

9°

Rapporto  
Annuale

# I programmi di screening della regione Toscana

RISULTATI E ATTIVITÀ DI RICERCA

# I PROGRAMMI DI SCREENING DELLA REGIONE TOSCANA

NONO RAPPORTO ANNUALE

Risultati e attività di ricerca (dati 2007)

Con il contributo e la collaborazione organizzativa della Fondazione Lilly O.N.L.U.S.

**I programmi di screening della  
regione Toscana  
Nono Rapporto Annuale  
Risultati e attività di ricerca**

*A cura di*

Gianni Amunni (ITT),  
Carolina Cuzzoni (ISPO)

*con la collaborazione di*  
Paola Mantellini (ISPO)

*Coordinamento editoriale*  
Barbara Mengoni (ISPO)

*con la collaborazione di*  
Gino Tognarelli (Ricerca del  
Settore Sanitario)

*Progetto grafico copertina*  
Blu Comunicazione

*Editing, progetto grafico interni*  
Giunti O.S. Organizzazioni Speciali

ISBN 978-88-09-06317-4

## **Autori**

Daniela Ambrogetti, ISPO Firenze

Ferruccio Aquilini, AOU Pisana

Maurizio Bartolucci, AOU Careggi Firenze

Roberto Bianchi, AOU Careggi Firenze

Simonetta Bianchi, AOU Careggi Firenze

Adele Caldarella, AOU Careggi Firenze

Maria Paola Cariaggi, ISPO Firenze

Francesca Maria Carozzi, ISPO Firenze

Laura Carrozzi, AOU Pisana

Donato Casella, Azienda USL 1 Massa  
e Carrara

Eva Camilla Comin, AOU Careggi Firenze

Massimo Confortini, ISPO Firenze

Giovanna Cordopatri, ISPO Firenze

Agostino De Francisci, AOU Careggi Firenze

Carmelina Di Piero, ISPO Firenze

Ida Esposito, ISPO Firenze

Fabio Falaschi, AOU Pisana

Massimo Falchini, AOU Careggi Firenze

Patrizia Falini, ISPO Firenze

Gabriella Fontanini, AOU Pisana

Elisabetta Gentile, ISPO Firenze

Daniela Giorgi, Azienda USL 2 Lucca

Grazia Grazzini, ISPO Firenze

Michela Grazzini, Azienda USL 3 Pistoia

Florio Innocenti, Azienda USL 3 Pistoia

Anna Iossa, ISPO Firenze

Barbara Lazzari, Azienda USL 3 Pistoia

Andrea Lopes Pegna, AOU Careggi Firenze

Paola Mantellini, ISPO Firenze

Mario Mascalchi, AOU Careggi Firenze

Andrea Masi, Azienda USL 10 Firenze

Francesco Mirri, Azienda USL 8 Arezzo

Ilaria Natali, Azienda USL 3 Pistoia

Eugenio Paci, ISPO Firenze

Paola Piccini, ISPO Firenze

Giulia Picozzi, Azienda USL 4 Prato

Francesco Pistelli, AOU Pisana

Daniele Romeo, Azienda USL 10 Firenze

Maria Cristina Ronchi, AOU Careggi Firenze

Giuliana Roselli, AOU Careggi Firenze

Cristina Sani, ISPO Firenze

Maria Grazia Santini, Azienda USL 10 Firenze

Aurora Assunta Scarfanti, Azienda USL 12  
di Viareggio

Cheti Spinelli, AOU Pisana

Donata Tanzini, ISPO Firenze

Leonardo Ventura, ISPO Firenze

Cristina Venturi, Azienda USL 3 Pistoia

Giulia Venturini, ISPO Firenze

Paolo Viacava, Azienda USL 12 di Viareggio

Carmen Beatriz Visioli, ISPO Firenze

Marco Zappa, ISPO Firenze

Manuel Zorzi, Registro Tumori del Veneto/IOV  
Istituto Oncologico Veneto

Istituto per lo Studio e la Prevenzione Oncologica ISPO  
Via Cosimo Il Vecchio 2  
50139 Firenze  
crr@ispo.toscana.it  
www.ispo.toscana.it

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

---

# Indice

Prefazione  
*Enrico Rossi* 5

Introduzione  
*Gianni Amunni, Carolina Cuzzoni* 7

Introduzione  
*Stefano Ciatto* 9

## **Risultati dei programmi di screening nella regione Toscana**

I programmi di screening mammografico in Toscana  
*Patrizia Falini, Daniela Giorgi, Leonardo Ventura, Paola Piccini, Marco Zappa* 13

I programmi di screening cervicale in Toscana  
*Anna Iossa, Carmen Beatriz Visioli, Maria Paola Cariaggi, Carmelina Di Pierro, Paola Piccini, Marco Zappa* 31

I programmi di screening coloretale in Toscana  
*Grazia Grazzini, Carmen Beatriz Visioli, Paola Piccini, Daniele Romeo, Marco Zappa* 49

## **Attività di monitoraggio e controllo di qualità**

I controlli di qualità del trattamento chirurgico per il carcinoma mammario: l'esperienza di alcune Aziende Sanitarie della Toscana  
*Paola Mantellini, Donato Casella, Simonetta Bianchi, Daniela Ambrogetti, Paola Piccini, Donata Tanzini e il Gruppo regionale per la raccolta degli indicatori di trattamento delle lesioni mammarie screen-detected* 69

Controllo di qualità fisico-tecnico della tecnologia digitale nello screening mammografico  
*Barbara Lazzari, Elisabetta Gentile* 79

---

Storia di screening dei cancri invasivi della cervice uterina nella regione Toscana: dati preliminari relativi alla casistica 2005-2006

*Carmen Beatriz Visioli, Anna Iossa, Adele Caldarella e il Gruppo regionale per la valutazione di qualità dei programmi di screening della cervice uterina*

83

## **Progetti di ricerca**

Screening per il cancro del polmone con tomografia computerizzata (CT scan) a bassa dose: studio controllato randomizzato ITALUNG-CT. Stato di avanzamento del progetto. Risultati al 30.06.2008

*Andrea Lopes Pegna, Ferruccio Aquilini, Maurizio Bartolucci, Roberto Bianchi, Francesca Maria Carozzi, Laura Carrozzi, Eva Camilla Comin, Giovanna Cordopatri, Agostino De Francisci, Ida Esposito, Massimo Falchini, Fabio Falaschi, Gabriella Fontanini, Michela Grazzini, Florio Innocenti, Mario Mascalchi, Andrea Masi, Ilaria Natali, Giulia Picozzi, Francesco Pistelli, Maria Cristina Ronchi, Giuliana Roselli, Cheti Spinelli, Cristina Venturi, Eugenio Paci*

93

La valutazione dell'accuratezza diagnostica di un test immunochimico per la determinazione del sangue occulto fecale con diverse soglie e doppio campionamento: uno studio multicentrico di alcuni programmi di screening della regione Toscana e della regione Veneto

*Grazia Grazzini, Carmen Beatriz Visioli, Marco Zappa, Manuel Zorzi*

103

Prevenzione primaria e secondaria del carcinoma della cervice: lo studio PreGio e gli studi di prevalenza

*Francesca Maria Carozzi, Massimo Confortini, Cristina Sani, Francesco Mirri, Paolo Viacava, Aurora Assunta Scarfanti, Marco Zappa, Leonardo Ventura, Giulia Venturini, Maria Grazia Santini*

111

## **I programmi aziendali per lo screening oncologico in Toscana**

119

---

## Prefazione

Gli approfondimenti sui risultati di sistema che hanno fatto da base alla redazione del Piano Sanitario Regionale 2008-2010 testimoniano il forte impegno profuso dalle Aziende USL della Toscana per la definitiva messa a regime dei programmi di screening oncologico. Infatti il confronto tra i dati regionali e quelli nazionali colloca la Toscana al di sopra di tutti i valori medi nazionali.

Tuttavia, se notevoli passi avanti sono stati compiuti per quanto riguarda l'obiettivo dell'estensione alla popolazione dell'invito a presentarsi allo screening, il livello dell'adesione resta ancora inferiore agli obiettivi fissati.

È lo stesso Piano Sanitario Regionale a individuare le linee di indirizzo per il triennio, per far riprendere slancio a quest'attività fondamentale della prevenzione: investimenti in termini economici, una particolare attenzione alla motivazione e alla formazione del personale dedicato, l'informatizzazione del sistema per un monitoraggio più approfondito e tempestivo dei risultati, un maggior coinvolgimento dei Medici di Medicina Generale in un'opera di sensibilizzazione e orientamento, un più puntuale governo clinico dell'attività spontanea di prevenzione oncologica.

Nuovi scenari si affacciano in questo fondamentale settore della sanità: si stanno studiando progetti per l'estensione degli screening a fasce di popolazione a rischio e per il coinvolgimento di più ampie classi di età. Nuove prospettive da valutare e analizzare attentamente riguarderanno l'introduzione di nuovi trattamenti, come il vaccino HPV.

Mentre lavoriamo all'introduzione di ulteriori indicatori di esito e di processo relativi agli screening nel sistema di valutazione aziendale, dei direttori generali e delle unità operative, dobbiamo anche porre sempre maggiore attenzione al controllo di qualità.

Dunque un grande lavoro è stato fatto, un grande lavoro ci attende ancora.

Per tutti gli operatori che, non senza difficoltà, sono impegnati nei programmi di screening oncologico, questo Rapporto costituisce uno strumento essenziale per fare il punto sullo stato di avanzamento dei programmi di prevenzione e per confrontarsi sulle nuove strategie da adottare affinché sia garantita alla popolazione toscana un'offerta di prevenzione omogenea e di alta qualità.

Enrico Rossi  
*Assessore Diritto alla Salute*  
*Regione Toscana*



---

# Introduzione

La Regione Toscana è, tra le regioni italiane, quella che per prima ha individuato, attraverso l'utilizzo di indicatori, l'approccio metodologico più appropriato per garantire omogeneità di offerta di prestazioni ed elevati livelli di assistenza sanitaria ai propri cittadini. Questi elementi sono i principi fondanti del sistema a rete rappresentato dall'Istituto Toscano Tumori (ITT).

Anche la nascita dell'Istituto per lo Studio e la Prevenzione Oncologica (ISPO), che raccoglie l'eredità professionale e culturale del Centro per lo Studio e la Prevenzione Oncologica (CSPO), deve quindi essere interpretata come un ulteriore, fondamentale apporto per lo sviluppo degli strumenti che la Regione Toscana e l'ITT si vogliono dare per il raggiungimento dei propri obiettivi di qualità. All'interno dell'ISPO si fortificano e si consolidano, anche dal punto di vista normativo, una serie di funzioni che sono state e tuttora sono di riferimento sia in ambito regionale che nazionale. La stabilizzazione e il coordinamento del Registro Tumori della Regione Toscana e del Registro di Mortalità Regionale, il rinnovo della collaborazione con gli enti ministeriali che affidano all'ISPO la gestione dell'Osservatorio Nazionale Screening e la prosecuzione delle attività del Centro di Riferimento Regionale per la prevenzione oncologica sono espressione forte del consolidamento strutturale di un'esperienza maturata negli anni.

Sulla base di quest'impulso, il nuovo Istituto si propone di andare oltre e vuole essere occasione e sede, non solo per l'aggiornamento delle strategie sanitarie in ambito di screening oncologico, ma anche per l'applicazione di indicatori di qualità che non si limitino a valutare solo la conformità dei percorsi, ma che ci aiutino a capire se realmente quello che facciamo è fatto bene.

A titolo esemplificativo, in ambito di screening mammografico più dell'85% delle donne con tumore della mammella è sottoposto a intervento conservativo: a fronte di quest'ottimo risultato è necessario applicare una serie di misure che ci dicano come l'intervento è stato condotto e quali sono gli effetti che esso realmente determina in termini di impatto di salute (recidive) e di benessere psico-fisico. La riflessione metodologica e valutativa che si intende promuovere si inserisce nel contesto più ampio del governo clinico regionale come supporto per l'ITT e, attraverso di esso, per le singole Aziende e per i singoli operatori, nella pianificazione dell'assistenza oncologica, nell'individuazione tempestiva delle criticità e nella programmazione di azioni correttive.

Nel settore degli screening numerose e complesse sono le sfide che ci attendono: prime fra tutte la garanzia di allocazione di risorse sufficienti per il raggiungimento degli obiettivi di estensione a livello aziendale e di livelli ottimali di adesione ai tre programmi di screening promossi a livello regionale. I dati di estensione e di adesione per l'anno 2007 per i tre programmi di screening attestano che l'impegno profuso ha ottenuto buoni risultati collocandoci tra le regioni con le migliori performance: in particolare i dati di adesione allo screening per il tumore della cervice uterina dimostrano che se l'intervento è capillare e sistematico si possono raggiungere traguardi inimmaginabili anche solo due, tre anni fa.

Ciò nonostante è necessario fare di più: la fruibilità di accesso deve essere costantemente assicurata così com'è necessario che siano censite e analizzate le attitudini di particolari fasce di non utilizzatori quali ad esempio le popolazioni migranti per le quali è verosimile che siano da programmare interventi mirati. Un'informazione chiara e trasparente è condizione indispensabile per favorire scelte consapevoli e consone alla natura del singolo cittadino. In questo senso, da tempo, si sottolinea e si promuove il ruolo fondamentale dei Medici di Medicina Generale (MMG), così come di altre figure professionali, per l'attuazione di interventi di counseling atti a favorire l'adesione al test di screening e la gestione adeguata di tutti gli eventi che ne conseguono.

Inoltre è all'ordine del giorno nell'agenda dell'ITT la programmazione della prevenzione secondaria in quei soggetti che per età risultano essere fuori fascia: una particolare attenzione sarà posta nel fornire un'informazione appropriata per le donne di età inferiore a 50 anni che richiederanno una mammografia, a fronte di evidenze di efficacia più limitate rispetto a quelle dimostrate per le donne più anziane.



---

In ultimo, la disponibilità di sempre più nuove e numerose tecnologie spinge a interrogarsi su come valutare tempestivamente l'efficienza e l'efficacia di nuove tecniche di imaging o di nuove metodologie di biologia molecolare per un loro futuro impiego: è già in atto un'ampia discussione in merito e nei prossimi anni forte sarà l'impegno dell'ISPO nel promuovere, di concerto con i programmi aziendali, studi di validazione in ambito di technology assessment.

Gianni Amunni  
*Direttore Operativo ITT*

Carolina Cuzzoni  
*Direttore Sanitario ISPO*

---

# Introduzione

Un nuovo (nono) rapporto sugli screening oncologici in Toscana potrebbe essere interpretato come un evento abitudinario, una pubblicazione “dovuta”, quasi “automatica” dei dati di servizio, in sostanza non molto interessante. In realtà non è così. I dati, che sono la parte “toscana” della survey annuale dell’Osservatorio Nazionale Screening, oltre a consentire un confronto con il dato nazionale che potrebbe apparire lusinghiero per la Toscana (in realtà è semmai il dato nazionale che in alcuni aspetti è ancora carente), costituiscono un vero e proprio strumento di controllo di qualità. Gli screening oncologici in atto in Europa, in Italia e in Toscana lo sono per l’esistenza di prove scientifiche inconfutabili della loro efficacia e per questo sono assurti allo stato di Livello Essenziale di Assistenza. Ma l’implementazione di un programma non ne garantisce necessariamente l’efficacia, che dipende anche dall’efficienza del programma stesso e dalla qualità dell’intervento.

L’efficacia di un programma di screening oncologico, in realtà, si può misurare solo dall’impatto che ha sulla mortalità. Ma per questo sono necessari molti anni dall’inizio del programma (la riduzione di mortalità da screening mammografico, ad esempio, si apprezza solo dopo sei, sette anni dall’inizio dello screening, quella dello screening citologico forse ancor più tardi) e una popolazione molto vasta. In alternativa si impiegano altre variabili che fungono da indicatori indiretti dell’efficacia (ad esempio partecipazione, numero di carcinomi identificati, stadio alla diagnosi).

Sono appunto questi indicatori che la survey annuale degli screening oncologici in Toscana valuta, consentendo un confronto con gli anni precedenti e tra i diversi programmi.

La survey è uno dei pochi esempi nazionali di resoconto pubblico e di consultazione libera dell’attività di screening (pochi altri paesi europei forniscono i risultati online), elemento fondamentale per il confronto tempestivo delle performance tra i vari paesi: la Toscana è stata la prima regione a fornire tale resoconto, recentemente imitata anche da altre regioni (ad esempio Veneto, Emilia-Romagna), permettendo una capillarità del confronto che la survey nazionale non consente. Dalla consultazione delle tabelle che questi indicatori riportano è possibile avere un’idea approssimativa dell’efficacia dei tre programmi e soprattutto confrontare i singoli programmi tra loro e rispetto a standard di riferimento internazionali. È anche da questo confronto che può risultare l’insufficienza dei risultati di alcuni programmi e l’opportunità-necessità di azioni correttive, dal potenziamento delle risorse tecniche-umane, alla verifica dei protocolli di intervento, al riaddestramento del personale. Almeno è quello che dovrebbe accadere. In realtà, se si esaminano i trend temporali, vi sono una serie di indicatori (ad esempio la partecipazione) che non sono mai stati ottimali, il che può far pensare che l’impegno ad un’azione correttiva sia stato modesto o comunque inadeguato, o forse che il problema non sia in effetti completamente risolvibile. O forse il pericolo è che delle difformità dei risultati si parli molto in prossimità della pubblicazione del Rapporto, e che poi, sommersi dai problemi quotidiani, si dimentichino. Mi auguro invece che questo volume sia sempre sul tavolo, sia consultato spesso, e che l’analisi attenta dei risultati e del loro andamento nel tempo e il confronto tra i diversi programmi diventi l’elemento fondante, in sostanza il più importante, per le future azioni di miglioramento dei tre programmi regionali.

Questa funzione di controllo, verifica, aggiustamento e miglioramento dell’attività di screening, che deve vedere impegnati tutti gli operatori dei diversi livelli, si può da alcuni anni meglio esplicitare attraverso la funzione del Centro di Riferimento Regionale per la prevenzione oncologica, affidato all’ISPO, che ha il compito specifico, partendo dalle survey, di verificare l’andamento dei diversi programmi controllandone l’efficienza tramite contatti specifici, site visit, e un’attività intensa di formazione.

Tuttavia, il Rapporto non affronta solo gli indicatori standard delle tre attività di screening, ma si spinge alla discussione di aspetti particolari e innovativi dei programmi esistenti. Una relazione, infatti, affronta le problematiche del controllo di qualità fisico delle apparecchiature di mammografia digitale, sempre più diffuse e in predicato per l’adozione in tutti i programmi toscani. Un’altra relazione affronta gli aspetti relativi al comparto terapeutico, chirurgico in particolare, che segue all’identificazione dei carcinomi mammari screen-detected: lo screening non ha solo un impatto sulla mortalità, ma modificando profondamente lo stadio alla diagnosi modifica

---

altrettanto profondamente l'approccio terapeutico, che vede prominenti scelte tecniche e metodologie non così comuni nel trattamento dei tumori clinici sintomatici. Un'altra relazione, infine, si ripropone la valutazione dei veri insuccessi dello screening citologico che, in presunzione, dovrebbe quasi azzerare l'incidenza di nuovi carcinomi invasivi della cervice uterina: la verifica dell'impatto dello screening è un punto troppo spesso dimenticato, con la scusante che è complessa e richiede lunghi periodi e vaste popolazioni. In realtà essa è assolutamente necessaria in quanto gli indicatori precoci di efficacia non sono del tutto affidabili: per il carcinoma cervicale, la verifica che la maggioranza dei carcinomi invasivi tuttora esistenti deriva dalla mancata adesione al programma fornisce anche una priorità sul piano operativo, cioè la necessità, un po' troppo spesso negletta, di incentivare la partecipazione attraverso manovre specifiche che migliorino l'accettabilità e si rivolgano a popolazioni a rischio e al contempo meno raggiunte dal programma. Una relazione, infine, affronta un aspetto particolare dello screening per il carcinoma coloretale, che vede la Toscana all'avanguardia per le molteplici esperienze pilota: la modulazione delle strategie di screening in funzione della soglia di positività del test immunologico e del numero di campioni impiegati. Anche se nessun articolo affronta specificamente la tematica della registrazione della patologia oncologica e della mortalità, non si può dimenticare come pressoché tutte le attività valutative relative agli screening oncologici non potrebbero esistere se non fossero supportate da un'attività sistematica, routinaria ma di alta qualità tecnica, delle cause di morte e dell'incidenza delle diverse neoplasie, attuata tramite il Registro di Mortalità Regionale e il Registro Tumori della Regione Toscana (attualmente esteso a tutto il territorio regionale), anch'essi da sempre dati in gestione dalla Regione Toscana all'ISPO.

La pubblicazione della survey regionale è sempre stata anche occasione per affrontare argomenti affini ai tre screening oncologici: da un lato le esperienze di screening per altre patologie oncologiche, per le quali non esiste ancora sufficiente evidenza scientifica da indicare l'opportunità di uno screening di popolazione, dall'altro la valutazione di nuove modalità che promettono di modificare o di essere un'alternativa per gli screening esistenti. In questo Rapporto un capitolo è infatti dedicato allo studio pilota sullo screening mediante TC a bassa dose per la diagnosi precoce del carcinoma polmonare in soggetti ad alto rischio, pratica di ignota efficacia e che vive ancora solamente all'interno della dimensione sperimentale. E infine, un altro capitolo è dedicato ad illustrare lo stato di avanzamento degli studi sul Papillomavirus umano nell'era della vaccinazione. In particolare, la vaccinazione, già raccomandata per le giovani all'entrata nel 12° anno di età, è oggetto di uno studio di fattibilità-opportunità della sua estensione alla fascia di età 18-25 anni.

Stefano Ciatto  
*Referente Scientifico ISPO*

---

RISULTATI  
DEI PROGRAMMI  
DI SCREENING NELLA  
REGIONE TOSCANA



---

## I PROGRAMMI DI SCREENING MAMMOGRAFICO IN TOSCANA

Patrizia Falini, Daniela Giorgi, Leonardo Ventura, Paola Piccini, Marco Zappa

## 1. Introduzione

Scopo di questo Rapporto è la presentazione dei principali indicatori di struttura e processo delle Aziende toscane, al fine di monitorare l'attività dei programmi di screening coinvolti, valutarne la qualità e fornire così un quadro riassuntivo regionale.

I dati vengono raccolti annualmente in modo aggregato attraverso un questionario standard che permette il calcolo di gran parte degli indicatori individuati dal Gruppo Italiano per lo Screening Mammografico (GISMa) e pubblicati in un manuale operativo nel 2006 (1).

Gli stessi dati entrano a far parte della survey annuale dell'Osservatorio Nazionale Screening (ONS) e del GISMa, dove contribuiscono alla valutazione dell'attività nazionale di screening e permettono di effettuare confronti tra le varie realtà regionali.

## 2. Caratteristiche dei programmi ed estensione

A partire dal 2000 il programma di screening mammografico è attivo su tutto il territorio regionale e in accordo con le Linee Guida Italiane ed Europee (2), tutte le Aziende USL invitano le donne in età compresa fra i 50 e i 69 anni a sottoporsi a mammografia ogni due anni. Le uniche eccezioni sono rappresentate dal programma dell'Azienda USL 1 Massa e Carrara, che si rivolge ad una popolazione

di 45-70 anni di età, e dai programmi delle Aziende USL 2 Lucca e di USL 11 Empoli, che invitano le donne fino al compimento del 70° anno. L'Azienda USL 10 Firenze invita inoltre le donne fino ai 74 anni purché abbiano partecipato al passaggio precedente. L'andamento degli indicatori in questa fascia di età non è oggetto del presente Rapporto. Il numero complessivo di donne invitate ad effettuare una mammografia di screening nel 2007 è pari a 216.868; fra queste 203.205 hanno un'età compresa fra i 50 e i 69 anni. La differenza, pari a 13.663 donne, è principalmente dovuta alle invitate delle tre Aziende USL che hanno una fascia di popolazione bersaglio più ampia; una quota marginale è rappresentata dalle 49enni (gli inviti vengono fatti comunemente sulla base dell'anno di nascita) e dalle ultra-70enni che hanno risposto agli inviti precedenti. L'estensione grezza nella fascia 50-69 anni, sostanzialmente stabile, è pari all'83,8% della popolazione bersaglio annuale dell'intera regione.

Nel valutare l'estensione bisogna considerare che una serie di programmi esclude una quota della popolazione bersaglio prima dell'invito per mammografia recente o perché in follow-up per patologia mammaria; quest'anno, grazie alla raccolta dell'informazione relativa a queste esclusioni, è stato possibile calcolare anche l'estensione corretta; l'aggiustamento, effettuato tenendo conto delle donne escluse prima dell'invito, determina un incremento dell'indicatore regionale di quattro punti percentuali (87,8%) (tabella 1).

Tabella 1 - Estensione dei programmi di screening mammografico - Popolazione bersaglio, numero di donne invitate ed esclusioni prima dell'invito: estensione corretta e grezza nel 2007 e confronto con l'anno precedente

Programmi	Popolazione bersaglio totale Età 50-69	Popolazione invitata Età 50-69 Anno 2007	Donne escluse prima dell'invito Età 50-69 Anno 2007	Estensione corretta ^ (%)	Estensione grezza# (%)	
				Anno 2007 Età 50-69	Anno 2007 Età 50-69	Anno 2006 Età 50-69
Azienda USL 1 Massa e Carrara	26.868	10.516	n.p.	78,3	78,3	76,1
Azienda USL 2 Lucca	28.360	13.377	n.p.	94,3	94,3	95,4
Azienda USL 3 Pistoia§	36.740	14.052	952	80,7	76,5	76,4
Azienda USL 4 Prato	30.700	9.208	71	60,3	60,0	113,5
Azienda USL 5 Pisa	44.053	23.201	443	107,5	105,3	68,4
Azienda USL 6 Livorno	48.265	20.708	n.p.	85,8	85,8	77,8
Azienda USL 7 Siena	34.069	14.815	n.p.	87,0	87,0	88,5
Azienda USL 8 Arezzo	43.096	20.085	1.664	101,0	93,2	91,9
Azienda USL 9 Grosseto	31.049	12.384	2.136	92,5	79,8	72,7
Azienda USL 10 Firenze	110.303	45.552	3.396	88,0	82,6	76,4
Azienda USL 11 Empoli	28.688	10.003	1.717	79,2	69,7	91,6
Azienda USL 12 di Viareggio	22.496	9.304	627	87,6	82,7	107,4
Regione Toscana	<b>484.687</b>	<b>203.205</b>	<b>11.006</b>	<b>87,8</b>	<b>83,8</b>	<b>83,6</b>

n.p. = dati non pervenuti;

§ = il dato delle esclusioni è riferito solo ad una parte dell'Azienda;

^ = estensione corretta: invitate anno/popolazione bersaglio annua - totale escluse prima dell'invito nell'anno;

# = estensione grezza: invitate anno/popolazione bersaglio annua.

Tale incremento media di fatto scelte aziendali diverse con variazioni dell'indicatore dal 60,3 al 107,5%.

Per alcune Aziende USL la correzione determina infatti un forte incremento (Azienda USL 9 Grosseto: +12,7 punti percentuali; Azienda USL 8 Arezzo: +7,8 punti percentuali; Azienda USL 11 Empoli: +9,5 punti percentuali), probabile conseguenza di un'elevata attività spontanea, che andrebbe valutata in relazione al periodismo aziendale, di una differente organizzazione nel reperire il dato (ad esempio, collegamento al Radiological Information System, RIS aziendale) e di protocolli diversi per il follow-up delle donne operate per cancro della mammella. Alcune Aziende USL non sono riuscite a fornire l'informazione, per altre il dato è originato invece da precise scelte aziendali; i programmi di Prato, Lucca e Pisa non effettuano ad esempio esclusioni prima dell'invito per mammografia recente (quota più consistente dell'aggregato) quindi la loro estensione corretta è molto simile alla grezza. Pur tenendo conto di queste informazioni, al fine di confron-

tare l'attività dei programmi con il periodo precedente, è necessario utilizzare l'estensione grezza.

Anche quest'anno la quota di popolazione invitata è soggetta a incrementi o diminuzioni consistenti (vedi ad esempio l'Azienda USL 4 Prato e l'Azienda USL 5 Pisa) dovuti, almeno in parte, alle diverse modalità organizzative delle Aziende USL.

Considerando la media nei due anni, periodo entro il quale ogni programma dovrebbe invitare tutta la popolazione bersaglio, solo i programmi di Lucca, Arezzo e Viareggio si avvicinano all'obiettivo del 100% fissato dal Piano Sanitario Regionale (PSR) 2005-2007 (3) mostrando valori medi di estensione grezza tra il 93 e il 95%; tenendo conto dell'aggiustamento per esclusioni effettuate prima dell'invito e ipotizzando che l'entità della correzione sia più o meno costante nei due anni, i programmi di Arezzo e Viareggio arrivano al 100%, quelli di Grosseto, Pisa ed Empoli raggiungono valori intorno al 90%, mentre i restanti programmi rimangono sotto tale soglia, alcuni anche considerevolmente (figura 1).

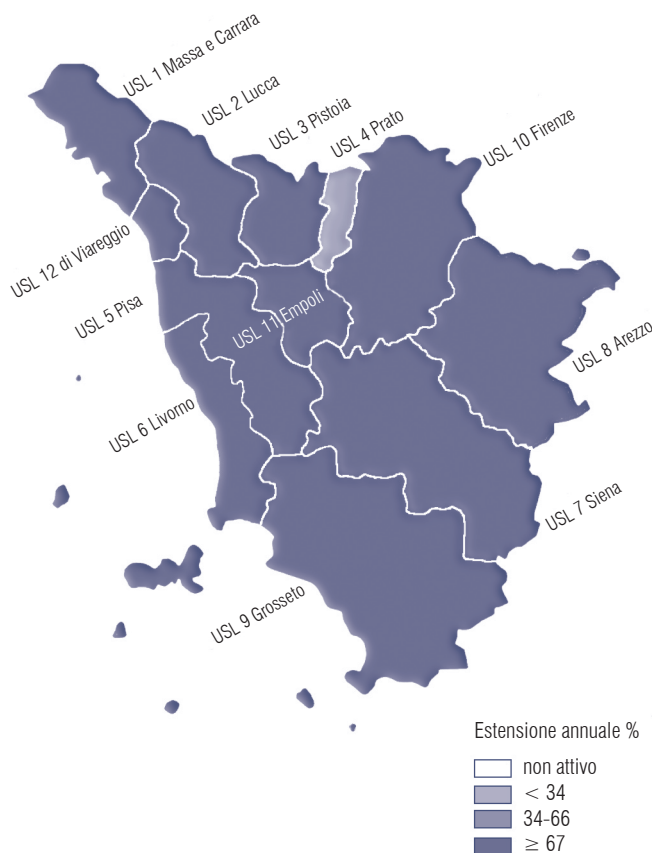


Figura 1 - Estensione corretta (%) dei programmi di screening mammografico - Anno 2007



Ricordiamo che al fine di favorire la confrontabilità fra Aziende USL, da qualche anno è stato deciso di utilizzare come popolazione bersaglio la popolazione ISTAT. I trend temporali riportati in figura 2 sono stati costruiti senza considerare la restrizione alla fascia di età 50-69 (il dato per età non era disponibile all'inizio del periodo di analisi); è stata utilizzata la ricostruzione intercensuaria ISTAT fino al 2001 e la popolazione ISTAT al 31 dicembre di ogni anno a partire dal 2002. Le stime così ottenute ci permettono sicuramente una miglior valutazione dell'andamento dell'indicatore. L'analisi del trend riportato in figura 2, pur partendo da livelli più bassi di estensione, conferma un andamento in costante crescita dell'Azienda USL 8 Arezzo e dell'Azienda USL 9 Grosseto, a cui si affiancano negli ultimi tre anni i programmi di Livorno, Lucca e Pisa; quest'ultimo mostra nel 2007 un forte incremento dovuto ad un probabile recupero rispetto al periodo precedente. Alcune Aziende USL sembrano mostrare difficoltà nel mantenere il regolare periodismo di screening, in particolare l'Azienda USL 1 Massa e Carrara e, an-

che se in forma più moderata, l'Azienda USL 3 Pistoia. I programmi di Prato, Firenze ed Empoli presentano fluttuazioni da un anno all'altro, probabilmente dovute alle modalità organizzative del programma; per tutte e tre le Aziende USL si registra una riduzione dell'indicatore rispetto al biennio precedente, diminuzione più marcata nel caso di Firenze ed Empoli. L'andamento temporale dell'estensione a livello regionale mostra infine un primo incremento con relativo *plateau* per il periodo 2000-2003, e un secondo *plateau*, con valori superiori all'85%, per gli anni 2003-2007. I valori del tempo intercorso tra un passaggio di screening e il successivo (teoricamente ogni 24 mesi) segnalati da diversi programmi confermano la difficoltà a mantenere costante nel tempo il flusso degli inviti, rispettando il regolare periodismo. Su sei programmi che hanno fornito il dato, seppur indicativo, solo uno riporta un valore effettivo di 25 mesi intercorsi tra un passaggio e l'altro, mentre in tutti gli altri casi l'intervallo di tempo tra due passaggi di screening successivi varia tra un minimo di 27 e un massimo di 31 mesi.

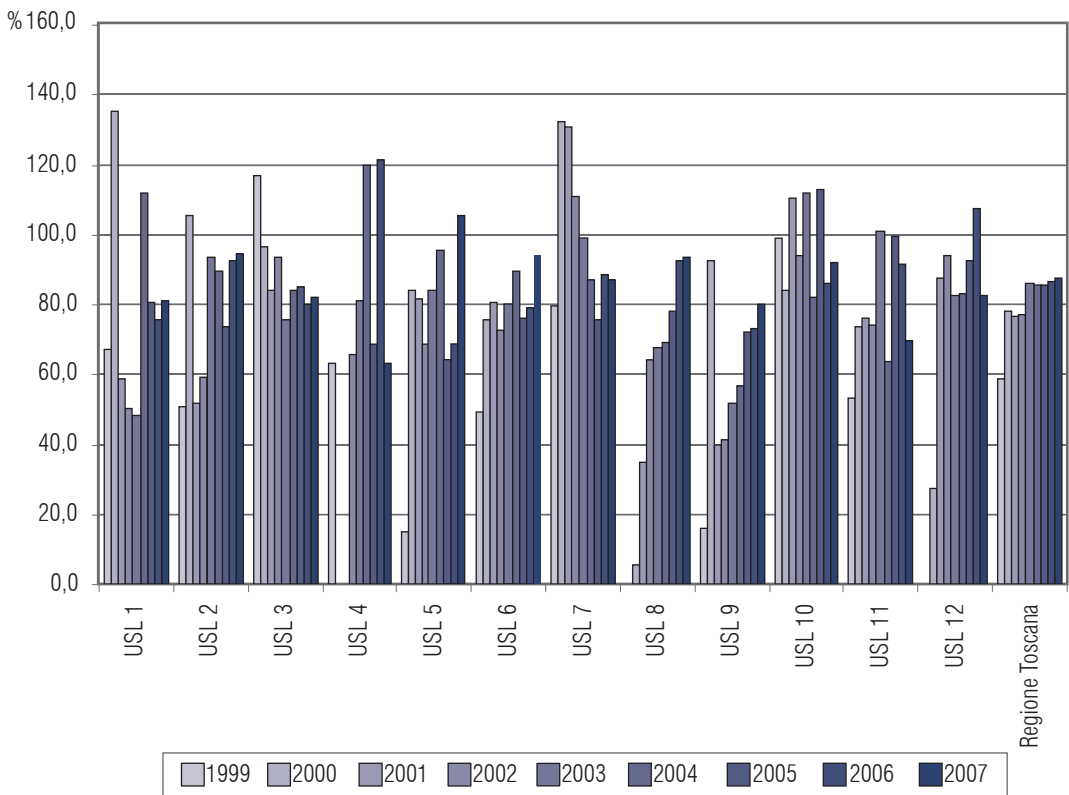


Figura 2 - Andamento dell'estensione dei programmi di screening mammografico della regione Toscana - Periodo 1999-2007

### 3. Adesione allo screening

L'adesione grezza relativa alla fascia di età 50-69 (ovvero il rapporto tra gli esami eseguiti e le donne invitate) varia dal 58,7 al 75,6% con una media regionale del 65,2% pressoché invariata rispetto allo scorso anno. Il valore dell'adesione grezza riferita a tutte le donne invitate è del 65,4% (tabella 2).

La partecipazione al programma di screening rappresenta uno degli indicatori fondamentali per la valutazione di impatto e di efficienza dello screening mammografico. Generalmente viene calcolata l'adesione grezza e quella corretta, ovvero la partecipazione aggiustata al denominatore dagli inviti inesitati e dalle esclusioni post-invito. La raccolta del dato quest'anno registra un sensibile miglioramento in termini di numero di programmi che forniscono l'informazione; la survey si è inoltre arricchita con la raccolta delle esclusioni post-invito per altro motivo (fino allo scorso anno venivano raccolte solo le informazioni riferite alle donne che, dopo aver ricevuto l'invito, segnalano al programma di aver fatto una mammografia nei 12 mesi precedenti l'invito stesso). L'uso dell'adesione corretta permette di

valutare più esattamente la reale risposta della popolazione bersaglio. In molti casi l'aggiustamento effettuato determina un aumento del valore di adesione di almeno 4-5 punti percentuali; in un caso (Azienda USL 9 Grosseto) l'incremento è di ben 15 punti percentuali, espressione di una forte attività spontanea.

Il valore medio regionale di adesione corretta pari al 68,7% è superiore a quello dell'adesione grezza (65,2%). L'indicatore aggiustato è stato costruito per tutte le Aziende USL ad eccezione dell'Azienda USL 2 Lucca che non è riuscita a fornire l'informazione sulle esclusioni post-invito.

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

Tutti i programmi aziendali rientrano ben al di sopra della soglia di accettabilità; due programmi (Pistoia e Prato) superano il valore desiderabile (70%), ma solo il programma di Prato in sostanza raggiunge l'obiettivo dell'80% fissato dal PSR 2005-2007 (l'adesione corretta è 79,8%). Rispetto allo scorso anno si osserva una riduzione nei programmi di Massa e Carrara, Pisa,

Tabella 2 - Adesione grezza e corretta (%) dei programmi di screening mammografico, età 50-69 anni e totale età - Anno 2007 e confronto con adesione corretta età 50-69 anni nel 2006

Programmi	Popolazione invitata Età 50-69	Inviti inesitati Età 50-69	Donne escluse dopo invito Età 50-69	Rispondenti Età 50-69	Adesione grezza# Età 50-69 (%)	Adesione grezza# Totale età (%)	Adesione corretta ^ Età 50-69 (%)	Adesione corretta ^ Anno 2006 Età 50-69 (%)
Azienda USL 1 Massa e Carrara	10.516	51	153	7.053	67,4	66,8	68,4	72,3
Azienda USL 2 Lucca	13.377	117	n.p.	7.777	58,7	57,3	58,7	53,9
Azienda USL 3 Pistoia§	14.052	586	193	10.055	74,7	73,9	75,8	63,0
Azienda USL 4 Prato	9.208	108	477	6.883	75,6	75,0	79,8	75,8
Azienda USL 5 Pisa	23.201	231	1.446	13.453	58,6	58,6	62,5	65,1
Azienda USL 6 Livorno	20.708	239	981	14.027	68,5	67,1	72,0	74,8
Azienda USL 7 Siena	14.815	517	762	9.001	63,0	63,0	66,5	65,1
Azienda USL 8 Arezzo	20.085	572	1.040	11.562	59,3	59,3	62,6	69,1
Azienda USL 9 Grosseto	12.384	221	2.434	7224	59,4	59,4	74,3	72,0
Azienda USL 10 Firenze	45.552	343	2.112	30.754	68,0	69,6	71,4	73,2
Azienda USL 11 Empoli	10.003	146	308	6.645	67,4	67,8	69,6	60,2
Azienda USL 12 di Viareggio	9.304	270	397	5.766	63,8	63,8	66,8	63,1
Regione Toscana	<b>203.205</b>	<b>3.401</b>	<b>10.303</b>	<b>130.200</b>	<b>65,2</b>	<b>65,4</b>	<b>68,7</b>	<b>68,3</b>

n.p. = dati non pervenuti;

§ = il dato delle esclusioni è riferito solo ad una parte dell'Azienda;

# adesione grezza = rispondenti/(popolazione invitata-inviti inesitati);

^ adesione corretta = rispondenti/(popolazione invitata-inviti inesitati-totale escluse dopo invito).

Livorno, Arezzo e Firenze: per alcune di queste Aziende USL potremmo ipotizzare, a seguito di una scarsa disponibilità di risorse, difficoltà nel garantire i solleciti che, com'è noto, contribuiscono ad un recupero di adesione di 5-10 punti percentuali.

L'Azienda USL 3 Pistoia è quella che registra un maggior incremento dell'indicatore rispetto allo scorso anno (+12,8%) seguita dall'Azienda USL 11 Empoli (+9,4%).

Un ultimo aspetto da considerare è rappresentato dal numero di inviti inesitati, riportato in tabella 2, che in qualche modo rappresenta un indicatore di qualità delle liste anagrafiche utilizzate. Anche se a volte la registrazione del dato è incompleta e il valore sicuramente sottostimato, la quota di inesitati per alcuni programmi è piuttosto consistente. Va comunque sottolineato che, per la prima volta quest'anno, tutti i programmi hanno fornito l'informazione. Il dato regionale, tenendo conto dei limiti sopra descritti, è pari all'1,7% della popolazione invitata.

In figura 3 riportiamo infine l'andamento temporale dell'adesione per la classe 50-69 anni; dopo un progressivo incremento che si sovrappone all'avvio di molti programmi, nel 2003-2004 si evidenzia una leggera flessione dell'indicatore. Nel 2005 si registra il valore massimo del periodo; il dato 2007, pur confermando la flessione del 2006, attesta l'adesione su valori comunque più alti rispetto al periodo precedente.

#### 4. Richiami per approfondimenti diagnostici

Il tasso di richiamo rappresenta l'indicatore principale della specificità diagnostica del programma nella fase di primo livello; attualmente gli standard raccomandati dal GISMA indicano valori < 7% (accettabile) e < 5% (desiderabile) per i primi passaggi, mentre per i passaggi di screening successivi al primo i valori sono < 5% (accettabile) e < 3% (desiderabile). In tabella 3 vengono riportati i dati relativi al tasso di richiamo per approfondimenti, separati per primi esami e ripetuti.

Il dato medio regionale del 2007 per i primi esami, pari all'9,2%, è sempre al di sopra dello standard, confermando una tendenza all'aumento registrata a partire dal 2001 (figura 4). Pur ipotizzando una maggior propensione alla cautela nella diagnosi, in parte anche legata a implicazioni di tipo medico-legale, i fattori che determinano tale andamento sono probabilmente molteplici. Se da un lato possiamo supporre che il progressivo utilizzo della mammografia digitale da parte di alcune Aziende USL abbia contribuito all'aumento del tasso, dall'altro va sottolineato come, a seguito del consolidamento dei programmi, il peso delle donne più giovani sia divenuto sempre più forte all'interno del gruppo primi esami; nel 2007 ben il 63,3% delle 50-69enni appartiene alla fascia di età 50-54 che, com'è noto, presenta tassi di richiamo più alti.

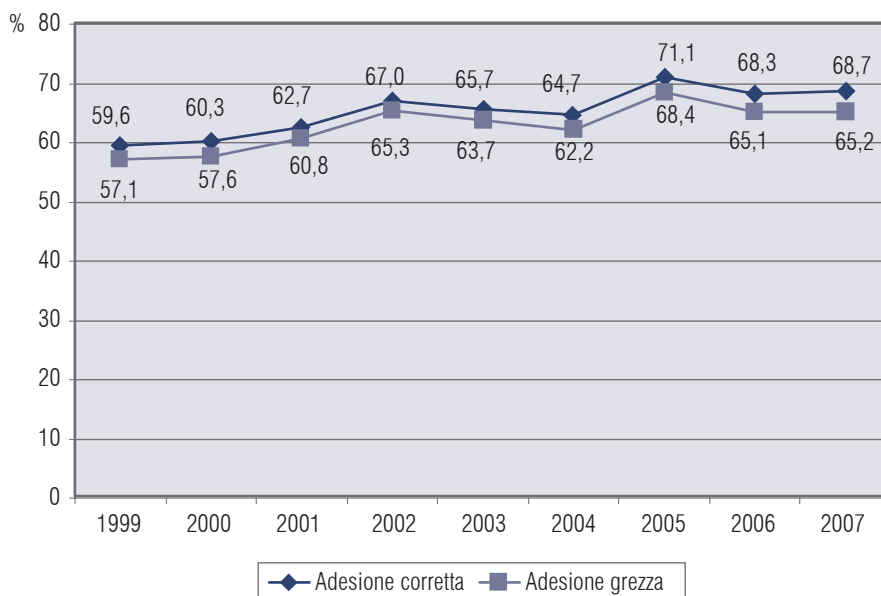


Figura 3 - Andamento temporale dell'adesione - Periodo 1999-2007

Tabella 3 - Numero di donne esaminate, donne richiamate per ulteriori approfondimenti per primi esami ed esami ripetuti: valori assoluti, tasso grezzo e standardizzato (sulla popolazione europea età 50-69 anni) - Anno 2007

	Azienda USL 1 Massa e Carrara	Azienda USL 2 Lucca	Azienda USL 3 Pistoia	Azienda USL 4 Prato	Azienda USL 5 Pisa	Azienda USL 6 Livorno	Azienda USL 7 Siena	Azienda USL 8 Arezzo	Azienda USL 9 Grosseto	Azienda USL 10 Firenze	Azienda USL 11 Empoli	Azienda USL 12 di Viareggio	Regione Toscana
Primi esami													
Donne esaminate	1.938	1.528	1.256	1.328	3.371	2.543	1.451	3.518	1.832	4.264	941	946	24.916
Donne richiamate	107	151	157	121	225	144	228	295	172	506	101	89	2.296
Tasso richiami grezzo (%)	5,5	9,9	12,5	9,1	6,7	5,7	15,7	8,4	9,4	11,9	10,7	9,4	9,2
Tasso richiami standard (%)	5,2	8,1	13,3	9,1	6,1	5,8	15,9	7,9	9,2	12,4	11,8	9,1	8,8
Esami ripetuti													
Donne esaminate	5.115	6.249	8.799	5.555	10.082	11.484	7.550	8.044	5.392	26.490	5.704	4.820	105.284
Donne richiamate	497	319	436	314	424	368	404	421	256	1.367	230	241	5.277
Tasso richiami grezzo (%)	9,7	5,1	5,0	5,7	4,2	3,2	5,4	5,2	4,7	5,2	4,0	5,0	5,0
Tasso richiami standard (%)	9,7	5,6	4,9	5,8	4,2	3,4	5,5	5,5	5,6	5,2	4,3	5,2	5,2

La tendenza al superamento dello standard accettabile del tasso per i primi esami è del resto confermata nell'andamento nazionale. Secondo i dati pubblicati nell'ultimo rapporto ONS (riferiti al 2005), solo due regioni presentano un valore interno al range desiderabile, mentre quasi tutte le altre superano sia il limite desiderabile che quello accettabile (4).

Esaminando il dato per Azienda USL vediamo in molti casi confermata la tendenza all'aumento rispetto

all'anno precedente; la situazione rimane comunque variegata: solo tre programmi su 12 rientrano nello standard, e alcuni (Siena, Pistoia, Firenze ed Empoli) anche quest'anno superano considerevolmente la soglia minima di accettabilità. Migliore il dato per gli esami ripetuti dove il tasso di richiamo regionale (5,0%) raggiunge il limite del valore dello standard accettabile; anche in questo caso solo quattro programmi rientrano nello standard; i rimanenti oscillano fra il 5 e il 5,7% ad

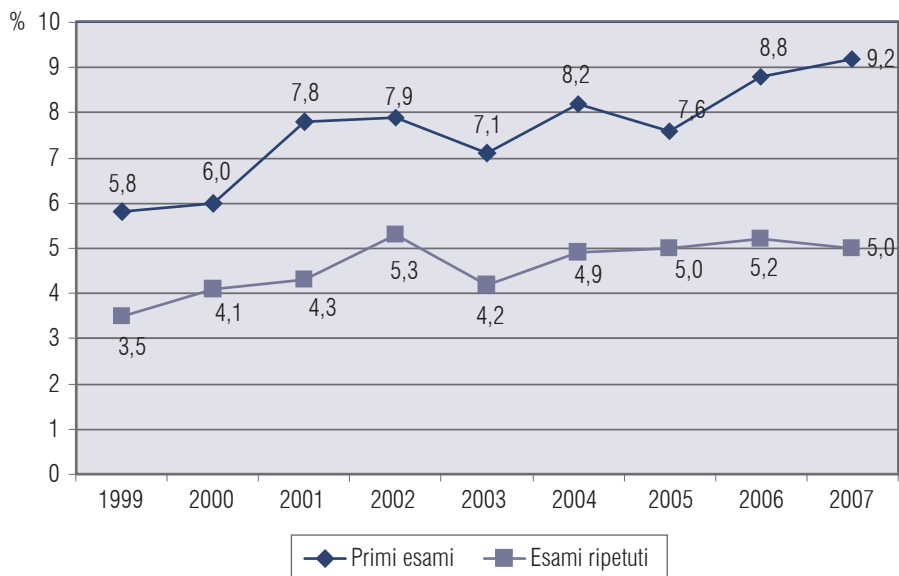


Figura 4 - Andamento temporale dei richiami - Periodo 1999-2007

eccezione dell'Azienda USL 1 Massa e Carrara che, già da qualche anno, registra valori più elevati (9,7% sia nel 2007 che nel 2006).

L'utilizzo del tasso standardizzato (tabella 3) conferma l'alta variabilità del dato a livello aziendale, lasciando sostanzialmente inalterate le differenze fra programmi e media regionale. Per quanto riguarda i primi esami, il valore standardizzato regionale è leggermente più basso di quello grezzo, indice del peso rappresentato dalle donne giovani nella popolazione dei primi esami.

Interessante sarebbe, infine, considerare il dato scorporando i richiami tecnici e quelli effettuati in seguito ad una segnalazione di sintomi, dal dato relativo al richiamo per effettivo dubbio mammografico. Anche se il numero dei richiami tecnici dovrebbe tendere a diminuire con l'introduzione della digitale, ricordiamo che il GISMa propone fra gli indicatori il tasso di ripetizione per motivi tecnici totali come indice dell'efficienza tecnica e organizzativa del programma. Purtroppo molte Aziende USL non sono ancora in grado di fornire l'informazione; fra quelle che la forniscono il livello qualitativo della stessa è vario. Segnaliamo comunque che i sei programmi in grado di compilare il dato, seppur indicativo, rientrano tutti ampiamente nello standard accettabile proposto dal GISMa (< 3%), e solo uno supera lo standard desiderabile (< 1%) raggiungendo un valore pari a 1,3%.

## 5. Rapporto benigni/maligni

Il rapporto benigni/maligni (B/M) si calcola sulle pazienti sottoposte a intervento chirurgico (biopsia o altro) e si ottiene attraverso il rapporto tra le donne che hanno avuto

una diagnosi istologica di tipo benigno e quelle che hanno avuto una diagnosi istologica di tipo maligno. Esso è un ottimo indicatore della specificità diagnostica del programma dopo la fase di approfondimento e serve per monitorare uno dei possibili effetti negativi dello screening; deve essere quindi il più basso possibile.

L'introduzione sempre più frequente di nuove tecniche diagnostiche preoperatorie di tipo invasivo (esempio agobiopsia) richiede cautela nell'interpretazione di questo indicatore. In tale prospettiva può essere inquadrata l'ultima revisione delle Linee Guida Europee, che ha posto come standard per questo parametro i valori di  $\leq 0,5 : 1$  (accettabile) e  $\leq 0,25 : 1$  (desiderabile) sia per i primi esami che per gli esami successivi.

I valori raccomandati attualmente dal GISMa sono:  $\leq 1 : 1$  (accettabile) e  $\leq 0,5 : 1$  (desiderabile) per i primi esami, e  $\leq 0,5 : 1$  (accettabile) e  $\leq 0,25 : 1$  (desiderabile) per gli esami successivi.

Anche quest'anno viene confermata l'alta specificità diagnostica della fase di approfondimento dei programmi toscani; l'indicatore per i primi esami è quasi sempre al di sotto del valore desiderabile indicato dal GISMa; solo il programma di Siena raggiunge lo 0,5 (tabella 4). Analogamente per gli esami ripetuti in cui quasi tutti i programmi sono al di sotto dello standard desiderabile (ad eccezione delle Aziende USL 8 Arezzo e USL 12 di Viareggio, che comunque presentano valori prossimi alla soglia, pari rispettivamente a 0,27 e 0,29).

Anche il valore medio regionale si mantiene a buoni livelli; una donna su sette (per i primi esami) e una su 11 (per gli esami ripetuti) tra quelle inviate a intervento chirurgico avrà una diagnosi finale di lesione benigna.

Tabella 4 - Donne operate, casi in sospeso e rapporto casi benigni/maligni (B/M) fra le donne operate suddivisi per primi esami e ripetuti - Anno 2007

	Azienda USL 1 Massa e Carrara	Azienda USL 2 Lucca	Azienda USL 3 Pistoia	Azienda USL 4 Prato	Azienda USL 5 Pisa	Azienda USL 6 Livorno	Azienda USL 7 Siena	Azienda USL 8 Arezzo	Azienda USL 9 Grosseto	Azienda USL 10 Firenze	Azienda USL 11 Empoli	Azienda USL 12 di Viareggio	Regione Toscana
Primi esami													
Donne operate	6	15	8	13	13	10	12	34	12	30	13	12	178
Casi in sospeso	1	1	2	0	9	1	2	0	0	6	0	1	23
B/M	0,00	0,15	0,00	0,00	0,08	0,11	0,50	0,17	0,20	0,15	0,08	0,33	0,15
Esami ripetuti													
Donne operate	35	40	28	34	44	46	41	62	31	197	31	36	625
Casi in sospeso	4	0	13	0	6	1	3	0	0	18	6	3	54
B/M	0,03	0,03	0,04	0,13	0,13	0,05	0,11	0,27	0,07	0,05	0,03	0,29	0,09

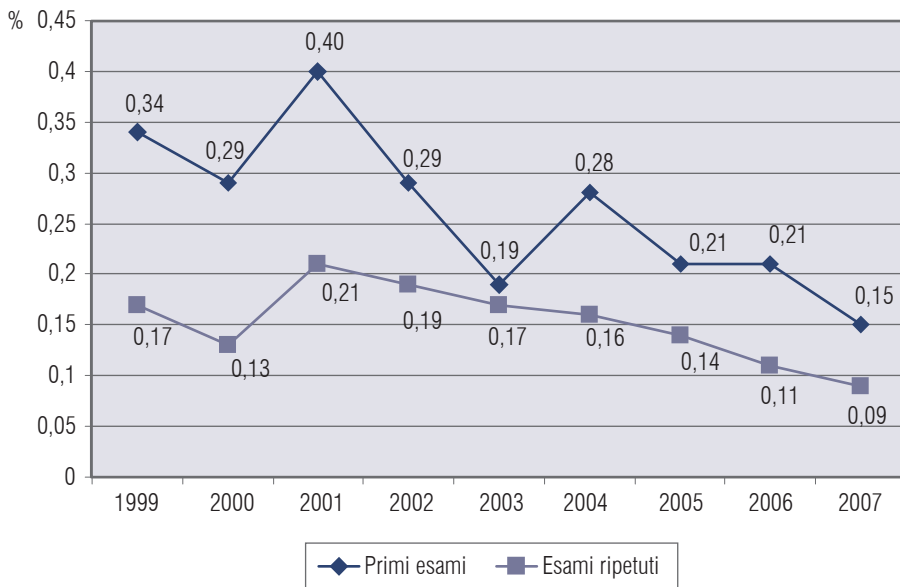


Figura 5 - Andamento temporale del rapporto B/M - Periodo 1999-2007

Nella tabella 4 viene riportato il numero di casi in sospeso, donne cioè inviate a intervento chirurgico, ma delle quali, al momento della raccolta dati, non era ancora disponibile l'esito definitivo. Tale dato è stato inserito perché per alcuni programmi (Pistoia, Pisa, Firenze ed Empoli) il numero è piuttosto consistente e occorre tenerne conto nell'analisi dei vari indicatori descritti (tasso di identificazione, rapporto benigni/maligni, rapporto prevalenza/incidenza, distribuzione per stadi), perché i parametri possono risultare sotto o sovrastimati. Globalmente i casi in sospeso rappresentano l'11,4% del totale dei casi inviati a intervento chirurgico per i primi esami e l'8% per gli esami successivi.

## 6. Tasso di identificazione diagnostica (Detection Rate, DR) e caratteristiche dei cancri

Nella tabella 5 viene riportato il tasso grezzo totale di identificazione diagnostica (Detection Rate, DR), suddiviso per primi esami e ripetuti, e il tasso standardizzato diretto sulla popolazione europea per la fascia di età 50-69; il calcolo è stato effettuato al fine di permettere una più corretta valutazione del tasso di identificazione, le cui variazioni all'interno della regione potrebbero essere dovute non solo alla diversa incidenza e identificazione della patologia e al diverso

Tabella 5 - Tasso di identificazione diagnostica (Detection Rate, DR  $\times 1.000$ ) dei casi diagnosticati allo screening, divisi per primi esami ed esami ripetuti, tasso standardizzato (sulla popolazione europea 50-69 anni) e rapporto prevalenza/incidenza (P/I, 50-69 anni) - Anno 2007

	Azienda USL 1 Massa e Carrara	Azienda USL 2 Lucca	Azienda USL 3 Pistoia	Azienda USL 4 Prato	Azienda USL 5 Pisa	Azienda USL 6 Livorno	Azienda USL 7 Siena	Azienda USL 8 Arezzo	Azienda USL 9 Grosseto	Azienda USL 10 Firenze	Azienda USL 11 Empoli	Azienda USL 12 di Viareggio	Regione Toscana
<b>Primi esami</b>													
DR grezzo totale	3,10	8,51	6,37	9,79	3,56	3,93	5,51	8,24	5,46	6,10	12,75	9,51	6,26
Tasso stand. 50-69 anni	2,76	11,57	7,61	10,63	2,31	4,23	7,29	8,93	4,67	12,40	15,54	13,82	7,28
Rapporto P/I 50-69 anni	1,57	4,89	3,77	5,11	2,04	2,14	3,14	4,39	2,95	3,57	7,43	5,19	3,48
<b>Esami ripetuti</b>													
DR grezzo totale	6,65	6,24	3,07	5,40	3,87	3,83	4,90	6,34	5,38	7,10	5,26	5,81	5,47
Tasso stand. 50-69 anni	6,92	6,33	2,64	4,84	3,51	3,62	4,24	6,00	4,34	6,60	4,65	5,18	5,01
Rapporto P/I 50-69 anni	3,45	3,05	1,51	2,59	1,87	1,89	2,38	3,10	2,56	3,43	2,53	2,82	2,67

grado di completezza della casistica, ma anche alla diversa composizione per età della popolazione esaminata. In realtà il tasso standardizzato per i primi esami presenta in alcuni casi valori distorti, per effetto della scarsa casistica e della composizione per età che, come abbiamo precedentemente visto, è fortemente sbilanciata verso le donne più giovani. Segnaliamo infine che, sempre per problemi di calcolo sull'ultima fascia di età (70 anni e oltre), il tasso standardizzato è stato troncato a 69 anni anche per i programmi che invitano le donne fino a 70 anni.

Nella stessa tabella è inoltre riportato il rapporto fra i tumori diagnosticati allo screening e quelli attesi nella popolazione esaminata in base all'incidenza pre-screening (il cosiddetto rapporto prevalenza/incidenza, P/I), calcolato sulle fasce di età quinquennali. Sono stati considerati solo i tumori invasivi, per rendere i dati confrontabili con quelli forniti dal Registro Tumori della Regione Toscana (RTRT). Per calcolare l'incidenza attesa, in tutte le Aziende USL è stato utilizzato il tasso di incidenza per fasce di età quinquennali del RTRT e relativo al periodo precedente all'inizio dello screening; questo rappresenta attualmente l'unico dato di incidenza disponibile per la Toscana. Le scelte operate (legate anche alla disponibilità dei dati) ovviamente influenzano il risultato finale, quindi il dato sul rapporto P/I è da considerarsi puramente indicativo.

Ricordiamo infine che nell'analizzare il tasso di identificazione e le caratteristiche dei tumori occorre tener presente quanto detto in precedenza sulla completezza delle informazioni relative alla casistica.

Pur con le dovute cautele e focalizzandoci sugli esami ripetuti (come abbiamo avuto modo di sottolineare in precedenza, i primi esami sono costituiti da una scarsa casistica, concentrata nelle fasce più giovani, e intercettano casi prevalenti), l'analisi congiunta del tasso standardizzato e del rapporto P/I sembrerebbe far emergere ancora una volta una notevole variabilità fra Aziende USL. I valori del rapporto P/I sono tutti al di sopra dello standard indicato (accettabile  $1,5 \times$  incidenza attesa, desiderabile  $> 1,5 \times$  incidenza attesa) oscillando tra 1,51 e 3,45.

Pur tenendo conto delle possibili oscillazioni casuali, la tendenza all'aumento del tasso grezzo di identificazione, registrata lo scorso anno, sembra trovare riscontro nei dati 2007 (figura 6); anche il tasso per gli esami successivi registra un lieve aumento rispetto allo scorso anno, confermando il trend in leggera ma costante crescita. Seppur l'analisi necessiti di ulteriori approfondimenti, possiamo forse ipotizzare che per alcune Aziende USL il progressivo inserimento della mammografia digitale abbia contribuito ad aumentare la sensibilità del test; per altre l'incremento potrebbe essere più apparente che sostanziale in quanto deter-

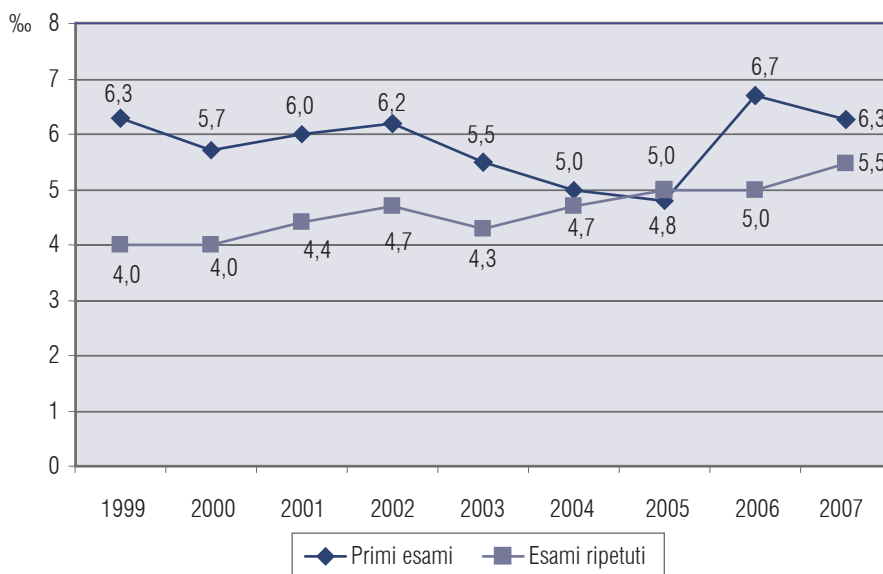


Figura 6 - Andamento temporale del tasso di identificazione diagnostica - Periodo 1999-2007

Tabella 6 - Tasso di identificazione diagnostica (Detection Rate, DR  $\times$  1.000) dei tumori invasivi  $\leq$  10 mm, % di tumori *in situ* (Tis), % tumori stadio II+ e % tumori con stadio ignoto, suddivisi per primi esami ed esami ripetuti - Anno 2007

	Azienda USL 1 Massa e Carrara	Azienda USL 2 Lucca	Azienda USL 3 Pistoia	Azienda USL 4 Prato	Azienda USL 5 Pisa	Azienda USL 6 Livorno	Azienda USL 7 Siena	Azienda USL 8 Arezzo	Azienda USL 9 Grosseto	Azienda USL 10 Firenze	Azienda USL 11 Empoli	Azienda USL 12 di Viareggio	Regione Toscana
Primi esami													
DR tum. $\leq$ 10 mm	1,0	5,9	3,2	4,5	1,2	0,8	0,7	2,0	3,3	1,4	2,1	3,2	2,1
Tis (%)	16,7	7,7	12,5	23,1	16,7	0,0	25,0	3,5	0,0	17,7	8,3	33,3	12,3
Stadio II+ (%)	16,7	23,1	25,0	23,1	58,3	44,4	50,0	34,5	30,0	30,8	41,7	22,2	35,5
Stadio ignoto (%)	0,0	7,7	0,0	0,0	0,0	22,2	0,0	0,0	0,0	26,9	33,3	0,0	9,0
Esami ripetuti													
DR tum. $\leq$ 10 mm	3,9	3,7	1,7	2,7	1,7	1,3	1,7	1,6	3,2	1,7	0,9	2,7	2,0
Tis (%)	2,9	20,5	7,4	23,3	28,2	20,5	24,3	16,3	10,3	15,8	16,7	7,1	16,6
Stadio II+ (%)	35,3	18,0	18,5	26,7	20,5	22,7	32,4	28,6	31,0	17,4	36,7	21,4	23,3
Stadio ignoto (%)	0,0	5,1	0,0	3,3	0,0	9,1	0,0	6,1	0,0	34,5	23,3	7,1	14,6

minato da un maggior recupero di casistica rispetto agli anni precedenti.

Per effettuare un confronto più corretto nel periodo sarebbe inoltre auspicabile l'utilizzo del tasso standardizzato; tale dato non è purtroppo disponibile in quanto molti programmi, soprattutto per i primi anni, non riuscivano a suddividere i dati per fasce di età quinquennali.

Nella tabella 6 sono riportati alcuni indicatori relativi alle caratteristiche dei casi, quali il tasso di identificazione dei tumori invasivi  $\leq$  10 mm, la percentuale dei tumori *in situ* (Tis) sul totale dei casi e la proporzione di tumori in stadio avanzato (stadio II+).

La proporzione di Tis è un indicatore di performance del programma e, in specifico, un indicatore di qualità dell'immagine, di predittività radiologica e di adeguatezza degli accertamenti.

I valori raccomandati dal GISMa sono 10% (accettabile) e 10-20% (desiderabile) per tutti i passaggi. Lo standard italiano prevede anche un valore di massima perché un'alta proporzione di Tis potrebbe essere indice di sovradiagnosi.

Il dato regionale sembra quest'anno confermare il trend degli anni precedenti, riconducendo il valore del

tasso ai primi esami 2006 ad un'oscillazione casuale del dato.

Si registra un aumento per gli esami ripetuti rispetto all'anno precedente di circa tre punti percentuali (16,6 contro 13,8% nel 2006) ma, al momento, è ipotizzabile che tale valore sia il prodotto di una grande variabilità a livello aziendale.

La maggior parte delle Aziende USL mostra valori che rientrano nello standard proposto, a volte con oscillazioni consistenti rispetto al 2006. I programmi che presentano valori sotto la soglia hanno un andamento in controtendenza rispetto al periodo precedente. Fra questi le Aziende USL 2 Lucca, USL 6 Livorno, USL 11 Empoli evidenziano ai primi esami un valore rispettivamente del 7,7%, 0% e 8,3% contro il 25%, 27% e 17% dell'anno precedente; con probabilità il brusco calo, oltre a trovare spiegazione nella scarsa numerosità dell'aggregato, è in parte dovuto ad un aumento dei casi con pT patologico mancante.

Per quanto riguarda gli esami successivi il programma di Pistoia, pur migliorando l'indicatore rispetto agli anni precedenti, rimane sotto lo standard suggerito; Massa e Carrara e Viareggio presentano valori pari a 2,9% e 7,1% rispettivamente a fronte del 16% e 30% del 2006.



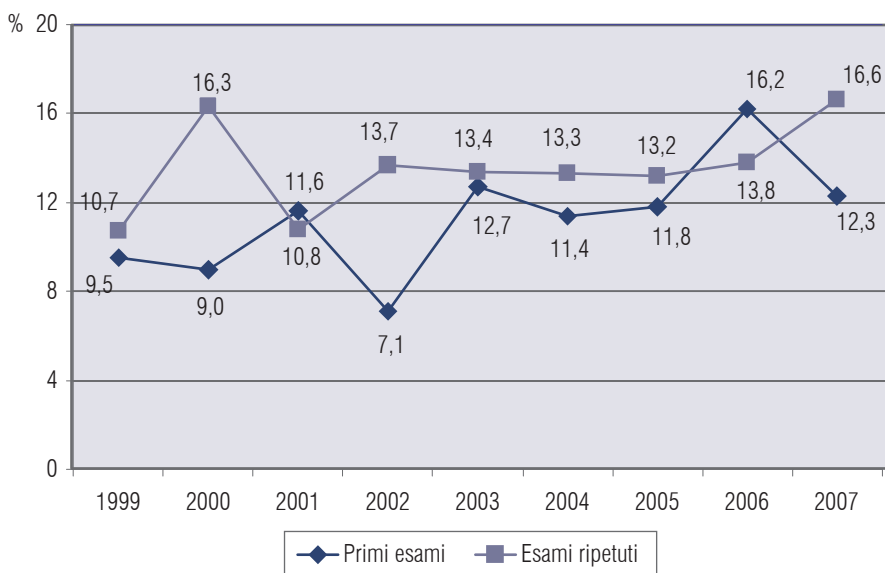


Figura 7 - Andamento temporale della percentuale di tumori *in situ* - Periodo 1999-2007

Il trend temporale riportato in figura 7 evidenzia un andamento più altalenante per i primi esami, mentre per gli esami ripetuti il dato risulta sempre al di sopra del 10%, con *plateau* 2003-2006 intorno al 13-14% e incremento a 16,6% nel 2007. Le due popolazioni di riferimento sono in effetti molto diverse; mentre le rispondenti al primo esame sono principalmente donne giovani, le aderenti agli esami successivi costituiscono una popolazione più stabile che, oltre ad essere numericamente più consistente, è anche più equamente distribuita fra le classi di età.

Il tasso dei tumori  $\leq 10$  mm (ovvero il numero di carcinomi invasivi  $\leq 10$  mm diagnosticati ogni 1.000 donne esaminate) è un indicatore particolarmente significativo della sensibilità diagnostica del programma perché, in un certo modo, rappresenta la capacità del programma di diagnosticare tumori "piccoli", probabilmente in "fase precoce" e pertanto a miglior prognosi. In generale i valori riportati in tabella 6 sembrano essere piuttosto incoraggianti.

Valori molto bassi, infatti (dove non giustificati da una bassa incidenza attesa), potrebbero far prendere in considerazione una rivalutazione della qualità delle procedure diagnostiche in atto; viceversa, valori superiori all'1,75-2‰ sono a favore di una buona sensibilità diagnostica del programma.

L'andamento temporale del tasso di identificazione dei tumori  $\leq 10$  mm (figura 8), evidenzia un trend crescente, sia per i primi esami che per i ripetuti, fino al 2002. A partire dal 2003 il trend si inverte, riprende a crescere

nel 2006 e si attesta su valori intorno al 2‰ nel 2007 (le due curve tendono nuovamente a convergere).

La proporzione di tumori in stadio avanzato ( $\geq$  II) sul numero di cancro totali identificati (tabella 6), ci fornisce un'ulteriore indicazione della capacità del programma di individuare tumori precoci e ridurre tumori avanzati con il passare dei round di screening; il valore di tale indicatore dovrebbe quindi diminuire agli esami successivi.

Il GISMa pone il livello accettabile e desiderabile di tale parametro  $\leq 30\%$  per i primi esami e  $\leq 25\%$  per gli esami successivi. Risulta evidente che nella valutazione dell'indicatore è importante tenere sotto controllo, oltre alla quota di casi in sospeso, il numero dei tumori con pT ignoto; questi modificano di fatto il valore del parametro rendendolo in alcuni casi totalmente distorto.

Il dato, presentato per la prima volta lo scorso anno, registra un forte miglioramento in termini di recupero dell'informazione; nella maggior parte delle Aziende USL la quota di stadio ignoto è bassa o addirittura nulla e il dato regionale vede un miglioramento ai primi esami (9% contro 11,4% nel 2006) rimanendo costante (14,6%) agli esami successivi; ciononostante la quota di stadio ignoto registrata dai programmi di Firenze ed Empoli, e in parte Livorno, è molto alta. Le principali motivazioni legate al mancato reperimento dell'informazione sono connesse da un lato a difficoltà effettive di recupero (come la presenza di donne operate fuori dall'area di riferimento o di anatomie patologiche non informatizzate), dall'altro a problemi di tempistica. Spesso accade che il programma abbia la certezza della

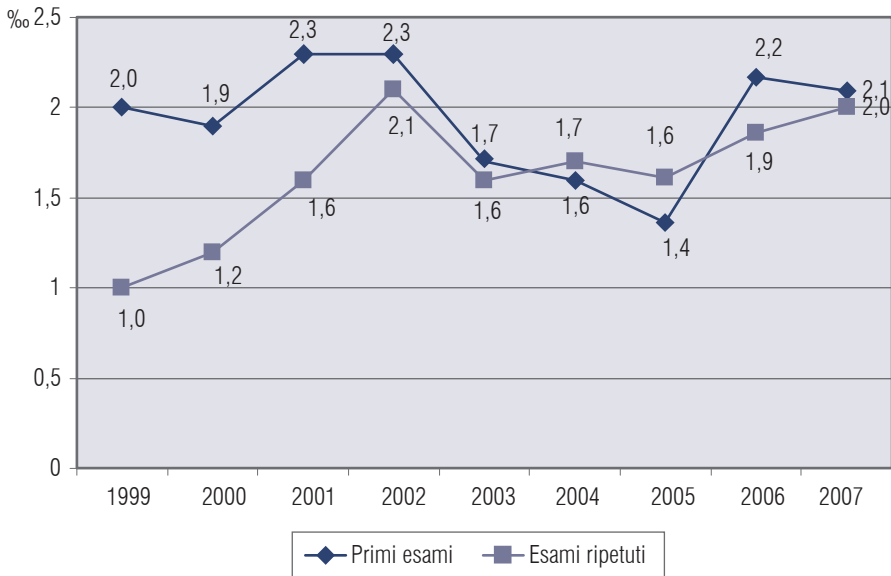


Figura 8 - Andamento temporale del tasso di identificazione dei tumori ≤ 10 mm - Periodo 1999-2007

diagnosi di cancro, ad esempio per aver effettuato controlli incrociati con le Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) o per aver effettuato in sede di approfondimento microbiopsie con diagnosi di cancro, ma al momento della rilevazione non abbia ancora a disposizione il dato del referto di Anatomia Patologica relativo all'intervento che gli permette di attribuire uno stadio al caso.

La lettura è inoltre influenzata da altri fattori, quali la diversa composizione per età fra primi esami e successivi e l'esiguità della casistica, che, per alcuni programmi, è particolarmente forte.

Il dato regionale è superiore allo standard per i primi esami (35%), mentre raggiunge il 23,3% negli esami ripetuti; oltre a risentire del gran numero di ignoti, l'indicatore è frutto di un'elevata variabilità territoriale. Alcune Aziende USL presentano infatti valori all'interno degli standard suggeriti, altre evidenziano tassi alti con

un andamento discontinuo rispetto al precedente anno di rilevazione. L'interpretazione del dato è molto complessa. Se da un lato alti valori nei primi esami possono essere ricondotti alle caratteristiche dell'aggregato più volte menzionate (esiguità della casistica, composizione per età, ecc.), lo studio dei tassi agli esami ripetuti necessita sicuramente di valutazioni più approfondite, come l'analisi degli intervalli di screening e della consistenza numerica delle donne che aderiscono all'invito con cadenza irregolare. Auspicando una stabilizzazione nella raccolta dell'informazione, sarà interessante valutare l'andamento dell'indicatore nei prossimi anni.

## 7. Risultati per fasce di età

Le tabelle 7 e 8 riportano i risultati diagnostici per fasce di età quinquennali del totale dei programmi toscani.

Tabella 7 - Indicatori diagnostici per fasce di età e per primi esami - Anno 2007

Età	Totale rispondenti	Tasso di richiami totali (%)	Tasso di identificazione totale (%)	Rapporto B/M	Tasso di identificazione (%) Tum. ≤ 10 mm	Tumori <i>in situ</i> (%)	Stadio II+ (%)	Stadio ignoto (%)
50-54	15.767	9,73	4,88	0,17	1,65	16,22	40,26	9,09
55-59	3.533	8,66	3,96	0,29	1,98	8,33	21,43	21,43
60-64	2.974	8,14	7,40	0,00	2,02	10,53	9,09	9,01
65-69	2.642	8,10	16,28	0,14	4,92	7,32	45,24	4,76
Totale 50-69	24.916	9,21	6,26	0,15	2,09	12,33	35,48	9,03

Tabella 8 - Indicatori diagnostici per fasce di età e per esami ripetuti- Anno 2007

Età	Totale rispondenti	Tasso di richiami totali (%)	Tasso di identificazione totale (%)	Rapporto (B/M)	Tasso di identificazione (%) Tum. ≤ 10 mm	Tumori <i>in situ</i> (%)	Stadio II+ (%)	Stadio ignoto (%)
50-54	15.833	6,04	3,66	0,16	1,45	18,87	18,97	10,34
55-59	30.315	5,03	4,29	0,15	1,45	13,89	29,46	20,16
60-64	30.163	4,82	6,40	0,06	2,19	20,23	25,91	10,36
65-69	28.973	4,63	6,73	0,05	2,69	13,86	18,04	16,49
Totale 50-69	105.284	5,01	5,47	0,09	2,00	16,60	23,34	14,63

I risultati 2007 confermano la maggior criticità delle procedure di diagnosi precoce nelle età più giovani, già emersa negli anni scorsi. Tutti gli indicatori relativi a queste fasce di età sono infatti meno buoni: più casi mammograficamente sospetti (tassi di richiamo più alti), più interventi chirurgici con esito benigno (rapporto B/M) a fronte di un numero sensibilmente inferiore di carcinomi identificati (DR) rispetto alle fasce di età superiori, anche in rapporto alla diversa incidenza di patologia. In linea con quanto già emerso, rileviamo un aumento dei tassi di richiamo per quanto riguarda i primi esami e una sostanziale stabilità nei successivi. In particolare segnaliamo, ai primi esami, un tasso di identificazione totale delle 65-69enni pari al 16,3% (13,1% nel 2006) con un tasso di identificazione per tumori ≤ 10 mm pari al 4,9%. Ricordiamo in merito che le donne rispondenti al primo esame in età avanzata fanno spesso parte di gruppi selezionati (ad esempio per immigrazione) e sono scarsamente rappresentate da un punto di vista numerico.

Valutazioni sulla percentuale di casi avanzati sono al momento molto difficili; tenendo conto dell'inevitabile sottostima del parametro causata dalla grande

quota di ignoti, particolarmente alta ai primi esami nella sola fascia 55-59 anni, possiamo semplicemente sottolineare come l'indicatore tenda in genere a ridursi passando dai primi esami a quelli ripetuti; fanno eccezione le classi di età 55-59 e 60-64; quest'ultima, in particolare, presenta una percentuale ai primi esami decisamente più bassa (9,1%) rispetto agli esami successivi (25,9%). Una interpretazione corretta del dato necessita inevitabilmente ulteriori approfondimenti.

## 8. Trattamenti chirurgici conservativi nei tumori inferiori o uguali a 2 centimetri

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

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

Complessivamente l'uso del trattamento chirurgico conservativo risulta ampiamente diffuso nella regione Toscana, con una media regionale al di sopra dello standard sia per i primi esami che per i successivi e

Tabella 9 - Casi con trattamento chirurgico conservativo (%) sul totale dei cancro invasivi identificati ≤ 2 cm, suddivisi per primi esami ed esami ripetuti - Anno 2007

	Azienda USL 1 Massa e Carrara	Azienda USL 2 Lucca	Azienda USL 3 Pistoia	Azienda USL 4 Prato	Azienda USL 5 Pisa	Azienda USL 6 Livorno	Azienda USL 7 Siena	Azienda USL 8 Arezzo	Azienda USL 9 Grosseto	Azienda USL 10 Firenze	Azienda USL 11 Empoli	Azienda USL 12 di Viareggio	Regione Toscana
Primi esami (%)	100,0	72,7	85,7	87,5	88,9	50,0	100,0	91,7	77,8	100,0	50,0	100,0	84,6
Esami ripetuti (%)	96,4	96,6	91,3	100,0	96,3	73,1	91,3	97,3	88,0	91,5	80,0	87,5	91,3

una quota di soggetti trattati con chirurgia conservativa che in alcune Aziende USL raggiunge addirittura il 100% della casistica; nonostante ciò il dato appare nel suo complesso peggiore rispetto all'anno precedente, con particolare riferimento ai casi individuati al primo esame. Alcuni programmi risultano considerevolmente al di sotto dello standard; dal momento che il dato sembra evidenziare un peggioramento delle performance chirurgiche, sarà necessario monitorare con attenzione l'andamento dell'indicatore ed effettuare ulteriori indagini.

## 9. Tempi di attesa

Nella tabella 10 sono riportati i tempi di attesa fra alcune delle fasi principali del programma; quasi tutte le Aziende USL sono state in grado di raccogliere queste informazioni:

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

I tempi di attesa rappresentano uno degli indicatori di efficienza del programma e sono uno degli aspetti fondamentali con cui viene percepita la qualità del servizio da parte delle utenti. L'importanza del contenimento dei tempi di attesa entro limiti accettabili è legata alla

riduzione dell'ansia nelle donne che attendono l'esito del test e soprattutto nelle donne che vengono richiamate per ulteriori accertamenti.

Gli indicatori GISMa relativi ai tempi sono i seguenti:

- per l'intervallo tra la data del test e la risposta negativa è stato definito come valore accettabile l'invio della lettera entro 21 giorni dalla data del test per il 90% delle donne con esito negativo;
- per l'intervallo fra il test e la data di approfondimento viene ritenuto come valore accettabile che il 90% delle donne richiamate riesca ad effettuare gli approfondimenti entro 28 giorni dalla mammografia di screening.

Ricordiamo che, come negli anni precedenti, in diversi casi i valori riportati in tabella derivano da stime fatte dai singoli programmi e non da misurazioni reali del parametro, per cui il dato ha valore puramente indicativo.

Il quadro di insieme mette in evidenza una situazione di sofferenza per molte Aziende USL, con valori degli indicatori in diminuzione rispetto al precedente anno di rilevazione.

Solo i programmi di Massa e Carrara, Siena e Viareggio presentano una quota di donne con tempo medio di risposta negativa  $\leq 21$  giorni superiore al 90%; molte Aziende hanno valori superiori al 75%, altre si discostano fortemente dallo standard; in particolare le Aziende USL 3 Pistoia e USL 9 Grosseto mostrano valori particolarmente bassi e in forte calo rispetto al 2006; l'Azienda USL 8 Arezzo, pur migliorando, registra un valore del 44,5%.

Tabella 10 - Tempi di attesa - Anno 2007

	Azienda USL 1 Massa e Carrara	Azienda USL 2 Lucca	Azienda USL 3 Pistoia	Azienda USL 4 Prato	Azienda USL 5 Pisa	Azienda USL 6 Livorno	Azienda USL 7 Siena	Azienda USL 8 Arezzo	Azienda USL 9 Grosseto	Azienda USL 10 Firenze	Azienda USL 11 Empoli	Azienda USL 12 di Viareggio
Data test - data invio lettera negativa												
% $\leq 21$ giorni	99,0	60,0	10,4	75,0	77,4	76,9	95,0	44,5	29,9	85,3	77,0	92,7
% $\leq 15$ giorni	95,0	n.p.	5,5	51,0	62,9	69,9	30,0	55,5	9,4	70,4	50,0	77,5
Data test - data approfondimento												
% $\leq 28$ giorni	99,0	81,7	38,4	82,0	90,5	70,6	100,0	54,7	23,5	34,5	86,0	75,8
% $\leq 21$ giorni	90,0	58,1	25,3	59,0	n.p.	60,2	75,0	45,3	13,1	16,0	61,0	58,1
Data test - data intervento												
% $\leq 60$ giorni	85,0	75,9	34,4§	58,0	29,8	73,2	100,0	53,1	48,9	11,2	34,0	50,0
% $\leq 30$ giorni	20,0	37,9	9,4§	11,0	5,3	8,9	20,0	46,9	33,3	0,8	0,0	4,2

n.p. = dati non pervenuti;

§ = il dato è riferito solo ad una parte dell'Azienda.

Soltanto in tre Aziende USL oltre il 90% delle donne richiamate riesce ad effettuare gli approfondimenti entro quattro settimane dal test di screening. I programmi sembrano in forte difficoltà a mantenere gli standard raggiunti. Anche se i bassi valori registrati in alcuni casi indicano la necessità di ulteriori approfondimenti, in molti casi il dato risulta in diminuzione rispetto all'anno precedente; sarebbero necessarie valutazioni del percorso logistico-organizzativo dei singoli programmi al fine di identificare eventuali problematiche e migliorare i tempi di attesa.

I tempi di attesa per l'effettuazione dell'intervento chirurgico in numerose Aziende USL segnalano ancora una volta grosse criticità con valori, anche qui, tendenzialmente in diminuzione rispetto a quelli registrati lo scorso anno. Esiste in generale una situazione di crisi su cui bisogna intervenire. Lunghi tempi di attesa significano da un lato parziale perdita dell'anticipazione diagnostica conseguita con lo screening, dall'altro il peso psicologico che quest'attesa determina nella donna a cui è stato diagnosticato un tumore.

## 10. Conclusioni

L'estensione grezza registrata nel 2007, pari a 83,8% della popolazione bersaglio, risulta sostanzialmente stabile. Quest'anno per la prima volta è stato possibile calcolare l'estensione corretta e l'aggiustamento, effettuato tenendo conto delle donne escluse prima dell'invito, ha determinato un incremento dell'indicatore regionale di quattro punti percentuali (87,8%). Nonostante ciò, pur considerando la media nei due anni e ipotizzando la correzione sopra descritta di entità costante nel periodo, solo due programmi su 12 raggiungono la quota del 100%, indicata come obiettivo del PSR 2005-2007. Molte Aziende USL sembrano di fatto mostrare difficoltà a mantenere il regolare periodismo di screening; gli indicatori di attività rimangono nel complesso buoni se raffrontati agli standard nazionali a conferma della buona qualità dell'offerta di screening nel territorio (tabella 11).

Per quanto riguarda l'adesione, ad esempio, tutti i programmi aziendali rientrano ben al di sopra della soglia di accettabilità; alcuni raggiungono o superano anche il valore desiderabile (70%).

Difficile comprendere se la campagna di sensibilizzazione regionale, lanciata nell'ottobre 2006 con un richiamo nell'autunno 2007, abbia prodotto dei risultati sul livello di compliance; a fronte di incrementi anche considerevoli registrati in alcune Aziende USL il dato re-

gionale diminuisce e solo un programma raggiunge di fatto l'obiettivo dell'80% fissato dal PSR 2005-2007.

L'analisi dettagliata sembra mettere in luce difficoltà sempre maggiori da parte dei programmi nel mantenere gli standard raggiunti. Se da un lato si evidenzia l'esigenza di intervenire sul piano organizzativo-gestionale, dall'altro sono necessarie grosse risorse, economiche e di personale, al fine di garantire il mantenimento dell'attività su buoni livelli, sia in termini quantitativi che qualitativi.

Un indicatore che necessita sicuramente di valutazioni più approfondite al fine di evidenziare le possibili criticità, soprattutto a livello locale, è il tasso di richiamo.

Nel 2007 per i primi esami si conferma la tendenza all'aumento registrata a partire dal 2001; il valore medio regionale raggiunge il 9,2%, superando ampiamente lo standard, mentre il corrispondente dato ai successivi esami raggiunge il limite dell'accettabilità (5%).

Parte della spiegazione è insita nella natura stessa degli aggregati.

Com'è stato più volte ricordato, la composizione e il comportamento della popolazione, in particolare ai primi esami, è molto cambiata negli anni. Se da un lato, a seguito del consolidamento dei programmi, la quota delle donne al primo esame si è notevolmente ridotta, concentrando di fatto in questa categoria la popolazione più giovane (50-54enni), dall'altro è aumentata la tendenza da parte delle donne ad effettuare una mammografia prima dei 50 anni (anno in cui vengono generalmente raggiunte dall'invito del programma). Questo porta inevitabilmente ad un primo problema: classificare come primi esami mammografie che "prime" di fatto non sono.

La diversa composizione per età e l'introduzione della tecnica digitale possono in parte aver contribuito all'aumento del tasso di richiamo ma sarebbe interessante indagare l'eventuale esistenza di implicazioni medico-legali o di problemi legati, ad esempio, al *turnover* dei radiologi. Importante sarebbe riuscire a valutare la quantità di mammografie lette in relazione alle diverse realtà territoriali.

L'andamento dell'indicatore nel periodo mette inoltre in luce una grande variabilità aziendale che, nonostante l'introduzione di standard, non accenna a ridursi col tempo; diventano necessarie delle analisi *ad hoc* al fine di studiare in modo più dettagliato il fenomeno.

Come già sottolineato, permane, e in alcuni casi si aggrava, la criticità dei tempi che intercorrono fra le varie fasi dello screening, in particolare fra diagnosi e intervento chirurgico, sintomo delle difficoltà aziendali sopra descritte.

Tabella 11 - Principali indicatori di performance dei programmi di screening mammografico della regione Toscana e standard GISMa - Attività 2007 e confronto con l'anno 2006

Indicatori	Anno 2007	Anno 2006	Standard GISMa	
			Accettabile	Desiderabile
Estensione grezza (%)	<b>83,8</b>	83,6		
Estensione corretta (%)	<b>87,8</b>	n.d.		
Adesione grezza (%)	<b>65,2</b>	65,1	≤ 50%	≤ 70%
Adesione corretta (%)	<b>68,7</b>	68,3	≤ 60%	≤ 75%
Richiami ai primi esami (%)	<b>9,2</b>	8,8	<7%	<5%
Richiami agli esami successivi (%)	<b>5,0</b>	5,2	<5%	<3%
DR totale grezzo (× 1.000) ai primi esami	<b>6,26</b>	6,65	Considerare il rapporto	
DR totale grezzo (× 1.000) agli esami successivi	<b>5,47</b>	5,01	Prevalenza/incidenza	
Rapporto B/M ai primi esami	<b>0,15</b>	0,21	≤ 1 : 1	≤ 0,5 : 1
Rapporto B/M agli esami successivi	<b>0,09</b>	0,11	≤ 0,5 : 1	≤ 0,25 : 1
DR tumori ≤ 10 mm (× 1.000) ai primi esami	<b>2,1</b>	2,2		
DR tumori ≤ 10 mm (× 1.000) agli esami successivi	<b>2,0</b>	1,9		
Tumori <i>in situ</i> ai primi esami (%)	<b>12,3</b>	16,2	10%	10-20%
Tumori <i>in situ</i> agli esami successivi (%)	<b>16,6</b>	13,8	10%	10-20%
Tumori stadio II+ ai primi esami (%)	<b>35,5</b>	28,3	≤ 30%	≤ 30%
Tumori stadio ignoto ai primi esami (%)	<b>9,0</b>	11,4		
Tumori stadio II+ agli esami successivi (%)	<b>23,3</b>	26,4	≤ 25%	≤ 25%
Tumori stadio ignoto agli esami successivi (%)	<b>14,6</b>	14,6		

n.d. = non disponibile.

Nonostante il quadro degli indicatori di performance sia sostanzialmente buono, sicuramente esistono ancora molti ambiti su cui lavorare per migliorare la qualità globale dei programmi, quali ad esempio la variabilità delle caratteristiche anatomo-patologiche dei cancri o il rapporto B/M in relazione all'introduzione sempre più importante di procedure diagnostiche microinvasive. Pur tenendo conto delle possibili oscillazioni casuali, la tendenza all'aumento del tasso grezzo di identificazione, registrata lo scorso anno, sembra trovare riscontro nei dati 2007; parallelamente si registra un incremento della percentuale di Tis agli esami ripetuti rispetto all'anno precedente di circa tre punti percentuali (16,6% contro 13,8% nel 2006) ma, come spesso accade, tale valore è espressione di una forte variabilità aziendale. Lo scorso anno è stata introdotta l'informazione sui tumori di stadio avanzato; pur registrando un notevole miglioramento nella raccolta da parte di molte Aziende USL, l'indicatore continua a evidenziare le grosse difficoltà incontrate dai programmi nella raccolta della casistica che, purtroppo, ri-

mane ancora complessa e in alcune realtà insufficiente, non permettendo così un'adeguata valutazione del programma. Permangono i problemi per la raccolta sia della casistica completa (diagnosi definitiva dei soggetti) che delle caratteristiche dei tumori (quali la classificazione anatomo-patologica, il trattamento chirurgico, il *grading*, ecc.). Alla luce delle considerazioni fatte in merito ad alcuni aggregati e alle difficoltà evidenziate, il modello di analisi della survey dovrà, nei prossimi anni, necessariamente cambiare. Forte stimolo e contributo verrà sicuramente fornito dall'implementazione del flusso regionale degli screening oncologici da parte delle Aziende USL nei confronti della Regione, attualmente al secondo anno di sperimentazione. Pur con la consapevolezza delle difficoltà legate a tale sperimentazione, riteniamo infatti che la disponibilità di dati individuali possa contribuire al miglioramento della situazione permettendo, fra l'altro, una valutazione più critica e omogenea degli indicatori di sensibilità e l'introduzione di una rilevazione routinaria dei carcinomi di intervallo in tutti i programmi.

---

## Bibliografia essenziale

1. Giordano L, Giorgi D, Frigerio A et al: *Indicatori e standard per la valutazione di processo dei programmi di screening del cancro della mammella*. Epidemiologia & Prevenzione 2006 marzo-aprile; supplemento 1.
2. Perry N, Broeders M, deWolf C, Tornberg S, Holland R, von Karsa L: *European Guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis*. Fourth Edition, Luxembourg, European Commission, 2006.
3. Piano Sanitario Regionale 2005-2007.
4. Giorgi D, Giordano L, Ventura L, Frigerio A, Paci E, Zappa M: *Lo screening mammografico in Italia: survey 2005 e dati preliminari 2006*. Sesto Rapporto dell'Osservatorio Nazionale Screening.
5. *Screening oncologici. Raccomandazioni per la pianificazione e l'esecuzione degli screening di popolazione per la prevenzione del cancro della mammella, del cancro della cervice uterina e del cancro del colon retto*. Roma, Ministero della salute-Direzione generale della prevenzione, 2006.

---

## I PROGRAMMI DI SCREENING CERVICALE IN TOSCANA

Anna Iossa, Carmen Beatriz Visioli, Maria Paola Cariaggi, Carmelina Di Pierro,  
Paola Piccini, Marco Zappa



## 1. Introduzione

Il programma di screening cervicale si è dimostrato efficace nel ridurre l'incidenza e la mortalità per il carcinoma della cervice uterina (1). Nel 1996 la Commissione Oncologica Nazionale ha raccomandato l'attivazione di programmi di screening organizzato su base regionale (2) con un invito triennale a effettuare un Pap test per le donne di età compresa tra i 25 e i 64 anni. Tali raccomandazioni sono state riprese successivamente dalle Linee Guida Nazionali del Ministero della Salute (3). Nel 2008 è stata pubblicata la seconda edizione delle Linee Guida Europee (4) che conferma le suddette raccomandazioni e fornisce evidenze di efficacia dello screening, sottolineando l'importanza del monitoraggio di ogni fase del programma.

Dal 1999 le Aziende Sanitarie della Regione Toscana hanno avuto l'indicazione ad attivare programmi di screening per il carcinoma della cervice uterina. Il Centro di Riferimento Regionale per la prevenzione oncologica (CRR) invia ogni anno il questionario nazionale per la raccolta dei dati necessari per il calcolo degli indicatori, strumenti di valutazione dei programmi. Per quasi tutti gli indicatori esistono degli standard di riferimento riportati nel manuale degli *Indicatori e*

*standard per la valutazione di processo dei programmi di screening del cancro del collo dell'utero* del Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma (GISCi) (5). I dati raccolti nell'ambito di questa survey si riferiscono alle donne invitate dal 1° gennaio al 31 dicembre del 2007 che hanno effettuato un Pap test entro il 30 aprile 2008.

I dati raccolti sono stati inseriti in tabelle standardizzate di dati aggregati su popolazione obiettivo, donne invitate, donne rispondenti all'invito, esami effettuati, lesioni preinvasive e invasive individuate e loro trattamenti. Tali tabelle utilizzate anche per la survey nazionale (6, 7), sono l'una diretta conseguenza dell'altra e la loro elaborazione consente il monitoraggio della qualità di ogni fase del processo di screening.

## 2. Estensione dei programmi di screening cervicale

Il programma di screening per il carcinoma della cervice uterina è attivo su tutto il territorio regionale. Nell'anno 2007 sono state invitate 319.444 su 340.200 donne di età compresa fra 25 e 64 anni, che rappresentano un terzo della popolazione bersaglio totale, con un'estensione annuale pari al 102,7% (tabella 1).

Tabella 1 - Estensione del numero di donne invitate (%)\* - Anno 2007. Confronto con l'estensione aggiustata (%) degli anni 2006 e 2005 ed estensione media periodo 2005-2007

Programmi	Estensione aggiustata ^ (%)			
	Anno 2007	Anno 2006	Anno 2005	Media 2005-2007
Azienda USL 1 Massa e Carrara	82,4	129,5	123,4	<b>111,8</b>
Azienda USL 2 Lucca	99,4	89,2	86,3	<b>91,6</b>
Azienda USL 3 Pistoia	71,5	102,8	110,3	<b>94,9</b>
Azienda USL 4 Prato	107,8	91,4	76,0	<b>91,7</b>
Azienda USL 5 Pisa	140,5	66,8	74,8	<b>94,0</b>
Azienda USL 6 Livorno	84,0	95,1	85,7	<b>88,3</b>
Azienda USL 7 Siena	89,3	100,4	96,0	<b>95,2</b>
Azienda USL 8 Arezzo	87,3	88,0	61,0	<b>78,8</b>
Azienda USL 9 Grosseto	99,2	124,3	138,9	<b>120,8</b>
Azienda USL 10 Firenze	116,7	111,6	99,8	<b>109,4</b>
Azienda USL 11 Empoli	120,3	77,9	136,0	<b>111,4</b>
Azienda USL 12 di Viareggio	115,6	109,5	105,2	<b>110,1</b>
Regione Toscana	<b>102,7</b>	<b>98,1</b>	<b>95,5</b>	<b>98,8</b>

^ = estensione aggiustata per donne escluse prima dell'invito;

\* = rispetto alla popolazione teorica da invitare annualmente nei programmi di screening cervicale (un terzo della popolazione residente fra i 25 e i 64 anni).

Per il calcolo dell'estensione è stata utilizzata la popolazione bersaglio residente ISTAT al 31 dicembre 2006. Infatti già dal 2006, per il calcolo dell'estensione utilizziamo la popolazione ISTAT, che consente una miglior confrontabilità fra i programmi e non è influenzata dalla qualità dell'anagrafe aziendale, pur tenendo conto del fatto che la programmazione degli inviti viene fatta sulla base della popolazione aziendale fornita dalle anagrafi comunali o dall'anagrafe degli assistiti. Per i programmi che hanno fornito i dati relativi alle esclusioni prima dell'invito (per isterectomia e Pap test recente) è stata calcolata l'estensione aggiustata. Alcune Aziende non escludono le donne che hanno effettuato un Pap test recente o perché la loro organizzazione non lo prevede o perché non sono in grado di farlo per mancato accesso all'archivio citologico. Ugualmente alcuni programmi non riescono a escludere le donne isterectomizzate per mancato recupero delle informazioni. Le mancate esclusioni determinano, da una parte una sottostima dell'estensione, dall'altra una minor adesione all'invito e uno spreco di risorse. Nel 2007 sette programmi su dodici hanno raggiunto un'estensione maggiore del 90%.

L'estensione degli inviti non è omogenea all'interno della regione e varia dal 71,5 al 140,5%. Sono state invitate circa 16.000 donne in più rispetto all'anno precedente (8). Quest'incremento è in parte dovuto a fluttuazioni nel ritmo annuale degli inviti e in parte all'incremento programmato dei livelli di estensione dell'Azienda USL 5 Pisa che è passata dal 66,8% del 2006 all'140,5% del 2007.

La popolazione bersaglio deve essere invitata nell'arco dei tre anni e inevitabilmente un programma che un anno ha invitato più di un terzo della popolazione, l'anno successivo compensa l'eccesso dell'anno precedente o viceversa. Valutando i livelli medi di estensione nel triennio 2005-2007 sei Aziende USL (Firenze, Viareggio, Empoli, Massa e Carrara, Siena, Grosseto) su 12 garantiscono livelli di estensione superiori al 95%, mentre le Aziende USL di Livorno e Arezzo presentano un valore medio inferiore al 90%. L'andamento temporale dell'estensione dello screening cervicale della regione Toscana (figura 1) mostra una tendenza alla crescita costante e in media a livello regionale sono state invitate tutte le donne bersaglio dello screening.

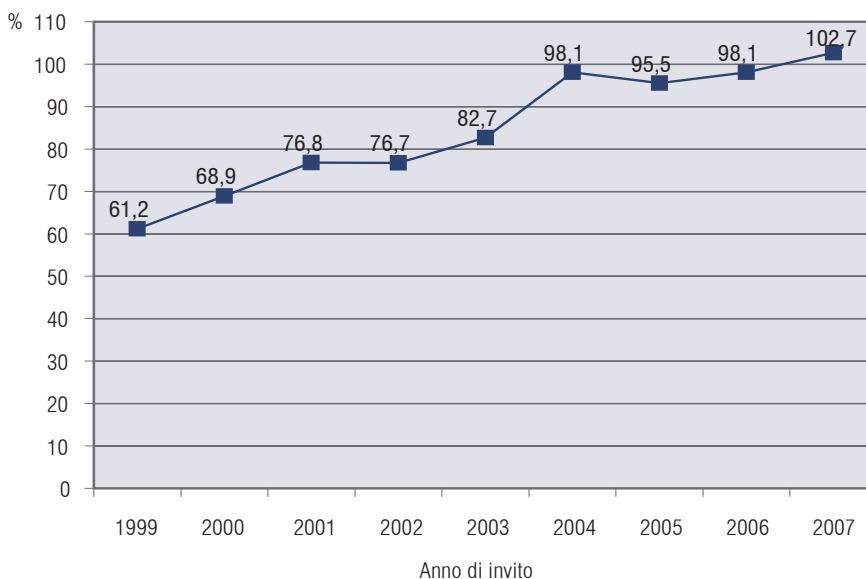


Figura 1 - Andamento temporale dell'estensione degli inviti (%) dello screening cervicale nella regione Toscana - Periodo 1999-2007

### 3. Partecipazione allo screening cervicale

Nel 2007 sono state invitate 319.444 donne e 153.373 hanno risposto all'invito entro il 30 aprile 2008. L'adesione regionale, aggiustata per inviti inesitati ed esclusioni dopo l'invito, è stata pari al 51,3% (tabella 2).

Il numero di donne rispondenti è leggermente sotto-stimato perché il software di alcuni programmi non consente l'estrazione del dato relativo agli esami effettuati dal 31 dicembre 2007 al 30 aprile 2008, quindi mancano i dati di adesione relativi alle donne invitate alla fine dell'anno precedente e dopo il sollecito. La survey nazionale (6, 7) non prevede il calcolo dell'adesione aggiustata, quindi per poter confrontare i dati abbiamo calcolato l'adesione regionale non corretta per inviti inesitati e per esclusioni dopo l'invito. Nonostante in tal modo l'adesione si abbassi, risulta comunque di circa dieci punti percentuali superiore alla media nazionale del 2006 (48 vs 38,5%).

Nel 2007 l'adesione all'invito aggiustata per inviti inesitati ed esclusioni dopo l'invito varia fra i diversi programmi dal 40,3 al 58,3% (tabella 2), dimostrando ancora una notevole variabilità fra le Aziende.

Abbiamo rilevato un lieve aumento della percentuale di adesione nonostante ci sia stato un aumento cospicuo del numero assoluto di donne che hanno effettuato un Pap test rispetto all'anno precedente (+11.270). Il motivo verosimilmente è da attribuirsi ad un'augmentata estensione dell'invito a fasce di popolazione con maggiori resistenze o ostacoli alla partecipazione.

Più della metà dei programmi ha avuto una partecipazione superiore al 50%. I programmi delle Aziende USL 2 Lucca, USL 3 Pistoia e USL 6 Livorno hanno avuto un aumento dell'adesione di circa 10 punti percentuali, mentre i programmi delle Aziende USL 4 Prato, USL 5 Pisa e USL 11 Empoli hanno avuto un calo dell'adesione della stessa misura.

Le oscillazioni dell'adesione registrate dai diversi programmi possono dipendere dall'area territoriale di passaggio dello screening (in genere nelle grandi città l'adesione è minore rispetto ai centri più piccoli), dall'età delle donne invitate (le donne più anziane rispondono meno) o da fattori culturali (possibile minor adesione delle donne straniere). Inoltre, fattori organizzativi ed economici possono a loro volta influenzare in modo rilevante l'adesione; per esempio la

Tabella 2 - Adesione all'invito dei programmi di screening cervicale - Anno 2007. Confronto con l'adesione aggiustata (%) degli anni 2006 e 2005

Programmi	Popolazione invitata	Inviti inesitati	Donne escluse dopo l'invito	Donne rispondenti	Adesione aggiustata ^ (%)		
					Anno 2007	Anno 2006	Anno 2005
Azienda USL 1 Massa e Carrara	14.278	68	97	5.694	<b>40,3</b>	44,6	31,8
Azienda USL 2 Lucca	19.917	521	0	8.768	<b>45,2</b>	35,9	36,7
Azienda USL 3 Pistoia	16.661	609	540	8.677	<b>55,9</b>	41,3	46,3
Azienda USL 4 Prato	24.735	77	2.541	11.911	<b>53,9</b>	64,2	51,7
Azienda USL 5 Pisa	41.992	607	2.341	18.496	<b>47,4</b>	55,8	55,4
Azienda USL 6 Livorno	27.514	722	354	13.838	<b>52,3</b>	41,9	39,9
Azienda USL 7 Siena	21.279	236	0	8.912	<b>42,4</b>	43,0	41,6
Azienda USL 8 Arezzo	24.791	1.159	2.496	11.294	<b>53,4</b>	50,1	51,8
Azienda USL 9 Grosseto	20.239	612	598	9.974	<b>52,4</b>	54,0	43,6
Azienda USL 10 Firenze	70.961	1.675	3.991	38.044	<b>58,3</b>	56,1	55,5
Azienda USL 11 Empoli	22.185	0	341	10.588	<b>48,5</b>	58,7	51,3
Azienda USL 12 di Viareggio	14.892	591	24	7.177	<b>50,3</b>	53,0	46,1
Regione Toscana	<b>319.444</b>	<b>6.877</b>	<b>13.323</b>	<b>153.373</b>	<b>51,3</b>	<b>50,1</b>	<b>47,1</b>

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

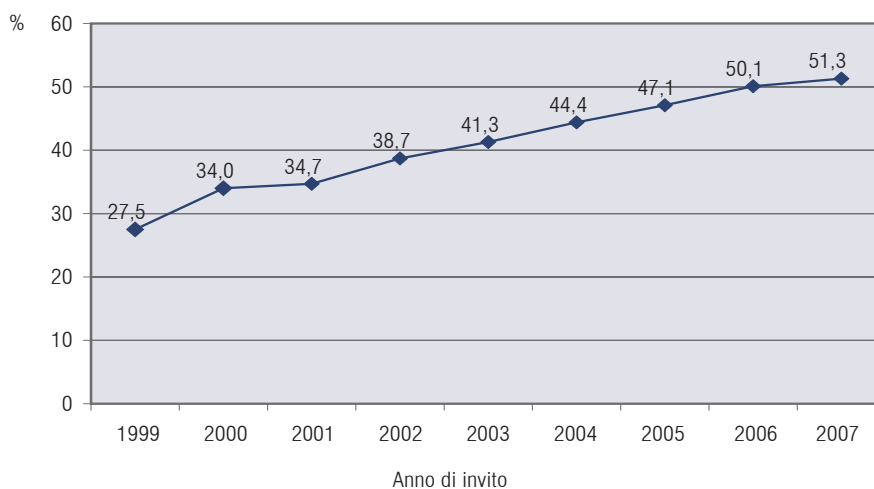


Figura 2 - Andamento temporale dell'adesione all'invito (%) dello screening cervicale nella regione Toscana - Periodo 1999-2007

mancanza di personale può comportare un'insufficiente disponibilità di orario per la programmazione dell'invito prefissato e interferire con l'efficienza della programmazione e della spedizione degli inviti. L'andamento temporale della partecipazione all'invito della regione Toscana (figura 2) mostra una tendenza alla crescita costante, sebbene di minor entità rispetto agli anni precedenti.

#### 4. Distribuzione dei risultati citologici

La tabella 3 riporta la distribuzione dei 156.264 Pap test effettuati dalle donne che hanno risposto all'invito dei programmi di screening della regione Toscana nel 2007, suddivisi per classe citologica e per Azienda USL.

La percentuale media di prelievi inadeguati è stata pari all'1,8%, valore nettamente inferiore agli standard ac-

Tabella 3 - Distribuzione dei risultati citologici per Azienda USL e complessivamente per la regione Toscana - Anno 2007

Classe citologica	Cancro		HSIL		LSIL		ASC-H/ ASC-US/ AGC		Negativi		Inadeguati		Totale	
	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%
Azienda USL 1 Massa e Carrara	0	0,00	17	0,29	81	1,38	312	5,30	5.103	86,8	369	6,3	5.882	100
Azienda USL 2 Lucca	0	0,00	15	0,17	49	0,56	65	0,74	8.617	98,1	38	0,4	8.784	100
Azienda USL 3 Pistoia	0	0,00	18	0,21	87	0,99	99	1,13	8.412	96,0	145	1,7	8.761	100
Azienda USL 4 Prato	1	0,01	13	0,11	76	0,63	202	1,67	11.717	96,9	86	0,7	12.095	100
Azienda USL 5 Pisa	0	0,00	38	0,20	154	0,80	243	1,27	18.721	97,6	24	0,1	19.180	100
Azienda USL 6 Livorno	0	0,00	46	0,33	46	0,33	170	1,22	13.132	94,6	490	3,5	13.884	100
Azienda USL 7 Siena	1	0,01	7	0,08	62	0,69	22	0,24	8.745	97,3	155	1,7	8.992	100
Azienda USL 8 Arezzo	2	0,02	31	0,27	47	0,41	156	1,35	11.125	96,6	152	1,3	11.513	100
Azienda USL 9 Grosseto	1	0,01	41	0,39	157	1,50	150	1,43	9.994	95,3	149	1,4	10.492	100
Azienda USL 10 Firenze	3	0,01	58	0,15	113	0,29	268	0,70	37.323	96,8	774	2,0	38.539	100
Azienda USL 11 Empoli	0	0,00	27	0,26	42	0,40	155	1,46	10.121	95,6	243	2,3	10.588	100
Azienda USL 12 di Viareggio	2	0,03	26	0,34	188	2,49	146	1,93	7.072	93,6	120	1,6	7.554	100
<b>Regione Toscana</b>	<b>10</b>	<b>0,01</b>	<b>337</b>	<b>0,22</b>	<b>1.102</b>	<b>0,71</b>	<b>1.988</b>	<b>1,27</b>	<b>150.082</b>	<b>96,0</b>	<b>2.745</b>	<b>1,8</b>	<b>156.264</b>	<b>100</b>

cettabili del 7% e desiderabili del 5% raccomandati (5). Non esistono grandi oscillazioni del dato fra i programmi, fatta eccezione per i programmi dell'Azienda USL 1 Massa e Carrara (6,3%) e dell'Azienda USL 6 Livorno (3,5%). Il dato è in lieve calo rispetto alla survey dell'anno precedente, che risultava pari a 2,1% (8), e conferma la tendenza dei programmi toscani a mantenere basso il tasso di richiamo a ripetizione per esame inadeguato. Nella quasi totalità dei programmi le classi citologiche borderline (ASC-US/ASC-H/AGC) si mantengono al di sotto del 2%, come già rilevato nel 2006. Il programma dell'Azienda USL 1 Massa e Carrara ha presentato un valore quattro volte superiore alla media regionale (5,3%), dato che merita ulteriori approfondimenti.

## 5. Ripetizione del Pap test

### 5.1 Percentuale di invio alla ripetizione

Nella tabella 4 sono riportati i dati relativi all'invio a ripetizione del Pap test per motivo. Hanno avuto una raccomandazione a ripetere l'esame 5.230 donne su 153.373 donne screenate (3,4%), dato nettamente inferiore a quello del 6,1% registrato a livello nazionale per l'anno 2005 (6, 7). A livello regionale si osserva una grande variabilità con valori che oscillano dallo 0,6% dell'Azienda USL 2 Lucca al 10,5% dell'Azienda USL 1 Massa e Carrara. Le indicazioni alla ripetizione del Pap test sono state: l'inadeguatezza del prelievo (per tutti i programmi), la categoria citologica ASC-US (otto programmi su 12) e le modificazioni reattive (due su 12). Nel 2007 si

conferma la tendenza di alcuni programmi a inviare a ripetizione un'alta percentuale di donne, in particolare il programma dell'Azienda USL 1 Massa e Carrara registra un valore tre volte superiore alla media regionale. Le Aziende USL 5 Pisa e USL 8 Arezzo presentano valori circa doppi rispetto alla media regionale, perché inviano a ripetizione le citologie con modificazioni reattive. In particolare la prima Azienda, nonostante non preveda la ripetizione a sei mesi per le ASC-US, presenta un tasso di invio a ripetizione del 6,1% (1.110 donne con "modificazioni reattive" sul totale di 1.134 donne invitate a ripetizione). I programmi dovrebbero fare uno sforzo per riconvertire queste citologie nelle categorie delle ASC-US, degli inadeguati per flogosi o dei negativi, come previsto dalla classificazione Bethesda 2001. La categoria "altro" è motivo di ripetizione solo per l'Azienda USL 6 Livorno, mentre l'Azienda USL 12 di Viareggio ha inviato a ripetizione anche un caso di AGC.

### 5.2 Compliance alla ripetizione

Nella tabella 5 sono riportati i dati percentuali relativi alla compliance alla ripetizione della citologia per l'anno 2007. Non sono incluse nella tabella 5 le donne con indicazione a ripetere la citologia della Zona Pistoiese dell'Azienda USL 3 Pistoia, che non ha fornito il dato relativo alla compliance alla ripetizione. Hanno ripetuto l'esame 2.683 delle 5.133 donne che hanno avuto l'indicazione a ripetere (52,3%, range 38-73%) con un aumento di quattro punti percentuali rispetto al 2006. Da segnalare l'Azienda USL 8 Arezzo che

Tabella 4 - Indicazione alla ripetizione del Pap test (%) sulla popolazione esaminata per Azienda USL e totale regione Toscana - Anno 2007

	Donne screenate (N.)	Donne con indicazione a ripetere (N.)	Donne screenate con indicazione a ripetere (%)
Azienda USL 1 Massa e Carrara	5.694	600	<b>10,5</b>
Azienda USL 2 Lucca	8.768	50	<b>0,6</b>
Azienda USL 3 Pistoia	8.677	229	<b>2,6</b>
Azienda USL 4 Prato	11.911	252	<b>2,1</b>
Azienda USL 5 Pisa	18.496	1.134	<b>6,1</b>
Azienda USL 6 Livorno	13.838	627	<b>4,5</b>
Azienda USL 7 Siena	8.912	155	<b>1,7</b>
Azienda USL 8 Arezzo	11.294	655	<b>5,8</b>
Azienda USL 9 Grosseto	9.974	239	<b>2,4</b>
Azienda USL 10 Firenze	38.044	758	<b>2,0</b>
Azienda USL 11 Empoli	10.588	348	<b>3,3</b>
Azienda USL 12 di Viareggio	7.177	183	<b>2,5</b>
Regione Toscana	<b>153.373</b>	<b>5.230</b>	<b>3,4</b>

Tabella 5 - Compliance alla ripetizione del Pap test (%) per classe citologica e Azienda USL e totale regione Toscana - Anno 2007

Classe citologica	Inadeguati	ASC-US	Modificazioni reattive	Altri motivi	Tutte le ripetizioni
Azienda USL 1 Massa e Carrara	48,5	50,6	0	0	<b>49,3</b>
Azienda USL 2 Lucca	50,0	0,0	0	0	<b>38,0</b>
Azienda USL 3 Pistoia	66,3	52,5	0	0	<b>62,1</b>
Azienda USL 4 Prato	68,6	75,3	0	0	<b>73,0</b>
Azienda USL 5 Pisa	29,2	0,0	61,4	0	<b>60,8</b>
Azienda USL 6 Livorno	39,0	62,5	0	48,8	<b>43,2</b>
Azienda USL 7 Siena	52,3	0,0	0	0	<b>52,3</b>
Azienda USL 8 Arezzo	69,7	20,5	38,8	0	<b>42,6</b>
Azienda USL 9 Grosseto	57,7	37,1	0	0	<b>49,4</b>
Azienda USL 10 Firenze	50,9	0,0	0	0	<b>50,9</b>
Azienda USL 11 Empoli	53,1	35,2	0	0	<b>47,7</b>
Azienda USL 12 di Viareggio	69,4	48,6	0	100,0	<b>61,2</b>
Regione Toscana	<b>51,8</b>	<b>48,5</b>	<b>55,7</b>	<b>50,0</b>	<b>52,3</b>

\* = dati soltanto della Zona Val di Nievole.

è passata dal 29 al 43% di adesione. L'adesione media alla ripetizione della regione Toscana risulta inferiore di solo quattro punti percentuali rispetto a quella nazionale registrata per l'anno 2005 (52 vs 57%) (6, 7).

Il dato verosimilmente è sottostimato perché alcune ripetizioni sono a sei mesi o ad un anno e l'intervallo di tempo non è ancora sufficiente per una corretta valutazione. Rimangono comunque programmi che non arrivano al 30% di adesione anche nel caso di invii a

ripetizione immediata: in questi casi dovrebbe essere fatta un'attenta analisi volta a individuarne i motivi al fine di attivare strategie per il miglioramento del dato.

## 6. Invio in colposcopia

La tabella 6 mostra la distribuzione degli invii in colposcopia per tutte le classi citologiche, per Azienda USL e complessivamente per la regione Toscana, per l'an-

Tabella 6 - Distribuzione dell'invio in colposcopia (%) per tutte le classi citologiche sul totale delle donne screenate - Anno 2007

Diagnosi citologica	Cancro		HSIL		LSIL		ASC-US/ ASC-H/AGC		Altro		Totale	
	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%
Azienda USL 1 Massa e Carrara	0	0,00	17	0,30	81	1,42	120	2,11	0	0,00	<b>218</b>	<b>3,8</b>
Azienda USL 2 Lucca	0	0,00	15	0,17	49	0,56	53	0,60	0	0,00	<b>117</b>	<b>1,3</b>
Azienda USL 3 Pistoia	0	0,00	18	0,21	87	1,00	20	0,23	0	0,00	<b>125</b>	<b>1,4</b>
Azienda USL 4 Prato	1	0,01	13	0,11	76	0,64	36	0,30	2	0,02	<b>128</b>	<b>1,1</b>
Azienda USL 5 Pisa	0	0,00	38	0,21	154	0,83	243	1,31	2	0,01	<b>437</b>	<b>2,4</b>
Azienda USL 6 Livorno	0	0,00	46	0,33	46	0,33	76	0,55	7	0,05	<b>175</b>	<b>1,3</b>
Azienda USL 7 Siena	1	0,01	7	0,08	62	0,70	22	0,25	0	0,00	<b>92</b>	<b>1,0</b>
Azienda USL 8 Arezzo	2	0,02	31	0,27	47	0,42	93	0,82	0	0,00	<b>173</b>	<b>1,5</b>
Azienda USL 9 Grosseto	1	0,01	36	0,36	127	1,27	27	0,27	0	0,00	<b>191</b>	<b>1,9</b>
Azienda USL 10 Firenze	3	0,01	53	0,14	108	0,28	188	0,49	0	0,00	<b>352</b>	<b>0,9</b>
Azienda USL 11 Empoli	0	0,00	28	0,26	44	0,42	54	0,51	0	0,00	<b>126</b>	<b>1,2</b>
Azienda USL 12 di Viareggio	2	0,03	23	0,32	166	2,31	45	0,63	0	0,00	<b>236</b>	<b>3,3</b>
Regione Toscana	<b>10</b>	<b>0,01</b>	<b>325</b>	<b>0,21</b>	<b>1.047</b>	<b>0,68</b>	<b>977</b>	<b>0,64</b>	<b>11</b>	<b>0,00</b>	<b>2.370</b>	<b>1,6</b>

no 2007. La figura 3 mostra la percentuale di invio in colposcopia sul totale delle donne screenate per tutte le classi citologiche per Azienda USL e complessivamente per la regione Toscana.

Nel 2007 nella regione Toscana sono state inviate in colposcopia complessivamente 2.370 su 153.373 donne screenate (1,6%), con un range compreso fra 0,9 e 3,8%. Il dato è sovrapponibile a quello registrato nel 2006 (1,7%) e inferiore al valore medio nazionale per il 2005 (2,3%) (6, 7).

Tradizionalmente i programmi toscani inviano al secondo livello un numero limitato di donne. In particolare l'invio per la classe citologica ASC-US/ASC-H/AGC rappresenta il 41,2% (977/2.370) di tutti gli invii in

colposcopia (figura 4), dato inferiore a quello registrato nel 2006 (44%) e in linea con le raccomandazioni del GISCi (9). I criteri di invio a colposcopia delle ASC-US sono diversificati fra i programmi:

- triage con test HPV: Azienda USL 10 Firenze (protocollo attivo dal gennaio 2006);
- ripetizione citologica: Aziende USL 1 Massa e Carrara, USL 2 Lucca (protocollo attivo dal gennaio 2008), USL 3 Pistoia, USL 4 Prato, USL 6 Livorno, USL 8 Arezzo (età < 35 anni), USL 9 Grosseto, USL 11 Empoli, USL 12 di Viareggio;
- invio immediato in colposcopia: Aziende USL 5 Pisa, USL 7 Siena, USL 8 Arezzo (età ≥ 35 anni).

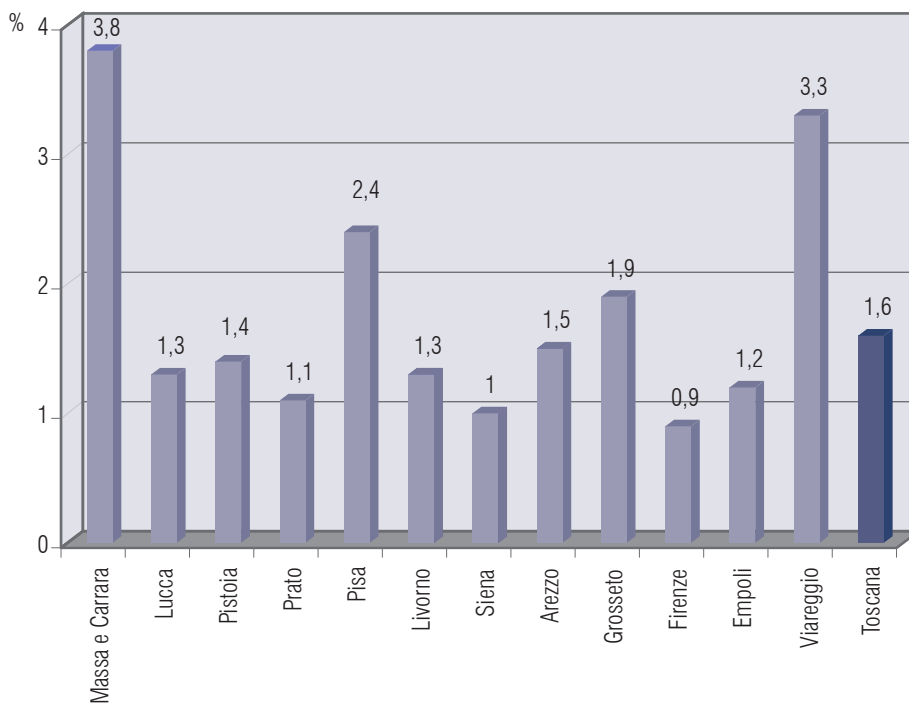


Figura 3 - Invio in colposcopia (%) per tutte le classi citologiche sul totale delle donne screenate - Anno 2007

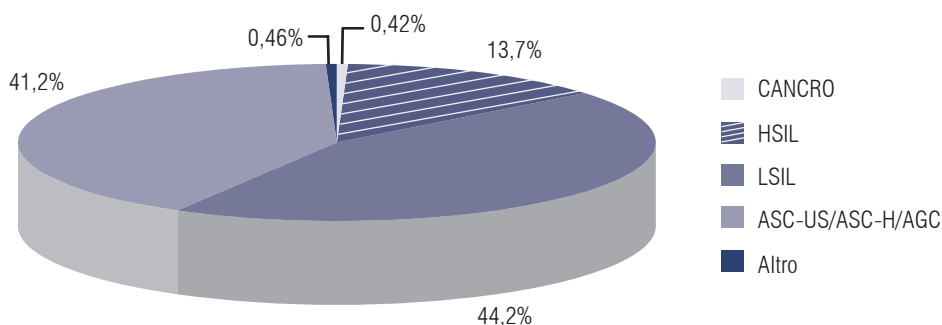


Figura 4 - Distribuzione dei motivi di invio a colposcopia nella regione Toscana - Anno 2007

## 7. Compliance alla colposcopia

La colposcopia è una tappa fondamentale della presa in carico della donna da parte del programma di screening e, pertanto, deve essere fatto ogni sforzo per assicurare un alto livello di adesione.

L'adesione alla colposcopia è un indicatore dell'efficienza del servizio di secondo livello che dipende fondamentalmente dall'efficienza dei richiami. L'adesione non può essere calcolata correttamente se non vengono registrati i dati relativi a tutte le colposcopie effettuate dalle donne risultate positive al test. Tali dati sono indispensabili per la costruzione anche di altri importanti indicatori di processo del programma: Valore Predittivo Positivo (VPP) e tasso di identificazione diagnostica (Detection Rate, DR). A tal fine ogni programma dovrebbe impegnarsi a registrare i propri dati, ma anche a raccogliere quelli relativi agli approfondimenti effettuati in altre sedi.

La tabella 7 mostra la percentuale di compliance alla colposcopia per classe citologica e per Azienda USL. La figura 5 mostra la compliance complessiva per ASCUS o più grave (ASCUS+) per singolo programma e per la regione Toscana. Il monitoraggio di questa fase tiene conto degli standard di riferimento pubblicati sul manuale degli *Indicatori* del GISCI (5). Sono considerati accettabili valori  $\geq 80\%$  e desiderabili valori  $\geq 90\%$  di

compliance per tutte le classi citologiche, mentre sono considerati accettabili valori  $\geq 90\%$  e desiderabili valori  $\geq 95\%$  per la compliance alla colposcopia per le classi HSIL o lesione più grave (HSIL+).

Hanno eseguito una colposcopia per citologia ASCUS+ 1.906 donne su 2.359 donne inviate all'approfondimento, con un valore medio regionale pari all'80,8%. Abbiamo avuto un aumento di adesione di sei punti percentuali rispetto all'anno precedente, raggiungendo lo standard accettabile dell'80%, sebbene leggermente inferiore al valore registrato a livello nazionale nel 2005 (84,7%). L'aumento di adesione è da attribuirsi prevalentemente ad un suo netto miglioramento nei quattro programmi toscani a minore adesione del 2006. Sette su 12 programmi registrano un'adesione maggiore o uguale all'80%.

Un programma presenta un'adesione alla colposcopia per ASCUS+ molto bassa (55%); tale valore è molto lontano dai livelli accettabili. Sono necessarie misure volte ad approfondire i motivi di tale criticità per attivare procedure correttive.

La compliance per citologia HSIL o più grave (tabella 11) è stata del 89,9%, maggiore di dieci punti percentuali rispetto all'anno precedente (79,7%) (8), valore molto vicino allo standard accettabile del 90% proposto dal GISCI e alla media nazionale per il 2005 (90%) (6, 7).

Tabella 7 - Compliance alla colposcopia (%) per classe citologica e Azienda USL - Anno 2007

Classe citologica	Cancro	HSIL	LSIL	ASC-H/ ASC-US/AGC	ASCUS+
Azienda USL 1 Massa e Carrara	0	70,6	49,4	56,7	<b>55,0</b>
Azienda USL 2 Lucca	0	93,3	85,7	75,5	<b>82,1</b>
Azienda USL 3 Pistoia	0	77,8	79,3	85,0	<b>80,0</b>
Azienda USL 4 Prato	100,0	92,3	93,4	91,7	<b>92,9</b>
Azienda USL 5 Pisa	0	86,8	87,7	87,2	<b>87,4</b>
Azienda USL 6 Livorno	0	91,3	89,1	53,9	<b>73,8</b>
Azienda USL 7 Siena	100,0	100,0	91,9	81,8	<b>90,2</b>
Azienda USL 8 Arezzo	50,0	90,3	53,2	89,2	<b>79,2</b>
Azienda USL 9 Grosseto	100,0	91,7	74,0	77,8	<b>78,0</b>
Azienda USL 10 Firenze	100,0	88,7	79,6	87,8	<b>85,5</b>
Azienda USL 11 Empoli	0	100,0	97,7	96,3	<b>97,6</b>
Azienda USL 12 di Viareggio	100,0	95,7	70,5	77,8	<b>74,6</b>
Regione Toscana	<b>90,0</b>	<b>89,8</b>	<b>78,3</b>	<b>80,3</b>	<b>80,8</b>



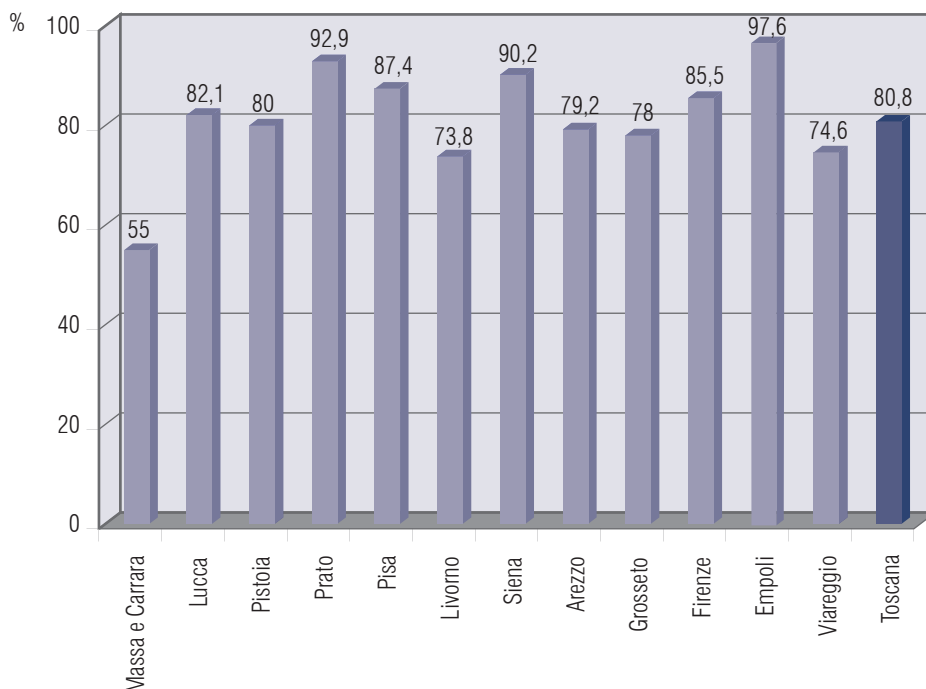


Figura 5 - Compliance alla colposcopia (%) per citologia ASCUS o più grave - Anno 2007

## 8. Valore Predittivo Positivo della citologia per lesioni CIN2+

La tabella 8 mostra il numero di lesioni intraepiteliali di grado II o più gravi (CIN2+) confermate istologicamente, il numero di donne che hanno effettuato la colposcopia per citologia ASCUS+ e il relativo VPP, per singola Azienda USL e complessivamente per la regione Toscana.

La figura 6 mostra il rapporto fra il VPP per CIN2+ e la percentuale di invio in colposcopia per citologia per Azienda USL e complessivamente per la regione Toscana.

Il VPP è stato calcolato come la proporzione di donne con diagnosi istologica CIN2+ fra quelle che hanno effettuato una colposcopia per citologia ASCUS+. In questa survey tutti i programmi hanno fornito i dati necessari per il calcolo di questo indicatore.

Il VPP medio regionale per il 2007 è stato pari al 23,6%, sovrapponibile al valore registrato per l'anno precedente (24%) e maggiore di sette punti percentuali rispetto al valore medio nazionale rilevato per l'anno 2005 (16,8%) (8). Osserviamo una grande variabilità fra le Aziende con una differenza di tre volte fra il minore (13,3%) e il maggiore (39%) valore di VPP.

Complessivamente il VPP medio regionale è buono, infatti in circa un quarto delle donne che effettuano una colposcopia di screening per una citologia ASCUS+ è diagno-

sticata una lesione CIN2+. Otto programmi presentano un VPP superiore al 20%, mentre solo due programmi presentano un VPP inferiore alla media regionale e nazionale (Aziende USL 1 Massa e Carrara e USL 5 Pisa). La correlazione con l'invio in colposcopia per motivo mostra che entrambi i programmi inviano a colposcopia un elevato numero di donne con citologia ASC-US/ASC-H/AGC.

Il VPP è influenzato dalla sensibilità e dalla specificità del test oltre che dalla prevalenza della malattia. Le ragioni di quest'ampia variabilità, data la bassa prevalenza di lesioni, sono da attribuirsi anche a piccole variazioni del numero di lesioni.

## 9. Tasso di identificazione diagnostica (Detection Rate, DR)

La figura 7 riporta i tassi di identificazione grezza e standardizzata per lesioni CIN2+ per singolo programma e complessivamente per la regione Toscana.

Il tasso di identificazione diagnostica (Detection Rate, DR) è la proporzione di lesioni CIN2+ istologicamente confermate su 1.000 donne screenate. Non esiste allo stato attuale uno standard di riferimento per cui ci limiteremo a confrontare i dati toscani con quelli nazionali.

Il DR grezzo per lesioni CIN2+ (CIN2/CIN3 e cancro) della regione Toscana è pari al 2,8 per 1.000 donne

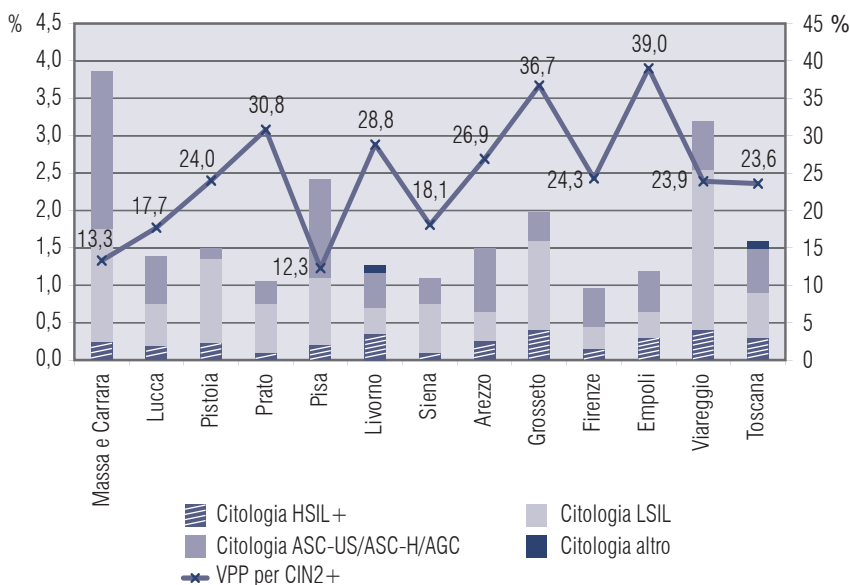


Figura 6 - Valore Predittivo Positivo (%) per lesioni istologiche CIN2+ per citologia ASCUS+ - Confronto con la percentuale di donne inviate in colposcopia per classe citologica - Anno 2007

screenate (434/153.373), sovrapponibile al dato del 2006 e leggermente superiore al valore nazionale per il 2005 (2,7%) (6, 7).

Il DR standardizzato alla popolazione europea per il 2006 è stato del 3%. Si conferma una notevole variabilità fra programmi, con un DR standardizzato com-

preso fra il 6,8% dell'Azienda USL 12 di Viareggio e l'1,7% dell'Azienda USL 7 Siena. Ci sono tre Aziende USL che presentano valori molto superiori alla media regionale. Verosimilmente l'elevato DR di alcune zone è da attribuirsi alla presenza nella popolazione di screening di una rilevante quota di donne provenienti

Tabella 8 - Valore Predittivo Positivo (VPP) per lesioni istologiche CIN2+ identificate per tutte le donne che hanno eseguito una colposcopia per ASCUS+ - Anno 2007

Diagnosi citologica	Lesioni CIN2+* (N.)	Donne con colposcopia per ASCUS+ (N.)	VPP (%)
Azienda USL 1 Massa e Carrara	16	120	<b>13,3</b>
Azienda USL 2 Lucca	17	96	<b>17,7</b>
Azienda USL 3 Pistoia	24	100	<b>24,0</b>
Azienda USL 4 Prato	36	117	<b>30,8</b>
Azienda USL 5 Pisa	41	333	<b>12,3</b>
Azienda USL 6 Livorno	32	111	<b>28,8</b>
Azienda USL 7 Siena	15	83	<b>18,1</b>
Azienda USL 8 Arezzo	36	134	<b>26,9</b>
Azienda USL 9 Grosseto	54	147	<b>36,7</b>
Azienda USL 10 Firenze	73	301	<b>24,3</b>
Azienda USL 11 Empoli	48	123	<b>39,0</b>
Azienda USL 12 di Viareggio	42	176	<b>23,9</b>
Regione Toscana	<b>434</b>	<b>1.841</b>	<b>23,6</b>

\* = fra le colposcopie per ASCUS+.

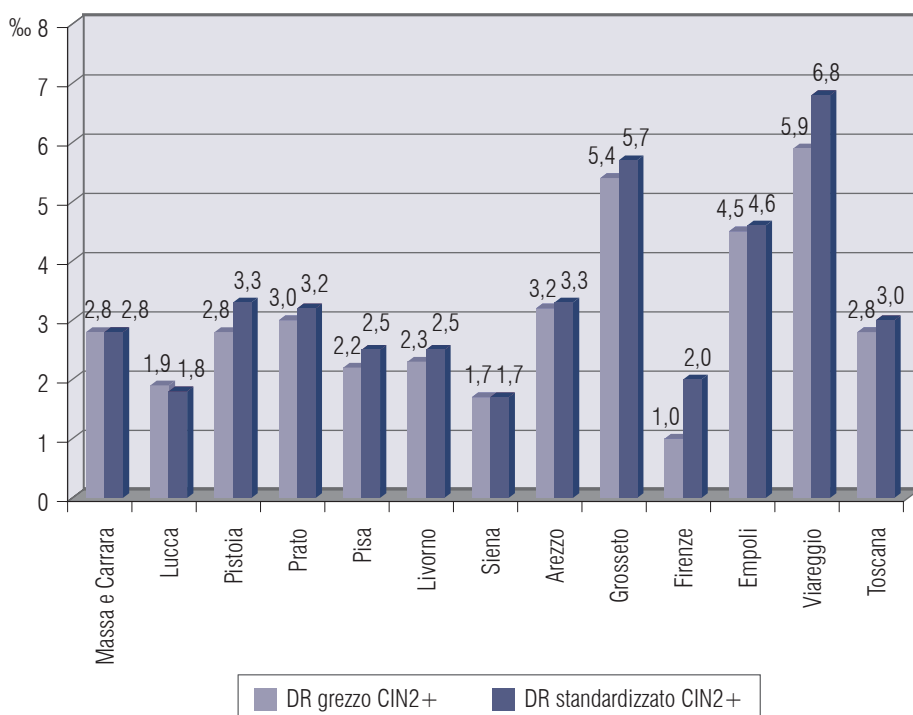


Figura 7 - Tasso di identificazione diagnostica (Detection Rate, DR X 1.000) grezzo e standardizzato (sulla popolazione europea) di lesioni CIN2+ - Anno 2007

dai paesi dell'Est europeo che, oltre ad essere quasi tutte al primo esame, presentano un elevato rischio di lesioni preinvasive e invasive della cervice uterina. Altri fattori che potrebbero giustificare una tale variabilità sono: una diversa distribuzione geografica della malattia, una diversa sensibilità del test, i diversi criteri di classificazione istologica ed una diversa adesione alla colposcopia (incompletezza del recupero delle lesioni diagnosticate fra le citologie positive). Inoltre il DR è influenzato dal numero di passaggi di screening; ciò è dimostrato dall'identificazione di un maggior numero di lesioni CIN2+ nelle donne ai primi esami rispetto alle donne agli esami successivi. Il DR grezzo e standardizzato per lesioni CIN2+ è stato rispettivamente del 5,1 (163/32.138) e 4,8% per le donne ai primi esami e del 2,1 (191/92.967) e 2,3% per le donne agli esami successivi. I programmi delle Aziende USL 2 Lucca, USL 7 Siena e USL 11 Empoli non sono inclusi in quest'analisi perché non hanno fornito il numero di lesioni e/o il numero di donne screenate divise per primi esami ed esami successivi.

## 10. Trattamento delle donne con istologia positiva

Tutti i programmi toscani hanno compilato la sezione del questionario relativa al trattamento delle lesioni screen-detected nel 2007. Nella tabella 9 sono descritti i trattamenti indicati o effettuati dai programmi di screening della regione Toscana per tipo di istologia precedente al trattamento. Per analizzare questo indicatore faremo uso degli standard proposti dal manuale degli *Indicatori* del GISCi (5), che sono gli stessi adottati anche dalle raccomandazioni nazionali (3). Un approccio *see and treat*, cioè il trattamento in assenza di diagnosi istologica, è stato utilizzato in un numero molto limitato di casi e non è descritto nel presente Rapporto.

### 10.1 Gestione-trattamento delle donne con istologia CIN1

Le Linee Guida Nazionali e Internazionali raccomandano che sia garantito alle donne il trattamento più conserva-

Tabella 9 - Modalità di trattamento delle lesioni individuate dai programmi di screening della regione Toscana - Anno 2007

Primo trattamento	Istologia più severa prima del trattamento											
	Cancro invasivo		Adenocarcinoma <i>in situ</i>		CIN3		CIN2		CIN1		Totale	
	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%
Vaporizzazione laser	0	0,0	0	0,0	0	0,0	4	1,9	42	10,4	<b>46</b>	<b>5,5</b>
Diatermocoagulazione	0	0,0	0	0,0	1	0,5	0	0,0	7	1,7	<b>8</b>	<b>1,0</b>
Escissione con radiofrequenza*	2	9,5	1	25,0	89	45,4	86	39,8	33	8,2	<b>211</b>	<b>25,1</b>
Conizzazione chirurgica	1	4,8	0	0,0	13	6,6	14	6,5	2	0,5	<b>30</b>	<b>3,6</b>
Conizzazione laser	1	4,8	0	0,0	56	28,6	59	27,3	1	0,2	<b>117</b>	<b>13,9</b>
Isterectomia	14	66,7	1	25,0	7	3,6	4	1,9	1	0,2	<b>27</b>	<b>3,2</b>
Altro trattamento	2	9,5	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	<b>2</b>	<b>0,2</b>
Raccomandazione di non trattamento	0	0,0	0	0,0	0	0,0	7	3,2	267	66,1	<b>274</b>	<b>32,6</b>
Trattamento ignoto	1	4,8	2	50,0	30	15,3	42	19,4	51	12,6	<b>126</b>	<b>15,0</b>
<b>Totale</b>	<b>21</b>	<b>100,0</b>	<b>4</b>	<b>100,0</b>	<b>196</b>	<b>100,0</b>	<b>216</b>	<b>100,0</b>	<b>404</b>	<b>100,0</b>	<b>841</b>	<b>100,0</b>

\* = ansa, ago e conizzazione.

tivo possibile a parità di risultato (3); per questo motivo viene data indicazione di non trattare le lesioni CIN1, ma di sottoporle a follow-up a causa dell'elevata percentuale di regressione. I programmi toscani raccomandano il non trattamento della CIN1 nel 66% (267) dei casi; il dato è uguale a quello del 2006 e non si discosta molto dal dato nazionale riferito al 2005 (70%).

Per 86 lesioni CIN1 conosciamo il trattamento:

- diatermocoagulazione: effettuata nell'8,1% dei casi (7/86), il valore è molto inferiore al dato nazionale del 32,4%, quindi i programmi toscani fanno un uso estremamente limitato di una tecnica che non è inclusa tra i metodi accettabili per il trattamento della CIN (10-15);
- vaporizzazione laser: effettuata nel 48,3% dei casi (42/86), superando di gran lunga il dato nazionale del 16,8% (110/654);
- escissione con radiofrequenza effettuata nel 38,4% dei casi trattati (survey nazionale, 258/654 = 39,5%);
- conizzazione a lama fredda: la tecnica, che richiede un'anestesia generale o neuroassiale, è stata utilizzata solo in due casi, pari al 2,3% dei casi (survey nazionale, 25/654 = 3,8%);
- isterectomia: effettuata solo in un caso (1,1%) per patologia associata.

Non abbiamo informazioni relative al 12,6% (51) dei casi di CIN1 inviati a trattamento.

### 10.2 Gestione-trattamento delle donne con istologia CIN2/CIN3

I protocolli dei programmi toscani hanno adottato tecniche compatibili con l'anestesia locale in 294 dei 333 (88,6%) casi di CIN2/CIN3 con trattamento noto. Il valore è di poco superiore allo standard dell'80% raccomandato dalle Linee Guida Inglesi (16, 17) e a quello medio nazionale per il 2005 del 79,4% (6, 7).

Le 333 lesioni CIN2/CIN3 sono state trattate con le seguenti modalità:

- diatermocoagulazione: utilizzata solo per un caso di CIN3;
- vaporizzazione laser: utilizzata solo nel 1,2% dei casi e solo in caso di CIN2;
- escissione con radiofrequenza: è stata la tecnica maggiormente utilizzata (175/333 = 52,5%); il dato è sovrapponibile a quello della survey toscana del 2006 (53,3%) e a quello nazionale per il 2005 (55,3%);
- conizzazione laser: utilizzata nel 34,5% dei casi (survey nazionale, 8,7%);

- conizzazione chirurgica: effettuata nel 8,1% dei trattamenti, sovrapponibile a quello nazionale dell'8,7% e nettamente inferiore allo standard accettabile raccomandato dalle Linee Guida Inglesi che prevedono un valore inferiore o uguale al 20%;
- isterectomia: utilizzata nel 3,3% dei trattamenti, inferiore al valore medio nazionale del 4,2%, ma superiore allo standard raccomandato del 2% (5).

Non si conosce il trattamento relativo a 72 lesioni su un totale di 412 CIN2/CIN3, pari al 17,5% di tutti i casi (survey nazionale per il 2005 = 11,2%), in particolare la percentuale di trattamenti ignoti è molto elevata nelle Aziende USL 3 Pistoia (7/20 = 35%) e USL 7 Siena (5/12 = 41,7%).

### 10.3 Adenocarcinoma *in situ* e carcinoma invasivo

Nella regione Toscana sono stati inviati a trattamento quattro casi di adenocarcinoma *in situ*: di due non si conosce la tipologia di trattamento, uno ha effettuato un'isterectomia e l'altro un'escissione con radiofrequenza.

Sono stati inviati a trattamento 21 casi di carcinoma invasivo (compresi i microinvasivi). L'isterectomia è stato l'intervento più frequente (66,6%); nei casi rimanenti sono state utilizzate tecniche non demolitive dell'utero da considerarsi eventi intermedi nel percorso diagnostico-terapeutico oppure definitivi in caso di carcinoma microinvasivo. Infatti in donne giovani desiderose di prole allo stadio PT1a1 può essere indicata la conizzazione, purché con referto diagnostico che riporti margini liberi. Non è stata raccolta l'informazione relativa ai trattamenti per carcinoma invasivo solo nel 4,8% dei casi.

## 11. I tempi di attesa dei programmi di screening

Nella tabella 10 sono riportati i tempi di attesa relativi alla risposta del test e agli esami di approfondimento. Sono stati valutati: l'intervallo fra la data del prelievo del Pap test negativo e la data di invio del referto; l'intervallo fra la data di effettuazione del Pap test positivo e quella della colposcopia di approfondimento.

Tabella 10 - I tempi di attesa dei programmi di screening per il carcinoma cervicale - Anno 2007

Programmi	Intervallo test/invio referto negativo (%)		Intervallo test/colposcopia di approfondimento (%)		
	≤ 4 sett.	> 4-6 sett.	≤ 30 gg.	31-60 gg.	61-90 gg.
Azienda USL 1 Massa e Carrara	90,0*	100,0*	100,0*	100,0	100,0
Azienda USL 2 Lucca	99,7	100,0	65,6	90,6	96,9
Azienda USL 3 Pistoia#	7,4*	62,5*	16,7	69,3	86,6
Azienda USL 4 Prato	24,0	66,0	16,0	83,0	98,0
Azienda USL 5 Pisa	6,0	21,0	1,0	32,0	76,0
Azienda USL 6 Livorno	99,3	99,7	37,5	57,7	63,0
Azienda USL 7 Siena	100,0	100,0	100,0*	100,0	100,0
Azienda USL 8 Arezzo	84,9	96,8	51,3	91,3	97,4
Azienda USL 9 Grosseto	46,0	88,0	53,0	78,0	93,0
Azienda USL 10 Firenze	22,1	59,1	54,0	75,5	77,5
Azienda USL 11 Empoli	62,6	95,2	8,3	88,1	98,2
Azienda USL 12 di Viareggio	100,0	100,0	17,0	58,0	79,0
Regione Toscana	<b>61,8</b>	<b>82,4</b>	<b>43,4</b>	<b>77,0</b>	<b>88,8</b>

\* = stima;

# = media ponderata fra i dati della Zona Val di Nievole e della Zona Pistoiese.

Complessivamente i programmi hanno inviato il 61,8% dei referti negativi entro quattro settimane e l'82,3% entro sei settimane. I valori risultano inferiori agli standard raccomandati (5) che sono rispettivamente dell'80 e del 100% per i due intervalli. Sei programmi su 12 inviano almeno l'80% delle risposte dei Pap test entro quattro settimane e cinque su 12 inviano il 100% degli esami entro sei settimane. L'intervallo test-referto negativo è particolarmente lungo per le Aziende USL 3 Pistoia e USL 5 Pisa (< 10% degli esami entro quattro settimane), e per le Aziende USL 4 Prato e USL 10 Firenze (< 25% degli esami entro quattro settimane). L'intervallo test-referto dipende dai tempi di arrivo, di accettazione e di lettura del test, quindi ogni programma dovrebbe valutare a quale livello si verificano i ritardi per superare la criticità. I lunghi tempi di attesa possono influenzare in modo rilevante l'adesione della donna al successivo round di screening.

Il 73,5% delle donne toscane effettua una colposcopia di approfondimento per un Pap test positivo (qualsiasi test che preveda un invio in colposcopia) entro otto settimane dal prelievo.

La situazione è particolarmente critica per il programma dell'Azienda USL 5 Pisa, che presenta una percentuale di colposcopie eseguite entro otto settimane minore del 50%. Al contrario, cinque programmi su

12 raggiungono il 90% di approfondimenti entro otto settimane dal prelievo. In alcune situazioni il dato è fortemente penalizzato dal lungo intervallo test-referto, come accade per il programma dell'Azienda USL 10 Firenze che ha una breve lista d'attesa per la colposcopia, ma ha un lungo intervallo fra la data del prelievo e la data di accettazione del test.

I programmi delle Aziende USL 1 Massa e Carrara, USL 3 Pistoia e USL 7 Siena hanno inviato solo stime per questo indicatore e il dato non può essere interpretato con la stessa affidabilità degli altri programmi.

## 12. Conclusioni

La tabella 11 riporta i principali indicatori di processo dei programmi di screening per il carcinoma cervicale in Toscana per l'anno in esame, confrontati con gli anni precedenti.

L'estensione degli inviti mostra una crescita costante nel tempo. La maggior parte dei programmi ha superato l'estensione del 90%, ma complessivamente il dato medio regionale supera il 100%, perché alcuni programmi hanno invitato più di un terzo della popolazione obiettivo per compensare la minor estensione dell'anno precedente.

Tabella 11 - Principali indicatori di performance dei programmi di screening cervicale della regione Toscana - Confronto fra l'attività negli anni 1999-2007

Indicatori	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Estensione aggiustata (%)*	61,2 <sup>^</sup>	68,9 <sup>^</sup>	76,8 <sup>^</sup>	76,7	82,7	98,1	95,5	98,1	<b>102,7</b>
Adesione all'invito aggiustata (%)°	27,5	34,0	34,7	38,7	41,3	44,4	47,1	50,1	<b>51,3</b>
Citologie inadeguate (%)	3,7	2,2	2,7	3,2	2,1	2,0	1,7	2,1	<b>1,8</b>
Invio in colposcopia (%)	1,6	1,7	2,4	1,8	1,5	1,6	1,6	1,7	<b>1,6</b>
Compliance alla colposcopia per ASCUS+ (%)	-	-	-	75,9	77,8	83,7	79,1	75,0	<b>80,8</b>
Compliance alla colposcopia per HSIL+ (%)	72,6	80,7	72,6	75	83,9	88,4	85,7	79,7	<b>89,9</b>
DR grezzo (*1000) per lesioni istologiche CIN2+	2,0	1,9	2,1	2,0	2,1	3,0	2,4	2,9	<b>2,8</b>
DR grezzo (*1000) per lesioni istologiche CIN1	2,2	2,5	3,3	2,4	3,0	3,0	2,4	2,5	<b>2,6</b>
VPP (%) del Pap test per istologia CIN2+ fra le donne che hanno eseguito la colposcopia per ASCUS+	-	-	-	17,5	18,8	22,9	19,7	24,0	<b>23,4</b>
VPP (%) del Pap test per istologia CIN2+ fra le donne che hanno eseguito la colposcopia per HSIL+	56,8	71,6	69,5	81,0	72,3	75,7	67,5	69,5	<b>76,4</b>

<sup>^</sup> = estensione non aggiustata;

\* = estensione aggiustata per esclusioni prima dell'invito;

° = adesione all'invito aggiustata per inviti inesitati e esclusioni dopo l'invito.

L'andamento in continuo aumento dell'adesione e i livelli raggiunti collocano i programmi toscani ad un buon livello in ambito nazionale, anche se l'obiettivo del 60% previsto dal Piano Sanitario Regionale (PSR) 2005-2007 è stato quasi raggiunto da un solo programma. Molte sono le strategie che possono essere messe in atto per migliorare l'adesione all'invito: azioni per la promozione della partecipazione, in particolar modo quelle che ci consentano di raggiungere le vere donne non rispondenti, rappresentate spesso da categorie sociali disagiate e gruppi di popolazioni immigrate (spesso a maggior rischio di sviluppare un carcinoma della cervice uterina); coinvolgimento del Medico di Medicina Generale nel counseling delle donne non rispondenti; studio delle politiche di integrazione fra lo screening spontaneo e quello organizzato.

L'invio a ripetizione del Pap test è contenuto nei programmi della regione Toscana, anche se alcuni programmi hanno alti livelli di invio dovuti alla richiesta di ripetizione per classi citologiche che non sono previste dal sistema internazionale di classificazione Bethesda (TBS) (18, 20). L'adesione alla ripetizione, anche se in aumento rispetto all'anno precedente, rimane ancora bassa.

I programmi toscani confermano la tendenza a inviare al secondo livello un numero contenuto di donne.

L'adesione alla colposcopia ha raggiunto livelli considerati accettabili dalle raccomandazioni GISCi. È prioritario che i programmi, oltre a intraprendere misure più efficienti di richiamo attivo delle donne risultate positive al test, si attivino per il recupero delle informazioni relative alle colposcopie effettuate fuori dai centri di riferimento del programma stesso.

Il VPP medio regionale per il 2007 è sovrapponibile al valore registrato per l'anno precedente e testimonia una buona qualità della lettura dei laboratori dei programmi di screening toscani.

Il DR medio regionale per lesioni istologicamente confermate CIN2+ è stabile e persiste una notevole variabilità fra i programmi.

Per la prima volta tutti i programmi di screening hanno inviato i dati relativi ai trattamenti. I programmi toscani raccomandano il non trattamento della CIN1 in una percentuale elevata di casi. Si conferma la tendenza da parte dei centri toscani a utilizzare trattamenti conservativi per le lesioni CIN2/CIN3. È quasi abbandonata la diatermo-coagulazione, considerata una tecnica ormai obsoleta. Si tende a utilizzare molto poco la conizzazione chirurgica, che richiede ricovero ospedaliero e anestesia generale o neuro-assiale, mentre si predilige la conizzazione laser.

È auspicabile un ulteriore sforzo da parte dei programmi affinché recuperino il maggior numero di informazioni sui trattamenti dei casi screen-detected.

Alcune Aziende USL presentano dei tempi di attesa lunghi; ogni programma deve valutare gli intervalli fra le varie fasi per individuare la causa dei ritardi.

Anche quest'anno si sottolinea la necessità della registrazione dei dati relativi a tutte le fasi del programma e dell'estrazione dei dati in tempo utile per la realizzazione della survey regionale (delibera regionale n. 1342 del 20 dicembre 2004) e nazionale.

La raccolta dei dati per la costruzione degli indicatori è indispensabile per il monitoraggio della qualità del programma di screening che consente l'individuazione e la correzione delle principali criticità.

## Bibliografia essenziale

1. IARC Working Group on Evaluation of Cervical Screening Programmes: *Screening for squamous cervical cancer: duration of low risk after negative results of cervical cytology and its implications for screening policies*. Br Med J 1986; 293: 659-64.
2. Commissione Oncologica Nazionale: *Proposte operative in tema di prevenzione secondaria del cervicocarcinoma uterino*. In *Linee Guida elaborate dalla Commissione oncologica nazionale*, in applicazione di quanto previsto dal Piano Sanitario Nazionale per il triennio 1994-1996, relativo all'azione programmata "Prevenzione e cura delle malattie oncologiche", concernenti l'organizzazione della prevenzione e dell'assistenza in oncologia. Supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale n. 127 del 1° giugno 1996.
3. Ministero della Salute, Direzione Generale della Prevenzione: *Screening oncologici. Raccomandazioni per la pianificazione e l'esecuzione degli screening di popolazione per la prevenzione del cancro della mammella, del cancro della cervice uterina e del cancro del colon retto*, 2006.
4. *European guidelines for quality assurance in cervical cancer*. Second Edition DOI: 10.2772/44215 screening, in: [www.bookshop.europa.eu/uri?target=EUB:NOTICE:ND7007117:EN:HTML](http://www.bookshop.europa.eu/uri?target=EUB:NOTICE:ND7007117:EN:HTML).
5. Ronco G, Zappa M, Naldoni C, et al: GISCi, Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma: *Indicatori e standard per la valutazione di processo dei programmi di screening del cancro del collo dell'utero. Manuale operativo*. Epidemiol Prev 1999; 23: S1-S32.
6. Ronco G, Giubilato P, Naldoni C, et al: *Extension of organised cervical cancer screening programmes in Italy and their process indicators*. Epidemiol Prev. 2008 Mar-Apr; 32 (2 Suppl 1): 37-54.
7. Rosselli Del Turco M, Zappa M. (eds): *Sesto Rapporto dell'Osservatorio Nazionale Screening*. Milano, Edizioni Inferenze Scarl, 2007.

8. Iossa A, Visioli CB, Cariaggi MP et al: *I programmi di screening cervicale in Toscana*. In Mantellini P (ed.): *I programmi di screening della Regione Toscana. Ottavo rapporto annuale. Risultati dei programmi di screening nella regione Toscana (dati 2007)*, Firenze, dicembre 2007. Firenze, Scientific Press, 2007; 26-46.
9. *Documento operativo GISCI per l'applicazione nei programmi di screening del sistema Bethesda 2001*, in: [www.gisci.it](http://www.gisci.it).
10. American Cancer Society: *Guidelines for the cancer related checkup. Recommendations and rationale*. Cancer J Clinicians 1980; 30: 4-215.
11. Coleman D, Day N, Douglas G et al: *European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening*. Eur J Cancer 1993; 29A (Suppl 4): S1-S38.
12. National Cancer Institute: *Cervical cancer (PDQ) treatment*, in: [www.nci.nih.gov/cancertopics/pdq/treatment/cervical/HealthProfessional](http://www.nci.nih.gov/cancertopics/pdq/treatment/cervical/HealthProfessional).
13. Coppleson M, Pixley E, Reid B: *Colposcopy*. Springfield, IL, CC Thomas Publisher, 1986.
14. Walton RJ, Allen HH, Anderson GH: *Cervical cancer screening programs*. J Can Med Ass 1982; 122: 581.
15. Wright TC, Cox JT, Massad LS et al: *2001 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia*. Am J Obstet Gynecol 2003; 189: 295-304.
16. NHSCSP: *Standard & quality in colposcopy*. NHS Publication, 1996; 2.
17. Luesley D, Leeson S. (eds): *NHSCSP: Colposcopy and programme management. Guidelines for the NHS cervical screening programme*. NHS Publication 2004; 20.
18. National Cancer Institute Workshop: *The 1991 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses: report 1991 Bethesda Workshop*. JAMA 1992; 267: 892.
19. Solomon D, Davey DD, Kurman R, et al: *The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology*. JAMA 2002; 287: 2114-9.
20. Solomon D, Nayar R. (eds): *Il sistema Bethesda per riferire la citologia cervicale: definizioni, criteri morfologici e note esplicative*. Ed. italiana a cura di Beccati MD, Rossi S. Roma, CIC Edizioni internazionali, 2004.





---

## I PROGRAMMI DI SCREENING COLORETTALE IN TOSCANA

Grazia Grazzini, Carmen Beatriz Visioli, Paola Piccini, Daniele Romeo, Marco Zappa

## 1. Introduzione

Lo screening per il carcinoma coloretale mediante ricerca del sangue occulto fecale (FOBT) si è dimostrato efficace nella riduzione di mortalità per cancro coloretale (1). Nella provincia di Firenze esperienze pilota sono state avviate già agli inizi degli anni 80 e hanno costituito uno dei primi esempi su scala internazionale di un programma di screening basato sulla ricerca del sangue occulto fecale. Una recente pubblicazione ha dimostrato una significativa riduzione di mortalità associata all'implementazione di programmi di screening nella zona Empolese e del Mugello fiorentino (2). L'esperienza toscana e più in generale quella italiana degli anni più recenti rappresenta senza dubbio un modello di grande interesse nel panorama internazionale, anche per la strategia utilizzata, basata sull'impiego di un test immunochimico, sulle cui migliori performance sembra esistere ormai consenso unanime (3, 4).

La Regione Toscana sta perseguendo l'obiettivo definito dal Piano Sanitario Regionale (PSR) 2005-2007, che consiste nel raggiungimento del 100% di estensione territoriale, ma che comporta anche un altrettanto significativo impegno nell'assicurazione di qualità dei programmi di screening. Scopo della presente survey è la presentazione dei risultati dell'attività di screening dell'anno 2007.

## 2. Estensione dei programmi di screening coloretale

Nel 2007 il programma di screening coloretale è stato attivato su tutto il territorio regionale anche se, nel caso di programmi di recente attivazione, si registrano livelli di estensione molto bassi (Massa Carrara 26%; Pistoia 24,4%; Grosseto 3,5%).

Sono state invitate 311.952 persone di entrambi i sessi di età 50-70 anni (66,9% della popolazione bersaglio regionale/anno (tabella 1 e figura 1).

Tabella 1 - Estensione degli inviti (%) rispetto alla popolazione teorica da invitare annualmente dei programmi di screening coloretale (metà della popolazione residente fra i 50 e i 70 anni) - Anno 2007. Confronto con l'estensione aggiustata (%) degli anni 2006 e 2005

Programmi	Popolazione bersaglio totale 50-70 anni <sup>o</sup>	Popolazione bersaglio/anno	Persone escluse prima dell'invito	Popolazione invitata/anno	Estensione aggiustata <sup>^</sup> (%)		
					Anno 2007	Anno 2006	Anno 2005
Azienda USL 1 Massa e Carrara*	52.657	26.329	66	6.816	<b>26,0</b>	1,4	0
Azienda USL 2 Lucca	58.078	29.039	0	25.308	<b>87,2</b>	106,9	81,0
Azienda USL 3 Pistoia*	72.850	36.425	1.099	8.634	<b>24,4</b>	17,8	33,6
Azienda USL 4 Prato	61.911	30.956	2.444	19.688	<b>69,1</b>	63,0	32,7
Azienda USL 5 Pisa	87.966	43.983	26	36.524	<b>83,1</b>	96,4	87,2
Azienda USL 6 Livorno	96.571	48.286	0	42.731	<b>88,5</b>	86,3	91,3
Azienda USL 7 Siena	68.839	34.420	24	16.321	<b>47,5</b>	12,0	0
Azienda USL 8 Arezzo	88.072	44.036	223	35.013	<b>79,9</b>	78,6	88,0
Azienda USL 9 Grosseto*	60.015	30.008	911	1.011	<b>3,5</b>	0	0
Azienda USL 10 Firenze	218.863	109.432	10.180	73.303	<b>73,9</b>	81,9	43,8
Azienda USL 11 Empoli	57.837	28.919	2.006	22.970	<b>85,3</b>	84,9	103,8
Azienda USL 12 di Viareggio	43.252	21.626	0	23.633	<b>109,3</b>	99,5	0
Regione Toscana	<b>966.911</b>	<b>483.459</b>	<b>16.979</b>	<b>311.952</b>	<b>66,9</b>	<b>65,0</b>	<b>50,4</b>

<sup>o</sup> = fonte: ISTAT 31 dicembre 2006;

<sup>^</sup> = estensione aggiustata per persone escluse prima dell'invito;

\* = popolazione bersaglio 50-69enni (Zona Val di Nievole dell'Azienda USL 3 di Pistoia).

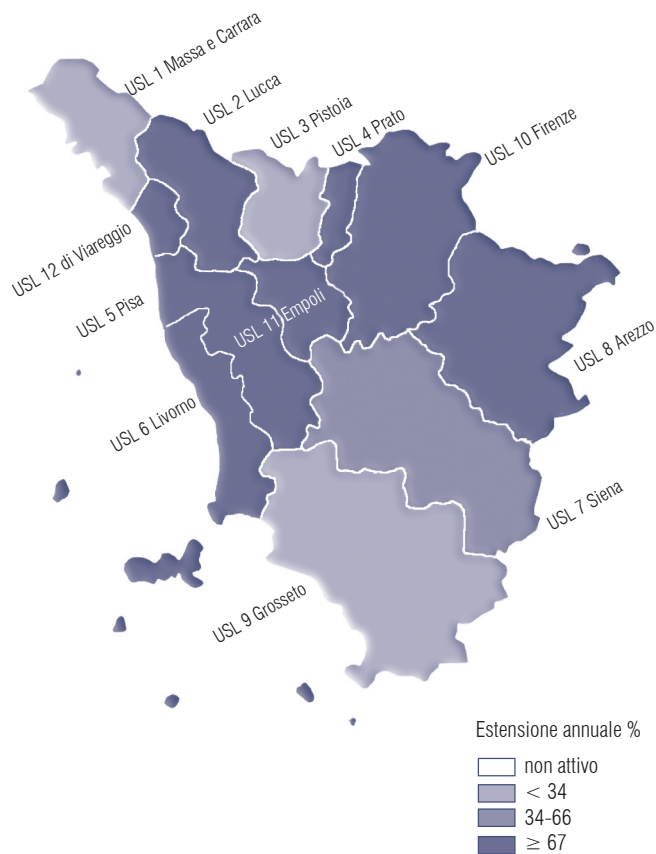


Figura 1 - Estensione geografica (%) dei programmi di screening coloretale nella regione Toscana - Anno 2007 (aggiustata per esclusioni prima dell'invito)

I programmi di Massa Carrara, Lucca, Livorno e Viareggio non hanno inviato il dato sulle esclusioni prima dell'invito per effettuazione di un test recente, pertanto per questi programmi viene presentata l'estensione non aggiornata.

L'Azienda USL 1 Massa e Carrara, la Zona Val di Nievole dell'Azienda USL 3 e l'Azienda USL 9 Grosseto invitano le persone residenti nella fascia di età 50-69 anni, a differenza degli altri programmi, in cui la popolazione bersaglio comprende anche i settantenni.

Tutte le Aziende USL che hanno attivato il programmi di screening prima del 2007 hanno raggiunto percentuali di estensione discrete (range 47,5-109,3%), con l'Azienda USL 12 di Viareggio che ha invitato addirittura circa il 110% della popolazione annuale. È comunque da segnalare che quasi tutte le Aziende, anche quelle che hanno iniziato lo screening da più tempo, presentano ancora percentuali di estensione inferiori al 90%.

L'Azienda USL 7 Siena, che ha iniziato lo screening alla fine del 2006, ha registrato nel 2007 una crescita considerevole dell'estensione (dal 12 al 47,5%).

Molti sono i fattori che hanno limitato la crescita dell'estensione dello screening coloretale e sono legati ovviamente alla disponibilità di risorse locali.

L'Azienda USL 10 Firenze, che è la più grande come popolazione target, nonostante sia stata forse tra le prime in Italia ad avere un programma di screening organizzato, non è ancora riuscita a raggiungere il 100% di estensione. In questo caso, un fattore determinante di tale mancata implementazione è costituito dalle scarse risorse umane da adibire alla consegna delle provette agli utenti, criticità che necessita dei cambiamenti nel modello organizzativo di quel programma (spedizione postale delle provette, collaborazione con i farmacisti), che sono già in fase di progettualità in quell'area.

Un ulteriore elemento di freno alla diffusione dei programmi di screening coloretali è rappresentato da un'insuffi-

ciente disponibilità dell'esame di secondo livello utilizzato per approfondire i test positivi. La carenza di personale e in qualche caso di strumentazione dei Servizi di endoscopia determina infatti l'impossibilità di assorbire l'aumento del carico di lavoro derivante dallo screening.

Nella figura 2 viene mostrato l'andamento temporale dell'estensione aggiustata dello screening coloretale in Toscana. Come si può notare, c'è un'evidente tendenza alla crescita costante nel tempo. È pur vero però che, mentre negli anni 2005 e 2006 si è assistito ad un considerevole aumento dell'estensione, nel 2007 questa crescita è stata molto più modesta.

### 3. Partecipazione allo screening coloretale

Hanno aderito all'invito 156.721 su 311.952 persone invitate (tabella 2), con una partecipazione aggiustata media regionale del 51,4%, superiore di circa tre punti percentuali rispetto all'anno precedente (48,7%). Confrontando questo dato con quello nazionale (5) riferito all'attività dell'anno 2006, la Toscana si colloca ben al di sopra della media nazionale (44,6%).

Tra le varie Aziende, il range di variazione della percentuale di adesione all'invito è fra il 32,4 e il 68,5%. Hanno eseguito il test di screening circa 13.000 persone in più rispetto all'anno precedente.

Nessuna delle Aziende ha raggiunto l'obiettivo di partecipazione pari al 70% stabilito nel PSR 2005-2007, ma si osservano trend in aumento nelle Aziende USL 1 Massa e Carrara, USL 5 Pisa, USL 6 Livorno, USL 7 Siena e USL 8 Arezzo. Anche per l'Azienda USL 12 di Viareggio, che aveva registrato valori estremamente bassi nel 2006, si osserva un trend in aumento. Una lieve diminuzione, in atto ormai da tre anni, si registra nell'Azienda USL 3 Pistoia. Le Aziende USL 2 Lucca, USL 4 Prato, USL 10 Firenze e USL 11 Empoli presentano invece valori sostanzialmente stabili nel tempo, inferiori alla media regionale per quanto riguarda l'Azienda USL 10 Firenze e soprattutto l'Azienda USL 2 Lucca, che continua a registrare adesioni non ottimali. In generale, osserviamo leggere oscillazioni nell'adesione annuale che possono essere il risultato di differenze dell'invito in zone urbane/rurale (maggiore nelle zone rurali), per sesso (maggiore nelle femmine), per fascia di età (minore negli anziani), per primo invito o invito successivo (maggiore negli inviti successivi), per primo esame o esame successivo (maggiore fra quelli che hanno già aderito precedentemente). L'Azienda USL 10 Firenze, in particolare, nell'anno 2007 ha invitato una percentuale maggiore di persone residenti nel capoluogo. Questo fatto può spiegare il dato subottimale di partecipazione registrato, in quanto nella città di

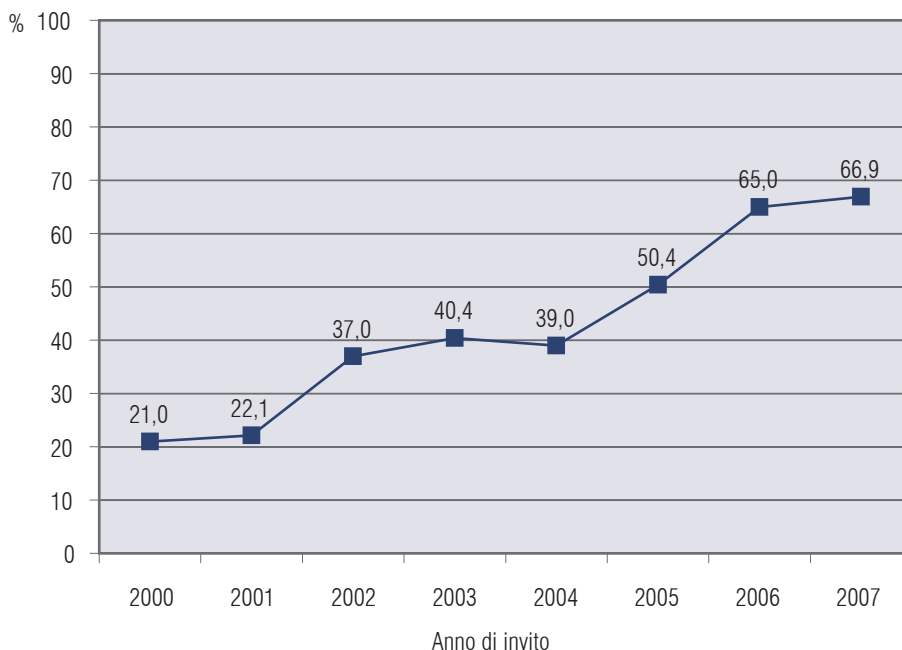


Figura 2 - Andamento temporale dell'estensione aggiustata degli inviti (%) dello screening coloretale nella regione Toscana - Periodo 2000-2007

Tabella 2 - Adesione all'invito (%) dei programmi di screening coloretale - Anno 2007. Confronto con l'adesione aggiustata (%) negli anni 2006 e 2005

Programmi	Popolazione invitata	Inviti inesitati	Persone escluse dopo l'invito	Persone rispondenti	Adesione aggiustata ^ (%)		
					Anno 2007	Anno 2006	Anno 2005
Azienda USL 1 Massa e Carrara	6.816	0	0	3.437	<b>50,4</b>	34,7	-
Azienda USL 2 Lucca	25.308	299	0	8.109	<b>32,4</b>	35,2	28,4
Azienda USL 3 Pistoia	8.634	90	132	5.194	<b>61,7</b>	66,8	71,7
Azienda USL 4 Prato	19.688	41	232	10.084	<b>51,9</b>	51,0	54,1
Azienda USL 5 Pisa	36.524	417	55	20.518	<b>56,9</b>	51,6	59,7
Azienda USL 6 Livorno	42.731	602	49	23.121	<b>54,9</b>	48,9	45,7
Azienda USL 7 Siena	16.321	420	489	7.925	<b>51,4</b>	48,9	-
Azienda USL 8 Arezzo	35.013	896	193	23.239	<b>68,5</b>	60,1	63,2
Azienda USL 9 Grosseto	1.011	10	18	427	<b>43,4</b>	-	-
Azienda USL 10 Firenze	73.303	808	346	35.074	<b>48,6</b>	51	50,4
Azienda USL 11 Empoli	22.970	458	109	12.062	<b>53,8</b>	56,9	46,1
Azienda USL 12 di Viareggio	23.633	663	475	7.531	<b>33,5</b>	19,2	-
Regione Toscana	<b>311.952</b>	<b>4.704</b>	<b>2.098</b>	<b>156.721</b>	<b>51,4</b>	<b>48,7</b>	<b>51,6</b>

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

Firenze l'adesione è decisamente inferiore a quella delle zone circostanti, anche se si può notare una tendenza all'incremento della partecipazione in quelle zone della città in cui lo screening è al secondo round.

L'andamento temporale dell'adesione all'invito aggiustata per inviti inesitati ed esclusioni dopo l'invito dello screening coloretale della regione Toscana (figura 3 e tabella 9) dimostra una tendenza alla stabilizzazione in-

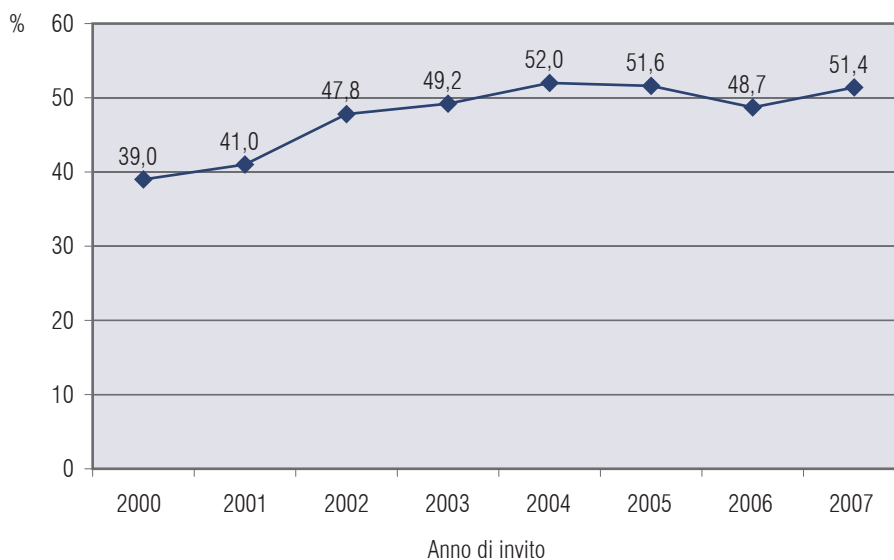


Figura 3 - Andamento temporale dell'adesione all'invito (%) aggiustata per inviti inesitati ed esclusioni dopo l'invito dello screening coloretale nella regione Toscana - Periodo 2000-2007

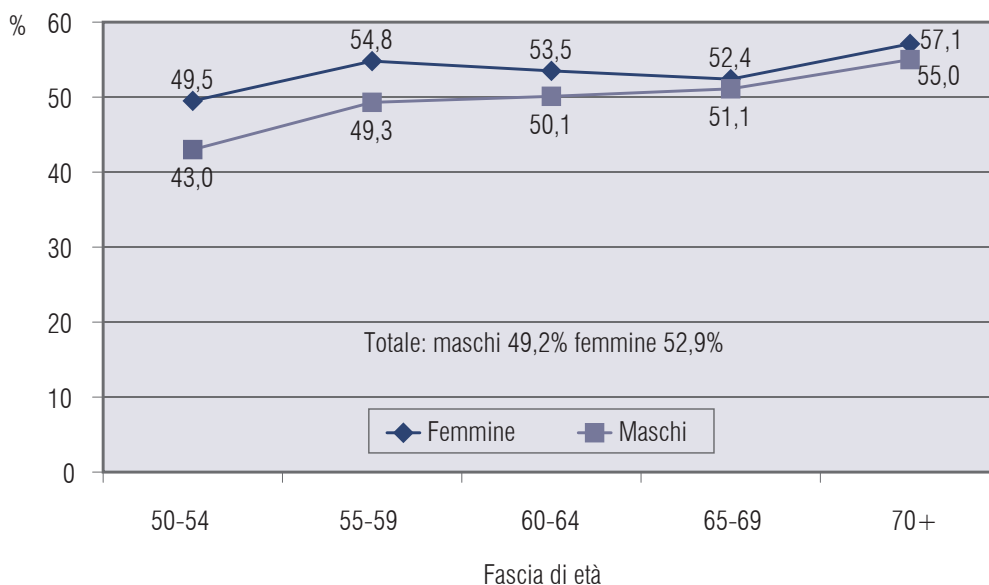


Figura 4 - Adesione all'invito (%) aggiustata\* per sesso e fascia di età

\* meno inviti inesitati ed esclusioni dopo l'invito.

torno al 50% negli ultimi quattro anni. Se si analizza l'andamento dell'adesione all'invito per età e sesso (figura 4), si nota, come già negli anni precedenti, una maggior partecipazione nelle donne rispetto agli uomini, limitatamente alle fasce di età più giovanili, mentre, a partire dai 65 anni in poi, l'effetto sparisce e addirittura si inverte. Per tutte le età, le donne aderiscono in misura leggermente superiore rispetto ai maschi (52,9 vs 49,2%).

Com'è noto, l'adesione al programma rappresenta un elemento determinante per far sì che l'intervento di screening sia efficace a livello di popolazione. È necessario dedicare ogni sforzo, in termini sia di ricerca che di impegno organizzativo, per modificare in senso positivo questo indicatore. Importante è anche conoscere l'andamento dell'adesione da parte delle persone invitate nel corso dei vari passaggi di screening.

Dalla letteratura e dai dati che ci provengono dalla survey italiana (5, 6), si nota che esiste un elevato grado di fidelizzazione nell'aderire al programma di screening e che i soggetti che hanno aderito una volta tendono in elevata percentuale a rispondere al nuovo invito. È necessario perciò raggiungere con il primo esame di screening un numero sempre più ampio di persone.

#### 4. Positività del test di screening

La positività al test rappresenta un importante indicatore delle performance del programma di screening, che è correlata sia al rapporto sensibilità/specificità del test, sia alla prevalenza della malattia, alla composizione demografica della popolazione sottoposta all'intervento di screening, ecc. Tale indicatore ha ripercussioni importanti sull'efficacia e sull'efficienza complessiva del programma, soprattutto per quanto riguarda i carichi endoscopici indotti dai test positivi. Nella tabella 3 sono indicati il numero di test positivi, il numero di persone rispondenti e la percentuale di test positivi sulla popolazione rispondente (primi esami ed esami successivi) per ciascun programma di screening e nella casistica complessiva regionale. La positività media regionale si colloca intorno a 4,4%, con livelli stabili negli ultimi cinque anni (tabella 9) ed un range che varia dal 6,1 al 3,6%.

Il valore più alto è riscontrabile nell'Azienda USL 1 Massa e Carrara (6,1%), fenomeno atteso dato che si tratta di un programma al primo passaggio.

Si noti come in programmi ormai ben consolidati ci sia invece un'evidente tendenza alla diminuzione della percentuale di positività (Pisa, Firenze, Empoli, Arezzo e Livorno).

Tabella 3 - Positività del FOBT (%) (primi esami + successivi) sul totale della popolazione rispondente - Anno 2007

Programmi	N. test positivi	N. rispondenti	% test positivi
Azienda USL 1 Massa e Carrara	208	3.437	<b>6,1</b>
Azienda USL 2 Lucca	390	8.109	<b>4,8</b>
Azienda USL 3 Pistoia	282	5.194	<b>5,4</b>
Azienda USL 4 Prato	558	10.084	<b>5,5</b>
Azienda USL 5 Pisa	889	20.518	<b>4,3</b>
Azienda USL 6 Livorno	832	23.121	<b>3,6</b>
Azienda USL 7 Siena	425	7.925	<b>5,4</b>
Azienda USL 8 Arezzo	896	23.239	<b>3,9</b>
Azienda USL 9 Grosseto	22	427	<b>5,2</b>
Azienda USL 10 Firenze	1.408	35.074	<b>4,0</b>
Azienda USL 11 Empoli	553	12.062	<b>4,6</b>
Azienda USL 12 di Viareggio	432	7.531	<b>5,7</b>
Regione Toscana	<b>6.895</b>	<b>156.721</b>	<b>4,4</b>

Nella figura 5 la percentuale di positività del test è stata messa in correlazione con la storia di screening (primo test o successivi) e con la fascia di età: come atteso, la percentuale di test positivi è maggiore nella popolazione al primo test (5,0 vs 3,9%), dato che in questi soggetti la probabilità di diagnosticare lesioni

significative è più alta rispetto a quella di soggetti che si sono già sottoposti al test (vedi anche tabella 10). L'aumento della prevalenza delle lesioni coliche nelle persone di età più avanzata giustifica invece l'andamento della percentuale di positività con l'età, mostrata sempre nella figura 5.

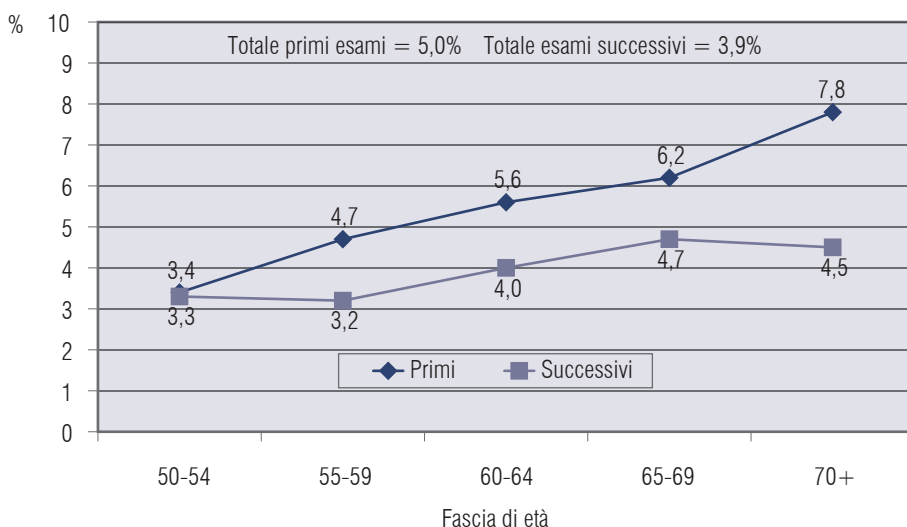


Figura 5 - Positività del FOBT (%) per fascia di età e storia di screening nella regione Toscana - Anno 2007



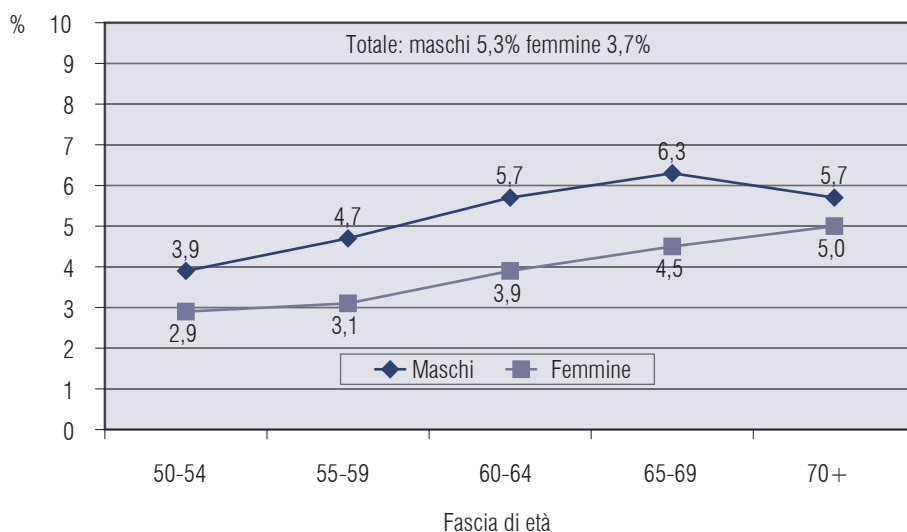


Figura 6 - Positività del FOBT (%) per fascia di età e sesso nella regione Toscana - Anno 2007

Nella figura 6 invece la percentuale di positività al test è analizzata in base al sesso e alla fascia di età sul totale degli esami (primi esami ed esami successivi). La positività al test è maggiore in tutte le fasce di età tra gli uomini (5,3 vs 3,7%), che com'è noto hanno una maggior frequenza di lesioni neoplastiche del colon.

La tabella 9 mostra l'andamento dei valori medi regionali dei principali indicatori nel tempo, a partire dall'anno 2000. È evidente un andamento decrescente nel corso degli anni della percentuale media di positività, che passa da 5,7% all'attuale 4,4%. Si tratta di un evento atteso, spiegabile con l'aumento nella popolazione dei soggetti che hanno già effettuato uno o più test di screening in Toscana e che quindi hanno una minore probabilità di essere portatori di lesioni.

Se si confronta il dato medio regionale della Toscana con quello registrato nell'ultima survey pubblicata dall'Osservatorio Nazionale Screening (ONS) (5) riferita all'anno 2006, si notano livelli di positività nei soggetti al primo test di screening quasi del tutto simili (5,0 vs 5,3%, rispettivamente). Il manuale degli *Indicatori di qualità per la valutazione dei programmi di screening dei tumori colorettrali* (7) proposto dal Gruppo Italiano Screening Colorettrale (GISCoR) suggerisce come standard di accettabilità e desiderabilità al primo test percentuali inferiori al 6 e al 5%, rispettivamente. Come già accennato, molti sono le determinanti che possono influenzare questo dato (variazioni della prevalenza della malattia dovuta a fattori geografici, all'età della popolazione screenata, alla variabile composizione della popolazione per sesso, tipo di test utilizzato e suo cut-off, ecc.).

## 5. Percentuale di campioni fecali non valutabili

Il monitoraggio di questo indicatore è motivato dalla necessità di valutare la qualità del campionamento fecale da parte degli utenti e, in minor misura, eventuali criticità nell'*handling* del campione da parte del tecnico di laboratorio. Il primo elemento è direttamente proporzionale alla qualità delle informazioni date agli utenti e all'utilizzo di materiali informativi di comprovata efficacia. A questo proposito, è importante segnalare agli organizzatori dei programmi l'opportunità di produrre materiali informativi *ad hoc* e di non limitarsi all'impiego di quelli forniti dalle ditte che commercializzano il test. Ricordiamo che un prototipo di istruzioni per l'effettuazione del campionamento rivolte alle persone che si presentano a ritirare il kit è disponibile sul sito dell'ONS nell'ambito del documento delle *Cento domande sullo screening colorettrale* (8). In tabella 4 sono illustrati i dati relativi alla percentuale di test non valutabili per l'anno 2007. Le Aziende USL 1 Massa e Carrara, USL 2 Lucca e USL 6 Livorno non hanno inviato alcuna informazione relativa a questo indicatore. Il dato medio regionale è pari a 0,47% (range 0,06-2,87%). Da segnalare che l'Azienda USL 3 Pistoia ha registrato i valori più alti di test non valutabili (quasi il 3%), per cui sarebbe opportuna una revisione delle fasi di consegna delle provette agli utenti e della processazione in laboratorio, allo scopo di valutare i motivi dell'inadeguatezza dei campioni. Ricordiamo che lo standard proposto dal GISCoR (7) per questo indicatore è < 1%, per cui il valore registrato nell'Azienda USL 3 Pistoia si colloca al di fuori di questo parametro.

Tabella 4 - Test non valutabili per inadeguatezza (%) del campione fecale - Anno 2007

Programmi	N. test non valutabili	N. rispondenti	Test non valutabili (%)
Azienda USL 1 Massa e Carrara	n.d.	n.d.	n.d.
Azienda USL 2 Lucca	n.d.	n.d.	n.d.
Azienda USL 3 Pistoia	149	5.194	2,87
Azienda USL 4 Prato	81	10.084	0,80
Azienda USL 5 Pisa	130	20.518	0,63
Azienda USL 6 Livorno	n.d.	n.d.	n.d.
Azienda USL 7 Siena	9	7.925	0,11
Azienda USL 8 Arezzo	142	23.239	0,61
Azienda USL 9 Grosseto	5	427	1,17
Azienda USL 10 Firenze	22	35.074	0,06
Azienda USL 11 Empoli	9	12.062	0,07
Azienda USL 12 di Viareggio	30	7.531	0,40
Regione Toscana	<b>577</b>	<b>122.054</b>	<b>0,47</b>

n.d. = dati non disponibili.

Analizzando il dato medio regionale, si conferma anche quest'anno che i campioni non valutabili sono una quota molto bassa di tutti i prelievi fecali processati dai laboratori coinvolti nei programmi di screening, a conferma della facilità di campionamento del test. Il dato medio toscano è sostanzialmente sovrapponibile a quello medio italiano riferito all'anno 2006 (0,4%). È comunque importante segnalare che i soggetti con test non valutabile devono essere sollecitati a ripetere il campionamento e che quindi devono essere messi in atto dei meccanismi di *fail safe* per questa fase.

## 6. Adesione agli approfondimenti diagnostici

L'adesione agli approfondimenti diagnostici esprime la percentuale del numero di persone che hanno effettuato l'approfondimento diagnostico (colonscopia) sul totale delle persone invitate ad eseguirlo, in quanto positive al test di screening.

Nella figura 7 e nella tabella 5 sono illustrati i dati relativi a questo indicatore. In tabella non compaiono le persone con test positivo della Zona Pistoiese

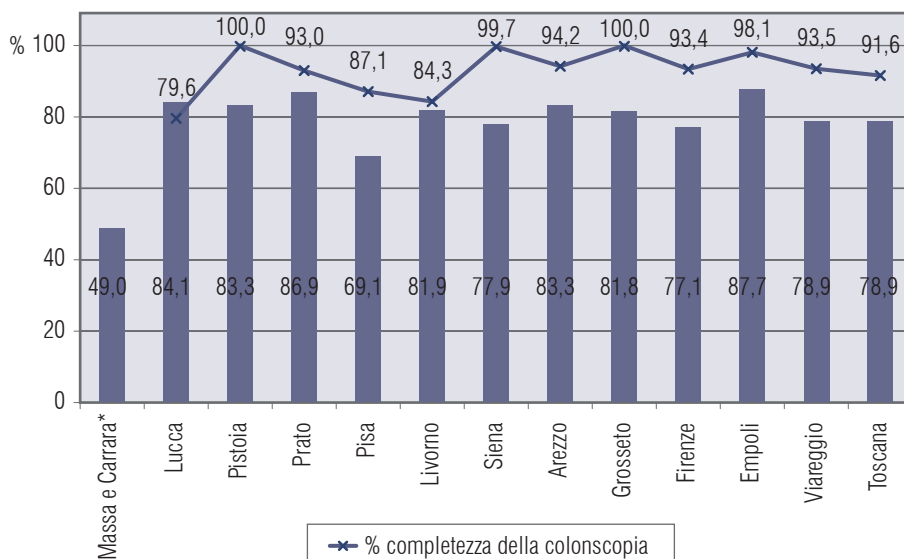


Figura 7 - Correlazione fra adesione (%) e completezza (%) degli approfondimenti colonscopici (primi esami + successivi) - Anno 2007

\* l'Azienda USL 1 Massa e Carrara non ha fornito i dati sulla completezza della colonscopia.

Tabella 5 - Adesione (%) e completezza (%) degli approfondimenti diagnostici (primi esami + successivi) - Anno 2007

Programmi	N. test positivi	N. colon-scopie	N. colon-scopie complete	N. colonscopie incomplete + Rx colon d.c.	N. Rx colon d.c. da solo	N. approfondimenti non noti	Compliance approfondimenti colonoscopici (%)	Colon-scopie complete (%)
Azienda USL 1 Massa e Carrara	<b>208</b>	<b>102</b>	<b>n.p.</b>	<b>n.p.</b>	<b>n.p.</b>	<b>60</b>	<b>49,0</b>	<b>-</b>
Azienda USL 2 Lucca	390	328	261	39	0	62	<b>84,1</b>	<b>79,6</b>
Azienda USL 3 Pistoia*	84	70	70	0	0	14	<b>83,3</b>	<b>100</b>
Azienda USL 4 Prato	558	485	451	34	0	73	<b>86,9</b>	<b>93,0</b>
Azienda USL 5 Pisa	889	614	535	15	0	275	<b>69,1</b>	<b>87,1</b>
Azienda USL 6 Livorno	832	681	574	65	1	150	<b>81,9</b>	<b>84,3</b>
Azienda USL 7 Siena	425	331	330	1	0	94	<b>77,9</b>	<b>99,7</b>
Azienda USL 8 Arezzo	896	746	703	11	0	150	<b>83,3</b>	<b>94,2</b>
Azienda USL 9 Grosseto	22	18	18	0	0	4	<b>81,8</b>	<b>100</b>
Azienda USL 10 Firenze	1.408	1.085	1.013	26	3	320	<b>77,1</b>	<b>93,4</b>
Azienda USL 11 Empoli	553	485	476	6	0	68	<b>87,7</b>	<b>98,1</b>
Azienda USL 12 di Viareggio	432	341	319	22	0	91	<b>78,9</b>	<b>93,5</b>
Regione Toscana	<b>6.697</b>	<b>5.286</b>	<b>4.750</b>	<b>219</b>	<b>4</b>	<b>1.361</b>	<b>78,9</b>	<b>91,6§</b>

n.p. = dati non pervenuti;

\* = escluso Zona Pistoiese;

§ = escluso Azienda USL 1 Massa e Carrara.

dell'Azienda USL 3 che non ha fornito informazioni sugli approfondimenti. Nell'anno 2007 sono state effettuate 5.286 colonscopie su 6.697 test positivi. L'adesione media regionale agli approfondimenti colonoscopici è risultata pari al 78,9% (range 49-87,7%), lievemente inferiore all'anno precedente (80,9%, vedi tabella 10) così come al valore medio nazionale relativo all'anno 2006 (81%). Sono ben 1.361 le persone che, essendo positive al test, non risultano aver effettuato alcun approfondimento o aver intrapreso percorsi diagnostici al di fuori del programma di screening di cui non abbiamo notizia.

I maggiori livelli di adesione all'approfondimento colonoscopico sono stati registrati nelle Aziende USL 11 Empoli e USL 4 Prato (rispettivamente 87,7 e 86,9%), mentre nelle Aziende USL 2 Lucca, USL 3 Pistoia (Zona Val di Nievole), USL 6 Livorno, USL 8 Arezzo e USL 9 Grosseto sono stati registrati livelli di adesione all'invito ad effettuare la colonoscopia superiori all'80%.

Adesioni all'approfondimento colonoscopico decisamente basse si registrano nell'Azienda USL 1 Massa e

Carrara (49%) e tale risultato è da ritenersi incompatibile con uno degli obiettivi fondamentali del programma di screening, cioè la garanzia dell'accertamento diagnostico e della presa in carico dell'utente-paziente in tutto il percorso di screening.

In tabella 9 possiamo vedere l'andamento di questo indicatore negli anni e possiamo verificare ancora una volta come si tratti di un elemento critico del programma di screening per il carcinoma coloretale.

L'adesione all'approfondimento è infatti uno dei determinanti fondamentali per l'impatto del programma nella riduzione di mortalità. L'alto Valore Predittivo Positivo del test (vedi oltre) per carcinomi e adenomi avanzati rende assolutamente necessaria un'elevata adesione alla colonoscopia.

I brillanti risultati ottenuti da alcune esperienze aziendali (Empoli, Prato) potrebbero essere oggetto di analisi e condivisione di esperienze anche con altri programmi che hanno invece maggiori difficoltà nella gestione di questa fase del programma.

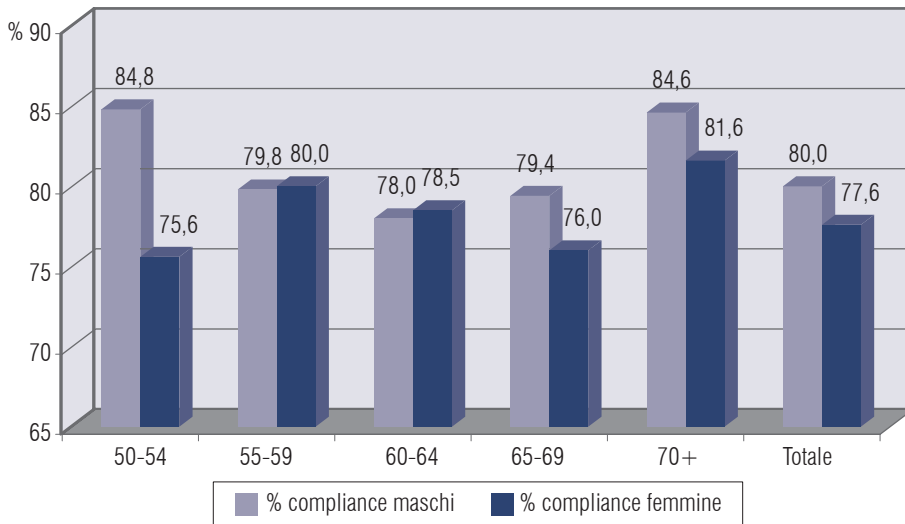


Figura 8 - Adesione agli approfondimenti coloscopici per sesso e fascia di età (primi esami + successivi) nella regione Toscana - Anno 2007

Nella figura 8 l'adesione alla coloscopia è esaminata in base al sesso e alla fascia di età dei soggetti positivi al test. Sembra esistere una maggior propensione dei maschi, soprattutto nelle fasce di età più giovanili e più avanzate, ad effettuare l'esame coloscopico (maschi: 80%; femmine: 77,6%). Da ciò deriva la necessità di un counselling più accurato verso certe fasce della popolazione.

La tabella 10 mostra le percentuali di adesione all'approfondimento coloscopico in base alla storia di screening (primo test o successivi). Si nota un lieve aumento dell'adesione nei soggetti che hanno già effettuato un test in precedenza (80,1 vs 77,8%), per cui maggior attenzione deve essere fatta nel contatto con le persone che si confrontano con un esito positivo del FOBT essendo alla prima esperienza di screening.

## 7. Completezza dell'esame coloscopico

Nelle persone con test di screening positivo eseguire un esame coloscopico completo (fino al ceco) è estremamente importante in quanto circa il 30% dei carcinomi coloretali diagnosticati in questi soggetti sono localizzati nel colon prossimale.

Nella tabella 5 è indicato il numero assoluto di colonoscopie complete (4.750) sul totale delle colonoscopie effettuate, pari ad una percentuale di raggiungimento del ceco del 91,6%, con un range che va dal 79,6 al 100%. L'Azienda USL 1 Massa e Carrara e la Zona

Pistoiese dell'Azienda USL 3 non hanno inviato i dati riferiti a questo indicatore.

Complessivamente, si tratta di un risultato di eccellenza, superiore a quello registrato nel biennio precedente che pone la Toscana in linea con il dato medio italiano dell'ultima survey (89%). Infatti, delle 11 Aziende USL che hanno fornito il dato, ben otto si pongono a livelli di completezza dell'esame coloscopico superiore al 90%.

Nella figura 7 si è tentato di correlare la percentuale di adesione agli approfondimenti e quella di raggiungimento del ceco, allo scopo di rilevare eventuali connessioni tra i due indicatori, che possano riflettere modalità organizzative e aspetti tecnici riconducibili ad un comune denominatore. In realtà non sembra esistere una correlazione evidente, in quanto in molti programmi, accanto a buone percentuali di completamento dell'esame coloscopico, non si accompagnano altrettanto buone performance di adesione all'approfondimento.

## 8. Tasso di identificazione diagnostica (Detection Rate, DR)

Il tasso di identificazione diagnostica (Detection Rate, DR) rappresenta il rapporto fra il numero di persone con diagnosi di carcinoma o adenoma avanzato identificato allo screening e il numero di persone sottoposte a screening, espresso per mille.

Tabella 6 - Tasso di identificazione diagnostica (Detection Rate, DR × 1.000) di lesioni istologicamente confermate (primi esami + successivi) - Anno 2007

Programmi	Azienda USL 1 Massa e Carrara	Azienda USL 2 Lucca	Azienda USL 3 Pistoia	Azienda USL 4 Prato	Azienda USL 5 Pisa	Azienda USL 6 Livorno	Azienda USL 7 Siena	Azienda USL 8 Arezzo	Azienda USL 9 Grosseto	Azienda USL 10 Firenze	Azienda USL 11 Empoli	Azienda USL 12 Viareggio	Regione Toscana
N. di cancro	20	16	4	25	21	21	22	31	0	62	14	20	256
N. adenomi avanzati	6	42	3	148	156	108	43	132	10	329	111	68	1.156
N. adenomi semplici	2	42	31	84	106	99	138	157	2	129	74	44	908
N. rispondenti	3.437	8.109	1.734	10.084	20.518	23.121	7.925	23.239	427	35.074	12.062	7.531	153.261
DR° grezzo per Cancro	5,8	2,0	2,3	2,5	1,0	0,9	2,8	1,3	0,0	1,8	1,2	2,7	1,7
DR° grezzo per Adenoma avanzato	1,7	5,2	1,7	14,7	7,6	4,7	5,4	5,7	23,4	9,4	9,2	9,0	7,5
DR° grezzo per Adenoma semplice	0,6	5,2	17,9	8,3	5,2	4,3	17,4	6,8	4,7	3,7	6,1	5,8	5,9
DR° grezzo Cancro + Adenoma avanzato	7,6	7,2	4,0	17,2	8,6	5,6	8,2	7,0	23,4	11,1	10,4	11,7	9,2

\* = non pervenuti i dati della Zona Pistoiese;

° = per 1.000 persone.

La tabella 6 riporta il tasso di identificazione diagnostica per lesioni istologicamente confermate su 1.000 persone che hanno effettuato il test di screening (soggetti al primo test + soggetti ai test successivi) e il numero assoluto di lesioni neoplastiche diagnosticate.

I dati concernenti le Aziende USL 9 Grosseto e USL 3 Pistoia (Zona Val di Nievole) si riferiscono a numeri relativamente esigui di colonoscopie (18 e 70 rispettivamente) e non valutabili dal punto di vista statistico. Anche l'Azienda USL 1 Massa e Carrara che ha effettuato circa 100 colonoscopie ha inviato dati insolitamente alti di DR per cancro (5,8‰) e altrettanto inaspettatamente bassi per adenoma avanzato (1,7‰), cosa che potrebbe suggerire problemi nella corretta registrazione dei dati. Complessivamente, nel 2007 in Toscana sono stati diagnosticati grazie allo screening 256 cancro e 1.156 adenomi avanzati. Il DR grezzo per cancro è pari a 1,7‰, con un range che varia da 1,0 a 5,8‰, mentre quello per adenomi avanzati è 7,5‰. Il confronto con il corrispondente dato nazionale (5) deve essere fatto stratificando l'indicatore registrato in Toscana per primi esami ed esami successivi (tabella 10). Il valore di DR per cancro o adenoma avanzato nei soggetti al primo test in Toscana è pari a 11,6‰ (2,3 riferito ai cancro e 9,3‰ riferito agli adenomi avanzati, con tassi standardizzati sulla popolazione europea rispettivamente pari a 2,7 e 10,6‰). Nell'ultima survey italiana lo stesso indicatore è risultato pari a 17,7‰, di cui 14,6‰ spetta al tasso diagnostico degli adenomi avanzati. In sostanza si nota una discreta differenza nel tasso diagnostico soprattutto degli adenomi avanzati, più basso in Toscana rispetto a quello medio nazionale. A questo proposito, analizzando

i tassi diagnostici per adenoma avanzato e adenoma semplice registrati nell'Azienda USL 7 Siena (5,4 vs 17,4‰) e nell'Azienda USL 3 Pistoia (1,7 vs 17,9‰) si nota un'inversione del consueto rapporto 2 : 1 tra questi due indicatori, che fa supporre problemi di errata classificazione e che in parte può spiegare anche il più basso tasso diagnostico medio regionale per adenoma avanzato registrato nei soggetti al primo test. Come atteso, i tassi diagnostici per cancro e per adenoma avanzato nelle popolazioni già sottoposte a precedenti test presentano valori più bassi rispetto a quelle al primo test (tabella 10). Il DR grezzo per cancro scende infatti a 1,1‰ (tasso standardizzato = 0,9‰), mentre quello per adenoma avanzato risulta pari a 6,1‰ (tasso standardizzato = 5,9‰); questi risultati sono perfettamente confrontabili con quelli dell'ultima survey nazionale (1,3 e 7,7‰, rispettivamente).

Allo scopo di permettere il confronto tra i tassi di identificazione diagnostica dei vari programmi che hanno inviato i dati è stato calcolato il DR per i cancro e gli adenomi avanzati aggiustato per adesione alla colonoscopia (figura 9). Come atteso, il DR medio regionale per cancro (dopo aggiustamento per l'adesione alla colonoscopia) sale al 2,1‰. Allo stesso modo, il tasso diagnostico per adenoma avanzato è del 9,6 per 1.000 persone rispondenti che hanno effettuato una colonoscopia di approfondimento. Nella tabella 9 è possibile fare un confronto con gli anni precedenti, in cui si nota un trend in diminuzione per il DR grezzo per cancro e valori oscillanti ma sostanzialmente stabili per gli adenomi avanzati. L'interpretazione di questi trend non è semplice, dato

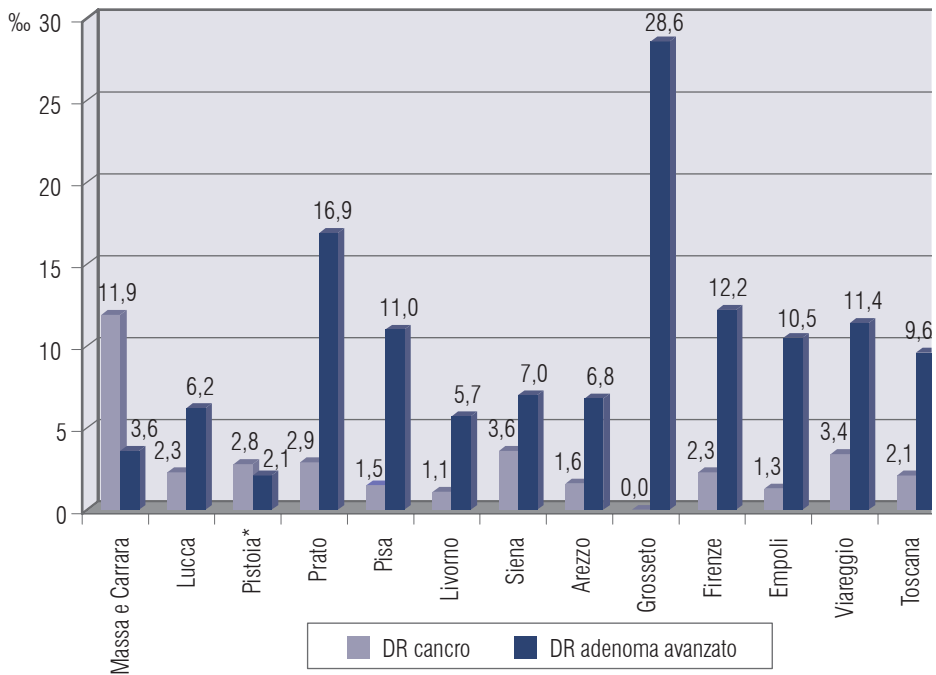


Figura 9 - Tasso di identificazione diagnostica (Detection Rate, DR × 1.000) aggiustato per adesione alla colonscopia per cancro e adenoma avanzato (primi esami + successivi) - Anno 2007

\* solo Zona Val di Nievole.

che nel tempo nuovi programmi si sono aggiunti e altri hanno aumentato la loro estensione, fornendo al dato medio regionale popolazioni al primo test che si sono

affiancate a quelle che erano già ai test successivi. Nella figura 10 è mostrato l'andamento del DR grezzo per fascia di età e sesso. Con l'età si nota l'au-

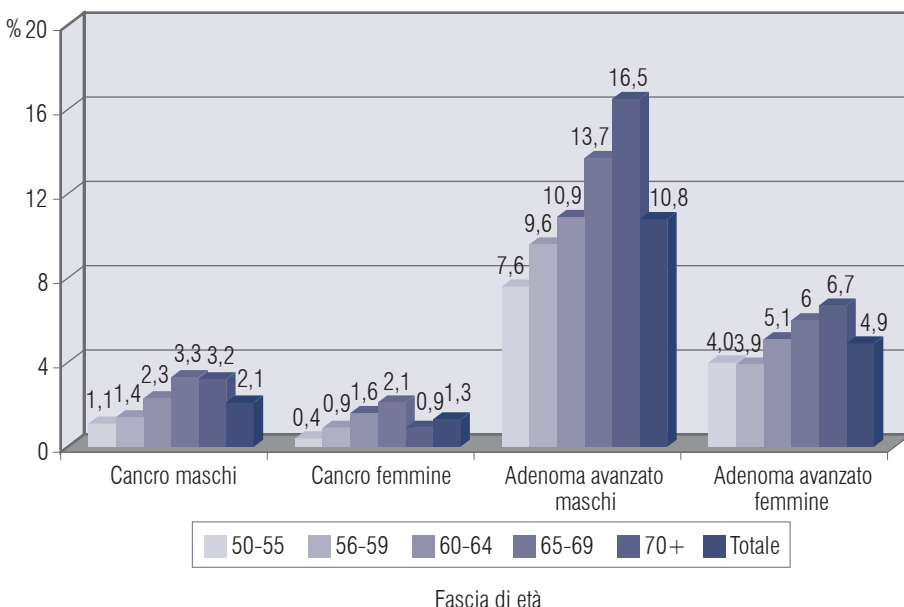


Figura 10 - Tasso di identificazione diagnostica (Detection Rate, DR × 1.000) di lesioni istologicamente confermate per sesso e fascia di età (primi esami + esami successivi) nella regione Toscana - Anno 2007

mento dei tassi diagnostici per cancro e adenoma avanzato dovuto alla maggior frequenza di malattia nelle persone di età più avanzata, mentre nel confronto tra i sessi si possono evidenziare più alti valori dei maschi, in accordo con la diversa prevalenza di patologia neoplastica nei due sessi.

## 9. Valore Predittivo Positivo (VPP) del test di screening

Il Valore Predittivo Positivo (VPP) esprime il rapporto fra il numero di persone con diagnosi finale istologicamente confermata di adenoma avanzato o carcinoma e il numero totale di persone che hanno eseguito una colonscopia di approfondimento per FOBT positivo. Esso rappresenta in sostanza la probabilità che una persona ha di essere affetta dalla patologia oggetto di screening, essendo positiva al test.

VPP bassi indicano una scarsa capacità del test di screening di selezionare le persone a rischio per la patologia in esame o possono essere il risultato di approfondimenti diagnostici di scarsa qualità. Molti altri sono i fattori che possono influenzare il VPP, per lo più legati alla prevalenza di base della malattia (geografica, per età, sesso) e alle caratteristiche del test (metodologia analitica, cut-off, ecc).

La figura 11 mostra il VPP del test di screening registrato nei programmi toscani nel 2007. Il dato medio regionale è pari al 4,8% per il cancro, al 21,9% per gli adenomi avanzati e al 17,2% per gli adenomi semplici. Analizzando il trend degli anni precedenti (tabella 9), si nota una tendenza alla diminuzione per quanto riguarda il VPP per cancro (è il primo anno con un valore inferiore al 5%), mentre questa tendenza, pur presente, è meno marcata per gli adenomi avanzati.

Nell'Azienda USL 4 Prato e nell'Azienda USL 10 Firenze si registrano i livelli maggiori di VPP per cancro o adenoma avanzato (35,7% e 36%, rispettivamente).

Da notare l'alto valore predittivo registrato per adenomi semplici nell'Azienda USL 3 Pistoia, dovuto all'elevato tasso diagnostico che si è registrato in questo programma per questo tipo di adenomi. Pur nella limitatezza dei casi, è possibile che questo dato nasconda delle non corrette classificazioni delle lesioni, per cui si ritiene utile una revisione dei criteri classificativi degli adenomi e delle modalità di raccolta e inserimento dei dati. Stesso fenomeno si può notare nell'Azienda USL 7 Siena, in cui tra l'altro il dato è riferito ad un numero maggiore di esami.

I valori di VPP registrati nell'Azienda USL 9 Grosseto emergono da un numero inconsistente di casistica e non possono essere ritenuti suscettibile di valutazione analitica.

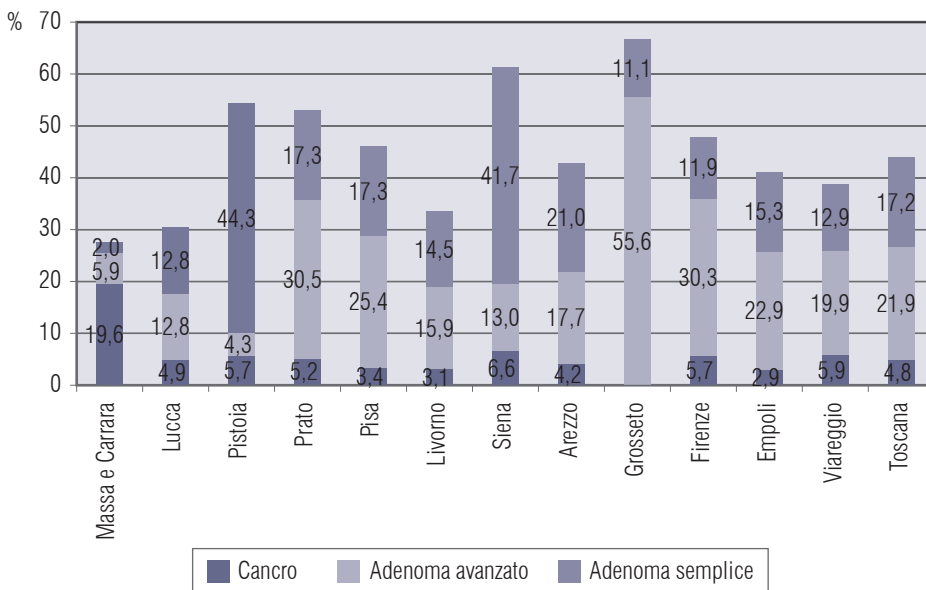


Figura 11 - Valore Predittivo Positivo (VPP) per cancro, adenoma avanzato e semplice (primi esami + successivi) - Anno 2007  
\* dati Zona Val di Nievole.

Tabella 7 - I tempi di attesa dei programmi di screening per il carcinoma colorettaile - Anno 2007

Programmi	Azienda USL 1 Massa e Carrara	Azienda USL 2 Lucca	Azienda USL 3 Pistoia	Azienda USL 4 Prato	Azienda USL 5 Pisa	Azienda USL 6 Livorno	Azienda USL 7 Siena	Azienda USL 8 Arezzo	Azienda USL 9 Grosseto	Azienda USL 10 Firenze	Azienda USL 11 Empoli	Azienda USL 12 di Viareggio	Regione Toscana
Intervallo test/referto negativo (%)													
≤ 15 giorni	100	90,0*	58,0#	99,0	0,0	89,4	63,3	20,0	8,0	97,8	85,3	100	67,6
16-21 giorni	0	10,0*	37,0#	0,6	21,0	3,9	15,0	15,0	59,0	0,7	11,8	0	14,5
>21 giorni	0	0,0	5,0#	0,4	79,0	6,7	21,7	65,0	33,0	1,5	2,9	0	17,9
Intervallo test/colonscopia di approfondimento (%)													
≤ 30 giorni	n.p.	79,6	31,0°	61,0	52,0	59,2	23,6	10,6	46,0	54,1	34,0*	100	50,1
31-60 giorni	n.p.	16,3	52,0°	37,9	43,0	31,8	42,4	45,1	46,0	32,0	46,2*	0	35,7
61-90 giorni	n.p.	3,5	17,0°	1,0	3,0	4,2	34,0	44,3	8,0	10,5	10,9*	0	12,4
> 90 giorni	n.p.	0,6	0,0	0,1	2,0	4,8	0,0	0,0	0,0	3,4	9,1*	0	1,8

n.p. = non pervenuto;

\* = stima;

# = media ponderata delle stime delle Zone Val di Nievole e Pistoiese;

° = dati soltanto della Zona Val di Nievole.

Determinante per l'accuratezza diagnostica del programma di screening è l'andamento del valore predittivo che si osserva con il passare dei round. Infatti, nelle popolazioni in cui esiste un'alta percentuale di persone che hanno già effettuato uno o più test, il VPP tende a diminuire. Nella tabella 10 sono mostrati i valori di VPP per cancro e per adenoma avanzato in base alla storia di screening (primo test vs successivi).

La diminuzione attesa (6,1 vs 3,6% per il cancro e 24,2 vs 19,5% per l'adenoma avanzato), dovuta alla minore prevalenza della malattia, deve essere accuratamente monitorata, perché eccessivi decrementi del valore predittivo possono compromettere l'efficacia dello screening.

## 10. I tempi di attesa dei programmi di screening

La valutazione dei tempi di attesa è di importanza cruciale nei programmi di screening, in quanto rappresenta un indicatore dell'efficienza del programma stesso. Il tempo che una persona attende per ricevere una risposta con esito negativo ha un forte impatto sulla qualità percepita da parte degli utenti. Lunghi tempi di attesa possono infatti essere la causa di "fughe" dal programma, magari verso prestazioni da parte di erogatori privati che garantiscono maggior celerità, anche se non sono garanti di una reale qualità della prestazione. Non è di secondaria importanza la considerazione che la percezione della qualità da parte degli utenti risponde a para-

metri che non sono assimilabili a quelli "tecnici", di cui si fa carico il programma di screening.

Allo stesso modo, il tempo che una persona, risultata positiva al test, attende per effettuare una colonscopia deve essere il più breve possibile, per ridurre il carico di ansia comunque legato all'approfondimento diagnostico.

Nella tabella 7 sono mostrati i tempi di attesa che intercorrono tra la lettura del FOBT con esito negativo e la relativa refertazione e tra la lettura del FOBT con esito positivo e l'effettuazione della colonscopia.

Per quanto riguarda i primi, c'è da notare ancora una volta che, nonostante si riconosca a questo indicatore un'importanza cruciale, non tutti i programmi hanno predisposto i loro software per un preciso calcolo dei tempi di attesa (le Aziende USL 2 Lucca e USL 3 Pistoia hanno inviato infatti solo stime). L'analisi dei tempi medi regionali è comunque buona, in quanto solo una piccola percentuale (circa il 18%) degli utenti in Toscana riceve il referto negativo con un tempo superiore a 21 giorni.

C'è da rilevare comunque che nelle Aziende USL 5 Pisa e USL 8 Arezzo la percentuale di referti inviati agli utenti con un tempo maggiore di tre settimane è estremamente elevata (79 e 65%, rispettivamente) e necessita senz'altro di interventi correttivi.

Per quanto riguarda la rilevazione dei tempi necessari ad effettuare gli approfondimenti in caso di esito positivo del FOBT, dobbiamo segnalare il mancato invio dei dati da parte dell'Azienda USL 1 Massa e Carrara (cui si aggiunge la mancanza di tutti i dati sul secondo livello della Zona Pistoiese dell'Azienda USL 3) e l'uti-



lizzo di stime invece che di registrazioni puntuali da parte dell'Azienda USL di Empoli. Complessivamente, il dato medio regionale per questo indicatore ci dice che l'esecuzione della colonscopia nei soggetti positivi al test è avvenuta entro un mese dal FOBT solo nel 50% circa dei casi, con quota di approfondimenti eseguiti entro 60 giorni pari al 85,8%, senza nessun miglioramento rispetto al dato dell'anno precedente (85,7%).

I risultati meno brillanti sono stati registrati nell'Azienda USL 8 Arezzo, dove solo il 10% dei pazienti può effettuare una colonscopia entro un mese. I lunghi tempi di attesa sono comunque un fenomeno comune a tutti i programmi per l'anno 2007, se si esclude l'Azienda USL 2 Lucca dove, su 328 colonscopie, circa l'80% è stato effettuato entro un mese.

Tabella 8 - Distribuzione per stadio dei carcinomi screen-detected nel 2007 e confronto con una casistica clinica

Programmi	Azienda USL 1 Massa e Carrara	Azienda USL 2 Lucca	Azienda USL 3 Pistoia#	Azienda USL 4 Prato	Azienda USL 5 Pisa	Azienda USL 6 Livorno	Azienda USL 7 Siena	Azienda USL 8 Arezzo	Azienda USL 10 Firenze	Azienda USL 11 Empoli	Azienda USL 12 di Viareggio	Regione Toscana		Modena 1995-1998 N. = 779 (10)
	N.	%												
N. canceri°	(20)	16	4	25	(21)	21	22	31	62	14	20	215	100	
Stadio I	n.p.	2	2	9	n.p.	10	6	15	36	8	9	97	45	<b>18%</b>
Stadio II	n.p.	6	0	3	n.p.	4	7	6	7	1	2	36	17	<b>36%</b>
Stadio III-IV	n.p.	4	1	3	n.p.	1	6	9	6	2	7	39	18	<b>39%</b>
Ignoto	n.p.	4	1	10	n.p.	6	3	1	13	3	2	43	20	<b>7%</b>

n.p. = non pervenuto;

N.B. = non è stata rappresentata l'Azienda USL 9 Grosseto perché non ha avuto nessun caso di cancro;

Stadio I: T1 o T2, N0, M0;

Stadio II: T3 o T4, N0, M0;

Stadio III, IV: coinvolgimento linfonodale o metastasi a distanza.

Tabella 9 - Indicatori regionali per primi esami + esami successivi. Confronto anni 2000-2007

Indicatori	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Estensione aggiustata (%)	21,1 ^	22,1 ^	37,0	40,4	39,0	50,4	65,0	66,9
Adesione all'invito aggiustata (%)	39,0	41,0	47,8	49,2	52,0	51,6	48,7	51,4
Positività al FOBT (%)	5,7	5,8	5,0	4,4	4,2	4,5	4,5	4,4
Compliance all'approfondimento colonscopico (%)	72,6	78,3	79,4	75,7	82,9	78,5	80,9	78,9
Colonscopie complete(%)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	88,4	83,6	89,3	91,6
DR grezzo cancro*	2,5	2,5	2,7	1,9	2,0	2,0	1,8	1,7
DR cancro aggiustato per adesione alla colonscopia°	3,5	3,1	3,5	2,5	2,5	2,5	2,3	2,1
DR grezzo adenoma avanzato*	7,3	10,2	8,8	7,5	7,9	8,6	9,4	7,5
DR adenoma avanzato aggiustato per adesione alla colonscopia°	10,0	13,0	11,6	9,9	9,6	11	11,6	9,6
VPP cancro (%)	6,2	5,4	6,7	5,7	5,9	5,6	5,1	4,8
VPP adenoma avanzato (%)	17,6	22,3	22,2	22,3	22,9	24,2	25,9	21,9
Test non valutabili (%)	n.d.	n.d.	2,05	1,67	0,79	0,3	0,20	0,47

^ = estensione grezza;  
\* = per 1.000 persone;

° = per 1.000 persone che hanno effettuato la colonscopia;  
n.d. = non disponibile.

Tabella 10 - Principali indicatori regionali divisi fra primi esami e esami successivi - Anno 2007

Indicatori	Primi esami*	Esami successivi ^
Positività al FOBT (%)§	5,0	3,9
Compliance all'approfondimento colonscopico (%)	77,8	80,1
DR° cancro (DR standardizzato#)	2,3 (2,7)	1,1 (0,9)
DR° cancro aggiustato per adesione alla colonscopia	3,0	1,4
DR° adenoma avanzato (DR standardizzato#)	9,3 (10,6)	6,1 (5,9)
DR° adenoma avanzato aggiustato per adesione alla colonscopia	12,0	7,6
VPP cancro (%)	6,1	3,6
VPP adenoma avanzato (%)	24,2	19,5

° = per 1.000 persone;

# = standardizzato alla popolazione europea;

§ = incluso dati della Zona Pistoiese dell'Azienda USL 3 Pistoia fra i primi esami;

\* = primi esami Azienda USL 1 Massa e Carrara, Zona Val di Nievole dell'Azienda USL 3 Pistoia, Azienda USL 4 Prato, Azienda USL 5 Pisa, Azienda USL 6 Livorno, Azienda USL 7 Siena, Azienda USL 10 Firenze, USL 12 di Viareggio;

^ = esami successivi Azienda USL 2 Lucca, Azienda USL 5 Pisa, Azienda USL 6 Livorno, Azienda USL 10 Firenze, Azienda USL 11 Empoli.

## 11. Distribuzione per stadio dei carcinomi

Le Aziende USL 1 Massa e Carrara e USL 5 Pisa non hanno inviato informazioni circa lo stadio dei cancri screen-detected, quindi le malignità registrate in questi due programmi di screening non sono considerate ai fini della stadiazione. Nella tabella 8, si può notare che dei 215 carcinomi coloretali diagnosticati dai restanti programmi di screening nell'anno 2007 la distribuzione per stadio secondo il sistema TNM (9) era disponibile solo per 172 cancri (20% infatti hanno stadio ignoto).

Come atteso, si nota un'elevata percentuale di casi allo stadio I e il confronto con una casistica rilevata in assenza di screening organizzato (10) evidenzia che i casi screen-detected sono nel 45% circa dei casi limitati allo stadio I contro solo il 18% della casistica clinica.

## 12. Conclusioni

Complessivamente, l'anno 2007 si caratterizza positivamente soprattutto per quanto riguarda l'aumento dell'estensione geografica e l'attivazione del programma di screening in tutte le Aziende USL toscane. Ciò nonostante, la partecipazione media regionale della popolazione, pur attestandosi intorno al 50%, non dimostra tendenze di significativo aumento, anche se ana-

lizzando il dato per singole Aziende si possono rilevare segni di incremento nella maggior parte dei programmi, se si escludono quelli di più lunga durata, come Firenze ed Empoli, dove il dato è in diminuzione.

La qualità della raccolta dei dati rappresenta un altro elemento di preoccupazione. L'analisi di alcuni indicatori diagnostici fa infatti sospettare che vi siano problemi sia nella corretta classificazione delle lesioni, sia nella completezza delle informazioni inviate dai programmi.

Sempre maggiori criticità sono state rilevate anche quest'anno per quanto riguarda il secondo livello dello screening (tempi di attesa, adesione agli approfondimenti diagnostici). È necessario intervenire su queste problematiche in modo efficace:

- tempi di attesa: programmando l'attività dei servizi di screening è infatti assolutamente possibile quantificare con buona approssimazione le risorse necessarie per espletare le varie fasi di cui si compone lo screening. È ovvio che questa criticità presuppone comunque che, a fronte di una precisa analisi dei costi e delle risorse necessarie, facciano seguito degli investimenti quando necessario.
- adesione agli approfondimenti: mettendo in campo le migliori strategie comunicative, anche mediante la condivisione delle *best practice* disponibili nel territorio regionale, pur nella consapevolezza che

si tratta di un problema cruciale di questo tipo di screening.

Concludendo, è importante sottolineare che la valutazione dell'efficacia di un intervento di screening deve prevedere il monitoraggio dei tumori di intervallo.

Quest'attività di sorveglianza richiede delle procedure *ad hoc* che ciascun programma deve iniziare ad allestire, anche se la mancanza di standard di riferimento rende difficile l'utilizzo di questo strumento (7).

Altro aspetto che un programma di screening coloretale deve monitorare è il follow-up dei pazienti con adenoma avanzato. Su tale tematica il GISCoR ha proposto la raccolta di un questionario a scopi conoscitivi che sarà presto disponibile sul sito [www.giscor.it](http://www.giscor.it).

## Bibliografia essenziale

1. Towler BP, Irwig L, Glasziou P et al: *Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, hemoccult*. 2000 Cochrane Database System Rev2: CD001216.
2. Seniori Costantini A, Martini A, Puliti D et al: *Colorectal cancer mortality in two areas of Tuscany with different screening exposures*. J Natl Cancer Inst 2008; 100: 1-4, in press.
3. Van Rossum LG, van Rijn AF, Laheij RJ et al: *Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population*. Gastroenterology 2008; 135: 82-90.
4. Kahi CJ, Rex DK, Imperiale TF: *Screening, surveillance, and primary prevention for colorectal cancer: a review of the recent literature*. Gastroenterology 2008; 135: 380-99.
5. Zorzi M, Falcini F, Fedato C, et al: *Screening for colorectal cancer in Italy: 2006 survey*. Epidemiol Prev 2008; 32 (Suppl 1): 55-68.
6. Vernon SW: *Participation in colorectal cancer screening: a review*. J Natl Cancer Inst 1997; 89: 1406-22.
7. Zorzi M, Sassoli de' Bianchi P, Grazzini G, Senore C e gruppo di lavoro GISCoR: *Indicatori di qualità per la valutazione dei programmi di screening dei tumori coloretali*. Epidemiol Prev 2007; 6 (Suppl 1): 1-56.
8. *Cento domande sullo screening coloretale*, in: [www.osservatorionazionale screening.it/ons/comunicazione/colon/intro100colon.htm](http://www.osservatorionazionale screening.it/ons/comunicazione/colon/intro100colon.htm).
9. UICC, Unione Internazionale Contro il Cancro. *TNM. Classificazione dei Tumori Maligni*, Sesta edizione, Milano, Raffaello Cortina Editore, 2002.
10. Ponz de Leon M, et al: *Epidemiologia dei tumori del colon-retto. Incidenza, mortalità, familiarità e sopravvivenza nella ex USL di Modena, 1984-1998*, Università di Modena, 2001.

---

# ATTIVITÀ DI MONITORAGGIO E CONTROLLO DI QUALITÀ



---

# I CONTROLLI DI QUALITÀ DEL TRATTAMENTO CHIRURGICO PER IL CARCINOMA MAMMARIO: L'ESPERIENZA DI ALCUNE AZIENDE SANITARIE DELLA TOSCANA

Paola Mantellini, Donato Casella, Simonetta Bianchi, Daniela Ambrogetti, Paola Piccini,  
Donata Tanzini e il Gruppo regionale per la raccolta degli indicatori di trattamento delle  
lesioni mammarie screen-detected\*

## 1. Introduzione

Il 2007 è il terzo anno consecutivo di raccolta, ai fini della valutazione di qualità del trattamento chirurgico, della casistica di lesione mammarie operate a seguito di un intervento di screening. Mentre nel 2005 la raccolta è stata volontaria, per gli ultimi due anni, a seguito delle segnalazioni pervenute dalle singole Aziende, si è ritenuto opportuno utilizzare parte del finanziamento alle attività di screening oncologico, previsto dalla legge nazionale n. 138 del 2004 per la raccolta delle informazioni sul trattamento chirurgico, al fine di facilitare la messa a regime di questa particolare tipologia di controllo di qualità.

## 2. Metodi

Ciascuna delle 11 Aziende USL che hanno partecipato alla raccolta si è dotata del software QT (Qualità del trattamento delle lesioni mammarie), elaborato dal Centro di Prevenzione Oncologica del Piemonte (CPO-Piemonte) e scaricabile gratuitamente, che permette l'elaborazione automatica degli indicatori definiti a livello nazionale ed europeo.

Il Centro di Riferimento Regionale per la prevenzione oncologica (CRR) ha fornito attività di supporto predisponendo moduli cartacei per facilitare la raccolta e l'inserimento delle variabili essenziali al calcolo degli indicatori. Ad ogni Azienda è stato chiesto di individuare un referente per la raccolta della casistica; il manuale del software SQTM, le modalità di inserimento e i materiali preparati sono stati illustrati e spiegati nel corso di apposite e ripetute visite *in loco* effettuate da parte del CRR, che si è avvalso della collaborazione di un chirurgo senologo e di un'assistente sanitaria. Le Aziende hanno inviato i dati al CRR che si è occupato di procedere alla loro elaborazione: in caso di incongruenze e incompletezze il CRR ha inviato delle note esplicative ai programmi affinché si procedesse alla revisione e correzione della casistica.

Le casistica comprende lesioni mammarie benigne e maligne individuate in donne rispondenti allo screening mammografico nell'anno 2007 e trattate chirurgicamente nei presidi di riferimento collocati nel territorio di 11 Aziende Sanitarie della Regione. Solo l'Azienda USL 8 Arezzo non si è resa disponibile alla raccolta della casistica e non ha quindi usufruito del

Tabella 1 - Numero di lesioni benigne e maligne trattate nei presidi di riferimento per ciascuna Azienda USL - Anno 2007

	Tipo di lesione				
	Lesioni benigne	Carcinomi <i>in situ</i>	Carcinomi microinvasivi	Carcinomi invasivi	Totale
Azienda USL 1 Massa e Carrara	0	5	3	31	<b>39</b>
Azienda USL 2 Lucca	5	8	1	38	<b>52</b>
Azienda USL 3 Pistoia	1	1	2	29	<b>33</b>
Azienda USL 4 Prato	4	10	0	30	<b>45</b>
Azienda USL 5 Pisa	7	12	3	27	<b>49</b>
Azienda USL 6 Livorno	7	15	0	57	<b>79</b>
Azienda USL 7 Siena	3	7	0	29	<b>39</b>
Azienda ASL 9 Grosseto	7	2	0	27	<b>36</b>
Azienda USL 10 Firenze	18	44	10	208	<b>280</b>
Azienda USL 11 Empoli	3	5	0	28	<b>36</b>
Azienda USL 12 di Viareggio	15	6	0	37	<b>58</b>
Regione Toscana	<b>70</b>	<b>116</b>	<b>19</b>	<b>541</b>	<b>746</b>

Tabella 2 - Tipologie di trattamento nei carcinomi invasivi e microinvasivi - Anno 2007

	Interventi conservativi	Interventi radicali	Dissezione ascellare	Linfonodo sentinella	Linfonodo sentinella (% sul totale delle forme invasive)
Azienda USL 1 Massa e Carrara	32	2	11	29	85,3
Azienda USL 2 Lucca	34	5	13	31	79,5
Azienda USL 3 Pistoia	29	0	14	22	70,9
Azienda USL 4 Prato	26	4	12	23	76,6
Azienda USL 5 Pisa	27	3	14	23	76,6
Azienda USL 6 Livorno	42	13	21	39	68,4
Azienda USL 7 Siena	24	5	12	19	65,5
Azienda ASL 9 Grosseto	22	5	17	15	55,5
Azienda USL 10 Firenze	195	23	80	187	85,7
Azienda USL 11 Empoli	21	7	16	21	75
Azienda USL 12 di Viareggio	31	6	10	34	91,9

finanziamento. Nelle Aziende USL 1 Massa e Carrara, USL 3 Pistoia, USL 5 Pisa, USL 6 Livorno, USL 7 Siena e USL 10 Firenze, le Unità Operative Chirurgiche coinvolte nel percorso di trattamento sono molteplici, mentre nelle restanti zone esiste un solo presidio chirurgico di riferimento. Al fine di valutare le reali performance dei servizi sono state escluse dall'analisi tutte quelle lesioni operate in sedi diverse da quelle di riferimento, delle quali le Aziende sono comunque tenute a recuperare e fornire informazioni per la survey regionale. Sono state inoltre incluse nella valutazione solo le lesioni epiteliali. In questo Rapporto le performance diagnostiche e quelle di trattamento sono presentate separatamente. Analogamente all'anno 2006, le performance di trattamento chirurgico relative all'Azienda USL 10 Firenze, il cui bacino di utenza è quello di maggior rilevanza numerica, sono state valutate per macro-presidi di trattamento, in modo da cogliere eventuali differenze nel garantire le prestazioni terapeutiche. Delle 11 Aziende che hanno raccolto i dati e usufruito del finanziamento, quelle di Pistoia e di Pisa hanno fornito informazioni relative solo ad alcune Unità Operative a causa di problemi organizzativi o per mancato rispetto delle scadenze stabilite per l'invio dei dati: in particolare non sono disponibili i dati della Zona Val di Nievole e quelli del Presidio Ospedaliero di Pontedera. Di conseguenza per queste due Aziende alcuni indicatori potrebbero non espri-

mere la reale consistenza della qualità del trattamento. La proporzione di interventi conservativi e radicali è stata calcolata sul totale di carcinomi invasivi e microinvasivi e sui carcinomi duttali *in situ* (CDIS). Per le Aziende con un numero esiguo di carcinomi duttali *in situ* alcuni indicatori sono stati considerati non valutabili. L'indicatore rapporto benigni/maligni non è stato calcolato perché alcuni programmi hanno fornito solo dati parziali relativamente alle lesioni benigne operate in seno all'Azienda di riferimento.

### 3. Risultati

Le lesioni screen-detected operate nelle Unità Operative Chirurgiche territoriali di riferimento (tabella 1) e per le quali sono stati calcolati gli indicatori sono state in totale 746 con 70 lesioni benigne, 676 lesioni maligne di cui 116 carcinomi duttali *in situ*, 19 carcinomi microinvasivi e 541 carcinomi invasivi. Nelle tabelle 2 e 3 sono indicati i tipi di intervento sulla mammella e sull'ascella per cancri invasivi e microinvasivi e per carcinomi duttali *in situ* rispettivamente. La percentuale di interventi conservativi (comprendenti le biopsie escissionali, le tumorectomie, le resezioni ampie e le quadrantectomie), effettuati complessivamente è risultata pari all'86,2 e 78,4% per i carcinomi invasivi-microinvasivi (560) e per i carcinomi duttali *in situ* (116) rispettivamente.



Tabella 3 - Tipologie di trattamento nei carcinomi duttali *in situ* - Anno 2007

	Interventi conservativi	Interventi radicali	Dissezione ascellare	Linfonodo sentinella
Azienda USL 1 Massa e Carrara	5	0	0	5
Azienda USL 2 Lucca	8	0	0	0
Azienda USL 3 Pistoia	1	0	0	1
Azienda USL 4 Prato	5	5	0	7
Azienda USL 5 Pisa	11	1	0	12
Azienda USL 6 Livorno	10	5	1	13
Azienda USL 7 Siena	5	2	0	5
Azienda ASL 9 Grosseto	1	1	0	2
Azienda USL 10 Firenze	35	9	8	16
Azienda USL 11 Empoli	5	0	0	4
Azienda USL 12 di Viareggio	5	1	0	5

te. La tecnica del linfonodo (LS) è stata praticata nel 79,1% dei carcinomi invasivi (range 55,5-91,9%) e nel 60,3% dei carcinomi duttali *in situ* (range 0-100%).

Nella tabella 4 sono illustrati i valori degli indicatori di performance diagnostica espressi in percentuale. La diagnosi cito-istologica preoperatoria positiva (C5/B5) si mantiene al di sotto dello standard ( $\geq 70\%$ ) nelle Aziende USL 2 Lucca, USL 5 Pisa, USL 7 Siena e USL 9 Grosseto. Nell'Azienda USL 6 Livorno si registra un valore superiore allo standard di 20 punti percentuali (90,2%), verosimilmente ascrivibile alla scelta aziendale di ricorrere al solo esame microistologico e non a quello citologico in corso di approfondimenti diagnostici.

La percentuale di esami citologici inadeguati (C1) si mantiene al di sotto dello standard accettabile ( $\leq 25\%$ ) in 10 Aziende USL su 11, pur mostrando ampie fluttuazioni: ciò è in parte ascrivibile all'esiguità della casistica raccolta. È probabile che il dato fuori standard dell'Azienda USL 12 di Viareggio sia anch'esso legato alla scarsa numerosità di agoaspirati eseguiti. Nell'Azienda USL 10 Firenze, dove la casistica, di ampie dimensioni, è gestita da personale medico totalmente dedicato all'attività di screening e da un unico laboratorio di citologia, il valore (8,7%) è inferiore anche allo standard desiderabile ( $\leq 15\%$ ).

Come precedentemente segnalato, questo indicatore non è applicabile all'Azienda USL 6 Livorno che non utilizza l'agoaspirazione (con ago sottile) o la FNAC come tecnica di diagnosi preoperatoria. Sono stati calcolati i tempi di attesa (media in giorni) tra l'esecuzione della mammografia di screening e il primo esame di approfondimento effettuato da una parte e la conclusione dell'episodio di approfondimento che ha portato all'indicazione di trattamento chirurgico dall'altra. Questi due tempi sono stati calcolati depurando la casistica degli *early recall* con richiamo  $\geq$  tre mesi che, su numeri così ridotti, potevano inficiarne il risultato.

Anche in questo caso vi sono ampie fluttuazioni tra un'Azienda e l'altra. In alcuni casi la conclusione dell'episodio di approfondimento richiede un maggior numero di giorni laddove si pratica maggiormente la diagnosi preoperatoria microistologica. Questo è certamente il motivo di tempi lunghi nell'Azienda USL 10 Firenze dove il tempo medio per la chiusura dell'approfondimento è di 28,3 giorni per le donne in cui è stato sufficiente procedere, per la diagnosi, a solo esame citologico su agoaspirato, mentre è di 47,5 giorni per le lesioni diagnosticate con sola microistologia. Anche l'Azienda USL 9 Grosseto presenta analogie con quella di Firenze, mentre in altre realtà, come ad esempio nell'Azienda USL 3 Pistoia,

Tabella 4 - Indicatori di performance diagnostica per Azienda USL - Anno 2007

Indicatori (%) e valore standard raccomandato	Aziende USL											
	Azienda USL 1 Massa e Carrara	Azienda USL 2 Lucca	Azienda USL 3 Pistoia	Azienda USL 4 Prato	Azienda USL 5 Pisa	Azienda USL 6 Livorno*	Azienda USL 7 Siena	Azienda USL 9 Grosseto	Azienda USL 10 Firenze	Azienda USL 11 Empoli	Azienda USL 12 di Viareggio	
Diagnosi cito-istologica preoperatoria positiva (Ottimale $\geq$ 70%)	79,5	55,6	87,1	75	69	90,2	55,6	55,2	80,1	72,7	88,4	
Percentuale di citologici inadeguati (minimo < 25%; desiderabile < 15%)	23,3	23,1	16,7	6,7	28	-	18,5	14,7	8,7	12,9	31,3	
Intervallo di tempo tra mammografia di screening e inizio dell'episodio di approfondimento (media in giorni)	n.v.	18,4	28,5	34,1	16,6	26,6	15,7	33,2	25,5	17,7	20,3	
Intervallo di tempo tra mammografia di screening e conclusione episodio di approfondimento (media in giorni)	n.v.	18,6	36,7	47,9	38,1	34	28,7	44,1	46,8	33,1	39,5	

\* = Il protocollo diagnostico della Azienda USL 6 Livorno non prevede effettuazione di esami citologici su agoaspirato;

n.v. = non valutabile per alta percentuale di dati mancanti.

Tabella 5 - Indicatori di trattamento chirurgico per Azienda USL - Anno 2007

Indicatori (%) e valore standard raccomandato	Aziende USL											
	Azienda USL 1 Massa e Carrara	Azienda USL 2 Lucca	Azienda USL 3 Pistoia	Azienda USL 4 Prato	Azienda USL 5 Pisa	Azienda USL 6 Livorno	Azienda USL 7 Siena	Azienda USL 9 Grosseto	Azienda USL 10 Firenze	Azienda USL 11 Empoli	Azienda USL 12 di Viareggio	
Escissione corretta alla prima biopsia chirurgica (Ottimale $\geq$ 95%)	100	92,8	100	100	100	100	100	100	99,4	100	100	
Unico intervento dopo diagnosi preoperatoria di ca. (Ottimale $\geq$ 90%)	90,3	96	100	100	93,1	92,1	83,3	93,7	91,8	91,7	86,8	
CDIS senza dissezione ascellare (Ottimale $\geq$ 95%)	100	100	100	100	100	92,8	100	100	84,6	100	100	
Intervento conservativo in casi pT1 (Ottimale $\geq$ 80%)	100	100	100	100	95,8	89,2	80,9	83,3	96,8	84,2	93,1	
Intervento conservativo in CDIS $\leq$ 20 mm (Suggerito $\geq$ 80%)	n.v.\$	n.v.\$	n.v.\$	83,3	87,5	77,8	100	n.v.\$	96,1	100	80	
No congelatore su margini se diametro ca. $\leq$ 10 mm (Ottimale $\geq$ 95%)	88,9	7,1	100	0	18,2	92	100	66,7	97,8	87,5	100	
Distanza minima tumore-margini $>$ 1 mm (Suggerito $\geq$ 90%)	94,3	95,2	84,4	93,3	100	86,3	82,8	95,6	93,3	96,1	97,1	
Numero linfonodi asportati $>$ 9 (Ottimale $\geq$ 95%)	81,8	91,7	92,3	100	84,6	86,7	70	94,1	100	93,7	100	
Recettori ormonali disponibili (Ottimale $\geq$ 95%)	100	100	100	100	96,3	98,2	100	100	100	100	100	
Grading istopatologico disponibile (Ottimale $\geq$ 95%)	100	97,3	100	100	96,3	100	100	100	99,5	100	100	
Intervento entro 30 giorni dalla prescrizione chirurgica (Ottimale $\geq$ 80%)	76,3	82,3	48,5	69	14,6	72,7	56,8	85,7	37,2	32,3	57,1	
Attesa intervento chirurgico (media in giorni)	29,5	17,8	29,9	28,9	51,9	27,3	29,7	19,1	44,4*	42,8	30,1	
Attesa referto istologico (media in giorni)	22,6	n.v.^	12,9	14,8	n.v.^	17,8	19,5	19,8	16,9*	20,3	16,5	

n.v.^ = non valutabile per alta percentuale di dati mancanti o per errori di inserimento;

n.v.\$ = non valutabile per esiguità della casistica;

\* = dati mancanti pari al 15% della casistica.

il tempo per la chiusura dell'approfondimento non sembra dipendere da differenti modalità diagnostiche. Nel complesso si osserva una tendenza al peggioramento, che denota seri problemi organizzativi e probabili ridotte allocazioni di risorse.

Nella tabella 5 sono presentati gli indicatori di trattamento chirurgico per tutte le Aziende USL regionali, mentre nella tabella 6 sono illustrati gli stessi indicatori per l'Azienda USL 10 Firenze, scorporati per strutture di maggior riferimento per il trattamento chirurgico delle lesioni mammarie. In particolare, per l'Azienda

Ospedaliero-Universitaria (AOU) di Careggi i dati sono riferiti alla casistica operata in tutte le Unità Operative Chirurgiche, sia ospedaliere che universitarie, e per l'Azienda USL 10 Firenze a quella operata in tutte le Unità Operative Chirurgiche esistenti nei vari presidi.

Nel complesso si confermano sostanzialmente al di sopra del valore standard gli indicatori "escissione corretta alla prima biopsia chirurgica", "intervento conservativo nei casi pT1" e "disponibilità dei recettori ormonali e del *grading* istologico nei carcinomi invasivi/microinvasivi".

Tabella 6 - Indicatori di trattamento suddivisi per macro-presidi chirurgici operanti nel territorio della Azienda USL 10 Firenze - Anno 2007

Indicatori (%) e valore standard raccomandato	Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi (tutte UU.OO. di Chirurgia)	Casa di cura convenzionata	Azienda USL 10 Firenze (tutte UU.OO. di Chirurgia)
Lesioni operate	128	85	51
Escissione corretta alla prima biopsia chirurgica (Ottimale $\geq 95\%$ )	98,7	100	100
Unico intervento dopo diagnosi pre-operatoria di ca. (Ottimale $\geq 90\%$ )	90,1	92	94,1
CDIS senza dissezione ascellare (Ottimale $\geq 95\%$ )	80,9	100	83,3
Intervento conservativo in casi pT1 (Ottimale $\geq 80\%$ )	95,8	98	95,8
Intervento conservativo in CDIS $\leq 20$ mm (Suggerito $\geq 80\%$ )	91,7	100	100
No congelatore su margini se diametro ca. $\leq 10$ mm (Ottimale $\geq 95\%$ )	100	96,7	100
Distanza minima tumore-margini $> 1$ mm (Suggerito $\geq 90\%$ )	89,1	95,9	100
Numero linfonodi asportati $> 9$ (Ottimale $\geq 95\%$ )	100	100	100
Recettori ormonali disponibili (Ottimale $\geq 95\%$ )	100	100	100
Grading istopatologico disponibile (Ottimale $\geq 95\%$ )	100	98,4	100
Intervento entro 30 giorni dalla prescrizione chirurgica (Ottimale $\geq 80\%$ )	14,4	52,4	72,4
Attesa intervento chirurgico (media in giorni)	52,4 ^	30,7	24,8*
Attesa referto istologico (media in giorni)	26,5 ^	3,6	13,2*

^ = dati mancanti pari al 12%;

\* = dati mancanti pari al 41%.

L'indicatore "unico intervento dopo diagnosi preoperatoria di carcinoma" è inferiore allo standard ( $\geq 90\%$ ) per le Aziende USL 7 Siena e USL 12 di Viareggio.

Nella maggior parte delle Aziende risultano in netto miglioramento le performance relative alla dissezione ascellare nei carcinomi *in situ*, ad eccezione delle Aziende USL 6 Livorno e USL 10 Firenze. Data la scarsa numerosità della casistica non è stato possibile valutare l'indicatore relativo all'intervento conservativo nei CDIS  $\leq 20$  mm per alcune Aziende.

Il non ricorso all'esame intraoperatorio per lesioni maligne  $< 1$  cm si mantiene ampiamente al di sotto dello standard raccomandato ( $\geq 95\%$ ) nelle Aziende USL 2 Lucca, USL 3 Prato, USL 5 Pisa e USL 9 Grosseto, mentre è lievemente inferiore per le Aziende USL 1 Massa e Carrara e USL 11 Empoli. Come già segnalato gli anni scorsi, alcune Aziende sembrano refrattarie ad adeguarsi alle indicazioni nazionali e internazionali e nella maggior parte dei casi il mancato rispetto dello standard correla con un basso valore di diagnosi preoperatoria positiva, verosimile campanello di allarme di uno scarso ricorso a tecniche invasive in fase di diagnosi preoperatoria.

Analogamente agli altri anni, si osservano criticità per gli indicatori "distanza minima tumore-margini  $> 1$  mm" e "numero di linfonodi asportati  $> 9$ " che necessitano di ulteriori approfondimenti nell'ambito della rete oncologica regionale.

I tempi di attesa per l'intervento chirurgico sono al di sopra dello standard ( $\geq 80\%$ ) nelle Aziende USL 2 Lucca e USL 9 Grosseto, mentre si osservano valori inferiori al 50% nell'Aziende USL 3 Pistoia, USL 5 Pisa (in realtà si tratta di lesioni operate esclusivamente nell'AOU Pisana), USL 10 Firenze e USL 11 Empoli. Si segnala comunque un'elevata percentuale di dati mancanti nell'Azienda USL 10 Firenze. Anche la media in giorni di attesa della diagnosi istologica definitiva, pur non esistendo uno standard definito, si dimostra alquanto variabile, con valore massimo di 22 giorni di calendario (in media) per l'Azienda USL 1 Massa e Carrara. L'analisi della tempistica per macro-presidi operanti nel territorio dell'Azienda USL 10 Firenze conferma, analogamente agli anni precedenti, notevoli disparità. Si osserva inoltre un valore inferiore allo standard relativamente alla correttezza nell'esecuzione della dissezione ascellare e all'"intervento conservativo in carcinomi duttali *in situ*  $\leq 20$  mm" all'interno dei presidi dell'Azienda USL 10 Firenze e dell'AOU di Careggi.

## 4. Commento ai risultati

Nonostante i finanziamenti erogati a seguito delle esigenze espresse e il supporto regionale per l'implementazione del sistema SQTM, i programmi non sono in grado di ottemperare con facilità a questo debito informativo. Innanzitutto, tranne che in pochissimi casi e a fronte di casistiche molto limitate (ad eccezione dell'Azienda USL 10 Firenze), non vi è rispetto delle scadenze concordate con evidente penalizzazione di alcune Aziende per le quali non vi è stato tempo sufficiente per procedere alla completa elaborazione dei dati e alla loro revisione. Inoltre, a fronte di ripetute occasioni di formazione e di confronto, si osserva spesso un mancato e non corretto inserimento dei dati e una mancanza di supervisione dei dati inseriti da parte delle professioni mediche coinvolte. Il software QT presenta alcuni evidenti limiti di flessibilità che il CPO-Piemonte sta cercando di risolvere: ad esempio la recente acquisizione all'interno nella rete Intranet dell'AOU di Careggi dovrebbe facilitare l'inserimento della casistica da parte degli operatori. In futuro la messa a regime del flusso doc regionale degli screening dovrebbe rendere automatica la produzione di parte di questi indicatori sollevando i programmi da questo ulteriore carico di lavoro.

Relativamente ai singoli indicatori si può affermare che la diagnosi preoperatoria nella patologia maligna è tendenzialmente migliorata nella maggior parte delle Aziende, sebbene resistano realtà, che si potrebbero definire "storiche", di scarsa attitudine al ricorso alle metodiche invasive per la conclusione dell'episodio diagnostico. Analogamente, il ricorso all'esame intraoperatorio per lesioni  $< 1$  cm è maggiore laddove il precedente indicatore è al di sotto dello standard raccomandato.

Rispetto al 2006 l'utilizzo del linfonodo sentinella è ulteriormente incrementato sia nelle forme invasive che nei carcinomi duttali *in situ*.

Le maggiori criticità sembrano realizzarsi relativamente all'esecuzione di una corretta dissezione ascellare e si sottolinea nuovamente la necessità di attivare processi mirati di monitoraggio e una maggior attività di formazione e aggiornamento nell'ambito della rete oncologica regionale.

Tranne singole realtà, drammatici appaiono i dati relativi ai tempi di attesa per quanto riguarda sia la conclusione dell'episodio di approfondimento diagnostico che l'attesa dell'intervento chirurgico e del referto istologico definitivo. Certamente il mancato rispetto della tempistica rappresenta il maggior punto di criticità nella valutazione di efficienza delle Aziende USL della regione Toscana in ambito di trattamento chirurgico delle lesioni mammarie screen-detected.

\* Gruppo regionale per la raccolta degli indicatori di trattamento delle lesioni mammarie screen-detected.

#### **Azienda USL 1 Massa e Carrara**

G. Tassinari

#### **Azienda USL 2 Lucca**

E. Ercolini

E. Menni

A. Marconi

#### **Azienda USL 3 Pistoia**

P. Pacini

G. Cristiano

R. Gioffredi

F. Barducci

A. Di Ienno

P. Palandri

L. Capponi

M. Vannozzi

P. Apicella

#### **Azienda USL 4 Prato**

A. Battaglia

M. Sadotti

R. Librizzi

A. Giannini

#### **Azienda USL 5 Pisa**

L. Mameli

#### **Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana**

M.C. Cossu

M. Roncella

A. Fustaino

M. Montano

#### **Azienda USL 6 Livorno**

C. Maffei

P. Lopane

#### **Azienda USL 7 Siena**

L. Mucci

#### **Azienda Ospedaliero-Universitaria Senese**

A. Stella

L. Sbardellati

D. Civali

A. Bernini

A. De Stefano

T. Megha

#### **Azienda USL 9 Grosseto**

A. Minelli

M.G. Pieraccini

A. Buonavia

M. Stampo

#### **Azienda USL 10 Firenze**

A. Herd-Smith

E. Zini

F. Zolfanelli

#### **Azienda Ospedaliero-Universitaria di Careggi**

C. Ureña

#### **Casa di Cura Villanova - Firenze**

G. Cardona

#### **Istituto per lo Studio e la Prevenzione Oncologica (ISPO)**

M.P. Cariaggi

A.M. Cirillo

#### **Azienda USL 11 Empoli**

D. Marovelli

M. Biancalani

V. Fontanarosa

C. Caponi

#### **Azienda Usl 12 di Viareggio**

D. Francesconi

A.G. Valchera

I. Cattalini

## **Bibliografia essenziale**

1. Distante V, Mano MP, Ponti A, et al: *Monitoring surgical treatment of screen-detected breast lesion in Italy*. Eur J Cancer 2004; 40: 1006-12.
2. *European guidelines for quality assurance in mammography screening*. Forth Edition, Luxembourg, European Commission, 2006.
3. Mantellini P, Casella D, Bianchi S, et al: *I controlli di qualità del trattamento chirurgico mammario: l'esperienza di alcune Aziende Sanitarie della Toscana. I programmi di screening della Regione Toscana. Ottavo rapporto annuale*. Firenze, Scientific Press, 2008; 68-77.



---

# CONTROLLO DI QUALITÀ FISICO-TECNICO DELLA TECNOLOGIA DIGITALE NELLO SCREENING MAMMOGRAFICO

Barbara Lazzari, Elisabetta Gentile



Il prerequisito per un efficace programma di screening è che le immagini contengano una quantità di informazione diagnostica sufficiente per la rilevazione di eventuali patologie, il tutto utilizzando la dose più bassa possibile compatibilmente con il raggiungimento di uno standard qualitativo adeguato, in accordo con il principio ALARA (As Low As Reasonably Achievable). Tutto ciò deve essere garantito per ciascuna singola esposizione e ciascuna immagine. Per questo motivo è necessario accertarsi che le apparecchiature utilizzate nei programmi di screening, così come in qualsiasi attività diagnostica, operino ad un livello di qualità non solo elevato, ma anche stabile nel tempo. È quindi essenziale che su tutte le apparecchiature per imaging in uso all'interno del programma di screening vengano effettuate da parte di specialisti in fisica medica delle verifiche di accettazione, di stato e di costanza seguendo protocolli validati e condivisi a livello nazionale e/o internazionale. La recente introduzione e diffusione di nuovi sistemi per mammografia digitale ha portato alla necessità di predisporre protocolli e procedure specifiche per i controlli di qualità che tenessero conto della diversa tecnologia rispetto ai sistemi schermo-film tradizionali. Al contrario di quanto avviene per i sistemi schermo-film, i sistemi per mammografia digitale possono essere molto diversi tra loro per la tecnologia utilizzata per la produzione di immagini digitali. All'interno delle Linee Guida Europee per l'Assicurazione di Qualità (1) sono contenuti i protocolli per l'effettuazione dei controlli di qualità sulle apparecchiature per mammografia digitale. Resta valido il principio che, per produrre immagini di qualità adeguata, ogni parte della catena di formazione-visualizzazione dell'immagine deve lavorare all'interno dei limiti di accettabilità previsti. È infatti dimostrato che la non conformità agli standard causa una perdita di informazione significativa che non viene trasferita all'osservatore. Di conseguenza, le misure previste coprono, come necessario, tutti gli aspetti che influenzano la qualità dell'immagine e la dose erogata alla mammella. Analogamente a quanto accadeva con i sistemi analogici, anche i supporti di visualizzazione sono inclusi nel programma di controllo di qualità. Pertanto sono previsti anche test sui monitor per refertazione e sulle stampanti.

Per quanto riguarda l'acquisizione delle immagini, le parti coinvolte dalle verifiche fisico-tecniche sono:

- la sorgente di raggi X: rendimento del tubo, HVL, coincidenza campo rx-rivelatore, accuratezza e riproducibilità della tensione, ecc.;

- il sistema di controllo automatico dei parametri di esposizione (AEC): compensazione dei diversi spessori/tensioni, riproducibilità a breve e lungo termine, ecc.;
- il rivelatore: curva di risposta del rivelatore, misura del rumore, omogeneità, stabilità, bad pixel, ecc.;
- la dosimetria: dose ghiandola media;
- la qualità dell'immagine: soglia di visibilità dei contrasti/diametri.

Relativamente alla visualizzazione delle immagini, sono previste valutazioni di conformità sui monitor diagnostici e sulle stampanti (distorsioni geometriche, uniformità, curva di risposta, luminosità massima e minima, ecc.) ripresi esattamente dal Report del Task Group n. 18 (TG18) dell'American Association of Physicists in Medicine (AAPM).

Per i dettagli in merito alle procedure di esecuzione dei singoli test, relativi parametri da misurare e corrispondenti limiti di accettabilità, si rimanda al protocollo europeo. Per le verifiche di accettazione o di stato, da effettuare prima della messa in funzione delle apparecchiature (accettazione) e in occasione di interventi importanti sul sistema (prove di stato), devono essere misurati tutti i parametri descritti nelle Linee Guida Europee al fine di verificare l'adeguatezza dell'apparecchiatura e determinare i valori di riferimento per i successivi controlli di costanza per quei test per i quali non è previsto un valore di accettabilità. Per quanto riguarda invece le frequenze di controllo di costanza previste per i singoli parametri, sono previste quattro differenti periodicità: annuale, semestrale, settimanale e giornaliera. Sostanzialmente, con frequenza annuale viene richiesto di effettuare alcuni test relativi alla qualità dell'immagine e ad alcuni dispositivi meccanici quali il compressore e l'allineamento campo rx-recettore. Questi test, se associati a quelli per i quali è richiesta una periodicità semestrale, completano tutto il set di parametri da testare per verifiche di costanza. In pratica, la maggioranza dei parametri relativi all'apparecchiatura vengono verificati almeno due volte l'anno.

Per quanto riguarda i controlli di costanza settimanali, essi riguardano il funzionamento del sistema automatico dell'esposizione, in termini di riproducibilità, e l'omogeneità del rivelatore.

Quotidianamente è prevista solo la verifica della corretta calibrazione di monitor e stampanti mediante valutazioni qualitative su immagini test.

Normalmente, le procedure per la messa in opera dei controlli di qualità in mammografia digitale, prevedono:

- controlli semestrali a cura dell'esperto in fisica medica;
- controlli settimanali a cura del tecnico di radiologia che utilizza l'apparecchiatura nella pratica clinica, in base a procedure fornite dall'esperto in fisica medica;
- verifiche giornaliere sui dispositivi di visualizzazione a cura di un tecnico di radiologia o di un radiologo operanti presso il centro di screening, sempre su indicazione dell'esperto in fisica medica.

Il protocollo europeo, di fatto, ripropone la stessa filosofia di quello per i sistemi schermo-film, individuando un set di misure con relativi valori di accettabilità che possa essere valido per tutti i sistemi indipendentemente dalla tecnologia implementata. In realtà ciò è stato possibile fino ad un certo punto; infatti si è ritenuto opportuno inserire nel protocollo test dedicati per i sistemi CR.

Anche per quanto concerne la valutazione dei sistemi di selezione automatica dei parametri di esposizione, il principio di funzionamento di tali dispositivi è molto diverso sulle diverse apparecchiature. Non esistendo più il vincolo di dover erogare una specifica dose per raggiungere la densità ottica ottimale, le varie ditte produttrici hanno adottato come parametro guida per la selezione dell'esposizione grandezze anche molto diverse: in alcuni sistemi si usa il rapporto contrasto/rumore (CNR), in altri viene stimata una sorta di *glandularity* della mammella, mentre in altri ancora, ad esempio nel sistema *single photon counter* a scansione, il primo rivelatore dell'*array* funziona da esposimetro e aggiusta la velocità di scansione in base all'intensità del segnale che registra. Quasi tutti i sistemi tengono inoltre conto dello spessore della mammella compressa in termini di altezza del compressore. Si può facilmente intuire come un fantoccio di plexiglas uniforme possa non essere la migliore opzione per verificare il corretto funzionamento di questi dispositivi. Infatti sono stati introdotti degli *spacers* affinché i fantocci di PMMA fossero equivalenti a determinati spessori di mammella compressa in termini non solo di attenuazione, ma anche di altezza dal piano di immagine. Sono stati inoltre previsti ulteriori elementi di PMMA di circa 2 mm di spessore, ma di area piccola rispetto all'immagine, per generare disuniformità spaziali e verificare il corretto comportamento dell'esposimetro in caso di zone a diversa *glandularity*.

Per quanto riguarda il calcolo della dose ghiandola media (AGD), si utilizza l'ormai nota relazione:  $AGD = K \cdot g \cdot c \cdot s$ .

Le apparecchiature per mammografia digitale utilizzano anche dei fasci x diversi rispetto a quelli comunemente in uso sui mammografi analogici. Si trovano infatti tubi con anodo in Tungsteno (W) e filtro in alluminio (Al), ma anche argento (Ag) e Rodio (Rh). Ad oggi non sono ufficialmente disponibili i fattori correttivi per queste combinazioni anodo/filtro, che ci permettano di passare dal kerma in aria alla dose ghiandola media, ma sono in fase di pubblicazione i nuovi fattori correttivi che verranno implementati nel prossimo aggiornamento del protocollo. Data la mancanza di fasci standard per mammografia con anodo in W e filtri diversi, la calibrazione delle camere a ionizzazione per spettri con queste caratteristiche non è così facile.

Anche la misura della qualità dell'immagine tramite l'analisi dei contrasti di soglia presenta alcune problematiche. Attualmente viene effettuata utilizzando il fantoccio CDMAM, analizzando le immagini mediante un software appositamente sviluppato chiamato CDCOM. I valori di riferimento sono stati ricavati esponendo il fantoccio con un ottimo sistema schermo-pellicola e le immagini così ottenute sono state valutate da più osservatori. Poiché non sarebbe corretto confrontare i risultati dell'elaborazione automatica con delle letture umane, si è cercata una relazione che permettesse di convertire la lettura automatica in una lettura "umana", più correttamente definita *human-like*. Tale relazione è stata trovata per un gran numero di apparecchiature digitali, ma sembra non essere così valida per i nuovi sistemi *single photon counter*.

Particolare attenzione viene posta sui controlli di qualità di costanza, a cura del tecnico di radiologia per la parte relativa alle apparecchiature mammografiche e/o del radiologo per la parte relativa ai supporti di visualizzazione. I controlli di costanza sulle apparecchiature prevedono l'esposizione di un fantoccio di PMMA uniforme che copra tutta l'area del rivelatore e consentono di verificare non solo la riproducibilità del funzionamento del sistema, ma anche l'eventuale presenza di artefatti sulle immagini, problematica rilevante su alcuni sistemi digitali. La presenza di artefatti, soprattutto in fase di calibrazione del rivelatore, può generare delle immagini ghost che si riproducono poi sulle immagini cliniche. Per questo motivo, il ruolo del tecnico di radiologia nell'ispezionare le immagini dei controlli di qualità giornalieri o settimanali diventa fondamentale.

Lo stesso dicasi per i controlli di costanza sui monitor che prevedono la valutazione di una o più immagini

---

test visualizzate sulle stazioni di refertazione. Il radiologo deve verificare che i dispositivi di visualizzazione stiano funzionando correttamente prima di procedere alla lettura delle immagini.

Nonostante le numerose problematiche tuttora in fase di studio, il protocollo europeo resta il documento principe per quanto riguarda le procedure per l'effettuazione dei controlli di qualità in mammografia digitale. Esso permette di eseguire i controlli di qualità in mammografia digitale con procedure condivise a livello internazionale. Inoltre è periodicamente sottoposto a revisione e aggiornamento da parte della Commissione Europea per seguire l'avanzamento tecnologico delle apparecchiature e recepire i risultati di sperimentazioni e lavori scientifici internazionali.

## **Bibliografia essenziale**

1. *European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis*. Fourth Edition, Luxembourg, European Commission, 2006.

---

# STORIA DI SCREENING DEI CANCRI INVASIVI DELLA CERVIC UTERINA NELLA REGIONE TOSCANA: DATI PRELIMINARI RELATIVI ALLA CASISTICA 2005-2006

Carmen Beatriz Visioli, Anna Iossa, Adele Caldarella e il Gruppo regionale  
per la valutazione di qualità dei programmi di screening della cervice uterina\*

## 1. Introduzione

Lo screening con il Pap test permette di identificare e trattare lesioni preneoplastiche o neoplastiche molto precoci della cervice uterina con l'obiettivo di ridurre l'incidenza e la mortalità per il tumore della cervice uterina. L'efficacia di un programma di screening nel raggiungere questi obiettivi può essere valutata mediante l'analisi dell'andamento dei tassi di incidenza e di mortalità nelle aree coperte dal programma, ma sono necessari molti anni (almeno dieci) e una popolazione di grandi dimensioni per osservare l'impatto che può avere su di essa.

Nella pratica l'efficacia di un programma può essere monitorata in ogni singola fase del processo di screening mediante il confronto dei risultati ottenuti con degli standard raccomandati per gli indicatori di processo (1), secondo il criterio del miglioramento continuo della qualità.

Ormai è da molti anni (dal 1998) che annualmente sono raccolti a livello regionale e nazionale dati aggregati sugli inviti spediti alla popolazione bersaglio dello screening, sulla partecipazione all'invito, sull'adesione all'approfondimento diagnostico e sul numero di lesioni diagnosticate. Questi dati sono raccolti tramite la compilazione di un questionario standardizzato e sono utilizzati per il calcolo degli indicatori. La compilazione del questionario, che è iniziata su base volontaria, è oggi debito informativo nazionale (2) e regionale.

Un altro modo per valutare i programmi è la raccolta della storia di screening dei casi di carcinoma invasivo della cervice uterina insorti nell'area coperta dal programma di screening. L'analisi retrospettiva della storia di screening dei casi consente di individuare le criticità che non hanno aiutato a prevenire l'insorgenza del carcinoma invasivo. Già studi precedenti (3, 4, 5) hanno proposto dei modelli per la raccolta dei dati e hanno applicato il metodo come controllo di qualità del programma di screening anche per interpretare un trend di incidenza del tumore in aumento in una determinata area (6).

L'identificazione dei punti critici del programma di screening (adesione all'invito, intervallo dello screening, lettura del Pap test, follow-up dei Pap test anormali) può migliorare il funzionamento del programma stesso al fine di ridurre ulteriormente l'incidenza del carcinoma invasivo. Per poter svolgere questo controllo a livello nazionale sarebbe necessario un database informatizzato nazionale sugli screening,

così come già avviene per il servizio sanitario inglese (5, 6). Nella regione Toscana è in corso una sperimentazione (flusso screening) sulla raccolta dati dello screening su base individuale, che potrebbe, in futuro, essere di supporto a questo tipo di indagini.

Il progetto sulla sorveglianza dei cervicocarcinoma nella regione Toscana descritto in questo lavoro è partito nel 2007 e prevede il rilevamento dei casi invasivi insorti nella regione Toscana a partire dal flusso regionale di Anatomia Patologica e la ricostruzione della loro storia di screening da parte dei programmi di screening aziendali.

## 2. Materiali e metodi

Hanno partecipato a questo progetto i Servizi di Anatomia Patologica che contribuiscono al flusso regionale di Anatomia Patologica, i programmi di screening aziendali toscani, il Centro di Riferimento Regionale per la prevenzione oncologica (CRR) dell'Istituto per lo Studio e la Prevenzione Oncologica (ISPO).

Il flusso regionale informatizzato dei referti di Anatomia Patologica è stato attivato dalla Regione Toscana nel 2004 con la delibera regionale n. 910 del 15 settembre 2003 e ha previsto l'estensione della copertura del Registro Tumori della Regione Toscana (RTRT) a tutto il territorio regionale, essendo precedentemente limitata solo alle Aziende USL 4 Prato, USL 10 Firenze e USL 11 Empoli.

In questo Rapporto sono riportati i dati relativi ai casi di carcinoma invasivo della cervice uterina diagnosticati negli anni 2005 e 2006.

I criteri di selezione dei casi sono stati i codici topografici e morfologici SNOMED (vers. 3) che consentono l'individuazione dei casi di tumore della cervice uterina. I codici morfologici sono costituiti da cinque cifre, le prime quattro relative al tipo istologico della neoplasia, la quinta al comportamento biologico del tumore diagnosticato (benigno, *in situ*, invasivo). Per selezionare i casi di carcinoma invasivo della cervice uterina sono stati estratti i referti con codice topografico T-83\*\*\*, relativo alla sede anatomica "utero".

Successivamente, utilizzando i codici morfologici, i casi sono stati suddivisi in "carcinoma invasivo" (M-80103), "carcinoma a cellule squamose infiltrante" (M-80703) o "adenocarcinoma infiltrante" (M-81403). Inoltre, sui referti selezionati per sede

“utero” è stata applicata la metodologia delle stringhe di testo, che individua la patologia di interesse attraverso la selezione informatizzata di parole, o composizioni di parole, contenute all'interno del testo dei referti di Anatomia Patologica.

Le stringhe di testo sono state costruite utilizzando termini relativi sia alla sede della neoplasia (esempio: cervice uterina) sia alla morfologia (esempio: carcinoma infiltrante).

I referti così selezionati sono stati incrociati con l'archivio regionale degli assistiti per estrarre i casi relativi alle donne residenti nella regione Toscana e suddivisi per Servizio di Anatomia Patologica di provenienza del referto e per modalità di diagnosi. I casi sono stati segnalati alle Anatomie Patologiche di riferimento secondo la seguente classificazione:

- diagnosi istologica con sede e invasività certa;
- diagnosi istologica con sede probabile e/o invasività da accertare;
- diagnosi citologica con sede probabile e invasività da accertare.

La completezza e la correttezza dei dati rilevati è stata rivalutata dalle singole Anatomie Patologiche partecipanti al progetto.

I casi di carcinoma della cervice uterina diagnosticati istologicamente, con invasività sia confermata che da accertare, sono stati suddivisi per Aziende USL di residenza delle donne e inviati ai programmi di screening di appartenenza per la ricostruzione della storia di screening nei casi certi e per un'eventuale conferma dei casi incerti.

È stata fornita una scheda suddivisa in quattro sezioni (allegato 1) da compilare con le informazioni relative agli inviti, ai Pap test eseguiti prima della data di diagnosi del caso, agli approfondimenti e agli interventi eseguiti.

Sono state richieste informazioni riguardo a:

- la data degli ultimi quattro inviti precedenti la data di incidenza del tumore;
- il motivo di “non” invito negli ultimi quattro anni precedenti la data di incidenza del tumore;
- la data dell'ultimo, penultimo, terzultimo e quartultimo Pap test precedenti la data di incidenza del tumore;
- il risultato dell'ultimo, penultimo, terzultimo e quartultimo Pap test precedenti la data di incidenza del tumore;
- la data, il consiglio e il risultato dell'ultima, penultima, terzultima e quartultima colposcopia

effettuate precedentemente alla data di incidenza del tumore;

- il risultato delle biopsie eseguite in occasione dell'ultima, penultima, terzultima e quartultima colposcopia precedenti la data di incidenza del tumore;
- la data, il tipo di trattamento, l'istologia e i margini di resezione chirurgica per l'ultimo, penultimo, terzultimo e quartultimo trattamento conservativo.

I dati saranno analizzati per tempo intercorso dal test di screening, per grado di invasione del tumore e per tipo morfologico.

I casi saranno poi classificati in tumori screen-detected (diagnosticato allo screening), tumori di intervallo (diagnosticato nell'intervallo tra due episodi di screening), cancro in donna ancora non invitata (mancata copertura della popolazione target) e cancro in donna non rispondente (invitata e non rispondente).

I tumori di intervallo saranno classificati in tumori insorti in donne con citologia negativa, citologia positiva/approfondimento negativo, citologia positiva/approfondimento positivo (trattamento inadeguato, follow-up inadeguato), citologia inadeguata non ripetuta.

### 3. Risultati preliminari

#### 3.1 Prima fase: verifica e controllo dei referti da parte dei Servizi di Anatomia Patologica

Abbiamo selezionato 384 casi di tumore invasivo della cervice uterina (sospetti o certi) provenienti dal flusso regionale toscano di Anatomia Patologica per gli anni 2005-2006: 287 casi (74,7%) con diagnosi istologica certa, 84 casi (21,9%) con diagnosi istologica dubbia per sede e/o invasività, 12 casi (3,1%) con citologia positiva per cellule maligne senza conferma istologica, un caso (0,3%) con metastasi polmonare di tumore operato nel 1994. I casi esclusi dall'analisi sono stati: un caso metastatico non incidente nel 2005-2006, sette casi senza nominativo, nove casi incidenti nel 2004 e 19 casi non residenti in Toscana.

I 348 casi rimanenti sono stati suddivisi per Servizio di Anatomia Patologica e inviati al Servizio che aveva fornito il referto più rappresentativo del caso (secondo il criterio isterectomia-conizzazione-biopsia) per la verifica e la conferma dei casi stessi.

Tabella 1 - Distribuzione dei casi incidenti nel periodo 2005-2006 per tipologia di diagnosi e per Servizio di Anatomia Patologica, dopo verifica dei referti da parte dei Servizi di Anatomia Patologica

Anatomia Patologica	Istologia certa	Istologia dubbia	Non confermato	Totale	%
Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi	71	5	2	78	22,4
Nuovo Ospedale San Giovanni di Dio di Firenze	16	1	2	19	5,5
Ospedale Santa Maria Annunziata di Firenze	10	7	1	18	5,2
Azienda Ospedaliera Universitaria Senese	23	4	2	29	8,3
Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana	26	1	2	29	8,3
Ospedale San Donato di Arezzo	18	0	3	21	6,0
Ospedale Santa Maria alla Gruccia Zona Valdarno	7	0	1	8	2,3
Ospedale Civile di Livorno	22	0	5	27	7,8
Spedali Riuniti di Pistoia	11	1	1	13	3,7
Ospedale SS Cosma e Damiano di Pescia	8	0	3	11	3,2
Ospedale San Giuseppe di Empoli	20	5	0	25	7,2
Ospedale Civile di Carrara	16	0	5	21	6,0
Ospedale Misericordia e Dolce di Prato	11	0	5	16	4,6
Ospedale della Misericordia di Grosseto	12	0	1	13	3,7
Ospedale Unico Versilia	13	0	0	13	3,7
Presidio Ospedaliero Campo di Marte di Lucca	7	0	0	7	2,0
Totale	291	24	33	348	100,0
%	83,6	6,9	9,5	100	

La tabella 1 mostra la distribuzione dei casi incidenti nel periodo 2005-2006 per tipologia di diagnosi e per Servizio di Anatomia Patologica, dopo la verifica effettuata da parte dei Servizi di Anatomia Patologica. Come si può osservare, il 33% dei casi è concentrato nel territorio di competenza dell'Azienda USL 10 Firenze con una preponderanza di casi diagnosticati presso l'Azienda AOU Careggi.

Nella stragrande maggioranza dei casi (83,6%) (tabella 1) è stata confermata l'istologia per tumore invasivo della cervice uterina, mentre è rimasta ancora una piccola percentuale di casi (6,9%) con istologia dubbia per sede e/o invasività.

I Servizi di Anatomia Patologica hanno segnalato altri dieci casi di probabile tumore della cervice uterina referati nel periodo 2005-2006 che non erano stati selezionati con i criteri utilizzati per individuare i casi incidenti dal flusso di Anatomia Patologica. In particolare nove casi erano presenti nel flusso regionale di Anatomia

Patologica per quegli anni, però non erano stati selezionati dalle stringhe di testo in quanto il referto non conteneva parole relative alla sede ("utero" o "cervice") o all'invasività del tumore ("invasivo" o "infiltrante").

### 3.2 Seconda fase: ricostruzione della storia di screening da parte dei programmi aziendali

Contemporaneamente all'invio dei casi ai Servizi di Anatomia Patologica è stata trasmessa anche la casistica ai programmi di screening delle 12 Aziende USL della Regione Toscana. I programmi di screening per il carcinoma della cervice uterina hanno ricevuto i dati anagrafici, la data e la diagnosi istologica relativa a 336 casi estratti dai referti del flusso regionale di Anatomia Patologica. Erano comprese solo le diagnosi istologiche certe o dubbie per sede e/o invasività di donne residenti nel territorio di ogni Azienda USL. I casi con citologia sospetta non sono stati inclusi. I casi dubbi sono stati

inviati ai programmi di screening al fine di recuperare informazioni aggiuntive che portassero alla loro definizione. I programmi sono stati in grado di ricostruire la storia di screening di tutti i casi inviati, ma per l'analisi sono stati considerati solo i 295 casi con diagnosi certa.

La figura 1 mostra la storia di Pap test dei casi di tumore invasivo della cervice uterina incidenti nel periodo 2005-2006 in donne eleggibili residenti nella regione Toscana. Sono state considerate eleggibili le donne con età compresa fra 25 e 69 anni, escludendo così le donne anziane che non sono oggetto di invito da più di cinque anni dal programma di screening. Nel corso dell'analisi sono stati esclusi i Pap test eseguiti nei sei mesi precedenti la data della diagnosi istologica per escludere i possibili casi sintomatici.

A conferma di quanto osservato in studi precedenti (3, 4, 5, 7) il 79% delle donne non aveva mai effettuato un Pap test o lo aveva effettuato con un intervallo superiore ai tre anni (rispettivamente il 57,5% e il 21,5%). Circa il 12% aveva invece un Pap test positivo effettuato entro i tre anni, mentre i veri falsi negativi sono risultati pari a 9,2%.

## 4. Conclusioni

Il flusso regionale di Anatomia Patologica rappresenta una fonte valida e precoce di informazioni per la valutazione dei carcinomi incidenti che, a loro volta, possono essere utilizzati come strumento per il controllo di qualità dell'efficienza dei programmi di screening. La valutazione della storia di screening dei casi ha dimostrato ancora una volta come la principale causa di insorgenza di tumore sia il non aver mai effettuato un Pap test o averlo fatto a intervalli molto lunghi. I dati sono molto preliminari e necessitano di ulteriori approfondimenti. In particolare sarà necessario:

- analizzare il tipo istologico delle lesioni con Pap test negativo (adenocarcinoma vs carcinoma squamoso);
- procedere alla rilettera dei vetrini dei casi veri falsi negativi;
- valutare i determinanti socioeconomici in relazione all'attitudine alla partecipazione (ad esempio le popolazioni migranti).

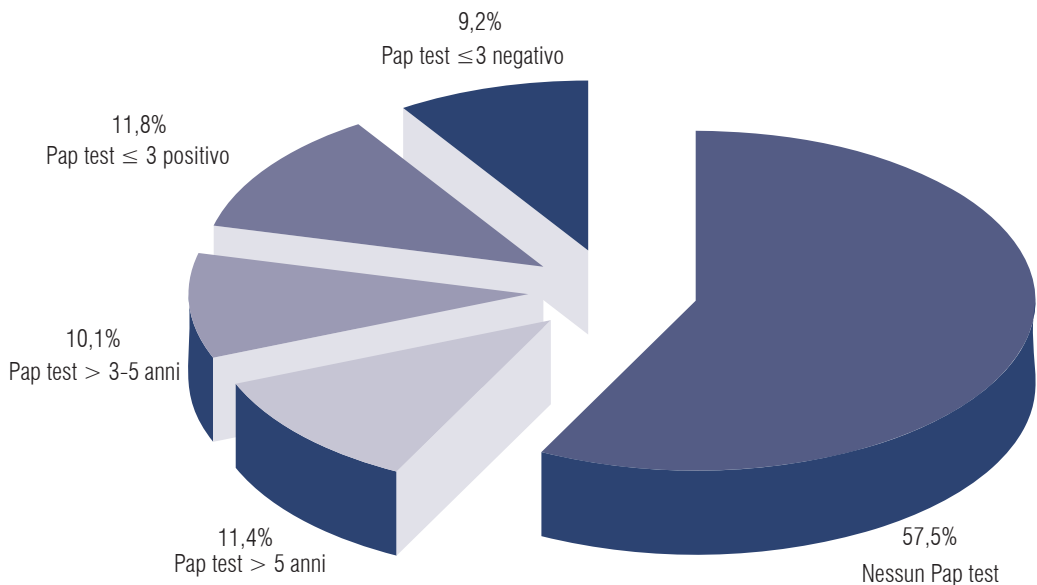


Figura 1 - Storia di Pap test dei casi di tumore invasivo della cervice uterina incidenti nel periodo 2005-2006 in donne eleggibili (età 25-69 anni) residenti nella regione Toscana



## Allegato 1 - Scheda di compilazione per la ricostruzione della storia di screening

**Inserire tutte le informazioni precedenti alla data di incidenza del caso**  
(usare le note per i Pap test/approfondimenti oltre al quartultimo)

N° caso	Caso n°				
Data incidenza	Data incidenza				
Inviti	NON INVITI	INVITI (DATA)			
Data o motivo di non invito nei 4 anni precedenti la data di incidenza	Motivo di non invito negli ultimi 4 anni	Ultimo	Penultimo	Terzultimo	Quartultimo
	selezionare MOTIVO				
Risposta all'invito		RISPONDEZZA ALL'INVITO			
Si/ no/ no, Pap spontaneo		Ultimo	Penultimo	Terzultimo	Quartultimo
		selezionare RISPONDA	selezionare RISPONDA	selezionare RISPONDA	selezionare RISPONDA
Pap test		PAP TEST (DATA E RISULTATO, CONSIGLIO RIPETIZIONE/TRIAGE HPV)			
Data e RISULTATO Pap test Bethesda 1991/2001, consiglio di ripetizione Pap o triage HPV		Ultimo	Penultimo	Terzultimo	Quartultimo
		selezionare RISULTATO	selezionare RISULTATO	selezionare RISULTATO	selezionare RISULTATO
		selezionare RIPETIZIONE PAP/ TRIAGE HPV	selezionare RIPETIZIONE PAP/ TRIAGE HPV	selezionare RIPETIZIONE PAP/ TRIAGE HPV	selezionare RIPETIZIONE PAP/ TRIAGE HPV
Approfondimento		APPROFONDIMENTO			
Data e esito colposcopia e biopsia, consiglio		APPROFONDIMENTI (DATA, ESITO, CONSIGLIO)			
		Ultimo	Penultimo	Terzultimo	Quartultimo
		selezionare COLPOSCOPIA	selezionare COLPOSCOPIA	selezionare COLPOSCOPIA	selezionare COLPOSCOPIA
		selezionare BIOPSIA	selezionare BIOPSIA	selezionare BIOPSIA	selezionare BIOPSIA
		selezionare CONSIGLIO	selezionare CONSIGLIO	selezionare CONSIGLIO	selezionare CONSIGLIO
Trattamento		TRATTAMENTI			
Data, tipo, istologia e margini		Ultimo	Penultimo	Terzultimo	Quartultimo
		selezionare TIPO	selezionare TIPO	selezionare TIPO	selezionare TIPO
		selezionare ISTOLOGIA	selezionare ISTOLOGIA	selezionare ISTOLOGIA	selezionare ISTOLOGIA
		selezionare MARGINI	selezionare MARGINI	selezionare MARGINI	selezionare MARGINI
Note					

\*Gruppo regionale per la valutazione di qualità dei programmi di screening della cervice uterina.

## SERVIZI DI ANATOMIA PATOLOGICA (REFERENTI)

**Azienda USL 1 Massa e Carrara**

*Ospedale Civile di Carrara*  
A. Cavazzana, C. Nicolai

**Azienda USL 2 Lucca**

*Presidio Ospedaliero Campo di Marte*  
C. Sabò, L. Pfanner

**Azienda USL 3 Pistoia**

*Spedali Riuniti di Pistoia*  
P. Apicella

*Ospedale SS. Cosma e Damiano di Pescia*

P. Apicella, A. Papucci

**Azienda USL 4 Prato**

*Ospedale Misericordia e Dolce*  
A. Giannini

**Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana**

R. Pingitore, G. Marchetti, G. Bevilacqua,  
G. Bianchi, V. Nardini

**Azienda USL 6 Livorno**

*Ospedale Civile*  
R. Sarnelli, R. Incensati

**Azienda Ospedaliero-Universitaria Senese**

P. Luzi, P. Tosi, R. Santopietro

**Azienda USL 8 Arezzo**

*Ospedale San Donato*  
A. Carnevali, F. Mirri

*Ospedale Santa Maria alla Gruccia*

*Zona Valdarno*

F. Mirri

**Azienda USL 9 Grosseto**

*Ospedale della Misericordia*  
A. Rossi, R. Rosati

**Azienda USL 10 Firenze**

*Ospedale Santa Maria Annunziata*  
E. Zini, G. Tinacci

*Nuovo Ospedale San Giovanni di Dio*

F. Zolfanelli

**Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi**

G.L. Taddei

**Azienda USL 11 Empoli**

*Ospedale San Giuseppe di Empoli*  
M. Biancalani

**Azienda USL 12 di Viareggio**

*Ospedale Unico Versilia*  
P. Viacava

## PROGRAMMI DI SCREENING CERVICALE (REFERENTI)

**Azienda USL 1 Massa e Carrara**

U. Bola, F. Pietrini, C. Nicolai

**Azienda USL 2 Lucca**

L. Pfanner, D. Giorgi, C. Coccioni

**Azienda USL 3 Pistoia**

M. Rapanà, P. D. Marini, P. Gariboldi

**Azienda USL 4 Prato**

F. Cipriani, C. Epifani

**Azienda USL 5 Pisa**

M. Perco

**Azienda USL 6 Livorno**

C. Maffei, P. Lopane

**Azienda USL 7 Siena**

R. Turilazzi, E. Monti

**Azienda USL 8 Arezzo**

F. Mirri

**Azienda USL 9 Grosseto**

R. Rosati

**Azienda USL 10 Firenze**

A. Iossa, C.B. Visioli

**Azienda USL 11 Empoli**

L. Rossi, D. Marovelli

**Azienda USL 12 di Viareggio**

A.A. Scarfantonì

**Istituto per lo Studio e la Prevenzione Oncologica ISPO**

P. Mantellini, M. Zappa, E. Paci

---

## Bibliografia essenziale

1. Ronco G, Zappa M, Naldoni C et al. GISCI Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma: *Indicatori e standard per la valutazione di processo dei programmi di screening del cancro del collo dell'utero. Manuale operativo*. Epidemiol Prev 1999; 23 (Suppl 1): 1-32.
2. Rosseli Del Turco M, Zappa M. (eds): *Sesto Rapporto dell'Osservatorio Nazionale Screening*. Milano, Edizioni Inferenze Scarl, 2007.
3. Ciatto S, Grazzini G, Cecchini S, Iossa A: *Screening history of incident cases of invasive carcinoma of the cervix. Florence district 1988-1989*. Tumori 1993; 79 (5): 311-3.
4. Sasieni PD, Cuzick J, Lynch-Farmery E: *Estimating the efficacy of screening by auditing smear histories of women with and without cervical cancer*. The National Co-ordinating Network for Cervical Screening Working Group Br J Cancer. 1996; 73 (8): 1001-5.
5. Bagnall H, Pearmain P, Clare J, Lawrence G: *A new method for the classification of invasive cervical cancer screening histories*. J Med Screen. 2006; 13 (3): 137-47.
6. Clare J, Edwards D, Bagnall H, Pearmain P, Lawrence G: *The use of cervical screening history data to interpret cervical cancer incidence trends*. J Public Health (Oxf) 2008; 30 (2): 171-7. Epub 2008 Feb 21.
7. Visioli CB, Caldarella A, Iossa A et al: *Storia di screening dei cancri invasivi della cervice uterina nella regione Toscana: descrizione del progetto, aspetti metodologici e primi risultati*. In P. Mantellini (ed.): *I programmi di screening della Regione Toscana. Ottavo rapporto annuale. Risultati e attività di ricerca (dati 2006)*. Firenze, Scientific Press, 2007; 78-84.

---

# PROGETTI DI RICERCA



---

SCREENING PER IL CANCRO DEL POLMONE CON TOMOGRAFIA  
COMPUTERIZZATA (CT SCAN) A BASSA DOSE:  
STUDIO CONTROLLATO RANDOMIZZATO ITALUNG-CT.  
STATO DI AVANZAMENTO DEL PROGETTO.  
RISULTATI AL 30.06.2008

Andrea Lopes Pegna, Ferruccio Aquilini, Maurizio Bartolucci, Roberto Bianchi,  
Francesca Maria Carozzi, Laura Carrozzì, Eva Camilla Comin, Giovanna Cordopatri,  
Agostino De Francisci, Ida Esposito, Massimo Falchini, Fabio Falaschi,  
Gabriella Fontanini, Michela Grazzini, Florio Innocenti, Mario Mascalchi,  
Andrea Masi, Ilaria Natali, Giulia Picozzi, Francesco Pistelli, Maria Cristina Ronchi,  
Giuliana Roselli, Cheti Spinelli, Cristina Venturi, Eugenio Paci

## 1. Introduzione e aggiornamento sugli studi in corso

Molti studi osservazionali hanno dimostrato che la TC a bassa dose (Low Dose Computerised tomography, LDCT) rappresenta un mezzo sensibile per l'identificazione (1-5) di neoplasie polmonari in stadio precoce ed è stato stimato un tasso di sopravvivenza a dieci anni dell'88% per i casi diagnosticati in stadio I (6). Sono comunque necessari i risultati degli studi randomizzati controllati per dimostrare l'efficacia nel ridurre la mortalità per neoplasia polmonare dello screening con LDCT (7). Due studi randomizzati numericamente consistenti sono attualmente in corso: il *National Lung Screening Trial* (NLST) (8) negli Stati Uniti e lo studio olandese NELSON (9); sono al momento disponibili anche i risultati del primo passaggio di screening (*baseline*) dello

studio statunitense *Lung Screening Study* (LSS) (10), di quello francese DEPISCAN (11) e di quello italiano DANTE (12). Sono in corso di pubblicazione i risultati del test di base del nostro studio toscano multicentrico ITALUNG-CT. Lo studio ITALUNG-CT fa parte del *European Union-United States spiral computed tomography collaborative group*. (13). Questa collaborazione internazionale ha lo scopo di condividere i dati che scaturiscono da protocolli standardizzati simili e di creare un unico *pooling* di dati dei soggetti sottoposti a screening per neoplasia polmonare con LDCT.

Lo studio ITALUNG-CT coinvolge le province di Firenze, Pisa e Pistoia dove vengono eseguiti gli esami radiologici, con la collaborazione di 269 Medici di Medicina Generale (MMG) e del CSPO, dal 1° luglio 2008 Istituto per lo Studio e la Prevenzione Oncologica (ISPO), che svolge la funzione di centro di coordinamento dello studio.

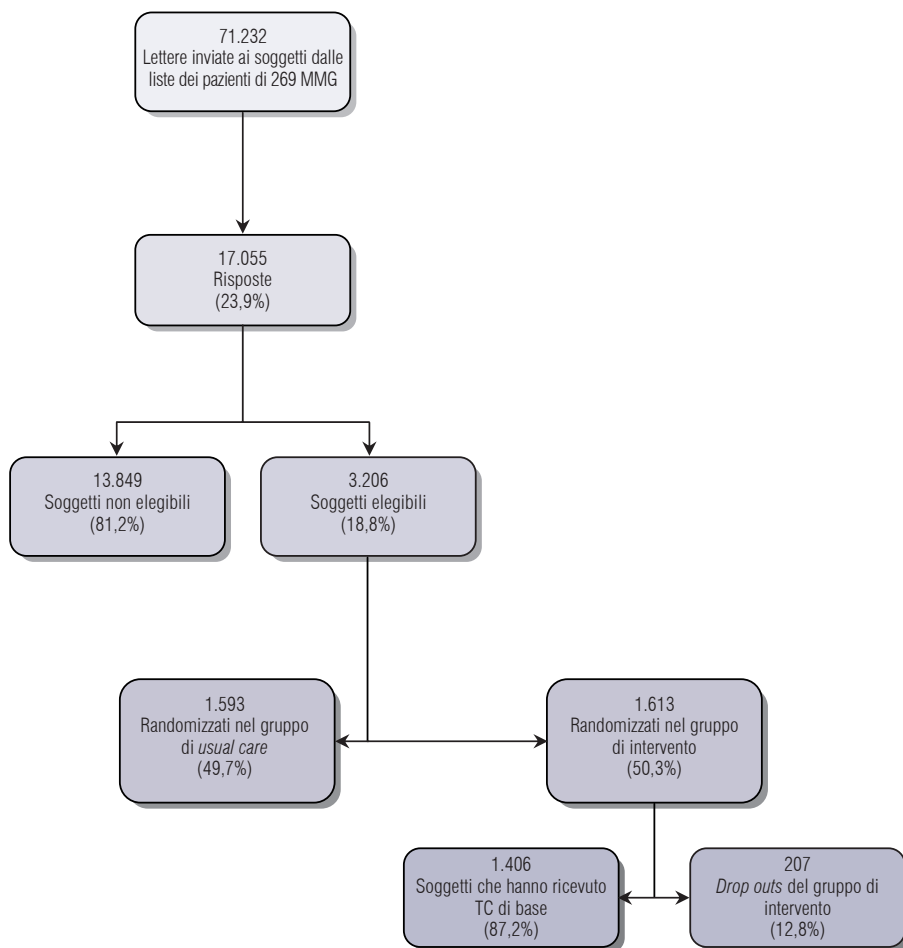


Figura 1 - Numero di lettere, soggetti elegibili e randomizzati nello studio ITALUNG-CT

Tabella 1 - Caratteristiche dei soggetti arruolati nello studio ITALUNG-CT per sesso, braccio di randomizzazione, classe di età, stato di fumo e *pack/year*

Stato di fumo	Randomizzati		Sesso		Età			<i>Pack/year</i>		
			F	M	55-59	60-65	> 65	20-30	30-50	> 50
Ex fumatori	Braccio attivo	N.	146	407	218	214	121	132	275	146
		%	4,55	12,69	6,8	6,67	3,77	4,12	8,58	4,55
	Braccio di controllo	N.	148	427	208	238	129	154	303	118
		%	4,62	13,32	6,49	7,42	4,02	4,8	9,45	3,68
Fumatori correnti	Braccio attivo	N.	432	628	516	366	178	265	555	240
		%	13,47	19,59	16,09	11,42	5,55	8,27	17,31	7,49
	Braccio di controllo	N.	406	612	462	388	168	290	527	201
		%	12,66	19,09	14,41	12,1	5,24	9,05	16,44	6,27
Totale	Braccio attivo	N.	578	1035	734	580	299	397	830	386
		%	18,03	32,28	22,89	18,09	9,33	12,38	25,89	12,04
	Braccio di controllo	N.	554	1039	670	626	297	444	830	319
		%	17,28	32,41	20,9	19,53	9,26	13,85	25,89	9,95
	Totale	N.	1132	2074	1404	1206	596	841	1660	705
		%	35,31	64,69	43,79	37,62	18,59	26,23	51,78	21,99

## 2. Obiettivi dello studio ITALUNG-CT

Obiettivo primario dello studio è valutare l'eventuale riduzione della mortalità per tumore polmonare associata allo screening annuale con LDCT del torace in gruppi ad alto rischio. Gli obiettivi secondari sono rappresentati dalla possibilità di stimare la riduzione nell'incidenza cumulativa del tumore polmonare in stadio avanzato e di valutare la produzione sia di risultati falsi positivi (soggetti sottoposti all'esecuzione di approfondimenti e follow-up radiologico il cui esito finale è negativo) sia di quelli falsi negativi (soggetti negativi al test o all'approfondimento diagnostico e che invece sono portatori di patologia), nonché i rischi legati alle indagini diagnostiche invasive e agli interventi terapeutici.

## 3. Materiale e metodi

I soggetti eleggibili (età compresa tra 55 e 69 anni, fumatori o ex fumatori da meno di dieci anni con storia di fumo di almeno 20 *pack/year*, assenza di precedente neoplasia con eccezione dei tumori cutanei non-melanoma, condizioni generali che non precludano la possi-

bilità di chirurgia toracica) sono stati arruolati dalle liste degli assistiti dei MMG che hanno aderito allo studio tramite l'invio di 71.232 lettere; 1.593 soggetti sono stati randomizzati nel braccio passivo di *usual care* e dei 1.613 soggetti randomizzati nel braccio attivo, 1.406 hanno eseguito il test di base (figura 1). Nella tabella 1 è riportata la distribuzione dei soggetti del braccio attivo e del braccio di controllo in rapporto allo stato di fumo, sesso, classi di età e classi di *pack/year*.

I test di screening sono stati eseguiti usando cinque TC spirali, una con singolo detettore (SD) e quattro con multidetettori (MD); le tecniche di acquisizione delle immagini a basso dosaggio hanno seguito le raccomandazioni internazionali che includono 120-140 Kvp, 20-30 mA e filtro per la ricostruzione ossea; la collimazione delle fette è stata di 3 mm con intervallo di ricostruzione di 1,5 mm per lo scanner SD e 1-1,25 mm con intervallo di ricostruzione di 1-1,25 mm per lo scanner MD.

Lo studio ITALUNG-CT prevede l'esecuzione, oltre che del test TC di *baseline*, di altri tre test con scadenza annuale (1°, 2° e 3° *repeat*). Il round di prevalenza e il 1° di incidenza sono già conclusi, mentre sono state eseguite il 92,2% e il 59% delle TC rispettivamente del



2° e 3° *repeat*. Considerando il 1° e 2° *repeat*, la percentuale di soggetti che non ha eseguito il test (*drop out*) è variata dal 2,1% al 2,3% rispettivamente (tabella 2); tra i *drop out* i soggetti che non hanno eseguito la TC per motivi di salute si sono attestati rispettivamente nelle percentuali del 31 e del 25.

Il risultato del test diagnostico con LDCT è considerato positivo se: a) al test di base è presente almeno un nodulo solido o parzialmente solido  $\geq 5$  mm o un nodulo non solido  $\geq 10$  mm (in questi casi è previsto un follow-up a 1-3 mesi); b) al test di ripetizione sono presenti noduli non calcificati di nuova insorgenza rispetto al test di base  $\geq 3$  mm o si rileva la crescita di un nodulo già diagnosticato al test di base se solido o della sua componente solida se parzialmente solido, o si ha la comparsa di componente solida in nodulo precedentemente non solido (in questi casi è previsto un follow-up a 1-3-6 mesi). È prevista la doppia lettura radiologica dei test di screening.

Per i soggetti del braccio attivo viene inoltre eseguito uno studio collaterale sui biomarcatori del tumore polmonare nel sangue e su espettorato, al test di base, di follow-up e nei casi di neoplasia.

#### 4. Risultati preliminari

Considerando i primi tre test di screening (tabella 3) la percentuale di test positivi ovvero di indicazione al controllo radiologico ravvicinato o ad approfondimento diagnostico immediato, si è stabilizzata dal valore del 30% del test di base ai valori del 17% e 16% rispettivamente per il test di 1° e 2° *repeat*. Nella maggior parte dei casi i soggetti con test positivo sono stati sottoposti a follow-up radiologico (nell'86% dei casi per il test di base e nel 94% e 96% dei casi rispettivamente nel 1° e 2° *repeat*). In percentuali più basse (nel 14%, 6% e 4% rispettivamente nel *baseline*, 1° e 2° *repeat*) per i test positivi è stato eseguito un appro-

Tabella 2 - Distribuzione dei *drop out* complessiva e per motivi di salute nei round dello studio

Round	Drop outs		N. esami
	N.	%	
<i>Baseline</i>		-	1.406
1° <i>repeat</i>	29	2,1	1.356
2° <i>repeat</i>	32	2,3	1.318
3° <i>repeat</i>	15	1,1	1.298
Totale	76	5,4	5.378

Tabella 3 - Distribuzione dei risultati dei primi tre test di screening

	<i>Baseline</i>		1° <i>repeat</i>		2° <i>repeat</i>	
	N.	%	N.	%	N.	%
TC effettuate e refertate	1.406		1.355		1.207	
TC negative	980	70	1.121	83	1.015	84
TC positive	426	30	234	17	192	16
Opzione A: controllo a 3 mesi	355	83	141	60	133	69
Opzione B: antibiotici e controllo a 1 mese	11	3	37	16	21	11
Opzione C: controllo a 6 mesi	0		41	18	30	16
Approfondimento diagnostico immediato	60	14	15	6	8	4

fondimento diagnostico immediato rappresentato da FDG-PET (tomografia a emissione di positroni con radiotracciante fluorodesossiglucosio), fibrobroncoscopia (FBS) o agobiopsia-agoaspirato TC guidata (Fine Needle Aspiration, FNA) in base alle dimensioni e morfologia delle lesioni sospette riscontrate all'esame TC. Nel *baseline* e nel 1° *repeat* (tabella 4) gli esami di approfondimento diagnostico di tipo invasivo (FBS e FNA) sono stati eseguiti rispettivamente nel 2,4% e

0,5% del totale delle TC effettuate; nel complesso i test invasivi hanno confermato il sospetto di neoplasia polmonare nel 50% circa dei casi; la FNA si è dimostrata l'indagine diagnostica con maggior percentuale di positività (nel 75% e 80% dei casi sottoposti a quest'indagine rispettivamente nel *baseline* e 1° *repeat*). Nella tabella 5 è riportata la distribuzione delle neoplasie riscontrate nel *baseline* e 1° e 2° *repeat* nei soggetti del braccio attivo dello screening. Le neopla-

Tabella 4 - Distribuzione degli esami di approfondimento diagnostico immediato eseguiti nel *baseline* e nel 1° *repeat*

		<i>Baseline</i>		1° <i>repeat</i>	
		N.	%	N.	%
	Soggetti	1.406		1.351	
PET	Esami*	59	4,2	13	1
	Positivi#	14	24	6	46
FBS	Esami*	18	1,3	2	0,1
	Positivi#	5	28	0	0
FNA	Esami*	16	1,1	5	0,4
	Positivi#	12	75	4	80
Procedure invasive FBS+FNA	Esami*	34	2,4	7	0,5
	Positivi#	17	50	4	57

\* = Percentuale sul totale dei soggetti esaminati;

# = Percentuale sul totale dei richiamati ad approfondimento (PET, FBS, FNA, FBS+FNA).

Tabella 5 - Distribuzione dei casi di neoplasia polmonare in tutti i soggetti inviati ad approfondimento diagnostico immediato e a follow-up radiologico

	<i>Baseline</i>	1° <i>repeat</i>	2° <i>repeat</i>
N. soggetti rispondenti	1.406	1.355	1.207
Test positivi	426	234	192
Neoplasie	21	5	5
Neoplasie (%)	1,5%	0,4%	0,4%
Neoplasie sui test positivi (%)	4,9%	2,1%	2,6%
NSCLC 1° stadio/NSCLC	10/18	2/2	3/5
NSCLC 1° stadio (%)	56%	100%	60%
Neoplasie riscontrate con follow-up (%)	5 (24%)	2 (40%)	2 (40%)
Neoplasie benigne (%)	1 (0,1%)	0	0
Lesioni preinvasive	0	1	0
Tumori intervallo		1	1

sie prevalenti sono state riscontrate nell'1,5% dei casi e le incidenti nello 0,4% dei casi; nei casi con test positivo sono state riscontrate nel 4,9%, nel 2,1% e nel 2,6% dei casi rispettivamente nei tre passaggi di screening. Nel test di base il 24% delle neoplasie sono state diagnosticate a seguito del follow-up radiologico, mentre nel test di 1° e 2° repeat le neoplasie sono state sospettate e poi confermate in percentuale del 40% a seguito dell'aumento dimensionale delle lesioni evidenziate col controllo radiologico. Le neoplasie polmonari non a piccole cellule (Non Small Cell Lung Cancer, NSCLC) si sono presentate con stadio I patologico nel 56%, 100% e 60% rispettivamente nel *baseline*

e 1° e 2° *repeat*. In un solo caso è stata riscontrata una neoplasia benigna e in un altro una lesione preinvasiva (Iperplasia Adenomatosa Atipica). Al completamento del test di 2° *repeat* sono state riscontrate due neoplasie di intervallo. La distribuzione degli istotipi nel *baseline* ha evidenziato per il 48% adenocarcinomi, per il 24% carcinomi a cellule squamose e per il 14% tumori neuroendocrini (carcinoide tipico e carcinoma a piccole cellule); il test di 1° *repeat* ha evidenziato nel 50% adenocarcinomi, nel 10% carcinomi a cellule squamose e nel 30% tumori neuroendocrini (figure 2 e 3). Il diametro medio delle neoplasie riscontrate nel test di base è stato di 20 mm, che nei test di 1° e 2°

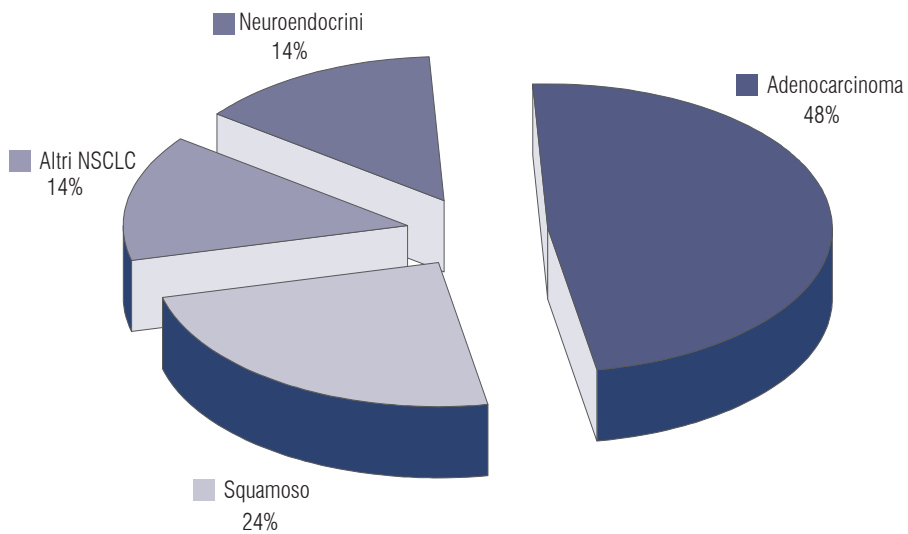


Figura 2 - Distribuzione degli istotipi del *baseline*

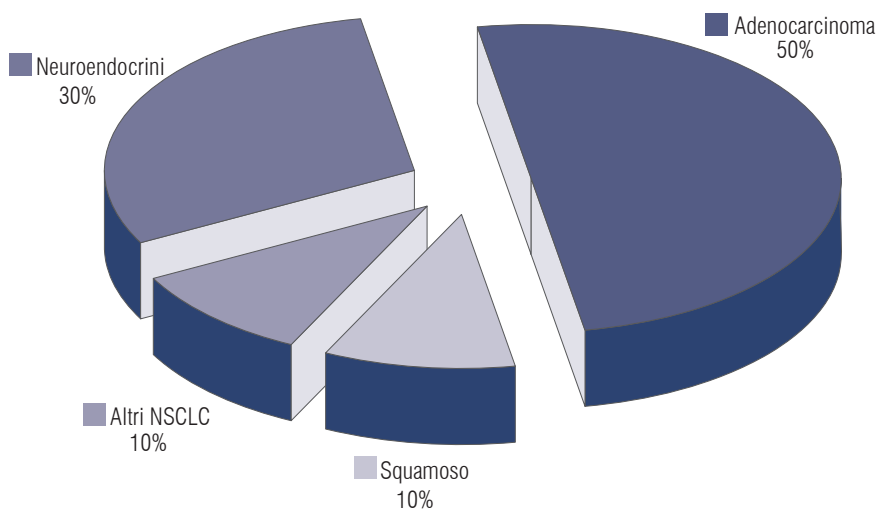


Figura 3 - Distribuzione degli istotipi del 1° e 2° *repeat*

*repeat* si è ridotto a 14,5 mm. Nelle tabelle 6, 7 e 8 è riportata la distribuzione delle neoplasie riscontrate nei test di base, di 1° e 2° *repeat* con il dettaglio di istotipi, stadi e terapia. È stata eseguita terapia chi-

Tabella 6 - Neoplasie polmonari identificate al *baseline*

N.	Istotipo	Max. diam. ^ mm	T N M°	Stadio°	Terapia*
1	Adenocarcinoma	7	p1 0 0	IA	S
2	Adenocarcinoma	13	p1 0 0	IA	S
3	Adenocarcinoma	16	p1 0 0	IA	S
4 <sup>a</sup>	Adenocarcinoma	22	p1 0 0	IA	S
5	Adenocarcinoma	26	p1 0 0	IA	S
6	Carcinoma pleomorfo	14	p1 0 0	IA	S
7	Carcinoma a cellule squamose	5	p1 0 0	IA	S
8	Carcinoma a cellule squamose	15	p1 0 0	IA	S
9	Adenocarcinoma	18	p2 0 0	IB	S
10	Adenocarcinoma	34	p2 0 0	IB	S
11	Carcinoma anaplastico a grandi cellule	35	p2 1 0	IIB	S
12	Carcinoma a cellule squamose	55	p2 1 0	IIB	S
13	Adenocarcinoma	13	p1 2 0	IIIA	S-R-C
14	Carcinoma adenosquamoso	25	p4 2 0	IIIB	S-R-C
15 <sup>a</sup>	Adenocarcinoma + BAC	36	p4 0 1	IV	S-C
16	Carcinoma a cellule squamose	IND#	c2 2 1	IV	R-C
17	Adenocarcinoma	30	c1 2 1	IV	R-C
18	Carcinoma a cellule squamose	48	c4 3 1	IV	C
19 <sup>a</sup>	Adenocarcinoma + Carcinoma a piccole cellule	8		m. limitata	S-R-C
20	Carcinoma a piccole cellule	13		m. limitata	C
21	Carcinoide tipico	25	p1 0 0	IA	S

^ = all'esame patologico;

° = patologico (quando disponibile) o clinico;

\* = S chirurgia, R radioterapia, C chemioterapia;

# = indeterminato per atelettasia;

<sup>a</sup> = neoplasie polmonari primitive sincrone.

Tabella 7 - Neoplasie polmonari identificate al 1° *repeat*

N.	Istotipo	Max. diam. ^ mm	T N M°	Stadio°	Terapia*
1	Carcinoide tipico	11	p1 1 0	IIA	S-C
2	Carcinoma a piccole cellule		m. estesa		C
3	Adenocarcinoma	14	p1 0 0	IA	S
4 <sup>a</sup>	Carcinoma a cellule squamose	10	p1 0 0	IA	S
5 <sup>a</sup>	Carcinoide tipico	n.d.	p1 0 0	IA	S

^ = all'esame patologico;

° = patologico (quando disponibile) o clinico;

\* = S chirurgia, R radioterapia, C chemioterapia;

<sup>a</sup> = neoplasie polmonari primitive sincrone;

n.d. = non disponibile.

Tabella 8 - Neoplasie polmonari riscontrate nel 2° repeat

N.	Istotipo	Max. diam. ^ mm	T N M°	Stadio°	Terapia*
1	Adenocarcinoma	13	p1 0 0	IA	S
2	Adenocarcinoma	15	p2 0 0	IB	S
3	Carcinoma adenosquamoso	25	p4 2 0	IIIB	S
4	Adenocarcinoma	38	p2 1 0	IIB	S-C
5	Adenocarcinoma	24	p1 0 0	IA	S

^ = all'esame patologico;

° = patologico;

\* = S chirurgia, R radioterapia, C chemioterapia.

Tabella 9 - Distribuzione dei casi di neoplasia non polmonare

Neoplasia	Primitiva		Secondaria	
	Baseline	1° repeat	Baseline	1° repeat
Colon-retto	-	-	-	1
Mammella	1	-	-	-
Melanoma	-	-	-	1
Pleura	-	1	-	-
Rene	1	-	1	-
Totale N. (%)	2 (0,14)	1 (0,07)	1 (0,07)	2 (0,15)

chirurgica nell'81% dei casi per le neoplasie identificate nel *baseline* e nell'80% e nel 100% dei casi rispettivamente per il 1° e 2° *repeat*. Sono state inoltre identificate neoplasie extrapolmonari e ripetizioni polmonari da altre neoplasie che non si erano ancora manifestate clinicamente (tabella 9).

## 5. Discussione

Lo studio ITALUNG-CT rappresenta al momento l'unica esperienza di studio randomizzato controllato per la diagnosi precoce del tumore polmonare con LDCT in Italia. Allo studio hanno aderito 269 MMG delle province di Firenze, Pisa e Pistoia; sono stati randomizzati nel braccio attivo 1.613 soggetti e 1.593 nel braccio di controllo (14).

Per quanto riguarda i risultati preliminari del test di base si evidenzia una percentuale di positività pari al

30%, percentuale che nel 1° e 2° *repeat* si è stabilizzata su valori rispettivamente del 17% e 16%. Nei soggetti con test positivo è stato eseguito follow-up radiologico nell'86% dei casi nel *baseline* e in percentuale più elevata nei test di *repeat* (94% e 96% per 1° e 2° *repeat*); l'accertamento diagnostico immediato è stato eseguito con indagini diagnostiche invasive (agobiopsia-agoaspirato polmonare transtoracico o fibrobroncoscopia) e non invasive (FDG-PET); è stata evidenziata un'elevata resa diagnostica soprattutto con la FNA che è risultata positiva in percentuali elevate (75% dei casi sottoposti a quest'indagine nel *baseline* e 80% dei casi nel 1° *repeat*). Sono state identificate 21 neoplasie maligne pari all'1,5% dei soggetti esaminati nel test di base e 5 neoplasie pari allo 0,4% dei soggetti esaminati sia nel 1° che nel 2° *repeat*; i NSCLC in stadio I sono stati pari al 56% nel *baseline*, al 100% e al 60% nel 1° e 2° *repeat*.

I risultati preliminari del nostro studio randomizzato e controllato si allineano a quelli riscontrati negli studi *one arm* più importanti fino ad ora eseguiti. La collaborazione internazionale in corso con gli altri studi randomizzati europei potrà consentire la raccolta dati di un ampio campione di soggetti, tale da poter permettere di dare una risposta concreta sulla reale efficacia dello screening per la diagnosi precoce della neoplasia polmonare con LDCT.

Si prevede il completamento dei test di screening per la fine del 2009; nel 2011 potranno essere elaborati i primi risultati di confronto tra il braccio attivo e quello di controllo riguardanti l'eventuale riduzione della mortalità per tumore polmonare associata allo screening annuale.

## Bibliografia essenziale

- Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, et al: *Early lung cancer action project: overall design and findings from baseline screening*. *Lancet* 1999; 354: 99-105.
- Henschke CI, Naidich DP, Yankelevitz DF et al: *Early lung cancer action project: initial findings on repeat screenings*. *Cancer* 2001; 92: 153-9.
- Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE, et al: *Screening for lung cancer with low-dose spiral computed tomography*. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 508-13.
- Diederich S, Wormanns D, Semik M, et al: *Screening for early lung cancer with low-dose spiral computed tomography: results of baseline examinations in 817 asymptomatic smokers*. *Radiology* 2002; 222: 773-81.
- Pastorino U, Bellomi M, Bandoni C, et al: *Early lung-cancer detection with spiral CT and positron emission tomography in heavy smokers: 2-years results*. *Lancet* 2003; 362: 593-7.
- The International Early Lung Cancer Action Program Investigators: *Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening*. *N Engl J Med* 2006; 355: 1763-71.
- Bach PB, Niewoehner DE, Black WC: *Screening for lung cancer. The guidelines*. *Chest* 2003; 123: 83S-88S.
- National Cancer Institute: *National lung screening trial*, in: [www.cancer.gov/nlst](http://www.cancer.gov/nlst) (accesso 1/3/2007).
- Van Iersel CA, de Koning HJ, Draisma G, et al: *Risk-based selection from the general population in a screening trial: selection criteria, recruitment and power for the Dutch-Belgian randomised lung cancer multi-slice CT screening trial (NELSON)*. *Int J Cancer* 2006; 120: 868-74.
- Gohagan J, Marcus P, Fagerstrom R, et al: *Baseline findings of a randomized feasibility trial of lung cancer screening with spiral CT scan vs chest radiograph. The lung screening study of the National Cancer Study*. *Chest* 2004; 126: 114-21.
- Blanchon T, Brechot JM, Grenier PA, et al: *Baseline results of the DEPISCAN study: a French randomized pilot trial of lung cancer screening comparing low dose CT scan (LDCT) and chest X-ray (CXR)*. *Lung Cancer* 2007; 58: 50-8.
- Infante M, Lutman FR, Cavuto S, et al: *Lung cancer with spiral CT. Baseline results of the randomized DANTE trial*. *Lung Cancer* 2007 Oct 11; [Epub ahead of print].
- Field JK, Smith RA, et al: *The Liverpool statement 2005: priorities for the European Union-United States spiral computed tomography collaborative group*. *J Thorac Oncol* 2006; 1: 497-8.
- Lopes Pegna A, Picozzi G, Mascalchi M, et al: *Design, recruitment and baseline results of the ITALUNG trial for lung cancer screening with low-dose CT*. *Lung Cancer* Aug 2008; [Epub ahead of print].



---

LA VALUTAZIONE DELL'ACCURATEZZA DIAGNOSTICA DI UN  
TEST IMMUNOCHEMICO PER LA DETERMINAZIONE DEL  
SANGUE OCCULTO FECALE CON DIVERSE SOGLIE E DOPPIO  
CAMPIONAMENTO: UNO STUDIO MULTICENTRICO DI ALCUNI  
PROGRAMMI DI SCREENING DELLA REGIONE TOSCANA E  
DELLA REGIONE VENETO

Grazia Grazzini, Carmen Beatriz Visioli, Marco Zappa, Manuel Zorzi



## 1. Introduzione

Lo screening mediante il test per la ricerca del sangue occulto fecale (FOBT) si è dimostrato efficace nel ridurre la mortalità per cancro coloretale (1). Esiste oggi consenso unanime sulle migliori performance offerte dai test immunologici (IFOBT) rispetto al tradizionale test al guaiaco, con o senza reidratazione, mentre non ci sono ancora dati certi sul numero di campioni da utilizzare (2).

L'introduzione in commercio di metodiche quantitative, quali l'agglutinazione su lattice, ha determinato la necessità di individuare il cut-off di positività adeguato allo screening. La modifica delle performance di un test di screening in termini di rapporto sensibilità/specificità si basa su molte considerazioni, tra cui emergono quelle correlate alle risorse disponibili in un dato contesto, pur nella necessità di mantenere un'accuratezza diagnostica tale da determinare un impatto in termini di salute sulla popolazione sottoposta all'intervento di screening.

In Toscana, sulla base dei risultati di alcuni studi di confronto tra test, si è scelto da circa un decennio di utilizzare un test di agglutinazione su un solo campione con cut-off di positività a 100 ng/ml. Tale strategia di screening si è poi diffusa tra i programmi italiani che utilizzano il FOBT come test di screening (3). È intuitiva la considerazione, comprovata anche da alcuni studi, che un test di screening effettuato su un solo giorno di prelievo può essere un fattore facilitante per l'adesione della popolazione all'invito di screening, da sempre considerato un fattore critico.

Scopo del presente studio è quello di valutare l'impatto di diverse strategie di screening che utilizzino uno o due campionamenti fecali e diversi cut-off di positività, in termini di accuratezza diagnostica e carichi di lavoro.

## 2. Popolazione e metodi

Si tratta di uno studio multicentrico a cui hanno partecipato l'Azienda ULSS 2 Feltre, l'Azienda ULSS 4 Alto Vicentino di Thiene, l'Azienda ULSS 22 Bussolengo e l'Istituto per lo Studio e la Prevenzione Oncologica (ISPO), operanti in aree dove è già attivo un programma di screening mediante FOBT.

Ai soggetti rispondenti all'invito, previo consenso informato, sono state consegnate due provette per la raccolta dei campioni fecali. Dalle sedi di riconsegna i

campioni sono stati recapitati al laboratorio, dove sono stati conservati a 2-10° C fino allo sviluppo dei test. I test sono stati processati entro una settimana dalla raccolta.

Il test utilizzato è di tipo immunologico con metodica di agglutinazione su lattice (OC-Hemodia, Eiken, Giappone). I soggetti con quantità di emoglobina  $\geq 80$  ng/ml sono stati invitati alla colonscopia. Nel caso in cui la colonscopia non abbia consentito un'esplorazione completa del colon, è stato effettuato un RX colon a d.c. I soggetti con esito negativo in entrambi i campioni hanno ricevuto una risposta per posta con il consiglio di ripetizione biennale. I soggetti reclutati che hanno eseguito un solo campionamento adeguato e i soggetti con prelievo inadeguato in entrambi i kit sono stati esclusi dallo studio.

Sono state valutate le performance di diverse strategie di screening:

- un campione con tre differenti soglie di positività ( $\geq 80$ ,  $\geq 100$  e  $\geq 120$  ng/ml);
- due campioni con le stesse tre soglie con almeno un risultato positivo;
- due campioni con le stesse tre soglie con entrambi i risultati positivi.

Per ogni strategia sono confrontati i seguenti indicatori:

- tasso di positività (TP  $\times$  100 soggetti screenati);
- tasso di identificazione diagnostica (Detection Rate, DR  $\times$  1.000 soggetti screenati) per cancro e adenoma avanzato;
- valore predittivo positivo (VPP) per cancro e adenoma avanzato;
- numero di colonscopie necessarie per trovare un cancro e/o un adenoma avanzato (NNC) = rapporto tra il numero di colonscopie effettuate in soggetti FOBT positivi e il numero di cancri e/o adenomi avanzati diagnosticati.

Viene definita "strategia di riferimento" quella attualmente in uso nei programmi di screening italiani (un campione con soglia  $\geq 100$ ).

Per adenoma avanzato si intende ogni adenoma di diametro maggiore di 9 mm o con componente villosa superiore al 20% o con displasia grave.

Nel presente studio, viene definita "neoplasia significativa" la somma dei cancri e degli adenomi avanzati. Quanto all'analisi statistica, le differenze tra strategie sono state confrontate con il test  $\chi^2$  ( $P < 0,05$ ). Differenze tra le medie sono state valutate con il test T di Student e l'analisi di varianza (ANOVA). Sono stati calcolati gli in-

tervalli di confidenza al 95% (95% IC) del TP, DR e VPP, e confrontati mediante distribuzione binomiale.

### 3. Risultati

Dal settembre 2005 al giugno 2007 sono stati arruolati nello studio 22.464 soggetti. Le principali caratteristiche della coorte in studio sono mostrate nella tabella 1. Ventidue soggetti non hanno riconsegnato il secondo campione e sono stati esclusi dallo studio. Complessivamente, l'età media è stata di 60,4 anni (Deviazione Standard, DS = 5,9), senza differenze significative tra i centri partecipanti, se si esclude Firenze (media 62,3 anni, DS = 6,0), dove è stata arruolata una maggior proporzione di soggetti di età 60-69 anni e dove sono stati invitati anche i settantenni. Si è registrata una lieve preponderanza di donne rispetto ai soggetti di sesso maschile (53,9 vs 46,1%). 21.587 dei 22.464 soggetti arruolati (96,1%) erano al

primo round di screening e solo 877 erano ai round successivi.

La distribuzione dei valori del TP in base alle diverse strategie di screening è riportata nella tabella 2. Come atteso, le strategie su un campione con la soglia più bassa ( $\geq 80$  ng/ml) o con quella più alta ( $\geq 120$  ng/ml) sono associate con un lieve incremento (+0,9%) o diminuzione (-0,5%) del TP, rispettivamente, in confronto alla strategia di riferimento. I valori del TP delle strategie su due campioni con almeno un test positivo sono risultati considerevolmente più alti di quelli della strategia di riferimento, con differenze che vanno da +1,4% (soglia  $\geq 120$  ng/ml) a +3,5% (soglia  $\geq 80$  ng/ml). Le strategie su due campioni con entrambi i test positivi mostrano valori del tasso di positività molto minori. Tutte le differenze osservate nei valori di TP sono risultate statisticamente significative ( $P < 0,01$ ). Sono stati diagnosticati nella casistica complessiva 77 cancro e 510 adenomi avanzati. Il 58,4% dei cancro

Tabella 1 - Principali caratteristiche della popolazione arruolata nello studio, per centro

Programma	Firenze	Bussolengo	Alto Vicentino	Feltre	Totale
Numero soggetti	8.334	7.211	4.809	2.110	22.464
Classi di età (%)					
50-59 anni	38,8	56,3	54,1	56,1	49,4
60-69 anni	49,3	43,7	45,9	43,9	46,2
$\geq 70$ anni	11,9	0	0	0	4,4
Sesso (%)					
Maschi	43,5	47,4	48,1	48,0	46,1
Femmine	56,5	52,6	51,9	52,0	53,9
Soggetti con test positivo (N.) *	651	664	328	171	1.814
Tasso di positività (%) †	7,8	9,2	6,8	8,1	8,1
Compliance alla colonscopia (%) ‡	82,8	90,1	95,1	91,2	88,5
Coloscopie effettuate (N.)	539	598	312	156	1.605
Tasso di completamento coloscopico (%) §	95,7	93,3	96,5	98,7	95,3
Lesioni diagnosticate (N.)					
Cancro	30	26	14	7	77
Adenomi avanzati	165	192	107	46	510

\* = almeno un risultato  $\geq 80$  ng/ml;

† =  $\times 100$  soggetti screenati;

‡ =  $\times 100$  soggetti positivi;

§ =  $\times 100$  coloscopie.

Tabella 2 - Distribuzione del tasso di positività (TP) nelle diverse strategie di screening e differenze con la strategia di riferimento

Cut-off	TP × 100 soggetti screenati (differenza)		
	Strategie su un campione	Strategie su due campioni	
		Almeno un risultato positivo	Entrambi i risultati positivi
≥ 80 ng/ml	5,5 +0,9 (0,6 a -1,2)	8,1 +3,5 (3,1 a -3,9)	2,8 -1,8 (-2,0 a -1,4)
≥ 100 ng/ml	<b>4,6</b>	6,8 +2,2 (1,9 a -2,6)	2,3 -2,3 (-2,5 a -2,0)
≥ 120 ng/ml	4,1 -0,5 (-0,8 a -0,3)	6,0 +1,4 (1,1 a -1,8)	2,1 -2,5 (-2,8 a -2,2)

Nota 1 = all'interno della tabella sono indicati in grassetto i valori della strategia di riferimento;

Nota 2 = i valori tra parentesi rappresentano gli intervalli di confidenza al 95%;

Nota 3 = tutte le differenze sono statisticamente significative (P < 0,01).

Tabella 3 - Tasso di identificazione (Detection Rate, DR) per cancro e per neoplasia significativa\* nelle diverse strategie di screening e differenze con la strategia di riferimento

Cut-off	DR × 1.000 soggetti screenati (differenza)		
	Strategie su un campione	Strategie su due campioni	
		Almeno un risultato positivo	Entrambi i risultati positivi
Cancro			
≥ 80 ng/ml	2,9 +0,1 (-0,6 a 0,8)	3,4 +0,6 (-0,3 a 1,5)	2,3 -0,5 (-1,3 a 0,3)
≥ 100 ng/ml	<b>2,8</b>	3,4 +0,6 (-0,3 a 1,5)	2,2 -0,6 (-1,4 a 0,2)
≥ 120 ng/ml	2,7 -0,1 (-0,8 a 0,6)	3,3 +0,5 (-0,5 a 1,3)	2,2 -0,6 (-1,4 a 0,2)
Neoplasia significativa#			
≥ 80 ng/ml	20,5 +2,2 (0,4 a -4,0)	26,1 +7,8 (5,4 a -10,3)	14,8 -3,5 (-5,5 a -1,5)
≥ 100 ng/ml	<b>18,3</b>	23,5 +5,2 (2,9-7,5)	13,1 -5,2 (-7,1 a -3,3)
≥ 120 ng/ml	17,2 -1,1 (-2,8 a 0,7)	22,0 +3,7 (1,4 a -6,0)	12,5 -5,8 (-7,7 a -3,9)

Nota 1 = all'interno della tabella sono indicati in grassetto i valori della strategia di riferimento;

Nota 2 = i valori tra parentesi rappresentano gli intervalli di confidenza al 95%;

\* = cancro + adenoma avanzato;

# = tutte le differenze sono statisticamente significative (P < 0,05) tranne per la strategia con un solo campione e cut-off ≥ 120 ng/ml (P = 0,24).

era in stadio I, con nessuna differenza statisticamente significativa nella distribuzione degli stadi tra le varie strategie.

I valori di DR per cancro e per neoplasia significativa sono illustrati nella tabella 3. La strategia di riferimento ha consentito di diagnosticare 2,8‰ cancri. Confrontando questo dato con quello corrispondente delle strategie su due campioni con almeno un risultato positivo, si nota che queste hanno un DR per il cancro lievemente maggiore (da +0,5 a +0,6‰, a seconda delle soglie), mentre le strategie più specifiche (due campioni con entrambi i risultati positivi) hanno un DR più basso (da -0,5 a -0,6‰), ma senza differenze significative (P da 0,13 a 0,85). Considerando anche gli adenomi avanzati, la strategia di riferimento ha diagnosticato 18,3‰ neoplasie significative, con maggiori differenze di quelle riscontrate per il cancro nel confronto con le altre possibili strategie. Infatti, la strategia più sensibile (due campioni con almeno un risultato positivo e soglia  $\geq 80$  ng/ml) consente un DR incrementale di 7,8‰, mentre la più specifica (due campioni entrambi positivi con soglia  $\geq 120$  ng/ml) diminuisce il DR del 5,8‰. Tutte le differenze per quest'ultimo indicatore sono risultate statisticamente significative, se si esclude la strategia basata su un solo campione con soglia  $\geq 120$  ng/ml (P = 0,24). Esprimendo le differenze in termini percentuali, la strategia su due campioni con almeno un risultato

positivo e soglia  $\geq 100$  ng/ml identifica il 22% in più di cancri e il 29,5% in più di adenomi avanzati rispetto alla strategia di riferimento. Di converso, quella su due campioni con almeno un risultato positivo e soglia  $\geq 80$  ng/ml consentirebbe di diagnosticare il 17,5% in più di adenomi avanzati rispetto a quella di riferimento. L'innalzamento della soglia ( $\geq 120$  ng/ml) riduce la sensibilità, ma consente ancora di diagnosticare rispettivamente il 16 e 21% in più rispetto alla strategia di riferimento di cancri e adenomi avanzati.

L'impiego infine di strategie volte al massimo della specificità (due campioni entrambi positivi) farebbe perdere il 19, 28 e 32% (secondo le soglie  $\geq 80$ ,  $\geq 100$  e  $\geq 120$  ng/ml) di neoplasie significative nel confronto con la strategia tradizionale (un campione con soglia  $\geq 100$ ).

Nella tabella 4 sono indicati i valori di VPP delle diverse strategie. Il VPP per neoplasia significativa della strategia di riferimento è pari a 46,2%. Come atteso, l'abbassamento della soglia o l'impiego di due campioni in strategie con almeno un campione positivo riduce il VPP (ad esempio -9,6% per la strategia a due campioni con soglia  $\geq 80$  ng/ml).

Dall'altro lato, le due strategie più specifiche determinano un incremento statisticamente significativo del VPP per cancro e adenoma avanzato, che va dal 11,9 al 20,3%, a seconda della soglia usata.

Tabella 4 - Valore predittivo positivo (VPP) del IFOBT per neoplasia significativa\* nelle diverse strategie di screening e differenze con la strategia di riferimento

Cut-off	VPP $\times$ 100 colonscopie (differenza)		
	Strategie su un campione	Strategie su due campioni	
		Almeno un risultato positivo	Entrambi i risultati positivi
$\geq 80$ ng/ml	43,2 -3,0 (-6,2 a 0,1)	36,6§ -9,6 (-12,9 a -6,3)	58,1§ +11,9 (7,3 a -16,6)
$\geq 100$ ng/ml	<b>46,2</b>	39,2§ -7,0 (-10,5 a -3,5)	62,8§ +16,6 (11,7 a -21,6)
$\geq 120$ ng/ml	49,0 +2,8 (-0,6 a 6,2)	41,6§ -4,6 (-8,2 a -1,0)	66,5§ +20,3 (15,3 a -25,4)

Nota 1 = all'interno della tabella sono indicati in grassetto i valori della strategia di riferimento;

Nota 2 = i valori tra parentesi rappresentano gli intervalli di confidenza al 95%;

\* = cancro + adenoma avanzato;

§ = differenza statisticamente significativa (P < 0,05).

Nella tabella 5 sono riassunti i risultati principali dello studio secondo le diverse strategie. Se si calcola il numero di colonscopie necessarie per trovare una neoplasia significativa, si nota che esso è > 2 per le strategie basate sull'impiego di due campioni con risultati entrambi positivi (1,7, 1,6 e 1,5 a seconda delle soglie  $\geq 80, 100$  or  $120$  ng/ml, rispettivamente). Per le strategie più sensibili, invece, questo numero va da 2,4 a 2,7, abbassando la soglia da 120 a 80 ng/ml, mentre per la strategia di riferimento è pari a 2 (range 2,0-2,3). In termini di numeri assoluti, confrontando le varie strategie con quella di riferimento si ha che:

- la più sensibile, ovvero quella con due campioni e soglia  $\geq 80$  ng/ml, comporta 716 colonscopie in più, ma diagnostica 14 cancro e 162 adenomi avanzati in più (numero di colonscopie necessarie per trovare un cancro in più = 51,1; numero di colonscopie necessarie per trovare un adenoma avanzato in più = 4,4);
- la più specifica, ovvero quella con due campioni ed entrambi i risultati positivi con soglia 120 ng/ml, fa risparmiare 468 colonscopie rispetto alla strategia di riferimento, ma perde 14 cancro e 116 adenomi avanzati (numero di colonscopie rispar-

miate per ogni cancro perso = 33,4; numero di colonscopie risparmiate per ogni adenoma avanzato perso = 4,0).

#### 4. Discussione

Lo studio è volto a valutare l'accuratezza diagnostica del test per il sanguinamento occulto fecale, già in parte trattata in studi precedenti (4, 5, 6, 7, 8). La possibilità di scegliere il miglior bilancio tra sensibilità e specificità è cruciale per i programmi di screening, che devono tener conto anche della sostenibilità in termini di risorse locali e quindi dei costi e dei carichi di lavoro indotti dall'intervento di screening.

In altri paesi, quali il Giappone, dove è stato implementato da diversi anni un programma nazionale basato su I-FOBT, è stata adottata la strategia basata sull'impiego della soglia  $\geq 150$  ng/ml, considerata la migliore in termini di rapporto sensibilità/specificità (9). In Gran Bretagna (10) si è scelto invece di limitare al massimo il tasso di positività e quindi il numero degli approfondimenti colonscopici, adottando come test quello al guaiaco non reidratato. Infatti, il tasso di positività al primo round è stato del 1,9%, con un tasso di identificazione (Detection

Tabella 5 - Tasso di positività (TP), numero di cancro e adenomi avanzati screen-detected, numero di colonscopie, tasso di identificazione diagnostica (Detection Rate, DR  $\times 1.000$  soggetti screenati) per cancro e adenoma avanzato e numero di colonscopie necessario a trovare un cancro o una neoplasia significativa\* nelle diverse strategie di screening

Strategia		TP (%)	N.			DR (%)		NNC§	
Campioni positivi	Cut-off (ng/ml)		Cancro	Adenomi avanzati	Colonscopie	Cancro	Adenoma avanzato	Cancro	Neoplasia significativa*
Almeno uno	$\geq 80$	8,1	77	510	1.605	3,4	22,7	20,8	2,7
Almeno uno	$\geq 100$	6,8	77	450	1.346	3,4	20,0	17,5	2,6
Almeno uno	$\geq 120$	6,0	73	421	1.188	3,3	18,7	16,3	2,4
Uno	$\geq 80$	5,5	64	395	1.065	2,9	17,6	16,5	2,3
<b>Uno</b>	<b><math>\geq 100</math></b>	<b>4,6</b>	<b>63</b>	<b>347</b>	<b>889</b>	<b>2,8</b>	<b>15,5</b>	<b>14,1</b>	<b>2,2</b>
Uno	$\geq 120$	4,1	61	326	790	2,7	14,5	13,0	2,0
Entrambi	$\geq 80$	2,8	52	280	571	2,3	12,5	11,0	1,7
Entrambi	$\geq 100$	2,3	49	245	468	2,2	10,9	9,6	1,6
Entrambi	$\geq 120$	2,1	49	231	421	2,2	10,3	8,6	1,5

Nota 1 = all'interno della tabella sono indicati in grassetto i valori della strategia di riferimento;

\* = cancro + adenoma avanzato;

§ = NNC: numero di colonscopie necessario per diagnosticare un cancro o una neoplasia significativa.

Rate, DR) per cancro pari a 1,6‰, mentre quello relativo alla somma dei cancri e adenomi (incluso anche gli adenomi a basso rischio) è risultato essere 6,9‰. Il VPP per quest'ultimo gruppo di lesioni era 46%. È interessante il confronto di questi risultati con quelli registrati nell'ultima survey in Italia (3), dove, come già detto, è stata adottata una strategia basata su un test immunochimico su un solo campione con soglia  $\geq 100$ .

Il tasso di positività nei programmi di screening italiani è risultato sostanzialmente più alto rispetto a quello inglese (5,3% al primo round). I tassi di identificazione per cancro e per adenoma erano 3,1 e 24,7%, cioè, più alti di quelli registrati in Gran Bretagna di circa, rispettivamente, due e più di tre volte. Ciò nonostante, il VPP per lo stesso gruppo di lesioni era lievemente maggiore di quello inglese (54 vs 46%). In altri termini, la strategia adottata in Italia è senz'altro più sensibile (ma meno specifica) di quella scelta nel Regno Unito. Ritornando a considerare i risultati del presente studio, gli indicatori diagnostici della strategia di riferimento sono simili a quelli registrati nell'ultima survey italiana (3), confermando che la popolazione arruolata nello studio è rappresentativa della popolazione generale.

Nella valutazione dei risultati dello studio devono essere tenuti in considerazione diversi aspetti.

#### 4.1 Accettabilità del test

Si tratta ovviamente di un fattore determinante. Alcuni studi (11, 12) hanno evidenziato una più alta adesione all'invito nei soggetti cui era stato offerto un test immunologico su un solo campionamento rispetto a quelli che erano stati invitati a effettuare un test al guaiaco su tre giorni. Le motivazioni che possono spiegare questa differenza sono molteplici e non del tutto studiate; l'assenza di restrizioni dietetiche, una maggiore facilità e igiene nel campionamento, la possibilità di un solo prelievo sono tra le cause più plausibili.

Questo studio non è stato disegnato per la valutazione della partecipazione, per cui il dato è disponibile solo per una parte del campione. In ogni caso, in questo sottogruppo non abbiamo notato differenze significative di adesione tra i soggetti in studio e i soggetti invitati nell'ambito del programma di screening in corso nelle stesse aree geografiche (dati non riportati).

L'accettabilità del test, intesa come facilità di campionamento, è un ulteriore aspetto da tenere in considerazione. In linea teorica, campionamenti multipli potrebbero essere più scomodi per l'utente, dato che ai partecipanti

allo studio si raccomandava di tenere in frigorifero il primo campione in attesa di quello successivo e di riconsegnarli contemporaneamente. In realtà, dei 22.464 soggetti reclutati, solo 22 non hanno riconsegnato il secondo campione: questo suggerisce che il doppio campionamento è facile da eseguire per l'utente.

#### 4.2 Carichi endoscopici

I carichi per i servizi endoscopici indotti dalle diverse strategie di screening sono un altro fattore rilevante. È cruciale contenere il tasso di positività, mantenendo nel contempo un accettabile tasso diagnostico, dati i costi individuali e strutturali associati all'esame colonscopico. La colonscopia è infatti un esame con notevole discomfort per il paziente e potenzialmente pericoloso, senza considerare che rappresenta una parte rilevante dei costi totali del programma di screening. L'effetto delle diverse strategie sui carichi endoscopici è piuttosto variabile: confrontato con la strategia di riferimento, il numero delle colonscopie necessarie nelle diverse strategie varia da -53 a +80%.

#### 4.3 VPP – Numero di colonscopie necessarie a diagnosticare una lesione

Il numero di colonscopie necessarie a trovare un cancro (NNC) varia da 20,8 nella strategia meno specifica a 8,6 in quella più specifica, mentre è pari a 2,7 e 1,5 rispettivamente, se si considera il numero di esami endoscopici necessari per trovare una neoplasia significativa.

Come già detto, la stragrande maggioranza dei soggetti in studio era al suo primo test di screening. È noto che il VPP tende a diminuire ai round di screening successivi al primo, data la più bassa prevalenza di lesioni nella popolazione. Tale decremento potrebbe non avere alcun effetto nelle performance delle diverse strategie, ma è degno di nota il fatto che un recente studio van Rossum (12) suggerisce l'impiego di test a soglia più alta in condizioni di risorse limitate e quando ci si attende una bassa prevalenza.

Fondamentale è la valutazione del numero di colonscopie aggiuntive necessarie per trovare una lesione significativa in più. Rispetto alla strategia di riferimento, il numero di colonscopie necessarie per trovare un cancro in più se si adotta la strategia più sensibile è più alto del numero di colonscopie risparmiate per ogni cancro perso, adottando invece la strategia più specifica. Non esiste cioè un rapporto lineare tra risorse necessarie e incremento marginale della sensibilità. In altre parole, per incremen-

tare la propria sensibilità sono necessarie molte risorse se si parte da un tasso diagnostico già elevato, molte meno se il livello di partenza è invece più basso. Questo tipo di relazione tra resa diagnostica e risorse impegnate è molto meno evidente per quanto concerne gli adenomi avanzati.

#### 4.4 Sensibilità

Le diverse strategie esaminate nello studio sembrano avere un maggior impatto sul tasso diagnostico degli adenomi avanzati piuttosto che su quello del cancro. Infatti, la strategia più sensibile (due campioni  $\geq 80$  ng/ml con almeno un risultato positivo) avrebbe consentito la diagnosi del 54% in più di cancro (DR 3,4 vs 2,2%) rispetto a quella meno sensibile (due campioni  $\geq 120$  ng/ml con entrambi i risultati positivi). Tale differenza sale a più del doppio considerando invece gli adenomi avanzati (+120%, 22,7 vs 10,3%). Questo risultato sembra essere compatibile con quanto già riportato in letteratura (13). È ben noto che la progressione eventuale da adenoma a carcinoma impiega molti anni, per cui questo tempo consente di acquisire una sensibilità cumulativa attraverso l'esecuzione di più episodi di screening. Perciò, in un programma di screening con un'alta adesione all'invito nei round successivi si potrebbe preferire un test di screening con una minor sensibilità, ma di maggiore sostenibilità in termini di carichi di lavoro. Al contrario, per un programma con bassa adesione nei passaggi successivi, la scelta di una strategia più sensibile potrebbe essere determinante in termini di impatto sulla mortalità per cancro coloretale.

### 5. Conclusioni

Nessuna delle strategie analizzate dimostra una superiorità sulle altre; abbiamo osservato piuttosto un *continuum* di risultati al passare dalla strategia più specifica a quella più sensibile. Per questo, non è possibile dare una risposta definitiva alla domanda su quale sia la strategia da utilizzare.

Questo studio fornisce però elementi utili ai decisori quando si debba implementare un programma di screening e scegliere una strategia in base al contesto epidemiologico e alla prevalenza attesa, all'adesione all'invito e alle risorse disponibili.

Si ringraziano per la collaborazione nella conduzione dello studio: Rosanna Ciacci e Manola Migliori, U.O. Prevenzione Secondaria Screening, Istituto per lo Studio e la Prevenzione Oncologica (ISPO); Cec-

chet Marta e Orsingher Grazia, Centro Organizzativo Screening, Azienda ULSS 2 Feltre; le operatrici del Centro Organizzativo Screening, Azienda ULSS 4 Alto Vicentino di Thiene; Angioletta Ganassini, Centro Screening Oncologici, Azienda ULSS 22 Bussolengo.

### Bibliografia essenziale

1. Hewitson P, Glasziou P, Irwig L, Towler B, Watson E: *Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test*. Hemocult. Cochrane Database Syst Rev, 2007; (1): CD001216.
2. Kahi CJ, Rex DK, Imperiale TF: *Screening, surveillance, and primary prevention for colorectal cancer: a review of the recent literature*. Gastroenterology 2008; 135: 380-99.
3. Zorzi M, Falcini F, Fedato C, et al: *Screening for colorectal cancer in Italy: 2006 survey*. Epidemiol Prev 2008; 32 (Suppl 1): 55-68.
4. Nakama H, Zhang B, Fattah AS: *A cost-effective analysis of the optimum number of stool specimens collected for immunochemical occult blood screening for colorectal cancer*. Eur J Cancer 2000; 36: 647-50.
5. Chen LS, Liao CS, Chang SH, Lai HC, Chen TH: *Cost-effectiveness analysis for determining optimal cut-off of immunochemical faecal occult blood test for population-based colorectal cancer screening (KCIS 16)*. J Med Screen 2007; 14: 191-9.
6. Guittet L, Launoy G: *Diagnostic accuracy of immunochemical faecal occult blood tests according to number of samples and positivity threshold*. J Med Screen 2008; 15: 48-9.
7. Levi Z, Rozen P, Hazazi R, et al: *A quantitative immunochemical faecal occult blood test for colorectal neoplasia*. Ann Intern Med 2007; 146: 244-55.
8. Vilkin A, Rozen P, Levi Z, et al: *Performance characteristics and evaluation of an automated-developed and quantitative, immunochemical, faecal occult blood screening test*. Am J Gastroenterol 2005; 100: 2519-25.
9. Nakama H, Zhang B, Zhang X: *Evaluation of the optimum cut-off point in immunochemical occult blood testing in screening for colorectal cancer*. Eur J Cancer 2001; 37: 398-401.
10. UK Colorectal Cancer Screening Pilot Group: *Results of the first round of a demonstration pilot of screening for colorectal cancer in the United Kingdom*. BMJ 2004; 329: 133-5.
11. Federici A, Giorgi Rossi P, Borgia P, Bartolozzi F, Farchi S, Gausticchi G: *The immunochemical faecal occult blood test leads to higher compliance than the guaiac for colorectal cancer screening programmes: a cluster randomized controlled trial*. J Med Screen 2005; 12: 83-8.
12. Van Rossum LG, van Rijn AF, Laheij RJ, et al: *Random comparison of guaiac and immunochemical faecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population*. Gastroenterology 2008; 135: 82-90.
13. Guittet L, Bouvier V, Mariotte N, et al: *Comparison of a guaiac based and an immunochemical faecal occult blood test in screening for colorectal cancer in a general average risk population*. Gut 2007; 56: 210-4.

---

## PREVENZIONE PRIMARIA E SECONDARIA DEL CARCINOMA DELLA CERVICE: LO STUDIO PREGIO E GLI STUDI DI PREVALENZA

Francesca Maria Carozzi, Massimo Confortini, Cristina Sani, Francesco Mirri, Paolo Viacava, Aurora Assunta Scarfanti, Marco Zappa, Leonardo Ventura, Giulia Venturini, Maria Grazia Santini



## 1. Introduzione

Il carcinoma della cervice uterina è il primo cancro ad essere riconosciuto dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) come riconducibile nella quasi totalità dei casi (99,7%) ad un'infezione virale: quella da tipi oncogeni di HPV (Human Papilloma Virus).

Si stima che oltre il 50% delle donne sessualmente attive si infetti durante la vita con HPV ad alto rischio oncogeno. Solo in una minoranza dei casi, tuttavia, tali infezioni progrediscono verso le lesioni precancerose con una trasformazione in carcinoma invasivo (1, 2) che richiede alcuni decenni.

La disponibilità di vaccini contro l'HPV rappresenta un importante strumento per la prevenzione primaria del carcinoma della cervice uterina da affiancare alla prevenzione secondaria, basata sullo screening, che dovrà comunque proseguire, dal momento che il vaccino disponibile non previene la totalità delle infezioni da HPV ad alto rischio.

I vaccini hanno dimostrato un'efficacia di oltre il 95% nella prevenzione delle infezioni e delle lesioni precancerose di alto grado quando somministrati in donne che non avevano contratto l'infezione. L'indicazione d'uso del vaccino, basata sulla dimostrazione di efficacia in donne di età compresa tra i 16 e i 26 anni, associata all'incertezza sulla durata della protezione ha suggerito, per la somministrazione, un'età anteriore all'inizio dei rapporti sessuali, ma non di troppo precedente ad essi (cioè 11-12 anni) quale migliore opzione per organizzare campagne di immunizzazione di massa.

Analogamente ai programmi organizzati di prevenzione, è importante che anche la vaccinazione contro l'HPV sia gestita nell'ambito del Sistema Sanitario Nazionale.

L'offerta attraverso i servizi vaccinali consente infatti di limitare le disuguaglianze, organizzare e gestire il monitoraggio dei vaccinati e stimare il futuro impatto della vaccinazione.

La vaccinazione delle ragazze tra 14 e 26 anni di età viene considerata come target secondario e viene sottolineata la necessità di maggiori dati di costo-efficacia, sia per questa popolazione che per i giovani maschi. Inoltre, viene riportato come la vaccinazione in questa fascia di età avrà probabilmente un impatto di salute più limitato, ed è importante che non faccia deviare le risorse destinate alla vaccinazione delle pre-adolescenti. È probabile che il vaccino HPV sia altamente immunogeno per entrambi i sessi, ma, contrariamente a quanto avviene nel tratto riproduttivo femminile, i genitali maschili esterni non sono bagnati da muco contenente anticorpi e questo potrebbe far risultare la vaccinazione nei maschi meno efficace nel prevenire l'infezione da HPV rispetto alla sua

efficacia nel sesso femminile. Comunque, poiché per la stabilizzazione di un'infezione HPV si ritiene necessaria la presenza di un'abrasione della cute e di un'esposizione dello strato basale dell'epitelio, è anche plausibile che la trasudazione corporea dovuta ad un'abrasione potrebbe essere sufficiente per conferire protezione anche nel sesso maschile (3).

L'approvazione dei vaccini contro l'HPV da parte delle principali autorità regolatrici mondiali, e la successiva commercializzazione, è stata più rapida rispetto anche alle migliori previsioni, determinando la necessità di prendere subito decisioni anche in mancanza di alcune informazioni chiave per l'identificazione della migliore strategia da attuare. In tale contesto è importante pianificare le azioni di verifica necessarie per valutare l'impatto della vaccinazione e l'efficacia degli interventi realizzabili in quest'ambito.

Analogamente a quanto accade per qualunque programma di vaccinazione o di prevenzione, per decidere una strategia è necessario disporre di dati epidemiologici nazionali, dati di frequenza, gravità e costi della malattia prevenibile, che consentano di stimare il possibile impatto della vaccinazione nei diversi gruppi di popolazione e di valutarne il profilo costo/beneficio.

Da qui l'importanza di attivare studi per caratterizzare più accuratamente la storia naturale dell'infezione da HPV nella nostra popolazione, al fine anche di valutare l'impatto di un programma di vaccinazione sull'incidenza e prevalenza delle infezioni e in secondo luogo sul numero di Pap test anormali o di displasie che necessitano oggi di indagini di approfondimento o di trattamento e che generano importanti costi per il servizio sanitario e notevoli disagi psicologici alle donne. Inoltre l'impatto della vaccinazione sull'epidemiologia e il carico di infezioni e malattia per i tipi di HPV non coperti dal vaccino non è definita. Ci sono alcuni dati che suggeriscono una cross-protezione contro gli HPV strettamente correlati ai tipi di HPV presenti nel vaccino.

La possibilità del rimpiazzo dei tipi non contenuti nel vaccino con altri tipi oncogeni emergenti come causa di malattia è un argomento che deve essere valutato.

In particolare è emersa la necessità di ottenere ulteriori dati tra cui:

- dati nazionali sulla prevalenza delle infezioni da HPV ad alto rischio nelle ragazze e donne di età inferiore ai 25 anni (età di inizio dello screening organizzato);
- dati di compliance alla vaccinazione nelle donne tra 18 e 25 anni, cui ad oggi non viene attivamente offerta alcuna vaccinazione;
- possibili ricadute della vaccinazione sui programmi di screening, che non potranno essere modificati nel bre-

ve termine neanche per le donne vaccinate, visto che il 30% dei carcinomi della cervice è attribuibile a tipi di HPV che non sono prevenibili con la vaccinazione.

Un punto cruciale riguarda anche la parte metodologica delle analisi molecolari. Una grande varietà di nuovi test per l'individuazione della presenza e genotipizzazione di HPV oncogeni è disponibile sul mercato (4, 5, 6). Le differenze in termini di prevalenza relativa dei vari tipi di HPV tra le popolazioni, riscontrata in vari studi, è da una parte certamente correlata a caratteristiche peculiari delle popolazioni analizzate, quali fattori immunogenici dell'ospite, polimorfismi nel sistema HLA (*Human Leukocyte Antigen*), ma anche e soprattutto all'uso di metodi di genotipizzazione che utilizzano differenti set di primer (MY09/11, GP05+/06+, SPF10, PGMY). Queste differenti primer non amplificano tutti i tipi di HPV esattamente con la stessa sensibilità e queste differenze rimangono una potenziale fonte di variabilità nei diversi studi, in particolar modo per i tipi diversi da 16 e 18. La sensibilità analitica e la specificità dei vari metodi deve essere oggetto di precise valutazioni comparative e questo permetterà di assicurare che le metodologie usate per valutare la prevalenza, l'efficacia dei vaccini e le strategie di prevenzione della malattia siano accurate e confrontabili nelle varie parti del mondo. Per questo motivo negli studi in corso coordinati dall'ISPO e/o finanziati dal Ministero del Welfare a livello nazionale è stata presa la decisione di seguire la metodologia utilizzata negli studi dell'*International Agency for Research on Cancer* (IARC), in modo da rendere comparabili i risultati nazionali con quelli mondiali.

## 2. Gli studi in corso

### 2.1 Lo studio PreGio

Il progetto PreGio (Prevenzione Giovani), finanziato dal Ministero del Welfare è coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità (Centro Nazionale Epidemiologico, Sorveglianza e Promozione della Salute). Gli obiettivi principali dello studio possono essere così riassunti:

- realizzare un'indagine CAP (conoscenza, attitudine e pratica) sulla prevenzione primaria e secondaria del carcinoma della cervice uterina e sull'accettabilità della vaccinazione in un campione di donne di età compresa tra 18 e 26 anni;
- stimare la prevalenza di infezione da tipi oncogeni di HPV in donne di età 18-26 anni;
- valutare la fattibilità dell'offerta vaccinale in donne tra 18 e 26 anni.

Per raggiungere questi obiettivi, in sei regioni italiane (Piemonte, Emilia-Romagna, Toscana, Lazio, Abruzzo e Campania) sono state selezionate, dalle liste anagrafiche, 2.500 donne di età 18-26 anni.

In particolare la Toscana contribuisce allo studio arruolando circa 200 donne suddivise in due gruppi: 100 donne in età pre-screening (18-24 anni) e 100 donne in età di screening (25-26) che a loro volta sono state randomizzate in "gruppo vaccino" e "gruppo non vaccino". Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico dell'Istituto Superiore di Sanità e dal Comitato Etico locale dell'Azienda USL 10 Firenze.

Tutte le donne hanno ricevuto un invito per recarsi presso gli ambulatori dei servizi di screening dell'ISPO per un colloquio sulla prevenzione primaria e secondaria del carcinoma della cervice uterina e per un Pap test gratuito.

La lettera propone una data e un orario prestabiliti per l'incontro, ma è stato indicato un numero telefonico per modificare l'appuntamento in caso di indisponibilità da parte della donna.

Viene, inoltre, proposto di effettuare un test HPV per la ricerca del Papilloma Virus, il cui risultato sarà inviato a casa al termine dell'arruolamento. Inoltre, prima del colloquio ad un sottogruppo di donne viene proposto un questionario per l'indagine CAP, della durata di circa 20 minuti. Alle donne del "gruppo vaccino" viene offerta la possibilità di effettuare la vaccinazione contro l'HPV presso i servizi vaccinali dell'Azienda USL 10 Firenze.

I medici di famiglia hanno ricevuto l'elenco nominale delle proprie assistite invitate a partecipare per poter agevolare la sensibilizzazione dell'utenza e di conseguenza aumentare il tasso di adesione allo studio.

I risultati di questo studio permetteranno di ottenere:

- un modello di offerta vaccinale e vaccinazione per donne in età pre-screening e nei primi due anni dall'inizio dello screening;
- l'identificazione della modalità di costruzione di un'anagrafe vaccinale delle donne vaccinate da interfacciare con i centri di screening;
- la descrizione della conoscenza, attitudine e pratica delle donne in età 18-26 anni rispetto alla vaccinazione contro l'HPV e l'identificazione del grado di accettabilità e di eventuali ostacoli e criticità all'offerta vaccinale.

Il successo di questo progetto riveste particolare importanza per la sanità pubblica, per raccogliere dati che permettano di programmare al meglio le future attività di prevenzione primaria e secondaria del cervicocarcinoma nel nostro paese.

## 2.2 Gli studi di prevalenza e genotipizzazione delle infezioni da HPV: risultati preliminari

La distribuzione tipo-specifica degli HPV oncogeni nella popolazione generale presenta alcune variazioni a livello internazionale (7) e al momento la distribuzione delle infezioni da HPV in Italia non è completamente nota.

A livello nazionale i dati certamente più rappresentativi, per le donne in età di screening, derivano dal trial randomizzato NTCC (Nuove Tecnologie per lo Screening del Cancro Cervicale). In tale ambito oltre 45.000 donne di 25-60 anni, aderenti a nove programmi di screening organizzato (Torino, Trento, Padova, Verona Soave, Bologna, Imola, Ravenna, Firenze e Viterbo) sono state testate con Hybrid Capture 2 (HC2) che individua 13 tipi di HPV ad alto rischio. Nei dati sulla prima fase di reclutamento la proporzione di positive era complessivamente del 9,0% e diminuiva con l'età in modo praticamente lineare dal 15,4% nella fascia 25-29 al 4,6% nella fascia 55-60 (7). Esistono invece al momento pochi dati di prevalenza nelle adolescenti e giovani adulte (15-24 anni) e sulla distribuzione dei tipi sia nella fascia giovanile che in quella in età di screening. Per colmare queste lacune e avere così un quadro esaustivo sono attualmente in corso numerosi studi sia a livello nazionale che regionale.

In particolare per quanto riguarda la prevalenza di HPV nelle ragazze e donne di età inferiore ai 25 anni, è attualmente in corso in Toscana uno studio, "Storia naturale delle infezioni da HPV in una coorte di donne di età compresa tra 18-24 anni" in cui circa 1.000 giovani donne in età pre-screening vengono reclutate in tre diverse aree (Firenze, Valdarno Aretino e Viareggio). Lo studio, indicato di seguito come "1.000 donne 18-24", finanziato da GSK (GlaxoSmithKline) e approvato dai Comitati Etici Locali

delle tre aree coinvolte, è iniziato nel 2007 e ha completato la fase di arruolamento nelle tre diverse aree.

Lo studio ha come obiettivo quello di valutare la prevalenza dell'infezione da HPV con identificazione dei genotipi, la persistenza del virus nelle donne risultate positive, il tasso di nuove infezioni e di fornire dati sulla clearance delle infezioni e sulle infezioni incidenti. All'arruolamento, oltre al prelievo per Pap test e test HPV, le aderenti sono state invitate a compilare un questionario legato alle abitudini sessuali e ad altri fattori di rischio, quali il fumo, l'uso di contraccettivi orali e l'uso del preservativo. Il questionario autogestito e anonimo sui maggiori fattori di rischio dell'infezione è stato compilato dalla totalità delle arruolate.

I dati preliminari dello studio evidenziano che la presenza di HPV ad alto rischio è sostanzialmente simile a Firenze e nella zona costiera di Viareggio, mentre appare più bassa ad Arezzo. La prevalenza di HPV a basso rischio invece è sostanzialmente simile nelle tre aree.

In questo Rapporto vengono riportati i risultati preliminari di prevalenza per la zona di Firenze. In particolare, i dati per la fascia 18-24 anni sono relativi alle arruolate a Firenze nello studio "1.000 donne 18-24", mentre i dati di prevalenza per le donne in età di screening si riferiscono alle donne arruolate a Firenze nella prima fase dello studio NTCC.

Nella tabella 1 e nella figura 1 sono riportati i dati preliminari della prevalenza di HPV ad alto rischio (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 e 68) a Firenze per fasce di età. Come atteso, la prevalenza è più alta nella fascia 18-24, circa il 21%, e poi diminuisce passando al 15% nella fascia 25-29 fino ad arrivare a circa il 4,6% nella fascia 55-60. Questo trend corrisponde ad un andamento tipico dei paesi sviluppati, in particolare in Europa e in Nord America.

Anche la distribuzione tipo-specifica degli HPV oncogeni nella popolazione generale presenta variazioni a

Tabella 1 - Prevalenza HPV per età in 500 donne (18-24 anni) e 4.000 donne (25-60 anni) rispettivamente

Gruppi di età (anni)	HPV infezioni (%)
18-24	20,8
25-29	15,4
30-34	14,2
35-39	8,9
40-44	9,0
45-49	6,3
50-54	5,2
55-60	4,6

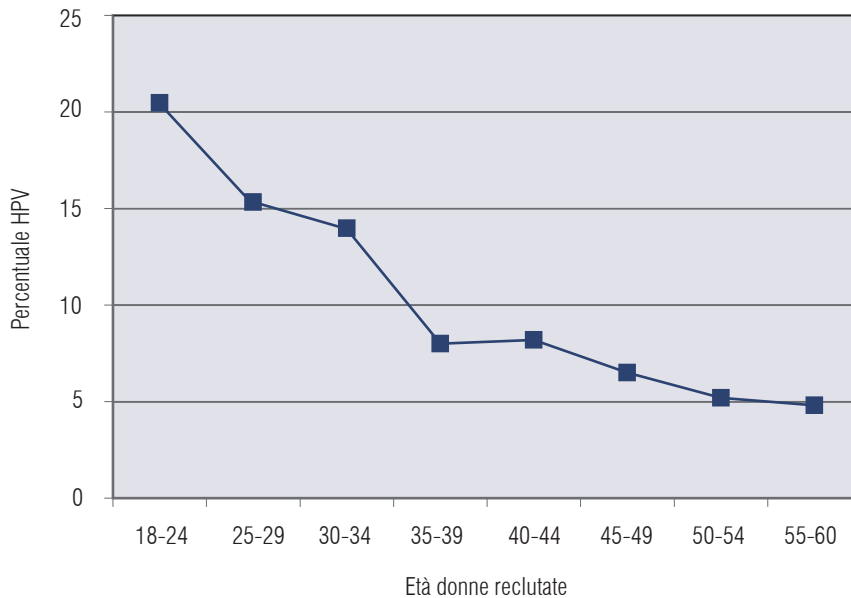


Figura 1 - Prevalenza HPV per età in 500 donne (18-24 anni) e 4.000 donne (25-60 anni)

livello internazionale. In un'analisi pooled dello IARC la frequenza relativa di HPV 16 tra le infettate risultava più alta in Europa rispetto agli altri continenti (8).

Nella tabella 2 sono riportati i dati preliminari della prevalenza tipo-specifica delle donne arruolate a Firenze nello studio "1.000 donne 18-24". HPV 16 risulta il tipo

Tabella 2 - Prevalenza tipo-specifica (HPV-HR) in donne di età 18-24 anni a Firenze

HPV-HR genotipi	Prevalenza tipo specifica sul totale delle donne arruolate (%)	Prevalenza tipo specifica sul totale dei positivi (%)
	18-24 anni	
16	10,3	49,5
18	1,5	7,1
26	-	-
31	3,3	15,9
33	0,7	3,53
35	0,4	1,8
39	0,5	2,6
45	1,1	5,3
51	2,4	11,5
52	0,4	1,7
53	0,7	3,5
56	2,8	13,2
58	1,7	7,9
59	0,9	4,4
66	2,0	9,7
68	-	-
73	-	-
82	0,2	0,9

più rappresentato, seguito da HPV 31 (circa il 16%) e da HPV 56 (circa il 13%) e poi dai tipi 51, 58 e 18.

Nella tabella 3 sono riportati i risultati preliminari sulla genotipizzazione delle donne arruolate a Firenze nella prima fase dello studio NTCC, calcolata sul numero di HPV-HR (HPV-High Risk) totali. Tra le donne HPV positive l'HPV 16 risulta il tipo più frequente, seguito da HPV 31 (circa il 13%) e da HPV 66 (circa l'8%) e poi dai tipi 45, 39, 56 e 18.

Per quanto riguarda la distribuzione dei tipi di HPV nelle lesioni di alto grado riportiamo i dati di uno studio precedente sempre condotto a Firenze su 117 donne con CIN2+ identificate nel corso dello screening (9), in cui il 67% presentava HPV 16, seguito da HPV 31 (12%) e da HPV 18 (6%).

I dati definitivi relativi alla genotipizzazione di tutte le donne positive per HPV-HR, arruolate sia nello studio NTCC che nello studio "1.000 donne 18-24", permet-

terà di fornire importanti indicazioni sulla prevalenza per età degli HPV oncogeni, di conoscere la storia naturale dell'infezione e di valutare, su un'ampia casistica, la distribuzione dei tipi nelle alterazioni citologiche e nelle lesioni intraepiteliali.

La conclusione degli studi riportati permetterà inoltre di avere una maggior conoscenza sul possibile impatto dei vaccini HPV sul carico di infezioni e di lesioni prevenibili e sull'accettabilità dell'offerta vaccinale in una fascia di età normalmente non soggetta a campagne vaccinali.

Il vaccino non sostituirà lo screening, ma lo screening dovrà probabilmente modificarsi. Con la diminuzione dell'incidenza e della prevalenza della malattia sarà importante valutare l'impatto sul numero totale di anomalie citologiche e individuare la migliore strategia di screening in una popolazione vaccinata (età di intervento, tipo di test, intervalli tra i test, procedure di follow-up) per minimizzare le procedure non necessarie e i costi.

Tabella 3 - Dati preliminari sulla genotipizzazione in donne HPV-HR positive di età 25-60 anni a Firenze

HPV-HR genotipi	Genotipi HPV-HR sul totale dei positivi (%)
	25-60 anni
16	31,2
18	5,4
26	0,1
31	12,9
33	3,5
35	2,2
39	5,9
45	6,4
51	4,1
52	3,5
53	1,9
56	5,7
58	3,5
59	1,7
66	8,2
68	1,8
73	0,9
82	0,8

## Bibliografia essenziale

1. IARC Monograph Working Group, et al: *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans*. Vol. 90: *Human Papillomaviruses*. Lyon, International Agency for Research in Cancer, 2007.
2. Munoz N, Castellsague X, de Gonzales AB, Gissmann L. Chapter 1: *HPV in the etiology of human cancer*. *Vaccine* 2006; 24: 1-10.
3. Carozzi FM: *Biological basis for HPV vaccines*. *Epidemiol Prev*. 2007 March-June; 31 (2-3): 92-9.
4. Pagliusi SR, Teresa AM: *Efficacy and other milestones for human Papillomavirus vaccine introduction*. *Vaccine* 2004; 23: 569-78.
5. Jacobs MV, de Roda Husman AM, van den Brule AJC, Snijders PJ, Meijer CJ, Walboomers JM: *Group-specific differentiation between high- and low-risk human Papillomavirus genotypes by general primer-mediated PCR and two cocktails of oligonucleotide probes*. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 901-5.
6. Van den Brule AJ, Pol R, Franssen-Daalmeijer N, Schouls LM, Meijer CJ, Snijders PJ: *GP5+/6+ PCR followed by reverse line blot analysis enables rapid and high-throughput identification of human Papillomavirus genotypes*. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 779-87.
7. Ronco G, Segnan N, Giorgi Rossi P, et al: *Human Papillomavirus testing and liquid-based cytology in primary cervical screening: results at recruitment from the new technologies for cervical cancer randomized controlled trial*. *J Natl Cancer Inst*. 2006 Jun 7; 98 (11): 765-74.
8. Clifford G, Franceschi S, Diaz M et al: Chapter 3: *HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases*. *Vaccine* 2006; 24 (Suppl 3): 26S-34S.
9. Carozzi FM, Confortini M, Cecchini S, et al: *Triage with human Papillomavirus testing of women with cytologic abnormalities prompting referral for colposcopy assessment*. *Cancer Cytopathology* 2005 Feb 25; 105 (1): 2-7.



---

I PROGRAMMI AZIENDALI PER LO  
SCREENING ONCOLOGICO  
IN TOSCANA





## Azienda USL 1 Massa e Carrara

### SCREENING MAMMOGRAFICO

Responsabile Organizzativo:	Dr. Bruno Bianchi, Responsabile Zona-Distretto delle Apuane
Responsabile Clinico:	Dr. Giorgio Lambruschi, U.O. Radiodiagnostica, S.O. Massa
Responsabile Valutativo:	Dr. Giorgio Lambruschi, U.O. Radiodiagnostica, S.O. Massa
Collaboratori:	Dr.ssa Francesca Potenza, Presidio Distrettuale di Carrara Centro I.P. Laura Farina, Presidio Distrettuale di Carrara Centro Sig.ra Anna Ricci, Presidio Distrettuale di Carrara Centro Sig.ra Giorgia Bertuccelli, Presidio Distrettuale di Carrara Centro Dr. Guglielmo Tornabene, U.O. Tecnologie e Procedure Informatiche, Centro Direzionale, Carrara Sig. Walter Sbrana, Presidio Distrettuale Massa Centro Città

### Fisico Referente

Dr. Mauro Bergamini, Responsabile Fisica Sanitaria, S.O. Carrara

### SCREENING CERVICALE

Responsabile Organizzativo:	Dr. Ubaldo Bola, Direttore U.O. Attività Sanitarie di Comunità, Presidio Distrettuale di Pontremoli
Responsabile Clinico:	Dr. Paolo Migliorini, Direttore U.O. Ostetricia e Ginecologia, Dipartimento Materno Infantile OPA
Responsabile Valutativo:	Dr. Flavio Pietrini, U.O. Anatomia e Istologia Patologica, S.O. Carrara
Collaboratori:	Dr. Giovanni Maggini, Referente 2° livello U.O. Ostetricia e Ginecologia, Dipartimento Materno Infantile OPA Dr.ssa Donatella Romagna, U.O. Attività Sanitarie di Comunità, Presidio Distrettuale di Montignoso Dr.ssa Cristina Nicolai, Citopatologa Referente per lo Screening, S.O. Carrara Dr. Guglielmo Tornabene, U.O. Tecnologie e Procedure Informatiche, Centro Direzionale, Carrara Sig.ra Francesca Lo Giudice, Coordinatore Funzioni Amministrative, Centro Screening, Carrara Sig.ra Silvia Balloni, U.O. Sistema Informativo, Centro Direzionale, Carrara

### SCREENING COLORETTALE

Responsabile Organizzativo:	Dr. Ubaldo Bola, Direttore U.O. Attività Sanitarie di Comunità, Presidio Distrettuale di Pontremoli
Responsabile Clinico:	Dr. Franco Pincione, Responsabile Servizio Endoscopia Digestiva, S.O. Carrara
Responsabile Valutativo:	Dr.ssa Mila Panichi, U.O. Analisi Chimico Cliniche, S.O. Carrara
Collaboratori:	Dr. Giovanni Ceccarelli, Servizio Endoscopia Digestiva, S.O. Massa Dr. Guglielmo Tornabene, U.O. Tecnologie e Procedure Informatiche, Centro Direzionale, Carrara Sig.ra Francesca Lo Giudice, Coordinatore Funzioni Amministrative, Centro Screening, Carrara Sig.ra Silvia Balloni, U.O. Sistema Informativo, Centro Direzionale, Carrara

---

## Azienda USL 2 Lucca

---

### SCREENING MAMMOGRAFICO

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

### Fisico Referente

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

### SCREENING CERVICALE

Responsabile Organizzativo: Dr.ssa Laura Pfanner, U.O. Anatomia Patologica, P.O. Campo di Marte, Lucca  
Responsabile Clinico: Dr. Alessandro Melani, U.O. Ostetricia e Ginecologia, P.O. Campo di Marte, Lucca  
Responsabile Valutativo: Dr. Sergio Coccioli, U.O. Epidemiologia, Centro Direzionale  
Collaboratori: Dr.ssa Daniela Giorgi, U.O. Epidemiologia, Centro Direzionale  
Dr. Mariano Pellico, U.O. Ostetricia e Ginecologia, P.O. Campo di Marte, Lucca  
Dr.ssa Lucia Vecoli, U.O. Ostetricia e Ginecologia, P.O. Campo di Marte, Lucca

### SCREENING COLORETTALE

Responsabile Organizzativo: Dr. Giovanni Finucci, U.O. Endoscopia Chirurgica, P.O. Campo di Marte, Lucca  
Responsabile Clinico: Prof. Giovanni Guajana, U.O. Chirurgia Generale, P.O. Campo di Marte, Lucca  
Responsabile Valutativo: Dr. Sergio Coccioli, U.O. Epidemiologia, Centro Direzionale  
Collaboratori: Dr.ssa Daniela Giorgi, U.O. Epidemiologia, Centro Direzionale

## Azienda USL 3 Pistoia

---

### SCREENING MAMMOGRAFICO

Responsabile Organizzativo:	Dr. Patrizio Pacini, U.O. Radiologia, Zona Pistoia
Responsabile Clinico:	Dr. Patrizio Pacini, U.O. Radiologia, Zona Pistoia
Responsabile Valutativo:	Dr. Maurizio Rapanà, F.I. di Epidemiologia
Referente Zona Val di Nievole:	Dr. Giuseppe Cristiano, U.O. Radiologia, Zona Val di Nievole
Collaboratori:	A.S. Lucia Ieri, U.F.C. Assistenza Comunitaria di Comunità C.S. Susi Ferrari

### Fisico Referente

Dr. Luca Bernardi, U.O. Fisica Sanitaria

### SCREENING CERVICALE

Responsabile Organizzativo:	Dr.ssa Paola Delia Marini, U.F.S. Consultoriale, Zona Val di Nievole
Responsabile Clinico:	Dr.ssa Paola Delia Marini, U.F.S. Consultoriale, Zona Val di Nievole
Responsabile Valutativo:	Dr. Maurizio Rapanà, F.I. di Epidemiologia
Referente Zona Pistoia:	Dr.ssa Paola Apicella, U.O. Anatomia Patologica
Collaboratori:	A.S. Lucia Ieri, U.F.C. Assistenza Comunitaria di Comunità C.S. Susi Ferrari

### SCREENING COLORETTALE

Responsabile Organizzativo:	Dr. Ettore Torelli, Sezione Endoscopia Digestiva, Zona Pistoia
Responsabile Clinico:	Dr. Ettore Torelli, Sezione Endoscopia Digestiva, Zona Pistoia
Responsabile Valutativo:	Dr. Maurizio Rapanà, F.I. di Epidemiologia
Referente Zona Val di Nievole:	Dr. Alessandro Natali, Sezione Gastroenterologia, Zona Val di Nievole
Collaboratori:	A.S. Lucia Ieri, U.F.C. Assistenza Comunitaria di Comunità C.S. Susi Ferrari

---

## Azienda USL 4 Prato

---

### SCREENING MAMMOGRAFICO

Responsabile Organizzativo: Dr. Alessandro Battaglia, Responsabile Centro Prevenzione Oncologica, Prato  
Responsabile Clinico: Dr.ssa Anna Cruciani, Responsabile Senologia Radiologica  
Responsabile Valutativo: Dr.ssa Cristina Epifani, U.O. Epidemiologia

### Fisico Referente

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

### SCREENING CERVICALE

Responsabile Organizzativo: Dr. Alessandro Battaglia, Responsabile Centro Prevenzione Oncologica, Prato  
Responsabile Clinico: Dr. Paolo Giusti, Responsabile Screening Cervicale Centro Prevenzione Oncologica, Prato  
Responsabile Valutativo: Dr.ssa Cristina Epifani, U.O. Epidemiologia

### SCREENING COLORETTALE

Responsabile Organizzativo: Dr. Alessandro Battaglia, Responsabile Centro Prevenzione Oncologica, Prato  
Responsabile Clinico: Dr. Alberto Candidi Tommasi, Responsabile Sezione Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva  
Responsabile Valutativo: Dr.ssa Cristina Epifani, U.O. Epidemiologia  
Responsabile Endoscopia Operativa: Dr. Marcello Campaioli, Sezione Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva

## Azienda USL 5 Pisa

---

### SCREENING MAMMOGRAFICO

Responsabile Organizzativo: Dr. Sabino Cozza, Responsabile Area Funzionale di Radiologia, U.O. Radiologia, P.O. Santa Maria Maddalena, Volterra

Responsabile Clinico: Dr.ssa Maria Cristina Cossu, U.O. Radiologia 2, P.O. Cisanello, AOU Pisana

Responsabile Valutativo: Dr.ssa Maida Perco, Responsabile U.O. Epidemiologia, Centro Direzionale

### Fisico Referente

Dr. Mauro Lazzeri, Servizio Fisica Sanitaria, P.O. Santa Chiara, AOU Pisana

### SCREENING CERVICALE

Responsabile Organizzativo: Dr. Mauro Maccari, Responsabile Zona Pisana

Responsabile Clinico: Dr.ssa Sandra Allegretti, U.O. Ostetricia e Ginecologia, P.O. Felice Lotti, Pontedera

Responsabile Valutativo: Dr.ssa Maida Perco, Responsabile U.O. Epidemiologia, Centro Direzionale

### SCREENING COLORETTALE

Responsabile Organizzativo: Dr. Gianluigi Venturini, Responsabile Area Medica, U.O. Medicina Generale 1, P.O. Felice Lotti, Pontedera

Responsabile Clinico: Dr. Vito Calvaruso, Responsabile Sezione Endoscopia Digestiva e Operativa, P.O. Felice Lotti, Pontedera

Responsabile Valutativo: Dr.ssa Maida Perco, Responsabile U.O. Epidemiologia, Centro Direzionale

---

## Azienda USL 6 Livorno

---

### SCREENING MAMMOGRAFICO

Responsabile Organizzativo: Dr. Paolo Lopane, Responsabile Corat  
Responsabile Clinico: Dr. Andrea Bardelli, Corat  
Responsabile Valutativo: Dr. Carlo Maffei, Responsabile Sezione Epidemiologia

### Fisico Referente

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

### SCREENING CERVICALE

Responsabile Organizzativo: Dr. Paolo Lopane, Responsabile Corat  
Responsabile Clinico: Dr. Ettore Simoncini, Ginecologo Convenzionato Azienda USL  
Responsabile Valutativo: Dr. Carlo Maffei, Responsabile Sezione Epidemiologia

### SCREENING COLORETTALE

Responsabile Organizzativo: Dr. Paolo Lopane, Responsabile Corat  
Responsabile Clinico: Dr. Giovanni Niccoli, Responsabile Sezione Gastroenterologia  
Responsabile Valutativo: Dr. Carlo Maffei, Responsabile Sezione Epidemiologia

## Azienda USL 7 Siena

---

### SCREENING MAMMOGRAFICO

Responsabile Organizzativo: Dr.ssa Angela Ciarrocchi, Centro Screening, Direzione Sanitaria  
Responsabile Clinico: Dr. Simone Giovanni Venezia, U.O. Radiologia, Ospedali Riuniti, Valdichiana  
Responsabile Clinico Zona Senese: Prof. Walter Renato Gioffré, Direttore Centro Interdipartimentale per la Ricerca Applicata in Senologia (CIRAS), Università degli Studi di Siena e Direttore S.C. Senologia AOU Senese, Policlinico Universitario Santa Maria alle Scotte  
Responsabile Valutativo: Dr. Roberto Turillazzi, Centro Screening, Direzione Sanitaria

### Fisico Referente

Dr. Mauro Sani, Direttore U.O.C. Fisica Sanitaria, AOU Senese

### SCREENING CERVICALE

Responsabile Organizzativo: Dr.ssa Angela Ciarrocchi, Centro Screening, Direzione Sanitaria  
Responsabile Clinico: Dr.ssa Elena Monti, Poliambulatorio, Distretto di Siena  
Responsabile Valutativo: Dr. Roberto Turillazzi, Centro Screening, Direzione Sanitaria

### SCREENING COLORETTALE

Responsabile Organizzativo: Dr.ssa Angela Ciarrocchi, Centro Screening, Direzione Sanitaria  
Responsabile Clinico: Dr. Paolo Galgani, Sezione Endoscopia Digestiva, Poggibonsi  
Responsabile Valutativo: Dr. Roberto Turillazzi, Centro Screening, Direzione Sanitaria



---

## Azienda USL 8 Arezzo

---

### SCREENING MAMMOGRAFICO

Responsabile Organizzativo:	Dr. Francesco Mirri, Responsabile Sezione Dipartimentale Attività Diagnostiche Cito-istologiche per gli Screening, Ospedale del Valdarno, Montevarchi
Responsabile Clinico:	Dr. Francesco D'Elia, Responsabile Sezione Diagnostica Pesante, Ospedale San Donato, Arezzo
Responsabile Valutativo:	Dr. Francesco Mirri, Responsabile Sezione Dipartimentale Attività Diagnostiche Cito-istologiche per gli Screening, Ospedale del Valdarno, Montevarchi
Collaboratori:	Dr. Bruno Lambruschini, Responsabile Tecnici Sanitari di Radiologia Medica e Organizzazione Unità Mobile Mammografica

### Fisico Referente

Dr. Mauro Sani, Direttore U.O.C. Fisica Sanitaria, AOU Senese

### SCREENING CERVICALE

Responsabile Organizzativo:	Dr. Francesco Mirri, Responsabile Sezione Dipartimentale Attività Diagnostiche Cito-istologiche per gli Screening, Ospedale del Valdarno, Montevarchi
Responsabile Clinico:	Dr. Giuseppe Cariti, Direttore U.O. Ostetricia e Ginecologia, Arezzo
Responsabile Valutativo:	Dr. Francesco Mirri, Responsabile Sezione Dipartimentale Attività Diagnostiche Cito-istologiche per gli Screening, Ospedale del Valdarno, Montevarchi

### SCREENING COLORETTALE

Responsabile Organizzativo:	Dr. Francesco Mirri, Responsabile Sezione Dipartimentale Attività Diagnostiche Cito-istologiche per gli Screening, Ospedale del Valdarno, Montevarchi
Responsabile Clinico:	Dr. Paolo Ceccatelli, U.O. Gastroenterologia, Ospedale San Donato, Arezzo
Responsabile Valutativo:	Dr. Francesco Mirri, Responsabile Sezione Dipartimentale Attività Diagnostiche Cito-istologiche per gli Screening, Ospedale del Valdarno, Montevarchi

## Azienda USL 9 Grosseto

### SCREENING MAMMOGRAFICO

Responsabile Organizzativo:	Dr.ssa Roberta Rosati, Coordinamento Screening, U.O. Epidemiologia, Ospedale della Misericordia, Grosseto
Responsabile Clinico I Livello:	Dr.ssa Alessandra Buonavia, U.O. Radiodiagnostica, Ospedale della Misericordia, Grosseto
Responsabile Clinico II Livello:	Dr. Renato Algeri, U.O. Oncologia, Ospedale della Misericordia, Grosseto
Responsabile Valutativo:	Dr. Paolo Piacentini, U.O. Epidemiologia, Direzione Sanitaria, Grosseto
Collaboratori:	Sig.ra Nada Mari, U.O. Radiodiagnostica, Ospedale della Misericordia, Grosseto Sig. Olinto Bartalucci, Direzione Generale, Grosseto

### Fisico Referente

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

### SCREENING CERVICALE

Responsabile Organizzativo:	Dr.ssa Roberta Rosati, Coordinamento Screening, U.O. Epidemiologia, Ospedale della Misericordia, Grosseto
Responsabile Clinico I Livello:	Dr. Armando Rossi, U.O. Anatomia Patologica, Ospedale della Misericordia, Grosseto
Responsabile Clinico II Livello:	Dr.ssa Laura Rossi, U.O. Ostetricia e Ginecologia, Ospedale della Misericordia, Grosseto
Responsabile Valutativo:	Dr. Paolo Piacentini, U.O. Epidemiologia, Direzione Sanitaria, Grosseto
Collaboratori:	Dr. Riccardo Motta, U.O. Ostetricia e Ginecologia, Ospedale della Misericordia, Grosseto Dr. Giorgio Ninci, U.O. Ostetricia e Ginecologia, Ospedale Sant'Andrea, Massa Marittima Ost. Fabiola Goracci, Colposcopia, Consultorio Grosseto Ost. Manuela Ricciardi, Colposcopia, Consultorio Grosseto Ost. Anna Sili, Colposcopia, U.O. Ostetricia e Ginecologia, Ospedale Sant'Andrea, Massa Marittima

### SCREENING COLORETTALE

Responsabile Organizzativo:	Dr.ssa Roberta Rosati, Coordinamento Screening, U.O. Epidemiologia, Ospedale della Misericordia, Grosseto
Responsabile Clinico I Livello:	Dr. Antonio Rechichi, U.O. Analisi Chimico Cliniche, Ospedale della Misericordia, Grosseto
Responsabile Clinico II Livello:	Dr. Sergio Quaranta, U.O. Gastroenterologia, Ospedale della Misericordia, Grosseto
Responsabile Valutativo:	Dr. Paolo Piacentini, U.O. Epidemiologia, Direzione Sanitaria, Grosseto
Collaboratori:	Dr. Andrea Salvetti, Referente MMG, Grosseto Dr. Roberto Farroni, Endoscopia, U.O. Chirurgia, Orbetello Dr. Marco Mazzinghi, Endoscopia, U.O. Chirurgia, Massa Marittima Dr. Tommaso Balestracci, Endoscopia, U.O. Chirurgia, Massa Marittima

---

## Azienda USL 10 Firenze

---

### SCREENING MAMMOGRAFICO

Responsabile Organizzativo:	Sig.ra Elisabetta Gentile, Responsabile U.O. Tecnico Professionale Area Radiologica, ISPO, Firenze
Responsabile Clinico:	Dr.ssa Catia Angiolini, S.C. Oncologia Medica, Ospedale Santa Maria Annunziata, Bagno a Ripoli
Responsabile Valutativo:	Dr.ssa Patrizia Falini, U.O.S. Valutazione Screening, ISPO, Firenze
Collaboratori:	Dr. Leonardo Ventura, U.O.S. Valutazione Screening, ISPO, Firenze

### Fisico Referente

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

### SCREENING CERVICALE

Responsabile Organizzativo:	Dr.ssa Anna Iossa, U.O. Prevenzione Secondaria Screening - CRR, ISPO, Firenze
Responsabile Clinico:	Dr. Mario Franchini, Divisione Ostetricia e Ginecologia, Ospedale Santa Maria Annunziata, Bagno a Ripoli
Responsabile Valutativo:	Dr.ssa Carmen Beatriz Visioli, U.O.S. Valutazione Screening, ISPO, Firenze
Collaboratori:	Ost. Carmelina Di Piero, U.O. Tecnico Professionale Area Infermieristica, ISPO, Firenze Sig.ra Paola Piccini, U.O.S. Valutazione Screening, ISPO, Firenze

### SCREENING COLORETTALE

Responsabile Organizzativo:	Dr.ssa Grazia Grazzini, U.O. Prevenzione Secondaria Screening - CRR, ISPO, Firenze
Responsabile Clinico:	Dr. Franco Franceschini, Chirurgia Generale II, Ospedale Santa Maria Annunziata, Bagno a Ripoli
Responsabile Valutativo:	Dr.ssa Carmen Beatriz Visioli, U.O.S. Valutazione Screening, ISPO, Firenze
Collaboratori:	Sig.ra Paola Piccini, U.O.S. Valutazione Screening, ISPO, Firenze Sig.ra Rosanna Ciacci, U.O. Prevenzione Secondaria Screening - CRR, ISPO, Firenze Sig.ra Manola Migliori, U.O. Prevenzione Secondaria Screening - CRR, ISPO, Firenze Sig.ra Assunta Zendron, ISPO, Firenze

Referente Azienda USL 10 Firenze: Dr. Daniele Romeo, Coordinatore Dipartimento Cure Primarie

## Azienda USL 11 Empoli

### SCREENING MAMMOGRAFICO

Responsabile Organizzativo:	Dr. Luigi Rossi, Responsabile U.O.S. Attività Distrettuale e Medicina Territoriale, Dipartimento Cure Primarie
Responsabile Clinico:	Dr. Sandro Santini, Direttore Dipartimento Diagnostica per Immagini, P.O. San Giuseppe, Empoli
Responsabile Valutativo:	Dr. Luigi Rossi, Responsabile U.O.S. Attività Distrettuale e Medicina Territoriale, Dipartimento Cure Primarie
Collaboratori:	Dr. Andrea Marrucci, Dipartimento Diagnostica per Immagini, P.O. San Giuseppe, Empoli Dr. Paolo Turini, Dipartimento Diagnostica per Immagini, P.O. San Pietro Igneo, Fucecchio Sig. Carlo Caponi, Dipartimento Diagnostica per Immagini, P.O. San Pietro Igneo, Fucecchio Sig.ra Debora Marovelli, Segreteria Screening, Dipartimento Cure Primarie Sig.ra Roberta Capecchi, Segreteria Screening, Dipartimento Cure Primarie

### Fisico Referente

Dr. Renzo Gamucci, Libero Professionista

### SCREENING CERVICALE

Responsabile Organizzativo:	Dr. Luigi Rossi, Responsabile U.O.S. Attività Distrettuale e Medicina Territoriale, Dipartimento Cure Primarie
Responsabile Clinico:	Dr. Mauro Biancalani, Responsabile U.O.C. Anatomia Patologica, P.O. San Giuseppe, Empoli
Responsabile Valutativo:	Dr. Luigi Rossi, Responsabile U.O.S. Attività Distrettuale e Medicina Territoriale, Dipartimento Cure Primarie
Collaboratori:	Sig.ra Debora Marovelli, Segreteria Screening, Dipartimento Cure Primarie Sig.ra Roberta Capecchi, Segreteria Screening, Dipartimento Cure Primarie Ost. Antonella Ciampalini, Dipartimento Professioni Infermieristiche Ost. Luana Gherardini, Dipartimento Professioni Infermieristiche

### SCREENING COLORETTALE

Responsabile Organizzativo:	Dr. Luigi Rossi, Responsabile U.O.S. Attività Distrettuale e Medicina Territoriale, Dipartimento Cure Primarie
Responsabile Clinico:	Dr. Massimiliano Biagini, Responsabile U.O.C. Gastroenterologia, P.O. Santa Verdiana, Castelfiorentino
Responsabile Valutativo:	Dr. Luigi Rossi, Responsabile U.O.S. Attività Distrettuale e Medicina Territoriale, Dipartimento Cure Primarie
Collaboratori:	Dr.ssa Vilma Mazzantini, Dipartimento Diagnostica di Laboratorio, P.O. San Giuseppe, Empoli Sig.ra Debora Marovelli, Segreteria Screening, Dipartimento Cure Primarie Sig.ra Roberta Capecchi, Segreteria Screening, Dipartimento Cure Primarie

---

## Azienda USL 12 di Viareggio

---

### SCREENING MAMMOGRAFICO

Responsabile Organizzativo:	Dr.ssa Aurora Assunta Scarfantoni, U.O.C. Anatomia Patologica, Ospedale Unico Versilia, Lido di Camaiore
Responsabile Clinico:	Dr.ssa Anna Grazia Valchera, U.O.C. Radiologia, Ospedale Unico Versilia, Lido di Camaiore
Responsabile Valutativo:	Dr.ssa Aurora Assunta Scarfantoni, U.O.C. Anatomia Patologica, Ospedale Unico Versilia, Lido di Camaiore
Collaboratori Clinici:	Dr. Fabrizio Erra, U.O.C. Radiologia, Ospedale Unico Versilia, Lido di Camaiore Dr. Riccardo Giuliani, U.O.C. Radiologia, Ospedale Unico Versilia, Lido di Camaiore

### Fisico Referente

Dr. Mauro Lazzeri, Servizio Fisica Sanitaria, P.O. Santa Chiara, AOU Pisana

### SCREENING CERVICALE

Responsabile Organizzativo:	Dr.ssa Aurora Assunta Scarfantoni, U.O.C. Anatomia Patologica, Ospedale Unico Versilia, Lido di Camaiore
Responsabile Clinico:	Dr. Guido Giovannardi, U.O.C. Ostetricia e Ginecologia, Ospedale Unico Versilia, Lido di Camaiore
Responsabile Valutativo:	Dr.ssa Aurora Assunta Scarfantoni, U.O.C. Anatomia Patologica, Ospedale Unico Versilia, Lido di Camaiore
Collaboratori:	Dr.ssa Cristina Mugnetti, U.F.S. Attività Consultoriali, Presidio Distrettuale Tabarracci, Viareggio

### SCREENING COLORETTALE

Responsabile Organizzativo:	Dr. Claudio Ciabattoni, Attività Distrettuale Area Nord, Distretto di Pietrasanta
Responsabile Clinico:	Dr. Umberto Ferro, U.O.C. Chirurgia Generale, Ospedale Unico Versilia, Lido di Camaiore
Responsabile Valutativo:	Dr. Claudio Ciabattoni, Attività Distrettuale Area Nord, Distretto di Pietrasanta



























Finito di stampare  
nel mese di dicembre 2008  
presso Giunti Industrie Grafiche S.p.A. - Prato  
per conto di Giunti O.S. Organizzazioni Speciali S.r.l.

