-DNA. La positività per HPV-mRNA sui campioni HPV-DNA positivi è risultata del 67,3%. La positività per HPV-mRNA, effettuata sui campioni HPV-DNA negativi, è risultata dello 0,9%. I risultati per p16/ki67 non sono al momento disponibili, in quanto la circolazione dei vetrini su più centri di lettura è ancora in corso.

#### 5. PROSPETTIVE FUTURE

Ottimizzare il protocollo dello screening con HPV fruibile anche nei round di screening successivi al primo e nelle donne vaccinate con test HPV.

**\*NTCC2 Working Group**

**ISPO Firenze:** Massimo Confortini, Donella Puliti, Karin Louise Andersson, Stefania Capassoni, Marzia Matucci.

*Con la collaborazione di:* Giulia Fantacci, Giampaolo Pompeo.



---

**STUDIO  
UTILIZZO DELL'AUTO-PRELIEVO  
IN DONNE NON-RISPONDENTI AL  
PROGRAMMA DI SCREENING PER LA  
PREVENZIONE DEL CARCINOMA DELLA  
CERVICE CON HPV TEST PRIMARIO E  
VALUTAZIONE DI NUOVE MODALITÀ  
DI TRIAGE MOLECOLARE PER  
LE DONNE HPV POSITIVE**

Francesca Maria Carozzi, Elena Burroni, Cristina Sani,  
Grazia Grazzini, Carmelina Di Pierro, Cristina Nicolai,  
Paola Vivani, Andrea Cavazzana, Anna Iossa

---

### 1. BACKGROUND

Nello screening per il carcinoma della cervice uterina è in atto un importante cambiamento con l'introduzione del test HPV come test primario in donne di età > 30 anni. I primi dati dai programmi che hanno già implementato HPV primario mostrano un leggero incremento nell'adesione rispetto ai programmi con Pap test. Esiste però una fascia della popolazione che non risponde all'invito e i motivi della mancata adesione possono essere riconducibili a più fattori, fra questi la mancanza di tempo o imbarazzo nell'esecuzione del prelievo stesso. È noto che la maggior parte dei carcinomi invasivi della cervice vengono individuati nelle donne che non partecipano ai programmi di screening cervicale. Il passaggio al test HPV consente di utilizzare i dispositivi di autoprelievo in alternativa al prelievo tradizionale, così come riportato nelle Linee guida Europee e nel manuale del WHO (World Health Organization). Con questa modalità la donna può fare il prelievo da sola a domicilio e inviarlo al laboratorio per posta. I dispositivi di autoprelievo ora disponibili non consentono di effettuare la citologia di triage, ne consegue che le donne con test HPV positivo sono inviate direttamente in colposcopia. Individuare strategie di triage "molecolare" alternative al Pap test che siano direttamente eseguibili sul materiale prelevato con auto-prelievo diventa quindi un obiettivo fondamentale. Al momento una delle più promettenti strategie di triage molecolare delle donne con test HPV positivo è l'analisi della metilazione dei geni umani e virali. Infatti, è stato osservato uno stretto legame tra l'aumento di metilazione (ipermetilazione) del DNA umano e del DNA virale e la progressione di lesioni di basso grado verso l'alto grado o il carcinoma. L'ipermetilazione a carico dei geni oncosoppressori è un evento precoce nella carcinogenesi cervicale, per cui un'accurata analisi dello stato di metilazione del DNA umano può aiutare ad identificare le donne a

maggior rischio di sviluppare il carcinoma del collo dell'utero, così come l'ipermetilazione del DNA virale, in particolare a carico dei geni L1 e L2 dei genotipi ad alto rischio oncogeno, è correlata anche alla severità della lesione.

### 2. OBIETTIVI

Lo studio si propone quattro obiettivi principali:

- 1) valutare le differenze di adesione allo screening, di donne non rispondenti, invitate ad eseguire il test HPV di screening con prelievo tradizionale vs auto-prelievo;
- 2) valutare l'accettabilità di due sistemi di prelievo (stimata mediante questionario formulato ad hoc);
- 3) valutare le performance di due sistemi di prelievo in termini di raccolta e conservazione del materiale biologico per le successive analisi molecolari;
- 4) valutare una strategia di triage eseguibile sui campioni prelevati con auto-prelievo alternativa alla citologia.

### 3. METODOLOGIA

Lo studio prevede di invitare le donne non rispondenti al precedente round di screening, selezionate dalle liste dei programmi delle Aziende USL 1 Massa e Carrara, 10 Firenze e 12 di Viareggio. Le donne selezionate saranno randomizzate in due bracci: il braccio di controllo ed il braccio in studio.

8.000 donne saranno randomizzate nel braccio di controllo, che sarà invitato ad eseguire il prelievo tradizionale per l'esecuzione del test HPV e dell'eventuale citologia di triage presso gli ambulatori dedicati, e nel braccio attivo, che sarà invitato ad eseguire l'auto-prelievo con uno dei due dispositivi, uno a secco o uno in soluzione, per valutarne le diverse performance e l'accettabilità da parte delle donne. Tutti gli esami saranno centralizzati presso

---

l'Istituto per lo Studio e la Prevenzione Oncologica (ISPO), mentre gli approfondimenti saranno eseguiti localmente. Inoltre, per valutare diverse strategie di triage molecolari, sui campioni HPV positivi del braccio attivo sarà eseguita la genotipizzazione HPV e la metilazione di geni umani (MAL-1, CADM1, hsa-miR-124-2) e virali (L1 e L2).

#### 4. RISULTATI

Lo studio è stato attivato nell'agosto del 2016 e l'arruolamento inizierà nei prossimi mesi.

#### 5. PROSPETTIVE FUTURE

Aumentare l'adesione allo screening per il carcinoma cervicale delle donne residenti in regione Toscana (adesione attuale 56%) grazie all'uso routinario di sistemi di auto-prelievo che consentano il superamento di barriere all'adesione, come l'imbarazzo e la mancanza di tempo, frequenti nelle donne non rispondenti. Individuare un protocollo di triage specifico per questa tipologia di campioni, sovrapponibile in termini di sensibilità e specificità alla colposcopia.



---

# STUDIO LO SCREENING DEL TUMORE POLMONARE: RISULTATI DELLO STUDIO RANDOMIZZATO TOSCANO ITALUNG

Donella Puliti, Eugenio Paci, Andrea Lopes Pegna,  
Laura Carrozzi, Giulia Picozzi, Fabio Falaschi,  
Francesco Pistelli, Ferruccio Aquilini, Cristina Ocello,  
Marco Zappa, Francesca Maria Carozzi, Mario Mascalchi

---

## 1. BACKGROUND

In Italia, il tumore del polmone è la prima causa di morte per tumore maligno nel sesso maschile e la terza nel sesso femminile, con un trend in continuo aumento sia per incidenza che per mortalità nelle donne. Sebbene leggermente migliorata, la sopravvivenza a 5 anni rimane solo del 14%. Nel 2011, i risultati del trial americano National Lung Screening Trial (NLST) - in cui sono stati arruolati oltre 50.000 soggetti - hanno dimostrato che lo screening con tomografia computerizzata (TC) a bassa dose, rispetto alla radiografia del torace, riduce del 20% la mortalità per tumore polmonare e del 7% la mortalità per tutte le cause. In seguito alla pubblicazione del trial, le linee guida della US Preventive Task Force sono state aggiornate e attualmente raccomandano lo screening con TC nei soggetti a rischio per classe di età e abitudine al fumo. In Europa, il dibattito è ancora aperto e le attuali conoscenze sui benefici e sui danni dello screening polmonare con TC non sono considerate sufficienti per modificare le raccomandazioni nazionali vigenti, che sconsigliano lo screening con Rx

Torace, in qualsiasi Paese europeo.

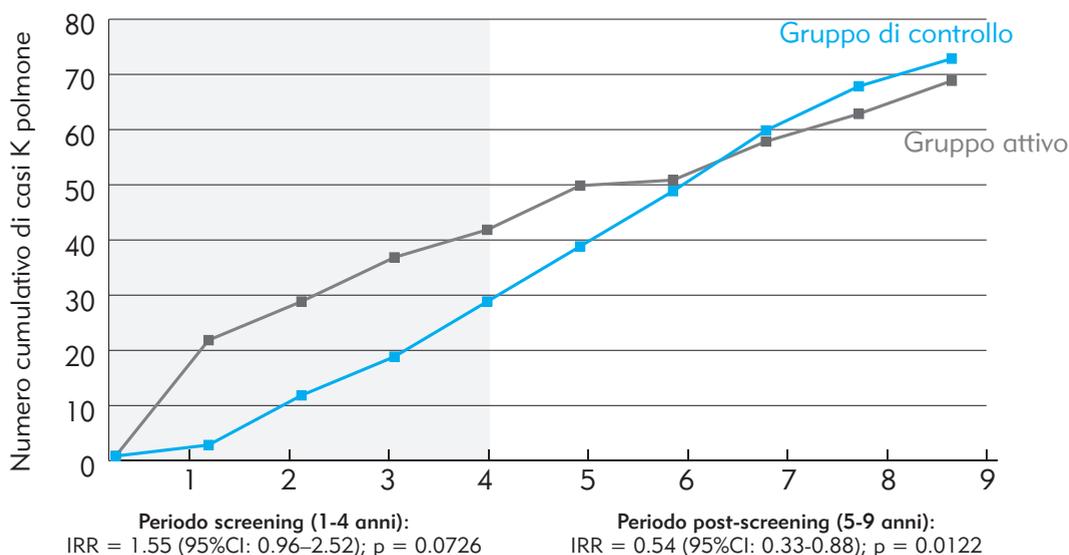
## 2. OBIETTIVI

Il trial ITALUNG, iniziato nel 2004 nella Regione Toscana, ha l'obiettivo di valutare la riduzione di mortalità per tumore polmonare associata allo screening annuale con TC del torace a bassa dose, rispetto ad usual care, in gruppi ad alto rischio.

## 3. METODOLOGIA

I soggetti sono stati reclutati attraverso l'invio di un questionario postale agli assistiti di 249 Medici di Medicina Generale che hanno aderito allo studio in tre centri della Regione Toscana (Firenze, Azienda Ospedaliera Universitaria di Careggi; Pisa, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana; Pistoia, Azienda USL 3). Sono stati inclusi nello studio i soggetti tra i 55 ed i 69 anni di età, fumatori o ex-fumatori da meno di dieci, con una esposizione cumulativa al fumo di sigaretta di almeno 20 pack/years.

Figura 1 - Numero cumulativo di casi di tumore polmonare per anno dalla randomizzazione



Tutti i soggetti arruolati sono stati randomizzati, in rapporto 1:1, in due gruppi. Al gruppo attivo è stata proposta una TC del torace a base dose per 4 anni (test di base + tre ripetizioni annuali), mentre al gruppo di controllo non è stata proposta nessun test di screening (usual care). Tutti i soggetti (gruppo attivo e controllo) hanno ricevuto un invito per un accesso gratuito al Centro antifumo. Tutti i soggetti sono stati seguiti per stato in vita fino al 31 dicembre 2014 (follow-up mediano 9,3 anni) e per incidenza di tumore polmonare al 31 dicembre 2013 (follow-up mediano 8,5 anni).

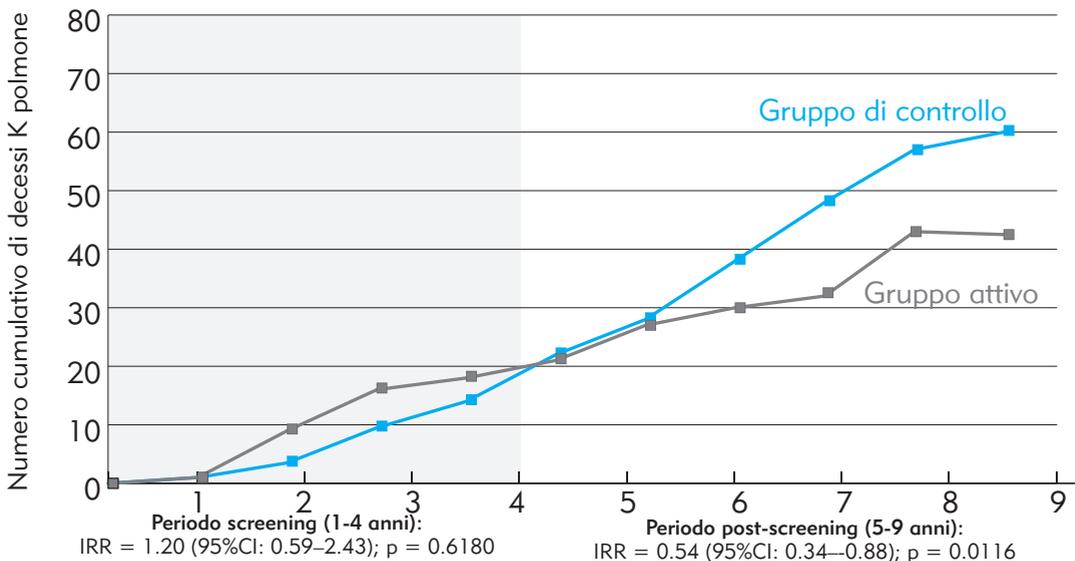
#### 4. RISULTATI

Tra il 2004 ed il 2006, sono state inviate 71.232 lettere di invito a soggetti 55-69enni residenti in uno dei tre centri inclusi nello studio (Firenze, Pisa e Pistoia). Sono tornati indietro 17.055 questionari compilati con le informazioni necessarie per verificare i criteri di eleggibilità. Complessivamente, 3.206 soggetti sono risultati eleggibili allo studio: 1.613 sono stati randomizzati nel gruppo attivo e 1.593 nel gruppo

di controllo. La figura 1 mostra il numero cumulativo di casi di tumore polmonare incidenti per anno dalla randomizzazione: complessivamente sono stati diagnosticati 67 casi nel gruppo in studio e 72 nel gruppo di controllo (RR = 0,92; 95%CI: 0,66-1,28). La proporzione di casi diagnosticati in stadio precoce è risultata significativamente più alta nel gruppo in studio (stadio I:36% vs 6%,  $p < 0,0001$ ). Questa proporzione raggiunge il 61% se consideriamo solo i casi screen-detected.

La figura 2 mostra il numero cumulativo di decessi per tumore polmonare nel gruppo in studio e nel gruppo di controllo (rispettivamente 43 e 60 alla fine del periodo in studio). La riduzione di mortalità stimata a 9 anni di follow-up è risultata del 30% per tumore polmonare (RR = 0,70; 95%CI: 0,47-1,03;  $p = 0,0688$ ) e del 17% per tutte le cause (RR = 0,83; 95%CI: 0,67-1,03). Inoltre la frequenza di eventi avversi è risultata simile nei due gruppi, sia in termini di tasso di mortalità entro 60 giorni dall'intervento chirurgico (1,2‰ vs 1,3‰,  $p = 0,99$ ) che di mortalità entro 60 giorni da una qualsiasi procedura diagnostica invasiva (3,7‰ vs 3,8‰,  $p = 0,98$ ).

Figura 2 - Numero cumulativo di decessi per tumore del polmone per anno dalla randomizzazione



## 5. PROSPETTIVE FUTURE

Lo studio ITALUNG, nonostante la bassa potenza statistica, conferma che la TC a bassa dose è efficace nel ridurre la mortalità causata-specifica e per tutte le cause nei soggetti ad alto rischio. Il numero di tumori diagnosticati nei due gruppi non suggerisce la presenza di sovradiagnosi (il fatto che siano addirittura meno nel gruppo in studio è attribuibile solo ad un'oscillazione causale). In Europa sono in corso sette trial randomizzati che confrontano un gruppo di soggetti sottoposto a screening con TC con un gruppo di controllo non sottoposto a screening.

I risultati del trial olandese NELSON, il principale in termini di numerosità con circa 16.000 soggetti arruolati, sono attesi nel 2017. Mentre deve essere valutata la possibilità di un'analisi pooled degli studi, è importante un'iniziativa di Valutazione di Tecnologia (HTA) che verifichi la fattibilità di un programma di screening selettivo in soggetti ad alto rischio. La Regione Toscana, che ha finanziato questo studio randomizzato, può essere protagonista, data l'esperienza maturata, di questa iniziativa e deve considerare l'opportunità di uno studio pilota rivolto a soggetti ad alto rischio, come per esempio gli ex-esposti a cancerogeni polmonari come l'amianto.

---

**STUDIO  
L'UTILIZZO DI ASPIRINA A BASSO  
DOSAGGIO PER LA PREVENZIONE  
DI MALATTIE CARDIOVASCOLARI  
RIDUCE LA MORTALITÀ  
PER CANCRO COLORETTALE?  
UN CONFRONTO FRA DUE COORTI  
FIORENTINE**

Leonardo Ventura, Guido Miccinesi, Alessandro Barchielli,  
Gianfranco Manneschi, Donella Puliti, Paola Mantellini,  
Francesco Orso, Marco Zappa

---

### 1. BACKGROUND

L'utilizzo di aspirina è stato associato ad una riduzione del rischio di cancro colo-rettale ed eventualmente di altri tumori. Thun et al. nel 2012 hanno suggerito che l'effetto chemopreventivo dell'aspirina e di altri farmaci anti-infiammatori non steroideali fosse dovuto alla loro capacità di inibire la ciclo-ossigenasi che è stato riportato essere espressa in maniera anormale in molte cellule cancerose. Recentemente la United Service Preventive Task Force ha modificato le linee guida raccomandando l'utilizzo di aspirina a basso dosaggio per la prevenzione primaria di malattie cardiovascolari e cancro colo-rettale. Nel 2012 Rothwell et al. hanno pubblicato il risultato di una meta-analisi di 51 trials che avevano come outcome primario lo studio dell'associazione tra utilizzo di aspirina e rischio cardiovascolare, mostrando una riduzione del 15% della mortalità per tutti i tumori e un 42% di riduzione di mortalità per cancro colo-rettale. La valutazione dei benefici dell'utilizzo di aspirina a basso dosaggio deve tenere in considerazione i possibili rischi ad essa associati in particolare i possibili sanguinamenti gastrici e intracranici. De Berardis et al. nel 2012 hanno studiato l'incidenza di sanguinamenti gastrici e intracranici in soggetti affetti e non da diabete che consumavano aspirina. I risultati hanno mostrato un aumento di eventi emorragici del 55% tra i consumatori di aspirina rispetto a coloro che non la assumevano.

### 2. OBIETTIVI

L'obiettivo di questo studio è quello di studiare la possibile riduzione della mortalità per cancro colo-rettale attraverso uno studio di popolazione, confrontando pazienti con prescrizioni di aspirina a basso dosaggio per la prevenzione cardiovascolare con il resto della coorte.

### 3. METODOLOGIA

Sono stati considerati i soggetti residenti nell'area coperta dall'Azienda Sanitaria di Firenze per i quali si è ricostruito lo stato in vita (686.036 soggetti). Sono stati selezionati soggetti di età 50-84 anni alla fine dell'anno 2006 e che non avevano sviluppato un tumore precedentemente. I rimanenti 261.032 soggetti sono stati incrociati con gli archivi della farmaceutica Regionale per identificare coloro che avevano prescrizioni di aspirina a basso dosaggio. Per ciascun paziente è stato recuperato il numero di confezioni prescritte nel corso dell'anno 2006. Conoscendo il numero di pillole contenute in ciascuna confezione si è stati in grado di ricostruire per quanto tempo questi soggetti hanno assunto aspirina a basso dosaggio, assumendo che il consumo rispettasse le linee guida per la prevenzione di malattie cardiovascolari. Sono state così definite le due coorti in base alla esposizione: come esposti, se il numero di prescrizioni copriva l'intero anno (9.938 soggetti) e come non esposti, se non era presente nessuna prescrizione nel corso dell'anno (217.073 soggetti). Sono stati esclusi dallo studio 34.021 soggetti che risultavano avere prescrizioni di aspirina a basso dosaggio che non copriva l'intero anno.

I 227.011 soggetti appartenenti allo studio sono stati incrociati al Registro di Mortalità Regionale e il loro stato in vita è stato monitorato fino al 31 dicembre 2013. Sono state analizzate le seguenti cause di morte: tutte le cause, malattie cardiovascolari, tutti i tumori, tumori colorettali, tumori del colon, tumori del retto, tumori della giunzione, sanguinamenti gastrici e intracranici.

Nel corso delle analisi abbiamo considerato l'associazione fra malattie cardiovascolari, cancro e sindrome metabolica. In particolare, i soggetti che facevano uso di aspirina a basso dosaggio per la prevenzione cardiovascolare potevano essere affetti da sindrome metabolica e conseguentemente avere un maggior

rischio di sviluppare un tumore. Abbiamo così identificato quei medicinali che vengono somministrati a pazienti con sindrome metabolica. Il confronto fra la mortalità nelle due coorti è stato fatto attraverso un modello semi-parametrico di Cox aggiustato per sesso, età, uso di medicinali legati alla sindrome metabolica e status socio-economico.

#### 4. RISULTATI

È stato evidenziato un aumento del 18% (Hazard Ratio (HR) = 1.18, 95%CI: 1.12-1.23) di mortalità per tutte le cause fra i consumatori di aspirina rispetto ai non consumatori. Gli utilizzatori di aspirina morivano il 39% (HR = 1.39, 95%CI: 1.29-1.49) in più per malattie cardiovascolari rispetto ai non consumatori. La mortalità per cancro era il 6% (HR = 0.94, 95%CI: 0.86-1.03) più bassa tra gli esposti rispetto ai non esposti, non statisticamente significativo. La mortalità per cancro colo-rettale si riduceva

di quasi il 30% (HR = 0.71, 95%CI: 0.52-0.97) nella coorte degli esposti. La coorte dei consumatori di aspirina moriva di sanguinamenti gastrici e intracranici l'11% (HR = 1.11, 95%CI: 0.86-1.44) in più rispetto ai non consumatori, non statisticamente significativo.

#### 5. PROSPETTIVE FUTURE

I risultati raggiunti confermano una riduzione di mortalità per cancro coloretale di circa il 30% come già mostrato dai risultati presenti in letteratura. Al fine di studiare la relazione causale fra consumo di aspirina e cancro coloretale si è in progetto di condurre un successivo studio a livello regionale in compartecipazione con l'Agenzia Regionale di Sanità della Regione Toscana. In particolare, l'obiettivo è quello di condurre uno studio di coorte che, attraverso i flussi regionali a disposizione, sia in grado di ricostruire l'esposizione al consumo di aspirina e l'incidenza di tumore coloretale.

---

NOTE



---

NOTE



---

Finito di stampare su carta  
Forest Stewardship Council (FSC) certificata  
nel mese di dicembre 2016  
presso la tipografia TAF - Firenze  
per conto della Scientific Press srl  
viale G. Matteotti, 7  
50121 Firenze

---

