

REGIONE  
TOSCANA



Dipartimento  
del Diritto  
alla Salute  
e delle Politiche  
di Solidarietà

con il patrocinio  
del Consiglio  
Sanitario Regionale



CENTRO  
PER LO STUDIO  
E LA PREVENZIONE  
ONCOLOGICA

Istituto Scientifico  
della Regione Toscana

i programmi  
di screening  
della Regione  
Toscana

secondo  
rapporto  
annuale

**RISULTATI E PROSPETTIVE DI RICERCA**

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



---

# I programmi di screening della Regione Toscana - Secondo Rapporto Annuale

---

## Risultati e prospettive di ricerca

**I programmi di screening  
della Regione Toscana  
Secondo Rapporto Annuale  
Risultati e prospettive di ricerca**

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

Segreteria del CRRPO  
(Centro di Riferimento Regionale  
per la Prevenzione Oncologica)  
*Martina Rossi (CSPO)*

Segreteria di redazione  
*Barbara Mengoni (CSPO)*

Con la collaborazione di  
*Gino Tognarelli*  
Ricercatore Sanitario,  
Segretario della FIRM

Progetto grafico  
*RovaiWeber Design*

Stampa  
*Tipografia Contini srl*  
Via di Rimaggio 141  
50019 Sesto Fiorentino

Il volume è pubblicato da:

Regione Toscana  
Dipartimento del Diritto alla Salute  
e delle Politiche di Solidarietà

CSPO (Centro per lo Studio  
e la Prevenzione Oncologica)  
Istituto Scientifico  
della Regione Toscana

Autori

*Laura Carozzi, U.O. Pneumologia,  
A.O. Pisa*

*Andrea Decenzi, Divisione  
di Chemioprevenzione, Istituto  
Europeo di Oncologia (IEO), Milano*  
*Daniela Giorgi, U.O. Epidemiologia,  
ASL 2 Lucca*

*Florio Innocenti, U.O. Pneumologia,  
ASL 3 Pistoia*

*Barbara Lazzari, U.O. Fisica  
Sanitaria, A.O. Careggi, Firenze*  
*Andrea Lopes Pegna, U.O.  
Pneumologia, A.O. Careggi, Firenze*  
*Mario Mascalchi, Dipartimento di  
Fisiopatologia Clinica, Università  
degli Studi, Firenze*

*Andrea Masi, U.O. Pneumologia,  
A.O. Careggi, Firenze*  
*Umberto Veronesi, Direttore  
Scientifico, Istituto Europeo  
di Oncologia (IEO), Milano*

Autori CSPO

*Francesca Carozzi, Guido Castiglione,  
Stefano Ciatto, Massimo Confortini,  
Grazia Grazzini, Eugenio Paci, Paola  
Piccini, Marco Rosselli Del Turco,  
Tiziana Rubeca, Patricia Turco,  
Carmen Beatriz Visioli, Marco Zappa*

**Centro per lo Studio e la  
Prevenzione Oncologica (CSPO)  
Istituto Scientifico della Regione  
Toscana**

Viale A.Volta 171 - 50131 Firenze  
tel. 055 5012256  
fax 055 5012280  
crr@cspo.it  
www.cspo.it

---

# Sommario

---

Presentazione <i>Enrico Rossi</i>	7
Il Rapporto 2000 <i>Marco Rosselli Del Turco</i>	9
Introduzione <i>Antonio Panti</i>	11
Il ruolo del medico di medicina generale <i>Eugenio Pattarino</i>	12
<b>• Risultati dei programmi di screening nella Regione Toscana</b>	
I programmi di screening cervicale <i>A cura di M. Zappa, C. B. Visioli</i>	16
I programmi di screening mammografico <i>A cura di D. Giorgi, P. Piccini</i>	24
I programmi di screening coloretale <i>A cura di M. Zappa, C. B. Visioli</i>	32
Dati relativi ai controlli di qualità fisico-tecnici sui mammografi dello screening mammografico <i>A cura di B. Lazzari</i>	38
La formazione degli operatori sanitari coinvolti nei programmi di screening oncologici <i>A cura di G. Grazzini</i>	48
<b>• Le ricerche in corso</b>	
Nuove tecnologie nella prevenzione del carcinoma cervicale: la ricerca del virus HPV come test primario di screening <i>A cura di M. Confortini, F. Carozzi</i>	57
Studio Eurotrial 40: efficacia dello screening mammografico nelle donne in età 40-49 <i>A cura di M. Rosselli Del Turco, E. Paci</i>	60
Confronto fra diverse strategie di screening nel carcinoma coloretale. Studio randomizzato multicentrico (SCORE2) <i>A cura di G. Castiglione, M. Zappa, G. Grazzini, P. Turco, T. Rubeca</i>	63

Progetto di sorveglianza colonscopica dei soggetti con rischio familiare di cancro coloretale nella Regione Toscana <i>A cura di M. Zappa e C. B. Visioli</i>	66
Studio sperimentale di valutazione di efficacia dello screening per il tumore del polmone con esame CT-Sacn a basso dosaggio <i>A cura di A. Lopes Pegna, E. Paci, L. Carozzi, A. Masi, M. Mascalchi, F. Innocenti</i>	70
Studio sull'efficacia dello screening mediante PSA (antigene prostatico specifico) nella riduzione della mortalità per carcinoma della prostata <i>A cura di S. Ciatto</i>	74
Studio HOT (Hormone replacement therapy and Tamoxifen). Studio di fase III per la prevenzione del carcinoma mammario con tamoxifene a basse dosi in donne in terapia ormonale sostitutiva <i>A cura di U. Veronesi, A. Decensi</i>	76

---

## Presentazione

---

Presentiamo il rapporto dei Programmi di Screening della Regione Toscana, attività dell'anno 2000, curato dal Centro per lo Studio e la Prevenzione Oncologica – Istituto Scientifico della Regione Toscana in qualità di Centro di Riferimento Regionale per la Prevenzione Oncologica, in collaborazione con le Aziende Sanitarie.

Quest'anno, oltre ad una espansione delle attività per i tumori della mammella e della cervice, si registra anche l'inizio dei programmi di screening per i tumori coloretali, a testimonianza del crescente impegno delle Aziende Sanitarie e degli operatori di settore. Questo rapporto testimonia il forte impegno a garantire una elevata qualità delle prestazioni erogate, i livelli soddisfacenti raggiunti dai servizi secondo gli indicatori di qualità stabiliti a livello nazionale ed europeo, ma anche i punti deboli e le possibilità di miglioramento.

L'attività dei programmi di screening oncologico sviluppati nella Regione Toscana, se confrontata con il quadro nazionale, evidenzia con chiarezza che la nostra Regione ha un ruolo guida nel campo della prevenzione oncologica. La recente decisione in ambito nazionale (Conferenza Stato-Regioni) di inserire gli screening oncologici programmati nei livelli essenziali di assistenza, conferma la correttezza degli indirizzi programmatici assunti in questi anni dalla Regione Toscana, che si pone all'avanguardia in ambito nazionale.

Queste note positive non devono nascondere i limiti, in alcuni casi consistenti, che persistono nell'organizzazione dei programmi di screening. In alcune Aziende Sanitarie la copertura raggiunta è ancora insufficiente, in altre non tutti i livelli di qualità vengono garantiti.

Sarà compito dell'Assessorato, insieme al Centro di Riferimento Regionale, stimolare le Aziende inadempienti e garantire le condizioni affinché i programmi di screening possano avere maggiore diffusione e si migliori ulteriormente il loro livello qualitativo.

Ringraziamo quindi tutti gli operatori che hanno contribuito al raggiungimento di questi obiettivi e al faticoso lavoro di raccolta ed elaborazione dei dati riportati in questa pubblicazione, dandoci appuntamento alla prossima scadenza annuale.

*Enrico Rossi*  
Assessore al Diritto alla Salute

---

## Il Rapporto 2000

---

Il Rapporto sugli Screening oncologici della nostra Regione, alla sua seconda edizione relativa alle attività svolte nell'anno 2000, presenta alcune novità importanti rispetto allo scorso anno:

- un' estensione territoriale dei programmi di screening mammografico e citologico
- i nuovi dati relativi ai programmi di screening per i tumori colo-rettali
- le attività di ricerca che sono in corso nella nostra Regione sui temi della prevenzione dei tumori.

Per quanto riguarda lo screening mammografico la Toscana è stata la regione italiana che, nell'anno 2000, ha fatto più test di screening (ben 108,643 donne esaminate) superando anche Regioni più popolate della nostra. La partecipazione media supera i 60% con punte, in alcuni programmi, superiori al 70%. Quasi 500 sono stati i carcinomi individuati nell'anno 2000; la maggior parte di questi (75%) sono stati diagnosticati in fase precoce (carcinoma in situ o primo stadio) e hanno beneficiato (90%) di un trattamento chirurgico conservativo. Complessivamente gli standard di qualità definiti dal Gruppo italiano per lo screening mammografico (GISMa) sono stati raggiunti dalla media regionale e da gran parte dei programmi.

Inoltre i programmi di screening cervicale hanno mostrato un netto miglioramento nelle varie Aziende Sanitarie della Regione Toscana rispetto al 1999. È migliorata la copertura del programma che si avvicina al 70% della popolazione bersaglio invitata. La partecipazione all'invito è stata superiore rispetto all'anno precedente (dal 27 al 34 %) anche se rimane ancora insufficiente e inferiore alla media nazionale (38%). Complessivamente i programmi di screening hanno individuato 139 lesioni importanti (CIN2 o carcinomi). La percentuale di prelievi inadeguati è complessivamente bassa, mentre per quanto riguarda gli approfondimenti colposcopici e gli accertamenti istologici, pur assistendo ad un generale miglioramento, rimangono differenze tra i vari programmi e problemi che vanno approfonditi. Il confronto con gli standard nazionali dà un risultato complessivamente soddisfacente.

Nel considerare l'attività di screening coloretale mediante ricerca del sangue occulto fecale, bisogna sottolineare come la Toscana sia la prima regione d'Italia ad attuare un programma di screening coloretale. In questa ottica il fatto che circa 100.000 persone siano state invitate nel 2000 e che circa 40.000 si siano sottoposte ad un test di screening per la prevenzione del tumore coloretale è un fatto assolutamente rilevante a livello nazionale. La partecipazione si è avvicinata al 40% e gli approfondimenti endoscopici hanno riguardato una proporzione relativamente bassa della popolazione sottoposta al test (5.7%). Sono stati individuati quasi 100 carcinomi la maggior parte dei quali in fase precoce e 264 adenomi ad alto rischio.

Infine da questo rapporto emerge che nella nostra regione sono in corso attività di ricerca sui temi della prevenzione dei tumori che coinvolgono diffusamente i programmi di screening a testimonianza dell'elevato profilo professionale

che questi servizi hanno assunto.

L'augurio è che questa attività possa proseguire e essere rafforzata, confermando l'impegno programmatico della Regione Toscana, convinti che i risultati complessivamente ottenuti dal nostro Servizio Sanitario derivino anche da una attenzione particolare nei confronti degli interventi di prevenzione.

*Marco Rosselli Del Turco*  
Direttore Scientifico CSPO



---

## Introduzione

---

Il Piano Sanitario Regionale 2002 - 2004, in corso di approvazione da parte del Consiglio Regionale, dedica ampio spazio alle problematiche delle malattie tumorali, considerandole uno dei più rilevanti problemi della sanità toscana. Il piano assegna al Consiglio Sanitario il compito di promuovere la stesura di alcune linee guida, considerate prioritarie, con lo scopo di razionalizzare, sulla base delle più recenti acquisizioni scientifiche, l'organizzazione del servizio sanitario regionale e il comportamento degli operatori.

Tra queste assumono particolare importanza le linee guida che il Consiglio Sanitario si prefigge di realizzare sul follow-up delle più importanti neoplasie e sulla prevenzione dei tumori, argomento di grande rilievo, non solo sanitario ma politico, per le sue implicazioni decisionali e perché fa emergere la necessità di una più adeguata allocazione di risorse tra prevenzione e cura.

Il lavoro del Centro per lo Studio e la Prevenzione Oncologica, che anche quest'anno presentiamo, si inserisce assai bene in questa previsione del Piano Sanitario Regionale. Infatti rappresenta un ottimo strumento di conoscenza e di valutazione dei fatti e costituisce un esempio per tutte le strutture sanitarie toscane. Le linee guida non potranno non tener conto dell'esperienza accumulata dal CSPO con lo scopo, non secondario, di rendere omogenee le prestazioni erogate a tutti i cittadini toscani.

Il sogno di mettere in rete tutte le strutture sanitarie toscane per garantire ai cittadini percorsi assistenziali coerenti, tempestivi, corretti, semplici e sicuri, passa anche attraverso iniziative come questa pubblicazione, il cui scopo di adeguamento della cultura medica rappresenta un grande impegno e la rende meritevole della più ampia diffusione.

Ci auguriamo che il CSPO possa presto raggiungere il traguardo della trasformazione in Istituto a carattere scientifico ottenendo il meritato riconoscimento di un lavoro pluridecennale svolto a favore della popolazione toscana.

*Antonio Panti*

Vicepresidente del Consiglio Sanitario Regionale

---

## Il ruolo del medico di medicina generale

---

È ormai una certezza l'importanza dei medici di medicina generale nei programmi di screening. Il loro ruolo è stato più volte ribadito nei vari documenti CEE del programma "l'Europa contro il cancro" e dimostrato dalle varie esperienze attuate nei diversi paesi. La convenzione per la Medicina Generale nella dichiarazione preliminare demanda ai medici di famiglia compiti di "educazione sanitaria e assistenza preventiva individuale, che ha come obiettivi la diagnosi precoce e l'identificazione dei fattori di rischio modificabili che permettano l'attuazione della prevenzione secondaria". Tale compito viene ripreso e ribadito all'articolo 31 della stessa convenzione dove si indicano i compiti del medico di famiglia: " .. sviluppo e diffusione della cultura sanitaria ... in particolare ... l'osservanza di comportamenti e stili di vita positivi per la salute .. ". Le linee guida della Commissione Oncologica Nazionale per "la prevenzione e cura delle malattie oncologiche", come pure "l'azione programmata per la lotta contro i tumori e l'assistenza oncologica" della Regione Toscana hanno ribadito la necessità del coinvolgimento attivo dei medici di famiglia nei programmi di screening sin dalla fase organizzativa programmatica.

I medici di famiglia infatti, per la loro particolare conoscenza sia dei pazienti nel loro contesto sociale e culturale sia delle strutture sanitarie locali, sono in grado di prevedere ed evidenziare i punti critici di un programma di screening. La loro integrazione incrementa la percentuale di adesione della popolazione bersaglio sia per la firma da parte del medico generale della lettera d'invito, sia per la personalizzazione da parte di quest'ultimo del messaggio di educazione sanitaria sul singolo paziente. Inoltre il medico di medicina generale ha la possibilità di recuperare quei soggetti non responder con richiami specifici e sfruttando le visite occasionali. Non bisogna infatti dimenticare che spesso il rifiuto di un soggetto ad eseguire un test di screening, in particolare se oncologico, è dettato da diversi fattori, primo fra tutti la paura della diagnosi e l'ignoranza delle possibilità terapeutiche.

Non è da sottovalutare poi, in fase organizzativa, la possibilità che ha il medico di famiglia di "ripulire" le liste dei propri assistiti dalle banali discordanze anagrafiche e di "eliminare" quei soggetti non elegibili per le più diverse motivazioni.

Molto importante risulta anche il supporto di counseling che viene prestato al paziente nelle successive fasi di approfondimento diagnostico e terapeutico. Il medico di famiglia, titolare del rapporto di fiducia del paziente, può, più di altri sanitari, mantenere il soggetto positivo al test nel percorso diagnostico/terapeutico stabilito dal protocollo ed impegnarsi in un attento e preciso follow-up anche successivamente, garantendo sia la qualità dell'assistenza sia la non perdita dei dati clinici epidemiologici.

Partendo da questi presupposti nella Regione Toscana i programmi di screening, dove attuati, vedono una collaborazione stretta fra strutture oncologiche specialistiche e medici di famiglia. A livello delle singole ASL si sono stipulati accordi che impegnano globalmente il medico di famiglia nella prevenzione secondaria a proporre, contemporaneamente o successivamente, sia la mammografia che il pap test (per i tumori femminili), la ricerca del sangue occulto nelle feci per il carcinoma del colon-retto.

---

La delibera sull'azione programmatica e oncologica e gli accordi regionali integrativi alla convenzione per la medicina generale, hanno puntualizzato l'impegno dei medici di famiglia negli screening elencando i punti suddetti: correzione/ripulitura delle liste anagrafiche, firma delle lettere d'invito, recupero delle donne non responder, collaborazione con gli specialisti nell'iter diagnostico terapeutico sui soggetti positivi e successivo follow-up.

Di particolare importanza la campagna di prevenzione del melanoma in attuazione nella nostra regione. In questo caso non è giusto parlare di screening di massa, ma meglio di sensibilizzazione ed educazione della popolazione ad una corretta esposizione al sole ed ad un autocontrollo della cute. Prima della campagna rivolta alla popolazione si sono tenuti un corso master regionale e corsi periferici a livello aziendale rivolti ai medici di medicina generale e a specialisti dermatologi. Si è venuta così a creare una rete dedicata alla diagnosi precoce del melanoma che vede i medici di famiglia come primo filtro in diretto contatto con ambulatori ASL dedicati a questa patologia.

Si può dire che nell'azione contro il melanoma il ruolo del medico generale è stato pienamente attuato.

In questo momento la popolazione ha notizia di campagne di prevenzione oncologica "sperimentali" sia di screening che di chemioprevenzione. Il nostro compito di medici di famiglia è quello di correggere questi messaggi, spiegando ai nostri pazienti che di sperimentazione si tratta, limitata a determinati casi e non ancora di provata efficacia.

È importante comunque che la medicina generale sia coinvolta in queste sperimentazioni al fine di ottimizzarne i risultati.

*Eugenio Pattarino*  
Medico di medicina generale

---

---

Risultati  
dei programmi  
di screening  
nella Regione  
Toscana  
Anno 2000

---

# I programmi di screening cervicale

*Marco Zappa, Carmen Beatriz Visioli*

---

### Introduzione

Lo screening cervicale mediante pap-test è il metodo di scelta per la prevenzione del cervicocarcinoma. I programmi di screening organizzato hanno dimostrato essere più efficienti dello screening opportunistico (spontaneo), garantendo in genere una distribuzione più razionale degli esami di screening e un più accurato controllo di qualità di tutto il processo diagnostico. L'obiettivo di questi programmi è offrire un esame di screening, nell'intervallo consigliato dalle linee guida europee (ogni 3 anni) alle donne appartenenti alla popolazione bersaglio dello screening (25-64 anni).

La Regione Toscana ha emanato 2 delibere fra il 1998 e il 1999 (delibera C.R. n.18 del 3/02/1998 e delibera G.R. n.24 del 11/11/1999) per l'attivazione di programmi di screening organizzato per la prevenzione del cervicocarcinoma in tutte le Aziende Sanitarie presenti sul territorio regionale. L'obiettivo per l'anno 2000 era attivare un programma di screening cervicale in tutte le aziende e invitare il 100% della popolazione bersaglio/anno.

In questa relazione presentiamo soltanto i dati relativi allo screening organizzato, anche se alcuni pro-

grammi svolgono attività clinica (su pazienti sintomatiche) e di prevenzione individuale dirette alla popolazione generale.

### Copertura

L'attività di screening organizzato non è una novità all'interno della Toscana. Infatti, esiste una lunga tradizione per i programmi dell'ASL 10 di Firenze (dal 1980) e dell'ASL 11 di Empoli (dal 1985). Inoltre il programma dell'ASL 3 di Pistoia è attivo dal 1996 e quello dell'ASL 12 della Versilia dal 1997. In seguito alla delibera regionale, nel periodo fra il 1999 e il 2000, sono stati attivati 7/12 (58%) programmi di screening (Lucca, Prato, Pisa, Livorno, Siena, Arezzo, Grosseto). Nel corso dell'anno 2000 non vi è stata alcun'attività organizzata per l'ASL 4 di Prato e l'ASL 1 di Massa Carrara. Pertanto nel 2000 sono 10 su 12 (83%) le ASL dove è attivo un programma di screening organizzato (Tab. 1 - Fig.1).

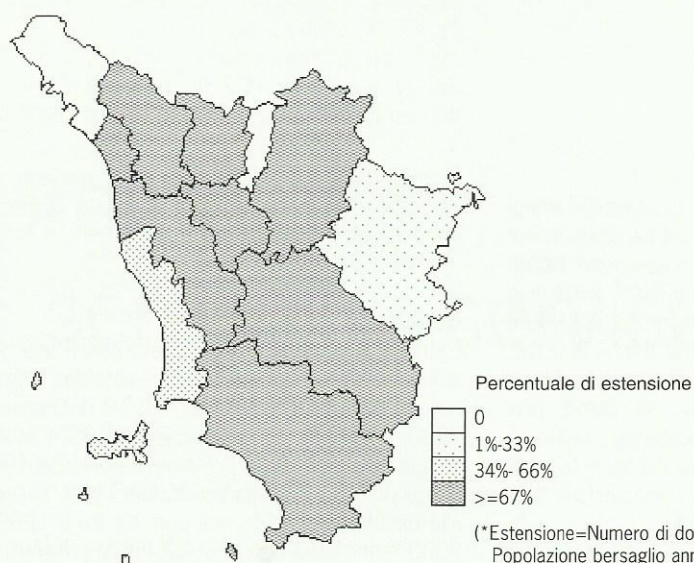
L'attività di screening opportunistico (spontaneo) è presente da molti anni in modo variabile sul territorio regionale ed insieme allo screening organizzato. Nell'anno 2000 tre aziende (Siena, Firenze e

Tab 1- Estensione dei programmi di screening cervicale- anno 2000  
(Popolazione bersaglio, numero di invitate e estensione % sulle donne invitate rispetto al terzo della pop. bersaglio)

Programmi	Pop.Bersaglio (triennale)	Pop. Invitata per anno	Estensione (%)	Mesi attività	Inizio attività
ASL1 Massa Carrara	55.380	Na			
ASL 2 Lucca	59.889	20.084	100,6	12	07/1999
ASL 3 Pistoia	75.956	22.028	87,0	12	06/1996
ASL4 Prato	65.595	Na			
ASL 5 Pisa	90.838	27.122	89,6	12	10/1999
ASL 6 Livorno	99.832	15.197	45,7	6	07/2000
ASL 7 Siena	69.487	24.834	107,2	12	06/1999
ASL 8 Arezzo	87.792	3.826	13,1	4	09/2000
ASL 9 Grosseto	78.419	18.057	69,1	12	06/1999
ASL 10 Firenze	231.030	54.554	70,8	12	01/1980
ASL 11 Empoli	61.057	34.206	168,1	12	1985
ASL12 Versilia	50.741	15.636	92,4	12	10/1997
<b>Regione Toscana</b>	<b>1.026.016</b>	<b>235.544</b>	<b>68,9</b>		

Na: non attivo

Fig. 1- Estensione dei programmi di screening cervicale

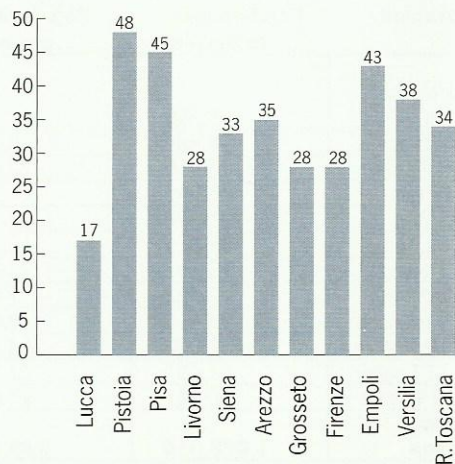


Versilia) hanno documentato oltre 30.000 pap-test spontanei eseguiti dalla popolazione bersaglio. La popolazione bersaglio è rappresentata da tutte le donne di età 25-64 anni residenti nell'ASL del programma di screening. L'estensione dei programmi di screening organizzato (cioè la percentuale di donne invitate nell'anno 2000 rispetto al terzo delle donne appartenenti alla popolazione bersaglio) è stata del 69% per la Regione Toscana (Tab. 1). L'estensione è minore per i due programmi che hanno iniziato l'attività durante l'anno 2000 (Livorno e Arezzo). Osserviamo una riduzione nel numero di invitate del programma di Firenze in relazione all'anno precedente, che è conseguenza soltanto di un cambiamento nella modalità di invito; infatti, in tale programma si è passati dall'invitare le donne che non avevano effettuato un pap test negli ultimi 3 anni, all'invito a tutte le donne della popolazione bersaglio, con l'esclusione di quelle che risultavano averlo fatto nei due anni precedenti (21.787 donne). L'obiettivo è stato quello di uniformarsi agli altri programmi per permettere un più facile confronto dei dati. Se si tiene conto di queste considerazioni l'ASL 10 è da considerarsi completamente coperta.

### Partecipazione allo screening

La partecipazione delle donne (adesione all'invito) varia fra i diversi programmi dal 17% al 48% con una media del 34% (27% nel 1999) per la Regione Toscana (Fig. 2). Queste differenze dipendono in parte dalla modalità di organizzazione del programma, dalla diversa selezione della popolazione bersaglio o dal tempo trascorso dall'inizio del programma. In genere si osserva che con il passare

Fig. 2 - Adesione all'invito (corretta per esclusioni dopo l'invito e inviti inesitati)  
Anno 2000



degli anni la partecipazione tende costantemente ad aumentare. Nel caso di Firenze, dove l'adesione è passata dal 24% del 1999 al 28% del 2000, l'aumento di partecipazione dipende, almeno in parte, da una diversa selezione dalla popolazione invitata.

### Distribuzione dei risultati citologici

La tabella 2 riporta la distribuzione assoluta e percentuale dei risultati citologici di tutti i pap test di screening dell'anno 2000. È da notare che il numero di esami è leggermente superiore al numero delle donne screenate in quanto la stessa donna può aver effettuato più di un pap test nel corso dell'anno sia perché il primo può essere risultato inadeguato sia perché il protocollo prevedeva una ripetizione dello stesso.

Oltre il 95 % dei risultati citologici risulta negativo. Questa è una situazione normale in un programma di screening, che per definizione è diretto a una popolazione "sana". Complessivamente si può evidenziare una sostanziale omogeneità dei risultati fra i vari programmi per lo meno per la diagnosi citologica più importante (HSIL). Le differenze sono più marcate per ASCUS/AGUS e in parte per LSIL: si passa dallo 0.1% al 3.1% per le ASCUS e dallo 0,2 al 2,9% per le LSIL. Queste differenze potrebbero essere dovute alla ben conosciuta mancanza di concordanza fra i vari laboratori per la diagnosi di ASCUS.

La percentuale di citologie inadeguate (complessivamente del 2.2%) è risultata nel 80% dei programmi (8 su 10 ASL) minore del 5%, valore proposto come standard desiderabile dagli indicatori del Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma (GISCi). Il restante 20% dei programmi è rimasto comunque al disotto dello standard proposto come accettabile che è del 7%.

### Percentuale di invio in Colposcopia

La tabella 3 riporta le percentuali di invio in colposcopia per classe citologica e totale sulla popolazione esaminata dei vari programmi.

Le percentuali di invio per classe citologica esprimono il peso che ogni classe citologica ha sul richiamo al secondo livello. Osserviamo un trend in aumento nella direzione delle lesioni di minore gravità, che sono quelle di maggiore frequenza. In una situazione si evidenzia un elevato numero di donne richiamate per "altro motivo".

Il limite superiore del tasso di invio in colposcopia è stato del 3,2%, con una media non pesata per la regione Toscana del 1,7%. Questo risultato è da considerarsi positivo in quanto da un lato rappresenta un carico di lavoro molto accettabile per i servizi di colposcopia, dall'altro comporta un basso costo in ansia e perdita di tempo di lavoro per la donna. I protocolli di invio in colposcopia differiscono fra i centri e non sempre i protocolli sono completamente rispettati. Non ci sono donne

Tab. 2 - Distribuzione (n° assoluto e percentuale) dei risultati citologici per ogni singola ASL e complessivamente per la Regione - Anno 2000

Diagnosi Citologica	CANCRO		HSIL		LSIL		ASCUS AGUS		NEGATIVE		INADEGUATI		TOTALE	
	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%
ASL 2 Lucca	0	0	4	0,1	10	0,3	6	0,2	3.367	99	3	0,1	<b>3.390</b>	<b>100</b>
ASL 3 Pistoia	0	0	30	0,3	76	0,7	135	1,3	9.521	93	433	4	<b>10.195</b>	<b>100</b>
ASL 5 Pisa	4	0,04	21	0,2	72	0,7	24	0,2	9.947	98	67	0,7	<b>10.135</b>	<b>100</b>
ASL 6 Livorno*	0	0	3	0,1	16	0,4	57	1,4	3.937	94	162	4	<b>4.175</b>	<b>100</b>
ASL 7 Siena	1	0,01	8	0,1	13	0,2	11	0,1	7.561	94	427	5	<b>8.021</b>	<b>100</b>
ASL 8 Arezzo**	0	0	0	0	3	0,2	40	2,8	1.316	91	91	6	<b>1.450</b>	<b>100</b>
ASL 9 Grosseto	1	0,02	6	0,1	144	2,9	3	0,1	4.710	94	168	3	<b>5.032</b>	<b>100</b>
ASL 10 Firenze	2	0,01	28	0,2	49	0,3	485	3,1	14.842	95	172	1	<b>15.578</b>	<b>100</b>
ASL 11 Empoli	0	0	13	0,1	76	0,5	284	2	14.099	97	21	0,1	<b>14.493</b>	<b>100</b>
ASL 12 Versilia	1	0,02	14	0,2	63	1,1	73	1,3	5.361	95	162	3	<b>5.674</b>	<b>100</b>
<b>Regione Toscana</b>	<b>9</b>	<b>0,01</b>	<b>127</b>	<b>0,2</b>	<b>522</b>	<b>0,7</b>	<b>1.118</b>	<b>1,4</b>	<b>74.661</b>	<b>95,5</b>	<b>1.706</b>	<b>2,2</b>	<b>78.143</b>	<b>100</b>

\* 6 mesi attività/2000 \*\* 4 mesi attività/2000



Tab. 3 - Percentuali di invio (%) in colposcopia per classe citologica sulla popolazione esaminata

	Lucca	Pistoia	Pisa	Livorno	Siena	Arezzo	Grosseto	Firenze	Empoli	Versilia	Regione Toscana
Cancro	0	0	0,04	0	0,01	0	0,02	0,01	0	0,02	<b>0,01</b>
HSIL	0,12	0,30	0,21	0,07	0,10	0	0,10	0,19	0,09	0,25	<b>0,16</b>
LSIL	0	0,75	0,71	0,38	0,16	0,23	2,81	0,32	0,52	1,11	<b>0,66</b>
Ascus/Agus	0	0,75	0,24	1,16	0,14	3,01	0,06	0,68	1,96	0,53	<b>0,80</b>
Altro*	0	0	0	1,42	0	0	0	0	0	0	<b>0,08</b>
<b>Totale</b>	<b>0,12</b>	<b>1,80</b>	<b>1,19</b>	<b>3,04</b>	<b>0,41</b>	<b>3,24</b>	<b>2,99</b>	<b>1,20</b>	<b>2,58</b>	<b>1,90</b>	<b>1,71</b>

\*Altro: BCC, ipercheratosi, ecc.

inviate alla colposcopia per le alterazioni citologiche LSIL e Ascus/Agus per l'ASL di Lucca perché non fanno parte del loro protocollo.

### Compliance alla Colposcopia

La tabella 4 riporta la percentuale di adesione alla colposcopia (compliance) da parte delle donne invitate a sottoporsi a questo esame di approfondimento. Il dato riporta solamente i casi di cui i singoli programmi avevano conoscenza sicura dell'avvenuto approfondimento.

La compliance alla colposcopia per HSIL e Cancro è stata rispettivamente del 100% e del 79,4% in media (non pesata) per la regione Toscana. Lo standard proposto come accettabile da parte del GISCi è  $\geq$  al 90% per HSIL. Il programma dell'ASL 11 di Empoli ha avuto un livello molto basso (15,4%), probabilmente ciò è dovuto al fatto che le donne di quella ASL tendono a sottoporsi agli esami di approfondimento in centri colposcopici al di fuori dell'ASL. Questa ipotesi prende consistenza dal momento che il dato si ripete, in minore misura, anche per le classi citologiche di minore gravità. La compliance per le altre classi citologiche è molto variabile fra i programmi di screening:

soltanto Firenze (91,7% e 90,3%) e Pistoia (73,7% e 93,4%) hanno una percentuale considerata desiderabile dal GISCi ( $\geq$ 90%) per qualsiasi invio in colposcopia.

### Tasso di Identificazione (Detection Rate)

La figura 3 riporta i tassi di identificazione o detection rates dei vari programmi di screening per lesioni istologiche CIN1 e CIN2+ (CIN2-3 e Cancro).

Il Detection Rate (DR) è rappresentato dal numero di lesioni screen-detected (lesioni invasive o preinvasive identificati dallo screening) sul totale delle donne sottoposte allo screening. In questa relazione presentiamo il DR grezzo e standardizzato per età (standardizzazione diretta per età utilizzando come popolazione di riferimento quella europea troncata fra 25-64 anni).

Non è stato possibile calcolare il DR standardizzato per i programmi che non hanno fornito la popolazione screenata per fasce di età, in questo caso presentiamo il DR grezzo al posto di quello standardizzato.

Abbiamo anche calcolato (fig. 4) il DR per lesioni

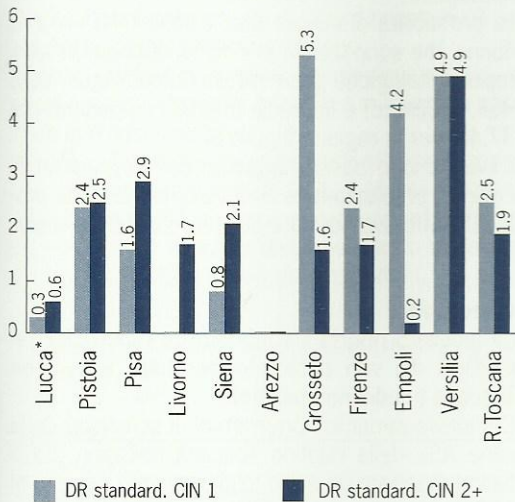
Tab.4- Compliance (%) alla colposcopia per classe citologica e azienda

Classe Citologica	Lucca	Pistoia	Pisa	Livorno	Siena	Arezzo	Grosseto	Firenze	Empoli	Versilia	Regione Toscana
Cancro	0	0	100	0	100	0	100	100	0	100	<b>100</b>
HSIL	100	90,0	76,3	100	100	0	60,0	85,7	15,4	92,9	<b>79,4</b>
LSIL	—	73,7	83,3	68,8	53,8	0	74,1	91,7	25,0	68,3	<b>67,8</b>
Ascus/Agus	—	93,4	79,2	73,5	27,3	27,5	66,7	90,3	40,8	66,7	<b>59,8</b>

—: non fanno parte del protocollo di richiamo alla colposcopia

0: non ci sono casi di quella specifica classe citologica

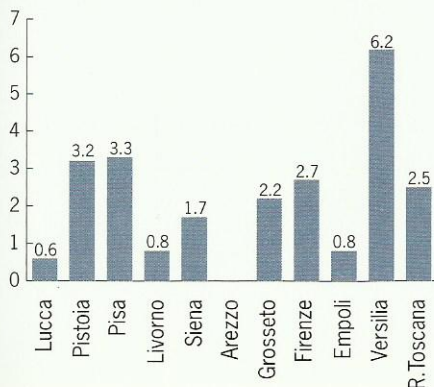
Fig. 3- DR (per 1000) standardizzato (standard popolazione europea) di lesioni istologiche CIN 1 e CIN 2+



\*DR grezzo

CIN2+ per 1000 donne screenate aggiustato per l'adesione alla colposcopia, visto che non sono disponibili tutti i risultati istologici. Dall'analisi dei risultati di quest'ultima tabella emergono alcune differenze significative. La maggior parte dei risultati si attestano intorno a valori compresi fra 2 e 3 ogni 1000 donne screenate. Sono da segnalare alcuni valori molto bassi (ASL di Lucca e Empoli) dovuti a diversi protocolli e alla difficoltà di recuperare i dati, mentre per Livorno ed Arezzo i dati si riferiscono a un'attività di inizio molto recente (rispettivamente luglio e settembre/2000). In un

Fig. 4- DR grezzo per 1000 donne screenate (aggiustato per adesione alla colposcopia)



caso i valori sono molto alti (ASL12 Versilia) e sembrerebbero indicare che in quella situazione la popolazione screenata era a maggior rischio.

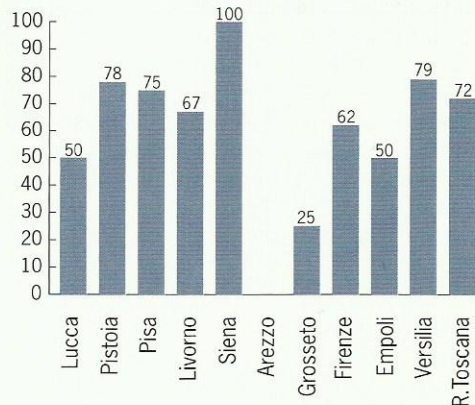
**Valore Predittivo Positivo della Citologia per lesioni CIN1+ e per lesioni CIN2+**

La figura 5 riporta i valori predittivi positivi (VPP) per lesioni istologiche di Alto grado CIN2+ (Cancro + CIN2/CIN3) delle alterazioni citologiche di alto grado HSIL+ (Cancro + HSIL) fra le donne inviate in colposcopia, distinta per i vari programmi e complessivamente per tutta la Regione. La figura 6 riporta lo stesso parametro per qualsiasi alterazione citologica inviata a colposcopia, in questo caso sono state considerate tutte le lesioni istologicamente confermate (CIN1+).

Il VPP è dato dalla proporzione di casi con conferma istologica di CIN1+ o CIN2+ ("veri positivi") tra quelli classificati come "positivi" al Pap-test, cioè risultati citologici che hanno l'indicazione all'invio in colposcopia. Questo indicatore è calcolato dividendo il numero di "veri positivi" per il numero di donne che hanno effettivamente eseguito una colposcopia.

Il VPP è correlato alla sensibilità e specificità del test e alla prevalenza delle lesioni nella popolazione. La prevalenza delle lesioni nella popolazione

Fig. 5- VPP(%) per lesioni istologiche CIN 2+ (Citologia=HSIL+)



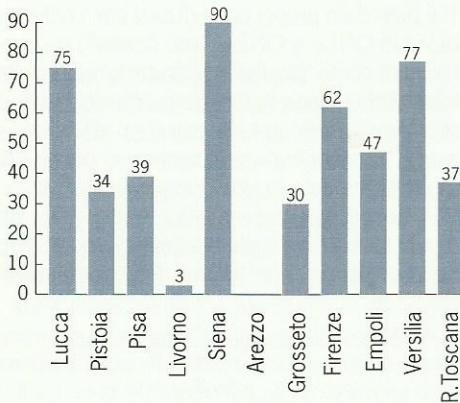
screenata è maggiore nel primo passaggio dello screening e diminuisce nei passaggi successivi, in conseguenza il VPP sarà minore nei round successivi.

Sono evidenti differenze di risultati nei vari programmi. In parte tali differenze derivano dalle considerazioni precedenti, in parte dalla difficoltà di

recuperare tutti i risultati degli approfondimenti. Questo parametro ha a che vedere con ogni fase del programma di screening (selezione della popolazione, lettura, colposcopia, prelievi biotici, lettura istologica, trattamento) e la sua interpretazione è dunque particolarmente complessa.

Lo standard di riferimento del NHSCSP (National Health Service Cervical Screening Programme-GB) è che il 65-85% delle citologie moderate/gravi devono presentare un'istologia CIN2+, questo è stato raggiunto dalla regione Toscana, che ha presentato un VPP per istologia CIN2+ del 71,6%

Fig. 6- VPP(%) per lesioni istologiche CIN 1+ (qualsiasi alterazione citologica inviata in colposcopia)



(media non pesata) – figura 5. Per le lesioni di basso grado non esiste a tutt'oggi uno standard di riferimento.

La probabilità di trovare una lesione CIN1+ fra le donne che sono inviate in colposcopia per le alterazioni citologiche di protocollo (Ascus/Agus, LSIL, HSIL o Cancro) è in media (media non pesata) del 37,4% per la regione (figura 6).

Il livello molto basso raggiunto dal programma di Livorno, probabilmente è dovuto, in parte, al protocollo effettivo adottato per l'invio in colposcopia.

### Conclusioni

La tabella 5 riporta il confronto fra l'anno 1999 e il 2000 dei vari parametri per tutta la regione Toscana (media non pesata).

Complessivamente i programmi di screening delle varie ASL della regione Toscana nell'anno 2000 hanno mostrato un netto miglioramento rispetto al 1999. È migliorata la copertura del programma che si avvicina al 70% della popolazione bersaglio invitata e la partecipazione che, seppure ancora insufficiente attualmente è a livello della media nazionale.

Maggior affidabilità mostrano i dati che riguardano il prelievo e la lettura. La percentuale di inadeguati è complessivamente bassa, i risultati citologici mostrano alcune limitate differenze fra i vari programmi.

Per quanto riguarda la fase della colposcopia e

degli accertamenti istologici, pur assistendo ad un generale miglioramento rimangono differenze e problemi che vanno approfonditi.

Anche il confronto con gli standard nazionali dà un risultato complessivamente buono.

Questo giudizio non deve far dimenticare alcuni gravi limiti che teniamo a mettere in evidenza seppure in modo sintetico:

a) Due Asl non hanno ancora attivato i programmi di screening cervicale (ASL 1 Massa Carrara, ASL 4 Prato). Si rende necessario a tal fine un intervento da parte dell'Assessorato regionale per sollecitare l'avvio dei programmi.

b) La partecipazione ai programmi è ancora insufficiente e dovranno essere attuate campagne e iniziative per aumentare l'adesione.

c) Alcuni protocolli di approfondimento devono essere rivisti di comune accordo con gli operatori.

d) Deve essere incentivato il controllo di qualità dei laboratori.

e) Il sistema di raccolta dati è in molti casi frammentario e incompleto e in qualche caso rende difficile la valutazione del programma.

f) I sistemi informatici in alcuni casi sono insufficienti e necessitano di potenziamento.

Tab. 5- Principali Indicatori di Performance dei programmi di screening cervicale della Regione Toscana- Confronto fra l'attività degli anni 1999 e 2000

<b>Indicatori</b>	<b>1999</b>	<b>2000</b>
% Estensione	61,2	68,9
% Adesione all'invito corretta	27	34
% Citologie inadeguate	3,7	2,2
% Invio in Colposcopia	1,6	1,7
% Compliance alla Colposcopia HSIL+	72,6	80,7
% Compliance alla Colposcopia Ascus/Agus e LSIL	54,6	63,5
VPP (%) delle citologie HSIL+ per istologia CIN2+ fra le donne che hanno eseguito la colposcopia	56,8	71,6
VPP (%) di tutte le alterazioni citologiche per istologia CIN1+ fra le donne che hanno eseguito la colposcopia	43,4	37,4
DR grezzo (*1000) per lesioni istologiche CIN2+	2,0	1,9
DR grezzo (*1000) per lesioni istologiche CIN1	2,2	2,5

---

# I programmi di screening mammografico

*Daniela Giorgi, Paola Piccini*

---

**Caratteristiche dei programmi ed estensione**

Lo screening mammografico organizzato per le donne in fascia di età 50-69 anni rimane ancora il programma di prevenzione più efficace per il tumore della mammella. Nella regione Toscana esiste un "programma storico" (che ha contribuito alla valutazione di efficacia di questo screening) avviato agli inizi degli anni '70 in provincia di Firenze. A questo si sono aggiunti il programma nella zona di Massa, attivato nel 1987 e quello relativo alla città di Firenze iniziato nel 1990.

L'obiettivo per l'anno 2000 era quello di attivare in tutte le ASL un programma di screening e di invitare complessivamente il 100% della popolazione bersaglio annuale. In seguito a tale delibera diverse ASL hanno attivato un programma di screening nel 1999 (Lucca, Pisa, Siena, Grosseto e Prato).

Tutti i programmi invitano le donne in età compresa fra i 50 e i 69 (o 70 anni) a sottoporsi a mammografia ogni due anni; l'unica eccezione è rappresentata dal programma di Massa che aveva iniziato invitando le donne a partire dai 40 anni di età e continua tuttora con questo protocollo. Il programma di

Firenze continua ad invitare le donne rispondenti fino a 74 anni.

Alla fine del 1999 10 ASL su 12 avevano un programma di screening attivo; nel corso del 2000 anche le 2 ASL rimanenti (Arezzo e Versilia) hanno attivato il programma (tabella 1).

L'estensione dei programmi di screening è quindi passata dal 63% del 1999 al 74,5% del 2000, anche se si può notare che alcune ASL sono coperte in modo molto parziale, mentre in altre la popolazione invitata è superiore a quella programmata annualmente. Nella figura 1 sono riportati i livelli di estensione dello screening nella Regione Toscana.

Nella ASL di Prato è attivo un programma di screening, ma problemi di tipo organizzativo-burocratico non hanno reso possibile la raccolta e l'invio dei risultati.

**Partecipazione allo screening**

L'adesione grezza totale (ovvero la rispondenza all'invito non tenendo conto delle donne che hanno effettuato una mammografia recente) varia dal

Tab 1- Estensione dei Programmi di Screening Mammografico - Anno 2000 (Popolazione bersaglio, numero di invitate ed estensione (% sulle donne invitate rispetto alla Pop. Bersaglio annuale) e mesi di attività nel 2000.

Programmi	Popolazione bersaglio annuale	Popolazione invitata totale	Estensione %	Mesi di attività
ASL 1 Massa Carrara	23150	23150	100,0	12
ASL 2 Lucca	15089	15759	104,4	12
ASL 3 Pistoia	19788	17458	88,2	12
ASL 4 Prato	14536	n.p.	n.p.	n.p.
ASL 5 Pisa	21418	18134	84,7	12
ASL 6 Livorno	25073	17987	71,7	12
ASL 7 Siena	17076	22704	133,0	12
ASL 8 Arezzo	20504	1193	5,8	6
ASL 9 Grosseto	14819	13979	94,3	12
ASL 10 Firenze	59013	46935	79,5	12
ASL 11 Empoli	14084	10894	77,4	12
ASL 12 Versilia	12015	2973	24,7	7
<b>Regione Toscana</b>	<b>256565</b>	<b>191166</b>	<b>74,5</b>	

(n.p. dati non pervenuti)

Fig. 1 - Estensione (%) dei programmi di screening - Regione Toscana - Anno 2000.

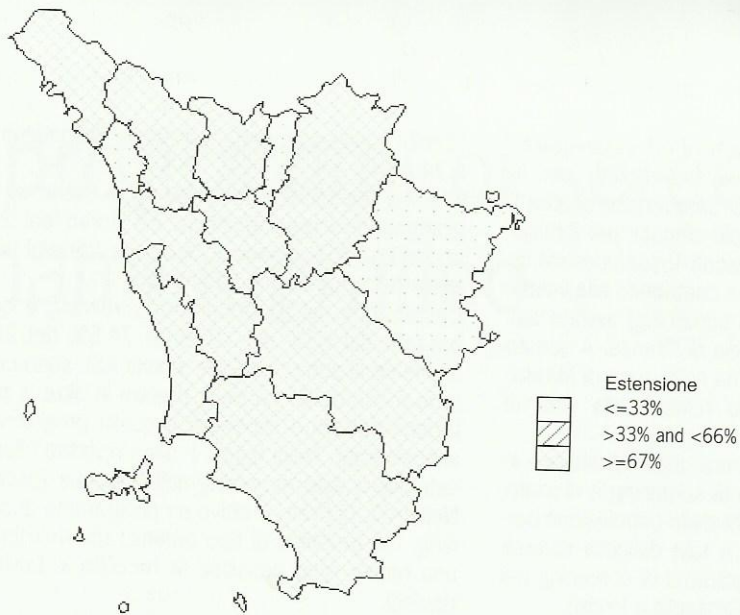


Fig. 2 - Adesione grezza e corretta per ASL - Anno 2000. Con \* sono segnate le ASL per le quali non è disponibile il dato di adesione corretta. Le frecce rappresentano lo standard GISMA accettabile (—>) e desiderabile (- - ->).

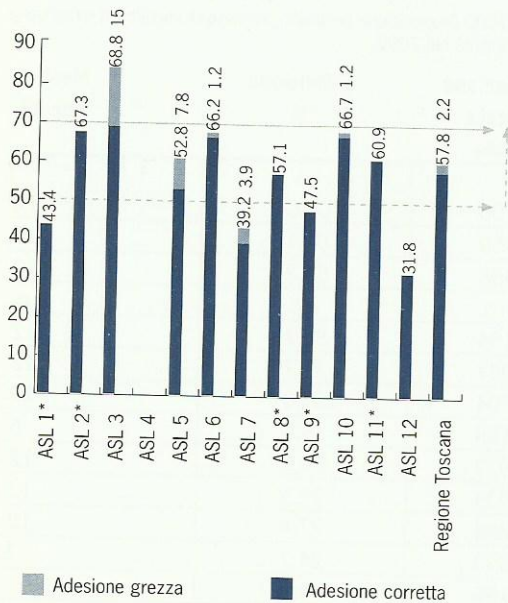
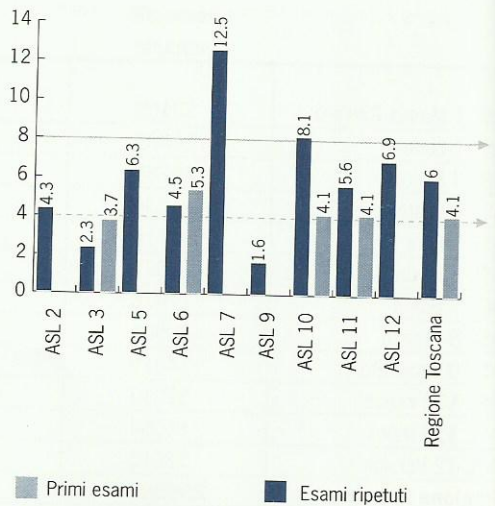


Fig. 3 - Percentuale di richiami per ulteriori approfondimenti per i primi esami ed esami ripetuti. - Anno 2000. Le frecce rappresentano lo standard GISMA per primi esami (—>) e per esami ripetuti (- - ->).



32% al 69%, con una media regionale del 58% (figura 2). Complessivamente l'adesione risulta al di sopra dello standard accettabile (50%) definito dal Gruppo Italiano per lo Screening Mammografico (GISMa), anche se ci sono 4 programmi al di sotto di tale valore (Massa, Siena, Grosseto e Versilia). I risultati per la Versilia derivano da pochi mesi di attività (il programma è iniziato nel 2000) e dalla scarsa numerosità delle donne invitate. A Massa un valore così basso di partecipazione (riscontrato per la prima volta in tanti anni di attività) è legato a problemi di tipo organizzativo riscontrati nel 2000.

Tendenzialmente quasi tutti i programmi che hanno iniziato l'attività nel 1999 hanno fatto registrare un aumento di partecipazione nel 2000.

L'adesione corretta (figura 2) è un indicatore che permette di valutare meglio la rispondenza al programma, poiché tiene conto di quelle donne che segnalano di avere fatto una mammografia poco tempo prima dell'invito ricevuto per lo screening; si può vedere che in alcuni casi (Pistoia, Pisa, Siena) queste donne rappresentano una quota piuttosto consistente di popolazione.

Gli altri indicatori che vengono riportati di seguito sono separati per primi esami ed esami ripetuti; vengono cioè analizzate separatamente le donne che si presentano allo screening per la prima volta (primi esami) rispetto a quelle che in passato si sono già sottoposte a mammografia di screening (esami ripetuti), questo perché rappresentano in un certo modo due popolazioni diverse (in seguito all'attivazione dello screening) ed anche gli stan-

dard GISMa per i vari indicatori sono definiti separatamente per i due gruppi di popolazione.

### **Richiami per ulteriori approfondimenti diagnostici**

In tabella 2 viene riportato il numero di donne esaminate e la percentuale di richiami per ulteriori approfondimenti suddivisi per primi esami ripetuti. Complessivamente il tasso di richiami per i primi esami rientra negli standard (valore accettabile minore dell'8% e desiderabile <5%), anche se con variabilità piuttosto ampie nelle ASL (figura 3): si va da un minimo dell'1.6% a Grosseto ad un massimo del 12.5% a Siena. Tassi di richiami piuttosto elevati andrebbero monitorati periodicamente e (considerati insieme ad altri parametri quali il tasso di identificazione dei tumori) possibilmente ridotti, in modo da evitare inutili ansie ad un numero consistente di donne, e richiamare quelle che hanno maggiore probabilità di avere una diagnosi di tumore.

L'analisi dei richiami per esami ripetuti (per quei programmi dove è già stato effettuato più di un passaggio di screening) evidenzia un valore leggermente superiore al livello accettabile dello standard GISMa (accettabile < 4% e desiderabile < 2%). I nuovi standard europei (pubblicati nell'agosto 2001) hanno comunque messo al 5% e al 3% i livelli dei parametri per i richiami, ed anche a livello italiano la proposta è di adeguarsi a questi nuovi standard, sulla base anche dell'esperienza di raccolta e analisi dei dati dei programmi italiani attiva già da diversi anni.

Tab. 2 - Numero di donne esaminate e percentuale di donne richiamate per ulteriori approfondimenti per primi esami e ripetuti - Anno 2000.

	ASL 2 Lucca	ASL 3 Pistoia	ASL 5 Pisa	ASL 6 Livorno	ASL 7 Siena	ASL 9 Grosseto	ASL 10 Firenze	ASL 11 Empoli	ASL 12 Versilia	Regione Toscana
<b>Primi esami</b>										
Donne esaminate	10528	5261	9475	8552	8898	6645	5192	2412	928	<b>57891</b>
Richiami %	4,3	2,3	6,3	4,5	12,5	1,6	8,1	5,6	6,9	<b>6</b>
<b>Esami ripetuti</b>										
Donne esaminate	§	7139	§	3164	§	§	25999	4195	§	<b>40497</b>
Richiami %		3,7		5,3			4,1	4,1		<b>4,1</b>

§ programmi che attualmente hanno effettuato solo il primo passaggio



Tab. 3 - Rapporto casi Benigni/Maligni fra le donne operate suddivisi per primi esami e ripetuti - Anno 2000.

	ASL 2 Lucca	ASL 3 Pistoia	ASL 5 Pisa	ASL 6 Livorno	ASL 7 Siena	ASL 9 Grosseto	ASL 10 Firenze	ASL 11 Empoli	ASL 12 Versilia	Regione Toscana
<b>Primi esami</b>										
Donne operate	69	35	55	42	64	45	38	15	16	<b>379</b>
B/M	0,2	0,6	0,2	0,6	0,3	0,1	0,2	1,5	0,2	<b>0,3</b>
<b>Esami ripetuti</b>										
Donne operate	§	13	§	25	§	§	115	27	§	<b>180</b>
B/M		0		0,4			0,1	0,2		<b>0,1</b>

§ programmi che attualmente hanno effettuato solo il primo passaggio

Il rifiuto di approfondimenti non è in genere un problema di grossa rilevanza per lo screening mammografico, anche se talvolta in alcune realtà di grossi centri può essere consistente (e talvolta è più un problema di recupero di informazioni sulla donna che un rifiuto vero e proprio all'approfondimento). Dai dati inviati da alcuni programmi si vede che in regione Toscana il valore medio del rifiuto è intorno allo 0.8% (sulle esaminate) per i primi esami con un range compreso fra 0% e 3.1%.

Un altro dato interessante e da tenere sotto controllo è quello costituito dai richiami per motivi tecnici; dai dati inviati da alcuni dei programmi che raccolgono questa informazione si può vedere che in alcuni casi i richiami tecnici rappresentano una quota piuttosto importante dei richiami: si va da un minimo dell'1.5% al 24.3% sul totale dei richiami; i nuovi indicatori europei tengono in considerazione anche questo parametro, il cui valore accettabile dovrebbe essere inferiore all'1% rispetto alle donne esaminate.

Un ultimo indicatore interessante e di recente introduzione è quello relativo ai cosiddetti "richiami precoci", ovvero i consigli di mammografia ad intervalli brevi (6 mesi, 1 anno...). Su 8 programmi che hanno fornito questa informazione solo uno dichiara di non dare consigli a breve termine, mentre tutti gli altri utilizzano questa procedura ed in 3 programmi vengono dati richiami precoci anche solo dopo la mammografia di screening. Si ricorda che le raccomandazioni sono di evitare questo tipo di richiamo, e se utilizzato di darlo solo dopo aver fatto degli esami di approfondimento alla donna.

### Rapporto Benigni / Maligni

Il rapporto fra le istologie benigne/maligne è un indicatore di processo del programma e serve per monitorare uno dei possibili effetti negativi dello screening.

Pur con qualche problema di omogeneità tra i vari programmi per i casi da includere in questo indicatore, in tabella 3 si può vedere che sia per i primi esami che per gli esami ripetuti il valore rientra ampiamente negli standard GISMa: accettabile 1:1, desiderabile 0.5:1. Solo per il programma di Empoli questo indicatore risulta superiore al limite per i primi esami.

### Tasso di identificazione (Detection Rate) e caratteristiche dei cancro

Per i dati relativi ai casi diagnosticati allo screening occorre tenere presente che in diversi programmi ci sono problemi per la completezza della casistica: sia perché non è stato possibile al momento della raccolta avere informazioni definitive su tutti i casi inviati ad approfondimenti diagnostici e ad interventi chirurgici, sia perché per i casi operati non sempre è stato possibile recuperare le informazioni sulle caratteristiche del tumore diagnosticato e sul trattamento chirurgico; i risultati vanno quindi interpretati con una certa cautela (risultano, in genere, sottostimati).

Nella tabella 4 viene riportato il tasso totale di identificazione (detection rate) per primi esami e ripetuti. Il tasso di identificazione dei cancro è dato dal rapporto fra il numero di donne con cancro

identificato allo screening ed il numero di donne sottoposte a test di screening. Il tasso standardizzato è stato fatto solo per quei programmi che hanno fornito i dati completi per fasce di età; anche per i programmi che invitano le donne fino a 70 anni il tasso standardizzato è stato troncato a 69 anni per problemi di calcolo del tasso sull'ultima fascia di età (70 e più). Per i restanti programmi è stato riportato il tasso grezzo, che in alcuni casi include anche le donne di età 70 anni e più.

Complessivamente il valore per la Toscana risulta al di sopra degli standard sia per i primi esami (accettabile > 5x1000) che per gli esami ripetuti (accettabile > 3.5x1000); ci sono però ampie variabilità fra le varie ASL, con un minimo del 2.5x1000 ad Empoli ed un massimo del 14x1000 in Versilia (riferito però a poche donne e nella sola fascia di età 65-69).

Nella figura 4 e nella tabella 4 sono riportati alcuni indicatori relativi alle caratteristiche dei casi identificati quali il DR dei tumori invasivi minori o uguali a 10 mm, la percentuale dei tumori in situ (Tis) sul totale dei casi e la percentuale dei tumori in stadio II + (cioè tumori in stadio avanzato) sul totale dei casi diagnosticati.

Il tasso dei tumori <= 10 mm è in un certo modo un indicatore della capacità di diagnosticare tumori piccoli allo screening (e quindi in fase precoce);

complessivamente il valore regionale è al di sopra dello standard GISMa di 1.5x1000, ma si può notare una certa variabilità nelle varie ASL.

La proporzione di Tis è un altro parametro importante per la valutazione di performance; a livello GISMa non sono presenti standard di riferimento, ma le nuove linee guida europee hanno introdotto questo fra i nuovi parametri di valutazione con uno standard minimo accettabile del 10% e un valore desiderabile compreso fra il 10 e il 20%; un valore troppo elevato può essere indicatore di una politica troppo aggressiva nei confronti delle donne o talvolta un problema di classificazione patologica. Infine la proporzione di tumori in stadio avanzato rappresenta un'indicazione sulla capacità dello screening di identificare tumori precoci e di ridurre la presenza di tumori avanzati con il passare dello screening; il valore di tale indicatore dovrebbe infatti ridursi agli esami ripetuti. Deve essere comunque tenuta presente l'incompletezza delle informazioni relative alla casistica per questi indicatori.

#### **Trattamenti chirurgici conservativi nei tumori invasivi inferiori a 2 centimetri**

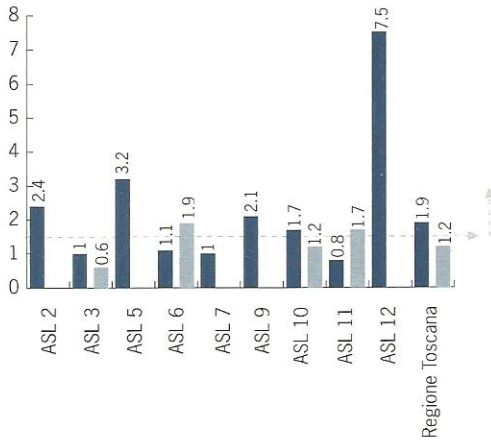
In tabella 5 viene riportata la proporzione di casi invasivi inferiori a 2 cm (pT1) che hanno avuto un trattamento chirurgico conservativo. Attualmente questo rappresenta uno degli indicatori definiti recentemente dal gruppo GISMa per il tratta-

Tab. 4 - Detection rate (x 1000) dei tumori invasivi minori o uguali a 10 mm, % di Tumori in situ (Tis) e % di tumori in stadio II e più, suddivisi per primi esami e ripetuti - Anno 2000.

	ASL 2 Lucca	ASL 3 Pistoia	ASL 5 Pisa	ASL 6 Livorno	ASL 7 Siena	ASL 9 Grosseto	ASL 10 Firenze	ASL 11 Empoli	ASL 12 Versilia	Regione Toscana
<b>Primi esami</b>										
DR tumori <=10 mm	2,4	1	3,2	1,1	1	2,1	1,7	0,8	7,5	1,9
% TIS	12,5	13,6	6,5	11,1	0	0	12,5	0	23,1	9
% Stadio II+	25	18,2	34,8	29,6	10		34,4	50	15,4	27
<b>Esami ripetuti</b>										
DR tumori <=10 mm	§	0,6	§	1,9	§	§	1,2	1,7	§	1,2
% TIS		0		27,8			18,5	4,3		16,3
% Stadio II+		18,2		33,3			30,6	26,1		29,4

§ programmi che attualmente hanno effettuato solo il primo passaggio

Fig. 4 – Tasso di identificazione (x 1000) dei tumori invasivi minori o uguali a 10 mm. Primi esami ed esami ripetuti. - Anno 2000. La freccia rappresenta lo standard GISMa valido sia per i primi esami che per gli esami ripetuti.



to, con un valore standard definito maggiore o uguale all'80%. Si può notare come complessivamente l'uso del trattamento chirurgico conservativo sia ampiamente diffuso nella regione Toscana.

### Considerazioni finali

In tabella 6 sono riportati alcuni parametri di performance dello screening mammografico per la regione Toscana per gli anni 1999 e 2000, e gli standard di riferimento definiti dal GISMa (ove disponibili, sia il valore accettabile che il valore desiderabile). Si può notare un miglioramento dell'estensione dei programmi di screening dal 63% al 74,5%, anche se non è ancora stato raggiunto l'obiettivo regionale del 100%.

Non si registrano variazioni sulla percentuale di adesione, che risulta allineata al valore medio nazionale; questo è comunque uno dei principali campi dove quasi tutti i programmi dovrebbero lavorare per incrementarla e raggiungere il livello desiderabile del 70%.

Complessivamente i vari indicatori risultano abbastanza buoni nel confronto con gli standard nazionali, anche se ci sono diversi ambiti in cui lavorare per migliorare la qualità globale dei programmi.

Permangono comunque diversi problemi:

- Sono ancora presenti problemi legati ai sistemi informatici; alcune ASL hanno gestito fino ad ora o gestiscono tuttora lo screening in modo cartaceo; in alcuni casi ci sono stati cambiamenti di software che hanno creato problemi gestionali. Questo crea problemi sia per l'analisi per fasce di età che per la suddivisione delle donne esaminate in primi esami ed esami ripetuti.
- La raccolta dei dati è ancora piuttosto complessa e in alcuni casi incompleta, e non permette un'adeguata valutazione del programma.
- Deve essere risolta la situazione dell'ASL pratese dove, pur in presenza di un programma attivo, non si è in grado di recuperare i dati per un'opportuna valutazione.
- Alcuni programmi mostrano alcuni parametri di attività fuori dagli standard. In tali situazioni occorrerà verificare in specifico le varie fasi del programma.
- Permangono ancora problemi per la raccolta sia della casistica completa (diagnosi definitiva dei soggetti), sia delle caratteristiche dei casi (quali la classificazione anatomo-patologica, il trattamento chirurgico, il grading...); in alcuni casi il problema è proprio di utilizzo di classificazioni idonee.

Tab. 5 - Percentuale di casi con trattamento chirurgico conservativo sul totale dei casi invasivi identificati inferiori a 2 cm, suddivisi per primi esami e ripetuti - Anno 2000.

	ASL 2 Lucca	ASL 3 Pistoia	ASL 5 Pisa	ASL 6 Livorno	ASL 7 Siena	ASL 9 Grosseto	ASL 10 Firenze	ASL 11 Empoli	ASL 12 Versilia	Regione Toscana
<b>Primi esami</b>										
%	83,7	73,3	83,8	100	100	n.d.	91,3	100	90	88,1
<b>Esami ripetuti</b>										
%	§	100	§	100	§	§	97,4	90	§	96,4

§ programmi che attualmente hanno effettuato solo il primo passaggio  
n.d. non disponibile

Tab. 6 - Principali Indicatori di Performance dei Programmi di Screening Mammografico della Regione Toscana e standard GISMa. Confronto fra l'attività degli anni 1999 e 2000.

Indicatori	1999	2000	Standard GISMa Accettabile	
<b>Desiderabile</b>				
% Estensione	63,0	74,5		
% Adesione grezza	57,1	57,8	<b>50%</b>	<b>70%</b>
% Adesione corretta	59,6	60,3		
% Richiami ai primi esami	5,8	6,0	<b>&lt; 8%</b>	<b>&lt; 5%</b>
% Richiami agli esami successivi	3,5	4,1	<b>&lt; 4%</b>	<b>&lt; 2%</b>
DR totale grezzo (x 1000) ai primi esami	6,3	5,7	<b>&gt; 5 x 1000</b>	<b>&gt; 6 x 1000</b>
DR totale grezzo (x 1000) agli esami successivi	4,0	4,0	<b>&gt; 3.5 x 1000</b>	
Rapporto B/M ai primi esami	0,3	0,3	<b>1: 1</b>	<b>0.5: 1</b>
Rapporto B/M agli esami successivi	0,2	0,1		
DR tumori <= 10 mm (x 1000) ai primi esami	2,0	1,9	<b>1.5 x 1000</b>	
DR tumori <= 10 mm (x 1000) agli esami successivi	1,0	1,2		
% Tumori in situ ai primi esami	9,5	9,0		
% Tumori in situ agli esami successivi	10,7	16,3		

---

# I programmi di screening colorettaie

*Marco Zappa, Carmen Beatriz Visioli*

---

### Introduzione

Lo screening mediante il test di ricerca di sangue occulto fecale (FOBT) si è dimostrato efficace nel ridurre la mortalità per cancro coloretale.

A tutt'oggi il FOBT rappresenta un test con buon rapporto costo-beneficio per i programmi di screening di popolazione a condizione che sia assicurata la buona qualità del programma. In particolare vanno strettamente monitorati i seguenti parametri: l'adesione all'invito (compliance), la sensibilità del test, la percentuale di positività del test, la compliance agli approfondimenti colonscopici. Il FOBT immunochimico basato sull'emagglutinizzazione passiva reversa (RPHA) si è dimostrato più sensibile rispetto al tradizionale test al guaiaco. Inoltre il FOBT mediante RPHA presenta altri vantaggi: necessità di un prelievo soltanto rispetto ai 3 prelievi del test al guaiaco, è specifico per l'emoglobina umana (non è necessaria nessuna dieta precedente all'esame), assicura mediamente una protezione più lunga che permette di eseguire il test a intervalli biennali, invece degli intervalli annuali necessari con il test al guaiaco.

La delibera 18/1998 della Regione Toscana ha dato l'indicazione a tutte le ASL regionali di imple-

mentare lo screening colo-rettale mediante la ricerca di sangue occulto fecale rivolto ai residenti nella fascia di età 50-70 anni mediante un test immunologico con intervallo biennale. L'obiettivo della delibera era raggiungere il 50% di copertura della regione nell'anno 2000.

### Copertura

Nella tabella 1 e nella figura 1 osserviamo l'estensione degli inviti dei programmi sulla popolazione bersaglio/anno per l'anno 2000. Il programma di Arezzo è stato incluso nella tabella anche se attivato nel 2001, però non contribuisce alla media (non pesata) della regione.

La popolazione bersaglio è costituita da tutte i residenti (uomini, donne) nell'ASL di età fra 50-70 anni incluso, eccetto per il programma di Pisa il cui non si invitano gli ultra sessantannovenni.

Ad eccezione dei programmi di Firenze e Empoli, che sono attivi da parecchi anni, tutti gli altri programmi funzionanti sono stati attivati nell'anno 2000. Nell'anno 2000 il 50% (6/12) delle ASL avevano attivato un programma di screening coloretale (Lucca, Pisa, Livorno, Empoli, Firenze, Versilia).

Tab.1- Estensione dei programmi di screening del colon-retto sulla metà della popolazione bersaglio - anno 2000

Programmi Bersaglio	Pop. Invitata	Pop. %	Estensione attività	Mesi di Programma	Inizio
Massa e Carrara	25300	Na			
Lucca	29443	13578	46	6	06/2000
Pistoia	33750	Na			
Prato	26842	Na			
Pisa	41636	10736	26	3	10/2000
Livorno	47900	21178	44	6	7/2000
Siena	33100	Na			
Arezzo*	39600	1420	4	3	2001
Grosseto	28750	Na			
Firenze	111645	15116	14	12	1982
Empoli	29765	24719	83	12	1982
Versilia	22133	13707	62	6	6/2000
<b>Regione Toscana</b>	<b>469862</b>	<b>100454</b>	<b>21</b>		

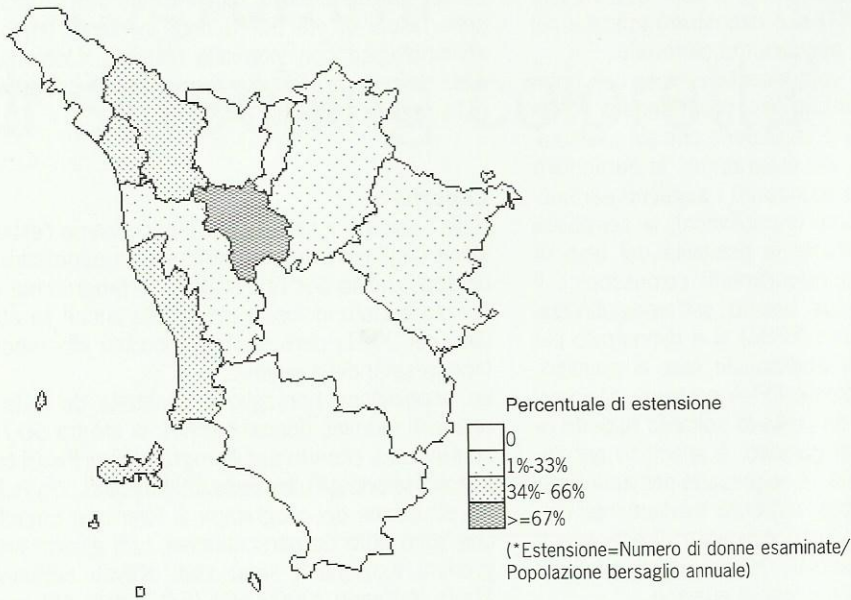
\* dati 2001 Na: non attivato

Fra questi ultimi l'obiettivo di 50% di copertura regionale (estensione degli inviti su base annuale) è stato praticamente raggiunto da 4 su 6 programmi attivi. La copertura a livello regionale complessivamente è stata del 21%. L'attività spontanea di screening è presente per lo screening colorettaile, anche se in termini molto

### Positività del test

La figura 3 riporta la percentuale di test risultati positivi allo screening per i programmi al primo round e il totale per quelli ai round successivi (Firenze e Empoli) dell'attività per l'anno 2000. La media non pesata per la regione è del 5,7% con valori molto simili fra i vari programmi. Il program-

Fig. 1- Estensione\* dei programmi di screening colorettaile



contenuti, probabilmente come attività di diagnosi precoce dei medici di medicina generale.

### Partecipazione

La partecipazione media (non pesata) per la Regione Toscana è stata del 39%, con una variazione fra i diversi programmi fra il 24% al 50% (figura 2). Tali differenze sono in parte dovute al fatto che molti programmi sono di nuova costituzione, in parte alle differenti modalità organizzative (vedi esperienza di Versilia). Nel caso di Lucca e Pisa il dato di partecipazione si riferisce sostanzialmente al primo invito, senza il sollecito. Per i programmi consolidati (Empoli e Firenze) si tende verso una partecipazione intorno al 50%.

Fig. 2- Adesione (%) all'invito (corretta per esclusioni dopo l'invito e inviti inesitati - anno 2000)

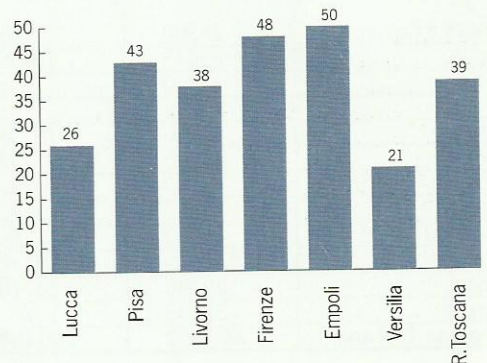
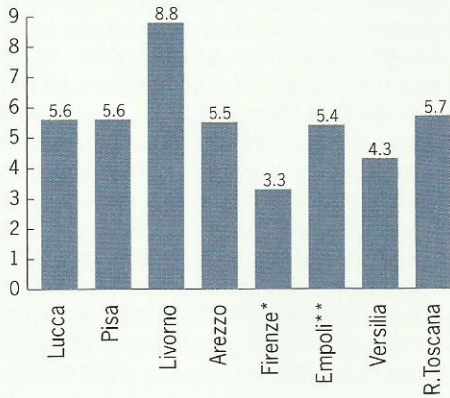


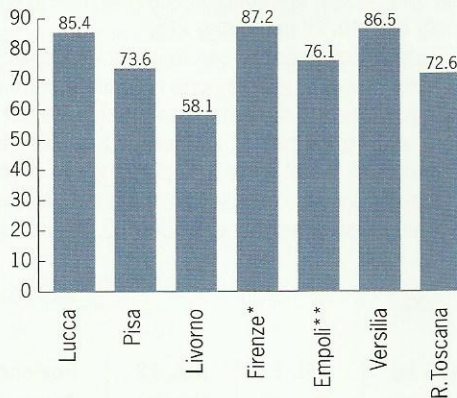
Fig. 3- Positività (%) al FOBT - anno 2000



\* corrispondente al 17% dei rispondenti ai primi esami e all'83% agli esami successivi

\*\* corrispondente al 19% dei rispondenti ai primi esami e all'81% agli esami successivi

Fig. 4 - Adesione (%) agli approfondimenti colonscopici anno 2000



\* corrispondente al 22% dei rispondenti ai primi esami e al 77% agli esami successivi

\*\* corrispondente al 23% dei rispondenti ai primi esami e al 77% agli esami successivi

ma di Livorno presenta una % di positività superiore agli altri programmi (8,8%) perché utilizza un test che risulta di minore specificità.

Il problema della specificità del test (e dunque di una bassa percentuale di positività) è di primaria importanza all'interno di un programma di screening specialmente nello screening coloretale in quanto un aumento troppo alto del carico di lavoro per gli approfondimenti di secondo livello (la colonscopia) è in genere poco gestibile a livello

delle strutture endoscopiche con conseguente rischio di allungamento delle liste di attesa. Inoltre bisogna sempre considerare l'induzione di ansia per la persona invitata ad approfondimento e alle, seppur rare, complicanze delle colonscopie.

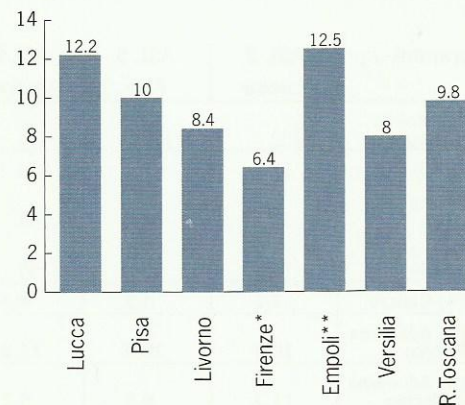
#### Adesione agli approfondimenti colonscopici

La figura 4 riporta la % di compliance agli approfondimenti per i programmi al primo round e il totale per quelli ai round successivi (Firenze e Empoli) dell'attività per l'anno 2000. Nella figura abbiamo considerato soltanto la compliance alla colonscopia. Qualche soggetto, per altro, ha compiuto un approfondimento mediante esame RX a doppio contrasto. In caso di incompleto esame colonscopico l'esame RX è stato proposto per completare l'approfondimento.

La compliance agli approfondimenti colonscopici è stata di circa 73% in media (non pesata) per la regione Toscana, con valori che oscillano tra il 58% di Livorno e il 87% di Firenze. Questi valori si riferiscono agli esami fatti nei centri di riferimento dei vari programmi. È possibile che parte degli approfondimenti pur essendo stati effettuati non siano a conoscenza del servizio.

Gli esami radiologici di approfondimento (Rx a doppio contrasto) sono stati effettuati nel 6,8% dei test positivi.

Fig. 5 - DR (\*1000) per Cancro e Adenoma ad Alto Rischio



\* corrispondente al 22% dei rispondenti ai primi esami e al 78% agli esami successivi

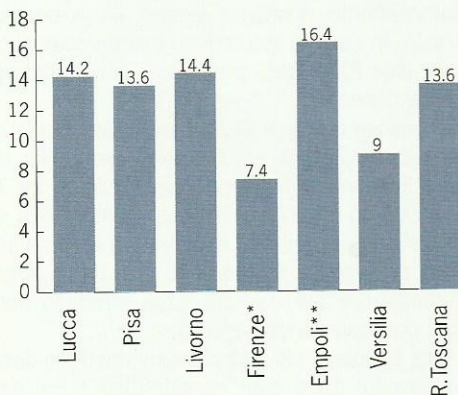
\*\* corrispondente al 22% dei rispondenti ai primi esami e al 77% agli esami successivi



**Tasso di identificazione (Detection Rate)**

La figura 5 riporta il Detection Rate (DR) ogni 1000 persone che hanno effettuato il FOBT per lesioni istologicamente confermate per i programmi al primo round e il totale per quelli ai round successivi (Firenze e Empoli) dell'attività per l'anno 2000. La figura 6 riporta gli stessi dati aggiustati per la compliance alla colonscopia. Riportiamo questi ultimi dati per poter confrontare più adeguatamente i vari programmi.

Fig. 6 - DR (\*1000) per Cancro e Adenoma ad Alto Rischio



\* corrispondente al 22% dei rispondenti ai primi esami e 78% agli esami successivi

\*\* corrispondente al 23% dei rispondenti ai primi esami e 77% agli esami successivi

Nella regione sono stati riscontrati in media 3,5 Cancro ogni 1000 persone esaminate nell'anno 2000 quando aggiustiamo per compliance alla colonscopia. La possibilità di ritrovare una lesione ad alto rischio (Cancro e/o adenoma ad alto rischio) è del 13 per ogni 1000 persone. Fa eccezione Versilia dove ritroviamo un DR per cancro più alta e una DR per adenomi ad alto rischio più bassa; in questa situazione rimane da chiarire se la più alta prevalenza di cancro sia dovuta a problemi di selezione di persone sintomatiche o problemi di classificazione delle lesioni nella anatomia patologica. È da notare che Versilia anche dopo l'aggiustamento per la effettuazione della colonscopia presenta un trend inverso nel rapporto fra cancro e adenoma di basso e alto rischio.

**Valore Predittivo Positivo (VPP) della Colonscopia**

La tabella 2 riporta il Valore Predittivo Positivo (VPP %) dell'esame di 2° livello dello screening, la colonscopia, per i programmi al primo round e il totale per quelli ai round successivi (Firenze e Empoli) dell'attività per l'anno 2000.

Il VPP della colonscopia per le lesioni istologicamente confermate nella regione toscana è stato in media (non pesata) rispettivamente del 6,2% per il cancro, del 16,6% per gli adenomi ad alto rischio (adenomi > di 9 mm, o con displasia grave o con componente villosa o presenza di più di 3 adenomi di qualsiasi dimensione) e del 10,8% per gli

Tab. 2 - Valore Predittivo Positivo (VPP %) della Colonscopia - attività anno 2000

Programmi	ASL 2 Lucca	ASL 5 Pisa	ASL 6 Livorno	ASL 10 Firenze	ASL 11 Empoli	ASL 12 Versilia	Regione Toscana
approfondimento Coloscopico	169	190	411	205	505	109	1589
N° di cancro	12	8	18	12	29	19	98
N° adenoma alto rischio	31	38	49	34	124	3	279
N° adenoma basso rischio	19	18	38	14	61	7	157
<b>VPP (%) Cancro</b>	<b>7,1</b>	<b>4,2</b>	<b>4,4</b>	<b>5,9</b>	<b>5,7</b>	<b>17,4</b>	<b>6,2</b>
<b>VPP (%) Adenoma Alto Rischio</b>	<b>18,3</b>	<b>20,0</b>	<b>11,9</b>	<b>16,6</b>	<b>24,6</b>	<b>2,8</b>	<b>17,6</b>
<b>VPP (%) Adenoma Basso Rischio</b>	<b>11,2</b>	<b>9,5</b>	<b>9,2</b>	<b>6,8</b>	<b>12,1</b>	<b>6,4</b>	<b>9,9</b>
<b>VPP (%) Cancro + Adenoma Alto Rischio</b>	<b>25,4</b>	<b>24,2</b>	<b>16,3</b>	<b>22,4</b>	<b>30,3</b>	<b>20,2</b>	<b>23,7</b>

\* corrispondente al 23% delle colonscopie ai primi esami e 77% agli esami successivi

\*\* corrispondente al 6% delle colonscopie ai primi esami e 94% agli esami successivi

adenomi a basso rischio. Dunque nel 22,8% (media non pesata) delle colonscopie effettuate alle persone con FOBT positivo riscontreremo una lesione ad alto grado (cancro e/o adenoma ad alto rischio) nei programmi di screening colorettaile della regione. In oltre un terzo dei casi positivi al test troviamo una qualche lesione.

### **Conclusioni**

Nel considerare l'attività di screening colorettaile della Regione Toscana, bisogna innanzitutto tenere conto che è la prima Regione d'Italia ad attuare un programma di screening colorettaile. Questo fa sì che la ricerca del sangue occulto fecale non sia una pratica preventiva ben conosciuta a livello dell'opinione pubblica: alcune difficoltà organizzative e di partecipazione possono essere anche la conseguenza di questo situazione. In questa ottica il fatto che circa 100.000 persone siano state invitate nell'anno 2000 e che circa 40.000 si siano sottoposte ad un test di screening per la prevenzione del tumore colorettaile è un fatto assolutamente rilevante a livello nazionale e in parte europeo. In dettaglio si può dire che siamo circa a metà

degli obiettivi che la Regione si era data. Attualmente 7 Asl su 12 hanno iniziato il programma e circa il 25% della popolazione è coperto. La partecipazione nei programmi con un buon livello di organizzazione raggiunge il 40%; il carico degli approfondimenti colonscopici conseguenti al test di screening è intorno al 5%.

Le considerazioni finali sono le seguenti:

- a) Si richiede un impegno diretto dell'Assessorato alla Sanità della Regione Toscana per sollecitare tutte le ASL Toscane a iniziare un programma di screening mediante ricerca del sangue occulto fecale.
- b) Alcuni programmi hanno modalità organizzative che vanno migliorate.
- c) Si rende necessaria una verifica dei test di screening utilizzati per verificare le performance.
- d) Si dovrà valutare la possibilità di studi di concordanza diagnostica fra i vari Servizi di Anatomia Patologica referenti ai programmi di screening.
- e) Come per gli altri programmi di screening esistono diffusamente problemi nella raccolta dei dati e nella trasmissione degli stessi al Centro di Riferimento Regionale.
- f) Il problema precedente è in parte dovuto ad un assetto informatico insufficiente.

---

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

*Barbara Lazzari*

---

## 1. Introduzione

Negli ultimi venti anni è stato ampiamente provato che la mammografia di screening può ridurre la mortalità per cancro alla mammella. I maggiori benefici dello screening mammografico si ricavano dalla diagnosi precoce, mentre i potenziali detrimenti sono dovuti all'uso di radiazioni ionizzanti, alla creazione di ansia non motivata nella popolazione ed a costi economici non ottimizzati. Per minimizzare i detrimenti e massimizzare i benefici sono necessari programmi di screening ben organizzati, politiche di prevenzione a livello generale, il coordinamento di gruppi professionali e la valutazione in termini economici degli stessi programmi. Analisi critiche ed esperienza dimostrano come sia sottile il bilanciamento tra effetti desiderabili ed indesiderabili nello screening mammografico anche in programmi organizzati di elevata qualità. Sensibilità e specificità devono essere ottimali per poter raggiungere gli obiettivi che si propone un programma di prevenzione di così ampio respiro. Per queste ragioni grande enfasi va posta sulla necessità di un programma di assicurazione di qualità globale che deve essere attuato sull'intero processo, coinvolgendo tutte le singole parti coinvolte. L'utilizzo di attrezzature non ottimali da parte di personale non preparato riduce in maniera significativa l'efficacia di un programma di screening e si traduce in un servizio inefficiente e costoso. La regione Toscana si è basata su queste premesse sin dalle prime fasi dell'attuazione dello screening mammografico regionale, organizzando dei gruppi di lavoro mono-disciplinari, coordinati dal Centro di Riferimento Regionale per la

Prevenzione Oncologica, che hanno standardizzato le procedure di assicurazione di qualità adottate poi in tutti i programmi aziendali coinvolti. Per quanto concerne i controlli di qualità fisico-tecnici è attivo presso la Regione Toscana un Gruppo di fisici sanitari che si occupa di redigere, adottare ed applicare i protocolli per il controllo delle attrezzature. In questo ambito i controlli di qualità vengono eseguiti dal personale fisico di ciascuna Azienda secondo il protocollo stabilito in sede regionale e vengono poi comunicati una volta l'anno al Centro di Riferimento Regionale per l'analisi ed il reporting alla Regione. Di seguito sono riportati i risultati dei controlli di qualità effettuati sulle attrezzature coinvolte nello screening mammografico della Regione Toscana nell'anno 2000.

## 2. Procedura operativa

La procedura operativa impiegata può essere così schematizzata:

- Incontro dei gruppi di lavoro mono-disciplinari per adozione dei protocolli, degli standard e delle procedure comuni;
- Adozione di alcuni indici riassuntivi dei controlli di qualità fisico tecnici (vedi tabella 1) e di un format comune per la trasmissione dei dati dai singoli centri al CRRPO;
- Comunicazione dei dati al CRRPO;
- Visite in loco da parte del personale del CRRPO presso i centri di screening aziendali per verificare la rispondenza ai requisiti di qualità stabiliti in sede regionale;
- Analisi dei dati, reporting.

Tab. 1

Indici da comunicare al CRRPO Data ultima per la comunicazione: 20 Febbraio (di ogni anno)

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

\* Valori ottenuti in occasione dei controlli di qualità periodici (almeno due valori l'anno).

## 1. Risultati

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

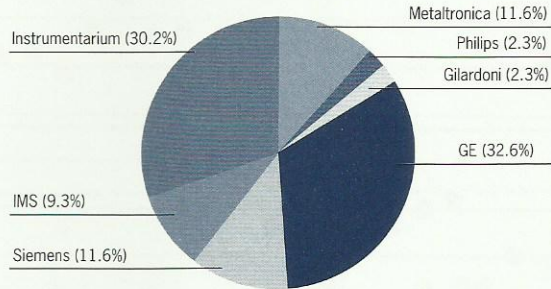
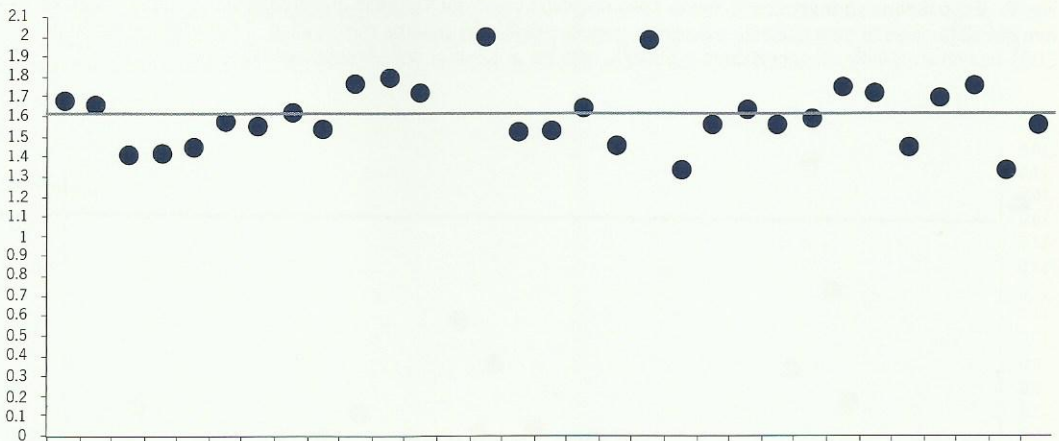
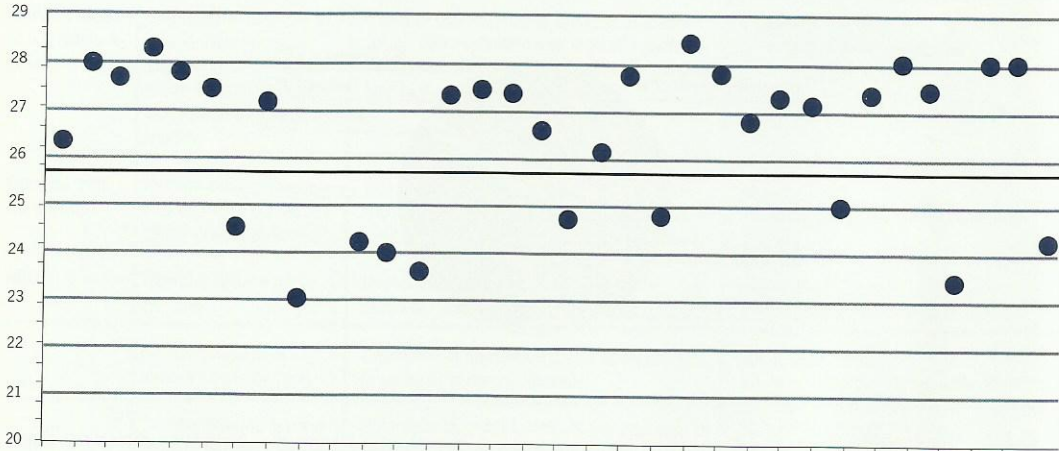


Fig. 2 - **Densità ottica clinica:** in figura sono riportati i valori di densità ottica adottati nella pratica clinica nei diversi programmi aziendali. Tale parametro fornisce delle informazioni sul sistema utilizzato in condizioni cliniche. Il protocollo regionale per i controlli di qualità in mammografia di screening, in accordo con il protocollo europeo, prevede che tale valore nel punto di riferimento sia compreso nell'intervallo 1,3 - 1,8 D.O.



Valore medio = 1,62 D.O.

Fig. 3 - **kV clinici**: in figura sono riportati i valori di tensione adottati nella pratica clinica nei diversi programmi aziendali per un seno medio.



Valore medio = 25,7 kV

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

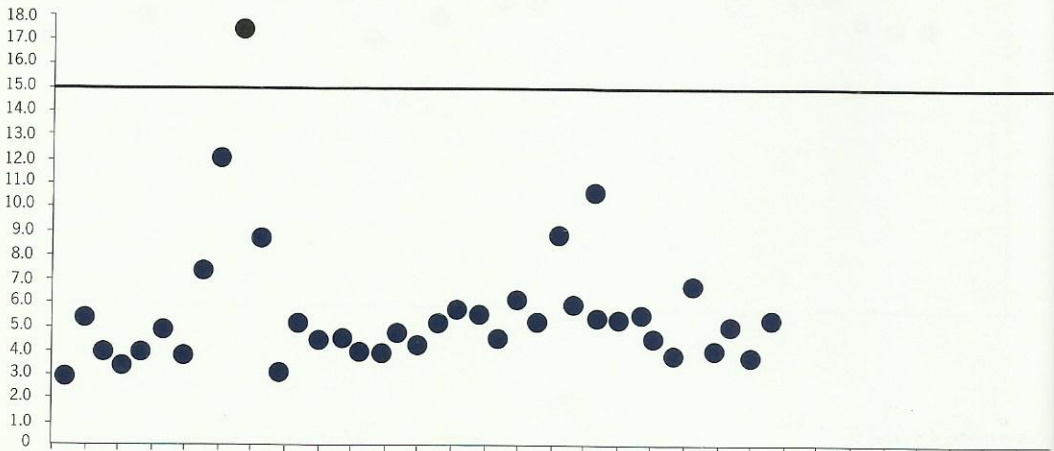


Fig. 5 - **Accuratezza della tensione:** in figura sono riportati gli scarti tra i valori nominali ed i valori reali della tensione applicata al tubo radiogeno. Tali scarti devono essere inferiori ad 1 kV per essere accettabili.

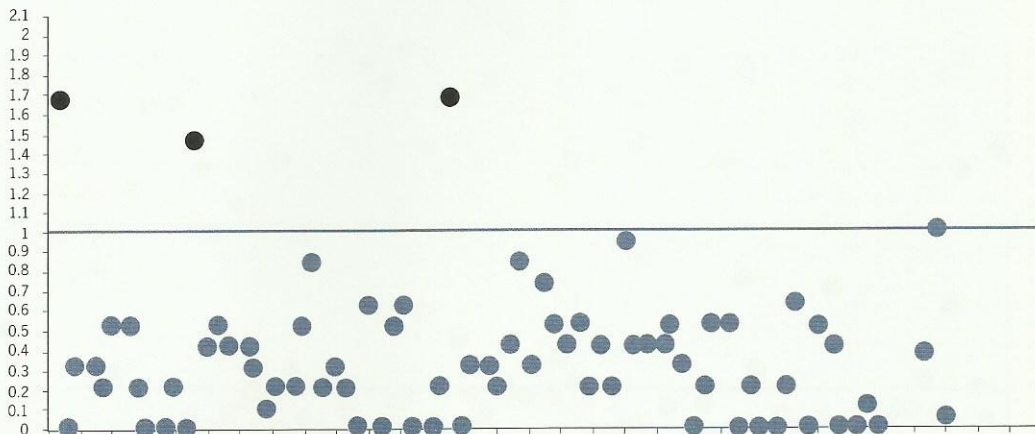


Fig. 6 - **AEC compensazione della tensione:** in figura sono riportati gli scarti in densità ottica riscontrati su diverse immagini effettuate al variare della tensione applicata utilizzando il dispositivo per la selezione automatica dell'esposizione. Il limite di accettabilità affinché il dispositivo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

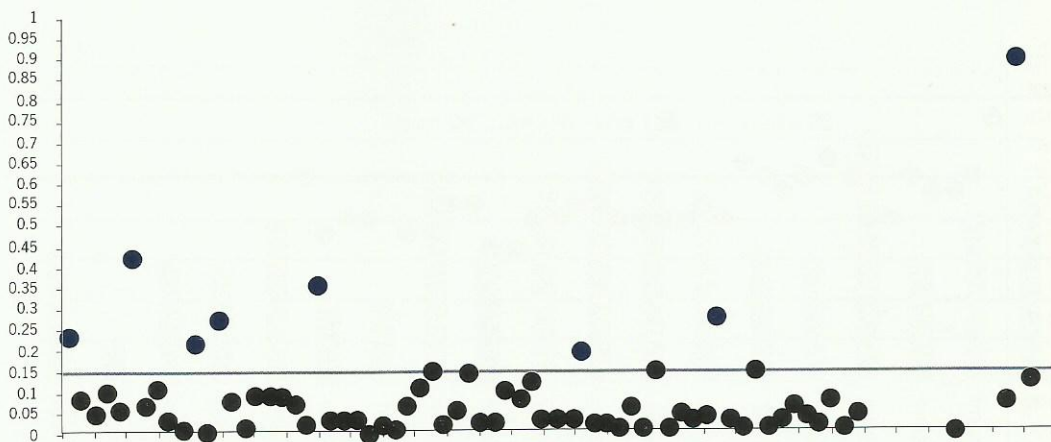




Fig. 7 - **AEC compensazione dello spessore**: in figura sono riportati gli scarti in densità ottica riscontrati su diverse immagini effettuate al variare dello spessore dell'oggetto esposto utilizzando il dispositivo per la selezione automatica dell'esposizione. Il limite di accettabilità, affinché il dispositivo possa essere ritenuto ben funzionante è  $\pm 0.15$  D.O.

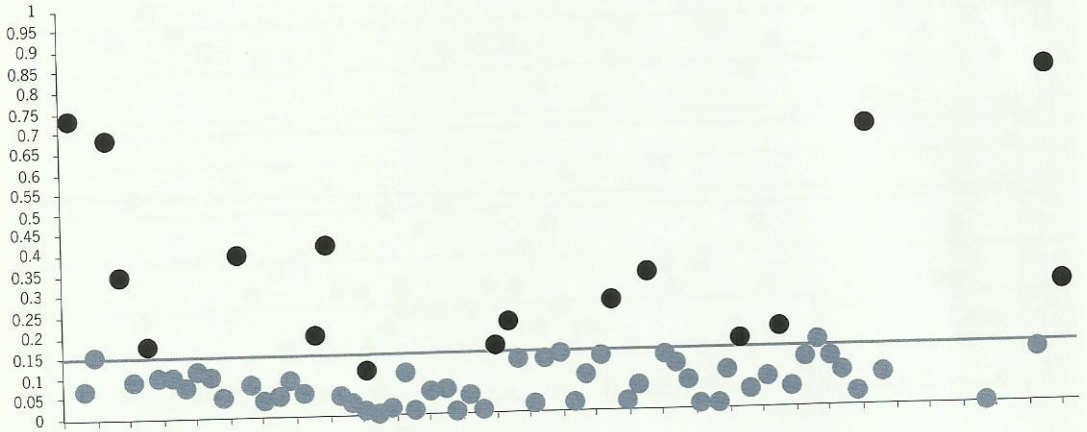


Fig. 8 - **Sensitometria base+velo**: in figura sono riportati i valori di densità ottica di un film trattato ma non esposto. Il velo di una sistema di film+tattamento condiziona il contrasto medio dell'immagine e deve essere nell'intervallo 0.15 - 0.25 D.O. dove i valori più elevati devono però corrispondere ad un gradiente medio altrettanto elevato per essere accettabili.

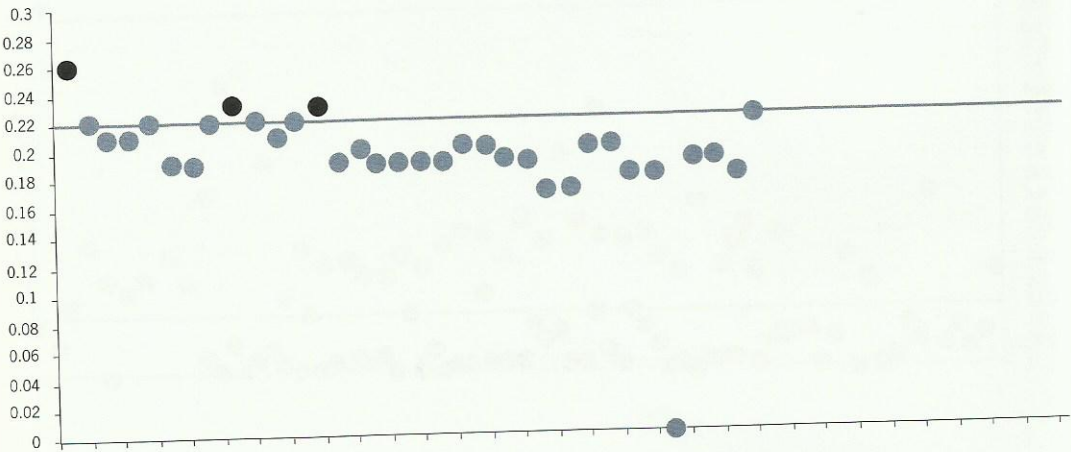


Fig. 9 - **Sensitometria gradiente medio**: in figura sono riportati i valori del gradiente medio, ovvero il gradiente tra i valori in densità ottica  $0.25+base+velo$  e  $2.00+base+velo$ . Il protocollo regionale per i controlli di qualità in mammografia di screening, in accordo con il protocollo europeo, prevede che tale sia compreso nell'intervallo 3.0 - 4.0  $\log E_r / D.O.$

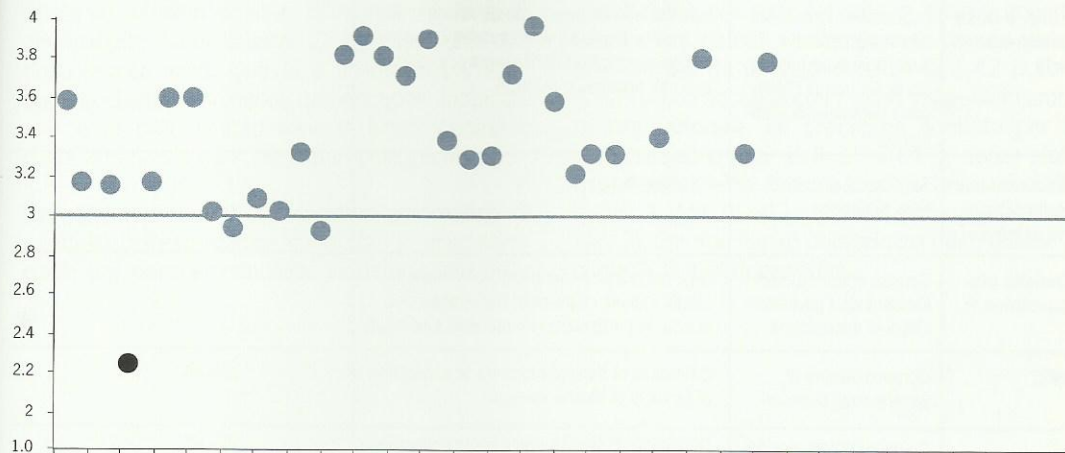
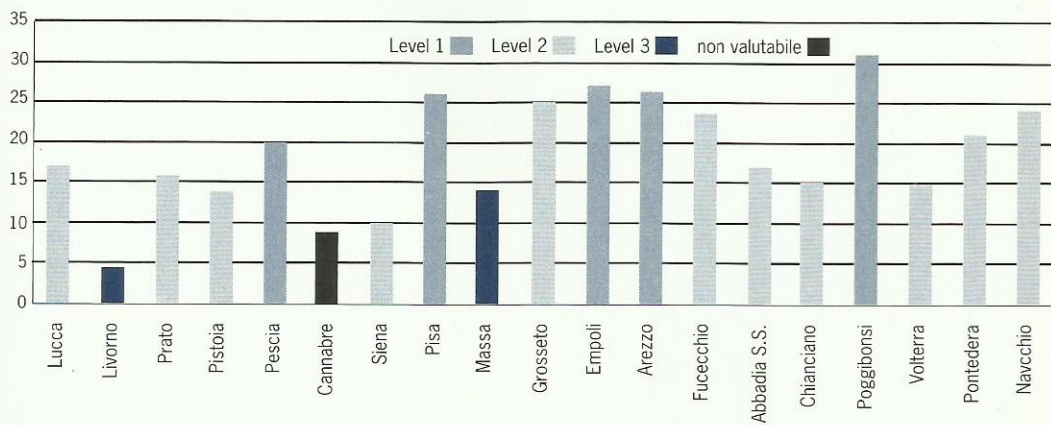


Fig. 10 - **Site visits**: in figura sono riportati i risultati delle visite presso i diversi programmi aziendali. La valutazione è stata effettuata facendo una media pesata di diversi punteggi riferiti a vari aspetti quali la qualità delle immagini e delle procedure di approfondimento diagnostico, le caratteristiche delle apparecchiature, l'esecuzione dei controlli di qualità, l'adeguatezza dei locali, ecc.



Tab. 2

Tabella degli indici comunicati al CRRPO con relative percentuali di valori all'interno dei limiti di accettabilità.

test	parametri	Grandezza da comunicare*	% valori accettabili
<b>ESAK o Dose in ingresso in aria</b>	Esposizione (o dose) in aria in ingresso alla superficie di un fantoccio di 45 mm di PMMA con i parametri di riferimento	Valori di esposizione, o dose, in aria (mR o mGy), con esplicitamente indicati i parametri dell'esposizione di riferimento, in particolare i kV nominali e misurati	97.3 %
<b>Accuratezza della tensione al tubo</b>	Tensione applicata al tubo radiogeno	KV misurati	95.3 %
<b>Densità ottica clinica</b>	Densità ottica ottenuta impostando i parametri clinici di esposizione	D.O. nel punto di riferimento con esplicitamente indicati i parametri dell'esposizione clinica, in particolare i kV nominali e misurati	
<b>AEC</b>	Compensazione al variare degli spessori	Differenze di densità ottica tra le esposizioni di fantocci di diversi spessori	78.3%
	Compensazione al variare delle tensioni di alimentazione del tubo rx	Differenze di densità ottica tra le esposizioni del fantoccio per diverse tensioni di alimentazione del tubo rx	89.2%
<b>Sensitometria</b>	Base+velo	Densità ottica della pellicola non esposta	97.0%
	Gradiente medio	Gradiente medio della curva sensitometrica (ossia il gradiente tra i punti a D.O. 0.25+base+velo e 2.00+base+velo)	88.2%

### **Discussione dei dati e conclusioni**

Dall'analisi dei risultati del programma risulta che, per quanto riguarda la qualità fisico-tecnica nei centri che operano in Toscana in ambito di screening mammografico, in media il 90.9 % dei test effettuati ha dato risultati all'interno dei limiti di accettabilità (vedi tabella 2) rispetto all'81.8% dello scorso anno. Questo è dovuto in parte ad apparecchiature di nuova generazione installate nel corso dello scorso anno in alcuni centri, in parte a messa a punto di apparecchi già in uso.

I problemi riscontrati sul sistema automatico di controllo dell'esposizione sono stati in gran parte risolti pur permanendo delle inadeguatezze nella

compensazione per differenti spessori. Il sistema di trattamento della pellicola, che non presentava particolari problemi nemmeno nelle precedenti verifiche, è ulteriormente migliorato così come la dose in ingresso che risulta all'interno dei limiti di accettabilità per tutte le unità in esame eccetto una. La densità ottica utilizzata nella pratica clinica si è elevata da un valore medio di 1,42 D.O. a 1.62 D.O. in accordo con i valori suggeriti in ambito internazionale. Le procedure adottate per la comunicazione dei dati al CRRPO sono state rispettate eccetto che nel caso di 3 Aziende (ASL 4, ASL 1, ASL 9) ed 1 centro di screening (Pescia, ASL 3) che non hanno comunicato i dati relativi ai controlli di qualità periodici.

---

# La formazione degli operatori sanitari coinvolti nei programmi di screening oncologici

*Grazia Grazzini*

---

Come è noto, una adeguata formazione degli operatori coinvolti nei programmi di screening rappresenta un elemento di primaria importanza per consentire il raggiungimento ed il mantenimento degli standard di qualità richiesti.

Infatti, le linee guida regionali, emanate contestualmente all'attivazione dei programmi di diagnosi precoce, ribadiscono con forza l'importanza dell'aggiornamento degli operatori quale prerogativa necessaria per la loro realizzazione.

A questo scopo, il CSPO ha sviluppato, a partire dal 1998, una crescente attività di formazione, che ha visto l'impegno e la dedizione dei suoi docenti e che ha portato nel 2000 alla creazione di un apposito Ufficio con compiti di programmazione e coordinamento delle attività formative.

L'Istituto, in qualità di Centro di Riferimento Regionale per gli screening in oncologia, ha infatti tra i suoi compiti istituzionali l'aggiornamento del personale coinvolto nei programmi di screening per il tumore della mammella, della cervice uterina e del colon-retto che sono in corso nella Regione Toscana.

Per questa finalità, nel periodo 1998-1999, la Regione Toscana ha provveduto ad erogare specifici finanziamenti finalizzati alla formazione degli operatori delle diverse ASL della Toscana.

Nelle tabelle (1-4) è esposto schematicamente un riepilogo dell'attività formativa svolta dal 1998 ad oggi. Complessivamente, l'Ufficio Formazione del CSPO ha registrato 1350 frequenze a eventi formativi residenziali, di cui 803 sono stati i corsisti provenienti dalle ASL toscane.

Nel periodo 2000-2001, la formazione a favore degli operatori toscani è come si può vedere diminuita, proporzionalmente al saturarsi dei bisogni formativi di base delle diverse Aziende Sanitarie, mentre il CSPO ha nello stesso periodo accresciuto gli interventi formativi a favore di Aziende sanitarie ed Ospedaliere

extra-regionali (circa 130 corsisti registrati nel periodo 2000-2001).

Le metodologie didattiche variano in rapporto ai diversi tipi di corso e sono costituite da:

- lezioni frontali su argomenti preordinati
- lavori di gruppo
- esecuzione diretta da parte dei partecipanti di attività pratiche
- role-playing

Nonostante i docenti siano essi stessi operatori sanitari e non professionisti esclusivamente dedicati all'insegnamento, grande attenzione viene posta alla metodologie didattiche, privilegiando tecniche di insegnamento di tipo pratico (tirocini), in cui il tirocinante è costantemente affiancato da un collega *tutor* e, quando possibile, può cimentarsi con l'esecuzione diretta di tecniche diagnostiche.

Gli argomenti trattati durante i corsi coprono la totalità delle problematiche tecnico-scientifiche concernenti le attività di screening per il carcinoma della mammella, della cervice uterina e del colon-retto.

Particolare rilevanza è stata data, all'inizio della attività formativa, a corsi introduttivi sui principi e sulle basi teoriche dello screening, in considerazione della necessità di fornire agli operatori strumenti utili per orientarsi nello specifico "scenario" della diagnosi precoce. L'attuale programmazione è invece, come si può notare, maggiormente orientata a fornire una specifica formazione su particolari tecniche diagnostiche o su novità emergenti dal mondo scientifico.

Rilevanza viene data inoltre all'esigenza di fornire agli operatori strumenti utili per aumentare le competenze in ambito relazionale. Sono stati infatti portati a termine alcuni corsi sulla comunicazione interpersonale per gli operatori addetti al front-office, che hanno visto la frequenza di ostetriche, tecnici di radiologia, personale addetto ai servizi di accettazione e prenotazione.

Le novità introdotte dal progetto del Ministero della Salute Educazione Continua in Medicina (E.C.M.) stanno oggi dando un nuovo assetto alla formazione in ambito sanitario. Già a partire dal 2001, i corsi organizzati dal CSPO hanno ricevuto l'accreditamento ministeriale della fase sperimentale e sono attualmente in attesa di accreditamento per la fase a regime,

iniziata come è noto dal gennaio 2002.

La necessità di un aggiornamento attento a metodi didattici più partecipati e incentrato su rigorosi criteri di valutazione (dell'apprendimento ma soprattutto del miglioramento delle performances) rappresenta infatti un obiettivo da perseguire e verso il quale orientare sforzi e risorse.

Tab. 1 - anno 1998

DATA	CORSO	N° PARTECIPANTI	
		Toscani	Totale
30 marzo	Corso per lettori di preparati citologici	22	24
1 aprile			
4 maggio			
11 maggio	Screening mammografico per Medici Radiologi	5	23
18 maggio	Screening mammografico per TSRM	25	30
22 maggio	Addetti al prelievo citologico	11	14
1 giugno	Corso di base sui programmi di screening	36	39
5 ottobre			
2 ottobre	Colposcopisti	2	7
14 ottobre	Corso sulla comunicazione interpersonale per operatori del Front-office	21	23
12 ottobre	Introduzione allo screening per Medici e Biologi	17	17
9 novembre	Corso per Project Manager	14	18
Gennaio/Dicembre	Tirocinio in mammografia di screening, ecografia e stereotassi	14	14
Gennaio/Dicembre	Tirocinio per addetti al prelievo citologico	6	15
Gennaio/Dicembre	Tirocinio per Tecnici di radiologia	8	8
<b>TOTALE PARTECIPANTI ANNO 1998</b>		<b>181</b>	<b>232</b>

Tab. 2 - anno 1999

DATA	CORSO	N° PARTECIPANTI	
		Toscani	Totale
13 gennaio	Epidemiologia analitica	15	27
12 aprile	Corso Teorico pratico di citologia	1	19
19 aprile			
4 maggio	Corso per addetti al prelievo citologico	43	43
5 ottobre			
10 maggio	Screening mammografico per TSRM	16	42
19 maggio	Screening mammografico per Radiologi	20	50
21 giugno			
6 ottobre	Corso sulla comunicazione interpersonale per operatori di front-office	38	47
28 settembre	Citologia mammaria e tiroidea	1	10
11 ottobre	Introduzione agli screening	15	28
11 ottobre	Problematiche attuali in citologia cervico-vaginale	3	28
18 ottobre			
24 novembre	Corso avanzato sulla metodologia degli screening	17	39
29 novembre	Workshop Nuove tecnologie chirurgiche	32	47
13 dicembre	Screening mammografico per TSRM	21	31
Gennaio/Dicembre	Tirocinio in mammografia di screening, ecografia e stereotassi	10	40
Gennaio/Dicembre	Tirocinio per addetti al prelievo citologico	18	18
Gennaio/Dicembre	Tirocinio per Tecnici di radiologia	13	28
<b>TOTALE PARTECIPANTI ANNO 1999</b>		<b>263</b>	<b>497</b>



Tab. 3 – anno 2000

DATA	CORSO	N° PARTECIPANTI	
		Toscani	Totale
17 gennaio	Introduzione allo screening mammografico e citologico	20	23
27 marzo	Introduzione allo screening mammografico e citologico	15	18
12 aprile	Corso sulla comunicazione per operatori del Front-office	14	14
18 aprile	Corso per addetti al prelievo citologico	11	13
8 maggio	Corso teorico pratico di citologia cervico-vaginale	0	6
8 maggio	Corso teorico per tecnici di radiologia	7	22
15 maggio	Corso teorico pratico di citologia cervico-vaginale	1	10
19 giugno	Screening mammografico per Medici Radiologi	9	15
20 settembre	Corso sulla comunicazione per operatori del Front-office	15	21
9 ottobre	Corso avanzato di epidemiologia sullo screening mammografico e citologico	5	15
16 ottobre	Corso di citologia cervico-vaginale con test di profitto	0	10
6 novembre	Corso per Colposcopisti	3	5
13 novembre	Corso per Project Manager per lo screening del carcinoma colo-rettale	31	37
20 novembre	Introduzione allo screening del carcinoma coloretale	38	38
3 maggio	Master "Diagnosi precoce del melanoma cutaneo"	39	39
Gennaio/Dicembre	Tirocinio in mammografia di screening, ecografia e stereotassi	8	42
Gennaio/Dicembre	Tirocinio per addetti al prelievo citologico	8	11
Gennaio/Dicembre	Tirocinio per Tecnici di radiologia	10	33
Gennaio/Dicembre	Tirocinio per citologi	13	2
<b>TOTALE PARTECIPANTI ANNO 2000</b>		<b>236</b>	<b>385</b>

Tab. 4 - anno 2001

DATA	CORSO	N° PARTECIPANTI	
		Toscani	Totale
8 maggio	Corso per addetti al prelievo citologico	16	17
14 maggio	Introduzione allo screening del carcinoma coloretale	11	15
15 giugno	Workshop su "Approfondimento diagnostico delle lesioni mammarie diagnosticate allo screening e indirizzo terapeutico: linee-guida e valutazione	37	37
6 ottobre	Lo screening del carcinoma prostatico	11	11
27 ottobre	Il follow-up delle pazienti trattate per ca. mammario	10	10
9 novembre	Corso per colposcopisti		
19 novembre	Screening mammografico per TSRM	16	27
5 dicembre	Screening mammografico per Medici Radiologi	1	14
Gennaio/Dicembre	Tirocinio in mammografia di screening, ecografia e stereotassi	5	49
Gennaio/Dicembre	Tirocinio per addetti al prelievo citologico	8	8
Gennaio/Dicembre	Tirocinio per Tecnici di radiologia	5	28
Gennaio/Dicembre	Tirocinio per citologi 3	15	
Gennaio/Dicembre	Tirocinio per enterostomisti 0	5	
<b>TOTALE PARTECIPANTI ANNO 2001</b>		<b>123</b>	<b>236</b>
<b>TOTALE GENERALE 1998-2001</b>		<b>803</b>	<b>1350</b>

### Programmazione anno 2002

- Corso di ecografia mammaria
- Corso di citologia e biopsia percutanea mammaria
- Seminario di citologia cervico-vaginale in strato sottile: esperienze a confronto
- Corso per Fisici Sanitari su: "Controllo di qualità in mammografia di screening"
- Corso di introduzione allo screening del carcinoma colo-rettale
- Seminario su "Le metodiche per la determinazione del sangue occulto fecale"
- Corso teorico/pratico di citologia broncopolmonare
- Corso sulla comunicazione interpersonale per gli operatori del front-office nei programmi di screening oncologici
- Seminario su "I sistemi automatici in citologia cervico-vaginale: esperienze e prospettive di utilizzo"
- Corso in "Tecnica mammografica" per TSRM
- Corso teorico-pratico di citologia cervico-vaginale: "Il sistema Bethesda 2001: problematiche di applicazione"
- Tirocinio in mammografia diagnostica e di screening, ecografia e stereotassi
- Tirocinio per tecnici di radiologia addetti ad un servizio di mammografia
- Tirocinio in citologia agoaspirativa/esfoliativa, analitica e bio-molecolare, controllo di qualità
- Tirocinio per addetti al prelievo citologico
- Tirocinio in tecniche riabilitative per pazienti portatori di stomia

---

---

# Le ricerche in corso

# Nuove tecnologie nella prevenzione del carcinoma cervicale: la ricerca del virus HPV come test primario di screening

*Massimo Confortini, Francesca Carozzi*

---

## **Premessa**

Esistono chiare prove che lo screening mediante Pap test è efficace nel ridurre l'incidenza del cancro del collo dell'utero.

Negli ultimi anni si sono rese disponibili nuove tecnologie potenzialmente utilizzabili per lo screening del cervico carcinoma, quali, la citologia in strato sottile con prelievo in fase liquida e la ricerca molecolare di alcuni tipi di virus del papilloma umano (HPV). Dati epidemiologici e molecolari hanno chiaramente dimostrato che l'infezione con tipi specifici di HPV appare essere uno step essenziale nello sviluppo di cancro cervicale invasivo e delle lesioni che lo precedono (SIL). Infatti il DNA di HPV è stato identificato in oltre il 96% dei carcinomi invasivi della cervice e vari studi caso-controllo hanno evidenziato valori di rischio relativo molto alti sia per CIN che per neoplasie invasive in donne con infezione da HPV.

I papilloma virus appartengono al gruppo A della famiglia dei Papovavirus e sono caratterizzati da un DNA circolare a doppia elica, contenente 7880 - 7900 paia di basi e da due capsidi proteici. Nell'uomo sono stati caratterizzati più di 68 tipi di HPV, molto simili strutturalmente, che hanno un'alta specificità nei confronti della localizzazione anatomica dell'epitelio che infettano e del tipo di lesione che producono nel sito di infezione.

In base alla loro associazione con tumori invasivi della vulva, vagina o cervice, con lesioni precancerose o con proliferazioni benigne gli HPV anogenitali sono stati caratterizzati in:

- Virus ad alto rischio oncogeno
- Virus a basso rischio oncogeno

Le lesioni preneoplastiche di alto grado sono quasi sempre associate ai tipi virali ad alto rischio.

Le lesioni virali di basso grado possono essere associate sia ai tipi virali di basso che ad alto rischio.

Sebbene la presenza di HPV ad alto rischio sia un passaggio obbligatorio nell'eziopatogenesi del cancro della cervice ancora da chiarire sono i fattori concomitanti che favoriscono la progressione verso le forme invasive.

Numerose evidenze scientifiche hanno dimostrato una sensibilità maggiore della ricerca del virus Papilloma con tecniche biomolecolari nell'individuazione di lesioni pretumorali della cervice uterina, rispetto alla citologia convenzionale.

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

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

A conferma dei risultati ottenuti in studi preliminari si rende necessaria l'attuazione di un trial di grandi dimensioni per valutare l'efficacia ed i costi per la ricerca dell'HPV come test di screening.

L'attuazione di un trial controllato e randomizzato che valuti efficacia e costi è considerato prioritario anche dalla Commissione Oncologica Nazionale.

### **Obiettivi**

L'obiettivo dello studio è valutare, in confronto alla citologia triennale convenzionale, la protezione fornita da uno screening basato sulla ricerca molecolare dell'HPV come unico test effettuato ad intervalli prolungati (5/6 anni) nelle donne negative, i costi in termini di numero e tipo di test necessari e gli effetti indesiderati di tale strategia. Definire per il test HPV l'età di inizio, le migliori condizioni di pratica e gli effetti indesiderati di tale strategia. Valutare l'accettabilità e l'impatto psicologico di quel test.

### **Metodologia**

Si condurrà un trial controllato e randomizzato multicentrico. I centri di screening cervicale che parteciperanno allo studio saranno il Piemonte (Torino), il Trentino (Trento), l'Emilia Romagna (Bologna e Ravenna), la

Toscana (Firenze) e il Lazio (Viterbo). Coordinatore sarà il Centro per la Prevenzione Oncologica del Piemonte (dott. Guglielmo Ronco). Saranno eleggibili le donne di età compresa tra i 25 e 60 anni che si presentano per lo screening citologico dopo invito.

Il reclutamento avverrà in due anni. Si prevede di randomizzare complessivamente 100.000 donne (50.000 ogni braccio). Il programma di screening fiorentino contribuirà con circa 18.000 donne (9.000 per braccio) con l'eventuale ausilio dei programmi di zone limitrofe.

La randomizzazione sarà casuale sulla base di buste pre-numerate.

Nel braccio convenzionale verrà eseguita la citologia convenzionale ogni tre anni. Nel braccio sperimentale si seguiranno due fasi. Nella prima fase di reclutamento (primo anno) verrà eseguito un prelievo in fase liquida per il test HPV e la citologia in strato sottile. La ricerca del DNA virale verrà eseguita con "Hybrid Capture 2" un metodo sensibile e riproducibile che si basa sul principio dell'ibridazione in soluzione.

Donne con citologia convenzionale o in strato sottile e diagnosi di anomalità saranno inviate in colposcopia. Se la citologia è negativa ma il test HPV è positivo, le donne di età > 35anni saranno inviate in colposcopia.

Le donne < 35 anni verranno invece invitate a ripetere entrambi i test ad un anno di distanza e saranno inviate in colposcopia solo ove l'HPV permanga positivo, al fine di escludere le infezioni di breve durata.

Dopo un anno il test HPV sarà paragonato alla citologia in strato sottile. Se la sensibilità dell'HPV sarà maggiore e la citologia in strato sottile individuerà solo pochi casi addizionali, allora nel secondo anno quest'ultima sarà abbandonata.

Il biennio include il periodo di reclutamento e gestione delle donne secondo i protocolli indicati.

Tutte le pazienti reclutate saranno successivamente risottoposte a screening citologico all'intervallo standard di 3 anni.

L'outcome principale dello studio riguarderà il tasso di identificazione (Detection Rate) di lesioni di alto grado confermate istologicamente (CIN2/3) al reclutamento e nel round di screening successivo (tre anni dopo). Un aumento del tasso di identificazione nel braccio sperimentale al reclutamento seguito da una riduzione al round di screening permetterà di stabilire che l'aumento di sensibilità riguarda effettivamente le lesioni destinate a permanere ed eventualmente progredire e non lesioni regressive. Un DR che risulti, al follow-up citologico triennale, molto ridotto nel braccio sperimentale rispetto a quello convenzionale, rappresenta una forte indicazione che l'intervallo di screening può essere prolungato senza conseguenze negative.

Si ritiene che i risultati del progetto, insieme a quello di altri studi condotti a livello internazionale possano essere tradotti in raccomandazioni nazionali per i programmi di screening e quindi in un rapido trasferimento all'applicazione pratica.

# Studio Eurotrial 40: efficacia dello screening mammografico nelle donne in età 40-49

*Marco Rosselli Del Turco, Eugenio Paci*

---

## Partecipanti

S. Catarzi, P. Piccini, G. Piperno, G. Cristiano, P. Salvadori, G. Marruca, F. Falcini, E. Gallo, R. Negri, G. Saguatti, P. Bravetti, C. Naldoni, N. Segnan, A. Frigerio, V. Marra.

## **Premessa**

Il carcinoma mammario nelle donne in pre-menopausa è un importante problema sanitario. In Europa le donne hanno un rischio cumulativo di circa l'1,5% di avere un carcinoma mammario nell'età compresa tra 40 e 49 anni (1 ogni 68 donne). La mortalità per carcinoma mammario rappresenta il 20% della mortalità complessiva in questo gruppo di età ed è responsabile di una significativa proporzione degli anni di vita persi per tumore. Un solo studio controllato, effettuato in Canada è stato designato per valutare l'effetto dello screening nelle donne di età inferiore a 50 anni e al momento non ha evidenziato una riduzione significativa di mortalità. Su sette altri studi controllati, indirizzati ad una fascia di età più ampia, due studi condotti in Svezia (Gothenborg e Malmoe trial II) recentemente pubblicati hanno evidenziato una riduzione di mortalità significativa nel sottogruppo di donne di età 40-49 all'ingresso nello studio. I limiti degli studi fino ad oggi risiedono nel fatto che non erano disegnati specificamente per valutare l'efficacia dello screening in questa fascia di età, e i protocolli di screening adottati variavano per sensibilità, frequenza di intervallo ed altre procedure diagnostiche. Allo stato attuale la stima del beneficio che si può ottenere con lo

screening nelle donne dai 40 ai 49 anni è ancora incerta e rimane un argomento di esteso dibattito e controversia in ambito internazionale. In Europa i programmi di screening sono indirizzati a donne oltre i 50 anni, ed in particolare in Italia, le linee guida della Commissione Oncologica Nazionale, non prevedono l'invito delle donne di età inferiore ai 50 anni.

Nonostante questo la domanda spontanea di screening nelle donne più giovani è in forte aumento. Gli esperti concordano che l'attivazione di ulteriori studi rappresenta una priorità per risolvere questa incertezza e dare indicazioni chiare di Sanità Pubblica in proposito. Peraltro l'attivazione di questi studi si pone con carattere di urgenza in quanto, in mancanza di una chiara evidenza scientifica, la richiesta spontanea di controlli potrebbe determinare l'impossibilità di condurre lo studio negli anni futuri e aumentare i costi economici ed umani conseguenti al controllo mammografico periodico.

### **Obiettivi**

Il principale obiettivo di questo Studio (denominato Eurotrial 40) è di valutare la fattibilità di un programma di screening mammografico di popolazione, nelle donne in età compresa tra 40 e 49 anni e di valutare i possibili benefici, basandosi su misure surrogate, gli indicatori di performance e i possibili effetti avversi, anche ai fini di una valutazione di costo/efficacia. In particolare lo studio si pone i seguenti obiettivi:

- Valutare l'adesione all'invito a sottoporsi ad esame mammografico annuale anche in funzione di diverse modalità di informazione della donna sul rischio di tumore della mammella in questa fascia di età e sui possibili benefici
- Analizzare le caratteristiche della popolazione bersaglio in rapporto alla storia familiare, ormonale e riproduttiva
- Misurare la sensibilità, specificità e predittività dell'esame mammografico nelle donne in pre-menopausa
- Misurare altri indicatori di performance dello screening (tasso di richiamo, risultati degli approfondimenti diagnostici e rapporto lesioni benigne e maligne nelle biopsie chirurgiche, tasso di detezione, distribuzione in stadi dei casi screen-detected, tasso di carcinomi < 1 cm.)
- Stimare il possibile eccesso di tumori nella popolazione invitata a screening ed eventuali altri effetti negativi dello screening.
- Valutare il rapporto costo/efficacia della estensione dello screening nelle donne in età dai 40 ai 49 anni attraverso misure surrogate (tasso di tumori in fase avanzata)

### **Metodologia**

La metodologia adottata è quella del progetto dimostrativo rivolto ad una popolazione bersaglio definita su base residenziale e con invito attivo, con un gruppo di controllo randomizzato. La procedura di screening, tenuto conto di questa specifica fascia di età, prevede la esecuzione di una mammografia di alta qualità con periodicità annuale, a due proiezioni e con doppia lettura radiologica.

La popolazione invitata è di 11.000 donne dai 40 ai 42 anni e 4.000 donne in età di 45 anni nelle Regione Toscana, Emilia R., Piemonte e il gruppo di controllo randomizzato di uguale misura.

Nello studio sono attesi complessivamente 91 casi di carcinoma mammario nel gruppo invitato a screening.



**Risultati preliminari**

I risultati preliminari del primo passaggio di screening su oltre 19.000 donne invitate nel gruppo invitato al controllo di screening evidenziano un'adesione corretta del 48,2%, un tasso di richiami del 7,8%, un tasso di identificazione del 2,9‰ con un valore predittivo dei richiami ad approfondimento di circa il 3,6%. Va quindi segnalato che in questa fascia di età (40-42 e 45 anni) il test mammografico di screening sembra comportare come atteso un minore valore predittivo, confermando le maggiori difficoltà dello screening in età premenopausale e la necessità di monitorare con accuratezza oltre i possibili benefici anche i possibili effetti negativi, come previsto dallo studio.

# Confronto fra diverse strategie di screening nel carcinoma colorettales Studio randomizzato multicentrico (SCORE 2)

*Guido Castiglione, Marco Zappa, Grazia Grazzini, Patricia Turco, Tiziana Rubeca*

---

## **Premessa**

Le attuali evidenze scientifiche indicano l'efficacia dello screening nel ridurre la mortalità per cancro colorettales (CCR). Ciò è particolarmente evidente per lo screening mediante test per la ricerca del sangue occulto fecale (FOBT) di cui è stata dimostrata l'efficacia nell'ambito di trial randomizzati e studi caso-controllo.

Più recentemente è stato proposto uno screening di tipo endoscopico. Uno studio multicentrico randomizzato è attualmente in corso in Gran Bretagna e Italia per misurare l'effetto su incidenza e mortalità di uno screening mediante sigmoidoscopia (FS) da eseguire una sola volta nella vita in età compresa fra 55 e 65 anni, eventualmente seguita da pancolonscopia in caso di lesioni distali ad alto rischio.

In attesa dei risultati del suddetto studio di efficacia è stato proposto uno studio volto ad esplorare l'accettabilità, fattibilità, costi di varie strategie di screening per i tumori colorettales.

## **Obiettivi**

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

### **Disegno dello studio**

Lo studio è multicentrico e coinvolge oltre il nostro centro 4 istituzioni oncologiche italiane:

- Centro Prevenzione Oncologica - Regione Piemonte con funzioni di coordinamento dello studio (Dr. N. Segnan - Torino).
- Fondazione Edo Tempia - Biella
- Istituto Europeo di Oncologia e ASL Città di Milano
- Ospedale Degli Infermi - ASL - Rimini

Lo studio è randomizzato. Prevede l'individuazione dei soggetti in età 55-65 anni iscritti con tutti Medici di Medicina Generale (MMG) operanti nelle aree territoriali individuate. La popolazione così individuata verrà randomizzata nei seguenti quattro bracci:

- 1) FOBT (immunochimico con sviluppo automatizzato) biennale. N=7.000 soggetti.
- 2) FS da eseguirsi una sola volta nella vita. N=3.000 soggetti.
- 3) Scelta da parte del paziente fra le opzioni 1) e 2). N=3.000 soggetti.
- 4) FS seguita da FOBT biennale nei soggetti con FS negativa. N=9.000 soggetti.

A Firenze sono stati randomizzati circa 3.000 soggetti in età 55-65. La randomizzazione avviene previa stratificazione degli assistiti di ciascun Medico di Medicina Generale (MMG) al quale vengono proposti vari livelli di collaborazione (firma delle lettere di invito, controllo sui listati dei criteri di eleggibilità, consegna dei test agli assistiti nel loro ambulatorio).

L'individuazione dei pazienti con criteri di esclusione (pregressa storia di adenomi o cancro coloretale, condizioni grave ed invalidanti, malattie infiammatorie del colon, sottoposti a FOBT o endoscopia da meno di 2 anni) è affidata ai MMG o effettuata mediante questionario al momento della presentazione dei soggetti ad eseguire il test.

### **FOBT di screening**

Il FOBT prescelto è quello basato sulla reazione di emoagglutinazione inversa passiva (R.P.H.A.) da effettuarsi su un unico campione fecale senza restrizioni dietetiche. Lo sviluppo del test avviene mediante l'automazione delle fasi di diluizione e dispensazione e di quella di lettura. Allo scopo di garantire l'omogeneità dei criteri di lettura, questa è centralizzata presso il laboratorio del CSPO.

### **Sigmoidoscopia di screening**

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

Procedura: esame condotto con colonscopio da 140 cm introdotto fino alla giunzione sigmoide-discendente salvo più precoce interruzione per problemi intercorrenti.

Trattamento dei polipi durante la FS: i polipi < 1 cm vengono di regola asportati durante l'esame ed analizzati.

Criteri di alto rischio:

- a) > 2 adenomi;
- b) adenoma tubulo-villoso o villosa;
- c) adenoma con displasia grave;
- d) adenoma > 1 cm.

**Esame di approfondimento**

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

**Modalità di invito**

All'interno di ognuno dei 4 gruppi i soggetti vengono ulteriormente randomizzati per modalità di invito (firma del MMG se disponibile o del CSPO) e di consegna del test (MMG se disponibile o CSPO o invio postale).

In un gruppo di non rispondenti a FOBT o Sigmoidoscopia verrà proposto il test alternativo

**Durata dello studio**

Lo studio sarà continuato operativamente dal gennaio 2000 fino a consentire tre passaggi dello screening con FOBT nel braccio 1. Successivamente avrà luogo il follow-up e l'analisi dei risultati.

# Progetto di sorveglianza colonscopica dei soggetti con rischio familiare di cancro coloretale nella regione Toscana

*Marco Zappa, Carmen Beatriz Visioli*

---

## **Razionale**

- 1) Nella Regione Toscana è avviato un programma di screening su tutto il territorio regionale mediante ricerca del sangue occulto fecale.
- 2) Recentemente (vedi update del trial del Minnesota, Mandel et al N Engl J Cancer, 2000 ) ha trovato definitiva conferma il fatto che l'individuazione dei polipi mediante esame endoscopico e la successiva bonifica può ridurre significativamente l'incidenza di cancro coloretale (CCR).
- 3) L' ipotesi di programmi di screening che si basino su esami endoscopici come test primario sono attualmente allo studio al fine di quantificare il rapporto costo/benefici e valutare l'accettabilità del test da parte della popolazione generale.
- 4) E' stato inoltre stimato che circa il 10% della popolazione adulta e il 20% dei soggetti con CCR presenta una storia familiare di 1° grado per neoplasia coloretale. In altre parole i familiari di pazienti di 1° grado CCR hanno un rischio mediamente doppio (l'aumento di rischio varia in rapporto alla modalità di definizione di famiglia a rischio da 1,5 a 3).
- 5) Nei parenti delle persone colpite da CCR è documentata, oltre che un aumento di rischio, una aumentata disponibilità a sottoporsi ad esami preventivi endoscopici.

Sulla base delle precedenti considerazioni si propone di attivare e monitorare centralmente un programma di sorveglianza per i parenti di 1° grado di persone colpite da CCR. Il programma è volontario e pro-

posto a tutti i centri di screening per il CCR nonché a tutte le U.O. di Gastroenterologia Endoscopica che intendono collaborare.

Il programma si propone di proporre una colonscopia preventiva a tutti i parenti di primo grado di

- a) Famiglia con 1 tumore CCR sotto i 55 anni
- b) Famiglia con almeno due parenti di primo grado affetti da CCR

### **Finalità**

Scopo di questo progetto è stimare:

- Compliance alla colonscopia dei familiari a 'Rischio moderato'.
- Tasso di identificazione (Detection Rate) alla colonscopia di adenomi e di carcinomi in parenti di primo grado di famiglie a rischio moderato.
- Fattibilità di uno screening colonscopico (stima dei carichi di lavoro indotti) su soggetti a rischio moderato.

### **Protocollo del progetto**

Ogni qual volta si presenterà un nuovo soggetto affetto da CCR (probando), di qualunque stadio, confermato istologicamente, presso i Centri aderenti al progetto dovrà essere:

1. Ricostruito l'albero genealogico di primo grado:

- i dati anagrafici (data di nascita, residenza) dei parenti di primo grado (genitori, fratelli, figli)
- definire il loro stato in vita
- se sono deceduti chiedere quale è stata la causa di morte
- se sono vivi chiedere se sono affetti da patologia oncologica coloretale.

2. L'eventuale dichiarazione di patologia coloretale o la causa di morte correlata deve essere verificata. Per i dati di morte esiste l'archivio di mortalità regionale (attivo a livello regionale dal 1986) oppure a livello di ASL è possibile recuperare il dato di mortalità .

Questo implica che i nominativi vanno presi con nome e cognome e data di nascita esatta.

Altri archivi di patologia disponibili a livello locale:

- archivi di anatomia patologica
- archivi di gastroenterologia

3. Nel caso questo primo accertamento dia esito positivo si passa a ricercare informazioni su parenti di secondo grado per individuare la presenza dei criteri di Amsterdam per l'individuazione delle FAP o delle poliposi non ereditarie da avviare a counseling genetico

4. Nel caso che si verifichi una di queste due condizioni (età < 55 anni del probando e/o un altro parente di primo grado affetto da CCR.) verrà illustrato al probando il progetto e richiesta l'autorizzazione (con firma del modulo apposito) ad invitare i propri parenti di primo grado a sottoporsi a colonscopia totale.

5. Nel caso che il probando dia il suo assenso, i parenti di primo grado verranno contattati e invitati a sottoporsi a colonscopia totale se hanno meno di 75 anni e più di 45 anni o un'età 10 anni inferiore di quella del probando e risiedano nella stessa Asl di residenza del probando.

6. Ai parenti contattati verrà proposto:

- una colonscopia completa a intervallo non inferiore a 5 anni
- nel caso di rifiuto di questa: Sigmoidoscopia + eventuale colonscopia se esiste un polipo indice (secondo)

do protocollo SCORE)

- Nel caso di ulteriore rifiuto Esame del sangue occulto fecale

Saranno illustrate dettagliatamente i possibili rischi e i possibili benefici connessi con le varie metodiche diagnostiche.

Non saranno invitati ad esame i parenti, portatori di CCR, con precedente colonscopia negli ultimi 5 anni, o in presenza di controindicazioni all'esame o impossibilità di dare un consenso informato all'esame.

### **Dati da Raccogliere**

Per fare questo è necessario avere una modalità comune di individuazione delle famiglie a rischio elevato e di raccolta degli esami effettuati e dei rispettivi risultati.

Per questa ragione per i centri che parteciperanno allo studio dovranno utilizzare una scheda di rilevazione unificata delle famiglie ad alto rischio individuate attraverso lo screening che contenga:

- Composizione famiglia ad alto rischio individuata
- Numero di parenti contattati
- Numero di parenti non contattati (e le rispettive ragioni)
- Modalità di contatto
- Esami eseguiti sui parenti contattati
- Risultato esami eseguiti
- Numero di complicazioni registrate per tipo di esame effettuato

A tale scopo è stato allestito dal CSPO (dott.ssa C. Visioli) un software di gestione che è stato fornito ai centri interessati al progetto.

### **Modalità di partecipazione al progetto**

a) La partecipazione al progetto è volontaria. Ogni centro che intende partecipare dovrà riempire la scheda di adesione e impegnarsi per il primo anno a seguire il protocollo dello studio, a utilizzare le schede di rilevazioni unificate e a raccogliere i dati richiesti. I centri che collaborano accettano il fatto che i loro dati saranno utilizzati per la stesura del rapporto annuale. Ogni centro, peraltro potrà rifiutare l'inserimento dei propri dati in ipotesi di studio pur valutata positivamente dal comitato di coordinamento

b) La raccolta dei dati avverrà presso la U.O. di Epidemiologia Clinico Valutativa del Centro per lo Studio e la Prevenzione Oncologica, la quale si impegna, in collaborazione con il comitato di coordinamento, di verificare la qualità dei dati che verranno forniti dai centri partecipanti e di produrre un rapporto annuale sui risultati del progetto.

c) Il comitato di coordinamento del progetto valuterà il rapporto finale del primo anno, ed ogni domanda di ipotesi di studio avanzata da uno dei centri partecipanti al progetto

d) Lo studio è sperimentale; dopo un anno dal suo inizio il comitato organizzatore valuterà i risultati (in termini di estensione, qualità e completezza dei dati ) del presente progetto e deciderà se continuare o modificare le modalità di raccolta

e) La prima valutazione del sistema di sorveglianza verrà fatta nel luglio 2002

**Centro di Endoscopia**

**Referente o Responsabile**

Sezione Endoscopia Digestiva- Ospedale S.Donato - AREZZO	Donato Angioli
U.O. Diagnostica per Immagini- CSPO- Firenze	Guido Castiglione
Gastroenterologia Universitaria- Dip. di Medicina Interna - PISA	Santino Marchi Francesco Costa
Sezione di Endoscopia Digestiva Ospedale di Pistoia Az. USL 3 - PISTOIA	Ettore Torelli
Sezione Endoscopia Digestiva - POGGIBONSI	Paolo Galgani
Sezione di Gastroenterologia - "PRATO"	Alberto Candidi Tommasi
U.O.Chirurgia S.A. Endoscopia ASL 3 di Pistoia - Zona della Valdinievole. -	Elia Martino
Endoscopia Digestiva CASTIGLION F.NO(Arezzo)	Daniele Buggiani
Centro Interdivisionale Endoscopia Digestiva- USL12 - VIAREGGIO	Umberto Ferro
U.O. di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva Azienda Ospedaliera Senese SIENA	G. Frosini Raffaele Chieca
U.O. di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva ASL11 CASTELFIORENTINO	Francesco Serafini Massimiliano Biagini



# Studio sperimentale di valutazione di efficacia dello screening per il tumore del polmone con esame CT-Scan a basso dosaggio

*A. Lopes Pegna, E. Paci, L. Carozzi, A. Masi, M. Mascalchi, F. Innocenti*

---

## **Introduzione**

In Italia il cancro del polmone è ancora la causa più importante di morte per tumori maligni e i tassi di incidenza stanno crescendo nelle donne. Durante gli anni '90 i Registri Tumori hanno mostrato, in Italia come in altri Paesi occidentali, che l'incidenza e i tassi aggiustati per età stanno diminuendo per il sesso maschile. Questo cambiamento è riferito alla ridotta abitudine al fumo del sesso maschile. Comunque l'incidenza e i tassi di mortalità nel sesso femminile stanno ancora aumentando, a causa della modificata abitudine al fumo negli ultimi decenni.

I tassi di sopravvivenza per il cancro del polmone sono bassi, circa il 10% a 5 anni, e non si ha evidenza, comparando le stime degli anni '80 con quelle più recenti, di alcun sostanziale miglioramento. Questo dato è ben correlato con la costante proporzione di soggetti non operati o studiati come malattia avanzata nei registri Italiani. Comunque, è anche noto che la diagnosi precoce del tumore polmonare si associa a una buona prognosi (Stadio I).

I Trias Clinici Randomizzati (TCR) eseguiti fino ad ora per valutare l'efficacia della diagnosi precoce per la riduzione della mortalità del cancro del polmone hanno utilizzato la radiografia del torace (RT) con o senza esame dell'espettorato e non hanno mostrato una riduzione della mortalità. Recenti pubblicazioni di esteso follow-up di uno di questi studi (trial della Mayo Clinic) hanno confermato risultati negativi con 16 anni di follow-up. Nello stesso tempo, è cresciuto l'interesse per l'eccesso di diagnosi di tumori in fase iniziale riscontrato nel brac-

cio in studio, sottoposto a screening, che ha suggerito la possibilità di un bias di "overdiagnosis", cioè della diagnosi di forme a bassa aggressività.

Le linee guida esistenti in Italia, in accordo con le maggiori Agenzie Internazionali, non suggeriscono lo screening per il cancro del polmone.

Nel 1999, C. Henschke e il suo gruppo alla Cornell University ha dimostrato che la TAC spirale (a basso dosaggio) era capace di identificare tumori polmonari iniziali (Stadio I) con una sensibilità più elevata della RT. Questi risultati, come un grosso studio non controllato eseguito in Giappone, sono stati considerati come un nuovo punto di partenza per lo screening per il cancro del polmone.

Lo studio della Henschke e Coll era però un trial non controllato che non è in grado di misurare il possibile impatto dello screening sulla mortalità.

Mentre la politica di cessazione del fumo dovrebbe essere considerata la parte più essenziale per ogni campagna di lotta per il cancro del polmone, è importante che sia valutata l'efficacia dello screening con CT-Scan del cancro del polmone, visto il peso di questa letale malattia.

### **Le iniziative nazionali e internazionali**

È ormai considerazione comune che l'introduzione di nuove tecnologie come un test di screening debba prevedere una valutazione dell'efficacia nel ridurre la mortalità per causa. Nonostante numerose discussioni, la recente letteratura internazionale e le iniziative delle principali agenzie scientifiche si orientano per la promozione di studi randomizzati capaci di rispondere nella maniera più efficiente possibile alla questione dell'efficacia e degli effetti collaterali e dei costi di ogni politica di screening. È inoltre comune valutazione l'esigenza che queste iniziative di ricerca siano sostenute da collaborazioni tra centri clinici e epidemiologici internazionali, al fine di promuovere la qualità e ridurre i costi per i singoli paesi. Ciò presuppone una stretta integrazione delle iniziative e uno stretto coordinamento tra gruppi di ricerca.

A questo fine ormai da circa due anni è attiva la collaborazione USA/EU sullo screening del tumore polmonare. Nata su iniziativa dell'American Cancer Society, National Cancer Institute (USA) e alcuni gruppi europei ha come obiettivo la costruzione di un network internazionale che coordini e promuova iniziative di ricerca sperimentale e non sperimentale. Al suo interno operano gruppi Olandesi, Inglesi, Danesi e Francesi che stanno verificando la fattibilità di studi collaborativi. In quest'ottica lo studio proposto per l'Italia, e che potrebbe essere esteso ad altre zone Italiane in cui è in corso la fattibilità e valutazione dei costi, costituisce una quota parte di un più ampio sforzo di ricerca sperimentale internazionale.

A livello europeo si valuta possibile che lo sforzo collaborativo conduca al raggiungimento di una dimensione campionaria sufficiente per una valutazione sperimentale di adeguata potenza statistica (considerata di circa 18.000 soggetti per braccio, secondo una valutazione di S. Duffy (2001)). Lo studio toscano quindi sarà disegnato ed eseguito nell'ambito e nel rispetto di linee guida internazionali che potranno permettere la valutazioni pooled dei dati al termine dello studio.

### **Lo studio sperimentale Toscano**

L'obiettivo principale di questo studio clinico randomizzato è contribuire a valutare l'efficacia della TAC a basso dosaggio per ridurre la mortalità per cancro del polmone in una popolazione a rischio elevato.

Questo studio sarà condotto con la partecipazione attiva dei Medici di Medicina Generale (MMG) che coopereranno nella valutazione del rischio e nella promozione della cessazione del fumo.

Se lo scopo maggiore dello studio è la valutazione dello screening del cancro del polmone con la TAC, esso

rappresenta anche un'importante occasione per la valutazione di una popolazione di fumatori a rischio elevato e per considerare il cambiamento delle abitudini connesse alla campagna di screening. Lo studio offrirà un'opportunità per la valutazione di obiettivi secondari relativi alla qualità della vita e ai costi.

Il principale scopo è ridurre il tasso di mortalità cumulativa di un gruppo randomizzato ad essere invitato per lo screening con TAC a basso dosaggio per la durata di 4 anni (Popolazione Attiva dello Studio, PAS) confrontato con un gruppo di controllo comparabile non invitato allo screening (Popolazione Passiva dello Studio, PPS).

Gli scopi secondari dello studio sono:

- 1) valutare il numero totale dei tumori che si hanno nella PAS versus la PPS per stabilire la possibile "overdiagnosis"
- 2) comparare i tassi di tumori del polmone in stadio avanzato nella PAS versus la PPS come surrogato della riduzione di mortalità e indicatori del carico della malattia
- 3) misurare il numero di falsi positivi e di procedure invasive e stabilire i possibili effetti collaterali legati allo screening del cancro del polmone

### **Popolazione in studio**

Maschi e femmine di età compresa fra i 55 e i 69 anni e residenti nell'area del centro di screening sono considerati come popolazione di base dello studio. Sono potenzialmente eleggibili tutti i soggetti che risultino residenti nelle aree di svolgimento dello studio (ASL 10 Firenze, ASL 11 Empoli, ASL 3 Pistoia e ASL 5 Pisa) e registrati presso un Medico di Medicina Generale (MMG) in base alla lista ufficiale, computerizzata, degli assistiti più recente al momento dell'avvio dello studio.

I soggetti a elevato rischio eleggibili per lo studio sono fumatori o ex fumatori da meno di 10 anni, con un'esposizione cumulativa di almeno 20 pack/years.

I soggetti saranno considerati adatti per la TAC dal MMG. Il MMG offrirà a tutti coloro che riempiranno il questionario l'opportunità di un colloquio presso un centro antifumo per la promozione della salute e la sospensione del fumo.

### **Arruolamento e randomizzazione**

Al fine di ottenere l'arruolamento di 1500 soggetti nel gruppo attivo da invitare a sottoporsi al test e di un numero almeno equivalente nel gruppo passivo, cui verrà offerta solo la visita al Centro Antifumo, è ipotizzabile un rapporto 5:1 tra lettere spedite e questionari ricevuti (rispondenza del 20%) e quindi la spedizione di almeno 15.000 lettere contenenti il questionario.

Il numero sarà naturalmente modificabile in rapporto all'esperienza via via maturata.

In questa fase non dovrebbe essere prevista nessuna altra modalità di arruolamento.

Una pre-valutazione di eleggibilità viene svolta attraverso il questionario sui fattori di rischio, qualora sia stato dato il consenso.

Solo i soggetti che superano questa pre-valutazione di eleggibilità saranno randomizzati e invitati a partecipare. Le altre informazioni sulla base dello studio (caratteristiche dei pazienti assistiti per MMG, dati del questionario e partecipazione alle attività del Centro Antifumo) saranno comunque valutate e disponibili in un rapporto che sarà messo a disposizione dei MMG. I dati dei singoli soggetti saranno inoltre restituiti su file al rispettivo MMG.

Il Centro di Screening, avuta dal Data Centre del CSPO comunicazione della avvenuta randomizzazione,

provvederà a una seconda valutazione di arruolamento. Il soggetto è comunque inserito nella popolazione in studio.

### **Piano dello studio**

La fase di arruolamento è pianificata nel primo anno e i soggetti della PAS saranno invitati allo screening. Nell'anno 2, 3, 4 tutti i soggetti (inclusi coloro che non rispondono) saranno invitati ad eseguire una TAC (per un totale quindi di altri 3 esami). Tutti i soggetti saranno seguiti in follow-up dal Registro Tumori, per un minimo di 2 anni dopo la fine del periodo di screening.

È programmata un'analisi a latere che utilizza indicatori intermedi e surrogati dopo il 2° e 4° round. Non è programmata una regola di sospensione. La prima analisi sulla mortalità è programmata dopo 6 anni dall'inizio.

### **Protocollo di screening e di approfondimento diagnostico**

I soggetti della popolazione attiva eseguiranno una TAC a basso dosaggio. I parametri tecnici del test di screening seguono sostanzialmente le raccomandazioni dello studio ELCAP.

Le immagini TAC saranno riviste da due radiologi e la decisione sarà presa dopo un loro consulto.

Le immagini TAC spirale saranno archiviate per confronti e assicurazione di qualità.

I soggetti considerati con test positivo (Noduli Non Calcifici non considerati benigni o Vetro Smerigliato con componente solida) riceveranno un approfondimento diagnostico che sarà valutato in tutti i centri partecipanti.

La valutazione dei noduli seguirà le linee guida degli studi ELCAP con qualche variante che può derivare dallo studio pilota in corso. Per esempio si ha l'impressione che i noduli debbano essere rivalutati a 3 mesi usando la TAC a basso dosaggio. In base alle caratteristiche del nodulo, le lesioni saranno indagate con la citologia e eventualmente con la biopsia. La terapia sarà eseguita in accordo alle linee guida cliniche standard negli Ospedale di riferimento dei centri di screening.

Durante la compilazione del questionario, ai volontari sarà offerto un colloquio sugli effetti del fumo e la partecipazione a un programma di cessazione dell'abitudine del fumo. Al gruppo PPS non sarà offerto nessun intervento al di là delle cure usuali e del supporto del Medico di Medicina Generale.

Tutti i soggetti nella PAS e PSP saranno seguiti per il loro stato di vita ogni anno dall'arruolamento dal Registro Tumori. Se è diagnosticato un cancro del polmone con lo screening, nel periodo di intervallo o sulla base di dati clinici nei soggetti che non hanno risposto allo screening o nel gruppo PPS, saranno conservate tutte le caratteristiche di imaging e patologiche.

Il follow-up per lo stato in vita, le diagnosi di cancro del polmone e tutte le cause di morte saranno registrate per almeno 3 anni dalla fine dello screening e in totale per la PPS e la PAS per 7 anni dall'inizio dello studio.

### **Assicurazione di qualità**

Ciascun gruppo interdisciplinare è d'accordo nel partecipare a un panel di controllo di qualità per la radiologia, patologia, terapia, fornendo anche i campioni per lo studio di variabilità tra chi esegue la valutazione e per la lettura del materiale patologico e radiologico.

La prima analisi per l'intention-to-treat che confronta il numero cumulativo di morti per cancro del polmone sarà eseguita al sesto anno.

La valutazione del test di performance, numero e tipi di casi diagnosticati nei due bracci in studio e la stima della mortalità predetta utilizzando i tassi di carcinomi avanzati sarà eseguita nell'anno 2 e 4 e presentata e discussa dal Comitato Direttivo del trial.

# Studio sull'efficacia dello screening mediante PSA (antigene prostatico specifico) nella riduzione della mortalità per carcinoma della prostata

Stefano Ciatto

---

I presupposti allo screening per il carcinoma prostatico (CP) sono contraddittori.

1. Importanza della malattia. **A favore:** elevata incidenza e mortalità nei paesi industrializzati
2. Impatto della diagnosi e terapia precoce. **A favore:** la prognosi del CP è stadio-correlata. **Contro:** l'anticipazione diagnostica, specie se elevata, anticipa anche la consapevolezza di malattia e gli effetti collaterali delle terapie e, in presenza di una aspettativa di vita limitata, si può tradurre in *sovradignosi* e *sovratrattamento* (patologia che non sarebbe mai comparsa clinicamente o non avrebbe mai portato a morte)
3. Tipo di terapia: **Contro: 1)** La maggior parte dei CP diagnosticati dallo screening sono in stadio relativamente precoce. Non è definita quale sia la terapia migliore per il CP iniziale. Studi retrospettivi suggeriscono che la *vigile attesa* (*watchful waiting* = *WW*) seguita da terapia attiva nei casi progressivi sia altrettanto efficace della terapia attiva in prima istanza. Lo screening si basa sulla intenzione di cura e il *WW* vanifica almeno in parte il presupposto della anticipazione diagnostica. **2)** gli effetti collaterali della terapia chirurgica radicale (la più comune) sono consistenti (mortalità preoperatoria, impotenza=90%, incontinenza grave=10-20%) il che massimizza l'impatto del *sovratrattamento*
4. Possibilità di diagnosi precoce. **A favore:** il CP viene abitualmente diagnosticato in fase sintomatica, il che equivale ad uno stadio metastatico almeno nel 30% dei casi. E' facile ottenere una notevole anticipazione diagnostica.

5. Test diagnostico per la diagnosi precoce. **A favore:** Esplorazione rettale (DRE), ecografia transrettale (TRUS) e dosaggio dell'antigene prostatico specifico (PSA) sono in grado di rivelare la presenza di un CP in fase assai precoce, fino ad alcuni anni prima del suo esordio clinico. Considerazioni di accuratezza, efficienza, costi ed accettabilità hanno al momento proposto alla sperimentazione solo il PSA.
6. Fattibilità dello screening. **A favore:** Studi di fattibilità sono già stati condotti in abbondanza ed è evidente che lo screening mediante PSA è fattibile per quanto riguarda l'attuazione pratica e la risposta della popolazione. Il modello più condiviso prevede un cut off di PSA di 4 ng/ml, con accertamento diagnostico dei casi positivi mediante DRE, TRUS e, comunque, biopsia random a sestante.
7. Efficacia dello screening. **Contro:** L'efficacia non può essere presunta in base alla anticipazione diagnostica o alla riduzione di stadio alla diagnosi ma solo in termini di riduzione della mortalità specifica per CP e, in subordine, in termini qualità della vita. Sono in corso due studi multicentrici, uno negli USA (PLCO) e uno in Europa (ERSPC), che hanno arruolato al momento oltre 200.000 soggetti. Simili studi hanno l'inconveniente di dare risposta solo a lungo termine (una prima analisi di efficacia si calcola sia possibile nel 2008-2010) il che è conflittuale rispetto alle richieste del mercato che tende a "presupporre" un beneficio prima che sia dimostrato.
8. Costi: i dati disponibili dagli studi di fattibilità e da quelli randomizzati in corso consentono una serie di considerazioni. **A favore:** i costi economici sono nel range di quelli di altri screening oncologici (utero, mammella). **Contro:** I costi fisici/psicologici maggiori prevedibili sono quelli legati alla *sovradignosi* (e al *sovratrattamento* che segue quasi sempre) che paiono essere di entità molto cospicua.
9. Sovradignosi. **Contro:** Stimata dal 100 al 300%, ovvero da 1 a 3 carcinomi "latenti" (dei quali è inutile la diagnosi e il trattamento) per ogni CP " clinicamente rilevante", potenzialmente letale e quindi di cui può essere prevenuto il decesso.

Sulla base di queste evidenze è chiaro perché il CSPO abbia volentieri aderito ad uno dei due studi prospettici randomizzati (di cui è uno degli 8 centri attivi), adoprando al contempo per avversare qualsiasi forma di screening opportunistico in quanto non etico.

La partecipazione allo studio ERSPC data al Novembre 1996. Il protocollo prevede:

1. popolazione invitata: maschi residenti in età 55-69
2. test di screening (nel solo braccio attivo): PSA (Hybritech) con cadenza quadriennale
3. cut off per accertamenti: PSA 2.5 > ng/ml indica DRE e TRUS. PSA 4 > ng/ml indica comunque biopsia random a sestante (+ biopsia mirata su reperti DRE/TRUS +)

Completato il primo round che ha arruolato 15,000 soggetti (compliance nel braccio attivo = 69%), è attualmente in corso il secondo round.

Non sono possibili considerazioni sull'efficacia. I dati di performance sono nel range di quelli dello studio multicentrico e suggeriscono una elevata anticipazione diagnostica (>10 anni) ed una elevata *sovradignosi* (>100%).

Lo studio continua: la prima analisi ("interim analysis") sarà pubblicata nell'anno 2005.

Studio HOT (Hormone replacement therapy and Tamoxifen). Studio di fase III per la prevenzione del carcinoma mammario con tamoxifene a basse dosi in donne in terapia ormonale sostitutiva

*Umberto Veronesi, Andrea Decensi*

---

Centri partecipanti della Regione Toscana

- Centro per lo Studio e la Prevenzione Oncologica CSPO

M. Rosselli Del Turco

M.G. Muraca

- Clinica Ostetrica Ginecologica, Azienda Ospedaliera Careggi, Firenze.

G. Scarselli

S. Bucciantini

- Clinica Ginecologica Università di Pisa

A. Genazzani

M. Gambacciani

- Clinica Ginecologica Università di Siena

### **Premessa**

Un uso prolungato di terapia ormonale sostitutiva (HRT) può aumentare il rischio di sviluppare un tumore mammario.

La metanalisi di 51 studi epidemiologici comprendenti 52705 individui con cancro della mammella e 108411 controlli ha evidenziato che l'uso di HRT per via orale è associato con un aumento complessivo del rischio di carcinoma mammario (RR=1.14, SE=0.03, p=.00001). Il rischio aumenta con la durata della terapia sostitutiva (RR=1.35, 95%CI =1.21-1.49 dopo una media di 11 anni) e diminuisce progressivamente con assenza di rischio in eccesso dopo 5 anni dalla cessazione.

D'altra parte il Tamoxifene è stato studiato in 3 larghi studi di fase III per la prevenzione del carcinoma mammario in donne a rischio. Il risultato di 2 di questi studi, quello del Royal Marsden e lo studio Italiano sono stati pubblicati in una veste preliminare mentre il terzo, il National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 (NSABP P-1) è stato concluso. I risultati degli studi europei non mostrano, almeno fino ad ora, una evidenza significativa, ma sono difficilmente comparabili con lo studio americano per la diversa potenza statistica e popolazione interessata.

Lo studio NSABP P-1, iniziato nel 1992, ha arruolato 13.388 donne a rischio per carcinoma mammario (cioè con un rischio aumentato, usando il modello di Gail, pari a  $RR > 1.67$  in 5 anni o con carcinoma in situ), che sono state randomizzate a tamoxifen 20 mg/giorno o placebo. Lo studio ha dato risultati così fortemente positivi ad una valutazione intermedia che lo studio è stato chiuso in anticipo. Lo studio ha evidenziato una riduzione del rischio di carcinoma mammario del 49% ( $p < 0.00001$ ) con una incidenza cumulativa in 69 mesi di follow-up di 43.4/1000 nelle donne nel gruppo placebo e di 22/1000 nelle donne nel gruppo trattato con tamoxifen.

La combinazione dell'HRT con il tamoxifene, modulatore selettivo dei recettori ormonali, potrebbe ridurre tale rischio oncologico, mantenendo nel contempo i benefici della HRT.

L'aggiunta del Tamoxifene alla HRT potrebbe ridurre l'effetto di promozione della terapia ormonale sui tessuti mammari. Una analisi "post hoc" dello studio italiano di chemioprevenzione con Tamoxifene ha evidenziato una forte riduzione, ai limiti della significatività statistica, di carcinomi mammari nelle donne che erano in terapia sostitutiva e assumevano il tamoxifene in confronto a quelle che assumevano il placebo. Studi recenti inoltre suggeriscono che la dose standard di tamoxifene (20 mg pro die) può essere ridotta a un quarto senza perdita significativa dei suoi effetti biologici.

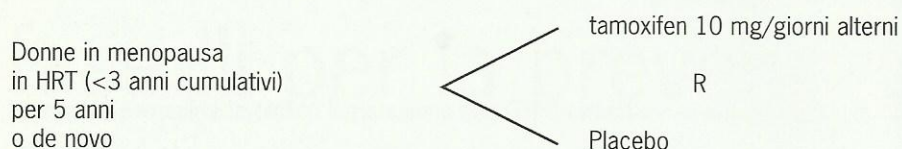


**Obiettivi**

L'obiettivo primario di questo trial in fase III è valutare se il tamoxifene a basse dosi riduca l'incidenza di cancro della mammella nelle donne in postmenopausa che effettuano una terapia ormonale sostitutiva. L'endpoint primario è la incidenza di carcinoma mammario invasivo o duttale in situ dopo 5 anni di intervento con tamoxifen.

**Metodologia**

Studio randomizzato di fase III con placebo in doppio cieco, con il seguente disegno:



- Intero gruppo: donne sane in menopausa, che stanno effettuando HRT, da 3 anni al massimo, o che sono in procinto di iniziartela. Assumono 1 compressa a giorni alterni di tamoxifene o di placebo, per 5 anni. I controlli durano 5 anni, successivamente alla fine dell'assunzione. Si prevede di arruolare in totale 8500 donne (4.250 per braccio). I centri della Toscana sono impegnati ad un reclutamento di circa 2000 soggetti.
- Braccio A: tamoxifene 10 mg.
- Braccio B: placebo.

---

---

I programmi  
aziendali per  
lo screening  
oncologico  
in Toscana

## Azienda Sanitaria 1 Massa Carrara

### Screening mammografico

#### **Responsabili**

*Organizzativo:* Dr. Bruno Bianchi  
 Resp. Distretto di Carrara  
*Clinico:* Dr. Giorgio Uggeri  
 U.O. Chirurgia Generale,  
 Presidio Ospedaliero Massa  
*Valutativo:* Dr. Pierpaolo Perfetti  
 U.O. Radiologia, Presidio Ospedaliero Massa

### Screening cervicale (non attivo)

(non attivo)

#### **Responsabili**

*Organizzativo:* Dr.ssa Donatella Romagna  
 Dip. ASC Montignoso  
*Clinico:* Dr. Paolo Migliorini  
 U.O. Ginecologia Ospedale di Massa  
*Valutativo:* Prof. Mario Gentili  
 U.O. Anatomia Patologica Presidio  
 Ospedaliero di Carrara

### Screening coloretale

(non attivo)

## Azienda Sanitaria 2 Lucca

### Screening mammografico

#### **Responsabili**

*Organizzativo:* Dr.ssa Enrica Ercolini  
 U.O. Radiologia, Lucca  
*Clinico:* Dr. Carlo De Santi  
 U.O. Radiologia, Lucca  
*Valutativo:* Dr. Sergio Coccioli  
 Dr.ssa Daniela Giorgi  
 U.O. Epidemiologia Lucca

### Screening cervicale

#### **Responsabili**

*Organizzativo:* Dr.ssa Laura Pfanner  
 U.O. Anatomia Patologica, Lucca  
*Clinico:* Prof. Giorgio Giorgi  
 U.O. Ostetricia e Ginecologia, Lucca  
*Valutativo:* Dr. Sergio Coccioli  
 Dr.ssa Daniela Giorgi  
 U.O. Epidemiologia, Lucca

### Screening per il carcinoma coloretale

#### **Responsabili**

*Organizzativo:* Dr. Giovanni Finucci  
 U.O. Endoscopia Chirurgica, Lucca  
*Clinico:* Prof. Giovanni Guayana  
 U.O. Chirurgia Generale, Lucca  
*Valutativo:* Dr. Sergio Coccioli  
 Dr.ssa Daniela Giorgi  
 U.O. Epidemiologia, Lucca

## Azienda Sanitaria 3 Pistoia

### Screening mammografico "Salute Donna"

#### **Responsabili**

*Organizzativo:* Referente zona di Pistoia  
Dr. Giancarlo Piperno, U.O. Radiologia  
Referente Val di Nievole:  
Dr. Giuseppe Cristiano, U.O. Radiologia, Pescia  
*Clinico:* Referente zona di Pistoia  
Dott. Patrizio Pacini, U.O. Radiologia  
Referente zona Val di Nievole  
Dr. Giuseppe Cristiano, U.O. Radiologia, Pescia  
*Valutativo:* Dr. Maurizio Rapanà  
U.O. Direzione Sanitaria, Pistoia

### Screening cervicale

#### **Responsabili**

*Organizzativo/Clinico*  
Referente zona di Pistoia  
Dr.ssa Paola Apicella, U.O. Anatomia Patologica  
Referente zona Val di Nievole  
Dr.ssa Paola Marini  
U.O. Ostetricia e Ginecologia, Pescia  
*Valutativo:* Dr. Maurizio Rapanà  
U.O. Direzione Sanitaria

### Screening colorettaie

(non attivo)

#### **Responsabili**

*Organizzativo/Clinico*  
Referente zona di Pistoia  
Dr. Ettore Torelli, Servizio di Endoscopia Digestiva  
Referente zona Val di Nievole  
Dr. Elia Martino  
*Valutativo:* Dr. Maurizio Rapanà  
U.O. Direzione Sanitaria

## Azienda Sanitaria 4 Prato

### Screening mammografico

#### **Responsabili**

*Organizzativo/Clinico:*  
Dr. Alessandro Battaglia, C.P.O., Prato  
*Valutativo:* Dr. Francesco Cipriani  
U.F. Epidemiologia, Prato

### Screening cervicale

#### **Responsabili**

*Organizzativo:*  
Dr. Alessandro Battaglia, C.P.O., Prato  
*Clinico* Dr. Paolo Giusti  
Ambulatorio di Prevenzione Oncologica, Prato  
*Valutativo:* Dr. Francesco Cipriani  
U.F. Epidemiologia, Prato

### Screening colorettaie

(sarà attivo nel 2003)

#### **Responsabili**

*Organizzativo:* Dr. Alessandro Battaglia  
C.P.O., Prato  
*Clinico:* Dr. Alberto Candidi Tommasi  
Sezione di Gastroenterologia, Ospedale di Prato  
*Valutativo:* Dr. Francesco Cipriani  
U.F. Epidemiologia, Prato

## Azienda Sanitaria 5 Pisa

### **Screening mammografico**

---

#### **Responsabili**

*Organizzativo/Clinico:*

Dr. Giovanni Braccini

U.O. Radiologia. Presidio Ospedaliero, Pontedera

*Valutativo:* Dr.ssa Maida Perco

U.O. Epidemiologia, Pisa

### **Screening cervicale**

---

#### **Responsabili**

*Organizzativo:* Dr.ssa Emanuela De Franco

Direzione Sanitaria, Pisa

*Clinico:* Dr.ssa Sandra Allegretti

U.O. Ostetricia e Ginecologia, Pontedera

*Valutativo:* Dr.ssa Maida Perco

U.O. Epidemiologia, Pisa

### **Screening coloretale**

---

(non attivo, progetto pilota 2000)

#### **Responsabili**

*Organizzativo/Clinico:* Dr. Gianluigi Venturini

U.O. Medicina I Presidio Ospedaliero

"Lotti" Pontedera

*Valutativo:* Dr.ssa Maida Perco

U.O. Epidemiologia, Pisa

## Azienda Sanitaria 6 Livorno

### **Screening mammografico**

---

#### **Responsabili**

*Organizzativo/Clinico*

Dr. Alessandro Cosimi

Sezione di Epidemiologia ASL 6 Area Livornese

(CORAT); collaboratore: Dr. Giuseppe Venezia

(U.O. Radiologia)

*Valutativo:* Dr. Danilo Zuccherelli

Dipartimento Prevenzione ASL 6 Area Livornese;

collaboratori: Dr. Carlo Maffei

Dr. Salvatore De Masi

### **Screening cervicale**

---

#### **Responsabili**

*Organizzativo:* Dr. Alessandro Cosimi

Sezione di Epidemiologia ASL 6 Area

Livornese (CORAT)

*Clinico:* Paolo Lopane

U.O. Anatomia Patologica Ospedale di Livorno

*Valutativo:* Dr. Danilo Zuccherelli

Dipartimento Prevenzione ASL 6 Area Livornese

collaboratori: Dr. Carlo Maffei

Dr. Salvatore De Masi

### **Programma di screening per il carcinoma del colon retto**

---

#### **Responsabili**

*Organizzativo:* Dr. Alessandro Cosimi

Sezione di Epidemiologia ASL 6 Area Livornese

(CORAT)

*Clinico:* Dr. Fabrizio Orlandi

Il Ospedale di Livorno

*Valutativo:* Dr. Danilo Zuccherelli

Dipartimento Prevenzione ASL 6 Area Livornese;

collaboratori: Dr. Carlo Maffei

Dr. Salvatore De Masi

## Azienda Sanitaria 7 Siena

### Screening mammografico

#### **Responsabili**

*Organizzativo/ Valutativo:* Dr. Luca Scali  
Sezione Epidemiologia Dipartimento  
Programmazione Aziendale ASL 7  
*Clinico:* zona senese  
Dr. Walter Giofrè  
Policlinico Universitario Le Scotte, Siena  
zona Amiata e Valdichiana: Dr. Simone Venezia  
U.O. Radiologia Ospedale di Chianciano  
zona Val d'Elsa: Dr. Camillo Guercia  
U.O. Radiologia Ospedale di Poggibonsi

### Screening cervicale

#### **Responsabili**

*Organizzativo:* Dr.ssa Patrizia Calvelli  
Sezione Epidemiologia Dipartimento  
Programmazione Aziendale ASL 7  
*Clinico:* Dr.ssa Elena Monti  
Poliambulatorio Distretto di Siena  
*Valutativo:* Dr. Luca Scali  
Sezione Epidemiologia Dipartimento  
Programmazione Aziendale ASL 7

### Screening coloretale

(non attivo)

#### **Responsabili**

*Organizzativo:* Dr. Sergio Crispino  
Direzione Sanitaria, Siena  
*Clinico:* Dr. Paolo Galgani  
Sezione Endoscopia Digestiva, Poggibonsi  
*Valutativo:* Dr. Luca Scali  
Sezione Epidemiologia Dipartimento  
Programmazione Aziendale ASL 7

## Azienda Sanitaria 8 Arezzo

### Screening mammografico

#### **Responsabili**

*Organizzativo:* Dr. Pierluigi Rossi  
U.O. Direzione Sanitaria Aziendale, Arezzo  
*Clinico:* Dr. Vittorio Caloni  
U.O. Chirurgia Generale Nuovo Centro Oncologico  
Ospedale S. Donato, Arezzo  
*Valutativo:* Dr. Paolo Ghezzi  
U.O. Oncologia Medica Nuovo Centro Oncologico  
Ospedale S. Donato, Arezzo

### Screening cervicale

#### **Responsabili**

*Organizzativo:* Dr. Pierluigi Rossi  
U.O. Direzione Sanitaria Aziendale, Arezzo  
*Clinico:* Dr. Antonio Davella  
U.O. Ostetricia e Ginecologia Nuovo Centro  
Oncologico Ospedale S. Donato, Arezzo  
*Valutativo:* Dr. Paolo Ghezzi  
U.O. Oncologia Medica Nuovo Centro Oncologico  
Ospedale S. Donato, Arezzo

### Screening coloretale

#### **Responsabili**

*Organizzativo:* Dr. Pierluigi Rossi  
U.O. Direzione Sanitaria Aziendale, Arezzo  
*Clinico:* Dr. Donato Angioli  
Servizio di Gastroenterologia Ospedale  
S. Donato, Arezzo  
*Valutativo:* Dr. Paolo Ghezzi  
U.O. Oncologia Medica Nuovo Centro Oncologico  
Ospedale S. Donato, Arezzo

## Azienda Sanitaria 9 Grosseto

### Screening mammografico

#### **Responsabili**

*Organizzativo:* Prof. Erasmo Rondanelli  
Dip. Oncologico U.O. Anatomia Patologica  
Ospedale Misericordia, Grosseto  
*Clinico:* Dr.ssa Alessandra Bonavia  
Ospedale Misericordia U.O. Radiologia, Grosseto  
*Valutativo:* Dr.ssa Monica Calamai  
Direzione Aziendale AUSL 9, Grosseto

### Screening cervicale

#### **Responsabili**

*Organizzativo/Clinico:* Prof. Erasmo Rondanelli  
Dip. Oncologico U.O. Anatomia Patologica  
Ospedale Misericordia, Grosseto  
*Valutativo:* Dr.ssa Monica Calamai  
Direzione Aziendale AUSL 9, Grosseto

### Screening coloretale

(non attivo)

#### **Responsabili**

*Organizzativo:* Dr Renato Algeri  
*Clinico:* Dr. Sergio Quaranta  
*Valutativo:* Dr.ssa Monica Calamai  
Direzione Aziendale AUSL 9, Grosseto

## Azienda Sanitaria 10 Firenze

### Screening per il carcinoma della mammella

#### **Responsabili**

*Organizzativo/Clinico:* Dr.ssa Daniela Ambrogetti  
Prevenzione Secondaria – Screening – CRR  
CSPO, Firenze  
*Valutativo:* Dr. Marco Zappa  
U.O. Epidemiologia CSPO  
C.O.R.A.T., Azienda 10, Dr. Lorenzo Liverani

### Screening cervicale

#### **Responsabili**

*Organizzativo/Clinico:* Dr.ssa Anna Iossa  
Prevenzione Secondaria – Screening – CRR  
CSPO, Firenze  
*Valutativo:* Dr. Marco Zappa  
U.O. Epidemiologia CSPO, Firenze  
Dr. Massimo Confortini  
Prevenzione Secondaria – Screening – CRR  
CSPO, Firenze  
C.O.R.A.T., Azienda 10, Dr. Lorenzo Liverani

### Screening coloretale

#### **Responsabili**

*Organizzativo:* Dr.ssa Grazia Grazzini  
Prevenzione Secondaria – Screening – CRR  
CSPO, Firenze  
*Clinico:* Dr. Franco Franceschini  
Chirurgia Generale II Ospedale  
S. Maria Annunziata, Firenze  
Dr. Guido Castiglione  
Unità Operativa di Diagnostica Medica per  
Immagini CSPO, Firenze  
*Valutativo:* Dr. Marco Zappa  
U.O. Epidemiologia CSPO, Firenze

## Azienda Sanitaria 11 Empoli

### Screening mammografico

#### **Responsabili**

*Organizzativo:* Dr. Piero Salvadori  
U.O. A.S.C. ASL 11, Empoli  
Zona Valdarno: Dr.ssa Angela Montaruli  
U.O. A.S.C. ASL 11, Empoli  
*Clinico:* Dr. Sandro Santini  
U.O. Radiologia, Ospedale di Empoli  
*Valutativo:* Dr. Luigi Rossi  
U.O. Epidemiologia, Empoli

### Screening cervicale

#### **Responsabili**

*Organizzativo:* Dr. Piero Salvadori  
U.O. A.S.C. ASL 11, Empoli  
*Clinico:* Dr. Mauro Biancalani  
Servizio Anatomia Patologica  
Presidio Ospedaliero di Empoli  
*Valutativo:* Dr. Luigi Rossi  
U.O. Epidemiologia, Empoli

### Screening coloretale

#### **Responsabili**

*Organizzativo:* Dr. Piero Salvadori  
U.O. A.S.C. USL 11, Empoli  
Zona Valdarno: Dr.ssa Angela Montaruli  
U.O. A.S.C. ASL 11, Empoli  
*Clinico:* Dr. Massimiliano Biagini  
Sezione Endoscopia Digestiva, Presidio  
Ospedaliero di Castelfiorentino "S. Verdiana"  
*Valutativo:* Dr. Luigi Rossi  
U.O. Epidemiologia, Empoli

## Azienda Sanitaria 12 Viareggio

### Screening mammografico

#### **Responsabili**

*Organizzativo/Valutativo:* Dr. Cesare Gentili  
U.O. Anatomia Patologica  
Presidio Ospedaliero Camaiore  
*Collaboratore:* Dr.ssa Aurora Scarfanti  
U.O. Anatomia Patologica  
Presidio Ospedaliero Camaiore  
*Clinico:* Dr.ssa Anna Valchera  
U.O. Radiodiagnostica, Ospedale di Viareggio

### Screening cervicale

#### **Responsabili**

*Organizzativo/Valutativo:* Dr. Cesare Gentili  
U.O. Anatomia Patologica  
Presidio Ospedaliero Camaiore  
*Collaboratore:* Dr.ssa Aurora Scarfanti  
U.O. Anatomia Patologica  
Presidio Ospedaliero Camaiore  
*Clinico:* Dr. Guido Giovannardi  
U.O. Ostetricia e Ginecologia  
Presidio Ospedaliero, Pietrasanta

### Screening per il carcinoma coloretale

#### **Responsabili**

*Organizzativo/Valutativo:* Dr. Claudio Ciabattini  
Attività distrettuale area nord  
Distretto di Pietrasanta  
*Clinico:* Carlo Loni  
Dipartimento Oncologico ASL 12  
U.O. Medicina, Ospedale di Pietrasanta



Finito di stampare nel mese di aprile 2002  
da Tipografia Contini srl  
Sesto Fiorentino

