I PROGRAMMI DI SCREENING ONCOLOGICI DEL VENETO – Rapporto 2013-2014

I PROGRAMMI DI SCREENING ONCOLOGICI DEL VENETO

Rapporto 2013-2014

Regione del Veneto
Assessorato alle Politiche Sanitarie

Coordinamento Regionale Screening Oncologici
Servizio Promozione Sviluppo Igiene e Sanità Pubblica

I PROGRAMMI DI SCREENING ONCOLOGICI DEL VENETO

Rapporto 2013-2014

A cura di:
Manuel Zorzi, Chiara Fedato, Annamaria Del Sole, Anna Turrin, Susanna Baracco, Carla Cogo
CRSO - Coordinamento Regionale Screening Oncologici
Registro Tumori del Veneto

Ringraziamo gli Operatori che hanno contribuito alla raccolta dei dati, alla loro elaborazione e alla definizione degli indicatori.

Programma di screening cervicale
R. Mel, S. Di Camillo - ULSS 1; G. Orsingher - ULSS 2; M.A. Zanella, M. Perli - ULSS 3; S. Saccon - ULSS 4; N. Scomazzon - ULSS 5; B. Coria - ULSS 6; A. Grillo, T. Moretto - ULSS 7; G. Diacono - ULSS 8; L. Finotto - ULSS 9; A. Favaretto - ULSS 10; M. Lorio, F. Zago - ULSS 12; A. Montaguti - ULSS 13; M.L. Polo - ULSS 14; S. Callegaro - ULSS 15; M. Matteucci - ULSS 16; A. Bertazzo - ULSS 17; A. Stomeo, R. Buoso, N. Volpe - ULSS 18; A.M. Del Sole, R. Spitti - ULSS 19; I. Brunelli, M. Bonamini - ULSS 20; O. Dal Pezzo, K. Grego - ULSS 21; A. Ganassini - ULSS 22.

Programma di screening mammografico
R. Mel, P. Lazzaro – ULSS 1 Belluno; F. Campigotto, M. Cecchet - ULSS 2 Feltre; F. Cortese, M. Vialetto - ULSS 3; S. Saccon - ULSS 4; N. Scomazzon - ULSS 5; B. Coria – ULSS 6; A. Grillo, T. Moretto - ULSS 7; O. Bertipaglia, G. Diacono, S. Muraro - ULSS 8; M. Pieno, M. Bovo, C. Piovesan - ULSS 9; A. Favaretto - ULSS 10; M. Lorio – C. Munarin, ULSS 12; A. Montaguti, L. Bernardi - ULSS 13; M.L. Polo - ULSS 14; S. Callegaro - ULSS 15; N. Menegolli - ULSS 16; B. Brandalese - ULSS 17; A. Stomeo, C. Guerra, D. Gattazzo - ULSS 18; M. Bega, A.M. Del Sole – ULSS 19; F. Caumo, F. Farsirollo, M.C. Chioffi - ULSS 20; O. Dal Pezzo, K. Grego - ULSS 21; A. Ganassini - ULSS 22.

Programma di screening colorettale
R. Mel, A. Tison, B. Germanà – ULSS 1; M. Cecchet - ULSS 2; F. Monica, M. Minuzzo – ULSS 3; S. Saccon - ULSS 4; N. Scomazzon - ULSS 5; B. Coria - ULSS 6; A. Grillo, T. Moretto - ULSS 7; G. Diacono - ULSS 8; M. Pieno; C. Piovesan - ULSS 9; A. Favaretto - ULSS 10; F. Zago – ULSS 12; A. Montaguti - ULSS 13; M.L. Polo - ULSS 14; S. Callegaro - ULSS 15; F. Sambo - ULSS 16; M. Gennaro - ULSS 17; A. Stomeo, L. Zoli, G. Del Favero - ULSS 18; M.Pavan, A.M. Del Sole – ULSS 19; M.C. Chioffi - ULSS 20; O. Dal Pezzo, K. Grego - ULSS 21; A. Ganassini - ULSS 22.

Progetto grafico
Evidenzia immagine&comunicazione - Belluno

Stampa
CLEUP – Padova
xxxxxx 2015

Area Sanità e Sociale
Sezione Attuazione Programmazione Sanitaria – dr. C. Pilerci
Settore Promozione e Sviluppo Igiene e Sanità Pubblica – dr.ssa F. Russo
Coordinamento Regionale Screening Oncologici – dr. S. Cinquetti
Dorsoduro 39/A – 30123 Venezia
Tel. 041 2791352 – Fax 041 2791352
crso@regione.veneto.it

Prefazione

I programmi organizzati di screening incidono sempre più significativamente sul panorama della prevenzione della Regione Veneto e rappresentano una delle più vaste esperienze della Sanità Pubblica di iniziativa presenti sul territorio regionale. Uno dei punti di forza è il sistema di monitoraggio, che permette di rilevare non solo il numero di test eseguiti ogni anno ma anche di valutare gli esiti in termini di salute determinati dai programmi stessi nelle popolazioni coinvolte.
I dati continuano ad essere di grande rilievo: nel corso del 2014 gli inviti ai tre programmi sono stati superiori a un milione e le persone che hanno eseguito il test proposto sono state più di 730.000. Anche le popolazioni migranti sono state invitate con regolarità. Questi dati testimoniano l'enorme mole di attività che viene sostenuta stabilmente negli anni dai programmi di screening nella nostra Regione.
Questo Rapporto descrive i risultati dei tre Programmi di screening (mammella, cervice uterina e colon-retto) con riferimento al biennio 2013-2014; il documento si rivolge ai professionisti coinvolti nei programmi di screening e a tutti coloro che, a vario titolo, hanno il ruolo di prendere decisioni strategiche in materia di prevenzione.
In questo periodo, oltre a monitorare il consolidamento dei buoni risultati raggiunti, si è iniziato a misurare la ricaduta sulla salute della popolazione dei programmi di screening colorettale. Infatti, se già in uno studio regionale, presentato nel precedente Rapporto, era emersa una riduzione sensibile della mortalità da tumore del colon retto nelle prime aree del Veneto in cui tale programma era stato attuato, ora un nuovo studio mette in evidenza anche una riduzione dell'incidenza della malattia. Si tratta di una delle prime evidenze dell'impatto dello screening colorettale sulla salute della popolazione che, oltre ad essere motivo di grande soddisfazione, deve costituire un volano per il consolidamento dei volumi di lavoro e della qualità delle prestazioni fin qui già raggiunti.

All'orizzonte si profilano nuove sfide, evidenziate anche nel recente Piano Regionale della Prevenzione 2014-2018, che i programmi di screening regionali hanno già cominciato ad affrontare:
- l'introduzione in tutte le Aziende ULSS dell'utilizzo del test per la ricerca dell'HPV nello screening cervicale;
- la realizzazione di un percorso di diagnosi, sorveglianza e profilassi per le donne con rischio elevato per carcinoma mammario ereditario;
- il riorientamento dell'attività di prevenzione individuale eseguita spontaneamente all'interno dei programmi di screening oncologici organizzati.

Ringrazio per il lavoro svolto gli operatori di tutti i programmi di screening delle ULSS della Regione e mi complimento per le numerose situazioni di eccellenza evidenziate in questo Rapporto.

Il Direttore generale
Area Sanità e Sociale
Dr. Domenico Mantoan

Indice

INTRODUZIONE

Normativa

Nel 1996 sono state pubblicate le Linee Guida della Commissione Oncologica Nazionale sugli Screening Oncologici[1] e i Piani Sanitari Nazionali successivi hanno dato indicazioni per la realizzazione di programmi organizzati di screening da parte delle Regioni e delle Aziende Sanitarie. Gli screening cervicale, mammografico e colorettale dal 2001 sono compresi fra i Livelli Essenziali di Assistenza[2]. La Legge 138 del 2004 ha dato ulteriore impulso alla diffusione degli screening a livello nazionale[3].
La Regione Veneto nel 1996 ha emanato le "Linee Guida Regionali sugli Screening Oncologici" e deliberato l'attivazione degli screening a livello delle Aziende ULSS.
Con DGR n. 1235 del 16 luglio 2013[4] è stato recepito dalla Regione Veneto un Documento di indirizzo del Ministero della Salute sull'utilizzo del HPV-DNA come test primario per lo screening del tumore del collo dell'utero[5].
Con DGR n. 772 del 27 maggio 2014 il programma regionale di screening oncologico per i tumori della cervice uterina è stato modificato con l'introduzione dell'utilizzo del test HPV-DNA come test primario a parziale sostituzione del Pap test[6].

Caratteristiche degli screening

Gli screening oncologici costituiscono interventi di sanità pubblica complessi e impegnativi, basati su prove di efficacia e offerti a grandi numeri di persone[3, 7-9]. La grande maggioranza delle persone che fanno gli screening sono sane, e proprio da questo deriva la necessità di porre la massima attenzione a non "medicalizzarle", limitando il più possibile i falsi positivi e gli esami di approfondimento. L'attenzione a limitare all'indispensabile gli esami utilizzati è anche una delle condizioni che consentono l'equità, cioè la possibilità di offrire regolarmente uno screening a tutte le persone eleggibili di una popolazione. Se si impiegano troppe risorse si finisce per escluderne una parte. E si finisce anche per compromettere l'altro aspetto fondamentale, la sostenibilità nel tempo: gli screening infatti non sono abbastanza efficaci se sono episodici e occasionali. Inoltre vanno realizzati rispettando gli altri bisogni di una società, cioè utilizzando le risorse minime possibili.
Il fatto che gli screening sono attivamente offerti a persone sane, o che si ritengono tali, obbliga a un'attenzione alla qualità superiore a quella comunemente accettata per altri interventi.
Buoni livelli di qualità possono essere raggiunti e mantenuti solo tramite la valutazione continua di tutte le fasi della procedura di screening, e questo presuppone che tali fasi siano adeguatamente analizzate e definite. Naturalmente è essenziale la formazione continua di tutti gli operatori coinvolti.
Infine, una caratteristica degli screening è la multidisciplinarietà: sono infatti dei percorsi assistenziali complessi che coinvolgono numerose unità operative e professionisti diversi. Tutti concorrono con un ruolo ugualmente importante al raggiungimento degli obiettivi di salute per cui gli screening vengono realizzati.

Attività di coordinamento

Ciascuna Azienda ULSS è responsabile della gestione dell'intervento sul territorio (Tabella 1). A livello centrale l'attività di coordinamento, con DGR 2356 del 16 dicembre 2013[10], dal 2014 è svolta dal Settore Promozione e Sviluppo Igiene e Sanità Pubblica, attraverso il Coordinamento Regionale Screening Oncologici (CRSO), che è subentrato al Registro Tumori del Veneto (RTV) per i compiti di coordinamento dei programmi aziendali, monitoraggio degli indicatori di qualità, formazione del personale e produzione di documenti di indirizzo.
Di seguito accenniamo ad alcune linee di lavoro comuni ai tre screening realizzate nel 2013. Nelle sezioni dedicate a ciascuno screening approfondiremo altre attività di supporto alla gestione dei programmi.

Sistema Informativo degli Screening Oncologici

A partire dal 2006 la Regione del Veneto ha messo a disposizione delle Aziende ULSS una nuova applicazione software per la gestione dei programmi di screening oncologici sviluppata su piattaforma web e gestita presso il Sistema Informativo della Regione. Il software presenta caratteristiche omogenee tali da garantire la semplificazione e la completa standardizzazione dei processi organizzativi, permettendo la comparazione dei dati di attività.
In seguito ad un'intensa collaborazione tra gli operatori coinvolti e il Gruppo Tecnico Software della Prevenzione, che ha analizzato le richieste e le osservazioni raccolte nel tempo, sono state implementate nuove funzionalità applicative a beneficio di tutte le ULSS utilizzatrici.
Ad oggi il software è utilizzato da tutte le Aziende della Regione, per un totale di 63 programmi di screening distribuiti in 21 Aziende ULSS.
È stato realizzato un cruscotto statistico, denominato QlikView, al momento dedicato all'analisi statistica sui primi livelli di tutti e tre gli screening (cervicale, mammografico e colorettale) e sui secondi livelli degli screening cervicale e mammografico.
È stata inoltre avviata la sperimentazione del progetto "Sistema Rete Mammografica" che consentirà la condivisione delle immagini radiologiche tra i professionisti afferenti ad aziende sanitarie diverse, garantendo l'applicazione della modalità "doppio cieco" per la letture delle mammografie (che richiede la presenza di due diversi radiologi che concorrono alla definizione del referto/risposta).
Nel corso degli anni 2013-2014 sono state realizzate le seguenti attività:

- attivazione dei 3 programmi di screening presso la ULSS 5, del programma di screening mammografico presso la ULSS 7 e del programma di screening cervicale presso la ULSS 14;
- attivazione dell'integrazione tra screening mammografico e sistemi gestionali RIS per la refertazione di 1° livello presso le ULSS 1, 3, 7, 18 e 19;
- attivazione dell'integrazione tra screening cervicale e dipartimentale di anatomia patologica per la refertazione di 1° livello presso le ULSS 5 e 21;

- attivazione dell'integrazione tra screening del colon-retto e dipartimentale di laboratorio analisi per la refertazione di 1° livello presso le ULSS 5 e 21;
- migrazione dei dati da programma Proteus per il progetto colon-tac della ULSS 20;
- attivazione dei moduli software per la corretta gestione dello screening del colon-retto con rettosigmoidoscopia per la ULSS 20.

Inoltre nel 2013-2014:

- è stata avviata la sperimentazione del progetto "Sistema rete mammografica", che ha coinvolto 4 Aziende ULSS (3, 10, 12, 21);
- sono state realizzate le integrazioni con il 2° livello degli screening cervicale, mammografico e colorettale (esportazione degli inviti e importazione dei referti), attualmente non ancora attivate da nessuna ULSS;
- è stato avviato il progetto trial "Studio Tailored Breast Screening" con le ULSS 4 e 13 per lo screening mammografico;
- è stato avviato il progetto trial "HPV mRna" con la ULSS 17;
- è stata effettuata l'analisi per l'implementazione del modulo HPV nello screening cervicale;
- sono state realizzate le integrazioni in modalità HL7 per l'esportazione degli inviti e l'importazione dei referti di 1° livello per tutti e 3 i programmi di screening;
- realizzazione dell'integrazione per l'importazione delle presenze/accettazioni dai rispettivi dipartimentali per tutti e 3 i programmi di screening.

Formazione

Più di 1.000 operatori, il 70% dei quali non medici, sono attualmente coinvolti negli screening oncologici del Veneto. L'obiettivo è offrire la possibilità di una formazione di base sugli screening, più eventi specifici per le diverse professionalità. Nel 2014 il Coordinamento Regionale Screening Oncologici insieme al Registro Tumori del Veneto ha organizzato 24 eventi formativi, per un totale di 989 partecipanti.

Gruppi di lavoro regionali

Da alcuni anni si sono costituiti gruppi di lavoro specialistici per la promozione della qualità di vari aspetti degli screening, come ad esempio lo sviluppo di protocolli operativi e attività di formazione. Sono attualmente attivi:

- nello screening cervicale: gruppo dei patologi per la qualità diagnostica in citologia e istologia; gruppo dei ginecologi per la qualità della colposcopia e del trattamento;
- nello screening mammografico: gruppo dei patologi per la qualità diagnostica in citologia e istologia; gruppo dei radiologi per la qualità della diagnosi;
- nello screening colorettale: gruppo dei patologi per la qualità diagnostica istologica; gruppo degli endoscopisti per la qualità della diagnosi e del trattamento endoscopico.

Collaborazioni e ricerca operativa

Il Coordinamento Regionale Screening:

- partecipa ai direttivi e a diversi gruppi di lavoro dell'Osservatorio Nazionale Screening[11], GISCi[12], GISCoR[13] e GISMa[14];
- conduce la survey nazionale delle attività di screening colorettale per conto dell'Osservatorio Nazionale Screening, coordina il progetto Equipe sulla valutazione di qualità della colonscopia di screening e ha contribuito alla produzione di documenti di indirizzo per il Ministero.

Inoltre, esso coordina la partecipazione dei programmi aziendali a studi multicentrici, tra i quali:

- lo studio IMPACT, sull'impatto dello screening mammografico, cervicale e colorettale sulla mortalità causa specifica e sui percorsi diagnostico-terapeutici;
- lo studio Tailored Breast Screening in donne di 45-49 anni, che ha come obiettivo quello di offrire alle donne di età 44-45 anni un percorso di screening differenziato a seconda della densità mammaria;
- lo studio NTCC 2, una sperimentazione sulla performance dei test HPV mRNA e p16 nello screening cervicale, sia come test primari che per il triage per l'invio alla colposcopia delle donne con test HPV DNA primario positivo.

Infine, vengono condotti approfondimenti sui risultati degli screening in Veneto attraverso analisi di dettaglio dei dati dei programmi, che vengono restituiti agli operatori nelle Riunioni annuali regionali, all'interno dei Gruppi di lavoro regionali e con pubblicazioni scientifiche (es. risultati dei programmi pilota con il test HPV, esito delle colposcopie di follow up, esito delle colonscopie di follow up).

I Piani Regionali di Prevenzione

Il Piano Regionale Prevenzione (PRP) del Veneto per il triennio 2010-2012 è stato successivamente prorogato per il 2013 e 2014. Seguendo le indicazioni riportate nel Piano Nazionale Prevenzione 2010-2012, per quanto riguarda gli screening oncologici, nell'ambito del PNP 2010-2014 sono stati svolti i seguenti progetti:

- mantenimento ed estensione dei programmi di screening;
- attivazione di interventi per incrementare la partecipazione e l'accesso agli screening nella popolazione generale ed in sottogruppi specifici della popolazione;
- attivazione su macro-area dell'utilizzo del test HPV-DNA come test di primo livello dello screening del tumore della cervice uterina;
- controlli di qualità screening mammografico digitale;
- accreditamento istituzionale degli screening oncologici.

Gran parte delle attività incluse nei progetti sopra riportati, coincidendo con attività aziendali di tipo istituzionale, hanno continuato ad essere svolte anche dopo la scadenza del Piano Regionale della Prevenzione.

Il recente Piano Regionale della Prevenzione (PRP) 2014-2018[15], approvato con DGR n. 749 del 14/05/2015, allineato con il Piano Nazionale della Prevenzione 2014-2018, oltre a dare continuità e

consolidare le attività in corso e avviate con il precedente Piano Regionale della Prevenzione, pone alcune nuove sfide:

- l'introduzione in tutte le Aziende ULSS dell'utilizzo del test per la ricerca dell'HPV nello screening cervicale, in sostituzione del Pap test. In realtà il nuovo PRP conferisce più forza ad una scelta che già la Regione Veneto aveva effettuato, tramite DGR n. 772 del 27 maggio 2014[6], di modificare il programma regionale di screening oncologico per i tumori della cervice uterina mediante l'introduzione dell'utilizzo del test HPV-DNA come test primario a parziale sostituzione del Pap test, scelta resa possibile grazie alle raccomandazioni ministeriali e all'esperienza maturata nella Regione con lo studio pilota di fattibilità dell'utilizzo del test HPV come test primario, studio condotto nelle Aziende ULSS delle province di Padova e Rovigo, reso possibile dal finanziamento della Fondazione CARIPARO;
- a realizzazione e l'attivazione di un percorso, messo a punto da un gruppo di esperti regionali, di diagnosi, sorveglianza e profilassi per le donne con rischio elevato per carcinoma mammario ereditario. Pur riguardando, infatti, l'alto rischio mammario di origine genetica una quota molto limitata della popolazione, l'Osservatorio Nazionale degli Screening (ONS) ritiene che tale condizione rappresenti un serio problema per le donne che sono portatrici della mutazione, o temono di esserlo, e per le loro famiglie, e che essa debba essere affrontata in un'ottica di Sanità Pubblica. Il percorso regionale sarà adottato da tutte le Aziende ULSS, con l'auspicio che si riesca ad affrontare la problematica in modo organico tenendo conto della complessità della materia e dei molteplici livelli d'intervento necessari;
- il consolidamento dell'estensione e dell'adesione dei tre programmi di screening oncologici; mediante la reingegnerizzazione della prevenzione individuale spontanea attraverso il riorientamento della stessa verso i programmi di screening oncologici organizzati.

  Attualmente, infatti, ai sensi della normativa nazionale, la fruizione, senza oneri a carico dell'assistito, di prestazioni di assistenza specialistica finalizzate alla prevenzione e alla diagnosi precoce in ambito oncologico avviene mediante due diversi regimi erogativi:

- programmi organizzati di screening mammografico, cervicale e colorettale, di cui al D.Lgs. 124/1998 (inseriti tra i Livelli Essenziali di Assistenza dal 2001);
- prestazioni specialistiche, di diagnostica strumentale e di laboratorio in regime ambulatoriale (mammografia, esame citologico cervico-vaginale - Pap test, colonscopia), ai sensi dell'art. 85 comma 4 della legge 388/2000 (legge finanziaria 2001).

Su questa nuova azione la Regione ha già iniziato ad impegnarsi; è stata infatti approvata la DGR 760 del 14/05/2015[16] con cui provvede a:

- riorientare le prestazioni erogabili ex legge 388/2000 all'interno dei programmi di screening del tumore della cervice uterina, della mammella e del colon retto effettuati presso le Aziende ULSS e a superare, quindi, nelle fasce d'età degli attuali programmi di screening, il doppio regime di erogazione delle prestazioni, al fine di incrementare la copertura, la qualità l'efficienza e l'appropriatezza dell'offerta di prestazioni per la prevenzione secondaria e le diagnosi precoce dei tumori;

- fornire un elenco di prestazioni erogabili, all'interno dei programmi organizzati di screening, in regime di primo livello e di secondo livello.

In base a quanto contenuto nella Delibera, inoltre, tutte le prestazioni erogate nell'ambito dei programi organizzati di screening (primo livello, secondo livello, follow up) non richiedono impegnativa del SSN.
Il documento fornisce solo le prime indicazioni di riordino della materia di prevenzione e della diagnosi precoce del tumore della mammella, della cervice uterina e del colon retto.

Tabella 1: Responsabili dei programmi di screening oncologici del Veneto, 2015

	Screening cervicale	Screening mammografico	Screening colorettale
Azienda ULSS N. 1 Belluno	Fabio Soppelsa	Fabio Soppelsa	Fabio Soppelsa
Azienda ULSS N. 2 Feltre (BL)	Luigi Cazzola	Luigi Cazzola	Luigi Cazzola
Azienda ULSS N. 3 Bassano del Grappa (VI)	Ciro Sannino	Ciro Sannino	Ciro Sannino
Azienda ULSS N. 4 Alto Vicentino (VI)	Flavio Banovich	Flavio Banovich	Flavio Banovich
Azienda ULSS N. 5 Ovest Vicentino (VI)	Adolfio Fiorio	Adolfio Fiorio	Adolfio Fiorio
Azienda ULSS N. 6 Vicenza	Andrea Todescato	Andrea Todescato	Andrea Todescato
Azienda ULSS N. 7 Pieve Di Soligo (TV)	Sandro Cinquetti	Sandro Cinquetti	Sandro Cinquetti
Azienda ULSS N. 8 Asolo (TV)	Gianluigi Lustro	Gianluigi Lustro	Gianluigi Lustro
Azienda ULSS N. 9 Treviso	Licia Laurino	Claudia Maria Weiss	Helena Heras Salvat
Azienda ULSS N. 10 Veneto Orientale (VE)	Alessandra Favaretto	Alessandra Favaretto	Alessandra Favaretto
Azienda ULSS N. 12 Veneziana	Fiorella Zago	Fiorella Zago	Fiorella Zago
Azienda ULSS N. 13 Mirano (VE)	Adriana Montaguti	Adriana Montaguti	Adriana Montaguti
Azienda ULSS N. 14 Chioggia (VE)	Maria Luisa Polo	Maria Luisa Polo	Maria Luisa Polo
Azienda ULSS N. 15 Alta Padovana (PD)	Anna Pupo	Anna Pupo	Anna Pupo
Azienda ULSS N. 16 Padova	Ivana Simoncello	Ivana Simoncello	Ivana Simoncello
Azienda ULSS N. 17 Este (PD)	Maria Gabriella Penon	Maria Gabriella Penon	Maria Gabriella Penon
Azienda ULSS N. 18 Rovigo	Lorenza Gallo	Lorenza Gallo	Lorenza Gallo
Azienda ULSS N. 19 Adria (RO)	Annamaria Del Sole	Annamaria Del Sole	Annamaria Del Sole
Azienda ULSS N. 20 Verona	Romano Colombari	Francesca Caumo	Gianmarco Bulighin
Azienda ULSS N. 21 Legnago (VR)	Graziano Galbero	Graziano Galbero	Graziano Galbero
Azienda ULSS N. 22 Bussolengo (VR)	Carmine Capaldo	Carmine Capaldo	Carmine Capaldo
Coordinamento: Annamaria Del Sole, Manuel Zorzi, Chiara Fedato, Anna Turrin Coordinamento Regionale Screening Oncologici - CRSO			

LO SCREENING CERVICALE

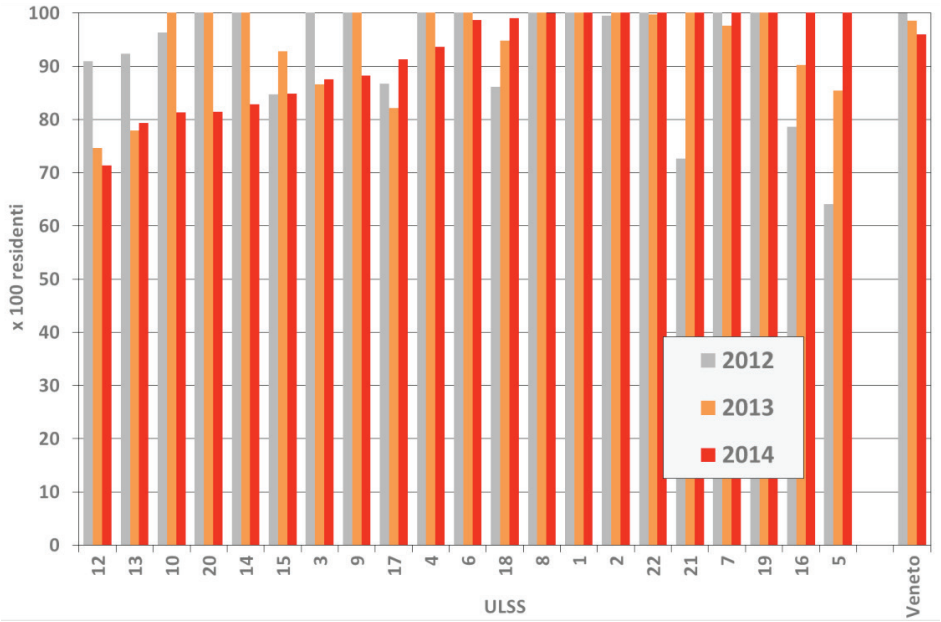
1 ESTENSIONE DEGLI INVITI NEL 2014

Complessivamente la popolazione obiettivo da invitare a inizio 2014, costituta dalle donne residenti di età compresa tra i 25 ed i 64 anni, era pari a 1.361.030 donne. Un elevato numero di queste (152.060) sono state escluse dall'invito perché già affette dalla patologia, per aver effettuato spontaneamente il test di recente o per altri motivi.

Pertanto nella Tavola 1 viene riportato il dato relativo all'estensione "corretta", calcolata come il rapporto tra il numero di persone invitate ed il target su base annuale, costituito dal numero di residenti meno le donne escluse prima dell'invito. Anche se si registrano risultati diversi tra i singoli programmi, la maggioranza di essi ha riportato valori ottimali. Complessivamente, infatti, sono state invitate 394.073 donne, per un'estensione corretta su base annuale del 96%, un ottimo risultato che evidenzia come i programmi del Veneto siano riusciti a garantire l'offerta dello screening alla grande maggioranza della popolazione. E' interessante valutare anche l'andamento dell'estensione su un periodo più lungo di un anno solare, poiché per diverse ragioni è possibile che i programmi non abbiano un andamento costante degli inviti, per cui un valore non ottimale di un singolo anno potrebbe venire compensato da quello dell'anno precedente. E' fondamentale che il programma sia in grado di invitare tutta la popolazione target nell'ambito del round, cioè, nel caso dello screening cervicale, in tre anni.

La Figura 1 riporta le estensioni corrette degli inviti registrate nell'ultimo triennio 2012-2014. L'estensione corretta media ottenuta nel triennio è pari al 98,2%[a]. Si conferma che diversi programmi hanno un andamento degli inviti non del tutto omogeneo da un anno all'altro. Tuttavia, nella maggioranza dei casi il risultato nel triennio è molto positivo, con soltanto un programma che non ha raggiunto un'estensione complessiva media dell'80%[b]. Si osservi come in molti casi l'incremento di estensione legato alla correzione dell'indicatore è rilevante: questo è un segno dell'efficacia del lavoro di pulizia delle liste che viene effettuato dalle segreterie dei programmi e si traduce in una maggiore efficienza degli inviti, i quali vengono rivolti ad una popolazione meglio selezionata e quindi con maggiori probabilità di risposta all'invito.

Figura 1. Estensione degli inviti allo screening cervicale nel periodo 2012-2014, per ULSS



a. Calcolata come media delle correzioni dei tre anni.

b. Nei Rapporti degli anni precedenti sono stati inclusi in questo indicatore anche le donne invitate di 24 e 65 anni di età. Per semplicità di calcolo e coerenza con l'output del modulo statistiche del software gestionale, l'indicatore riportato quest'anno riguarda esclusivamente le invitate in fascia 25-64 anni.

2 I RISULTATI DEI PROGRAMMI DI SCREENING CON PAP TEST 2013

Premesse

In base ai dati del Registro Tumori, si stima che nel 2013 in Veneto i nuovi casi di tumore invasivo del collo dell'utero siano stati poco più di 150. Nel 2013 i decessi per tale causa sono stati 31[17]. Nello screening per la prevenzione dei tumori del collo dell'utero le donne fra i 25 e i 64 anni vengono invitate ad eseguire un Pap test gratuito triennale e, quando questo evidenzia determinate anormalità, a eseguire gli approfondimenti necessari fino alla diagnosi e all'eventuale trattamento. Secondo la letteratura tale intervento è in grado di prevenire la comparsa del 90% dei carcinomi squamocellulari invasivi del collo dell'utero, mentre ha un'efficacia notevolmente inferiore nei confronti dell'adenocarcinoma[8].

A partire dal 2009 sono stati attivati nelle ULSS delle province di Padova e Rovigo dei progetti pilota che utilizzano per il primo livello di screening il test per la ricerca del DNA dei tipi ad alto rischio del Papillomavirus umano (HPV). Inoltre da fine 2011 l'ULSS 12 ha realizzato una sperimentazione, conclusasi nel corso del 2015, basata sull'utilizzo del test HPV mRNA come test primario per lo screening cervicale. I risultati di questi programmi sono riportati in una sessione dedicata.

Estensione

A inizio 2013 lo screening cervicale era presente in tutte le 21 ULSS della regione, con una popolazione bersaglio di 1.354.326 donne di età compresa tra i 25 ed i 64 anni. Nel 2013 sono state invitate 398.020 donne, cioè l'86,4% dell'obiettivo annuale. Tale percentuale sale però al 98% sottraendo alla popolazione target le donne che risultano aver effettuato un Pap test recente o per altro motivo di esclusione. Per rendere omogenei i dati tra le singole ULSS, nel calcolo dell'estensione è stata utilizzata la popolazione ISTAT al 01.01.2013. Questa scelta può avere artificiosamente premiato o penalizzato qualche programma, visto il diverso grado di aggiornamento delle anagrafi. È però improbabile che ciò pesi per più di qualche punto percentuale, alterando significativamente i risultati ottenuti.

Nel 2013 è proseguito l'incremento dell'estensione registrato negli ultimi anni, con quasi tre quarti delle aziende che hanno superato lo standard del 90%. Rimane però un gruppo ristretto di programmi che non hanno garantito la regolare offerta del test a tutta la popolazione (Figura 2 e Tavola 1 in Appendice). La chiave di lettura più appropriata rimane comunque l'analisi dei risultati di ciascun programma nel tempo.

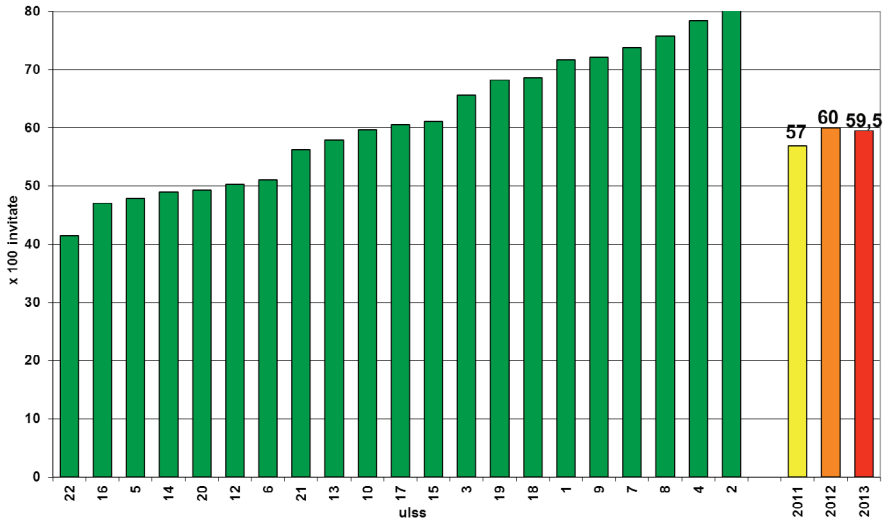
Figura 2. Estensione degli inviti nel 2013

Adesione

Nel 2013 l'adesione grezza, cioè il rapporto tra le donne esaminate e quelle invitate, varia dal 38% al 78%, con una media regionale del 53%, in linea rispetto al dato del 2012. Lo standard minimo per l'accreditamento regionale (≥40%) è stato raggiunto da tutte le ULSS.

L'adesione corretta è un indicatore più rappresentativo della reale risposta della popolazione bersaglio in quanto, dopo l'invito, vengono escluse dal denominatore le donne che hanno risposto di aver effettuato un test recente (Figura 3). C'è però una diversa capacità da parte dei programmi di identificare questa quota di donne. Nel 2013 il dato regionale (59,5%) interrompe il trend positivo registrato sin dal 2009, non subendo variazioni sostanziali rispetto al 2012. Nella Tavola 1 in Appendice sono confrontati donne esaminate e tassi corretti di adesione nel 2013 con gli analoghi dati relativi al biennio precedente.

Figura 3. Tassi corretti di adesione all'invito 2013



L'analisi dell'adesione per età mostra un trend crescente: dal 50,4% nella classe 25-29 anni al 63,1% nelle 60-64enni. Come nel 2012, lo scarto continua a ridursi, contrariamente a quanto avvenuto in precedenza. A questo andamento concorrono la crescente fidelizzazione ai programmi organizzati nelle fasce più anziane di popolazione e l'introduzione in 6 ULSS del test di screening HPV capace di attirare maggiormente le coorti più giovani.
Diverse ULSS inviano una seconda lettera di invito alle non aderenti.

I tempi di attesa dei programmi di screening

Dall'analisi dei tempi di attesa il 2013 si pone su un livello inferiore rispetto al 2012, con il 61,4% delle risposte negative inviate alle donne entro 30 giorni dall'esecuzione del test (Tabella 1). Tale risultato regionale è sempre lontano dallo standard di riferimento (>80%), e sei programmi hanno superato i 30 giorni di attesa in più del 40% delle risposte (ULSS 6, 9, 10, 14, 20, 22).
I tempi di attesa per l'esecuzione delle colposcopie sono migliorati: infatti la proporzione di donne a cui viene offerta la colposcopia entro 60 giorni dalla refertazione del Pap test positivo passa dall'84% all'86%, solo in due programmi sono stati superati i 60 giorni in più del 30% dei casi: ULSS 9 e 21.

Tabella 1. Tempi della procedura di screening

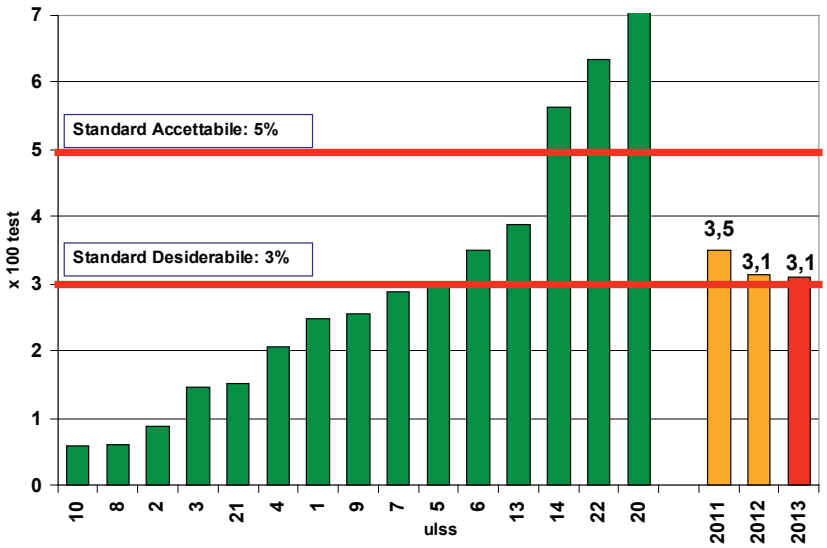
	Media 2013	Media 2012	Media 2011	Range 2013	Standard GISCi
Risposta al Pap test negativo: % entro 30 gg	61,4%	63%	64%	(0,5 - 100%)	80% entro 30 gg
Tempo dalla refertazione del Pap test alla colposcopia: % entro 60 gg	86,3%	84,1%	83%	(53 – 92,9%)	90% entro 60 gg

Ripetizione del Pap test: test inadeguati e altre ripetizioni

Nel 2013 il tasso medio regionale di test inadeguati è in linea con quanto registrato nel 2012 (Figura 4), risultando oramai prossimo allo standard desiderabile GISCi del 3%. Rimangono solo tre ULSS che superano il 5%, limite necessario per l'accreditamento regionale.

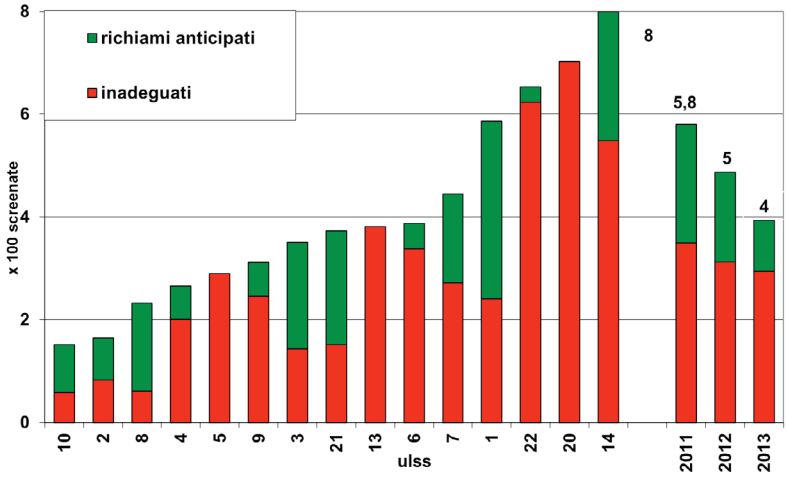
Si osserva un positivo aumento dell'adesione alla ripetizione: il test è stato infatti ripetuto dal 76% delle donne richiamate.

Figura 4. Proporzione di test inadeguati



Presso alcuni programmi, quote anche rilevanti di ripetizione del Pap test riguardano donne con esito negativo (1,0%) che vengono però invitate prima dei tre anni (Figura 5). Questo comportamento denota procedure non conformi al modello organizzativo standard dello screening cervicale. Nel restante dei casi la ripetizione è dovuta principalmente a donne con Pap test inadeguato (2,9%) o ASC-US (1%).

Figura 5. Donne con indicazione a ripetere l'esame prima di 3 anni



Italia 2013: 4,1%

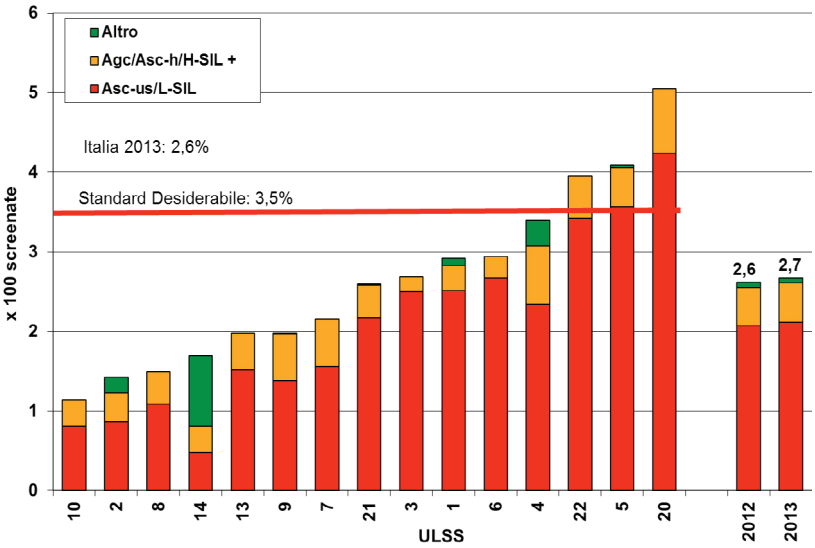
Invii in colposcopia

Se è importante che un programma identifichi un adeguato numero di lesioni, è altrettanto importante che esso riesca a mantenere la proporzione di invii in colposcopia entro limiti accettabili: questo per contenere sia il carico d'ansia legato agli approfondimenti, sia per i costi economici. Dai dati epidemiologici ci si attende inoltre che la variabilità territoriale del numero di lesioni identificate sia piuttosto bassa.

Nel 2013 sono risultati positivi 5.915 test. Il numero di donne che risultano inviate a colposcopia è leggermente inferiore, perché in presenza di ASC-US alcuni programmi prevedono la ripetizione a sei mesi del Pap test, altri il triage con il test HPV.

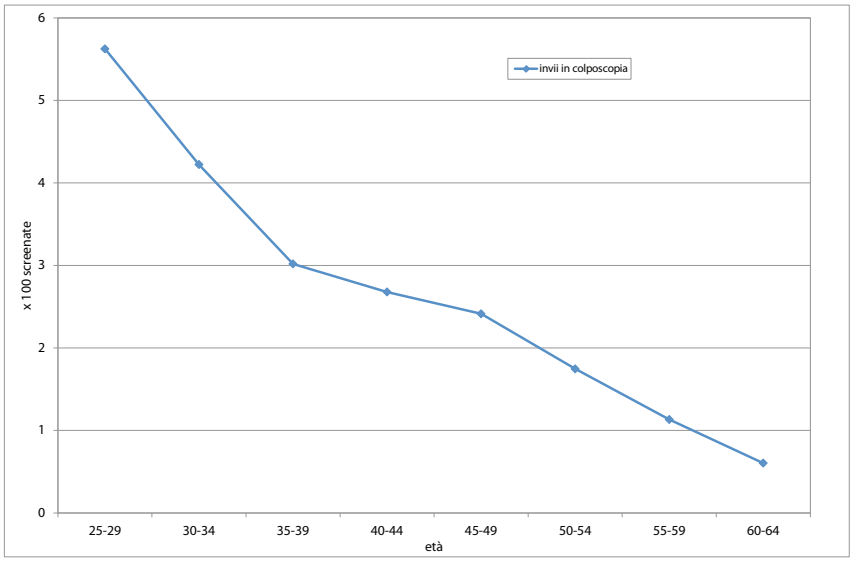
Il tasso medio regionale di invii in colposcopia, pari al 2,7%, è conforme allo standard desiderabile ed in linea con la media dei programmi italiani (Figura 6)[28].

Figura 6. Proporzione di donne inviate in colposcopia per motivo di invio



La Figura 7 mostra che gli invii in colposcopia diminuiscono con l'aumentare dell'età, come atteso per il prevalere dei quadri flogistici tra le donne più giovani.

Figura 7. Invii in colposcopia per fascia d'età



Adesione alla colposcopia

L'adesione alla colposcopia è un indicatore fondamentale per monitorare l'efficacia del programma. Diversi studi infatti dimostrano che una certa quota di tumori invasivi è conseguenza di un mancato accertamento dopo una citologia positiva.

Tabella 2. Donne aderenti alla colposcopia per tipo di positività alla citologia

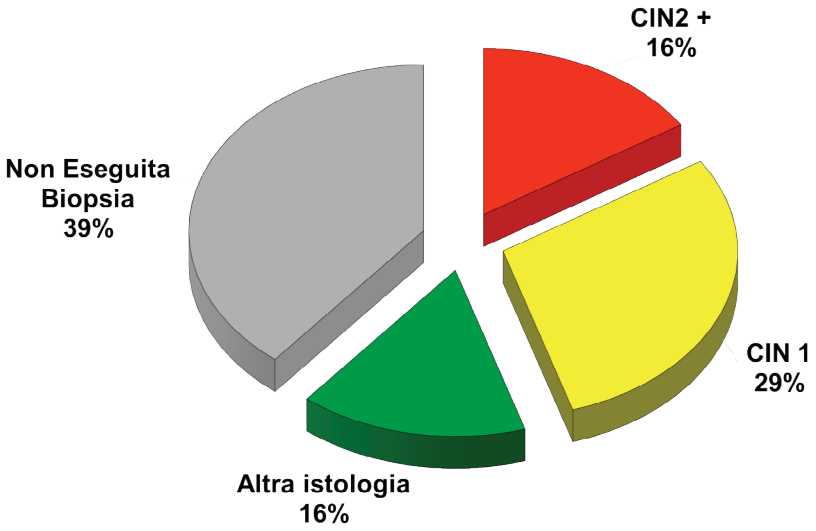
	Tutti i positivi	Adesione alla colposcopia (%)	Diagnosi di HSIL+	Adesione alla colposcopia (%)
Totale invitate	4.319		343	
Aderenti centro screening	4.054	93,9	328	95,7
Italia 2013		87,9		92,3
Standard GISCi	Desiderabile ≥ 90% Accettabile ≥ 80%		Desiderabile ≥ 95% Accettabile ≥ 90%	

Sia l'adesione alla colposcopia per tutte le classi citologiche sia l'adesione per i casi HSIL+ restano invariate rispetto al 2012. Per entrambi gli indicatori, i valori sono superiori allo standard desiderabile e alle medie nazionali 2013 (Tabella 2).

I risultati e la qualità della colposcopia

Il parametro di riferimento per la valutazione della qualità della citologia è la percentuale di diagnosi confermate all'istologia. In tale contesto, appare cruciale il ruolo del colposcopista, cui compete la decisione di eseguire una biopsia e la scelta della zona da biopsiare. Come nel 2012, ogni 1000 donne screenate, 15 eseguono una biopsia; persiste un'elevata variabilità tra ULSS (range: 4,3 – 25,0).
La Figura 8 mostra i risultati delle colposcopie: una biopsia è stata effettuata nel 61% dei casi.

Figura 8. Risultati delle colposcopie (n = 4.053)



La Tabella 3 mostra la correlazione cito-istologica dei Pap test di cui è stata riportata l'istologia.
Ogni 100 biopsie eseguite, 74 hanno identificato una lesione pari a CIN1 o più grave (CIN1+): il valore predittivo positivo (VPP) di biopsia per lesione CIN1+ è quindi del 74,2%, migliorando ulteriormente rispetto al 2012.
Per quanto riguarda le diagnosi citologiche di basso grado, pare esservi una sostanziale correlazione con la diagnosi istologica, ma bisogna tener conto dell'alto tasso di diagnosi di "altra istologia". Tra le donne che avevano avuto una diagnosi citologica di basso grado sono state riportate 387 lesioni istologiche CIN2+, tra cui 2 tumori invasivi.
Per quanto riguarda le diagnosi citologiche di alto grado, il tipo di lesione identificata dall'istologia non conferma sempre quella individuata dalla citologia. Sono 161 i casi con citologia di alto grado o aspetti ghiandolari non confermata dall'istologia, più altri 56 su cui non risulta essere stata nemmeno effettuata la biopsia. Quest'ultima parte di casistica diminuisce rispetto all'anno precedente e si rimanda comunque ai programmi per un'attenta valutazione di questi casi.

Tabella 3. Correlazione cito-istologica dei Pap test di cui è stata riportata l'istologia

	ISTOLOGIA					Non eseguita Biopsia	TOTALI
CITOLOGIA	Ca Invasivo	AdenoKa CIN2 CIN3	CIN 1	Inade-guato	Altra istologia		
CTM/Ca inv.	6	6	1	0	1	1	**15**
HSIL	15	209	40	2	22	29	**317**
LSIL	0	216	945	33	305	981	**2.480**
ASC-H	2	117	63	6	44	37	**269**
ASCUS/ASC-US	0	48	124	7	118	396	**693**
AGUS/AGC	5	17	11	5	79	26	**143**
ALTRO	0	4	6	0	17	109	**136**
TOTALI	**28**	**617**	**1.190**	**53**	**586**	**1.579**	**4.053**

Il valore predittivo positivo alla colposcopia

La Tabella 3 consente anche di calcolare la quota di biopsie per tipo di diagnosi citologica. La biopsia è stata eseguita in più della metà dei casi con diagnosi citologica di ASC-US+ (62,5 %).

Il VPP di una citologia ASC-US+ per una lesione CIN2+ risulta essere del 16,4%, il che significa che complessivamente 84 donne su 100 sono state inviate a fare la colposcopia inutilmente. Il VPP medio regionale continua a non registrare variazioni rispetto agli anni precedenti, ma sovrapponibile al dato nazionale (16,6% nel 2013).

Come atteso il VPP delle diagnosi citologiche più gravi è più elevato. Per i Pap test con diagnosi di alto grado (HSIL+) il VPP risulta essere accettabile (71,1%) ma lontano dallo standard desiderabile dell'85% e registra un'elevata variabilità tra programmi .

La Tabella 4 riporta la correlazione colpo-istologica dei 2.418 casi per cui entrambi i dati sono disponibili.

- Delle donne sottoposte a biopsia, il 26% sono risultate sane o affette da condilomi, il 47,2% affette da lesioni di basso grado e solo il 26,4% da una lesione CIN2+. Questo parametro non subisce variazioni rispetto all'anno precedente.
- La capacità della colposcopia di predire lesioni di alto grado è stata del 20,3% per un quadro colposcopico di G1 e del 62,4% per G2 (rispettivamente il 19,7% e il 60,8% nel 2012). Per entrambe le categorie diagnostiche il VPP rimane sostanzialmente inalterato.
- Nel 15,4% dei casi di colposcopia normale sono state riscontrate lesioni di alto grado o più severe. Questo dato ritorna ad aumentare, dopo una momentanea diminuzione registrata nel 2012 (12% nel 2010, 13,6% nel 2011, 10,3% nel 2012).

Si conferma l'indicazione di rivedere attentamente tali casi, soprattutto quelli nei quali viene riportata la visibilità della giunzione squamo-colonnare, e di rintracciare l'associazione con la citologia iniziale.

Tabella 4. Correlazione colpo-istologica

Colposcopia	Diagnosi istologica più grave							
	Normale/ Condilomi	CIN 1	CIN 2	CIN 3	Adeno Ca in situ	Squamo Ca	Adeno Ca	TOTALE
Normale GSC visibile	110	102	25	15	1	2	2	**257**
Normale GSC non visibile	57	65	8	8	0	0	0	**138**
Anormale grado 1 (G1)	396	879	202	110	9	2	1	**1.599**
Anormale grado 2 (G2)	54	104	91	149	6	14	2	**420**
Anormale - sospetta neoplasia invasiva	0	0	0	0	0	4	0	**4**
TOTALE	**617**	**1.150**	**326**	**282**	**16**	**22**	**5**	**2.418**

Tasso di identificazione

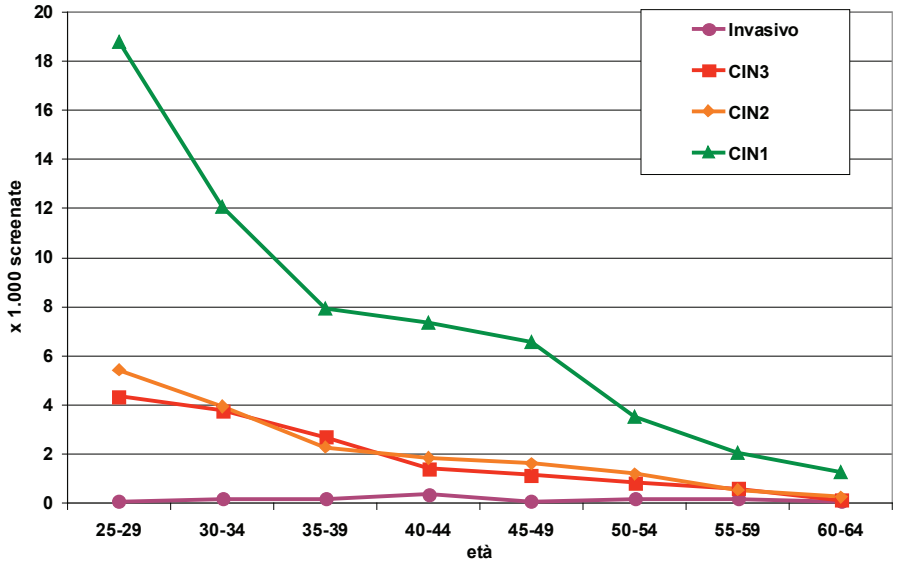
La Tabella 5 riporta il numero delle lesioni identificate nel 2013 e confermate istologicamente. La diagnosi di lesione CIN2+ risulta accertata in 644 donne, il 10,9% di quelle risultate positive al Pap test. Il tasso di identificazione è la proporzione di casi CIN2+ istologicamente accertati su 1.000 donne screenate. Il valore medio regionale (4,1‰), inalterato negli ultimi quattro anni, deriva da un'alta variabilità fra ULSS (1,3‰ – 6,3‰) e si mantiene al di sopra del dato nazionale per il 2013 (3,5‰) (Tabella 6).

Tabella 5. Lesioni istologiche diagnosticate allo screening

CIN 1	CIN 2	CIN 3	Ca invasivo	TOTALE
1.150	328	288	28	1.794

La Figura 9 mostra la distribuzione per età dei casi di tutti i programmi, in particolare l'elevata prevalenza di CIN1 nelle età più giovani.

Figura 9. Distribuzione per età delle lesioni istologiche diagnosticate allo screening



Conclusioni

La Tabella 6 riporta alcuni indicatori di qualità dello screening cervicale della Regione Veneto per il periodo 2011-2013, gli standard di riferimento suggeriti dal GISCi e/o le medie nazionali riportate dalla Survey nazionale 2013.

- Nel 2013 vengono confermati i livelli registrati nel 2012 sia per quanto riguarda l'estensione degli inviti che per l'adesione all'invito. Tali dati vanno prevalentemente interpretati a livello locale: infatti accanto a realtà che hanno saputo migliorare o mantenere i risultati ottenuti negli ultimi anni, ve ne sono alcune in cui gli indicatori si mantengono lontani rispetto agli standard proposti (Figure 2 e 3).
- Per quanto riguarda i tempi di attesa relativi alla risposta dopo Pap test negativo, il dato regionale peggiora rispetto al 2012, segnale della difficoltà di alcune aziende a fornire in tempi adeguati l'esito negativo del test, dimostrato anche dall'elevata variabilità tra programmi (range 2,4-99,8). Al contrario i tempi di attesa per l'esecuzione della colposcopia rispetto alla data di refertazione del Pap test segnano un leggero miglioramento.
- Non si registrano variazioni del tasso medio regionale di test inadeguati, che si avvicina allo standard desiderabile GISCi (Figura 4). Corrispettivamente migliora l'adesione alla ripetizione al test, ponendosi al di sopra della media nazionale (68,9%) e passando dal 73,5% al 76,1%, segno che i programmi hanno posto notevole attenzione a questo aspetto.
- La proporzione degli invii in colposcopia è stabile nel tempo, in linea con la media dei programmi italiani (Figura 5).
- Nel 2013 subiscono una lieve flessione sia l'adesione alla colposcopia per tutte le classi citologiche sia l'adesione per i casi HSIL+; nonostante questo, entrambi gli indicatori, rimangono superiori allo

standard desiderabile e alle medie nazionali (Tabella 2).

- Il valore predittivo positivo della biopsia cervicale per istologia CIN1+ migliora in modo deciso, mentre il valore predittivo positivo di una citologia ASC-US+ per istologia CIN2+ resta sostanzialmente stabile nel tempo.
- La proporzione di CIN1 non sottoposte a trattamento, dato ormai consolidato, è in linea con lo standard desiderabile e rimane al di sopra della media nazionale.

In conclusione, anche il 2013 ha registrato il miglioramento di numerosi indicatori, molti dei quali su periori al dato nazionale ed in linea con i principali standard di qualità: va comunque ribadito che lo screening cervicale può mantenere un impatto sul tumore della cervice uterina, una patologia ormai rara, solo se i programmi sono in grado di sviluppare e sostenere risultati di qualità rispetto a tutti gli indicatori discussi in questo rapporto.

Tabella 6. Principali indicatori di qualità dello screening cervicale della Regione Veneto per il periodo 2011-2013, e standard di riferimento

	2013	2012	2011	Standard GISCi	Survey nazionale 2013
Estensione grezza annuale degli inviti (%)	86,4	87,8	88,2	100	71
Adesione grezza (%)	53,1	54,4	50,3		42
Adesione corretta (%)	59,5	60,4	56,9		
Risposta a Pap test negativo: % invio entro 30gg	61,3	63,0	63,8	80	
Tempo fra refertazione Pap test e colposcopia: % entro 60gg	86,3	85,4	83,2	90	
Pap test inadeguati (%)	3,1	3,2	3,5	Acc. <5 Des. <3	3,0*
Invii in colposcopia (%)	2,7	2,6	2,7		2,6
Adesione alla colposcopia per tutte le classi cito (%)	93,9	95,0	94,6	Acc. ≥80 Des. ≥90	87,9
Adesione alla colposcopia per HSIL+ (%)	95,7	97,0	97,2	Acc. ≥90 Des. ≥95	92,3
VPP Biopsia per CIN1+ (%)	74,2	71,7	67,6		
VPP ASC-US+ per CIN2+ (%)	16,4	15,8	15,6		16,6
VPP HSIL+ per CIN2+ (%)	71,1	69,3	71,1	Acc. ≥65 Des. ≥85	
Tasso di identificazione per CIN2+ (‰)	4,1	3,9	3,8		3,5
Non trattamento per CIN1 (%)	97,1	95,8	95,9	> 90%	81,4

*Survey 2010-2012

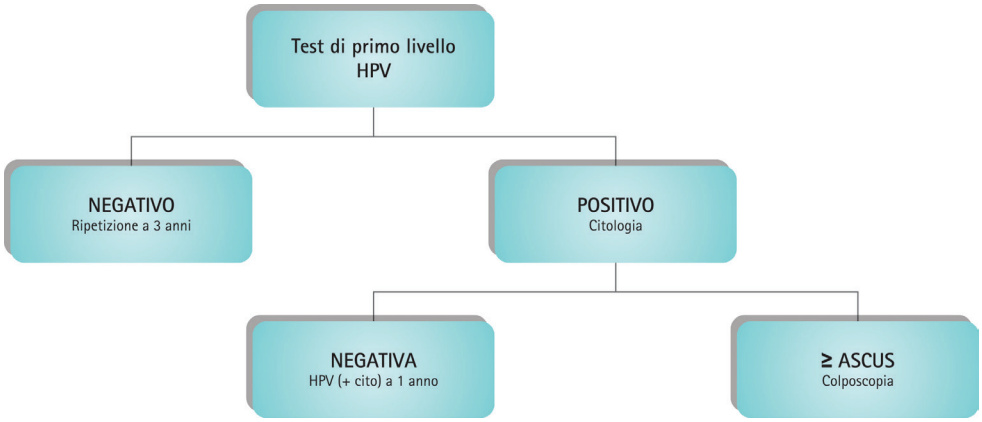
3 I RISULTATI DEI PROGRAMMI DI SCREENING CON HPV 2013

Nell'ambito delle Azioni centrali previste dal Piano Nazionale Prevenzione 2010-2012[3], il Ministero della Salute ha emanato un Documento di indirizzo sull'utilizzo del HPV-DNA come test primario per lo screening del tumore del collo dell'utero, elaborato dal Direttivo dell'Osservatorio Nazionale Screening (nota prot. n. 1068-P-14/01/2013 della Direzione Generale della Prevenzione del Ministero della Salute)[5]. Con DGR n. 772 del 27 maggio 2014 la Regione del Veneto ha formalizzato l'introduzione del test HPV come test primario in tutti i programmi di screening cervicale della Regione. Il percorso realizzato per implementare questa nuova strategia di screening su base regionale è stato facilitato dall'esperienza maturata presso i programmi delle Aziende ULSS delle province di Padova e Rovigo, che grazie ad un contributo della Fondazione CARIPARO hanno realizzato un progetto pilota di utilizzo del test HPV-DNA, a partire dal 2009, e da quella dell'Azienda ULSS 12 veneziana, che a fine 2011 ha avviato uno studio sull'utilizzo del test per la ricerca dell'mRNA dell'HPV come test primario nello screening cervicale.
Si riportano di seguito i risultati ottenuti nel 2013 da questi programmi.

Protocollo

Alla scadenza dei tre anni dall'ultimo episodio di screening, le donne vengono invitate a sottoporsi al test per la ricerca dell'HPV. Assieme al test virale viene eseguito anche un Pap test, che è letto solo in caso di positività all'HPV. Il modello prevede l'invio dei campioni per il test HPV ad un laboratorio centralizzato con elevati volumi di lavoro. Alle donne con test negativo viene inviata una lettera con l'indicazione di un nuovo appuntamento a tre anni (Figura 10). I casi con test positivo sono segnalati ai rispettivi Servizi di Citodiagnostica, che leggono i vetrini corrispondenti. Alle donne con citologia negativa viene spedita una lettera con un nuovo appuntamento per il controllo ad un anno. Le donne con Pap test positivo vengono inviate all'approfondimento colposcopico.
Il protocollo di screening del programma dell'Azienda ULSS 12 veneziana è uguale a quello utilizzato dai programmi pilota delle province di Padova e Rovigo.
Si sottolinea che, diversamente dal protocollo di screening che verrà utilizzato su base regionale, i programmi pilota si sono rivolti a tutta la popolazione in età di screening, incluse le donne di età compresa tra i 25 e i 30 anni; inoltre, l'intervallo di screening in caso di test HPV negativo era di 3 anni, anziché di 5.

Figura 10. Protocollo di un programma di screening basato sul test per l'HPV



Risultati

Riportiamo i risultati dei programmi relativi al 2013, distinti tra i programmi con HPV-DNA ed il programma di Venezia con HPV-mRNA. Il confronto tra i risultati dei due tipi di programmi è esclusivamente descrittivo e non consente di trarre conclusioni generali sui due test, poiché si tratta di casistiche differenti provenienti da aree diverse, seppur contigue, con storie differenti di diffusione degli screening e di copertura con il Pap test.

I dati principali sono riportati nella Tavola 1 in Appendice. La Tabella 8 mostra i risultati dei principali indicatori, che sono posti a confronto con quelli ottenuti dagli stessi programmi nel triennio 2007-09 con il Pap test tradizionale.

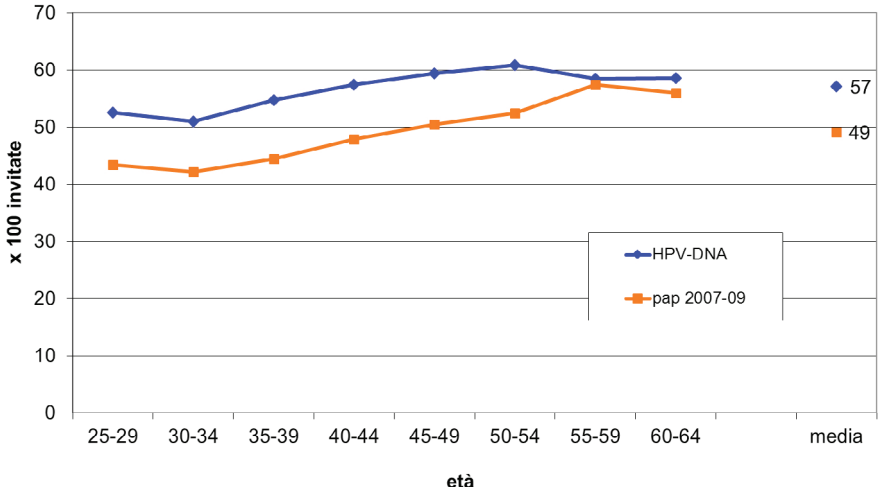
Estensione ed adesione

Nel 2013 i programmi pilota con HPV-DNA hanno invitato complessivamente 94.564 donne, con un'estensione degli inviti dell'84%. Il programma dell'ULSS 12 ha invitato 18.913 donne con un'estensione del 68%.

Le aderenti ai pilota con HPV-DNA sono state 46.451, con un'adesione corretta del 57,1%, quelle dell'ULSS 12 sono state 8.429 (adesione corretta 50,3%). L'adesione dei singoli programmi si pone tra il 47% dell'ULSS 16 e il 68,6% dell'ULSS 18, e si conferma l'incremento dell'adesione ottenuto con il test HPV, rispetto a quella ottenuta con lo screening tradizionale negli anni precedenti (pari al 49% nelle aree di Padova e Rovigo, al 48% a Venezia).

La Figura 11 mostra come l'incremento di adesione dei programmi HPV-DNA abbia riguardato tutte le fasce d'età, ma in maniera più evidente in quelle più giovani che si sono portate su livelli più prossimi a quelli registrati tradizionalmente da parte delle donne più anziane.

Figura 11. Adesione corretta ai programmi con test HPV-DNA ed allo screening con Pap test (2007-09), per età.

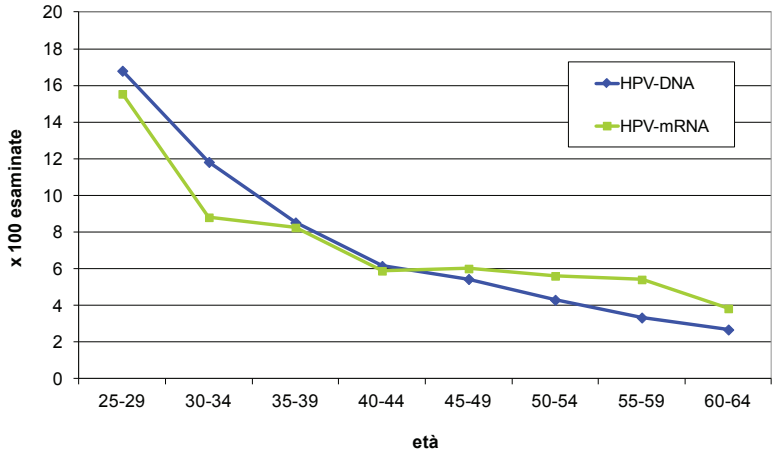


Primo livello

Complessivamente sono risultate positive al test HPV-DNA il 6,8% delle donne aderenti, con una frequenza maggiore nelle più giovani (17,1% nelle 25-29enni) ed una riduzione con l'aumentare dell'età (2,7% nelle 60-64enni). Il dato relativo alla fascia delle 30-64enni è pari al 5,8%. I valori riportati dai singoli programmi sono piuttosto omogenei e variano tra il 6,1% dell'ULSS 19 al 7,5% dell'ULSS 16. Il tasso di positività (standardizzato per età) del programma di Venezia è del 6,9%.

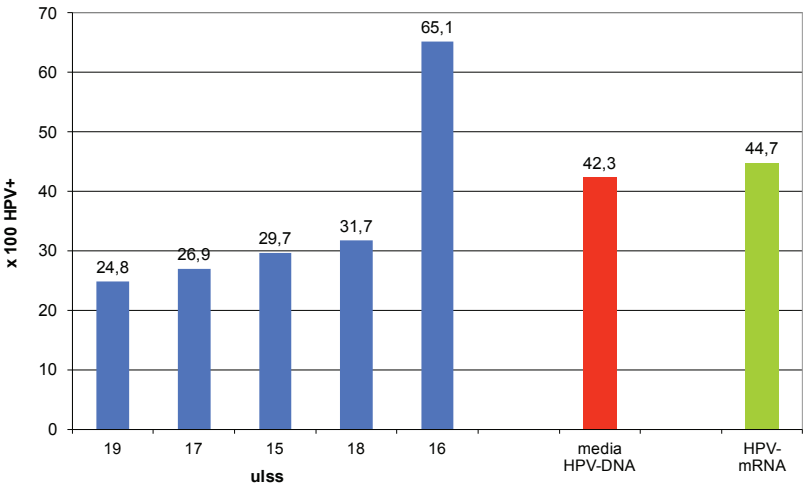
Dalla Figura 12, che confronta i tassi di positività specifici per età dei test DNA e mRNA, si evince come i tassi con l'mRNA siano leggermente inferiori a quelli del DNA nelle fasce d'età più giovani, ma più elevati in quelle più avanzate.

Figura 12. Tasso di positività al test HPV-DNA e mRNA-DNA, per età



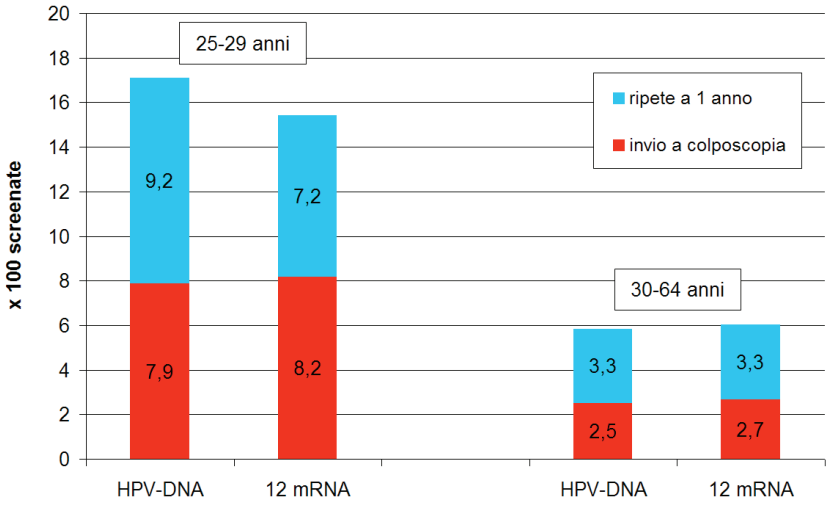
La lettura dei Pap test nei casi positivi all'HPV rappresenta un elemento cruciale, poiché determina i carichi di lavoro degli approfondimenti colposcopici. Mediamente i programmi con test HPV-DNA hanno riportato un valore pari al 42,3%, simile al 44,7% dell'ULSS 12 (Figura 13). Tuttavia analizzando le percentuali riportate dai singoli programmi si osserva una sostanziale omogeneità fra quattro dei programmi pilota con test HPV-DNA, mentre l'ULSS 16 si è posta su valori molto più elevati. Nel complesso i tassi di invio a colposcopia si sono mantenuti entro livelli accettabili, grazie ai tassi di positività all'HPV contenuti.

Figura 13. Tasso di positività al Pap test di triage, per programma



Complessivamente sono state inviate a colposcopia dai programmi HPV-DNA il 3,0% delle screenate (il 3,2% dall'ULSS 12), dato inferiore al 3,9% ottenuto nell'ultimo triennio con il Pap test. Tale valore, peraltro, era fortemente influenzato dalla quota di invii a colposcopia per doppio Pap test inadeguato dell'ULSS 16. Al netto di quei casi, il dato scende al 2,9%, sovrapponibile al risultato della strategia con HPV. Nel complesso, nei programmi HPV-DNA il 5,2% delle donne sono risultate HPV+ Pap- e quindi sono state inviate alla ripetizione del test HPV ad un anno. Tale dato nel programma dell'ULSS 12 è del 2,5%. Dalla Figura 14 si evince come nelle donne più giovani tali valori sono circa triplicati rispetto alla fascia delle 30-64enni, che rappresenterà il target del programma regionale con test HPV a regime.

Figura 14. Positività al test HPV ed al Pap test di triage, per età



Secondo livello e lesioni diagnosticate

L'adesione alla colposcopia nelle donne HPV+ Pap+ è stata dell'85,3%, un dato nettamente superiore al 79,5% osservato con il Pap test.

Il tasso complessivo di identificazione di lesioni CIN2+ dei programmi HPV-DNA è stato del 4,4‰, rispetto al 2,7‰ registrato con i programmi tradizionali nel 2007-09. Anche il programma dell'ULSS 12 mostra un incremento dall'1,9‰ con Pap test al 4,5‰ con mRNA-HPV.

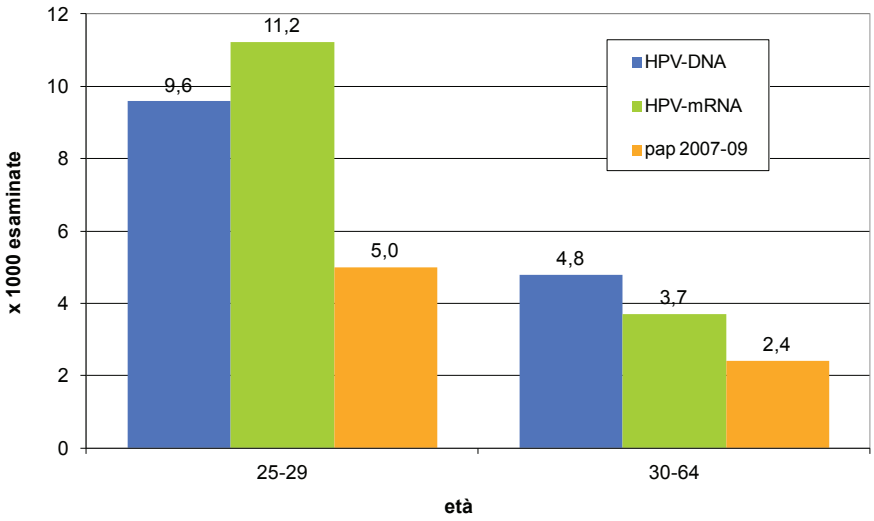
I tassi di identificazione dei programmi HPV-DNA sono più elevati nelle donne più giovani (9,6‰ nelle 25-29enni) e si riducono progressivamente con l'aumentare dell'età (4,8‰ nelle 30-64enni) (Figura 15). Tale andamento è confermato anche nel programma con HPV-mRNA.

I valori dei singoli programmi con HPV-DNA si pongono tra l'1,9‰ dell'ULSS 17 e il 9,9‰ dell'ULSS 16. Nello screening con HPV-DNA, il valore predittivo positivo della colposcopia è aumentato dal 9,5%

dello screening tradizionale al 15,0%. In particolare, il programma dell'ULSS 16 ha ottenuto un VPP del 19,5%. Anche nel programma di Venezia il VPP è passato dall'8,1% con Pap test al 13,8% con l'HPV-mRNA.

Figura 15. Tasso di identificazione per CIN2+, per età e test primario

Tempi di attesa



L'esecuzione del test HPV, nonostante avvenga in laboratori centralizzati, non comporta particolari ritardi per la disponibilità del risultato presso le segreterie dei programmi di screening. Infatti le lettere con risposta negativa sono state spedite entro tre settimane nel 99,2% dei casi e nel 99,5% entro quattro settimane.

La complessità del primo livello, che prevede il triage con Pap test, comporta invece un allungamento dei tempi per l'esecuzione delle colposcopie, che sono avvenute entro un mese dal test nel 5,2% dei casi e nel 61,4% entro due mesi.

Ripetizione a 1 anno

Il protocollo di screening dei programmi basati sul test HPV prevede che le donne HPV+ Pap- vengano richiamate a ripetere il test HPV dopo 12 mesi. Si tratta di un'attività di particolare rilievo, sia dal punto di vista dei carichi di lavoro che ne possono derivare, in particolare per la colposcopia (infatti la sola positività al test HPV determina l'invio a colposcopia, indipendentemente dall'esito del Pap test), che per le ulteriori lesioni diagnosticate.

Vengono presentati i risultati della ripetizione a 1 anno delle donne screenate con HPV fino al 31.12.2012 e richiamate a ripetere fino al 31.12.2013.
Si tratta complessivamente di 1.888 donne (di cui 270 del programma dell'ULSS 12), che erano risultate HPV+ Pap- all'episodio di screening, l'84,8% delle quali hanno aderito all'invito a ripetere. I valori di adesione dei singoli programmi si pongono tra il 75,9% dell'ULSS 17 al 96,1% dell'ULSS 19.
Complessivamente sono risultate positive al test HPV il 57,8% delle donne esaminate (il 56% nel programma con HPV-mRNA dell'ULSS 12), con una clearance dal virus in meno di una donna su due. I valori dei singoli programmi sono omogenei (range 49% - 64%).
Nelle 1,581 donne esaminate complessivamente sono state diagnosticate 37 CIN2 e 17 CIN3 (nessuna lesione tra le 217 esaminate nel programma dell'ULSS 12). Il valore predittivo positivo per CIN2+ alla colposcopia è stato dell'8%.
Il tasso di identificazione per CIN2+ nelle coorti di screenate a cui appartengono queste donne, invitate a ripetere a 1 anno, era stato del 4,0‰. L'aggiunta delle lesioni diagnosticate alla ripetizione aumenta il tasso dell'1‰, per un tasso di identificazione complessivo del 5‰, rispetto al 2,7‰ del triennio 2007-09 con Pap test. Nelle donne 25-34enni il tasso di identificazione complessivo sale da 9,2‰ a 11,7‰ mentre nelle donne 35-64enni passa da 3,4‰ a 4,2‰.
Si conferma quindi l'importanza di questa strategia per intercettare una quota rilevante di lesioni.
Il carico di colposcopie determinato da questo gruppo di esami è rilevante: infatti il tasso cumulativo di colposcopie del programma basato sul test HPV sale da 2,6 a 3,8 ogni 100 donne screenate. Anche in questo caso l'incremento è maggiore nelle donne più giovani (da 6,2% a 9,1%) rispetto alle donne adulte (da 2,2 a 3,2%).

Donne al secondo episodio di screening con test HPV

Ad aprile 2012 il programma di screening cervicale dell'ULSS 17 di Este ha attivato il secondo round di screening con l'utilizzo del test HPV primario, richiamando dopo tre anni le donne che erano risultate negative al primo episodio di screening con HPV. Tale intervallo era stato fissato per tutti i programmi pilota con HPV prima della pubblicazione delle Raccomandazioni del Ministero della Salute, la cui indicazione per le donne negative al test HPV è il richiamo a 5 anni.
Vengono presentati i primi risultati relativi al periodo aprile 2012 – marzo 2014.
Sono state invitate 5,571 donne che erano risultate HPV negative al round precedente, 4,136 delle quali hanno aderito all'invito (adesione corretta del 79%).
Sono risultati positive al test HPV 157 donne, pari al 3,6% del totale. Il 28% dei Pap test esaminati sono risultati positivi, per un tasso di invio a colposcopia dell'1%.
Alla colposcopia di approfondimento sono state diagnosticate 2 CIN2, per un tasso di identificazione dello 0,5‰. Il Valore Predittivo Positivo per CIN2 alla colposcopia dei casi HPV+ pap+ è stato del 5,7%.
La tabella 7 confronta i principali risultati del secondo round del programma con HPV con quelli del

primo round (periodo 2009-2011) e con il programma con Pap test nel periodo 2006-08.

Tabella 7. Principali risultati in donne al primo e al secondo episodio di screening con test HPV e nello screening con Pap test (2006-2008).

	Primo screening con test HPV	Secondo screening con test HPV	Screening con Pap test
Adesione grezza all'invito in donne già screenate in precedenza (%)	68,8	74,2	59,9
Positività al test HPV(%) 25-64 anni 25-29 anni 30+ anni	7,0 16,0 6,0	3,6 7,7 3,2	-
Positività al Pap test di triage (%)	47,0	24,5	-
Invio a colposcopia (%)	2,7	1,0	2,6
Tasso di identificazione per CIN2+ (‰) 25-64 anni 25-29 anni 30+ anni	4,5 8,2 3,6	0,5 3,5 0,2	1,5 2,0 1,5
Valore Predittivo Positivo per CIN2+ alla colposcopia (%)	11,7	5,7	7,7

Quasi tre quarti delle donne che in precedenza avevano aderito allo screening con test HPV hanno nuovamente risposto all'invito. La positività al test HPV è quasi dimezzata rispetto al round di prevalenza. In particolare, nelle donne sopra i 30 anni il tasso di positività si riduce a valori di poco superiori al 3%. E' rilevante che anche la positività dei Pap test di triage sia dimezzata rispetto al primo round. Complessivamente si delinea una forte riduzione del fabbisogno di colposcopie di approfondimento, che ha rappresentato una delle principali criticità del primo round con test HPV. Infine, nonostante la bassa numerosità del campione, si delinea un tasso di identificazione di lesioni CIN2+ estremamente basso, peraltro in linea con dati più solidi prodotti da altre esperienze a livello nazionale.

Se da un lato questi risultati non possono essere utilizzati per stimare la performance ai round successivi dei programmi di screening con HPV primario che, come già detto, avranno un intervallo di screening quinquennale, tuttavia essi confermano l'elevato livello di sicurezza conferito da un test HPV negativo, come si deduce sia dal basso tasso di positivizzazione all'infezione virale che di identificazione di lesioni CIN2+.

Conclusioni

I dati presentati dimostrano che la strategia di screening cervicale basato sul test HPV primario è del tutto sostenibile dal punto di vista organizzativo, come si può dedurre dall'estensione degli inviti e dalla proporzione di invii a colposcopia, che si è mantenuta entro limiti accettabili. Il cambio di strategia ha anche ridimensionato alcune aree di inappropriatezza, come l'alto tasso di inadeguati di qualche programma.

La proposta di uno screening con test HPV sembra inoltre essere accolta favorevolmente dalla popolazione, con un notevole incremento dell'adesione rispetto alla proposta del Pap test tradizionale.

Un elemento critico dello screening con test HPV è il Pap test di triage. La variabilità dei tassi di positività osservata tra i programmi pilota sembra sottendere l'utilizzo di criteri non completamente omogenei per la refertazione dei Pap test. Tuttavia il dato va posto a confronto con la frequenza di lesioni identificate alla colposcopia: è paradigmatica la situazione dell'ULSS 16, il cui tasso di positività al Pap test di triage è più elevato degli altri (65,1%), ma sembra selezionare adeguatamente le donne da inviare ad approfondimento, a giudicare dall'elevato VPP riscontrato alla colposcopia (19,5%). Da test di screening, il Pap test di triage si trasforma in test diagnostico, con una modifica del significato che si attribuisce ad alcuni quadri, quali per esempio la presenza minimale di anomalie cellulari. Si tratta di un aspetto molto importante e sia il Gruppo regionale dei patologi dello screening cervicale che il GISCi vi hanno dedicato diversi momenti di formazione e confronto.

La coorte di donne che, a seguito di un HPV positivo con Pap test di triage negativo, ricevono l'indicazione di ripetere l'esame dopo un anno, rappresenta un elemento particolarmente critico, poiché non è noto in quale proporzione queste donne ricorrono spontaneamente ad altri esami prima dell'appuntamento di screening. Nel complesso l'adesione osservata ad un anno è soddisfacente, tuttavia sarebbe importante approfondire questo aspetto tramite linee di ricerca qualitativa.

Come atteso dalla letteratura, i tassi di identificazione complessivi sono aumentati. A carico delle donne sotto i 30 anni sembra profilarsi il rischio di sovradiagnosi, dovuta ad una eccessiva sensibilità della strategia di screening.

Complessivamente la gran parte dell'incremento dei tassi di incidenza rispetto allo screening con Pap test deriva dalle lesioni diagnosticate in prima istanza nelle donne HPV+ Pap+, mentre l'ulteriore contributo di lesioni identificate nelle donne che ripetono ad un anno è contenuto. Si tratta di un dato in parte inatteso: infatti, come nello screening tradizionale, vanno immediatamente a colposcopia solo le donne che hanno un Pap test positivo. Ci si attenderebbe quindi una sostanziale omogeneità tra i tassi di identificazione nelle donne HPV+ Pap+ e quelli dello screening con Pap test, mentre la strategia con test HPV dovrebbe portare alla diagnosi di ulteriori lesioni grazie alla ripetizione a 1 anno nelle donne HPV+ Pap-. In realtà, l'incremento diagnostico osservato già nelle donne HPV+ Pap+ sembra confermare l'approccio differente con cui vengono letti i Pap test di triage rispetto a quelli di screening.

Tabella 8. Confronto tra i risultati principali dei programmi di screening con HPV con i risultati ottenuti dagli stessi programmi con lo screening con Pap test nel triennio 2007-2009.

Indicatori Anno 2013	HPV-DNA	HPV-mRNA	Pap test 2007-2009
Estensione degli inviti (%)	86,7	70,0	76,2
Adesione corretta (%)	57,1	50,6	49,0
Positività al test HPV (% screenate)	6,8	6,9	-
Positività al Pap test (% HPV positivi)	42,3	44,7	-
Tasso di invio a colposcopia (% screenate)	3,0	3,2	3,9
Tasso di richiamo a 1 anno (% screenate)	5,2	2,5	-
Adesione alla colposcopia (%)	85,3	89,6	79,5
Tasso di identificazione per CIN2+ (‰)			
25-29 anni	9,6	11,2	3,1
30+ anni	4,8	3,7	2,4
Totale	**5,2**	**4,3**	**2,7**
VPP per CIN2+ alla colposcopia (%)	15,0	13,8	9,3

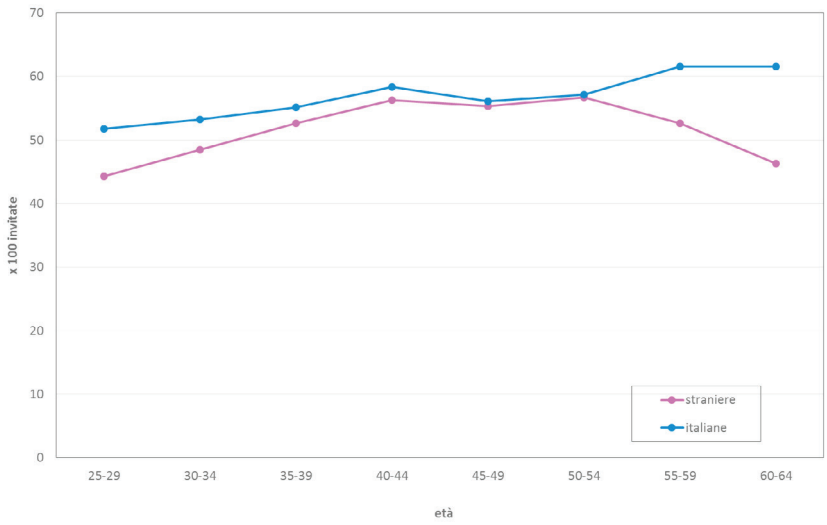
4 USO DEL PAP TEST NELLE DONNE IMMIGRATE

In questa sezione vengono presentati i dati relativi alla partecipazione ai programmi di screening cervicale da parte delle donne immigrate nel Veneto, che rappresentano il 10% della popolazione residente[c]. Sono stati estratti i dati di attività relativi al 2013, e le donne sono state classificate in base al paese di nascita, utilizzato come proxy della nazionalità italiana o straniera.

Sono inoltre state analizzate le informazioni del sistema di sorveglianza PASSI[18] sulla proporzione della popolazione che ha eseguito un test nel contesto e al di fuori dei programmi di screening. Sono state anche effettuate ulteriori analisi dei dati PASSI, per vedere se, come rilevato a livello nazionale, vi fossero delle differenze di utilizzo del Pap test per stato civile, livello di istruzione, status economico e cittadinanza.

Complessivamente, nel 2013 sono state invitate allo screening 51.523 donne straniere, il 16,0% del totale delle donne invitate. L'adesione grezza all'invito (calcolata come aderenti/invitate) è stata del 56,7% tra le italiane e del 51,3% tra le straniere. La Figura 16 mostra l'adesione grezza all'invito nelle diverse classi d'età. E' evidente come l'adesione delle italiane e delle straniere sia del tutto sovrapponibile nelle fasce d'età centrali, ovvero donne comprese tra i 35 e i 54 anni, mentre si osserva un divario nelle fasce di età estreme, soprattutto nelle donne più anziane.

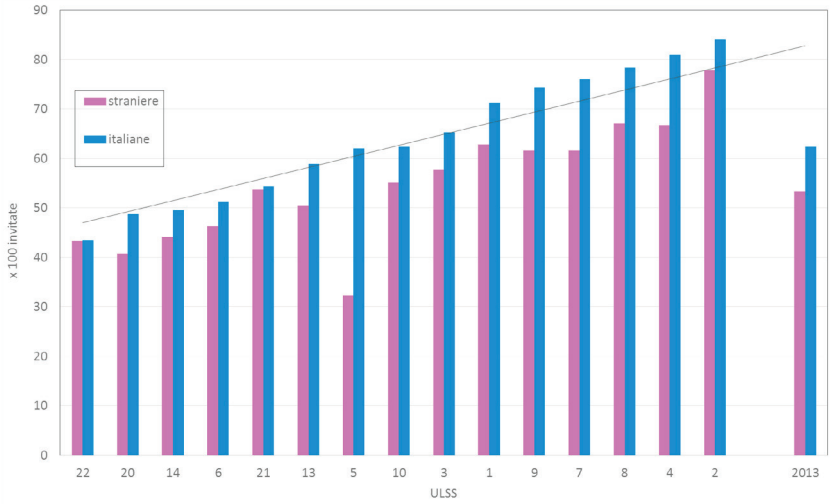
Figura 16. Adesione grezza all'invito per età e cittadinanza 2013



[c] "Rapporto 2014. Immigrazione straniera in Veneto" a cura dell'Osservatorio Regionale Immigrazione

La differenza in termini di adesione corretta all'invito, che tiene conto delle donne che contattano il centro screening comunicando di non aderire perché hanno effettuato un test recente, è ancora più elevata, pari al 62,4% tra le italiane e al 53,3% tra le straniere.
L'analisi dell'adesione per programma di screening mostra una correlazione tra l'adesione da parte delle italiane e quella delle straniere: i programmi con maggiore adesione nelle prime, infatti, ottengono una rispondenza più elevata anche tra le seconde, e viceversa (Figura 17). Anche il tasso di Pap test inadeguati e di Pap test positivi mostrano un andamento analogo.

Figura 17. Tassi di adesione corretta per Azienda ULSS e cittadinanza, 2013



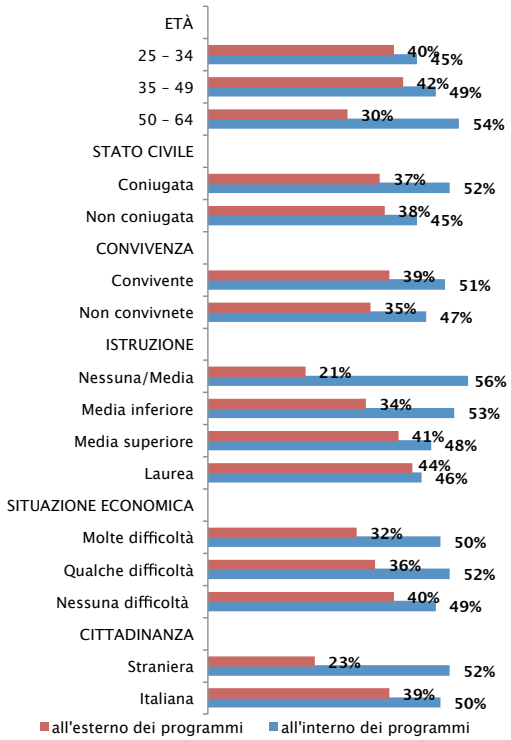
Complessivamente nel 2013, sono state screenate 163.166 donne, di cui 25.858 (il 15,8%) straniere.
La percentuale di donne che effettuavano il Pap test di screening per la prima volta è stata del 22,2% tra le italiane e del 42,0% tra le straniere, distribuzione che osserviamo anche nello screening mammografico e del colonretto.
La percentuale di Pap test positivi è stata del 3,2% nelle italiane e del 3,9% nelle straniere. La quota di straniere tra le donne inviate alla colposcopia di approfondimento è stata pari al 19,1% del totale.
L'adesione alla colposcopia è stata pari al 94,0% nelle italiane e al 93,9% nelle straniere.
I tassi di identificazione di lesioni precancerose di medio ed alto grado e di carcinomi (lesioni CIN2 o peggiori - CIN2+) sono risultati quasi il doppio nelle straniere rispetto alle italiane (6,2 rispetto a 3,3 per mille screenate). La Tabella 9 evidenzia come la differenza tra le italiane e le straniere sia più marcata nelle donne al primo esame di screening.

Tabella 9. Tasso di identificazione di CIN2+ ogni 1000 donne esaminate ai primi esami ed esami successivi per cittadinanza, 2013

	Primo esame	Esami successivi
Italiane	6,1	2,5
Straniere	9,0	4,2

Secondo le analisi condotte sui dati della rilevazione PASSI, in Veneto nel periodo 2011-2014 circa l'89% delle donne italiane tra i 25 e i 64 anni risultava aver eseguito un Pap test negli ultimi tre anni.
Tale percentuale era invece del 76% tra le straniere. La differenza osservata è a carico del ricorso al test al di fuori dello screening (39% delle italiane, 23% delle straniere) mentre la copertura ottenuta con lo screening è simile, anche se leggermente più alta tra le straniere (50% delle italiane, 52% delle straniere). Considerando i Pap test eseguiti negli ultimi tre anni al di fuori dei programmi di screening, nel quadriennio 2011 - 2014 l'uso del test nei tempi raccomandati è risultato marcatamente più alto nelle donne italiane, nella fascia 35-49 anni e nelle donne con alto livello d'istruzione e senza rilevanti difficoltà economiche. Viceversa i programmi organizzati producono equità riducendo le differenze per età, livello d'istruzione, difficoltà economiche e cittadinanza, (Figura 18).

Figura 18. Pap test negli ultimi tre anni all'interno e all'esterno di programmi di screening.
Donne, 25-64enni. Veneto - Passi 2011-2014



In base a quanto descritto, si deduce che la popolazione straniera rappresenta una quota di tutto rilievo dell'attività dei programmi di screening cervicale del Veneto: infatti nel 2013 le donne straniere sono state il 16,0% delle invitate, e poco meno di un quinto delle colposcopie sono state eseguite in donne nate all'estero.

Globalmente, l'adesione allo screening delle donne straniere è risultata inferiore rispetto a quella delle donne italiane, ma solo di pochi punti percentuali. In particolare, l'adesione grezza delle donne straniere nel Veneto risulta maggiore dell'adesione media italiana[11]. Il dato, quindi, si può considerare globalmente soddisfacente.

La differenza di adesione tra italiane e straniere è maggiore nell'adesione corretta che in quella grezza. Questo può essere ricondotto a due fattori: innanzitutto, come evidenziato dai dati PASSI, il ricorso al Pap test al di fuori dello screening è maggiore tra le donne italiane rispetto alle straniere; inoltre, è plausibile che le donne italiane comunichino un test recente in misura maggiore rispetto alle straniere.

Per quanto riguarda l'ampia variabilità di adesione tra i diversi programmi, essa sembra difficilmente riconducibile ad interventi specifici nei confronti delle donne straniere. In Veneto, infatti, tali interventi si limitano alla traduzione di materiali informativi in una o due ULSS. Piuttosto, quello che si continua ad osservare è una correlazione tra i livelli di adesione delle donne italiane e quelli delle donne straniere. In altre parole, sembrerebbe di poter affermare che i programmi che "funzionano", funzionano per tutte le donne, sia italiane che straniere. Questo suggerisce da un lato che i programmi di screening che sono capaci di fidelizzare la popolazione sono in grado di attrarre con maggior efficacia anche le donne straniere. Dall'altro, che in tali realtà i programmi di screening potrebbero beneficiare anche della capacità di fidelizzare le donne straniere in età fertile che deriva dai servizi sanitari extra-screening: prestazioni consultoriali, ginecologiche, ostetriche, pediatriche ecc. Ciò sembrerebbe avvalorato dall'osservazione che sopra i 50 anni l'adesione delle donne straniere diminuisce drasticamente.

Nelle straniere è stata registrata una quota maggiore di donne al primo esame di screening, verosimilmente collegata ad un minore utilizzo del Pap test extra-screening. Inoltre la percentuale di Pap test positivi è risultata superiore tra le straniere rispetto alle italiane, così come anche i tassi di identificazione per CIN2+. Questi dati sono in linea con quanto emerso dalla letteratura, che identifica nelle donne che provengono da paesi a forte pressione migratoria un gruppo a maggior rischio di sviluppare un tumore della cervice uterina rispetto alle donne italiane[19]. Diversamente, la popolazione femminile italiana, che negli anni ha effettuato il Pap test, pur in modo non necessariamente regolare, mostra i benefici di tale pratica in termini di una riduzione della frequenza della patologia cervicale.

L'adesione all'esame di approfondimento, cioè la colposcopia, è uguale nelle donne italiane e nelle donne straniere. Questo sembra suggerire che una volta che una donna, anche se straniera, entra nel percorso di screening, trova agevole effettuare i passaggi successivi al test di primo livello.

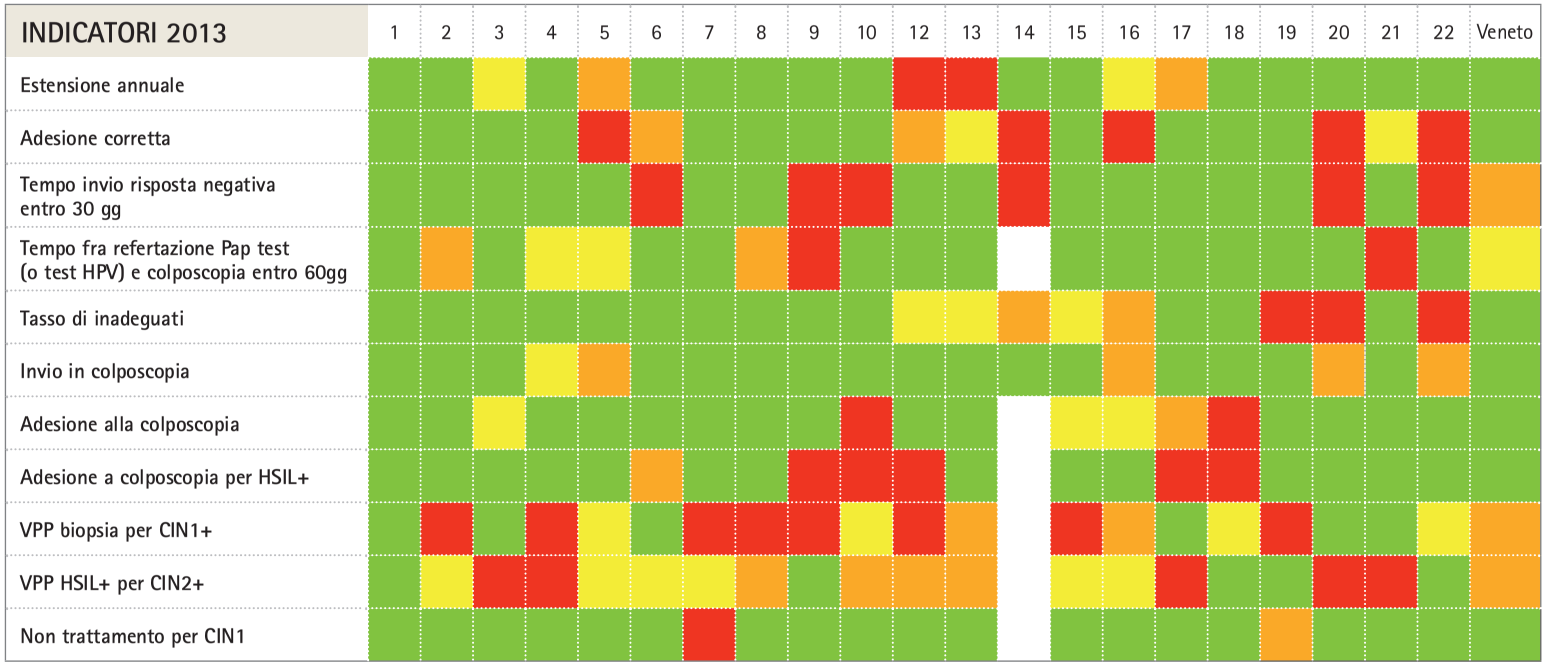
Tuttavia, va sottolineato che i programmi di screening del Veneto invitano la popolazione residente e iscritta all'anagrafe sanitaria. Pertanto nella nostra analisi non rientrano le immigrate cosiddette "irregolari",

stimate tra l'1% e il 2% di quelle regolari. E' anche plausibile che vi sia una selezione delle straniere che aderiscono allo screening. Potrebbe trattarsi delle donne con maggiori livelli di health literacy, cioè con maggiori strumenti per utilizzare le risorse che il sistema mette a disposizione. Una selezione è sicuramente da segnalare per i dati provenienti dal sistema PASSI, nel quale vengono intervistate solo le donne iscritte all'anagrafe sanitaria e in grado di rispondere al questionario telefonico. Sono quindi sottorappresentate le straniere irregolari e quelle con scarsa competenza linguistica. Per quanto riguarda PASSI, si rileva infine come i dati del Veneto riguardanti l'azione "riequilibrante" dello screening sulle disparità di accesso al test siano in linea con i dati nazionali[11].

In conclusione, i nostri dati confermano che le donne che provengono da paesi a forte pressione migratoria sono a maggior rischio di sviluppare la patologia cervicale. I programmi di screening sembrano dare una risposta a questo problema, producendo equità e riducendo le differenze di accesso al test per cittadinanza, ma anche per istruzione e difficoltà economiche.
L'elevato accesso alla colposcopia sembra suggerire che nel percorso di screening è agevole effettuare i passaggi successivi al test di primo livello e che le modalità di proposta dell'approfondimento diagnostico sono sufficientemente adeguate alle esigenze delle straniere.
Aumentare la partecipazione delle donne straniere allo screening potrebbe quindi significare, in primo luogo, sostenere e migliorare l'offerta di screening a tutta la popolazione, innanzitutto in termini di estensione e adesione. Dove estensione e adesione sono adeguate è sicuramente possibile perseguire dei miglioramenti tramite progetti specifici indirizzati alle aree di maggior criticità (ad es. donne asiatiche, donne in età più avanzata, donne in situazione di particolare fragilità). Tali progetti dovrebbero comunque tener conto delle risorse disponibili ed essere valutati in termini di sostenibilità.

Per facilitare una visione di insieme dello screening cervicale in Veneto nel 2013 si riporta in Tabella 10 una rappresentazione grafica dei più importanti indicatori di qualità, per la cui descrizione si rimanda alle pagine precedenti.

Tabella 10: Principali indicatori di qualità dello screening cervicale per programma



Legenda

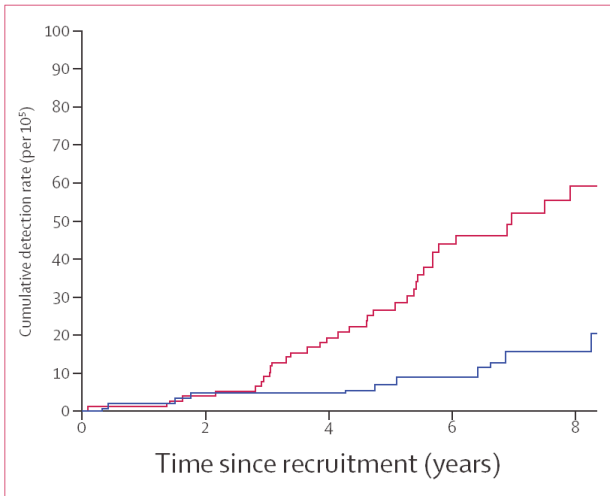
- valori in linea con lo standard desiderabile
- valori accettabili, prossimi allo standard desiderabile
- valori che soddisfano appena lo standard accettabile
- valori non conformi allo standard accettabile
- dato non disponibile o non calcolabile

5 ATTIVAZIONE DEL NUOVO PROGRAMMA DI SCREENING CERVICALE SU BASE REGIONALE

Razionale

Negli ultimi anni diversi studi hanno dimostrato che, rispetto al tradizionale Pap test, lo screening con test HPV riduce il rischio di sviluppare le lesioni precancerose (CIN2 e CIN3), ha una sensibilità maggiore, cioè permette di trovare più lesioni (che il Pap test troverebbe al richiamo successivo dopo 3 anni) e permette di anticipare la diagnosi di lesioni che, in parte, potrebbero progredire e diventare tumori della cervice. A novembre 2013 sono stati pubblicati dalla rivista Lancet i risultati di un grosso studio condotto da un'equipe internazionale di ricercatori, coordinata da Guglielmo Ronco del CPO Piemonte[20]. Questo studio ha valutato su larga scala l'effetto dello screening basato sul test HPV rispetto a quello basato sul Pap test nel prevenire non solo lesioni precancerose ma anche tumori invasivi. Analizzando il follow up di più di 175.000 donne reclutate in quattro studi di grandi dimensioni, condotti in Italia, Paesi Bassi, Regno Unito e Svezia, è stato possibile mettere in evidenza una riduzione del 60%-70% dei casi di tumore invasivo nelle donne che erano state screenate con test HPV, rispetto a quelle sottoposte a Pap test. Questo grosso studio ha inoltre confermato che l'aumento della protezione interessa le donne a partire dai 30 anni di età e che lo screening con test HPV ogni 5 anni è più protettivo di quello con Pap test ogni 3 anni, con un rischio di tumore invasivo quasi dimezzato (Fig. 19).

Figura 19. Incidenza cumulativa di tumore della cervice uterina in donne negative ad un test HPV o ad un Pap test iniziale.



Tutto deriva dalla storia naturale della malattia, che comincia con un'infezione da HPV, dopo la quale deve trascorrere molto tempo prima che compaiano alterazioni cellulari (visibili con il Pap test) le quali, dopo un periodo medio di almeno 10-12 anni, si possono trasformare in tumore della cervice. Il test HPV va a indagare la presenza dell'infezione, che nella storia di malattia è molto a monte rispetto a quello che viene cercato con il Pap test, cioè le alterazioni cellulari.

Esiste, pertanto, una chiara evidenza scientifica che uno screening con test clinicamente validati per

la ricerca del DNA di ceppi ad alto rischio di HPV (test HPV) come test di screening primario e con un protocollo appropriato, è più efficace dello screening basato sul Pap test nel prevenire i tumori invasivi del collo dell'utero e offre alle donne una protezione molto maggiore ed il vantaggio di poter diradare significativamente i controlli a cui sottoporsi.
Inoltre si stima che, nell'attuale situazione italiana, utilizzando un protocollo appropriato, i costi complessivi dello screening basato sul test HPV siano inferiori a quelli di uno screening cervicale convenzionale con intervalli triennali, anche se il costo per singolo episodio di screening è superiore.
A partire dal 2009, nell'ambito dei programmi di screening cervicale delle Aziende ULSS delle provincie di Padova e Rovigo si è svolto uno studio pilota di fattibilità dell'utilizzo del test Hpv come test primario, reso possibile da un finanziamento della Fondazione CARIPARO alla Regione Veneto per attività degli screening oncologici (DGR 741 del 24 marzo 2009). Il progetto si è concluso nel 2014 ed ha permesso di sviluppare le soluzioni organizzative richieste dal cambio di strategia di screening, tra cui quelle associate alla centralizzazione dell'esecuzione dei test HPV, i materiali informativi per la popolazione femminile, un modulo formativo per il personale dei programmi di screening ed un modulo del software regionale degli screening appositamente sviluppato per il test HPV. Sono stati inoltre prodotti sul progetto due articoli scientifici, pubblicati in riviste internazionali[21,22].

Riferimenti normativi

Nell'ambito delle azioni centrali previste dal Piano Nazionale Prevenzione 2010-2012[5], il Ministero della Salute ha emanato un Documento di indirizzo sull'utilizzo dell'HPV-DNA come test primario per lo screening del tumore del collo dell'utero, elaborato dal Direttivo dell'Osservatorio Nazionale Screening. Le raccomandazioni contenute nel documento derivano dalle evidenze scientifiche riportate nel Rapporto Health Technology Assessment (HTA) Italiano" Ricerca del DNA di papilloma virus umano (HPV) come test primario per lo screening dei precursori del cancro del collo uterino"[23].
Tale documento ministeriale è stato recepito dalla Regione del Veneto con DGR n. 1235 del 16 luglio 2013[4].
La Regione Veneto tramite la Delibera di Giunta Regionale n° 772 del 27/05/2014 ha introdotto la modifica del programma regionale di screening cervicale mediante l'utilizzo del test HPV-DNA come test primario a parziale sostituzione del Pap-test; nell'allegato A di tale Delibera è riportato il protocollo operativo del nuovo programma di screening[6].
Il recente Piano Regionale della Prevenzione (PRP) 2014-2018, approvato con DGR n. 749 del 14/05/2015, allineato con il Piano Nazionale della Prevenzione 2014-2018, rinforza la scelta regionale della nuova strategia di screening, prevedendo al suo interno uno specifico programma sull'introduzione del test per la ricerca dell'HPV – DNA come test primario in tutti i programmi di screening cervicale della Regione[15].
Ad integrazione della DGR N° 772 del 27/05/2014 è stata infine approvata la DGR 1139 del 01/09/2015 con cui viene introdotta un'apposita tariffa di compensazione tra Aziende ULSS e Laboratori di riferi-

mento che effettuano la lettura dei test HPV-DNA all'interno del programma regionale di screening cervicale[24].

Obiettivi

Alla luce di quanto sopra descritto, la Regione Veneto ha così deciso di introdurre il test HPV come test primario a parziale sostituzione del Pap test, nei programmi di screening cervicale, con l'adozione del protocollo raccomandato dal Ministero della Salute, in una logica di appropriatezza, qualità ed utilizzo efficiente delle risorse e delle competenze professionali. Tale strategia di screening, introdotto in tutto il territorio regionale, nel trimestre giugno-luglio 2015, fa riferimento ad un'organizzazione su base regionale, con l'attribuzione di specifiche attività e centri di riferimento sovra-aziendali, in linea con le raccomandazioni ministeriali, al fine di garantire livelli di qualità elevati e favorirne la sostenibilità a lungo termine.

La Regione ha inteso in questo modo, in questi anni, potenziare ulteriormente sia la strategia di prevenzione primaria, con la campagna vaccinale contro l'HPV, approvata con DGR n. 411 del 26 febbraio 2008 ed estesa anche al sesso maschile (DGR 1564 del 26/08/2014), sia la strategia di prevenzione secondaria del tumore del collo dell'utero, introducendo il nuovo programma di screening.

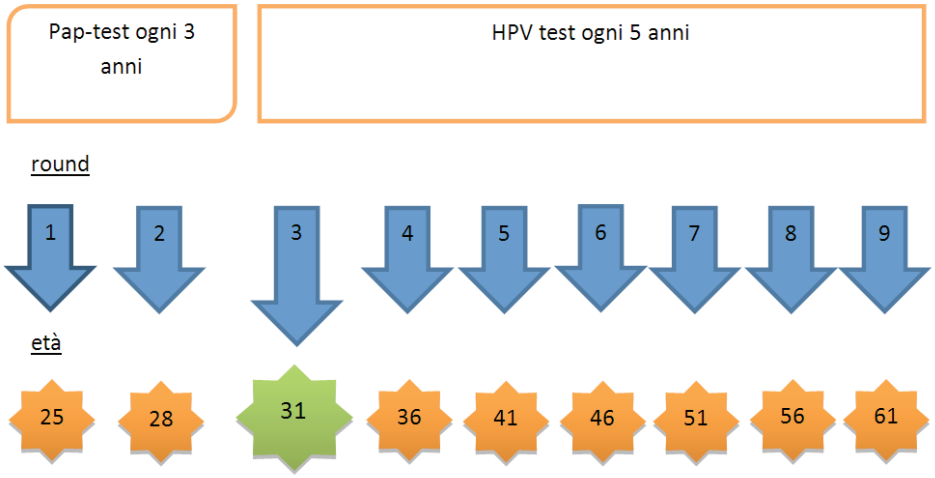
Protocollo di screening

Il protocollo di screening viene descritto in dettaglio nell'allegato A della DGR 772/2014 ed è sostanzialmente uguale a quello utilizzato dai programmi pilota delle province di Padova e Rovigo, già descritto in questo Rapporto. Le tre importanti differenze, entrambe in accordo con le evidenze scientifiche e le indicazioni ministeriali, riguardano:

- la fascia d'età a cui viene proposto lo screening con test HPV le donne vengono chiamate ad eseguire il test HPV dal compimento dei 30 anni e fino a 64 anni. Vi è evidenza, infatti, che sotto i 30 anni lo screening basato sul test HPV conduce a sovra-diagnosi di lesioni precancerose che sarebbero regredite spontaneamente, con il conseguente rischio di sovra-trattamento. Le donne di età compresa tra 25 e 29 anni vengono quindi invitate ad eseguire il Pap test come test primario ad intervalli triennali.
- L'intervallo quinquennale: le donne di età compresa tra 30 e 64 anni vengono invitate ad eseguire il test HPV con un intervallo di 5 anni (non più di tre anni) dopo un test HPV primario negativo. Ci sono prove, infatti, che il rischio di lesioni precancerose di alto grado e di carcinoma del collo dell'utero fino a 5 anni dopo un test HPV negativo è inferiore a quello fino a tre anni dopo una citologia normale (figura 17)[20], mentre la probabilità di colposcopie e trattamenti inutili sarebbe invece plausibilmente rilevante con intervalli triennali dopo test HPV negativo.

Rispetto ai 14 episodi di screening previsti con lo screening cervicale tradizionale, le donne, in base al

nuovo protocollo, sono sottoposte, nell'arco di 40 anni di vita, a nove episodi di screening.



- la centralizzazione dei Laboratori non solo di lettura dei test HPV-DNA ma anche del Laboratorio di triage citologico con lo scopo di garantire elevati livelli di qualità e realizzando economie di scala. I centri di riferimento per l'esecuzione dei test HPV individuati dalla Regione del Veneto sono i seguenti:
  - Dipartimento di Anatomia Patologica Az. ULSS 9 di Treviso per i programmi di screening delle Aziende ULSS delle province di Belluno, Treviso e Venezia
  - Dipartimento di Anatomia Patologica Az. ULSS 20 di Verona per i programmi di screening delle Aziende ULSS delle province di Verona e Vicenza
  - Unità Operativa Complessa di Immunologia e Diagnostica Molecolare Oncologica dell'Istituto Oncologico Veneto di Padova IRCSS per i programmi di screening delle Aziende ULSS delle province di Padova e Rovigo

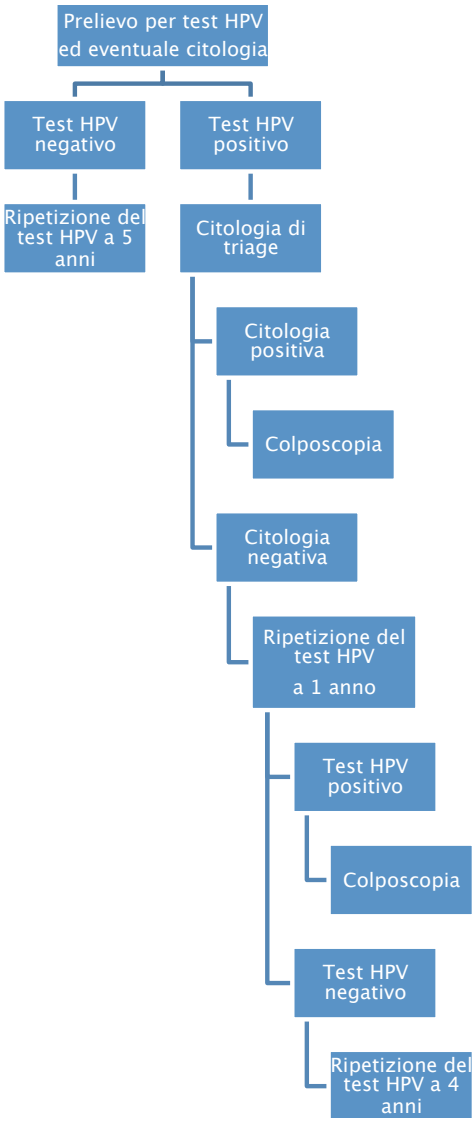
Si specifica che, tra i diversi test che rilevano la presenza dell'infezione da HPV, gli unici validati come test primari per lo screening cervicale sono i test per la ricerca del DNA virale. Vengono utilizzati i test per la presenza di DNA di tipi oncogeni di Papilloma Virus Umano, validati quanto a sensibilità e specificità per lesioni di alto grado, secondo quanto previsto dalle Linee Guida Europee[25,26].

Tutti i campioni delle donne che risultano positive al test HPV nei tre Centri di riferimento sono inviati all'UOC Anatomia Patologica dell'Ospedale di Santorso (VI) per la lettura dei Pap test di triage.

In sintesi, in base al nuovo protocollo, alle donne con test HPV negativo viene data indicazione di un nuovo appuntamento dopo 5 anni. In caso di positività al test HPV, dallo stesso prelievo è possibile

allestire e leggere un Pap test: alle donne con Pap test negativo viene dato un nuovo appuntamento di controllo ad un anno. Le donne con Pap test positivo vengono inviate all'approfondimento colposcopico e vengono gestite secondo i protocolli di secondo livello.

Si riporta di seguito la flow chart del nuovo protocollo:



Per la popolazione vaccinata contro l'HPV valgono i protocolli già descritti per la popolazione generale.

Periodo di transizione

Con il passaggio dell'intervallo di screening da 3 a 5 anni vengono modificati i carichi di lavoro annuali dei Servizi che partecipano ai programmi di screening. Per evitare sbilanciamenti nei carichi di lavoro è stato necessario prevedere un periodo di transizione, in cui la popolazione target transiti gradualmente dallo screening con Pap test a quello con HPV. Viene pertanto adottata una strategia di transizione di tre anni (2015-2017), che prevede in tutte le Aziende ULSS, eccetto quelle che hanno partecipato allo studio pilota e l'Azienda ULSS 12, di utilizzare il test HPV nel primo anno per le donne 50-64enni, nel secondo anno per le donne 46-64enni e nel terzo anno per le 41-64enni. Le Aziende ULSS che hanno partecipato al progetto pilota e l'Azienda ULSS 12, invece, continuano ad utilizzare il test HPV ma solo nella fascia di età 30-64 anni ed il primo anno invitano a 5 anni le donne HPV negative di età compresa tra 50-64 anni, il secondo anno le donne 46-64enni, il terzo anno le donne 41-64enni. Pertanto dal quarto anno in poi, cioè dal 2018, il programma giungerà in tutta la Regione a regime ed il test HPV sarà l'unico test in uso per le donne 30-64 anni, mentre la citologia rimarrà il test di screening per le donne 25-30 anni.

Centri di prelievo

L'attività di prelievo avviene presso i Centri di prelievo già utilizzati dai programmi di screening aziendali. Viene effettuato un unico prelievo sul contenitore con liquido preservante per la citologia su strato sottile; tale prelievo viene utilizzato sia per l'esecuzione del test HPV che, nel caso di test HPV positivo, per la lettura della citologia su strato sottile. Riguardo il Pap test nelle donne 25-29enni, ciascun programma può mantenere il tipo di citologia in uso (striscio tradizionale o citologia su strato sottile).

Formazione

Il CRSO ha tenuto, nel primo trimestre 2015, incontri di formazione rivolti a tutti gli operatori coinvolti a vario titolo nelle attività dei programmi di screening cervicale. Per poter garantire l'adesione a tali corsi del maggior numero di operatori possibili si è deciso di organizzare una giornata di formazione per ogni provincia alla quale hanno partecipato tutte le Aziende ULSS di appartenenza. Si sono predisposti modelli regionali per i diversi materiali informativi (lettera di primo invito/sollecito, lettere di risposta per test HPV con esito negativo, lettere di risposta per test HPV positivo e citologia positiva, lettere di risposta per test HPV positivo e citologia negativa, lettera di invito ad un anno).
Si è demandato alle varie iniziative locali la formazione dei MMG e del personale extra-screening (essenzialmente ginecologi).

6 ATTIVITÀ DEI GRUPPI DI LAVORO REGIONALI DELLO SCREENING CERVICALE

- Controllo della qualità diagnostica in patologia cervicale da screening: il Gruppo regionale patologi ha proseguito nel biennio 2014 il confronto diagnostico interistituzionale su preparati citologici ed istologici di patologia cervico-vaginale da screening, iniziato nel 2009. Utilizzando per l'accreditamento ECM la modalità "formazione sul campo", in una prima fase a distanza patologi, biologi e tecnici dei singoli programmi hanno avuto accesso al sito dell'ULSS di Rovigo per la lettura dei vetrini virtuali. Si è poi svolto a Rovigo un momento residenziale in cui oltre 110 partecipanti hanno discusso le aree critiche della diagnosi citologica. Questo progetto ha anche consentito lo sviluppo di un archivio didattico in previsione di successivi seminari di approfondimento diagnostico.
- Nel corso del 2014 il Gruppo regionale ginecologi ha partecipato all'esperienza di autovalutazione tramite un'applicazione web messa a disposizione dalla Regione Emilia Romagna su una casistica selezionata di 50 colposcopie. Nel corso del 2015 a Padova, presso lo IOV si è tenuto il corso di approfondimento "Concordanza in colposcopia" in cui sono stati presentati gli esiti del corso di autovalutazione, e sono stati discussi i casi caratterizzati da scarsa concordanza.

LO SCREENING MAMMOGRAFICO

1 ESTENSIONE DEGLI INVITI NEL 2014

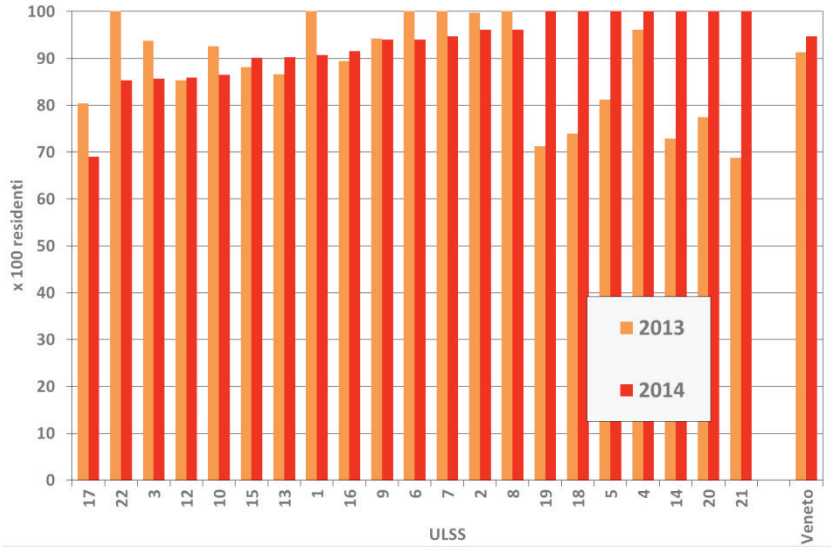
Complessivamente la popolazione obiettivo da invitare a inizio 2014, costituta dalle donne residenti di età compresa tra i 50 ed i 69 anni, era pari a 645.126 donne. Un elevato numero di queste (71.987) sono state escluse dall'invito perché già affette dalla patologia, per aver effettuato spontaneamente il test di recente o per altri motivi.
Pertanto nella Tavola 2 viene riportato il dato relativo all'estensione "corretta", calcolata come il rapporto tra il numero di persone invitate ed il target su base annuale, costituito dal numero di residenti meno le donne escluse prima dell'invito. Anche se si registrano risultati diversi tra i singoli programmi, la maggioranza di essi ha riportato valori di estensione ottimali. Complessivamente, infatti, sono state invitate 284.153 donne, per un'estensione corretta su base annuale del 97,9%, un ottimo risultato che evidenzia come i programmi del Veneto siano riusciti a garantire l'offerta dello screening alla grande maggioranza della popolazione.
E' interessante valutare anche l'andamento dell'estensione su un periodo più lungo di un anno solare, poiché per diverse ragioni è possibile che i programmi non abbiano un andamento costante degli inviti, per cui un valore non ottimale ottenuto in un anno potrebbe venire compensato da quello dell'anno precedente. Quello che è fondamentale è che il programma sia in grado di invitare tutta la popolazione target nell'ambito del round cioè, nel caso dello screening mammografico, in due anni.

La Figura 1 riporta le estensioni corrette degli inviti registrate nell'ultimo biennio 2013-2014. L'estensione corretta media ottenuta nel periodo è pari al 99,1%[d]. Si conferma che diversi programmi hanno un andamento degli inviti non del tutto omogeneo da un anno all'altro. Tuttavia, nella maggioranza dei casi il risultato complessivo è molto positivo, con soltanto un paio di programmi che non ha raggiunto un'estensione complessiva media dell'90%[e].
Si osservi come in molti casi l'incremento di estensione legato alla correzione dell'indicatore è rilevante: questo è un segno dell'efficacia del lavoro di pulizia delle liste che viene effettuato dalle segreterie dei programmi e si traduce in una maggiore efficienza degli inviti, i quali vengono rivolti ad una popolazione meglio selezionata e quindi con maggiori probabilità di risposta all'invito. Da sottolineare il caso dell'ULSS 14, dove la quota di donne invitate nel 2014 raggiunge il 143% a fronte del 54% dell'anno precedente: questo forte sbilanciamento degli inviti è dovuta alla particolare suddivisione del territorio ed alla relativa organizzazione degli inviti, per cui un anno vengono invitati i comuni di Cavarzere e Cona, e l'anno successivo quello di Chioggia dove si concentra più di due terzi della popolazione, raggiungendo alla fine del biennio un estensione media ottimale del 98,5%.

---

[d] calcolata come media delle correzioni dei due anni
[e] nei Rapporti degli anni precendenti sono stati inclusi in questo indicatore anche le donne invitate di 49 e 70 anni di età. Per semplicità di calcolo e coerenza con l'output del modulo statistiche del software gestionale, l'indicatore riportato quest'anno riguarda esclusivamente le invitate in fascia 50-69 anni

Figura 1. Estensione degli inviti allo screening mammografico nel periodo 2013-2014, per ULSS



2 I RISULTATI DEI PROGRAMMI DI SCREENING 2013

Premesse

Il tumore della mammella rappresenta la neoplasia più frequente ed è ancora la prima causa di morte per tumore nel sesso femminile: si verificano circa 1.000 decessi all'anno, il tasso osservato è stabile, mentre il tasso standardizzato prosegue il trend storico di lieve riduzione. Si stima, sulla base dei dati del Registro Tumori del Veneto (RTV), che nel 2012 in Veneto i nuovi casi di tumore della mammella siano stati 4.425, pari al 32% di tutte le neoplasie nelle donne. Nel 2013 i decessi per questa causa sono stati 955[17], il 15% delle morti per tumore nel sesso femminile.

Lo screening mammografico è rivolto alle donne fra i 50 e i 69 anni, che in Veneto sono circa 645.000, invitate ad eseguire una mammografia con frequenza biennale.

L'obiettivo primario del programma di screening è la riduzione della mortalità specifica per tumore della mammella. Obiettivo secondario è l'applicazione di terapie chirurgiche e mediche il più possibile conservative ed accettabili. Ambedue questi obiettivi sono legati alla individuazione dei tumori quando sono ancora di piccole dimensioni, senza interessamento dei linfonodi e senza metastasi a distanza.

Modelli organizzativi

Nella realizzazione dello screening mammografico il miglior rapporto costo/benefici è legato all'osservanza del modello organizzativo standard indicato dalle linee guida nazionali ed internazionali. Questo prevede la doppia lettura differita della mammografia (Mx), con il successivo richiamo delle positive/sospette per gli approfondimenti. La doppia lettura viene utilizzata da tutti i programmi della regione. A fine 2013 le ULSS 9, 12, 13, 14 utilizzavano un'unità mobile per la mammografia di primo livello, con lettura differita.

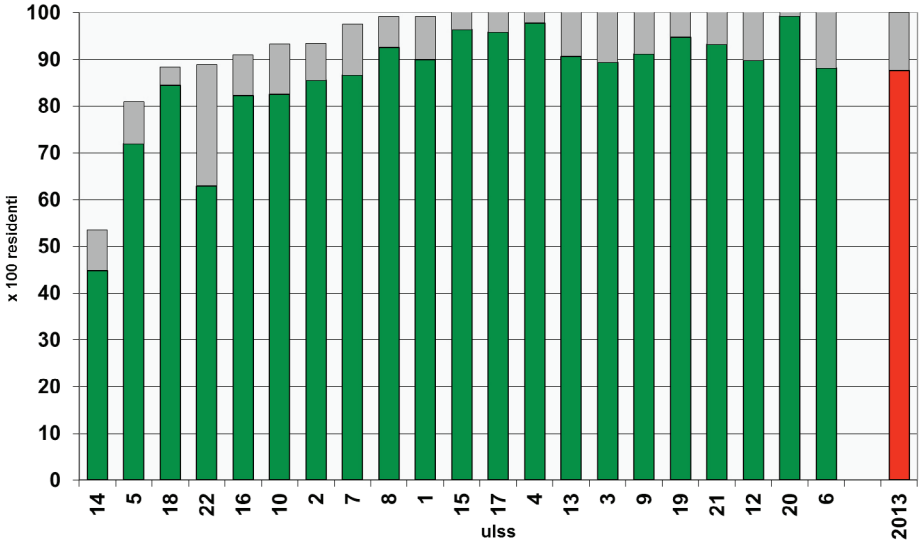
Estensione

Nel 2013 lo screening mammografico era presente in tutte le ULSS con una popolazione bersaglio di 629.027 donne (dati ISTAT al 01/01/2013). Complessivamente sono state invitate 278.596 donne, pari al 100% della popolazione bersaglio annuale, al netto delle donne escluse prima dell'invito (Tavola 2 in Appendice).

A livello delle singole Aziende, tenuto conto delle esclusioni effettuate prima dell'invito, nell'anno 2013, 20 programmi su 21 hanno invitato almeno l'80% delle donne eleggibili (Figura 2). La chiave di lettura più appropriata rimane comunque l'analisi dei risultati di ciascun programma nel tempo.

Vi è infine da segnalare che quasi tutti i programmi hanno diversi round organizzativi al loro attivo. Questo implica che in Veneto la maggior parte dell'attività di screening è rappresentata da esami effettuati in donne già screenate in precedenza (155.075, rispetto a 28.560 in donne al primo esame). Inoltre, delle donne ai primi esami, le neo-cinquantenni costituiscono la maggioranza: il 77,4%. Queste considerazioni, come vedremo, sono rilevanti nella interpretazione dei risultati di alcuni indicatori, come l'adesione e la detection rate

Figura 2. Estensione degli inviti nel 2013



Adesione

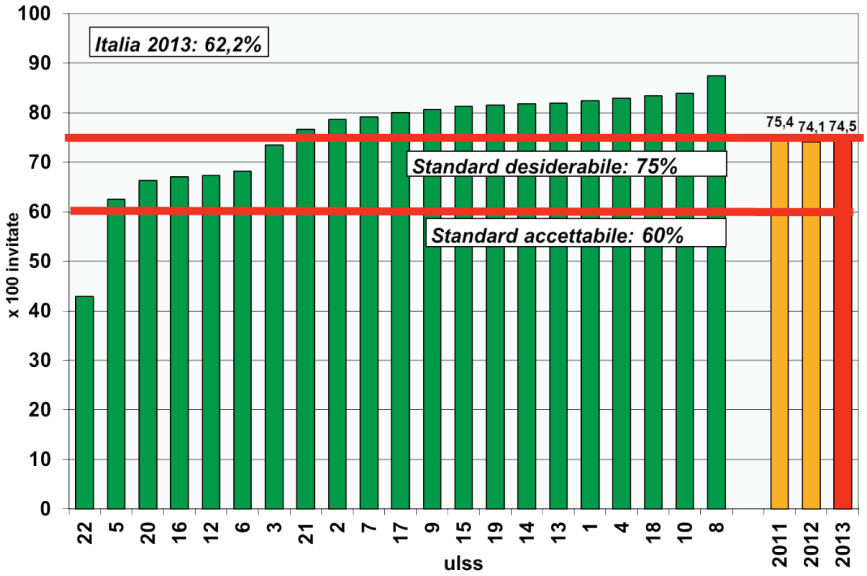
Nella Tavola 2 in Appendice sono riportati i dati relativi alle donne invitate ed esaminate per ULSS nel biennio 2013-2014.

Il valore medio regionale dell'adesione corretta nel 2013 (74,5%) non subisce oscillazioni rispetto all'anno precedente, mantenendosi comunque notevolmente superiore alla media dei programmi italiani del 2013 (62,2%) ed in linea con lo standard desiderabile GISMa (75%) (Figura 3).

Questo dato, che va interpretato a livello locale, può essere letto come un indicatore di qualità percepita dalle utenti e della conseguente capacità dei programmi di "fidelizzare" le donne che hanno già aderito almeno una volta, vista la quota prevalente di donne agli esami successivi.

L'andamento temporale dell'adesione nei singoli programmi denota in alcune ULSS una variabilità che potrebbe riflettere una differenza geografica o anagrafica delle invitate in anni diversi, oppure una quota maggiore di donne invitate ad esami successivi. Qualora le differenze tra due anni successivi siano particolarmente elevate il dato andrebbe verificato localmente.

Figura 3. Tassi corretti di adesione all'invito 2013



La Tabella 1 mostra l'adesione all'invito suddivisa per età ed esame (primo vs successivi). L'adesione ai primi esami è più alta tra le donne neo-cinquantenni, che sono invitate per la prima volta allo screening, mentre è inferiore nelle altre fasce d'età, trattandosi essenzialmente di donne già invitate ai round precedenti, ma che non avevano mai aderito. Agli esami successivi si osservano invece livelli elevati di adesione in tutte le fasce d'età.

Tabella 1. Adesione corretta per età ed esame di screening

Età	Primi esami	Es. successivi
50-54	55,2	89,1
55-59	29,5	88,4
60-64	25,6	88,8
65-69	17,5	87,3

I tempi della procedura di screening

È importante che le donne che aderiscono alla mammografia ricevano una risposta sufficientemente tempestiva, anche se il risultato è normale, ma soprattutto che l'approfondimento diagnostico per le donne positive al test sia effettuato in tempi brevi.

In caso di mammografia negativa il 64,3% delle risposte è stato inviato alle donne entro 15 giorni

dall'esecuzione del test: il dato non subisce variazioni rispetto al 2012 e resta inferiore allo standard accettabile GISMa (Tabella 2). I programmi che in più del 50% dei casi hanno impiegato più di 15 giorni per l'invio delle risposte sono otto.

L'andamento dei tempi di risposta si riflette anche sui tempi di esecuzione degli approfondimenti: di questi il 66% è stato eseguito entro un mese dalla mammografia di screening (il 69% nel 2012, il 57% nel 2011) e solo il 54,6% entro lo standard dei 20 giorni. Si sottolinea però una elevata variabilità tra i programmi. In quattro di questi la percentuale si abbassa al di sotto 30%, ossia più del 70% degli approfondimenti viene eseguito oltre i 28 giorni, con conseguente maggior carico d'ansia per le donne risultate positive (ULSS 6, 9, 14, 17). Anche a livello italiano si riscontra la permanente difficoltà nel raggiungere lo standard desiderabile: nel biennio 2011-12 solo il 71% degli invii degli esiti negativi avviene entro 21 dalla mammografia, mentre solo il 63% degli approfondimenti vengono eseguiti entro 28 giorni dalla mammografia[29].

Tabella 2. Tempi della procedura di screening

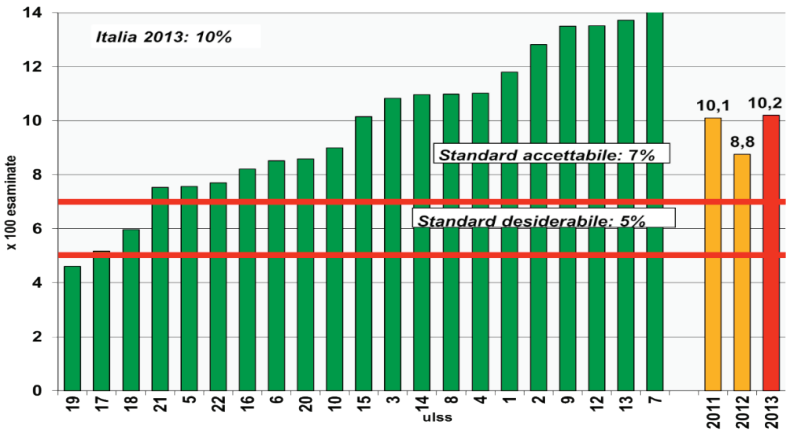
Indicatore	Veneto 2013	Standard GISMa
Tempo per la risposta alla Mx negativa: % entro 15 gg	64,3% (range: 6,7 - 99,9)	accettabile: 90% entro 15 gg desiderabile: 90% entro 10 gg
Tempo dalla Mx di screening all'approfondimento: % entro 20 gg	54,6% (range: 5,7 - 96,1)	accettabile: 90% entro 20 gg desiderabile: 90% entro 11 gg

Richiami per approfondimenti diagnostici

Nella Tavola 3 (in Appendice) vengono riportati i tassi di richiamo, cioè le percentuali di donne richiamate per ulteriori approfondimenti diagnostici dopo una mammografia di primo livello. Il tasso di richiamo costituisce l'indicatore principale della specificità diagnostica del programma nella fase di primo livello. Per le donne ai primi esami il tasso medio regionale di richiami è dell'10,2%, un dato che peggiora di circa un punto rispetto all'anno precedente e che si mantiene al di sopra dello standard accettabile (<7%). Solo una ULSS su ventuno soddisfa lo standard desiderabile (<5%) (Figura 4).

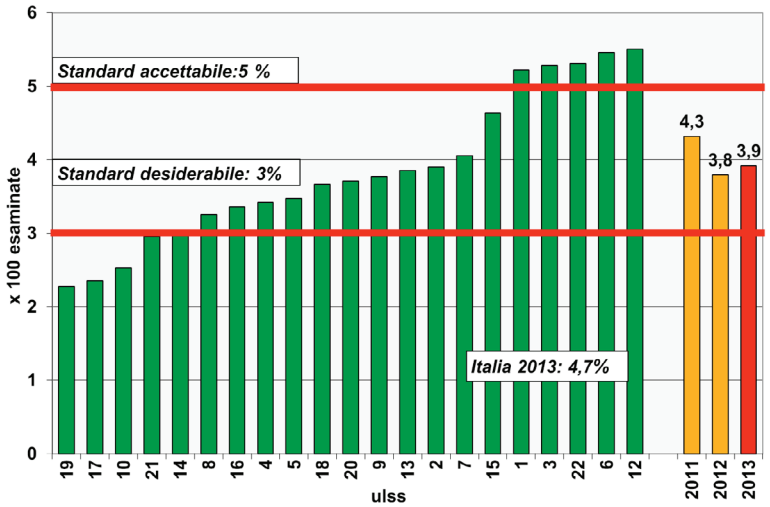
Già nel corso del 2011 si era registrato un aumento del tasso ai primi esami. Nel 2012 il tasso era ritornato verso valori più vicini agli standard raccomandati. Nel 2013 invece il tasso di richiamo si riporta al valore registrato nel 2011, infatti in sette ULSS l'incremento supera di tre punti percentuali il valore dell'anno precedente. La causa di questo andamento va indagato a livello locale.

Figura 4. Tasso di richiamo standardizzato in donne ai primi esami



Considerando gli esami successivi, vengono inviate ad approfondimento il 3,9% delle donne esaminate (Figura 5). Questo dato è in linea con gli anni precedenti ed è al di sotto della media italiana (4,7%). Per entrambi gli indicatori va evidenziata una notevole variabilità fra ULSS (range: 4,6 – 19,5% ai primi esami; 2,3 - 5,5% ai successivi). Parte di tale variabilità è da attribuirsi principalmente ad una difformità dei criteri diagnostici radiologici.

Figura 5. Tasso di richiamo standardizzato in donne ad esami successivi al primo



Richiami intermedi

Le Linee Guida europee raccomandano di evitare i richiami intermedi conseguenti ad una sessione di primo livello (standard desiderabile: 0%), a causa della bassa probabilità di avere dalla mammografia un quadro più chiaro dopo un intervallo di tempo limitato[7]. Andrebbero evitate anche le mammografie eseguite prima dei due anni dopo una sessione di approfondimento negativo (richiami precoci: standard accettabile <1%, desiderabile 0%).

I valori riportati nel 2013 dalla maggior parte dei programmi rispettano gli standard di riferimento (Tavola 3 in Appendice). Tuttavia in alcune realtà è ancora frequente il ricorso ad una o entrambe le modalità di richiamo anticipato (ULSS 3, 6, 7, 22). Rispetto all'anno precedente, i dati medi regionali non subiscono variazioni: i richiami precoci passano dal 1,2 a 1,1 ogni 100 esaminati, come pure i richiami intermedi che passano dal 0,6 al 0,4 ogni 100 esaminate.

Citologia

L'utilizzo della citologia nelle donne risultate positive non subisce variazioni rispetto allo scorso anno, registrando nel 2013 un 9,3% rispetto al 9,2% del 2012 e al 10,7% del 2011.

Di seguito gli esiti delle 1.060 citologie eseguite: 309 citologie sono risultate maligne (C5), 84 sospette maligne (C4), 536 benigne (C2 o C3), 131 inadeguate. Le citologie inadeguate risultano il 12,4%, segnando un miglioramento rispetto all'andamento degli anni precedenti (15,3% nel 2012, 15,6% nel 2011 e 14,5% nel 2010). Dei 427 casi con citologia di cui è riportata la diagnosi istologica finale, 376 (88,1%) sono risultati positivi per cancro. Complessivamente il valore predittivo positivo (PPV) di citologia C5 (cellule maligne) per un'istologia positiva è risultato del 98,8% (98,1% nel 2012, 96,7% nel 2011 e 98,0% nel 2010). Il PPV di citologia C4 (sospetta - probabile maligna) per un'istologia positiva è risultato dell'91,5% (95,4% nel 2012, 87,1% nel 2011 e 88,6% nel 2010). Quindi anche la diagnosi di dubbio citologico è fortemente indicativa di tumore. Rispetto al 2012, la quota di citologie C4 e C5 non confermate istologicamente ritorna ad aumentare (17,3% rispetto al 15,5%)

Biopsia

Ogni 100 donne definite positive alla mammografia, quelle con un tumore maligno all'esame istologico sono il 11,6% (range: 6,8% – 19,2%). Il dato medio migliora rispetto all'anno precedente e raggiunge lo standard GISMA (>10%); permangono però valori inaccettabilmente bassi in alcune ULSS. Pur considerando i limiti dei dati, questi risultati implicano evidenti difformità di comportamento diagnostico tra i diversi programmi.

Il rapporto fra lesioni benigne e maligne

Questo indicatore si calcola sulle pazienti cui è stata consigliata una verifica chirurgica e deve essere il più basso possibile. Originariamente il suo scopo era quello di monitorare uno dei possibili effetti

negativi degli screening, ma l'uso di metodiche diagnostiche microinvasive (agobiopsia, mammotome) al posto delle biopsie chirurgiche ha tolto progressivamente significato a questo indicatore, che dovrà essere sostituito. Infatti sia la media regionale (0,12) che i valori di quasi tutti i programmi rientrano nel valore desiderabile (range 0,00 - 0,38), anche nelle donne 50-54enni (0,23).

Le lesioni trovate e la loro frequenza nella popolazione esaminata

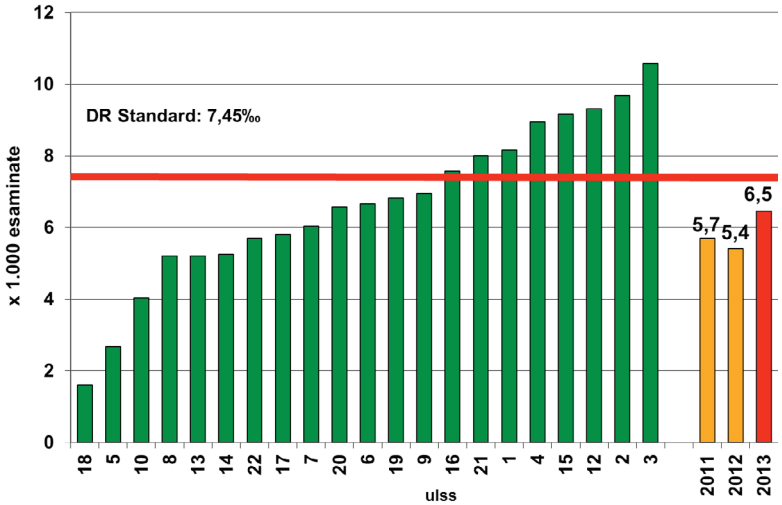
Nella Tabella 3 sono presentati il numero delle neoplasie identificate nel corso del 2013 ed i tassi di identificazione ai primi esami e a quelli successivi.

Tabella 3. Tumori identificati e tassi di identificazione standardizzati

Neoplasie identificate (N°)	1.105
Tasso di identificazione x 1.000 esaminate (PRIMI ESAMI) **Standard: ≥ 7,45[f]**	6,5‰ (range: 1,6 - 10,6‰)
Tasso di identificazione x 1.000 esaminate (ESAMI SUCCESSIVI) **Standard: ≥ 4,30[d]**	5,6‰ (range: 2,1 - 11,3‰)
Tasso di identificazione per tumori invasivi fino a 10 mm **Standard: >1,5 per 1.000 esaminate**	1,63‰

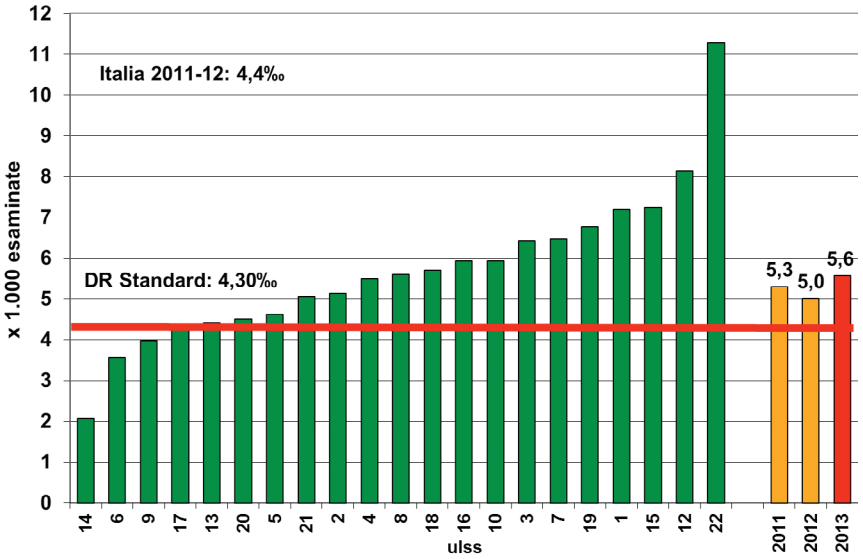
Nel 2013, ogni 1.000 donne screenate per la prima volta sono state identificate 6,5 neoplasie, dato in leggero aumento rispetto all'anno precedente ma comunque inferiore allo standard di riferimento (Tavola 3 in Appendice). La Figura 6 riporta i tassi standardizzati di identificazione ai primi esami.

Figura 6. Tasso standardizzato di identificazione – PRIMI ESAMI



Come l'anno precedente, tredici programmi su ventuno hanno riportato un tasso di identificazione inferiore allo standard di riferimento. Per interpretare questo dato, va ricordato che nella nostra Regione il ricorso alla mammografia spontanea è una pratica diffusa e c'è ragione per ritenere che lo sia maggiormente nelle donne sotto i 50 anni. Quanto più elevata è la quota di donne che si sono sottoposte a mammografie spontanee precedenti il primo esame di screening, tanto meno il primo screening sarà di "prevalenza", e sarà invece più simile allo screening di "incidenza" dei round successivi. Purtroppo il dato sull'esecuzione di mammografie spontanee fuori dallo screening non è disponibile. Per questi motivi, unitamente al fatto che le donne al primo esame di screening rappresentano solo il 16,8% del totale dell'attività di screening, questo indicatore va considerato meno rilevante e meno rappresentativo della performance diagnostica dei programmi rispetto all'omologo sulle donne agli esami successivi.
Complessivamente, il tasso di identificazione negli esami successivi è di poco al di sopra dello standard, tre quarti dei programmi riescono a raggiungerlo, e globalmente risulta di poco superiore rispetto all'anno precedente (Figura 7).
La variabilità territoriale del tasso di identificazione dipende non solo dalla sensibilità diagnostica del radiologo, ma anche da altri fattori, tra cui per esempio la diffusione dell'utilizzo della mammografia prima dell'avvio del programma.

Figura 7. Tasso standardizzato di identificazione – ESAMI SUCCESSIVI



[f] Gli standard dei tassi di identificazione x 1.000 esaminate sono rispettivamente 3 e 1,5 volte l'incidenza di base per i primi esami e per i successivi. Gli standard sono stati calcolati applicando alle donne screenate i tassi di incidenza età-specifici veneti registrati nel periodo 1998-2001. I tassi più recenti disponibili sono influenzati proprio dall'attività di screening e quindi non utilizzabili.

Stadio alla diagnosi

I casi trovati allo screening nel 2013 sono 1.105: lo stadio è stato riportato nell'86,6% dei casi, rispetto all'85,6% del 2012 e all'81,5% del 2011.

In 148 casi i programmi non hanno ricevuto informazioni (60 casi con stadiazione ignota), oppure i tumori sono risultati non operabili. Si continua a registrare quindi una certa perdita di informazioni. I cancri in situ sono 142 (14,8%). La dimensione del tumore rappresenta un ottimo parametro per predire la probabilità di buon esito della terapia. Lo screening mira ovviamente a identificare lesioni di piccole dimensioni. Degli 804 casi invasivi, 458 (47,9%) avevano dimensione fino a 1 cm, e tra questi 49 erano microinvasivi e 26 avevano diffusione linfonodale.

Il tasso di identificazione per i tumori invasivi fino a 10 mm è stato di 1,63 per 1.000 donne esaminate (standard: >1,5 ogni 1.000 donne esaminate). La proporzione di casi identificati allo screening in stadio II o più avanzato è stata del 27,8% ai primi esami e del 27,1% a quelli successivi (standard desiderabile[6]:<30% per i primi esami, <25% per gli esami successivi).

Trattamento chirurgico nei tumori invasivi

La correlazione tra pT e tipo di intervento chirurgico (conservativo/radicale, con/senza dissezione ascellare) è stata riportata per 821 tumori invasivi. Nell'81,6% dei casi (n = 670) si tratta di tumori invasivi ≥ 2 cm (85,3% nel 2012, 84% nel 2011).

I trattamenti riportati sono stati prevalentemente conservativi (80,5% nel 2013 e 82,4% nel 2012) con o senza dissezione ascellare, coerentemente con l'elevata proporzione di lesioni di basso stadio. Come atteso e coerentemente con una distribuzione più favorevole delle dimensioni delle lesioni, i trattamenti conservativi sono risultati più frequenti negli esami successivi, rispetto ai primi esami (82,8% rispetto al 70,6%).

Conclusioni

La Tabella 4 riassume i più rilevanti indicatori di qualità dello screening mammografico della Regione Veneto per il periodo 2011-2013, con gli standard di riferimento definiti dal GISMa.

- Nel 2013 l'estensione media migliora nettamente rispetto ai valori ottenuti negli anni precedenti. Permangono tuttavia delle difficoltà nel mantenere e, dove necessario, aumentare i volumi di lavoro in circa un quinto delle ULSS.
- Il dato dell'adesione corretta non subisce variazioni rispetto al 2012, si posiziona leggermente al di sotto dello standard desiderabile del 75%, ma riesce comunque a mantenere lo scarto di miglioramento rispetto al 2010 e a mantenersi superiore alla media nazionale.
- Il tasso di richiamo ai primi esami aumenta di un punto e mezzo percentuale, continuando ad essere superiore allo standard accettabile. Agli esami successivi il tasso di richiamo si attesta agli stessi

livelli dell'anno precedente.

- Si conferma l'andamento virtuoso di diminuzione dei richiami intermedi, come raccomandato dalle Linee Guida Europee che ne sconsigliano l'utilizzo.
- I tempi con cui i programmi inviano la risposta negativa non registrano variazioni sostanziali nel 2013, mentre continuano a migliorare i tempi di invio ad approfondimento. Questo dato, che potrebbe essere legato ad una revisione degli aspetti organizzativi nei richiami all'approfondimento, va confermato nei prossimi anni.
- Nel 2013 i tumori screen detected sono stati 1.105. Come nell'anno precedente, il tasso di identificazione agli esami successivi soddisfa lo standard di riferimento, mentre ai primi esami rimane inferiore, ma con un netto miglioramento rispetto agli anni precedenti. Una possibile spiegazione sta nel frequente ricorso alla mammografia nelle donne <50 anni.

Complessivamente, gli indicatori risultano soddisfacenti nel confronto con gli standard nazionali, e stabili rispetto all'anno precedente. Ognuno di essi però deriva dalla composizione di valori molto variegati nelle diverse ULSS, cui si rimanda per una più adeguata valutazione delle realtà locali. Con l'adozione della doppia lettura da parte di tutte le ULSS, diminuisce la difformità dei modelli organizzativi e dei percorsi diagnostici, che comporta un uso poco efficiente della risorsa più scarsa, cioè il tempo-radiologo. Alcune realtà soffrono ancora nel garantire il reinvito a due anni a tutta la popolazione di riferimento, mentre in altre il recupero dei dati relativi agli approfondimenti e agli interventi risulta ancora di difficile attuazione.

Tabella 4: Principali indicatori di qualità dello screening mammografico della Regione Veneto e standard GISMa per il periodo 2011-2013

Indicatori	2013	2012	2011	Standard GISMa[29]	
				Accett.	Desider.
N° di ULSS con programma attivo	21/21	21/21	20/21	100	
% Estensione degli inviti	99,8	93,7	86,7	100	
% Adesione corretta	74,5	74,0	75,4	≥60	≥75
% Richiami ai primi esami	10,2	8,8	10,1	<7	<5
% Richiami agli esami successivi	3,9	3,8	4,3	<5	<3
Richiami intermedi dopo mx di 1 livello	0,4	0,6	1,0	<1	<0
Richiami precoci dopo approfondimento	1,1	1,2	0,5	<1	<0
Tassi di identificazione ai primi esami (x 1.000)	6,5	5,4	5,7	>7,50	
Tassi di identificazione agli esami successivi (x 1.000)	5,6	5,0	5,3	>4,29	
Rapporto B/M ai primi esami	0,24	0,30	0,24	1:1	0,5:1
Tassi di identificazione tumori ≤10 mm ai primi esami (x 1.000)[9]	1,63	1,4	1,4		
% tumori in situ ai primi esami	17,3	14,1	15,7	10	10-20
Tempestività della risposta alla mammografia negativa: % entro 15 gg	64,3	64,2	63,7	90% a 15gg	90% a 10gg
Tempo dalla Mx di screening alla sessione di approfondimento: % entro 20 gg	54,6	51,6	43,4	90% a 20gg	90% a 11gg

Per facilitare una visione d'insieme dello screening mammografico in Veneto nel 2013, si riporta a fine capitolo in Tabella 6 una rappresentazione grafica dei più importanti indicatori di qualità, per la cui descrizione si rimanda alle pagine precedenti.

[9] **Vedi precisazioni in Tabella 4**

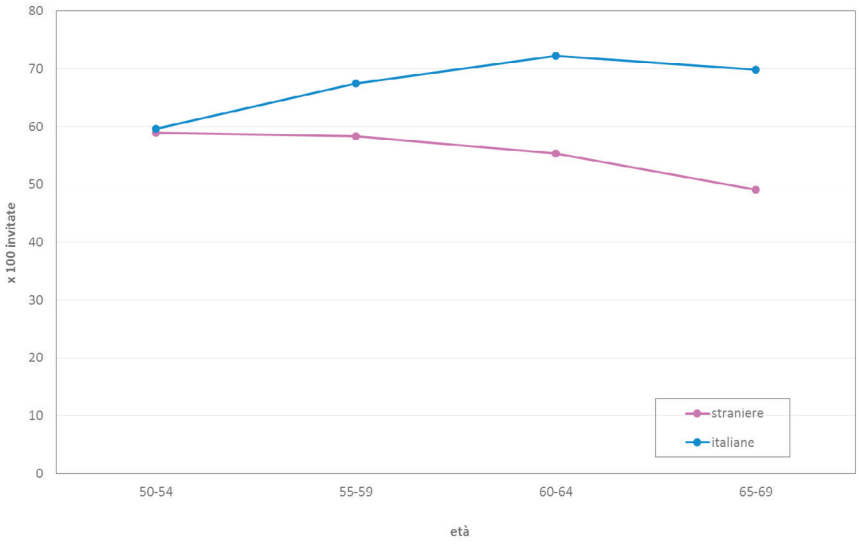
3 LO SCREENING NELLE DONNE IMMIGRATE

In questa sezione vengono presentati i dati relativi alla partecipazione ai programmi di screening mammografico da parte delle donne immigrate del Veneto. Sono stati estratti i dati di attività relativi al 2013, e le donne sono state classificate in base al paese di nascita, utilizzato come proxy della nazionalità italiana o straniera.

Complessivamente, nel 2013 sono state invitate allo screening 295.161 donne, di cui 28.950 (9,8%) nate all'estero (di seguito indicate come "straniere"). L'adesione grezza all'invito (calcolata come aderenti / invitate) è stata del 66,6% tra le italiane e del 57% tra le straniere.

La Figura 8 mostra l'adesione grezza all'invito nelle diverse classi d'età. L'adesione delle italiane e delle straniere è sovrapponibile (o addirittura maggiore nelle straniere) nella fascia più giovane, mentre nelle età successive si osserva un progressivo divario a favore dell'adesione nelle donne italiane.

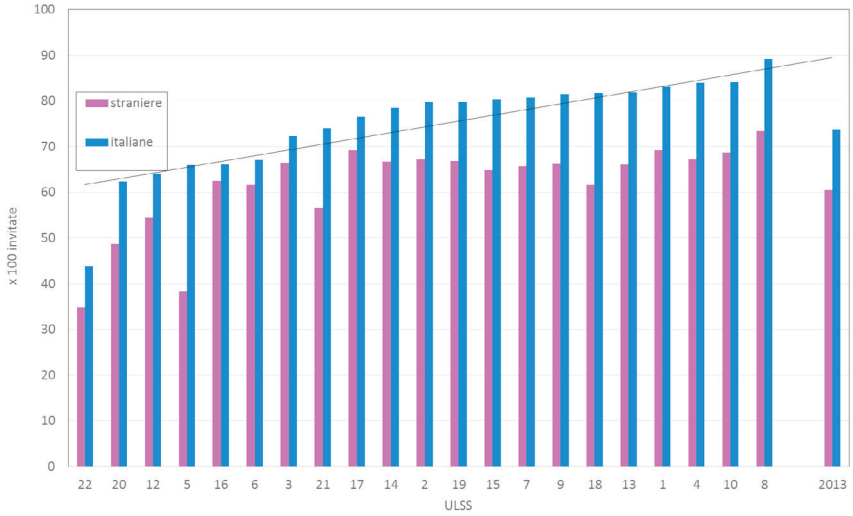
Figura 8. Adesione grezza all'invito per età e cittadinanza 2013



La differenza in termini di adesione corretta all'invito, che tiene conto delle donne che contattano il centro screening comunicando di non aderire perché hanno effettuato un test recente, è maggiore, pari al 73,7% tra le italiane e al 60,5% tra le straniere.

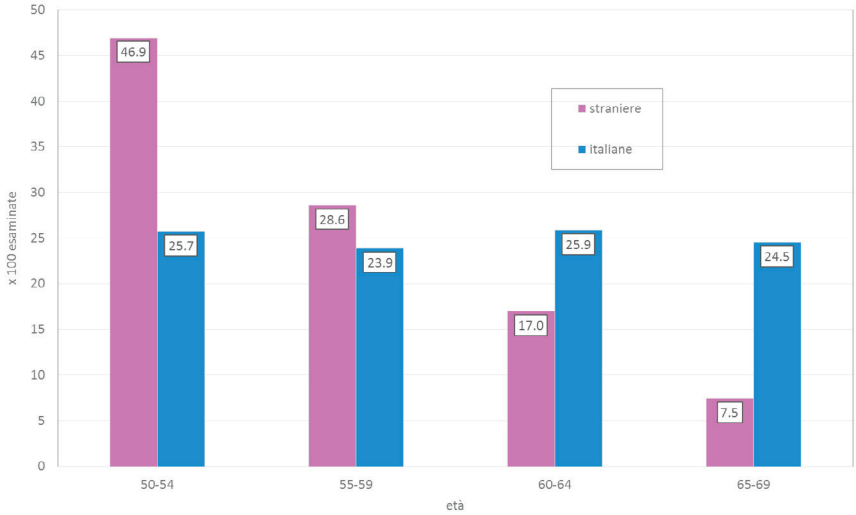
L'analisi dell'adesione per ULSS mostra una correlazione tra l'adesione da parte delle italiane e quella delle straniere: i programmi con maggiore adesione nelle prime, infatti, tendono ad ottenere una rispondenza più elevata anche tra le seconde, e viceversa (Figura 9).

Figura 9. Tassi di adesione corretta per Azienda ULSS e cittadinanza 2011



Le donne esaminate straniere sono mediamente più giovani delle italiane: come evidenziato nella Figura 10, la metà delle donne straniere appartiene alla fascia più giovane delle 50-54enni e meno del 10% hanno più di 65 anni, mentre le donne italiane sono equamente distribuite nelle diverse classi d'età. Inoltre la percentuale di donne che hanno effettuato la mammografia di screening per la prima volta è stata del 14,9% tra le italiane e del 38,8% tra le straniere.

Figura 10: Distribuzione per età e nazionalità delle donne esaminate.



Poiché sia l'età che l'episodio di screening (primo accesso o successivi) sono correlati con la frequenza di lesioni, presentiamo i principali indicatori diagnostici (positività alla mammografia, tasso di identificazione di tumori) standardizzati per queste due variabili, in modo da rendere confrontabili le due popolazioni (Tabella 5).

Tabella 5. Tassi standardizzati (per età ed episodio di screening) di positività alla mammografia (x 100 screenate) e di identificazione di carcinoma (x 1.000 screenate), per nazionalità.

	Tasso standardizzato di positività alla mammografia (%)		Tasso standardizzato di identificazione di carcinoma (‰)	
	Straniere	Italiane	Straniere	Italiane
Primi esami	9,8	10,1	6,1	6,2
Successivi	3,9	4,0	2,8	4,8
Totale	6,2	6,3	4,1	5,4

Complessivamente, il tasso di invio ad approfondimento standardizzato è stato del 6,3% nelle italiane e del 6,2% nelle straniere, con valori praticamente sovrapponibili tra italiane e straniere sia ai primi esami che ai successivi.

I tassi di identificazione sono risultati inferiori nelle straniere rispetto alle italiane, e tale differenza deriva da una minore frequenza di patologia nelle donne agli esami successivi di screening.

Questo dato potrebbe essere riconducibile ad una minore incidenza della patologia nei paesi di origine delle donne straniere. L'incidenza del tumore della mammella, infatti, mostra notevoli diversità a livello di ogni aggregazione geografica, sia mondiale che locale. Numerosi studi sugli emigranti hanno dimostrato che una larga parte di queste differenze possono essere spiegate da stili di vita, livelli socioeconomici, fattori riproduttivi, età al menarca e alla menopausa piuttosto che in termini di suscettibilità genetica. Le donne emigrate da adulte mantengono il rischio del paese di origine mentre quelle emigrate da bambine tendono a presentare valori più vicini a quelli del paese ospite.

Questa differenza è meno evidente ai primi esami e il motivo può essere riconducibile principalmente al fatto che le donne italiane ricorrono, prima dei 50 anni, a esami mammografici al di fuori dei programmi di screening e quindi si tratta di una popolazione di fatto già depurata da una parte di lesioni mentre la popolazione straniera ai primi esami è effettivamente una popolazione che non è mai stata trattata, per questo motivo la differenza di incidenza risulta meno evidente.

L'adesione agli esami di approfondimento è stata pari al 99,3% nelle italiane e al 98,6% nelle straniere,

quella al trattamento all'82,4% per le straniere e all'84,8% per le italiane.
Complessivamente, non si osservano differenze nella distribuzione per stadio alla diagnosi dei casi di tumore diagnosticati nelle straniere rispetto alle italiane.

In conclusione, nello screening mammografico le donne straniere rappresentano una proporzione meno rilevante che nello screening cervicale: nel 2013 esse sono state circa il 10% delle invitate rispetto al 16,0% dello screening cervicale. Molto probabilmente questo è il riflesso di una diversa distribuzione anagrafica delle donne straniere nelle fasce di età target per i due screening. È possibile che si tratti anche di una popolazione con una storia migratoria e un progetto migratorio diversi, e che questo possa incidere anche sull'adesione allo screening.
Questo si riflette anche nei volumi di lavoro: nel 2013, infatti, le donne straniere che hanno aderito all'invito sono state 15.411 nello screening mammografico contro le 25.858 dello screening cervicale.
Globalmente, l'adesione allo screening delle donne straniere è risultata inferiore rispetto a quella delle donne italiane, ma di pochi punti percentuali. In particolare, l'adesione grezza delle donne straniere nel Veneto risulta maggiore dell'adesione media italiana (57%)30. Il dato, quindi, si può considerare globalmente soddisfacente.
La differenza di adesione tra italiane e straniere è maggiore per quanto riguarda l'adesione corretta rispetto a quella grezza. Questo può essere ricondotto al fatto che il ricorso alla mammografia al di fuori dello screening è maggiore tra le donne italiane rispetto alle straniere; inoltre, è plausibile che queste ultime comunichino un test recente in misura minore rispetto alle italiane.
Per quanto riguarda l'ampia variabilità di adesione tra le diverse ULSS, essa sembra difficilmente riconducibile ad interventi specifici nei confronti delle donne straniere. In Veneto, infatti, tali interventi si limitano attualmente alla traduzione di materiali informativi in poche ULSS. Piuttosto, come già detto nello screening cervicale, quello che si nota è una correlazione tra i livelli di adesione delle donne italiane e quelli delle donne straniere. Pertanto, le considerazioni emerse nello screening cervicale sono estendibili anche allo screening mammografico.

Da tenere particolarmente in considerazione, il fatto che dai 60 anni l'adesione delle donne straniere diminuisce drasticamente. L'area di maggior criticità sembra infatti rappresentata dalla scarsa adesione allo screening dalle donne delle fasce d'età più avanzata (> 60 anni), proprio quelle in cui è maggiore l'incidenza della malattia.
L'adesione all'approfondimento è di poco inferiore nelle donne straniere rispetto alle italiane, quella al trattamento è praticamente sovrapponibile. Questo sembra suggerire che una volta che una donna, anche se straniera, entra nel percorso di screening, trova agevole effettuare i passaggi successivi al test di primo livello.
Va sottolineato che i programmi di screening del Veneto invitano la popolazione residente e iscritta

all'anagrafe sanitaria. Pertanto nella nostra analisi non rientrano le immigrate cosiddette "irregolari", stimate tra l'1% e il 2% di quelle regolari.

In generale, dai dati PASSI sappiamo che i programmi di screening mammografico producono equità e riducono, le differenze di accesso al test per cittadinanza, ma anche per istruzione e difficoltà economiche. Aumentare la partecipazione delle donne straniere allo screening potrebbe quindi significare, in primo luogo, sostenere e migliorare l'offerta di screening a tutta la popolazione, innanzitutto in termini di estensione e adesione. Dove estensione e adesione siano adeguate è sicuramente possibile perseguire dei miglioramenti tramite progetti specifici indirizzati alle aree di maggior criticità (ad es. donne in età più avanzata, donne in situazione di particolare fragilità). Tali progetti dovrebbero comunque tener conto delle risorse disponibili e della sostenibilità dei risultati.

Tabella 5: Principali indicatori di qualità dello screening mammografico per programma

INDICATORI 2012 MX	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	Veneto
Estensione biennale 2013																						
Adesione corretta																						
Tempo invio risposta negativa																						
Tempo invio ad approfondimenti																						
Richiami (primi es.)																						
Richiami (esami succ.)																						
Detection Rate (primi esami)																						
Detection Rate (esami succ.)																						
T. Richiami Intermedi																						
T. Richiami Precoci																						

Legenda

- valori in linea con lo standard desiderabile
- valori accettabili, prossimi allo standard desiderabile
- valori che soddisfano appena lo standard accettabile
- valori non conformi allo standard accettabile
- dato non disponibile o non calcolabile

4 LINEE DI LAVORO 2013-2014

Controllo della qualità diagnostica in patologia mammaria da screening: confronto diagnostico interistituzionale

Il Gruppo regionale dei patologi per lo screening mammografico ha proseguito nel 2014 con l'attività di formazione organizzata mediante una fase di formazione sul campo, resa possibile grazie all'accesso da parte delle Aziende ULSS al sito dell'ULSS di Rovigo per la lettura a distanza dei vetrini virtuali, consistente nel confronto diagnostico interistituzionale su preparati citologici e istologici di patologia mammaria da screening (organizzate tre edizioni) , attività iniziata nel 2009, e il confronto diagnostico interistituzionale su preparati immunoistochimici (organizzate cinque edizioni), attività iniziata nel 2013. Nel mese di novembre 2014 si è quindi svolto a Rovigo un incontro residenziale, al quale hanno partecipato 52 operatori, dedicati al confronto e all'approfondimento dei casi con diagnosi citologiche ed istologiche maggiormente controverse e al confronto su preparati immunoistochimici di HER2 e recettori ormonali di patologia mammaria da screening.

Studio sull'utilizzo del CAD (Computer Aided Detection) nello screening mammografico

L'obiettivo di questo studio è stato confrontare la performance della doppia lettura tradizionale delle mammografie di screening con una strategia basata sulla singola lettura + CAD. Infatti la pratica corrente di sottoporre le mammografie a doppia lettura è costosa (e, nello specifico, molto più costosa rispetto ad una ipotetica strategia basata su lettura singola + CAD); va inoltre sottolineato che comincia a delinearsi una scarsità di radiologi, non soltanto in Europa ma anche in Italia.

A questo studio multicentrico hanno partecipato i programmi di screening mammografico di Padova, Ferrara e Modena.

Sono stati utilizzati i seguenti sistemi CAD:

- Padova: CyclopusCAD mammo, sviluppato dell'Università di Palermo.
- Ferrara: Mammocad di Carestream and iCAD di Philips;
- Modena: iCAD – SecondLook Digital di Fuji;

I programmi hanno arruolato nello studio tutte le donne che si sono presentate allo screening nel periodo di studio. Ciascuna mammografia è stata letta indipendentemente da due radiologi, secondo questa sequenza:

- lettura standard;
- registrazione della diagnosi;
- attivazione del CAD, con evidenziazione delle eventuali aree sospette (Regions Of Interest – ROI);
- valutazione delle ROI;
- registrazione di eventuali modifiche della prima diagnosi.

Abbiamo valutato l'utilità di aggiungere il CAD alla doppia lettura o, in alternativa, di utilizzarlo come supporto alla lettura di un singolo radiologo, in termini di tasso di richiamo ad approfondimento e tasso

di identificazione.

Complessivamente sono state arruolate 37.024 donne, pari a 74.048 letture con CAD. Il tasso di richiami ad approfondimento è stato del 2,9% (n=1.056), con un trend di riduzione con l'aumentare dell'età delle donne. Complessivamente sono stati diagnosticati 222 tumori (invasivi o in situ) con un tasso di identificazione di 6,0 x 1.000 screenate.

L'aggiunta del CAD alla doppia lettura ha comportato effetti trascurabili: un incremento dell'1,25% dei richiami ad approfondimento e nessuna diagnosi di tumore in più.

A confronto con la doppia lettura tradizionale, la singola lettura + CAD ha ridotto significativamente l'invio ad approfondimento del 14% (2,4% rispetto al 2,8%), al costo della perdita del 12% delle diagnosi di tumore (tassi di identificazione del 5,3‰ rispetto al 6,0‰).

In conclusione, una strategia di screening basata sulla singola lettura + CAD potrebbe essere utilizzata per ridurre i richiami ad approfondimento, ma comporterebbe una perdita significativa di sensibilità del programma di screening. L'introduzione del CAD come strumento aggiuntivo alla doppia lettura non ha comportato alcun tipo di beneficio. Diversamente da quanto sembra emergere sulla tomosintesi, il CAD non mostra particolari vantaggi nell'ambito del primo livello dei programmi di screening mammografico.

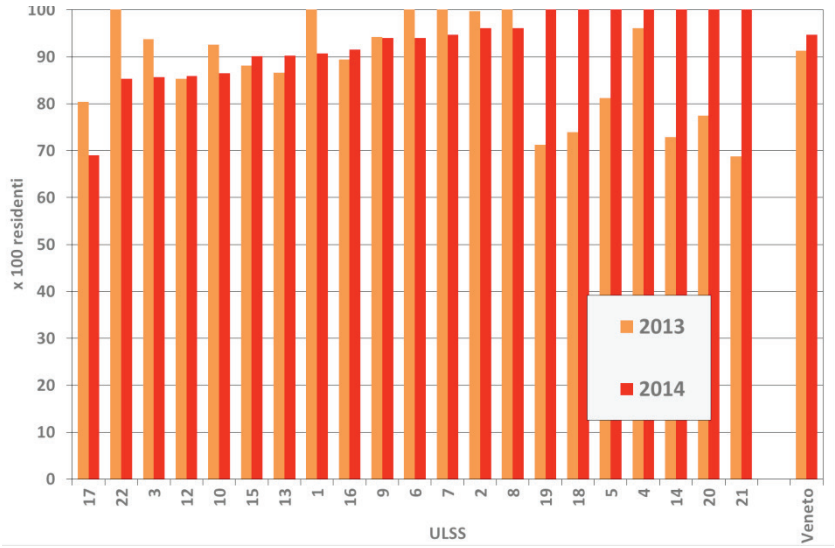
LO SCREENING COLORETTALE

1

ESTENSIONE DEGLI INVITI NEL 2014

Complessivamente la popolazione obiettivo da invitare a inizio 2014, costituta dai residenti di età compresa tra i 50 ed i 69 anni era pari a 1.203.592 persone.
Un elevato numero di soggetti (109.637) sono stati esclusi dall'invito perché già affetti dalla patologia, per aver effettuato spontaneamente il test di recente o per altri motivi.
Nella Tavola 4 viene riportato il dato relativo all'estensione "corretta", calcolata come il rapporto tra il numero di persone invitate ed il target su base annuale, costituito dal numero di residenti meno le donne escluse prima dell'invito. Tre quarti dei programmi ha riportato nel 2014 valori ottimali di estensione. Complessivamente, infatti, sono state invitate 525.865 persone, per un'estensione corretta su base annuale del 94,7%, in linea con lo standard desiderabile superiore al 90%.
È interessante valutare anche l'andamento dell'estensione su un periodo più lungo di un anno solare, poiché per diverse ragioni è possibile che i programmi non abbiano un andamento costante degli inviti, per cui un valore non ottimale ottenuto in un singolo anno potrebbe venire compensato da quello dell'anno precedente. Quello che è fondamentale è che il programma sia in grado di invitare tutta la popolazione target nell'ambito del round cioè, nel caso dello screening colorettale, in due anni.
La Figura 1 riporta l'estensione corretta degli inviti registrate nell'ultimo biennio 2013-2014. L'estensione corretta media del biennio è pari al 95%. Si conferma che alcuni programmi hanno un andamento degli inviti non del tutto omogeneo da un anno all'altro. Tuttavia, nella maggioranza dei casi il risultato nel biennio è molto positivo e soltanto un paio di programmi non hanno raggiunto un'estensione dell'80%[h].
Si osservi come l'incremento di estensione legato alla correzione dell'indicatore, pur rilevante, è inferiore rispetto a quella che si osserva per lo screening mammografico e cervicale. Questo è essenzialmente dovuto ad una minore diffusione nella popolazione del ricorso al test per la ricerca del sangue occulto fecale e della colonscopia, rispetto alla mammografia ed al Pap test. Fa eccezione il programma dell'ULSS 20, che da protocollo non invita al test per la ricerca del sangue occulto fecale i soggetti che hanno aderito alla rettosigmoidoscopia all'età di 60 anni.

Figura 1. Estensione degli inviti allo screening colorettale nel periodo 2013-2014, per ULSS



[h] negli anni precedenti sono stati inclusi in questo indicatore anche i soggetti invitati di 49 e 70 anni di età. Per semplicità di calcolo e coerenza con l'output del modulo statistiche del software gestionale, l'indicatore riportato quest'anno riguarda esclusivamente la popolazione invitata in fascia 50-69 anni

2 I RISULTATI DEI PROGRAMMI DI SCREENING 2013

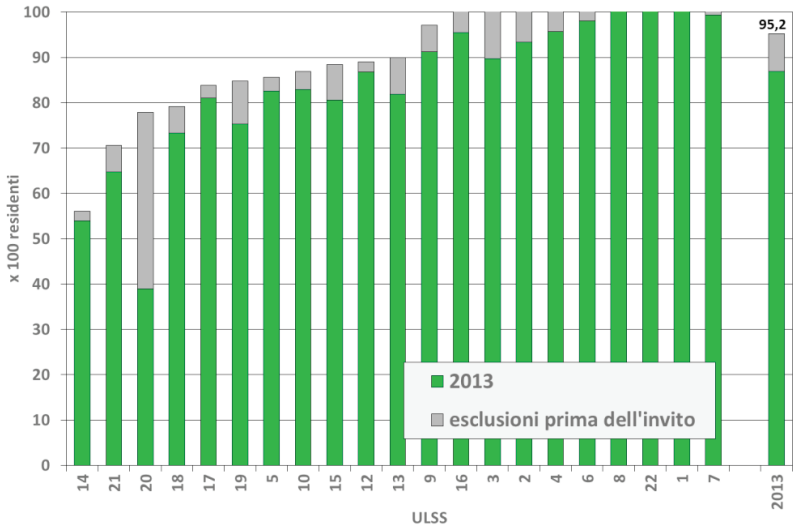
Premesse

Sulla base dei dati del Registro Tumori del Veneto, si stima che nel 2013 in Veneto i nuovi casi di tumore invasivo del colon retto siano stati circa 4.242 (2.402 maschi, 1.839 femmine), mentre nel 2013 i decessi per tale causa sono stati 1.495 (808 maschi, 687 femmine)[17].

Estensione

A fine 2013 lo screening colorettale era attivo in tutte le 21 ULSS del Veneto. Di queste, 20 propongono il SOF biennale ai residenti in età 50-69 anni, mentre Verona invita i residenti 60enni ad eseguire la RS e propone il SOF ai non aderenti alla RS dai 61 ai 69 anni (Tabella 4 in Appendice).
Secondo i dati dell'ISTAT, all'inizio del 2013 i residenti 50-69enni in Veneto erano 1.234.758.
Nel 2013 sono state invitate complessivamente 517.147 persone, pari all'87% della popolazione obiettivo annua regionale, con un aumento rispetto al dato del 2012 (85%) (Figura 2). Tuttavia, sottraendo alla popolazione obiettivo le persone che non vengono invitate perché risultano escluse definitivamente o aver effettuato recentemente il SOF oppure una colonscopia, tale valore sale al 95,2% (estensione corretta). Accanto ai programmi con un'estensione in linea con lo standard di riferimento del GISCoR (desiderabile >90%), ve ne sono alcuni che hanno difficoltà a garantire il test con cadenza biennale alla popolazione residente: ULSS 14, 20 e 21, la cui estensione corretta si pone al di sotto dello standard accettabile dell'80%. La chiave di lettura più appropriata rimane comunque l'analisi dei risultati di ciascun programma nel tempo: per esempio, i programmi delle ULSS 14 e 20 hanno un andamento disomogeneo all'interno del round biennale, per cui il valore mostrato nel 2013 è compensato da quello dell'anno precedente o successivo. Complessivamente sono stati screenati 329.971 soggetti, di cui 251.920 avevano già aderito a un round precedente, pari al 76,4% del totale.

Figura 2. Estensione degli inviti nel 2013



Adesione

Diversamente da quanto accade per il Pap test e la mammografia, il ricorso spontaneo al SOF nella popolazione è molto contenuto, per cui la differenza tra l'adesione grezza e quella corretta è pressoché trascurabile. Pertanto nella Figura 3 presentiamo solo i dati di adesione corretta globale e per singoli programmi. Il valore medio regionale (65,4%) è ampiamente superiore al valore medio nazionale per il 2013 (47,1%), al quale peraltro contribuisce, ed è in linea con lo standard desiderabile del Gruppo Italiano Screening ColoRettale27 (GISCoR) (>65%), che viene superato da 14 programmi.
Rispetto all'anno precedente il dato medio regionale è stabile. Va sottolineato che esso deriva dalla composizione di valori elevati nella maggior parte dei programmi, e diversamente dall'anno scorso tutti i programmi raggiungono lo standard accettabile del GISCoR (>45%).
L'analisi per età mostra minime oscillazioni dei livelli di adesione al SOF in entrambi i sessi. Nel complesso l'adesione al SOF è più elevata nelle femmine (67,3%) rispetto ai maschi (63,4%). Tale differenza si riduce progressivamente con l'età, fino a scomparire nella fascia più anziana.

L'adesione al programma RS di Verona è stata del 25,8%. Si tratta di un risultato più elevato rispetto agli altri programmi italiani che utilizzano la RS, tuttavia il dato è in diminuzione rispetto agli anni precedenti. Peraltro, questo dato va integrato con l'adesione al SOF da parte dei non aderenti alla RS. L'adesione al SOF in questo gruppo è stata del 37,2%, che sommata all'adesione media alla RS registrata negli anni precedenti porta ad una stima di adesione complessiva di circa il 49,2% (Figura 3). L'adesione al SOF nelle coorti mai invitate in precedenza a RS è stata invece del 44,5%. Diversamente dai programmi SOF, l'adesione alla RS è inferiore nei maschi (23,7%) rispetto alle femmine (28,0%).

Figura 3. Tassi corretti di adesione all'invito 2013

Pur partendo da un dato complessivamente molto positivo, è interessante analizzare l'adesione in base alla storia di screening dei soggetti invitati. L'adesione dei soggetti invitati per la prima volta è pari al 58,3%, mentre tra coloro che avevano già aderito ad un precedente invito l'adesione media è stata dell'87,4%. Questo dato potrebbe essere in relazione con la capacità dei programmi di instaurare un rapporto di fiducia con le persone che aderiscono.
L'adesione da parte di soggetti che non avevano aderito a inviti precedenti è stata del 21,3%. Esisterebbe pertanto, come negli altri due screening, una quota di soggetti 'refrattari' allo screening, o per lo meno non sensibili ad un invito standard.

PROGRAMMI CHE UTILIZZANO IL SOF

Tra gli indicatori presentati di seguito, alcuni sono influenzati dalla prevalenza delle lesioni nella popolazione screenata: la proporzione di test positivi, i tassi di identificazione e i valori predittivi positivi. Infatti l'incidenza del carcinoma colorettale aumenta progressivamente con l'età ed è più elevata nei maschi. Inoltre, la frequenza delle lesioni nei soggetti al primo esame di screening è circa il doppio rispetto a quella nei soggetti agli esami successivi, con uno o più test negativi precedenti.
Per poter paragonare i risultati ottenuti dalle singole ULSS, vengono presentati solo i dati relativi ai 50-69enni. I dati riportati di seguito si riferiscono a 78.053 soggetti al 1° esame di screening (23,6%) e 252.228 soggetti a esami di screening successivi (76,4%). La Tabella 4 riassume i più rilevanti indicatori di qualità con gli standard di riferimento definiti dal GISCoR.

Proporzione di positivi

Complessivamente, la quota di test positivi ai primi esami è pari al 4,8% (Tabella 6), valore in linea con quelli registrati negli anni precedenti (4,8% nel 2012 e 4,9% nel 2011). Il dato medio regionale sembra essersi così stabilizzato, dopo la diminuzione che si era osservata rispetto ai primi anni di attività dei programmi (es. 5,5% nel 2009 e nel 2010): si tratta di un andamento atteso, poiché con il passare dei round di screening la popolazione screenata per la prima volta è costituita in misura sempre maggiore dai soggetti 50enni, che hanno una frequenza di patologia – e quindi di sanguinamento – inferiore rispetto alle altre fasce d'età.
In entrambi i sessi si osserva infatti un incremento della proporzione di test positivi con l'aumentare dell'età; inoltre i maschi mostrano valori superiori alle femmine in tutte le fasce d'età (Tabella 1).
La quota complessiva di test positivi agli esami successivi è pari al 3,3% e anche per questi è confermato il rapporto tra maschi e femmine e l'aumentare della positività con l'età.

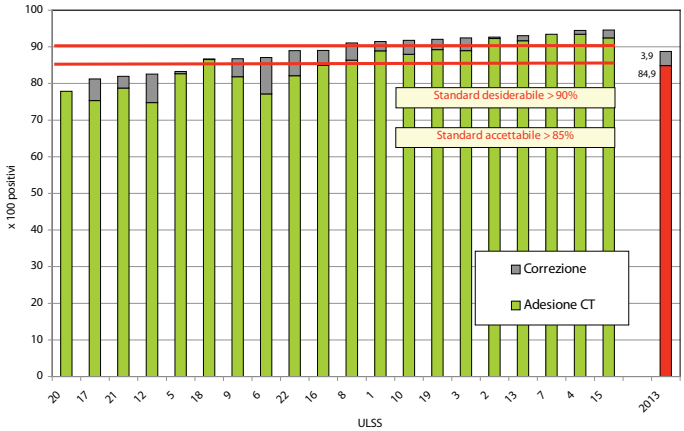
Tabella 1. Proporzione di test positivi per sesso, età ed esame di screening

	Primi esami		Esami successivi	
Età	Maschi	Femmine	Maschi	Femmine
50-54	4,6	3,2	3,7	2,9
55-59	6,5	5,2	4,3	3,2
60-64	8,5	6,1	5,4	3,6
65-69	9,5	6,8	6,1	4,7
Tutti	5,6	4,0	4,9	3,6

Adesione alla colonscopia

Dal momento che il SOF ha dimostrato di selezionare una popolazione con un'alta frequenza di lesioni, è importante assicurare alla colonscopia una adesione elevata. Infatti, nei primi esami, in circa il 33% di coloro che hanno eseguito gli approfondimenti è stata posta una diagnosi di carcinoma o di adenoma avanzato. Questa proporzione è di poco inferiore al 27% negli esami successivi (Tabella 6). Nel Veneto nel 2013 hanno aderito all'approfondimento l'84,9% dei soggetti positivi al SOF (Figura 4), in linea con lo standard accettabile. Tenendo conto dei soggetti che comunicano di aver effettuato l'esame al di fuori dello screening, il valore sale all'88% (adesione corretta). La media regionale è superiore a quella nazionale (81,7%), tuttavia cinque programmi (ULSS 5, 12, 17, 20 e 21) hanno registrato valori di adesione corretta inferiori allo standard accettabile del GISCoR (>85%), mentre per l'ULSS 14 il dato non è disponibile.

Figura 4. Proporzione di adesione alla colonscopia



Proporzione di colonscopie complete

Un altro importante elemento della qualità di un programma di screening è la quota di colonscopie complete. Quelle registrate come tali sono il 94,0%, con livelli di completezza solo lievemente maggiori nei maschi rispetto alle femmine (94,7% rispetto a 93,3%). In letteratura vengono generalmente riportati valori di completezza maggiori nei maschi: il dato del Veneto sembra testimoniare l'elevata qualità dell'endoscopia di screening, endoscopia che può avvalersi della sedazione nella maggior parte dei casi. Va segnalato che, dei 721 soggetti con colonscopia incompleta, 604 (83,8%) risultano avere ripetuto la colonscopia o effettuato altri esami. Di fatto tutti i programmi, ad eccezione dell'ULSS 14 per cui non si hanno informazioni in merito, hanno completato la colonscopia in quasi tutti i soggetti.

Complicanze dell'endoscopia

Nel 2013 sono state eseguite complessivamente 12.070 colonscopie di approfondimento, nel corso delle quali si sono verificati 1 caso di perforazione e 13 di sanguinamento. Le medie regionali sono in linea con gli standard del GISCoR (Tabella 2). In realtà i dati forniti non sono completamente confrontabili con gli standard, perché il GISCoR fa riferimento alle complicanze che hanno richiesto un ricovero, mentre non sono noti i criteri di registrazione utilizzati dai programmi. In generale, comunque, il dato rilevato depone per un buon controllo di questo fenomeno, che non sembra costituire un problema particolare. Piuttosto vi è l'impressione che alcuni programmi non abbiano ancora consolidato le procedure necessarie al recupero delle informazioni sui ricoveri dei pazienti con CCR.

Tabella 2. Proporzione di perforazioni e di sanguinamenti alla colonscopia

	Media regionale	Range	Standard GISCoR
Colonscopie operative			
– Perforazioni	0,1‰	0,0 - 1,4‰	<25‰
– Sanguinamenti	1,1‰	0,0 - 4,6‰	<25‰
Colonscopie non operative			
– Perforazioni	0‰	-	<5‰
– Sanguinamenti	0‰	-	<5‰

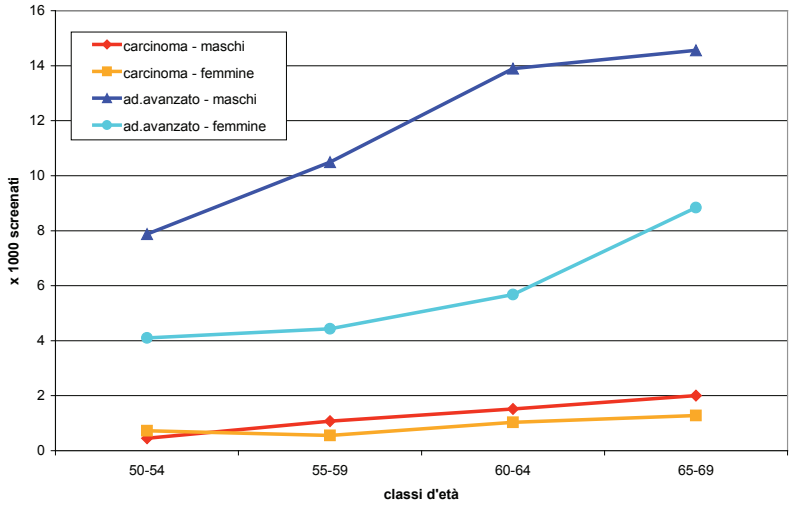
Tassi di identificazione

Le lesioni di interesse per i programmi di screening colorettale sono i carcinomi, gli adenomi avanzati e gli adenomi iniziali[i]. La capacità diagnostica dei programmi viene valutata analizzando i tassi di identificazione (o detection rates, DR) per 1.000 soggetti screenati.

Complessivamente, nei primi esami sono stati diagnosticati 1,7 carcinomi e 14,0 adenomi avanzati ogni 1.000 screenati (Tabella 6). Negli esami successivi al primo, le DR sono state 1,1‰ per i carcinomi e 8,8‰ per gli adenomi avanzati. Le DR per gli adenomi iniziali sono state 6,1‰ per i primi esami e 6,4‰ per gli esami successivi. Questi valori sono in linea con quelli riportati nell'anno precedente e al dato medio nazionale.

Il tasso di identificazione dei carcinomi aumenta con l'età, e al primo esame di screening i maschi hanno tassi molto superiori alle femmine, mentre agli esami successivi il dato nei due sessi è sovrapponibile (Figura 5). I tassi di identificazione degli adenomi avanzati e di quelli a basso rischio aumentano con l'età, con valori più elevati nei maschi rispetto alle femmine.

Figura 5. Tassi di identificazione di carcinomi ed adenomi avanzati per età e sesso agli esami successivi (x 1.000 screenati)



i Gli adenomi avanzati sono quelli con diametro massimo ≥ a 1 cm, o con istologia villosa o tubulo-villosa, o displasia di alto grado; gli adenomi iniziali sono quelli di dimensioni inferiori, con istologia tubulare e con displasia lieve.

E' da notare che i tassi di identificazione degli adenomi avanzati sono costantemente superiori rispetto a quelli degli adenomi iniziali. La prevalenza di questi ultimi nelle persone sottoposte a RS è invece più elevata, e questo riflette la maggiore tendenza al sanguinamento delle lesioni avanzate. In questo senso il SOF si caratterizza per una capacità di selezionare specificamente le lesioni a rischio aumentato di cancerizzazione. E' interessante osservare anche che il rapporto tra adenomi avanzati ed adenomi iniziali tende a ridursi agli esami successivi. Questo dato, che trova conferma anche a livello nazionale, può essere interpretato con un'efficace azione di bonifica dello screening di prevalenza, soprattutto nei confronti degli adenomi avanzati, che quindi mostrano una riduzione proporzionalmente maggiore agli esami successivi[27].

Analizzando le detection rates standardizzate (totale screenati in fascia 50-69 anni in Veneto) per carcinomi dei singoli programmi nei soggetti al primo episodio di screening, va segnalato il valore inferiore allo standard accettabile (>2‰) della maggioranza delle ULSS. Per molti programmi questo dato può dipendere dalla casualità dovuta al numero non elevato di soggetti al primo episodio di screening ma soprattutto dal fatto che la maggior parte degli screenati per la prima volta è costituita da neocinquantenni, caratterizzati da una frequenza di malattia più bassa.

Agli esami successivi i programmi che non raggiungono lo standard minimo (>1‰) sono sei (3, 4, 6, 8, 13 e 16), tuttavia in generale si osserva una maggiore omogeneità tra i programmi. In questo caso, una spiegazione plausibile è che in una popolazione di soggetti che sono stati screenati più volte in passato la frequenza di malattia si riduca progressivamente, con tassi di identificazione sempre più bassi.

Diversamente, per quanto concerne gli adenomi avanzati, sono solo due i programmi (ULSS 2 e 21) che non raggiungono lo standard accettabile (>7,5‰) per i soggetti al primo esame di screening mentre agli esami successivi solo la ULSS 19 non raggiunge lo standard accettabile (>5‰).

Dal confronto tra i tassi di identificazione degli adenomi avanzati con quelli iniziali emerge che complessivamente sono stati diagnosticati il 47% in più dei primi rispetto ai secondi, percentuale in diminuzione rispetto all'anno precedente (60% nel 2012). Analizzando il dato dei singoli programmi si osserva una maggiore omogeneità rispetto agli anni precedenti. Tutti i programmi infatti hanno diagnosticato 1,2-2 volte più adenomi avanzati rispetto agli adenomi iniziali, ad eccezione di due programmi (ULSS 3 e 21) in cui il rapporto risulta invertito con un numero maggiore di lesioni iniziali. Rispetto agli anni precedenti tale disomogeneità si sta progressivamente riducendo, anche grazie alle attività di condivisione delle casistiche e di revisione dei criteri utilizzati per la classificazione degli adenomi, condotte dal Gruppo regionale degli anatomopatologi dello screening colorettale.

Valore predittivo positivo

Il valore predittivo positivo (VPP) del SOF è la percentuale dei soggetti sottoposti a colonscopia di approfondimento nei quali è stata posta diagnosi di carcinoma o adenoma avanzato.

Complessivamente, nei soggetti al primo esame di screening, ogni 100 colonscopie eseguite sono stati

diagnosticati 3,4 carcinomi e 29,3 adenomi avanzati (Tabella 6). Agli esami successivi al primo, i VPP per carcinoma ed adenoma avanzato sono stati rispettivamente del 3,0% e 23,6%.
Come già osservato per altri indicatori, i VPP sono maggiori nei maschi rispetto alle femmine ed i loro valori tendono ad aumentare con l'età.
L'alto VPP del SOF viene evidenziato anche dal confronto con il VPP di un test di screening come la mammografia, che nel 2013 in Veneto è stato del 11,6%. Tale dato ribadisce l'importanza di assicurare valori elevati di adesione all'approfondimento nei soggetti SOF positivi.
Un'altra conseguenza dell'alto VPP del SOF è che la maggior parte delle colonscopie di approfondimento comportano l'esecuzione di biopsie o polipectomie. Questo implica un aumento del tempo medio per esame.
La riduzione del rischio di malattia, discussa nel paragrafo precedente, potrebbe avere un impatto negativo sui VPP, causandone un progressivo abbassamento. Nel corso degli anni si assiste invece ad una sostanziale stabilità di questo indicatore sia nei soggetti al primo esame di screening che ad esami successivi.

RETTOSIGMOIDOSCOPIA COME TEST DI SCREENING

Il programma di Verona utilizza la RS come test di primo livello, proponendolo ogni anno ai residenti con 60 anni di età. Complessivamente nel 2013 si sono sottoposte a RS 848 persone.
I tassi di identificazione per adenomi e cancri alla RS sono stati del 16,5% nei maschi (in linea con lo standard desiderabile GISCoR>15%) e del 9,3% nelle femmine (standard desiderabile GISCoR >10%). Le DR complessive (lesioni distali e prossimali) sono state del 2,4‰ per i carcinomi e del 46,0‰ per gli adenomi avanzati, con una frequenza maggiore nei maschi rispetto alle femmine per entrambi i tipi di lesione.
Confrontando le DR della RS con quelle dei programmi SOF nella stessa fascia di età, si osserva una maggiore sensibilità della RS per gli adenomi avanzati (circa 3 volte più elevata rispetto ai SOF) e valori non molto diversi per i carcinomi.

Distribuzione per stadio

Dei 376 carcinomi diagnosticati da tutti i programmi nel 2013, la stadiazione è stata riportata per 259 (69%), registrando un lieve miglioramento della completezza dell'informazione rispetto agli anni precedenti. Le informazioni mancanti sono riconducibili alle ULSS 5, 10, 16, 19, 20 e 21, dove la stadiazione è riportata per meno del 50% dei casi.
E' interessante confrontare la distribuzione dello stadio dei casi screen-detected con una casistica di popolazione osservata in assenza di screening organizzati. Nonostante quest'ultima si riferisca ad una realtà (Padova 2000-01) in cui la disponibilità di servizi per la diagnosi tempestiva del tumore del colon retto e l'accessibilità degli stessi fosse ottimale, è evidente il miglioramento nella distribuzione dello

stadio dei casi di screening, con quote attorno al 60% dei casi in stadio I, ossia limitati alla tonaca muscolare propria (Tabella 3).

Tale dato, che si associa ad una netta riduzione dei casi in stadio III – IV, conferma quanto riportato nel 2012 e rappresenta un notevole miglioramento rispetto agli anni precedenti, e si connota come un ulteriore impatto positivo degli screening sulla popolazione esaminata.

Tabella 3. Distribuzione per stadio dei carcinomi screen-detected dal 2011 al 2013 e di una casistica di popolazione in assenza di screening. Solo casi con stadio noto.

Stadio	Casi screen-detected						Padova 2000-2001 (n=566)
	Primi esami			Esami successivi			
	2013 (n=52)	2012 (n=138)	2011 (n=163)	2013 (n=175)	2012 (n=180)	2011 (n=172)	
I	62%	60%	41%	55%	57%	46%	13%
II	25%	19%	23%	18%	21%	22%	34%
III – IV	13%	21%	36%	27%	22%	32%	53%

Va sottolineato che, nonostante la casistica di popolazione rilevata a Padova nel biennio 2000-2001 si riferisse a tutte le fasce d'età, i soggetti in età di screening mostravano una distribuzione peggiore rispetto ai casi insorti nei più anziani.

Si noti infine che i casi di cui non è noto lo stadio nelle casistiche di popolazione tendono ad avere una prognosi simile a quelli in stadio III-IV, mentre gran parte di quelli delle casistiche di screening sono casi precoci.

Trattamento

Quasi tutti i programmi hanno fornito informazioni sul tipo di trattamento effettuato sulle lesioni diagnosticate allo screening, anche se spesso in maniera largamente incompleta: complessivamente il dato è mancante per il 18% dei tumori diagnosticati, in linea con i dati del 2012 (16%). Nel 96,9% degli adenomi avanzati e nel 13,7% dei carcinomi invasivi, i casi sono stati risolti esclusivamente con un trattamento endoscopico.

Nel complesso si delinea un approccio terapeutico conservativo delle lesioni screen detected, con l'intervento chirurgico per una percentuale molto limitata degli adenomi avanzati (probabilmente legato anche ad altre patologie, non rilevate dalla survey).

Tempi di attesa

Complessivamente, l'89,2% dei referti negativi sono stati inviati dai programmi SOF entro due settimane dall'esecuzione dell'esame in laboratorio, ed un'ulteriore 2,4% entro la terza settimana (Tabella 4), un risultato che peggiora rispetto a quello registrato nei due anni precedenti ma che si mantiene al di sopra dello standard accettabile del GISCoR.

Fortemente problematici sono i tempi di attesa per l'esecuzione degli approfondimenti. La colonscopia, infatti, è stata eseguita entro un mese dal SOF solo nel 44,4% dei casi, registrando un lieve peggioramento rispetto al dato del 2012. Peggiora leggermente anche la quota di colonscopie effettuate oltre i due mesi (15,4% nel 2013 rispetto al 13,3% nel 2012). Il dato è molto lontano dallo standard del GISCoR, che richiede l'esecuzione di almeno il 90% degli approfondimenti entro 30 giorni, standard che purtroppo non è stato raggiunto da nessuno dei programmi. Diverse ULSS hanno, invece, invitato alla colonscopia più del 20% dei positivi oltre i due mesi (ULSS 3, 12, 18, 20 e 21).

Tabella 4. Tempi di attesa dei programmi SOF nel 2013 e standard di riferimento

Indicatore	Veneto 2013	Range	Standard GISCoR
Invio dell'esito di FOBT negativo entro 15 gg (%)	89,2	(0 - 100)	accettabile: >90% entro 21 gg desiderabile: > 90% entro 15 gg
Esecuzione della colonscopia entro 30 gg (%)	44,4	(3 - 88)	accettabile: >90% entro 30 gg desiderabile: > 95% entro 30 gg

Survey dei follow up

Nel 2013, 15 programmi risultano avere un follow up attivo, cioè invitano le persone a sottoporsi al follow up alla scadenza dell'intervallo previsto. Tale procedura non è prevista nelle ULSS 5, 8, 9, 17, 20 e 22: si tratta di una scelta organizzativa che dovrebbe essere rivista, poiché il follow up delle persone sottoposte alla colonscopia è una parte integrante dei programmi di screening. Infatti, una diagnosi di adenoma avanzato è associata ad un rischio maggiore di tumore del colon retto, per cui va attivato un meccanismo di sicurezza per garantire il completamento del percorso di follow up.

La survey dei programmi di screening colorettale ha esplorato alcuni aspetti relativi al follow up. In particolare sono state richieste informazioni riguardo:

- raccomandazioni date dai programmi, a chiusura degli episodi di approfondimento (dopo clean colon, cioè con un approfondimento che avesse esplorato l'intero colon in maniera adeguata e bonificato le eventuali lesioni presenti), in funzione della diagnosi;
- distribuzione di tutte le colonscopie effettuate dal programma di screening, per motivo della colonscopia: come approfondimento di un test di primo livello positivo, ripetizione/completamento di una

precedente colonscopia, follow up.

Raccomandazioni dopo clean colon

I casi con una colonscopia negativa sono stati inviati a un sangue occulto fecale (SOF) a 5 anni nell'80,1% dei casi, come previsto dalle Linee Guida Europee (LGE) (Tabella 5)[28]. Va evidenziato che, rispetto al 2012, la quota di casi a cui è stata raccomandata una successiva colonscopia, distribuita a intervalli diversi, è diminuita passando da un 15% nel 2012 a un 10% nel 2013. Se si guarda però ai singoli programmi di screening, si nota come sia presente una certa variabilità nelle raccomandazioni. L'invito al sangue occulto fecale (a 2 o a 5 anni), infatti, è raccomandato per più del 70% da tutte le ULSS, tranne la 19, in cui è stata raccomandata una colonscopia in più del 95% dei casi.

Tabella 5. Distribuzione percentuale delle raccomandazioni date a chiusura degli episodi di approfondimento (dopo clean colon).

	Colonscopia negativa	Basso rischio*	Rischio intermedio*	Alto rischio*
Indicazione prevista nelle Linee Guida Europee	Rientra nello screening	Rientra nello screening	Colonscopia a 3 anni	Colonscopia a 1 anno
Raccomandazione				
SOF a 5 anni	80,1	16,0	1,6	0,4
SOF a 2 anni	6,1	5,6	0,3	-
colonscopia a 5 anni	5,7	55,8	6,2	3,1
colonscopia a 3 anni	1,4	8,7	68,6	26,9
colonscopia a 1 anno	3,2	9,5	18,2	58,4
invio a chirurgia	-	0,1	1,1	7,2

* Basso rischio: pazienti con 1 - 2 adenomi < 10mm, tubulari e con displasia di basso grado.
Rischio intermedio: pazienti con 3 – 4 adenomi o almeno 1 adenoma > 10mm e < 20mm, o almeno 1 adenoma con componente villosa o displasia di alto grado.
Alto rischio: pazienti con 5 o più adenomi o un adenoma > 20mm.
** comprese le colonscopie a 6 mesi

Anche in caso di diagnosi di adenoma a basso rischio le LGE prevedono che la persona torni allo scree-

ning. Questa raccomandazione è invece stata applicata solo al 21% dei casi, mentre la grande maggioranza ha ricevuto l'indicazione ad un follow up colonscopico (56% a 5 anni, 18% a intervalli inferiori). Se si considerano i singoli programmi si nota come, a parità di diagnosi, i pazienti possono ricevere indicazioni diverse anche all'interno della stessa ULSS. Un esempio è dato dall'ULSS 2, dove al 46% dei pazienti a cui viene diagnosticato un adenoma a basso rischio viene raccomandata una colonscopia, mentre nel 42% dei casi si raccomanda il ritorno al SOF.

Per gli adenomi a rischio intermedio le LGE prevedono un follow up colonscopico a 3 anni. Questa raccomandazione è stata applicata complessivamente in più del 68% dei casi, in diminuzione rispetto al 2012 in cui la quota superava la soglia dell'88%.

Per gli adenomi avanzati le LGE prevedono un follow up colonscopico a 1 anno. Questa indicazione è stata posta nel 58,4% dei casi, mentre nel 27% dei casi la colonscopia è stata posticipata a 3 anni e nel 3% a 5 anni.

Complessivamente, si osserva uno scostamento dalle indicazioni delle LGE che nei casi di colonscopia negativa o con lesioni a basso rischio si caratterizza da un atteggiamento più intensivo, con la prescrizione di colonscopie dove l'indicazione sarebbe di far rientrare la persona nello screening con SOF. Questa pratica viene stigmatizzata nelle LGE, poiché il rischio di tumore in questi soggetti non è superiore a quello medio della popolazione generale e la colonscopia è un esame costoso, invasivo e non esente da effetti collaterali.

Diversamente, nel 30% dei casi ad alto rischio sono state date raccomandazioni che non garantiscono un follow up sufficientemente intensivo.

Motivo di esecuzione delle colonscopie

La valutazione di questo parametro è stata effettuata esclusivamente sui programmi che prevedono un follow up attivo. Negli altri programmi il carico endoscopico dovuto a follow up è trascurabile.

Nei programmi con follow up attivo, il 69,2% delle colonscopie effettuate nel 2013 sono state approfondimenti di test di primo livello positivi. Le ripetizioni e completamenti sono stati il 2,4%, mentre le colonscopie di follow up sono state il 28,4% del totale.

Quest'ultimo dato è confermato anche selezionando i programmi che hanno più di 5 anni di attività. Questo sembra suggerire che, in un programma a regime, va previsto che il follow up impegni circa 1/4 dell'attività endoscopica complessiva. Tuttavia va segnalata la variabilità osservata tra i singoli programmi: in tre casi, infatti, la quota di colonscopie di follow up supera il 40% (ULSS 16, 19 e 21), arrivando a rappresentare l'80% del totale delle colonscopie effettuate nell'ULSS 14.

CONCLUSIONI

Nel Veneto lo screening del carcinoma colorettale è un'attività consolidata: a fine 2013 i programmi erano presenti in tutte le 21 ULSS della Regione. La Tabella 6 confronta i principali indicatori dei pro-

grammi del Veneto nel periodo 2010-2013 con quelli osservati a livello nazionale nel 2012 e con gli standard del GISCoR.

- L'estensione degli inviti è aumentata ulteriormente rispetto agli anni precedenti, superando lo standard desiderabile del 90% del GISCoR. La grande maggioranza dei programmi hanno raggiunto livelli di estensione ottimali, mentre sono pochi quelli che hanno un'estensione ancora inferiore agli standard di riferimento.
- Sono molto soddisfacenti i livelli di adesione raggiunti da quasi tutti i programmi, sia al test di primo livello che all'approfondimento. Anche gli indicatori di qualità della colonscopia sono positivi, anche se gli strumenti per valutare adeguatamente il secondo livello dello screening andrebbero ulteriormente arricchiti.
- I tempi di attesa per l'esecuzione della colonscopia di approfondimento rimangono ampiamente al di fuori degli standard di riferimento. Questo dato pone un dubbio sulla 'tenuta' nel medio e lungo termine dei programmi. Vengono riportate carenze di programmazione e di risorse, soprattutto per i servizi di endoscopia.
- Il tasso di identificazione per adenomi avanzati e cancro si colloca generalmente entro i valori attesi. Tuttavia, a fronte della variabilità residua osservata tra i programmi nel rapporto tra adenomi iniziali ed avanzati, va mantenuta l'attività di confronto tra programmi e di condivisione dei criteri utilizzati dai patologi per la classificazione degli adenomi.
- Quanto detto per la colonscopia vale anche per i trattamenti: le valutazioni presentate in questo rapporto sono positive, ma gli aspetti indagati sono ancora troppo limitati.
- I dati relativi al trattamento ed alla stadiazione dei cancri diagnosticati dai programmi denotano livelli sub ottimali di completezza.

Per facilitare una visione d'insieme dello screening colorettale in Veneto nel 2013, si riporta in Tabella 7 una rappresentazione grafica dei più importanti indicatori di qualità, per la cui descrizione si rimanda alle pagine precedenti.

Tabella 6. Dati principali dell'attività dei programmi SOF nel periodo 2010 - 2013 e standard di riferimento

	2013	2012	2011	2010	ITALIA 2013	Standard GISCoR
Invitati	517.483	494.438	473.465	446.669	4.362.918	
Screenati	330.281	327.757	306.980	277.238	2.036.697	
Estensione degli inviti (%)	95,2	92,6	83,4	78,8	58,9	Acc. >80% Des. >90%
Adesione corretta (%)	65,4	63,6	63,0	63,9	47,1	Acc. >45% Des. >65%
Test positivi (%)						
Primi esami	4,8	4,8	4,9	5,4	5,5	Acc. <6% Des. <5%
Successivi	3,3	3,9	3,8	4,0	4,4	Acc. <4,5% Des. <3,5%
Adesione alla colonscopia (%)	84,9	86,7	86,3	86,2	81,7	Acc. >85% Des. >90%
Tassi di identificazione standardizzati (‰)						
Primi esami						
Carcinomi	1,7	2,3	2,7	2,8	1,8	Acc. >2,0‰ Des. >2,5‰
Adenomi avanzati	14,0	12,1	13,0	13,1	8,4	Acc. >7,5‰ Des. >10,0‰
Adenomi iniziali	6,1	6,3	7,4	8,5	7,2	
Esami successivi						
Carcinomi	1,1	1,2	1,2	1,3	1,0	Acc. >1,0‰ Des. >1,5‰
Adenomi avanzati	8,8	9,1	8,1	8,9	6,8	Acc. >5,0‰ Des. >7,5‰
Adenomi iniziali	6,4	6,2	6,0	7,5	6,9	
Valore predittivo positivo (%)						
Primi esami						
Carcinomi	3,4	5,9	6,3	6,2	4,8	Acc. >25,0% Des. >30,0%
Adenomi avanzati	29,3	30,3	33,8	28,7	21,0	
Esami successivi						
Carcinomi	3,0	3,6	3,6	3,9	2,8	Acc. >15,0% Des. >25,0%
Adenomi avanzati	23,6	27,1	25,4	25,4	18,7	
Invio dell'esito di FOBT negativo entro 15 gg (%)	89,2	94,6	91	90	89	Acc. >90% entro 15 gg Des. >90% entro 21 gg
Esecuzione della colonscopia entro 30 gg (%)	47	47	49	46	45	Acc. >90% entro 30 gg Des. >95% entro 30 gg

Tabella 9. Principali indicatori di qualità dello screening colorettale per programma

INDICATORI 2013 CCR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	12	13	14	15	16	17	18	19	20	20 RS	21	22	Veneto
Estensione 2013																							
Adesione																							
Positivi (primi es.)																							
Adesione alla colonscopia (CS)																							
CS complete																							
DR AAR (primi es.)																							
VPP K + AAR (primi es.)																							
Tempo di attesa per CS																							

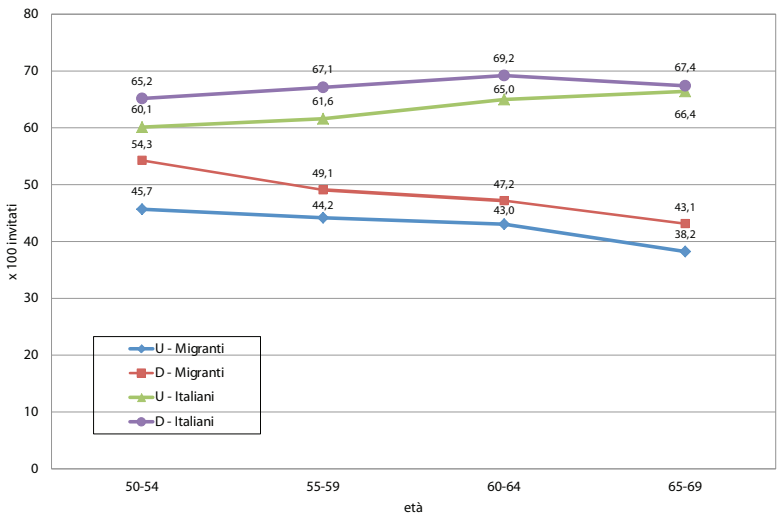
Legenda

- valori in linea con lo standard desiderabile
- valori accettabili, prossimi allo standard desiderabile
- valori che soddisfano appena lo standard accettabile
- valori non conformi allo standard accettabile
- dato non disponibile o non calcolabile

3 LO SCREENING DEL COLONRETTALE NELLA POPOLAZIONE IMMIGRATA

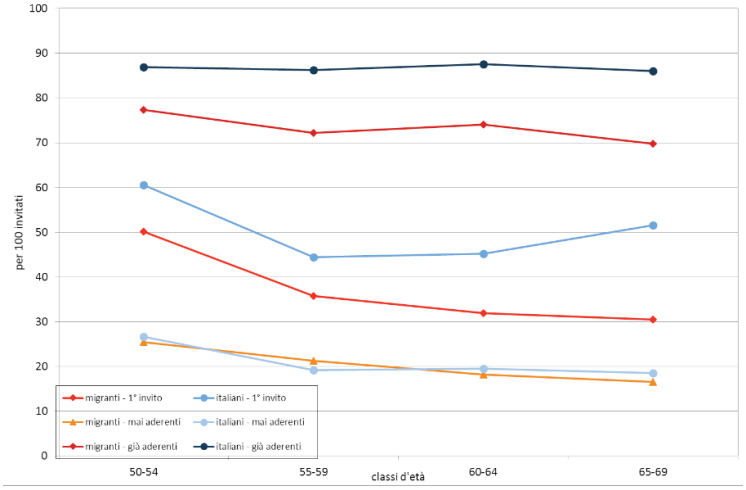
In questa sezione vengono presentati i dati relativi alla partecipazione ai programmi di screening colorettale da parte della popolazione immigrata nel Veneto. Il Registro Tumori al momento dell'elaborazione aveva accesso agli archivi dei programmi di screening delle 21 Aziende ULSS che utilizzavano il software gestionale della Regione Veneto. Sono stati estratti i dati di attività relativi al 2012, e gli stranieri sono stati classificati in base al paese di nascita, utilizzato come proxy della nazionalità italiana o straniera.
Complessivamente, nel 2013 i 21 programmi inclusi nella rilevazione hanno invitato allo screening 517.483 soggetti, di cui 41.602 (8%) nati all'estero (di seguito indicati come "stranieri"). L'adesione grezza all'invito (calcolata come aderenti / invitati) è stata del 65,7% tra gli italiani e del 50,3% tra gli stranieri.
La Figura 6 mostra l'adesione grezza all'invito nelle diverse classi d'età. L'adesione degli italiani è costantemente superiore a quella degli stranieri, lo stesso dicasi dell'adesione delle donne rispetto agli uomini, ed il divario si incrementa all'aumentare dell'età.

Figura 6. Adesione grezza all'invito per età, sesso e cittadinanza 2013



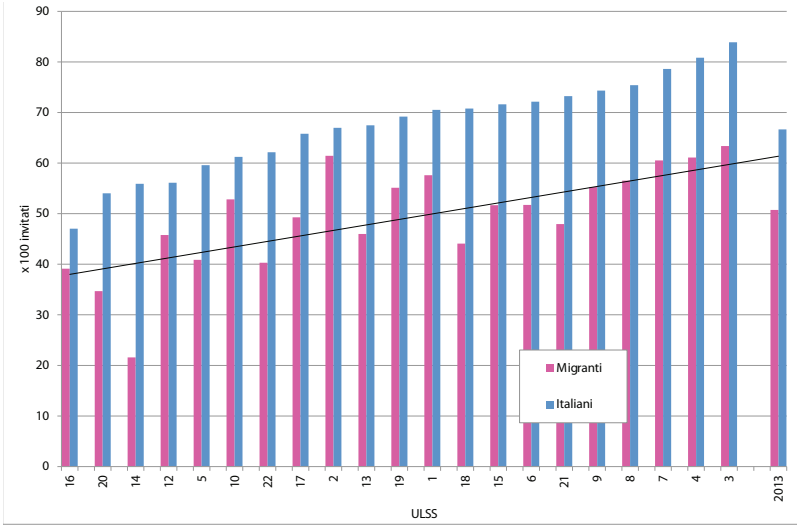
La differenza in termini di adesione corretta all'invito, che tiene conto dei soggetti che contattano il centro screening comunicando di non aderire perché hanno effettuato un test recente, è ancora più elevata, essendo pari al 66,7 % tra gli italiani e al 50,7% tra gli stranieri.
La Figura 7 mostra l'adesione grezza all'invito per storia di screening (invitati per la prima volta, non aderenti agli inviti precedenti, già aderenti agli inviti precedenti). Sebbene l'adesione degli italiani sia più alta in tutte e tre le categorie, il comportamento per storia di screening non subisce variazioni a seconda della nazionalità, a conferma di questo si può notare che la categoria dei non aderenti agli inviti precedenti è praticamente sovrapponibile.

Figura 7. Adesione grezza all'invito per storia screening e cittadinanza 2013



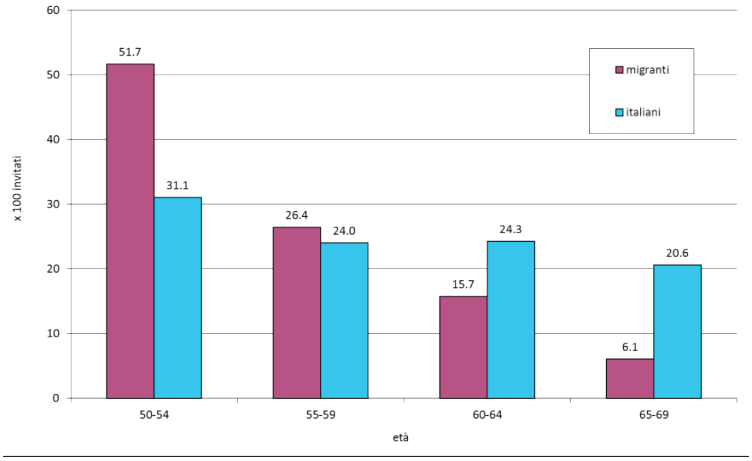
L'analisi dell'adesione per ULSS mostra una correlazione tra l'adesione da parte degli italiani e quella degli stranieri: i programmi con maggiore adesione nei primi, infatti, tendono ad ottenere una rispondenza più elevata anche tra i secondi, e viceversa (Figura 8).

Figura 8. Tassi di adesione corretta per Azienda ULSS e cittadinanza nel 2013



Gli stranieri screenati sono mediamente più giovani degli italiani: come evidenziato nella Figura 8, la metà degli stranieri appartiene alla fascia più giovane dei 50-54enni e poco più del 6% ha più di 65 anni, mentre gli italiani sono equamente distribuiti nelle diverse classi d'età. Inoltre la percentuale di soggetti che hanno effettuato il test del sangue occulto per la prima volta è stata del 22,3% tra gli italiani e del 42,8 % tra gli stranieri.

Figura 9: Distribuzione per età e nazionalità dei soggetti esaminati



Poiché sia l'età che l'episodio di screening (primo accesso o successivi) sono correlati con la frequenza di lesioni, presentiamo i principali indicatori diagnostici (positività al sangue occulto e tasso di identificazione di tumori) standardizzati per queste due variabili, in modo da rendere confrontabili le due popolazioni (Tabella 8).

Tabella 8. Tassi standardizzati (per sesso, età ed episodio di screening) di positività al sangue occulto (x 100 screenati) e tassi standardizzati di identificazione di carcinoma (x 1.000 screenati), per nazionalità.

	Tasso standardizzato di positività al sangue occulto (%)		Tasso standardizzato di identificazione di carcinoma (‰)	
	Stranieri	Italiani	Stranieri	Italiani
Primi esami	5,8	5,1	1,52	1,47
Successivi	4,6	4,3	0,73	1,11
Totale	5,3	4,5	1,04	1,23

Complessivamente, il tasso di invio ad approfondimento è stato del 4,5% negli italiani e del 5,3% nei migranti, con valori leggermente superiori nei migranti sia ai primi esami che ai successivi.
L'adesione agli esami di approfondimento è stata pari all'88,1% negli italiani e all'86,7% nei migranti.
I tassi di identificazione sono risultati sovrapponibili nei soggetti ai primi esami (Tabella 8) mentre agli esami successivi il tasso di identificazione risulta inferiore nei migranti rispetto agli italiani. Si tratta tuttavia di dati poco significativi, perché il numero di tumori diagnosticati nella popolazione migrante è molto basso (6 ai primi esami e 11 agli esami successivi). Infatti, questi risultati si discostano da quanto rilevato nel 2012, quando i migranti avevano mostrato tassi di identificazione più bassi degli italiani ai primi esami e in linea con questi ultimi agli esami successivi.
L'analisi della survey nazionale, effettuata su una casistica più numerosa, sembra confermare il dato del Veneto del 2012: il minor tasso di identificazione di carcinomi negli stranieri al primo esame di screening sarebbe da ricondurre ad una minore incidenza della patologia nei paesi di origine. Le differenze di frequenza della patologia sarebbe tuttavia interamente intercettata al primo episodio di screening, mentre agli esami successivi i tassi di identificazione tra italiani e stranieri sono sovrapponibili.
Complessivamente, la distribuzione per stadio sembra essere migliore nella popolazione straniera (Tabella 9); tuttavia l'esiguità della casistica non consente di trarre conclusioni definitive e il dato andrà confermato su casistiche di dimensioni maggiori.

Tabella 9. Distribuzione per stadio per nazionalità

	Italiani	Stranieri
Stadio	Soggetti (n=246)	Soggetti (n=17)
I	56%	65%
II	20%	23%
III - IV	24%	12%

In conclusione, nello screening colorettale la popolazione straniera rappresenta una proporzione meno rilevante che nello screening cervicale: nel 2013 essa è stata circa il 8% degli invitati rispetto al 17,8% dello screening cervicale. Questo è il riflesso di una diversa distribuzione anagrafica della popolazione straniera nelle fasce di età target per i due screening. È possibile che si tratti anche di una popolazione con una storia migratoria e un progetto migratorio diversi, e che questo possa incidere anche sull'adesione allo screening.

Questo si riflette anche nei volumi di lavoro: nel 2013, infatti, gli stranieri che hanno aderito all'invito sono stati poco più di 20.000 nello screening colorettale contro le 25.858 donne dello screening cervicale.

Globalmente, l'adesione allo screening degli stranieri è risultata nettamente inferiore rispetto a quella degli italiani. Ad ogni modo, l'adesione grezza degli stranieri nel Veneto risulta maggiore dell'adesione media italiana (47%) e al di sopra dello standard accettabile GISCoR, pertanto il dato si può considerare globalmente soddisfacente.

Per quanto riguarda l'ampia variabilità di adesione tra le diverse ULSS, essa sembra difficilmente riconducibile ad interventi specifici nei confronti degli stranieri. In Veneto, infatti, tali interventi si limitano attualmente alla traduzione di materiali informativi in poche ULSS. Piuttosto, come già evidenziato nello screening cervicale, quello che si nota è una correlazione tra i livelli di adesione degli italiani e quelli degli stranieri. In altre parole, sembrerebbe di poter affermare che i programmi che "funzionano", funzionano per tutti, sia italiani che stranieri. Questo sembra suggerire che i programmi di screening che sono capaci di fidelizzare la popolazione sono in grado di attrarre con maggior efficacia anche la popolazione straniera.

L'adesione all'approfondimento è di poco inferiore negli stranieri rispetto agli italiani. Questo sembra suggerire che una volta che una persona, anche se straniera, entra nel percorso di screening, trova agevole effettuare i passaggi successivi al test di primo livello.

Va sottolineato che i programmi di screening del Veneto invitano la popolazione residente e iscritta all'anagrafe sanitaria. Pertanto nella nostra analisi non rientrano gli immigrati cosiddetti "irregolari". E' anche plausibile che vi sia una selezione degli stranieri che aderiscono allo screening. Potrebbe trattarsi di soggetti con maggiori livelli di health literacy, cioè con maggiori strumenti per utilizzare le risorse che il sistema mette a disposizione.

In generale, dai dati PASSI sappiamo che i programmi di screening producono equità e riducono le differenze di accesso al test per cittadinanza, ma anche per istruzione e difficoltà economiche. Aumentare la partecipazione degli stranieri allo screening potrebbe quindi significare, in primo luogo, sostenere e migliorare l'offerta di screening a tutta la popolazione, innanzitutto in termini di estensione e adesione. Dove estensione e adesione sono già adeguate è sicuramente possibile perseguire ulteriori miglioramenti tramite progetti specifici indirizzati alle aree di maggior criticità (ad es. soggetti in età più avanzata, o in situazione di particolare fragilità). Tali progetti dovrebbero comunque tener conto delle risorse disponibili e della sostenibilità dei risultati.

4 IMPATTO DELLO SCREENING COLORETTALE SUI TASSI DI INTERVENTO CHIRURGICO SU COLON PROSSIMALE E COLON DISTALE-RETTO IN VENETO

Il Registro Tumori del Veneto ed il Sistema Epidemiologico Regionale hanno effettuato un'analisi con l'obiettivo di valutare l'impatto dei programmi di screening colorettale (CCR) sui tassi di chirurgia in Veneto, distinguendo gli interventi sul colon prossimale da quelli su colon distale e retto.

In Veneto i programmi di screening CCR sono stati attivati tra il 2002 e il 2009, proponendo ai residenti 50-69enni un test immunochimico per la ricerca del sangue occulto fecale con cadenza biennale.

Sono stati confrontati i tassi di intervento chirurgico a carico del colon prossimale e del colon distale-retto nel periodo 2001-2012 nei residenti 50-74enni, distinguendo le aree che hanno avviato lo screening entro il 2004 (programmi precoci), nel 2005-07 (programmi intermedi) e con attivazione nel 2008-09 (programmi tardivi). Gli interventi chirurgici sono stati individuati e classificati utilizzando i codici di diagnosi e procedura riportati nelle SDO.

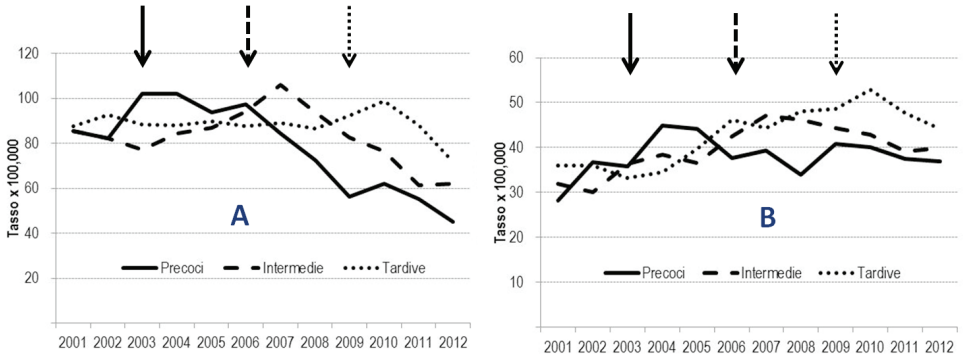
L'associazione tra i tassi di chirurgia sede-specifici e screening è stata valutata con un modello di regressione di Poisson analizzando il trend iniziale, la variazione immediata dei tassi all'introduzione dello screening, e la modifica del trend negli anni successivi.

In tutte e tre le aree, l'introduzione dello screening ha comportato un aumento a breve termine dei tassi di chirurgia, seguito da una riduzione negli anni successivi (Figura 10). L'effetto più rilevante è sulla chirurgia del colon distale e del retto: i tassi erano stabili prima degli screening, sono aumentati del 25% al loro avvio, per poi diminuire del 10% all'anno. Invece i tassi di chirurgia del colon prossimale prima dell'avvio degli screening erano in crescita del 4% annuo, sono aumentati del 14% con l'introduzione degli screening ed hanno invertito il trend negli anni successivi (-6% all'anno).

A livello regionale, nel periodo di studio i tassi di chirurgia colo-rettale si sono ridotti del 14%; la proporzione rappresentata dal colon prossimale è cresciuta dal 27% nel 2001 al 40% nel 2012.

Lo screening ha ridotto fortemente i tassi di intervento a carico del colon distale e retto, ed ha invertito il trend di quelli sul colon prossimale. La proporzione di chirurgia sulla sede prossimale ha un peso crescente. E' opportuno prevedere sistemi di monitoraggio continuo dei trend di incidenza, mortalità e dei tassi di chirurgia del CRC.

Figura 10. Tassi standardizzati di resezione chirurgica in relazione all'avvio degli screening.
A: colon distale-retto, B: colon prossimale



5 TRIAL VENETO SULLA PREPARAZIONE INTESTINALE (TRIVEP): UN CONFRONTO FRA TRE PREPARAZIONI A BASE DI MACROGOL PER LA COLONSCOPIA DI SCREENING

In Veneto il programma di screening colorettale mediante SOF, iniziato nel 2002, ha coinvolto nel 2013 circa 1.234.758 soggetti in età 50-69. Il Trial Veneto sulla Preprazione intestinale (TRIVEP) ha coinvolto 14 ULSS (770.646 soggetti screenati) con lo scopo di confrontare l'efficacia delle tre principali preparazioni intestinali a base di MACROGOL correntemente in uso: PEG 4 litri (Isocolan® - PEG 4L), PEG 2 litri + ac. ascorbico (Moviprep® - PEG 2LA) e PEG 2 litri + citrato + simeticone (Lovol-esse® - PEG 2LCS). Le tre preparazioni sono state confrontate in termini di pulizia intestinale, gradimento da parte del paziente e detection rate per adenomi e carcinomi.

Metodi

I soggetti sono stati randomizzati a ricevere uno dei tre preparati. Lo studio é stato in "singolo cieco" in quanto solo l'endoscopista era ignaro del tipo di preparazione effettuato dal soggetto. Le modalità di assunzione dei preparati ("split" dose per tutti i prodotti) sono state spiegate ai pazienti da personale dedicato.

Per ogni sezione del colon (cieco-ascendente, trasverso, discendente, sigma e retto) l'endoscopista ha espresso un giudizio sulla pulizia (0-4) da cui è stata calcolata una valutazione globale finale (da Grado A = buona, a grado D = non accettabile). E' stata effettuata un'analisi di non-inferiorità della pulizia intestinale ottenuta da PEG 2LA e PEG 2LCS rispetto a PEG 4L. Lo studio ha ottenuto la necessaria approvazione dei rispettivi Comitati Etici Provinciali.

Risultati

Complessivamente sono stati arruolati 2.802 soggetti, sottoposti per la prima volta a colonscopia di screening dopo SOF+, nel periodo marzo 2013 giugno 2014 (Tab. 10). I tre bracci erano equivalenti in termini di età, sesso, BMI ed abitudini alvine.

Tabella 10 – Risultati principali Studio Trivep

Braccio	4L PEG (Isocolan®)	2L PEG A (Moviprep®)	2L PEG CS (Lovol-esse®)	
Arruolati (n)	938	924	940	
Pulizia intestinale				
A: pulizia molto buona o buona in tutti i segmenti intestinali	73,8%	76,9%	74,6%	p = ns
B: uno o più segmenti intestinali con pulizia discreta (residui fecali asportabili completamente)	20,0%	18,8%	19,0%	
C: uno o più segmenti intestinali con pulizia scarsa (residui fecali asportabili parzialmente)	4,4%	3,7%	4,0%	
D: uno o più segmenti con pulizia molto scarsa, con feci semisolide o solide; colonscopia incompleta	1,8%	0,5%	2,4%	
Gradimento				
Buono/accettabile	91,5%	92,8%	95,3%	p < 0,05
Non accettabile	8,5%	7,2%	4,7%	
Detection rate				
Adenoma ≤10mm	45,4%	42,9%	41,1%	p= ns
Adenoma >10mm	16,2%	17,7%	17,5%	
Carcinoma	2,3%	2,3%	2,9%	
Altro	13,3%	10,9%	11,0%	

Conclusioni

Le preparazioni intestinali con PEG 2L (sia con acido ascorbico che con Simeticone) garantiscono una pulizia intestinale sovrapponibile alla tradizionale preparazione con PEG 4L, con un miglior gradimento da parte dei pazienti per quanto riguarda il PEG 2L CS.

6 IMPATTO SULL'INCIDENZA E LA MORTALITÀ PER CANCRO DEL COLON RETTO DEL PROGRAMMA DI SCREENING COLORETTALE NELL'ULSS 4 "ALTO VICENTINO" – ANNI 2005-2012

A fine 2004 nell'Azienda ULSS 4 Alto Vicentino è stato avviato un programma di screening basato sulla ricerca del sangue occulto fecale, proposto con cadenza biennale ai circa 45.000 residenti di età 50-69 anni.

Nel 2014 è stato condotto uno studio per valutare l'impatto del programma di screening sui tassi di incidenza e mortalità nella popolazione target.

Poiché l'ULSS 4 non è inclusa tra le aree coperte dal registro Tumori, è stato innanzitutto realizzato un Registro dei tumori del colon retto (CCR), a partire dagli archivi delle SDO, dell'Anatomia patologica, delle schede di morte e del software gestionale di screening. Sono stati quindi calcolati i tassi di incidenza nei soggetti 50-69enni dal 2005 al 2012 e i tassi di mortalità nei soggetti 50-74enni dal 2001 al 2012, mentre l'andamento temporale è stato analizzato tramite gli APC (Annual Percent Change – cambiamento percentuale annuale).

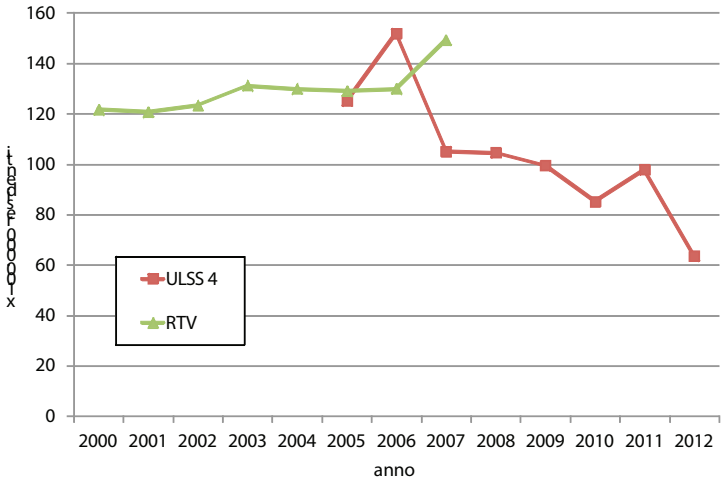
Dal 2005 al 2012 il tasso di incidenza di CCR nei residenti 50-69enni si è dimezzato, riducendosi da 125,2 casi per 100.000 a 63,6 per 100.000, con una riduzione annuale media pari all'8,5%, che è risultata statisticamente significativa (Figura Y). I tassi di mortalità nei residenti 50-74enni si sono ridotti invece del 42%, scendendo da 52,6 x 100.000 nel 2001 a 30,7 x 100.000 nel 2012.

Nell'arco di 8 anni dall'avvio del programma di screening si è osservato un dimezzamento dei tassi di incidenza e ad una rilevante riduzione della mortalità. Il trend in riduzione di entrambi gli indicatori non era ancora stabilizzato a fine studio, per cui è possibile che l'impatto dello screening sia ancora maggiore rispetto a quello osservato.

Si tratta di una delle prime evidenze dell'impatto che lo screening colorettale può avere non solo sui tassi di mortalità, ma anche sull'incidenza del CCR. Infatti, nemmeno i trial 'storici', che avevano evidenziato che i programmi di screening colorettale riducono la mortalità da CCR, erano stati in grado di ottenere un effetto sull'incidenza della malattia. Il risultato ottenuto dall'ULSS 4 è riconducibile probabilmente a tre fattori: l'estensione degli inviti ottimale, che raggiunge costantemente tutta la popolazione target; l'adesione all'invito estremamente elevata (mai scesa sotto il 75% degli invitati); l'utilizzo di un test immunologico, che ha una performance nettamente superiore rispetto al guaiaco utilizzato nei trial.

I risultati di questo studio sono molto importanti, perché rinforzano la conoscenza sulle ricadute positive che i programmi di screening possono avere sulla salute della popolazione, ma anche sul possibile risparmio di risorse che si può ottenere riducendo in maniera rilevante il numero di casi si tumore.

Figura 11. Trend dei tassi grezzi di incidenza di tumore colon-retto nell'ULSS 4 e nelle aree coperte dal Registro Tumori del Veneto. Età 50-69 anni.



Survey nazionale

Per l'ottavo anno il Registro Tumori del Veneto, su incarico dell'Osservatorio Nazionale Screening (ONS), ha curato la raccolta e l'analisi dei dati di attività di tutti i programmi di screening italiani.

APPENDICE

Tavola 1 - Screening cervicale: estensione degli inviti 2012-2014, tassi di adesione corretti (2011-2013), donne esaminate (2011-2013), 25-64 anni

ULSS	Popolazione obiettivo[j]	Popolazione Invitata			Estensione corretta degli inviti[k]			Tassi corretti di adesione			Donne esaminate (n°)		
		2014	2013	2012	2014	2013	2012	2013	2012	2011	2013	2012	2011
1	34.326	10.325	9.852	10.011	103,1	104,5	108,0	71,7	70,3	69,1	6.728	6.778	6.363
2	22.754	7.171	6.898	7.198	105,9	101,0	99,5	84,0	83,4	76,4	5.490	5.967	5.934
3	49.120	12.235	12.063	15.639	87,6	86,4	109,5	65,5	63,3	62,6	7.253	9.571	8.455
4	50.284	14.819	16.676	17.248	93,7	106,1	108,6	78,4	78,8	72,3	12.667	12.947	10.538
5	48.044	16.967	10.322	8.813	137,1	83,0	64,1	47,8	60,8	55,2	5.841	5.349	6449
6	88.190	27.199	29.027	28.807	98,7	107,9	109,2	51,0	51,7	50,6	12.632	13.727	1.4852
7	58.677	18.987	16.639	21.209	112,8	97,5	119,0	73,8	72,5	74,8	11.679	14.942	13.214
8	68.267	20.552	20.745	21.847	100,0	101,8	107,5	75,8	77,6	62,4	15.193	17.304	13.445
9	115.937	30.313	33.966	40.471	88,2	101,1	118,2	72,2	68,2	67,6	24.353	26.263	20.741
10	60.644	15.699	20.366	20.684	81,4	104,4	96,4	59,7	55,6	50,1	11.557	9.730	8.734
12	81.266	18.309	18.913	24.217	71,4	74,6	90,9	50,3	52,3	39,0	8.434	11.828	4.861
13	77.014	16.464	16.101	19.469	79,4	77,7	92,4	57,9	57,0	53,4	8.216	9.833	9.881
14	18.843	4.915	8.678	8.300	82,9	150,4	142,0	49,0	43,1	43,1	3.951	3.523	1.688
15	71.070	20.219	21.890	20.113	84,9	92,6	84,8	61,2	63,5	63,1	11.053	10.534	9.298
16	138.762	51.903	38.579	32.584	117,9	89,7	78,7	47,0	45,6	43,0	15.612	11.995	8.948
17	51.133	13.539	12.866	13.607	91,3	82,1	86,7	60,5	60,2	64,5	6.387	7.128	6.709
18	48.314	15.911	15.050	14.489	99,1	94,4	86,2	68,6	69,4	63,2	8.812	9.073	8.754
19	20.828	6.405	6.179	7.365	117	112,8	126,1	68,3	67,8	62,5	4.257	4.564	4.676
20	126.989	32.089	41.487	41.859	81,5	109,4	111,2	49,3	48,1	48,0	17.513	17.614	16.011
21	42.412	13.771	18.411	9.623	107,8	146,6	72,7	56,2	64,6	66,2	6.665	5.354	6.509
22	81.452	26.281	23.312	28.293	107,2	99,5	119,9	41,4	46,7	39,6	9.721	13.179	6.986
Veneto	**1.354.326**	**394.073**	**398.020**	**411.846**	**96,0**	**98,2**	**100,0**	**59,5**	**60,0**	**56,9**	**214.014**	**227.203**	**193.046**

j. La popolazione residente utilizzata per il calcolo dell'estensione 2013 è quella ISTAT al 01/01/2013, e può discostarsi, anche sostanzialmente, dalla popolazione target utilizzata dai programmi. Questo spiega l'apparente paradosso per cui alcuni programmi sembrano invitare, nell'arco del triennio, una quota superiore al 100% della popolazione obiettivo.

k. Rapporto tra donne invitate e popolazione bersaglio annuale al netto delle esclusioni annuali prima dell'invito.

Tavola 2 - Screening mammografico: estensione degli inviti 2013-2014, tassi di adesione corretti (2012-2013), donne esaminate (2012-2014), 50-69

ULSS	Popolazione obiettivo[l]	Popolazione Invitata		Estensione corretta degli inviti[m]		Tassi corretti di adesione		Donne esaminate (n°)	
		2014	2013	2014	2013	2013	2012	2013	2012
1	17.810	9.171	8.105	109,7	99,2	82,4	77,4	6.236	6.472
2	11.404	5.992	4.885	113	93,4	78,7	82,9	3.645	4.333
3	22.266	10.143	10.037	99,9	102,5	73,5	78,6	6.567	6.122
4	23.022	11.294	11.259	100,2	101,0	82,9	84,2	8.800	9.831
5	21.272	11.595	7.687	117,3	81,0	62,6	69,5	5.163	5.099
6	39.836	18.248	17.917	107	120,6	68,2	61,0	10.322	9.917
7	27.745	13.921	12.066	112,5	97,7	79,2	83,0	8.891	9.932
8	29.848	13.999	13.824	98,8	99,1	87,4	81,8	11.424	11.114
9	52.268	23.559	23.889	99,4	102,6	80,7	80,9	18.189	18.762
10	28.737	14.539	12.059	102,0	93,3	84,0	80,4	9.002	9.485
12	43.231	17.042	19.764	92,8	111,3	67,4	57,9	11.265	6.447
13	35.588	16.305	16.181	100,7	101,1	81,9	84,7	12.703	14.061
14	9.564	5.914	21.69	143,8	53,5	81,8	58,7	1.635	4.513
15	29.961	15.433	14.572	103,3	100,5	81,3	81,5	9.873	9.475
16	65.231	30.723	27.341	98,0	91,0	67,1	64,7	15.068	14.477
17	24.026	8.586	11.568	77,8	100,6	80,1	81,2	7.432	6.512
18	24.134	12.380	10.383	102,0	88,5	83,4	77,0	7.443	7.437
19	10.377	4.862	4.951	98,6	103,6	81,5	83,9	3.899	3.747
20	58.819	17.134	30.012	63,6	114,2	66,3	70,3	16.205	13.627
21	19.189	7.703	8.973	87,5	106,1	76,7	69,0	5.581	4.532
22	34.699	15.610	10.954	104,7	88,9	42,8	56,6	4.292	6.304
Veneto	**629.027**	**284.153**	**278.596**	**97,9**	**100**	**74,5**	**74,0**	**183.635**	**182.199**

l. La popolazione residente utilizzata per il calcolo dell'estensione 2013 è quella ISTAT al 01/01/2013, e può discostarsi, anche sostanzialmente, dalla popolazione target utilizzata dai programmi. Questo spiega l'apparente paradosso per cui alcuni programmi sembrano invitare, nell'arco del triennio, una quota superiore al 100% della popolazione obiettivo.

m. Rapporto tra donne invitate e popolazione bersaglio annuale al netto delle esclusioni annuali prima dell'invito.

Tavola 3 - Screening mammografico: tasso di richiami e neoplasie identificate 2012 – 2013

ULSS	Tasso di richiamo standardizzati (%)				Richiami precoci (%)		N° neoplasie identificate (tassi standard. ‰)			
	Primi esami		Esami successivi				Primi esami		Esami successivi	
	2013	2012	2013	2012	2013	2012	2013	2012	2013	2012
1	11,8	7,2	5,2	4,2	0,2	0,5	6 (8,2)	3 (3,0)	40 (7,2)	32 (5,7)
2	12,8	9,1	3,9	4,0	1,3	1,7	5 (9,7)	4 (8,1)	16 (5,1)	17 (4,7)
3	10,8	11,4	5,3	5,2	2,2	2,3	9 (10,6)	6 (6,7)	37 (6,4)	19 (3,7)
4	11,0	10,5	3,4	3,4	0,8	0,7	8 (8,9)	8 (4,5)	40 (5,5)	46 (5,6)
5	7,6	7,9	3,5	3,7	2,8	3,1	3 (2,7)	4 (3,8)	19 (4,6)	21 (6,1)
6	8,5	7,5	5,5	5,0	3,1	2,5	14 (6,7)	8 (4,3)	29 (3,6)	42 (5,2)
7	19,5	13,0	4,1	4,1	2,6	2,0	9 (6)	8 (6,2)	50 (6,5)	46 (5,4)
8	11,0	6,1	3,3	3,3	1,4	1,5	10 (5,2)	12 (5,5)	51 (5,6)	50 (5,7)
9	13,5	9,5	3,8	2,7	0,1	0,1	13 (6,9)	13 (4,5)	63 (4)	69 (4,5)
10	9,0	11,4	2,5	3,0	0,5	0,6	7 (4)	15 (4,7)	45 (5,9)	20 (2,9)
12	13,5	9,4	5,5	4,9	0,8	0,7	24 (9,3)	15 (7,1)	108 (8,1)	32 (6,6)
13	13,7	10,2	3,9	3,6	0,6	1,4	9 (5,2)	5 (2,7)	67 (4,4)	52 (5,4)
14	11,0	10,0	3,0	4,5	0,5	0,6	2 (5,3)	13 (9,7)	4 (2,1)	13 (4,7)
15	10,1	9,9	4,6	3,3	1,9	1,7	12 (9,2)	8 (5,6)	58 (7,2)	29 (3,6)
16	8,2	8,1	3,4	4,0	1,2	0,9	25 (7,6)	20 (4,1)	71 (5,9)	46 (4,8)
17	5,2	3,7	2,4	3,2	1,2	1,5	8 (5,8)	3 (2,3)	26 (4,3)	19 (3,7)
18	6,0	4,9	3,7	2,5	0,9	1,3	1 (1,6)	13 (10,8)	40 (5,7)	24 (4,3)
19	4,6	4,2	2,3	2,4	0,3	0,3	4 (6,8)	5 (5,8)	15 (6,8)	10 (3,0)
20	8,6	11,7	3,7	5,6	0,2	0,4	26 (6,6)	12 (6,1)	58 (4,5)	65 (5,6)
21	7,5	6,0	3,0	2,5	0,2	0,2	8 (8)	5 (6,6)	23 (5,1)	18 (4,9)
22	7,7	7,7	5,3	5,2	2,0	1,8	7 (5,7)	9 (6,1)	35 (11,3)	41 (8,8)
TOT	**10,2**	**8,8**	**3,9**	**3,8**	**1,1**	**1,2**	**210 (6,5)**	**189 (5,4)**	**895 (5,6)**	**711 (5,0)**

Tavola 4 - Screening colorettale: estensione degli inviti 2013-2014, tassi corretti di adesione e tassi di identificazione 2013, 50-69

ULSS	Popolazione obiettivo	Pop. invitata		Estensione effettiva corretta (%)n		Adesione corretta 2013	N° Screenati 2013	N° lesioni identificate (tassi grezzi ‰) 2013			
								Primi esami		Esami successivi	
		2014	2013	2014	2013			carcinomi	ad. avanzati	carcinomi	ad. avanzati
1	35.564	14.556	17.802	90,8	112,2	70,0	12.496	1 (0,5)	20 (9,9)	12 (1,1)	113 (10,8)
2	23.157	10.123	10.615	96,1	103,1	65,7	6.513	1 (0,9)	8 (7,2)	5 (0,9)	36 (6,6)
3	45.037	17.238	19.902	85,6	102,4	82,8	15.877	4 (1,3)	25 (8,3)	10 (0,8)	81 (6,3)
4	47.129	23.541	22.247	109,1	104,3	81,1	17.645	2 (0,7)	29 (9,8)	14 (0,9)	153 (10,2)
5	44.045	23.101	17.913	107,3	85,6	49,5	10.937	4 (1)	38 (9,3)	7 (1)	59 (8,6)
6	79.819	34.928	38.462	94,0	105,7	70,9	26.354	4 (0,7)	67 (11,5)	18 (0,9)	151 (7,4)
7	55.927	22.958	27.197	94,7	113,0	77,0	20.587	4 (1,2)	35 (10,4)	15 (0,9)	152 (8,8)
8	61.640	28.315	30.460	96,1	106,1	74,1	21.787	9 (2,3)	64 (16,4)	16 (0,9)	190 (10,6)
9	105.489	46.418	46.879	94,0	97,1	72,9	33.114	4 (0,6)	85 (13,4)	36 (1,3)	231 (8,6)
10	57.666	25.910	25.708	86,5	86,9	65,6	15.830	11 (2,1)	91 (17)	16 (1,5)	106 (10,1)
12	83.622	34.672	35.937	85,9	89,0	55,6	18.907	11 (1,9)	57 (10)	13 (1)	103 (7,8)
13	71.402	29.047	28.672	90,2	89,9	66,5	18.681	3 (0,8)	26 (7,3)	11 (0,7)	104 (6,9)
14	19.312	11.921	5.080	124,5	56,0	55,0	2.678	2 (2,9)	16 (23,5)	2 (1)	33 (16,5)
15	61.635	25.893	24.372	90,1	88,4	70,8	16.595	9 (1,7)	76 (14,1)	10 (0,9)	141 (12,6)
16	128.691	56.981	62.036	91,6	101,3	47,3	26.766	20 (2)	122 (12,2)	14 (0,8)	132 (7,9)
17	49.495	16.228	19.638	69,0	83,8	66,1	12.475	5 (1,5)	24 (7,3)	13 (1,4)	65 (7,1)
18	49.248	24.552	17.564	105,7	79,2	68,6	12.360	1 (0,3)	46 (15)	16 (1,7)	90 (9,7)
19	20.953	9.789	7.850	104,2	84,8	69,9	5.348	1 (0,7)	7 (5,1)	4 (1)	20 (5)
20	47.607	17.933	10.435	126,8	77,9	54,4	5.317	3 (2,3)	26 (19,5)	6 (1,5)	50 (12,5)
21	39.314	23.111	12.452	126,9	70,6	71,7	8.370	3 (2)	8 (5,4)	12 (1,7)	35 (5,1)
22	71.487	28.650	35.926	85,3	111,2	60,6	21.334	3 (0,7)	40 (9,6)	22 (1,3)	120 (7)
Totale SOF	**1.198.239**	**525.865**	**517.147**	**94,7**	**95,2**	**65,4**	**329.971**	**105 (1,7)**	**910 (14,0)**	**272 (1,1)**	**2.165 (8,8)**
20 - RS	5.353	5.281	3.836	99,8	72,7%	25,8	848	2 (2,4)	39 (46,0)	/	/

n. Quota di popolazione 50-69 obiettivo annua invitata, al netto delle esclusioni prima dell'invito annuali. N.b. dato non disponibile

REFERENZE BIBLIOGRAFICHE

Referenze Bibliografiche

1. G. U. n. 83 del 1° giugno 1996 – Linee Guida della 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.
2. DPCM del 29 novembre 2001 - G. U. n. 33 dell'8 febbraio 2002. Definizione dei livelli essenziali di assistenza. Programmi organizzati di diagnosi precoce e prevenzione in attuazione del PSN (Provvedimento Conferenza Stato-Regioni - 8 marzo 2001) – Linee guida concernenti la prevenzione, la diagnostica e l'assistenza in oncologia.
3. Raccomandazioni per la pianificazione e l'esecuzione degli screening di popolazione per la prevenzione del cancro della cervice uterina, del cancro della mammella, del cancro del colon retto. A cura dei Gruppi di lavoro nominati dai Decreti del Ministro della Salute (3/11/2004 e 18/10/2005), in applicazione della L. 138/2004 (art. 2 bis), Dipartimento Generale delle Prevenzione, Ministero della Salute.
4. Deliberazione della Giunta Regionale n. 1235 del 16 luglio 2013. Recepimento dei documenti Ministeriali di sintesi delle più recenti evidenze scientifiche rispetto ad obiettivi di salute in particolare: "Documento di indirizzo sullo screening per il cancro della prostata, Documento di indirizzo sullo screening per il tumore del polmone con CT scan a bassa dose e il Documento di indirizzo sull'utilizzo del test HPV - DNA come test primario per lo screening del cancro del collo dell'utero". Pubblicata sul BUR n. 67 del 6 agosto 2013.
5. Ministero della Salute Piano Nazionale della prevenzione 2010-2012. Azione centrale prioritaria concernente la "Definizione di documenti tecnici di sintesi delle evidenze scientifiche" a supporto della programmazione, monitoraggio e valutazione degli interventi di prevenzione oncologica nella popolazione a rischio. Ministero della Salute DGPRE 001068-P-14/01/2013, pagg. 1-22.
6. Delibera della Giunta Regionale n. 772 del 27 maggio 2014 (Bur n. 59 del 13/06/2014). Modifica del programma regionale di screening oncologico per i tumori della cervice uterina con utilizzo del test HPV-DNA come test primario a parziale sostituzione del Pap Test
7. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis, European Commission, Fourth Edition, 2006.
8. IARC Working Group on the Evaluation of Cancer Preventive Strategies. Cervix cancer screening. IARC Handbooks of Cancer Prevention No 10. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2005.
9. European Guidelines For Quality Assurance In Cervical Cancer Screening, European Commission Second Edition 2008.
10. Deliberazione della Giunta Regionale n. 2356 del 12 dicembre 2013. Programmi regionali di screening oncologici. Approvazione nuove linee guida riorganizzazione regionale screening e approvazione schema di convenzione con l'Istituto Oncologico Veneto (IOV) per la conduzione del Coordinamento

Regionale Screening Oncologici. Impegno di spesa. Pubblicata sul BUR n. 2 del 07 gennaio 2014.
11. Osservatorio Nazionale Screening www.osservatorionazionalescreening.it
12. Gruppo Italiano per lo Screening del Cervicocarcinoma (GISCi) www.gisci.it
13. Gruppo Italiano Screening Colorettale www.giscor.it
14. Gruppo Italiano per lo Screening Mammografico (GISMa) www.gisma.it
15. Delibera della Giunta Regionale n. 749 del 14/05/2015. Approvazione Piano regionale prevenzione (PRP) per la realizzazione del Piano nazionale prevenzione (PNP)2014/2018
16. Delibera della Giunta Regionale n. 760 del 14/05/2015. Prevenzione e diagnosi precoce dei tumori: prime indicazioni di riordino dei programmi di screening regionali ai sensi del D. Lgs. 29.4.1998, n. 124 e delle prestazioni specialistiche e di diagnostica strumentale e di laboratorio erogate ai sensi dell'art. 85, comma 4, della legge 23.12.2000, n. 388
17. Sistema Epidemiologico Regionale (SER), Regione Veneto. La mortalità nella Regione del Veneto – Anno 2013. Accessibile al sito http://www.ser-veneto.it/
18. http://www.regione.veneto.it/web/sanita/passi
19. Crocetti E, Manneschi G, Visioli CB, Zappa M. Risk of invasive cervical cancer and cervical intraepithelial neoplasia grade III in central Italy by area of birth. J Med Screen. 2010; 17(2): 87-90
20. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro AR, Gillio-Tos A, Minucci D, Naldoni C, Rizzolo R, Schincaglia P, Volante R, Zappa M, Zorzi M, Cuzick J, Segnan N and the New Technologies for Cervical Cancer screening (NTCC) Working Group. Results at recruitment from a randomised controlled trial comparing Human Papillomavirus testing alone to conventional cytology as the primary cervical cancer screening test. JNCI 2008; 100:492-501
21. Zorzi M, Del Mistro A, Farruggio A, de' Bartolomeis L, Frayle-Salamanca H, Baboci L, Bertazzo A, Cocco P, Fedato C, Gennaro M, Marchi N, Penon M, Cogo C, Ferro A. Use of a high-risk human papillomavirus DNA test as the primary test in a cervical cancer screening programme: a population-based cohort study. BJOG 2013;1260-8.
22. Del Mistro A, Frayle H, Ferro A, Callegaro S, Del Sole A, Stomeo A, Cirillo E, Fedato C, Pagni S, Barzon L, Zorzi M; on behalf of the Veneto HPV-screening Working Group. Cervical cancer screening by high risk HPV testing in routine practice: results at one year recall of high risk HPV-positive and cytology-negative women. J Med Screen. 2014 Jan 31
23. Health Technology Assessment (HTA) Report. Ricerca del DNA di papilloma virus umano (HPV) come test primario per lo screening dei precursori del cancro del collo uterino. Epidemiologia & prevenzione, 2012 maggio/agosto;36(3/4 Suppl 1):
24. Delibera della Giunta Regionale n. 1139 del 01/09/2015. Prevenzione e diagnosi precoce dei tumori: introduzione di una tariffa per il test del DNA per i tipi ad alto rischio di Virus Papillomavirus (HPV) nell'ambito dei programmi organizzati di screening cervicale, ai fini di compensazione tra Aziende Ulss
25. Bouvard V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, et al.A review of human carcinogens

– Part B: biological agents. Lancet Oncol 2009; 10:321-2
26. Meijer CJ, Berkhof J, Castle PE, Hesselink AT, Franco EL, Ronco G, et al.; Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. Int J Cancer.2009; 124:516-520
27. Zorzi Manuel, Fedato Chiara, Grazzini G, Sassoli De' Bianchi P, Naldoni C, Pendenza M, Sassatelli R, Senore C, Visioli CB, Zappa M. Screening for colorectal cancer in Italy, 2010 survey. Epidemiologia & prevenzione, 2012 Nov;36(6 Suppl 1):55-77
28. Ronco G, Giubilato P, Naldoni C, Zorzi Manuel, Anghinoni E, Scalisi A, Dalla Palma P, Zanier L, Barca A, Angeloni C, Gaimo MD, Maglietta R, Mancini E, Pizzuti R, Iossa A, Segnan N, Zappa M. Extension of organised cervical cancer screening programmes in Italy and their process indicators, 2010 activity. Epidemiologia & prevenzione 2012; 36(6): 39-54.
29. Giordano L, Giorgi D, Frigerio A, Bravetti P, Paci E, Petrella M, Ponti A, de' Bianchi PS; Gruppo Italiano per lo Screening Mammografico. Indicatori e standard per la valutazione di processo dei programmi di screening del cancro della mammella. Epidemiol Prev. 2006 Mar-Apr;30(2 Suppl 1):5-9, 11-47.
30. I programmi di screening in Italia 2014, a cura dell'Osservatorio Nazionale Screening. Zadig Editore, Gennaio 2015, 14.